

Mathematical Modeling of Ion Sensitive Field Effect Transistor and Metamodel Based Optimization Simulation for Detection of Aflatoxin B1

SAYED JAVAD SAJADI^{1,2}, SOLEIMAN HOSSEINPOUR^{*1}, SHAHIN RAFIEE¹

1. Department of Agricultural Machinery Engineering, Faculty of Agricultural Engineering and Technology, College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Iran

2. Department of Plant Production, Collage of Agriculture Science and Natural Resources, Gonbad Kavous University, Gonbad, Golestan, Iran.

(Received: Apr. 26, 2020- Revised: June. 21, 2020- Accepted: June. 27, 2020)

ABSTRACT

Mathematical modeling is a powerful tool for prediction of Ion Sensitive Field Effect Trnsistor (ISFET) response and optimization of its functional parameters. In this study the optimal values of drain current, drain voltage and initial concentrations of substrate and enzyme parameters were determined to achieve maximum of ISFET response for detection of Aflatoxin B1 (AFB1). Optimization was performed by using Genetic Algorithm (GA) and based on numerical solution of ISFET governing differential equations by means of Finite Element Method (FEM) and COMSOL Multiphysics software. The objective function of GA was defined through substituting simulated model by Artificial Neural Network (ANN) metamodel. The results showed that ISFET simulated FEM model has a MAPE equal to 1.06 % in prediction of ISFET response compared with experimental results. With FEM model, 1296 virtual experiments were simulated to achieve necessary data base for train ANN metamodel. By evaluation of different ANN structures, trained ANN with 4-45-1 structure was selected which has MAPE equal to 0.04 %, 0.07% and 0.05% at train, validation and test phase respectively. ISFET optimization results states that by using of GA determined optimal values of drain current, drain voltage and initial concentrations of substrate and enzyme parameters, extremum response of ISFET equal to 44.44 % was achieved.

Keywords: Artificial Neural Network, Finite Element Method, Genetic Algorithm, ISFET, Mathematical Modeling

مدل‌سازی ریاضی ترانزیستور اثر میدان حساس یونی و بهینه‌سازی بر پایه شبیه‌سازی و فرامدل برای تشخیص آفلاتوکسین B1

سید جواد سجادی^{۱*}، سلیمان حسین پور^{۱*}، شاهین رفیعی^۱

۱. گروه مهندسی مکانیک ماشین‌های کشاورزی، دانشکده مهندسی و فناوری، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه تهران، کرج، ایران

۲. گروه گیاهپزشکی، دانشکده علوم کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه گنبد کاووس، گنبد کاووس، ایران
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۲/۷ - تاریخ بازنگری: ۱۳۹۹/۴/۱ - تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۴/۷)

چکیده

مدل‌سازی ریاضی ابزاری قدرتمند جهت پیش‌بینی پاسخ ترانزیستور اثر میدان حساس به یون (ISFET) و بهینه‌سازی پارامترهای موثر بر عملکرد آن است. در این پژوهش مقادیر بهینه پارامترهای جریان درین، ولتاژ درین، غلظت اولیه سوپسترا و غلظت اولیه آنزیم به منظور به دست آوردن پاسخ ماکزیمم ISFET در تشخیص آفلاتوکسین B1 (AFB1) تعیین شدند. بهینه‌سازی با به‌کارگیری الگوریتم ژنتیک و بر پایه حل عددی معادله‌های دیفرانسیل حاکم ISFET به روش المان محدود در نرم‌افزار کامسول انجام شد. تابع هدف مورد استفاده در الگوریتم ژنتیک نیز با جایگزینی مدل شبیه‌سازی شده توسط فرامدل شبکه عصبی مصنوعی تعریف شد. نتایج به‌دست آمده نشان داد مدل شبیه‌سازی شده ISFET با استفاده از روش المان محدود در مقایسه با آزمایش تجربی، دارای میانگین درصد خطای مطلق (MAPE) برابر با ۱/۰۶ درصد در پیش‌بینی پاسخ ISFET است. با استفاده از مدل المان محدود، ۱۲۹۶ آزمایش برای دست‌یابی به پایگاه داده مورد نیاز جهت آموزش شبکه عصبی شبیه‌سازی شد. پس از ارزیابی ساختارهای مختلف شبکه عصبی مشخص شد شبکه عصبی آموزش دیده با ساختار (۱-۴۵-۴) دارای میانگین درصد خطای مطلق (MAPE) برابر با ۰/۰۴، ۰/۰۷ و ۰/۰۵ درصد به ترتیب در فازهای آموزش، اعتبارسنجی و آزمایش است. نتایج بهینه‌سازی ISFET نشان داد با استفاده از مقادیر بهینه پارامترهای جریان درین، ولتاژ درین، غلظت اولیه سوپسترا و غلظت اولیه آنزیم تعیین شده توسط الگوریتم ژنتیک حداکثر پاسخ ISFET برابر با ۴۴/۴۴۰ درصد به‌دست آمده است.

واژه‌های کلیدی: ISFET، الگوریتم ژنتیک، المان محدود، شبکه عصبی مصنوعی، مدل‌سازی ریاضی

مقدمه

آنالیت‌هایی مانند اوره، استیل‌کولین و گلوکز نیز استفاده شده است (Sheliakina *et al.*, 2014).

یکی از روش‌های موثر در بررسی، بهبود و توسعه عملکرد ISFET‌ها استفاده از مدل‌سازی ریاضی است. این مدل‌سازی شامل بررسی فرایندهای فیزیکی و شیمیایی‌ای است که عملکرد ISFET بر پایه آن‌ها قرار دارد و توسط معادله‌های دیفرانسیل معمولی و جزئی بیان می‌شوند. مدل‌های ریاضی ایجاد شده بر مبنای این معادله‌های دیفرانسیل بینش منحصر به فردی از عملکرد ISFET ارائه می‌دهند که ممکن است از آزمایش‌های تجربی به‌راحتی حاصل نشوند. علاوه بر آن مدل‌سازی پاسخ ISFET به عنوان تابعی از پارامترهای ورودی آن باعث کاهش زمان و هزینه‌های توسعه می‌شود (Meena *et al.*, 2011). در

امروزه از ترانزیستور اثر میدان حساس یونی (ISFET)^۱ به دلیل اندازه مینیاتوری، قیمت کم و قابلیت تولید انبوه برای تشخیص آفلاتوکسین B1 (AFB1) در محصولات کشاورزی، مواد غذایی و خوراک دام استفاده می‌شود (Stepurska *et al.*, 2015). ISFET با ساختاری مشابه ترانزیستور اثر میدان فلز اکسید نیمه هادی (MOSFET)^۲ از یک ماده نیمه‌هادی و یک لایه مضاعف دی‌الکتریک تشکیل شده و تغییر در غلظت یون‌هایی مانند H^+ در الکترولیت را به سیگنال الکتریکی تبدیل می‌کند (Pachauri & Ingebrandt, 2016). استفاده از ISFET برای اولین بار توسط Bergveld در سال ۱۹۷۰ گزارش شد (Bergveld, 1970). از آن‌زمان تاکنون از ISFET علاوه بر AFB1 در تشخیص

* نویسنده مسئول: shosseinpour@ut.ac.ir

1 Ion Sensitive Field Effect Transistor (ISFET)

2 Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor (MOSFET)

عملکرد آن است. در مسئله بهینه‌سازی عملکرد ISFET، جایگزینی داده‌های تجربی با نتایج به دست آمده از مدل شبیه‌سازی شده اجتناب‌ناپذیر است. زیرا چنین جایگزینی امکان دسترسی به مقادیر زیادی از داده‌ها با خصوصیات مطلوب را فراهم می‌آورد که به دلیل زمان‌بر بودن و هزینه بالای آزمایش‌ها، جمع‌آوری آن‌ها با انجام آزمایش تجربی غیرممکن خواهد بود. از روش بهینه‌سازی بر پایه شبیه‌سازی در تحقیقات مرتبط با بهینه‌سازی ISFET نیز استفاده شده است. با استفاده از این روش، خصوصیات ساختاری ISFET مانند جنس گیت عایق، ضخامت آن و ترکیبات مختلف عایق یک لایه و دولایه به منظور دستیابی به بیش‌ترین حساسیت جریان بهینه‌سازی شده است (Abdolkader & Alahdal, 2018). در پژوهشی دیگر مدل یک بعدی ISFTE شبیه‌سازی شده و با استفاده از نتایج به دست آمده از شبیه‌سازی، مقدار بهینه ولتاژ بایاس ISFET به منظور افزایش حساسیت آن تعیین شده است (Shoorideh & Chui, 2012). الگوریتم بهینه‌سازی، پارامترهای عملکردی ISFET را به صورتی بهینه می‌کند که مقدار تابع هدف مینی‌مم شود. استفاده از مدل ریاضی به عنوان تابع هدف در فرایند بهینه‌سازی به دلیل تعداد بسیار زیاد متغیرهای تولید شده و پیچیدگی آن، زمان و هزینه محاسبات را بالا می‌برد. علاوه بر آن از آن‌جا که مدل ریاضی با حل معادله‌های دیفرانسیل غیر خطی ایجاد می‌شود در صورتی که به عنوان تابع هدف مورد استفاده قرار گیرد الگوریتم بهینه‌سازی با مشکل همگرایی روبرو خواهد شد. در دهه‌های اخیر برای حل این مشکل مدل‌های شبیه‌سازی شده پیچیده با مدل‌های ساده‌ای که فرامدل^۳ نامیده می‌شوند جایگزین شده‌اند. فرامدل تقریب مناسب و دقیقی از پاسخ مدل شبیه‌سازی شده را فراهم آورده و در عین حال میزان محاسبات لازم را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد (Wang & Shan, 2007). در این میان استفاده از فرامدل‌های مبتنی بر یادگیری ماشین مانند شبکه عصبی مصنوعی باعث افزایش سرعت و دقت در حل مسایل بهینه‌سازی می‌شود. کارایی استفاده از ترکیب فرامدل شبکه عصبی مصنوعی و الگوریتم ژنتیک برای بهینه‌سازی مسایل شبیه‌سازی به صورت تئوری به اثبات رسیده است (Jun *et al.*, 2010; Wang, 2005). ترکیب فرامدل شبکه عصبی مصنوعی و الگوریتم ژنتیک در بهینه‌سازی بیوسنسور رزونانس پلاسمون سطح (Lin & Chen, 2019)، بیوسنسور آمپرومتریکی گلوکز^۴ (Baronas *et al.*, 2004)، بیوسنسور آنزیمی آمپرومتری جهت تشخیص ترکیبات چند جزئی (Baronas *et al.*, 2007) و بیوسنسور آنزیمی گلوکز و

