

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

**Факультет Біомедичної інженерії
Кафедра біомедичної інженерії**

«На правах рукопису»
УДК _____

До захисту допущено:

Завідувач кафедри

_____ В.В. Шликов

«__» _____ 2020 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

**за освітньо-науковою програмою «Біомедичні прилади та інформаційні
вимірювальні системи»**

зі спеціальності 152 «Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка»

**на тему: «Блок прецизійного вимірювання температури головного мозку у
зоні оптичного опромінення»**

Виконав:

студент VI курсу, групи БП-91мп

Цибань Юрій Олегович _____

Керівник:

Доцент, кандидат техн. наук, доцент кафедри БМІ,

Зубчук Віктор Іванович _____

Рецензент:

Доцент, кандидат техн. наук.

Антонова-Рафі Юлія Валеріївна _____

Нормоконтролер:

Інженер 1 категорії

Андрєєв Петро Іванович _____

Засвідчую, що у цій магістерській
дисертації немає запозичень з праць
інших авторів без відповідних посилань.

Студент _____

Київ – 2020 року

**Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**

**Факультет Біомедичної інженерії
Кафедра біомедичної інженерії**

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність – 152 «Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка»

Освітньо-наукова програма - «Біомедичні прилади та інформаційні вимірювальні системи »

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
_____ В.В.Шликов
« ___ » _____ 2020 р.

**ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту**

Цибаню Юрію Олеговичу

1. Тема дисертації «Блок прецизійного вимірювання температури головного мозку у зоні оптичного опромінення », науковий керівник дисертації Зубчук Віктор Іванович доцент, кандидат техн. наук, доцент кафедри БМІ, затверджені наказом по університету від «11» листопада 2020р. № 3282-с
2. Термін подання студентом дисертації «11» грудня 2020р.
3. Об'єкт дослідження – методи і засоби контролю температури ділянки мозку під час терапії оптичним опроміненням.

4. Предмет дослідження – засоби перетворення температури у електричний сигнал, підсилення, фільтрації, перетворення у цифрову форму і технічна реалізація блоку вимірювання температури.

5. Перелік завдань, які потрібно розробити

- 1) Schematic design - Розробка електрично-принципової схеми
- 2) System level confirmation - Підтвердження виконання функції
- 3) Placement and layout - Розташування та створення топології
- 4) Post-layout simulation - Після топологічна симуляція
- 5) Виготовлення прототипу чіпа
- 6) Створення програмного забезпечення для керування чіпом.
- 7) Лабораторні випробування створеного прототипу системи.

6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу

1) Презентація на слайдах

7. Орієнтовний перелік публікацій

Одна публікація в журналі.

8. Консультанти розділів дисертації*

| Розділ | Прізвище, ініціали та посада консультанта | Підпис, дата | |
|--------|---|----------------|------------------|
| | | завдання видав | завдання прийняв |
| | | | |

9. Дата видачі завдання «26» жовтня 2020 р.

Календарний план

| № з/п | Назва етапів виконання магістерської дисертації | Термін виконання етапів магістерської дисертації | Примітка |
|-------|---|--|----------|
| 1 | Огляд та аналіз літератури | Липень-Серпень | |
| 2 | Постановка проблеми | Липень-Серпень | |
| 3 | Визначення матеріалів та методів дослідження | Липень-Серпень | |
| 4 | Розробка прототипу | Серпень-Вересень | |
| 5 | Післятопологічна симуляція | Серпень-Вересень | |
| 6 | Обробка результатів дослідження | Жовтень-Листопад | |
| 7 | Виготовлення прототипу | Вересень-Листопад | |
| 8 | Написання програмного продукту для дослідження роботи системи | Жовтень-Листопад | |
| 9 | Розробка плану лабораторних досліджень | Жовтень-Листопад | |
| 10 | Лабораторні дослідження випробуваного прототипу | Листопад-Грудень | |

Студент

Юрій Олегович Цибань

Науковий керівник

Віктор Іванович Зубчук

РЕФЕРАТ

Тема магістерської дисертації: “Блок прецизійного вимірювання температури головного мозку у зоні оптичного опромінення”.

Обсяг дисертації становить 63 сторінку, міститься 17 таблиць, 15 рисунків. Загалом опрацьовано 38 джерело.

Актуальність: Робота є частиною проекту між двома науковими закладами Korea Institute of Science and Technology(KIST) та Korean advanced Institute of Science and Technology(KAIST), що включає в себе створення приладу з наступними функціями:

- запис електрофізіологічного сигналу головного мозку;
- реалізація оптичного опромінення ділянки головного мозку;
- вимірювання температури опромінюваної ділянки головного мозку за допомогою масиву фотодіодів.

Завдання даної роботи є створення інтегральної мікросхеми для вимірювання струму та перетворення його в цифровий сигнал для вимірювання температури .

Метою МД є розробка інтегральної мікросхеми для вимірювання струму датчиків температури.

Завдання:

- Розробка електрично-принципової схеми
- Підтвердження виконання функції
- Розташування та створення топології
- Після топологічна симуляція
- Виготовлення прототипу інтегральної мікросхеми
- Створення програмного забезпечення для керування чіпом.
- Лабораторні випробування створеного прототипу системи.

Об'єкт дослідження: методи і засоби контролю температури ділянки мозку під час терапії оптичним опроміненням.

Предмет дослідження: засоби перетворення температури у електричний сигнал, підсилення, фільтрації, перетворення у цифрову форму і технічна реалізація блоку вимірювання температури.

Методи дослідження – використання пакетів прикладних програм для створення принципово електричної схеми, проведення симуляції роботи системи, створення топології системи.

Основні результати: сформовано технічні вимоги до прототипу, розроблено принципову електричну схему, розроблено топологію інтегральної мікросхеми, розроблено топологію друкованої плати блоку, виготовлено прототип інтегральної мікросхеми, створено програмний продукт для роботи з розробленим прототипом, проведені випробування прототипу в лабораторії.

Публікації.

Надана стаття у редакцію журналу «Біомедична інженерія і технологія»

Ключові слова: Запис електрофізіологічних сигналів, оптична стимуляція, оптогенетика, вимірювання температури кори головного мозку, АЦП, Cadence.

РЕФЕРАТ

Тема магистерской диссертации: "Блок прецизионного измерения температуры головного мозга в зоне оптического излучения".

Объем диссертации составляет 61 страницу, содержится 17 таблиц, 15 рисунков. В общем обработано 38 источников.

Актуальность: Работа является частью проекта между двумя научными учреждениями Korea Institute of Science and Technology (KIST) и Korean advanced Institute of Science and Technology (KAIST), включающего в себя создание прибора со следующими функциями:

- запись электрофизиологического сигнала головного мозга
- реализация оптического излучения участка головного мозга
- измерения температуры облучаемого участка головного мозга с помощью массива фотодиодов.

Задача данной работы является создание интегральной микросхемы для измерения тока и преобразования его в цифровой сигнал для измерения температуры.

Целью МД является разработка интегральной микросхемы для измерения тока датчиков температуры.

Задачи:

- Разработка электрически принципиальной схемы
- Подтверждение выполнения функции
- Расположение и создания топологии
- После топологическая симуляция
- Изготовление прототипа чипа
- Создание программного обеспечения для управления чипом.
- Лабораторные испытания созданного прототип системы.

Объект исследования: методы и средства контроля температуры участка мозга во время терапии оптическим облучением.

Предмет исследования: средства преобразования температуры в электрический сигнал, усиления, фильтрации, преобразования в цифровую форму и техническая реализация блока измерения температуры.

Методы исследования - использование пакетов прикладных программ для создания принципиально электрической схемы, проведения симуляции работы системы, создания топологии системы.

Основные результаты: сформирована технические требования к прототипу, разработана принципиальная электрическая схема, разработаны топологию интегральной микросхемы , разработаны топологию печатной платы блока, изготовлено прототип чипа, создан программный продукт для работы с разработанным прототипом, проведены испытания прототипа в лаборатории.

Публикации:

Предоставлена работа в редакции журнала «Биомедицинская инженерия и технология»

Ключевые слова: Запись электрофизиологических сигналов, оптическая стимуляция, оптогенетики, измерения температуры коры головного мозга, АЦП, Cadence.

ABSTRACT

Theme of the thesis: “Integrated circuit for brain temperature measurement in the area of optical stimulation”

The amount of work is 63 pages long, contains 15 illustrations, 17 tables. In total, 38 sources were processed.

Relevance: The work is part of a project between two research institutes, the Korea Institute of Science and Technology (KIST) and the Korean Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), which includes the development of a device with the following functions:

- recording of a brain electrophysiological signal;
- implementation of optical irradiation of the brain;
- measuring the temperature of the irradiated area of the brain using an array of photodiodes.

The purpose of this work is a development of an integrated circuit for detection of temperature sensors current.

Tasks:

- Schematic design
- System level confirmation
- Placement and layout
- Post-layout simulation
- Manufacturing of the system prototype.
- Creating software to control the chip.
- Laboratory tests of the created system prototype.

Subject of research: means of temperature conversion into electrical signal, amplification, filtration, digital conversion and technical implementation of temperature measurement unit.

Research methods: the use of application software packages to create a schematic of electrical circuit, simulation of the system, creating a system topology.

Main results: technical requirements to the prototype are formed, the electric scheme is designed, the topology of the integrated circuit is developed, the topology of the printed circuit board of the block is designed, the prototype of the chip is manufactured; the software product to control the developed prototype is created.

Publications:

Published research paper in the journal “Biomedical Engineering and Technology”

Key words: Neural Recording, optical stimulation, current to digital converter, brain temperature measuring, ADC, Cadence.

ЗМІСТ

| | |
|--|-----------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 13 |
| ВСТУП | 14 |
| РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА..... | 15 |
| 1.1 Розвиток оптогенетики..... | 15 |
| 1.2 Опис методики | 19 |
| 1.3 Способи оптогенетичних досліджень..... | 22 |
| 1.4 Застосування оптичної стимуляції..... | 25 |
| 1.5 Побічні ефекти оптичної стимуляції | 27 |
| Висновки до розділу 1 | 27 |
| РОЗДІЛ 2 ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА | 28 |
| 2.1 Технічні вимоги до розроблюваної системи | 28 |
| 2.2 Порівняння технічних характеристик..... | 29 |
| 2.3 Опис роботи системи..... | 30 |
| 2.4 Розробка та створення схеми..... | 37 |
| 2.4.1 Буфер струму..... | 37 |
| 2.4.2 $\Sigma\Delta$ АЦП..... | 39 |
| 2.4.3 АЦП одинарного інтегрування..... | 41 |
| 2.5. Вимірювання | 43 |
| Висновки до розділу 2 | 47 |
| РОЗДІЛ 3 РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЕКТА | 48 |
| 3.1 Резюме проекту | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2 Організація проекту..... | 49 |
| 3.3 Ключові види діяльності стартап проекту | 50 |
| 3.4 Цінність пропозиції та споживачі | 51 |
| 3.5 Обґрунтування ресурсів та витрат проекту | 54 |
| 3.6. Грошовий потік та оцінка вартості проекту..... | 56 |
| Висновки до розділу 3 | 57 |
| ВИСНОВКИ | 58 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 59 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|------------------------|--|
| СТІА | -ємнісний трансїмпедансний підсилювач |
| АЦП | -аналого-цифровий перетворювач |
| ЦАП | -цифро-аналоговий перетворювач |
| Extending counting ADC | -розширений підраховуючий АЦП |
| $\Sigma\Delta$ АЦП | -сігма-дельта АЦП |
| генератор RAMP | -генератор лінійної функції |
| GBW | -gain-bandwidth product продукт пропускної здатності та коефіцієнта посилення |
| LSB | -least significant bit менші біти |
| MSB | -most significant bit -старші біти |
| TMC | -транскраніальна магнітна стимуляція |
| THD | -коефіцієнт нелінійних спотворень |
| gm | -транскондуктивність операційного підсилювача |
| β | -коефіцієнт зворотного зв'язку СТІА |
| C_p | -вхідна паразитна ємність пов'язана з операційним підсилювачем |
| C_{pd} | -паразитна ємність фотодіода |
| C_{buf} | -вихідна ємність буфера струму |

ВСТУП

Робота є частиною проекту між двома науковими закладами Korea Institute of Science and Technology(KIST) та Korean advanced Institute of Science and Technology(KAIST), що включає в себе створення приладу з наступними функціями:

- Запис електрофізіологічного сигналу головного мозку;
- Оптичного опромінення головного мозку;
- Вимірювання температури фотодіодів.

Завданням даної роботи є створення інтегральної мікросхеми для вимірювання струму та перетворення його в цифровий сигнал для вимірювання температури .

Мета МД : Блок прецизійного вимірювання температури головного мозку у зоні оптичного опромінення.

Задачі практики :

- 1) Schematic design - Розробка електрично-принципової схеми
- 2) System level confirmation - Підтвердження виконання функції
- 3) Placement and layout - Розташування та створення топології
- 4) Post-layout simulation -Після топологічна симуляція
- 5) Виготовлення прототипу чіпа
- 6) Створення програмного забезпечення для керування чіпом.
- 7) Лабораторні випробування створеного прототипу системи.

Новизна проекту: Проведення фотометричних досліджень головного мозку одночасно з електричними дослідженнями з метою виявлення їх взаємозв'язку.

РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

Оптогенетика найчастіше відноситься до біологічної техніки, яка передбачає використання світла для управління генетично модифікованими нейронами, для експресії світлочутливих іонних каналів. Таким чином, оптогенетика - це метод нейромодуляції, який використовує комбінацію методів з оптики та генетики для контролю активності окремих нейронів у живій тканині - навіть у вільно рухаючихся тварин. Також застосовується для оптичного моніторингу нейрональної активності та контролю біохімічних шляхів у ненеурональних клітинах. Нейрональний контроль досягається за допомогою оптогенетичних виконавчих механізмів, таких як канародопсин, хлородопсин та архаеродопсин, тоді як оптична реєстрація активності нейронів може здійснюватися за допомогою оптогенетичних датчиків кальцію (GCaMP), везикулярного вивільнення (синапто-pHluorin), нейромедіаторів (GluSnFR) або мембранна напруга (квасари, ASAP). Контроль (або реєстрація) активності обмежується генетично визначеними нейронами і здійснюється в просторово-часовому режимі світлом.

1.1 Розвиток оптогенетики

У 1979 р. Френсіс Крик припустив, що контроль усіх клітин одного типу в мозку, залишаючи інші більш-менш незмінними, є справжньою проблемою для неврології. Френсіс Крик припустив, що технологія, що використовує світло, може бути корисною для контролю активності нейронів з часовою та просторовою точністю, але на той момент не було жодної техніки, щоб зробити нейрони чутливими до світла. На початку 1990-х Katz та Callaway показали, що світло може вивести глутамат з клітини [1]. Heberle і Büldt в 1994 році вже показали функціональну гетерологічну експресію бактеріородопсину для світлового потоку іонів у дріжджах [2]. Пізніше, в 1995 р., Георг Нагель та співавт. та Ернст Бамберг спробували гетерологічну експресію мікробних

родопсинів (також бактеріородопсину, а також у невральній системі, ооцити *Xenopus*) (Nagel et al., 1995, FEBS Lett.) та показали індукований світлом струм. Раніше використання світла для активації нейронів було здійснено Річардом Форком [3], який продемонстрував лазерну активацію нейронів в інтактній тканині, хоча і не генетично цілеспрямовано. Найдавніший генетично цілеспрямований метод, який використовував світло для контролю нейронів, чутливих до родопсину, був повідомлений у січні 2002 року Борисом Земельманом та Геро Мізенбеком, які використовували культивовані нейронами ссавців дрозофіли родопсин [4]. У 2003 р. Земельман та Мізенбек розробили другий спосіб залежної від світла активації нейронів, в якому одиночні іонотропні канали TRPV1, TRPM8 та P2X2 були закріплені за допомогою фотокамерних лігандів у відповідь на світло [5]. Починаючи з 2004 року, групи Крамера та Ісакоффа розробляли органічні фотоперемикачі або сполуки з оборотною кліткою у співпраці з групою Траунера, які могли взаємодіяти з генетично введеними іонними каналами [6] [7]. Методологія TRPV1, хоча і без пускового механізму освітлення, згодом була використана декількома лабораторіями для зміни годівлі, руху та стійкості поведінки лабораторних тварин. [8] [9] [10] Однак підходи, що базуються на світлі, для зміни активності нейронів не застосовувались за межами оригінальних лабораторій, ймовірно, тому, що легше використовувати каналородопсин було клоновано незабаром після цього [11]. Пітер Хегеманн, вивчаючи світлову реакцію зелених водоростей в Університеті Регенсбурга, виявив фотоструми, які були занадто швидкими, щоб пояснити їх класичними родопсинами, пов'язаними з g-білками [12]. Об'єднавшись з електрофізіологом Георгом Нагелем з Інституту Макса Планка у Франкфурті, вони могли продемонструвати, що один ген водорості *Chlamydomonas* продукував великі фотоструми, експресуючись в ооциті жаби [13]. Для ідентифікації експресуючих клітин вони замінили цитоплазматичний хвіст білка водоростей на флуоресцентний білок YFP, створивши перший загальноприйнятний оптогенетичний інструмент. [10] У статті 2003 р. Вони заявили, що "експресія

ChR2 в ооцитах або клітинах ссавців може бути використана як потужний інструмент для підвищення концентрації цитоплазматичного Ca^{2+} або для деполаризації клітинної мембрани, просто шляхом освітлення". Карл Дейсерот з відділу біоінженерії в Стенфорді опублікував сторінки блокнотів з початку липня 2004 року свого початкового експерименту, що демонструє світлову активацію нейронів, що експресують каналъродопсин [13]). У серпні 2005 року лабораторія Карла Дейсерота, до якої ввійшли аспіранти Ед Бойден та Фен Чжан, опублікувала першу демонстрацію однокомпонентної оптогенетичної системи в нейронах (у співпраці з Георгом Нагелем, [14]) з використанням каналъродопсину-2 (H134R) -eYFP побудова від Нагеля та Гегемана. [10] Чжуо-Хуа Пан з Університету Уейна, досліджуючи питання відновлення зору до сліпоті, випробував канародопсин у клітинах гангліїв - нейронах наших очей, які безпосередньо підключаються до мозку. Перше спостереження Паном щодо оптичної активації нейронів сітківки з канародопсином було у серпні 2004 р. За даними Пана [15], через місяць після первинного спостереження Дейсерота. Дійсно, трансфіковані нейрони стали електрично активними у відповідь на світло, і в 2005 році Чжуо-Хуа Пан повідомив про успішну *in vivo* трансфекцію канародопсину в гангліозних клітинах сітківки мишей та електричну реакцію на фотостимуляцію в культурі зрізу сітківки [16]. У квітні 2005 року Сусана Ліма та Мізенбек повідомили про перше використання генетично спрямованої фотостимуляції P2X2 для контролю поведінки тварини [17]. Вони показали, що фотостимуляція генетично обмежених груп нейронів, таких як дофамінергічна система, викликала характерні поведінкові зміни у плодових мух. У жовтні 2005 р. Лінн Ландмессер та Штефан Герлице також опублікували використання каналъродопсину-2 для контролю активності нейронів у культивованих нейронах гіпокампа та ланцюгах спинного мозку курки в інтактних ембріонах, що розвиваються. [18] Крім того, вони вперше запровадили родопсин хребетних, світлоактивований рецептор, зчеплений з білком G, як засіб для пригнічення нейрональної активності шляхом набору внутрішньоклітинних сигнальних

шляхів також у нейронах гіпокампа та інтактному розвиваються курячому ембріоні. [18]

Крім того, вони вперше запровадили родопсин хребетних, світлоактивованій рецептор, зчеплений з білком G, як засіб для пригнічення нейрональної активності шляхом набору внутрішньоклітинних сигнальних шляхів також у нейронах гіпокампа та інтактному розвиваються курячому ембріоні. [18] Групи Олександра Готтшалка і Георга Нагеля створили першого мутанта ChR2 (H134R) і першими застосували канародопсин-2 для контролю активності нейронів у інтактної тварини, показавши, що рухові структури у круглих хробаків *Caenorhabditis elegans* можуть бути викликані світловою стимуляцією генетично вибрані нейронні схеми (опубліковано в грудні 2005 р.) У мишей контрольована експресія оптогенетичних інструментів часто досягається за допомогою специфічних для клітин типів методів Cre / loxP, розроблених для нейронауки Джо З. Ще в 90-х роках для активації або інгібування певних областей мозку та типів клітин *in vivo*. У 2007 році лабораторії Едварда Бойдена та Карла Дейсерота (разом із групами Олександра Готтшалка та Георга Нагеля) одночасно повідомляли про успішне оптогенетичне пригнічення активності в нейронах. У 2007 році група Георга Нагеля та група Пітера Хегемана розпочали оптогенетичну маніпуляцію цАМФ. У 2014 році Avelar та ін. повідомили про перший ген родопсин-гуанілілциклази від грибка. У 2015 році Scheib et al. та Gao et al. характеризували активність гена родопсин-гуанілілциклази. І Шицян Гао та ін. і Георг Нагель, Олександр Готтшалк визначили його першим ферментом 8 ТМ родопсином. Паралельно з розробкою оптогенних виконавчих механізмів були розроблені оптогенетичні датчики активності, наприклад генетично кодовані показники кальцію (GECI). Першим GECI, який був використаний для зображення діяльності тварин, був камелеон, розроблений Ацусі Міявакі, Роджером Цієном та його колегами. Вперше Камелеон був успішно використаний на тварині Рексом Керром, Вільямом Шафером та його колегами для запису з нейронів та м'язових клітин нематоди *C. elegans*. Згодом Камелеон використовувався для реєстрації

нервової активності у мух і даніо. У ссавців першим GECI, що застосовувався *in vivo*, був GCaMP, вперше розроблений Nakai та його колегами. GCaMP зазнав численних удосконалень, і GCaMP6 [43], зокрема, став широко застосовуватися у всій неврології.

1.2 Опис методики

Оптогенетика забезпечує часову точність в мілісекундах, що дозволяє реєструвати та оброблювати швидко біологічну інформацію (наприклад, при дослідженні причинно-наслідкової ролі конкретних моделей потенціалу дії у визначених нейронах). Для зондування нейронного коду оптогенетика за визначенням повинна діяти на мілісекундному шкалі часу, щоб дозволити додавання або видалення точних моделей активності в межах певних клітин мозку інтактних тварин, включаючи ссавців. Для порівняння, часова точність традиційних генетичних маніпуляцій (застосовується для перевірки причинно-наслідкової ролі конкретних генів у клітинах через "втрату функції" або "посилення функції" змін у цих генах) є досить повільною, від годин або днів до місяців. Важливо також мати швидкі показники в оптогенетиці, які можуть реєструвати сигнал при оптичному контролі. Це можна зробити за допомогою електричних записів («оптродів») або репортерних білків, які є біосенсорами, де вчені об'єднали флуоресцентні білки з білками-детекторами. Прикладом цього є чутливий до напруги флуоресцентний білок (VSFP2).

Таким чином, відмітною ознакою оптогенетики є введення швидких світлових каналів, насосів та ферментів, що дозволяють тимчасово точно маніпулювати електричними та біохімічними подіями, зберігаючи роздільну здатність клітинного типу за допомогою використання специфічних механізмів націлювання. Серед мікробних опсинів, які можуть бути використані для дослідження функції нервових систем, є канародопсини (ChR2, ChR1, VChR1 та SFO) для збудження нейронів та аніонопровідних канародопсинів для

інгібування світла. Недавно контрольовані світлом калієві канали були нещодавно розроблені для запобігання генерації потенціалу дії в нейронах під час освітлення синім світлом. Легкі іонні насоси також застосовуються для пригнічення активності нейронів, наприклад галогодопсин (NrHR), посилені галогодопсини (eNrHR2.0 і eNrHR3.0, див. малюнок 2), архаердопсин (Arch), грибкові опсини (Mac) і посилений бактеріородопсин (eBR). Оптигенетичний контроль чітко визначених біохімічних подій у поведінці ссавців також тепер можливий. Спираючись на попередню роботу з злиття опсинів хребетних із специфічними рецепторами, пов'язаними з G-білками, було створено сімейство химерних однокомпонентних оптигенетичних засобів, що дозволило дослідникам маніпулювати в поведінці ссавців концентрацією певних внутрішньоклітинних месенджерів, таких як cAMP та IP₃, у цільових клітинах. Інші біохімічні підходи до оптигенетики (що найважливіше - інструменти, що демонстрували низьку активність у темряві) послідували незабаром після цього, коли в культивованих клітинах було досягнуто оптичного контролю над малими ГТФазами та аденилілциклазою з використанням нових стратегій кількох різних лабораторій. Фотоактивовані аденилілциклази були виявлені в грибах і успішно використовуються для контролю рівня цАМФ в нейронах ссавців. Цей новий репертуар оптигенетичних виконавчих механізмів тепер дозволяє керувати кількома осями клітинної функції у цілісних тварин специфічно для клітинного типу та точно в часі.

Іншим необхідним фактором є апаратне забезпечення (наприклад, інтегровані волоконно-оптичні та твердотільні джерела світла), що дозволяють контролювати певні типи клітин, навіть глибоко в мозку, у тварин, що вільно поводяться. Найчастіше останнє зараз досягається за допомогою технології діодів, пов'язаних з волоконою оптикою. Для стимуляції поверхневих ділянок мозку, таких як кора головного мозку, оптичні волокна або світлодіоди можуть бути безпосередньо прикріплені до черепа тварини. Більш глибоко імплантовані оптичні волокна використовувались для доставки світла в глибші ділянки мозку. Доповнюючі підходи, пов'язані з волокнами, були розроблені

повністю бездротові методи, що використовують бездротову енергію для головних світлодіодів для безперешкодного вивчення складної поведінки в організмах, що вільно поводяться. Недавній прогрес досліджує використання органічних світлодіодів (OLED) як стимулів для оптогенетики. Точна та контрольована стимуляція нейронів, що експресують мікробний опсин, була продемонстрована *in vitro* на часовій шкалі порядку мілісекунд. Робота в імпульсному режимі дозволяє нейронну стимуляцію в межах сумісної низької температури. Більше того, органічні світлодіоди (OLED) придатні для імплантації в мозок через дуже тонку товщину, яка може бути менше 1 мкм.

