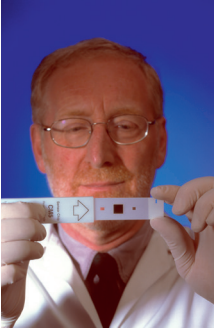


Biyosensörler

Doğadaki tüm canlılar yaşamlarını devam ettirebilmek için çevrelerindeki değişimleri hızla algılayıp bunlara uyum sağlamak zorundadır. Canlıların etraflarında ya da kendi içlerinde meydana gelen değişimleri algılama gücü, bilim insanlarının ilgisini çeken ve onlara ilham veren önemli bir unsur olmuştur.



Bazı tek hücreli organizmaların dış ortam koşullarını algılayıp kendilerini değiştirmesi, vücudun kan biyokimyasındaki en ufak değişikliği algılayıp hızla cevap vermesi biyolojik algılayıcılar konusuna ilgiyi artırmıştır. Örneğin yemek sonrasında kan şekerindeki yükselme çeşitli hücresel algılayıcılar tarafından tespit edilerek pankreastan insülin salgılanması sağlanır. Köpekbalıklarının kendilerinden çok uzaktaki az miktarda kanı dahi algılaması, sürüngenlerin çevrelerindeki en ufak sıcaklık değişimini fark etmesi biyolojik algılama mekanizmalarına örnek gösterilebilir. Bu ve benzeri gözlemler, yani canlıların çevreyi hızla algılama ve uyum sağlama mekanizmaları, bazı özel algılayıcı cihazlar geliştirilmesi ve kullanımı için model oluşturdu. Canlıların çevreyi algılamasını sağlayan görme, işitme, koklama, tat alma ve dokunma duyuları ya da vücutlarının içinde işlev gören moleküller düzeydeki başka algılama mekanizmaları gelişmiş örnekler olarak kabul ediliyor ve algılayıcı cihazların geliştirilmesine örnek teşkil ediyor. Biyosensörler de işte bu tür cihazlardan biri. İnsan vücudunda meydana gelen kimyasal tepkimelerde ya da bazı hastalıklarda açığa çıkan hedef molekülleri tespit etmek için kullanılan algılayıcı küçük cihazlara biyosensör deniyor. Biyosensörler iki kısımdan oluşuyor. Bunlardan ilki tespit edilmesi hedeflenen molekülle etkileşime girerek o molekülü tanıyan ve biyobileşen (biyoreseptör) olarak da adlandırılan bölüm. Dönüştürücü denilen ikinci bölümse, hedef molekül biyobileşenle tepkimeye girdiğinde meydana çıkan kimyasal ve fiziksel sinyalleri ölçülebilir bir sayısal değere çeviriyor. Diğer bir deyişle biyosensörler, tespit edilmek istenen molekülle etkileşime giren özel bir biyolojik ajandan ve bu etkileşim sonucunda ortaya çıkan sinyalleri anlayabileceğimiz şekle dönüştüren bir ölçüm sisteminden oluşuyor. İlk biyosensör 1962'de geliştirilen ve kandaki oksijen miktarını belirlemeyi sağlayan bir cihazdı.

Bu algılayıcı cihazı biraz daha geliştiren bilim insanları, glukoz oksidaz adlı bir enzim kullanarak kandaki şeker miktarını saptamayı da başardı. Biyosensörlerin önemli bir kısmı olan biyobileşenler, ortamda aranan yani analiz edilen maddeyle etkileşime giren, hayli duyarlı biyolojik moleküllerdir. Biyobileşen olarak kullanılacak molekülün en önemli özelliği, sadece tespit edilmek istenen moleküle karşı duyarlı olması ve o molekülü hemen tanıyıp tepki vermesidir. Bu nedenle biyobileşen olarak sıklıkla antikor ya da enzim yapısındaki protein molekülleri kullanılır. Bazı hücreler ve mikroorganizmalar da sık kullanılan biyobileşenlerdir. Enzimler kimyasal tepkimelerde aracılık eden, onları hızlandıran proteinlerdir. Aracılık ettikleri kimyasal tepkimelerde proton, elektron, ışık ve ısı gibi ölçülebilir ürünler oluşturdukları için hayli sık kullanılırlar. Vücudun bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan, yabancı olarak algıladığı molekülle re bağlanan ve antikor olarak adlandırılan proteinler de biyobileşen olarak kullanılır. Antikorlar, yapılarına göre belirli bir molekülü tanıyıp ona doğrudan bağlanırlar. Antikoron yapısı değiştirilerek başka bir moleküle bağlanması da sağlanabilir. Antikor yapısındaki biyobileşenler kullanılarak ortamda çok az miktarda bulunan virüsler ve bakteriler tespit edilebilir. Örneğin AIDS hastalığına yol açan HIV virüsü, hepatit (mikrobik sarılık) hastalığına yol açan HBV ve HBC virüsleri bu yolla saptanabilir. Kızamığa, tifoya ve tüberküloza yol açan bakteriler de biyobileşen olarak antikor kullanan biyosensörler sayesinde tespit edilir.

