

Nanobiyoteknoloji İnsanlığa Ne Sunacak?



Bilim dünyası biyolojik sistemleri oluşturan atomların ve moleküllerin bir araya geliş esaslarını, organize olma mekanizmalarını, çeşitli formlar alarak şekillenmelerini ve işlevlerini yerine getirirken uydukları prensipleri anlayabilmek için büyük bir çaba harcıyor. Nano- dünyayı anlayabilmek, elde edilen yeni bilgileri bir yandan modern insanın sorunlarını çözmek için kullanırken diğer yandan ekonomik kazançla dönüştüreceği ürünleri ortaya çıkarabilmek için biyoloji, kimya, fizik, matematik, mühendislik bilimleri ve tıp bilimlerinin el ele vererek ortak çalışmalar yapmasını zorunlu kılan bu yeni bilim dalı ise nanobiyoteknoloji.

Bu yazı AB 7. ÇP tarafından desteklenen Unam_Regpot projesi (No: 203953) çerçevesinde yazılmıştır.

Nanobiyoteknoloji kelimesi iki kavramı içinde barındırıyor: Bunlardan birincisi bir büyüklük tanımı: Nano (10^{-9}), yani milimetrenin milyonda birine karşılık gelen bir büyüklük. İkincisi ise biyoteknoloji kavramı, yani biyoloji ve biyokimya temelli yöntemlerin uygulamalarını araştıran, ortaya koyan, onları ürüne dönüştüren, teknoloji temelli çalışma alanı. İkisinin birleşmesi ile ortaya çıkan nanobiyoteknoloji ise, bir yandan canlı hücrenin milyarlarca yıllık evrimi sırasında şekillenmiş nano-yapıları ve nanomakineleri, yani DNA'yı, RNA'yı, lipidleri, proteinleri, polisakkaritleri, bunların birbirleri ile etkileşimlerini ve hareketlerini araştırırken diğer yandan bu yapıları ve etkileşimleri daha dayanıklı, daha hızlı hareket eden, istendiği zaman planlanmış hedefe varacak materyaller ve yapılar kullanarak taklit edebilmeyi planlıyor. Nanobiyoteknolojinin bir üçüncü ilgi alanı ise moleküler biyoloji araştırmalarında nano seviyesinde bilgi toplayabilecek ve biyolojik sistemlerin nano düzeyde araştırılmasına olanak verecek sistem ve düzeneklerin tasarlanarak ürüne dönüştürülmesi olarak düşünülüyor.

Nanobiyoteknolojide Ufuklar

Moleküler biyoloji ve nanobiyoteknoloji alanındaki çalışmalar biyolojik sistemlerin çalışma prensipleri ile ilgili önemli bulgular ortaya koymuştur. Dolayısıyla nanobiyoteknoloji çalışmaları mikro ve nano-ölçekli, tamamen yeni aletlerin ve cihazların üretimi için bir kapı aralıyor. Böylece mikro ve nano-üretim yöntemleri kullanılarak biyolojik ve biyomedikal cihazların küçültülmesinin ve yeni cihazların üretiminin biyoteknoloji endüstrisine gelecekte yeni bir şekil kazandırması bekleniyor. Nanobiyoteknolojinin hedeflediği araştırma/üretim alanlarının ana başlıklarından bazıları nano-biyomoleküler cihazlar ve analiz yöntemleri, nano-ölçekli hücre biyolojisi ve hücre-yüzey etkileşimleri olarak sıralanıyor.

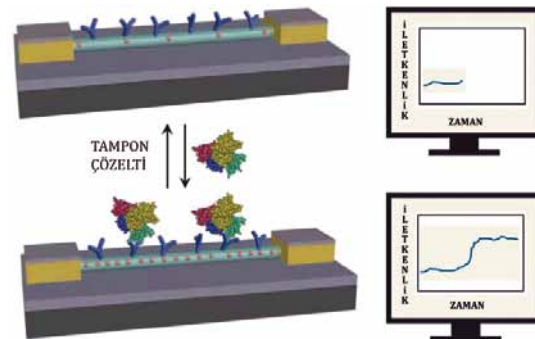
Nano-Biyomoleküler Cihazlar ve Analiz Yöntemleri

