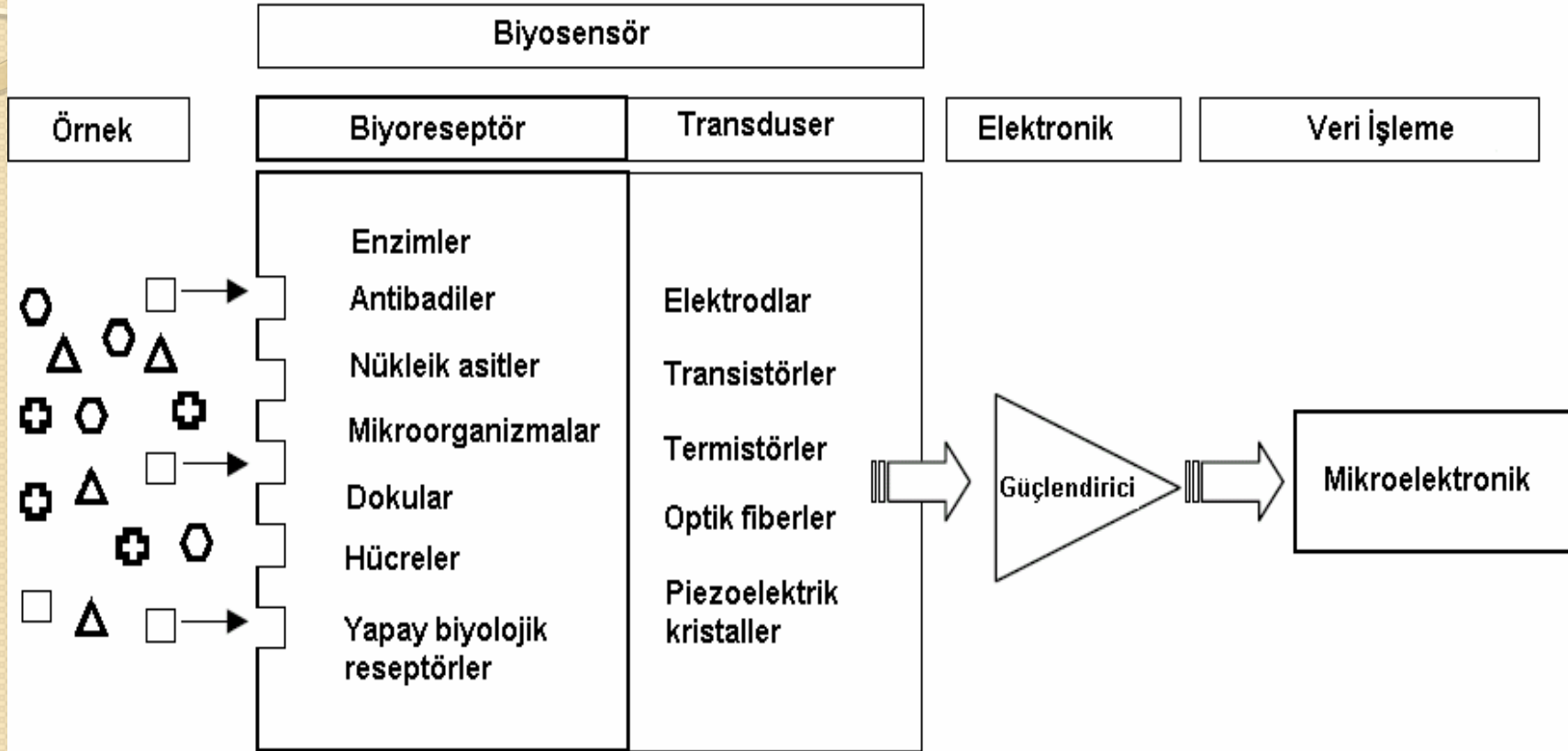


# 11. BİYOSENSÖRLER

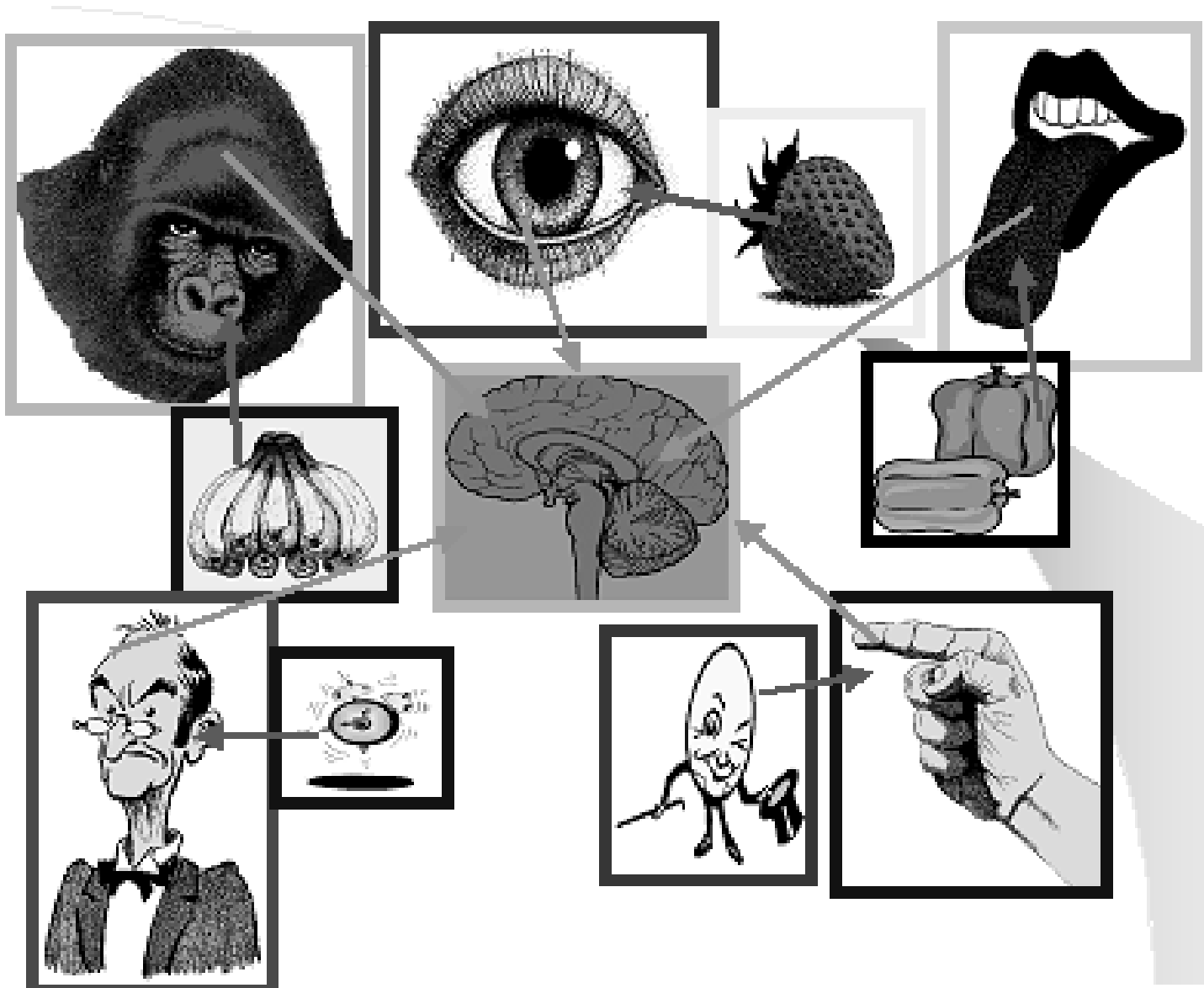
## **11. BİYOSENSÖRLER**

- *Canlıların çevrelerindeki değişimi algılama ve cevap verme mekanizmaları, biyosensörlerin geliştirilmesi için temel oluşturmuştur.*
- *Biyosensörler; sıklıkla biyolojik analizler için kullanılan bir çeşit özel sensördür ve "International Union of Pure and Applied Chemistry" (IUPAC) tarafından "kimyasal bir bileşiğe karşı verilen biyolojik yanıtı optik, termal ya da elektriksel sinyallere dönüştüren cihazlar olarak tanımlanmaktadır.*



