

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри нанофізики конденсованих середовищ

проф. Валерій Антонович Скришевський

Протокол № _____ засідання кафедри

від "____" _____ 20____ р.

**ПОКРАЩЕННЯ СЕЛЕКТИВНОСТІ БІОСЕНСОРІВ НА
МДН-ТРАНЗИСТОРАХ ДЛЯ НИЗЬКИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ
АНАЛІТУ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студента спеціальності 105

Прикладна фізика та наноматеріали

ОП "Високі технології. Прикладна фізика та наноматеріали"

Коровіна Георгія Олександровича

Науковий керівник від кафедри

професор кафедри нанофізики

конденсованих середовищ

д. ф.-м.н. Скришевський Валерій Антонович

Робота виконана у відділі синергетики

Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України

під керівництвом д.ф.-м.н. **Відібиди О.К.**

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Коровін Г. О. Покращення селективності біосенсорів на МНД-транзисторах для низьких концентрацій аналіту

Кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 105 Привладна фізика та наноматеріали, освітня програма «Високі технології (Прикладна фізика та наноматеріали)». — Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Навчально-науковий інститут високих технологій, кафедра нанофізики конденсованих середовищ. — Київ — 2024.

Науковий керівник: д.ф.-м.н. г.н.с. Відібіда Олександр Костянтинович, Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова

Куратор від кафедри: д.ф.-м.н., проф. Скришевський Валерій Антонович, зав. каф. нанофізики конденсованих середовищ.

Ключові слова: біосенсор, ольфакторна система, стохастичне покращення селективності, МДН-транзистори

Біосенсори зазвичай детектують молекули аналіту завдяки високоселективній взаємодії з молекулою-рецептором, тож для розпізнавання декількох молекул використовують чіпи з окремими високоселективними рецепторами. Ми пропонуємо використати механізм стохастичного покращення селективності за аналогією з ольфакторною системою живих організмів: сенсор з однією селективною молекулою може розрізняти близькі аналіти через нелінійний і стохастичний відгук сенсора на адсорбцію молекул аналіту. Найбільше покращення селективності порівняно з традиційними сенсорами спостерігається для найменш селективних аналітів, і воно пропорційне до порогу активації сенсора.

SUMMARY

Korovin H. Selectivity improvement of MOSFET-based biosensors for low analyte concentrations

Masters qualification work in specialty 105 Applied Physics and Nanomaterials, educational program «Higher Technologies (Applied Physics and Nanomaterials)». — Taras Shevchenko National University of Kyiv, Institute for High Technologies, Nanophysics of Condensed Matter Department. — Kyiv — 2024.

Research supervisor: Dr Sc, Prof. Olexandr Vidybida, Bogoliubov Institute for Theoretical Physics

Curator from the department: Dr Sc, Prof. Valerii Skryshevskiy, Professor of Nanophysics of Condensed Matter Department.

Key words: biosensor, olfactory system, stochastic selectivity gain, MOSFET

Biosensors usually detect analyte molecules due to a highly selective interaction with a receptor molecule, hence chips with separate highly selective receptors are used to recognize several molecules. We propose to use the mechanism of stochastic selectivity gain by analogy with the olfactory system of living organisms: a sensor with one selective molecule can distinguish close analytes due to the nonlinear and stochastic response of the sensor to the adsorption of analyte molecules. The greatest gain in selectivity compared to conventional sensors is observed for the least selective analytes and is proportional to the activation threshold of the sensor.

Зміст

Вступ	3
1 Як використати систему нюху живих організмів для покращення біосенсорів?	5
1.1 Біосенсори в медицині	5
1.2 Ольфакція в живих організмах	9
1.3 Стохастичний механізм покращення селективності	13
1.4 Біосенсори на основі МДН-транзисторів	19
1.4.1 Принцип роботи МДН-транзисторів	21
1.4.2 Електронний ніс на основі МДН-транзисторів	27
2 Аналіз стохастичного покращення селективності сенсора на основі МДН-транзистора	30
2.1 Зміна заряду	31
2.2 Зміна ємності	34
2.3 Оцінка величини струму	36
2.4 Стохастичне покращення селективності сенсора	38
Висновок	42
А Біноміальний розподіл	44
Б Селективність рецепторного нейрона до двох схожих запахів	47
В Код на Python для розрахунку $g(p)$	52
Література	56

Вступ

Біосенсори – це компактні пристрої для детектування наявності та визначення концентрації речовин у медицині, харчовій промисловості, моніторингу навколишнього середовища та інших галузях. Для детектування речовин у біосенсорах зазвичай використовують високочутливі рецептори – молекули, з якими селективно зв'язується речовина-аналіт. Загальна схема сенсорів "одна речовина – один рецептор" популярна, оскільки модифікуючи рецептор, можна точно детектувати різні бажані речовини, суттєво не змінюючи електронний чи оптичний пристрій сенсора. Детальніше про звичайні біосенсори йтиметься у Розділі 1.1.

Однак як бути, якщо треба детектувати різновиди однієї речовини (накшталт різних штамів віруса) або речовини, з якими раніше не зустрічалися? Система нюху живих організмів може точно розрізняти тисячі різних запахів не завдяки високоспеціфічній взаємодії між молекулою запаху і рецептором – радше, навпаки, нюхові рецептори є генералістами, тобто здатні реагувати на багато схожих молекул з різною інтенсивністю. Комбінаторний відгук багатьох ольфакторних нейронів формує уявлення про запах, і це дає системі нюху гнучкість і здатність розрізняти "відтінки" запахів. Детальніше про систему нюху в Розділі 1.2.

Метою цієї роботи є показати можливість використання сенсорів з рецепторами-генералістами, які б могли з достатньою точністю розрізняти близькі за будовою речовини. Селективність таких систем може забезпечуватися продуманим використанням флуктуацій. Наведемо грубу аналогію: двох людей зі схожим голосом все ж можна розрізнити у шумній кімнаті, чуючи уривки їхніх розмов та сприймаючи найвиразніші інтонації їхнього голосу. Детальніше про механізм стохастичного покращення селективності йтиметься у Розділі 1.3.

Ми пропонуємо використовувати польовий транзистор у якості електронної частини сенсора, оскільки він має поріг активації – так само, як і рецепторні нейрони. Флуктуації, які зможуть "перестрибнути" поріг активації, зумовляють селективність відгуку сенсора на дві близькі речовини. Детальніше про польові транзистори, а також про системи електрон-

ного носу на їхній основі у Розділі 1.4. Аналіз доцільності використання сенсорів на польових транзисторах, де використовується механізм стохастичного покращення селективності, проведено у Розділі 2.

1 Як використати систему нюху живих організмів для покращення біосенсорів?

1.1 Біосенсори в медицині

Розвиток і доступність медичної діагностики у багатьох аспектах забезпечується вдосконаленням біосенсорів. Вони дозволяють точно, малоінвазивно і часто в режимі реального часу детектувати концентрацію хімічних сполук у фізіологічних рідинах (крові, сечі, поті, слизу, сльозах тощо) [1][2]. Типові приклади біосенсорів – сенсор глюкози у крові для хворих на цукровий діабет і тест на вагітність, який реагує на гормон хоріонічний гонадотропін у сечі [3][4]. Хоча конструкція цих тестів суттєво відрізняється, загальний принцип їхньої дії однаковий: молекули аналіту високоспецифічно зв'язуються із біорецептором (глюкоза з ензимом глюкозооксидазою, а хоріонічний гонадотропін з відповідним антитілом), це сприяє утворенню сигналу (електричний заряд для глюкози; зміна кольору золотих наночастинок у тесті на вагітність), який можна кількісно чи якісно аналізувати (за допомогою електрода чи на око).

За IUPAC, біосенсор – це “прилад, який використовує специфічні біохімічні реакції, опосередковані ізольованими ферментами, імуносистемами, тканинами, органелами або цілими клітинами, для виявлення хімічних сполук, як правило, за допомогою електричних, теплових або оптичних сигналів” [5]. Біосенсори складаються з двох основних частин: біорецептора, який зв'язується з молекулами аналіту, та перетворювача (трансдюсера), який під час події біорозпізнавання генерує вимірюваний сигнал, чия інтенсивність часто пропорційна концентрації аналіту (Рис. 1.1). [6][7]. У якості біорецептора виступають перелічені в означенні біологічні компоненти: ензими, антитіла, аптамери, цілі клітини й наночастинок. Їх об'єднує специфічність взаємодії з конкретною молекулою аналіту. Це важливо для розрізнення структурно схожих біомолекул, які можуть зустрітися у клітині чи у фізіологічній рідині. Біорецептор потрібно іммобілізувати (закріпити) на поверхні передавача; це роблять зворотно за допомогою нековалентних взаємодій

або незворотно за допомогою хімічних зв'язків.

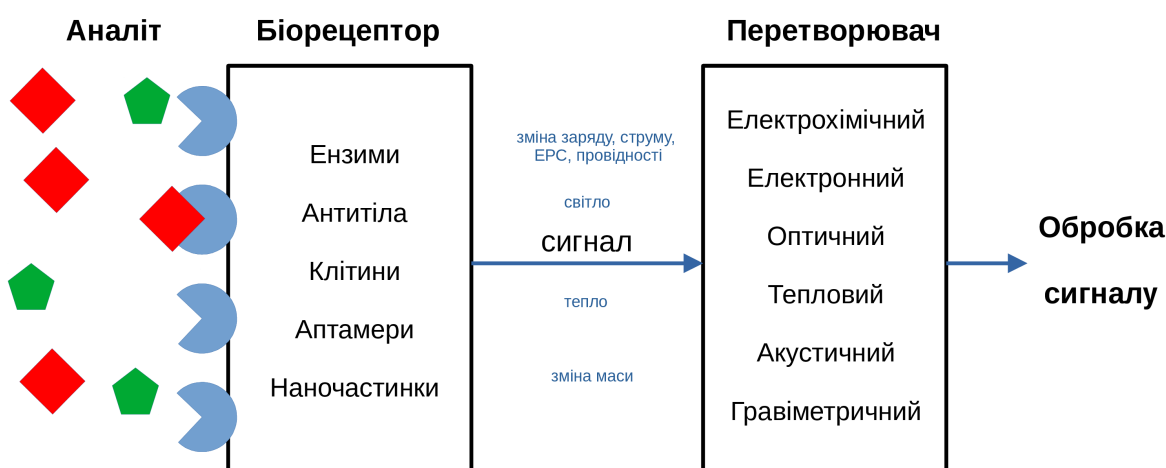


Рис. 1.1. Біосенсори складаються з двох частин: біорецептора, який специфічно реагує на молекули аналіту, та перетворювача, який перетворює хімічну дію біорецептора на сигнал, що можна аналізувати.

Передавачі за способом дії найчастіше поділяють на електрохімічні, оптичні, теплові, електронні, акустичні та гравіметричні [8]. Електрохімічні сенсори найбільш розповсюджені; їх у свою чергу поділяють на амперометричні, потенціометричні, кондуктометричні, імпедиметричні, вольтамметричні за величиною, вимірюваною сенсором [9]. Оптичні сенсори можуть працювати на основі явищ флуоресценції, хемолумінесценції, поверхневого плазмонного резонансу, повного внутрішнього відбиття, інтерферометрії. Термічні сенсори вимірюють кількість теплоти, поглинуту чи виділену під час хімічної реакції. Гравіметричні сенсори точно визначають масу речовини, іммобілізованої на поверхні кристалу, вимірюючи зсув його власної частоти коливань. Акустичні сенсори працюють подібним чином: речовина, фіксована на поверхні п'єзоелектрика, змінює його власну частоту коливань і, відповідно, поглинання кристалом звукової хвилі. У наступних розділах ми детальніше зупинимося на електронних сенсорах, які являють собою видозміну польового транзистора.

Типові характеристики біосенсора: селективність, чутливість, повторюваність, стабільність та лінійність [7]. Сенсор має працювати стабільно за потрібних умов експлуатації і видавати передбачувані, повторювані результати. Лінійність – це часто бажана, але не обов'язкова характеристика:

зручно, коли сигнал з перетворювача пропорційний концентрації аналіту. Сенситивність заточена на покращення межі детектування сенсора: це важливо для визначення ультра-низьких концентрацій молекул. Наприклад, для діагностики раку простати потрібне визначення простат-специфічного антигену, що має концентрацію у крові порядку нг/мл [10]; а для визначення циркулюючих ракових клітин необхідна чутливість у 1 клітина/мл [11]. У більшості сенсорів висока чутливість забезпечується високою афінністю біорецептора до молекули аналіту. Наприклад, пари антитіло-антиген мають константи дисоціації $10^{-8} - 10^{-12}$ М, тож очікувані межі детектування сенсорів, де використовуються антитіла у якості біорецепторів, є наномольними або фемтомольними [11]. Щоб практично досягнути такої чутливості, використовують різні схеми посилення сигналу і розробляють більш ефективні перетворювачі.

Біосенсори можна об'єднувати у масиви. Це задовольняє дві мети: посилити слабкий сигнал від одного біосенсора, об'єднуючи декілька однакових сенсорів [12] [13]; та можливість розрізняти декілька сполук, об'єднуючи декілька сенсорів, що працюють за однаковим принципом, але функціоналізовані різними біорецепторами [14] [15] [16]. Масиви сенсорів лежать в основі електронного носу – приладу, що може розрізняти багато молекул, одночасно присутніх в аналіті [17]. Ефективність електронного носу у великій мірі забезпечується обробкою даних із застосуванням машинного навчання та нейронних мереж. Деякі масиви сенсорів використовують комбінаторний принцип розпізнавання сполук, про який ітиметься детальніше у наступному розділі.

Можна інтегрувати ідндивідуальні біосенсори чи масиви у портативні пристрої, які можна носити або імплантувати [18]. Датчики, які носять, можна інтегрувати з розумними годинниками, браслетами та окулярами для моніторингу концентрації глюкози у крові чи поті та контрації метаболітів ліків. Імплантовані датчики дозволяють точно вимірювати рівень глюкози у крові, рівень нейромедіаторів для вимірювання активності мозку, кількість частинок вірусів чи інших біомаркерів.

Переважає більшість сенсорів працюють за принципом “один сенсор - одна речовина”. Цей принцип є перевагою для медичної діагностики:

якщо б сенсор реагував на декілька речовин, які одночасно присутні чи потенційно можуть зустрічатися в аналіті, значно б ускладнилася інтерпретація результатів і суттєво б погіршилася точність вимірювань. Однак через міцне і специфічне зв'язування аналіту з біорецептором, біосенсори мають ряд недоліків: більшість біосенсорів однократного застосування [19] (Рис. 1.2), застосування біосенсорів не можливе у неперервному режимі [20], а використання одного сенсора для ідентифікації декількох молекул суттєво обмежене.



Рис. 1.2. Більшість медично застосовних сенсорів одноразового використання: А. глюкометр з паперовими полосками (взято з [21]), Б. COVID-19 сенсор (взято з [22]), В. імунохімічний мульти-сенсор з тест-полосками (взято з [23]).

Натомість, як побачимо у наступному пункті, природні сенсори, наприкладі системи нюху, використовують інший принцип для точного розпізнавання великої кількості аналітів і їх сумішей одним приладом – системою нюху. Живі організми потребують неперервного моніторингу навколишнього середовища для виживання. Крім того, вони мають пристосовуватися до незнайомих раніше запахів. Тож нюхові рецептори реагують на запахи не так високоспецифічно, але селективність до різних запахів залишається високою за рахунок її підвищення при здійсненні послідовних етапів обробки первинних сенсорних сигналів і за рахунок колективних механізмів.

1.2 Ольфакція в живих організмах

Відчуття запаху, тобто відгук організму на леткі хімічні сполуки, можна зустріти в усіх формах життя: від бактерій до хребетних тварин [24][25][26][27]. Система нюху є найбільш древньою сенсорною системою (поряд з системою відчуття дотику), через це у всіх біологічних видів вона має один принцип дії і структуру. Найдовершеніша система нюху у тварин: її можна розглядати як ієрархію (Таблиця 1.1), де на кожній наступній ланці покращується селективність і чутливість [28].

Таблиця 1.1

Ієрархічна будова системи нюху

Складова частина	Міра відгуку
рецепторний білок ↓	частка зайнятих рецепторів
рецепторний нейрон ↓	середня частота спайків
проекційний нейрон ↓	середня частота спайків
нюхова кора	активність у локальних нейронних ланцюгах

На молекули запахів реагують рецепторні білки – великі трансмембранні білки з подібною будовою [29]. У ссавців виділено близько 1000 генів, що кодують рецепторні білки [30], однак у багатьох біологічних видів суттєва частина генів не експресується: наприклад, у людини лише 350 з цих генів кодує робочі білки [31]. Вважають, що рецептори можуть зв'язуватися з багатьма молекулами запаху (але з різними афінностями до різних молекул) за рахунок взаємодій щільного контакту, що підтверджують нещодавні експерименти [32]. У комах, взаємодія молекули запаху з рецептором відкриває іонний канал в мембрані нейрона, що призводить до її деполіризації [33]. Натомість у хребетних тварин, під час взаємодії молекули запаху з рецептором виникає складний каскад білкових взаємодій у нюховому нейроні, що призводить до відкриття одразу декількох іонних каналів [34]. На кожному нюховому нейроні розташовано близько 2,5 млн рецептор-

них білків [35], проте один нейрон дорослого організму має лише один вид рецепторних білків [36] [37] [38].

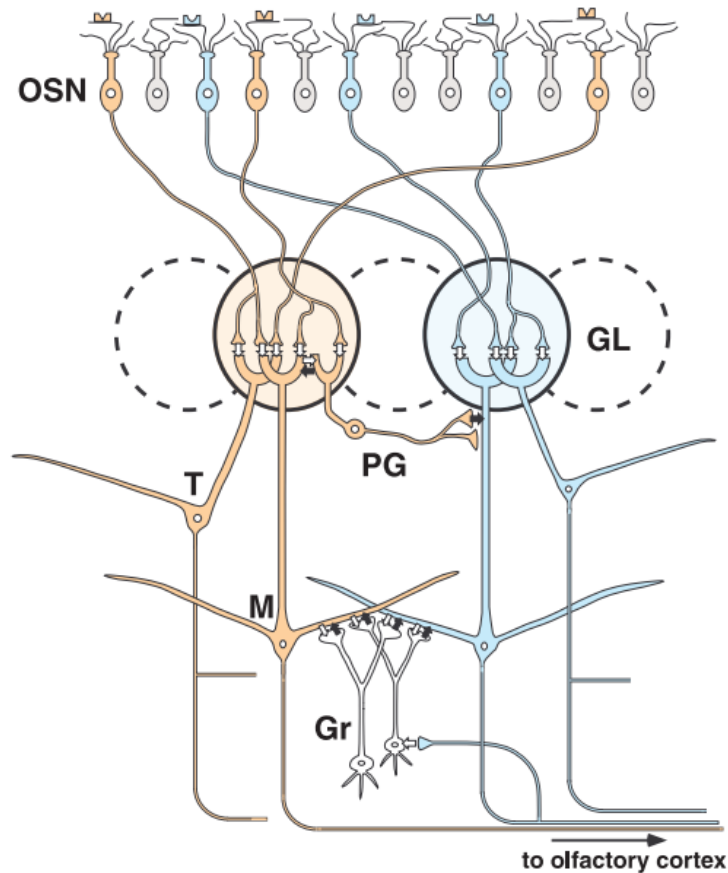


Рис. 1.3. Будова нюхових ланцюгів. Сигнал від рецепторних білків на поверхні рецепторних нейронів (OSN), що зв'язуються з молекулами запаху, передається до проєкційних нейронів – мітральних (M) і пучкових (T) клітин – у гломерулі (GL). Інтернейрони – гранулярні клітини (Gr, PG) – можуть інгібувати дію проєкційних нейронів. Сигнал від проєкційних нейронів передається далі в нюхову кору (olfactory cortex). Взято з [39]

Аксони нюхових нейронів з одним типом білків з'єднуються у 2-3 гломерули (з близько 40 у мушки-дрозофіли [40] до близько 3700 у людини [41]), в яких також містяться апікальні дендрити від 10–50 проєкційних нейронів, мітральних та пучкових клітин [42]. Крім єдиного апікального дендрита, проєкційні нейрони мають ще декілька латеральних малорозгалужених дендритів, які утворюють дендро-дендритні синапси з інтернейронами (зазвичай із гранулярними клітинами) [41]. Ці розгалужені зв'язки дозволяють одному проєкційному нейрону вибірково пригнічувати активність

іншого; таку активність називають латеральним інгібуванням [43] [44]. Вважається, що латеральне інгібування покращує селективність проміжних нейронів до близьких запахів [45], й експерименти доводять це [46] [47].

Далі аксони мітральних та пучкових клітин передають інформацію про запах до різноманітних вищих відділів мозку, включаючи передню нюхову (грушоподібну) частку [48]. Вважається, що вона бере участь у кодуванні ідентифікації запаху та служить місцем для спричинених навчанням змін у нюху [49]. Інформація про запах, закодована сукупностями клітин передньої нюхової частки, потім передається до різноманітних нюхових областей, а далі проектується до вищих, несенсорних областей мозку, таких як орбітофронтальна кора [50]. Схему передачі сигналу від рецепторних нейронів до вищих зон мозку проілюстровано на Рис. 1.3.

