

עקרונות ביו-הנדסיים לחישה מולקולות ותאים
Bioengineering principles of molecular and cellular sensing

מעודכן ל 2021 (3 ב"ז)

336538
מספר חדש 03360538

פרופ' עמית מלר
הפקולטה להנדסה ביו-רפואית

תקציר – סילבוס:

טכניקות חדישות לגילוי ואפיון מולקולות ביולוגיות בודדות הביאו מהפכה ממשית ב 20 שנה האחרונות ביכולות שלנו לרצף מולקולות ד.נ.א מתאים בודדים, לכמת את ביטוי הגנים ברמות שלא היה ניתן לפני שנים, ולזהות ביו-מרקרים רפואיים כמעט בכל מחלה. היום כבר ברור שטכניקות אלו הביאו למהפכה של ממש ביכולות המחקר הבסיסי בתחום מדעי החיים והרפואה, אולם מעבר לזה השימוש בטכניקות זיהוי מולקולות בודדות לזיהוי מוקדם של מחלות ומעקב אישי מתקדם רק החל וכבר נחשב לאחד התחומים החמים ברפואה ובהנדסה.

בקורס זה אסרוק את העקרונות הביו-פיזיקליים שעל בסיסם התפתח התחום של חישה מולקולות ביולוגיות בודדות. בכל טכניקה נבין את הבסיס המדעי-הנדסי, תוך שימת לב לפרטים טכניים וכמותיים שבד"כ לא מוזכרים בספרות. עבור כל טכניקה ננתח את היתרונות שלה ואת המגבלות שלה תוך התעמקות בספרות עכשווית ומעודכנת. הקורס מלווה במספר רב של דוגמאות ביו-רפואיות וביו-פיסיקליות על מנת להמחיש את הטכניקות הלכה למעשה.

נושאים:

1. פלורסנציה אופטית מרמת המולקולה הבודדת. עקרונות פיסיקליים: בהירות, זמן חיים, יעילות קוואנטית, בליעה ספקטרלית.
2. מעבר אנרגיה רזוננטית, מודל דיפול, סרגל ספקטראלי, ביו-פיזיקה של מולקולות זרחניות ואפקטים ביו-מולקולריים.
3. טכניקות אופטיות לזיהוי וכימות מולקולות בודדות: עקרונות מיקרוסקופ קונפוקלי, עקרונות החזרה מלאה, אנליזה של מולקולות דיפוזיביות וקליטת פוטונים סטוכסטית, גלאים לפוטונים בודדים, אנליזה של אותות דיסקריטיים.
4. מיקרוסקופיה מתחת לרזולוציה האופטית (Super resolution Microscopy) הקשר בין חישה ברמת המולקולה הבודדת להופעת סופר רזולושן מיקרוסקופי, טכניקות סטוכסטיות (STORM, PALM, SOFI, etc) טכניקות דטרמיניסטיות (STED, Resolft, GSD,..) אתגרים ביולוגיים.
5. מדידת כוחות ברמת המולקולה הבודדת: Optical Tweezers, AFM.. משוואת לנג'וין, מכניקה סטטיסטית של פלקטואציות תרמיות. Force Spectroscopy.
6. ננו חרירים כגלאים ביו-מולקולריים: זיהוי של מולקולות בודדות ללא סימון. הבסיס לתופעת האלקטרופורזה, זיהוי חשמלי ברמת הננו, תופעת ההסעה ומשיכה של מולקולות לננו-חריר.
7. אפליקציות של ננו-חרירים מזהוי של וריאנטיים גנטיים, וכימות של ר.נ.א. לאפליקציות ביו-רפואית ועד ריצוף ד.נ.א. ברמת המולקולה הבודדת.

8. טכניקות לפרוטאומיקה ברמת החלבון הבודד. האם נגיע לכימות כל החלבונים התא הבודד? האם נוכל לזהות ביו-מרקרים לפני התפרצות מחלות כמו סרטן, סכרת, מחלות לב-ריאה ומחלות נירון דג'נרטיביות? סקירה לאן התחום מתקדם מהם הנושאים החמים ומה צפוי עוד לקרות.

תוצאות למידה מרכזיות:

הקורס שם דגש על פיתוח חשיבה טכנית ביקורתית תוך הבנת העקרונות הביו-פיזיקליים וניתוח דוגמאות מהספרות.

1. ניתוח והבנה של העקרונות הפיזיקליים שבסיסם של גלוי מולקולות בודדות.
2. ניתוח דוגמאות ביו-פיזיקליות של שימוש בטכניקות לגילוי מולקולות בודדות משמעותם והשפעתם על התחומים הרלוונטיים במדע.
3. ניתוח התפתחויות בחזית המדע הביו-רפואי שמבוססות על היכולת לבצע חישה ביו-מולקולרית ותאית ברמת המולקולה הבודדת והתא הבודד.
4. הקורס מעניק לסטודנטים בסיס פיזיקלי-הנדסי להבנה וניתוח של מאמרים מדעיים המבוססים על חישת מולקולות בודדות. בוגרי הקורס יוכלו לנתח באופן מעמיק את המיידע בתחום החישה הביו-מולקולרית אשר קיים בספרות ולהשוות עם דוגמאות שניתנו במהלך הקורס.
5. מטרת הקורס לפתח חשיבה ביקורתית של הספרות בתחום החישה הביו-מולקולרית. הסטודנטים מאותגרים במהלך הקורס בהבנת החומר ישירות מיתוך מאמרים מדעיים, ההעלאה של בעיות פוטנציאליות עם החומר המפורסם תוך כדי יכולת לסמך את הנימוקים בחישובים פיזיקליים פשוטים.

Main Learning outcomes:

1. Analyze literature in the area of single-molecule sensing and develop critical thinking towards publications in this field based on deep physical understanding of the methods involved.
2. Understand the research and discovery processes leading to the emergence of single-molecule sensing and their significance in biomedical research.
3. Present high-level work in this field while understanding the basic science and technologies related to single molecule and single cell sensing.

Main Topics covered in this course:

- Single molecule fluorescence fundamentals and techniques, including single molecule FRET.
- Super resolution microscopy and methods (stochastic versus deterministic approaches).
- Nanopore biosensing for single DNA and protein sensing.
- DNA sequencing technologies.
- Single cell proteomics – Techniques and approaches.
- How single molecule sensing connects to future Biomolecular diagnostics, Liquid Biopsy and the future of medical sensing