

Програм докторских студија

Наставници на програму докторских студија су професори са неколико факултета и научних института Универзитета у Београду: Медицински факултет, Институт за физику, Биолошки факултет, Факултет за физичку хемију, ИХТМ, Фармацеутски факултет, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт за нуклеарне науке – Винча, Електротехнички факултет, Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију. На програму наставе раде и гостујући наставници Факултета техничких наука Универзитета Нови Сад и Каролинска института (Шведска),.

Биофотоника

Биофотоника је област која комбинује биомедицину и фотонику у истраживањима молекула, ћелија и ткива, у откривању структура биолошких узорака, у примени нових нано материјала и фотоничних структура за детектовање трагова биолошког материјала, у развоју нових метода и техника високе резолуције за визуализацију ћелија и процеса који се у њима одвијају. Биофотоника је једна од области фотонике, која се као наука и технологија, бави стварањем, манипулацијом и детекцијом светлости односно фотона као квантних јединица светлости. Као фотоника и биофотоника је изразито мултидисциплинарна област.

Примена биофотонике постоји јер зрачење преноси енергију па је као такво погодно за терапије, хирургију, фабрикацију нано структура, итд. У биофотоници се користи и могућност зрачења да побуђује материју и да се преко детектоване емисије зрачења добије информацију о материји и њеним својствима. Све веће примене биофотонике се испољавају у превентивној медицини, бољем лечењу, већим приносима хране, ефикаснијој заштити човекове средине.

Студенти на програму Биофотоника се укључују у основна и техничка истраживања чији би резултати требало да омогуће иновације у медицини и развој биотехнологија. Постоје велике потребе за новим резултатима у нанофотоници, неурофотоници, опто-генетици, молекуларним маркерима, мерним методама за рано откривање болести, новим методама за генеросање слика високе резолуције. Студенти који заврше програм Биофотоника припремљени су за истраживачки рад у развоју нових биомедицинских метода, оспособљени су за пренос базичних научних резултата у биотехнологије, развој нових лекова и нових терапија и у повећању глобалних база података (биоинформатика). Циљ програма је да образује стручњаке који развијају или примењују најновије методе микроскопије и спектроскопије у био-медицинским истраживањима, медицинској дијагностици и фармацији.

Предлог предмета на студијском програму докторских студија на Београдском универзитету:

1. Увод у фотонику- светлост, ласери и интеракције светлости и материје
(Бранислав Јеленковић)

Природа светлости, геометријска и таласна оптика. Апсорпција и дисперзија. Поларизација и преламање, анизотропна средина, течни кристали и оптички елементи за поларизацију светлости. Кохеренција. Конверзија фреквенције ласера. Квантна стања атома и молекула. Квантна оптика. Квантизација електромагнетног зрачења. Фотон. Фотонска статистика. Ласер. Фотоелектрични ефекат и детекција фотона. Фотомултипликаторска цев, лавинска фотодиода. Камера и формирање слика. Нелинеарна оптика. Мешање таласа и генерисање виших хармоника у нелинеарним кристалима. Лабораторијске вежбе

2. Фотобиологија (Михаило Рабасовић, Бранислав Јеленковић)

Електронска стања молекула. Вибрациона стања молекула. Апсорпција, емисија и расејање електромагнетног зрачења. Електронска апсорпциона и емисиона спектроскопија. Вибрациона спектроскопија. Спектроскопија хиралних молекула. Кружни дихроизам. Луминесцентна спектроскопија. **Интеракције светлости и ћелија.** Апсорпције светлости у ћелијама. Индуковање ћелијских процеса. Интеракције светлости и ткива. **Фотопроеци у биополимерима.** Оптичка биопсија. Детекција појединачних молекула.

3. Молекуларна организација живих организама (Александра Кораћ, Ана Поповић-Бијелић, Ђорђе Фира, Павле Анђус)

Биополимери: нуклеотиди и полинуклеотиди (ДНК и РНК), аминокиселине и полипептидни низ (пептиди и протеини), моносахариди и полисахариди (шећери). Липиди, мицеле и везикуле. Структура и функција протеина. Ензими и кинетика биолошких реакција. Биолошке мембране. Транспорт материје и пренос сигнала из спољашње средине. Структура ћелија. Врсте ћелија. Организовање ћелија у ткива. Врсте и функције ткива. Специфичности структуре и организације микроорганизама.

