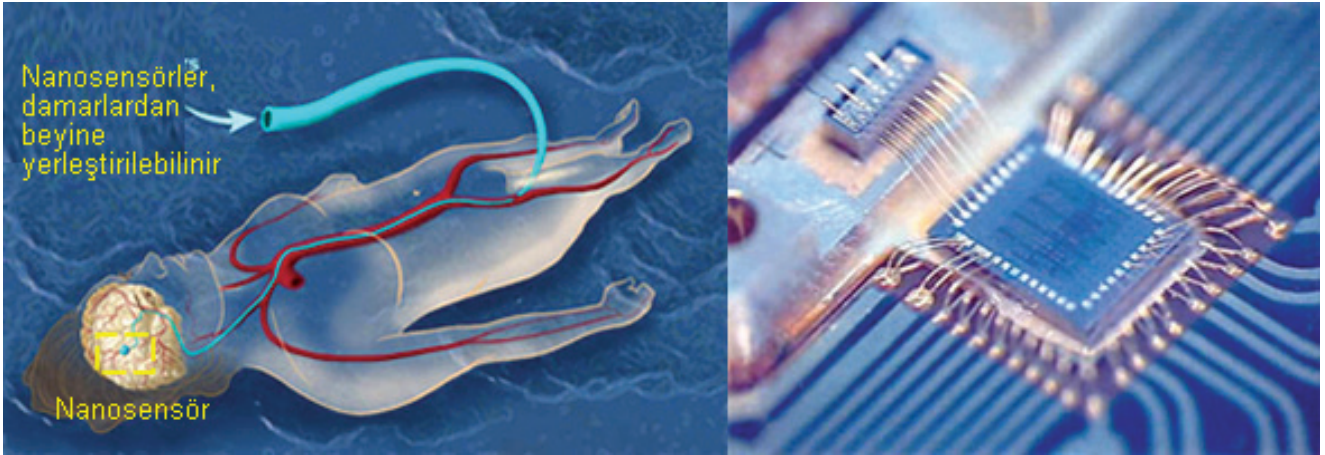


NANOTEKNOLOJİ BİYOLOJİNİN EMRİNDE NANOELEKTRONİK ALGILAYICILAR

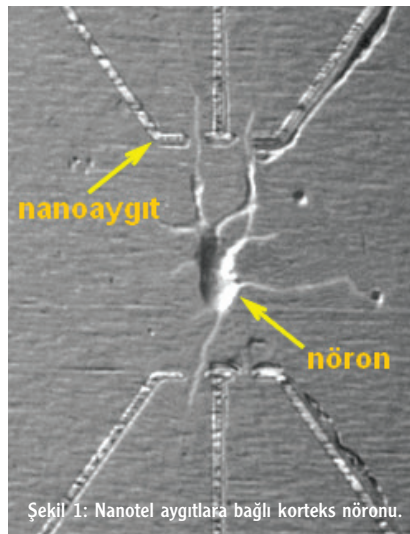


İnsan beyninin, birbirleriyle etkileşimli milyarlarca nöron barındırdığı düşünülürse ne kadar karmaşık ve muazzam bir yapıya sahip olduğu anlaşılır. Beynin fonksiyonun anlaşılabilmesi için nanometre boyutlarına sahip nöronlardaki fiziksel etkileşimleri araştırmamız gerekir; ama nasıl? Öncelikle mekanizmayı anlayabilmek için, nöron boyutlarında aygıtlara gereksinim olduğu açık. Tek bir şarbon mikrobu, kısa süre içerisinde tespit edilip etkisiz hale getirilmezse, insanı öldürebilir; ama nanometre boyutlarındaki mikrop nasıl algılanacak? Beyinde körlüğe sebep olan hasarlı bölgenin belirlenip onarılması devrimsel bir gelişme olacak; ama o kadar küçük nöronu nasıl onarırsınız veya onun yerine insan yapımı bir aygıt yerleştirirsiniz?