Teşhis ve tedaviye yönelik nano-biyomoleküler cihazların ve analiz yöntemlerinin geliştirilmesinin temellerini, biyomedikal kullanıma yönelik algılayıcılarda bulunan optik, elektronik ve kimyasal başlıkların nano-ölçeklere küçültülerek yeni nesil biyoalgılayıcıların ve biyomedikal araçların üretilmesi, nano-akışkanların mekaniği ve biyomolekül-

lerin çeşitli moleküler özellikler taşıyan yüzeylere yayılımları, şekil kazanmaları ve etkileşimleri gibi konular oluşturuyor. Örneğin, nöronların gelişimi ve birbirleri ile işlevsel bağlantılar oluşturmalarını kontrol eden mekanizmaların anlaşılabilmesi veya nanofabrikasyon yöntemleri kullanılarak iki veya üç boyutlu yüzeyler üzerinde sinir hücre ağlarının oluşturulması, nanobiyoteknolojinin yakın gelecekteki hedefleri arasında. Bu çalışmalarla bir yandan sinir hücreleri arası iletişimin moleküler ve işlevsel boyutları araştırılırken, diğer yandan da beyin dokusuna yönelik protez üretiminin önü açılması bekleniyor.

Bu konularla ilgili olarak, özellikle nanotel tabanlı elektronik tespit yöntemlerindeki güncel gelişmeler ve nanotellerin alan-etkili transistörlerde (FET) kapı olarak kullanılabilirliğinin gösterilmesi, çok çeşitli biyolojik ve kimyasal maddeleri gerçek-zamanlı, etiketsiz (üzerinde bağlı bir boya ya da floresan bir işaretleyici bulunmaksızın) hassas ve seçici şekilde tespit edebilme yeteneğimizi köklü bir şekilde değiştirdi. Özellikle silikon nanoteller biotin ve çeşitli antijen proteinlerle kaplanarak işlevselleştirildikleri zaman, bu hassas ve nitelikli tespit işlemleri için kullanılabilirler. Tek bir molekülün dahi algılanabileceği bu işlemlerin mekanizmasının, tespit edilen molekülün üzerindeki elektriksel yükler ve molekül nanotele yapıştığı anda elektriksel yüklerin değişimi sonucu meydana gelen aşırı hassas elektriksel iletkenlik/direnç oynamalarına (modülasyonlarına) bağlı olduğu gösterilmiştir.

Yüzeylerinde değişiklik yapılmış bu aygıtlar, proteinler gibi makromoleküller içeren çözeltilere daldırıldıklarında, proteinin almaçlara bağlanması sonucu, biyomolekülün net yüküne ve yarı-iletkenin tipine (p veya n) bağlı olarak aygıtın iletkenliğinde bir artma ya da azalma meydana gelir (Şekil 1). Bu tespit yönteminde alışılmış optik tabanlı analiz yöntemlerinden farklı olan bu işlemin gerçek-zamanlı olması ve bağlanma aşamasının bilgisayar tarafından anlık olarak gösterilmesidir.



Şekil 1. Antikor almaçlarıyla duyarğa şekilde tasarlanmış nanotel alan-etkili transistörün şematik gösterimi (sağ) Net negatif yüklü bir proteinin p tipi bir nanotele bağlanmasıyla iletkenlikte meydana gelen artış (Patolsky ve ark., "Nanowire-Based Nanoelectronic Devices in the Life Sciences", *Materials Research Society Bulletin*, Cilt 32, 2007.)



Dr. Uygur H. Tazebay lisans derecesini 1993 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyoloji Bölümü'nden aldı. Mikrobiyal fizyoloji ve genetik alanındaki yüksek lisansını Institut de Génétique et Microbiologie, Université Paris-XI'de 1994'te, doktorasını ise 1998'de tamamladı. Yrd. Doç. Dr. Uygur Tazebay halen Bilkent Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde çalışıyor.

Şekil 2.

Birden çok biyolojik maddenin aynı anda analiz edilebilmesi için tasarlanmış bir nanotel dizisinin şematik gösterimi. Çipin büyüklüğü 15 µm x15 µm. (Patolsky ve ark., "Nanowire-Based Nanoelectronic Devices in the Life Sciences", *Materials Research Society Bulletin*, Cilt 32, 2007.)

