

Workshop “bio”, dd 30-01-2007

Plan:

Jet-Net heeft voor de tweede keer de workshop “Bio” georganiseerd. Deze activiteit laat middelbare scholieren zien dat Philips steeds meer de weg in slaat van “health care”. Voor veel leerlingen is dit nieuw: zij identificeren Philips nog steeds vooral met consumentenelektronica en lampen.

De volgende scholen waren vertegenwoordigd:

Lorentz Casimir Lyceum
Christiaan Huygens College
Eckart College
Augustinianum

Stedelijk College Eindhoven
Pius X College
Pleincollege van Maerlant

De leerlingen van de verschillende scholen werden ingedeeld in twee groepen: een groep van 10 personen ging naar DNA-diagnostiek en een groep van 22 personen ging naar “Magnetische biosensoren”

Het programma zag er als volgt uit:

09.00 uur Introductie (Menno Prins) Zaal Curie

09.45 uur Verdeling in 2 groepen:

- DNA diagnostiek
Estrella Mena

- Magnetische biosensoren
Femke de Theije

10.00 uur Workshops

12.00 uur Lunch (Grand Cafe)

13.00 uur Workshops

15.30 uur Evaluatie Zaal Curie

Deelnemende groepen:

Monitoring & Treatment:

- Biomedical Sensor Systems (Such); 86528
- Healthcare Devices and Instrumentation (Busch); 86571

Molecular Medicine:

- Molecular Diagnostics (Perkuhn); 86525

Healthcare Incubator:

- Venture Magnetic Biosensors (Leenaars);

MiPlaza Algemeen

- Materials Analysis, (Kolfschoten); 86060
- DTS, (Device Processing Facilities, Swaving); 86012

DNA-diagnostiek

Opzet

De 10 leerlingen werden voor de lunch verdeeld in 2 groepjes van 5 die een roterend programma ondergingen (DNA extractie en Printen). Na de lunch hebben de 10 leerlingen gewerkt aan hybridisatie en PCR experimenten. De leerlingen liepen het maken van de microarray (analyse methode), en de uitvoering van de assay door.

De rode draad in de Jet-Net dag was een diagnose stellen van een aantal (fictieve) patiënten. De condities/symptomen van de patiënt werden omschreven in twee verschillende cases. Het is aan de leerlingen om uit die cases een aantal verwachte ziektes te halen. Gebruik makend van de informatie die gegeven was, moesten de leerlingen een mogelijke diagnose stellen en wat ervoor nodig is om deze diagnose middels een moleculaire test te onderbouwen. De leerlingen hadden hierbij de keuze uit (het meten van de aanwezigheid van) een aantal verschillende bacteriën, virussen en schimmels. Aan de hand van een bijgegeven tabel kon men kiezen uit (fictieve) aanwezige probes die één type pathogeen aantonen. Deze probes zijn op de micro-array geprint (voor de dag geprint), waarmee later in het bio-lab door hybridisatie testen met het (fictief) patiëntenmateriaal een diagnose kan worden gesteld. Daarnaast hebben de studenten met behulp van de DNA extractie robot DNA uit hun eigen wangslimvlies cellen gehaald. Dit DNA is in een pcr experiment gebruikt en daarna op gel gezet.

Algemene inleiding.

Na de presentatie van Menno Prins, is een presentatie van 15 minuten gegeven over DNADiagnostiek. De leerlingen kregen een informatie map (Handout presentatie, achtergrond informatie, cases, protocollen, invulbladen) en een groep ging mee naar het print-lab en de tweede groep ging mee naar het bio-lab.

Print-lab

Het driekwartier durende programma voor 6 leerlingen begon met het aantrekken van de cleanroom kleren, wat meestal al een hele belevenis is voor mensen die er niet bekend mee zijn. Nadat iedereen zich aangekleed had, volgde een interactieve introductie over het InkJet printen van micro-arrays. Na de introductie werd er een microarray geprint die de leerlingen vervolgens konden bekijken onder de meetopstelling. De verschillen met standaard papier printen thuis en het printen voor de moleculaire diagnostiek werd besproken, met de daarbij behorende uitdagingen (kleine volumes, grote aantallen vloeistoffen met zeer hoge kwaliteit).