Biyolojik Beynin Keşfi ve Onarımı

Canlı memeli nöronlarının aksonları ve dendritleri boyunca iletilen sinir sinyallerini saptamak, güçlendirmek veya zayıflatmak (yani beyin faaliyetlerinin elektro fizyolojik ölçümünü sağlamak) için geliştirilen incecik silisyum nanoteller, nanoteknoloji ve nörobilim arasında yepyeni bir etkileşim alanı oluşturacak.

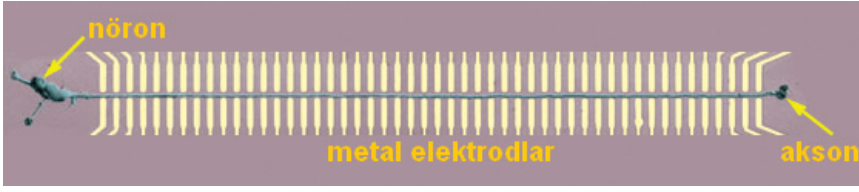
İnsan beyni şaşırtıcı boyutta geniş ve karmaşık bir şebeke. Her biri diğer nöronlarla neredeyse 10,000 bağlantıya sahip olan yaklaşık 100 milyar nö-



Şekil 1: Nanotel aygıtlara bağlı korteks nöronu.

rondan oluşan muazzam bir ağ. Bir nöronlar ağı kendisi ile aynı büyüklüğe sahip elektronik bir ağdan daha üstün işler yapabilir. Biyolojik beyin zaten olağanüstü işlevler yerine getiriyor.

Beyin etkinliklerinin elektro fizyolojik ölçümü, bir tek nöron ve nöron ağlarında sinyal iletiminin anlaşılmasında oldukça önemli (Şekil 1). Yukarıda da belirtildiği üzere, biyolojik beyin muazzam bir ağ olması, elektronik olarak taklit edilmesi durumunda oldukça işlevsel sistemlerin geliştirilmesine olanak tanımakta. Beynin taklit edilerek yeni işlevsel ağların geliştiril-



Şekil 2: Bir nöron aksonu 50 nanotel aygıt dizinine bağlanıp, her bir noktadan sinyal ölçümü yapılabilmektedir.

mesi ve uykusuzluk ve alkolizm gibi birçok rahatsızlığın incelenerek ne tür beyin etkinliklerinin gerçekleştiğinin saptanması için elektro fizyolojik ölçüm yapılır. Elektro fizyolojik ölçüm yapmak için günümüzde var olan ve kullanılan teknolojiler, yeni geliştirilen teknolojiye oranla yetersiz: Hücrelerin içine yerleştirilen mikro pipet elektrotlar zararlı, mikron boyutunda üretilen elektrot dizisiye tek bir akson ya da dentrit seviyesindeki etkinlikleri saptamak için oldukça büyük.

Yukarıda adı geçen tekniklerin aksine, bu küçük nanotel transistörler nöral projeksiyona (Nöral projeksiyonlar, nöron içi iletişimden ve elektriksel sinyal iletiminden sorumlu yapılar.) zarar vermeden, melez sinapslar oluşturmak için onlara hassasca dokunabiliyorlar ve şu anda beyin etkinliğini ölçmek için kullanılan elektronik aygıtlardan binlerce kez daha küçükler.

Nanotelin, bu kadar küçük olmalarından dolayı, nöronlarla temasları uzunluk göz önünde bulundurulduğunda metrenin 20 milyonda birinden daha fazla değil. Bu yapılar kullanılarak bir akson boyunca 50 kadar farklı bölgede elektriksel iletkenlik ölçülebildi ve istenilen şekilde ayarlanabildi (Şekil 2).

Araştırmanın şu an geldiği nokta yalnızca tek bir memeli nöronundaki sinyallerin ölçümünü içermekte. Daha geniş sinir hücresi ağlarındaki sinyalin denetimi için çalışmalar sürüyor. Bu yapıların, elektriksel atımların bir nörondan diğerine taşınmasını sağlamak için sinapslardan geçen nöro taşıyıcıların ve kimyasalların belirlenmesinde de kullanılabilmesi için ayarlanabileceği düşünülüyor.