پژوهش‌های انجام گرفته، مدل‌های ایجاد شده از ISFET که گاهی ترانزیستور اثر میدان الکترولیت-عایق-نیمه‌هادی^۱ نیز نامیده می‌شود بر پایه معادله‌های اساسی MOSFET و تئوری گوی-چاپمن-استرن^۲ برای توصیف لایه مضاعف قرار دارند. با استفاده از این تئوری، توزیع پتانسیل الکتریکی در امتداد ساختار الکترولیت-عایق-نیمه‌هادی برای غلظت‌های مختلف الکترولیت به دست می‌آید (Choi *et al.*, 2015; El-Groug *et al.*, 2018; Passeri *et al.*, 2015)

مدل سازی ریاضی ISFET و بهینه‌سازی آن جهت تشخیص ترکیبات زیستی مانند گلوکز، استیل کولین و کراتین مورد توجه قرار داشته است. سطح ISFET مورد استفاده در تشخیص گلوکز با آنزیم گلوکز اکسیداز پوشش داده شده است. در نتیجه واکنش‌های آنزیمی در مجاورت سطح اکسید، تغییرات غلظت یون هیدروژن توسط ISFET به ولتاژ گیت تبدیل می‌شود. با مدل سازی ISFET، غلظت گلوکز در محلول الکترولیت بر حسب ولتاژ گیت با دقت بالایی پیش‌بینی شده است (Zeggai *et al.*, 2019). مدل سازی ریاضی ISFET به کاررفته در تشخیص استیل کولین نیز بر پایه واکنش‌های آنزیمی و ارتباط بین تغییرات غلظت یون هیدروژن و استیل کولین در نتیجه این واکنش‌ها در الکترولیت بیان شده است. علاوه بر واکنش‌های آنزیمی بین استیل کولین و آنزیم استیل کولینستراز، انتشار استیل کولین در محیط الکترولیت و مدل سازی انتقال جریان در ISFET با گیت دوگانه توسعه یافته توسط نانولوله‌های کربنی نیز در این مدل سازی در نظر گرفته شده است. بر اساس نتایج این مدل سازی، ISFET توسعه یافته دارای قابلیت آنزیم‌نشانی بیشتر و هدایت بهتر الکترون‌ها در بستر نیمه‌هادی است (Sharma *et al.*, 2017). مدل سازی ریاضی برای تعیین پارامترهای واکنش آنزیمی در محیط الکترولیت و خصوصیات سطح مشترک نیمه هادی-الکترولیت در ISFET مورد استفاده برای تشخیص کراتین نیز بکار رفته است. نتایج این مدل سازی شامل بیان پاسخ ISFET و ولتاژ آستانه گیت بر حسب غلظت کراتین در مقادیر مختلف آنزیم مورد استفاده در غشاء ISFET می‌شود (Temple-Boyer *et al.*, 2006). علاوه بر پژوهش‌های ذکر شده از مدل سازی ریاضی برای شبیه‌سازی تشخیص یون‌هایی مانند یون پتاسیم توسط ISFET نیز استفاده شده است. علاوه بر مدل سازی ریاضی روش‌های مبتنی بر تحلیل رگرسیون و شبکه عصبی نیز در پیش‌بینی پاسخ ISFET نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند (Akbari *et al.*, 2019)

پس از مدل سازی ریاضی، بهینه‌سازی ISFET با استفاده از نتایج به دست آمده از مدل سازی قدم بعدی در بررسی و بهبود

بهینه‌سازی ISFET انجام شده است. ابتدا در مرحله مدل‌سازی ریاضی معادله‌های حاکم بر عملکرد ISFET بررسی شدند. این معادله‌های توصیف‌کننده جریان درین، ولتاژ گیت و ولتاژ آستانه ISFET هستند. سپس در مرحله شبیه‌سازی، مدل دوبعدی از ISFET ایجاد و معادله‌های حاکم در نرم‌افزار کامسول پیاده‌سازی گردیدند. برای حل این معادله‌ها از روش عددی المان محدود استفاده شد. در نهایت در مرحله بهینه‌سازی با استفاده از مدل شبیه‌سازی شده، فرامدل شبکه عصبی مصنوعی و الگوریتم ژنتیک مقادیر بهینه پارامترهای عملکردی ISFET به منظور به دست آوردن مقدار ماکزیمم پاسخ ISFET به دست آمدند.

توصیف مدل

ISFET ساختاری مشابه MOSFET داشته و از سه ترمینال سورس^۱، درین^۲ و رفرنس^۳ تشکیل شده است (شکل ۱). به جز آن‌که در مقایسه با MOSFET، در ساختمان ISFET گیت فلزی حذف شده و با گیت مایع جایگزین شده است. گیت مایع دربرگیرنده الکتروود رفرنس غوطه‌ور در الکتروولیت حاوی ذرات باردار مانند یون هیدروژن است. تغییر غلظت یون در مجاورت اکسید گیت باعث تغییر جریان بین ترمینال‌های سورس و درین می‌شود. ISFET با اتصال به بیورسپتوری مانند آنزیم و ایجاد یون‌های خاص در نتیجه انجام واکنش شیمیایی به بیوسنسور تبدیل می‌شود. برای این کار، باید سطح گیت توسط آنزیم پوشانده شود. پوشش آنزیمی شامل ۱٪ استیل کولین استراز (w/w)، ۱٪ سرم آلبومین گاوی و ۱۰٪ گلیسرول در ۲۰ میلی متر بافر فسفات با pH برابر با ۷ است که در نتیجه اتصال عرضی^۴ استیل کولین استراز و آلبومین گاوی^۵ در سطح ISFET در مجاورت بخار اشباع گلوکارآلدئید تشکیل می‌شود (Stepurska et al., 2015). هنگامی که آنالیت^۶ به بیورسپتور^۷ متصل شود، بیورسپتور مشابه ولتاژ گیت اعمال شده عمل می‌کند، که منجر به تغییر هدایت الکتریکی می‌شود (Dzyadevych et al., 2006)

ترانزیستور مدل‌سازی شده در این پژوهش از دو ISFET برای تشخیص AFB1 تشکیل شده است. با استفاده از ساختار دوتایی ISFET نیاز به الکتروود مرجع در اندازه‌گیری غلظت AFB1 از بین می‌رود. اساس کار این ISFET اندازه‌گیری میزان مهار آنزیم استیل کولین استراز (AChE) توسط AFB1 در مجاورت غشاء آن است. بدین منظور بر روی سطح اکسید گیت یکی از ISFETها آنزیم AChE تثبیت شده و سطح اکسید گیت ISFET دیگر بدون آنزیم باقی می‌ماند. واکنش شیمیایی ISFET

ساکاروز (Ferreira et al., 2001) نیز به کارگرفته شده است. در این پژوهش‌ها شبکه عصبی با استفاده از داده‌های به دست آمده از مدل‌سازی ریاضی آموزش داده شده است.

مدل‌سازی و بهینه‌سازی ISFET نقش مهمی در توسعه آن جهت تشخیص آفاتوکسین‌ها ایفا می‌کند. در بین انواع مختلف آفاتوکسین‌های شناسایی شده، آفاتوکسین B1 (AFB1) غالب است. AFB1 سرطان‌زای قوی در انسان و موجب ایجاد سرطان کبد در حیوانات است. (Iqbal et al., 2015). برای تشخیص و کنترل آفاتوکسین‌ها باید مواد غذایی به صورت منظم آنالیز شوند. روش‌های تحلیلی مرسوم تشخیص آفاتوکسین‌ها، قابلیت اطمینان بالایی داشته و محدودیت بسیار کمی در تشخیص دارند اما زمان‌بر بوده، به پرسنل ماهر و متخصص احتیاج داشته و مبتنی بر ابزار دقیق گران قیمت هستند. ISFETها فن‌آوری‌های نوظهور و نوآورانه‌ای بوده که به دلیل اندازه مینیاتوری، قیمت کم و قابلیت تولید انبوه جایگزین روشهای آزمایشگاهی شده و روشی سریع، حساس، کم هزینه و آسان برای تعیین کمی و کیفی ترکیبات سمی ارائه می‌دهند (Stepurska et al., 2015).

در مقاله حاضر با استفاده از روش عددی المان محدود، مدل دو بعدی ISFET با فیزیک چندگانه کوپل شده در نرم‌افزار کامسول ایجاد و شبیه‌سازی شده و پاسخ ISFET به اِزاء سطوح مختلف پارامترهای عملکردی آن با ارتباط بین نرم‌افزارهای کامسول و متلب به دست آمده است. سپس پاسخ مدل المان محدود توسط فرامدل شبکه عصبی مصنوعی تقریب زده شده و با استفاده از الگوریتم ژنتیک پاسخ بهینه ISFET در تشخیص AFB1 تعیین شده است. اهداف این پژوهش عبارت‌اند از:

مدل‌سازی عملکرد ISFET در تشخیص AFB1 با استفاده از روش عددی المان محدود؛
تعیین پاسخ ISFET به سطوح مختلف پارامترهای جریان درین، ولتاژ درین، غلظت اولیه سوبسترا و غلظت اولیه آنزیم؛
به کارگیری فرامدل شبکه عصبی مصنوعی به عنوان جایگزین مدل شبیه‌سازی شده ISFET جهت تعریف تابع هدف؛
بهینه‌سازی پارامترهای ISFET با استفاده از الگوریتم ژنتیک.