Складна ієрархічна організація системи нюху дозволяє точно розпізнавати величезну кількість запахів. Така універсальність досягається за рахунок комбінаторного кодування запахів. Відомо, що більшість рецепторних білків сприймають не один запах, а цілий спектр запахів [51], тобто білок одного рецепторного нейрона може зв'язуватися з різними молекулами запахів з різними імовірностями зв'язування. В експериментах можна виміряти відгук рецепторних нейронів на різні молекули – сформувані профілі відгуків на запахи (Рис. 1.4) [52]. Усі нейрони, чії білки реагують на запах, деполяризуються, тож відчуття кожного запаху є унікальною комбінацією відгуків від декількох нейронів [53]. Селективність до близьких запахів визначається головним чином різноманітністю комбінацій активних рецепторних нейронів, однак на кожній подальшій ієрархічній ланці системи нюху селективність покращується. На вищих рівнях сприйняття, увага може звужувати і “концентрувати” поле запахів, що сприяє підвищеній чутливості до близьких запахів [54]. Крім того, селективність покращується за рахунок управління потоками повітря в носі: від активного нюхання [55] до рухів війок епітелію слизової [56].

Для проєкційних нейронів, селективність покращується порівняно з рецепторними нейронами [58], і для високих концентрацій молекул запахів це пояснюється латеральним інгібуванням [59]. Подібний механізм інгібування

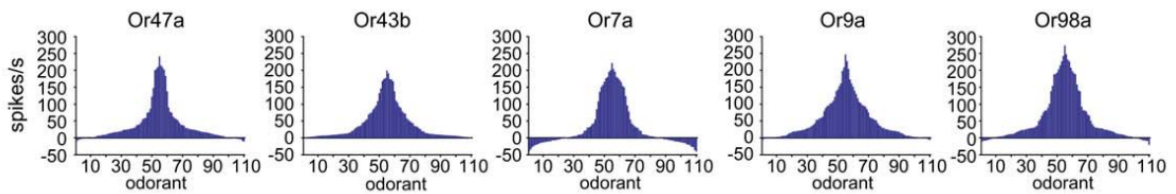


Рис. 1.4. Профілі запахів для п'яти нюхових рецепторів. 110 запахів відображаються вздовж осі x відповідно до сили відгуку, який вони викликають у кожного рецептора. Запахи, які викликають найсильнішу реакцію, розташовані поблизу центру розподілу; ті, які викликають найслабші реакції, розміщені біля країв. Таким чином, порядок одорантів різний для різних рецепторів. Негативні значення вказують на гальмівні відгуки. Взято з [57]

знайдено і для кортикальних нейронів у спинно-задній частині передньої грушоподібної кори [60]. Експериментально виявлено, що за доволі високих концентрацій запахів відгук проєкційних і кортикальних нейронів перестає залежати від концентрації запаху завдяки інгібуванню в рекурентних ланцюгах проєкційних нейронів [61]. Інгібування необхідне, щоб мозок міг ідентифікувати запахи однаково для низьких і високих концентрацій одорантів: оскільки рецепторні нейрони реагують на декілька різних молекул, за підвищення концентрації запаху більше нейронів будуть активовані [62], і комбінаторний код запаху може змінитися [63]. Моделювання показує, що доволі сильно (на 40%) корельовані сигнали від рецепторних нейронів [62] стають суттєво менш корельованими у проєкційних нейронах завдяки латеральному інгібуванню, що сприяє підвищенню селективності [64]. Коли ж концентрація запаху дуже висока (на три порядки вища за поріг детектування), починає діяти додатковий механізм інгібування – деполяризаційна блокада, що виникає через інактивізацію калієвий каналів рецепторних нейронів [65].

Водночас, для низьких концентрацій, латеральне інгібування, схоже, не працює: для низьких концентрацій запахів спостерігалася відсутність гальмування у нюховій цибуліні [66] [67]. Для живих організмів необхідний еволюційний механізм покращення селективності до близьких запахів для їхніх низьких концентрацій, оскільки треба точно визначати запахи на ве-

ликій відстані, у русі чи давно залишені запахи. Експерименти з генномодифікованими мишами показують, що за низьких концентрацій, незважаючи на відсутність латерального гальмування, селективність проєкційних нейронів може бути в сотні разів вища за селективність рецепторних нейронів [68]. Психофічні експерименти показують, що хоча поріг чутливості до деяких запахів може бути надзвичайно низьким [69], люди можуть розпізнавати близькі запахи навіть у підпорогових концентраціях [70]. Така чутливість може полягати в активності вищих зон мозку, які формують концепцію запаху: якщо суміш запахів відповідає якомусь добре відомому предмету, то чутливість до компонентів суміші значно посилюється [71].

1.3 Стохастичний механізм покращення селективності

Для пояснення покращення селективності нижчих ланок нюхової системи для низьких концентрацій запаху було запропоновано альтернативний механізм, що спирається на імовірнісний відгук нейронів на послідовності вхідних сигналів [72]. Вважають, що цей механізм працює одразу для двох щаблів ієрархії в Таблиці 1.1: селективність рецепторних нейронів покращується порівняно з селективністю рецепторних білків через флуктуації відсотку зайнятих рецепторів [35], а селективність проєкційних нейронів краща за селективність рецепторних нейронів через стохастичне подолання порогу збудження проєкційного нейрона [73]. Тут ми детальніше опишемо модель для покращення селективності рецепторних нейронів порівняно з рецепторними білками.

Молекули запаху постійно зв'язуються і відділяються від рецепторного білку на рецепторному нейроні – це стохастичний процес. Імовірність зв'язування $p = n/N$ – це середня частка числа зв'язаних рецепторних білків n від їхньої загальної кількості N . Далі приведемо виведення залежності імовірності зв'язування від концентрації запаху й афінності рецептора до запаху з [77].

Процес зв'язування запаху і рецептора можна описати наступною реа-

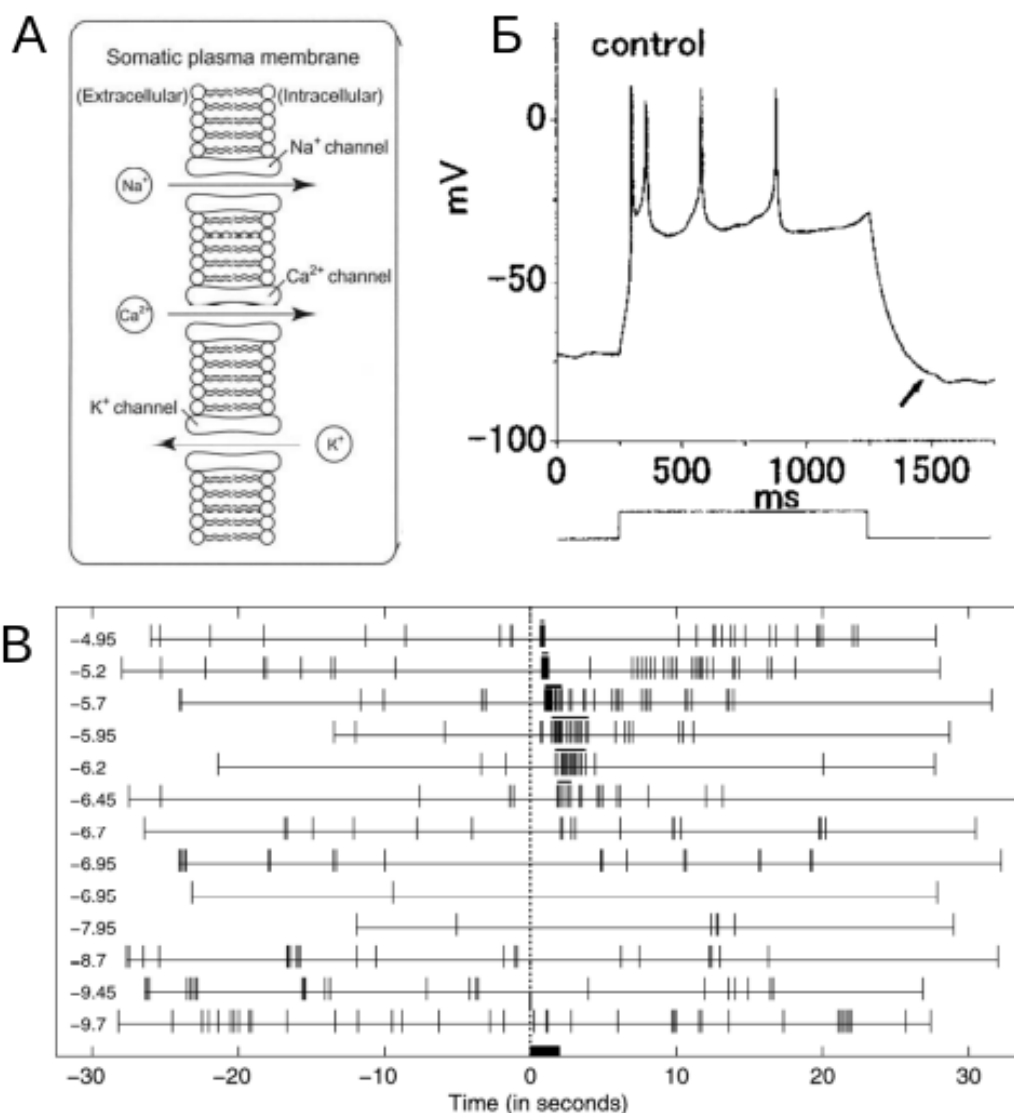
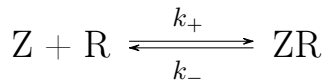


Рис. 1.5. А. Схема транспорту іонів через канали у мембрані нейрона. Взято з [74]. Б. Відгук ізольованого ольфакторного рецепторного нейрона на запах – це послідовність потенціалів дії (спайків) з близькою частотою. Взято з [75]. В. Приклади спонтанної та викликані активності ольфакторних рецепторних нейронів. Кожна горизонтальна лінія показує цуг спайків тривалістю близько 1 хв, спайки показано вертикальними рисками. Пунктирна вертикальна пряма показує момент стимуляції запахом (анізолом) концентрацією 10^{-C} (C відкладено зліва перед цугами), що триває 2 с (жирна горизонтальна риска внизу). Взято з [76]

кцією:



Тут R – рецепторна молекула, Z – молекула запаху, ZR – зв’язаний рецептор, k_+ і k_- – це константи прямої та зворотної реакцій (асоціації і дисоціації) відповідно. Концентрація Z підтримується сталою навколо рецепторів. Зміна в часі концентрації зв’язаних рецепторів описується емпіричним законом діючих мас:

$$\frac{d[ZR]}{dt} = k_+[Z][R] - k_-[ZR] \quad (1.1)$$

Сумарна концентрація вільних і зв’язаних рецепторів є сталою: $[R] + [ZR] = c$, тож отримуємо замкнене рівняння для $[ZR]$:

$$\frac{d[ZR]}{dt} = -(k_+[Z] + k_-)[ZR] + k_+[Z]c \quad (1.2)$$

Розв’язком такого рівняння у рівновазі ($t \rightarrow \infty$) буде

$$[ZR] = c \frac{k_+[Z]}{k_+[Z] + k_-} \quad (1.3)$$

Оскільки $[ZR] = \frac{n}{V}$, $c = \frac{N}{V}$, де V – об’єм системи, а імовірність зв’язування $p = n/N$, то, ввівши позначення константи дисоціації $K_d = \frac{k_-}{k_+}$, отримаємо вираз імовірності зв’язування через концентрацію запаху та константи дисоціації:

$$p = \frac{1}{1 + K_d/[Z]} \quad (1.4)$$

Бачимо, що p залежить від афінності запаху до рецептора, а також від концентрації запаху. Афінність характеризується константою дисоціації.

У комах нюхові рецептори – це одразу й неселективні іонні канали, що пропускають іони натрію, калію і кальцію всередину клітини [78] [79]. Внаслідок невеликої деполяризації мембрани нейрона, відкриваються потенціал-керовані натрієві й кальцієві канали (Рис. 1.5 А) і відбувається подальша деполяризація аксона, через що в аксоні генерується потенціал дії (спайк) [74]. Далі відкриваються потенціал-керовані і кальцій-керовані калієві канали, і зворотний потік іонів калію призводить до реполяризації нейрона – повернення у початковий стан (Рис. 1.5 А) [74]. Тепер нейрон

готовий генерувати новий спайк, і процес повторюється – типовий відгук ольфакторного нейрона на запах виглядає як послідовність імпульсів з приблизно однаковою частотою (Рис. 1.5 Б) [75]. Лише послідовність спайків є значущим відгуком на приєднання молекул запаху, оскільки через шуми рецепторні нейрони можуть генерувати одиночні спайки навіть за відсутності запаху (Рис. 1.5 В) [76].

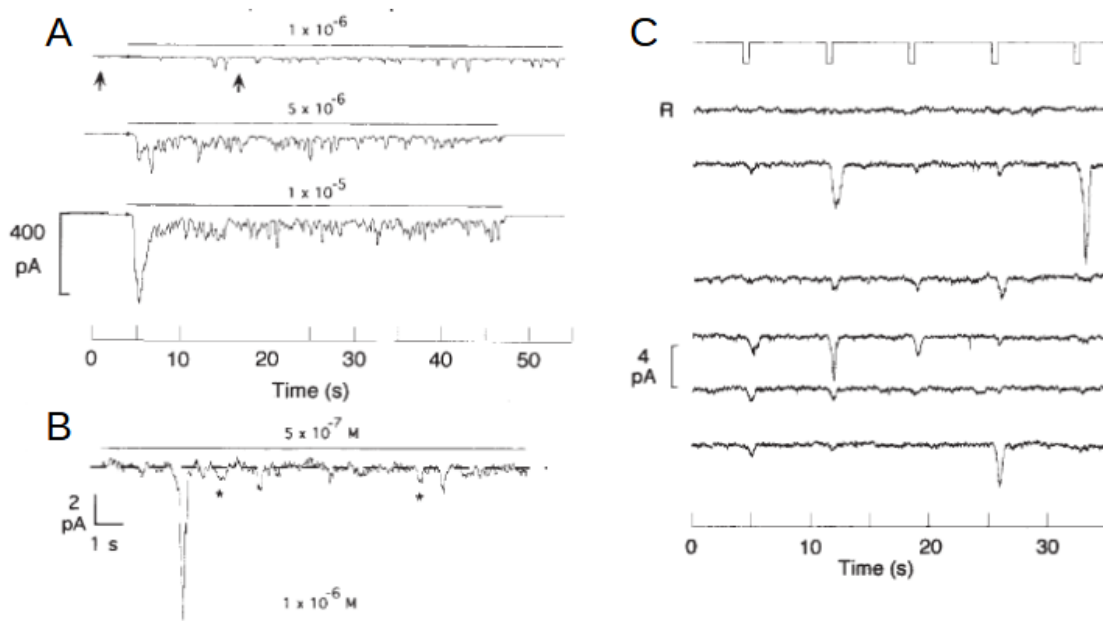


Рис. 1.6. Порційна природа відгуку нейронів на запахи. А. Відгук ізольованого ольфакторного нейрона на зростаючу концентрацію сінеолу. Числа над кривими показують концентрацію одоранту. В. Флуктуації показують одиночні події зв'язування та дисоціації молекули одоранту з рецепторним нейроном. С. Відгук нейрона на повторювані збудження короткими пульсами запаху тривалістю 500 мс концентрацією 10^{-5} М. Сигнал R показує активність нейрона у розчині Рингера, без дії одоранту. Взято з [80]

Відгук нейрона на запахи є квантовим (порційним): Рис. 1.6 демонструє експериментальні сигнали відгуку рецепторного нейрона на короткі сигнали від одоранта і показує, що флуктуації відгуку нейрона можна співвіднести з процесами асоціації та дисоціації молекул одоранту на поверхню рецепторного нейрона.

У моделі рецепторний нейрон можна вважати нелінійним перетворювачем, який продукує вихідний сигнал (спайки з постійною частотою),

тільки якщо інтенсивність вхідних сигналів (кількість зв'язаних рецепторних білків) перевищує поріг – N_0 зв'язаних з молекулами запаху білків. Активація рецепторного нейрона – це випадковий процес, імовірність якого P залежить від трьох величин: частки зв'язаних рецепторних білків (тобто імовірності зв'язування p), загальної кількості рецепторних білків N та порогового значення N_0 . Рис. 1.7 узагальнює модель роботи нейрона. Спершу молекули запаху зв'язуються з рецепторами (на лівому графіку зображені флуктуації кількості зв'язаних рецепторів), а нейрон активується тільки якщо кількість зв'язаних білків перевищує порогове значення (горизонтальна пряма на лівому графіку). Середній графік показує часові проміжки, в яких будуть спостерігатися спайки; відношення сумарного часу, коли можуть реєструватися спайки, до загального часу спостереження ілюструє імовірність активації нейрона.

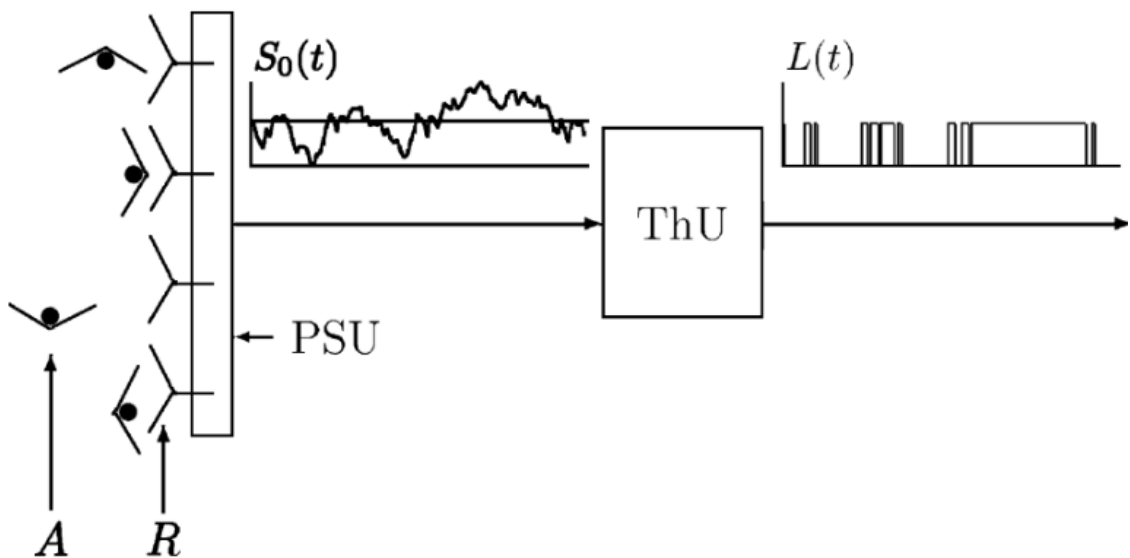


Рис. 1.7. Схема роботи ольфакторного рецепторного нейрона. Ліва частина ілюструє імовірнісне з'єднання молекул запаху (A) з рецепторними білками (R). Кількість зайнятих рецепторів у кожний момент часу показано на графіку $S_0(t)$. Нейрон буде активуватися тільки якщо кількість зайнятих рецепторів перевищить поріг (горизонтальна пряма на $S_0(t)$). Після "порогового фільтру" (ThU) вихідний сигнал нейрона – це спайки протягом проміжків часу на графіку $L(t)$. Взято з [72]

Імовірність активації нейрона $P(N, N_0, p)$ розраховують як функцію розподілу імовірності для біноміального розподілу (формула 9 у [35]). Для

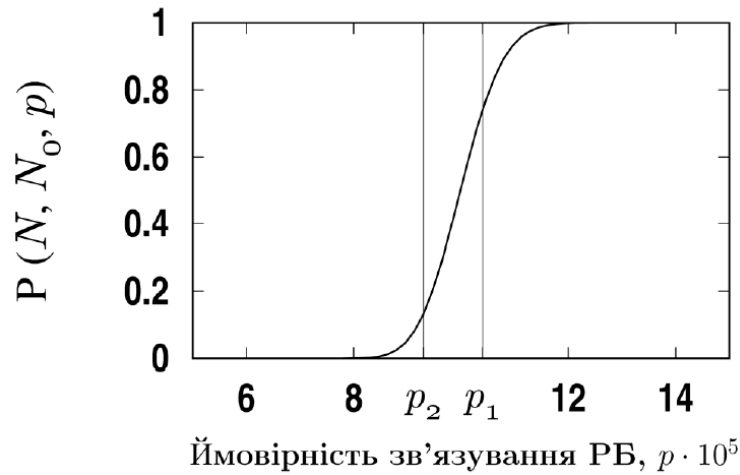


Рис. 1.8. Залежність імовірності активації рецепторного нейрона $P(N, N_0, p)$ від імовірності зв'язування рецепторних білків p , для загальної кількості рецепторних білків $N = 2500000$ і порогового значення $N_0 = 250$. Взято з [35]

фіксованих значень N і N_0 (тобто для певної групи нейронів), $P(N, N_0, p)$ має вигляд сигмоїди відносно імовірності зв'язування p (Рис. 1.8). Якби нас цікавила реакція нейрона на один вид запаху, то можна було б наближено вважати функцію $P(N, N_0, p)$ сходинкою (зі значеннями 0 або 1) з оптимальним пороговим значенням $p_0 \approx N_0/N$ (коли середня кількість зв'язаних білків n рівна пороговому значенню N_0): якщо молекула запаху зв'язується з рецепторним білком краще за поріг ($p > p_0$), то нейрон майже напевне згенерує сигнал ($P \approx 1$), а якщо ж $p < p_0$, то нейрон майже напевне залишиться неактивованим ($P \approx 0$).

