

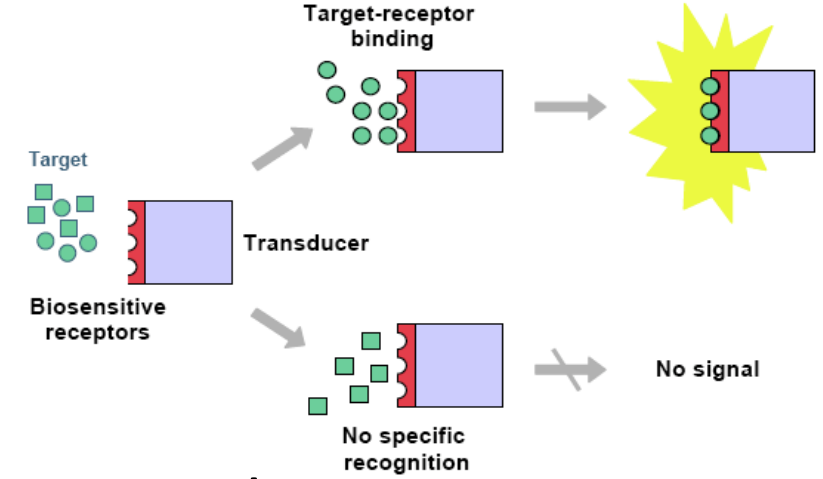
Nanobiyosensörler

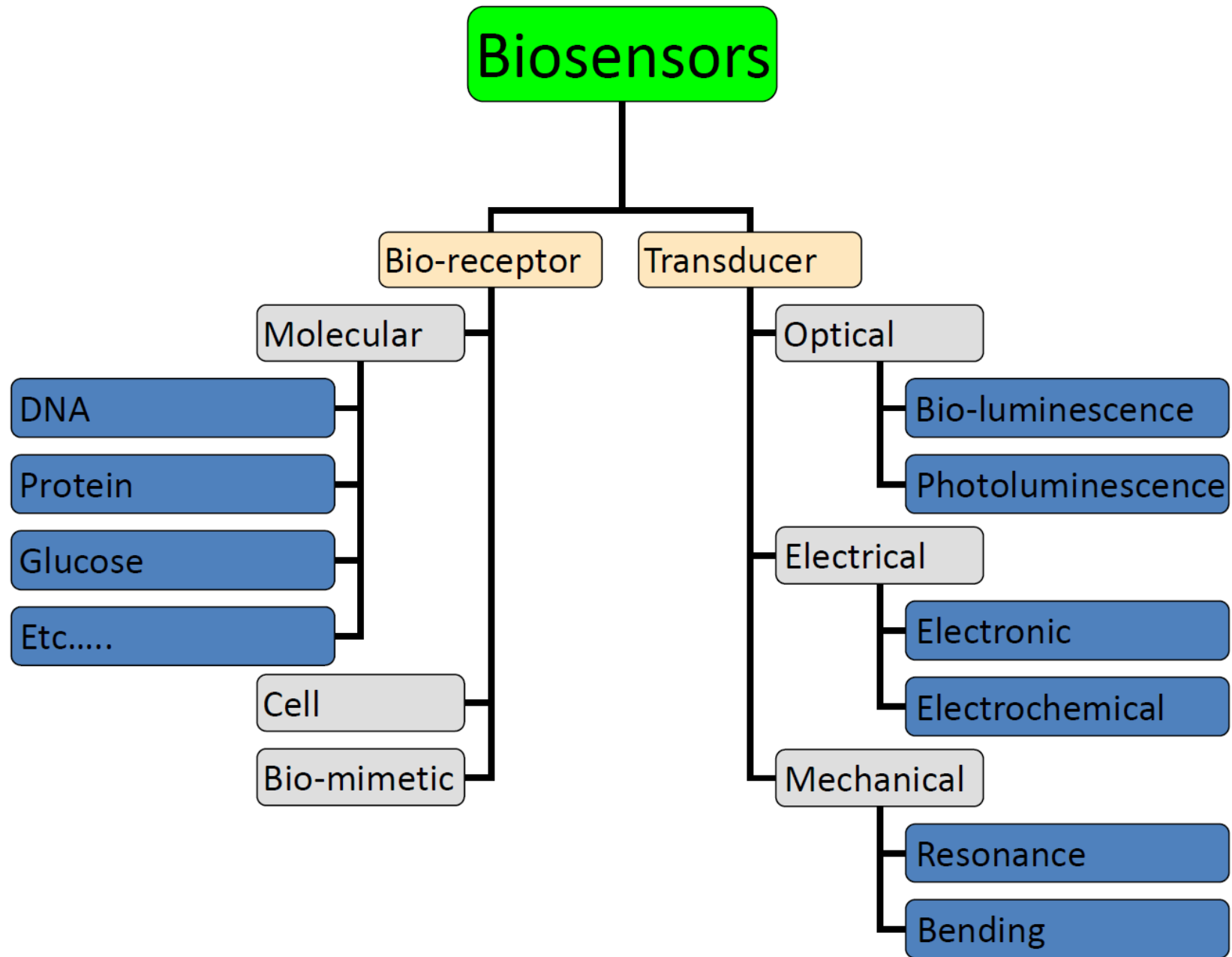
Dr. Öğr. Üyesi Ş. Gökhan ELÇİ

Nanobiyosensör oluřturma kořulları

- Biyosensörde yer alan elementler düşünöldüğünde,
 - Biyoalgılayıcı
 - Analit
 - Dönüřtörücü ve dedektör

kısımları içerisinde nanobiyosensör oluşturmak için biyoalgılayıcı kısım analite cevap vericek olan malzemelerin nano boyutta olan antikor, DNA, protein, enzim gibi biyolojik yapılardan oluşması veya organik moleküller vasıtası ile spesifik/seçici gruplar içermesi gerekmektedir.





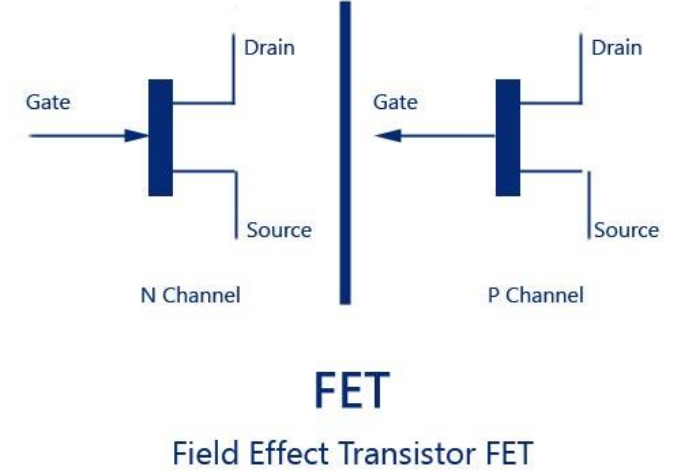
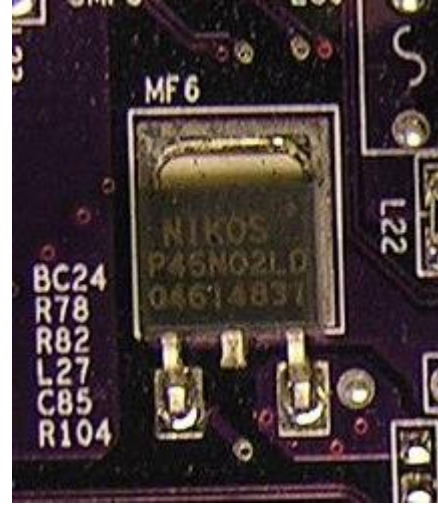
Elektrokimyasal Algılama

- Nano-biyo arayüzünde biyolojik sinyal nasıl bir şekilde elektriksel sinyale dönüştürülür?
- Elektrokimyasal
 - Redoks tepkimeleri (İndirgenme-Yükseltgenme Tepkimeleri)
- Electrical
 - Alan etkili transistörler (FET)
- (Nanowires; İletken Elektro-aktif polimerler)

Elektriksel Sensörler

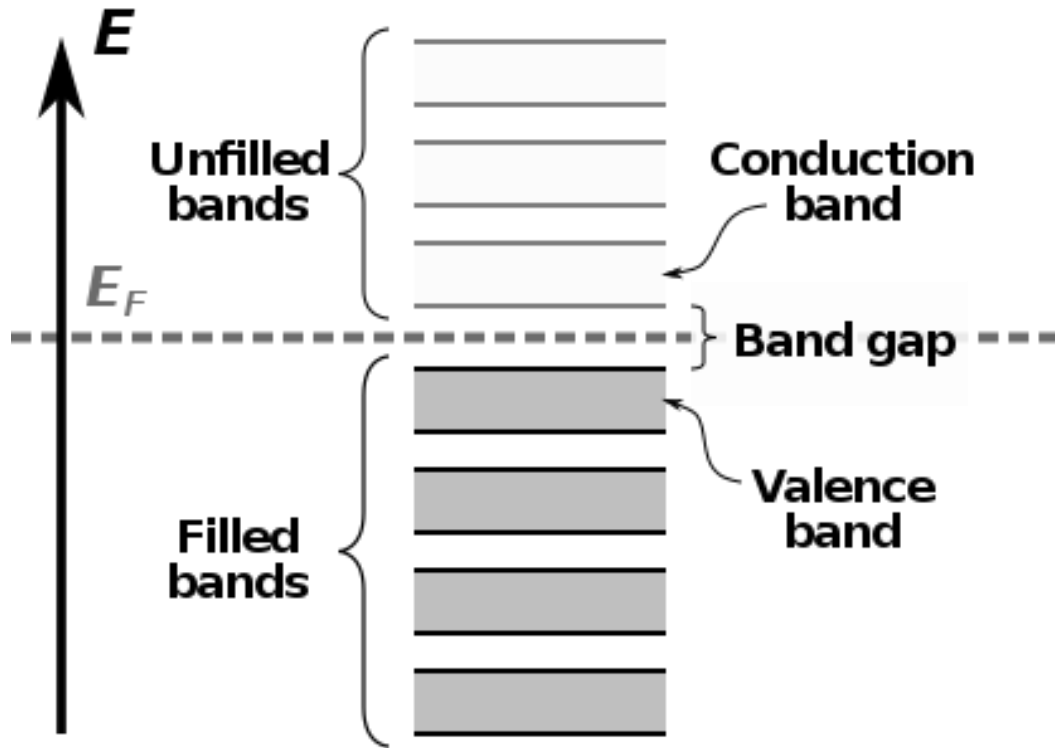
- **FET tabanlı metotlar**

- ISFET – İyona duyarlı FET
- CHEMFET – Kimyasal duyarlı FET
- SAM-FET – Kendiliğinden birleşen monokatman tabanlı (Self Assembly Monolayer Based) FET



- Alan etkili transistör (FET), bipolar transistör (BJT) fonksiyonlarının çoğunu gerçekleştirebilen fakat çalışması temelde farklı olan üç terminalli yarı iletken bir devre elemanıdır. Alan etkili transistör, üzerinden geçen akımın iki çeşit yük taşıyıcısından (oyuklar yada elektronlar) sadece birine dayandığı için tek kutuplu (unipolar) bir eleman olarak bilinir. Üzerinden geçen akım dışarıdan uygulanan bir gerilim ile oluşturulan bir elektrik alanı tarafından kontrol edildiği için Alan Etkili Transistör diye adlandırılır.

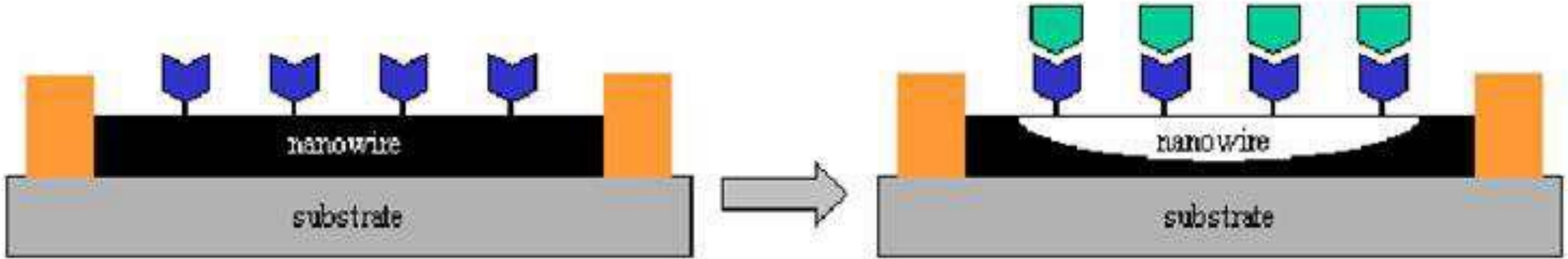
Yarıiletkenlik, iletkenlik, yalıtkanlık



- Katı fazlık malzemelerde, iletkenlik, yalıtkanlık ve yarı iletkenlik, Fermi düzeyleri ile ilişkilidir.
- p tipi, n tipi ve intrinsik olarak üçe ayrılan yarı iletkenler, tek yönlü olarak elektrik akımını iletme eğilimindedirler.