- *Son yıllarda mikroelektronik alanındaki gelişmeler ve biyolojik moleküllerin olağanüstü duyarlılıktaki cevap verme kapasitelerinin keşfedilmesi, biyosensör teknolojilerinin hızla gelişmesine neden olmuştur.*
- *Bunun sonucunda; tıp, eczacılık, gıda güvenliği, çevre kirliliği, askeri uygulamalar gibi bir çok alanda kullanılmak üzere farklı tipte biyosensörler geliştirilmiştir.*

- *Biyosensörlerin çoğu basit olarak iki kısımdan oluşmaktadır.*
- *Bunlardan ilki;*
  - ✓ ***Biyoreseptör** (ligand) olarak adlandırılan, hedef molekülün yakalandığı biyolojik bağlanma bölgesidir.*
  - ✓ *Diğeri ise, gerçekleşen bağlanma sonucunda oluşan, biyokimyasal / fizikokimyasal etkileşimleri ölçülebilir elektronik sinyallere çeviren dönüştürücü (**Transduser**) kısımdır.*
  - ✓ *Biyoreseptör ve dönüştürücünün tipi biyosensörün sınıfını belirlemektedir.*



## 11.1. BİYOKOMPONENTLER (BİYORESEPTÖRLER)

- *Biyosensörlerin yapısında görev alan biyokomponentler çoğu zaman biyoreseptör olarak adlandırılırlar.*
- *Bunların içinde en yaygın kullanılanlar enzimler ve antikorlardır.*
- ✓ *Enzim-substrat ve antikor–antijen arasındaki etkileşimin ilk adımı analitlerin protein moleküllerine bağlanmasıdır.*
- ✓ *Hidrolazlar dışındaki enzimler kosubstrat yokluğunda yalnız enzimi substrata bağlarlar.*
- ✓ *Aynı durum inhibitor ve diğer efektörler için de geçerlidir.*
- ✓ *Kosustrat varlığında ise substratın kimyasal bir dönüşümü gerçekleşir.*

➤ Son yıllarda geliştirilmiş olan katalitik antikorlar yalnız antijenlere bağlanmakla kalmaz bunlar kimyasal bir dönüşümünü de katalizlerler. Biyolojik membranlar içine yerleşmiş kimyasal reseptörler ise hücre metabolizması tarafından yönlendirilir ve biyolojik aktif **maddeler tarafından kontrol edilirler.**

➤ Bu durum toksinler, ilaçlar ve hormonların seçimli tayini için mükemmel imkan sağlarlar.

➤ Protein yapılı makro moleküller ilave olarak nükleik asitler ve karbonhidratlar da genom zincir analizleri ve hücre yüzeyi karakterizasyonu gibi özel alanlarda kullanılan biyosensörlerin yapısında yer almaktadır.



### **11.1.1. Biyokomponent (Biyoreseptör) Molekülleri Enzimler:**

- *Enzimler başta da belirtildiği gibi biyoreseptör moleküllerinin en çok bilinenidir.*
- *Sensörün analite olan özgünlüğü aslında tamamen biyoreseptörün analite karşı özgünlüğüdür.*
- *Enzimlerin substratlarına karşı oldukça yüksek bir özgünlüğü, afinitesi vardır.*
- *Binlerce kimyasal arasından ilgili oldukları substratı seçer ve reaksiyonu katalizlerler.*
- *Tüm diğer reaksiyonlarda olduğu gibi enzimatik reaksiyonlarda da ortamın sıcaklığı, pH'ı, iyonik şiddeti ve diğer çevre şartları da önemli faktörlerdir.*

## Antikorlar:

- Antikorlar bir **glikoproteindir**.
- ✓ Kandaki proteinlerin %20'sini oluştururlar ve **immüno globinler** diye de isimlendirilirler.
- ✓ Y şeklinde olup iki adet antijen tanıma bölgesi bulundurlar.
- Bağışıklık sisteminde antikorlar tarafından tanınan ve immün cevap oluşumuna sebep olan yabancı moleküller **antijen** olarak isimlendirilir.
- Antikorları genelde birbirlerinden ayıran farklılık antijen tanıma bölgeleridir.