مواد و روش‌ها

این پژوهش در سه مرحله اصلی مدل‌سازی ریاضی، شبیه‌سازی و

5 Bovine Albumin
6 Analyte
7 Bioreceptor

1 Source
2 Drain
3 Reference
4 Cross Linking

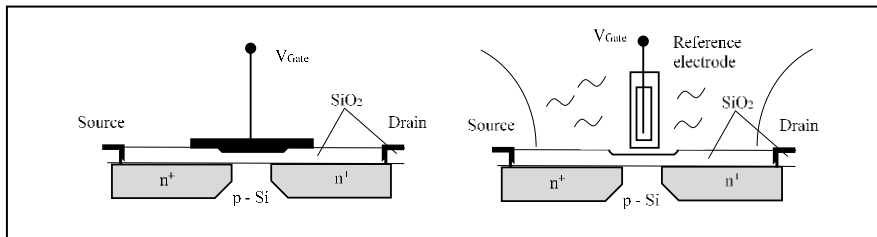
مرحله دوم: در این مرحله AFB1 به الکترولیت افزوده شده و باعث مهار آنزیم AChE شده و با کاهش تولید یون H^+ ، pH الکترولیت و در نتیجه پاسخ ISFET با غشای آنزیمی به اضافه شدن AFB1 تغییر می کند. (A_i).

مرحله سوم: میزان غلظت AFB1 بر حسب درصد افت سیگنال خروجی ISFET مطابق رابطه (۱) به دست می آید (Stepurska et al., 2015).

$$\text{رابطه (۱)} \quad = \frac{A_s - A_i}{A_s} \times 100\% \quad \text{درصد مهار آنزیم توسط AFB1}$$

با غشاء آنزیمی به تغییرات pH الکترولیت حساس بوده و پاسخ ISFET بدون آنزیم در برابر تغییرات pH الکترولیت بدون تغییر باقی می ماند. سنجش میزان AFB1 در محلول توسط مدل HSFET توصیف شده طی مراحل زیر انجام می شود:

مرحله اول: در این مرحله واکنش تجزیه استیل کولین توسط آنزیم AChE بدون حضور AFB1 انجام می شود. بنابراین پاسخ ISFET بدون آنزیم در حالی که AFB1 به محلول الکترولیت اضافه نشده است اندازه گیری می شود. (A_s)



شکل ۱- ساختمان ترانزیستور اثر میدان حساس به یون ($ISFET$) (راست) در مقایسه با ساختار مشابه ترانزیستور اثر میدان فلز اکسید نیمه هادی ($MOSFET$) (چپ) (Dzyadevych et al., 2006)

می شوند. در صورت وجود ولتاژ بین درین و سورس، جریان می تواند از کنتاکت سورس به درین برقرار شود. جریان کانال توسط ولتاژ گیت تغییر می یابد. این گیت معمولاً از یک لایه فلزی یا پلی سیلیکون ساخته می شود. در این مقاله برای توصیف معادله های حاکم بر عملکرد $MOSFET$ و $ISFET$ از پارامترهای تعریف شده در جدول ۱ استفاده شده است.

معادله های حاکم

به دلیل مشابهت ساختار $ISFET$ و $MOSFET$ برای بررسی معادله های حاکم $ISFET$ ابتدا به بررسی معادله های $MOSFET$ پرداخته می شود. ساختمان $MOSFET$ دارای چهار ترمینال سورس، درین و گیت و سوپسترا است. کنتاکت های سورس و درین بسیار رسانا بوده و توسط یک کانال از یکدیگر جدا

جدول ۱- پارامترهای مورد استفاده در معادله های حاکم بر رفتار $MOSFET$ و $ISFET$

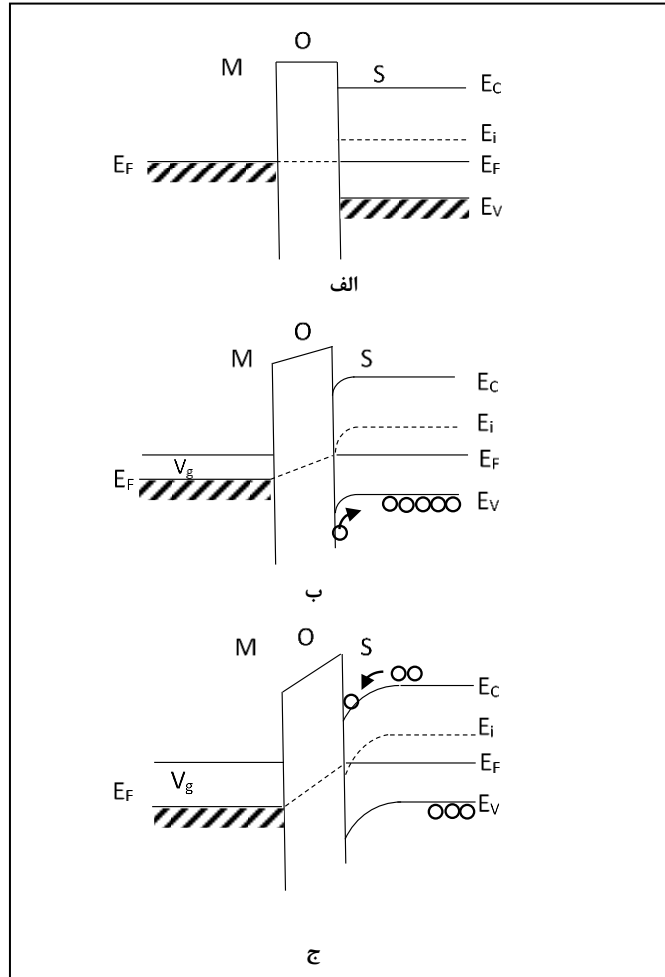
پارامتر	تعریف	پارامتر	تعریف	پارامتر	تعریف
V_g	ولتاژ گیت اعمال شده	χ^{sol}	پتانسیل دوقطبی سطح حلال	Q_{ss}	بار در سطح مشترک اکسید-سیلیکون
V_d	ولتاژ درین	N_s	تعداد سایت های سطح	Q_B	کاهش بار در سیلیکون
V_t	ولتاژ آستانه	ψ	پتانسیل سطح	Φ_f	سطح داپینگ سیلیکون
I_d	جریان درین	C_{DL}	ظرفیت لایه مضاعف	k	ثابت بولتزمن
C_{ox}	ظرفیت اکسید	Φ_M	تابع کار گیت فلزی	pH_{PZC}	مقدار pH سطح خنثی
W	عرض کانال	Φ_S	تابع کار سیلیکون	E_{ref}	پتانسیل الکتروود مرجع
L	طول کانال	q	بار الکتریکی پایه	K_a	ثابت تعادل اسیدی
μ	گذرپذیری الکترون	Q_{ox}	بار اکسید	K_b	ثابت تعادل باز

نیمه هادی و رسانایی نیمه هادی در منطقه نزدیک به سطح آن با هدایت کل نیمه هادی یکسان است. نمودار نشان داده شده در شکل ۲-ب همان نمودار قبلی در حالت $V_g > 0$ است. سطح فرمی فلز و نیمه هادی به دلیل وجود ولتاژ گیت اعمال شده از یکدیگر متفاوت اند. خم شدن باند انرژی باعث کاهش مقدار حفره ها (چگالی بار مثبت) در منطقه نزدیک به سطح می شود. در حالت

شکل ۲-الف نمودار باند انرژی $MOSFET$ را در شرایط عدم وجود ولتاژ گیت و در حالتی که تابع کار فلز M و نیمه هادی S یکسان است را نشان می دهد. فلز و نیمه هادی توسط سطح مشترک اکسید O از یکدیگر جدا شده اند. سطح فرمی که با E_F نشان داده می شود، عبارت است از پتانسیل شیمیایی الکترون در جامدات یا محلول های الکترولیت. سطح فرمی برای فلز و

حامل های بار در فصل مشترک نیمه هادی و فلز معکوس شده و لایه معکوس بوجود می آید (Dzyadevych *et al.*, 2006).

(شکل ۲-ج) $V_g > V_t$ منطقه غنی شده از الکترون در نزدیکی سطح نیمه هادی ظاهر می شود. با اعمال ولتاژ گیت (V_g)، قطبیت



شکل ۲- نمودار باند انرژی MOSFET در حالت الف ($V_g=0$ ، ب) $V_g > 0$ و ج) $V_g > V_t$: سطح انرژی فرمی، E_i : سطح انرژی فرمی نیمه هادی خالص، E_c : انتهای باند هدایت و E_v : لبه باند انرژی والانس)

است که جایگزین گیت فلزی شده است. الکترولیت در مجاورت لایه اکسید گیت قرار دارد. در بیش تر موارد جنس اکسید گیت از اکسید سیلیسیم (SiO_2) تشکیل شده است. در نتیجه ولتاژ آستانه در ISFET به صورت شیمیایی با تغییر پتانسیل الکتریکی در سطح مشترک الکترولیت و لایه اکسید گیت تغییر می کند. در این صورت معادله ولتاژ آستانه برای ISFET مطابق رابطه (۴) محاسبه می شود (Dzyadevych *et al.*, 2006):

(رابطه ۴)

$$V_t = E_{ref} - \psi + \chi^{sol} - \frac{\Phi_m - \Phi_s}{q} - \frac{Q_{ox} + Q_{ss} + Q_B}{C_{ox}} + 2\phi_f$$

سطح مشترک الکترولیت و لایه اکسید گیت دارای گروه های اکسید هستند. اگر جنس لایه اکسید گیت، اکسید سیلیسیم باشد این گروه ها گروه های $SiOH$ هستند. با تغییر pH الکترولیت گروه های هیدروکسید باعث تغییر بار الکتریکی سطح اکسید می شوند. بسته به pH محلول الکترولیت، سایت های خنثی

ولتاژ آستانه، مقدار پتانسیل لازم برای تغییر سیلیکون از نوع p به نوع n است. در این حالت وارونگی رخ داده، کانال هدایت کننده بین ترمینال های درین و سورس تشکیل شده و جریان از درین به سورس منتقل می شود. در ناحیه اهمی یا غیر اشباع شرط $V_d < (V_g - V_t)$ برقرار بوده و جریان درین توسط رابطه (۲) بیان می شود (Dzyadevych *et al.*, 2006):

$$I_d = C_{ox} \mu \frac{W}{L} \left[(V_g - V_t) V_d - \frac{1}{2} V_d^2 \right] \quad (\text{رابطه ۲})$$