Однак для проблеми селективності саме проміжок стрімкого зростання $P(N, N_0, p)$ є найважливішим! Візьмемо дві речовини з близькими значеннями імовірності зв'язування рецепторного білка p_1 і p_2 . Якщо обидві речовини потраплять у проміжок значень p , для яких $P \approx 1$ або $P \approx 0$ (крайня ліва чи права ділянки графіка на Рис. 1.8), то реакція нейрона на обидві речовини буде однаковою. Якщо ж p_1 і p_2 лежать у проміжку стрімкого зростання (Рис. 1.8), тобто в околі оптимальної імовірності $p_0 \approx N_0/N$, то активація нейрона першим запахом суттєво імовірніша за активацію другим запахом. Можна показати (див. Додаток Б), що якщо імовірності зв'язування відрізняються на $\frac{p_1 - p_2}{p_0} \cdot 100\% = \gamma \%$, то активація нейрона

першим запахом буде приблизно на $0.8\sqrt{N_0}\gamma$ % імовірніша за активацію другим запахом. Це, авжеж, не означає, що кожна подія з'єднання молекули першого запаху з рецептором викличе активацію нейрона, а з'єднання молекули другого запаху не викличе. За допомогою даного підходу можна розрізнити два запахи тільки статистично!

Рис. 1.9 ілюструє покращення селективності рецепторного нейрона порівняно з окремими рецепторними білками. Рис. 1.9 а) показує імовірність зв'язування рецепторного білка з 30 молекулами запаху, а Рис. 1.9 б) показує імовірність виникнення нейронних спайків – бачимо, що нейрон реагує на суттєво меншу кількість запахів, ніж його рецепторний білок. Через це, для низьких концентрацій молекул запаху, селективність рецепторного нейрона набагато вища за селективність окремого рецепторного білка, а селективність проєкційного нейрона вища за селективність окремого рецепторного нейрона. На жаль, на сьогодні немає експериментів, що б тестували описаний механізм, але є експериментальні спостереження вищої селективності при низьких концентраціях [68].

Мета даної роботи – оцінити можливість застосування описаного вище стохастичного механізму покращення селективності у штучних біосенсорах на основі МДН-транзисторів та запропонувати відповідні експерименти.

1.4 Біосенсори на основі МДН-транзисторів

Ми пропонуємо перевірити гіпотезу про покращення селективності за низьких концентрацій аналіту для біосенсорів, де перетворювачі на основі МДН-транзисторів. Як було показано вище, необхідною умовою для покращення селективності нейронів є наявність порогового значення кількості зв'язаних рецепторів, яке час від часу перевищується завдяки флуктуаціям. Тільки якщо інтенсивність сигналу (кількість зв'язаних рецепторів) вища за поріг, то нейрон активується. Ми розглядаємо МДН-транзистори, оскільки вони також мають поріг чутливості – порогову напругу U_T : якщо напруга на затворі перевищує U_T , транзистор “відкривається” (пропускає струм), якщо ж не перевищує – то тоді транзистор лишається “закритим” (максимальний струм через транзистор на декілька порядків ниж-

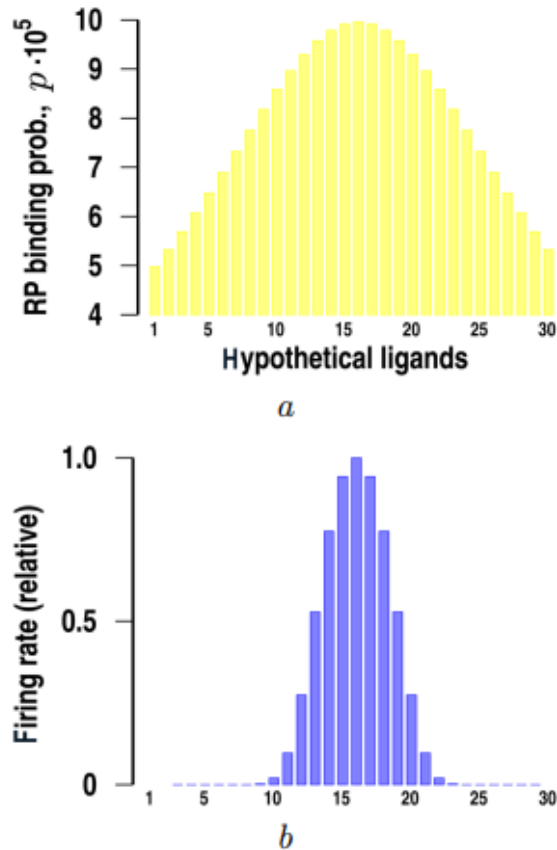


Рис. 1.9. Ілюстрація кращої селективності рецепторного нейрона, порівняно з його рецепторними білками в підпороговому режимі: а – частка зв’язаних рецепторних білків для профіля з 30 гіпотетичних запахів з різною афінністю до рецепторних білків; б – відносна частота генерації спайків рецепторного нейрона під час реакції на вказані гіпотетичні запахи. Взято з [35]

чий). Біосенсори на основі МДН-транзисторів (BioFET) працюють за таким принципом: молекули, що реагують зі специфічним біорецептором, змінюють заряд на поверхні транзистора, і через це зсувається значення порогової напруги.

Цей пункт складається з двох частин: у першій буде коротко описано принцип роботи оригінального МДН-транзистора; у другій буде розглянуто моделі BioFET.

1.4.1 Принцип роботи МДН-транзисторів

Уніполярний транзистор метал-діелектрик-напівпровідник (*МДН-транзистор*) складається з чотирьох основних частин (Рис. 1.10): *підкладинки*, в яку імплантовані *витік (джерело)* і *стік*, а зверху напилений *затвор*. Основні носії в підкладинці мають протилежний заряд до основних носіїв у витокі і стоку. На поверхню підкладинки між витоком і стоком нанесений тонкий шар діелектрика, поверх якого напилений затвор – електрод з металу чи п-легованого полікремнію. Тут буде розглянута стандартна конфігурація МДН-транзистора з р-легованою підкладинкою та п-легованими джерелом і стоком, тож основними носіями заряду будуть електрони.

Цей підпункт написано, використовуючи інформацію з [81], [82], [83], [84].

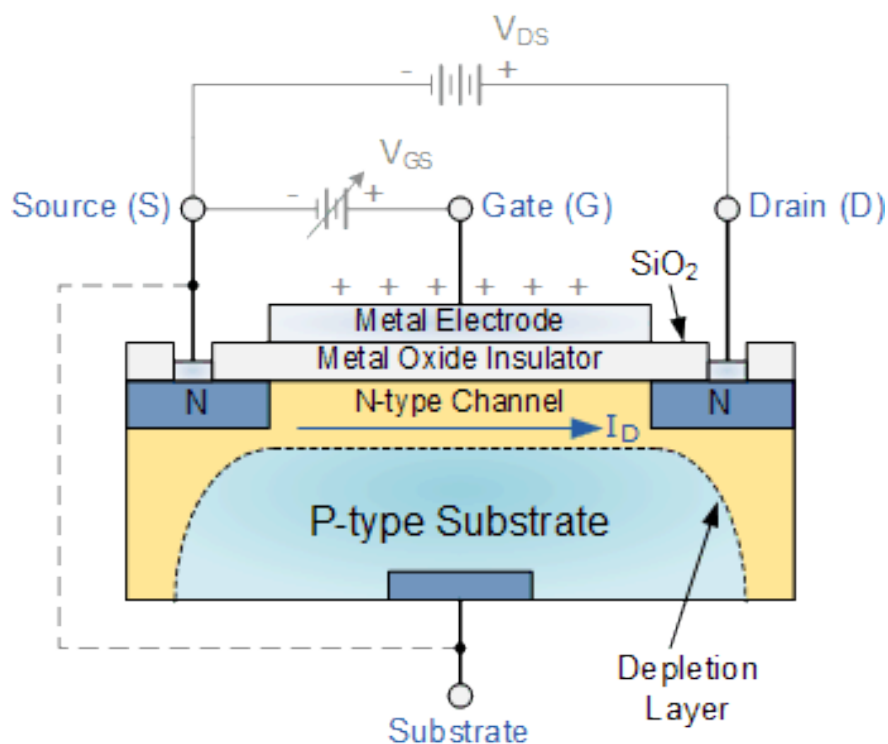


Рис. 1.10. Схема МДН-транзистора. Взято з [85]

Спершу детальніше розглянемо структуру "затвор - оксид - напівпровідник", або МДН-конденсатор (це МДН-транзистор без витокі і стоку). Енергетичні зони розділених металу (алюмінію), оксиду кремнію та напівпровідника (кремнію р-типу) показані на Рис. 1.11. Рівень

Фермі металу лежить трохи вище за рівень Фермі напівпровідника. Тож коли метал, оксид і напівпровідник приведуть у контакт (Рис. 1.12а), рівні Фермі мають вирівнятися, а валентна зона і зона провідності вигнуться (Рис. 1.12b). Утвориться тонкий збіднений на основні носії зарядів шар у напівпровіднику на контакті з оксидом.

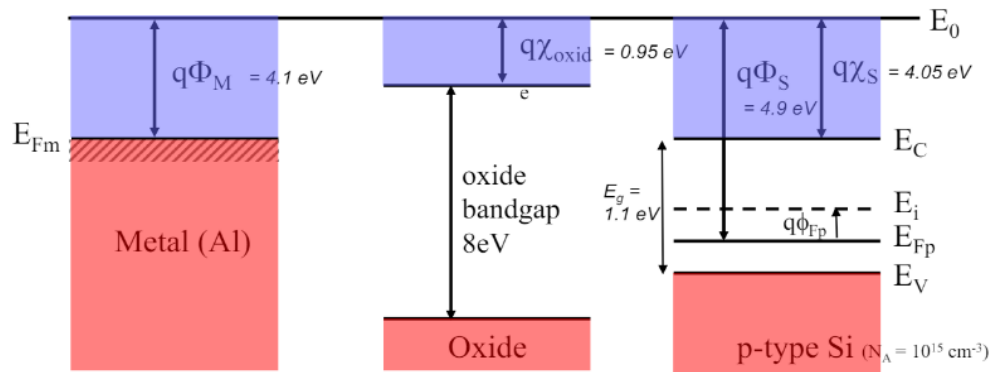


Рис. 1.11. Схема енергетичних зон металу, оксиду кремнію та напівпровідника (кремнію р-типу), які не знаходяться у контакті. Взято з [86]

Прикладена позитивна напруга між затвором і підкладинкою зсуває дірки далі від затвору, тож біля поверхні оксиду "оголюються" акцептори, і формується ще більш збіднена на основні носії заряду область (Рис. 1.12с, d). Біля поверхні оксиду напівпровідник буде власним ($E_F = E_i$: рівень Фермі лежить посередині між E_C і E_V).

Якщо ж на затворі накопичено достатньо великий позитивний заряд, то з боку напівпровідника до поверхні оксиду підтягнуться електрони (неосновні носії заряду) – відбудеться інверсія. Біля контакту з оксидом напівпровідник стане n-типу – приповерхнева концентрація електронів така ж, як концентрація дірок у товщі напівпровідника. Зони вигнуться настільки, що E_i буде лежати нижче за E_F (Рис. 1.13). Напругу на затворі, за якої відбувається інверсія й утворюється провідний канал, називають *пороговою напругою* U_T (вона зазвичай складає 0.5-1.5 В). Порогова напруга показує, наскільки треба вигнути зони напівпровідника, щоб на контакті з оксидом рівень Фермі лежав настільки ж близько до зони провідності, як він лежить до валентної зони у товщі напівпровідника ($A = B$ на Рис. 1.13).

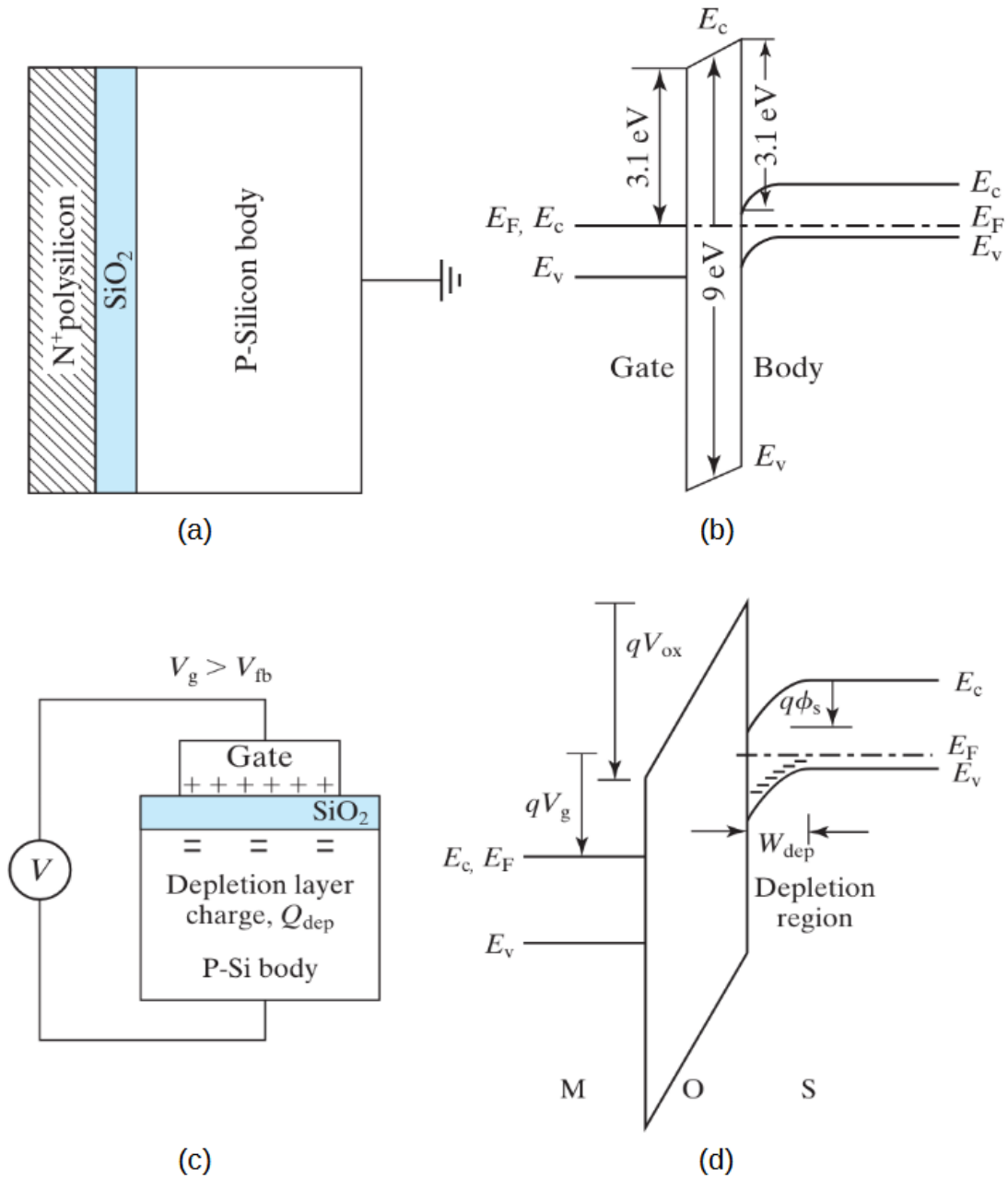


Рис. 1.12. (а) Схема непідключеного МДН-конденсатора і (б) відповідна діаграма енергетичних зон. Спостерігається викривлення зон напівпровідника і невелике виснаження носіїв заряду біля контакту з оксидом. (с) Схема МДН-конденсатора, на затвор якого подається додатна напруга V_g . (д) На відповідній зонній діаграмі вигин зон і виснаження підсилюється. Взято з [84]

Вираз для порогової напруги [87] [84]

$$U_T = \phi_{ms} - 2\phi_p + \frac{\sqrt{2\epsilon_{Si}qN_A|2\phi_p|}}{C_{ox}} \quad (1.5)$$

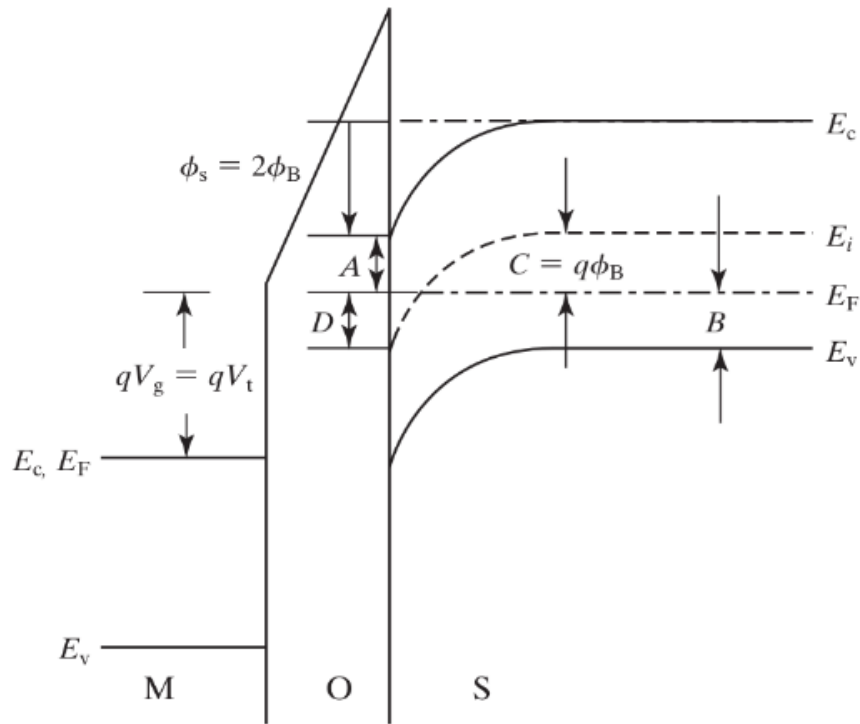


Рис. 1.13. Зонна діаграма для МДН-конденсатора, коли на затвор подана порогова напруга U_T . Зони напівпровідника вигинаються настільки, що $E_i < E_F$ – напівпровідник біля контакту з оксидом стає n-типу. За напруги U_T ділянки A і B зрівнюються (або $C = D$). Взято з [84]

складається з 3 частин: ϕ_{ms} показує різницю між енергіями Фермі металу й напівпровідника. Часто ϕ_{ms} позначають як U_{FB} – "flat band", тобто наскільки треба підняти рівень Фермі напівпровідника, щоб зони стали невикривленими. ϕ_p показує, наскільки треба вигнути зони напівпровідника р-типу на межі біля оксиду, щоб він став власним. Для порогової напруги зони вигнуті вдвічі більше: до власного напівпровідника, і ще стільки ж до напівпровідника n-типу, тому вираз U_T має доданок $2\phi_p$. Останній доданок показує різницю потенціалів в оксиді. Оскільки зона виснаження напівпровідника вузька, можна вважати структуру "приповерхневий шар металу - оксид - приповерхневий шар напівпровідника" плоским конденсатором: на Рис. 1.13 зліва від оксиду у металі накопичується позитивний заряд, а справа у зоні виснаження напівпровідника – негативний. Напругу на конденсаторі розраховують як частку заряду у зоні виснаження (вираз під коренем, стандартний до всякої зони виснаження) і ємність оксиду C_{ox} .

Порогову напругу можна модифікувати, подаючи напругу між джере-

лом і підкладинкою U_{bs} ; це називають ефектом бази. Напруга підкладинки буде змінювати ширину зони виснаження (кількість електронів, накопичених біля оксиду), але інші характеристики напівпровідника і металу не зміняться. Тож у виразі для U_T зміниться лише третій доданок: під коренем $2\phi_p \rightarrow (2\phi_p + U_{bs})$. Тож модифікований вираз для порогової напруги:

$$U_T(U_{bs}) = U_T(0) + \gamma(\sqrt{2\phi_p + U_{bs}} - \sqrt{2\phi_p}) \quad (1.6)$$

де коефіцієнт $\gamma = \frac{\sqrt{2\epsilon_s q N_A}}{C_{ox}}$.

Провідним каналом МДН-транзистора потече струм I_{ds} , якщо прикласти до витоків і стоків напругу U_{ds} . Терміни "витік (джерело)" та "стік" стосуються носіїв заряду (електронів), тож оскільки струм є потоком позитивних зарядів, I_{ds} буде направлений від стоку до витоків.

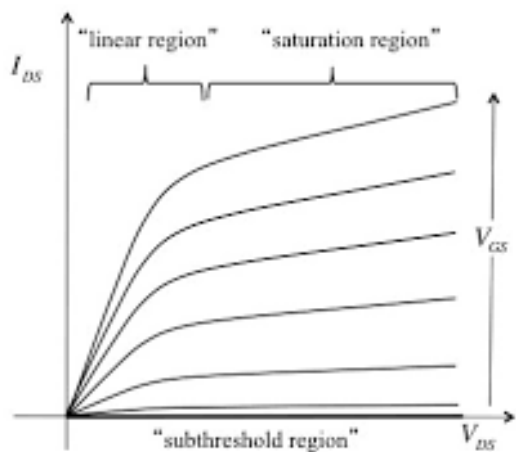
Тут ми розглядаємо лише довгоканальні транзистори; для короткоканальних транзисторів відповідні залежності зміняться.

Принципово важливою для МДН-транзистора є залежність струму в каналі I_{ds} від прикладених до транзистора напруг. Контролювати транзистор можна трьома напругами: між витоків і стоком U_{ds} , між витоків і затвором U_{gs} та між витоків і базою U_{bs} .

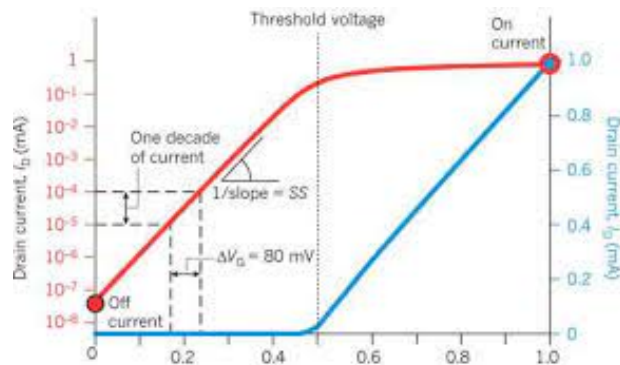
Вольт-амперна характеристика транзистора на Рис. 1.14 відображає залежність I_{ds} від напруги між витоків і стоком U_{ds} ; напруга на затворі U_{gs} тут виступає в якості регульованого параметра. З Рис. 1.14а бачимо, що можна виділити три режими роботи транзистора: *лінійний*, *насичення* та *підпороговий*.