4. Оптика у офталмологији и оптометрији (Драгомир Стаменковић)

Анатомија ока. Развој и психологија вида. Око као оптички систем и формирање лика. Фотометрија вида. Визуелна перцепција. Акомодација ока. Бинокуларни вид. Колорни вид. Рефракционе аномалије ока. Оптика за корекцију вида. Наочари и сочива за наочаре. Контактна сочива. Офталмохирургија – рефрактивна хирургија. Катаракта и интраокуларна сочива. Слабовидост. Страбизам. Помоћ слабовидим особама – LVA (Low Vision Aids). Оптички и оптоелектронски уређаји и системи у офталмологији.

5. Пројектовање савремених оптичких система у биомедицини (Дарко Васиљевић)

Основни појмови из геометријске оптике. Таласне аберације. Прорачун аберација. Хроматске аберације. Спот дијаграм. Функција расипања у тачки. Дифракција на кружној апертури и утицај аберација на дифракцију.

Резолуција оптичких система. Оптичка преносна функција. Аберационе толеранције. Увод у радиометрију и фотометрију. Атмосфера и простирање зрачења кроз атмосферу. Начини формирања функције за оцену. Класичне методе оптимизације оптичких система. Савремене методе оптимизације оптичких система. Пројектовање објектива са сочивима. Пројектовање објектива са огледалима. Пројектовање окулара. Пројектовање система за пренос и/или обртање лика. Пројектовање пројекционих система. Пројектовање система за скенирање. Пројектовање различитих типова ендоскопа. Специфичности пројектовања инфрацрвених оптичких система. Термовизијски системи.

6. Савремене технике оптичке микроскопије у биологији и медицини (Александар Крмпот, Павле Анђус, Михаило Рабасовић, Александра Кораћ)

Оптички микроскоп. Дифракција светлости и граница просторне резолуције оптичке микроскопије. Фазно контрасни микроскоп. Флуоресцентна микроскопија. Резолуција флуоресцентне микроскопије. Микроскопске методе за добијање дво и тродимензионалних слика микрообјеката. Конфокална микроскопија. Ласери у микроскопији. Нелинеарна микроскопија са дво-фотонски побуђеном флуоресценцијом и на другом и трећем хармонику. Заобилажење дифракционог ограничења. Stimulated Emission Depletion – СТЕД микроскопија. Stochastic Optical Reconstruction Microscopy – STORM и Photo Activated Localization Microscopy – PALM микроскопија. Total Internal Reflection – TIRF микроскопија. Холографска микроскопија. Квантитативне микроскопске технике. Coherent anti-Stokes Raman Spectroscopy – CARS микроскопија. Основе фотополимеризације и микроделовања техником директног ласерског уписивања. Оптичка кохерентна томографија (ОЦТ). Супер-резолуционе микроскопске технике: Просторна резолуција оптичке микроскопије. Дифракција светлости и граница просторне резолуције. Резолуција флуоресцентне микроскопије. Заобилажење дифракционог ограничења. **Супер-резолуциона флуоресцентна микроскопија:** Електронска микроскопија. Спрезање флуоресцентне микроскопије с електронском трансмисионом микроскопијом (Ф-ТЕМ). Атомска микроскопија сила (АФМ, Atomic Force Microscopy). Спрезање флуоресцентне микроскопије с атомском микроскопијом сила (Ф-АФМ).

7. Функционална флуоресцентна микроскопија (Владана Вукојевић, Павле Анђус)

Оптичке особине ћелија и ткива. Интеракција светлости и биополимера. Ограничења класичне светлосне микроскопије. Примена флуоресценције, флуоресцентне микроскопије и флуоресцентне спектроскопије у биологији. **Флуоресцентно обележавање и визуализација биоплимера у живим ћелијама:** Оптичке пробе – органске флуорофоре, флуоресцентни протеини