در رابطه (۲) تمامی پارامترها به جز V_g ثابت می باشند. بنابراین جریان درین تنها تابعی از ولتاژ گیت است و معادله ولتاژ آستانه در MOSFET از رابطه (۳) بدست می آید (Dzyadevych *et al.*, 2006):

$$V_t = \frac{\Phi_m - \Phi_s}{q} - \frac{Q_{ox} + Q_{ss} + Q_B}{C_{ox}} + 2\phi_f \quad (\text{رابطه ۳})$$

در مقایسه با ساختار فیزیکی ISFET شامل الکترولیت حاوی ذرات باردار مانند یون هیدروژن و الکترون مرجع

پارامترهای جریان درین، ولتاژ درین، غلظت اولیه سوبسترا و غلظت اولیه آنزیم در نظر گرفته شده و از رویکرد بهینه سازی بر پایه شبیه سازی استفاده شد. اساس انتخاب پارامترهای ذکر شده قابلیت کنترل آنها توسط محقق در شرایط کاری ISFET و در محیط آزمایشگاه می باشد. بهینه سازی پارامترهای ISFET به منظور تعیین حداکثر پاسخ آن مستلزم جستجو در در فضای وسیع و گسترده ای از مقادیر مختلف این پارامترهاست. الگوریتم بهینه سازی در صورت استفاده از مدل شبیه سازی شده به عنوان تابع هدف، نیازمند هزاران بار فراخوانی و اجرای مدل شبیه سازی شده می باشد. استفاده از مدل شبیه سازی شده با روش المان محدود به عنوان تابع هدف در فرایند بهینه سازی زمان و هزینه محاسبات را بالا می برد. علاوه بر آن از آنجا که مدل شبیه سازی شده با حل معادله های دیفرانسیل غیر خطی ایجاد می شود در صورت استفاده به عنوان تابع هدف الگوریتم بهینه سازی را با مشکل همگرایی روبرو خواهد کرد. در میان الگوریتم های بهینه سازی، الگوریتم ژنتیک به دلیل قابلیت های بالای آن کاربرد بسیاری در حل مسائل بهینه سازی یافته است. الگوریتم ژنتیک نوعی از الگوریتم بهینه سازی بر پایه ارزیابی نسل است که تنها از مقدار خروجی تابع هدف برای جستجو و تکامل نسل ها استفاده می کند. بنابراین در مسائل بهینه سازی برپایه شبیه سازی، الگوریتم ژنتیک تنها به مقدار خروجی تقریبی تابع هدف برای جستجوی ژنتیکی نیاز دارد. در عین حال مقدار تقریبی تابع هدف باید دقت بالایی داشته باشد. برای تقریب خروجی تابع هدف معمولاً از مدل های جایگزینی که فرامدل نامیده می شوند استفاده می کنند. فرامدل با تقریب پاسخ مدل شبیه سازی شده با دقت بالا، بهره وری محاسباتی الگوریتم بهینه سازی را افزایش می دهد. در این مقاله از فرامدل شبکه عصبی مصنوعی پرسپترون چندلایه (MLP) به عنوان جایگزین مدل شبیه سازی شده جهت تعریف تابع هدف الگوریتم ژنتیک استفاده شده است (شکل ۳). از مزایای فرامدل شبکه عصبی MLP سرعت بالای محاسباتی آن نسبت به مدل المان محدود است. شبکه عصبی MLP از مجموعه ای از پرسپترون ها با اتصال لایه به لایه نرون ها تشکیل شده است. آموزش شبکه MLP توسط الگوریتم پس انتشار با قانون یادگیری پس انتشار خطا انجام می شود.

در این روش ابتدا شبکه عصبی با دریافت ورودی ها به صورت پیش خور خروجی را محاسبه می کند. سپس وزن های شبکه با پس انتشار کردن خطای پیش بینی (اختلاف بین خروجی واقعی و خروجی محاسبه شده) اصلاح می شود. فرایند آموزش تا کمتر شدن خطای پیش بینی از مقدار هدف تعیین شده ادامه می یابد. در این پژوهش برای ایجاد پایگاه داده مورد نیاز شبکه

هیدروکسیل می توانند با پروتون ترکیب شده و به SiOH_2^- تبدیل یا آن که پروتون آزاد کرده و به SiO^- تبدیل شوند. این اثر به عنوان مدل اتصال سایت شناخته می شود (Bousse *et al.*, 1983). مطابق این مدل پتانسیل الکتریکی سطح مشترک بین الکترولیت و لایه اکسید گیت با استفاده از رابطه های (۵) و (۶) به دست می آید (Dzyadevych *et al.*, 2006):

$$\psi = 2.3 \left(\frac{kT}{q} \right) \left(\frac{\beta}{\beta+1} \right) (pH_{pzc} - pH) \quad (\text{رابطه } ۵)$$

$$\beta = \frac{2q^2 N_s \left(\frac{K_a}{K_b} \right)^{\frac{1}{2}}}{kTC_{DI}} \quad (\text{رابطه } ۶)$$

شبیه سازی ISFET در نرم افزار کامسول

از آنجا که مدل ISFET دارای فیزیک های جداگانه الکترولیت و نیمه هادی است برای شبیه سازی آن و کوپلینگ بین فیزیک ها از نرم افزار المان محدود کامسول استفاده شد. این نرم افزار دارای ماژول های مختلف برای حل مسائل با فیزیک های گوناگون و قابلیت شبیه سازی فیزیک های چندگانه کوپل شده است. به منظور شبیه سازی ISFET ابتدا یک مدل هندسی دو بعدی تعریف شد. در این مدل دامنه های الکترولیت و نیمه هادی و اجزاء مختلف ISFET مشخص شدند. هندسه مدل پس از ایجاد، شبکه بندی شد. برای محاسبه پاسخ ISFET ابتدا مدل های غیر کوپل ایجاد و تحلیل شد و در ادامه به تحلیل مدل کوپل شده پرداخته شد. سپس نتایج به دست آمده با نتایج آزمایشات تجربی گزارش شده توسط Stepurska *et al.* (2015) مقایسه شدند. پس از ایجاد مدل دو بعدی با استفاده از تحلیل وابسته به زمان غلظت یون هیدروژن در الکترولیت در نتیجه واکنش مهار آنزیمی در محلول الکترولیت در مجاورت غشاء آنزیمی ISFET طی زمان واکنش محاسبه شد. پس از تعیین غلظت یون هیدروژن در محیط واکنش یک تحلیل گذرا بر روی مدل های الکترولیت و نیمه هادی طی چند مرحله انجام گرفت. در مرحله اول پتانسیل الکتریکی الکترولیت با استفاده از مقادیر pH حاصل از واکنش های آنزیمی تعیین شد. در مرحله دوم پتانسیل الکتریکی در سطح اکسید با مدل سازی رابط اکسید/ الکترولیت محاسبه گردید. در مرحله نهایی خروجی ISFET با تحلیل گذرای دامنه نیمه هادی به دست آمد.

بهینه سازی

بهینه سازی پارامترهای ISFET با استفاده از داده های به دست آمده در مرحله شبیه سازی قدم بعدی در بررسی و بهبود عملکرد آن است. در مسئله بهینه سازی پاسخ ISFET، جایگزینی داده های تجربی با داده های تولید شده توسط مدل شبیه سازی شده اجتناب ناپذیر است. بدین منظور پاسخ ISFET به عنوان تابعی از

برای ارزیابی عملکرد شبکه استفاده شد:

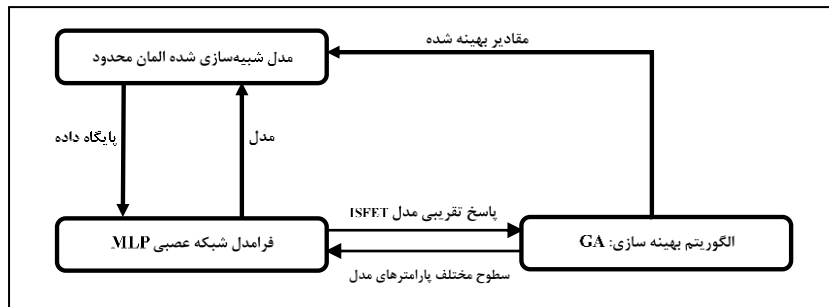
$$MAPE = 100 \times \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{y_i - \bar{y}_i}{y_i} \right| \quad (\text{رابطه ۷})$$

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2 \quad (\text{رابطه ۸})$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{y}_i - y_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - y_{ave})^2} \quad (\text{رابطه ۹})$$

در این روابط \bar{y}_i و y_i به ترتیب پاسخ شبیه سازی شده ISFET توسط شبکه عصبی مصنوعی و داده های تجربی، میانگین داده های آزمایش و n تعداد داده ها است.

عصبی MLP ابتدا مقادیر مختلفی از پارامترهای جریان درین، ولتاژ درین، غلظت اولیه سوستررا و غلظت اولیه آنزیم هر کدام در ۶ سطح مختلف انتخاب شدند. در نتیجه $6^4 = 1296$ ترکیب مختلف از پارامترهای ذکر شده به دست آمدند. سپس با استفاده از مدل شبیه سازی شده المان محدود به ازاء هر ترکیب از سطوح مختلف این پارامترها پاسخ ISFET محاسبه شد. از پایگاه داده محاسبه شده، برای آموزش شبکه MLP استفاده شد. ساختار شبکه MLP از طریق آزمایش های مکرر با تغییر تعداد نرون ها در لایه پنهان تعیین شد. آزمایش شبکه با استفاده از داده هایی که در فرایند آموزش شبکه حضور نداشتند انجام شد. مشخصات شبکه عصبی آموزش دیده در جدول ۲ ارائه شده است. پس از آزمایش شبکه عصبی، از معیارهای میانگین درصد خطای مطلق^۱ (MAPE)، میانگین مربعات خطا^۲ (MSE) و ضریب تبیین^۳ (R^2)