Bio-lab

De 10 studenten werden in groepjes van (circa) 3 verdeeld. Deze groepjes hadden een persoonlijke begeleider die meehielp met het uitvoeren van de experimenten. De studenten kregen een protocol waarop de procedure van het experiment staat. Bij de verschillende procedures wordt de theoretische achtergrond uitgelegd. (b.v. je verwarmd het patiënten materiaal 5 minuten bij 95°C om het DNA enkelstrengs te maken). Er is patiënten materiaal gekozen waarmee weinig fout bij kan gaan. Tijdens de incubatie die enige tijd duurt (30min), hebben de leerlingen veel vragen gesteld. Op zijn beurt toonde de begeleider interesse naar de studiekeuze enz. van de leerling. Na het uitvoeren van het "hybridisatie" experiment konden de leerlingen aan de hand van de verkregen resultaten (Optische opname van fluorescentie) een diagnose stellen en het monster aan een casus koppelen. In parallel is een DNA extractie uitgevoerd met een robot. Het geïsoleerde DNA is vervolgens in een PCR gezet (niet zelfstandig vanwege tijdsnood). Het PCR product is op gel gezet (niet zelfstandig vanwege "specialistisch" werk). Van deze gel zijn foto's gemaakt en de leerlingen hebben een print out meegekregen. Deze experimenten zijn in parallel gedaan met de hybridisatie experimenten. De complete procedure van de hybridisatie is als volgt:

Monsters verdunnen (maken en berekenen), Pre-hybridisatie, PCR-product smelten, hybridisatie, wassen, foto's maken van de gehybridiseerde array's en diagnose stellen De complete procedure van de DNA extractie en het aantonen van het DNA is als volgt: Verkrijgen van wangslimvlies dmv wattenstaaf, voorbereiden van preparaat voor isolatie van DNA mbv Qiagen EZ Tissue kit. PCR en vervolgens het pcr-product op een agarose gel scheiden, foto maken.

Evaluatie

De leerlingen

De interesse verschilde van leerling tot leerling. Over het algemeen waren de leerlingen geïnteresseerd in de technologieën. Daarnaast waren de leerlingen enthousiaster dan vorig jaar.

Print-lab

Doordat de tijd in het printlab vrij beperkt was, kon er vrijwel geen praktisch werk door de leerlingen zelf gedaan worden. Nu was het een korte demonstratie; misschien dat de leerlingen zelf meer hadden willen doen. Echter, aangezien de printers vrijwel volledig geautomatiseerd zijn, lijkt het me een goede invulling om toch te zien wat ink jet printen van microarrays inhoudt, zonder er teveel tijd aan besteed moet worden.

Bio-lab

De praktische ervaring verschilde veel per leerling. Hierdoor was het lastig in te schatten wat ze zelfstandig uit konden voeren en waar nog wat hulp bij nodig was. Hoewel de leerlingen in het begin een beetje terughouden waren, was er over het algemeen een goede interactie tussen de leerlingen en de Philips medewerkers. Er zijn veel vragen gesteld over studie en werksfeer. De planning van het praktische gedeelte was strakker dan vorig jaar, waardoor de leerlingen niet zo lang tijdens de incubatie moesten wachten.

Punten ter verbetering

	2006		2007
<input type="checkbox"/>	Meer praktisch werk in het Print-lab.	<input type="checkbox"/>	Meer praktisch werk in het Print-Lab (in dien mogelijk)
<input checked="" type="checkbox"/>	Eigen DNA extractie	<input type="checkbox"/>	Meer doen met het geëxtraheerde DNA
<input type="checkbox"/>	Betere samenwerking tussen de twee groepen	<input type="checkbox"/>	Betere samenwerking tussen de twee groepen
<input checked="" type="checkbox"/>	Samenvattingblad met achtergrond info	<input type="checkbox"/>	Meer berekeningen laten doen
<input checked="" type="checkbox"/>	Alleen positieve monsters	<input type="checkbox"/>	2 casussen zijn te weinig
		<input type="checkbox"/>	Gel electroforese zelf inzetten

Conclusie

De Philips werknemers hadden een positieve impressie van de dag, er waren veel enthousiaste leerlingen die graag nieuwe dingen willen doen. Dankzij de aanpassingen in de planning liep het dit jaar wat soepeler waardoor de leerlingen het ook leuker vonden.