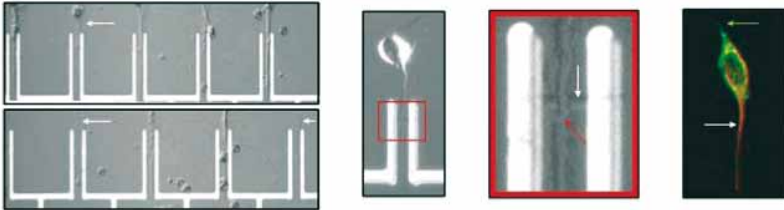


Farklı yüzey almaçları ile değişik özellikler kazandırılmış birden fazla nanotel kullanılarak aynı anda birden fazla gerçek-zamanlı analiz yapılabiliyor. Örneğin proteinler, DNA parçaları, virüsler ve küçük moleküller gibi bir çok biyolojik maddeyi içeren bir çözelti, her birine özgü farklı nanotelin aynı anda kullanılmasıyla analiz edilebiliyor (Şekil 2).

Mikropipet elektrotlar ve mikrofabrikasyon ürünü elektrot dizileri ile yapılan elektrofizyolojik ölçümler, özellikle sinir hücrelerinin ve sinir hücresi ağlarının elektriksel davranışlarının anlaşılmasında önemli rol oynuyor. Mikropipet elektrotlar in vitro ve in vivo koşullarda, görece iyi çözünürlüklerde hücre-içi ve hücre-dışı voltaj potansiyellerini üretebiliyor ve kaydedebiliyorlar; fakat bu aygıtlar sinir hücresi etkinliğinin tek bir akson ya da dendrit seviyesinde çalışılabilmesine olanak verecek kadar küçük ve duyarlı değil. Nanotellerle aksonlar veya dendritler arasındaki bağlantı noktalarının sadece 20 nm uzunlukta olması nedeniyle, tekil nanotel aygıtları, sinir hücreleriyle arayüz oluşturma bakımından ilgi çekici. Bu durum, nanotelin sinir hücrelerinin uzantılarının çalışılmasına izin verecek derecede bölgesel olmasına mümkün kılıyor.

Şekil 3. (sol ve orta)

Silikon nanotel dizileri üzerinde, yönlendirilmiş olarak büyütülen fare beyninden elde edilmiş sinir hücrelerinin optik mikroskop görüntüleri. Kırmızı çerçeve içerisinde bulunan kırmızı ok aksonu, beyaz ok ise FET içinde kapı görevi gören nanotel gösteriyor. (en sağ) Kırmızı ve yeşil iki floresan boya ile boyanmış bir adet korteks sinir hücresinin konfokal mikroskop görüntüsü. Kırmızı kısım hücre gövdesi ve dendritler. FET içerisindeki kaynak ve savak uçlarının -kırmızı çerçeve içerisindeki iki beyaz yapı- arasındaki boşluk 5 µm'dir. (Patolsky ve ark., "Nanowire-Based Nanoelectronic Devices in the Life Sciences", *Materials Research Society Bulletin*, Cilt 32, Şubat 2007.)



Nanotel/sinir hücresi aygıtlarını hazırlamak için gereken strateji, yönlendirilmiş p ve/veya n tipi silikon nanotel demetlerinin ve FET aygıt dizileriyle gereken arabağlantının oluşturulmasını, tutunma (adezyon) ve büyüme faktörlerinin sinir hücrelerinin büyümesini aygıt elemanlarına doğru yönlendirilmesini ve sinir hücresinin büyümesi için gereken standart koşulların sağlanmasını içeriyor. Ayrıca bu yaklaşım FET dizilerinin, nanotel sayılarının ve yönelimlerinin değiştirilebilmesine izin verecek şekilde esnek.

Bir adet sinir hücresi bir adet nanotele karşılık gelecek şekilde hazırlanan bir aygıtın optik mikroskop görüntüsünde, hücre gövdesinin uzakta konumlandığı ve akson karşısındaki nanotele doğru yönlendiği gözlenmiştir. Ayrıca özel boyalarla boyanmış sinir hücresinin yüksek çözünürlüklü (konfokal) mikroskop görüntüsü de elde edilmiştir. Aygıtın temas bölgesi 0,01-0,02 µm² civarındadır ve bu temas alanı, mikroelektrotlarından yüzlerce kat küçüktür.