и квантне тачке. Фотоиндуковане и фотоконвертивне флуорофоре и фотопрекидачки парови. **Функционална флуоресцентна микроскопија (ffMI, Functional Fluorescence Microscopy Imaging)**: флуоресцентно осликовање и квантитативно одређивање концентрације, транспортних својстава, кинетике молекулских реакција и равнотежних константи везивања молекула у живим ћелијама техникама флуоресцентне микроскопије и спектроскопије. Флуоресцентна ласерска сканирајућа микроскопија (CLSM, Confocal Laser Scanning Microscopy). Специјализоване технике флуоресцентног осликовања: Форстеров резонантни пренос енергије (Förster Resonance Energy Transfer, FRET); успостављање флуоресценције након фотоизбелјивања (Fluorescence Recovery After Photobleaching, FRAP); тотална унутрашња рефлексија (Total Internal Reflection Fluorescence, TIRF); осликовање полувремена живота флуоресценције (Fluorescence Lifetime Microscopy, FLIM). Флуоресцентна корелациона и кроскорелациона спектроскопија (Fluorescence Correlation Spectroscopy, FCS и Fluorescence Cross-Correlation Spectroscopy, FCCS). **Просторна резолуција оптичке микроскопије**. Дифракција светлости и граница просторне резолуције. Резолуција флуоресцентне микроскопије. Заобилажење дифракционог ограничења. Супер флуоресцентна микроскопија : STED (Stimulated Emission Depletion), STORM (Stochastic Optical Reconstruction Microscopy), PALM (Photoactivated Localization Microscopy) и SIM (Structured Illumination Microscopy). Временска резолуција флуоресцентних микроскопских техника. Лабораторијске вежбе.

8. Примена биофотонице у биодиагностичким методама (Влада Трајковић, Иванка Марковић, Невена Зоговић, Љубица Константиновић)

Основи ћелијске биологије: организација ћелије; структура и улоге ћелијских органела; основи структуре, функције и транспорта протеина у ћелији; молекуларни механизми регулације ћелијских функција; ћелијски циклус и његова регулација; молекуларни медијатори смрти ћелије). Примена флуоресцентних технологија (флуоресцентна микроскопија, FACS, PCR и др.) у анализи ћелијских функција (експресија гена, ниво и функција протеина, редокс, биоелектрични и биохемијски статус, ћелијска смрт).

Примена биофотонице у биологији и медицини: Примена флуорофора (ендогене и екзогене, органометални комплекси, ИР флуорофоре, неорганске наночестице), флуоресцентних протеина и интравиталних боја у биомедицини. Проточни цитофлуориметар – FACS. Неинванзивне слике органа и тумора. Ендоскопија. Мониторинг метаболизма у реалном времену

(глукоза, проток O₂). Фотодинамична терапија. (Основни принципи. Фотосензитизери. Примена фотодинамичне терапије. Механизми фотодинамичних активности. Ирадијација за фотодинамичну терапију. Двофотонска фотодинамична терапија.). Примена биофотонице у медицинској дијагностици: неинванзивна дијагностика, ендоскопија. Примена биофотонице у терапији: фотодинамична и фототермална терапија. (основни принципи и примена.)

Примена биофотонице у ласерској фототерапији : Ласерска фототерапија. Механизми и особине биолошког деловања ласера мале снаге. Трансдукција фотосигнала у активацију и модификацију целуларних реакција. Идентификација фотоакцепторних молекула. Бифазичност биолошког одговора на ласерску стимулацију. Зависност биолошких ефеката од ласерских особина (доза, интензитет, поларизација, таласна дужина). Оптимализација избора параметара у фототерапији. Специфичности истраживања и дизајна клиничких и експерименталних студија.

9. Математичке методе обраде слика (Драгутин Шевић)

За праћење предмета потребно је знање основног курса математике са редовних студија факултета природних или техничких наука. Исход предмета је отварање видика доктораната за остваривање научних доприноса софистицираним коришћењем рачунарских ресурса у анализи и обради експерименталних резултата на пољу биофотонице.

Репрезентација и моделовање дигиталне слике. Информатичка ентропија слике. Специфичности биомедицинских слика. Дискретна Фуријеова трансформација. Специфичне технике анализе и обраде слике: Мултирезолуционе трансформације, Падеова апроксимација, Неуралне мреже, Фази логика, Хадамард-ова трансформација, Хартлијева трансформација. Побољшање квалитета слике. Текстура слике. Моделовање текстуре. Спектрални, структурни и мултирезолуциони методи анализе текстуре. Примена техника мултирезолуционе анализа на поступке брзог претраживања великог броја слика. Сепарабилност и несепарабилне методе обраде дводимензионалних сигнала. Утицај архитектуре рачунара на ефикасност имплементације алгоритама за анализу и обраду слике. Специфичности, анализа разлога за и против компресије биомедицинских слика. Поступци компресије биомедицинских слика. Скаларна и векторска квантизација.