Nanowire Biosensorler

Field Effect Nanobiosensors (FET)



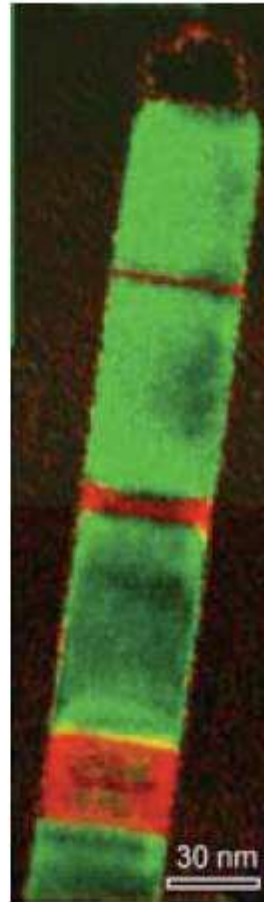
- Nano-kablolar fonksiyonladırılabilirler.
- Biyomolekül analite bağlanma sonucunda iletkenlik değişimi oluşacaktır.

Nanowire Field Effect Nanobiosensors (FET)

- Sensör elemanı kısmı yarı-iletken kanallı transistörlerdir.
- Yarı iletken kanallar karbon nanotüp, metal oksit nano kablolar veya Si nanokablo malzemeleri kullanılarak üretilirler.
- Çok geniş yüzey/hacim oranı ve çok büyük atom kısımları yüzeyde yer alırlar. Bundan dolayı Çevrelerine karşı aşırı duyarlıdırlar.

NANOWIRE

- A: Any solid material in the form of wire with diameter smaller than about 100 nm

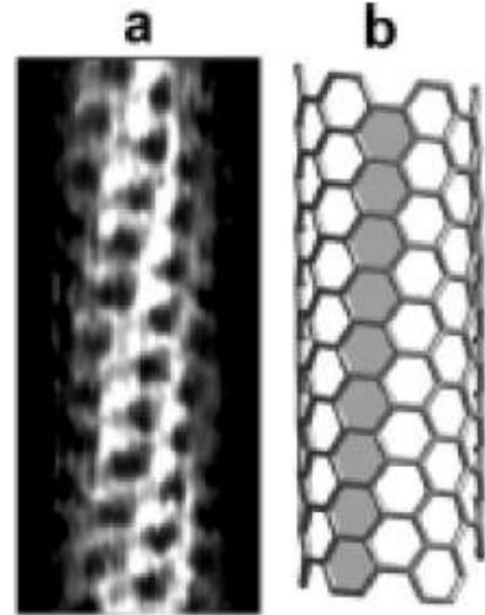


Transmission electron micrograph of an InP/InAs nanowire

(M.T. Bjork et. al., Nanoletters, 2:2 2002)

NANOTUBE

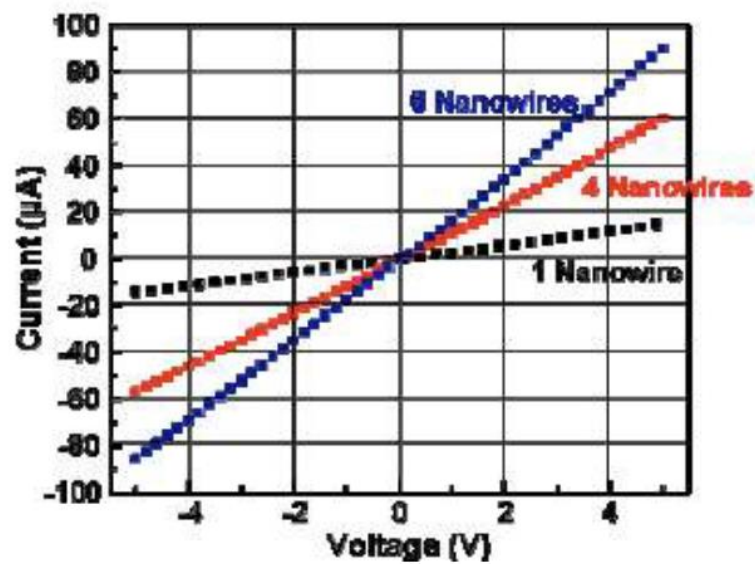
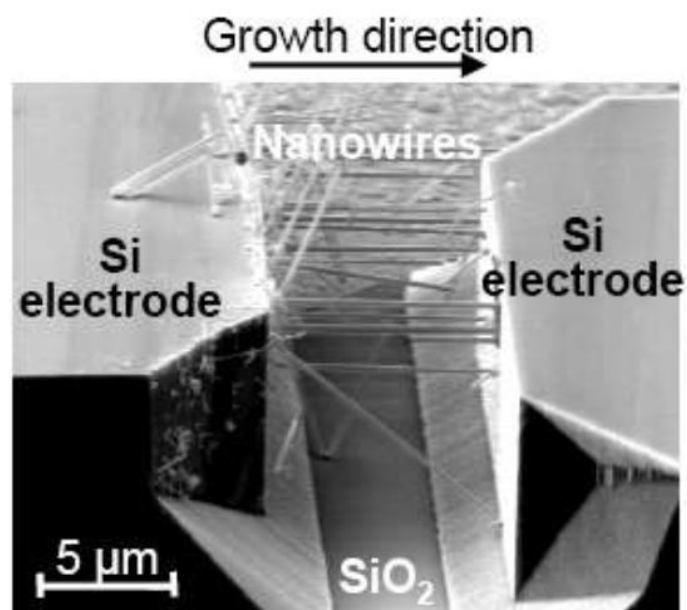
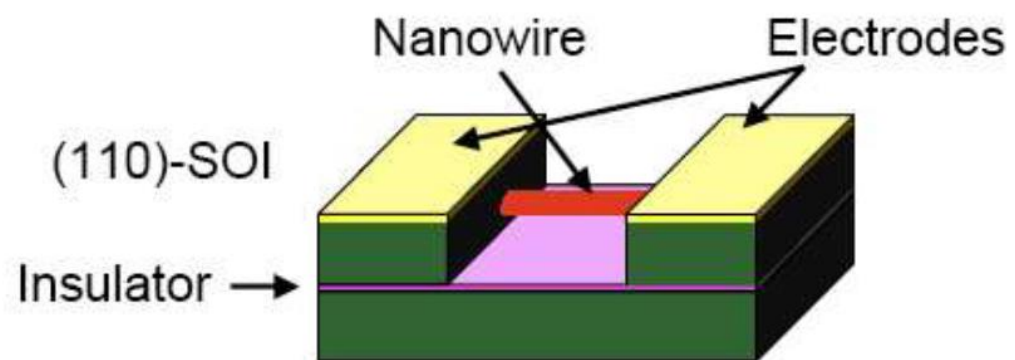
- İçi boşluk olan, ve tipik olarak belirli kalınlıkta bir duvar kalınlığına sahip olan (moleküler boyutta) nanokablolardır.
- En küçük nanotüp yapısı tek-duvarlık karbon nanotüptür ve sadece tek katmanlı bir grafen tabakasının rulo hali şeklindedir.



Scanning
Tunneling
Micrograph of a
single-walled
carbon nanotube
and corresponding
model (Dekker)

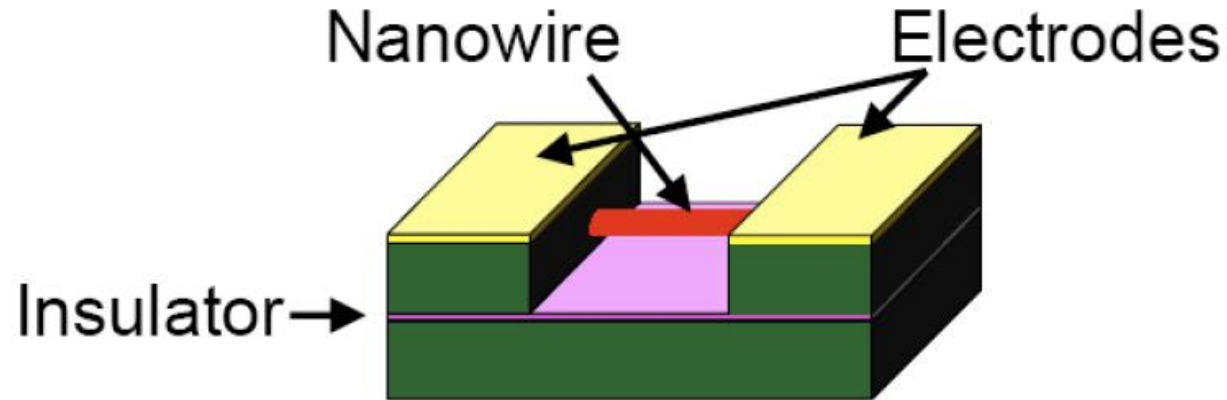
Nanotüp ve nano-kabloları ilginç yapan nedir?

- Elektronik ve Optik Özellikler
 - Nano-kablolar ve nanotüpler en hapsedici elektrik iletkenleridir – baskıyı elektronların üzerine koyarlar.
 - Kusurlardan yoksun olabilirler – elektronlar mermi gibi hareket ederler
 - Quantum hapsolmaları – Ayarlanabilir optik özellikler kazandırır.
- Mekanik özellikleri
 - Kusurlardan yoksun olmak adına çok küçük olduklarından ideal bir güçlü yapı oluştururlar.
- Termal özellikleri
 - Nerdeyse her ham maddeye oranla ısı iletkenliğini daha iyi hale getirmek için dizayn edilebilirler.
- Kimyasal özellikleri
 - Büyük yüzey/hacim oranı tarafından belirlenirler.

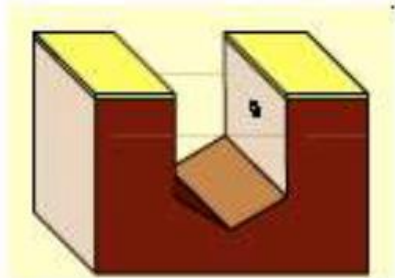


Nano-kabloların uçlarının bağlanması

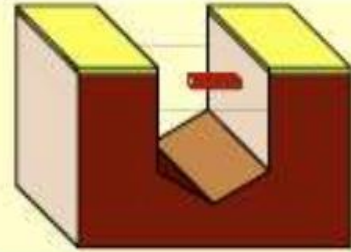
- Önceden oluşturulmuş olan elektrodlar arasında nano-kabloların büyümesi sağlanarak (litografi yöntemi ile gerçekleştirilir).
- İki elektrot arasındaki boşlukta nano-kablolar büyütülerek elde edilir ve daha sonra ikinci elektroda doğru büyütme sonucunda ikinci elektrodun yüzeyine bağlanır.



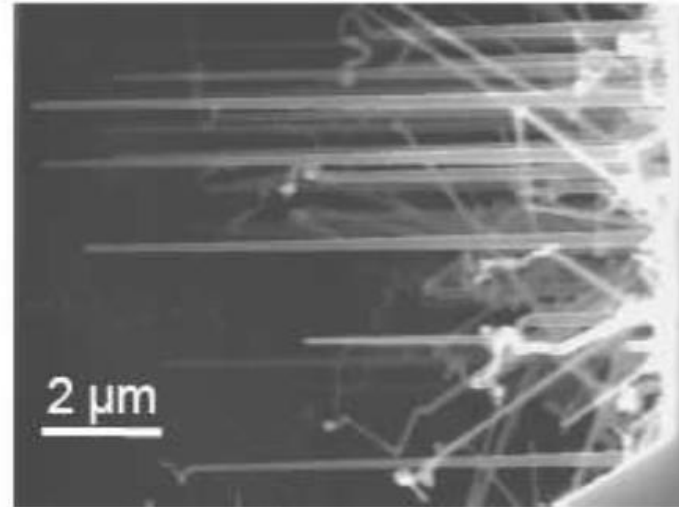
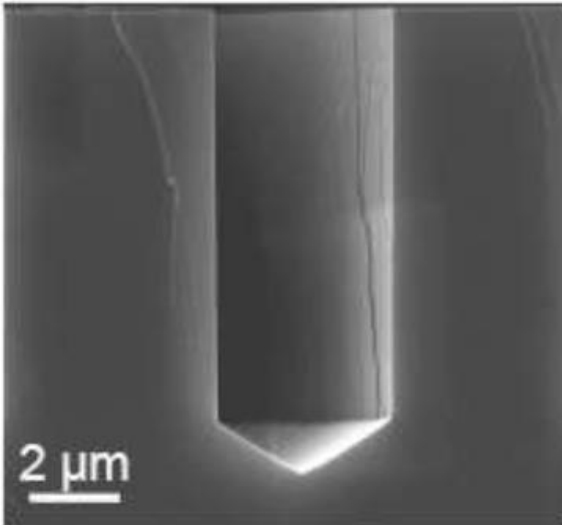
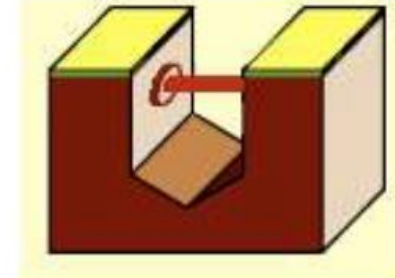
Form trench in Si and
Deposit catalyst