Nanotel ile akson arasındaki gerçek sinir hücreleri arasındaki bağlantı noktalarının benzer ölçekte (20 nanometre) olması, bir sinir hücresi üzerinden daha yüksek çözünürlüklü sinyaller alma ve tek bir sinir hücresinin ve hatta tek bir aksonun ya da dendritin farklı noktalarından aynı anda ölçüm alabilme avantajlarını sunuyor. Bu yeni yaklaşım, hem sinir hücresi ağlarındaki hücre etkileşimlerinin araştırılmasına olanak sağlayabilir hem de sinir sistemi protezlerinin geliştirilmesinde kullanılacak arayüzlerin tasarlanmasında kullanılabilir.

Nano-ölçekli hücre biyolojisi

İleri fizik araştırmalarının geliştirdiği alet ve cihazlar kullanılarak canlı hücreleri nanometre düzeyinde gözlemlemek ve ölçümler yapmak mümkün oluyor. Bunlara, ayrıca her geçen gün nano ve mikro-ölçekte ölçüm yapabilen yeni aletler ve uygulamalar ekleniyor. Dolayısı ile örneğin birçok proteini kapsayan analizlerin yanı sıra hücre işlevlerini, ilaç etkilerini eş zamanlı incelemek ve ilaç adaylarının canlı hücre işlevlerine etkilerini görüntülemek artık yapılabiliyor sınırları içerisinde değerlendiriliyor. Bu ve benzeri çalışmalarda nano-parçacıklar, nano-üretim sonucu elde edilmiş aletler ve moleküler tasarım bilgileri kullanılıyor. Bunun da ötesinde, hücre biyolojisi ileri fizik ürünü bu mikroskoplar ve ölçüm cihazları ile araştırılabilir ve örneğin atomik kuvvet mikroskobu kullanılarak DNA üzerindeki fiziksel değişiklikler nanometre çözünürlüğünde gözlenebiliyor.

Nanoparçacıklarla yapılan çalışmalara bakıldığında zaman, iki farklı yaklaşım görülüyor. Birinde, aktif moleküller nanoparçacıkların içine konuluyor ve seçilmiş hedeflere yönlendirilmeye çalışılıyor. Kalp hastalıklarını (Arayne ve ark., 2007; Marcato

ve Duran, 2008), gen tedavisini (Nazarov ve ark., 2009) veya tümörlü dokuları hedef alan bu tür çalışmalara literatürde rastlamak mümkün (Jain, 2007). Bunlardan başka, bitki hücrelerine yabancı DNA aktarımında karbon nanotüplerin kullanımını öngören çalışmalar da var (Galbraith, 2007). Nanoparçacıkların kullanıldığı ikinci tip yaklaşımda ise işlevsel moleküllerin nanoparçacıklara eklenerek, teşhise yönelik görüntüleme kalitesinin artırılması veya parçacıkların termal veya kimyasal özelliklerinden yararlanılarak tedavi kapasitesinin artırılması hedefleniyor (Jin, 2008; Gao ve ark., 2009).

Hücre-yüzey etkileşimleri

Tek bir hücrenin büyüklüğü mikrometre ölçeğinde olsa da, hücrenin çevresiyle etkileşime girmek için kullandığı moleküler altyapısı ve bu çevrenin elemanları nanometrik yapılardır. Bu durum, hücreleri tek tek incelemek, onlar üzerinde bütünlüklerini bozmayacak müdahalelerde bulunabilmek ve tıbbi/biyolojik çıktılarını en üst düzeyde hassas teknolojik gelişme seviyesine ulaşmak için yapılacak bilimsel çalışmaların da nanometrik ölçekte olmasını gerektiriyor.