У лінійному режимі канал відкритий (напруга на затворі U_{gs} більша за порогову). Електричний струм є головним чином дрейфовим – через направлений рух заряджених частинок під дією електричного поля; залежність $I_{ds}(U_{ds})$ буде омічною. Дифузійною складовою, тобто струмом, що викликаний перерозподілом нерівномірно розміщених зарядів, зазвичай нехтують. На практиці користуються спрощеним виразом $I_{ds}(U_{ds})$ для малих значень U_{ds} – наближенням gradual channel:

$$I_{ds} = K((U_{gs} - U_T) - \frac{U_{ds}}{2})U_{ds} \quad (1.7)$$



(a)



(б)

Рис. 1.14. (а) Вольт-амперна характеристика МДН-транзистора показує залежність $I_{ds}(U_{ds})$ в залежності від значення U_{gs} . Виділяють три режими роботи транзистора: підпороговий, лінійний і насичення залежно від значень U_{ds} та U_{gs} . Взято з [88] (б) Лінійний і підпороговий режими роботи транзистора у лінійній шкалі (синя лінія) та у логарифмічній шкалі (червона лінія) залежно від напруги на затворі. Взято з [89]

Величина $K = \frac{W}{L} \mu_e C_{ox}^*$ пов'язує геометричні параметри каналу з характеристиками носіїв заряду. Тут W – ширина каналу, L – його довжина, μ_e – рухливість приповерхневих електронів у каналі, а C_{ox}^* – це ємність затвора на одиницю довжини.

У лінійному режимі струм росте зі збільшенням U_{ds} . Однак подальше зростання U_{ds} має інший ефект – змінюється розподіл заряду на затворі. Коли потенціал витoku вище за потенціал стоку, позитивний заряд, який спочатку був рівномірно розподілений по затвору, виштовхується до сторони стоку. Через це провідний канал стає асиметричним - ширшим біля стоку та вузьким біля витoku. Якщо U_{ds} перевищує $(U_{gs} - U_T)$, то канал буде закрито поблизу області витoku (відсікається від витoku). У режимі відсічки, збільшення U_{ds} викликає пропорційне збільшення опору, оскільки канал закривається ще далі від області витoku. В результаті, при збільшенні U_{ds} струм помітно не зростає – транзистор працює у режимі насичення. I_{ds} тут зовсім не залежить від U_{ds} :

$$I_{ds} = \frac{K}{2}(U_{gs} - U_T)^2 \quad (1.8)$$

Коли $U_{gs} < U_T$, кажуть, що транзистор закритий, оскільки не формується провідний канал. Однак малий струм I_{ds} все ще буде протікати між витоком і стоком; він буде забезпечуватися потоком неосновних носіїв заряду. У підпороговому режимі можна розглядати МДН-транзистор як біполярний транзистор, і струм I_{ds} буде дифузійним струмом за градієнтом концентрації електронів від витоків до стоку. Концентрація неосновних носіїв заряду експоненційно спадає з U_{ds} , а також з різницею $U_T - U_{gs}$. У спрощеному вигляді, струм також має відповідні експоненційні множники:

$$I_{ds} = K(n - 1)\phi_t^2 e^{-\frac{U_T - U_{gs}}{n\phi_t}} (1 - e^{-\frac{U_{ds}}{\phi_t}}) \quad (1.9)$$

де n – концентрація неосновних носіїв заряду, $\phi_t = kT$, де k – стала Больцмана, а T – абсолютна температура. Експоненційну залежність I_{ds} від напруги на затворі можна побачити на Рис. 1.14б.

Можна узагальнити режими роботи транзистора у наступному виразі:

$$I_{ds} = \begin{cases} K(n - 1)\phi_t^2 e^{-\frac{U_T - U_{gs}}{n\phi_t}} (1 - e^{-\frac{U_{ds}}{\phi_t}}), & \text{якщо } U_{gs} - U_T < 0 < U_{ds} \\ K((U_{gs} - U_T) - \frac{U_{ds}}{2})U_{ds}, & \text{якщо } 0 < U_{ds} < U_{gs} - U_T \\ \frac{K}{2}(U_{gs} - U_T)^2, & \text{якщо } 0 < U_{gs} - U_T < U_{ds} \end{cases} \quad (1.10)$$

1.4.2 Електронний ніс на основі МДН-транзисторів

Хоча основним застосуванням МДН-транзистора у сенсоричі є ISFET [90] [91] [92] [93], який детектує іонну силу розчинів аналітів, ми зосередимося на електронному (штучному) носі [94] [95] [96] через дві переваги: (1) електронний ніс визначає склад газових сумішей, як і система нюху живих організмів (тож легше провести аналогію), і (2) теоретичний опис зв'язування молекул запаху із затвором простіший, оскільки не потрібно враховувати поляризацію розчинника й екранування зарядів.

Електронний ніс складається з одного чи декількох газових сенсорів, які здатні диференційовано реагувати на гази в суміші. Електронні перетворювачі у газових сенсорах [97] можуть бути виготовлені з традиційних

MOSFET і MISFET [98] [99] [100] [101] [102], CMOS-транзисторів [103], органічних польових транзисторів [104] [105] [106] [107] [108], транзисторів на основі графену [109] [110], кремнієвих нанодротів [111] [112], вуглецевих нанотрубок [113]. Детальніше ми обговорюватимемо перші два типи сенсорів, оскільки за фізичними властивостями вони найбільш близькі до стандартних МДН-транзисторів.

Схеми двох найпростіших за будовою газових сенсорів показані на Рис. 1.15. У першому сенсорі газові молекули можуть осідати та взаємодіяти як із шаром оксиду, так і з затвором, тоді як у другому типі газ абсорбується лише на затворі (зазвичай, пористому) [114].

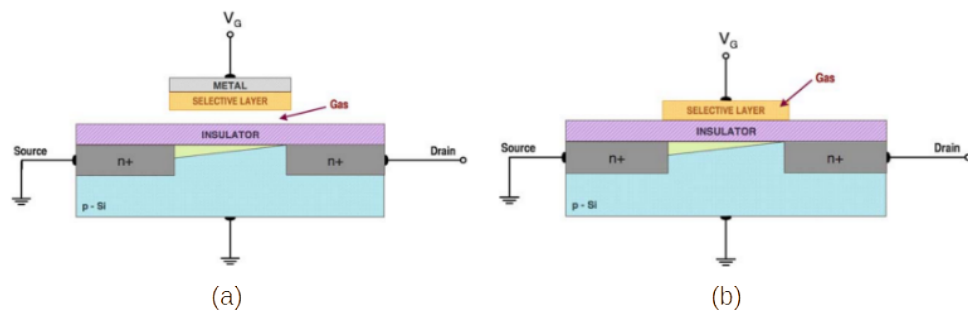


Рис. 1.15. Два типи газових сенсорів на основі МДН-транзисторів: (а) з відокремленим затвором (SGFET) та (б) з ізолюваним затвором (IGFET). Взято з [114]

Адсорбція чи абсорбція газу поверхнею сенсора призводить або до накопичення додаткових зарядів [99], або до зміни ємності затвору [102], що ефективно зсуває порогову напругу. Тож вольт-амперна характеристика сенсора відповідно зсувається вздовж осі U_g (Рис. 1.16 а).

Найперші газові сенсори на основі польового транзистора використовували здатність паладію поглинати водень і в результаті окисно-відновної реакції утворювати протони, які, накопичуючись на межі паладію з шаром оксиду, утворювали шар додаткових зарядів, що зсувало порогову напругу транзистора (Рис. 1.16 б). Такі сенсори можуть точно визначати не тільки наявність водню (чи інших газів, наприклад, кисню чи аміаку), але і їхню концентрацію (Рис. 1.17 с). Бачимо, що залежність зсуву порогової напруги від концентрації нелінійна: вона лежить між степеневою (типу відгуку

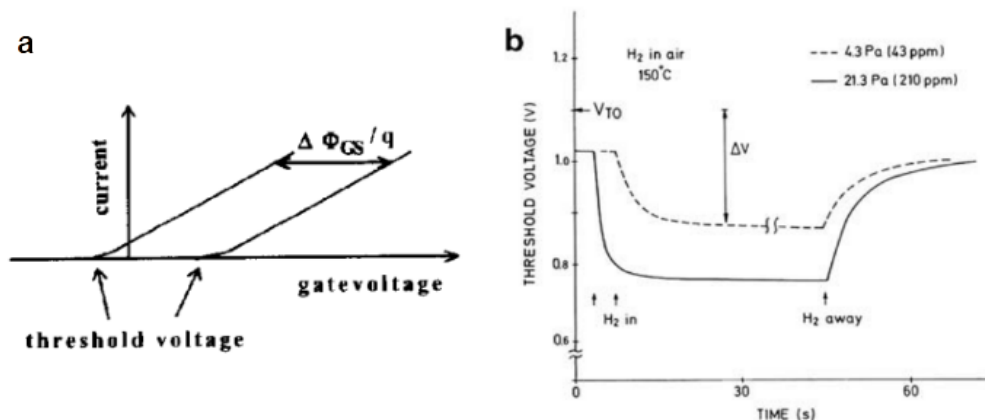


Рис. 1.16. а. Зміна порогової напруги через зміну роботи виходу під час адсорбування газу на поверхню. б. Зміна роботи виходу паладієвого сенсора водню під час адсорбції водню. Взято з [98]

Ленгмюра) і логарифмічною (типу відгуку Нернста) через тип кінетики реакцій, що відбувається всередині затвору [99].

Більш сучасні сенсори часто засновані на детектування зміни порогової напруги через зміну ємності затвора під час адсорбції молекул газу. Рис. 1.18 наводить дані симуляцій та експериментальні дані зсуву вольт-амперної характеристики діелектрик-модульованого сенсора, що функціоналізований біотином, внаслідок адсорбції стрептавідину [102]. Утворений комплекс біотин-стрептавідин (велика довга макромолекула) змінює ефективну діелектричну сталу нанометрового повітряного прошарку на затворі, тому змінюється ємність затвора, і порогова напруга транзистора зсувається.

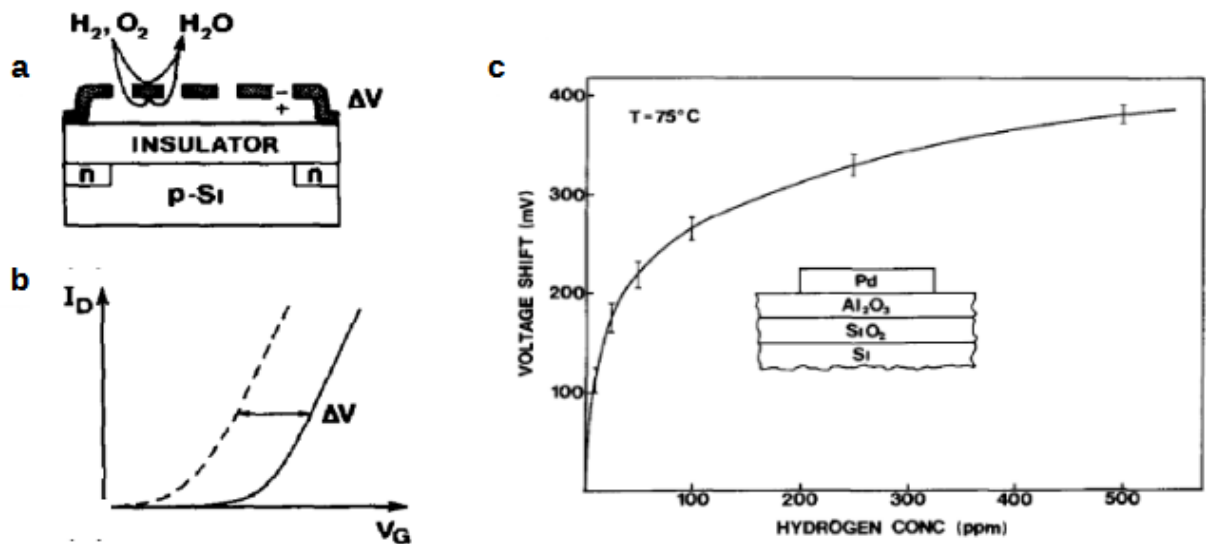


Рис. 1.17. а. Сенсор водню на основі польового транзистора із відкритим затвором і каталітичною металеву сіткою (Pd, Pt). Зсув напруги на затворі ΔV через зміну поверхневого потенціалу. Припускається, що на поверхню ізолятора не впливають абсорбовані молекули. Цей сенсор не тільки чутливий до молекул водню, а до будь-яких молекул, що призводять до зміни поверхневого потенціалу металу під час адсорбції. б. Схематичне зображення вольт-амперної характеристики газового сенсора. Адсорбція молекул призводить до зсуву вольт-амперної характеристики вздовж осі напруг через зменшення порогової напруги транзистора. с. Реакція на водень у газовій суміші транзистором із показаною у вкладенні структурою затвору, що підтримується при 75 С. Значення зміщення порогової напруги зареєстровані під час постійного циклу концентрації водню протягом 18 годин. Взято з [99]

2 Аналіз стохастичного покращення селективності сенсора на основі МДН-транзистора

Сенсор на основі польового транзистора детектує зміну сили струму між виток і сток. Вона може виникати через зміну заряду на затворі або через зміну ємності між оксидом і затвором за рахунок адсорбції молекул аналіту (Рис. 2.1 а).

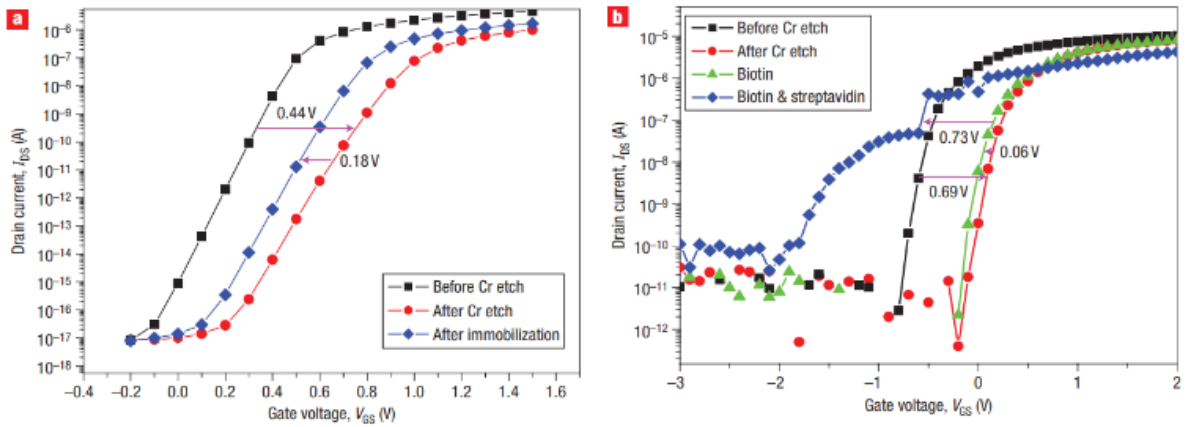


Рис. 1.18. Вольт-амперна характеристика діелектрик-модульованого польового транзистора з нанорозмірним прошарком повітря, що реагує на комплекс біотин-стрептавідин. а. Симуляція в пакеті ATLAS б. Експериментальні результати з $U_{ds} = 0.05$ В. Взято з [102]

2.1 Зміна заряду

Спершу розглянемо акумулювання додаткових зарядів на функціоналізованій оксидній плівці. Можливі три варіанти: (1) аналіт – іонна сполука, тож на оксидній плівці скупчуються іони певного знаку; (2) протікають окисно-відновні реакції між аналітом та поверхнею оксиду чи затвору, в результаті яких відбувається транспорт електронів; (3) на поверхню оксиду адсорбуються сильно полярні молекули за рахунок специфічних взаємодій поверхні з полярною групою, що утворює шар зарядів на поверхні оксидної плівки.

У будь-якому з цих варіантів, під час адсорбції молекул аналіту відбувається зміна заряду на поверхні оксиду, тож змінюється в часі провідність каналу – сила струму буде флюктувати. Ми б хотіли перевірити, чи можна використати флюктуації струму (аналогічно до флюктуації заселеності нюхових рецепторів в ольфакторних нейронах) для підвищення селективності сенсорів до близьких за властивостями молекул. У випадку ольфакторних нейронів селективність покращується, оскільки нейрон то ” відкривається”, то ”закривається”, і через сильну нелінійність стохастичного відгуку сигнали навіть від двох близьких запахів будуть суттєво відрізнятися.

За аналогією, транзистор має випадковим чином переходити між станами "відкритий"- "закритий". Для цього підходить режим насичення: якщо напруга на затворі дуже близька до порогової (тож $U_{gs} - U_T \ll U_{ds}$), але трохи нижча за U_T , то транзистор буде знаходитися у підпороговому режимі (закритий). Флуктуації заряду на затворі будуть час від часу збільшувати напругу так, щоб транзистор відкрився. Сила струму в підпороговому режимі на 7-8 порядків менша за силу струму в режимі насичення, тож з достатньою точністю можемо нею нехтувати:

$$I_{ds} = \begin{cases} \frac{K}{2}(U_{gs} - U_T)^2, & \text{якщо } 0 < U_{gs} - U_T < U_{ds} \\ 0, & \text{якщо } U_{gs} - U_T < 0 < U_{ds} \end{cases} \quad (2.1)$$

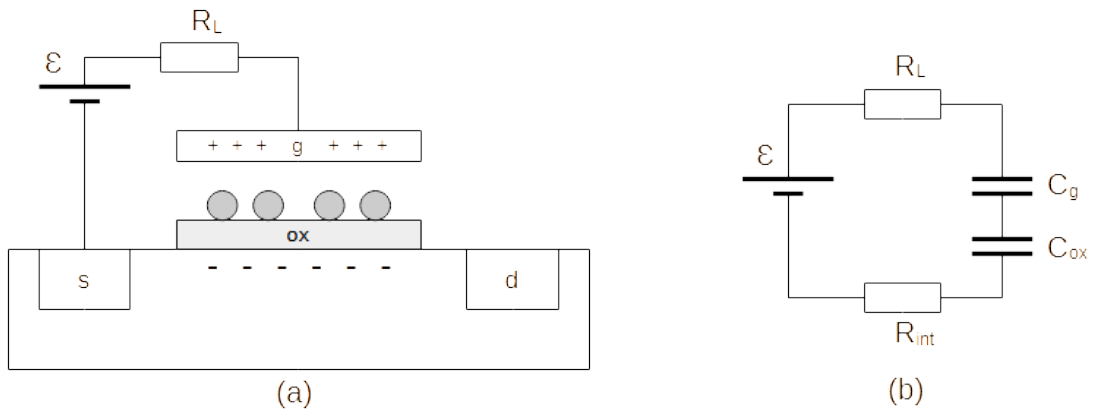


Рис. 2.1. а. Сенсор на основі МДН-транзистора детектує зміну заряду на затворі через адсорбцію іонів чи утворення іонів у результаті окисно-відновних реакцій. б. Еквівалентна схема сенсора, що реагує на зміну заряду на оксиді чи затворі.

Напруга на затворі буде задаватися ЕРС батареї між витком і затвором $\mathcal{E} = U_{gs,0}$ і акумульованими зарядами на затворі, що створять додаткову зміну потенціалу $\Delta U_g = \frac{nq_m}{C_g}$, де n – кількість адсорбованих молекул, кожна з яких віддає заряд q_m ; C_g – ємність затвора. Ми вважаємо, що ємність затвора не змінюється під час адсорбції; це трапиться, якщо молекули аналіту дуже малі порівняно з розміром прошарку між затвором і оксидом. Тож загальна напруга на затворі буде

$$U_{gs}(n) = U_{gs,0} + \frac{nq_m}{C_g} \quad (2.2)$$

Однак важливо переконатися, щоб акумулювані заряди трималися на затворі достатньо довго, аби транзистор встиг відкритися. Розглянемо умови, за яких це станеться. На еквівалентній схемі сенсора (Рис. 2.1 б) зображені внутрішній опір транзистора R_{int} (туди включений опір омичних контактів, а також опір р-п переходу витік-провідний канал); ємність затвору C_g , куди осідають молекули аналіту; ємність оксиду C_{ox} . Коли заряд на конденсаторі змінюється, у колі потече струм, який збалансує заряд на всіх елементах кола. До кола можна додати навантаження R_L , щоб регулювати силу цього струму. Еквівалентна схема (Рис. 2.1 б) – це типове RC-коло, в якому сила струму експоненційно спадає з часом:

$$I = \frac{\mathcal{E}}{R} e^{-\frac{t}{RC}} \quad (2.3)$$

де \mathcal{E} – ЕРС батареї, R – загальний опір, а C – загальна ємність. У нашому випадку загальну ємність $C = \frac{C_g C_{ox}}{C_g + C_{ox}}$ складно регулювати, а от опір $R = R_L + R_{int}$ легко змінювати, підбираючи опір навантаження R_L . Для коректної роботи сенсора характерний час $\tau = RC$ має набагато перевищувати час відгуку транзистора τ_{resp} . Тому варто брати опір навантаження великим.