Техніка використання оптогенетики є гнучкою та адаптується до потреб експериментатора. Для початківців, експериментатори генетично розробляють мікробний опсин на основі властивостей стробирования, необхідних для експерименту. Існує проблема у введенні мікробного опсину, оптогенетичного актуатора, у певну область відповідного організму. Рудиментарним підходом є введення сконструйованого вірусного вектора, який містить ген оптогенетичного активатора, приєднаний до впізнаваного промотору, такого як SAMKII α . Це дозволяє досягти певного рівня специфічності, оскільки клітини, які вже містять і можуть перекласти даний промотор, будуть інфіковані вірусним вектором і, сподіваємось, експресують ген оптогенетичного актуатора. Іншим підходом є створення трансгенних мишей, де ген оптогенетичного виконавчого механізму вводиться в миші-зиготи із заданим промотором, найчастіше Thy1. Введення оптогенетичного актуатора на ранній стадії дозволяє включити більший генетичний код і, як результат, збільшує специфічність клітин, які підлягають інфікуванню. Третім і досить новим підходом, який був розроблений, є створення трансгенних мишей з Cre-рекомбіназою, ферментом, який каталізує рекомбінацію між двома ділянками lox-P. Потім, вводячи сконструйований вірусний вектор, що містить ген оптогенетичного активатора між двома ділянками lox-P, лише клітини, що містять рекомбіназу Cre, будуть експресувати мікробний опсин. Ця остання методика дозволила використовувати безліч модифікованих оптогенетичних

приводів без необхідності створювати цілу лінію трансгенних тварин щоразу, коли потрібен новий мікробний опсин. Після введення та експресії мікробного опсину, в залежності від типу аналізу, який проводиться, застосування світла може бути розміщено на кінцевих кінцях або основній ділянці, де розташовані заражені клітини. Світлостимуляцію можна проводити за допомогою широкого спектру приладів від світлодіодів (світлодіодів) або твердотільного лазера з діодною накачкою (DPSS). Ці джерела світла найчастіше підключаються до комп'ютера за допомогою волоконно-оптичного кабелю. Недавні досягнення включають появу бездротових пристроїв, встановлених на голові, які також застосовують світлодіод до цільових областей і в результаті дають тварині більше свободи рухливості для відтворення результатів *in vivo*.

1.3 Способи оптогенетичних досліджень

Інтерфейси з оптичного волокна найважливіші інструменти для проведення візуалізації мозку та моніторингу нейронних сигналів. Вони дозволяють відстежувати певні нейронні ланцюги шляхом зондування сигналу флуоресценції через коливання Ca^{2+} . Генетично кодовані індикатори кальцію, такі як GCaMP6 та RCaMP, часто використовуються як природні біомаркери, добре придатні для тривалого оптичного зондування флуоресценції кальцію. Ці показники, як правило, генерують варіації флуоресценції, що містяться всередині частотного спектру 20-33 Гц . Візуалізація кальцію в клітинах мозку за допомогою флуоресценції дозволяє відстежувати нервову активність до клітинного рівня даний метод носить назву кальцієвої мікроскопії(Рис. 1.1, а).

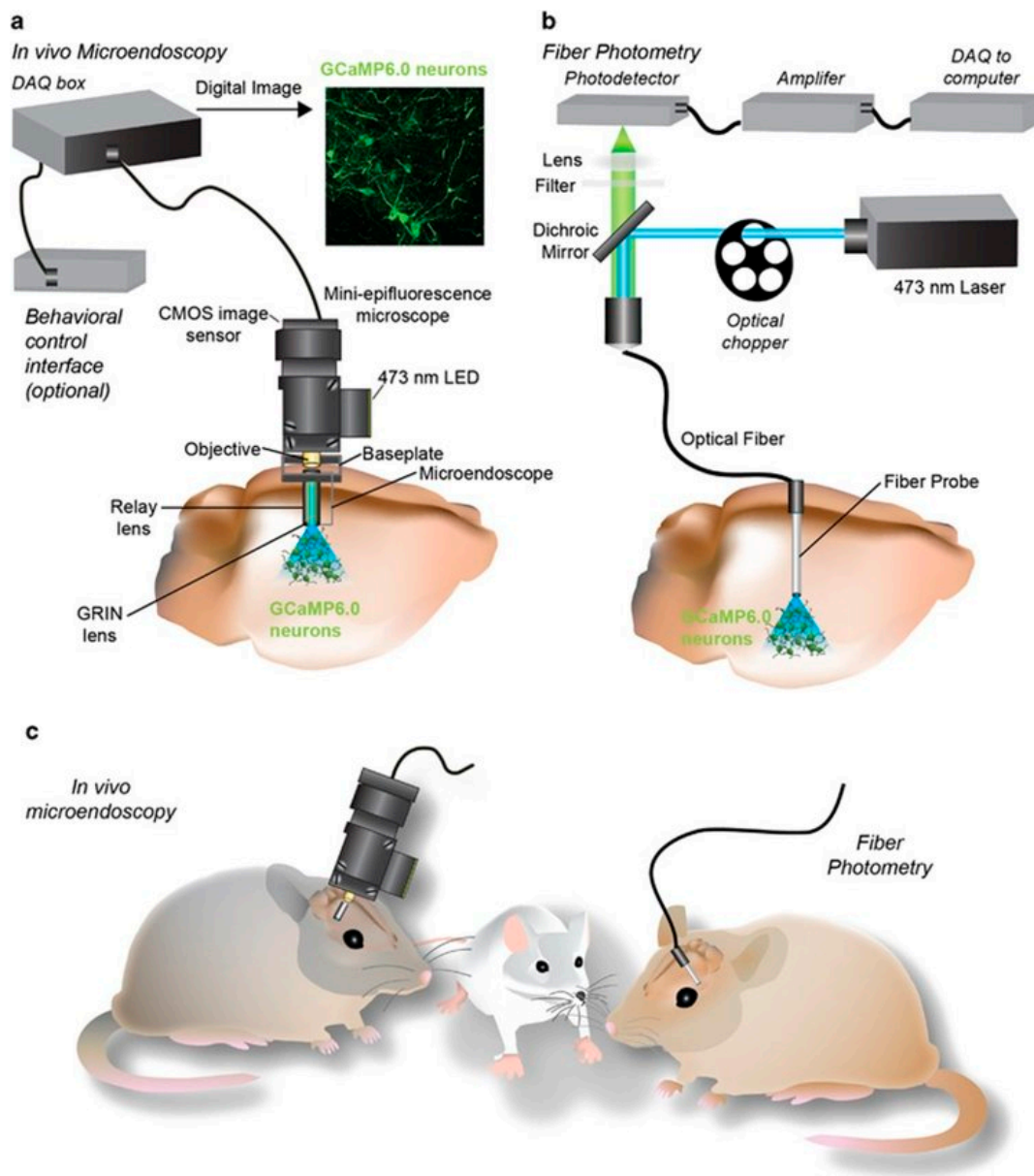


Рис. 1.1. Установки для проведення а) Кальцієвої мікроскопії б) Волоконної фотометрії.

Однак такий підхід підходить лише для реєстрації нервової активності, що відбувається на поверхні мозку. На відміну від звичайних методів візуалізації мозку, вимірювання флуоресценції з використанням імплантованого оптичного волокна, техніка, відома як волоконна фотометрія (Рис. 1.1, б), може надати доступ до активності окремих клітин у глибоких структурах мозку. Наявність доступу до високоточного фотосенсора за цією схемою є критично важливим, щоб уникнути фототоксичності та фотовідбілювання через надмірну потужність світлового збудження. У

звичайному апараті волоконної фотометрії використовуються високопродуктивні мікроскопічні системи, які є громіздкими та використовують довгі прив'язані волокна для доставки збуджуючого світла в мозок та отримання сигналів флуоресценції. Така установка складається з різних оптичних та оптико-електронних модулів, таких як лазери, дихроїчні фільтри, фотоумножувальна трубка (ФМТ), волоконно-оптична канюля, волоконно-фотометричні консолі тощо.

Кожен метод має свою перевагу над іншим. Також є різниця у типі отримуваної інформації. Так у випадку кальцієвої мікроскопії отримується зображення зображення головного випадку, в той час як опто-волоконна фотометрія надає інформацію про інтенсивність флуоресцентного випромінювання.

Мікростимуляція специфічних нейронних популяцій мозку є одним із простих і надійних методів, що використовуються в нейронауці для дедукції функціональних рухів, складної поведінки і навіть зв'язку на великій відстані. Останні передові біомедичні інструменти зараз використовують гнучкі оптоелектронні пристрої, щоб викликати високу просторово-часову модуляцію специфічної мозкової діяльності. Однак більшість сучасних застосувань обмежуються активацією невеликих функціональних областей, керованих синім світлом або червоним світлом. При збільшені області стимуляції виникають ряд нових проблем, що потребують вирішення. До основних з яких відноситься перекрівання клітин головного мозку через надмірну оптичну стимуляцію. Данна проблема вирішувалась за рахунок обмеження часу та інтенсивності стимуляції, а інформація про максимальний час та інтенсивність була отримана з теоретичних моделей та симуляції. Наступних етапах планується створення зворотнього зв'язку, тобто блоку вимірювання температури, що є актуальним оскільки все популярнішими стають дослідження зі зміною тривалості опромінення та використанням різних опромінювальних патернів.

1.4 Застосування оптичної стимуляції

Картографування головного мозку та його окремих ділянок за допомогою мікро- та макро стимуляції є важливим інструментом в клінічній діагностиці та для проведення фундаментальних досліджень функцій мозку [19,20]. Серед різних кортикальних областей рухова кора є областю, що бере участь у контролі рухів тіла, і, таким чином, була першою областю, яку було нанесено на карту стосовно явних фізичних функцій [21]. Удосконалені методи картографічного аналізу кори, такі як прямі моторно-викликані потенціали кори (dc-MEP) та внутрішньо кіркова мікростимуляція (ICMS), полегшили можливість застосовувати стимуляцію з високою просторовою роздільною здатністю, одночасно зменшуючи побічні ефекти (тобто частоту нападів під час пухлини ураження) [22]. Однак ці методи не є достатніми для дослідження вільно переміщуваних тварин через неминучу велику краніотомію або втрату цілісності кори. Транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) є неінвазивним методом, але з обмеженою роздільною здатністю та фокусом [23]. Для подальшого розуміння рухової кори в її звичайній ролі (генерування рухів), а також нових аспектів (вивчення рухових навичок) [24] для поведінкового вивчення вільно рухаються тварин, важливо мати високі просторово-часові маніпуляції з рухова кора та біосумісні нейронні пристрої.

Оптогенетика відкрила нові можливості для вивчення нейрональних властивостей, поведінки та навіть нових терапевтичних стратегій для різних неврологічних захворювань, включаючи депресію, хворобу Паркінсона та компульсивний розлад [25–26]. Порівняно з електричною / магнітною нейромодуляцією, фотостимуляція нейронів, експресованих опсином, дає змогу картографувати головний мозок з високою роздільною здатністю за типом клітини та специфічною активацією шляху. Незважаючи на те, що транскраніальне картування на основі світла успішно створило моторні карти

руху кінцівок, не пошкоджуючи тканини мозку [27], для аналізу складних рухів та зв'язків необхідна двовимірна стимуляція кори на основі оптогенетики. Для цього використовувались безліч масивів неорганічних світлодіодів (ILED) як перспективний інструмент оптогенетичної модуляції, що забезпечує переваги в масштабності роботи [28 - 29].

Ключовою перевагою використання оптичного випромінювання для збудження нейронів у порівнянні, наприклад, з електростимуляцією, є його потенційно високий рівень просторової вибірковості до одиничних мікрометрів та відсутність прямого контакту між зовнішніми подразниками та клітинами. Таким чином, імпульсне світло, зокрема лазерне, може використовуватися для стимуляції нервових тканин без пошкодження від оптичної стимуляції. Оптична стимуляція може також використовуватися разом з іншими формами стимуляції, наприклад, електричною або хімічною. Важливо зазначити, що оптично стимульовані потенціали дії дають різні реакції у порівнянні з використанням оптичної стимуляції.

Сучасні дослідження неврології *in vitro* та (особливо) *in vivo* вимагають одночасного картографування / вимірювання великих популяцій (або мереж) взаємопов'язаних клітин. Це стає дедалі інвазивнішим і логістично неможливим завдяки традиційним методам запису на основі електродів. Незважаючи на чутливість, відтворюваність та часову роздільну здатність реєстрації, докладено значних зусиль для пошуку альтернативних методів вимірювання різниці напруг та потенціалу дії в нейронах. Електроди мають обмежену просторову роздільну здатність, і оскільки методики електродів покладаються на механічну стабільність, їх складно використовувати. Крім того, електрофізіологічне виявлення з кожної окремо взятої опсин-експресуючої клітини потребує електродів, імплантованих всередину тканини в кожну клітину конкретного класу, і в цьому випадку навіть виявлення *in vitro* з глибини зрізу тканини неможливо. Навпаки, розробляються оптичні методи, які дозволяють виявляти одночасно велику кількість клітин. З появою барвників, чутливих до напруги, було продемонстровано, що інформацію про потенціал

мембрани можна виявити оптично, збільшивши просторову інформацію, одночасно усуваючи пошкодження клітин.

1.5 Побічні ефекти оптичної стимуляції

Методи оптогенетики дозволяють точно ідентифікувати генетично визначенні популяції клітин, як збудливих, так і гальмівних. В той час як біофізика та генетика самих оптогенетичних датчиків добре вивчена, набагато менше уваги приділяється впливу використовуваного світла, яке зазвичай знаходиться у видимому спектрі і може спричинити непередбачувані ефекти, такі як нагрівання та фотодинамічні пошкодження. Ці побічні ефекти, якщо їх не зрозуміти та не контролювати, можуть зменшити корисність методики, яка широко застосовується у експериментальних дослідженнях та клініці.

Наприклад, мозкова тканина зазнає незворотних пошкоджень, при її нагріванні від 6 до 8 К, [19,20] температури, яка може бути легко досягнута за допомогою лазерного світлового стимулювання. Фізіологічні зміни нервової активності можуть спостерігатися при підвищенні температури приблизно на 1,5-3 К [19,20].

Для рішення даної проблеми перегрівання тканин головного мозку під час оптичної стимуляції у операційній зоні необхідно проводити вимірювання з високою точністю температури головного мозку.

