



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



SİKLODEKSTRİN/ALTIN NANOPARTİKÜL
HİBRİT MALZEME ESASLI KİRAL SEÇİCİ
OPTİK SENSÖR GELİŞTİRİLMESİ

Nisa BEKAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı

Haziran -2019
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Nisa BEKAR tarafından hazırlanan “SİKLODEKSTRİN/ALTIN NANOPARTİKÜL HİBRİT MALZEME ESASLI KİRAL SEÇİCİ OPTİK SENSÖR GELİŞTİRİLMESİ ” adlı tez çalışması 12 /06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Mustafa ERSÖZ

Danışman

Prof. Dr. Haluk BİNGÖL

Üye

Doç. Dr. Erhan ZOR

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof.Dr. Süleyman Savaş DURDURAN
FBE Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Nisa BEKAR

Tarih:

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SİKLODEKSTRİN/ALTIN NANOPARTİKÜL HİBRİT MALZEME ESASLI KİRAL SEÇİCİ OPTİK SENSÖR GELİŞTİRİLMESİ

Nisa BEKAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Haluk BİNGÖL

2019, 82 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Haluk BİNGÖL

Prof. Dr. Mustafa ERSÖZ

Doç. Dr. Erhan ZOR

Son yıllarda sürekli gelişim içerisinde olan nanoteknolojinin de uygulamalarını içeren sensör ve kolorimetrik sensörlerin üretilmesinde, altın nanopartiküller (AuNPs) etkileşme sonucu gösterdiği renk değişikliği özelliği ile çeşitli sensör uygulamalarında tercih edilen bir nanomateryal olmuştur.

Bu çalışmada son yıllarda biyolojik, kimyasal ve optik olarak araştırmalara konu olan AuNPs'lerin supramoleküler kimyanın önemli yapıları arasında yer alan siklodekstrin (CD) türevleriyle fonksiyonlandırılması yapılmıştır. *Alfa*-CD (α -CD), *beta*-CD (β -CD) ve *gamma*-CD (γ -CD) türevleri ile ayrı ayrı fonksiyonlandırılan AuNPs nanopartiküllerinin, aminoasit türevlerinin *D*- ve *L*- enantiyomerlerine karşı enantiyo-seçici tepkileri incelenmiştir. Test edilen 20 adet biyoaktif molekülün (prolin, lizin, lösin, triyonin, valin, glutamik asit, glutamin, histidin, tartarik asit, serin, mandelik asit, metiyonin, alanin, arjinin, aspartik asit, sistin, sistein, triptofan, tirozin, malik asit) varlığında x -CD@AuNPs ($x=\alpha, \beta$ ve γ) çözeltilerinin renk değişimleri yalın göz ve spektrofotometri metotları ile izlenmiştir.

x -CD@AuNPs nanopartiküllerinin kullanılması ile aminoasitlerle yapılan kiral seçicilik tayini sonucunda sadece α -CD@AuNPs türevinin *D*-arjinin enantiyomer türevleri arasında kiral seçicilik gösterdiği belirlenmiştir. *L*-arjinin varlığında her hangi bir renk değişimi gözlenmezken, *D*-arjinin varlığında α -CD@AuNPs çözeltisinin renginin kırmızıdan koyu mora dönüştüğü gözlenmiştir. Sonuçlar doğrultusunda, analitik parametreler spektrofotometrik ölçümlerle belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Altın nanopartiküller, aminoasit, kolorimetrik sensör, siklodekstrin, supramoleküler kimya.

ABSTRACT

MS THESIS

DEVELOPMENT OF CYCLODEXTRIN / GOLD NANOPARTICLES HYBRID MATERIAL BASED CHIRAL SELECTIVE OPTIC SENSOR

Nisa BEKAR

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN NANOSCIENCE AND
NANOENGINEERING

Advisor: Prof. Dr. Haluk BİNGÖL

2019, 82 Pages

Jury
Prof. Dr. Haluk BİNGÖL
Prof. Dr. Mustafa ERSÖZ
Doç. Dr. Erhan ZOR

In recent years, gold nanoparticles (AuNPs) have been the preferred material in various sensing applications including of the production of sensors and biosensors, due to the color change as a result of interaction of gold nanoparticles (AuNPs).