DNA ve RNA'nın yapı taşı olan nükleik asit molekülleri de hayli hassas biyobileşenlerdir. Her hücrenin kendine has bir genetik yapısı olduğundan nükleik asit dizilimleri de kendilerine hastır. Aptamer adı verilen kısa nükleik asit dizileri belirli bir bakterinin ya da virüsün tespitinde kullanılıyor. Bu biyobileşenler hedef hücreye ya da moleküle çok kuvvetli bağlanarak hedefin yüksek bir duyarlılıkta tespit edilmesini

ni sağlıyor. Aptamer kullanılarak geliştirilen bir biyosensör sayesinde 5 mililitrelik bir sıvı içindeki tek bir *Salmonella* bakterisini 60 saniyeden kısa sürede tespit etmek mümkün olmuş. Bazı mikroorganizmalar da biyobileşen olarak kullanılıyor. Bunlardan genellikle ortamda bulunan zehirli moleküllerin tespitinde yararlanılıyor.

Biyosensörlerin sağlık, gıda sektörleri, çevre temizliği ve biyolojik savaşa karşı savunma gibi çok çeşitli kullanım alanları var. Sağlık alanında biyosensörler, kandaki şeker, üre gibi moleküllerin ya da ilaç düzeylerinin saptanmasında kullanılıyor. Son yıllarda geliştirilen, vücuda yerleştirilebilecek kadar küçük olan kan şekeri biyosensörleri sayesinde kan şekerini sürekli ve hassas bir şekilde ölçmek mümkün olmuş. İnsülin pompasına sinyal gönderen bu sensör, kan şekerindeki değişimleri algılayarak pompaya sürekli mesaj gönderiyor. Alınan mesaj sonrasında pompa vücudun ihtiyacına göre kana insulin gönderiyor.

Biyosensörler hava ve sudaki zehirli maddelerin tespitinde de hayli yararlı olabiliyor. İnsan sağlığına zararlı moleküller çok düşük yoğunlukta olsalar bile biyosensörler sayesinde algılanabiliyor.

Biyolojik silah olarak kullanılan zehirli gazların, bakteri ya da virüslerin saptanmasında da biyosensörlerin önemli rolü var. Biyosensörler gıdaların içeriğinde yer alan moleküllerin tanımlanmasında da kullanılıyor. Biyosensörlerin bir başka kullanım alanı kanserin erken teşhisi. Bazı kanser türlerinde belirli moleküllerin kandaki düzeyi artıyor. Örneğin erkeklerde hayli sık görülen prostat kanserinde prostat spesifik antijen (PSA) denilen bir molekülün düzeyinde artış görülüyor. Biyosensörler sayesinde PSA düzeyindeki en ufak bir artış dahi çok kısa sürede belirlenebiliyor. Kanser hücrelerinin salgıladığı ve sadece onlara özgü molekülleri bu şekilde tespit eden biyosensörler kanserin erken teşhisinde kullanılıyor.

Son yıllarda biyosensörlerde nanomalzeme kullanımı bu alanda yeni bir çığır açtı. Nanomalzemeler çapı 100 nm'den küçük olan, altın, gümüş ya da karbon gibi elementler içeren malzemeler. Bu malzemelerin kullanımı, biyosensörlerin küçülmesini sağlamakla kalmayıp ölçüm hassasiyetini de önemli ölçüde artırdı.