У залежність (2.1) підставимо (2.2) і отримаємо струм між витоком і стоком, який залежить від кількості молекул, адсорбованих на затворі чи оксидній плівці:

$$I_{ds}(n) = \begin{cases} \frac{K}{2} \left(\frac{nq_m}{C} - (U_T - U_{gs,0}) \right)^2, & \text{якщо } \frac{nq_m}{C} > U_T - U_{gs,0} \\ 0, & \text{якщо } \frac{nq_m}{C} < U_T - U_{gs,0} \end{cases} \quad (2.4)$$

Кількість адсорбованих молекул залежить від імовірності зв'язування p та кількості вільних сайтів N . Аби оцінити селективність, варто порівнювати середні відгуки сенсора (середні струми) молекул з різними імовірностями зв'язування. Вважаємо події зв'язування і дисоціації випадковими і незалежними. Тому середній струм можна обчислити як середнє за біноміальним розподілом (Додаток А):

$$\langle I_{ds} \rangle = \sum_{n=0}^N I(n)P(n) \quad (2.5)$$

де імовірність $P(n)$ включає в себе імовірності всіх конфігурацій, де n з N сайтів зайняті:

$$P(n) = \binom{N}{n} p^n (1-p)^{N-n} \quad (2.6)$$

Оскільки струм $I_{ds}(n)$ – кусково-неперервна функція, то суму можна розділити на два доданки: коли транзистор відкритий – акумульованих зарядів достатньо, щоб напруга на затворі перевищила порогову, і коли транзистор закритий:

$$\langle I_{ds} \rangle = \sum_{\frac{nq_m}{C} > U_T - U_{gs,0}} I(n)P(n) + \sum_{\frac{nq_m}{C} < U_T - U_{gs,0}} 0 \quad (2.7)$$

Підставивши (2.4) у (2.7), маємо

$$\langle I_{ds} \rangle = \sum_{\frac{nq_m}{C} > U_T - U_{gs,0}} \frac{K}{2} \left(\frac{nq_m}{C} - (U_T - U_{gs,0}) \right)^2 \binom{N}{n} p^n (1-p)^{N-n} \quad (2.8)$$

Введемо порогове значення молекул N_0 так, щоб $U_T - U_{gs,0} = \frac{N_0 q_m}{C}$. Це мінімальне число молекул на затворі, коли транзистор почне відкриватися. Остаточно вираз для струму стане

$$\langle I_{ds} \rangle = \frac{K q_m}{2C} \sum_{n=N_0}^N (n - N_0)^2 \binom{N}{n} p^n (1-p)^{N-n} \quad (2.9)$$

2.2 Зміна ємності

Розглянемо акумулювання на оксидній плівці чи затворі слабкополяних довгих молекул. Вони не будуть приносити додатковий заряд, однак змінять ємність затвору. Тож механізм зміни сили струму у провідному каналі буде відмінним від розглянутого вище.

Напруга на затворі буде змінюватися через флуктуації ємності $C_g(n)$, а заряд на затворі Q має лишатися сталим. Перерозподіл зарядів буде

повільним, якщо опір навантаження достатньо великий (див. 2.3). Тож напруга на затворі

$$U_{gs}(n) = \frac{Q}{C_g(n)} \quad (2.10)$$

Проміжок між затвором і оксидом можна розглянути як конденсатор, що складається з багатьох комірок (Рис. 2.2 а). Деякі комірки – це ”порожні” конденсатори, в яких молекули не акумулювалися; ємність такої комірки $C_{nm0} = \frac{\epsilon\epsilon_0 S_m}{d}$, де ϵ - діелектрична проникність порожньої щілини між затвором та оксидом, ϵ_0 – діелектрична стала, $S_m = S/N$ – площа, яку займає адсорбована молекула аналіту, d – відстань між затвором і оксидом. Інші комірки – це ”зайняті” конденсатори, в яких ємність $C_{m0} = \frac{\epsilon_m\epsilon_0 S_m}{d_m}$, де ϵ_m - змінена діелектрична проникність порожньої щілини між затвором та оксидом, d_m – модифікована відстань між затвором і оксидом, враховуючи розмір адсорбованої молекули.

Комірки-конденсатори з’єднані паралельно (Рис. 2.2 а), тож загальна ємність - це сума ємностей кожної комірки:

$$C_g(n) = nC_{m0} + (N - n)C_{nm0} = C_m + C_{nm} \quad (2.11)$$

де C_m – ємність частини порожнини між затвором і оксидом, де є адсорбовані молекули, а C_{nm} – ємність частини порожнини між затвором і оксидом, де нема адсорбованих молекул (Рис. 2.2 б).

Після елементарних перетворень отримаємо

$$C_g(n) = \frac{\epsilon\epsilon_0 S}{d} + n\left(\frac{\epsilon_m\epsilon_0 S_m}{d_m} - \frac{\epsilon\epsilon_0 S_m}{d}\right) = C_{g,0} + n\Delta c \quad (2.12)$$

де S – повна площа конденсатора, $C_{g,0}$ – початкова ємність конденсатора, $\Delta c = \epsilon_0 S_m \left(\frac{\epsilon_m}{d_m} - \frac{\epsilon}{d}\right)$ – питома зміна ємності, асоційована з окремою молекулою аналіту.

Вважаючи $\Delta c \ll C_{g,0}$, можемо переписати напругу на затворі

$$U_{gs}(n) = \frac{Q}{C_{g,0} + n\Delta c} = \frac{Q}{C_{g,0}} \left(1 - n\frac{\Delta c}{C_{g,0}}\right) = U_{gs,0} - n\frac{Q\Delta c}{C_{g,0}^2} \quad (2.13)$$

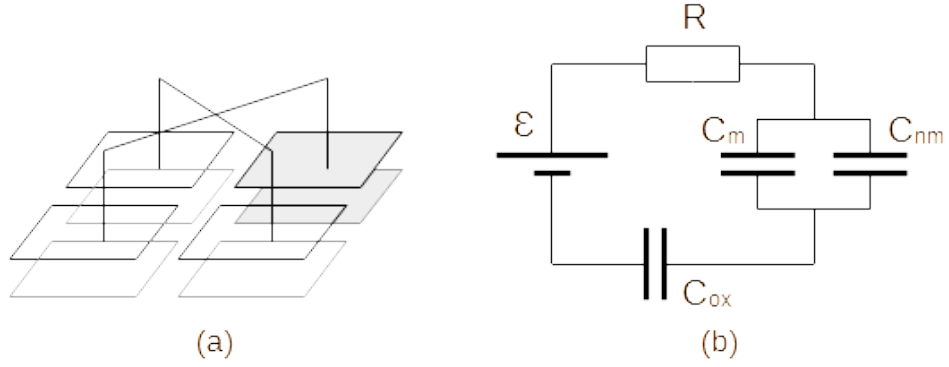


Рис. 2.2. а. Проміжок між затвором і оксидом можна розглядати як паралельно з'єднані конденсатори-комірки: у деяких комірках акумульовані молекули аналіту (сірі), що змінить їхню ємність, а інші комірки вільні від молекул аналіту (білі). б. Еквівалентна схема сенсора, що реагує на зміну ємності.

Аналогічно до попереднього підpunkту, підставляючи напругу до формули (2.1), отримаємо

$$I_{ds}(n) = \begin{cases} \frac{K}{2} \left(\frac{nQ\Delta c}{C_{g,0}^2} - (U_{gs,0} - U_T) \right)^2, & \text{якщо } \frac{nQ\Delta c}{C_{g,0}^2} > U_{gs,0} - U_T \\ 0, & \text{якщо } \frac{nQ\Delta c}{C_{g,0}^2} < U_{gs,0} - U_T \end{cases} \quad (2.14)$$

Ввівши порогове значення $N_0 = \frac{(U_{gs,0} - U_T)C_{g,0}}{U_{gs,0}\Delta c}$, за якого транзистор відкривається, середній струм можна записати як

$$\langle I_{ds} \rangle = \frac{KU_{gs,0}\Delta c}{2C_{g,0}} \sum_{n=N_0}^N (n - N_0)^2 \binom{N}{n} p^n (1 - p)^{N-n} \quad (2.15)$$

Вираз (2.21) аналогічний до (2.9), і подальший аналіз цього виразу повністю збігається з аналізом (2.9).

2.3 Оцінка величини струму

Два вирази для сили струму між стоком і витокom можна узагальнити як

$$\langle I_{ds} \rangle_i = \xi_i \sum_{n=N_0}^N (n - N_0)^2 \binom{N}{n} p^n (1 - p)^{N-n} \quad (2.16)$$

де треба використовувати коефіцієнт $\xi_q = \frac{Kq_m}{2C}$, якщо зміни струму зумовлені флуктуаціями заряду, а коефіцієнт $\xi_C = \frac{KU_{gs,0}\Delta c}{2C_{g,0}}$, якщо зміни струму відбуваються через флуктуаціями ємності.

Оцінимо величину струму $\langle I_{ds} \rangle$, використовуючи другий момент біноміального розподілу [115]:

$$E[n^2] = \sum_{n=0}^N n^2 \binom{N}{n} p^n (1 - p)^{N-n} = N(N - 1)p^2 + Np \quad (2.17)$$

Оскільки $N \gg 1$, а $p < 1$, то за малих значень порогу $N_0 \rightarrow 0$ маємо

$$\langle I_{ds} \rangle_i \approx \xi_i E[n^2] \approx \xi_i Np(Np + 1) \quad (2.18)$$

Тут і надалі ми лишаємо доданки пропорційні до Np , адже це середня кількість адсорбованих зарядів або частка зміненої ємності. Доданками $N^\alpha p^\beta$, де $\beta > \alpha$, нехтуємо, оскільки p – мала величина.

Підставивши вирази для ξ_i і виразивши максимальну кількість молекул через площу сенсора і розмір молекули $N \approx S/l_m^2$, отримаємо

$$\langle I_{ds} \rangle_q \approx \frac{Kq_m d}{2\epsilon_0 \epsilon_{ox} l_m^2} \cdot p \left(\frac{S}{l_m^2} p + 1 \right) \quad (2.19)$$

$$\langle I_{ds} \rangle_C \approx \frac{KU_{gs,0}}{2} \left(\frac{\epsilon_m d}{\epsilon d_m} - 1 \right) \cdot p \left(\frac{S}{l_m^2} p + 1 \right) \quad (2.20)$$

Очікувано, сила струму пропорційна до площі сенсора: чим більше молекул аналіту адсорбується на поверхні, тим більше зсунеться напруга на затворі або тим більше зміниться ємність затвора. Також очікувано, що сила струму пропорційна до імовірності зв'язування молекул аналіту до затвора чи оксиду.

Недостатньо оцінити лише середнє значення струму; важливо оцінити також стандартне відхилення – міру флуктуацій сили струму:

$$\sigma_I = \sqrt{\langle I_{ds}^2 \rangle - \langle I_{ds} \rangle^2} \quad (2.21)$$

Перший доданок під коренем пропорційний до четвертого моменту біноміального розподілу [115]:

$$\langle I_{ds}^2 \rangle_i \approx \xi_i^2 E[n^4] \quad (2.22)$$

$$E[n^4] = N(N-1)(N-2)(N-3)p^4 + 6N(N-1)(N-2)p^3 + 7N(N-1)p^2 + Np \quad (2.23)$$

Підставляючи вирази для моментів, нехтуючи всіма доданками типу $N^\alpha p^\beta$, де $\beta > \alpha$, а також враховуючи, що $Np \gg 1$, отримуємо:

$$\sigma_I \approx \xi_i \sqrt{4N^3 p^3 + 6N^2 p^2 + Np} \approx 2\xi_i \sqrt{N^3 p^3} \quad (2.24)$$

2.4 Стохастичне покращення селективності сенсора

Розглянемо два аналіти з близькими властивостями – імовірності зв'язування p_1 і p_2 відрізняються на $\Delta p = p_2 - p_1 \ll p_1$. Ефективність розрізнення сенсором двох молекул визначається його селективністю. Селективність електронного сенсора – це питома різниця вихідного сигналу $\frac{I(p_2) - I(p_1)}{I(p_1)}$.

Зазвичай використовують лінійні сенсори, в яких аналіт визначається за допомогою високоселективної молекули-рецептора. Можна показати, що селективність лінійного сенсора рівна селективності окремої події зв'язування аналіту $\frac{p_2 - p_1}{p_1}$ [72]. Ми аргументуємо, що для сенсора на основі транзистора селективність буде з'являтися через флуктуації відгуку, які проявляться через суттєву нелінійність сенсора. Тож для оцінки ефективності даного підходу будемо використовувати приріст селективності g – відношення селективності сенсора, що використовує стохастичність, до селективності звичайного лінійного сенсора:

$$g(p) = \frac{I(p_2) - I(p_1)}{I(p_1)} \bigg/ \frac{p_2 - p_1}{p_1} \quad (2.25)$$

Для дуже близьких імовірностей зв'язування молекул аналіту із сенсором можемо перейти до нескінченно малих:

$$g(p) = \frac{I(p + dp) - I(p)}{I(p)} \bigg/ \frac{dp}{p} \quad (2.26)$$

Розкладаючи в ряд Тейлора $I(p + dp) = I(p) + \frac{dI(p)}{dp} dp$, отримаємо

$$g(p) = \frac{p}{I(p)} \frac{dI}{dp} \quad (2.27)$$

Підставивши вираз $I(p)$ і взявши похідну, отримаємо

$$g(p) = \frac{\sum_{n=N_0}^N \frac{n-Np}{1-p} (n - N_0)^2 \binom{N}{n} p^n (1-p)^{N-n}}{\sum_{n=N_0}^N (n - N_0)^2 \binom{N}{n} p^n (1-p)^{N-n}} \quad (2.28)$$

Перетворимо вираз (2.28), лишивши однотипні доданки у сумах:

$$g(p) = \frac{1}{1-p} \frac{\sum_{n=N_0}^N (n - N_0)^3 \binom{N}{n} p^n (1-p)^{N-n}}{\sum_{n=N_0}^N (n - N_0)^2 \binom{N}{n} p^n (1-p)^{N-n}} + \frac{N_0 - Np}{1-p} \quad (2.29)$$

Розглянемо випадок слабкоселективних рецепторів $p \rightarrow 0$. Тоді в сумах доданки з p^n будуть швидко спадати, і можна знехтувати всіма доданками, окрім першого: $n = N_0 + 1$. Цей доданок однаковий в сумах для чисельника і знаменника, тому першим дробом можна знехтувати. Так само можна знехтувати доданком Np у другому дробі, тож отримаємо

$$\lim_{p \rightarrow 0} g(p) = N_0 \quad (2.30)$$

Цей результат показує, що навіть використовуючи слабкоселективні молекули-рецептори, можна отримати достатньо селективний сенсор, збільшуючи поріг активації N_0 – тобто регулюючи напругу на затворі транзистора.

Функція $g(p)$ за достатньо малих значень $N = 1000$, $N_0 = 20$ показана на Рис. 2.3. Код на Python обрахунку $g(p)$ наведено у Додатку В.

Покращення селективності спадає зі збільшенням імовірності зв'язування: чим більш селективна молекула рецептора, тим менш вигідно використовувати ідею стохастичного покращення селективності. Однак для слабоселективних молекул використання стохастичних сенсорів дозволяє суттєво (у десятки-сотні разів) покращити селективність.

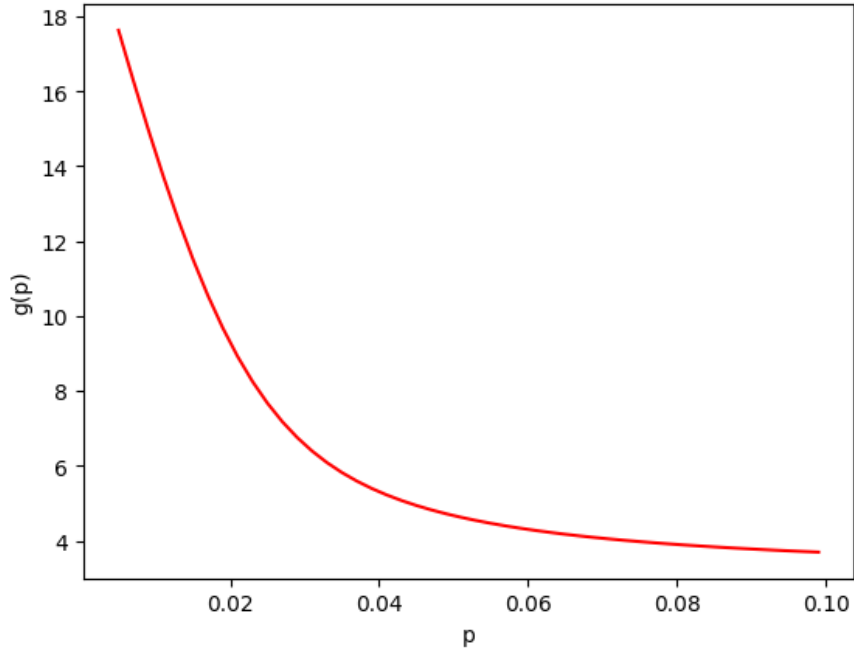


Рис. 2.3. Залежність покращення селективності $g(p)$ стохастичного сенсора від імовірності зв'язування молекул аналіту із затвором чи оксидом.

Для чисельних оцінок виразу $g(p)$ необхідно розраховувати біноміальні коефіцієнти $\binom{N}{n} = \frac{N!}{n!(N-n)!}$. За великих значень N факторіали стають надто громізкими для машинної пам'яті, тому можна застосовувати наближення нормального розподілу (Додаток А):

$$g(p) \approx \frac{\int_{N_0}^N \frac{x-\mu}{1-p} (x - N_0)^2 e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} dx}{\int_{N_0}^N (x - N_0)^2 e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} dx} \quad (2.31)$$

де середнє число зв'язаних молекул $\mu = Np$ і стандартне відхилення $\sigma = \sqrt{Np(1-p)}$.

Рис. 2.4 показує загальну тенденцію: чим більше порогове значення N_0 за фіксованого N , тим повільніше спадає функція $g(p)$, тож для більших N_0 покращення селективності суттєве в тому числі і для більш селективних молекул. Підвищуючи поріг N_0 , можна збільшувати селективність сенсора в області з більшим p .

Рис. 2.5 показує контурний графік залежності приросту селективності від імовірності зв'язування p та порогового числа зв'язаних молекул аналіту N_0 . Збільшення імовірності зв'язування за фіксованого значення

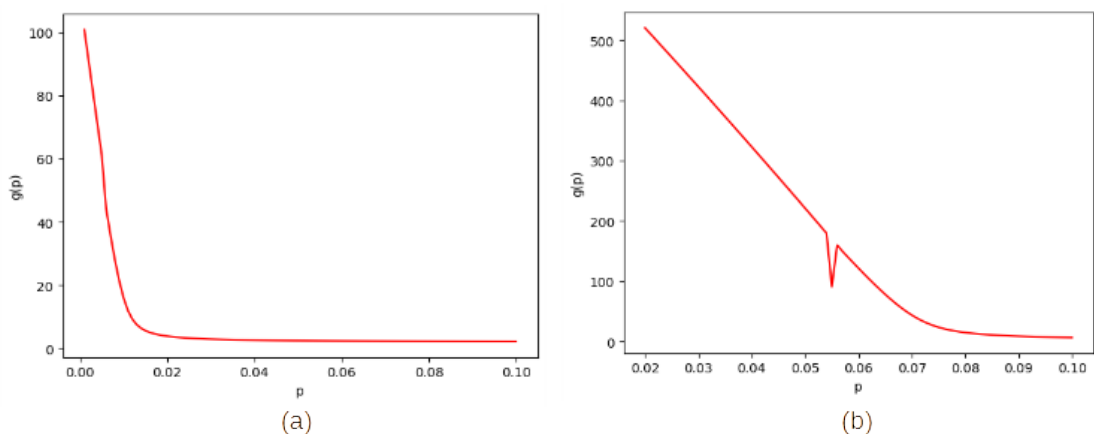


Рис. 2.4. Залежність покращення селективності $g(p)$ від імовірності зв'язування у наближенні нормального розподілу для $N = 10000$ і порогових значень (а) $N_0 = 200$ і (б) $N_0 = 700$ (пік біля $p = 0,05$ є артефактом чисельних методів).

N_0 призводить до швидкого зменшення приросту селективності (як було досліджено на Рис. 2.4). Збільшення порогу призводить до збільшення приросту селективності. Щоб помістити більший інтервал значень імовірності зв'язування у контурний графік, краще візуалізувати не саму функцію $g(p, N_0)$, а $\ln g(p, N_0)$, як зроблено на Рис. 2.5 б. Оскільки логарифм – це монотонно зростаюча функція, то представлення $\ln g(p, N_0)$ суттєво не відрізняється від самої залежності $g(p, N_0)$.

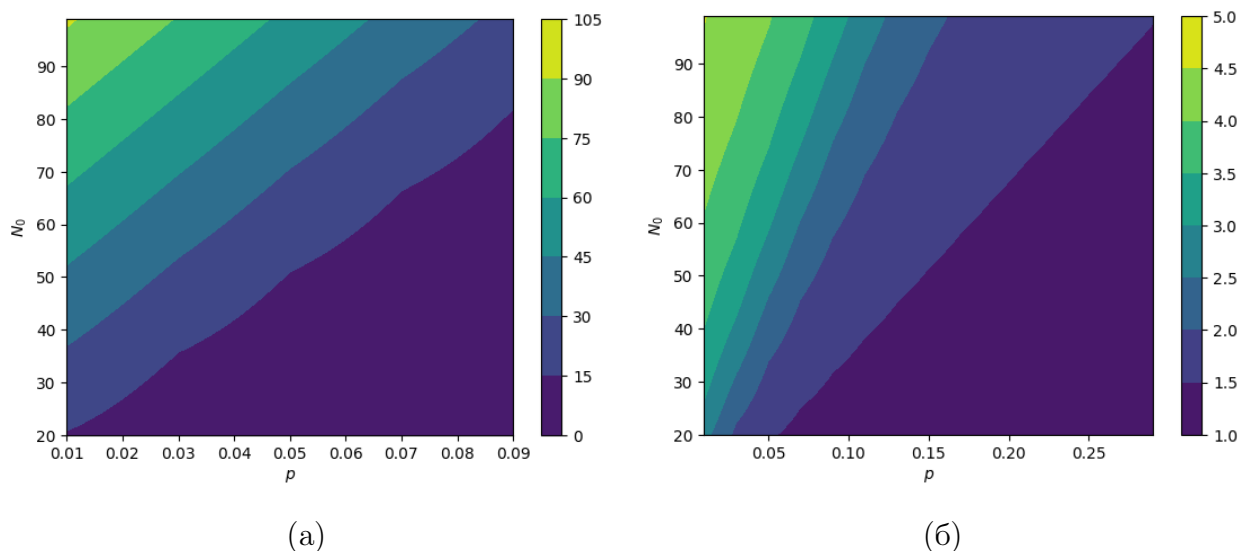


Рис. 2.5. (а) Залежність приросту селективності $g(p, N_0)$ від імовірності зв'язування молекул аналіту з рецептором і порогового числа молекул аналіту. (б) Залежність $\ln g(p, N_0)$.