10. Анализа сигнала и слика у биофотоници (Драгана Бајић)

[за биологе] Курс је прилагођен пред знању полазника. Строги математички докази су сведени на резонска тумачења која, уз низ примера и аналогија, објашњавају физичку суштину посматране особине сигнала или операције над сигналом.

Сигнал и дигитализација: теорема о одмеравању (узорковању, семпловању) и ефекат преклапања као последица неадекватног одмеравања. Временски домен / просторни домен. Хистограми и густина расподеле. Трансформациони домени: Фуријеова трансформација, теоријска ограничења, спектрална густина снаге и методе процене. Кратак приказ вејвлет трансформације и емпиријске модалне декомпозиције, предности и мане у односу на класичну спектралну анализу.

Шумови – узроци и расподеле. Карактеристични шумови (артефакти) у медицинским сликама. Количина информација и Шенонов капацитет. Основе елиминације шумава филтрирањем – у основном и у трансформационом домену. Филтрирање у просторном домену: трансформације нивоа сивог, еквиализација хистограма, НФ маске, медијан филтрирање, усредњавање. Филтрирање у трансформационом домену: НФ (Бутервортов и Гаусов) и ВФ филтри. Минимизација средње квадратне грешке.

Детекција тачака, линија и ивица. Сегментација према одређеној карактеристици. Препознавање облика засновано на упаривању – метода минималних квадрата и метода корелације и на статистичким методима - Бајесовог класификатор.

Ентропија и методе компримовања података, са и без оштећења информационог садржаја (MP, JPEG, MPEG). Медицински стандарди (DICOM, PACS).

11. Ласерска микроманипулација у медицини и биологији (Дејан Раковић, Брана Јеленковић)

Силе ласерске светлости на неутралне честице. Сила притиска. Градијентне силе ласера на атоме. Принцип пинцета помоћу ласера. Оптичко траповање Гаусовим и не-Гаусовим сноповима. Холографске оптичке пинцете. Примене: манипулације са ДНК молекулима, молекуларни мотор, протеин-протеин интеракције. Ласерске манипулације у биологији биљака. Манипулације у репродуктивној медицини. Интеракција ултракратких ласерских импулса са ћелијском мембраном. Хирургија на нивоу ћелије – нанохирургија.

Лабораторијске вежбе.

12. Оптичке структуре у природи и биомиметика (Дејан Пантелић, Срећко Ћурчић)

Основни оптички принципи коришћени током еволуције живог света. Дифракционе решетке (амплитудне и фазне, површинске и запреминске). Фотонске структуре и кристали. Интерференција на танким слојевима. Расејање (простирање светлости кроз случајне средине, Рејлејево, Мијево, кохерентно расејање). Поларизација и принципи поларизационе оптике

(линеарна, кружна и елиптична поларизација, поларизатори, ретардери, течни кристали). Флуоресценција. Пигментно и структурно обојење. Иридесценција. Преглед биофотонских структура и њихова оптичка својства код различитих група живих бића. Оптичке структуре код бескичмењака. Инсекти: опште карактеристике, грађа и класификација. Структуре са оптичким својствима код инсеката: интегумент, крила и очи (грађа, начин настанка, функција и подела). Структурна обојеност инсеката (апсорпциони и рефлексциони спектри и усмереност рефлектоване светлости). Антирефлексциони слојеви код живих организама. Детекција светлости у живом свету; визуелни системи у живом свету. Поларизационо виђење. Спектрална осетљивост ока. Оптика сложеног ока (рефракција, рефлексција и дифракција светлости унутар сложеног ока, адаптација). Оптика простог ока (адаптација и акомодација). Фототрансдукција. Технике имитације и копирања биолошких структура. Фотолитографија (електронска, холографска, директно исписивање ласерским снопом, стереолитографија, самоорганизовање, индентација). Методе експерименталног генерисања дифракционих решетака и фотонских кристала. Функционализација биолошких структура.