Висновки до розділу 1

У даному розділі розглянута оптична стимуляція як метод для запису картографування головного мозку та його ділянок в оптогенетиці. Вказані останні досягнення відомі автору на момент написання роботи. Приведено порівняння таких методів, як електрична-, магнітна- та фотостимуляція. Описані переваги фотостимуляції над іншими методами.

РОЗДІЛ 2 ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА

2.1 Технічні вимоги до розроблюваної системи

Відповідно до вимог наукової групи були сформовані наступні технічні вимоги наведенні в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Технічні вимоги до розробленого приладу

| Назва параметру | Значення параметру |
|--------------------------------------|--------------------|
| Час перетворення (мс) | <0.400 |
| Динамічний діапазон (dB) | > 95 |
| Мінімально зареєстрований струм (пА) | <100 |
| Споживання електроенергії(μВт) | < 200 |
| Напруга живлення (В) | 5 |

Ці вимоги мають виконуватись при наступних умовах навколишнього середовища:

- Відносна вологість від 30% до 75%;
- Атмосферний тиск від 85,0 до 106,0 кПа.

2.2 Порівняння технічних характеристик

При виборі прототипу розроблюваної системи були розглянуті наступні роботи наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 - Порівняльна характеристика сучасних флуоресцентних біосенсорів

| | [31] | [30] | [38] |
|--------------------------------------|-------|------|---------------|
| Процес(μм) | 0.18 | 0.18 | 0.18 |
| Напруга живлення | 1.8V | 3.3V | 3.3 V |
| Час перетворення(мс) | 10 | 1 | 0.3065 |
| Мінімально зареєстрований струм (фА) | 2460 | 200 | 1300 |
| Динамічний діапазон(dB) | 86 | 94 | 104 |
| Розмір чіпу(мм ²) | 0.494 | 0.32 | 0.475 |
| Споживання електроенергії | 41uW | 60uW | 93uW |

Приведенні системи розроблені для стандартного 0.18μм процесу.

2.3 Опис роботи системи

Функціональна схема розроблюваної підсистеми приведена на рис. 2.1

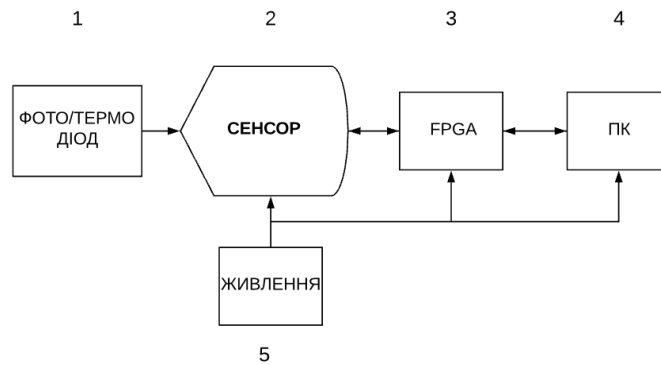


Рис. 2.1 Функціональна схема розроблюваної підсистеми.

1 - фото/термо-діод; 2 - сенсор/інтегральна мікросхема; 3- програмована користувачем вентиляна матриця; 4 - персональний комп'ютер; 5 - живлення

Електрична - принципова схема системи з розширеним підраховуючим АЦП(extended counting ADC) наведена на рис. 2.2.

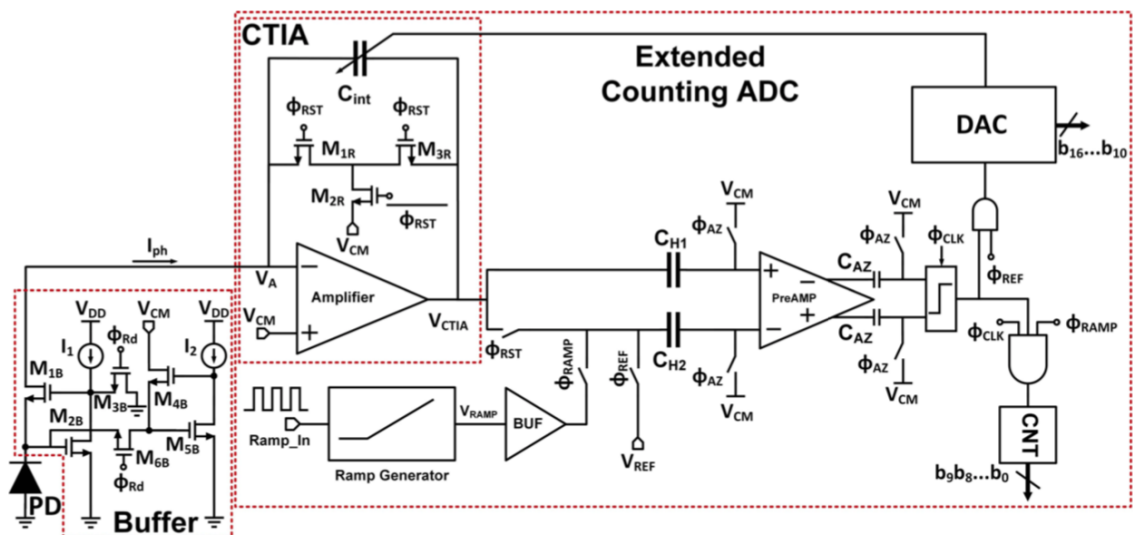


Рис. 2.2. Електрично принципова схема розроблюваної системи з розширеним підраховуючим АЦП(extended counting ADC), що складається ΣΔ АЦП та АЦП одинарного інтегрування

Система складається з двох основних модулів/частин:

1) FRONT-END

2) розширений АЦП з рахунком (extended counting ADC) зі скасуванням шуму

FRONT-END складається з буферу струму та ємнісного трансїмпедансного підсилювача (СТІА).

Буфер струму запобігає безпосередньому навантаженню входу СТІА великою паразитною ємністю фото/термодіода, що в іншому випадку може збільшити шум, зменшити продукт пропускної здатності та коефіцієнта посилення (GBW - gain-bandwidth product) і збільшити нелінійність СТІА. Він/СТІА складається з замкнутого трансїмпедансного підсилювача з невеликим інтеграційним конденсатором C_{int} , що включений в негативний зворотній зв'язок.

Розширений підраховуючий АЦП (Extending counting ADC) має двоступеневу структуру, що складається з інкрементно безперервного в часі $\Sigma\Delta$ АЦП та АЦП одинарного інтегрування, які вимірюють 7 старших бітів (MSB(most significant bit)) та 10 менших бітів (LSB(least significant bit)) відповідно.

$\Sigma\Delta$ АЦП складається з перезавантажувачого(resettable) СТІА, який відіграє роль інтегратора, а також складається з компаратора та ЦАП у зворотному зв'язку.

АЦП одинарного інтегрування (single-slope ADC) складається з генератора лінійної функції (генератор RAMP), компаратора та пульсаційного лічильника/асинхронного лічильника(ripple counter).

Струм зі вход пропускається через буфер струму та інтегрується на невеликому інтеграційному конденсаторі C_{int} на СТІА. $\Sigma\Delta$ АЦП починає квантування фотоструму, спочатку перетворюючи його в сигнал напруги на виході СТІА. Принципова електрична принципова схема та часова діаграма схеми показані на рис. 2.3 та 2.4, відповідно.

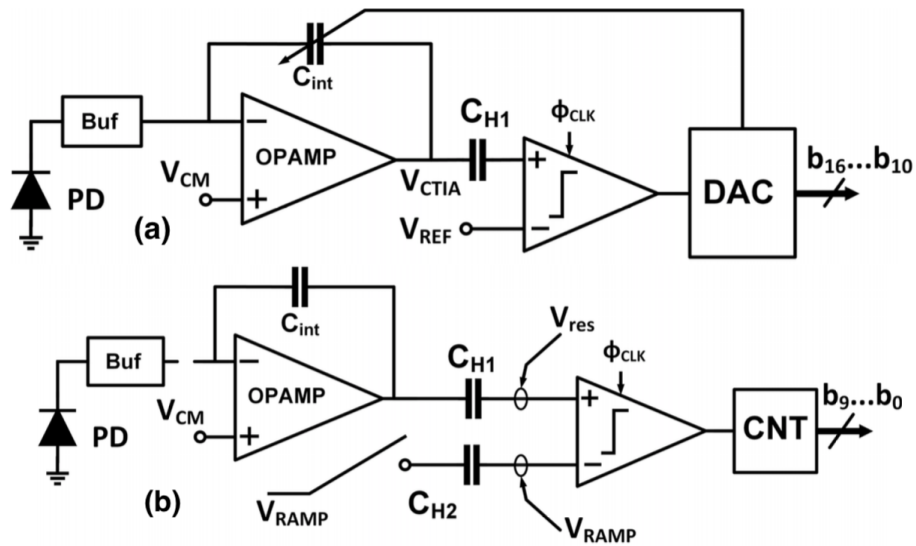


Рис. 2.3. Схеми (а) $\Sigma\Delta$ АЦП 1 порядку старші біти та (б) АЦП одинарного інтегрування молодші біти робочих фаз розширеного підраховуючого АЦП (extended counting ADC)

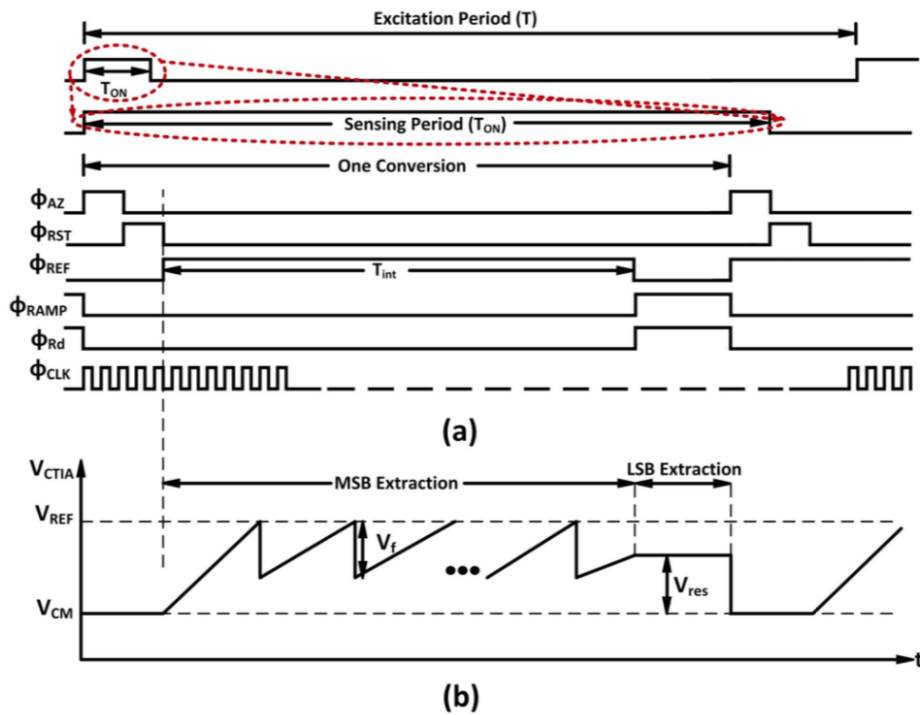


Рис. 2.4. (а) Часова діаграма системи та (б) V_{CTIA} сигнал на виході СТІА

Напряга зміщення попереднього підсилювача компаратора скасовується за допомогою стратегії автонулювання, яка виконується на початку кожної

фази перетворення, тоді як ϕ_{AZ} активовано. Коли ϕ_{AZ} приймає високий рівень, вихід СТІА приймає значення V_{CM} .

Під час фази грубого/крупного(*coarse*) перетворення вхідний струм інтегрується на конденсаторі C_{int} на СТІА. Тим часом V_{REF} підключений до нижньої пластини $CH2$ (рис. 2.3 (a)), забезпечуючи порогову напругу на компараторі, а генератор лінійної функції від'єднується(перебуває від'єднаним) від $CH2$. Напруга на виході СТІА, V_{STIA} збільшується при інтеграції вхідного струму, поки не досягне V_{REF} , що запускає компаратор для активації двійково зваженого 7-бітового масиву конденсаторів (тобто масиву конденсаторів в діапазоні від $(2^1)C_u$ до $(2^7)C_u$), що під'єднується до C_{int} , що збільшує загальне значення ємності, яку бачить вхідний струм. Ця операція здійснюється за допомогою ЦАП у зворотному зв'язку, який контролюється компаратором.

Зі збільшенням значення C_{int} через розподіл заряду на конденсаторах вихідна напруга СТІА (V_{STIA}) зменшується, що дозволяє уникнути насичення СТІА. Вихідна напруга СТІА, тобто напруга на виході інтегратора АЦП, показана на рис. 2.4 (b) за повний цикл перетворення. Коли фаза грубого перетворення АЦП закінчується, вхідний буфер від'єднується від СТІА через перемикачі $M6B$ і $M3B$, які контролюються за допомогою ϕ_{Rd} (рис. 2.2). Залишкова напруга V_{res} утримується на виході СТІА, оскільки через C_{int} не протікає струм. Відбувається фаза тонкого перетворення, яку здійснює АЦП одинарного інтегрування, що закінчує перетворення залишкової напруги.

Етап тонкого перетворення починається з відключення напруги V_{REF} та підключення генератора лінійної функції до нижньої плити конденсатора $CH2$ через перемикач, керований ϕ_{REF} (рис. 2.3 (b)).