Bu öngörüğü temel olarak yapılacak çalışmalar çoğunlukla disiplinlerarası işbirliği gerektiriyor. Bu disiplinlerarası yaklaşıma örnek olabilecek çalışmalardan ilki, hücre-yüzey etkileşimlerini ve bu etkileşimlerde rol oynayan fiziksel elemanlarda nanometrik ölçekte değişiklik yapılmasını temel alıyor. Hücre-yüzey etkileşimlerinin iyi anlaşılmasının ve yüzeylerin hassas şekilde değiştirilebilmesinin en önemli tıbbi getirisi, daha işlevsel ve uzun ömürlü biyomalzemeler yapılabilmesine olanak sağlamasıdır.

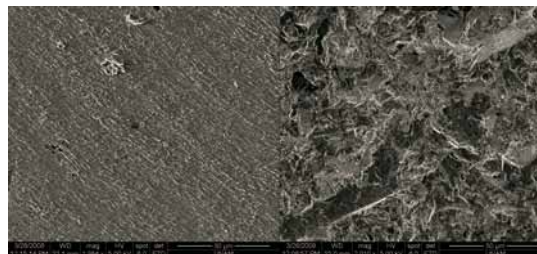
Bu biyomalzemelerden sıklıkla kullanılan ve özellikle sert doku (kemik ve diş) cerrahilerinde yararlanılan biri titanyum metalinin (Ti6Al4V) alaşımıdır. Bu alaşım özellikle diş ve kemik bozukluklarının ve yaralanmalarının düzeltilmesinde doku implantı olarak kullanılıyor. Doku implantlarının, vücuda yerleştirildikleri bölgede işlevselliğini belirleyen en önemli etmen, implantın dokuyla doğrudan etkileşimde olduğu yer yani implantın yüzeyidir. Bu yüzey ile doku arasında gerçekleşen, implantın vücut tarafından kabul edilmesini ve dokuya uyum sağlamasını kapsayan sürece *integrasyon* süreci adı veriliyor; kemik dokular söz konusu olduğunda bu süreç *osseointegrasyon* süreci adını alıyor ve implantların tasarlanması ve geliştirilmesinde göz önüne alınan en önemli etmen olduğu biliniyor.

Biyomalzemenin vücuda iyi uyum sağlayabilmesinin, yani *osseointegrasyonda* başarılı bir sonuç alınabilmesinin önemli koşullarından birinin, özellikle kullanılacak bu malzemenin titanyum gibi sert malzemeler olduğu durumlarda, malzemenin yüzey pürüzlülüğü olduğu 1970'li yıllardan bu yana bilinen bir olgudur. Bu durumu temel alarak geliştirilen implantlardan başarılı *in vivo* sonuçlar elde edilmiş ve hatta bu amaçla endüstriyel sektörler oluşmuştur.

Günümüzde kemik implantı pürüzlendirmesi ticari olarak bir kaç şekilde yapılabilir; bunların önemli örneklerinden kumlamada malzeme yüzeyine yüksek hızla küçük kum taneleri püskürtülüyor. Asitle aşındırmada ise yüzey, kuvvetli asitlere temas ettiriliyor (Şekil 4).

Bu yöntemlerin en büyük sorunu, oluşturdukları etkilerin çok kontrolsüz olması ve hücrelerin temasta bulunacağı, sözü edilen nanometrik yapıların oluşturulması için kullanılamamalarıdır. Doku *integrasyonu* açısından önemi son zamanlarda fark edilen ve biyolojisi aydınlatılmaya çalışılan bir unsur, *osseointegrasyonun* rasgele olmayan ve belirli özellikler ve desenler taşıyan yüzeylerde, en az rasgele pürüzlendirilmiş yüzeylerdeki kadar, belki de onlardan daha başarılı bir şekilde gerçekleştiğidir.

Bu amaçla kullanılacak kısıtlı yöntemlerden biri ultra-kısa atımlı lazerlerle yüzey değişikliğidir. Bu lazerlerin en önemli özelliği, ürettikleri fotonları çok kısa zaman dilimlerine sıkıştırarak foton yoğunluğu çok yüksek atımlar halinde ve kontrollü bir şekilde gönderebiliyor olmalarıdır. Bilkent Üniversitesi'nde üretilen ve kullanılan lazerler, ürettikleri kısa zamanlı atımlara göre, "femtosaniye" ve lazerin işleyiş mekanizmasındaki ana ortam bir optik fiber olduğu için de "fiber lazer" yani bir femtosaniye fiber lazer olarak isimlendirilmektedir. 1 femtosaniye 1 saniyenin milyar kekre milyonda biri, 1 nanosaniyenin ise milyonda biridir. Femtosaniye lazerlerle bu kadar kısa bir zaman dilimine sıkıştırılmış çok sayıda foton üreterek ve bu fotonları çok güçlü mikroskop objektifleriyle tek bir noktaya odaklayarak o odak noktasında çok yüksek foton yoğunluğuna ulaşılabilir.