13. Нанобиофотоника (Зоран Јакшић)

Основе електромагнетске подталасне оптике. Градивни блокови за нанофотонику: наночестице, квантно конфинирани материјали, нанокомпозити. 1Д, 2Д и 3Д фотонски кристали. Површински плазмони поларитони (ППП) и наноплазмони, локализовани и пропагирајући ППП. Подталасни плазмонски кристали и метаматеријали. Резонантне наноантене. Матрице наноапертура са прекомерном оптичком трансмисијом (ЕОТ). Трансформациона оптика, суперконцентратори, суперапсорбери, хиперсочива. Адијабатско нанофокусирање оптичке енергије. Нанофотонски и наноплазмонски биосензори; конвенционални СПР сензори, ЕОТ, метаматеријални сензори, СЕРС спектроскопија, сензори са наноантенама; детекција појединачних молекула, флуорофори, селективност сензора и лиганди, микро/нанофлуидика за нанобиофотонику. Карактеризација методама блиског оптичког поља. Фотобиологија – интеракција са ткивом, фотокатализа, фотосинтеза, нанофотоника за циљану фототермалну терапију тумора, Оптичка пинцета и манипулација биолошким честицама. Формирање микроликова у биолошком материјалу. Нанофотоника за микронизоуе у геномици и протеомици.

14. Интегрисани и фибер оптички сензори (Љупчо Хациевски, Јована Петровић)

Заокрет ка биосензорима на бази интегрисане и фибер оптике, контекст, мотивација, технологија, актуелне примене, перспективе; Врсте мерних система: мерења снаге, фазе, спектроскопија, мерења у реалном времену (пумпа-проба). Компоненте оптичких мерних система: Преглед мерних шема; Извори: монохроматски ласери, импулсни ласери, ласери у оптичким влакнима, извори беле светлости. Детектори: мерачи снаге и фазе,

спектрометри; Биосензори: принцип рада (еванесцентни, плазмонични, са микроканалима, са решеткама...), конфигурације (lab-on-chip и фибер-оптички), функционализација сензора. Биосензори и њихове примене: Фибер-оптички сензори са решеткама; Сензори на бази еванесцентних поља и плазмона; Сензори са микроканалима; Интерферометри. Терахерзна спектроскопија: Генерација и детекција THz зрачења; THz спектроскопија биолошких узорака у временском домену; Даљински сензори (remote sensing). Мерења брзих биохемијских процеса у реалном времену: Ласери са ултра-кратким импулсима; Мерења биохемијских реакција методом пумпа-проба. Трендови и будући развој оптичких биосензора.

15. Самоорганизовање и математичко моделирање нелинеарних динамичких процеса (Љиљана Колар-Анић, Жељко Чупић)

Нелинеарни системи са повратном спрегом у стањима далеко од термодинамичке равнотеже. Самоорганизација. Динамичка стања и структуре у затвореним и отвореним системима. Периодична еволуција и настајање детерминистичког хаоса. Методе за анализу динамичких стања. Бифуркације. Фазни дијаграм. Поенкаров пресек. Повратне мапе. Љапуновљеви експоненти. Спектар снаге. Примери самоорганизације у физици, хемији, физичкој хемији, биолошким и еколошким системима, као и материјалима. Оптичке методе за карактеризацију динамичких стања сложених хемијских и биохемијских система. Моделирање и предвиђање динамичких стања сложених реакционих система. Анализа стехиометријских мрежа. Нумеричка симулација динамичких стања посматраних процеса.

16. Претварачи у биофотоници (Пеђа Михаиловић, Слободан Петричевић)

Коцка сензорских ефеката. Повезивање сензора у електрично коло. Повезивање са микроконтролером. Аналогна и дигитална обрада сигнала. Теорема о одабирању. Карактеристике случајних сигнала. Теорема Колмогорова. Поузданост сензорског система. Сензори радијационог домена (фотодиода, фототранзистор, PSD, CCD). Карактеристике извора светлости. Ласерске диоде, LED, широкопојасни извори, суперфлуоресцентна оптичка влакна. Сензори хемијског домена. Оптички нос. Спектроскопија гасова. Имобилизација биолошких молекула. Сензори термалног домена. Контактни термометри. Термовизија. Сензори механичког домена. Одређивање брзине флуида Доплеровим ефектом. Ултразвук.