Вихідна напруга СТІА може бути описана:

$$V_{CTIA} = \frac{T_{int}}{2^{D_{MSB}} C_u} I_{ph} = V_{res} + D_{MSB} V_f, \quad (2.1)$$

де

$$V_{res} = \left(D_{LSB} - 2^{N/2} \right) V_{LSB}, \quad (2.2)$$

і де D_{MSB} - це код MSB(код старших бітів), отриманий АЦП, D_{LSB} - це код LSB(код молодших бітів), розв'язаний АЦП з одним нахилом, C_u - одиничне значення конденсатора ЦАП, а V_{LSB} і N - розмір LSB(молодшого біту) та роздільна здатність АЦП з одним нахилом, відповідно.

Вхідний фотострум, генерований протягом одного перетворення, може бути описаний наступним співвідношенням (3):

$$I_{ph} = \frac{2^{D_{MSB}} C_u}{T_{int}} \left[\left(D_{LSB} - 2^{N/2} \right) V_{LSB} + D_{MSB} V_f \right]. \quad (2.3)$$

Поки активовано ϕ_{Rd} , АЦП з одиничного інтегрування починає квантування V_{res} і визначає LSB. У запропонованій архітектурі компаратор використовується обома $\Sigma\Delta$ АЦП та АЦП одиничного інтегрування для економії енергії та обладнання.

Шум біосенсора походить з CMOS схем(тобто тепловий та флікер шум). Шум з вихода операційного підсилювача СТІА операційного підсилювача описується наступним співвідношенням:

$$\overline{v_{n,out,CTIA}^2} = \left(\frac{C_p}{C_{int}} + 1 \right)^2 \overline{v_{n,in,ota}^2} \quad (2.4)$$

Де $v_{n^2, in, ota}$ – це вхідний шум операційного підсилювача, а C_p паразитична ємність на вхідному вузлі VA . Ключ скидання, що контролюється ϕRST , додає kTC шум на C_{int} коли він є закритим. Цей шум може бути описаний як:

$$\overline{v_{n, out, rst}^2} = \frac{kT}{C_{int}} \quad (2.5)$$

При порівнянні рівня шуму запропонованої схематики сенсора на основі акумуляції з 3Т сенсорами з активними пікселями(APS), рівень шуму для яких описується співвідношенням: (в)

$$\overline{q_{n, out, CTIA}^2} = (C_p + C_{int})^2 \overline{v_{n, in, ota}^2} + kTC_{int} \quad (2.6)$$

Де шум виражений в розмірності заряду. Як можна спостерігати рівень шуму біосенсора набагато менший за рівень шуму APS[13]. Розміщення буферу струму між СТІА та датчиком температури зменшує шум СТІА але стає додатковим джерелом шуму. Буфер струму складається з каскоду транзисторів, внесок рівня шуму яких описується в [12], і дорівнює:

$$\overline{q_{out, buff}^2} = \frac{8}{3} kTC_{pd} \quad (2.7)$$

де k – це стала Больцмана, T - абсолютна температура резистора і C_{pd} це паразитична ємність датчика температури. Таким чином, шум біосенсора визначається дизайном та топологією операційного підсилювача та паразитичною ємністю датчика температури.[12]. Шум скидання що додається перемикачем скидання (контрольованого ϕRST) усувається за допомогою фільтрації шуму.

Схема шумопоглинання описана на рис. 5 і діє наступним чином.

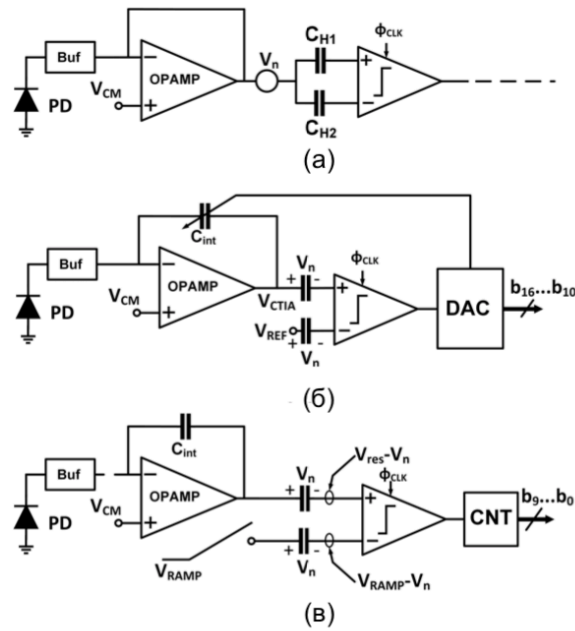


Рис. 5 Схема фільтрації шуму (а) під час фази скидання, V_n зберігається на C_{H1} та C_{H2} та скасовується під час (б) фази грубого перетворення та (в) фази тонкого перетворення

Поки активовано ϕ_{RST} , генератор лінійної функції та V_{REF} від'єднуються від нижньої пластини конденсатора C_{H2} в той час як вихід СТІА підключається до неї. В цей час значення шуму (V_n) на СТІА зберігається на конденсаторах C_{H1} та C_{H2} (рис. 5 (а)). Під час фази грубого перетворення АЦП, конденсатор C_{H2} від'єднується від виходу СТІА і підключається до V_{REF} (рис. 5 (б)). Таким чином на інвертуючому вході компаратора отримується напруга $V_{REF} + V_n$. Подібним чином $V_{СТІА} + V_n$ отримується на неінвертуючому вході компаратора. Отже, V_n з'являється на обох терміналах компаратора і анулюється. Це реалізує корельовану схему подвійної вибірки. Така сама процедура діє протягом періоду тонкого перетворення (ϕ_{Rd}), як показано на рис. 5(в). Під час цієї фази генератор лінійної функції підключається до нижньої пластини C_{H2} . Тоді напруга на інвертуючому вході компаратора, дорівнює $V_{RAMP} - V_n$, в той час як

на неінвертуючому вході компаратора отримується напруга $V_{res} - V_n$. V_n з'являється на позитивних і негативних входних клеммах компаратора і віднімається. Тому фільтрація шуму відбувається під час одного перетворення, зберігаючи V_n на конденсаторах C_{H1} і C_{H2} .

2.4 Розробка та створення схеми

2.4.1 Буфер струму

Буфер струму відокремлює відносно велику паразитну ємність фото/термодіода (наприклад, 12,7 пФ) від входного каскаду. Вплив паразитної ємності фото/термодіода на добуток коефіцієнта підсилення на ширину смуги пропускання та вихідний шум з і без буфера входного струму проілюстровано на рис. 2.2.

Параметри, показані на рисунку - це транскондуктивність операційного підсилювача (g_m), коефіцієнт зворотного зв'язку СТІА (β), входна паразитна ємність пов'язана з операційним підсилювачем (C_p), паразитна ємність фотодіода (C_{pd}) та вихідна ємність буфера струму (C_{buf}). У цій конструкції/Для прикладу C_{pd} та C_{buf} дорівнюють 12,7 pF та 150 fF відповідно. З рис. 2.5 видно, що C_{pd} збільшує вихідний шум та зменшує коефіцієнт зворотного зв'язку β СТІА, що, в свою чергу, може зменшити добуток коефіцієнта підсилення на ширину смуги пропускання (GBW) та збільшити нелінійність СТІА. Отже, ця конструкція використовує буфер струму на вході СТІА для ізоляції паразитної ємності фото/термодіодів від входу СТІА та забезпечує виключення утворення будь-якого ємнісного діляника.

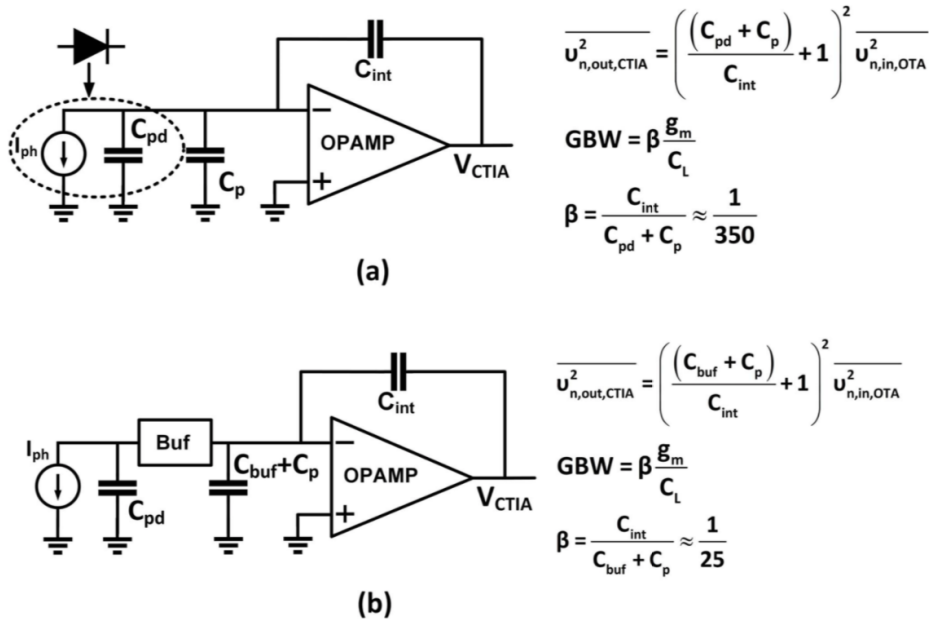


Рис. 2.5. Схема модель паразитного ємнісного навантаження фотодіода на вихідний шум операційного підсилювача та добутку коефіцієнта підсилення на ширину смуги пропускання (а) без буферу струму та (б) з буфером струму

Фотогенерований струм I_{ph} пропускається через вхідний буфер струму та інтегрується на C_{int} СТІА. Поточний буфер використовує регульовані каскад MOS-транзисторів M1B і M2B разом з ПІ для зменшення імпедансу у ВИТОКА(source) M1B і, в свою чергу, для зменшення будь-яких коливань напруги, що збільшує лінійність буфера. Моделювання перехідного процесу демонструє коефіцієнт нелінійних спотворень (THD) більше ніж -100 дБ.

2.4.2 $\Sigma\Delta$ АЦП

Перший інтегратор $\Sigma\Delta$ АЦП (тобто повторно використаний СТІА) - операційний підсилювач реалізований як класичний складеним каскадний підсилювачем (folded-cascode) з підсиленням підсилення (gain-boosting) для покращення лінійності СТІА, як показано на рис. 2.6. Коефіцієнт підсилення операційного підсилювача розроблений для підсилення постійної складової має значення більш 110 дБ. Зміна вихідної напруги операційного підсилювача становить 1,5 В і використовує напругу живлення 5 В.

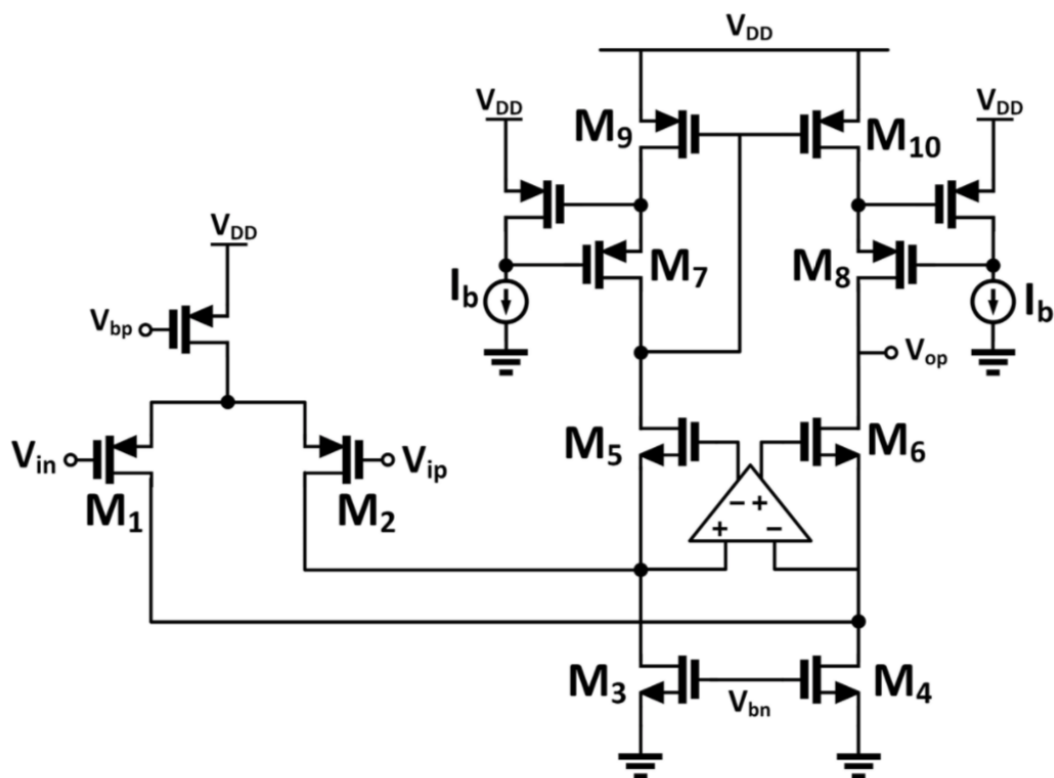


Рис. 2.6. - Електрично принципова схема СТІА операційного підсилювача з підсиленням підсилення

Ця зміна вихідної напруги відповідає зміні вхідної напруги АЦП одинарного інтегрування, який визначається зміною вихідної напруги генератора лінійної функції. Багато уваги потрібно бути приділено розробці інтегратора, щоб зменшити його шум, особливо фліккер-шум ($1 / f$), що

переважає на низьких частотах. Для цього, були використані великі транзистори pMOS (Ш/Д = $W/L = 100 \text{ мкм} / 1 \text{ мкм}$), що зменшує флікер-шум та покращує узгодження вхідної диференціальної пари.

