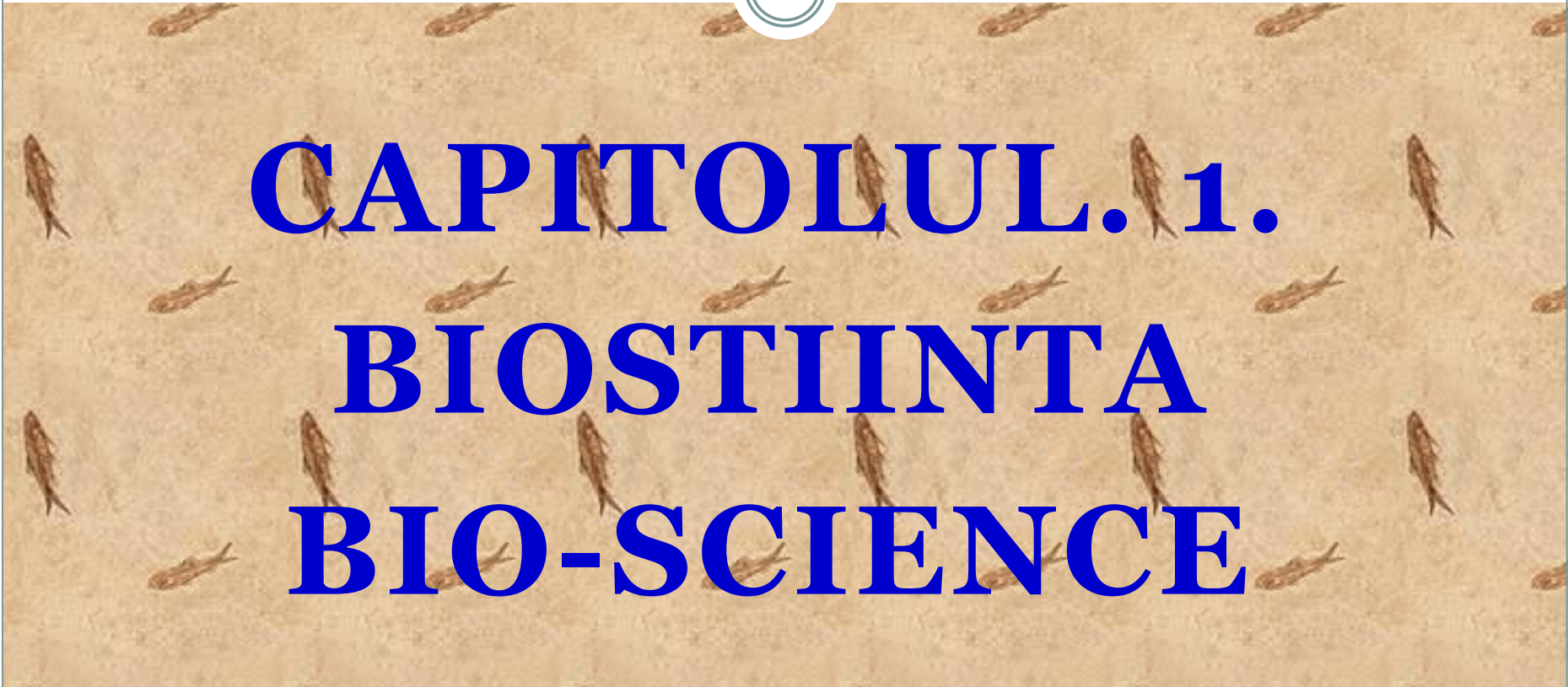


# Curs Bio-NEC

Bio-dispozitive si  
Nano-Electronica Celulara



**CAPITOLUL. 1.**  
**BIOSTIINTA**  
**BIO-SCIENCE**

# O. Probleme organizatorice



- Curs – 3h, ziua - orele ..... sala ....., titular: Prof. Cristian Ravariu.
- Aplicatii – 1h, ziua – orele.... sala .....
- Nota finala – punem si prezenta?(40tema casa +20prez +40exam final )? Sau:
- Tema de casa 60% + 40% exam final.
- Si prezenta – bonus –de acord !, doar daca la final avem min 4 art admise/trimise la publicare.

Cu tema= **60 pt artic Acceptat/Publicat in ANBMD sau alt Jurnal, sau CAS2020 sau alte Conf./ brevet depus OSIM**  
**50 pct pt art. Trimis, cu nr inregistrare la ANBMD sau alt Jurnal sau conferinte (ECAI), in revizii, etc.**  
**40pct sau mai putin pt Tema de casa ca un articol ANBMD , dar FARA intentii de publicare/brevetare.**

ANMBD (Advanced Nano-Bio-Materials and Devices – ANBMD (ISSN 2559 – 1118)) <http://sciedtech.eu/advnanobiomd/>

- Probl. cu taxele la alte Jurnale si la Confer. – fie singuri / fie ajutati – vorbiti cu titularul.

**1. Slide-uri de curs BioNEC se vor putea descarca de pe pag**  
<https://ravariuprofessional.wordpress.com> - Cautati sectiunea BioNEC.

- Resurse bibliografice:
  - notite si slide de curs.
  - Cartea: **C. Ravariu**. *Biodispozitive electronice: de la nanostructuri la aplicatii medicale*, Editura Politehnica Press, București, 2010.
  - IEEE – free acces in UPB, Jurnale de Specialitate  
(**Biosensors and Bioelectronics** - Elsevier ; **IEEE Reviews in Biomedical Engineering**;  
IEEE Transactions on Biomedical Engineering).

• Contact: [cristian.ravariu@gmail.com](mailto:cristian.ravariu@gmail.com) ; sala B108.

• **Contact studenti: lista e-mail-uri:** [crististancu96@yahoo.com](mailto:crististancu96@yahoo.com); [silviugae@gmail.com](mailto:silviugae@gmail.com) - de pe lista prezenta.

\* Pr. / tema de casa – predata cel tarziu in ziua examenului. Formatul Template al Jurnalului sau Confer unde trimitem. (ex. ANBMD)

\*\* - discutam

- Gasiti lucrarile mele pe ResearchGate: [https://www.researchgate.net/profile/Cristian\\_Ravariu](https://www.researchgate.net/profile/Cristian_Ravariu)

# O. Probleme organizatorice

- Cum gasim un subiect de interes si cateva articole?  
De ex. In Google Academic, la search incercam cu:  
Ex1: Biosensors, transistor  
Ex2: Wireless glucose sensor

A screenshot of the Google Scholar search results page for the query "Biosensors, transistor". The search bar shows the query and a dropdown with "biosensors transistors". Below the search bar, there are several author profiles with their names, titles, and affiliations, each with a toggle switch to follow their articles. The authors listed are Zhong Lin Wang, Yunting Qi, Jun Chen, Tao Jiang, and Zhen Wen. At the bottom of the page, there is a watermark that says "Stand on the shoulders of giants" and "Activate Windows Go to Settings to activate Windows."

A screenshot of the Google Scholar search results page for the query "Biosensors, transistor". The search bar shows the query and a dropdown with "biosensors transistors". Below the search bar, there are several article listings. Each listing includes the article title, authors, year, journal name, and a PDF icon. The articles listed are: "Carbon nanotube field-effect transistor-based biosensors" (2007, Wiley Online Library), "MOS<sub>2</sub> Field-Effect Transistor for Next-Generation Label-Free Biosensors" (2014, ACS Publications), "Silicon nanowire field-effect transistor-based biosensors for biomedical diagnosis and cellular recording investigation" (2011, Elsevier), "Carbon nanomaterials field-effect transistor-based biosensors" (2012, nature.com), and "Advances in organic transistor-based biosensors from organic electrochemical transistors to electrolyte-gated organic field-effect transistors" (2012, Springer). At the bottom of the page, there is a watermark that says "Activate Windows Go to Settings to activate Windows."

# 1.1. Istoric



Câteva repere din evoluția bioștiinței cuplată la descoperirile importante din microelectronică:

-1895 - se realizează prima **radiografie** umană cu raze X, [1];

-1889 - J.A. Mc. William raportează în British Medical Journal primele rezultate experimentale despre **natura electrică a stimulilor** de contracție a cordului;

-1890 - Emil du Bois Reymond pune bazele **electrofiziologiei** nervilor și mușchilor;

-1900-1920 - fiziologii români A. I. Vitzu, N. Kalinderu fixează criteriile generale în experimentele din medicină și biologie, întemeiază primele laboratoare de fiziologie în București. Profesorul I. Athanasiu descrie primele metode pentru **electromiografie** la Iași, [1].

[1]. I. Baci. *Fiziologie*. Curs Fac. Medicina, Editura Did. și Pedag., 1977.

# 1.1. Istoric

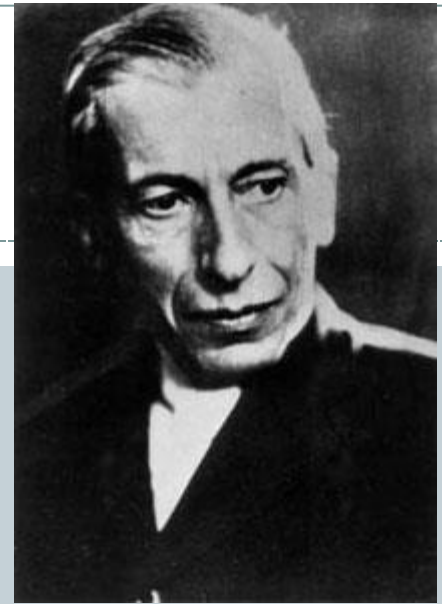


- continuare –
- 1920 - D. Danielopolu demonstrează experimental posibilitatea de a influența funcțiile viscerale printr-o terapie cu **mediatori, ioni, blocați**;
- 1921 - descoperirea **insulinei** de către Nicolae Paulescu, [3];
- 1900 - 1938 - dr. G. Marinescu fundamentează concepția neuronală în **organizarea sistemului nervos** și dezvoltă metode de electrofiziologie.
- 1922 - J. Heyrowsky – Praga, dezvoltă **polarografia** pentru **măsurători electroanalitice** în biochimie;

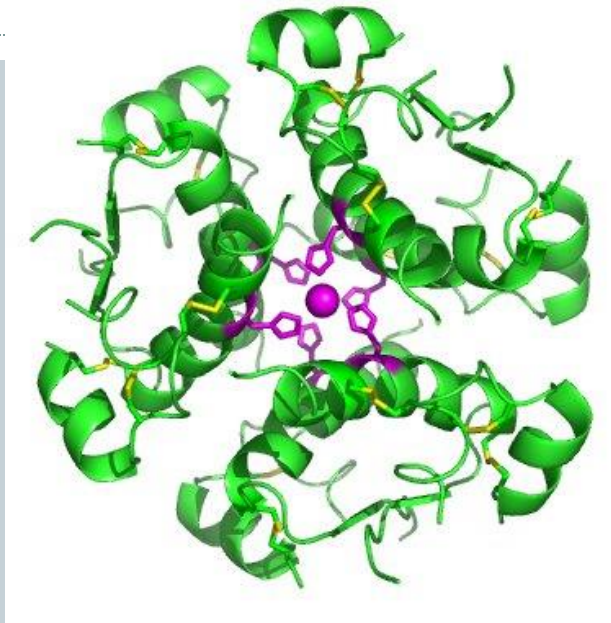
[2]. Biblioteca electronică Wikipedia,  
[http://ro.wikipedia.org/wiki/Premiul\\_Nobel](http://ro.wikipedia.org/wiki/Premiul_Nobel)

[3]. Constantin Ionescu-Tîrgoviște. *Tratat de diabetologie Paulescu*. Editura Academiei Române, București, 2004.

## 1.1. Istoric



- Insulina.

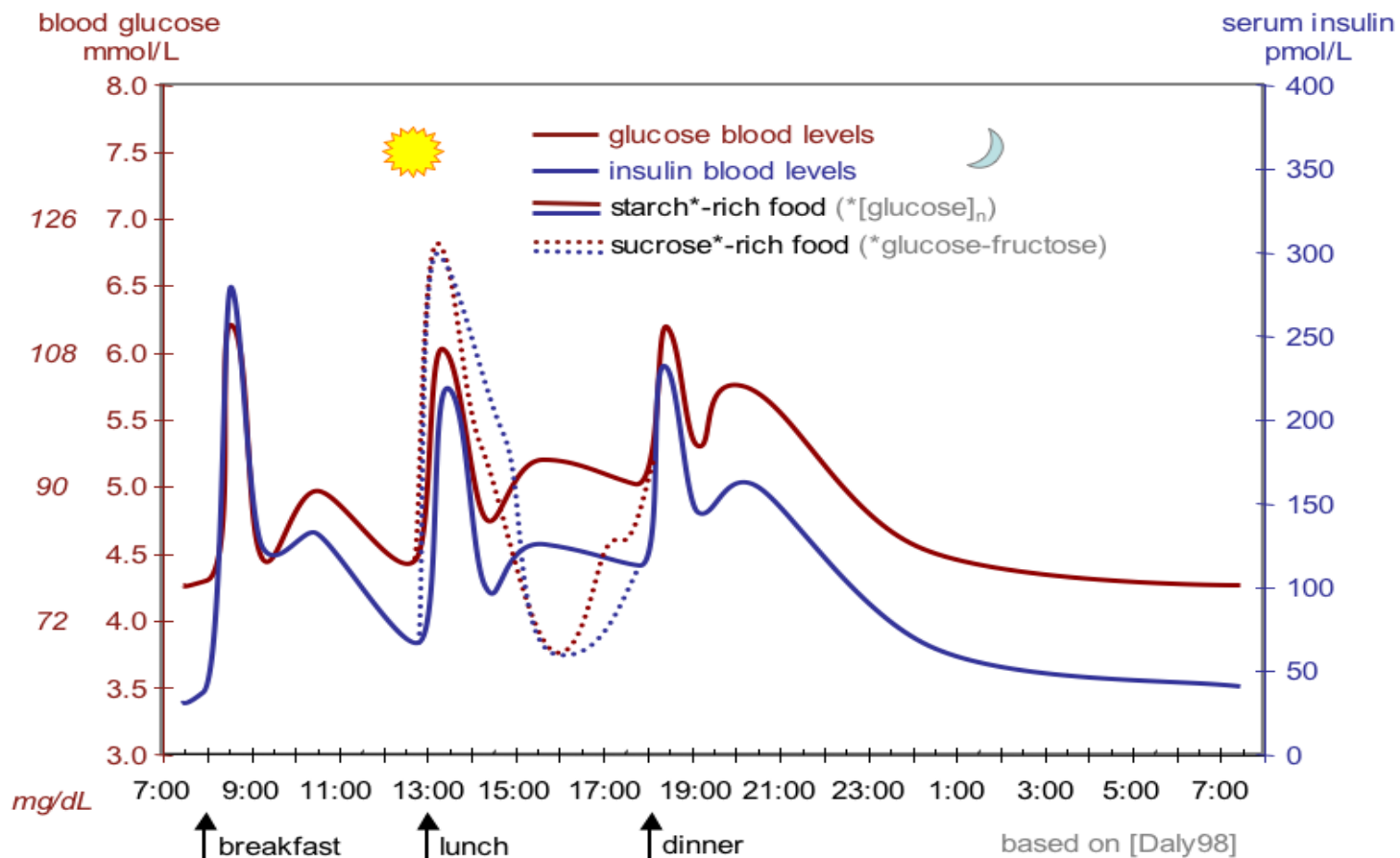


- Imaginea generată de computer a șase molecule de insulină asamblate într-un hexamer, evidențiind simetria triplă, ionii de zinc care o țin împreună și reziduurile de histidină implicate în legarea zincului. Insulina este depozitată în corp sub formă de hexamer, în timp ce forma activă este monomerul.

# 1.1. Istoric



- Efectul insulinei.



# 1.1. Istoric



- continuare -

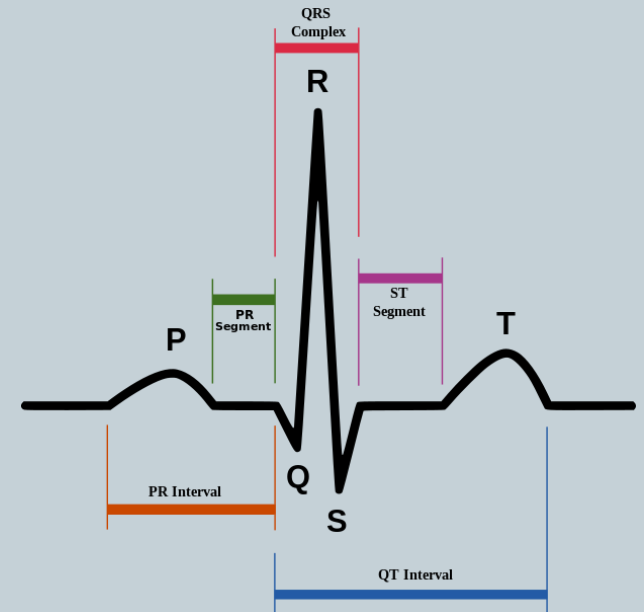
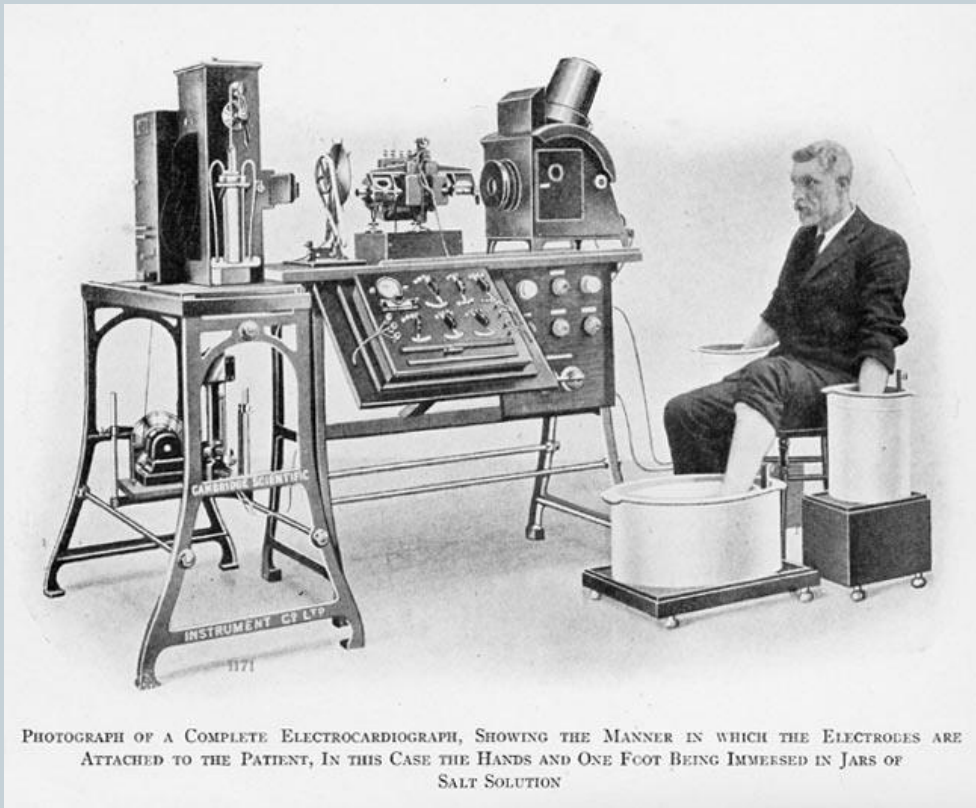
- 1924 – W. Einthoven din Olanda primește Premiul Nobel pentru descoperirea mecanismului **electrocardiogramei**;
- 1925 - primul patent despre principiul **tranzistorului cu efect de câmp**;
- 1940 - apare conceptul de "**voltage clamp**" utilizat în electrofiziologie pentru a măsura curenții ionici printr-o membrană neuronală, menținând constantă tensiunea pe membrană;
- 1950 - este definitivat **plămânul artificial** "iron lung" ca – terapie de ventilare pulmonară artificială neinvazivă;
- 1953 – H. Krebs primește Premiul Nobel pentru descoperirea ciclului tricarboxilic care are loc în procesele de oxido-reducere la nivel celular (bine cunoscutul **ciclul Krebs**);
- 1954 - primul **tranzistor pe siliciu** produs la Texas Instruments de expertul în creșterea cristalelor - Gordon Teal;
- 1956 – W. B. Shockley, J. Bardeen, W. Brattain împart Premiul Nobel pentru studiile asupra semiconductoarelor și **evidențierea efectului de tranzistor**;



# 1.1. Istoric



- ECG.