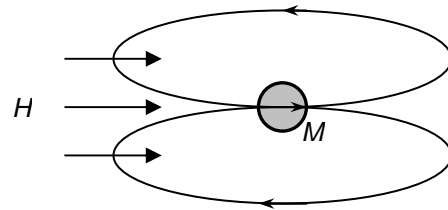
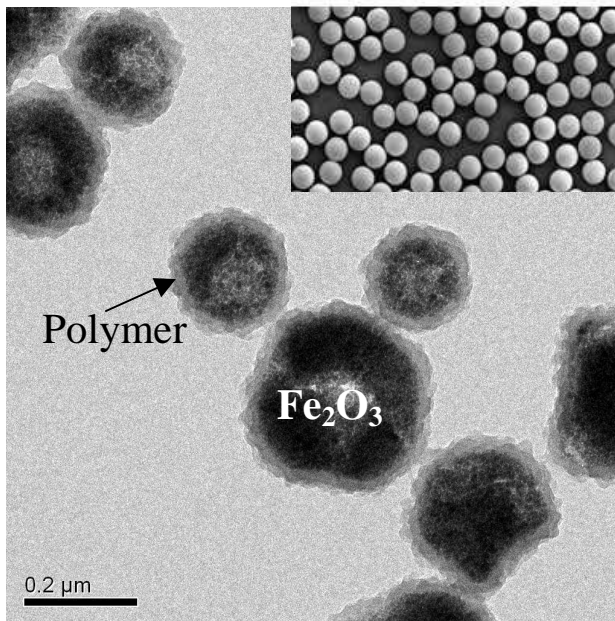
Magnetische Biosensoren

In de workshop magnetische biosensoren zijn de leerlingen aan de slag gegaan met superparamagnetische deeltjes. We hebben een biologische assay uitgevoerd met magneetdeeltjes, hebben een experiment met ons eigen speeksel gedaan en hebben de magneetdeeltjes zelf in meer detail bekeken. We zijn gestart met drie verschillende suspensies van magnetische deeltjes, met als vraag: kunnen jullie aan het einde van alle experimenten achterhalen wat de grootte van de verschillende deeltjes is? De leerlingen kregen onderstaande handout als uitgangspunt:

Bewegende beads

Superparamagnetische deeltjes

Voor de magnetische biosensoren maken wij gebruik van superparamagnetische deeltjes. Dat zijn ferromagnetische deeltjes die zo klein zijn dat ze hun magnetisatie zeer snel verliezen wanneer het uitwendig magnetisch veld weer wordt weggehaald. Het voordeel van deze materiaaleigenschap is dat de magnetisatie van de deeltjes aan- en uitgeschakeld kan worden.



Voor superparamagnetische deeltjes is de magnetisatie M recht evenredig met het uitwendig veld H en het volume van het deeltje V , nl

$$M = \chi V H$$

De evenredigheidsconstante χ wordt de magnetische susceptibiliteit ("ontvankelijkheid") genoemd. De waarde van χ ligt tussen 2 en 5 voor de deeltjes die wij gebruiken. Omdat de superparamagnetische deeltjes nogal klein zijn (diameter $< 20\text{nm}$), worden er een aantal van deze deeltjes samengevoegd en vastgehouden in een bolletje dat is gemaakt van een polymeer. Dit geheel noemen we een bead.

We hebben 3 bead suspensies, A, B, en C. Kun je raden welke oplossing de 200 nm, welke de 300 nm en welke de 1000 nm diameter beads bevatten?