ЦАП є однією з найбільш критичних частин представленої конструкції, оскільки вона визначає динамічний діапазон усєї системи. Схема зваженого конденсатора ЦАП, що використовується в цій конструкції, проілюстрована на рис. 2.7. (а).

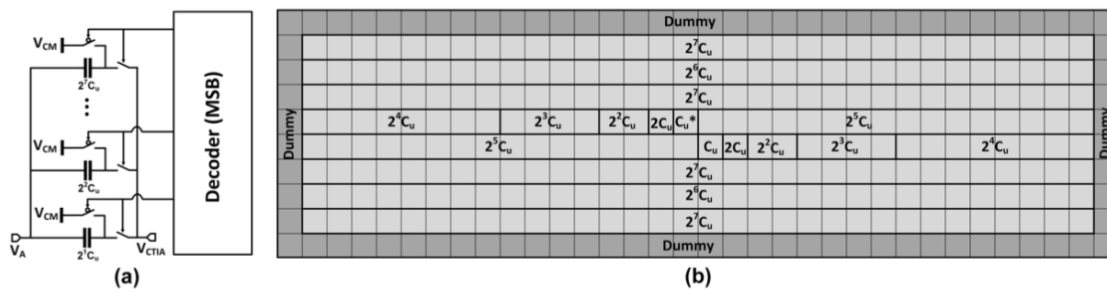


Рис. 2.7. - (а) Електрично принципова схема запропонованого АЦП та загальна схема центроїдної топології для масиву конденсаторів

Під час фази скидання RST початкова напруга на двійкових зважених конденсаторах скидається до нуля. Під час фази грубого перетворення (coarse conversion), коли вихід квантайзера приймає високий рівень, ЦАП починає свою роботу, під'єднуючи двійковий зважений конденсатор паралельно C_{int} . Кількість одиничних конденсаторів, підключених паралельно C_{int} , залежить від кількості перемикачів квантайзера між низьким та високим цифровими рівнями під час фази грубого перетворення. Ця сума може коливатися від $2^1 C_u$ до $2^7 C_u$. Оскільки початкова напруга на конденсаторах дорівнює нулю вольт, відбувається розподіл заряду, що змушує вихідну напругу СТІА зменшуватись на величину, рівну V_f , як показано на рис. 2.4 (b). Збільшенням значення ємності дозволяє подавати на датчик відносно високий вхідний струм не насичуючи його. Отже, це розширює динамічний діапазон біосенсора. Коли

конденсатори в ЦАП не використовуються, напруга на них дорівнює нулю. Невідповідність двійкових зважених ЦАП-конденсаторів може погіршити продуктивність біосенсора, тому слід дотримуватися великої обережності при проектуванні макета конденсаторів, щоб мінімізувати будь-яке невідповідність. Загальна техніка центроїдів (рис. 2.7.(b)) застосовується в компонованні конденсаторної решітки, щоб зменшити варіацію процесу лінійного градієнта.

2.4.3 АЦП одинарного інтегрування

АЦП одинарного інтегрування, який складається з генератора лінійної функції, який під'єднується до буфера на основі підсилювача типу загальний витік, компаратора та цифрового лічильника, представлений на рис. 2.2. Генератор лінійної (рис. 2.8.) функції складається з лічильника та двійкового зваженого ємнісного ЦАП перерозподілу заряду.

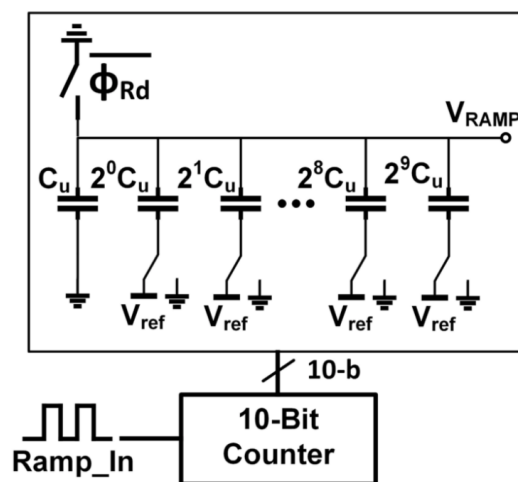


Рис. 2.8 - Електрично принципова схема генератора лінійної функції

Вихід генератора лінійної функції змінюється від V_{CM} до $V_{CM} + V_{ref}$, де V_{ref} дорівнює 1,5 В. Вхідний імпульсний сигнал генератора рампи подається зовні під час фази тонкого(fine) перетворення. Рис. А.4. ілюструє авто-

обнулюючий попередній підсилювач зі погашенням/скасуванням напруги зміщення та зменшеним шумом зворотної віддачі напруги. Сигнал з виходу генератора лінійної функції надходить на СН2 (рис. 2) через вхідні диференціальні парні транзистори М3 і М4 попереднього підсилювача (Рис. 2.9).

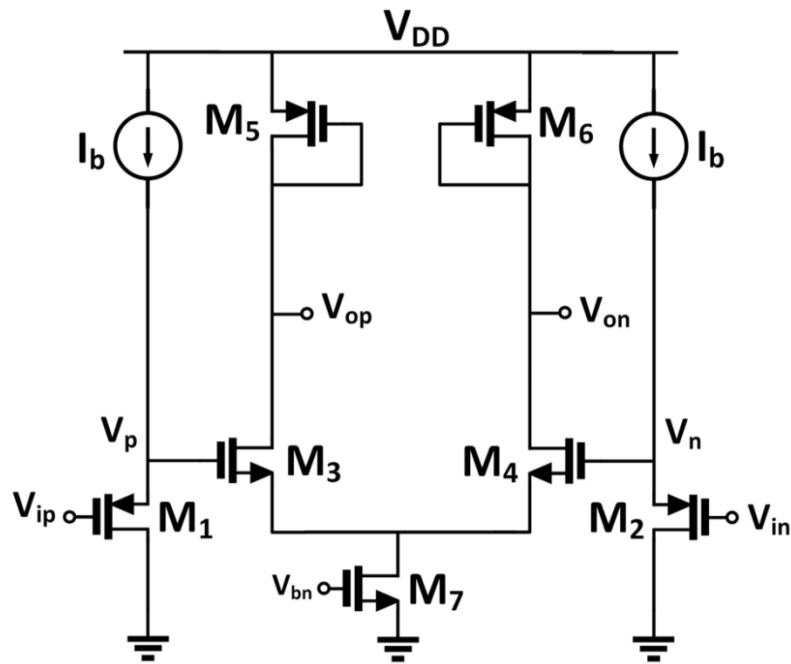


Рис. 2.9. - Електрично принципова схема диференціального попереднього підсилювача з вхідними буферами

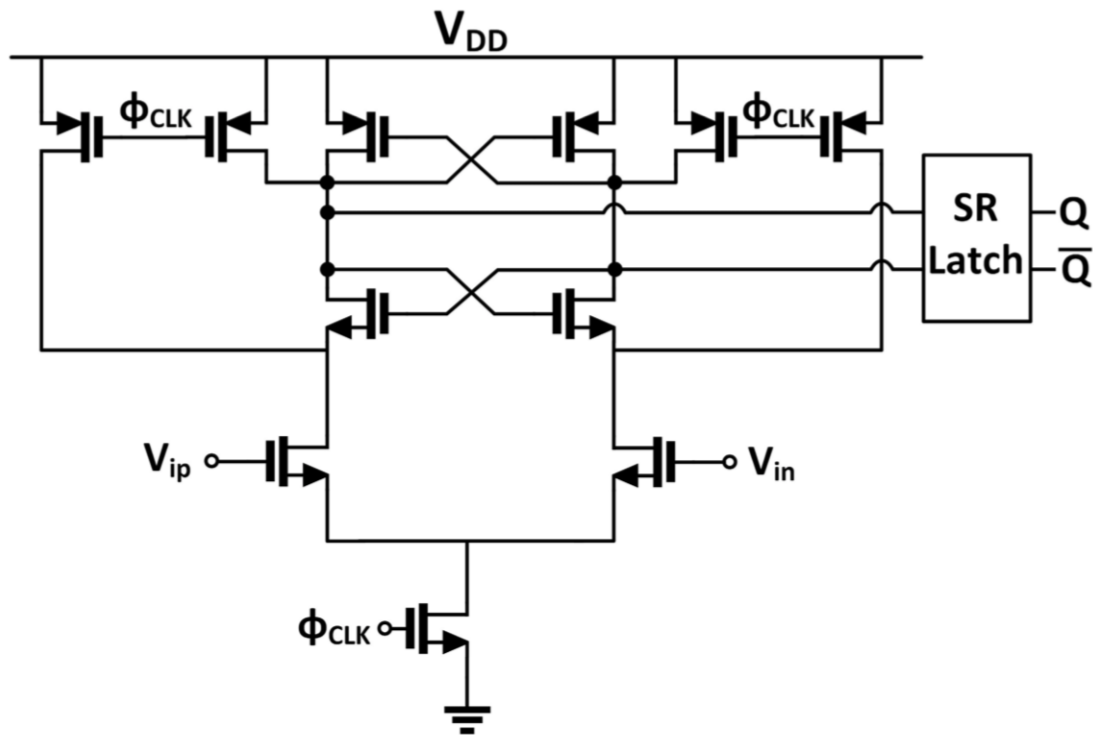


Рис. 2.10. - Електрично принципова схема компаратора(the strong-arm comparator) з тригером(dynamic latch)

Таке проходження заряду можна придушити, використовуючи буфер, що складається з M1 / M2 та Ib на вході попереднього підсилювача. Динамічний компаратор із фіксатором із сильним плечем(A dynamic strong-arm latch), за яким слідує попередній підсилювач, забезпечує зниження споживання енергії в цій конструкції, уникаючи споживання статичного струму (рис. 2.10.).

2.5. Вимірювання

Компанією TSMC, було виготовлено прототип системи, що є представленою на рис. 2.11.



Рис. 2.11 Виготовленого прототип розроблюваної системи на монеті номіналом 100 корейських вон

Для проведення лабораторних вимірювань електротехнічних характеристик системи *in vitro* було зроблено наступне:

- 1) Розроблено дизайн та виготовлено плату;
- 2) Проведено під'єднання виготовленого чіпу до плати;(Рис.)
- 3) Розроблено дизайн та виготовлено материнську плату для проведення вимірювань
- 4) Створено план вимірювань

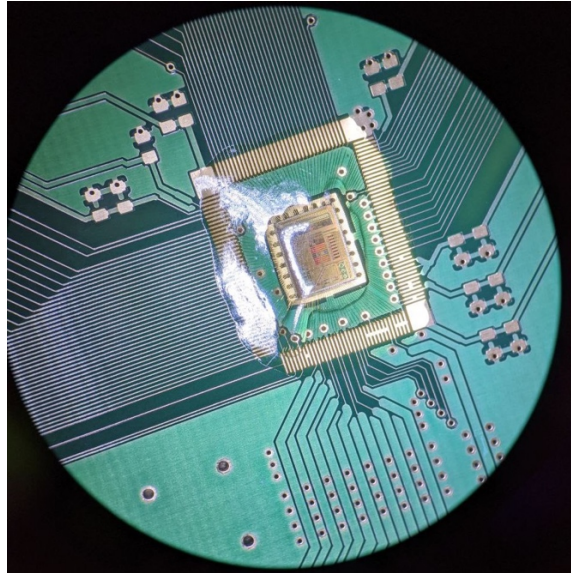


Рис. 2.12 Приєднання виготовленого чіпу до плати за допомогою розпаювання виводів для проведення вимірювань

Лабораторні вимірювання склалися з наступних етапів:

- 1) Перевірка роботи використання енергії при виході напруг живлення до зазначених робочих параметрів;
- 2) Перевірка роботи цифрового блоку
- 3) Перевірка роботи перетворення струму в напругу
- 4) Перевірка роботи $\Sigma\Delta$ АЦП
- 5) Перевірка роботи АЦП одинарного інтегрування
- 6) Перевірка мінімального зареєстрованого струму
- 7) Вимірювання роздільної здатності системи
- 8) Вимірювання робочого діапазону вимірювань
- 9) Перевірка часу одиничного перетворення
- 10) Вимірювання енерговитратності
- 11) Вимірювання лінійності системи

Експериментальна установка для проведення дослідження наведена на рис.2.13

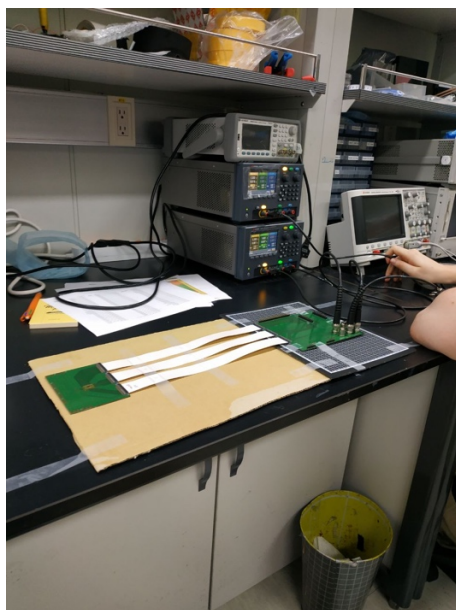


Рис. 2.13 Експериментальна установка для проведення вимірювань прототипу

Виміряна крива перетворення струму в код (рис. 2.14) показує, що система є монотонною і доводить відповідність експериментальних вимірювань до теоретичних розрахунків.

