

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана»

(МГТУ им. Н.Э. Баумана)

Программа
краткосрочного повышения квалификации преподавателей и научных
работников высшей школы по направлению
«Наноинженерия» на базе учебного курса
«Биокомпоненты наносистем»

Цель: Изучение основных вопросов, связанных с биотехнологиями и биоМЭМС/биоНЭМС, их функциональным составом, принципом работы и областями применения

Категория слушателей: преподаватели, ведущие обучение по программе бакалавра/магистра по направлению «Наноинженерия»

Срок обучения: 36 часов (18 очная, 18 заочная)

Форма обучения: очно-заочная с дистанционным обучением заочной формы

Режим очных занятий: 6 часов в день – 3 дня с отрывом от работы

Задачами данного курса является изучение:

- Методические аспекты преподавания курса в рамках реализации программ подготовки бакалавров/магистров по направлению «Наноинженерия»
- Изучение теоретических положений и получение практических навыков, направленных на понимание принципов работы наносистем биомедицинского назначения и биокомпонентов, лежащих в их основе;
- Изучение теоретических положений и получение практических навыков по микрофлюидике и основам жизни;
- Изучение видов, функционального состава и областей применения биологических и биомедицинских датчиков, лабораторий на чипе, микросистем полного анализа, систем направленной доставки лекарств, имплантируемых устройств и микроэлектродов;
- Применение достижений нанотехнологий для создания устройств биомедицинского назначения.

Требования к уровню освоения учебного курса

Обучаемые должны:

- Знать:
 - Теоретические основы физических процессов, лежащих в основе биологических наносистем;
 - Теоретические основы биологических процессов в живых организмах, их структуру, принципы функционирования и взаимодействия;
 - Теоретические и практические основы микро- и наносистемной техники биомедицинского назначения: датчиков, лабораторий на чипе, анализаторов, систем доставки лекарств, имплантируемых устройств, принципы их проектирования и спектр решаемых задач;

- Основы применения современных достижений нанотехнологий в области биомедицины.
- Уметь:
 - Проводить качественный анализ и разрабатывать структурно-функциональные схемы микро- и наносистем биомедицинского назначения;
 - Проводить анализ и проектирование биокomпонентов таких систем, удовлетворяющих функциональным требованиям и областям применения.
- Иметь навыки:
 - Анализа конструктивных реализаций и функционального состава современных биоМЭМС/биоНЭМС;
 - Проведения качественной оценки и выбора оптимальных биокomпонентов наносистем, удовлетворяющих заданным требованиям;
 - Применения принципов проектирования традиционных МЭМС/НЭМС для систем биомедицинского назначения;
 - Разработки технологических процессов изготовления биокomпонентов и систем на их основе;
 - Оптимизации конструкции и поиска альтернативных решений задачи проектирования биокomпонентов наносистем по критерию выходных параметров и функциональному назначению.

Учебный курс «Биокomпоненты наносистем» состоит из дистанционной и очной частей.

Дистанционная часть учебного образовательного курса обеспечивает слушателя необходимым объёмом знаний по выбранной тематике, включая подготовку слушателя к проведению лабораторного практикума. Задача дистанционной составляющей учебного курса – подготовить слушателя к очному посещению лаборатории в Московском Государственном Техническом Университете им. Н. Э. Баумана.

В дистанционной (теоретической) части учебного курса изложены основы для изучения и применения методов разработки биоМЭМС/биоНЭМС. Теоретическая часть учебного курса состоит из семи лекций:

Лекция 1: Введение в биоМЭМС. Микрофлюидика

Биомедицинская наноинженерия. Тканевая инженерия и биоматериалы. Медицинская визуализация. Нейропротезирование. БиоМЭМС. Микрофлюидика. Размерности и масштабы. Методы управления потоками жидкости. Ламинарные потоки. Диффузия. Смешивание. Микрофлюидные устройства и системы. Вентили. Поверхностное натяжение. Двухфазные потоки.