In this study, the functionalization of AuNPs, which is the subject of biological, chemical and optical research, was performed with cyclodextrin (CD) derivatives which are among the important structures of supramolecular chemistry. The enantioselective responses of AuNPs nanoparticles, which are separately functionalized with *alpha*-CD (α -CD), *beta*-CD (β -CD) and *gamma*-CD (γ -CD) derivatives, to *D*- and *L*- enantiomers of amino acid derivatives were investigated. against The color changes of x-CD@AuNPs (x = α , β and γ) solutions in the presence of 20 bioactive molecules (proline, lysine, leucine, threonine, valine, glutamic acid, glutamine, histidine, tartaric acid, mandelic acid, methionine, serine, alanine, arginine, aspartic acid, cystine, cysteine, tryptophan, tyrosine, malic acid) were monitored by naked-eye and spectrophotometric methods.

As a result of the chiral selectivity experiments for enantiomers of the bioactive molecules by x-CD@AuNPs solutions, it was determined that α -CD@AuNPs solution only showed the chiral selectivity among the *D*-arginine enantiomeric derivatives. In the presence of *D*-arginine, the color of α -CD@AuNPs solution turned from red to purple, whereas no change was observed in the presence of *L*-arginine. Considering the results, the analytical parameters were determined by spectrophotometric measurements.

Keywords: Gold nanoparticle, amino acid, colorimetric sensor, cyclodextrin, supramolecular chemistry.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Haluk BİNGÖL danışmanlığında tamamlanarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Bilim insanı olma yolunda ilk adımımı atmamı sağlayan, çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen, bu tez çalışmasının seçiminde ve araştırılmasında her türlü bilgi, öneri ve deneyimleriyle bana yön veren değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Haluk BİNGÖL' e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez çalışmamda bilgisi ve tecrübesini esirgemedi bana destek sağlayan Sayın Doç.Dr. Erhan ZOR ile Prof. Dr. Sabri ALPAYDIN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, çalışmamın bütün aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli laboratuvar çalışma arkadaşlarıma, hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen anneme, babama ve sevgiyle her zaman yanımda olan kardeşlerime tüm kalbimle teşekkür ederim.

Nisa BEKAR
KONYA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Nanoteknoloji	3
1.2. Nanoteknolojinin Tarihi.....	5
1.3. Nanoteknoloji ve Supramoleküler Kimya.....	6
1.3.1. Supramoleküler kimyada etkileşimler	8
1.3.2. Siklodekstrinler (CD).....	12
1.4. Sensörler.....	17
1.4.1. Optik sensörler	21
1.4.2. Kiral sensörler	23
1.5. Altın Nanopartiküller (AuNPs).....	26
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM	42
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler	42
3.2. Altın Nanopartiküllerin Sentezi ve Fonksiyonlandırılması	42
3.2.1. Yalın altın nanopartiküllerin sentezi	42
3.2.2. α -CD@AuNPs sentezi.....	43
3.2.3. Amino asit çözeltilerinin hazırlanması	44
3.2.4. Kolorimetrik (Naked-eye) ölçümler için çözeltilerin hazırlanması	44
3.2.5. UV– Vis Absorpsiyon spektroskopisi için çözeltilerin hazırlanması	45
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	46
4.1. AuNPs’in karakterizasyonu	46
4.1.1. AuNPs’in optik karakterizasyonu	46
4.1.2. AuNPs’in yapısal karakterizasyonu	47
4.1.3. α -CD@AuNP’lerin morfolojik karakterizasyonu	48
4.2. Sensör Çalışmaları	50
4.2.1. Kolorimetrik (Naked-eye) ölçümler.....	50
4.2.2. α -CD@AuNPs için spektrofotometrik ölçümler.....	54
4.3. α -CD@AuNPs ile D-/L- Arjinin Çalışmaları	58
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63