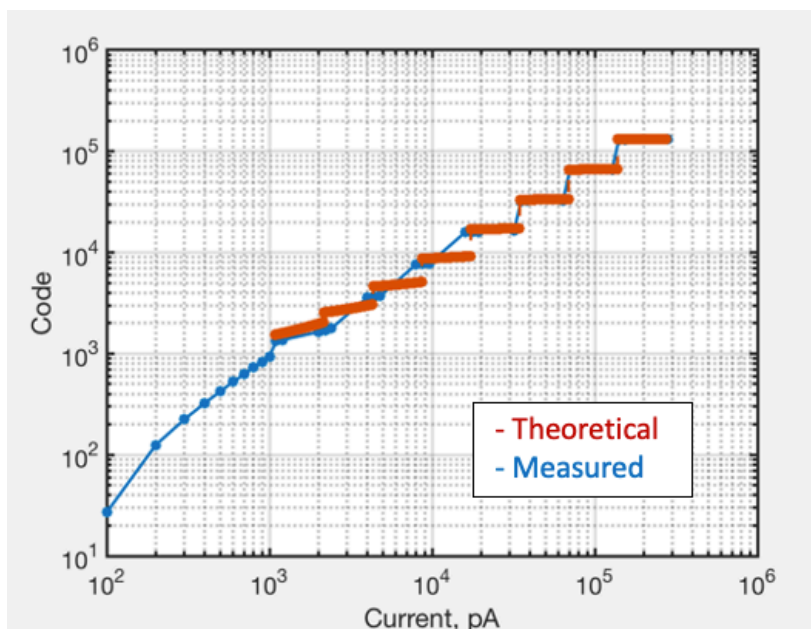


Рис. 2.14 Крива перетворення струму в код: червона лінія – теоретична крива, синя лінія – виміряна крива

Результати проведених вимірювань наведені в табл. 2.3

Таблиця 2.3 – Порівняння технічних вимог та результатів вимірювання

| Назва параметру | Значення параметру відповідно до технічних вимог | Виміряні значення параметру |
|--------------------------------------|--|-----------------------------|
| Час перетворення (мс) | <0.400 | 0.365 |
| Динамічний діапазон (dB) | > 95 | 104 |
| Мінімально зареєстрований струм (пА) | <100 | 62 |
| Споживання електроенергії(μВт) | < 200 | 157.8 |
| Напруга живлення (В) | 5 | 5 |

Лабораторні вимірювання показали, що розроблена система задовольняє усі поставлені до системи технічні вимоги.

Висновки до розділу 2

В даному розділі були сформовані технічні вимоги. Проведена порівняльна характеристика сучасних фотометричних сенсорів. Описано функціональну схему розробленого приладу. Приведено опис роботи розроблюваної системи. Зазначено параметри/вимоги до частин системи. Створена електрична принципова схема в програмному пакеті Cadence. Зроблено топологія схеми в програмному пакеті Cadence. Приведено план проведених лабораторних вимірювань та результати лабораторних вимірювань. Показано, що розроблена система задовольняє усі поставлені технічні вимоги.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЕКТА

3.1 Резюме проекту

- Не давати людям спати. Система для відстежування активності людини, і пробудження її під час засинання при водінні автомобіля. В середньому 20% аварій у світі щороку трапляються через втому водіїв. В яких гине 1.3 мільона людей. Данний стартап має на меті заподіяти цьому.
- Данний продукт розрахований, як на приватних клієнтів, так і компанії, а саме логістичні компанії. Для покращення продуктивності працівника з урахуванням психоемоційного аналізу.
- Для створення даного продукту і випуску його в масовому виробництві необхідна команда з 20 людей, що вважають дану ідею потрібною і мають знання в області електроніки, програмування, продажах.
- На ринку аналізу психоемоційного стану людей в управлінні персоналу найвагомішою конкурентною перевагою є наявність технології для створення продукту;
- Для досягнення безбитковості з інвестиціями в 19 мільонів гривень потрібно 3 роки, для досягнення рівня окупності потрібно 5 років в 2025 році випуск продукції складатиме 150 мільонів гривень.

3.2 Організація проекту

Планується створення компанії з реєстрацією в Україні.

Таблиця 3.1 - КАНВА БІЗНЕС-МОДЕЛІ ПРОЕКТУ

| | | | | |
|---|--|---|---|--|
| <p>(8) КЛЮЧОВІ ПАРТНЕРИ</p> <p><i>Компанії, що займаються перевезеннями.</i></p> <p><i>Компанії з виготовлення</i></p> <p><i>Інтегральні мікросхеми та сервери</i></p> | <p>(4) КЛЮЧОВІ ВИДИ ДІЯЛЬНОСТІ</p> <p><i>Логістичні компанії</i></p> | <p>(5) ЦІННІСНІ ПРОПОЗИЦІЇ</p> <p><i>Забезпечення додаткової безпеки на дорогах</i></p> <p><i>Зменшення аварій через втому водія</i></p> <p><i>Покращення продуктивності та ефективності праці за допомогою аналізу її психоемоційного стану</i></p> | <p>(6) ВЗАЄМОВІДНОСИНИ ЗІ СПОЖИВАЧАМИ</p> <p><i>Напряму</i></p> | <p>(5) СПОЖИВЧІ СЕГМЕНТИ</p> <p><i>Логістичні компанії</i></p> <p><i>Водії, що виконують довгі поїздки.</i></p> |
| | <p>(6) КЛЮЧОВІ РЕСУРСИ</p> <p><i>Інтегральні мікросхеми, матеріальна база</i></p> | | <p>(6) КАНАЛИ ЗБУТУ</p> <p><i>Напряму</i></p> | |
| <p>(7) СТРУКТУРА ВИТРАТ</p> <p><i>Дослідження, Закупка матеріальної бази, Розробка(Мах) Виробництво(Мах).</i></p> <p><i>Витрати на оплату праці</i></p> | | | <p>(8) ПОТОКИ НАДХОДЖЕННЯ ДОХОДІВ</p> <p><i>Від компаній за отримані послуги</i></p> | |

Компанія позиціонуватиме себе на ринку як розробник апаратури для дослідження психоемоційного стану людей

3.3 Ключові види діяльності стартап проекту

Вид проекту за характером інновації

- запровадження нової технології/методики визначення втомлюваності персоналу

Спрямованість проекту

- випуск продукції, конкурентоспроможної на вітчизняному ринку
- збільшення продуктивності та поліпшення умов праці розроблюваний продукт призначений для покращення використання людського ресурсу з урахуванням психо-емоційного стану.

Таблиця 3.2 - Основні бізнес-процеси проекту.

| Група процесів | Бізнес-процес | Ступінь опрацювання бізнес-процесу | |
|--------------------------|---|------------------------------------|-------------------|
| | | є реалізованим | буде реалізованим |
| Розробка продукції | розробка та конструювання продукції | | + |
| | технологічна підготовка виробництва | | + |
| Вимоги споживачів | дослідження розвитку ринку | | + |
| | організація маркетингу і продажів | | + |
| Виконання замовлень | забезпечення і матеріально-технічний збут | | + |
| | планування і управління виробництвом | | + |
| | виробництво продукції | | + |
| | розподіл продукції і логістика | | + |
| Обслуговування споживача | післяпродажне обслуговування | | + |
| | повернення продукції | | + |

Відповідно до таблиці 3.2 на початковому етапі опрацювання бізнес процесу.

3.4 Цінність пропозиції та споживачі

Ціннісна пропозиція – сукупність переваг, які проект може запропонувати споживачу.

5.1. Характер формування споживчої цінності проекту

- формування та задоволення нових потреб (*менеджмент персоналу на основі оцінки психоемоційного аналізу*);

Таблиця 3.3 - Зміст ідеї проекту.

| <i>Зміст ідеї</i> | <i>Напрямки застосування</i> | <i>Сегменти споживачів</i> | <i>Цінність для споживачів</i> |
|--|----------------------------------|----------------------------|--|
| Покращення продуктивності праці за рахунок визначення психоемоційного стану конкретного працівника на основі ЕЕГ | 1.Покращення продуктивност праці | Бізнес, Компанії,Персонал | Підвищення ефективності використання персоналу |
| | 2. Забезпечення безпеки водіїв | Водії | Зменшення ризику потрапити в автомобільну аварію через втомлюваність |

Таблиця 3.4 - Аналіз ідеї проекту

| № | <i>Техніко-економічні характеристики ідеї</i> | <i>Продукція конкурентів</i> | | | <i>W (слабка сторона)</i> | <i>N (нейтральна сторона)</i> | <i>S (сильна сторона)</i> |
|----|---|------------------------------|-------------|---------------|---|-------------------------------|---------------------------|
| | | <i>Мій проект</i> | <i>Muse</i> | <i>Emotiv</i> | | | |
| 1. | Завершеність /Наявність продукту | Ідея | Продукт | Продукт | Відсутність готового продукту/ Ідеї відрізняються, є потенційний ризик | | Наявність технології |

| № | Техніко- | Продукція конкурентів | | | W | N | S |
|----|-------------------------|-----------------------|------|------------------|------------------------------------|---|--|
| | | | | | переходу розширення ринку компанії | | |
| 2. | Ринок | Логістичні компанії | Люди | Люди та компанії | Наявність схожих товарів на ринку | | Створення продукту для клієнтів |
| 3. | Технічні характеристики | | | | | | Сильні технічні характеристики проекту, що відповідають вимогам користувачів |
| 4. | Географія проекту | Україна | Світ | Світ | Географічна обмеженість | | Можливість створення проекту відповідно до вимог користувача |

Таблиця 3.5 - Технологічний аудит ідеї проекту

| № | Ідея проекту | Технології її реалізації | Наявність технологій | Доступність технологій |
|--|--|--|-------------------------------|------------------------|
| 1. | Проектування ЕЕГ для оцінки психоемоційного стану працівника | Запис ЕЕГ сигналу, враховуючи що людина знаходиться в зашумленому середовищі | Наявні, але потрібно доробити | Доступні |
| 2. | Програмне забезпечення | Алгоритми аналізу отриманої інформації | Відсутні, потрібно створити | Доступні |
| 3. | Програмне забезпечення | Розробка інтерфейсу користувача | Наявні, потрібно доробити | Доступні |
| <i>Обрана технологія реалізації ідеї проекту: Запис ЕЕГ сигналу, враховуючи що людина знаходиться в зашумленому середовищі</i> | | | | |

Таблиця 3.6 - SWOT-аналіз проекту

| | |
|--|--|
| <p>Сильні сторони (S):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Наявність технології – Технічні характеристики проекту | <p>Слабкі сторони (W):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Відсутність готового продукту – Географічна обмеженість – Наявність схожих товарів на ринку |
| <p>Можливості (O):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Можливість розробки проекту під конкретного споживача | <p>Загрози (T):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Захоплення ринку іншими компаніями |

Таблиця 3.7 – Взаємовідносини зі споживачами та канали збуту

| № | Сегмент споживачів | Особливості поведінки | Вимоги споживачів | Канали збуту | Інші аспекти взаємовідносин |
|----|---|--|--|----------------------------|---|
| 1. | Логістичні компанії Інші компанії, яким потрібно стежити за психоемоційним станом, втомлюваністю працівників | <i>Забезпечення додаткової безпеки водіїв на дорогах</i> <i>Мотиваційні Стиль життя</i> <i>Збутова політика</i> <i>Комунікаційна політика</i> <i>Сім'я</i> | до продукції: 1. Надійність. 2. Обґрунтована ціна. 3. Якість. 4. Зручність до компанії-постачальника: 1. Підтримка 24/7 (супорт). 2. Низькі терміни постачання. 3. Дійсні технічні характеристики | На пряму, без посередників | 1. Доставка у будь-яку країну, співпраця з компаніями перевізниками, відправка електронної версії. 2. Відео інструкції по експлуатації. 3. Гнучкі ціни, система знижок. |

3.5 Обґрунтування ресурсів та витрат проекту

Таблиця 3.8 - Визначення ціни

| № | Рівень цін на товари-замінники | Рівень цін на товари-аналоги | Рівень доходів цільової групи споживачів | Верхня та нижня межі встановлення ціни на продукцію | Розрахунок ціна продукції |
|----|--------------------------------|------------------------------|--|---|---------------------------|
| 1. | 300\$ | 140€ | 15 000 тис. грн. | 400\$ - 200\$ | 250\$ |
| 2. | 300\$ | 140€ | --- | 1000\$ - 500\$ | 600\$ |

Таблиця 3.9 - Визначення обсягу виробництва продукції

| Показник | Значення по роках | | | | |
|---|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
| Загальна потреба в продукції | 250 | 500 | 1 тис. | 5 тис. | 10 тис. |
| Можливі річні обсяги випуску в натуральних показниках | 7 тис. | 14 тис. | 20 тис. | 30 тис. | 40 тис. |
| Ціна одиниці продукції (тис. грн.) | 20 | 20 | 18 | 18 | 15 |
| Річні обсяги випуску в вартісних показниках (тис. грн.) | 5 000 | 10 000 | 18 000 | 90 000 | 150 000 |

Таблиця 3.10 - Розрахунок загальних початкових інвестиційних витрат

| № | Назва етапу | Терміни виконання | Обсяги фінансування, тис. грн. |
|-------|--|-------------------|--------------------------------|
| 1. | Проведення досліджень | 2019-2020 | 100 |
| 2. | Розробка або придбання технології | 2019-2020 | 1000 |
| 3. | Придбання устаткування | 2019-2020 | 500 |
| 4. | Організація діяльності та запуск проекту | 2020-2021 | 1000 |
| 5. | Витрати на управління | 2020-2021 | 1000 |
| 6. | Початкові виробничі витрати | 2020-2021 | 500 |
| 7. | Інші витрати | 2020-2024 | 12000 |
| Разом | | | 16100 |