Лекция 2: Объекты бионаноинженерии

Клетка. Структура клеточной мембраны. Синтетические мембраны. Механизм обмена информацией. Примеры клеток в организме человека. Белки. Структура белков. Селективное связывание. Функции белков. ДНК. Структура ДНК. Поток генетической информации. Экспрессия генов. Генетический код. Синтез белков. Иммунная система. Антитела. Иммунная реакция. Связь антиген-антитело. Стволовые клетки.

Лекция 3: Основы биодатчиков

Биодатчики. Определенные. Биорецепторы. Преобразователи. Имобилизация биологических компонентов. Иммунологический анализ. Взаимодействия антиген-антитело. Микрофлюидные чипы для иммуноанализа. Электрохимические биодатчики. Потенциометрические и амперометрические биодатчики. Области применения. Датчики уровня кислорода и глюкозы в крови. Оптические биодатчики. Флуоресценция.

Хемилюминесценция. Колориметрический анализ уровня глюкозы. Микрочипы на основе электрохемилюминесценции. Массочувствительные детекторы.

Лекция 4: Протеиновые и ДНК-микрочипы

ДНК-микрочипы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР-микрочипы. Разделение ДНК. Секвенирование ДНК. ДНК-матрицы и их применение. Протеиновые микрочипы. Разделение белков. Присоединение белков. Протеиновые матрицы. Сравнение ДНК- и протеиновых матриц.

Лекция 5: Нанобиотехнологии

Биодатчики на основе кантилеверов. Аффинные датчики. Области применения. Обнаружение белков. Массочувствительные датчики. Обнаружение вирусов, бактерий и молекул. Молекулярная транслокация. Нанопоры. Принципы и примеры. Наноматериалы. Примеры. Квантовые точки. Области применения. Наноманипулирование. Магнитный и оптический пинцеты. Атомно-силовой микроскоп. Сравнение и области применения.

Лекция 6: Доставка лекарств и имплантируемые устройства

Методы доставки лекарств, биокапсулы и микрочастицы. Биodeградируемые полимеры. Трансдермальная доставка. Микроиглы. Имплантируемые микросистемы. Осмотические помпы. Помпы на основе МЭМС. Кремниевые микропомпы. Пассивные регуляторы расхода. Вентильные устройства. Микровентили, чувствительные к метаболитам. Взаимодействие тканей и имплантантов. Многоканальные устройства впрыскивания лекарств. Микрочипы для впрыскивания лекарств. Биodeградируемые матрицы резервуаров. Пассивные устройства впрыскивания лекарств. Пористые мембраны для контролируемого впрыскивания и инкапсуляции клеток. Трансплантация островковых клеток и микрокапсулы.

Лекция 7: Микроэлектроды

Передача нервных импульсов. Потенциал действия и потенциал-зависимые ионные каналы. Нейроны. Нейротрансмиттеры. Планарные микроэлектродные матрицы. Структура. Принципы измерений. Активные планарные микроэлектродные структуры с транзисторными матрицами. Имплантируемые электроды. Применение микроэлектродов: восстановление зрения. Стимуляция зрительной коры головного мозга. Стимуляция зрительного нерва. Стимуляция сетчатки. Импланты сетчатки. Микрофотодиодные матрицы.

Очная (экспериментальная) часть учебного курса заключается в прохождении студентами лабораторного практикума. Все практические занятия по курсу проходят в специализированной лабораторной аудитории, оборудованной техническими средствами – микроскопами, с помощью которых студенты проводят исследования, связанные с биотехнологиями и биоМЭМС/биоНЭМС, их функциональным составом, принципом работы и областями применения.

Основные задания на лабораторный практикум:

- Исследование принципов проектирования, моделирования и изготовления биоМЭМС для направленной доставки лекарств;
- Проектирование, изготовление и исследование ДНК-микрочипов.

Методические рекомендации по реализации учебной программы

Основной методических материалов по дисциплине «Биокомпоненты наносистем» являются материалы, используемые при чтении курсов авторами в МГТУ им. Н.Э.Баумана.