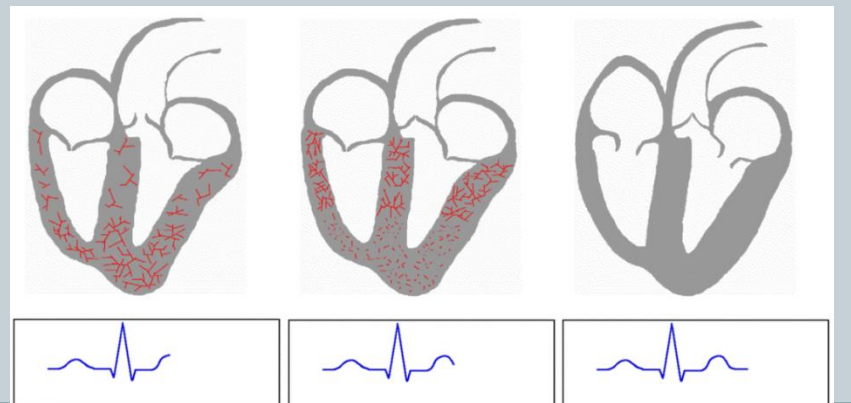
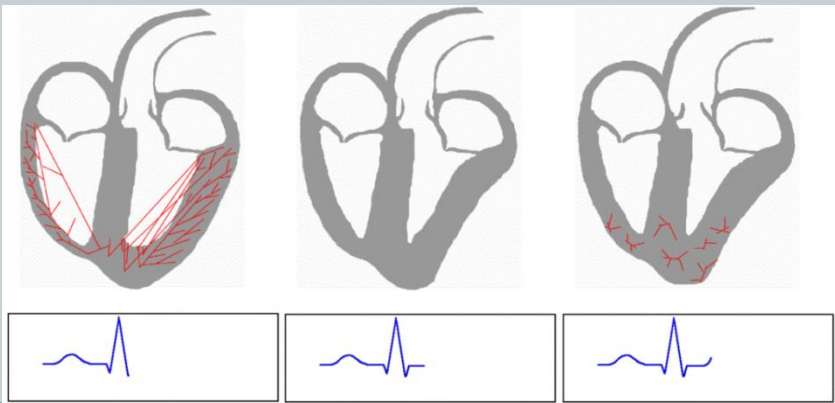
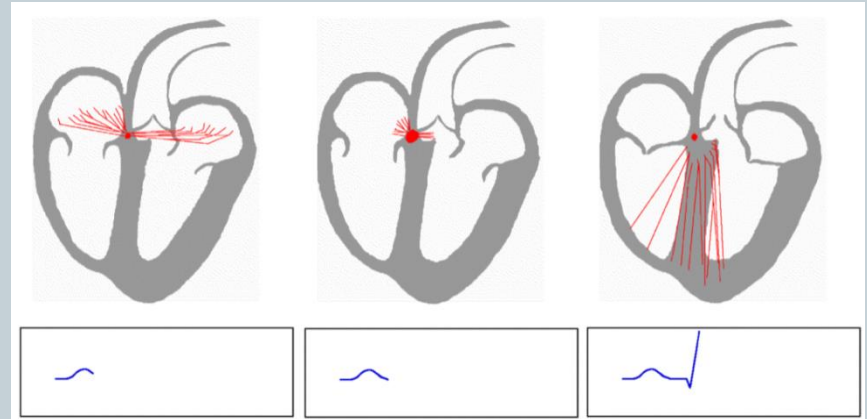
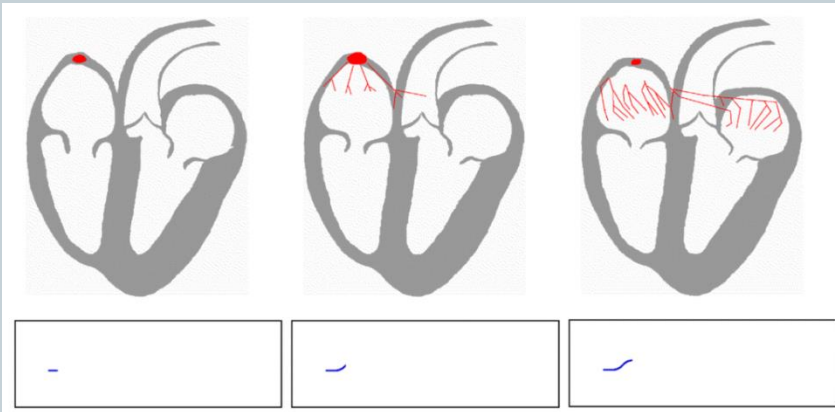


PHOTOGRAPH OF A COMPLETE ELECTROCARDIOGRAPH, SHOWING THE MANNER IN WHICH THE ELECTRODES ARE ATTACHED TO THE PATIENT, IN THIS CASE THE HANDS AND ONE FOOT BEING IMMERSED IN JARS OF SALT SOLUTION

# 1.1. Istoric



- ECG.



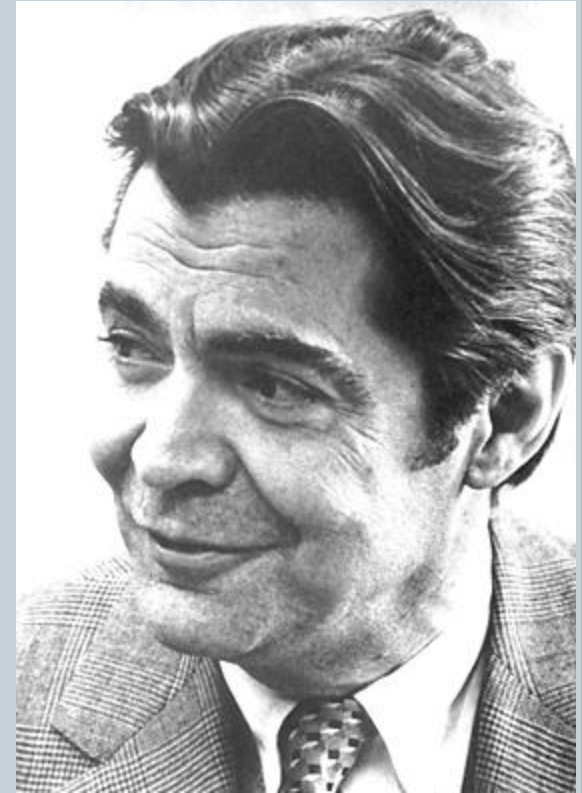
# 1.1. Istoric



- continuare –
- 1957 - fabricarea pe linie comercială a tranzistoarelor pe Siliciu face posibilă realizarea primilor **pacemakeri artificiali**; (**care imita pacemakerii naturali!!**)
- 1960 - primul **tranzistor MOS** realizat în laboratoarele Bell;
- 1962 - Premiul Nobel pentru descoperirea **ADN**-ului;
- 1963 - Premiul Nobel pentru descoperirea **mecanismelor ionice** implicate în excitarea și inhibiția porțiunilor periferice ale **membranei celulei nervoase** (bine cunoscutul **circuit electronic de modelare Huxley-Hodgkin**);
- 1973 - apare ideea imagisticii medicale prin rezonanță magnetică (**MRI**) cu o primă aplicație pe animale, urmând ca în anul 1977 să apară primele publicații privind aplicarea MRI la om;
- 1974 - Premiul Nobel pentru medicină - The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1974 was awarded jointly to Albert Claude, Christian de Duve and **George Emil Palade**\*" *for their discoveries concerning the structural and functional organization of the cell*".

## 1.1. Istoric

- **George E. Palade**
- **Born:** 19 November 1912, Iasi, Romania
- **Died:** 7 October 2008, Del Mar, CA, USA
- **Affiliation at the time of the award:** Yale University, School of Medicine, New Haven, CT, US.
- "At present (1974), I am investigating, together with my collaborators, the interactions which occur among the membranes of the various compartments of the secretory pathway, namely the endoplasmic reticulum, the Golgi complex, the secretion granules, and the plasmalemma." (G. Palade).



# 1.1. Istoric



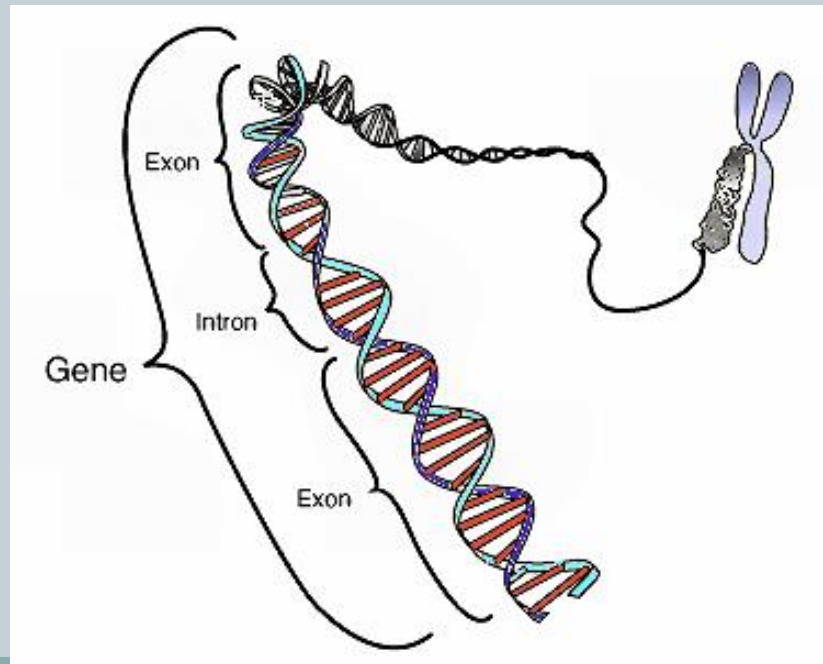
- 1979 - Premiul Nobel pentru medicină, pt. primul **tomograf computerizat**;
- 1991 - Premiul Nobel pentru Tehnica ”**patch clamp**” în electrofiziologie, ce permite studiul conductției electrice printr-un nanocanal transmembrantar;
- 2003 - Premiul Nobel în BioScience pentru descoperirile privind **structura nano-canalelor ionice** la nivelul membranei celulare: canale de apă, respectiv de ioni, distincte pt  $K^+$ ,  $Ca^+$  sau  $Na^+$ ;
- 2005 - Premiul Nobel în medicina pt identificarea cailor de acțiune a bacteriei ***Helicobacter pylori*** (identificata din 1982) – în declansarea ulcer gastr.;
- 2006 - este în plină ascensiune metoda de imagistică medicală **PET** - Positron Emission Tomography, deși ea a fost propusă principal din 1970;
- 2008 - Premiul Nobel în chimie pentru dezvoltarea unor **markeri genetici GFP** – Green Fluorescent Protein;
- 2009 – Nobel medicina – descoperirea enzimei **telomeraza** și cum **telomerii** protejează cromozomii. (telomeri= secvențe de nucleotide anume)

# 1.1. Istoric - telomeri

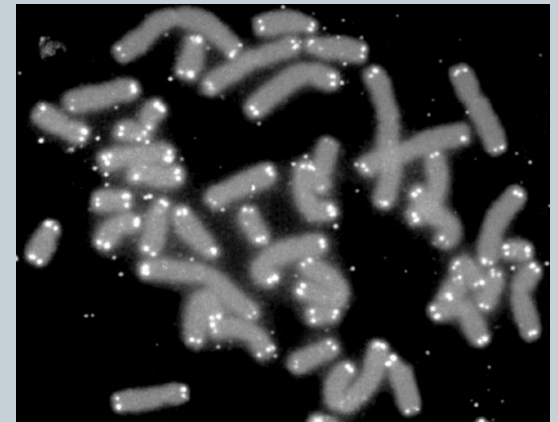


**Cariotipul** uman - 46 de **cromozomi** dintre care 22 de perechi autozomi și 1 pereche heterozomi adica cromozomii (XX sau XY).

Această diagrama arată o genă în raport cu structura de dublu helix a ADN-ului și condensarea într-un cromozom (dreapta).



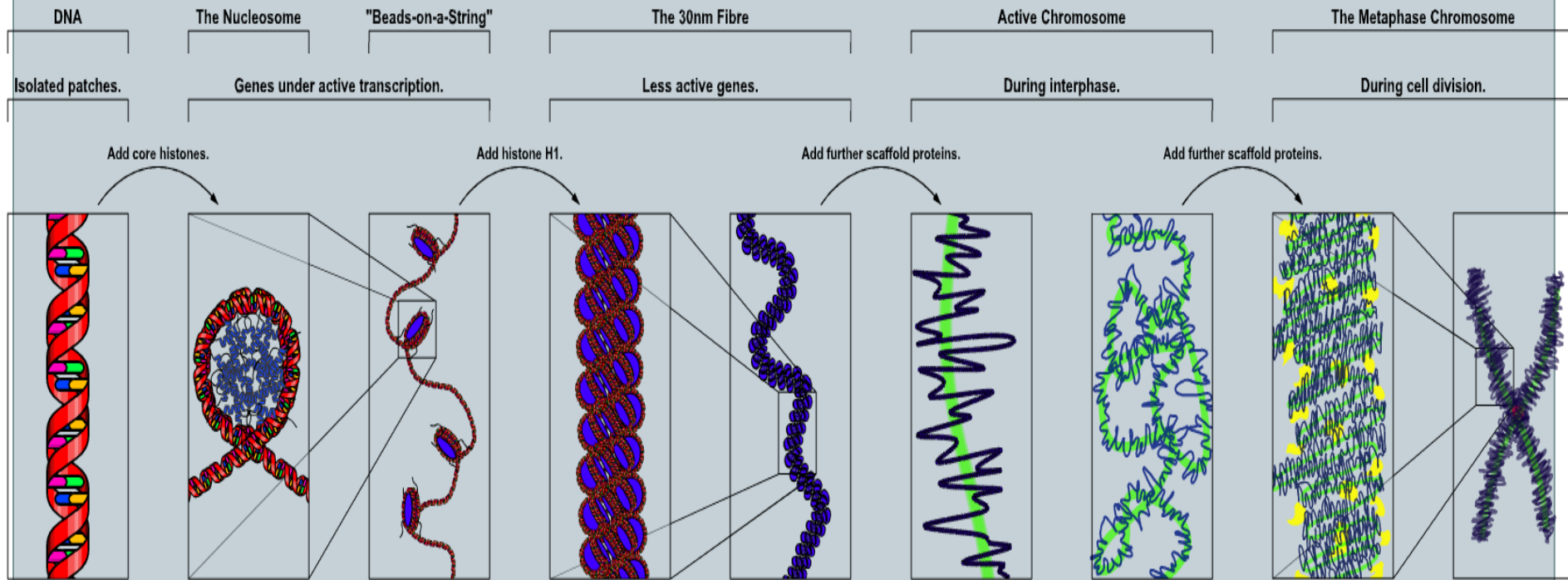
Cromozomii umani (gri), capete de telomeri (alb).





# 1.1. Istoric - telomeri

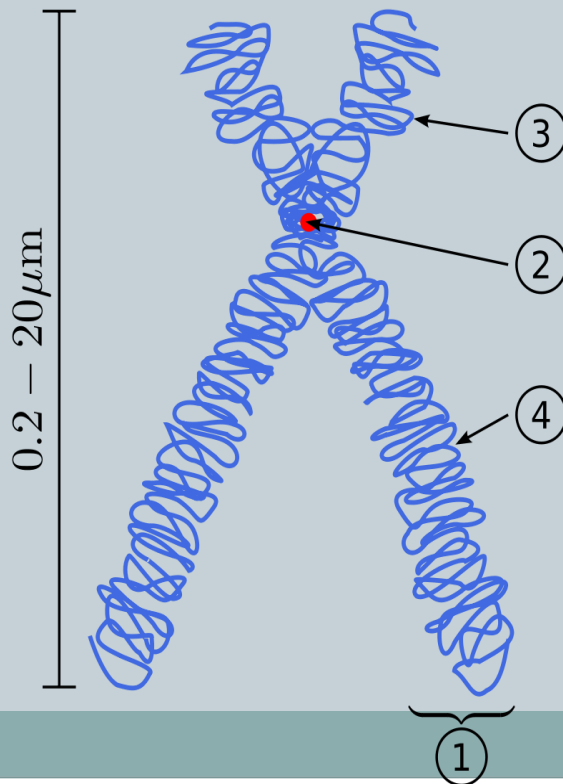
- Impachetarea genelor in cromozomi



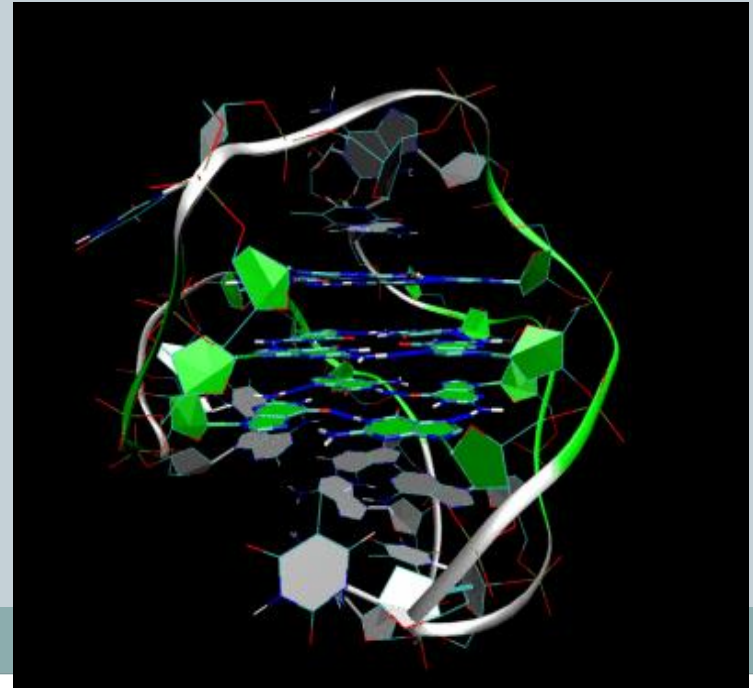
# 1.1. Istoric - telomeri

- Un telomer este o regiune de secvențe repetate de nucleotide la fiecare capăt al unei cromatide, care protejează capătul cromozomului de deteriorarea sau fuziunea cu cromozomii vecini.
- O cromatidă este o copie a unui cromozom duplicat, care este unit la cealaltă copie de un centromer.
- Un cromozom este structura organizată de ADN, proteine și ARN în nucleu.
- O genă este o unitate moleculară a eredității. Toate genele dintr-un organism sunt cunoscute sub numele de genomul său, care pot fi stocate pe unul sau mai mulți cromozomi; regiunea cromozomului în care se află o anumită genă se numește locusul său.

- (1) Cromatidă - una dintre cele două părți identice ale cromozomului
- (2) Centromere - punctul în care se ating cele două cromatide. (3) Braț scurt (p). (4) Braț lung



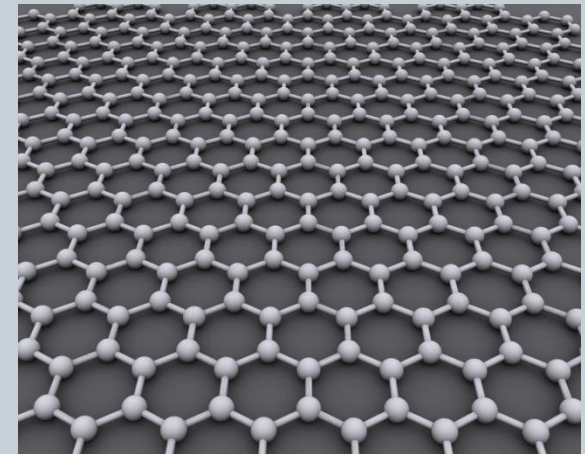
Reprezentarea tridimensională a structurii moleculare a unui telomer.





