**Тематика научного исследования**

|  |
| --- |
| 1 Наименование исследования |
| *Электрохимический биосенсор на основе наноматериалов для мониторинга уровня дофамина в организме человека* |
| 2 Направление исследования |
| – электромобилестроение; | × |
| – высокоавтоматизированное машиностроение; | × |
| – программное обеспечение технических систем | × |
| – интеллектуальные системы управления | × |
| – технологии сенсорики | **+** |
| 3 Обоснование соответствия предлагаемого исследования выбранному направлению |
| *Разработка электрохимического сенсора для мониторинга уровня дофамина в организме человека непосредственно относится к технологиям сенсорики и находится на переднем крае науки. Хотя на сегодняшний день существуют работы, где описаны биосенсоры на основе углеродных наноматериалов, а также имеются исследования аптамеров, чувствительных к дофамину и другим нейромедиаторам, однако автору неизвестны работы, описывающие создание электрохимического биологического сенсора на дофамин с использованием аптамеров. Таким образом, предполагается получение новых научных результатов в рамках перспективных и стратегических проектов Московского Политехнического Университета. Кроме того предполагается развитие компетенций Университета в смысле реализации разработки, соответствующей таким приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в РФ как «индустрия наносистем», «биокаталитические, биосинтетические и биосенсорные технологии» и направлению Стратегии НТР РФ «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения…».* |
| 4 Описание исследования |
| *Биомолекулы различных нейромедиаторов, в частности дофамина, жизненно важны для функционирования нейронов, отвечающих за память, обучение, внимание, восприятие, эмоции, познавательное поведение и контроль движений. Низкая концентрация дофамина может быть причиной таких серьезных заболеваний как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), эпилепсия, шизофрения, синдром Туретта, болезнь Паркинсона и т.д.. В то же время высокий уровень дофамина может коррелировать с системной артериальной гипертензией, кардиотоксичностью, сердечной недостаточностью и наркотической зависимостью. Детектирование нейромедиаторов в клинической практике возможно, однако на сегодня отсутствуют методы, позволяющие получить результат быстро и с минимальными требованиями к оснащению лаборатории и квалификации оператора. Предлагаемая в проекте разработка биологического сенсора направлена на решение проблемы простого и быстрого детектирования уровня нейромедиаторов в физиологических жидкостях человека. В ходе выполнения работ по проекту будет проведена разработка конструкции биосенсора для детектирования нейромедиаторов, в первую очередь - дофамина. В основе конструкции биосенсоров предлагается использовать плёнку восстановленного оксида графена, который будет играть роль трансдьюсера, с которой через ковалентное связывание с карбоксильными группами будут связаны специфические аптамеры, выполняющие роль слоя, чувствительного к нейромедиаторам. Для понимания процессов зарядового транспорта между оксидом графена и аптамерами планируется провести моделирование с помощью метода многочастичной квантовой гидродинамики. На основе аптамеров к дофамину и углеродных наноматериалов планируется сформировать макет чувствительного к нейромедиаторам биосенсора. Планируется экспериментально определить чувствительность детектора на различных концентрациях дофамина. По результатам теоретических расчетов и экспериментальных данных планируется сформировать предложения по дальнейшим направлениям исследований и разработок в области детектирования малых концентраций дофамина, а также оценить возможности биосенсоров на базе аптамеров и восстановленного оксида графена для формирования линейки тест-систем к различным нейромедиаторам, отслеживание которых важно проводить при многих нейродегенеративных патологиях.* |
| 5 Актуальность исследования и цель проекта  |
| *В настоящее время нет решений, пригодных для быстрой детекции ключевых нейромедиаторов, существующие практики определения включают использование лабораторных аналитических методов, таких как ВЭЖХ, иммуноферментный анализ и др. Тем не менее, появление возможности своевременного детектирования нейрорансмиттеров существенно расширят возможности диагностики и контроля эффективности терапии заболеваний, как правило, нейродегенеративных, связанных с изменением уровня нейромедиаторов. Эффективно узнают нейромедиаторы короткие одноцепочечные молекулы нуклеиновых кислот - аптамеры. Исследование поведения таких перспективных материалов, как восстановленный оксид графена и иммобилизованные на нем аптамеры по отношению к молекуле-мишени позволит в принципе понимать возможности формирования тест-систем к различным биологическим мишеням.* *Предлагаемые для создания в рамках проекта биочувствительные материалы на базе аптамеров, иммобилизованных на поверхности восстановленного оксида графена, представляют собой основу для совершенно нового класса биосенсоров. Аптамеры - стабильные молекулярные узнающие элементы, которые могут с высокой селективностью обеспечить детекцию нейромедиаторов, относительно слабо чувствительны к факторам внешней среды и предполагают возможность массового производства методами химического синтеза. Предлагаемое исследование является прикладным и призвано решить проблему непосредственного измерения уровня дофамина в физиологических жидкостях человека. Будут получены новые знания, существенно расширяющие представления об особенностях электрической проводимости системы “аптамер-восстановленный оксид графена” при взаимодействии с дофамином. Моделирование свободного и связанного с молекулой нейромедиатора состояний аптамера на поверхности восстановленного оксида графена является еще одним важным звеном для понимания особенностей переноса заряда в сложной системе “аптамер-восстановленный оксид графена”, и соответственно, предсказания характеристик чувствительности биосенсоров на основе таких материалов.*  |