شکل ۳- ساختار ترکیبی الگوریتم بهینه سازی GA و فرامدل شبکه عصبی MLP

جدول ۲- پارامترهای شبکه عصبی و الگوریتم ژنتیک

الگوریتم ژنتیک		شبکه عصبی	
مقدار	پارامتر	مقدار	پارامتر
۵۰	اندازه جمعیت اولیه	V_d, I_d, E_0, S_0	ورودی های شبکه
۴۰	درصد جهش	پاسخ ISFET	خروجی شبکه
۷۰	درصد تلفیق	یک لایه مخفی	تعداد لایه مخفی
۰/۰۲	نرخ جهش	۱۲۹۶ داده	تعداد داده مورد استفاده
۱۰	جریمه اولیه	۶۰، ۱۵، ۲۵ درصد**	تقسیم بندی داده
۱۰۰	ضریب جریمه	تصادفی کردن و نرمال سازی	پیش پردازش
۶۰۰ تکرار	معیار توقف	لونیبرگ-مارکوارد ^۴	الگوریتم آموزش
SUS ^۵	روش انتخاب	تانزانته هایپربولیک	تابع فعال سازی لایه میانی
$10^{-6} \times 0.5, 0.16, 0.2$	مقادیر مینی مم ورودی های GA	خطی	تابع فعال سازی لایه خروجی
$10^{-4} \times 0.1, 0.24, 1$	مقادیر ماکزیمم ورودی های GA	MAPE, MSE, MAE, R^2	معیارهای ارزیابی عملکرد

* غلظت اولیه آنزیم، غلظت اولیه سوستررا، جریان درین، ولتاژ درین

** به ترتیب مربوط به گروه آموزش، اعتبارسنجی و آزمایش

تکاملی مبتنی بر جمعیت است که برای یافتن مقادیر بهینه پارامترهای مورد نظر از جستجوی جمعیت مدل شبیه سازی شده استفاده می کند. عملگرهای اصلی در GA تقاطع^۶ و جهش^۷

پس از شبیه سازی پاسخ ISFET توسط فرامدل شبکه عصبی، بهینه سازی پارامترهای ISFET با استفاده از الگوریتم ژنتیک انجام شد. الگوریتم ژنتیک (GA) یکی از الگوریتم های

5 Stochastic universal sampling

6 Cross Over

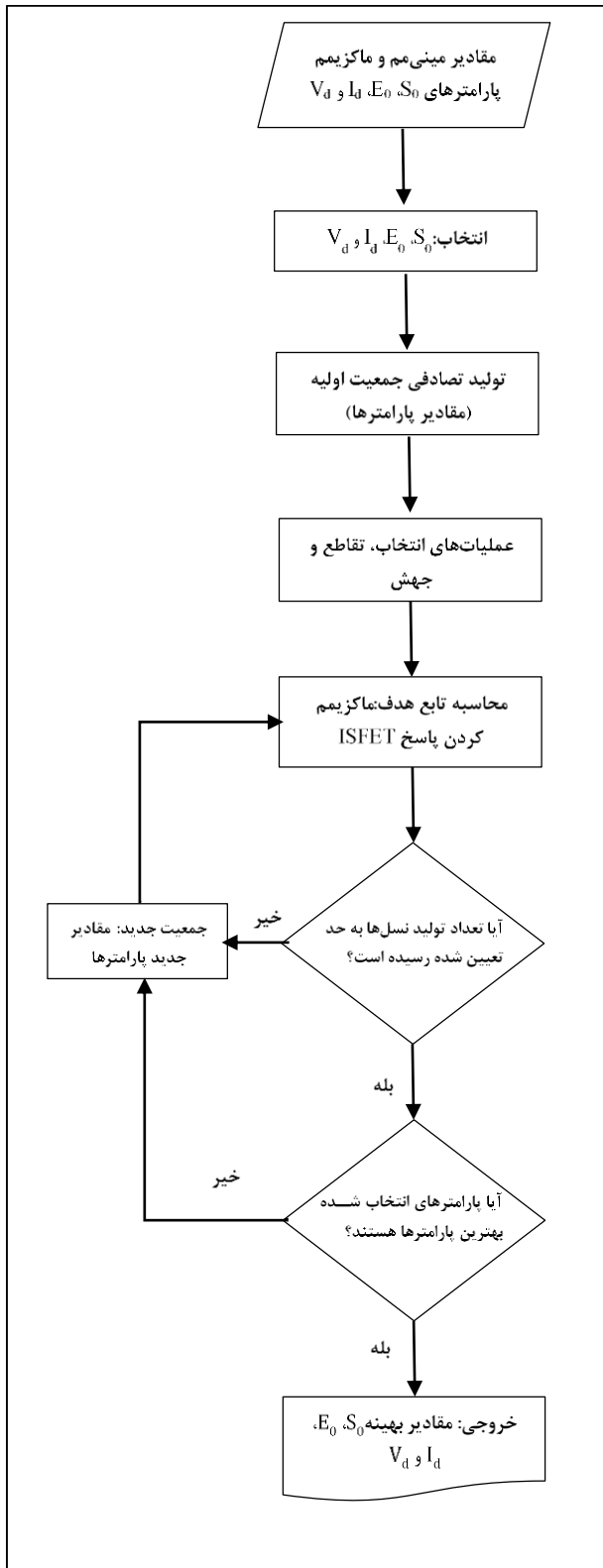
7 Mutation

1 Mean Absolute Percentage Error

2 Mean Squared Error

3 Coefficient of Determination

4 Levenberg-Marquardt



شکل ۴- فرایند الگوریتم ژنتیک

پس از مدت زمان کمی تغییرات غلظت یون H^+ بسیار کم می‌شود. کاهش تغییرات غلظت یون H^+ باعث ثابت شدن پاسخ ISFET می‌شود. این حالت در نمودار خروجی مدل المان محدود در تطابق کامل با داده‌های آزمایش می‌باشد. در فاز دوم پاسخ ISFET به

هستند. مؤلفه‌های تقاطع در هنگام بهینه‌سازی، راه‌حل‌ها را ترکیب می‌کنند و ابزار اصلی بررسی فضای جستجو هستند. عملگر جهش برخی از راه‌حل‌ها را به میزان قابل توجهی تغییر می‌دهد، که بر بررسی کلی فضای جستجو تأکید دارد (Mirjalili, 2019; Nautiyal et al., 2018; Rowe, 2015) جهت تعیین مقادیر بهینه پارامترهای V_d, I_d, E_0, S_0 ابتدا مجموعه مقادیر مختلف از این پارامترها توسط الگوریتم ژنتیک تولید و سپس مقدار تابع هدف متناظر با آن مقادیر محاسبه شد. این فرایند تا تعیین مجموعه مقادیری که مقدار تابع هدف به ازاء آن‌ها کم‌ترین مقدار را دارد ادامه می‌یابد (شکل ۴). تابع هدف با استفاده از فرامدل شبکه عصبی آموزش دیده در مرحله قبل تعریف شد. سپس مقادیر حداقل و حداکثر هر کدام از پارامترها به الگوریتم ژنتیک معرفی شدند. مقادیر مینی‌مم و ماکزیمم پارامترهای V_d, I_d, E_0, S_0 و پارامترهای الگوریتم ژنتیک در جدول ۲ ذکر شده‌اند. برای ارزیابی عملکرد الگوریتم ژنتیک، فرامدل شبکه عصبی و مدل المان محدود با استفاده از مقادیر بهینه پارامترهای تعیین شده توسط الگوریتم ژنتیک اجرا شدند. اختلاف بین خروجی متناظر فرامدل شبکه عصبی و مدل المان محدود تعیین کننده دقت الگوریتم ژنتیک در بهینه‌سازی پارامترهای ذکر شده است.

نتایج و بحث

پس از شبیه‌سازی ISFET توسط روش المان محدود پاسخ ISFET به صورت تابعی از زمان واکنش تعیین شد. این نمودار در شکل ۵ ارائه شده است. در این نمودار محور عمودی پاسخ نرمال شده ISFET و محور افقی زمان انجام واکنش آنزیمی تشخیص AFB1 بر حسب دقیقه است. پاسخ ISFET به منظور امکان مقایسه نتایج شبیه‌سازی و داده‌های آزمایش در شکل ۵ به صورت نرمال شده در بازه [۰ و ۱] نشان داده شده است. صحت سنجی پاسخ به دست آمده از شبیه‌سازی ISFET، با مقایسه نتایج مدل المان محدود با داده‌های استخراج شده از منابع انجام شده است. بدین منظور از داده‌های تجربی گزارش شده توسط Stepurska et al. (2015) استفاده شد. مطابق این آزمایشات پاسخ ISFET در تشخیص میزان AFB1 در الکترولیت شامل دو فاز می‌باشد. در فاز اول پاسخ ISFET بدون حضور AFB1 در محیط واکنش اندازه گیری می‌شود. در این مرحله غلظت یون H^+ در الکترولیت با آهنگ بالایی افزایش می‌یابد. آهنگ افزایش غلظت یون H^+ در نمودار شکل ۵ به صورت شیب زیاد نمودار در فاز اول واکنش قابل مشاهده است. همزمان با تولید یون H^+ در محیط واکنش مقداری از یون‌های تولید شده از مجاورت ISFET خارج می‌شوند. بنابراین

که محاسبات انجام شده مستقل از تعداد شبکه می‌باشند (Soo-Won & Bathe, 1989).