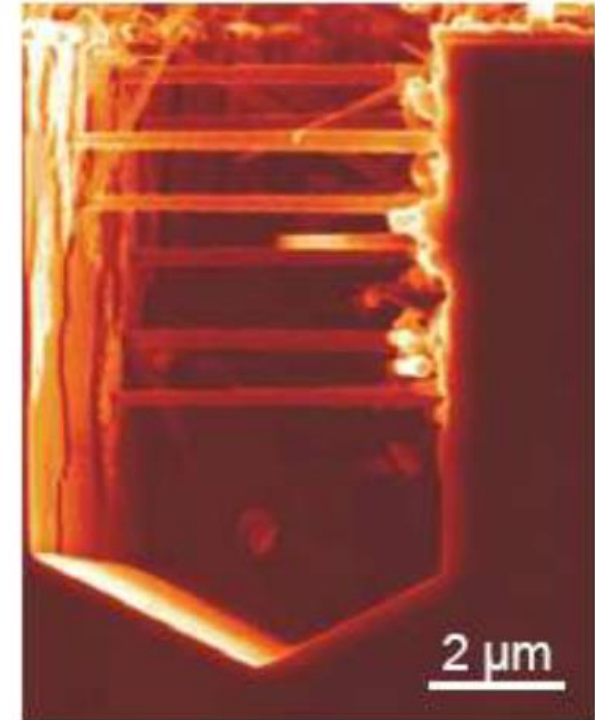
NW grows
perpendicular



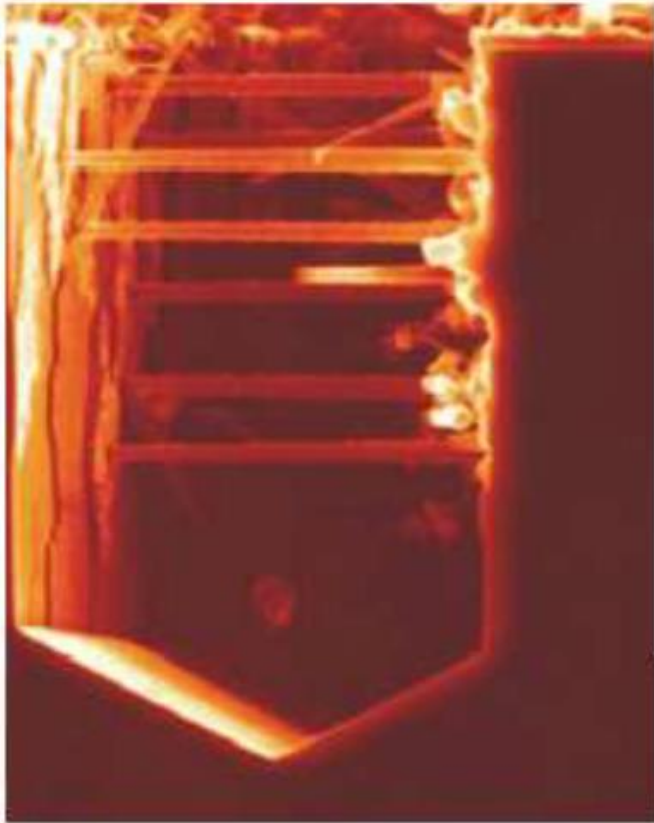
NW connects to opposite
sidewall



Growth direction
←



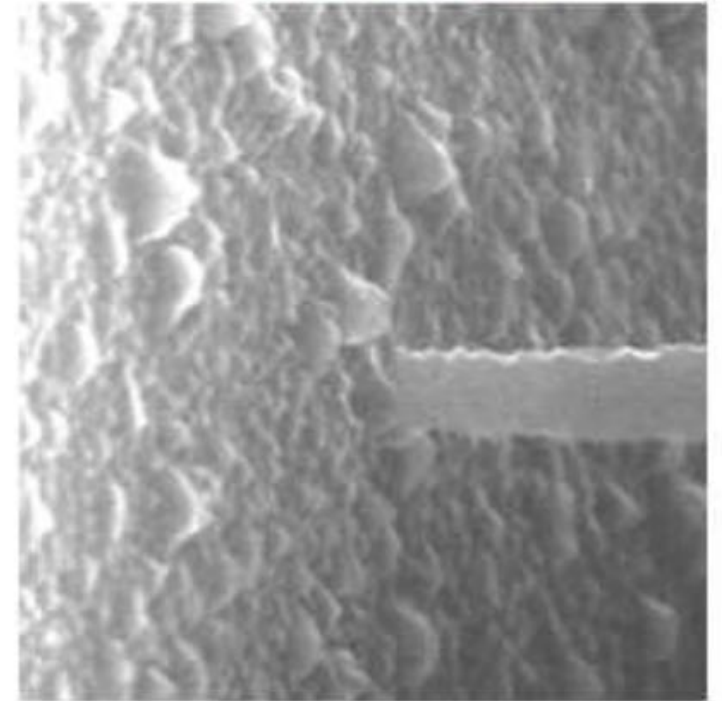
M. Saif Islam, S. Sharma, T. I. Kamins, and R. Stanley Williams, Nanotechnology **15**, L5-L8 (May 2004)



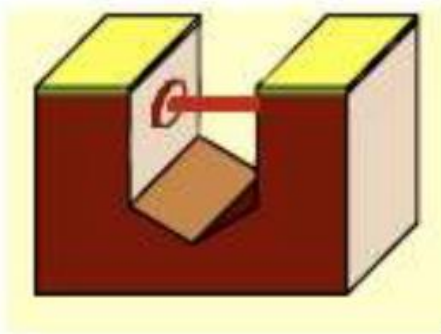
Au catalyst



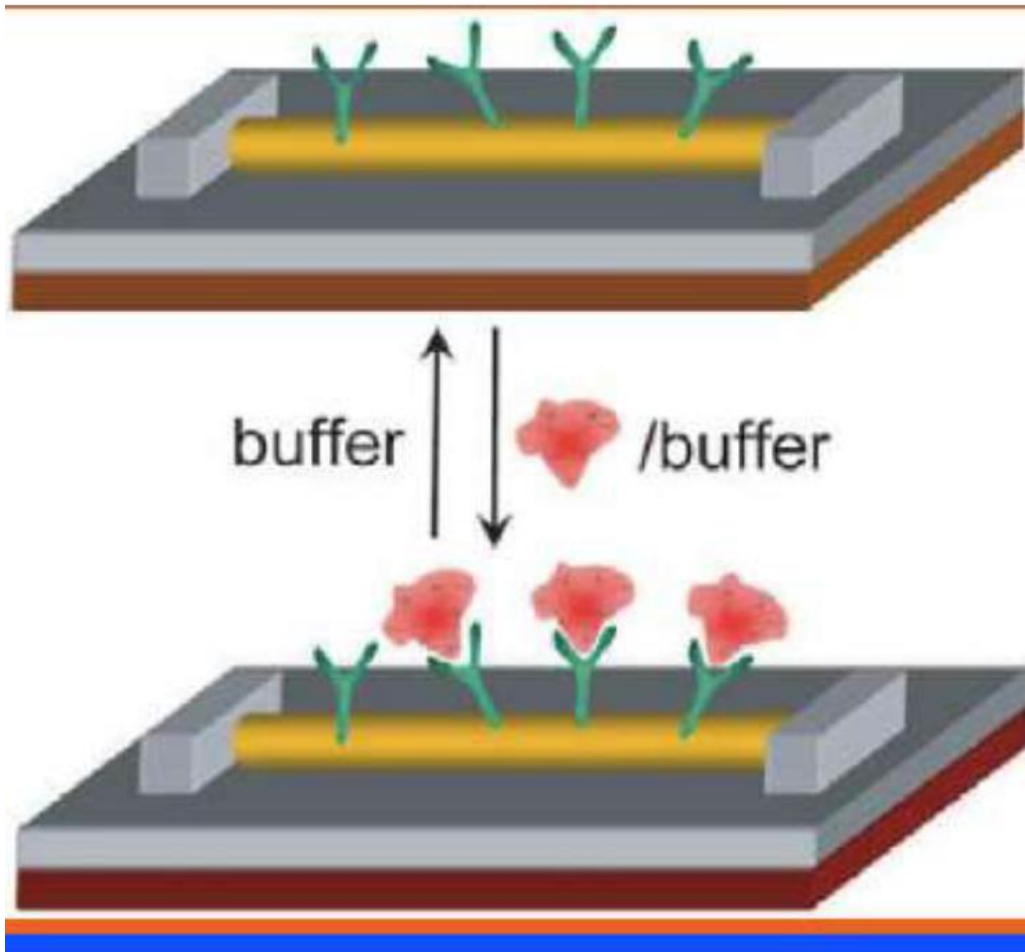
Ti catalyst



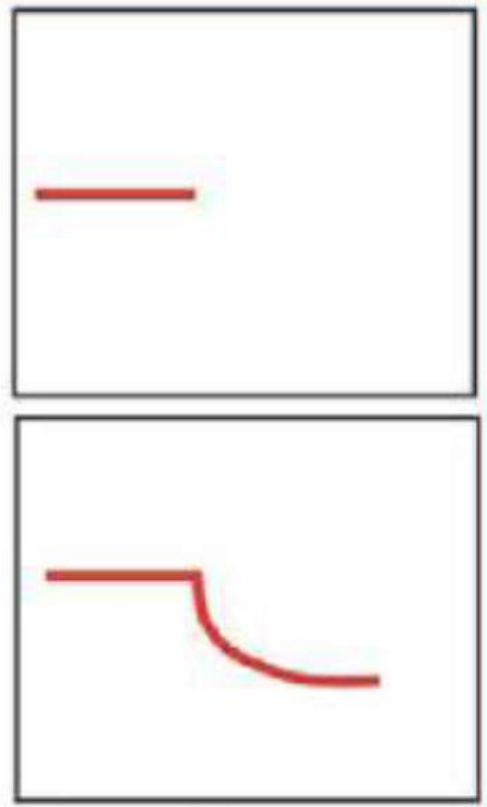
Growth direction
←



M. Saif Islam, S. Sharma, T. I. Kamins, and R. Stanley Williams, Nanotechnology 15, L5-L8 (May 2004)

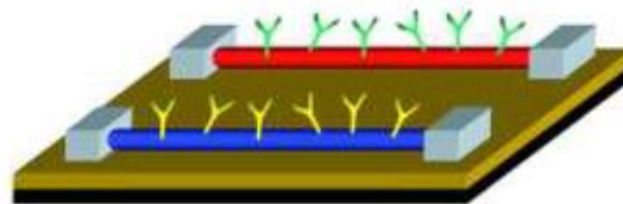
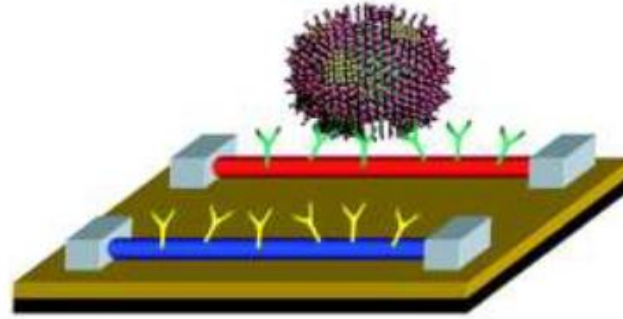
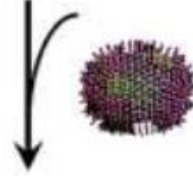
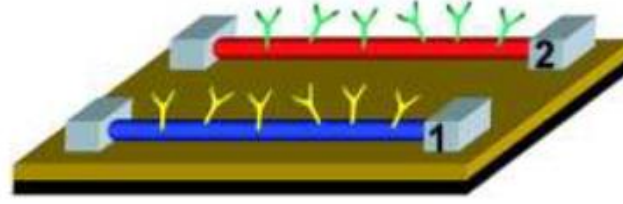


Conductance

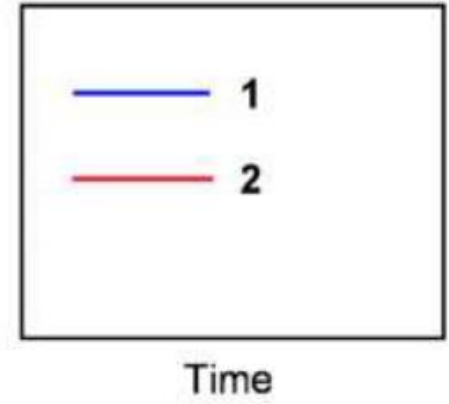


Time

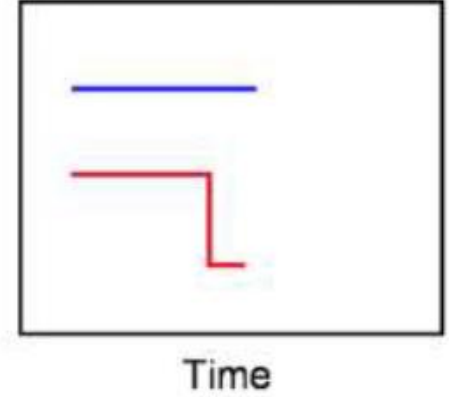
- Yandaki şemalarda iki nano-kablo tabanlı cihaz gösterilmektedir. Her cihazda farklı antikörler kullanılmıştır.
- Tek bir spesifik virüse bağlanma sonucunda nanokablo 2 de iletkenlik değimi oluşur ve bu değişim yüzeydeki yük değişiminin sonucunda gerçekleşir. Virus tekrardan yüzeyden ayrıldığı anda iletkenlik eski değerine geri dönüş yapar.