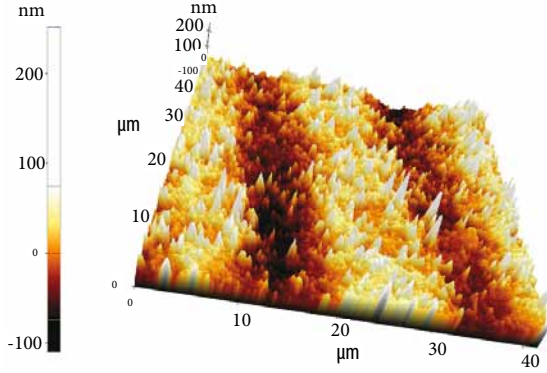


Mutlu Erdoğan 2002'de Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde lisans eğitimi başladı. 2007 yılında aynı bölümden mezun oldu. Lisans eğitimi sırasında "Caenorhabditis elegans'ta Öğrenme ve Bellek" konulu projesi için TÜBİTAK-BİDEB'den destek aldı. Aynı dönemde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Birimi'nde "Uzaysal İhmalde Dopaminerjik Asimetrisinin Rolü" konulu projede yer aldı. 2007 yılında Bilkent Üniversitesi UNAM-Malzeme Bilimi ve Nanoteknoloji Enstitüsü'nde doktora programına başladı. Halen aynı bölümde Uygur H. Tazebay ve F. Ömer İlday'la birlikte femtosaniye fiber lazerlerle nanocerrahi ve hücre dinamikleri alanındaki doktora çalışmasına devam ediyor.

Şekil 4. Asitle aşındırma yöntemiyle elde edilen (solda) ve kumlama yöntemiyle elde edilen (sağda) yüzeylerin taramalı elektron mikroskopu görüntüleri (Mutlu Erdoğan arşivi)

mesi mümkün olmuştur. Bu fotonlar o kadar küçük bir noktaya o kadar hassas bir şekilde odaklanmışlardır ki, o noktada meydana getirdikleri tahribat ancak nanometre seviyesindedir ve güç o kadar yüksektir ki sert bir metal olan medikal titanyum bile işlenebilmektedir. Yine Bilkent Üniversitesi bünyesinde yapılan örneklerden biri Şekil 5'te görülmektedir.

Şekil 5.
Femtosaaniye fiber lazerle işlenmiş titanyum yüzeyinin atomik kuvvet mikroskobu görüntüsü. Siyah bölgeler ve beyaz bölgeler lazerin üzerinden geçtiği ve geçmediği bölgeleri göstermektedir; bu iki bölge arasındaki yükseklik farkı 100 nanometre kadardır (Tazebay ve İlday gruplarının ortak sonuçları).



Aynı lazerlerin kullanılmasıyla yapılan ve ilk sonuçları yakın bir zamanda elde edilen bir diğer çalışma, benzer bir yöntem kullanılarak hücrelerin değişikliğe uğratılmasıdır. Sözü edilen mikroskop objektiflerinden çok daha güçlü objektifler kullanılarak, fotonlar daha küçük hacimlere odaklanabiliyor ve hücreler üzerinde hiçbir yan etki bırakmayan ve yaşamsal bütünlüklerini hiçbir şekilde etkilemeyen değişiklikler yapılabilir. Örneğin tek bir hücre içindeki tek bir organel, bir adet mitokondri yok edilmiş, ilerleyen günlerde izlenen hücrenin yaşamsal bütünlüğünün devam ettiği tespit edilmiştir (Şekil 5). Yok edilen hacim birkaç mikrometreküp yani birkaç femtolitredir.