5.1. Sonuçlar	63
5.2. neriler	65
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŐ	72



SİMGELER VE KISALTMALAR

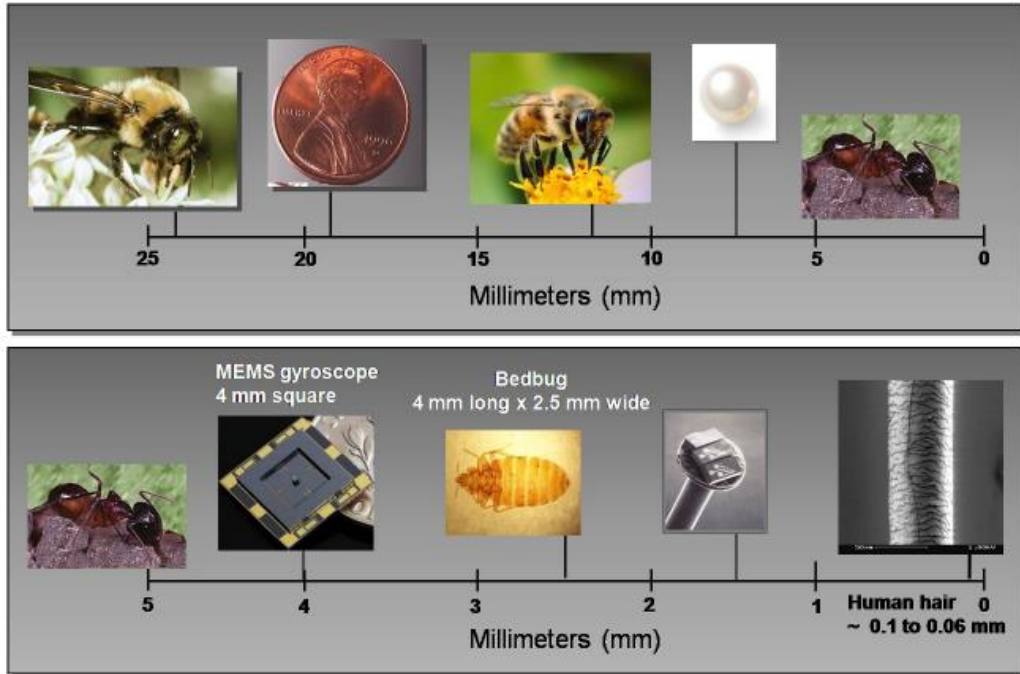
Kısaltmalar

CD	: Siklodekstrin
HAuCl ₄	: Kloroaurik asit
α -CD	: Alfa-siklodekstrin
β -CD	: Beta siklodekstrin
γ -CD	: Gama siklodekstrin
AuNPs	: Altın nanopartiküller
α -CD@AuNPs	: Alfa-siklodekstrin fonksiyonlandırılmış altın nanopartiküller
β -CD@AuNPs	: Beta-siklodekstrin fonksiyonlandırılmış altın nanopartiküller
γ -CD@AuNPs	: Gama-siklodekstrin fonksiyonlandırılmış altın nanopartiküller
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
TEM	: Geçirimli elektron mikroskobu
TSC	: Trisodyum sitrat
UV-Vis	: Ultraviyole görünür bölge spektroskopisi
XPS	: X-ışını foto elektron spektroskopisi

1. GİRİŞ

En genel tanımı ile nanobilim 1 ila 100 nanometrelik boyutlardaki maddelerin anlaşılması ve kontrolleri olarak ifade edilmektedir. Burada ortaya çıkan benzersiz olgular bilim insanları için yeni araştırma ve uygulamalara olanak sağlamıştır. Nano ölçekteki bu bilimsel incelemeler üretim, mühendislik, görüntüleme, ölçme ve modelleme alanları gibi geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır (Bhushan B. 1997).