# 1.1. Istoric – grafena

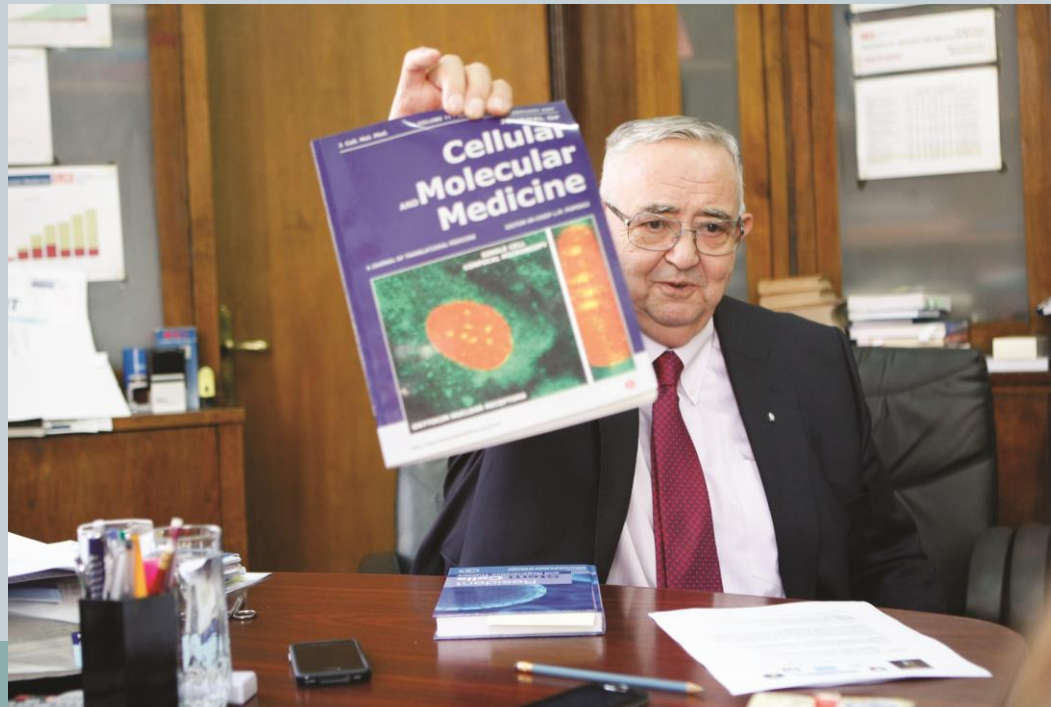
- 2010 – Nobel pt investigarea grafenei (= retea cristalina hexagonala cu at C).
- Crestere Grafena epi pe SiC ( $T > 1100^{\circ}\text{C}$ ,  $P < 10^{-6}\text{torr}$ ).
- In 2008, the smallest transistor, **one atom thick**, **10 atoms wide** was made of graphene.
- In 2010 graphene was **epitaxially grown on SiC** in a quantity and with quality suitable for mass production of integrated circuits.
- In June 2011, IBM announced the first graphene-based integrated circuit, a **broadband radio mixer**. The circuit handled frequencies up to 10 GHz, and its performance was unaffected by temperatures  $< 127^{\circ}\text{C}$ .
- Graphene's modifiable chemistry make **antibody-functionalized graphene sheets excellent candidates for microbial detection** and diagnosis biodevices.<sup>[2]</sup>



- [2]. Dan, Yaping; Lu, Ye; Kybert, Nicholas J.; Luo, Zhengtang; Johnson, A. T. Charlie (4 2009). "Intrinsic Response of **Graphene Vapor Sensors**". *Nano Letters* **9** (4): 1472–1475.

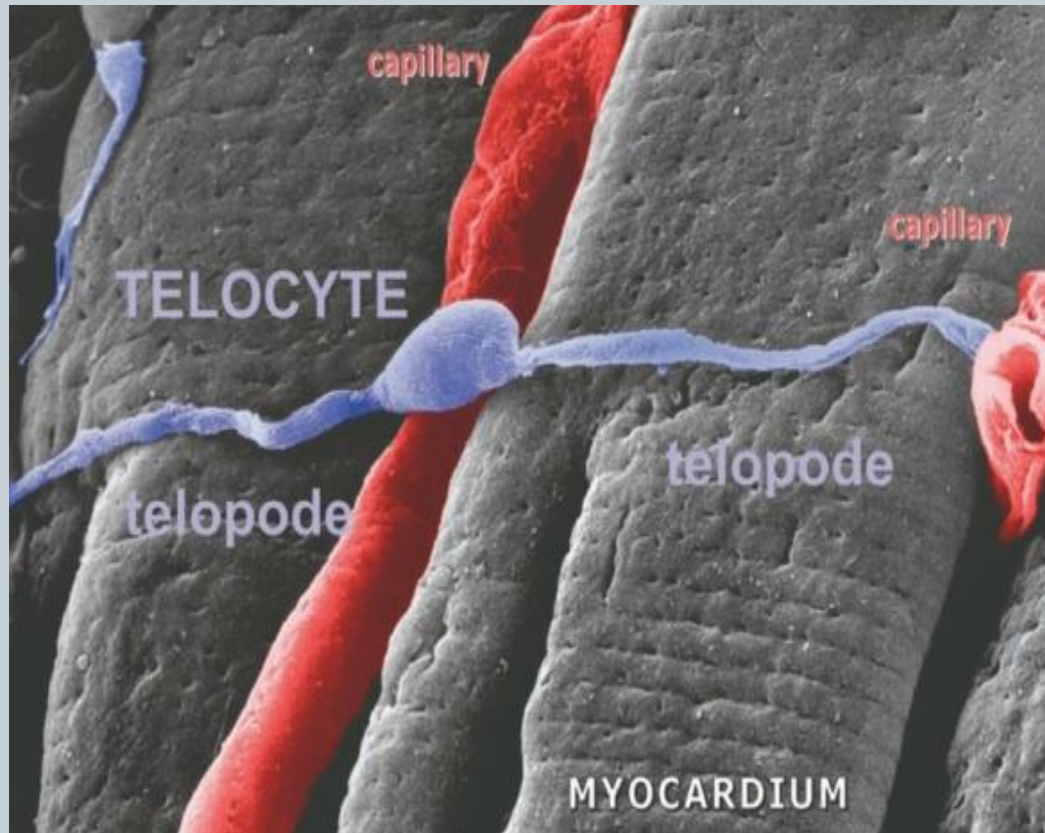
## 1.1. Istoric – telocite

- 2010 – Celulele **Telocite** – descoperite de Acad. Laurențiu M. Popescu, Buc, Ro (n. 1944, d. 2015).
- Telocytes in human epicardium. Journal of Cellular and Molecular Medicine, Vol. 14, No. 8, 2010, pp. 2085–2093.



## 1.1. Istoric – telocite

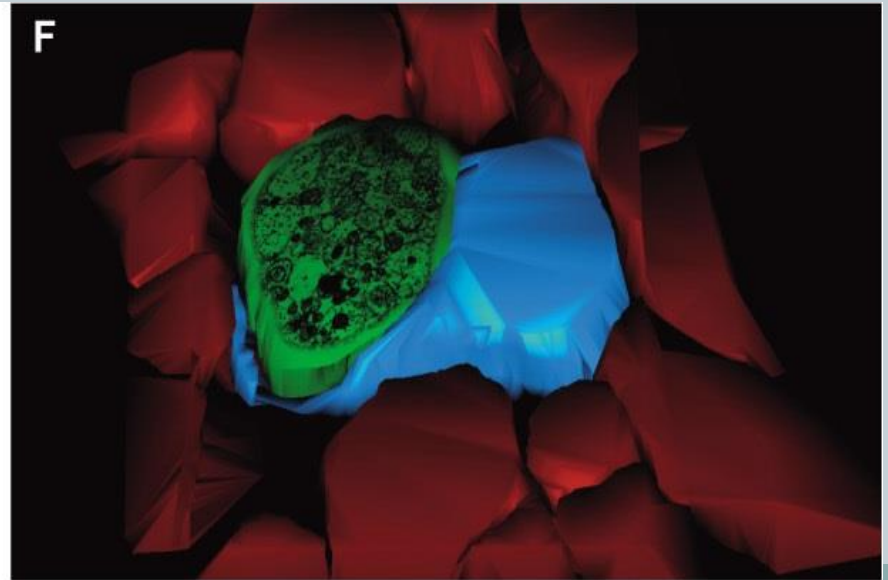
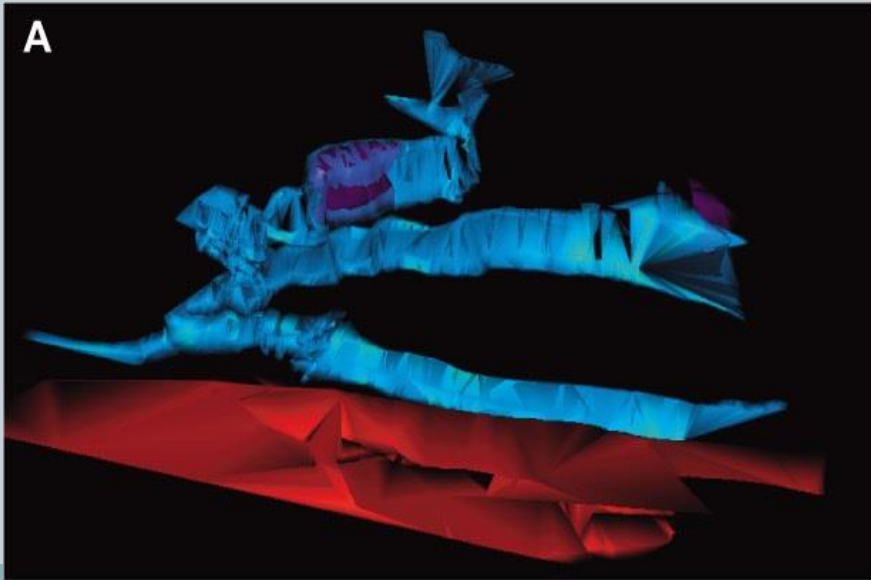
Fig.1. Imagine SEM a celulelor miocardului ventricular stâng al maimuței.



## 1.1. Istoric – telocite



Fig.2. Șobolan – celule din zona jejun a intestinului.  
Imagine de telocit (albastru) care înconjoară o fibră  
nervoasă (verde) în fasciculus muscular (roșu închis).  
Nucleul telocitelor este colorat în violet.

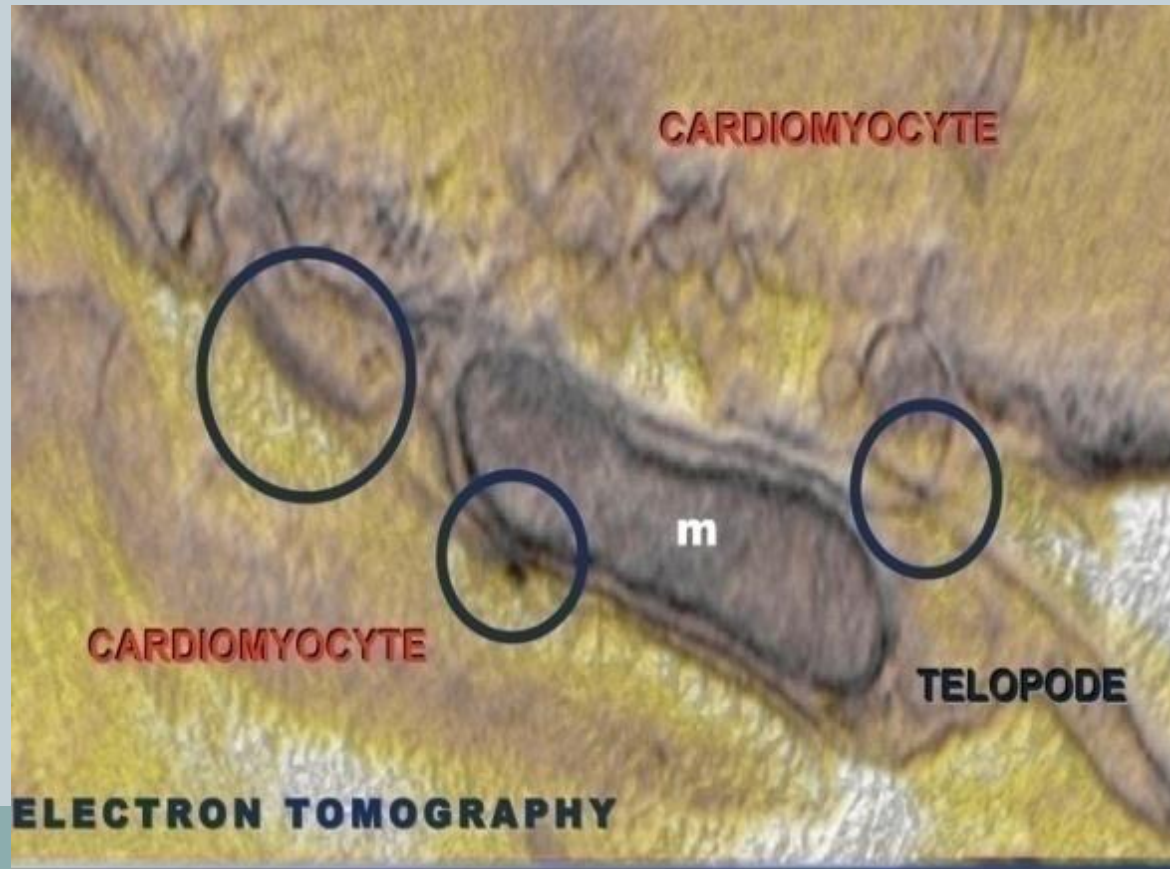




## 1.1. Istoric – telocite



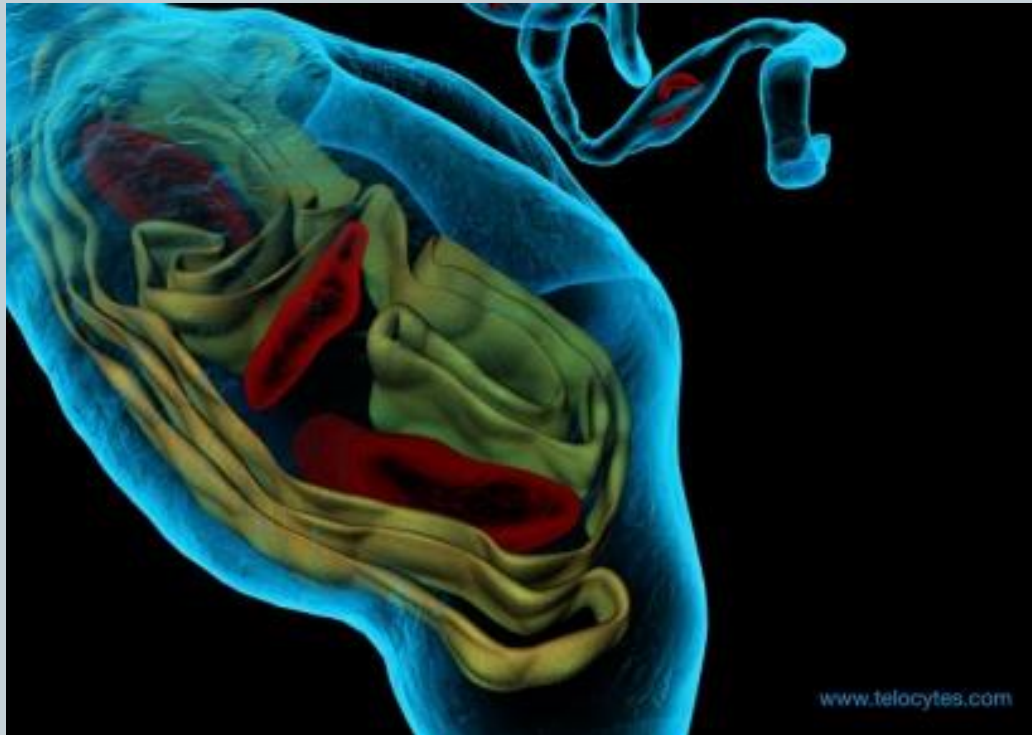
- **Fig. 3.** Secțiunea groasă de aproximativ 300 nm, arată nanostructurile care conectează TC (telocitele) și cardiomiocitele în inima șoarecilor adulți. Structurile de legătură (încercuite) au 10-15 nm și sugerează o interacțiune moleculară între Tp (Telopode) a unui TC și a celor două cardiomiocite adiacente.



# 1.1. Istoric – telocite



**Fig. 4.** Un **podom** este o porțiune dilatată a unui telopod. Reticulul endoplasmatic e în galben și mitocondrii în roșu.



# 1.1. Istoric



- 2012 – Nobel in medicina – pt reprogramarea celulelor mature.
- 2013 – Nobel in medicina – machinery regulating **vesicle traffic**, a major transport system in cells. Details →

Randy Schekman discovered a set of **genes** that were required for vesicle traffic. James Rothman unravelled **protein machinery** that allows vesicles to fuse with their targets to permit transfer of cargo. Thomas Südhof revealed how **signals** instruct vesicles to release their cargo with precision.

- 2014 - Nobel Prize in Medicine: for cells that constitute a **positioning system in brain**.
- The Nobel Prize in **Physiology or Medicine 2016** to Yoshinori Ohsumi, *for his discoveries of mechanisms for autophagy*"

## 1.1. Nobel 2019



- [William G. Kaelin Jr](#), [Sir Peter J. Ratcliffe](#) and [Gregg L. Semenza](#) “for their discoveries of **how cells sense and adapt to oxygen availability**”(Medicina2019)
- [John B. Goodenough](#), [M. Stanley Whittingham](#) and [Akira Yoshino](#) “for the development of **lithium-ion batteries**”(Chimie2019)
- [Arthur Ashkin](#) “for the optical **tweezers** (*pinsetta ottica*) **and their application to biological systems**” (Fizica 2018)
- [Frances H. Arnold](#) “for the directed **evolution of enzymes**” and [George P. Smith](#) and [Sir Gregory P. Winter](#) “for **the structures of peptides and antibodies**” (Chimie 2018)



# 1.1. noutati IEEE

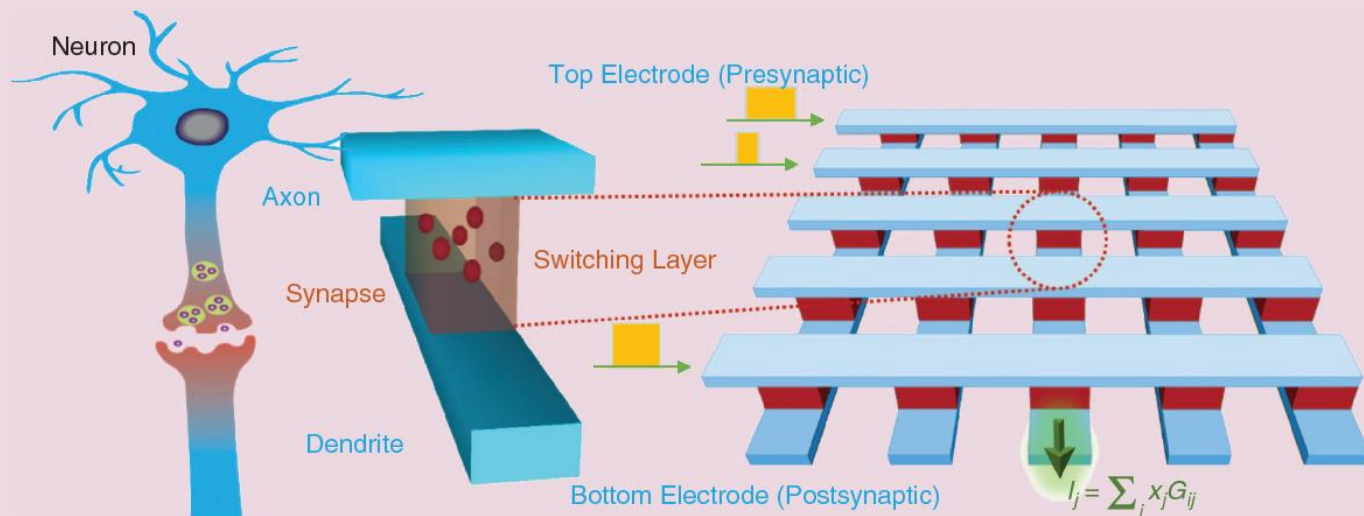
38 | NOV 2019 | SPECTRUM.IEEE.ORG

- - **QUANTUM RESEARCH** Combining human and artificial intelligence (Nov 2019-Spectrum).