- *Her farklı antikor kendine özgün olan antijeni tanır ve ona geçici olarak bağlanır.*
- *Kovalent olmasa da güçlü bir bağlanma yaptığından antijen-antikor bağlanma stratejisi bir çok modern tanı metodunda faydalanılmaktadır.*
- *Özellikle monoklonal antikor üretim teknolojisi sayesinde artık herhangi bir antijene özgün IgG tipi monoklonal antikorlar üretilmekte ve üretilen bu antikorlar biyosensör teknolojisinde de faydalanılmaktadır.*

## **Aptamerler:**

- Genel olarak aptamerler rastgele sentezlenmiş tek zincirli oligonükleotidlerdir.
- ✓ Önce oligonükleotid sentezleyicisine zincir dizilim sekansı bakımından rastgelelik gösteren trilyon adet farklı sentetik oligonükleotid sentezlettirilir.
- Baz dizilimi farklı olan her bir molekül, farklı üç boyutlu yapıdadır.
- Dolayısıyla bu kadar farklı molekül, tanınması düşünülen analitle muamele edilir ve hangi rastgele üretilen oligomerik molekülün analite karşı yüksek bağlanma kapasitesine sahip olduğu SELEX adı verilen özel bir yöntemle belirlenir.

- *Sonrasında tespit edilen oligomerin sekansı belirlenip sentezleyiciye ikinci defa ama bu sefer bilinçli olarak bu molekülden ürettirilir; ürünler ise biyosensör teknolojisinde biyoreseptör olarak faydalanılır.*
- *Monoklonal antikora rakip olan bu moleküller gün geçtikçe uygulamada kendini daha fazla gösterir.*
- ✓ *Hatta son 10 yıl içinde özel yöntemlerle üretilen aptamer proteinlerin bazılarının altın ve bakır gibi madenlere karşı bile özgün bağlanma gösterdikleri keşfedilmiştir.*
- ✓ *Bu da, özellikle yer altı suları üzerinden maden aramaları yapmak için orijinal biyosensör imalatının yapılabileceğini göstermektedir.*

## Reseptör proteinler:

- *Reseptör proteinler biyolojik aktif bileşikler için yüksek ama özgün bağlanma güçleri vardır.*
- *Yani, her bir farklı reseptör protein yalnızca kendine has bileşiğe bağlanabilir.*
- ✓ *Bu özelliklerinden dolayı biyoreseptör olarak biyosensör teknolojilerinden faydalanılmaktadır.*
- ✓ *Mesela, normalde hücrelerdeki ölüm reseptörleri apoptosis (planlı hücre ölümü) sinyali veren ligandlara karşı faydalanılır.*

- ✓ *Hücre bu ligandları bu reseptörlerle algılar ve apoptosisi başlatır.*
- ✓ *Sensör teknolojisinde bu reseptörler kullanılarak çevremizde üretilen hangi kimyasalın apoptotik (programlanmış hücre ölümünün ana tiplerinden biridir; genetik sistemde kodlanmış kendi kendini yok etme programını içeren mekanizmanın aktifleşmesiyle tetiklenir) sinyale sebebiyet verdiği belirlenmiştir.*

## 14.2. ÇEVİRİCİLER (TRANSDÜSERLER)

- *Biyosensörlerin, biyolojik tanıma ajanının bulunduğu “tanıyıcı tabaka” dışında, en önemli ikinci kısmı da “Çevirici/dönüştürücü (Transducer)” kısmıdır.*
- *Çeviriciler biyoajan-analit etkileşmesi sonucu gerçekleşen fizikokimyasal sinyali elektrik sinyaline dönüştürerek, bu sinyalin daha sonra güçlenerek okunabilir ve kaydedilebilir bir şekle girmesini sağlarlar.*
- *Biyokimyasal reaksiyona göre transduser seçilir.*
- *Biyoajan–analit etkileşmesi sonucu olan değişimler, sadece tek bir değişkenle belirlenemez.*
- ✓ *Örneğin, glikoz ölçümü için kullanılan glikoz sensöründe glikoz, oksijen varlığında glikoz oksidaz enzimi tarafından glikonik aside ve hidrojen peroksite parçalanır.*