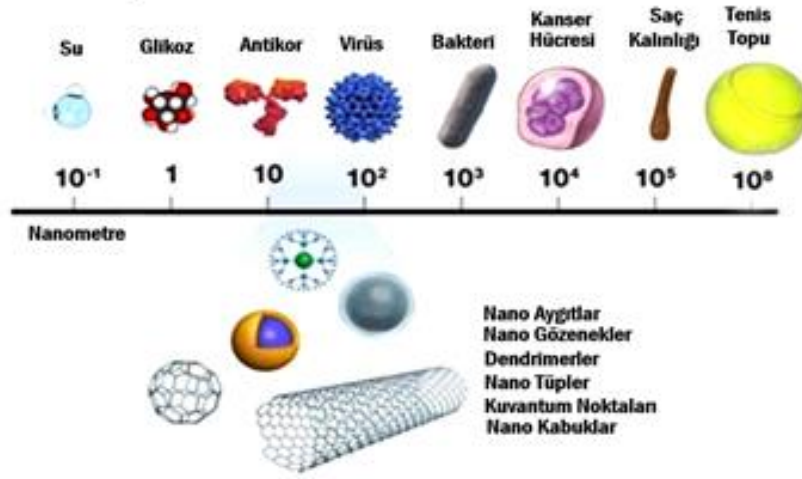
Nano dünyayı ifade edebilmek için somut nesneler arasında kıyaslamalar yapılabilir (Şekil 1.1). Bu noktada, 2 mm'den 25 mm uzunluğuna sahip karınca boyutları düşünüldüğünde "Bir karınca küçüktür" cümlesi bir insanın büyüklüğüne göre doğrudur. Bununla birlikte, bir insan saçı 0,1 ila 0,06 mm olduğu düşünüldüğünde ise "Bir karınca büyüktür" ifadesi de doğrudur. Dolayısıyla, bir insan saçına göre çok daha küçük boyutlarda olan nano boyut göz önünde bulundurulduğunda, nesneler arasındaki göreceli büyük-küçük karşılaştırması Şekil 1.2.'deki gibi bir ölçekte gösterilebilir.



Şekil 1.1. Makro boyuttan mikro boyuta geçiş (Bhushan B. 1997).

Boyuta bağlı olan bazı özellikler bilim insanlarının bir takım çalışmalar için yeni kapılar aralamasını sağlamaktadır. Gelişen teknoloji ile birlikte boyutları büyük olan cihazlar daha küçük hale getirilmeye başlanmıştır. Cihazlar küçüldükçe, mikro boyutlu

cihazların oluşturulmasında nano boyutlu nesnelerin kullanılması gerekliliği artmaktadır.



Şekil 1.2. Makro boyuttan nano boyuta geçiş ("Web-1" 2019").

Nano boyutlu parçacıkların keşfi, zaten büyük olan evreni daha da büyötmüştür. Modern teknolojiler, mevcut süreçleri geliştirmek ve yenilerini ortaya çıkarmak için geniş yelpazedeki boyutlardan yararlanmaktadır (Pokropivny vd. 2007). Aslında, doğada bulunan hayvanların ve bitkilerin birçok teknolojik gelişmeye ilham kaynağı olduğu ve doğada var olan bazı örnekler ile nanoteknolojinin aslında çokta uzağımızda olmadığını gözler önüne sermektedir.



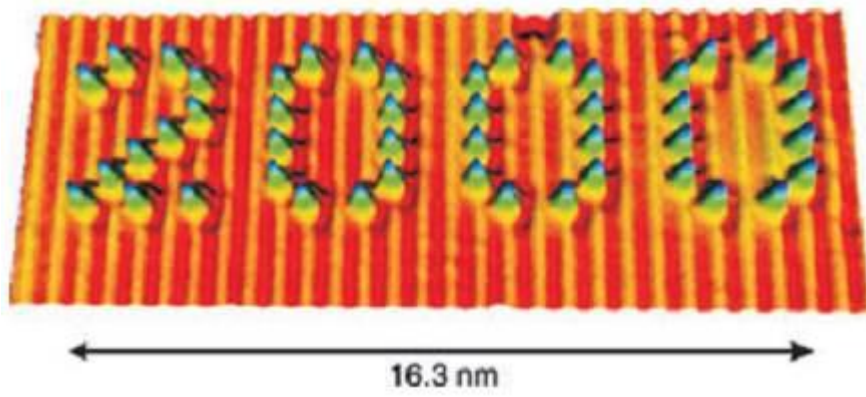
Şekil 1.3. Kelebeğin kanatlarının nanoboyut kanalları sayesinde renkli görünümü ve soyguncu sineği ve kornea nipellerinin TEM görüntüsü ("Web-2" 2019).