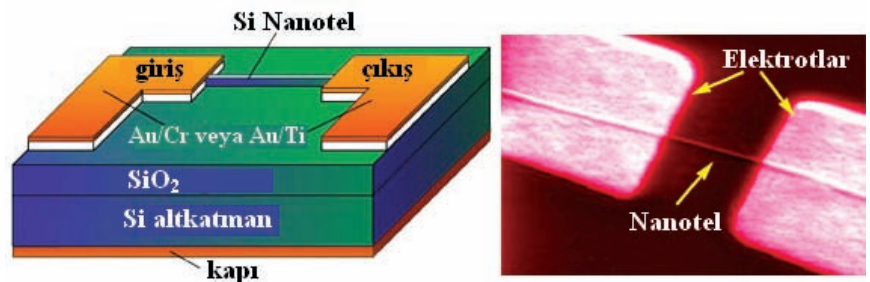
Bu çalışmalar, nöral ağlarda sinyallerin yönlendirilişinin incelemesi adına, nörobilime diğer tekniklerce sağlanamayan yepyeni ve güçlü bir yaklaşım sunuyor. Ayrıca, beyin ve dış nöral prosteti k(yapay nöral vücut yapıları) arasında karmaşık ara yüzler inşa et-

mek için yeni bir model öneriyor. Dahası, eş zamanlı hücre analizler için ilaç keşfinde ve diğer uygulamalarda yararlı olan yeni, etkili ve esnek yaklaşımlar sunuyor ve sayısal nanoelektronikle biyolojik hesap elemanlarını birleştiren melez devreler için olanak sağlıyor.

Biyolojik ve Kimyasal Moleküllerin Belirlenmesi: Nanotel Algılayıcılar

Elektriksel özellikler kullanılarak ve etikete gereksinim olmaksızın biyolojik makro molekülleri belirleyebilen algılayıcılar geliştirilmesi, temel biyolojik araştırmalarda, tıbbi ve biyoterörizm uygulamalarında, görüntüleme oldukça önemli bir yere sahip. Bu algılayıcıların daha da geliştirilmesi ve duyarlılık kazanması, genomik, proteomik(genom tarafından kodlanan proteinlerin tümünü inceleyen genetik branşı) alanlarında ve biyomedikal tanılarda büyük bir etkiye sahip olacak ve birçok hastalık için ilaç keşfi oldukça kolaylaşacak.

Bor katılmış silisyum nanotel bir algılayıcıların geliştirilmesinde oldukça önemli rol oynuyorlar. Şu ana kadar silisyum nanotel kullanılarak oluşturulan algılayıcılar birçok biyolojik molekülü belirleyebiliyor (Şekil 3). Bu algılayıcılar, biyomedikal araştırmalar için kullanılan nanoteknolojinin



Şekil 3: Nanotel transistörün yapısı ve üretilmiş bir nanotransistör sensörün resmi.

ümit verici ürünleri arasında. Bu tip aygıtlar, proteinlerin taşıyıcı tabandan yapışmasını ve genomik araştırmalar için temel olan DNA zincirlerinin belirli bir sıraya dayalı eşleşmesini saptayabilirler. Ayrıca kimyasal türlerin belirlenmesinde de etkililer. Bu aygıtlar oldukça düşük yoğunluğa sahip molekülleri saptayabilecek kadar duyarlılar. Hatta tek bir molekülün bağlanmasını bile belirleyebilirler.

Bu algılayıcılar temel olarak transistör işleme sahip bulunmakta ve çalışma prensipleri temelde kimyasal ve biyolojik moleküllerin transistörün giriş (source) ve çıkış (drain) terminalleri arasındaki iletken kanalın yüzeyine yapışması sonucu kanalda meydana gelen iletkenlik değişimine bağlı olmaktadır. Belirgin bir yapışma sonucu yüzeyde pozitif yüklerin artması, pozitif taşıyıcı yüklere sahip olan nanoteldeki iletkenliği artırırken negatif taşıyıcı yüklere sahip nanotel için tam tersi etki yapar. Nanotel transistörlerde bahsedilen kanal, silisyum nanotelin kendisidir. Telin nano ölçeklerdeki boyutlara sahip olması çok önemli. Çok ince olmalarından ötürü yük taşıyıcılarının birikmesi veya azalması kablonun tüm çapı boyunca gerçekleşir.