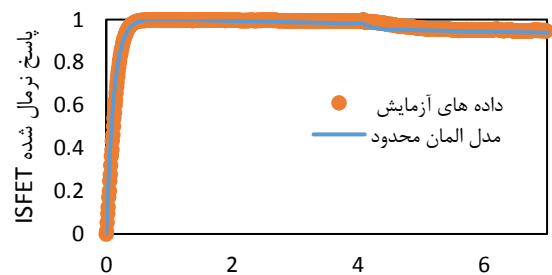
جدول ۳- بررسی استقلال از شبکه مدل المان محدود

شبکه محاسباتی	تعداد المان‌های شبکه	پاسخ مدل المان محدود*	اختلاف بین دو شبکه متوالی (%)	خطا MAPE (%)
درشت	۳۱۷۵	۳/۹۵۵		۱/۹۴
متوسط	۶۵۳۰	۳/۹۲۱	۰/۸۴	۱/۰۶۱۱
ریز	۱۶۸۵۰	۳/۹۳۷	۰/۳۸	۱/۴۸۸

* پاسخ ISFET محاسبه شده به صورت درصد مهار آنزیم توسط AFB1

بر اساس نتایج نشان داده شده شبکه متوسط دارای کم‌ترین خطا در پیش بینی پاسخ ISFET است. علاوه بر آن افزایش چگالی شبکه محاسباتی تغییر چندانی در دقت مدل ایجاد نمی‌کند بلکه باعث افزایش زمان و حجم محاسبات نیز می‌شود. پس از انتخاب شبکه محاسباتی با اندازه متوسط، به منظور انتخاب بهترین شبکه آزمون استقلال از شبکه مدل المان محدود برای سه شبکه متوسط با اندازه‌های ۶۳۱۰، ۶۵۳۰ و ۶۹۵۲ المان نیز انجام شد. نتایج به دست آمده در شکل ۶ نشان داده شده است. مطابق این شکل پاسخ ISFET مدل‌سازی شده با تغییر تعداد المان‌های شبکه متوسط تغییر نمی‌کند. میزان خطای MAPE در محاسبه پاسخ ISFET به ازاء شبکه‌های مختلف با اندازه‌های ۶۳۱۰، ۶۵۳۰ و ۶۹۵۲ المان به ترتیب برابر با ۱/۰۶۲ درصد، ۱/۰۶۱ درصد و ۱/۰۶۴ درصد در مقایسه با داده‌های آزمایشگاهی به دست آمد. در نمودار شکل ۶-ب بزرگ‌نمایی سه نمودار پاسخ ISFET به ازاء سه شبکه متوسط در انتهای فاز اول و ابتدای فاز دوم واکنش آنزیمی تشخیص AFB1 نشان داده شده است. با توجه به این نمودار نیز دقت محاسبه پاسخ ISFET در مدل المان محدود با استفاده از سه شبکه محاسباتی ذکر شده بسیار نزدیک به همدیگر می‌باشد. در نهایت شبکه محاسباتی با اندازه ۶۵۳۰ المان برای انجام محاسبات بعدی انتخاب شد. این شبکه دارای حداکثر اندازه المان ۰/۱ میکرومتر و میانگین کیفیت شبکه برابر با ۰/۸۹ است. کیفیت المان شبکه کمیته بین صفر و یک بوده و معیاری جهت بررسی یکنواختی شبکه محاسباتی انتخاب شده می‌باشد. هر چه مقدار این کمیت به یک نزدیکتر باشد نشان‌دهنده یکنواخت‌تر بودن شبکه است. مدل المان محدود با شبکه انتخاب شده ضمن برخورداری از دقت مناسب در پیش‌بینی رفتار ISFET سرعت محاسباتی مناسبی نیز دارد.

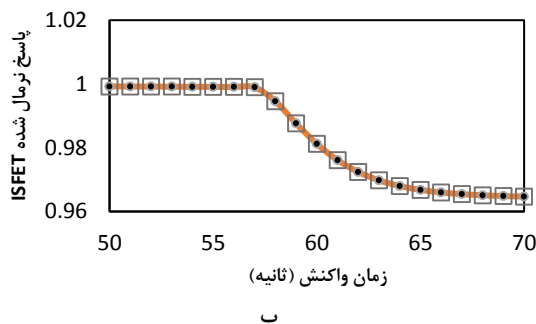
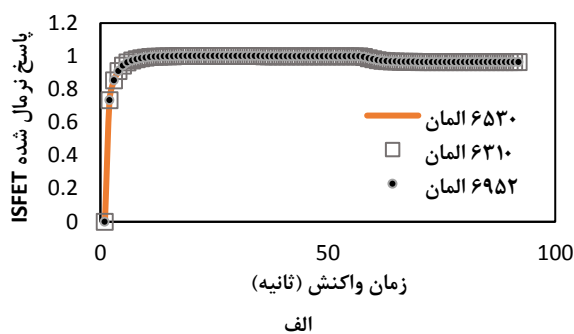
اضافه شدن AFB1 به محیط واکنش ثبت می‌شود. در این مرحله AFB1 با مهار آنزیم استیل کولینسترز باعث کاهش غلظت یون H^+ پاسخ ISFET به مهار آنزیم به صورت افت دامنه سیگنال در خروجی آن مشاهده می‌شود. کاهش غلظت یون H^+ در این مرحله ابتدا با شیب زیادی همراه بوده و سپس به تعادل رسیده و روند کاهشی متوقف می‌شود. مطابق نمودار شکل ۵ کاهش غلظت یون H^+ به صورت کاهش سطح سیگنال خروجی ISFET در فاز دوم نمودار نشان داده می‌شود. افت سیگنال خروجی ابتدا با آهنگ زیادی آغاز شده و سپس نمودار به صورت خطی درمی‌آید. نتایج به دست آمده از مدل‌سازی ISFET نشان داد مدل المان محدود در فاز اول و دوم واکنش آنزیمی تشخیص AFB1 به خوبی رفتار داده‌های آزمایشگاهی را دنبال می‌کند. هنگام اضافه شدن AFB1 در ابتدای مرحله دوم واکنش، بین نمودارها اختلاف کمی قابل مشاهده است اما در نهایت پس از ثابت شدن سیگنال پاسخ ISFET، این اختلاف از بین رفته و تأثیری در پیش‌بینی میزان مهار آنزیم ندارد.



شکل ۵- پاسخ ISFET شبیه‌سازی شده توسط روش المان محدود و مقایسه آن با داده‌های آزمایش گزارش شده توسط Stepurska et al. (2015)

از آن جا که نتایج به دست آمده از مدل‌سازی توسط روش المان محدود می‌تواند تحت تأثیر تعداد المان‌های شبکه محاسباتی انتخاب شده قرار گیرد برای صحت سنجی نتایج، استقلال از شبکه مدل المان محدود بررسی شد. هدف از این بررسی اطمینان حاصل کردن از استقلال نتایج به دست آمده از تعداد المان‌های شبکه محاسباتی در مدل به دست آمده است. در این پژوهش از سه شبکه درشت، متوسط و ریز به ترتیب با تعداد ۳۱۷۵، ۶۵۳۰ و ۱۶۸۵۰ المان استفاده شد. به ازاء هر شبکه مدل المان محدود با پارامترها و شرایط یک‌سان اجرا و میزان خطا در پیش‌بینی پاسخ ISFET به عنوان معیار انتخاب شبکه محاسباتی در نظر گرفته شد. نتایج بررسی استقلال از شبکه مدل در جدول ۳ ارائه شده است. از آن جا که اختلاف پاسخ ISFET محاسبه شده در دو شبکه متوالی کمتر از ۵ درصد است می‌توان نتیجه گرفت

دقت مدل المان محدود در شبیه سازی پاسخ ISFET به ازاء غلظت های مختلف AFB1 در محلول الکترولیت بررسی و نتایج در جدول ۴ ارائه شده است. در این جدول پاسخ ISFET به غلظت های مختلف AFB1 برابر با ۳/۲، ۶/۴، ۹/۶ و ۱۲/۸ میکرو مول بر لیتر بر اساس داده های آزمایشگاهی ثبت شده است. با اجراء مدل المان محدود پاسخ مدل به ازاء هر کدام از غلظت های ذکر شده به دست آمده و نتایج مدل با نتایج داده های آزمایشگاهی مقایسه شد. میزان پارامتر خطای MAPE بین پاسخ ISFET شبیه سازی شده توسط مدل المان محدود و داده آزمایشی برای هر کدام از غلظت های AFB1 ذکر شده در جدول ۴ به ترتیب برابر با ۱/۰۶، ۰/۸۷، ۰/۶۶ و ۰/۵۶ درصد به دست آمد. با توجه به میزان MAPE به دست آمده و اطمینان از صحت مدل المان محدود می توان با استفاده از آن پایگاه داده مورد نیاز جهت آموزش فرامدل شبکه عصبی و تعریف تابع هدف الگوریتم بهینه سازی را ایجاد کرد.



شکل ۶- الف) بررسی استقلال از شبکه مدل المان محدود (ب) بزرگ نمایی نمودار قسمت الف)

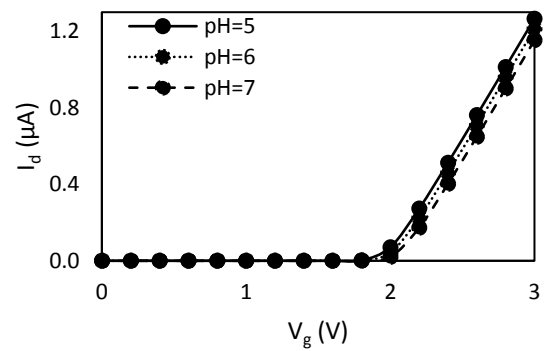
جدول ۴- دقت مدل المان محدود در شبیه سازی پاسخ ISFET به ازاء غلظت های مختلف AFB1 در محلول الکترولیت

خطا (%) MAPE	پاسخ ISFET (درصد مهار آزمون)		غلظت AFB1 (میکرو مولار)
	مدل المان محدود	داده های آزمایش (Stepurska et al., 2015)	
۱/۰۶	۳/۹۲	۳/۸۸	۳/۲
۰/۸۷	۵/۷۶	۵/۸۲	۶/۴
۰/۶۶	۸/۸۶	۸/۹۲	۹/۶
۰/۵۶	۱۱/۰۹	۱۱/۱۶	۱۲/۸

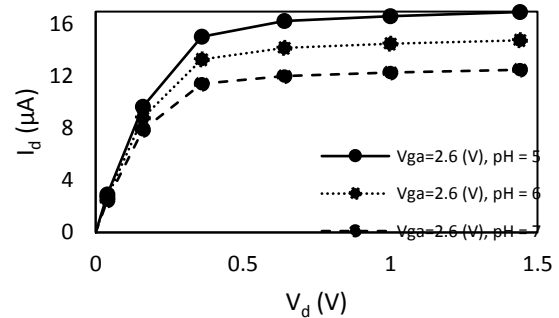
نشان داده شده است. مطابق این نمودار مقدار جریان درین با افزایش pH الکترولیت کاهش یافته است. علاوه بر آن مشخص می کند که ISFET در ناحیه اشباع به ازاء مقادیر مختلف pH الکترولیت پاسخ خطی دارد. منحنی I_d-V_d برای مقادیر مختلف pH الکترولیت نیز بسیار شبیه به منحنی های متناظر MOSFET است. نمودار حساسیت ISFET در شکل ۷-ج گزارش شده است. حساسیت ISFET به صورت تغییرات ولتاژ گیت در pH های مختلف الکترولیت تحت جریان درین ثابت بیان می شود (Daniel et al., 2003). بنابراین حساسیت ISFET شیب منحنی خروجی ISFET به عنوان تابعی از pH الکترولیت می باشد (شکل ۷-ج). حساسیت ISFET شبیه سازی شده توسط مدل المان محدود همانطور که در این شکل نشان داده شده است برابر با ۴۴/۲ (mV/pH) می باشد که نزدیک به حساسیت ISFET مورد استفاده در آزمایشات ارائه شده در منابع است (Stepurska et al., 2015).