Материалы учебно-методического комплекса соответствуют программам подготовки по специальности «Наноинженерия и микросистемная техника», реализуемым в МГТУ им.Н.Э.Баумана. Разработаны с привлечением и в кооперации с НИИСИ РАН, ИРЭ РАН,

РНЦ «Курчатовский институт», ФТИАН РАН и др. предприятиями ННС. Структура и состав учебно-методического обеспечения соответствует требованиям Федеральных законов от 10.07.1992 N 3266-1 «Об образовании» (с изменениями и дополнениями) и от 22.08.1996 N 125-ФЗ «О высшем и послевузовском профессиональном образовании» (с изменениями и дополнениями), Типового положения об образовательном учреждении высшего профессионального образования (высшем учебном заведении), утвержденным постановлением Правительства РФ от 14 февраля 2008 г. N 71.

На дистанционную и очную части учебного курса отводится по 18 часов соответственно. Полное содержание лекций в электронной дистанционной части учебного курса находится на сайте nanolab.iu4.bmstu.ru. Для контроля степени освоения теоретической части учебного курса (лекций) используются **тестовые вопросы** для самопроверки и **контрольные вопросы**.

Тестовые вопросы к курсу

«Биокомпоненты наносистем»

Лекция 1: Введение в биоМЭМС. Микрофлюидика

1. Что характерно для давления как метода управления потоками жидкости?

- | | |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| А) Требуется применения сложных интегральных структур | Б) Зависит от вязкости и геометрии микроканалов |
| В) Сильно зависит от состава буферного раствора | Г) Как только микроканал заполняется, движение жидкости прекращается |

Ответ:

2. Куда направлена сила поверхностного натяжения?

- | | |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| А) Угол зависит от материала твердого тела и от типа жидкости | Б) По касательной к участку контура, на который она действует |
| В) Перпендикулярно к поверхности жидкости | Г) По касательной к поверхности жидкости |

Ответ:

3. Для какого объекта число Рейнольдса будет наибольшим?

- | | |
|-------------|---------------|
| А) Бактерия | Б) Кит |
| В) Жук | Г) Каракатица |

Ответ:

4. Для какого из перечисленных методов управления потоками требуется применение сложных интегральных структур

- | | |
|-------------------|---------------------|
| А) Давление | Б) Электроосмос |
| В) Ультразвуковой | Г) Капиллярные силы |

Ответ:

5. Какой тип активных микроклапанов не подходит для большинства применений?

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| А) с магнитной активацией | Б) с электростатической активацией |
| В) с пьезоэлектрической активацией | Г) с термоактивацией |

Ответ:

Лекция 2: Объекты бионанонинженерии

1. Для какой реакции человеческих красных кровяных клеток характерна наименьшая

концентрация ионов во внеклеточном пространстве?

- А) гипотония
В) сильная гипотония
- Б) изотония
Г) гипертония

Ответ:

2. Для какого уровня структур белка характерно стабилизированное взаимодействие между боковыми цепями аминокислотных остатков?

- А) Первичная структура
В) Третичная структура
- Б) Вторичная структура
Г) Четвертичная структура

Ответ:

3. Какой тип стволовых клеток способен дифференцироваться в любые клетки организма?

- А) Тотипотентные
В) Мультипотентные
- Б) Плюрипотентные
Г) Унипотентные

Ответ:

4. Для какого типа клеток в организме человека характерны длинные многоядерные клетки?

- А) Нервные клетки
В) Мышечные клетки
- Б) Клетки сетчатки
Г) Стволовые клетки

Ответ:

5. Что характерно для четвертичной структуры белка?

- А) Пространственное строение полипептидной цепи
В) Локальное упорядочивание фрагмента полипептидной цепи
- Б) Взаимное расположение нескольких полипептидных цепей в составе единого белкового комплекса
Г) Последовательность аминокислот, соединенных вместе ковалентными пептидными связями

Ответ:

Лекция 3: Основы биодатчиков

1. Для какого метода иммобилизации характерно формирование ковалентных химических связей между биологическим компонентом и преобразователем?