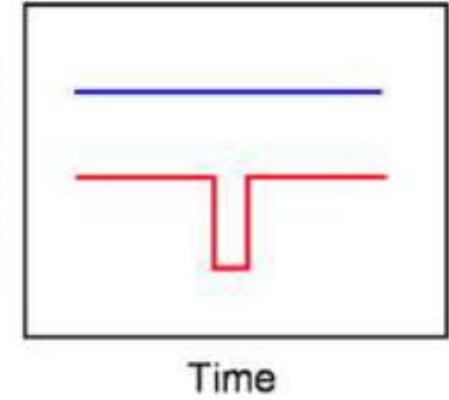
Conductance



Conductance



Conductance



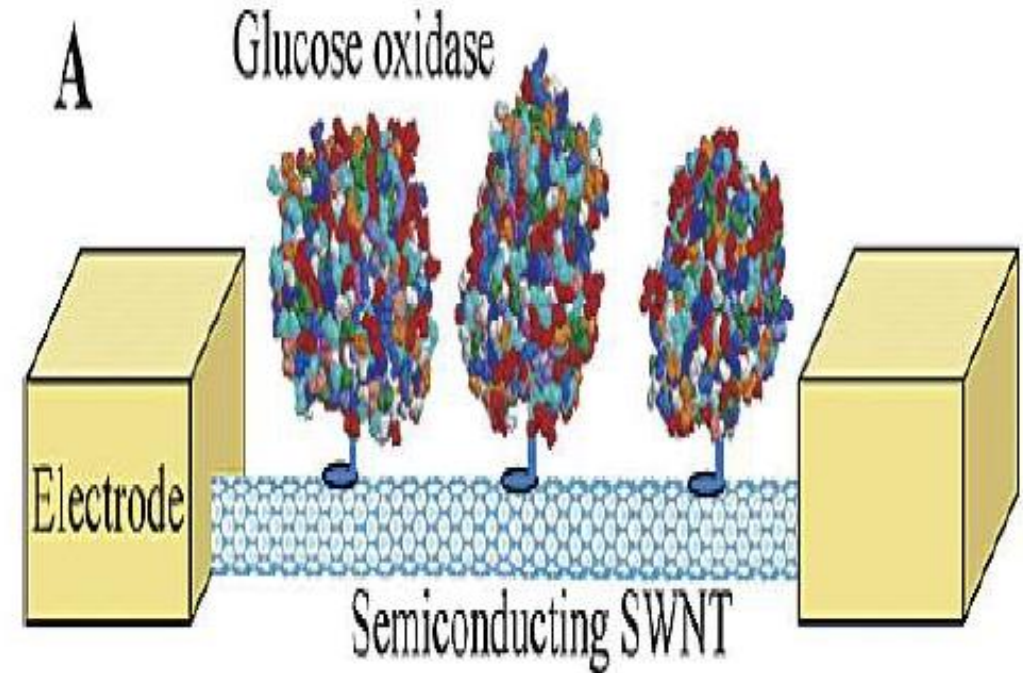
Carbon Nanotubes for Glucose Sensing

- Karbon nanotüp ile glikoz ölçümü elektrotlar arasında karbon nanotüp yerleştirildikten sonra üzerine glikoz oksidaz enzimi yerleştirilerek yapılır. Bu yapı aynı zamanda klasik glikoz ölçüm yöntemleri ile benzerlik gösterir.

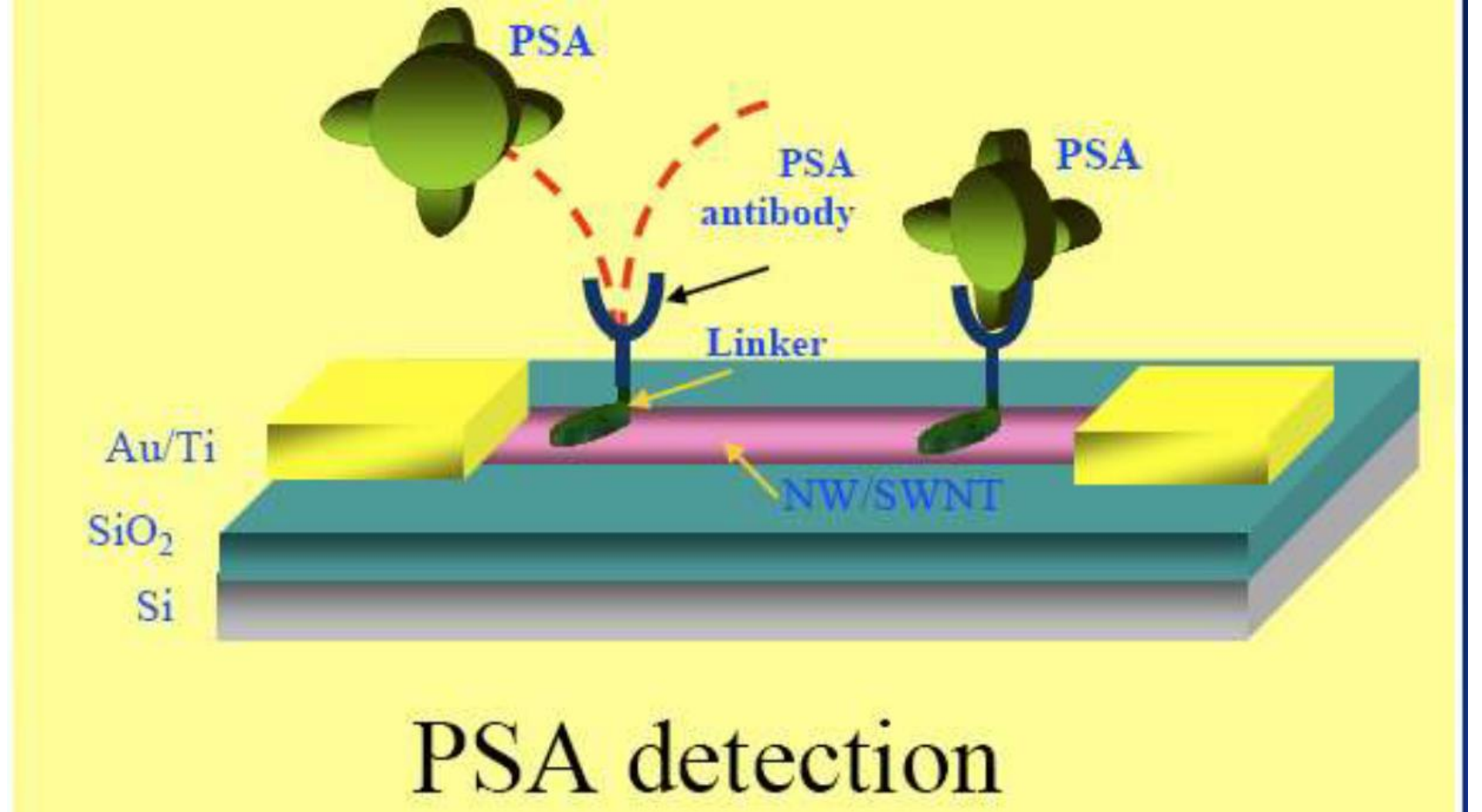
- Two electrodes connecting NT with glucose oxidase immobilized

SWNT:
chemical vapor deposition

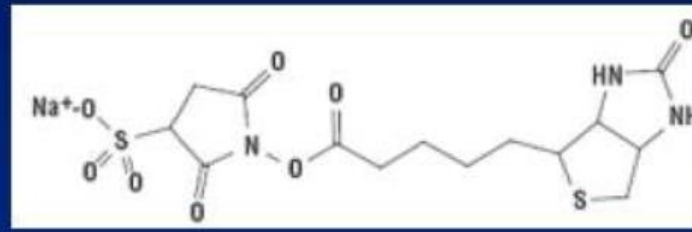
Electrodes:
lithographical patterning



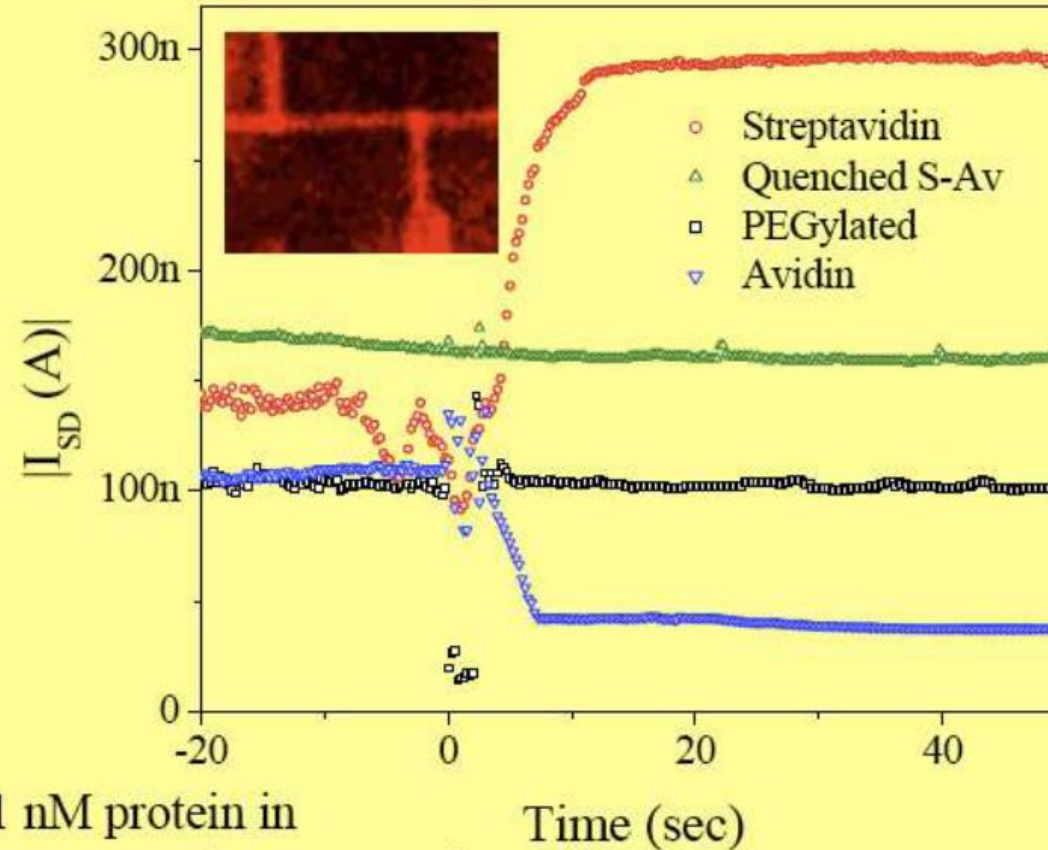
- Bir başka şekilde bu sistem PSA tayininde kullanılabilir bilir. Burda iletken yüzeyler olarak Au/Ti alaşımları kullanılır ve yüzde anti-PSA antikoru bulunur. Arada antikoron yüzeye bağlanması için linkerler yer alır.



Biotin-Avidin & Streptavidin Sensing



- p-type accumulation mode, biotinylated NW device
- avidin
 - ◆ positive charge
 - ◆ $\Rightarrow$ current decrease
- streptavidin
 - ◆ negative charge
 - ◆ $\Rightarrow$ current increase
- poly(ethylene glycol) (PEG)-ylated device, quenched avidin controls



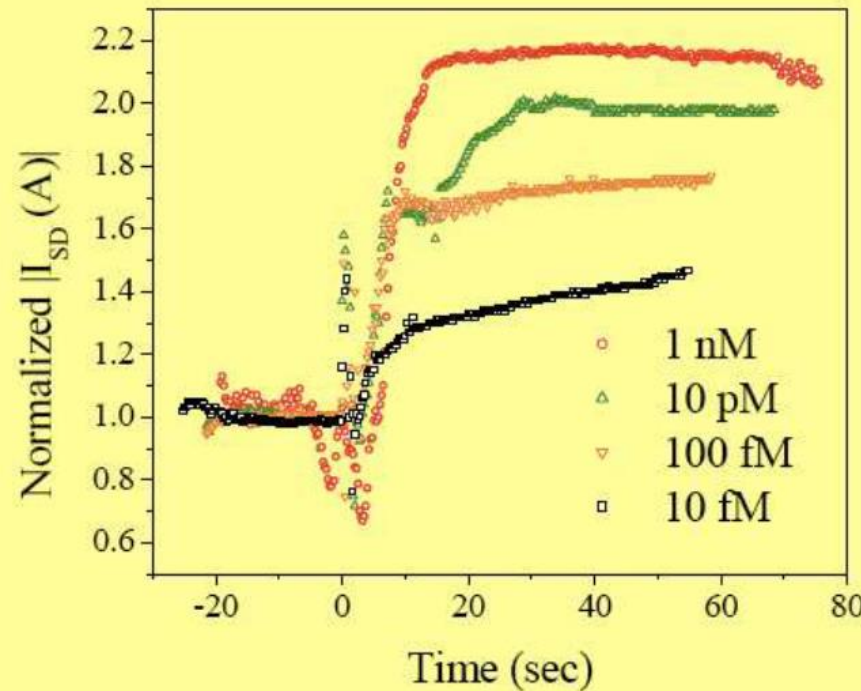
1 nM protein in
0.1X PBS ($\lambda_D \sim 2.2$ nm)

Nature, **445**, 519 (2007)

- Avidin + yüklü olarak akımı düşürürken, streptavidin – yükü ile akımı artırır.