نمودارهای مشخصه ISFET شبیه سازی شده توسط مدل المان محدود شامل نمودارهای جریان درین به عنوان تابعی از ولتاژ گیت ($I_d - V_g$) و جریان درین به عنوان تابعی از ولتاژ درین ($I_d - V_d$) در شکل ۷ نمایش داده شده است. برای به دست آوردن این نمودارها مقدار ولتاژ درین برابر با مقدار ثابت ۲ ولت در نظر گرفته شده است. مطابق شکل ۷-الف با افزایش pH الکترولیت باعث میزان جریان درین کاهش می یابد. افزایش pH الکترولیت باعث کاهش غلظت یون H^+ در محلول الکترولیت شده و در نتیجه پتانسیل الکتریکی سطح مشترک ترانزیستور و الکترولیت و به تبع آن جریان درین کم می شود. ویژگی های منحنی $I_d - V_g$ به ازاء مقادیر مختلف pH الکترولیت، مطابقت خوبی با منحنی متناظر MOSFET نشان می دهد. براساس یافته های نشان داده شده در این نمودار مقدار ولتاژ گیت برابر با ۲/۶ ولت برای تعیین مشخصات ISFET انتخاب شد. منحنی های $I_d - V_d$ برای ۳ مقدار pH مختلف الکترولیت به ازاء V_g برابر با ۲/۶ ولت در شکل ۷-ب

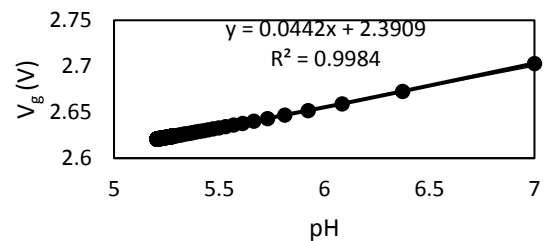
جهت شبیه‌سازی پایگاه داده مورد استفاده در آموزش فرامدل شبکه عصبی مصنوعی MLP استفاده شد. نتایج ارزیابی عملکرد شبکه عصبی MLP در پیش‌بینی پاسخ ISFET جهت تشخیص AFB1 در جدول ۵ گزارش شده است. نتایج به‌دست آمده نشان داد شبکه MLP با ۴۵ نرون در لایه میانی بهترین عملکرد در پیش‌بینی پاسخ ISFET را با مقادیر خطای پیش‌بینی MAPE (که مطابق رابطه ۷ محاسبه شده است) در فازهای آموزش، اعتبارسنجی و آزمایش به ترتیب برابر با ۰/۰۴۴۱، ۰/۰۷۲۲ و ۰/۰۵۳۹ درصد دارد. برای این شبکه مقادیر میانگین مربعات خطا (MSE) (رابطه ۸) گروه‌های آموزش، اعتبارسنجی و آزمایش به ترتیب برابر با ۰/۰۰۰۰۱۳، ۰/۰۰۰۰۱۸۹ و ۰/۰۰۰۰۰۷۷ به‌دست آمده است. نتایج رگرسیون خطی بین مقادیر واقعی پاسخ ISFET به‌دست آمده از آزمایش و مقادیر پیش‌بینی شده توسط شبکه عصبی با ساختار ۱-۴۵-۴ در جدول ۵ ارائه شده است. این شبکه دارای مقدار ضریب تبیین (R^2) برای داده‌های مورد استفاده در مراحل آموزش، اعتبارسنجی، آزمایش و کل داده‌ها به ترتیب برابر با ۰/۹۹۹۶، ۰/۹۹۸۴، ۰/۹۹۸۴ و ۰/۹۹۹۳ بوده است. با توجه به مقادیر کم MAPE و MSE این گروه‌ها و نیز مقادیر بیش از ۰/۹۹ پارامتر R^2 می‌توان نتیجه گرفت که شبکه عصبی آموزش دیده با ساختار ۱-۴۵-۴ توانایی مناسبی در پیش‌بینی پاسخ ISFET دارد. از این رو می‌توان فرامدل شبکه عصبی MLP آموزش دیده را با دقت بالا جایگزین مدل المان محدود جهت تعریف تابع هدف الگوریتم ژنتیک نمود. نمودار عملکرد شبکه عصبی MLP در فازهای آموزش، اعتبارسنجی و آزمایش در شکل ۸ ارائه شده است. مطابق شکل آموزش شبکه پس از ۴۴۳ بار تکرار با افزایش MSE گروه اعتبارسنجی به منظور جلوگیری از برازش بیش از حد شبکه متوقف شده است. در پایان فرایند آموزش شبکه مقادیر گرادیان، پارامتر تطبیقی شبکه (مقدار μ) و تعداد شکست‌های اعتبارسنجی به ترتیب برابر با ۳/۰۷۵ (خطای گرادیان)، ۰/۰۰۱ و ۶ تکرار می‌باشد.



الف



ب



ج

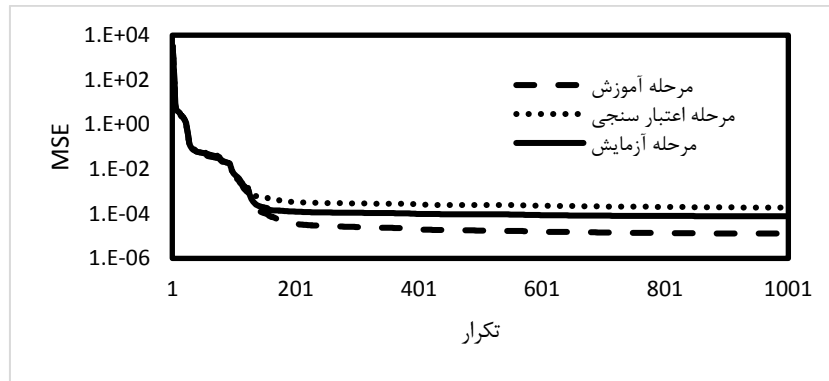
شکل ۷- خصوصیات پاسخ ISFET شبیه‌سازی شده توسط مدل المان محدود: (الف) نمودار I_d - V_g ، (ب) نمودار I_d - V_d ، (ج) نمودار حساسیت ISFET

پس از صحت‌سنجی مدل ISFET ایجاد شده توسط روش المان محدود از طریق مقایسه پاسخ آن با داده‌های آزمایشگاهی و مقایسه خصوصیات آن با خصوصیات MOSFET متداول، از آن

جدول ۵ - نتایج ارزیابی عملکرد شبکه عصبی MLP در مراحل آموزش، اعتبارسنجی و آزمایش در پیش‌بینی پاسخ ISFET

مجموع داده‌ها	گروه آزمایش	گروه اعتبارسنجی	گروه آموزش	معیار ارزیابی عملکرد
۰/۰۱۱۰	۰/۰۵۳۹	۰/۰۷۲۲	۰/۰۴۴۱	MAPE
۰/۰۰۰۰۴۸	۰/۰۰۰۰۷۷	۰/۰۰۰۰۱۸۹	۰/۰۰۰۰۱۳	MSE
۰/۰۰۲۲۶	۰/۰۰۲۷۱	۰/۰۰۴۲۶	۰/۰۰۱۷۳	MAE
۰/۹۹۹۳	۰/۹۹۸۴	۰/۹۹۸۴	۰/۹۹۹۶	R^2
$y=1/۰۰۰۰۳x-۰/۰۰۲۲۶۲$	$y=1/۰۰۰۲x-۰/۰۱۳۵۴$	$y=1/۰۰۰۱x-۰/۰۰۳۰۷۰$	$y=۰/۹۹x+۰/۰۰۰۰۰۷$	معادله خط رگرسیون*

* رگرسیون خطی بین مقادیر واقعی پاسخ ISFET به‌دست آمده از آزمایش (x) و مقادیر پیش‌بینی شده توسط شبکه عصبی (y) با ساختار ۱-۴۵-۴



شکل ۸- کارایی شبکه عصبی با ساختار ۱-۴۵-۴ در طی مراحل آموزش، اعتبار سنجی و آزمایش بر حسب معیار MSE در پیش بینی پاسخ ISFET

و سوبسترا دارد. به صورتی که این مقادیر بسیار کمتر از مقادیر مورد استفاده در آزمایشات است. با توجه به هزینه آزمون و سوبسترا، بهینه‌سازی انجام شده ضمن کاهش هزینه آزمایشات باعث افزایش پاسخ ISFET می‌شود. برای اطمینان از عملکرد صحیح، الگوریتم ژنتیک با مشخصات ذکر شده در جدول ۲ به دفعات اجرا شد به صورتی که در هر بار اجرا نتایج متفاوتی ارائه داد. پس از ۱۰۰ بار اجراء الگوریتم ژنتیک، میانگین پاسخ ISFET برابر با ۴۵/۵۸ و واریانس آن برابر با ۰/۱۱ به دست آمد. مدل المان محدود نیز با استفاده از پارامترهای بهینه به دست آمده از الگوریتم ژنتیک اجرا شد. در نتیجه اجراء مدل المان محدود با پارامترهای بهینه شده توسط الگوریتم ژنتیک، حداکثر مقدار پاسخ ISFET به میزان ۴۴/۴۴۰ درصد به دست آمد.