- А) Микроинкапсуляция
В) Удерживание
- Б) Ковалентное связывание
Г) Перекрестное сшивание

Ответ:

2. Для какого вида преобразователей в биодатчиках характерно использование полевых МОП транзисторов

- А) Потенциметрические преобразователи
В) Калориметрические преобразователи
- Б) Механические преобразователи
Г) Оптические преобразователи

Ответ:

3. Для какого принципа преобразования характерны такие интеллектуальные материалы как компоненты ферментов и организмы и отсутствие преобразователей

- А) Оптический
В) Амперометрический
- Б) Акустический
Г) Калориметрический

Ответ:

4. Какой тип электрохимических биодатчиков основан на способе измерения тока,

возникающего в результате электрохимического окисления или ослабления электроактивных компонентов, под воздействием постоянной разности потенциалов

- А) Потенциометрические биодатчики
Б) Биодатчики на основе ионочувствительных электродов (ISE)
В) Биодатчики на основе ионочувствительных полевых транзисторах (ISFET)
Г) Амперометрические биодатчики

Ответ:

5. Какой тип электрохимических биодатчиков основан на определении разности потенциалов между индикаторным электродом и электродом сравнения

- А) Потенциометрические биодатчики
Б) Биодатчики на основе ионочувствительных электродов (ISE)
В) Биодатчики на основе ионочувствительных полевых транзисторах (ISFET)
Г) Амперометрические биодатчики

Ответ:

Лекция 4: Протеиновые и ДНК-микрочипы

1. Для какой стадии цикла ПЦР характерен нагрев ДНК-матрицы до 95 °С на 0.5–2 мин.?

- А) Денатурация
Б) Отжиг
В) Элонгация
Г) Ни для одной из стадий

Ответ:

2. Сколько циклов ПЦР обычно проводят?

- А) 1-2
Б) 20-35
В) 100-200
Г) 400-500

Ответ:

3. Для какой стадии цикла ПЦР характерно разделение ДНК?

- А) Денатурация
Б) Отжиг
В) Элонгация
Г) Ни для одной из стадий

Ответ:

4. Какой метод разделения ДНК используется высокая ионная сила буферного раствора в центрифужных пробирках и разделение макромолекул происходит на основании их различий в плавучей плотности?

- А) Электрофорез
Б) Хроматография
В) ДНК-призмы
Г) Центрифугирование

Ответ:

5. Для какой стадии цикла ПЦР характерно реплицирование матричной цепи ДНК-полимеразой, используя праймер в качестве затравки.

- А) Денатурация
Б) Отжиг
В) Элонгация
Г) Ни для одной из стадий

Ответ:

Лекция 5: Нанобиотехнологии

1. Какой из инструментов наноманипулирования использует принцип присоединение активной биомолекулы (например, антитела) к одиночному шарик

А) Магнитный пинцет

В) АСМ

Ответ:

Б) Оптический пинцет

Г) Ни один из инструментов

2. Какой чувствительностью обладает АСМ инструмент наноманипулирования?

А) 10 *nH*

В) 0.01 *nH*

Ответ:

Б) 0.1 *nH*

Г) 1 *nH*

3. Какой из инструментов наноманипулирования использует силу притяжения, которые возникают между атомами или молекулами и зондом?

А) Магнитный пинцет

В) АСМ

Ответ:

Б) Оптический пинцет

Г) Ни один из инструментов

4. Какой диапазон изменения силы характерен для оптического пинцета?

А) 0 – 50 *nH*

В) 0 – 10 *nH*

Ответ:

Б) 0 – 100 *nH*

Г) 0 – 5 *nH*

5. Какой из инструментов наноманипулирования работает за счет лазерного света?

А) Магнитный пинцет

В) АСМ

Ответ:

Б) Оптический пинцет

Г) Ни один из инструментов

Лекция 6: Доставка лекарств и имплантируемые устройства

1. Какая из групп методов доставки лекарств используется для трансдермальной доставки

А) Биокапсулы

В) Микрочастицы

Ответ:

Б) Микроиглы

Г) Имплантируемые

2. Какими размерами характеризуются наночастицы, используемые в доставке терапевтических молекул

А) менее 100 нм

В) менее 10 нм

Ответ:

Б) более 100 нм

Г) менее 1 нм

3. Какой из методов доставки лекарств обладает ограниченной степенью ускорения переноса лекарств

А) Электропорация

В) Химические усилители

Ответ:

Б) Ультразвук

Г) Безыгольное впрыскивание

4. Толщина внешнего слоя человеческой кожи составляет

А) 40-60 мкм

В) 10-20 мкм

Ответ:

Б) 1-2 мкм

Г) 70-80 мкм

5. Какой из методов доставки лекарств даёт только ограниченную возможность непрерывной доставки?