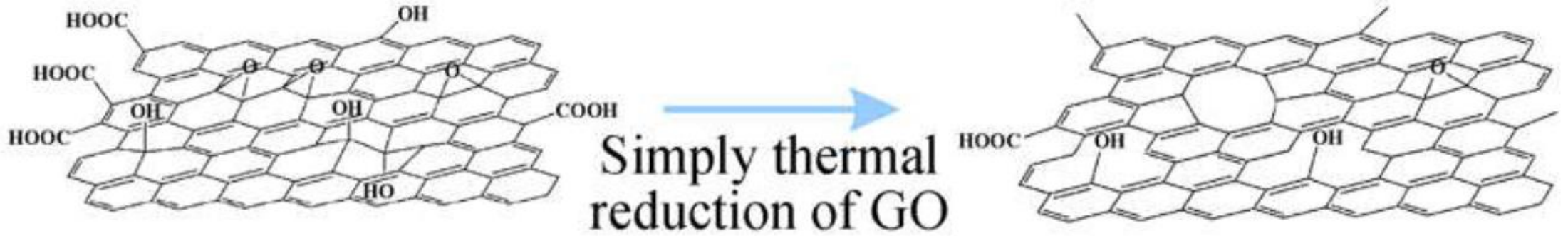
- Çok düşük konsantrasyonlara inilebileceği gibi konsantrasyona bağlı olarak çalışmakta mümkündür. Yaklaşık olarak 15 tane moleküle kadar düşük bir ölçüm sınırına ulaşılabilir.

Concentration Dependence: Ultimate Limits

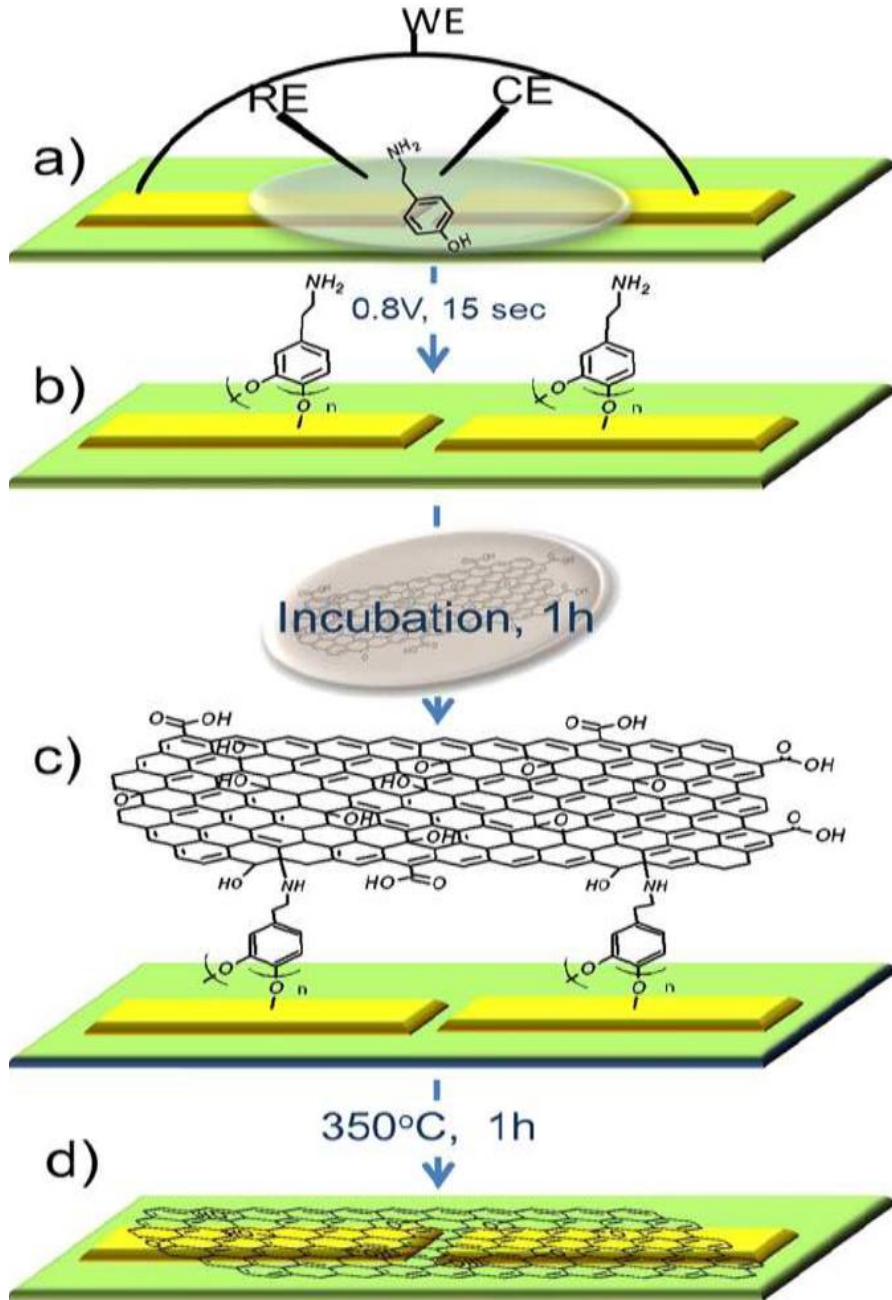


- At lowest concentration, initial S/N ~ 140 for 10fM
 $\sim <100$ aM limit
(1 aM = 30 molecule per mm^3)
- S/N ~ 500 for saturation
- Streptavidin: 1 molecule/ 25 nm^2 when closest-packed
- Sensor area $\sim 2.0 \times 10^6 \text{ nm}^2$
 $\Rightarrow \sim 8 \times 10^4$ molecules (max)
- $\Rightarrow$ Detection limit ~ 15 molecules

Kendiliğinden düzenlenebilen elektriksel biyosensör (indirgenmiş Grafen Oksit)

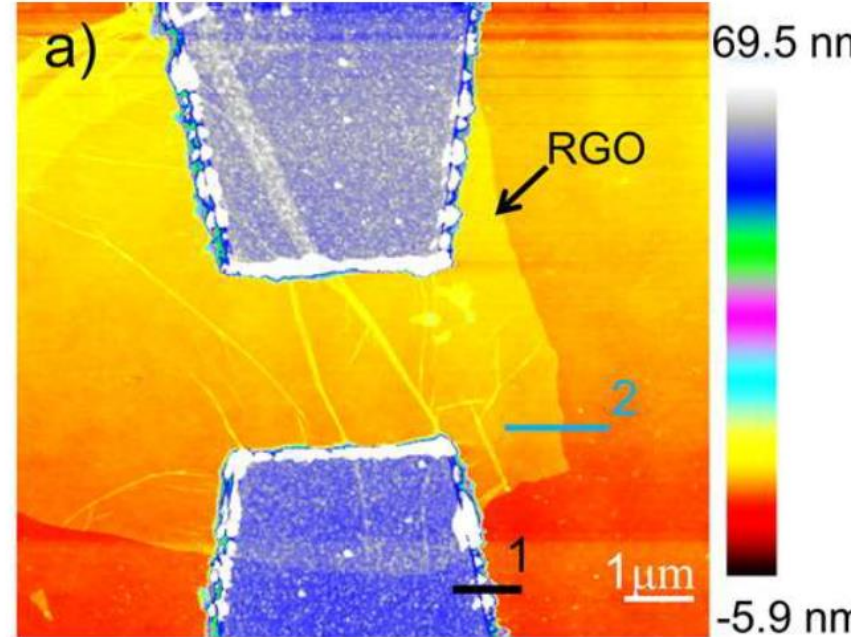


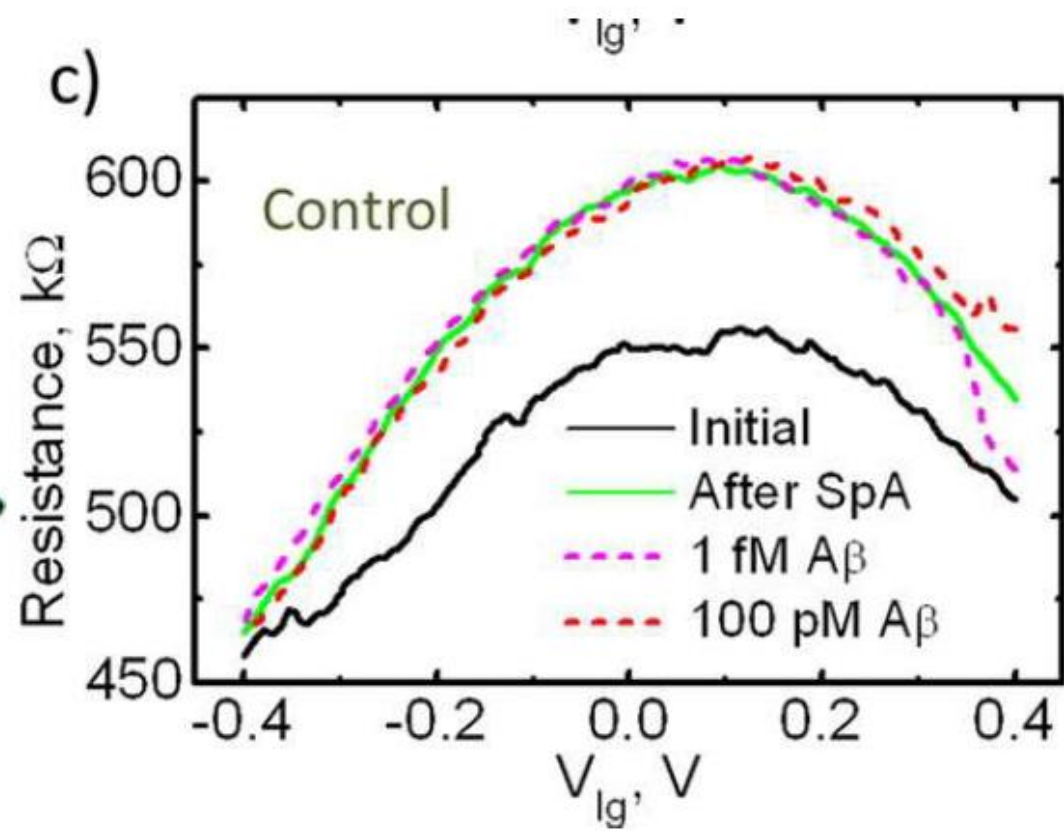
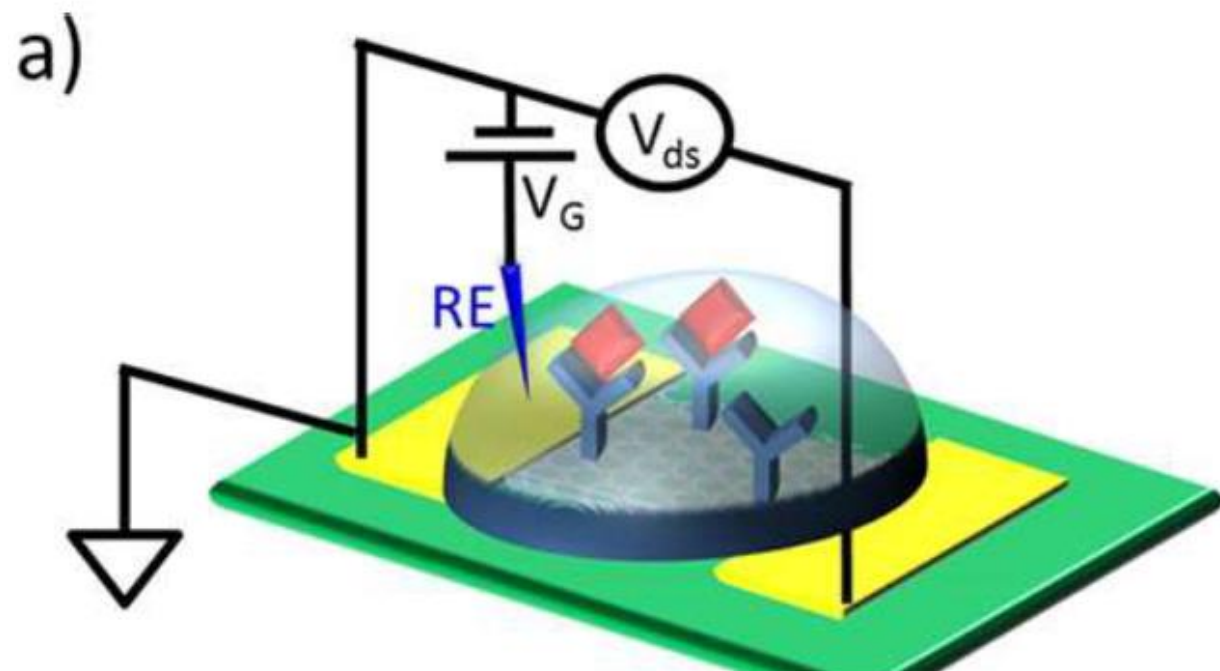
- Hidroksil ve karbonil gibi polar grupların varlığı sebebi ile GO, aşırı hidrofilik bir yapıdadır (grafene kıyasla). Cihaz uygulamaları için en büyük dezavantajı GO'nin yalıktan olmasıdır. Bunu problemin çözümü, RGO kullanmaktan geçer ve bu sayede iletkenlik kazandırılmış olur.