.....

.....

.....

.....

Sedimentatie

Door de zwaartekracht zullen de beads zinken in de vloeistof waarin ze zich bevinden. Hoe groter het deeltje is, des te groter zal de zwaartekracht F_z op het deeltje zijn. Het ligt dan voor de hand om te veronderstellen dat de bezinking- of sedimentatiesnelheid v_z ook wel groter zal zijn. Maar de zwaartekracht is niet de enige kracht op de bead.

Noem andere krachten die op een zinkend deeltje werken. Uit welke componenten zijn de krachten opgebouwd (bv materiaaleigenschappen)? Schrijf de vergelijking voor beweging in de z-richting op.

.....
.....
.....

Maak een verdunning van 1:10 van iedere suspensie, A, B en C, in een gelabeld eppendorf buisje (totaal 100 μ l). Leg ze op tafel gedurende 5 minuten. Denk je nu anders over de bead diameters van oplossing A, B en C

.....
.....
.....

Beads verzamelen

Met behulp van een magneetveld kunnen we een kracht op de beads uitoefenen. Zo kunnen we beads naar het sensoroppervlak toe trekken en het assay versnellen. Ook kunnen we na een bepaalde tijd beads, die niet specifiek zijn gebonden, van het oppervlak aftrekken.

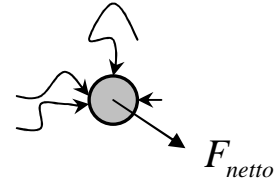
Schud iedere suspensie, A, B en C, goed door elkaar. Breng vervolgens een permanente magneet in contact met de zijkant van de buisjes. Wat zie je? Op welke manier gedragen de verschillende suspensies zich anders?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Brownse beweging

Behalve door externe krachten die op de beads in de suspensie werken, bewegen de beads ook door interne krachten. Deze zogenaamde Brownse beweging is ontdekt door Robert Brown in 1827 toen hij als één van de eersten naar zeer kleine deeltjes keek onder de microscoop.

Bekijk de Brownse beweging van de beads onder de microscoop (we gebruiken suspensie B). Hoe kun je de Brownse beweging verklaren?



Gestuurde beweging

We hebben gezien dat de beads bewegen door de zwaartkracht en de Brownse beweging, en dat we de beads kunnen laten bewegen door een magneetveld. Een uitwendig magnetisch veld kan natuurlijk gerealiseerd worden met behulp van een permanente magneet.

Noem een ander manier om een uitwendig veld tot stand te brengen.

.....
.....
.....
.....

We gaan nu de aantrekkingskracht van de stroomdraad op een bead onderzoeken. De magnetische veldsterkte rond een rechte stroomvoerende draad kan benaderd worden door

$$|H| = \frac{I}{2\pi a}$$

Hierin is I de stroom en a de afstand tot de draad. We bekijken nu een bead, die met de draad op één lijn ligt, loodrecht ten opzichte van de zwaartekracht. Als we de Brownse beweging even vergeten, dan wordt de beweging van de bead in de x-richting uitsluitend bepaald door het magnetisch veld van de draad.

Omdat we te maken hebben met superparamagnetische deeltjes volgt de magnetisatie van een bead M , de richting van het uitwendige magnetisch veld ter plaatse van de bead. Dus kunnen we voor de kracht op de bead de volgende uitdrukking opschrijven:

$$F_M = \mu_0 \frac{d}{dx} (H \cdot M) = \mu_0 \chi \frac{d}{dx} |H|^2 = -\mu_0 \chi V \frac{I^2}{2\pi^2 x^3}$$

Hierin is $\mu_0 \approx 4\pi \cdot 10^{-7}$ de magnetische permeabiliteit (het vermogen om een magnetisch veld te geleiden) van vacuum. De massatraagheid van een bolletje is zeer klein, daarom kunnen we de magnetische kracht en de wrijvingskracht direct combineren tot een uitdrukking voor de snelheid in de x-richting:

$$F_M = F_W \Rightarrow v = -\mu_0 \chi V \frac{I^2}{2\pi^2 x^3} \frac{1}{6\pi\eta r}$$

Bereken de snelheid van een bead op $10\mu\text{m}$ van de draad voor de verschillende bead diameters en met de volgende gegevens:

$\eta = 10^{-3}$ Pa s voor water, $\chi = 2.5$ en $I = 25\text{mA}$.