Висновок

У роботі були розглянуті можливі переваги сенсорів, що використовують флуктуації кількості адсорбованих молекул та нелінійність перетворювача сигналу для покращення селективності. Така ідея бере початок з ольфакторної системи живих організмів, де, імовірно, є причиною експериментально виявленого покращення селективності за низьких концентрацій молекул запаху. Ми зосередилися на описі сенсорів на основі МДН-транзисторів, адже вони мають суттєву нелінійність (можуть "відкриватися" і "закриватися"), аналогічно до ольфакторних нейронів. Ми описали два можливих механізми зміни режиму роботи сенсора: через адсорбцію заряджених частинок і через зміну ємності затвора – і показали, що вони еквівалентні. Досліджено покращення селективності нелінійного сенсора порівняно з лінійним: описана поведінка покращення селективності за зміни імовірності зв'язування та зміни порогу активації сенсора. Найбільше покращення селективності демонструється для слабоселективних молекул.

Завдяки запропонованому механізму у сенсорах можна використовувати рецептори-генералісти – молекули, що здатні розпізнавати декілька аналітів – без суттєвої втрати селективності. Такі молекули можна робити

меншими за розміром, дешевшими у синтезі, більш витривалими до екстремальних умов експлуатації, ніж конвенційні рецепторні молекули.

Дані у роботі оцінки є суттєво спрощеними, адже метою було не провести точні та практично цінні розрахунки, а довести принципову можливість використання механізму покращення селективності в електронних сенсорах.

У роботі не був розглянутий вплив шумів на селективність. Для МДН-транзисторів суттєву роль відіграють $1/f$ шум і тепловий шум. Обидва ці шуми дадуть внесок у струм $i_n^2 = \eta(f, T)I_{ds}$, де функція $\eta(f, T)$ несе залежність від частоти f , температури T , а також багатьох параметрів транзистора. Оскільки покращення селективності забезпечується флуктуаціями струму, то враховані шумові флуктуації можуть як покращити, так і погіршити селективність, залежно від їхнього спектру. Тому необхідне ґрунтовне дослідження впливу шумів на селективність.

А Біноміальний розподіл

Біноміальний розподіл з параметрами N і p – це дискретний розподіл імовірностей кількості успішних результатів з послідовності N незалежних експериментів, кожен з яких може мати тільки два результати: успіх (з імовірністю p) та невдачу (з імовірністю $1 - p$).

Функція імовірностей $f(n, N, p)$ показує імовірність одночасного випадання n успіхів та $N - n$ невдач в N експериментах:

$$f(n, N, p) = \binom{N}{n} p^n (1 - p)^{N-n} \quad (\text{A.1})$$

Тут p – імовірність успіху в одному експерименті, а $\binom{N}{n} = \frac{N!}{n!(N-n)!}$ – біноміальний коефіцієнт, який враховує комбінацію всіх можливих випадків n успіхів та $N - n$ невдач з N експериментів.

Для рецепторних нейронів, N експериментів – це загальна кількість доступних для зв'язування рецепторних білків, успіх – це зв'язування рецепторного білка з молекулою запаху, а невдача – це незайнятий білок.

Зазвичай біноміальний розподіл візуалізують за допомогою гістограми, в якій горизонтальна вісь відповідає за кількість успіхів (зв'язаних білків), а висота стовпчиків показує імовірність такої конфігурації успіхів і невдач. Гістограма має вигляд піку або "капелюха"; для однакових значень N ширина, висота і положення піку цілком задається значенням імовірності успіху (зв'язування) p . Рис. А.1 показує два біноміальних розподіли з різними значеннями p : чим менше p , тим лівіше знаходиться пік.

Найбільш імовірне значення успіхів (найвищий стовпчик) називають математичним сподіванням (або середнім значенням):

$$\langle n \rangle = \mu = Np \quad (\text{A.2})$$

Імовірності успіху для значень правіше і лівіше за середнє ($n < \mu$ і $n > \mu$) зменшуються симетрично. Загалом можна сказати, що пік доволі вузький: імовірність зустріти конфігурацію успіхів і невдач далеко від математичного сподівання близька до нуля. Ширина піку регулюється стандартним відхиленням

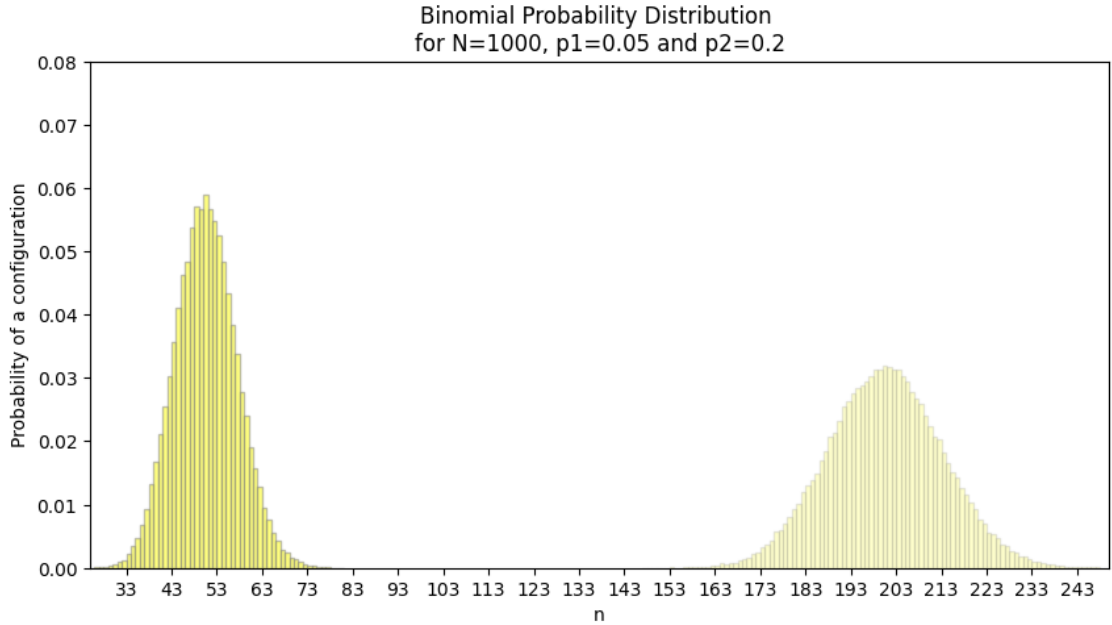


Рис. А.1. Приклад двох біноміальних розподілів для різних імовірностей зв'язування $p_1 = 0.05$ і $p_2 = 0.2$ (тут загальна кількість рецепторних білків $N = 1000$). Біноміальний розподіл має досить вузький пік імовірностей станів біля середнього значення Np . Ширина піку змінюється залежно від імовірності.

$$\sigma = \sqrt{Np(1-p)} \quad (\text{A.3})$$

Рис. А.2 показує залежність середнього значення і стандартного відхилення від імовірності успіху для фіксованої кількості експериментів N . Найширший пік спостерігається для імовірності $p = 0.5$.

Біноміальний розподіл – дискретний, і це може ускладнювати математичний опис. Для великих значень N часто використовують наближення неперервним нормальним розподілом із середнім $\mu = Np$ і стандартним відхиленням $\sigma = \sqrt{Np(1-p)}$ (як передбачає теорема Муавра-Лапласа):

$$f(n, N, p) = \binom{N}{n} p^n (1-p)^{N-n} \approx \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} e^{-\frac{n-\mu}{2\sigma^2}} \quad (\text{A.4})$$

І для нормального, і для біноміального розподілу можна оцінити ширину піку: близько 95% значень лежать у проміжку $n \in [\mu - 2\sigma; \mu + 2\sigma]$, а близько 99% значень лежать у проміжку $n \in [\mu - 3\sigma; \mu + 3\sigma]$ (Рис. А.3).

Кумулятивна функція розподілу (CDF) визначає імовірність того, що

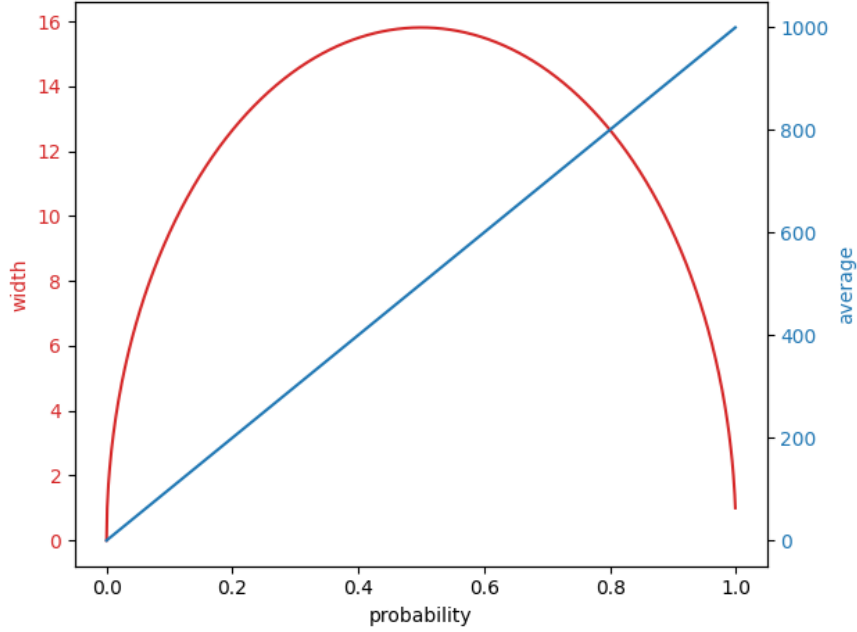


Рис. А.2. Залежність середнього значення та стандартного відхилення (ширини) біноміального розподілу від імовірності. Тут $N = 1000$

випадкове значення успіхів n менше або рівне пороговому значенню N_0 . Іншими словами, CDF – це сума імовірностей знайти від 0 до N_0 успіхів:

$$F_n(N_0) = P(n \leq N_0) = \sum_{n=0}^{N_0} p^n (1-p)^{N-n} \approx \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \int_{-\infty}^{N_0} e^{\frac{x-\mu}{2\sigma^2}} dx \quad (\text{A.5})$$

Для моделі ольфакції важлива імовірність активації нейрона: нейрон активується, якщо зв'язані хоча б N_0 з N рецепторних білків (тобто успіхів не менше, ніж N_0). Цю імовірність ми позначимо

$$P(N, N_0, p) = \sum_{n=N_0}^N p^n (1-p)^{N-n} \quad (\text{A.6})$$

Імовірність того, що будуть зв'язані від 0 до N білків, рівна 1 (оскільки це описує всі можливі комбінації зв'язування). Тож можна переписати функцію $P(N, N_0, p)$ через кумулятивну функцію розподілу:

$$P(N, N_0, p) = 1 - \sum_{n=0}^{N_0-1} p^n (1-p)^{N-n} = 1 - F_n(N_0 - 1) \quad (\text{A.7})$$

Графічно функція $P(N, N_0, p)$ є площею всіх стовпчиків гістограми біноміального розподілу, де $n \leq N_0$ (зелена область на Рис. А.4)

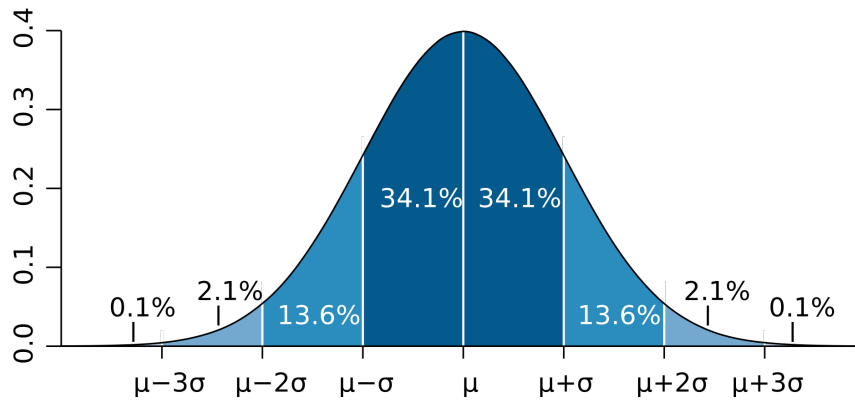


Рис. А.3. Біноміальний розподіл для великих значень N можна наблизити неперервним нормальним розподілом. Пік гістограми майже повністю лежить у проміжку $\mu \pm 3\sigma$.

Селективність нейрона до різних запахів визначається різницею в $P(N, N_0, p)$ (тобто, різницею зафарбованих областей на гістограмі) для різних p (Рис. А.5). Положення піків відносно порогового значення N_0 визначається значенням імовірності зв'язування p (або розташуванням середнього Np). Ширина піків також визначається значенням імовірності зв'язування p через стандартне відхилення $\sqrt{Np(1-p)}$.

За збільшення p середнє значення зростає зі сталою швидкістю $\frac{d\mu}{dp} = N$, а стандартне відхилення змінюється зі швидкістю $\frac{d\sigma}{dp} = \sqrt{N} \frac{1-2p}{2\sqrt{p(1-p)}}$. Типова імовірність зв'язування молекул запаху до нейрона $10^{-5} - 10^{-4}$, а кількість доступних рецепторних білків порядку 10^6 . В цьому діапазоні значень зміна середнього домінує над зміною ширини піку (стандартного відхилення). Тож можна сказати, що різниця у відгуку нейрона на близькі запахи в основному зумовлена зміщенням піків відносно порогового значення N_0 : чим більша імовірність p , тим далі від N_0 знаходиться пік, і тим більшою буде зафарбована площа, що визначає імовірність $P(N, N_0, p)$.

Б Селективність рецепторного нейрона до двох схожих запахів

Підвищення селективності рецепторного нейрона порівняно з рецепторним білком – це збільшення різниці у ймовірності активації нейрона ΔP

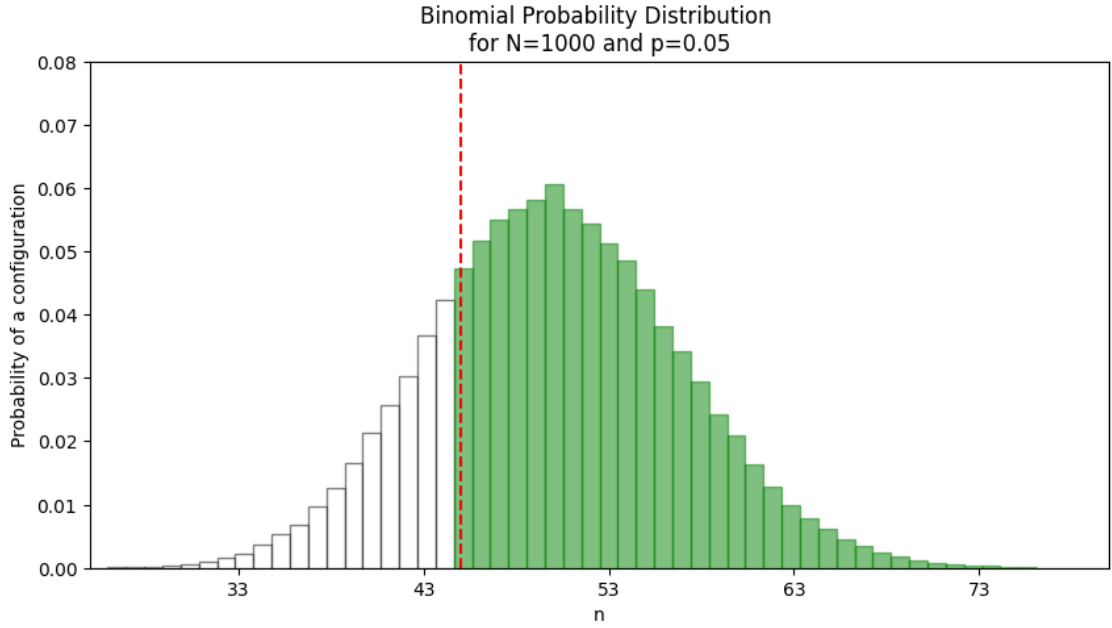


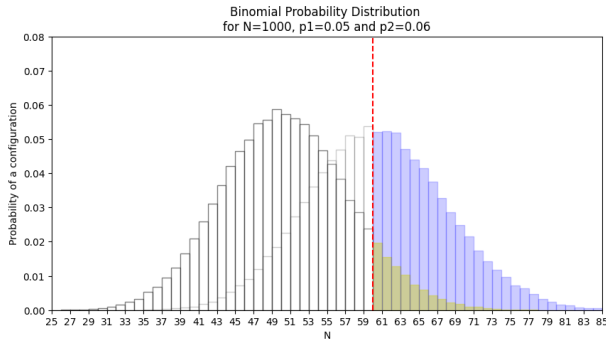
Рис. А.4. Біноміальний розподіл відображає усі можливі стани рецепторного нейрона: кожен стовпчик відображає імовірність стану з n зв'язаними рецепторними білками та $(N - n)$ вільними рецепторними білками. Порогове значення N_0 , за якого активується рецепторний нейрон, позначено червоною пунктирною лінією. Імовірність активації нейрона - площа зеленої фігури. Тож чим вищий поріг, тим менша імовірність активації. Тут загальна кількість рецепторних білків $N = 1000$, імовірність зв'язування рецепторного білка $p = 0.05$.

порівняно з різницею ймовірностей зв'язування рецепторних білків Δp з двома молекулами запаху. Якщо два запахи близькі за будовою молекул, то величина $\Delta p = p_1 - p_2$ мала. Тоді з Рис. Б.1 видно, що проміжок стрімкого зростання функції $P(N_0, N, p)$ можна вважати прямою (хоча б на ділянці Δp). Розкладаючи функцію $P(N_0, N, p)$ в ряд Тейлора на проміжку стрімкого зростання (тобто в околі точки p_0), маємо

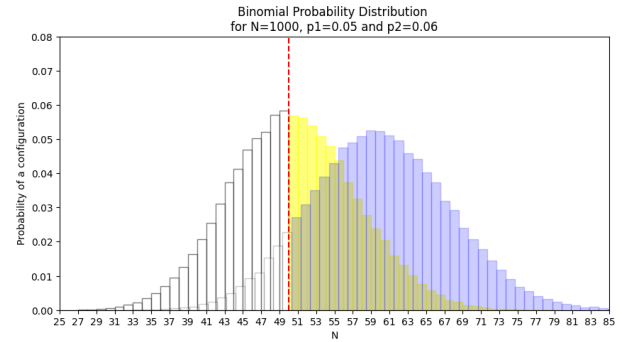
$$\Delta P = P' \Big|_{p_0} \Delta p \quad (\text{Б.1})$$

Імовірність відгуку нейрона – це сума імовірностей усіх станів нейрона, коли зв'язані хоча б N_0 рецепторних білків (див. (А.6)):

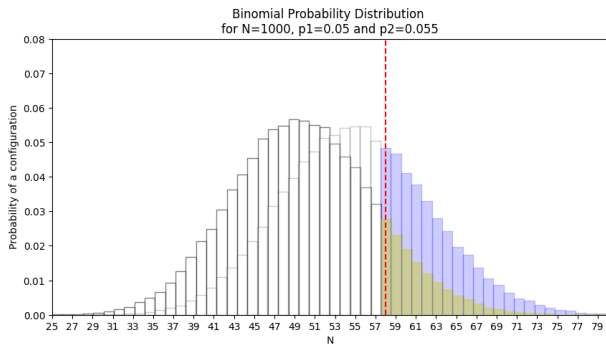
$$P = \sum_{k=N_0}^N p^k (1 - p)^{N-k} \quad (\text{Б.2})$$



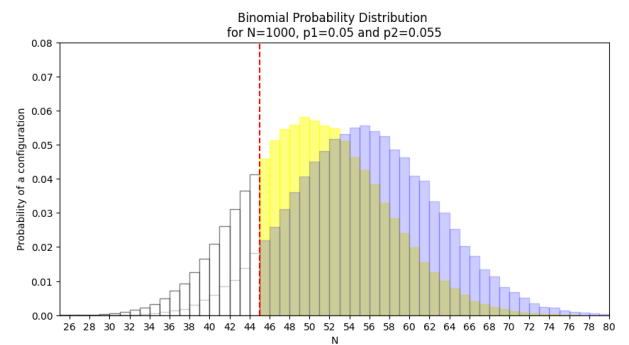
(а) $p_1 = 0.05, p_2 = 0.06, N_0 = 60$



(б) $p_1 = 0.05, p_2 = 0.06, N_0 = 50$



(в) $p_1 = 0.05, p_2 = 0.055, N_0 = 58$



(г) $p_1 = 0.05, p_2 = 0.055, N_0 = 45$

Рис. А.5. Порівняння імовірності активації рецепторного нейрона (площі жовтої і синьої фігур) двома близькими запахами (імовірність зв'язування з білками p_1 і p_2) для різних порогових значень N_0 (червона пунктирна лінія). Загалом, чим вищий поріг, тим більша різниця імовірностей активації нейрона – тобто різниця площ кольорових фігур. Очікувано, що чим більша різниця імовірностей зв'язування, тим більша різниця імовірностей активації нейрона.