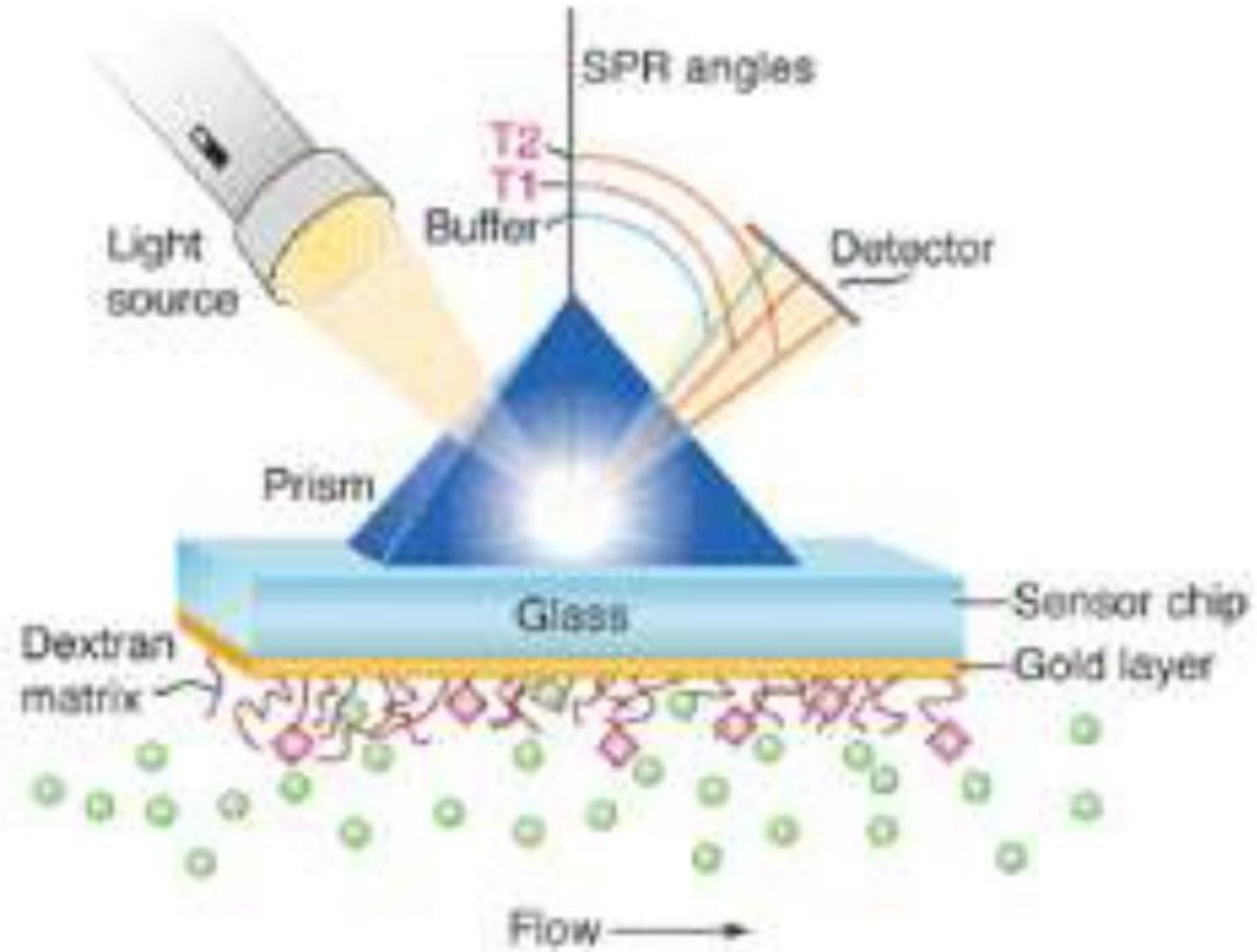
(a) electrochemical functionalization of Pt electrodes with tyramine (b) coating of polytyramine on the electrode; (c) coupling of GO to polytyramine; (d) removal of polytyramine layer and reduction of oxygen-containing groups in argon at 350 °C . WE = working electrode, CE = counter electrode, RE = reference electrode.

- A) Tyramin ile Pt elektrodunun fonksiyonlaştırılması
- B) elektrodun polytyramin ile kaplanması
- C) GO ile Polytyraminin birleştirilmesi
- D) Polytyramin katmanının uzaklaştırılması ve GO in indirgenmesi



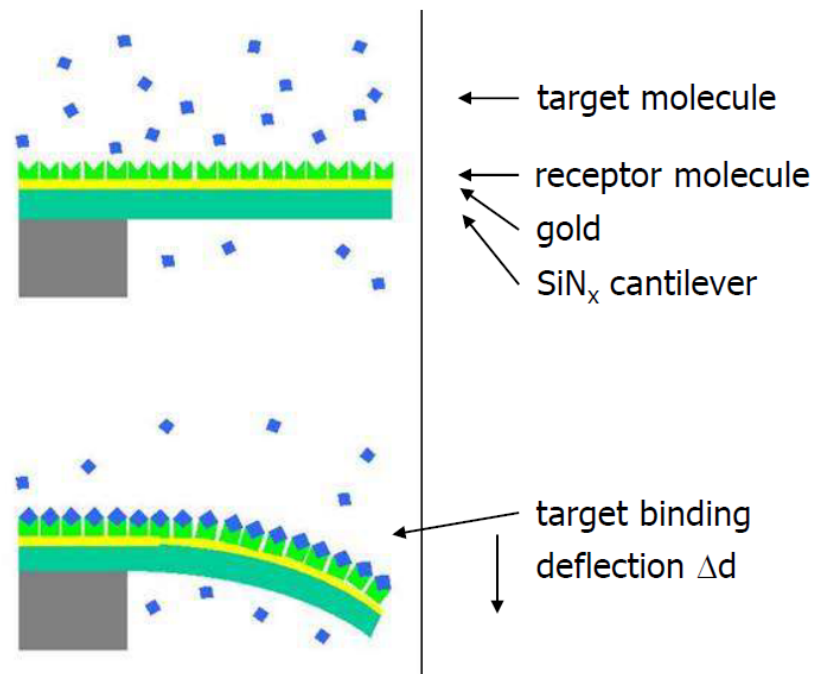


Yüzey Plazmon Rezonans (SPR)



Kantilever Sistemleri

Bio-molecule sensing

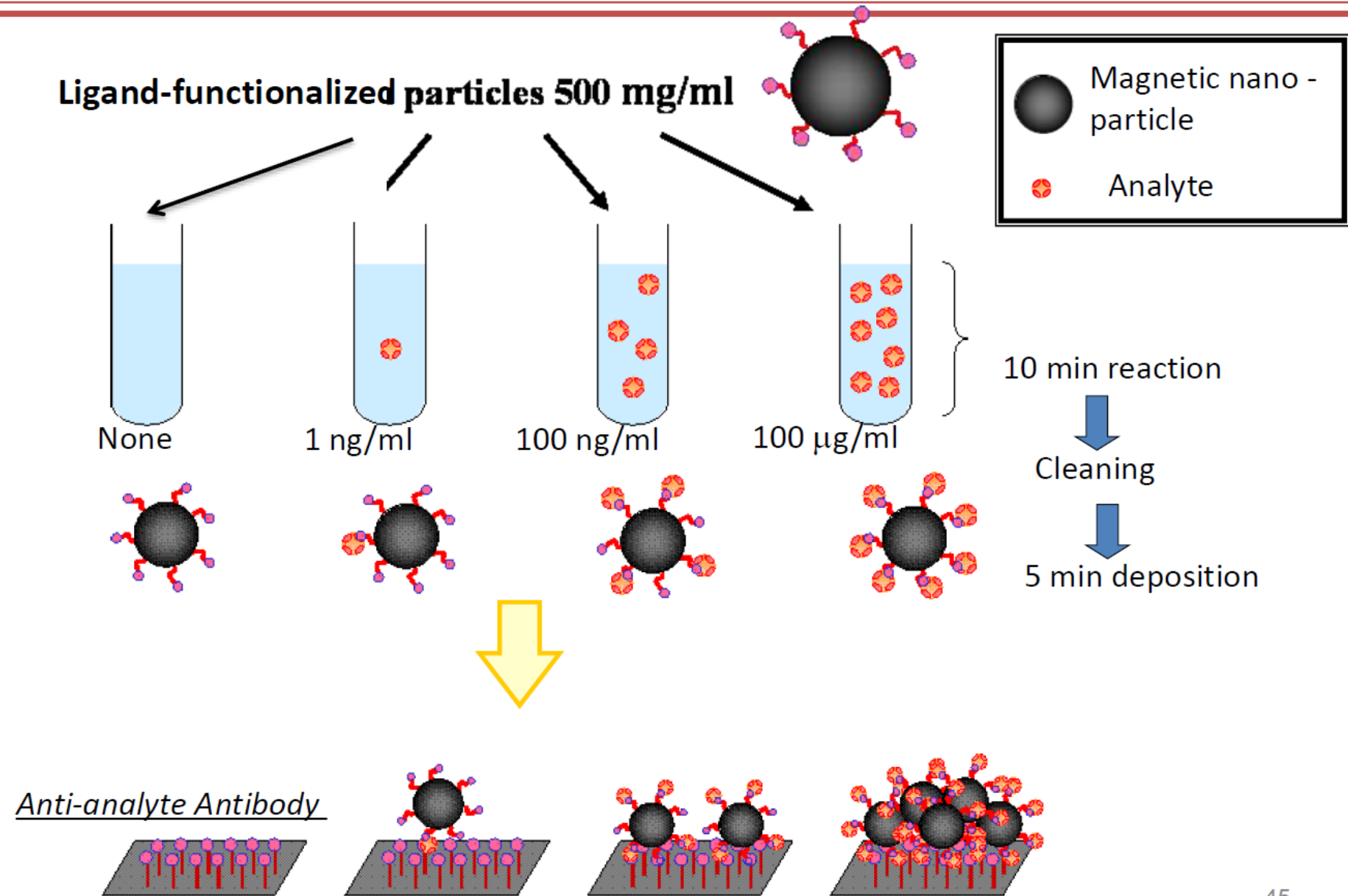


Detection of biomolecules by simple mechanical transduction:

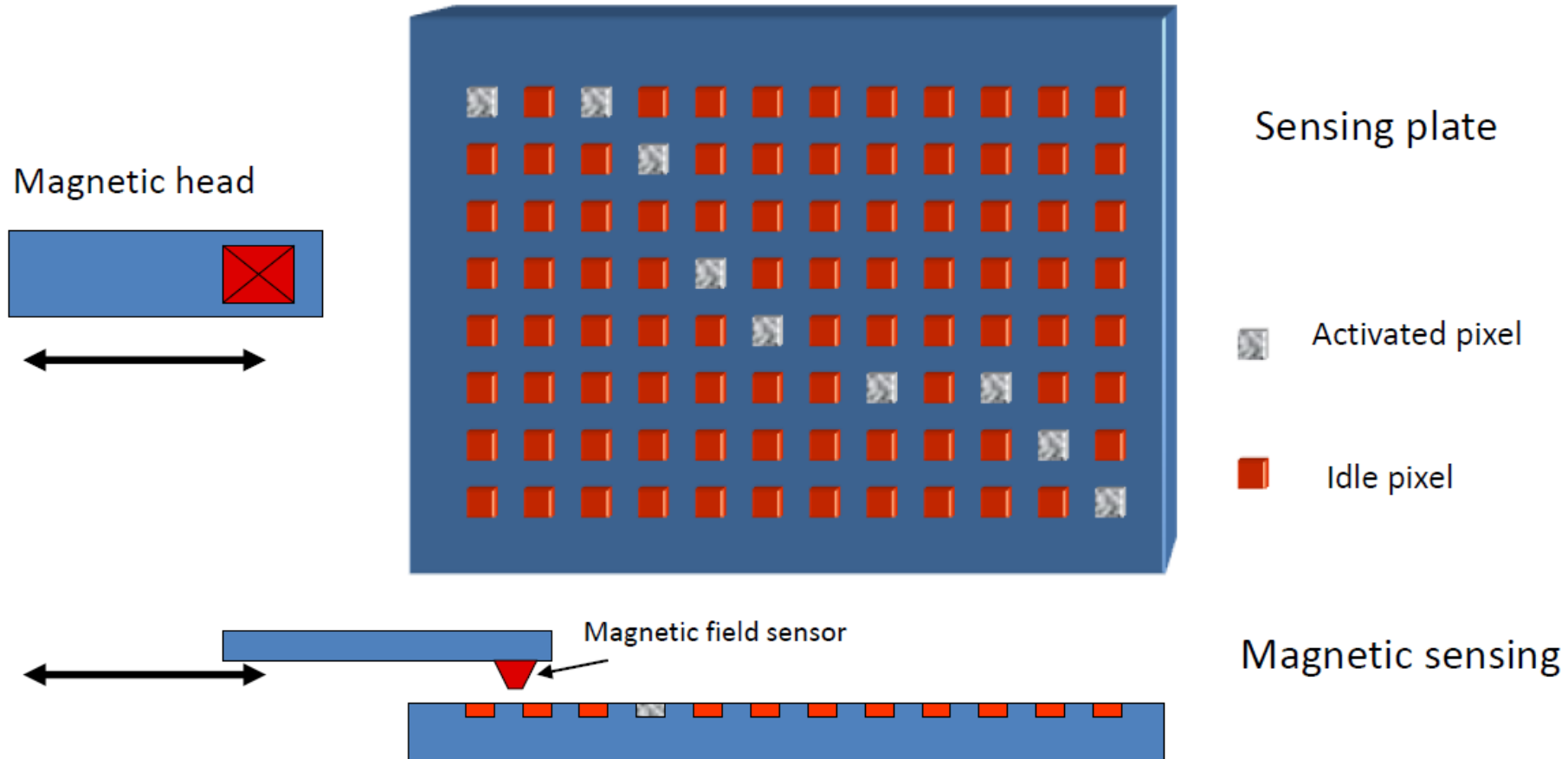
- cantilever surface is covered by receptor layer (functionalization)
- biomolecular interaction between receptor and target molecules (molecular recognition)
- interaction between adsorbed molecules induces surface stress change
⇒ bending of cantilever