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Bekijk de aantrekkingskracht van een stroomvoerende draad op de beads onder de microscoop.

Magnetische Biosensor

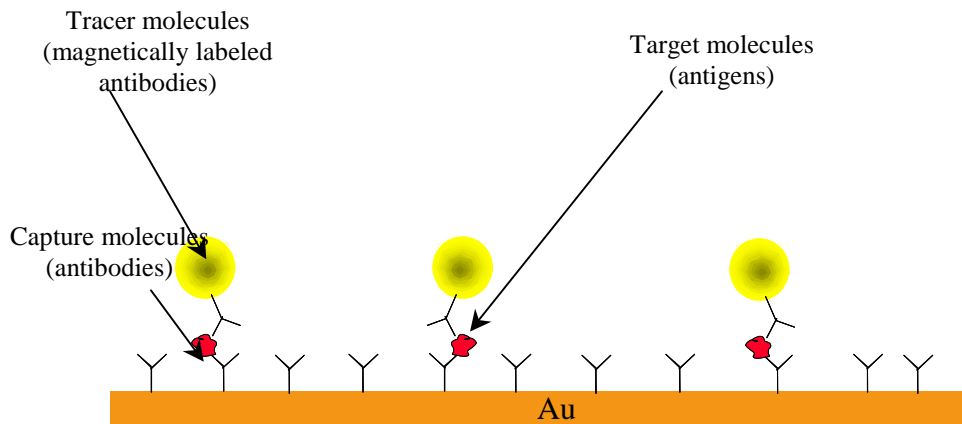
Biologische Detectie

Met onze magnetische biosensor willen we heel lage concentraties van biologische stoffen meten. Het principe van deze biosensor is gebaseerd op de detectie van superparamagnetische labels ('vlaggetjes').

Waarom is het handig om superparamagnetische deeltjes te gebruiken en geen ferromagnetische deeltjes?

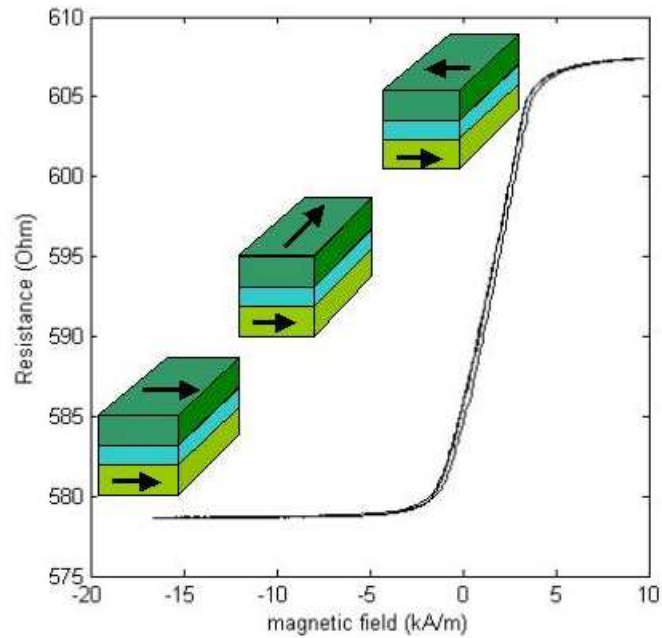
.....
.....
.....
.....
.....

Om deze labels op het oppervlak te krijgen, gebruiken we een sandwich assay, zoals hieronder weergegeven. In zo'n structuur is je te detecteren molecuul ge'sandwiched' tussen 2 antilichamen. Het eerste antilichaam staat op je sensor oppervlak (het vang-antilichaam), en aan het tweede antilichaam hangt je magnetische label. Het signaal wat gegeven wordt door de magnetische labels is hiermee recht evenredig met de concentratie van het te detecteren molecuul.