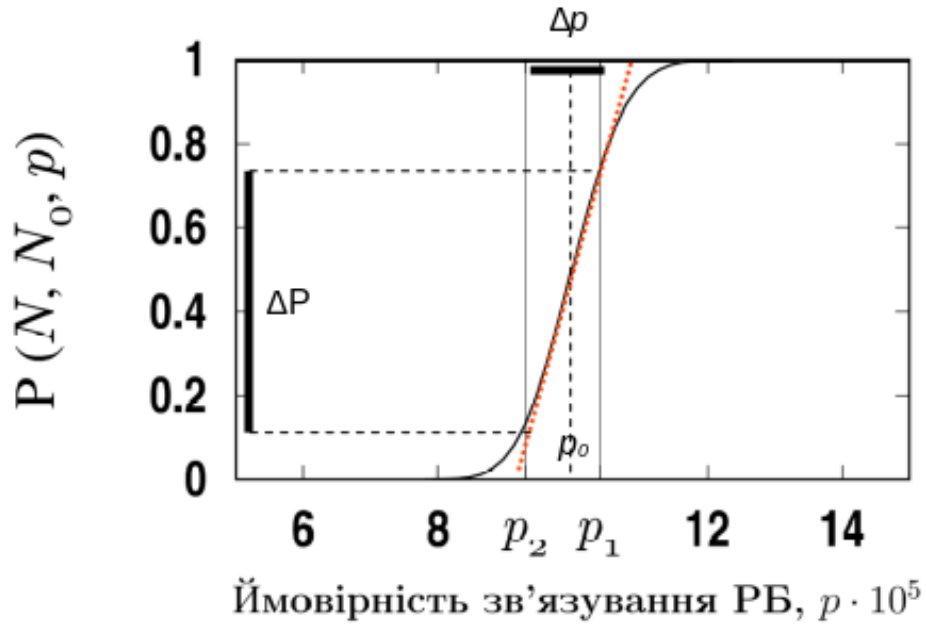


Рис. Б.1. Залежність імовірності активації нейрона $P(N_0, N, p)$ від імовірності зв'язування рецепторних білків p , для нейронів з параметрами $N = 2500000$ та $N_0 = 250$. Вибрано два близьких запахи з імовірностями зв'язування p_1 і p_2 . Червона пунктирна лінія показує, що проміжок стрімкого зростання функції $P(N_0, N, p)$ в околі p_0 можна доволі точно апроксимувати прямою. Змінено з [72].

Диференціюючи $P(N_0, N, p)$ за імовірністю зв'язування, побачимо, що всі доданки у сумі, окрім першого і останнього, взаємно знищуються, тож маємо точний вираз

$$P' = \frac{N!}{(N_0 - 1)!(N - N_0)!} p^{N_0 - 1} (1 - p)^{N - N_0} \quad (\text{Б.3})$$

Для рецепторних нейронів значення $N = 2500000$ та $N_0 = 250$ достатньо великі, щоб факторіали можна було замінити наближенням Стірлінга:

$$\frac{N!}{(N_0 - 1)!(N - N_0)!} \approx \sqrt{\frac{N}{2\pi N_0(N - N_0)}} \frac{N_0 N^N}{N_0^{N_0} (N - N_0)^{N - N_0}} \quad (\text{Б.4})$$

Підставивши у вираз (Б.3) значення $p = p_0 \approx \frac{N_0}{N}$ та наближення (Б.4), після елементарних алгебраїчних перетворень отримаємо

$$P'|_{p_0} \approx N \sqrt{\frac{1}{2\pi N_0(1 - \frac{N_0}{N})}} \approx \frac{N}{\sqrt{2\pi N_0}} \quad (\text{Б.5})$$

Тут використали факт, що $\frac{N_0}{N} \approx 0.0001 \ll 1$.

Селективність рецепторного нейрона до близьких запахів чисельно можна оцінити за допомогою нормованої різниці відгуків нейрона $\Gamma = \frac{\Delta P}{P_0}$ (де $P_0 = P|_{p_0} = 0.5$). Залежність Γ від нормованої різниці імовірностей зв'язування $\gamma = \frac{\Delta p}{p_0}$ можна отримати, перетворивши вираз (Б.1):

$$\Gamma = \frac{P'|_{p_0} p_0}{P_0} \gamma \approx \frac{N}{\sqrt{2\pi N_0}} \frac{N_0}{N} \frac{1}{0.5} \gamma = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \sqrt{N_0} \gamma \approx 0.8 \sqrt{N_0} \gamma \quad (\text{Б.6})$$

Отже, якщо різниця в селективності рецепторних білків до двох близьких запахів становить $\gamma\%$, то селективність рецепторного нейрона до цих двох запахів буде відрізнятися на $0.8\sqrt{N_0}\gamma\%$. Обчислення доводить ідею, що збільшення порогового значення призводить до збільшення селективності нейрона.

Забезпечити таку велику селективність можливо тільки у випадку, якщо імовірності зв'язування лежать у вузькому проміжку навколо $p_0 \approx N_0/N$. Наскільки вузький може бути проміжок імовірностей Δp ? З Рис. Б.1 бачимо, що максимальний проміжок імовірностей є відношенням максимальної різниці імовірностей відгуку нейрона ($\Delta P = 1$) до значення похідної:

$$\Delta p \approx 1/P'|_{p_0} \approx \sqrt{2\pi} \frac{\sqrt{N_0}}{N} \quad (\text{Б.7})$$

Суть цього результату можна пояснити, використовуючи обговорення в Додатку А. Різниця імовірностей активації нейрона $P(N_0, N, p)$ в основному зумовлена зміщенням гістограми на Рис. А.4 як цілого відносно порогового значення N_0 . Такого висновку можна дійти, оскільки ширина піку функції імовірностей лишається майже незмінною, у той час як середнє значення змінюється зі зміною імовірності зв'язування p . Максимальна різниця в імовірностях активації нейрона $P(N_0, N, p)$ буде, якщо для першого запаху N_0 потрапить на лівий край піку, а для другого запаху – на правий край.

Тобто максимальне значення проміжку імовірностей Δp буде визначатися шириною піку Δn : $\Delta p = \Delta n/N$.

З Рис. А.3 видно, що ширина піку визначається стандартним відхиленням $\sigma = \sqrt{Np_0(1-p_0)} \approx \sqrt{Np_0} \approx \sqrt{N_0}$ як $\Delta n \approx 6\sigma \approx 6\sqrt{N_0}$. Звідси маємо $\Delta p \approx 6\sqrt{N_0}/N$. Ця оцінка інтервалу імовірності зв'язування більша за (Б.7), оскільки тут враховані проміжки повільного зростання функції $P(N_0, N, p)$ на Рис. Б.1. Для практичного застосування краще застосовувати (Б.7), бо саме на цьому проміжку працює лінійне наближення для похідної $P'|_{p_0}$.

В Код на Python для розрахунку $g(p)$

```
'''This program calculates selectivity gain of a sensor
based on a MOSFET, given the total number of
available sites N, threshold value of sites N_0 and
binding probability p.
'''
```

```
import math
```

```
import matplotlib.pyplot as plt
```

```
import numpy as np
```

```
def sum_den(p, N, N_0):
```

```
    '''This function calculates denominator of g(p)
    which is proportional to I(p)'''
```

```
    # The following loop calculates |I| =
    # sum_{k = N_0}^N (k-N_0)^2 binom(N, k) *
    # p^k (1-p)^{N-k}
```

```
    probability = 0
```

```

for k in range(N_0, N, 1):
    prod = 1
    counter = 0

    # This loop calculates binom(N,k) = N! / (k! (N-k)!)
    # Factorials are big numbers so they are
    # factorised in parts, each < 1

    for g in range(k):

        prod1 = (N-g)*p/(k-g)

        while prod1 > 1:
            prod1 = prod1*(1-p)
            counter = counter+1
        prod = prod*prod1

    r = N - k - counter

    probability_k = prod*pow((1-p), r)*(k-N_0)*(k-N_0)
    *(k-N_0)

    probability = probability + probability_k

return probability

```

```

def sum_num(p, N, N_0):
    '''This function calculates nominator of g(p)
    which is proportional to I'(p)'''

```

```

probability1 = 0

for k in range(N_0, N, 1):
    prod = 1
    counter = 0

    # The following loop calculates |I| =
    # sum_{k = N_0}^N (k-Np)(k-N_0)^2 *
    # binom(N, k) * p^k (1-p)^{N-k} / (1-p)

    for g in range(k):

        prod1 = (N-g)*p/(k-g)

        while prod1 > 1:
            prod1 = prod1*(1-p)
            counter = counter+1
        prod = prod*prod1

    r = N - k - counter

    probability_k = prod*pow((1-p), (r-1))*(k-N_0)*
    (k-N_0)*(k-N_0)*(k-(N*p))

    probability1 = probability1 + probability_k

return probability1

```

#Total number of available sites

N = 1000

Array of probabilities of site occupation

```

p = np.arange(0.01, 0.3, 0.02)

# Array of probabilities of site occupation
N_0 = np.arange(int(N/50), int(N/10), 1)

# Matrix of selectivity gain
gain = np.empty((N_0.size, p.size))

# Final calculation of  $\ln g(p)$ 
for h in range(p.size):
    for s in range(N_0.size):
        gain[s][h] = math.log(sum_num(p[h], N, N_0[s]) /
                                sum_den(p[h], N, N_0[s]))

# Visualising a dependence  $\ln g(p)$ 
#plt.plot(p, gain, color='r')
#plt.ylabel("g(p)")
#plt.xlabel("p")
#plt.show()

# Visualising a dependence  $\ln g(p, N_0)$  as a contour plot
plt.contourf(p, N_0, gain)
plt.ylabel("$N_0$")
plt.xlabel("$p$")
plt.colorbar()
plt.show()

```

Літэратура

1. *Arakawa T., Dao D. V., Mitsubayashi K.* Biosensors and Chemical Sensors for Healthcare Monitoring: A Review // IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering. — 2022. — Т. 17, № 5. — С. 626—636. — DOI: <https://doi.org/10.1002/tee.23580>.
2. *Minhaz Uddin Ahmed Ishtiaq Saaem P. C. W., Brown A. S.* Personalized diagnostics and biosensors: a review of the biology and technology needed for personalized medicine // Critical Reviews in Biotechnology. — 2014. — Т. 34, № 2. — С. 180—196. — DOI: [10.3109/07388551.2013.778228](https://doi.org/10.3109/07388551.2013.778228). — eprint: <https://doi.org/10.3109/07388551.2013.778228>. — URL: <https://doi.org/10.3109/07388551.2013.778228>; PMID: 23607309.
3. Practical Examples of Biosensors. — URL: <https://www.lino-biotech.com/practical-examples-biosensors/>.
4. Biosensors applications in medical field: A brief review / A. Haleem [та ін.] // Sensors International. — 2021. — Т. 2. — С. 100100. — ISSN 2666-3511. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2021.100100>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666351121000218>.
5. *A. D. McNaught C. by, Wilkinson. A.* IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). — Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992. — DOI: <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
6. *Anthony P. F. Turner (Editor) Isao Karube (Editor) G. S. W.* (Biosensors: Fundamentals and Applications. — Oxford University Press, 1990.
7. *Metkar S. K., Girigoswami K.* Diagnostic biosensors in medicine – A review // Biocatalysis and Agricultural Biotechnology. — 2019. — Т. 17. — С. 271—283. — ISSN 1878-8181. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2018.11.029>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878818118306650>.

8. *Naresh V., Lee N.* A Review on Biosensors and Recent Development of Nanostructured Materials-Enabled Biosensors // *Sensors*. — 2021. — Т. 21, № 4. — ISSN 1424-8220. — DOI: 10.3390/s21041109. — URL: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/4/1109>.
9. Biosensors for Cell Analysis / Q. Zhou [та ін.] // *Annual Review of Biomedical Engineering*. — 2015. — Т. 17, № 1. — С. 165–190. — DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071114-040525. — eprint: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071114-040525>. — URL: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071114-040525>.
10. Introduction to biosensors / P. Estrela [та ін.] // *Essays in Biochemistry*. — 2016. — Черв. — Т. 60, № 1. — С. 1–8. — ISSN 0071-1365. — DOI: 10.1042/EBC20150001. — eprint: <https://portlandpress.com/essaysbiochem/article-pdf/60/1/1/481070/bse0600001.pdf>. — URL: <https://doi.org/10.1042/EBC20150001>.
11. Challenges and Solutions in Developing Ultrasensitive Biosensors / P. Estrela [та ін.] // *J. Am. Chem. Soc.* — 2018. — Листоп. — Т. 141, № 3. — С. 1162–1170. — ISSN 0071-1365. — URL: <https://doi.org/10.1021/jacs.8b09397>.
12. Graphene FET Array Biosensor Based on ssDNA Aptamer for Ultrasensitive Hg²⁺ Detection in Environmental Pollutants / J. Tu [та ін.] // *Frontiers in Chemistry*. — 2018. — Т. 6. — ISSN 2296-2646. — DOI: 10.3389/fchem.2018.00333. — URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2018.00333>.
13. Plasmonic nanohole array biosensor for label-free and real-time analysis of live cell secretion / X. Li [та ін.] // *Lab Chip*. — 2017. — Т. 17, вип. 13. — С. 2208–2217. — DOI: 10.1039/C7LC00277G. — URL: <http://dx.doi.org/10.1039/C7LC00277G>.
14. *Yu T., Xianyu Y.* Array-Based Biosensors for Bacteria Detection: From the Perspective of Recognition // *Small*. — 2021. — Т. 17, № 21. — С. 2006230. — DOI: 10.1002/smll.202006230. — eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/smll.202006230>. —

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sml1.202006230>.

15. Array-Based Discriminative Optical Biosensors for Identifying Multiple Proteins in Aqueous Solution and Biofluids / J. Fan [та ін.] // *Frontiers in Chemistry*. — 2020. — Т. 8. — ISSN 2296-2646. — DOI: 10.3389/fchem.2020.572234. — URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2020.572234>.
16. Array Biosensor for Toxin Detection: Continued Advances / C. R. Taitt [та ін.] // *Sensors*. — 2008. — Т. 8, № 12. — С. 8361–8377. — ISSN 1424-8220. — DOI: 10.3390/s8128361. — URL: <https://www.mdpi.com/1424-8220/8/12/8361>.
17. Artificial Olfaction in the 21st Century / J. A. Covington [та ін.] // *IEEE Sensors Journal*. — 2021. — Т. 21, № 11. — С. 12969–12990. — DOI: 10.1109/JSEN.2021.3076412.
18. Device integration of electrochemical biosensors / J. Wu [та ін.] // *Nature Reviews Bioengineering*. — 2023. — Трав. — Т. 1, № 5. — С. 346–360. — ISSN 2731-6092. — DOI: 10.1038/s44222-023-00032-w. — URL: <https://doi.org/10.1038/s44222-023-00032-w>.
19. Single-Use Biosensors for Biomanufacturing: Perspective on the State-of-the-Art / Z. Hetzler [та ін.] // *Current Opinion in Biomedical Engineering*. — 2023. — С. 100512. — ISSN 2468-4511. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2023.100512>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468451123000685>.
20. *Turner A. P. F.* Biosensors: sense and sensibility // *Chem. Soc. Rev.* — 2013. — Т. 42, вип. 8. — С. 3184–3196. — DOI: 10.1039/C3CS35528D. — URL: <http://dx.doi.org/10.1039/C3CS35528D>.
21. Глюкометр з паперовими полосками. — <https://www.thequint.com/fit/paper-sensors-for-diabetics-to-monitor-blood-sugar-2>.
22. COVID-19 сенсор. — <http://koreabizwire.com/qstag-offers-easy-to-use-affordable-diagnostic-devices-in-covid-19-era/162375>.

23. Імунохімічний мульти-сенсор. — https://www.sdbiosensor.com/product/product_view?product_no=89#.
24. *Nijland R., Burgess J. G.* Bacterial olfaction // *Biotechnology Journal*. — 2010. — Т. 5, № 9. — С. 974–977. — DOI: <https://doi.org/10.1002/biot.201000174>. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/biot.201000174>.
25. *Runyon J. B., Mescher M. C., Moraes C. M. D.* Volatile Chemical Cues Guide Host Location and Host Selection by Parasitic Plants // *Science*. — 2006. — Т. 313, № 5795. — С. 1964–1967. — DOI: [10.1126/science.1131371](https://doi.org/10.1126/science.1131371). — eprint: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.1131371>. — URL: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1131371>.
26. Towards an understanding of the structural basis for insect olfaction by odorant receptors / C. Carraher [та ін.] // *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. — 2015. — Т. 66. — С. 31–41. — ISSN 0965-1748. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2015.09.010>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965174815300485>.
27. *Doty R. L.* Olfaction // *Annual Review of Psychology*. — 2001. — Т. 52, № 1. — С. 423–452. — DOI: [10.1146/annurev.psych.52.1.423](https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.423). — eprint: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.423>. — URL: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.423> ; PMID: 11148312.
28. *Vidybida A.* Harnessing thermal fluctuations for selectivity gain. — 2022. — DOI: [10.1109/ISOEN54820.2022.9789678](https://doi.org/10.1109/ISOEN54820.2022.9789678).
29. *Fleischer J., Breer H., Strotmann J.* Mammalian olfactory receptors // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. — 2009. — Т. 3. — ISSN 1662-5102. — DOI: [10.3389/neuro.03.009.2009](https://doi.org/10.3389/neuro.03.009.2009). — URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/neuro.03.009.2009>.
30. *Buck L., Axel R.* A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition // *Cell*. — 1991. — КВІТ. — Т.

- 65, № 1. — С. 175—187. — ISSN 0092-8674. — DOI: 10.1016/0092-8674(91)90418-X. — URL: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-X).
31. *Bernays E., Chapman R.* "olfactory receptor" // Encyclopedia Britannica. — 2019. — URL: <https://www.britannica.com/science/olfactory-receptor>.
 32. Structural basis of odorant recognition by a human odorant receptor / C. B. Billesbølle [та ін.] // Nature. — 2023. — Бер. — Т. 615, № 7953. — С. 742—749. — ISSN 1476-4687. — DOI: 10.1038/s41586-023-05798-y. — URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05798-y>.
 33. Insect olfactory receptors are heteromeric ligand-gated ion channels / K. Sato [та ін.] // Nature. — 2008. — Квіт. — Т. 452, № 7190. — С. 1002—1006. — ISSN 1476-4687. — DOI: 10.1038/nature06850. — URL: <https://doi.org/10.1038/nature06850>.
 34. *Touhara K.* Olfactory Receptors. — 2009. — DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01681-8>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080450469016818>.
 35. *Vidybida A.* Maximization of the Olfactory Receptor Neuron Selectivity in the Sub-Threshold Regime // Ukrainian Journal of Physics. — 2023. — Т. 68, № 4. — С. 266. — DOI: <https://doi.org/10.15407/ujpe68.4.266>.
 36. *Serizawa S. e. a.* One neuron—one receptor rule in the mouse olfactory system // Trends in Genetics. — 2004. — Т. 20, № 12. — С. 648—653. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2004.09.006>.
 37. *Tan L., Li Q., Xie X. S.* Olfactory sensory neurons transiently express multiple olfactory receptors during development // Molecular Systems Biology. — 2015. — Т. 11, № 12. — С. 844. — DOI: <https://doi.org/10.15252/msb.20156639>. — eprint: <https://www.embopress.org/doi/pdf/10.15252/msb.20156639>. — URL: <https://www.embopress.org/doi/abs/10.15252/msb.20156639>.

38. Functional identification and reconstitution of an odorant receptor in single olfactory neurons / K. Touhara [та ін.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1999. — Т. 96, № 7. — С. 4040—4045. — DOI: 10.1073/pnas.96.7.4040. — eprint: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.96.7.4040>. — URL: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.96.7.4040>.
39. *Mori K., Nagao H., Yoshihara Y.* The Olfactory Bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information // Science. — 1999. — ЖОВТ. — Т. 286, № 5440. — С. 711—715. — DOI: 10.1126/science.286.5440.711. — URL: <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.711>.
40. Three-dimensional reconstruction of the antennal lobe in *Drosophila melanogaster* / P. Laissue [та ін.] // Journal of Comparative Neurology. — 1999. — Т. 405, № 4. — С. 543—552. — DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990322\)405:4<543::AID-CNE7>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990322)405:4<543::AID-CNE7>3.0.CO;2-A). — eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/%28SICI%291096-9861%2819990322%29405%3A4%3C543%3A%3AAID-CNE7%3E3.0.CO%3B2-A>. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291096-9861%2819990322%29405%3A4%3C543%3A%3AAID-CNE7%3E3.0.CO%3B2-A>.
41. Dendrodendritic synapses in the mouse olfactory bulb external plexiform layer / D. L. Bartel [та ін.] // Journal of Comparative Neurology. — 2015. — Т. 523, № 8. — С. 1145—1161. — DOI: <https://doi.org/10.1002/cne.23714>. — eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cne.23714>. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cne.23714>.
42. Molecular characterization of projection neuron subtypes in the mouse olfactory bulb / S. Zeppilli [та ін.] // eLife / за ред. N. Uchida, C. Dulac. — 2021. — Лип. — Т. 10. — e65445. — ISSN 2050-084X. — DOI: 10.7554/eLife.65445. — URL: <https://doi.org/10.7554/eLife.65445>.