# 1.1. nouati IEEE

- Circuite neuromorifice.
- **Neuromorphic engineering – A paradigm shift for future AI technologies.** [Anup Vanarse](#) ; [Adam Osseiran](#) ; [Alexander Rassau](#) in IEEE Instrumentation & Measurement Magazine, 2019 | Vol: 22(2).
- **Neuromorphic Computing Using Memristor Crossbar Networks: A Focus on Bio-Inspired Approaches,** [YeonJoo Jeong](#) ; [Wei Lu](#), in IEEE Nanotechnology Magazine, 2018, 36(6).



**FIGURE 1** An illustration of the similarities between biological and memristor-based artificial synapses and networks.

# 1.1. noutati IEEE

- Mai pe larg: **Ce este Ingineria Neuromorfica ?**
- Este **abilitatea** arhitecturilor neuro-biologice de a prelucra date senzoriale complexe și zgomotoase, la putere ultra-scăzută. Abordarea ar fi superioară abordărilor clasice AI (artificial intelligence), asupra sistemelor tradiționale de procesare ca performanța, viteza sau consumul de energie. Ingineria neuromorfică este o știință interdisciplinară care studiază arhitecturile neuro-biologice, până la nivelul de **abstractizare a neuronilor individuali**, pentru a reproduce principiile de calcul pentru aplicarea în sisteme neuronale artificiale, cum ar fi retina de siliciu, sisteme auditive și unități de procesare. În contextul AI, attributele sistemelor neuromorfe, cum ar fi învățarea prin expunere, generarea de ieșire redusă și cerințele de putere reduse, îmbunătățesc în mare măsură calitatea și consistența măsurărilor pentru dezvoltarea de instrumente avansate și noi.

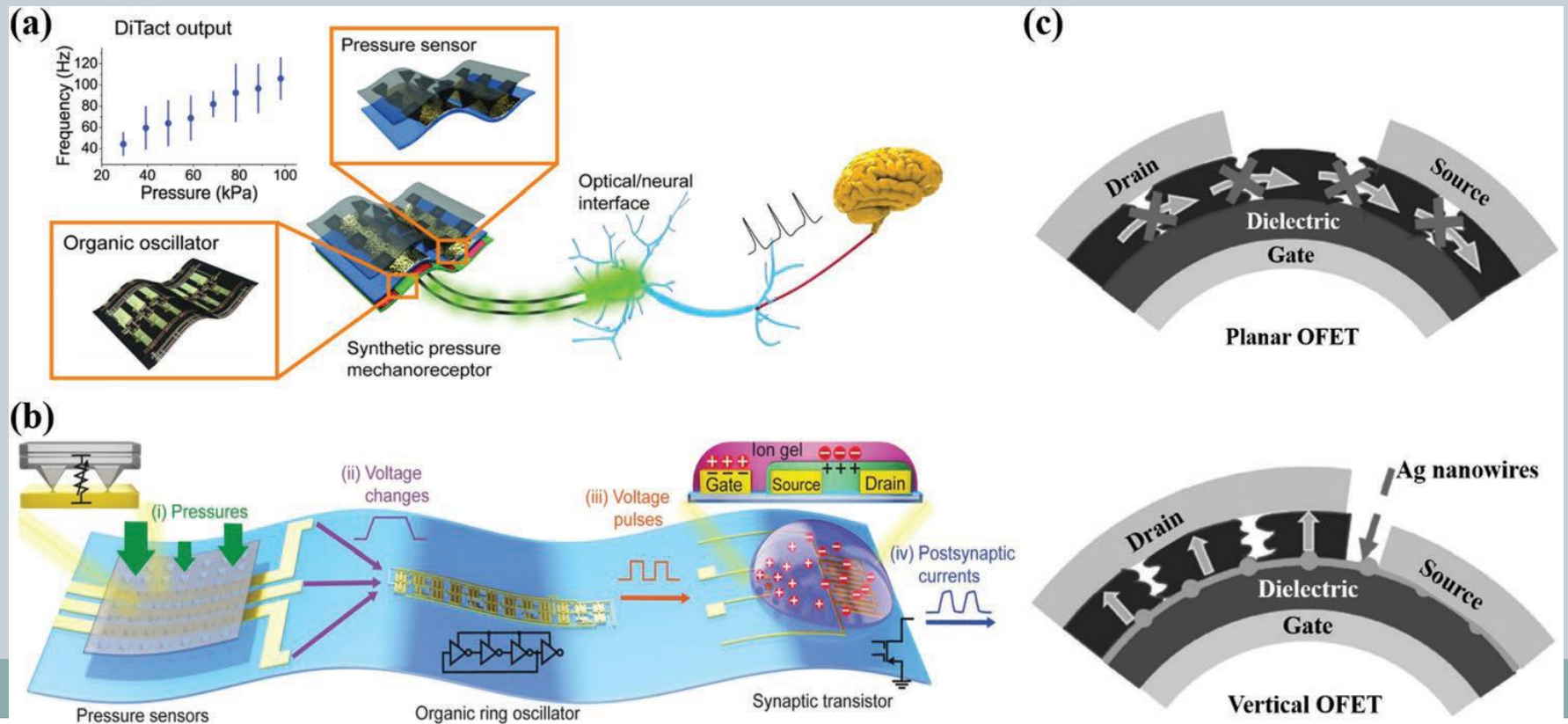
## 1.1. noutati – Bio-mimetismul



- Artificial synapses emulated through a light mediated organic–Inorganic hybrid transistor, 2019.  
Neuromorphic computing could tackle the inherent limitations of traditional von Neumann architecture in devoted machine learning applications. Nevertheless, implementation of a transistor-based artificial synapse which is the fundamental building block for mimicking the functions of biological synapses remains challenging.
- When Flexible Organic Field-Effect Transistors Meet Biomimetics: A Prospective View of the Internet of Things, 2019, Adv Mat Wiley.  
Organic field-effect transistors (OFETs), with their inherent flexibility, light weight, and biocompatibility, have shown great promise in the field of biomimicry.

# 1.1. noutati – Bio-mimetismul

- Schematic illustration of an artificial afferent nerve consisting of pressure sensors, an organic ring oscillator (only one ring oscillator is shown here for simplicity), and a synaptic transistor. **Reproduced with permission [\*]. \* Copyright 2018, American Association.**



## 1.2. De ce bioștiința ?



- Bioelectronica – interdisciplinaritate - cerințele tot mai complexe ale biologiei: *biosenzori integrați, genomică, proteomică, nano-electronică celulară* și soluțiile oferite de micro-nano-electronica modernă: *nanotranzistoare, traductoare MOS pentru biosenzori enzimatici, nano-structuri*.
- În Europa, statisticile Organizației Mondiale a Sănătății OMS prognozează că până în anul 2050 peste 56% din populație va avea o vârstă mai mare de 60 de ani, în timp ce procentul persoanelor cu handicap va tinde spre 20%, [OMS 2018].

## 1.2. De ce bioștiința ?



- Schimbarea, în decurs de doar câțiva ani, a ariilor tematice ale uneia dintre cele mai semnificative conferințe internaționale anuale de micro- și nanoelectronică, găzduită uzual de SUA, *IEEE Modeling and Simulation of Microsystems - Nanotech-MSM*.

### Topic in 2001:

Semiconductors and Microelectronics, Advanced Packaging and Interconnects, Devices Modeling, MEMS, Smart Sensors and Structures, Advanced Lithography and Photonics, **Bio**technology, Micro**fluidic** Systems, Environmental Monitoring.



## 1.2. De ce bioștiința ?



Topic in 2005:

Quantum Effects, Quantum Devices and Spintronics, Advanced Packaging and Interconnects, MEMS, Smart Sensors and Structures, Advanced Lithography and Photonics, **Biotechnology, Genomics & Proteomics, Microfluidics & Lab on Chip, High Throughput Screening, Point of Care Diagnostics, Molecular Modeling, Protein Engineering, Structural Biology, Bioinformatics.**



## 1.2. De ce bioștiința ?



- Topic MSM in 2013:

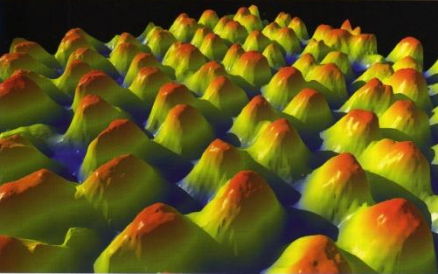
Organic & Flexible Electronics, Nanotechnology for **Medical Diagnostics and Treatment**, Nanomaterials, Nanoscale, Cancer Nanotech, Drug & Gene Delivery, Biofluidic Devices, Particle & Cell Transport, MEMS & NEMS Appl., Device Modeling, Batteries & Electrochemical, Fuelcell Tech, Carbon Capture, **Bio Sources** for Materials & Fuels, **Nanocellulose**, Materials for Green Building, Green Electronics, **Medical Devices**, NNI Sensors\*, etc.

- \* NSTC Committee on Technology, Subcommittee on Nanoscale Science, Engineering, and Technology. (2012) NNI Signature Initiative: Nanotechnology for Sensors and Sensors for Nanotechnology - Improving and Protecting Health, Safety, and the Environment.

## 1.2. De ce bioștiința ?

Alt exemplu: conferința ICN-T din 2006 - *International Conference of Nanoscience and Technology*, care a avut loc în Basel, oraș care s-a și autointitulat atunci - **Bio-Valley**.

*Nanoscience celebrates 25<sup>th</sup> anniversary in BioValley*



Nanoscience has emerged to be one of the most promising research branches in BioValley – scientifically and economically. The number of potential future applications cannot be estimated at the moment. In summer 2006, nanoscience will celebrate its 25<sup>th</sup> birthday in the Messe Basel in terms of the International Conference on Nanoscience and Technology ICN+T 2006, which will be the most important conference on nanoscience of the near future. The ICN+T 2006 brings together two regular and well-established conferences: STM06 and Nano9. The conference will cover a wide range of topics in nanoscience, including nanobiology, nanomedicine, nanomechanics, nanosystems and nano-optics. The organizers received more than 1,200 scientific contributions and expect about 1,500 visitors.

**Anniversary of the STM**  
The conference celebrates the 25<sup>th</sup> anniversary of the invention of the Scanning Tunneling Microscope (STM) in 1981 by Gerd Binnig and Heinrich Rohrer at the IBM Research Laboratory in Rüschlikon. The STM was the first instrument which was able to image single atoms and molecules. In 1986 Binnig and Rohrer were awarded the Nobel prize for their invention which

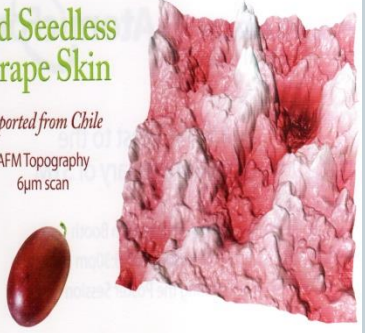
continued on page 2

Reclamă la imagistica cu AFM

**Red Seedless Grape Skin**

*Imported from Chile*

AFM Topography  
6µm scan



continued on page 2

## 1.2. De ce bioștiința ?



Alt exemplu: **Forumul din 20 Feb 2020, Academia Romana**. Se dadea exemplu un Hub tehnologic de succes din Cehia, recent infiintat:

The Central European Institute of Technology (CEITEC), ( see <https://www.ceitec.cz/> ), is a multidisciplinary science centre focused on life sciences and advanced materials and technologies whose aim is to establish itself as a recognised centre for basic as well as applied research.

CEITEC offers state-of-the-art infrastructure for research divided into 61 groups and seven programmes:

- **Advanced Nanotechnologies and Microtechnologies,**
- **Advanced Materials,**
- **Structural Biology,**
- **Genomics and Proteomics of Plant Systems,**
- **Molecular Medicine,**
- **Brain and Mind Research,**
- **Molecular Veterinary Medicine.**

## 1.2. De ce bioștiința ?



Daca nu in **Biostiinta sau Stiinta lumii vii**, unde altundeva (in Biologie, Fizica, Micro-Nano-El. ??) s-ar putea incadra subiecte interdisciplinare de tipul :

- tranzistor cu poartă de imunoglobulina sau materiale **organice**;
- proiectarea tranzistoarelor **Bio-FET** (Enzyme-FET, Immuno-FET, Microbial-FET, ADN-FET, biosenzorilor integrați);
- simularea si studierea unor fenomene de electrofiziologie celulară la nivel de nanocanale ionofore si **bionica**;
- dispozitive electronice pentru **caracterizarea** unor substanțe biologice;
- nanostructuri in **Si** pentru **culturi de celule**;
- biodispozitive pentru manipularea materialului biologic (**microgrippers**);
- dispozitive implantabile *in vivo* (**pacemakers**);
- aplicații **Lab On Chip**;
- Nanomedicină.

## 1.2. De ce bioștiința ?



- **Bioștiința**, domeniu în plină ascensiune, nu și-a definitivat încă ramurile de interes – ele nefiind strict definite, ci se află într-o continuă reșezare, putându-se descoperi diferențe de limbaj de la un autor la altul și răsturnări de situații de la an la an.
- Un **puls** al ramurilor actuale ale bioștiinței se găsește mai degrabă în tematicile **conferințelor și jurnalelor de specialitate - bioinginerie**.
- Se vor furniza aici câteva arii de studiu de la aceste evenimente pentru a da greutatea cuvenită zonelor de interes ale bioștiinței la nivelul comunității științifice internaționale.

## 1.3. Ramurile bioștiinței



În cadrul societății IEEE există secțiunea EMBO – *Engineering in Medicine and Biology Organization*, care coordonează și cea mai reprezentativă Conf. EMBC. Iată ariile tematice în **2019, Osaka**:

- Biomedical Signal Processing
- Biomedical Imaging & Image Processing
- Bioinstrumentation: Sensors, Micro, Nano and Wearable Technologies
- Bioinformatics, Computational Biology; Systems Biology, Modeling Methodologies
- Cardiovascular & Respiratory Systems Engineering
- Neural Engineering, Neuromuscular Systems & Rehabilitation Engineering
- Molecular and Cellular Biomechanics, Tissue Engineering, Biomaterials
- Bio-Robotics, Surgical Planning and Biomechanics
- Therapeutic & Diagnostic Systems, Devices and Technologies, Clinical Engineering
- Healthcare Information Systems, Telemedicine
- Biomedical Engineering Education and Society

## 1.3. Ramurile bioștiinței



Exista si o Conferinta ce poarta exact numele de “biodispozitive”:  
<<**Biodevices International Conference**>>, Ian. **2018**, Portugal  
<http://www.biodevices.biostec.org/> cu directiile:

- Biomedical Sensors
- Health Monitoring Devices
- Implantable Electronics
- MEMS, Nanotechnologies
- Biomechanical Devices, Prosthetics
- Imaging and Visualization Devices
- Lab on a Chip and Microfluidic Devices
- Wearable and Mobile Devices
- Diagnostic devices
- Radio/Photo therapy devices
- Biodevice fabrication

# 1.3. Ramurile bioștiinței



- Conferința **EMBC 2018: Program Themes:**
- Biomedical Signal Processing
- Biomedical Imaging & Image Processing
- Micro & Nanobioengineering; Cellular & Tissue Engineering
- Computational Systems & Synthetic Biology; Multiscale Modeling
- Cardiovascular & Respiratory Systems Engineering
- Neural Engineering, Neuromuscular Systems & Rehabilitation Engineering
- Wearable Biomedical Sensors & Systems
- BioRobotics, Surgical Planning and Biomechanics
- Therapeutic & Diagnostic Systems, Devices and Technologies
- Biomedical and Health Informatics
- Point of Care Technologies
- Biomedical Engineering Education and Society
- conference website: <http://embc.embs.org/2018/proposal-submissions/>



## 1.3. Ramurile bioștiinței



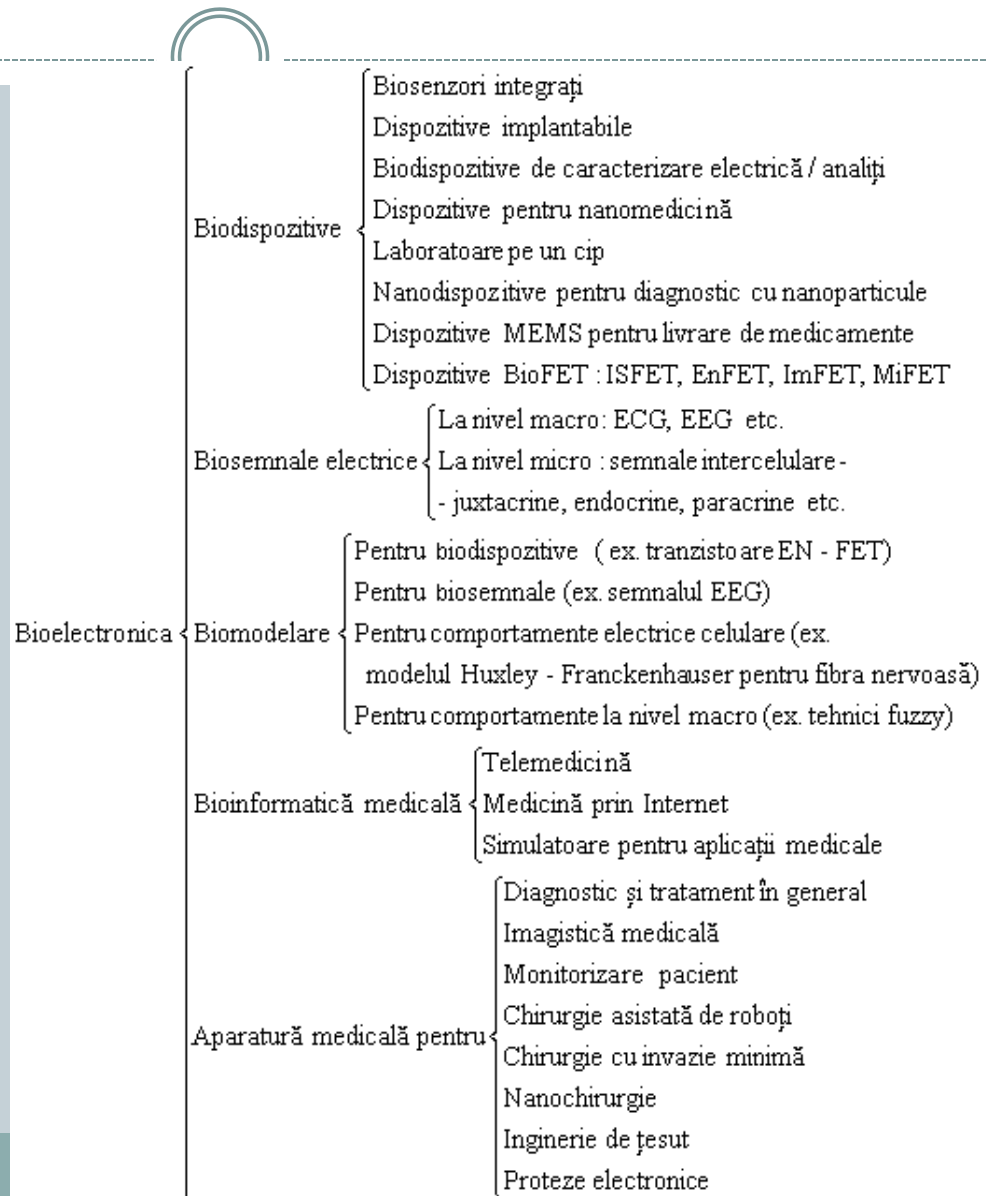
- S-ar putea face totuși o sinteză a ramurilor din biostiinta, pornind de la disciplinele exacte distincte, în jurul cărora se pot polariza diversele subdomenii.