Magnetische Sensoren

Om de hoeveelheid magnetische labels te meten, gebruiken we een giant magneto resistant (GMR) element. Het GMR effect is in 1988 ontdekt, en wordt veel gebruikt in computersystemen (de koppen van harddisks) en in de automobielindustrie (sensoren). Het principe van een GMR sensor berust op een verandering van de weerstand in aanwezigheid van een magnetisch veld.



Weerstand van de GMR sensor als functie van de richting van het aangelegde magnetische veld.

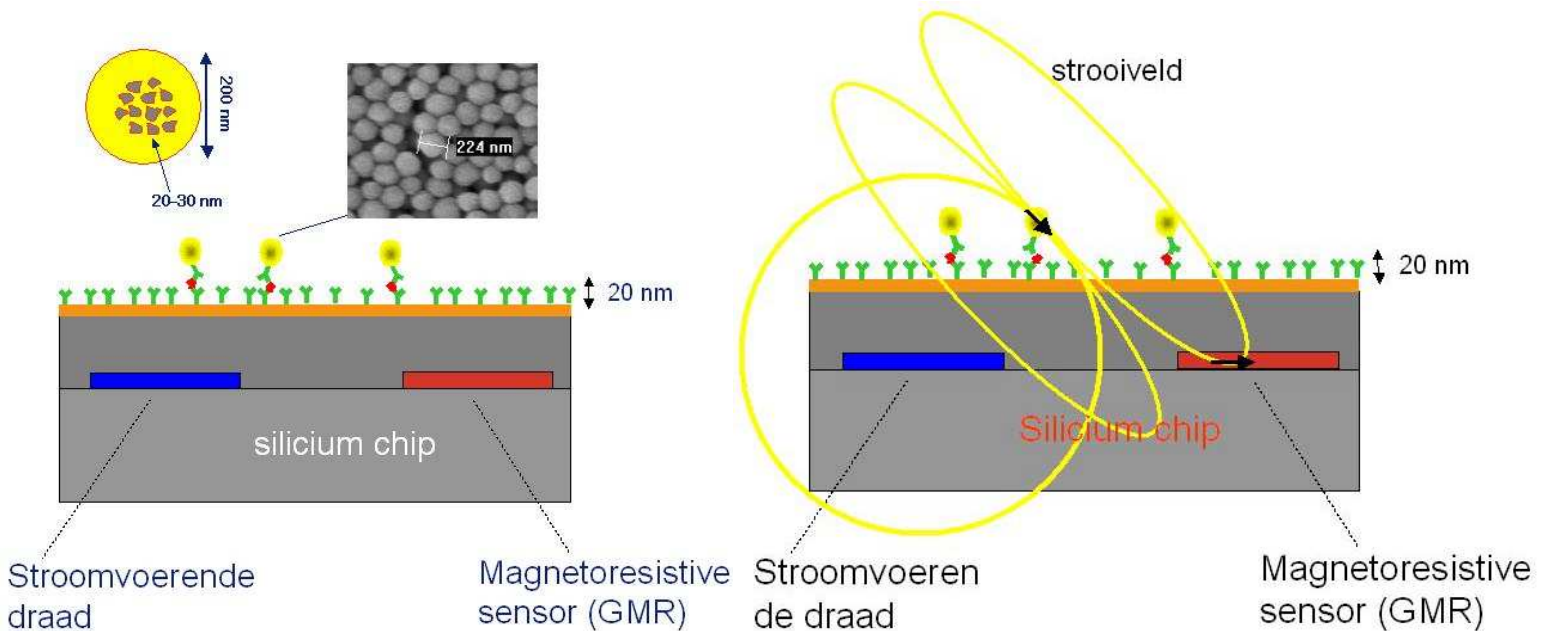
Philips' Magnetische Biosensor

Hieronder staat een schets van een dwarsdoorsnede van onze biosensor. De verandering van de weerstand van de GMR als functie van de aanwezigheid van magnetische deeltjes gaan we nu meten.