Manyetik biyosensörler

- Biyolojik moleküle bağlanmış olan manyetik nanoparçacıkların, manyetik alan içerisinde algılanmasını temel alan biyosensörlerdir.
- Fe_3O_4
- Co
- Nanoparçacıklar içinde bu iki parçacık sıklıkla kullanılır.

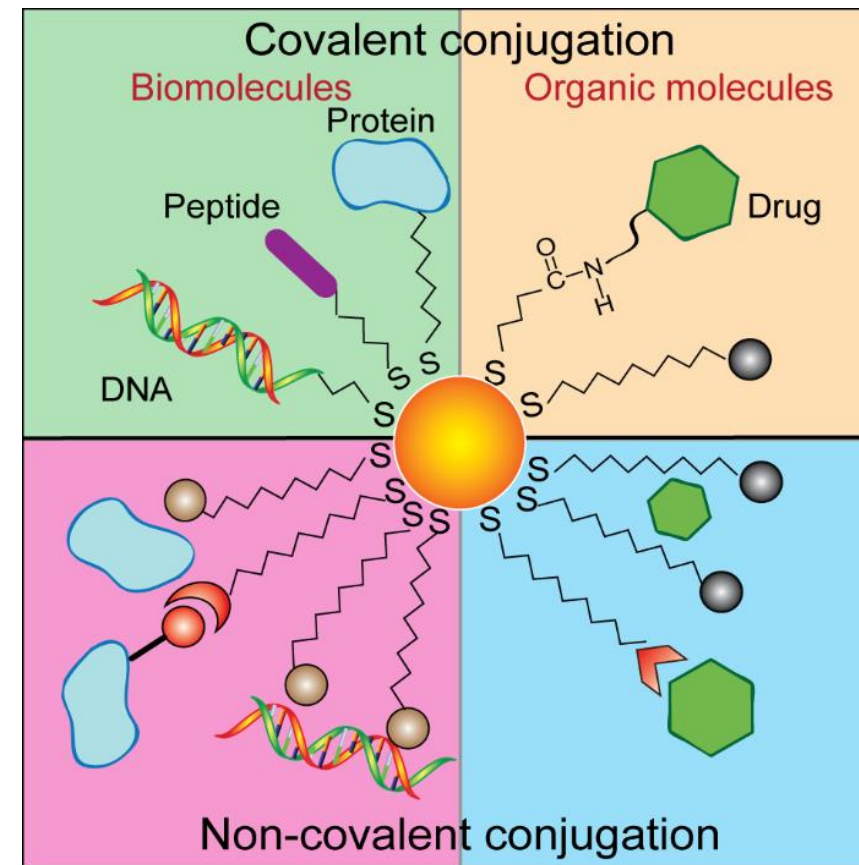
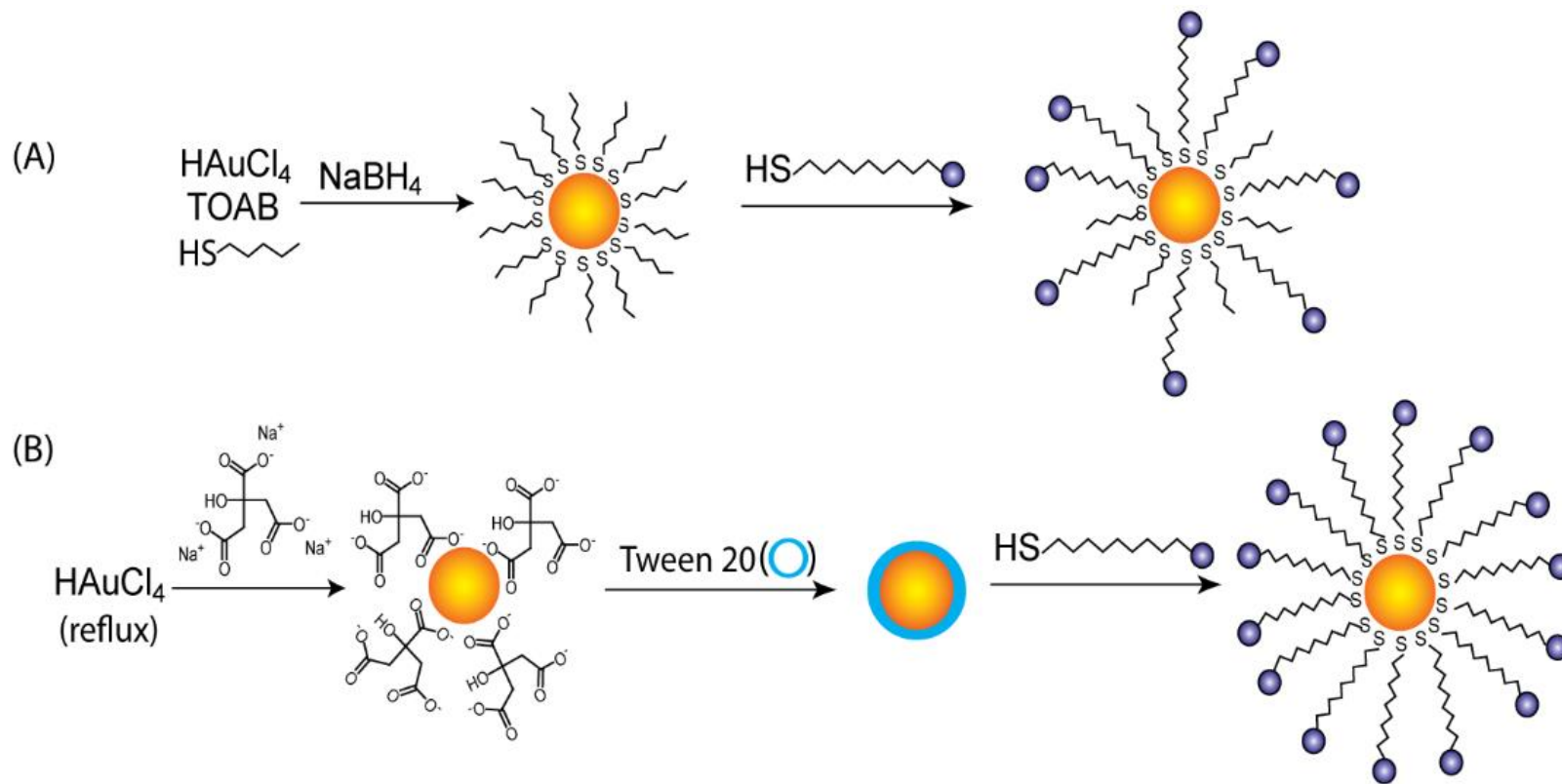


Magnetic sensing



Nanomalzeme sentez teknikleri sonrasında kullanılan bağlama yöntemleri

- Place exchange reaksiyoları
- NDC-EHS bağlaması
- Streptavidin-Avidin bağlaması
- Yüzeye adsorplama
- Kendiliğinden düzenlenebilen yapılar