Nanotel algılayıcılar, biyolojide çok önemli uygulamalarda kullanılmakta. Örnek olarak, Adenozin trifosfat (ATP), tyrosin kinaz enzimini (Abl) aktif hale getirerek bir çeşit kanserin gelişmesinde var olan bir süreci tetikler. Gleevec isimli bir molekülse ATP ve Abl'nin yapışmasını engelleyici bir özelliğe sahip. Nanotel algılayıcılar Gleevec'i oldukça hassas bir şekilde belirleyebilirler. Bu aygıtlar birçok engelleyici (inhibitör) küçük molekülün tabanlarıyla olan ilişkilerini ayırt eder ve ilaç keşfi için bir teknoloji platformu oluşturur.

Abl/ATP yapışmasını belirleyecek algılayıcılar oluşturmak için Abl prote-



inleri kovalent kimyasal bağlarla bor katılarak pozitif yük taşıyıcıları içerir hale getirilen silisyum nanotellerin yüzeyine tutturulmuş ve bu teller kullanılarak FET (Alan etkisi üzerine çalışan transistör) yapıları oluşturulmuş bulunuyor. ATP negatif yüke sahip olmasından ötürü Abl molekülüne yapıştığı anda kabloda yük taşıyıcılarının birikimine neden olur ve kablonun iletkenliğini artırır. Bu yöntemle 10^{-10} M (100 picomol) kadar düşük derişimindeki ATP nin bağlanması bile saptanabilmekte.

Gleevec, Abl'nin yapışma alanını tıkararak ATP'nin ona yapışmasını engeller. Fakat Gleevec'in elektriksel yükü bulunmamasından ötürü ATP yapışmasını engellemesi aynı zamanda akımı artırıcı etkiyi de engeller. Bu etki kullanılarak Abl ve ATP arasındaki yapışma katsayısı (yapışmanın kuvvetinin bir ölçüsü) ve Gleevec'in buna karşılık gelen engelleme katsayısı ölçülebildi.

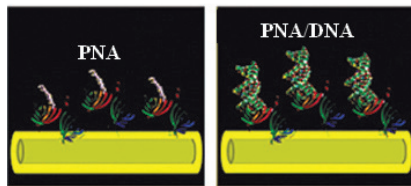
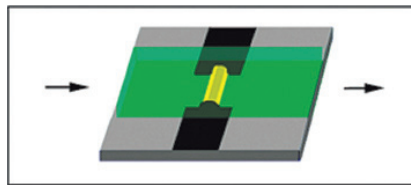
Bu niceliksel bilgi, Gleevec gibi birçok molekül arasından hangisinin daha etkin olduğunu saptamak adına oldukça önemli. Gleevec, benzer kimyasal yapıya sahip olan üç değişik molekülle kıyaslandı ve üçünden de işlevsel olarak daha üstün olduğu görüldü. Mikrosıvı sistemlerle birleştirilerek bu sistem, birçok molekülün eşzamanlı olarak izlenmesini ve daha ileriki zamanlardaki ilaç testleri için etkin adayların belirlenmesini olanaklı kılıyor.

Nanotel nanoalgılayıcılar DNA'nın ve DNA zincirlerinin eşleşmesinde meydana gelen uyumsuzlukların saptanmasını da sağlayabiliyor. Avrupa kökenli insanlar arasında sık görülen, oldukça ölümcül olan ve bir gende meydana gelen bir değişim sonucu ortaya çıkan kistik fibroz isimli bir hastalık vardır (Şekil 4). Hastalığa neden olan bu kötü huylu gen için almaç gö-



Şekil 4: Kistik fibroz hastalığına yakalanmış insanların tırnakları genellikle genişlemeye maruz kalır.