نتایج بهینه‌سازی پارامترهای ورودی ISFET با استفاده از شبکه عصبی MLP آموزش دیده با ساختار ۱-۴۵-۴ به عنوان تابع هدف در جدول ۶ نشان داده شده است. نتایج به دست آمده نشان داد مقدار ماکزیمم پاسخ ISFET برابر با ۴۵/۶۷ درصد به ازاء مقادیر بهینه پارامترهای غلظت اولیه آزمون، غلظت اولیه سوبسترا، جریان درین و ولتاژ درین به ترتیب برابر با $10^{-5} \times 8/73$ مول بر لیتر، ۰/۵۰۰۱ میلی مول بر لیتر، ۲۳/۹۹ میکروآمپر و ۰/۲۰۰۱ ولت به دست می‌آید. پاسخ ISFET بهینه شده با استفاده از الگوریتم ژنتیک به مراتب بیشتر از پاسخ ماکزیمم به دست آمده از داده های آزمایشگاهی گزارش شده توسط *Stepurska et al.* (2015) است. با توجه به مقادیر ارائه شده در جدول ۶ الگوریتم ژنتیک عملکرد مناسبی در بهینه‌سازی مقادیر غلظت اولیه آزمون

جدول ۶ - نتایج بهینه‌سازی پاسخ ISFET با استفاده از الگوریتم ژنتیک

واحد	مقدار	پارامتر	
مول بر لیتر	$8/73 \times 10^{-5}$	غلظت اولیه آزمون	
میلی مول بر لیتر	۰/۵۰۰۱	غلظت اولیه سوبسترا	پارامترهای بهینه شده
میکرو آمپر	۲۳/۹۹	جریان درین	توسط الگوریتم ژنتیک
ولت	۰/۲۰۰۱	ولتاژ درین	
درصد	۴۵/۶۷	مدل شبکه عصبی*	سطح مهار آزمون
درصد	۴۴/۴۴	مدل المان محدود*	

* با استفاده از پارامترهای بهینه شده توسط الگوریتم ژنتیک

نتیجه گیری

بهینه‌سازی داریم. مدل المان محدود زمان و حجم محاسباتی بالایی دارد و نمی توان از آن در تعریف تابع هدف استفاده کرد. برای حل این مشکل از مدل جایگزین (فرامدل) شبکه عصبی مصنوعی استفاده شد. شبکه عصبی مصنوعی آموزش دیده با پایگاه داده به دست آمده از شبیه‌سازی ۱۲۹۶ آزمایش توسط مدل المان محدود با سرعت بسیار بالاتر و دقت بسیار مناسب پاسخ ISFET را پیش‌بینی نمود. الگوریتم ژنتیک با استفاده از تابع هدف تولید شده بر مبنای شبکه عصبی آموزش دیده توانست مقادیر بهینه پارامترهای ISFET را به گونه‌ای تعیین کند که با استفاده

با استفاده از مدل سازی ریاضی ISFET و حل عددی معادله‌های دیفرانسیل حاکم بر آن امکان بازتولید پاسخ و تحلیل ویژگی‌های آن فراهم شد. در این پژوهش معادله‌های حاکم به روش عددی المان محدود حل شده‌اند. پاسخ ISFET شبیه‌سازی شده توسط مدل المان محدود تطابق مناسبی با داده‌های آزمایشی در تشخیص AFB1 دارد. بنابراین استفاده از این مدل می‌تواند جایگزین آزمایشات تجربی شود. برای بهینه‌سازی پارامترهای عملکردی ISFET نیاز به تعریف تابع هدف در الگوریتم

مهم در آزمایشات تعیین مقادیر بهینه سوپسترا و آنزیم مورد نیاز جهت دسترسی به پاسخ ماکزیمم ISFET است. با توجه به هزینه و زمان بالای آزمایشات عملاً امکان انجام آزمایشات محدودی برای بهینه‌سازی فراهم است. به همین دلیل پاسخ ماکزیمم تعیین شده بر مبنای آزمایشات با پاسخ ماکزیمم به‌دست آمده در این پژوهش اختلاف فاحشی دارد.

هیچگونه تعارض منافع بین نویسندگان وجود ندارد.

REFERENCES

- Abdolkader, T. M., & Alahdal, A. G. (2018). Performance optimization of single-layer and double-layer high-k gate nanoscale ion-sensitive field-effect transistors. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 259, 36–43.
- Akbari, E., Moradi, R., Afrozeh, A., Alizadeh, A., & Nilashi, M. (2019). A new approach for prediction of graphene based ISFET using regression tree and neural network. *Superlattices and Microstructures*, 130, 241–248.
- Baronas, R., Ivanauskas, F., Maslovskis, R., & Vaitkus, P. (2004). An analysis of mixtures using amperometric biosensors and artificial neural networks. *Journal of Mathematical Chemistry*, 36(3), 281–297.
- Baronas, Romas, Ivanauskas, F., Maslovskis, R., Radavicius, M., & Vaitkus, P. (2007). Locally weighted neural networks for an analysis of the biosensor response. *Kybernetika*, 43(1), 21–30.
- Bergveld, P. (1970). Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements. *IEEE Transactions On Bio-Medical Engineering*, 1, 70–71.
- Bousse, L., Bousse, L., De Rood, N. F., & Bergveld, P. (1983). Operation of chemically sensitive field-effect sensors as a function of the insulator-electrolyte interface. *IEEE Transactions On Electron Devices*, 30(10), 1263–1270.
- Choi, B., Lee, J., Yoon, J., Ahn, J.-H., Park, T. J., Kim, D. M. & Choi, S.-J. (2015). Tcad-based simulation method for the electrolyte-insulator-semiconductor field-effect transistor. *IEEE Transactions On Electron Devices*, 62(3), 1072–1075.
- Daniel, M., Janicki, M., & Napieralski, A. (2003). Simulation of ion sensitive transistors using a spice compatible model. *Proceedings of IEEE Sensors*, 2(1), 543–548.
- Dzyadevych, S. V., Soldatkin, A. P., El'skaya, A. V., Martelet, C., & Jaffrezic-Renault, N. (2006). Enzyme biosensors based on ion-selective field-effect transistors. *Analytica Chimica Acta*, 568(1–2), 248–258.
- El-Grou, T., Najari, M., & El-Mir, L. (2018). A novel model for graphene-based ion-sensitive field-effect transistor. *Journal of Computational Electronics*, 17(1), 297–303.
- Ferreira, L. S., De Souza, M. B., & Folly, R. O. M. (2001). Development of an alcohol fermentation control system based on biosensor measurements interpreted by neural networks. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 75(3), 166–171.
- Iqbal, S. Z., Jinap, S., Pirouz, A. A., & Ahmad Faizal, A. R. (2015). Aflatoxin M1 in milk and dairy products, occurrence and recent challenges: A review. *Trends in Food Science and Technology*, 46(1), 110–119.
- Jun, Z., Yu-An, T., Xue-Lan, Z., & Jun, L. (2010). An improved dynamic structure-based neural networks determination approaches to simulation optimization problems. *Neural Computing and Applications*, 19(6), 883–901.
- Lin, C., & Chen, S. (2019). Design of highly sensitive guided-wave surface plasmon resonance biosensor with deep dip using genetic algorithm. *Optics Communications*, 445, 155–160.
- Meena, A., Eswari, A., & Rajendr, L. (2011). Mathematical modeling of biosensors: Enzyme-substrate interaction and biomolecular interaction. In P. A. Serra (Ed.), *New Perspectives in Biosensors Technology and Applications*, (pp 215–228). BoD—Books on Demand.
- Mirjalili, S. (2019). Genetic Algorithm. In S. Mirjalili (Ed.), *Evolutionary Algorithms and Neural Networks* (pp. 43–55). Springer, Cham.
- Nautiyal, L., Shivach, P., & Ram, M. (2018). Optimal Designs by Means of Genetic Algorithms. In M. Ram & J. P. Davim (Eds), *Soft Computing Techniques and Applications in Mechanical Engineering* (pp. 151–161). IGI Global.
- Pachauri, V., & Ingebrandt, S. (2016). Biologically sensitive field-effect transistors: from ISFETs to NanoFETs. In P. Estrela (Ed.), *Biosensor Technologies For Detection Of Biomolecules* (Vol. 60, pp. 81–90). Portland Press LTD.
- Passeri, D., Morozzi, A., Kanxheri, K., & Scorzoni, A. (2015). Numerical simulation of ISFET structures for biosensing devices with TCAD tools. *Biomedical Engineering Online*, 14(2).
- Rowe, J. E. (2015). Genetic Algorithms. In J. Kacprzyk & W. Pedrycz (Eds.). *Springer Handbook of Computational Intelligence* (pp. 825–844). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Sharma, P. K., Thakur, H. R., & Dutta, J. C. (2017). Modeling and simulation of carbon nanotube-based dual-gated enzyme field effect transistor for

- acetylcholine detection. *Journal of Computational Electronics*, 16(3), 584–592.
- Sheliakina, M., Arkhypova, V., Soldatkin, O., Saiapina, O., Akata, B., & Dzyadevych, S. (2014). Urease-based ISFET biosensor for arginine determination. *Talanta*, 121, 18–23.
- Shoorideh, K., & Chui, C. O. (2012). Optimization of the Sensitivity of FET-Based Biosensors via Biasing and Surface Charge Engineering. *IEEE Transactions On Electron Devices*, 59(11), 3104–3110.
- Soo-Won, C., & Bathe, K. J. (1989). On automatic mesh construction and mesh refinement in finite element analysis. *Computers and Structures*, 32(3–4), 911–936.
- Stepurska, K. V., Soldatkin, O. O., Kucherenko, I. S., Arkhypova, V. M., Dzyadevych, S. V., & Soldatkin, A. P. (2015). Feasibility of application of conductometric biosensor based on acetylcholinesterase for the inhibitory analysis of toxic compounds of different nature. *Analytica Chimica Acta*, 854, 161–168.
- Temple-Boyer, P., Le Gal, J., Pourciel-Gouzy, M. L., Sant, W., & Martinez, A. (2006). Modelling of EnFETs for the creatinine detection. *Sensors And Actuators B-Chemical*, 118(1–2), 47–52.
- Wang, G. G., & Shan, S. (2007). Review of metamodeling techniques in support of engineering design optimization. *Journal of Mechanical Design, Transactions of the ASME*, 129(4), 370–380.
- Wang, L. (2005). A hybrid genetic algorithm-neural network strategy for simulation optimization. *Applied Mathematics and Computation*, 170(2), 1329–1343.
- Zeggai, O., Belarbi, M., Ouledabbes, A., & Mouloudj, H. (2019). Modeling of a micro-biological sensor field effect for the enzymatic detection of glucose. *International Journal of Modern Physics B*, 33(25).