Bioștiință

Biologie fundamentală; Medicină.  
Microbiologie celulară; Inginerie genetică.  
Inginerie de țesut și inginerie celulară.  
Neuroștiință.  
Biochimie; Biofizică.  
Biomateriale; Biotehnologie.  
Bioinginerie mecanică; Bioelectronică.  
Nanoștiință; nanoparticule.  
Imagistică : metode; aparatură.  
Asistare medicală informatizată.  
Aparatură medicală; Instrumentație ; Proteze artificiale.

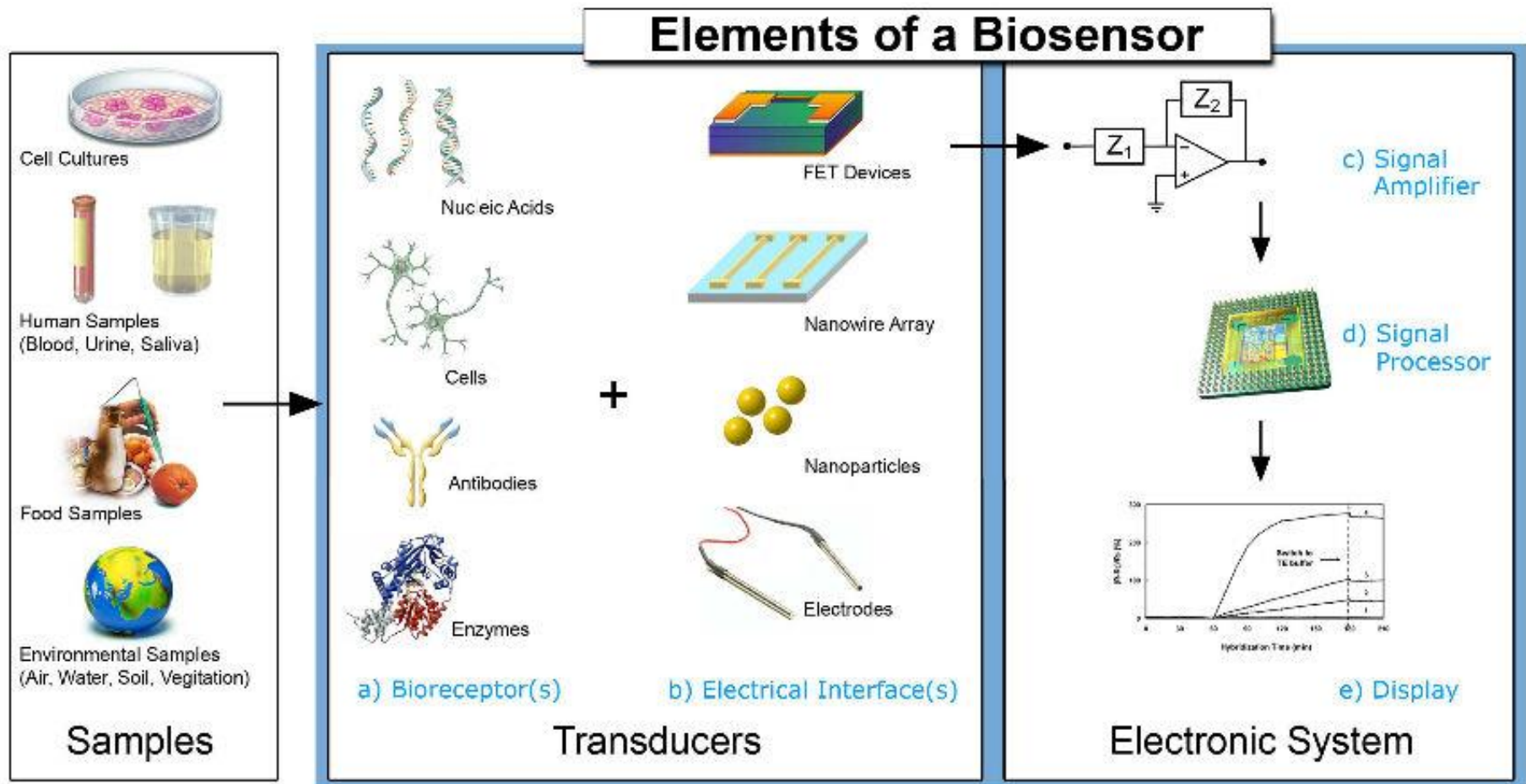
# 1.3. Ramurile bioștiinței

- Se detaliază subramurile bioelectronicii.
- S-a evidențiat domeniul biodispozitivelor obținute prin tehnologii microelectronice.



# 1.3. Ramurile bioștiinței

## 1. Biosenzorii – un pilon al micro- și nano-electronicii în bioștiință.



## 1.3. Ramurile bioștiinței



- **2. Biodispozitivele electronice - încadrare în domeniul bioștiinței.**
- **Biosenzori – scop: detectie de substanta bio.**
- **Biodispozitiv – scopuri multiple:**
  - - caracterizare substanta bio.
  - - manevrare material bio.
  - - biomimetic
  - - altele

# 1.4. Subiecte din bioștiința în legătura cu electronica



- Modelare cu metode foarte asemănătoare DE.

- *Ecuatiile de continuitate* : 
$$\frac{\partial n}{\partial t} = G_L - R_n + \frac{1}{q} \cdot \nabla \cdot \vec{j}_n$$

- Legea cons. Sarcinii:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\frac{1}{-q} \cdot \operatorname{div} \vec{j}_n$$
$$\frac{\partial p}{\partial t} = -\frac{1}{+q} \cdot \operatorname{div} \vec{j}_p$$

- Curenti de difuzie: 
$$\begin{cases} \vec{j}_n = qD_n \nabla n \\ \vec{j}_p = -qD_p \nabla p \end{cases}$$

- Rata de consum (recombinare): 
$$R_n = \frac{n - n_0}{\tau_n}$$

## 1.4. Subiecte din bioștiința în legătura cu electronica

- Modelare asemanatoare DE - Modelarea difuziei de  $(NO)^-$  prin arteriole – furnizeaza gradul de oxigenare:
- Legea cons. Sarcinii: 
$$\frac{\partial c_{NO^-}}{\partial t} = \frac{1}{q} \cdot \text{div}(j_{NO^-})$$
- Curenti de difuzie: 
$$j_{NO^-} = q \cdot D_{(NO^-)} \cdot \text{grad}(c_{NO^-})$$
- Ec. de continuitate: 
$$\frac{\partial c_{NO^-}}{\partial t} = D_{(NO^-)} \cdot \frac{\partial^2 c_{NO^-}}{\partial x^2} - R_{(NO^-)}$$
- Rata de consum a  $(NO)$  în arteriole – stabileste legătura între Hb și  $HbFe^{+2} O_2$  (oxihemoglobina).

## 1.4. Noi domenii din bioștiința



- Nanomedicina.
- Termeni precum **nanotehnologia biomedicală**, **nanobiotehnologie** și **nanomedicină** sunt folosiți pentru a descrie acest domeniu.
- Nanomedicina mai este aplicația medicală a nanotehnologiei.
- Nanomedicina variază de la aplicațiile medicale ale nanomaterialelor, la biosenzorii nanoelectronici și chiar posibile aplicații viitoare ale nanotehnologiei moleculare. Problemele actuale pentru nanomedicină implică înțelegerea problemelor legate de toxicitate și impactul asupra mediului la nanomateriale.



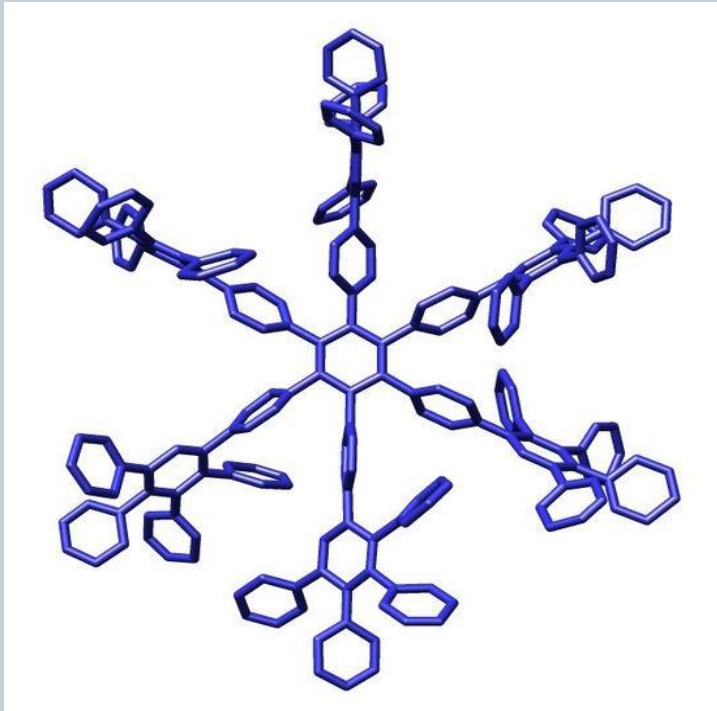
## 1.4. Noi domenii din bioștiința



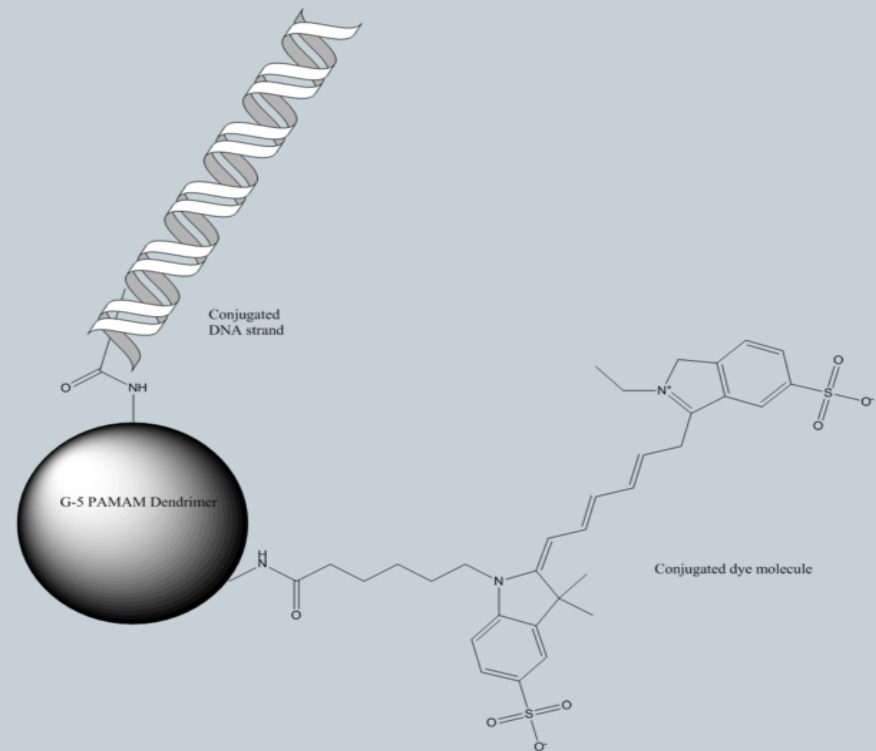
- Nanomedicina include, de asemenea, sisteme avansate de administrare a medicamentelor de către dendrimeri și materiale nanoporoase; sau co-polimeri, care formează micelii pentru încapsularea medicamentelor.
- Pentru imagistica in vivo. Dot-urile cuantice sunt atașate de proteine care pătrund în membrana celulară.
- Noi terapii. De exemplu, tesutul osos artificial ar putea fi format pe arii de nanotuburi de carbon.

# 1.4. Noi domenii din bioștiința

- Structura cristalină a unui dendrimer de poli-fenilenă de primă generație raportat de Müllen.



- Un dendrimer PAMAM G-5 conjugat atât pentru o moleculă de colorant, cât și pentru un segment de ADN.



- Dendrimer = polimer cu structura arborescenta

## 1.4. Noi domenii din bioștiința



- **Nanomedicine Conference**, 2019, Melbourne
- ***Section 1: Nanobiology***
- Session 111: Nanotechnic and Molecular Motors
- Session 112: Biological Nano-Constructs
- Session 113: Nanotech in Artificial Cells
- Session 114: Cellular and Biomolecular Recognitions
- Session 115: Proteins and Nanobiology
- Session 116: Carbohydrate or Lipid Complexes and Nanobiology

## 1.4. Noi domenii din bioștiința



- ***Section 2: Nanobiotechnology***
- Session 121: Artificial Nano Self-Assemblies
- Session 122: Living Nanomedicine from Functional Biomolecules to Cells
- Session 123: Nanobiotechnology for Drug Target Validation
- Session 124: Targeting Nanoparticles and Nanocapsulation
- ***Section 3: Basic Research of Nanomedicine***
- Session 132: Nano-Oncology
- Session 133: Nano-Immunology
- Session 134: Nano-Microbiology
- Session 135: Nano- Pharmacology
- Session 219: Nanosurgery

## 1.4. Noi domenii din bioștiința



- Session 212: Lab on a Chip, NEMS and MEMS
- Session 316: Nanopore Membrane in Implantable Titanium Drug Delivery Device
- ***Section 4: Nanodiagnositics***
- Session 408: Nanobiosensors and Nanoscale Erasable Biodetectors for Nanodiagnositics
- Session 401: Nanomedicine Targeting Cancer
- Session 511: Nanotechnology for Stem Cell Culture for Neurodegenerative Diseases
- Session 523: **Electrospinning** Technology for **Tissue Bionanofabrication**
- Session 527: Nanotechnology-Based Human Nephron Filter for Renal Failure.

## 1.4. Noi domenii din bioștiința



- **Electrospinning** - produce fibre nanostructurate pt domeniile științei lumii vii.
- Când se aplică unei picături de lichid o tensiune electrica suficient de mare, volumul picaturii se încarcă electric, iar repulsia electrostatică contracarează tensiunea superficială și picătură poate fi întinsă.
- Rezulta o structura nanofibră cu diametre de la 10-100 nm ce imită matricea extracelulară naturală (ECM) a multor țesuturi. Din compoziții diferite, inclusiv polimeri și ceramică, au fost generate cu succes multe tipuri de nanofibre.
- În prezent sunt dezvoltate diferite instrumente de prelucrare în instalarea și asamblarea electrospinning pentru a combina morfologia și proprietățile nanofibrelor.

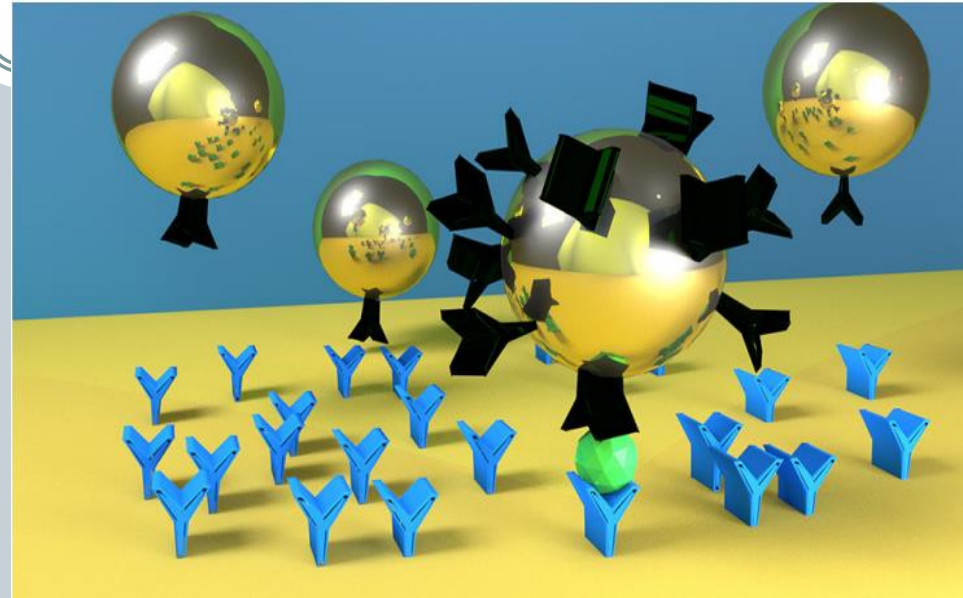
## 1.4. Noi domenii din bioștiința



- **Functionalizarea suprafețelor** - este un procedeu tehnologic de a modifica proprietățile suprafeței unui material sau suprafețe de dispozitiv, pentru a atinge obiective specifice, cum ar fi inducerea unei biorăspunsuri dorite sau inhibarea unei reacții potențial adverse.
- Functionalizarea poate fi:
  - Crearea de rugozități sau nanopori pe o suprafață, pt a crește aderența unui strat receptor sau de celule;
  - Alte date sunt utilizate depuneri de materiale intermediare (dendrimeri, aptameri) pt a capta prin metode de tip cross-link bio-materiale.

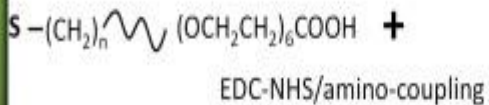
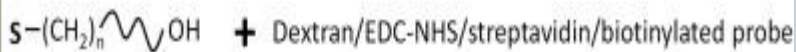


# 1.4. Noi domenii din bioștiința



Nanoparticule de Au cu un număr mai mare de **liganzi** pe suprafața lor (aici reprezentată ca **moleculă neagră**) este mai rapidă și mai specifică în detectarea moleculei țintă (cea verde). Moleculele albastre reprezintă anticorprii-receptori de pe suprafața biosenzorului.

Thiolated ssDNA



Diverse metode de funcționalizare folosind link-ere chimice.

## 1.5. Domeniul biosenzori si Bio-FET



- Biosenzorii din zilele noastre integrează în același cip receptorii biologici (enzime, anticorpi) cu un dispozitiv activ ca transductor.
- Prin urmare, cuplarea biomaterialului și compatibilitatea cu dispozitivele semiconductoare este o prioritate în biostiință [1].
- Într-o zonă de arie minimă este integrat un întreg lanț bio-electro-chimic și traductor.
- Efectele sunt: teste medicale minim invazive, cantitate minimă de deșeuri, costuri reduse și disponibilitatea acestor testere și la domiciliu.

[1]. Malika Ammam. Electrochemical and electrophoretic deposition of enzymes, *Biosensors and Bioelectronics*, 58 (2014) 121-131.

# 1.5. Domeniul biosenzori si Bio-FET



- Ion Sensitive Electrode
- 1970 – ISFET



- [2]. **40 years of ISFET technology**: From neuronal sensing to DNA sequencing

An interview with the ISFET inventor Piet Bergveld,  
*Electronics Letters Dec. 2011 – Special Supplement:*  
*Semiconductors in Personalised Medicine.*

# 1.5. Domeniul biosenzori si Bio-FET



IEEE TRANSACTIONS ON BIO-MEDICAL ENGINEERING, JANUARY 1970

70

## Short Communications\_\_\_\_\_

### Development of an Ion-Sensitive Solid-State Device for Neurophysiological Measurements

P. BERGVELD

*Abstract*—The development of an ion-sensitive solid-state device is described. The device combines the principles of an MOS transistor and a glass electrode and can be used for measurements of ion activities in electrochemical and biological environments. Some preliminary results are given.