Hoe kunnen we de weerstandsverandering van de GMR sensor meten?

.....
.....
.....
.....
.....

Jullie krijgen 3 oplossingen met magnetische deeltjes, A, B, en C. Deze oplossingen gaan we een voor een op het oppervlak van de sensor brengen. Hoe verwacht je dat de weerstand verandert als functie van de deeltjesgrootte? Kun je uit al je observaties nu met zekerheid zeggen wat de bead diameter bij de verschillende oplossingen hoort?



Eigen indruk van de begeleiders

Alle Philips medewerkers waren erg enthousiast. Het was gezellig en de leerlingen waren over het algemeen actief bezig. Leuk maar vermoeiend was het meest gehoorde commentaar. Wat opmerkingen en verbeterpunten:

- Ik vond het een leuke dag! Kids waren erg enthousiast en deden eigenlijk allemaal goed mee. Tijdens het zetmeelproefje is er erg veel gelachen, en bleek het toch wel erg lastig zijn om 1 ml speeksel in korte tijd te verzamelen (iedereen dacht dit wel "even" te doen). Ook de morphine proef was leuk: zo kreeg iedereen een goed idee van het product dat we straks (in het klein) op de markt willen brengen. Verder heb ik ook veel vragen gehad over wat Philips allemaal nog meer doet in de bio-hoek, en een enkeling wist al te vertellen dat hij/zij zelfs graag op de campus zou willen werken!
- De scholieren waren in eerste instantie wat terughoudend, maar ik kreeg de indruk dat ze het op een gegeven moment toch wel interessant vonden. Vooral het tweede groepje stelde veel vragen over het doel van het project, werken bij Philips Research en meer algemeen over Philips en de nieuwe richting die het bedrijf ingeslagen is. Blijkbaar is dat laatste tussen het MSN en de SMS niet onopgemerkt gebleven! Het aantal vragen over de techniek achter het project bleef overigens beperkt.

De voorbereiding heeft niet heel veel tijd gekost omdat het de tweede keer was. Nu we de handout en experimentele opzet nu hebben, is het voor de biosensoren groep goed te doen om ca. 1x per jaar deze bio-workshop te herhalen.



Evaluatie workshop “bio”, dd 30-01-2007 (N=32)

Profiel N&G **50%** N&T **22%** N&G + N&T **28%**

Heb je al bepaald wat je wilt gaan studeren: Ja **56%** Nee **44%**

Zo ja, wat:

- Geneeskunde 9x
- Conservatorium
- Politiekunde
- Biomedische technologie
- Moleculaire levenswetenschappen
- Biomedische wetenschappen of farmacie
- Technische informatica
- Technische natuurkunde
- Gezondheidszorg technologie

Zal je keuze door een activiteit als deze nog (kunnen) veranderen? **WEL 56% / NIET 44%:**

- Ik weet al precies wat ik wil worden 31%
- Zo kun je zien hoe het is om een bepaald beroep echt uit te voeren 9%
- Ik sta nog open voor nieuwe dingen 6%
- Ik zou hierdoor overtuigd kunnen worden 6%
- Alleen ter bevestiging 6%
- Betere keuze tussen beide studies; is onderzoek iets voor mij of niet 6%
- Ik dacht dat het veel saaier zou zijn in een lab, maar het is best interessant en gezellig 3%
- DNA diagnostiek is niets voor mij, ik vond het heel leuk maar niet om als vak te doen 3%
- Ik heb geen interesse om iets technisch/of biologisch te gaan studeren 3%
- Ik heb veel mensen gesproken met ervaring 3%
- Het interesseerde me niet 3%
- Het was heel informatief 3%
- Het heeft mijn kijk op techniek behoorlijk veranderd 3%
- Ik weet nog niet zeker wat ik moet gaan kiezen 3%
- Je hebt zo een betere oriëntatie 3%
- Het is wel interessant, maar het is toch niet iets wat echt bij mij past 3%