Таблиця 3.11 - Розрахунок виробничих витрат

| № з/п | Стаття витрат | Сукупні витрати за період, тис. грн. | | | | |
|-------|---|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
| 1. | Загальногосподарські витрати | | | | | |
| 1.1. | витрати на оренду та утримання приміщень, обладнання | 240 тис. | 270 тис.грн | 300 тис.грн | 330 тис.грн | 350 тис.грн |
| 1.2. | комунальні витрати | 120 тис. | 140 тис.грн | 180 тис.грн | 200 тис.грн | 220 тис.грн |
| 1.5. | витрати на збут, просування та рекламу | - | 50 тис.грн | 50 тис.грн | 75 тис.грн | 100 тис.грн |
| 2. | Витрати на матеріальні ресурси (комплектуючі, сировина) | 1000 тис. грн. | 1500 тис.грн | 2000 тис. грн. | 2500 тис. грн. | 3000 тис.грн. |
| 3. | Витрати на оплату праці | 900 тис.грн | 1000 тис.грн | 1100 тис.грн | 1200 тис.грн | 1500 тис.грн |
| 4. | Інші витрати (якщо є) | | | | | |
| | <i>Разом:</i> | 2 260 тис. грн. | 2960 тис. грн. | 3630 тис. грн. | 4305 тис. грн. | 5170 тис. грн. |

Таблиця 3.12 - Розрахунок загальних витрат на реалізацію проекту по роках

| Показник | Значення по роках | | | | | Разом |
|---|-------------------|------|------|------|------|-------|
| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | |
| Інвестиційні витрати (п. 7.3) | 3100 | 2000 | 3000 | 3000 | 5000 | 16100 |
| Виробничі витрати (п. 7.4) | 2260 | 2960 | 3630 | 4305 | 5170 | 18061 |
| Обсяг загальних витрат, в тому числі за рахунок | | | | | | |
| – власних коштів | 0 | 0 | 0 | 1320 | 2600 | 3905 |
| – коштів інвестора | 2260 | 2960 | 3630 | 4000 | 3250 | 16100 |

Для започаткування компанії на першому році потрібно 2,260,000 гривень, що плануються отримати від інвесторів.

3.6. Грошовий потік та оцінка вартості проекту

За перший рік роботи компанії не планується реалізації грошового потоку(табл. 3.13) , вде з другого року роботи планується створення грошового потоку в 5000 тис.грн, з його щорічним подвоєнням .

Таблиця 3.13 - Формування грошового потоку від реалізації проекту.

| № | Показник | Значення по роках | | | | | Разом |
|----|--|-------------------|------|-------|-------|-------|--------|
| | | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | |
| 1. | Надходження від проекту (виручка від реалізації продукції, послуг див. п. 7.2) (D) | - | 5000 | 10000 | 18000 | 90000 | 3920 |
| 2. | Загальні витрати (див. п. 7.5) (I), в тому числі | 2260 | 2960 | 3630 | 4305 | 5170 | 18061 |
| 3. | Грошовий потік (3 = 1 – 2) (CF) | -2260 | 2040 | 6370 | 13695 | 84830 | 33901 |
| 4. | Акумуляований грошовий потік (ACF) | -2260 | 2040 | 6370 | 13695 | 84830 | 104675 |

Таблиця 3.14 - Розрахунок вартості проекту

| Найменування методу | Умови застосування | Отримана оцінка | Частка венчурного інвестора | Рішення щодо інвестування в проект |
|-------------------------|---|-----------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Метод мультиплікаторів | Мультиплікатор 1.33 | 100000 тис.грн. | 7% | Доцільно |
| ROV-метод | Ставка 20% | 51,2 | 5% | Доцільно |
| Метод «хокейної ключки» | Ріст компанії 5 разів за 5 років Дохід за 3 рік Мультиплікатор 12 | 111% | 111% | Недоцільно |

2 з 3 проведених аналізів показали доцільність започаткування та інвестування стартап проекту.

Висновки до розділу 3

Система для відстежування активності людини, і пробудження її під час засинання при водінні автомобіля. В середньому 20% аварій у світі щороку трапляються через втому водіїв. В яких гине 1.3 мільона людей. Данний стартап має на меті заподіяти цьому. Данний продукт розрахований, як на приватних клієнтів, так і компанії, а саме логістичні компанії. Для покращення продуктивності працівника з урахуванням психоемоційного аналізу. Для створення даного продукту і випуску його в масовому виробництві необхідна команда з 20 людей, що вважають дану ідею потрібною і мають знання в області електроніки, програмування, продажах. На ринку аналізу психоемоційного стану людей в управлінні персоналу найвагомішою конкурентною перевагою є наявність технології для створення продукту. Для досягнення беззбитковості з інвестиціями в 19 мільонів гривень потрібно 3 роки, для досягнення рівня окупності потрібно 5 років в 2025 році випуск продукції складатиме 150 мільонів гривень.

ВИСНОВКИ

Оптогенетика створює нові перспективи в дослідженні роботи головного мозку. Оптична стимуляція є важливою та невід'ємною частиною оптогенетики. Вказані останні досягнення відомі автору на момент написання роботи. Приведено порівняння таких методів, як електрична-, магнітна- та фотостимуляція. Описані переваги фотостимуляції над іншими методами. Сформовані технічні вимоги до розроблюваної системи. Проведена порівняльна характеристика сучасних фотометричних сенсорів. Описано функціональну схему розробленого приладу. Приведено опис роботи розроблюваної системи. Зазначено параметри/вимоги до частин системи. Створена електрична принципова схема в програмному пакеті Cadence. Зроблено топологія схеми в програмному пакеті Cadence. Приведено план проведених лабораторних вимірювань та результати лабораторних вимірювань. Показано, що розроблена система задовольняє усі поставлені технічні вимоги.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Crick F "The impact of molecular biology on neuroscience". *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences.* 354
2. Hoffmann A, Hildebrandt V, Heberle J, Büldt G . "Photoactive mitochondria: in vivo transfer of a light-driven proton pump into the inner mitochondrial membrane of *Schizosaccharomyces pombe*". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 91 (20): 9367–71. September 1994.
3. Zemelman BV, Nesnas N, Lee GA, Miesenbock G . "Photochemical gating of heterologous ion channels: remote control over genetically designated populations of neurons". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 100 (3): 1352–7. February 2003
4. Banghart M, Borges K, Isacoff E, Trauner D, Kramer. "Light-activated ion channels for remote control of neuronal firing". *Nature Neuroscience.* 7 (12): 1381–6. December 2004
5. Volgraf M, Gorostiza P, Numano R, Kramer RH, Isacoff EY, Trauner D). "Allosteric control of an ionotropic glutamate receptor with an optical switch". *Nature Chemical Biology.* 2 (1), January 2006
6. Arenkiel BR, Klein ME, Davison IG, Katz LC, Ehlers MD (April 2008). "Genetic control of neuronal activity in mice conditionally expressing TRPV1". *Nature Methods.* 5 (4): 299–302.
7. Güler AD, Rainwater A, Parker JG, Jones GL, Argilli E, Arenkiel BR, et al. "Transient activation of specific neurons in mice by selective expression of the capsaicin receptor". *Nature Communications.* 3: 746 March 2012.

8. Wang M, Perova Z, Arenkiel BR, Li B . "Synaptic modifications in the medial prefrontal cortex in susceptibility and resilience to stress". *The Journal of Neuroscience*. 34 (22) May 2014.
9. Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P, et al. "Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100 (24): 13940–5. November 2003.
10. Harz H, Hegemann P "Rhodopsin-regulated calcium currents in *Chlamydomonas*". *Nature*. 351 (6326): 489–491. 1991.
11. Nagel G, Ollig D, Fuhrmann M, Kateriya S, Musti AM, Bamberg E, Hegemann P. "Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae". *Science*. 296 (5577): 2395–8. June 2002
12. Deisseroth K. "Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience". *Nature Neuroscience*. 18 (9): 1213–25. September 2015.
13. Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. "Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity". *Nature Neuroscience*. 8 (9). September 2005.
14. "He may be the rightful inventor of neuroscience's biggest breakthrough in decades. But you've never heard of him". *STAT*. 1 September 2016. Retrieved 9 February 2020.
15. Bi A, Cui J, Ma YP, Olshevskaya E, Pu M, Dizhoor AM, Pan ZH (). "Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration". *Neuron*. 50 (1): 23–33, April 2006.
16. Lima SQ, Miesenböck G "Remote control of behavior through genetically targeted photostimulation of neurons".

17. Li X, Gutierrez DV, Hanson MG, Han J, Mark MD, Chiel H, et al. "Fast noninvasive activation and inhibition of neural and network activity by vertebrate rhodopsin and green algae channelrhodopsin". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102 (49): 17816–21.
18. C.D. Yingling, Intraoperative mapping and monitoring of motor cortex—a new paradigm, *US Neurol*. 7 (2011) 64.
19. K. Molina-Luna, M.M. Buitrago, B. Hertler, M. Schubring, F. Haiss, W. Nisch, J.B. Schulz, A.R. Luft, Cortical stimulation mapping using epidurally implanted thin-film microelectrode arrays, *J. Neurosci. Methods* 161 (2007) 118–125.
20. W. Penfield, E. Boldrey, Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation, *Brain* 60 (1937) 389–443.
21. F. Li, E.M. Deshaies, G. Allott, G. Canute, R. Gorji, Direct cortical stimulation but not transcranial electrical stimulation motor evoked potentials detect brain ischemia during brain tumor resection, *Am. J. Electron. Technol.* 51 (2011) 191–197.
22. A. Koht, T.B. Sloan, J.R. Toleikis, *Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals*, first ed., Springer, New York, 2013.
23. R. Kawai, T. Markman, R. Poddar, R. Ko, A.L. Fantana, A.K. Dhawale, A.R. Kampff, B.P. Ölveczky, Motor cortex is required for learning but not for executing a motor skill, *Neuron* 86 (2015) 800–812.
24. V. Gradinaru, K.R. Thompson, F. Zhang, M. Mogri, K. Kay, M.B. Schneider, K. Deisseroth, Targeting and readout strategies for fast optical neural control in vitro and in vivo, *J. Neurosci.* 27 (2007) 14231–14238.

25. D. Huber, L. Petreanu, N. Ghitani, S. Ranade, T. Hromádka, Z. Mainen, K. Svoboda, Sparse optical microstimulation in barrel cortex drives learned behaviour in freely moving mice, *Nature* 451 (2008) 61–64.
26. R. Hira, N. Honkura, J. Noguchi, Y. Maruyama, G.J. Augustine, H. Kasai, M. Matsuzaki, Transcranial optogenetic stimulation for functional mapping of the motor cortex, *J. Neurosci. Methods* 179 (2009) 258–263.
27. N. Grossman, V. Poher, M.S. Grubb, G.T. Kennedy, K. Nikolic, B. McGovern, R.B. Palmieri, Z. Gong, E.M. Drakakis, M.A.A. Neil, M.D. Dawson, J. Burrone, P. Degenaar, Multi-site optical excitation using ChR2 and micro-LED array, *J. Neural Eng.* 7 (2010) 16004.
28. K.Y. Kwon, A. Khomenko, M. Haq, Wen Li, Integrated slanted microneedle-LED array for optogenetics, in: 2013 Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Osaka, 2013.
29. B. Liu and J. Yuan, “A quantum-limited highly linear monolithic CMOS detector for computed tomography,” *IEEE Trans. Circuits Syst. I, Reg. Papers*, vol. 59, no. 3, pp. 566–574, Mar. 2012.
30. M. N. Khiarak et al., “A high-precision CMOS biophotometry sensor with noise cancellation and two-step A/D conversion,” in Proc. 15th IEEE Int. New Circuits Syst. Conf. (NEWCAS), Jun. 2017, pp. 293–296.
31. M. N. Khiarak et al., “A wireless fiber photometry system based on a high-precision CMOS biosensor with embedded continuous-time modulation,” *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, vol. 12, no. 3, pp. 495–509, Jun. 2018.

32. V. V. Zherdeva, N. I. Kazachkina, V. I. Shcheslavskiy, and A. P. Savitsky, "Long-term fluorescence lifetime imaging of a genetically encoded sensor for caspase-3 activity in mouse tumor xenografts," *Proc. SPIE*, vol. 23, no. 3, 2018, Art. no. 035002.
33. H. Tian, B. Fowler, and A. El Gamal, "Analysis of temporal noise in CMOS photodiode active pixel sensor," *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 36, no. 1, pp. 92–101, Jan. 2001.
34. K. Murari, R. Etienne-Cummings, N. Thakor, and G. Cauwenberghs, "Which photodiode to use: A comparison of CMOS-compatible structures," *IEEE Sensors J.*, vol. 9, no. 7, pp. 752–760, Jul. 2009.
35. P. Kinget and M. Steyaert, *Analog VLSI Integration of Massive Parallel Signal Processing Systems*. Norwell, MA, USA: Kluwer, 1997.
36. A. Boukhayma, A. Peizerat, and C. Enz, "A sub-0.5 electron read noise VGA image sensor in a standard CMOS process," *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 51, no. 9, pp. 2180–2191, Sep. 2016.
37. L. Hong, H. Li, H. Yang, and K. Sengupta, "Fully integrated fluorescence biosensors on-chip employing multi-functional nanoplasmonic optical structures in CMOS," *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 52, no. 9, pp. 2388–2406, Sep. 2017.
38. M. N. Khirak, S. Martel, Yves De Koninck, B. Gosselin, "High-DR CMOS Fluorescence Biosensor With Extended Counting ADC and Noise Cancellation" *IEEE Trans. on Circuits and Systems*, vol. 66, no. 6, Jun. 2019