А) Электропорация

Б) Ионтофорез

В) Игла для подкожных инъекций

Г) Безыгольное впрыскивание

Ответ:

Лекция 7: Микроэлектроды

1. Какой вид нейронов передают информацию о каком-либо виде раздражителей: свете, механической силе или химическом веществе

А) мотонейроны

Б) сенсорные нейроны

В) интернейроны

Г) другой тип нейронов

Ответ:

2. Какой длины может быть аксон

А) от <1 мм до 1 м

Б) от <1 м до 10 м

В) от <1 мм до 10 м

Г) от <1 мм до 10 мм

Ответ:

3. Сигналы какого вида нейронов служат командами для сокращения определенных мышц

А) мотонейроны

Б) сенсорные нейроны

В) интернейроны

Г) другой тип нейронов

Ответ:

4. Сколько электродных участков обычно содержат планарные микроэлектродные матрицы

А) 1-10

Б) 400-500

В) 10-100

Г) больше 1000

Ответ:

5. Сигналы какого вида нейронов представляют собой результаты совместной переработки сенсорной информации из нескольких различных источников, приводящей к формированию адекватных двигательных команд

А) мотонейроны

Б) сенсорные нейроны

В) интернейроны

Г) другой тип нейронов

Ответ:

Контрольные вопросы для проверки материала в количестве 30 вопросов

1. Биомедицинская наноинженерия. Тканевая инженерия и биоматериалы. Медицинская визуализация.
2. Микрофлюидика. Размерности и масштабы. Методы управления потоками жидкости. Ламинарные потоки.
3. Микрофлюидика. Диффузия. Смешивание. Микрофлюидные устройства и системы. Вентили.
4. Клетка. Структура клетки. Механизм обмена информацией. Примеры клеток в организме человека.
5. Белки. Структура белков. Функции белков.
6. ДНК. Структура ДНК. Поток генетической информации. Экспрессия генов. Генетический код. Синтез белков.
7. Иммунная система. Антитела. Иммунная реакция. Связь антиген-антитело.
8. Биодатчики. Биорецепторы. Преобразователи. Иммунизация биологических компонентов.
9. Иммунологический анализ. Взаимодействия антиген-антитело. Микрофлюидные чипы для иммуноанализа.

10. Электрохимические биодатчики. Разновидности. Области применения.
11. Оптические биодатчики. Разновидности. Области применения.
12. Массочувствительные детекторы. Области применения.
13. ДНК-микрочипы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР-микрочипы.
14. Разделение ДНК. Секвенирование ДНК.
15. ДНК-матрицы и их применение.
16. Протеиновые микрочипы. Разделение белков. Присоединение белков. Протеиновые матрицы.
17. Сравнение ДНК- и протеиновых матриц.
18. Биодатчики на основе кантилеверов. Функциональный состав. Области применения.
19. Молекулярная транслокация. Нанопоры. Принципы и примеры.
20. Наноматериалы. Примеры. Квантовые точки. Области применения.
21. Наноманипулирование. Виды наноманипулирования. Сравнение и области применения.
22. Методы доставки лекарств, биокапсулы и микрочастицы.
23. Имплантируемые микросистемы. Взаимодействие тканей и имплантантов
24. Многоканальные устройства впрыскивания лекарств.
25. Пассивные устройства впрыскивания лекарств.
26. Принципы передачи нервных импульсов.
27. Планарные микроэлектродные матрицы. Структура. Принципы измерений
28. Имплантируемые электроды.
29. Стимуляция зрительной коры головного мозга. Стимуляция зрительного нерва. Стимуляция сетчатки. Импланты сетчатки.
30. Микрофотоидные матрицы.