43. *Valley M. T. e. a.* A Lateral Look at Olfactory Bulb Lateral Inhibition // *Neuron*. — 2008. — T. 59, № 5. — С. 682—684. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.08.018>.
44. *Cleland T., Linster C.* Olfactory System Theory. — 2009. — DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01695-8>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080450469016958>.
45. *Arevian A. C., Kapoor V., Urban N. N.* Activity-dependent gating of lateral inhibition in the mouse olfactory bulb // *Nature Neuroscience*. — 2008. — Ciч. — T. 11, № 1. — С. 80—87. — ISSN 1546-1726. — DOI: [10.1038/nn2030](https://doi.org/10.1038/nn2030). — URL: <https://doi.org/10.1038/nn2030>.
46. *Rodríguez F. B., Huerta R., Aylwin M. d. l. L.* Neural Sensitivity to Odorants in Deprived and Normal Olfactory Bulbs // *PLOS ONE*. — 2013. — КБИТ. — T. 8, № 4. — С. 1—11. — DOI: [10.1371/journal.pone.0060745](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060745). — URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060745>.
47. *Margrie T. W., Sakmann B., Urban N. N.* Action potential propagation in mitral cell lateral dendrites is decremental and controls recurrent and lateral inhibition in the mammalian olfactory bulb // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2001. — T. 98, № 1. — С. 319—324. — DOI: [10.1073/pnas.98.1.319](https://doi.org/10.1073/pnas.98.1.319). — eprint: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.98.1.319>. — URL: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.98.1.319>.
48. *Franks K. M. e. a.* Recurrent Circuitry Dynamically Shapes the Activation of Piriform Cortex // *Neuron*. — 2011. — T. 72, № 1. — С. 49—56. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.08.020>.
49. *Wilson D. A. e. a.* Cortical Processing of Odor Objects // *Neuron*. — 2011. — T. 72, № 4. — С. 506—519. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.027>.
50. Distinct projection patterns of different classes of layer 2 principal neurons in the olfactory cortex / C. Mazo [та ил.] // *Scientific Reports*. —

2017. — Серп. — Т. 7, № 1. — С. 8282. — ISSN 2045-2322. — DOI: 10.1038/s41598-017-08331-0. — URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08331-0>.
51. A Large-Scale Analysis of Odor Coding in the Olfactory Epithelium / K. Nara [та иһ.] // Journal of Neuroscience. — 2011. — Т. 31, № 25. — С. 9179—9191. — ISSN 0270-6474. — DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1282-11.2011. — eprint: <https://www.jneurosci.org/content/31/25/9179.full.pdf>. — URL: <https://www.jneurosci.org/content/31/25/9179>.
52. Integrating Heterogeneous Odor Response Data into a Common Response Model: A DoOR to the Complete Olfactome / C. G. Galizia [та иһ.] // Chemical Senses. — 2010. — Черб. — Т. 35, № 7. — С. 551—563. — ISSN 0379-864X. — DOI: 10.1093/chemse/bjq042. — URL: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq042>.
53. Combinatorial Receptor Codes for Odors / B. Malnic [та иһ.] // Cell. — 1999. — Бер. — Т. 96, № 5. — С. 713—723. — ISSN 0092-8674. — DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80581-4. — URL: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4).
54. *Carlson K. S. e. a.* Selective Attention Controls Olfactory Decisions and the Neural Encoding of Odors // Current Biology. — 2018. — Т. 28, № 14. — С. 2195—2205. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.011>.
55. *Jordan R., Kollo M., Schaefer A. T.* Sniffing Fast: Paradoxical Effects on Odor Concentration Discrimination at the Levels of Olfactory Bulb Output and Behavior // eNeuro. — 2018. — Т. 5, № 5. — DOI: 10.1523/ENEURO.0148-18.2018. — eprint: <https://www.eneuro.org/content/5/5/ENEURO.0148-18.2018.full.pdf>. — URL: <https://www.eneuro.org/content/5/5/ENEURO.0148-18.2018>.
56. *Reiten I. e. a.* Motile-Cilia-Mediated Flow Improves Sensitivity and Temporal Resolution of Olfactory Computations // Current Biology. — 2017. — Т. 27, № 12. — С. 166—174. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.11.036>.

57. *Hallem E. A., Carlson J. R.* Coding of Odors by a Receptor Repertoire // *Cell*. — 2006. — КВІТ. — Т. 125, № 1. — С. 143—160. — ISSN 0092-8674. — DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.050. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.050>.
58. *Duchamp-Viret P., Duchamp A., Sicard G.* Olfactory discrimination over a wide concentration range. Comparison of receptor cell and bulb neuron abilities // *Brain Research*. — 1990. — Т. 517, № 1. — С. 256—262. — ISSN 0006-8993. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91035-F](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91035-F). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000689939091035F>.
59. *Cleland T. A., Linster C.* Computation in the Olfactory System // *Chemical Senses*. — 2005. — Листоп. — Т. 30, № 9. — С. 801—813. — ISSN 0379-864X. — DOI: 10.1093/chemse/bji072. — eprint: <https://academic.oup.com/chemse/article-pdf/30/9/801/810159/bji072.pdf>. — URL: <https://doi.org/10.1093/chemse/bji072>.
60. *Yoshida I., Mori K.* Odorant Category Profile Selectivity of Olfactory Cortex Neurons // *Journal of Neuroscience*. — 2007. — Т. 27, № 34. — С. 9105—9114. — ISSN 0270-6474. — DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2720-07.2007. — eprint: <https://www.jneurosci.org/content/27/34/9105.full.pdf>. — URL: <https://www.jneurosci.org/content/27/34/9105>.
61. *Bolding K. A., Franks K. M.* Recurrent cortical circuits implement concentration-invariant odor coding // *Science*. — 2018. — Т. 361, № 6407. — eaat6904. — DOI: 10.1126/science.aat6904. — eprint: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.aat6904>. — URL: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.aat6904>.
62. *Hallem E. A., Carlson J. R.* Coding of Odors by a Receptor Repertoire // *Cell*. — 2006. — КВІТ. — Т. 125, № 1. — С. 143—160. — ISSN 0092-8674. — DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.050. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.050>.

63. *Hallem E. A., Ho M. G., Carlson J. R.* The Molecular Basis of Odor Coding in the *Drosophila* Antenna // *Cell*. — 2004. — Черб. — Т. 117, № 7. — С. 965—979. — ISSN 0092-8674. — DOI: 10.1016/j.cell.2004.05.012. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.05.012>.
64. *Luo S. X., Axel R., Abbott L. F.* Generating sparse and selective third-order responses in the olfactory system of the fly // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2010. — Т. 107, № 23. — С. 10713—10718. — DOI: 10.1073/pnas.1005635107. — eprint: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.1005635107>. — URL: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1005635107>.
65. Depolarization block in olfactory sensory neurons expands the dimensionality of odor encoding / D. Tadres [та ил.] // *Science Advances*. — 2022. — Т. 8, № 50. — eade7209. — DOI: 10.1126/sciadv.ade7209. — eprint: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/sciadv.ade7209>. — URL: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/sciadv.ade7209>.
66. *Duchamp A.* Electrophysiological responses of olfactory bulb neurons to odour stimuli in the frog. A comparison with receptor cells // *Chemical Senses*. — 1982. — Кбит. — Т. 7, № 2. — С. 191—210. — ISSN 0379-864X. — DOI: 10.1093/chemse/7.2.191. — eprint: <https://academic.oup.com/chemse/article-pdf/7/2/191/6710391/7-2-191.pdf>. — URL: <https://doi.org/10.1093/chemse/7.2.191>.
67. *Duchamp A., Sicard G.* Odour discrimination by olfactory bulb neurons: statistical analysis of electrophysiological responses and comparison with odour discrimination by receptor cells // *Chemical Senses*. — 1984. — Т. 9, № 1.
68. Odor Information Processing by the Olfactory Bulb Analyzed in Gene-Targeted Mice / J. Tan [та ил.] // *Neuron*. — 2010. — Бер. — Т. 65, № 6. — С. 912—926. — ISSN 0896-6273. — DOI: 10.1016/j.neuron.2010.02.011. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.011>.

69. *Larsson L., Laska M.* Ultra-high olfactory sensitivity for the human sperm-attractant aromatic aldehyde bourgeonal in CD-1 mice // *Neuroscience Research*. — 2011. — T. 71, № 4. — С. 355–360. — ISSN 0168-0102. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.08.009>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010211020621>.
70. *Laska M., Hudson R.* A comparison of the detection thresholds of odour mixtures and their components // *Chemical Senses*. — 1991. — Груд. — Т. 16, № 6. — С. 651–662. — ISSN 0379-864X. — DOI: [10.1093/chemse/16.6.651](https://doi.org/10.1093/chemse/16.6.651). — eprint: <https://academic.oup.com/chemse/article-pdf/16/6/651/813535/16-6-651.pdf>. — URL: <https://doi.org/10.1093/chemse/16.6.651>.
71. The Influence of Olfactory Concept on the Probability of Detecting Sub- and Peri-threshold Components in a Mixture of Odorants / J. H. Bult [та ит.] // *Chemical Senses*. — 2001. — Черв. — Т. 26, № 5. — С. 459–469. — ISSN 0379-864X. — DOI: [10.1093/chemse/26.5.459](https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.459). — eprint: <https://academic.oup.com/chemse/article-pdf/26/5/459/9754061/260459.pdf>. — URL: <https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.459>.
72. *Vidybida A. K.* Adsorption–desorption noise can be used for improving selectivity // *Sensors and Actuators A: Physical*. — 2003. — Т. 107, № 3. — С. 233–237. — ISSN 0924-4247. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-4247\(03\)00355-8](https://doi.org/10.1016/S0924-4247(03)00355-8). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924424703003558>.
73. *Vidybida A.* Possible Stochastic Mechanism for Improving the Selectivity of Olfactory Projection Neurons // *Neurophysiology*. — 2019. — Т. 51. — С. 152–159. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s11062-019-09808-6>.
74. *Narusuye K., Kawai F., Miyachi E.-i.* Spike encoding of olfactory receptor cells // *Neuroscience Research*. — 2003. — Т. 46, № 4. — С. 407–413. — ISSN 0168-0102. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(03\)00131-7](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(03)00131-7). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010203001317>.

75. *Kawai F.* Ca²⁺-Activated K⁺ Currents Regulate Odor Adaptation by Modulating Spike Encoding of Olfactory Receptor Cells // *Biophysical Journal*. — 2002. — Квіт. — Т. 82, № 4. — С. 2005—2015. — ISSN 0006-3495. — DOI: 10.1016/S0006-3495(02)75549-5. — URL: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(02\)75549-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75549-5).
76. Relation between stimulus and response in frog olfactory receptor neurons in vivo / J.-P. Rospars [та ін.] // *European Journal of Neuroscience*. — 2003. — Т. 18, № 5. — С. 1135—1154. — DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02766.x>. — eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1460-9568.2003.02766.x>. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1460-9568.2003.02766.x>.
77. *О.К. В.* Стохастичні моделі. — Київ, 2006.
78. *Schmidt H. R., Benton R.* Molecular mechanisms of olfactory detection in insects: beyond receptors // *Open Biology*. — 2020. — Т. 10, № 10. — С. 200252. — DOI: 10.1098/rsob.200252. — eprint: <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsob.200252>. — URL: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rsob.200252>.
79. *Mármol J. del, Yedlin M. A., Ruta V.* The structural basis of odorant recognition in insect olfactory receptors // *Nature*. — 2021. — Бер. — Т. 597, № 7874. — С. 126—131. — ISSN 1476-4687. — DOI: 10.1038/s41586-021-03794-8. — URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03794-8>.
80. *Menini A., Picco C., Firestein S.* Quantal-like current fluctuations induced by odorants in olfactory receptor cells // *Nature*. — 1995. — Лют. — Т. 373, № 6513. — С. 435—437. — ISSN 1476-4687. — DOI: 10.1038/373435a0. — URL: <https://doi.org/10.1038/373435a0>.
81. *M. S. S.* Physics of semiconductor devices. — John Wiley, sons, 1981.

82. *И.П. С.* Основы микроэлектроники: Учеб. пособие для вузов. – 2-е изд., перераб. и доп. — Лаборатория Базовых Знаний, 2001.
83. *К. Ф.* Лекції 9-12 з курсу "Microelectronic Devices And Circuits". — MIT OpenCourseWare, 2009.
84. *Hu C.* Modern Semiconductor Devices for Integrated Circuits. — University of Berkeley, 2020. — DOI: <https://www.chu.berkeley.edu/modern-semiconductor-devices-for-integrated-circuits-chenming-calvin-hu-2010/>.
85. Схема МДН-транзистора. — https://www.electronics-tutorials.ws/transistor/tran_6.html.
86. *Banerjee K.* High-Speed Digital Integrated Circuit Design: Lecture notes. — Univ. of South California, Santa Barbara, 2017. — DOI: https://courses.ece.ucsb.edu/ECE225/225_S17Banerjee/.
87. *Fonstad C. G.* Microelectronocs devices and circuits. — McGraw-Hill, 1994.
88. *Lundstrom M.* Introduction to MOSFETs: Lecture notes. — World Scientific Publishing Company, 2015.
89. *Sanaullah M., Chowdhury M. H.* Subthreshold swing characteristics of multilayer MoS2 tunnel FET // 2015 IEEE 58th International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS). — 2015. — С. 1–4. — DOI: 10.1109/MWSCAS.2015.7282101.
90. *Bergveld P.* The development and application of FET-based biosensors // Biosensors. — 1986. — Т. 2, № 1. — С. 15–33. — ISSN 0265-928X. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0265-928X\(86\)85010-6](https://doi.org/10.1016/0265-928X(86)85010-6). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0265928X86850106>.
91. *Bergveld P.* Thirty years of ISFETOLOGY: What happened in the past 30 years and what may happen in the next 30 years // Sensors and Actuators B: Chemical. — 2003. — Т. 88, № 1. — С. 1–20. — ISSN 0925-4005. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0925-4005\(02\)00301-](https://doi.org/10.1016/S0925-4005(02)00301-)

5. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400502003015>.
92. ISFET-based sensors for (bio)chemical applications: A review / S. Cao [та ил.] // *Electrochemical Science Advances*. — 2023. — Т. 3, № 4. — e2100207. — DOI: <https://doi.org/10.1002/elsa.202100207>. — eprint: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/elsa.202100207>. — URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/elsa.202100207>.
93. *Sinha S., Pal T.* A comprehensive review of FET-based pH sensors: materials, fabrication technologies, and modeling // *Electrochemical Science Advances*. — 2022. — Т. 2, № 5. — e2100147. — DOI: <https://doi.org/10.1002/elsa.202100147>. — eprint: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/elsa.202100147>. — URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/elsa.202100147>.
94. *Röck F., Barsan N., Weimar U.* Electronic Nose: Current Status and Future Trends // *Chemical Reviews*. — 2008. — Лют. — Т. 108, № 2. — С. 705—725. — ISSN 0009-2665. — DOI: [10.1021/cr068121q](https://doi.org/10.1021/cr068121q). — URL: <https://doi.org/10.1021/cr068121q>.
95. Chemical Sensors for Electronic Nose Systems / D. James [та ил.] // *Microchimica Acta*. — 2005. — Лют. — Т. 149, № 1. — С. 1—17. — ISSN 1436-5073. — DOI: [10.1007/s00604-004-0291-6](https://doi.org/10.1007/s00604-004-0291-6). — URL: <https://doi.org/10.1007/s00604-004-0291-6>.
96. *Stitzel S. E., Aernecke M. J., Walt D. R.* Artificial Noses // *Annual Review of Biomedical Engineering*. — 2011. — Т. 13, Volume 13, 2011. — С. 1—25. — ISSN 1545-4274. — DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071910-124633>. — URL: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-bioeng-071910-124633>.
97. FET-type gas sensors: A review / S. Hong [та ил.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. — 2021. — Т. 330. — С. 129240. — ISSN 0925-4005. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.129240>. —

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092540052031580X>.

98. Field effect transducers for work function gas measurements: device improvements and comparison of performance / M. Burgmair [та ил.] // Sensors and Actuators B: Chemical. — 2003. — Т. 95, № 1. — С. 183—188. — ISSN 0925-4005. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0925-4005\(03\)00412-X](https://doi.org/10.1016/S0925-4005(03)00412-X). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092540050300412X> ; Selected Papers from Eurosensors XVI.
99. Gas sensors based on catalytic metal-gate field-effect devices / I. Lundström [та ил.] // Sensors and Actuators. — 1986. — Т. 10, № 3. — С. 399—421. — ISSN 0250-6874. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0250-6874\(86\)80056-7](https://doi.org/10.1016/0250-6874(86)80056-7). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0250687486800567>.
100. Evaluation of a multiple gas mixture with a simple MOSFET gas sensor array and pattern recognition / H. Sundgren [та ил.] // Sensors and Actuators B: Chemical. — 1990. — Т. 2, № 2. — С. 115—123. — ISSN 0925-4005. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0925-4005\(90\)80020-Z](https://doi.org/10.1016/0925-4005(90)80020-Z). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/092540059080020Z>.
101. *Krey D., Dobos K., Zimmer G.* An integrated co-sensitive mos transistor // Sensors and Actuators. — 1982. — Т. 3. — С. 169—177. — ISSN 0250-6874. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0250-6874\(82\)80018-8](https://doi.org/10.1016/0250-6874(82)80018-8). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0250687482800188>.
102. Conductive-oxide-gate FET as a gas sensor / L. Popova [та ил.] // Sensors and Actuators B: Chemical. — 1991. — Т. 3, № 4. — С. 273—277. — ISSN 0925-4005. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0925-4005\(91\)80017-E](https://doi.org/10.1016/0925-4005(91)80017-E). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/092540059180017E>.

103. A dielectric-modulated field-effect transistor for biosensing / H. Im [та ін.] // Nature Nanotechnology. — 2007. — Лип. — Т. 2, № 7. — С. 430—434. — ISSN 1748-3395. — DOI: 10.1038/nnano.2007.180. — URL: <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.180>.
104. *Sirringhaus H.* Device Physics of Solution-Processed Organic Field-Effect Transistors // Advanced Materials. — 2005. — Т. 17, № 20. — С. 2411—2425. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.200501152>. — eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/adma.200501152>. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adma.200501152>.
105. *Zhang C., Chen P., Hu W.* Organic field-effect transistor-based gas sensors // Chem. Soc. Rev. — 2015. — Т. 44, вип. 8. — С. 2087—2107. — DOI: 10.1039/C4CS00326H. — URL: <http://dx.doi.org/10.1039/C4CS00326H>.
106. Fully integrated ultra-sensitive electronic nose based on organic field-effect transistors / D. S. Anisimov [та ін.] // Scientific Reports. — 2021. — Трав. — Т. 11, № 1. — С. 10683. — ISSN 2045-2322. — DOI: 10.1038/s41598-021-88569-x. — URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88569-x>.
107. Highly Sensitive Ammonia Gas Sensor Based on Single-Crystal Poly(3-hexylthiophene) (P3HT) Organic Field Effect Transistor / S. Mun [та ін.] // Langmuir. — 2017. — Листоп. — Т. 33, № 47. — С. 13554—13560. — ISSN 0743-7463. — DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b02466. — URL: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b02466>.
108. Ultrathin organic transistors for chemical sensing / R. D. Yang [та ін.] // Applied Physics Letters. — 2007. — Черв. — Т. 90, № 26. — С. 263506. — ISSN 0003-6951. — DOI: 10.1063/1.2749092. — eprint: https://pubs.aip.org/aip/apl/article-pdf/doi/10.1063/1.2749092/13863091/263506\1\1_online.pdf. — URL: <https://doi.org/10.1063/1.2749092>.

109. An electronic nose using a single graphene FET and machine learning for water, methanol, and ethanol / T. Hayasaka [та ін.] // *Microsystems & Nanoengineering*. — 2020. — Трав. — Т. 6, № 1. — С. 50. — ISSN 2055-7434. — DOI: 10.1038/s41378-020-0161-3. — URL: <https://doi.org/10.1038/s41378-020-0161-3>.
110. Designable peptides on graphene field-effect transistors for selective detection of odor molecules / C. Homma [та ін.] // *Biosensors and Bioelectronics*. — 2023. — Т. 224. — С. 115047. — ISSN 0956-5663. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.115047>. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566322010879>.
111. Nanowire Nanosensors for Highly Sensitive and Selective Detection of Biological and Chemical Species / Y. Cui [та ін.] // *Science*. — 2001. — Т. 293, № 5533. — С. 1289–1292. — DOI: 10.1126/science.1062711. — eprint: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.1062711>. — URL: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1062711>.
112. Artificial Sensing Intelligence with Silicon Nanowires for Ultrasensitive Detection in the Gas Phase / B. Wang [та ін.] // *Nano Letters*. — 2014. — Лют. — Т. 14, № 2. — С. 933–938. — ISSN 1530-6984. — DOI: 10.1021/nl404335p. — URL: <https://doi.org/10.1021/nl404335p>.
113. Human-like smelling of a rose scent using an olfactory receptor nanodisc-based bioelectronic nose / M. Lee [та ін.] // *Scientific Reports*. — 2018. — Вер. — Т. 8, № 1. — С. 13945. — ISSN 2045-2322. — DOI: 10.1038/s41598-018-32155-1. — URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32155-1>.
114. *Janata J. Principles of Chemical Sensors: Second edition*. — Springer, 2009.
115. Лекції за статистики Університету Лестера. — <https://www.le.ac.uk/users/dsgp1/COURSES/LEIStats/Lecture5.pdf>.