### **14.3. DNA BİYOSENSÖRLERİ**

- *Biyosensör tasarımında kullanılan dizilim tanıma yüzeyleri, analitik kimya alanında yeni ve ilgi çekici nitelikler taşımaktadır.*
- *Bu tür tanıma yüzeyleri, bilinen elektrokimyasal biyosensörlere yeni boyutlar kazandıracak ve gelecekte hasta başında veya doktor gözetimindeki analizlerde önemli bir rol oynayacaktır.*
- *Tanıma yüzeyi olarak DNA'nın kullanıldığı biyosensörlere DNA biyosensörleri adı verilir.*
- *DNA tanıma yüzeyleri, dizisi belli hibridizasyon olaylarının izlenmesinde (veya bu yüzey ile etkileşime giren analizlenecek maddelerin (karsinojen maddeler, ilaçlar, vb.) tayininde kullanılabilir.*

## 14.4. BİYOLOJİK SİLAHLAR

- *Biyolojik silahlar, yeryüzündeki canlılara zarar veren en büyük ve tehlikeli silahların başında gelmektedir.*
- *Bu silahlar uygun ortamlarda hızla çoğalır ve kalıcı hale gelebilirler.*
- *Tüm koruyucu önlemleri etkisiz hale getirebilecek şekilde ortama uyum sağlayabilirler.*
- *Kimyasal silahlar tüm şiddetlerine karşın dağıldıklarında ya da sulandırıldıklarında daha az öldürücüdürler.*
- ✓ *Fakat biyolojik silah olarak kullanılan hastalık yapıcı mikroorganizmaların, en küçük miktarı bile öldürücü olabilir.*
- ✓ *Örneğin, botulinum toksininin kimyasal bir sinir ajanı olan sarinden üç milyon kat daha güçlü olduğu belirtilmektedir.*



- *Biyolojik silahlar diğer canlılar üzerinde zararlı etkiler yaratmak maksadıyla kullanılan bakteri, virüs, mikrobiyal toksinler, vb. ajanlardır.*
- *Bu tanım genellikle biyolojik olarak elde edilen toksinleri ve zehirleri de kapsayacak şekilde genişletilir.*
- *Biyolojik savaş araçları, yaşayan mikroorganizmaları (bakteri, protozoa, riketsia, virüs ve mantar) içerdii gibi mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar tarafından üretilen toksinleri (kimyasallar) de kapsar.*
- *Yaşayan biyolojik maddeler kokusuz, tatsız ve havaya toz bulutu halinde atıldığı zaman 1 ila 5 mikron boyutunda son derece küçük parçacıklardan oluştuğundan insan gözüyle görülemez.*

## ***Silah olarak kullanılabilen biyolojik ajanlar Őu Şekilde sıralanabilir:***

- Bakteriler*
- Virüsler*
- Mantarlar*
- Toksinler*
- ✓ *Bacillus anthraxis (Őarbon etkeni)*
- ✓ *Botulinum Toksinleri (Konserve zehiri)*
- ✓ *Brucelloz (“Malta Humması” etkeni)*
- ✓ *Vibrio Cholera ( Kolera etkeni)*
- ✓ *Clostridium perfringens (Gazlı Gangren etkeni )*

- ✓ *Salmonella typhi* (Tifo etkeni)
- ✓ *Pseudomonas pseudomallei* (Melioidozis hastalığı etkeni)
- ✓ *Pseudomonas mallei* (Ruam hastalığı etkeni)
- ✓ *Yersinia pestis* (Veba etkeni)
- ✓ *Francisella tularensis* (Tularemi etkeni)
- ✓ *Coxiella burnetti* ( Q Ateşi etkeni)
- ✓ Smallpox virüs (Çiçek Hastalığı etkeni)
- ✓ Congo-Crimean Hemorajik Ateşi Virüsü
- ✓ Ebola Virüsü