revi yapan peptit nükleik asit (PNA) isimli bir molekül, avidin protein tabakası kullanılarak nanotel üzerine bağlandı ve bu sayede nanoalgılayıcılar üretildi. PNA, belirgin bir DNA zincirine bu zincire karşılık gelen diğer eşlenik zincirden daha kararlı ve sıkı bir şekilde bağlanmasından ötürü tanıyıcı yapı olarak seçildi. Belirli bir PNA kalıbı, kistik fibroz hastalığına karşılık gelen kötü huylu genin tam bir eşleniği oluyor ve bu genin saptanmasında almaç olarak kullanılıyor. DNA'nın PNA ya yapışmasıyla sensördeki nanotelin iletkenliği değişir ve böylece molekül belirlenmiş oluyor. Bu eşzamanlı ve seçici aygıtlarla 10-20 femtomol kadar düşük derişimlerdeki moleküller saptanabilir.



Şekil 5: Silikon nanotelden (sarı) ve mikro akışkan kanaldan (yeşil) oluşan nanosensör şematığı, okların yönü numunenin akış yönünü göstermektedir. PNA alıcısının bağlı olduğu silikon nanotel ve PNA-DNA çiftinin oluşumu.

Bu yöntemi kullanarak birçok hastalığın genetik işaretleyicilerini tescimatamak, üretim hattındaki ilerlemelerle temel biyolojik araştırmalarda ve genetik görüntüleme için kullanılmak üzere oldukça duyarlı ve işlevsel nanotel sensör entegre dizinleri geliştirmek olanaklı hale geliyor.

Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezinde Neler Yapılacak?

Duyurga yapılar olarak nanoyapıların (nanoteller) kullanılmasıyla oluşturulan nanoalgılayıcılar, kimyasal ve biyolojik türleri saptanabilmelerinden ötürü, çevresel görüntüleme (ortamda bulunan belirgin kimyasal maddeleri saptama) ve sağlık için oldukça umut vaat edici aygıtlar. Kanser gibi birçok karmaşık hastalığın teşhisi, nanoalgılayıcılar ve hâlihazırda biyoteknolojide bulunan biyolojik işaretleyicilerin birlikte kullanımıyla olanaklı hale gelmekte. Ancak, var olan mikroelektronik üretim teknikleriyle bütünleşmiş nano yapıların oluşturulması zor olduğundan, bu algılayıcılar henüz ticari olarak üretilmiş değiller. Tamamlayıcı metal-oksit yarıiletken (CMOS) teknolojisi, bu aygıtlar için en elverişli yol olarak görünmektedir. Bilkent Üniversitesi Fizik Bölümünde uzun zamandır teorik çalışmaları devam eden nanotüp ve nanotel tabanlı algılayıcıların, Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi'nde kısa süre içerisinde üretilmesi ve bazı kritik uygulamalarda kullanılması planlanmaktadır.

Özlem Yeşilyurt

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Bayındır

Bilkent Üniversitesi Malzeme Bilimi ve Nanoteknoloji

Bilkent Üniversitesi Fizik Bölümü

Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi

(İletişim: mb@nano.bilkent.edu.tr)

Kaynaklar

1. L. Cui ve meslektaşları, Nanowire Nanosensors for Highly Sensitive and Selective Detection of Biological and Chemical Species, Science, 17 Ağustos 2001.
2. C. M. Lieber ve meslektaşları, Direct Ultrasensitive Electrical Detection of DNA and DNA Sequence Variations Using Nanowire Nanosensors, NanoLetters, Ocak 2004.
3. L. Hood ve ark., Systems Biology and New Technologies Enable Predictive and Preventative Medicine, Science, 22 Ekim 2004.
4. C. M. Lieber ve meslektaşları, Label-free Detection of Small-Molecule-Protein Interactions by Using Nanowire Nanosensors, PNAS, 1 Mart 2005.
5. N. G. Portney ve M. Ozkan, Nano-oncology: Drug Delivery, Imaging, and Sensing, Analytical and Bioanalytical Chemistry, Şubat 2006.
6. F. Patolsky ve meslektaşları, Detection, Simulation, and Inhibition of Neuronal Signals with High-Density Nanowire Transistor Arrays, Science, 25 Ağustos 2006.