Aan welk onderdeel heb je meegedaan:

- Magnetische biosensoren **69%**
- DNA diagnostiek **31%**

Wat had je vooraf van deze dag verwacht:

- Ik had geen idee wat we zouden gaan doen	38%
- Iets interessants	9%
- Ongeveer hetzelfde	9%
- Leuke technische snufjes zien/proefjes uitvoeren	6%
- Het laten zien wat het inhoudt om na je opleiding als onderzoeker te werken	6%
- Ik had geen duidelijke verwachtingen, maar ik verwachtte wel wat te leren	6%
- Mannen in witte jassen	3%
- Leuke zelf-uitvoer practica, rondleiding langs interessante dingen	3%
- Ik had verwacht dat je het onderwerp zelf mocht kiezen en dan had ik gekozen voor DNA diagnostiek	3%
- Ik had verwacht dat we beide activiteiten konden gaan doen of dat je er zelf een mocht kiezen	3%
- Minder practicum, meer mensen	3%
- Dat het veel met biologie te maken zou hebben en dat we een soort wedstrijdje zouden moeten doen tussen (grotere) groepen	3%
- Dat het meer biologie was, maar het was ook veel scheikunde	3%
- Veel biomedische producten	3%

Wat vond je van de activiteit

- Ik vond het leerzaam	31%
- Ik vond het leuk en interessant!	28%
- Wel leuk, alleen 's ochtends veel kijken/luisteren en weinig doen	13%
- Ik had liever de activiteit DNA gedaan	9%
- Leuk, maar iets te veel presentaties	6%
- Ik had liever de andere activiteit gedaan	6%
- Ik vond het saai	3%
- Interessant, maar deel1 (ochtend) vond ik vrij ingewikkeld	3%

Wat zou je graag anders willen zien?

- Ik zou meer zelf willen doen en nadenken, i.p.v. luisteren naar verhalen	4x
- Misschien meer activiteiten, bij sommige onderdelen waren we snel klaar	3x
- De dag moet sneller gaan, het tempo was wat laag	2x
- Meer met het eigen DNA doen	1x
- Ik zou niks veranderen	1x
- Ik had graag meer metingen gezien/gedaan	1x
- Niet werken met formules	1x
- Iets andere proefjes toegespitst op een ander gedeelte van de biosensor	1x
- Iets meer rondleiding en mensen echt aan het werk zien	1x
- Ik zou ook graag iets over DNA diagnostiek willen horen	1x

- Deel 2 van de dag was vrij theoretisch 1x
- De proef met morphine e.d. was wat aan de korte kant 1x
- Sommige dingen werden door verschillende mensen opnieuw verteld, laatste proefjes waren saai, zelf groepjes kiezen 1x
- Meer uitleg op het bord om alles te verduidelijken 1x
- Het is handiger als je zelf het onderwerp kunt kiezen 1x

Is jouw mening over werken in de technische sector veranderd?

- ja, positief **31%**
- ja, negatief
- nee **69%**

Waarom (niet)?

- Ik was al positief 7x
- Het was zoals ik verwacht had 3x
- Ik dacht eerst dat het niet zo leuk zou zijn, maar ik wist niet dat dit soort specialisaties bestonden, dat vond ik wel leuk 3x
- Ik heb gezien dat er toch veel meer positieve kanten aanzitten dan ik vooraf dacht 2x
- Ik had al een bepaalde visie over de technische sector 2x
- Ik heb beter inzicht gekregen wat het inhoudt, dit beviel me wel 2x
- Ik zou graag meer aspecten willen zien 1x
- Het onderdeel techniek/biologie lag in mijn interessegebied 1x
- Dit was een tegenvallende gebeurtenis tegenover vele andere activiteiten op het gebied van techniek welke ik heb meegemaakt 1x
- Ik vind het nog steeds ingewikkeld hoe het allemaal werkt, maar wel interessant 1x
- Het is nog steeds niets voor mij 1x