## **11.5. ETKİLERİ**

- 1-** *Biyolojik ajanlar, kimyasal silahların aksine etkilerinin tahmin edilmesi ve kontrolü son derece zordur.*
- ✓ *Etkileri, kimyasal ajanlardan daha fazla ısı, hava şartları ve topografik yapıya bağlıdır.*
- ✓ *Böylece, her zaman yalnız hedefi kirletme riski vardır.*
- 2-** *Bir çok biyolojik ajan etkili olabilmesi için solunum veya sindirim yoluyla alınmalıdır.*

**3-** Kimyasal ajanlarda olduğu gibi deri ile temas sonunda enfeksiyon yaratması mümkün deđildir.

✓ Bu durumda, eğer biyolojik ajanlar doğru bir şekilde tespit edilebilirse buna karşı savunma kimyasal ajanlara karşı savunmadan daha kolaydır.

**4-** Anthraks sporları ve bazı toksinler gibi kuru ajanlar kalıcı olmalarına rağmen, bir çok biyolojik ajanın etkisi zamanla çok şabuk azalır.



- 5-** Anthraks sporları toprakta ölümcül etkilerini onlarca yıl muhafaza ederler.
- ✓ Buna benzer ajanlar uzun vadede tehlikelerini sürdürürler.
  - ✓ Bu şekildeki ajanların kullanım durumunda saldırı gerçekleştiren tarafın işgal etmek veya geçmek istediği hareket alanı kirletilmiş olur ve koruyucu elbise kullanma ihtiyacı ile ciddi tekrar kontaminasyon gereksinimlerini beraberinde getirir.
- 6-** Biyolojik silahlanmanın getirdiği depolama ve kullanma her zaman teknik zorlukları beraberinde getirir.

## **11.6. BİYOSENSÖRLERİN GELECEĞİ**

- *Uzun dönem içinde biyosensörlerin klasik fizikokimyasal ölçü aletleri yanında sensör teknolojisi sayesinde aşağıda belirtilen üstünlüklere sahip birçok yeni uygulamaya imkan sağlayacağı söylenebilir;*
- ✓ *Yüksek duyarlık,*
- ✓ *Kısa ölçüm süresi,*
- ✓ *İhtiyaçlara göre işlem akışı,*
- ✓ *Ölçüm ve analiz giderlerinde düşme,*
- ✓ *Otomatik ölçüm ve ayar sistemlerinin devreye sokulması.*

*Bütün bunlara rağmen biyosensör alanında çözümlenmesi gereken birçok problemde vardır:*

- Biyokomponentlerin ömrünün kısa olması,*
- Biyosensör hazırlamanın uzun sürmesi,*
- Moleküler biyolojik prosesler hakkında yeterli bilgi birikimi olmaması,*
- Biyokompatibilite sorunları,*
- İmlante edilebilen sensörlerin steril tutulabilme güçlüğü.*

- *Yukarıda belirtilen sorunların çözümlenmesi geleneksel analiz teknikleri ile yarışabilen ve rutin analizlerde kullanılabilen biyosensörün piyasaya sunulmasına imkan sağlayacaktır.*
- *Başarıyı garantilemek için bilim adamları ve mühendislerin biyokimya, moleküler biyoloji, kimya, fizik, malzeme bilimi, yarı iletken elektroniği ve teknolojisi ile bilgisayar teknolojisi alanlarında sıkı işbirliği yapmalarında zorunluluk vardır.*

- *Biyosensörlerin, kompleks maddelerin rasyonel ve ucuz olarak tayininde kullanımı ekonomik ve toplumsal ağırlık kazanmalarını sağlamıştır.*
- *Biyochip teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak biyosensörlerin önemi ve ağırlığı gittikçe artacaktır.*
- ✓ *Özellikle yoğun bakım ünitelerinde, ameliyatlarda ve implantasyon amacı ile kullanılacak biyosensörlerde minyatürizasyon çok önemlidir.*
- ✓ *21.yüzyılın anahtar teknolojilerinden biri olan nanoteknoloji biyosensörlerin ufkunun açılmasını sağlayacak, ekonomi ve günlük yaşamdaki ağırlığını daha da artıracığı düşünülmektedir.*