17. Биофотоника у фармацији (Весна Кунтић)

Појам лека и пролека. Основне групе лекова. Анализа структуре и дејства лека, SAR (Structure-Activity Relationship). Фармакокинетички процеси у организму. Рецепторски/ћелијски/молекулски ниво механизма дејства лекова. Спектроскопске технике у идентификацији, квантитативној анализи лековитих супстанци и у праћењу реакције лек-рецептор: UV-VIS, IR, NIR, IR-FT, NMR, флуоресцентне и хемилуминисцентне методе, методе на бази расуте и поларизоване светлости.

Фармацеутски облици лекова. Савремени фармацеутски облици / терапијски системи са циљним ослобађањем лековите супстанце, колоидни носачи лековитих супстанци. Оптичке методе у карактеризацији носача лековитих супстанци и у праћењу динамике ослобађања лековите супстанце.

Фотодинамичка терапија, фотосензитивни лекови, фотосензибилизатори. Примена у козметологији, терапији кожних болести, болести ока и онкологији.

18. Биофотоника у медицинској микробиологији и лабораторијској дијагностици инфективних болести (Маја Станојевић)

Медицинска микробиологија – основе, врсте микроорганизама и патогена (вируси, бактерије, протозое, паразити, гљивице); Специфичности структурне организације микроорганизама; Биолуминисценција, фотогени и хромогени микроорганизми; Патогеност и вируленција; Начини детекције и карактеризације микроорганизама и патогена; Реакција ланчане полимеризације у лабораторијској дијагностици инфективних болести (PCR, RT-PCR, RTQ-PCR); Технике ДНК секвенцирања прве, друге и треће генерације у лабораторијској дијагностици и праћењу инфективних болести; Инфрацрвена и Раманска спектроскопија у детекцији и карактеризацији микроорганизама; санитарна микробиологија (детекција патогена у намирницама и околини).

19. Фотохемија биомолекула (Јасмина Димитрић-Марковић)

Увод у фотохемију. Фотохемијска активација. Фотофизички нерадијациони прелази, класично и таласно-механичко тумачење. Типови нерадијационих прелаза, корелација брзине и ефикасности нерадијационих прелаза са структуром молекула. Фотофизички радијациони прелази, типови флуоресцентне емисије, фосфоресценција, фактори утицаја, квантни приноси. Интермолекулски и интрамолекулски фотофизички пренос електронске енергије, механизми, типови преноса енергије. Фотохемија важних биомолекула. Хлорофил, структура и основне спектралне карактеристике, флуоресцентни и не-флуоресцентни структурни облици Chl у условима ин vivo. Закаслела флуоресценција хлорофила. Флуоресценција

протеина, опште карактеристике и веза са структуром молекула. Деполаризација флуоресценције протеина, методе деполаризације флуоресценције, структурна испитивања протеина коришћењем методе деполаризације флуоресценције. Тирозин и триптофан, структура, основне карактеристике флуоресценције, коришћење флуоресценције тирозина и триптофана у структурној анализи протеина. Пренос енергије у протеинима. Флуоресцентни протеини. Фотоиндуковане и фотоконверзивне флуорофоре, фотопрекидачки парови. Флуоресцентно обележавање ДНК.

20. Неурофотоника (Павле Анђус, Невена Зоговић)

Основни проблеми у неуронаукама: јонске основе екситабилности, простирање нервног импулса, ћелијско сигналирање и улога калцијума, синаптички механизми.

Преклиничка примена неурофотонике: дво-фотонска микроскопија, флуоресцентни индикатори унутарћелијских јона, волтажно-сензитивне боје, ласерско „одробљавање“ молекула („uncaging“), оптогенетика.

Технике у развоју: фотоакустика, дифузиона оптичка томографија, мултиспектрално оптичко осликавање инхерентног сигнала, спектроскопија блиске инфрацрвене светлости

Клиничка примена: мапирање отвореног кортекса флуоресценцијом, неуроосликавање путем блиске инфрацрвене светлости, дифузиона корелациона спектроскопија, навођење осликавањем флуоросценцијом. Методе без индикатора: Раманска спектроскопија, CARS, микроскопирање гезом другог хармоника (SHG) као и комбинације ових техника.