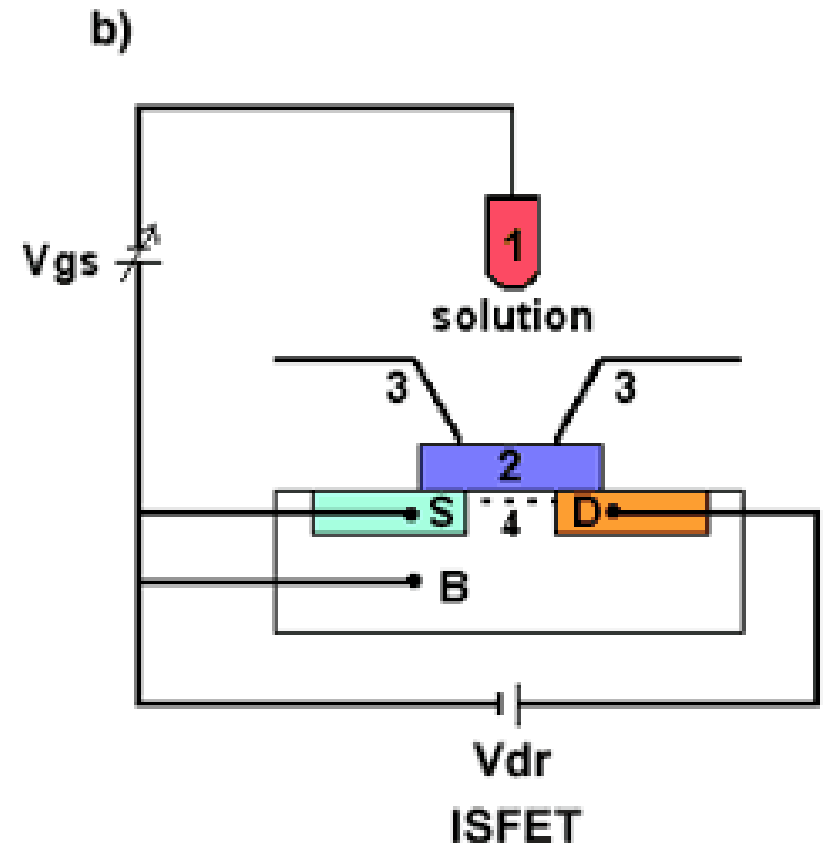
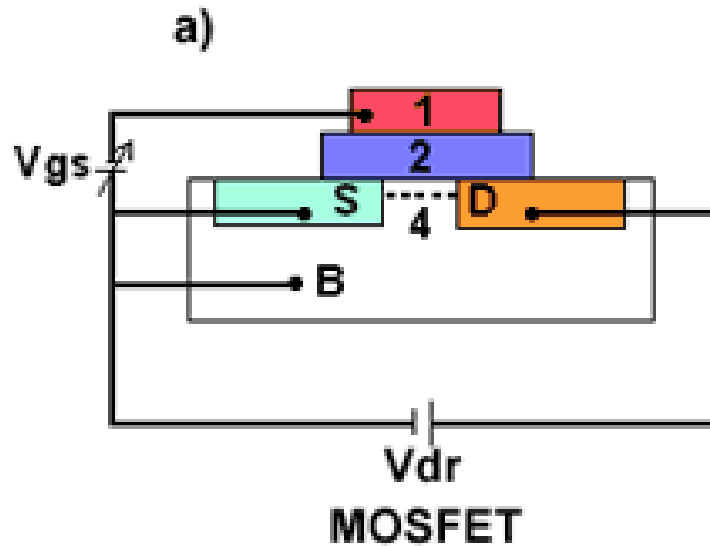
#### INTRODUCTION

In general the measurement of ion activities in electrochemical and biological environments is performed by the registration of the potential difference between two electrodes. This potential difference should only depend on the ion activity  $a_i$ , as represented by the Nernst equation

$$E = \text{const} + \frac{RT}{F} \ln a_i.$$

# 1.5. Domeniul biosenzori si Bio-FET

- 1: reference
- 2: gate oxide
- 3: insulating resin
- 4: channel
- S: source
- D: drain
- B: bulk

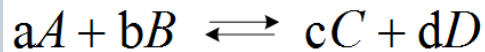
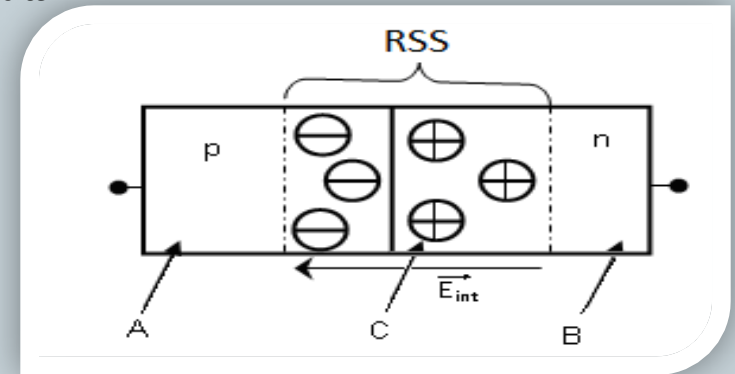
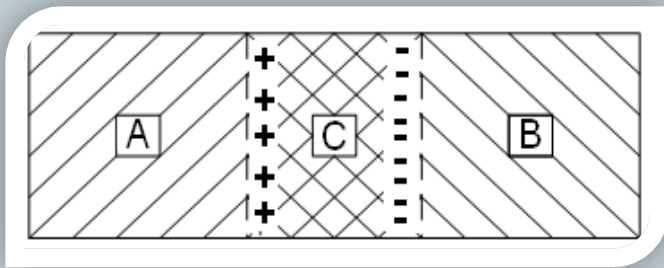


# 1.5. Domeniul biosenzori si Bio-FET



## • Similitudini biosenzor-jonct p-n →

faza lichida – stare solida



$$\phi_e = \phi^0 + \frac{RT}{zF} \cdot \ln \frac{c_A^a \cdot c_B^b}{c_C^c \cdot c_D^d}$$

$$\phi_{B0} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{N_A \cdot N_D}{n_i^2}$$

Ec. Goldman-Katz pt membrana celulara:

$$E_M = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{P_{Na^+} \cdot [Na^+]_{e.c.} + P_{K^+} \cdot [K^+]_{e.c.} + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_{e.c.}}{P_{Na^+} \cdot [Na^+]_{i.c.} + P_{K^+} \cdot [K^+]_{i.c.} + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_{i.c.}}$$

# 1.5. Domeniul biosenzori si Bio-FET



- **Similitudini biosenzor-jonct p-n**

Rel Butler-Volmer pt i-V:

Curent prin Jonct. pn:

$$i = i_0 \cdot \exp\left(\frac{\alpha z F}{RT} \cdot V\right)$$

$$i = i_0 \cdot \exp\left(\frac{qV}{nkT}\right)$$

$$\ln i = \ln i_0 + \left(\frac{\alpha z F}{RT}\right) \cdot V$$

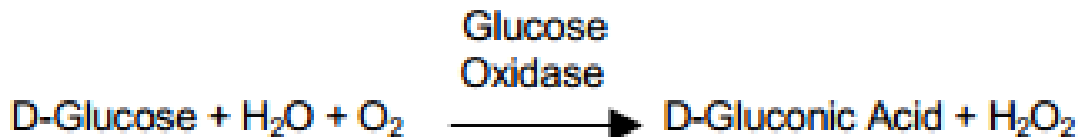
$$\ln i = \ln i_0 + \left(\frac{q}{nkT}\right) \cdot V$$



## 1.5. Domeniul biosenzori si Bio-FET



- Pasul următor - Enzimă ca receptor (de exemplu, utilizând GOX (EC 1.1.3.4) \*).
- **Glucoza** este oxidată în **acid gluconic** și **peroxid de hidrogen** în prezența enzimei Glucoza OXidază



- Deci, conc. de glucoză este echivalent cu conc. [O<sup>-</sup>] - ușor detectat de ISE.
- Combinat cu FET -> Enzimă-FET

● \* C. Ravariu, F. Babarada, E. Manea, A. Popescu. *The electrodes geometry design and global simulations for an ENFET gluco-detector*, IASTED International Conference of Biomedical Engineering, 2011, Austria, pp. 429-432

# 1.5. Domeniul biosenzori si Bio-FET

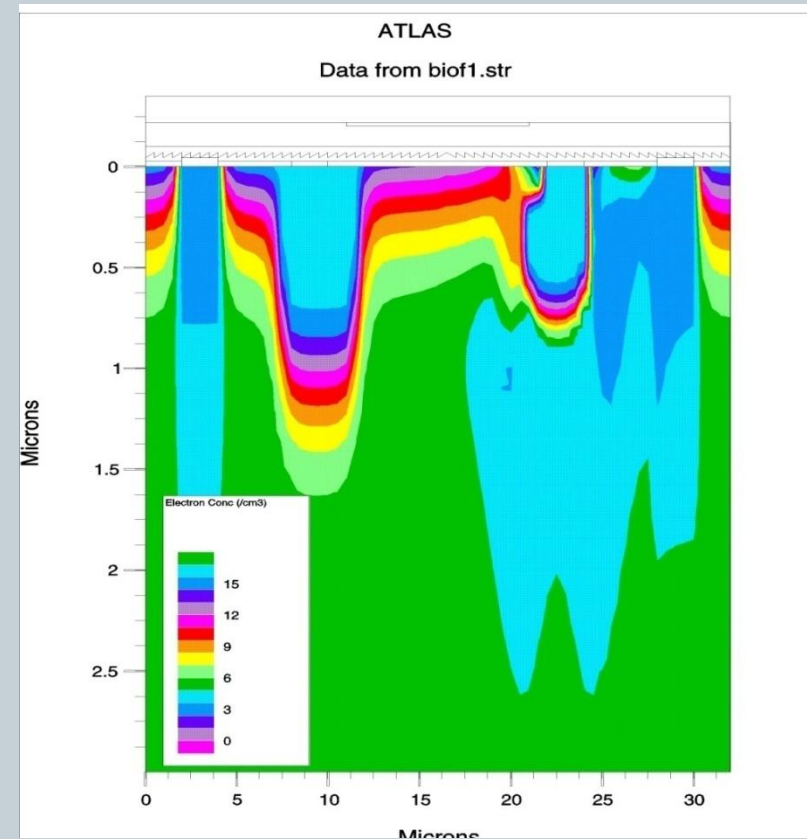
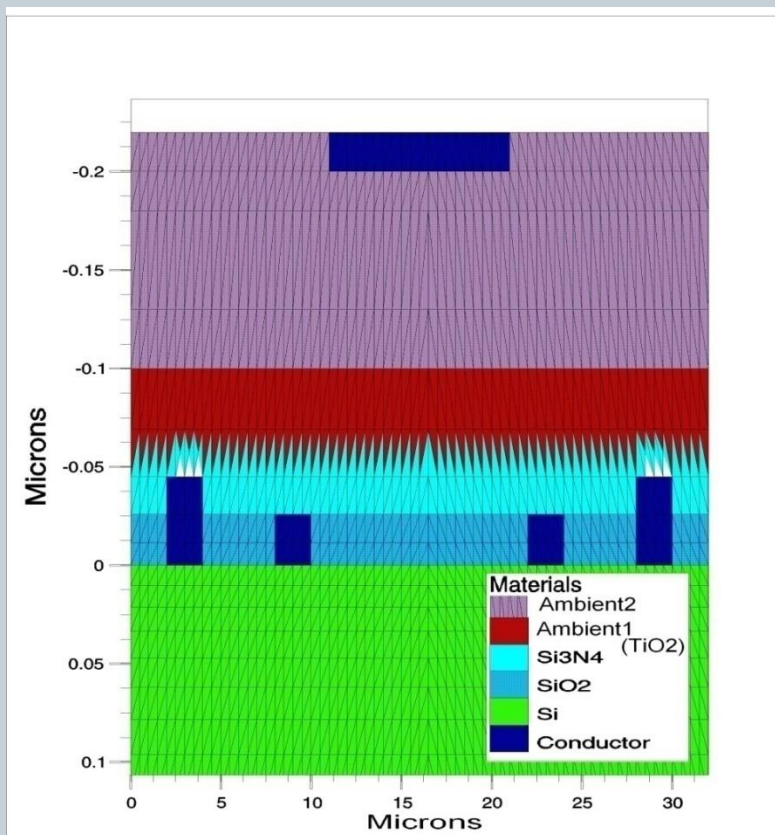


- **Microbial FET** = FET microbieni - biosenzori pe baza măsurării produselor de metabolizare a microorganismelor.

Sensor	Immobilized Microorganism	Electrode used	Feedback time [minutes]
Glucose	Pseudomonas Fluorescens	O <sub>2</sub>	10
Acetic Acid	Trichosporon Brassicae	O <sub>2</sub>	10
Ethanol	Trichosporon Brassicae	O <sub>2</sub>	10
Methane	Methylomonas Flagellata	O <sub>2</sub>	2
Nitrogen Dioxide	Nitrifying bacteria	O <sub>2</sub>	3
Nicotinic Acid	Lactobacillus araboesis	pH	60

# 1.5. Domeniul biosenzori si Bio-FET

- În timpul proiectării Bio-FET poate fi utilizat Atlas



# 1.6. Domeniul electrofiziologiei și biosemnale

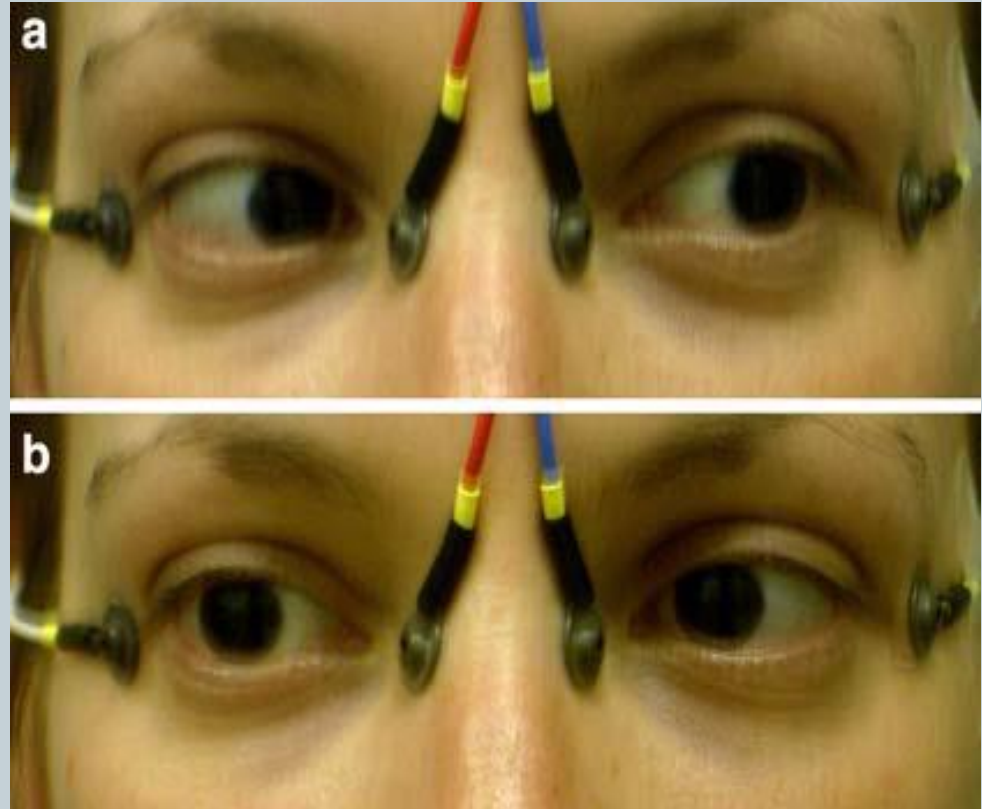
## EOG

- Standard pentru electro-oculografie clinică, 2006 [1].
- Electro-oculograma clinică (EOG) este un test electrofiziologic al funcției retinei și a epiteliului pigmentar retinian (RPE) în care se înregistrează schimbarea de potențial dintre corneea și fundul ocular în perioadele succesive de adaptare la întuneric și la lumină. [1].

[1]. Malcolm Brown, Michael Marmor, Vaegan Eberhard Zrenner, Mitchell Brigell, Michael Bach. **Standard for Clinical Electro-oculography**, Doc Ophthalmol (2006) 113:205–212.

# 1.6. Domeniul electrofiziologiei

- **EOG**
- Conectați electrozii de la fiecare ochi la canale separate de intrare ale unui amplificator diferențial. Electrocul „sol” poate fi plasat pe frunte. Impedanța dintre orice pereche de electrozi nu depășește 5 kohm.
- Amplificatorul ar trebui să aibă o bandă de trecere de 0,1 până la 30Hz, pentru a asigura înregistrările sacadelor care apar ca unde pătrate.



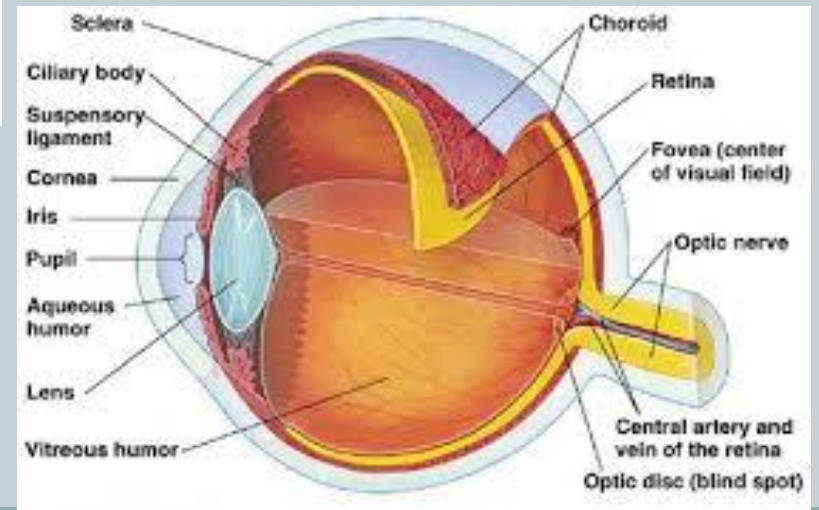
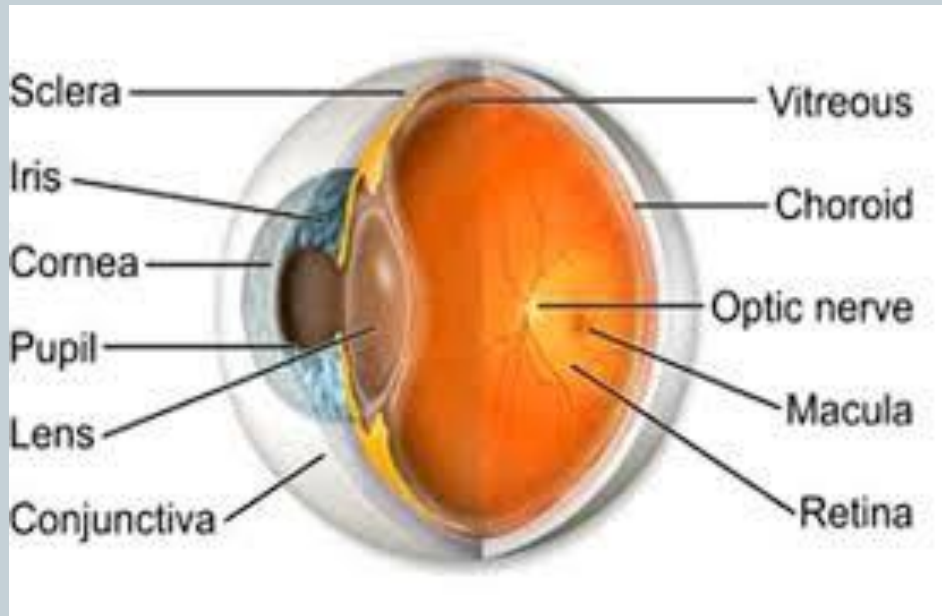
## 1.6. Domeniul electrofiziologiei



- ERG
- Pentru ERG – Pt înregistrarea semnalului electrozii contactează corneea sau conjunctiva bulbară din apropiere, iar electrozii de referință sunt încorporați în ansamblul lentilă de contact-specul, pentru a intra în contact cu conjunctiva, [2].

[2]. MICHAEL F. MARMOR<sup>1</sup> & EBERHART ZRENNER, **Standard for clinical electroretinography**, *Documenta Ophthalmologica* 97: 143–156, 1999.