NHS-EDC

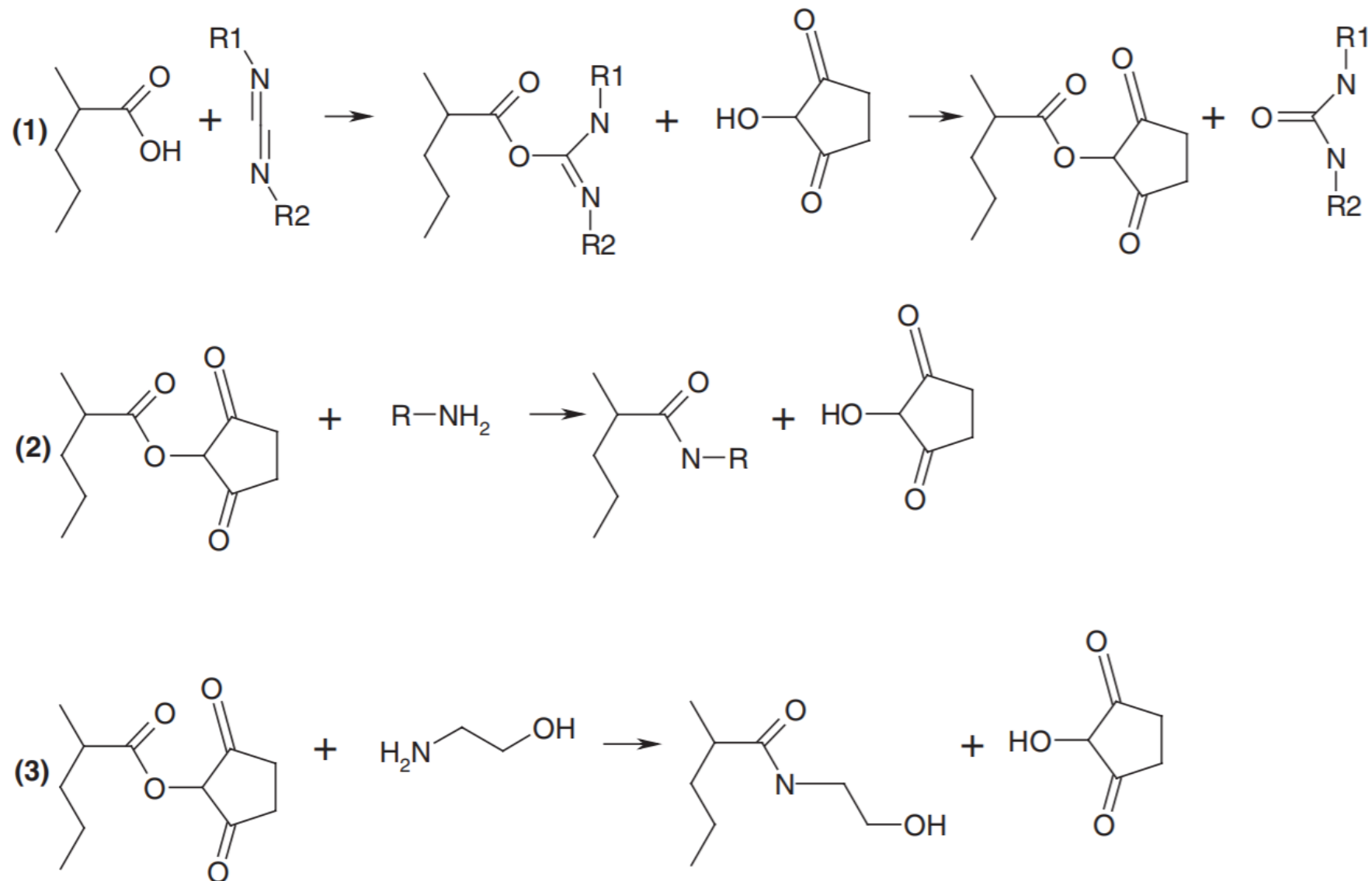
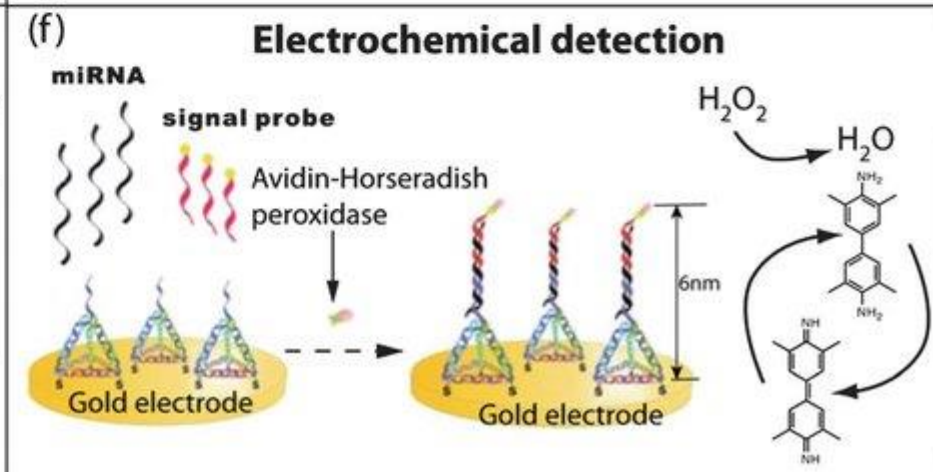
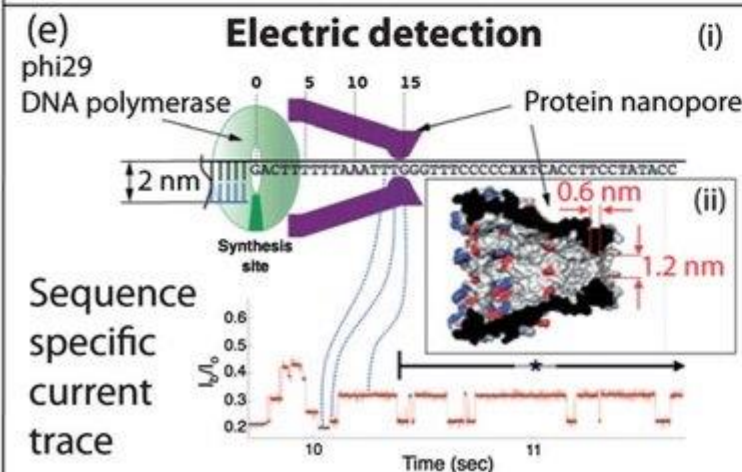
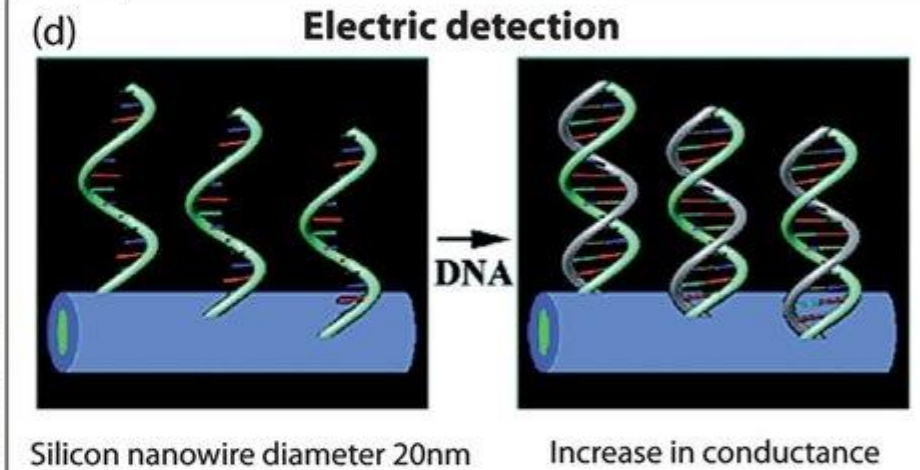
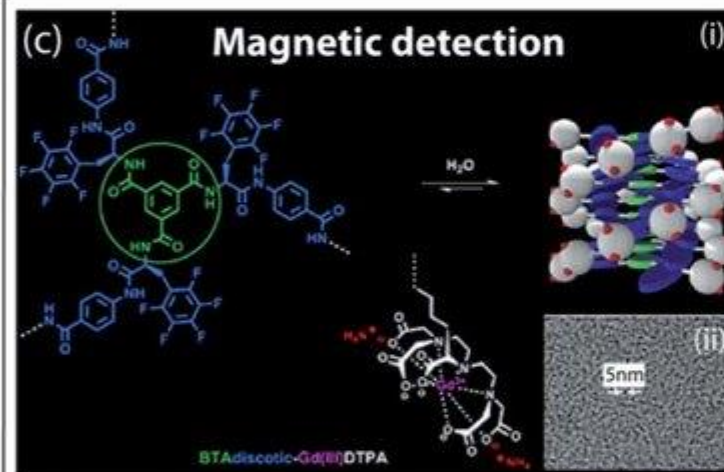
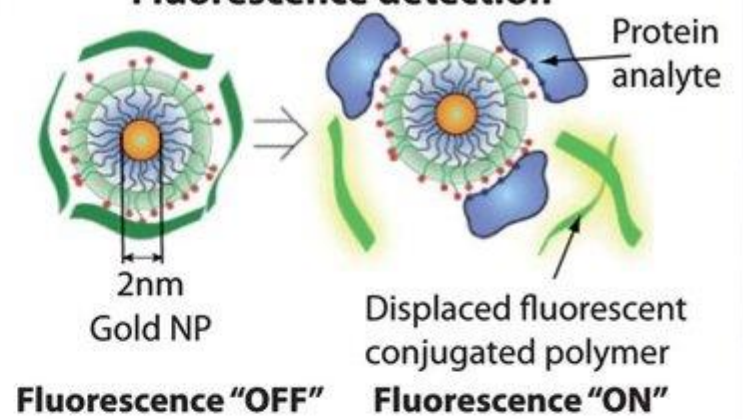
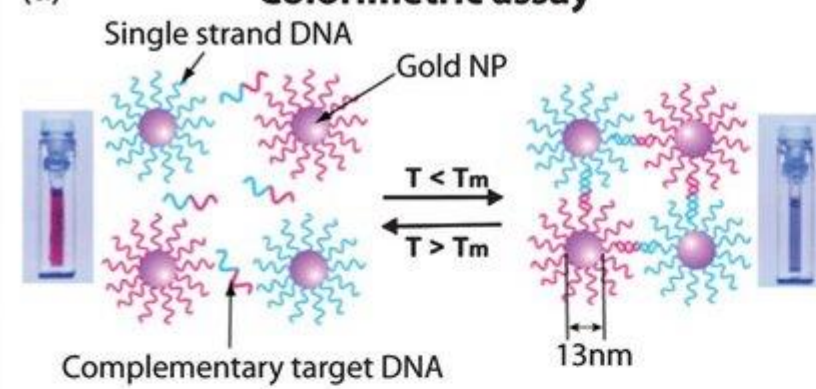


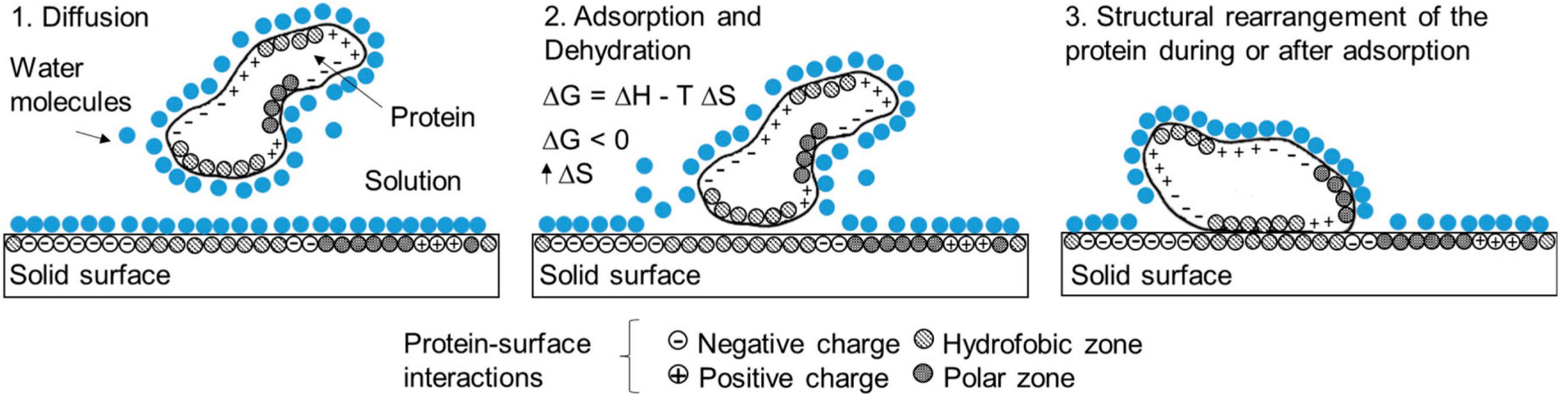
Fig. 3.3. The chemical reaction scheme for the coupling of a ligand to the surface of a sensor disk. The carboxyl group is activated with EDC/NHS (*step 1*) followed by covalent attachment of the ligand by its primary amine (*step 2*). The remaining esters are deactivated with ethanolamine (*step 3*). In this scheme R stands for a protein or a small molecule like a peptide or a drug. The side group R1 is $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ and R2 is $-(\text{CH}_2)_3\text{N}^+\text{H}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^-$.

Self Assembly

- Birçok farklı kuvvet kullanılarak yapının kendi kendine şekillenmesi olayı olarak tanımlanır.



Yüzeyde tuttunma



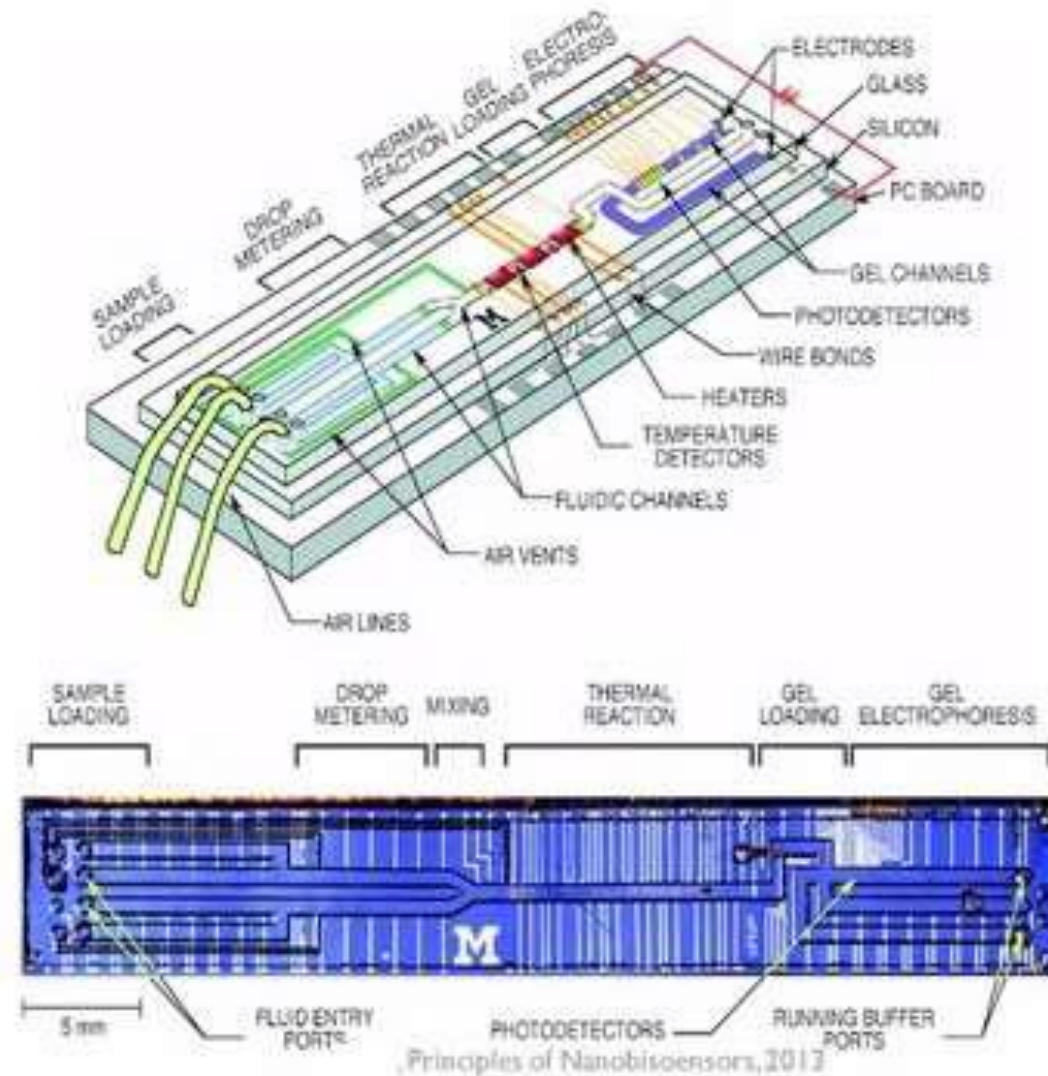
Antikorlar yüzene nasıl bağlanırlar?

Aptamerler yüzeye nasıl bağlanırlar?

Moleküler yazdırılmış polimerler ne işe yarar?

Lipozomlar nasıl oluşurlar ve nasıl
fonksiyonlandırılırlar?

Lab-on-a-chip



Başka sorusu olan?