В конце очной части учебного курса слушатели готовят отчеты по **темам контрольных рефератов**, которые используются для контроля степени усвоения всего учебного курса на базе экспериментальных результатов и их обработки с применением знаний из дистанционной части курса.

Темы контрольных рефератов по курсу **«Биокомпоненты наносистем»**

1. Методы управления потоками жидкости
2. Принципы передачи нервных импульсов
3. Имплантируемые электроды
4. Массочувствительные детекторы
5. Электрохимические биодатчики

Учебно-тематический план

№	Название учебного курса и лекций	Всего, час.	в том числе (указать часы)			Форма контроля
			Самостоятельное изучение, дистанционное общение с преподавателем, вопросы-ответы через email, форум, чат и др.	Самостоятельная работа. Изучение материалов лекций, самостоятельное прохождение тестирования и подготовка ответов на контрольные вопросы	Очный практикум или другое практическое задание	
	«Биокомпоненты наносистем»	36 ч.	11 ч.	7 ч.	18 ч.	Контрольные вопросы

1.	Лекция 1: Введение в биоМЭМС. Микрофлюидика		1 ч.	1 ч.		Реферат
2.	Лекция 2: Объекты бионанотехнологии		1,5 ч.	1 ч.		
3.	Лекция 3: Основы биодатчиков		1,5 ч.	1 ч.		
4.	Лекция 4: Протеиновые и ДНК-микрочипы		1,5 ч.	1 ч.		
5.	Лекция 5: Нанобиотехнологии		1,5 ч.	1 ч.		
6.	Лекция 6: Доставка лекарств и имплантируемые устройства		2 ч.	1 ч.		
7.	Лекция 7: Микроэлектроды		2 ч.	1 ч.		
Итоговый контроль				Контрольные вопросы	Защита реферата	

Список литературы

и др. дополнительных источников информации в кол-ве – 12.

1. Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут. Биология. В 3 томах: Пер. с англ. / Пер. Ю. Амченков, И. Еланская, Н. Фомина. – М.: Мир, 2006. ISBN 5-03-003685-7, 5-03-003686-5, 5-03-003687-3, 5-03-003684-9, 0521-56178-7.
2. Эггинс Б. Химические и биологические сенсоры: Пер. с англ. / Пер. Слинкин М.А., Зимина Т.М., Лучинин В.В. – М.: Техносфера, 2005.
3. Фрайден Дж. Современные датчики: Справочник: Пер. с англ. / Пер. Заболотная Ю.А.; Ред. пер. Свинцов Е.Л.- М.: Техносфера, 2006.
4. Fundamentals of BioMEMS and Medical Microdevices. S. S. Saliterman. SPIE Publications (2006). ISBN 0-81-945977-1.
5. J. Enderle, S.M. Blanchard, J. Bronzino. Introduction to Biomedical Engineering, Second Edition. Elsevier Academic Press (2005). ISBN: 0-12-238662-0.
6. Biomedical Nanotechnology. Edited by N.H. Malsch. CRC Press (2005). ISBN 0-8247-2579-4.
7. D.S. Goodsell. Bionanotechnology: Lessons from Nature. Wiley-Liss, Inc. (2004). ISBN 0-471-41719-X.
8. BioMEMS and Biomedical Nanotechnology. Volume 3. Therapeutic Micro/Nanotechnology. Edited by M. Ferrari. Springer (2006). ISBN: 0-387-25565-6.
9. Bio-MEMS: Technologies and Applications. Edited by W. Wang, S.A. Soper. CRC Press (2007). ISBN 0-8493-3532-9.
10. Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications. Edited by M.R. Mozafari. Springer (2007). ISBN 1-40-206288-5.
11. MEMS/NEMS - Handbook Techniques and Applications. Volume 5. Medical applications of MEMS/NEMS and MOEMS. Edited by C.T. Leondes. Springer (2006). ISBN 0-38-724520-0.
12. The Biomedical Engineering Handbook, Second Edition. Edited by J.D. Bronzino. CRC Press (1999). ISBN: 0-84-938594-6.

**Полное содержание лекций в электронной дистанционной части
учебного курса на сайте nanolab.iu4.bmstu.ru**