# 1.6. Domeniul electrofiziologiei

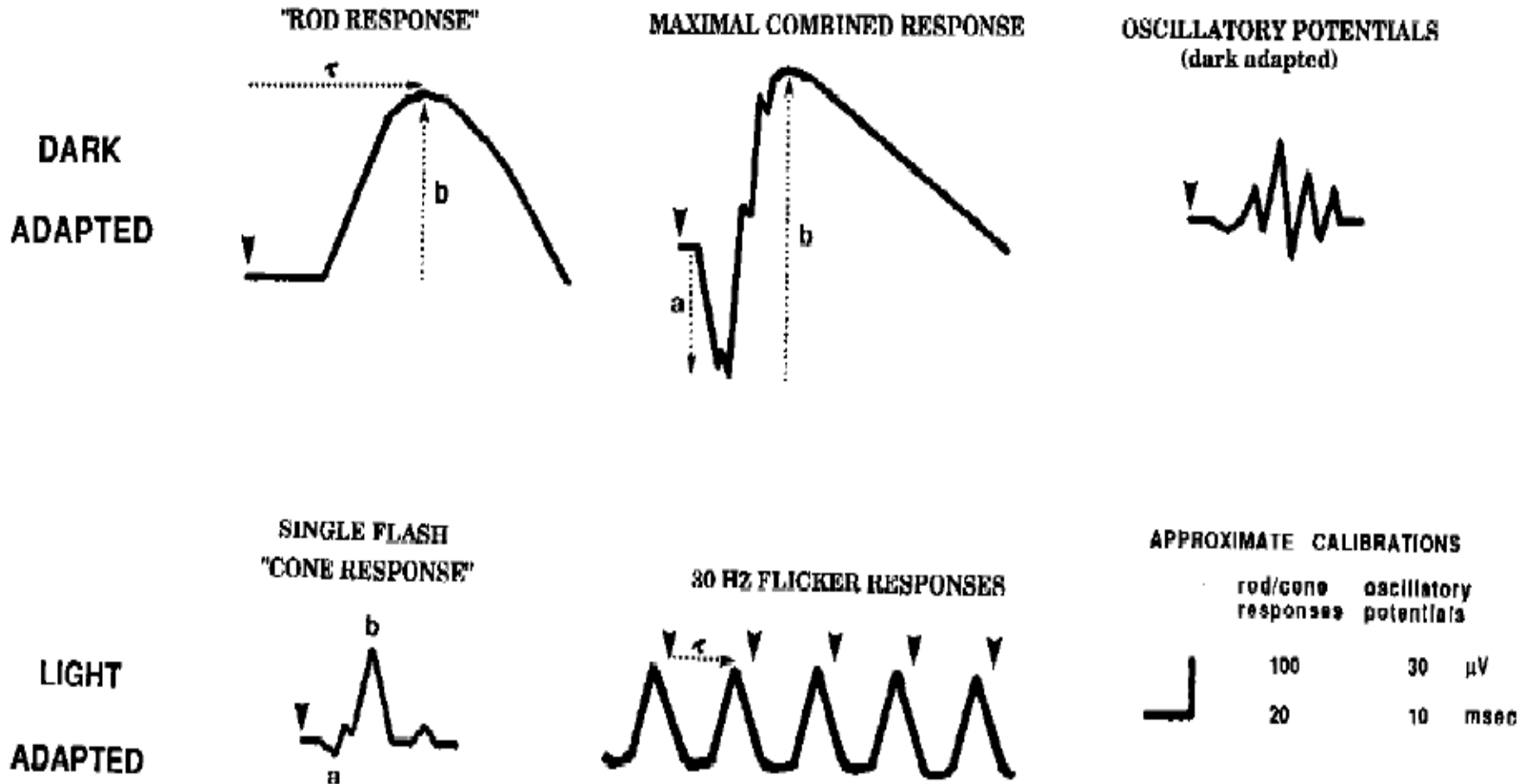




# 1.6. Domeniul electrofiziologiei



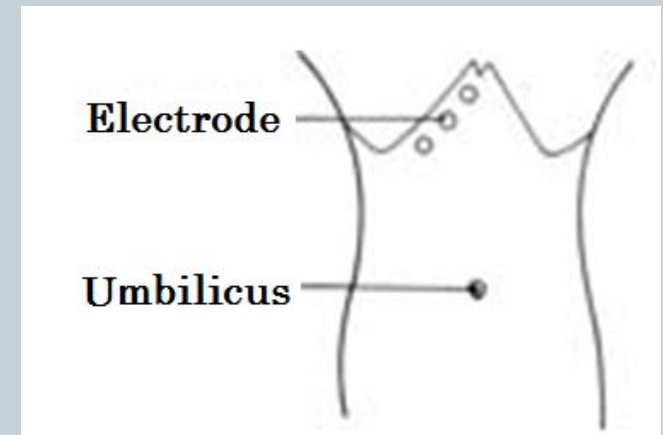
## ERG



# 1.6. Domeniul electrofiziologiei

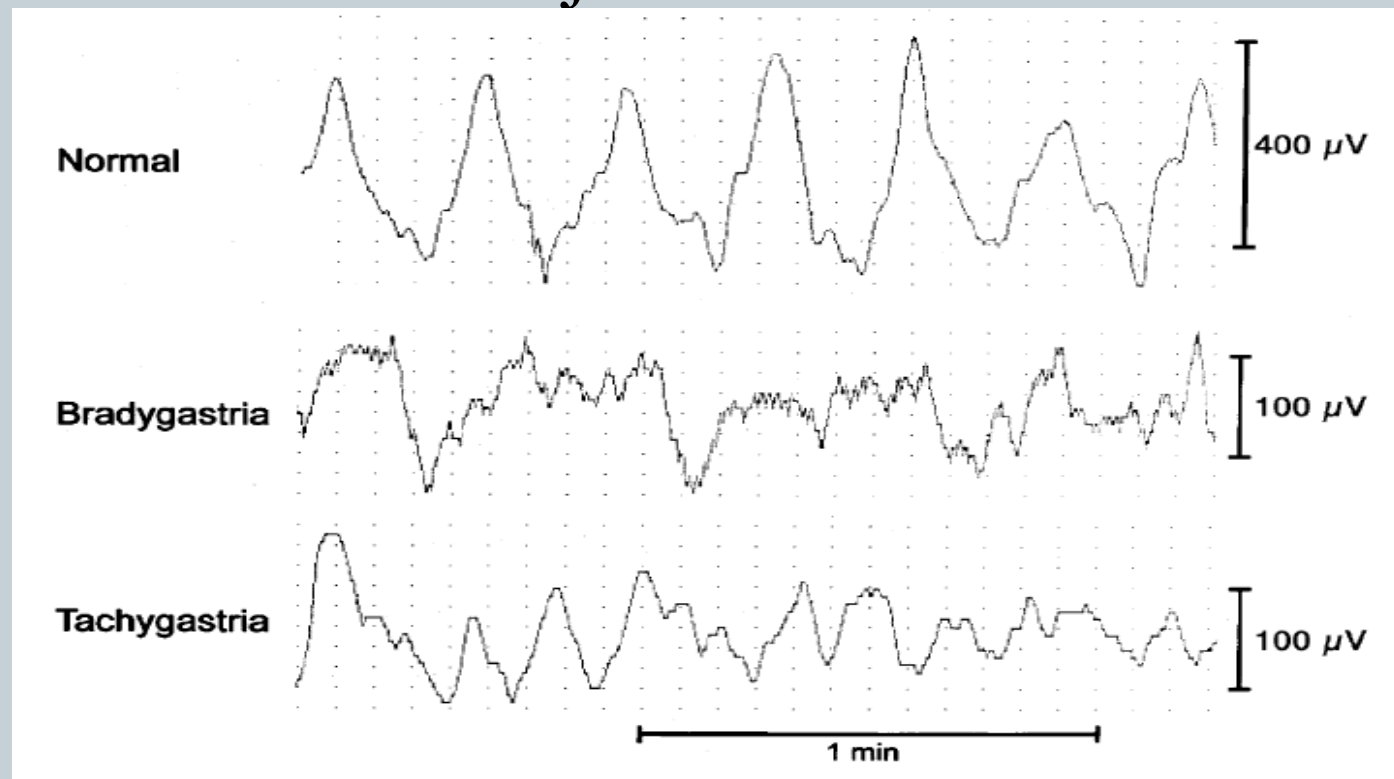


- **EHG**
- Ficatul a fost expus în timpul unei operații de hernie ventrale și 3 electrozi au fost suturați pe capsula hepatică. Au fost conectați apoi, la un înregistrator Beckman R611 (Sensor Medics, Anaheim, CA) cu o constantă de timp de 10s, cu o frecvență de tăiere de 0,08 Hz.



## 1.6. Domeniul electrofiziologiei

- **EGG** - tehnică non-invazivă, [4]. Stimulatoare naturale - celule Cajal.



[4]. H. Parckman, W. Hasler, **Electrogastrography – gastric section of the American Motility Society**, Neurogastroenterol. Motil. 2003, 15: 89-102.

## 1.6. Domeniul electrofiziologiei

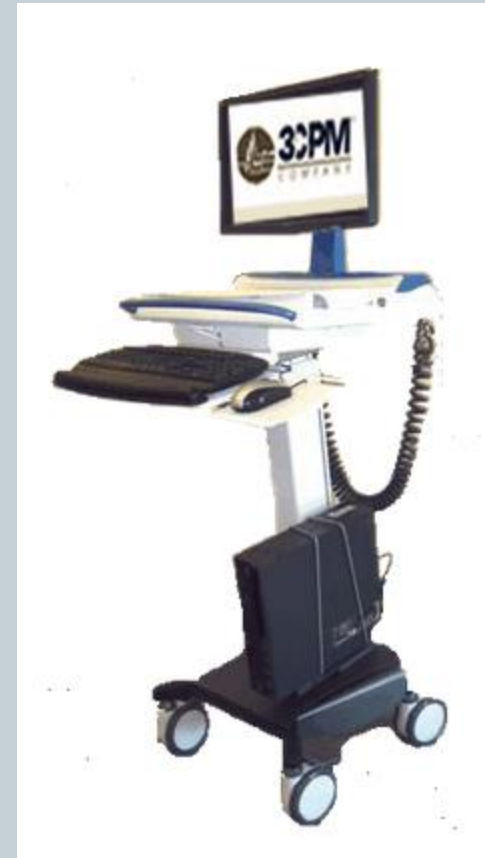


- EGG sugerează o contracție gastrică anormală; tiparele mioelectrice ale stomacului au fost legate de boli specifice detectate de produsul 3CPM, cum ar fi:
  - Dispepsie funcțională
  - Greață
  - gastropareză
  - Greata legată de problemele postoperatorii
  - Rau de mișcare
  - Refluxul gastric cu simptome de dispepsie
  - Ischemia mezenterică cronică

# 1.6. Domeniul electrofiziologiei

## EGG

- Produsul de 3CPM are un amplificator cu filtru care permite trecerea semnalelor biologice cu frecvențe cuprinse între 1-15 cpm.
- Semnalele analogice recoltate de la electrozii de pe piele zona EGG și centura respiratorie (pentru artefactul în semnalul EGG cauzat de respirație), sunt filtrate, amplificate, și transmise la un PC după conversia A/D.



# 1.6. Domeniul electrofiziologiei

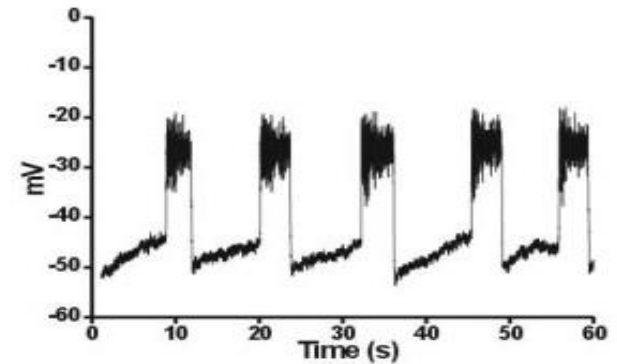
## EPG

Semnalele electrice de la insulele beta izolate, [5].

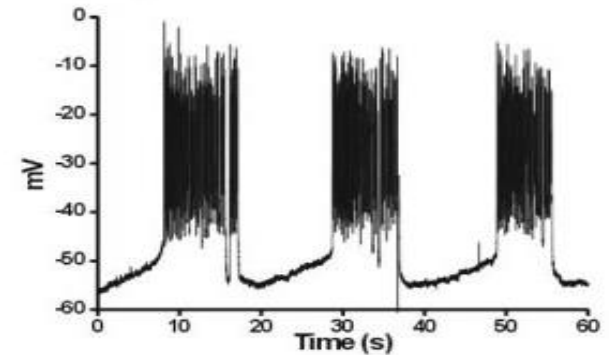
Pancreas ~ 100g.

Toate celulele beta ~ 2-3g grupate in insule cu ~ 2000 celule.

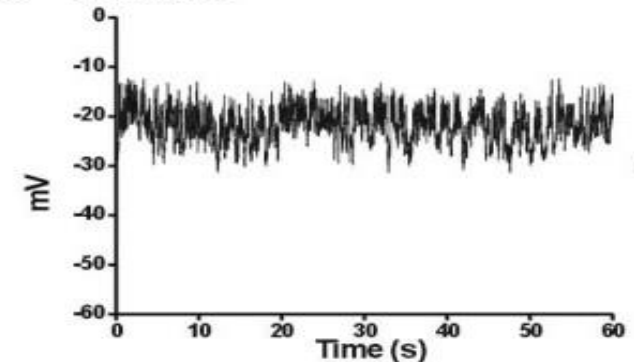
Ai Mouse



Bi Rat



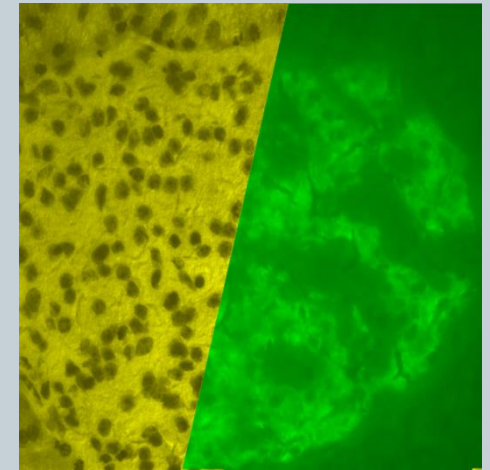
Ci Mouse



## 1.6. Domeniul electrofiziologiei



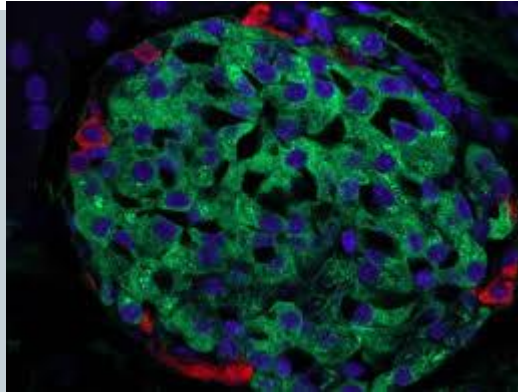
- **EPG**
- Fig. O insulă Langerhans de origine porcină.
- Imaginea din stânga este o imagine în câmp luminos creată cu o pată de hematoxilină; țesutul pancreatic acinar este mai închis decât țesutul insulat.
- Imaginea din dreapta este aceeași secțiune dar colorată prin imunofluorescență.



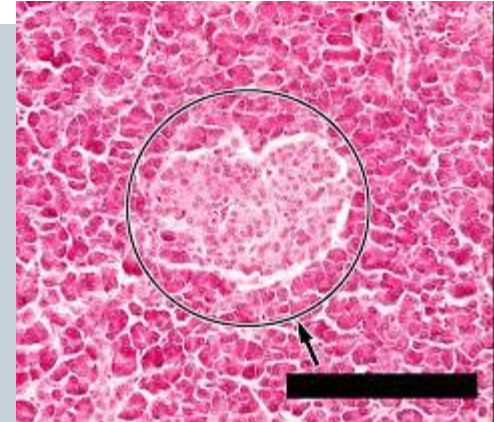


# 1.6. Domeniul electrofiziologiei

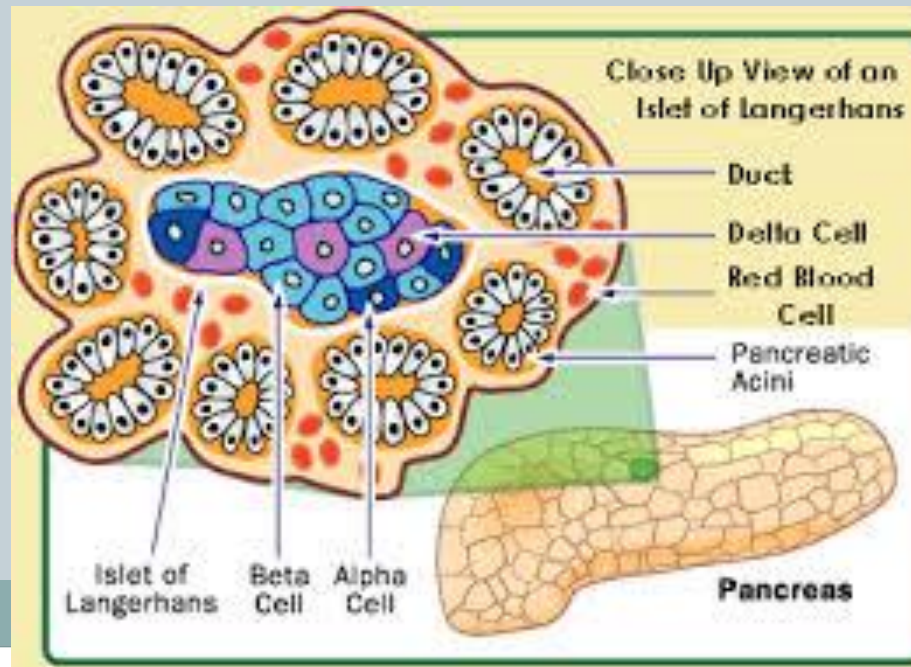
- EPG



Insula in care se vad marcati nucleii celulelor beta



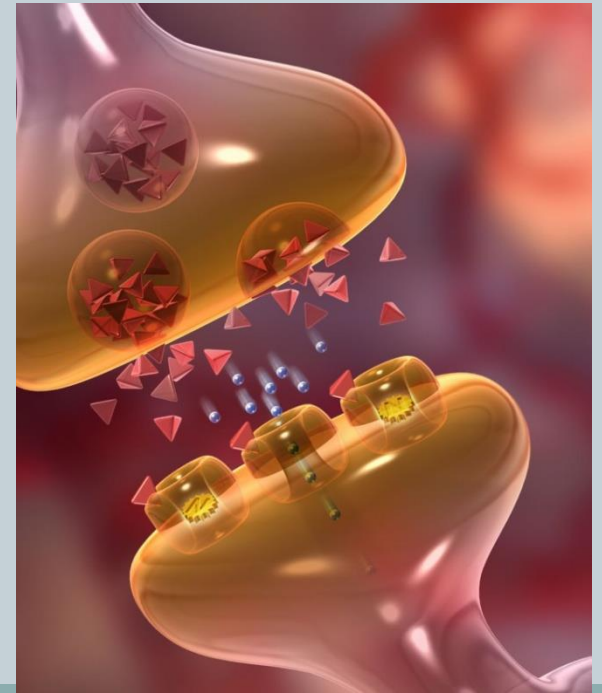
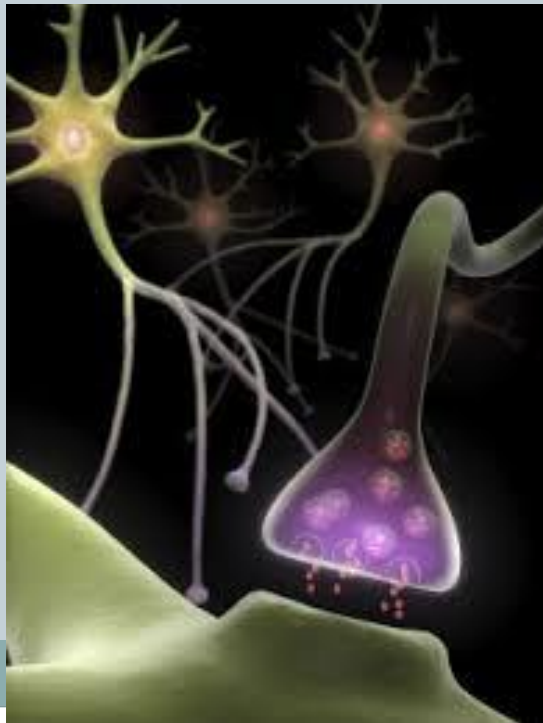
O insula izolata