| 6 Детализированный план работ на 12 месяцев  |
| *Во второй год проекта планируются работы по следующим основным направлениям:**I) Формирование пленок оксида графена на основе ПЭТ и ПА подложек методом спин-коатинга.**II) Локальное восстановление пленок оксида графена с формированием чувствительной области и электропроводящих дорожек к внешним контактам.**III) Разработка методики иммобилизации аптамеров для детектирования дофамина или его маркерам и проведение натурных экспериментов по иммобилизации чувствительных к дофамину или его маркерам аптамеров.**IV) проведение первичных экспериментов по определению чувствительности к дофамину или его маркерам в нейтральной среде.**Будет проведен анализ морфологии и электрофизических свойств полученных пленок восстановленного оксида графена методами высокоразрешающей оптической (на макроуровне), атомно-силовой (на микроуровне) микроскопии, спектроскопии комбинационного рассеяния, ИК-спектроскопии. Общим итогом работ второго года будет формирование пленок восстановленного оксида графена с иммобилизацией на них чувствительных к дофамину аптамеров и получение первых данных по отклику макетов сенсоров на дофамин или его маркеры.* |
| 7 Общий план работ на весь срок реализации исследования (36 месяцев, не более 2000 символов без учета пробелов) |
| *Общий план работ:**1-й год**I. Проведение анализа характерных физиологических концентраций нейромедиаторов и концентраций, характерных для патологических состояний, распределения нейромедиаторов в организме человека. Обзор и анализ характеристик основных аптамеров, разработанных для детектирования различных нейромедиаторов.**II. Первичное моделирование транспорта заряда в системе “аптамер - проводящий слой восстановленного оксида графена” с использованием метода квантовой многочастичной гидродинамики.**III. Разработка методики формирования пленок восстановленного оксида графена на поверхности подложек гибких полимерных подложек методом нанесения центрифугированием (spin-coating). В рамках разработки методики будут исследованы особенности диспергирования оксида графена в многокомпонентных дисперсионных средах и особенности формирования пленок оксида графена на поверхности ПЭТ подложек методом центрифугирования с варьированием параметров последнего для достижения наибольшей однородности и равномерности плёнок. Восстановление оксида графена планируется проводить путем локального лазерного восстановления с варьированием параметров лазерного пучка или методом термического восстановления.**2-й год**I. Формирование биочувствительных трансдьюсеров путем ковалентной конъюгации аптамеров к дофамину с восстановленным оксидом графена. Данный процесс будет выполняться с применением EDC в качестве реакции конъюгации.**II. Первичные эксперименты по получению отклика биочувствительных трансдьюсеров к нейромедиаторам в модельной среде с обнаружением минимальной и максимальной детектируемых концентраций дофамина.* *3-ий год**I. Углубленные эксперименты по получению отклика биочувствительных трансдьюсеров к нейромедиаторам в модельной среде, в частности с экспонированием физиологическими и патологическими концентрациями дофамина. В результате будут получены концентрационные зависимости отклика биочувствительных структур.**II. Cравнение экспериментальных данных по концентрационным зависимостям отклика с результатами моделирования зарядового транспорта и корректировка математической модели.* |
| 8 Ожидаемые результаты и их значимость (не более 2000 символов без учета пробелов) |
| *В качестве новых результатов будут получены:**1. Модель транспорта зарядов и определение количественных характеристик переноса заряда в системе “аптамер - проводящий слой восстановленного оксида графена”, которая позволит предсказывать параметры чувствительности биологических сенсоров в т.ч. на иные нейромедиаторы.**2. Экспериментальные зависимости угла смачивания от типа и концентрации дисперсионной среды, морфологии пленок углеродных наноматериалов на полимерной подложке от параметров нанесения методами спин-коатинга, что позволит разработать методику формирования равномерной пленки восстановленного оксида графена на полимерной подложке, а также ляжет в основу технологии создания биологических сенсоров на гибкой подложке.**4. Методика связывания аптамеров, чувствительных к дофамину, с пленкой восстановленного оксида графена с формированием коньюгата “восстановленный оксид графена - аптамер”, которая также будет использована в качестве основы технологии создания биологических сенсоров на гибкой подложке.**5. Макет биосенсора на основе коньюгата “восстановленный оксид графена - аптамер”, чувствительного к дофамину который практически продемонстрирует возможность быстрого детектирования неромедиаторов.**6. Концентрационные зависимости чувствительности макетов биосенсоров к различным концентрациям дофамина которые послужат отправной точкой в разработке серийных устройств такого типа.**7. Заявка на НИОКР «Разработка биосенсорной платформы для мониторинга уровня нейромедиаторов в организме человека» позволит, в случае получения финансирования, провести расширенные исследования и довести технологию создания биологических сенсоров на человеческие нейромедиаторы до уровня TRL 5-6.* |