Nanoteknolojideki gelişmelerin moleküler biyoloji ve genetik alanlarında bilimsel araştırmalara yaptığı önemli katkıların sonunda, nanobiyoteknoloji yeni bir bilimsel disiplin olarak ortaya çıkmıştır.

İnsanlığın özellikle sağlık, beslenme, su kaynaklarına ulaşılabilirlik, enerji ve sürdürülebilir gelişim konularında hâlâ önemli sıkıntıları var. Bu sıkıntılardan özellikle su kaynakları, beslenme ve enerji kısıtlılıkları ile ilgili olanların gelecek kuşaklara daha da katlanarak aktarılması tehlikesinin olduğu öngörülmüyor. Bu nedenle moleküler bilimlerin kuvvetli bir ayağını oluşturan nanobiyoteknolojinin bu sorunlara getirilecek çözümlerin kalıcı bir parçası olacağı düşünülüyor. Nanobiyoteknolojinin özellikle sağlık alanında teşhis ve tedaviye yönelik çarpıcı ve yeni uygulamalar (yapay organların geliştirilmesi, biyolojik işlevleri olan ve uyumlu yeni protezlerin üretilmesi, nano-parçacıklar kullanılarak etkili teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, lazer kullanımı ile neşter etkilerinin geliştirilmesi v.b. gibi) ve beslenme, su artıtımı ve su kaynaklarının yenilenmesiyle ilgili bilimsel araştırmaların hızla ürüne dönüşmesi noktalarında insanlığa önemli katkılarda bulunması bekleniyor. Nanobiyoteknoloji insan hayatını somut bir şekilde iyileştirerek, bugün yaşadığımız temel sorunlara çözüm önerileri sunacak.

Kaynaklar

- Arayne, M. S., Sultana, N., ve Qureschi, F., "Nanoparticles in delivery of cardiovascular drugs", *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, Cilt 20, s. 340-348, 2007.
- Cheng, M. M.-C., Cuda, G., Bunimovich, Y. L., Gaspari, M., Heath, J. R., Hill, H. D., Mirkin, C. A., Nijdam, A. J., Terracciano, R., Thundat, T. ve Ferrari, M., "Nanotechnologies for biomolecular detection and medical diagnostics" *Current Opinion in Chemical Biology*, Cilt 10, s. 11-19, 2006.
- Galbraith, D. W., "Nanobiotechnology: silica breaks through in plants", *Nature Nanotechnology*, Cilt 2, s. 272-273, 2007.
- Gao, J., Gu, H., ve Xu, B., "Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications", *Accounts of Chemical Research* Cilt 42, s. 1097-1107, 2009.
- Jain, K., "Use of nanoparticles for drug delivery in glioblastoma multiforme", *Expert Review of Neurotherapeutics*, Cilt 7, s. 363-372, 2007.
- Jin, R., "Super robust nanoparticles for biology and biomedicine", *Angewandte Chemie International Edition*, Cilt 47, s. 6750-6753, 2008.
- Marcato, P. D., ve Duran, N., "New aspects of nanopharmaceutical delivery systems", *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, Cilt 8, s. 2216-2229, 2008.
- Nazarov, G. V., Galan, S. E., Nazarova, E. V., Karishenko, N. N., Muradov, M. M., ve Stepanov, V. A., "Drug synthesis methods and manufacturing technology: nanosized forms of drugs", *Pharmaceutical Chemistry Journal* Cilt 43, s. 163-170, 2009.
- Park, J. B., "Biomaterials", *The Biomedical Engineering Handbook*, İkinci Basım, Joseph D. Bronzino (ed.), BocaRaton: CRC Press LLC, 2000.
- Patolsky F., Timko, B. P., Zheng, G., ve Lieber, C. M., "Nanowire-Based Nanoelectronic Devices in the Life Sciences", *Materials Research Society Bulletin*, Cilt 32, s. 142-149, 2007.

Şekil 6.
Tek bir hücrenin içerisinde floresan boyayla işaretlenmiş mitokondriler (solda). İşaretlenmiş bu mitokondrilerden bir tanesi -kesik çizgili kırmızı çember içerisinde- fiber lazerden gönderilen femtosaaniye atımlarla yok edilmiştir (sağda). (Tazebay ve İlday gruplarının ortak çalışması)