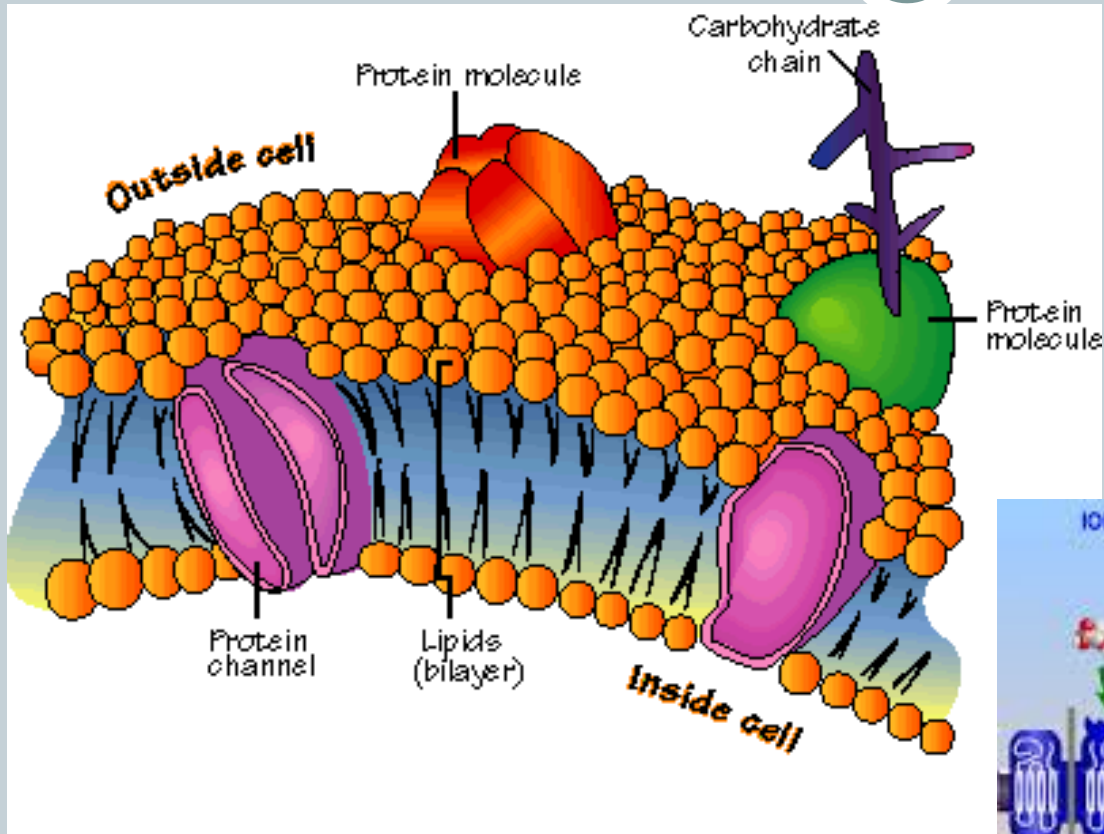


# 1.7. Domeniul farmacologiei si nanoelectronica celulara

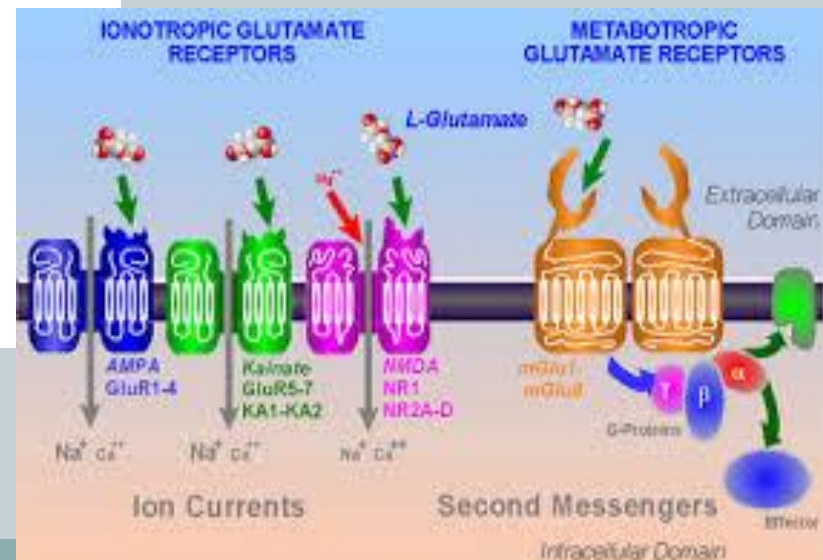
- Utilizeaza **Receptorii naturali**.
- Deseori medicament = agonist /antagonist care mimeaza lipsa sau prezenta unei substante endogene.



# 1.7. Domeniul farmacologiei si nanoelectronica celulara

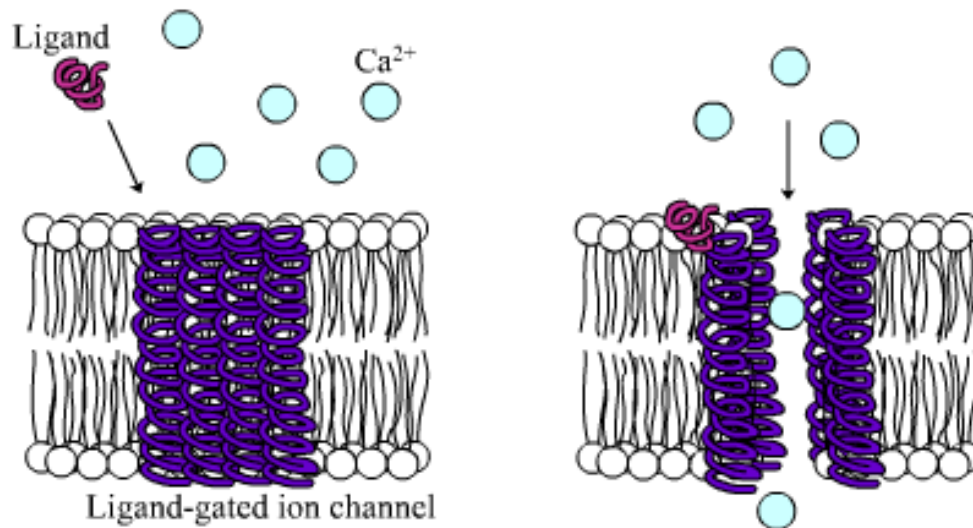


- Cateva idei despre glutamat = neurotransmitator



## 1.7. Domeniul farmacologiei si nanoelectronica celulara

- Receptorii ionotropi sunt molecule transmembranare care pot „deschide” sau „închide” un nano-canal care permite particulelor mai mici (ioni  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  și  $Ca^{2+}$ ) să călătorească în și din afara celulei.

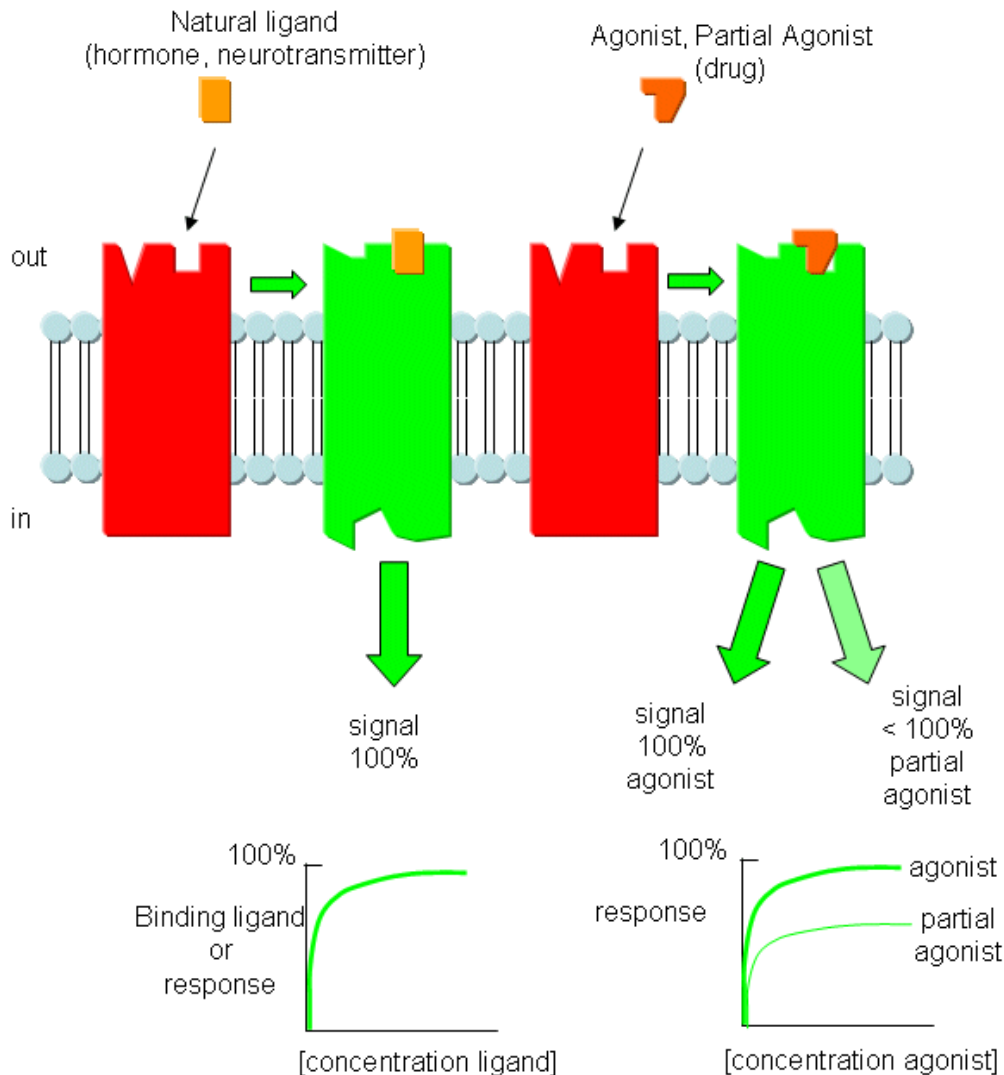


## 1.7. Domeniul farmacologiei si nanoelectronica celulara

- **Receptorii metabolici** nu au un „canal” care să se deschidă sau să se închidă. În schimb, **acestea sunt legate de o substanță chimică mică din i.c. numită „proteina G”** care activează imediat alte proteine = al doilea mesager.
- În unele cazuri, **mesagerul secundar** se deplasează până când se leagă și deschide canale ionice situate în altă parte a membranei.
- Uneori, mesagerul secundar merge și activează alte molecule intermediare în interiorul celulei.
- Receptorii ionotropi și metabotropi sunt proteine transmembranare bazate pe principiul **Gated-ligand**.

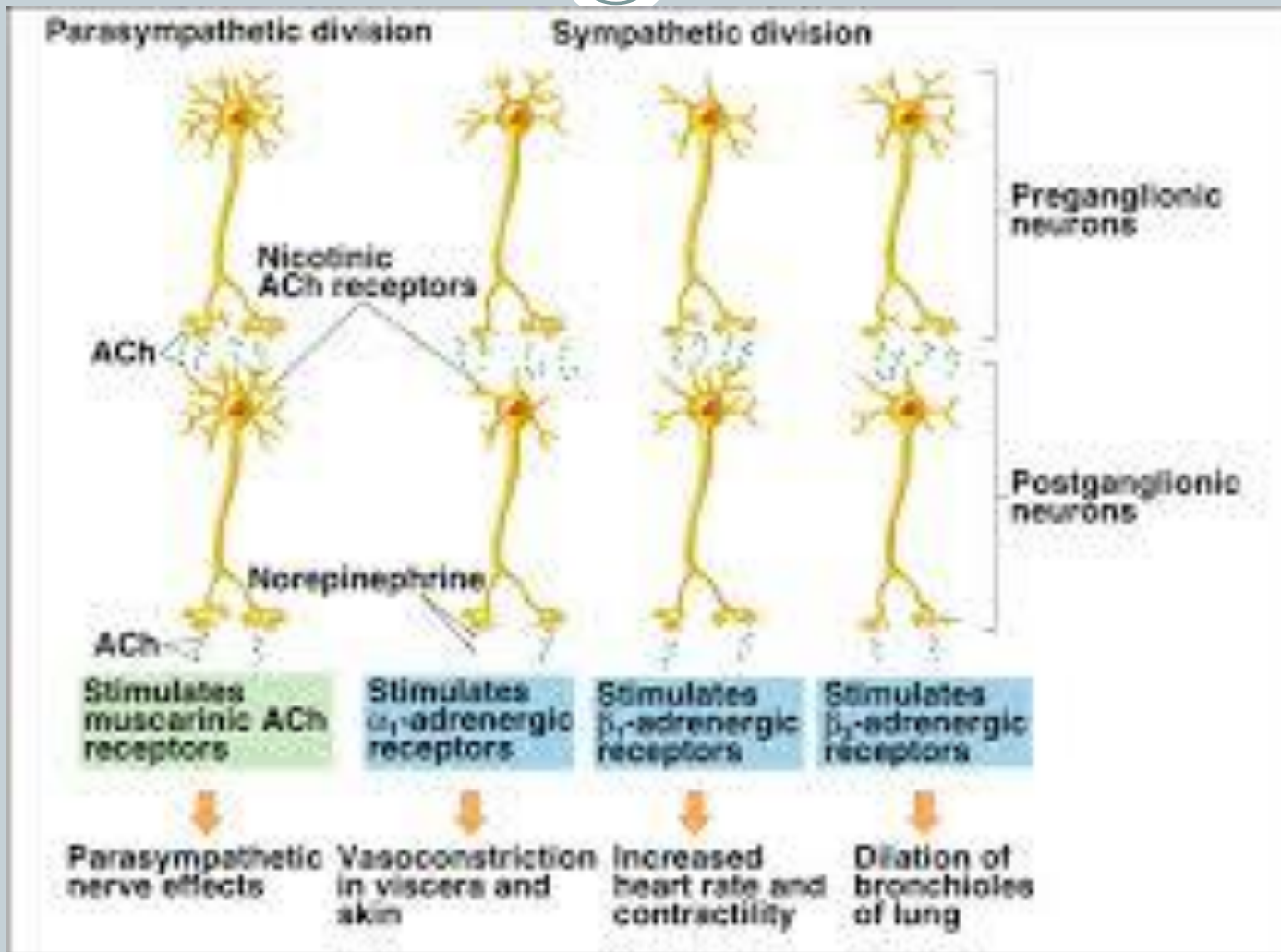
# 1.7. Domeniul farmacologiei si nanoelectronica celulara

## Agonists



LY-341.495 și MGS-0039 sunt medicamente care acționează ca un **antagonist selectiv** care blochează receptorii metabolici de glutamat din grupa II, mGluR2.

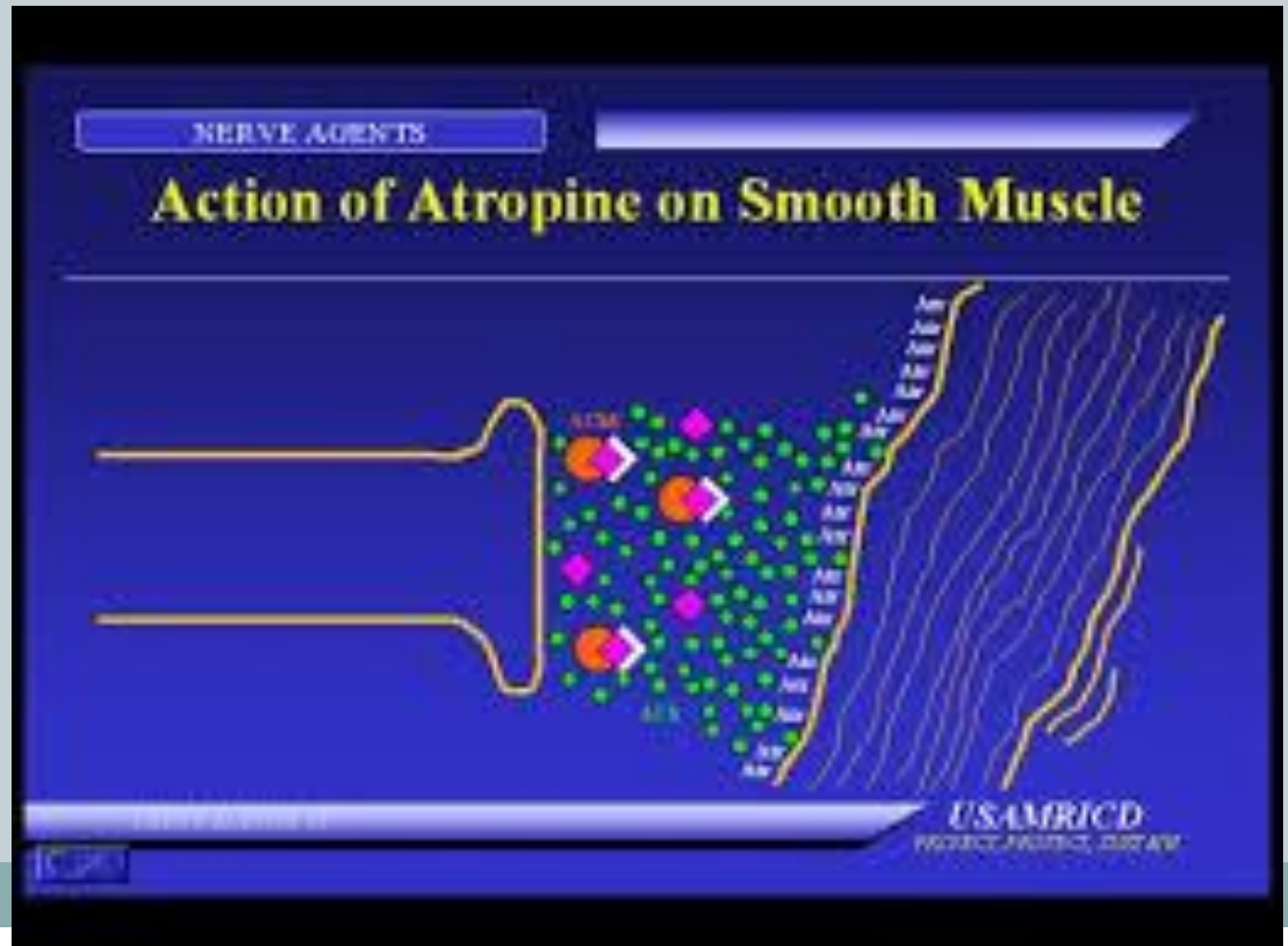
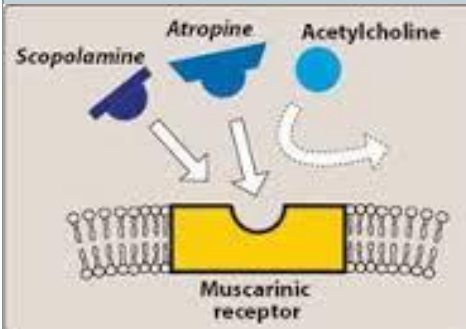
# 1.7. Domeniul farmacologiei si nanoelectronica celulara





# 1.7. Domeniul farmacologiei si nanoelectronica celulara

Atropina este un **antagonist competitiv al receptorilor acetilcolinei muscarinice**. Atropina dilată pupilele, crește ritmul cardiac



# 1.7. Domeniul farmacologiei si nanoelectronica celulara