Kanser Tedavisinde Yeni Gelişme: Monoklonal Antikorlar

Bağışıklık sisteminin, vücuda giren yabancı hücre ve moleküller üzerindeki spesifik proteinlere (antijenlere) karşı salgıladığı protein yapısındaki özel moleküllere antikor denir. Her antikor, bağışıklık siste-

mi hücreleri tarafından belirli bir antijene karşı oluşturulur. Antikorlar hedef moleküle ya da hücreye yapışarak onları etkisiz hale getirir. Vücutta bağışıklık sisteminin B hücreleri tarafından oluşturulan antikorlar, laboratuvar ortamında suni olarak da üretiliyor. Bu amaçla, tek bir B hücresi alınarak kültür ortamında çoğaltılıyor.

Ölümlü olan B hücreleri, özel bir kanser hücresi olan myeloma hücresiyle birleştirilerek ölümsüz hale getiriliyor. Bu sayede sürekli belirli bir grup antikor üreten, sonsuz bir kaynak elde edilmiş oluyor. Sadece belirli bir moleküle bağlanma özelliğine sahip olan bu antikorlara monoklonal antikor deniyor.

Monoklonal antikorlar son yıllarda kanser tedavisinde kullanılmaya başlandı. Kanser hücreleri üzerindeki belirli proteinlere bağlanan antikorlar hücrede bazı tepkimeler başlatıyor. Örneğin lenfoma denilen bir kanser türünün tedavisinde kullanılan anti-CD 20 monoklonal antikor, bağlandığı tümör hücresinde apoptozisi yani hücre intiharını tetikliyor. Bu sayede kanser hücresi kendini yok ediyor. Ek olarak, bağışıklık sisteminin öldürücü mekanizmalarını harekete geçirerek tümör hücresine saldırmasını sağlıyor. Tüm bu tepkimeler kanser hücresinin yok edilmesiyle sonuçlanır. Meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda hücre yüzeyinde belirgin hale gelen 2 moleküle karşı geliştirilen monoklonal antikorlar, süratle bu hücrelere bağlanarak hücrede bir dizi tepkime yaratır. Bu tepkimeler, yeni tümör damarları oluşmasının engellenmesi, kanser hücresinin sinyal algılamasının bozularak çoğalmasının engellenmesi ve kanser hücresinin doğrudan öldürülmesi gibi sonuçlar doğurur. Tümörde yeni damar oluşumunu artıran vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilen monoklonal antikorlar da kalınbağırsak kanserinde kemoterapiye ek olarak kullanıldığında yaşam süresini uzatıyor. Tümör hücrelerinin yüzeylerinde beliren, üremeyi ve saldırganlığı artıran EGFR (*epidermal growth factor receptor*) algılayıcılarına karşı geliştirilen antikorlar, neredeyse son on yıldır kalınbağırsak tümörlerinde ve baş-boyun kanserlerinde kullanılıyor. Genellikle fare hücreleri tarafından üretilen monoklonal antikorlar vücutta bazı alerjik yan etkilere sebep olabiliyor. Ancak son yıllarda EGFR'ye karşı üretilen ve %95 oranında insan antikor yapı taşıyan monoklonal antikorlar yan etkileri büyük ölçüde azalttı.

Kaynaklar

- Putzbach, W., Ronkainen, N. J., "Immobilization Techniques in the Fabrication of Nanomaterial-Based Electrochemical Biosensors: A Review", *Sensors*, Cilt 13, s. 4811-4840, 2013.
- Bulut, Y., "Biyosensörlerin Tanımı ve Biyosensörlerle Genel Bakış", 6th International Advanced Technologies Symposium (IATS'11),

Elazığ, Türkiye, 16-18 Mayıs 2011.

- Seimetz, D., "Novel Monoclonal Antibodies for Cancer Treatment: The Trifunctional Anti-body Catumaxomab (Removab)", *Journal of Cancer*, Cilt 2, s. 309-316, 2011.
- Scott, A. M., Jedd, D., Wolchok, J. D., Old, L. J., "Antibody therapy of cancer", *Nature Reviews*, Cilt 12, s. 278-287, 2012.