Canlılar dünyası, kavisli zürafa boyunlarından kaşık şeklindeki kuş gagalarına, devasa böcek pençelerine kadar çok etkileyici bir forma sahiptir. Bilim insanları, hayvanların sahip olduğu makro boyutlardaki bu özelliklerinin yanı sıra çok daha küçük ölçeklerde de incelemeler yapmıştır. Bu çalışmalar da, çok ince çaplı nano yapıların

üretilmesine öncü olmuştur. Canlıların tırmanmasına, kaymasına, gizlenmesine yardımcı olan bu yapılar nano boyutta incelendiğinde, insan saçının 20 katı daha küçük parçalar olarak gözlenmiştir. Örneğin, soyguncu sineğinin gözü incelendiğinde her biri kendi optik yüzey halinde bulunan 50 ila 10.000 tane gözeneğe sahip olduğu gözlenmiştir. Yüzeye daha yakından bakıldığında birçok böcekte (Şekil 1.3)'de görülen soyguncu sineği gibi "kornea nipelleri" adı verilen bir dizi nano ölçekli çıkıntıya sahip oldukları görülmüştür. Böceklerin vücudunda bulunan 50 ila 300 nanometre arasında değişen bu küçük şişlikler böceklerin gizlenmesine yardımcı olmaktadır. Örneğin, güve gözlerinde bulunan nano ölçekli desenler güneş hücrelerinde kullanılan yeni yansıma önleyici kaplamalara ilham vermiştir. Bir kelebeğin kanatlarındaki parıltıyan renklerin çoğu, cildimizi renklendiren melanin gibi pigmentlerle değil nano boyuttaki yapılarla sağlanmaktadır. Kelebeklerdeki bu nano yapılar ışığın bazı dalga boylarını soğurup geri kalanını yansıtarak renk oluşturan pigmentlerden farklı bir mekanizma ile çalışmaktadır. Fiziksel olarak ışığı ayrı yönlerde doğru kırarak farklı renklerde görünmeleri sağlanmaktadır. Bu saçılma aynı zamanda kanatlarında bulunan pullarını yanardöner hale getirebilir. Yani renk onu gördüğümüz açı ile değişir. Bu örneklerde olduğu gibi, nanoteknoloji doğadan ilham alınarak farklı alanlarda da kullanılabilir (‘‘Web-1’’ 2019).

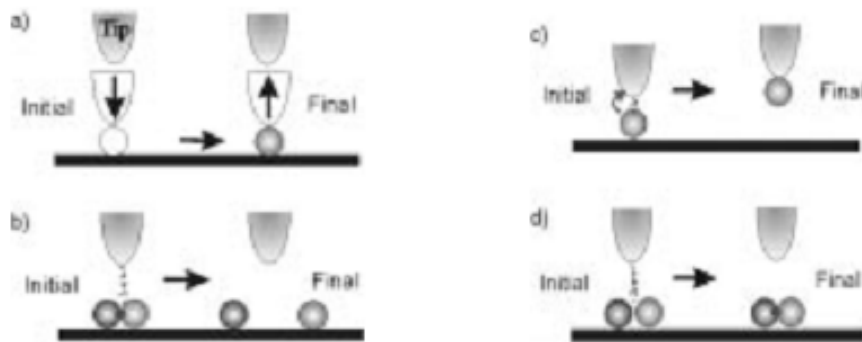
1.1. Nanoteknoloji

Daha öncede bahsedildiği gibi nano, metrenin milyarda biri veya 10^{-9} anlamına gelmektedir. Diğer bir ifadeyle bir nanometre bir metrenin milyarda biridir. Ne var ki bilim ve teknoloji gibi sözcüklere yerleştirildiğinde nanonun anlamı o kadar açık değildir. Nanosistem ve nanoteknolojide kullanılan nanometre boyutlarına sahip olan moleküllerin (nanometre ölçeğinde) bilim ve teknolojinin temel nesneleri olduğu söylenebilir. Her şey atomlardan ve moleküllerden yapıldığı için, nanobilim ve nanoteknoloji prensip olarak bilim ve teknolojinin tüm dallarını kapsayabileceği düşünülmektedir. Nanoteknoloji için ‘‘Nesnelerin içsel özelliklerine odaklanmaktadır ve belirli işlevleri yerine getirmek için nesnelerin düzenli biçimde olmasını sağlamaktır’’ şeklinde daha tatmin edici bir tanımlı yapılmıştır (Hla 2005). Dolayısıyla, nanoteknoloji çok geniş kapsamlı olup, yüzey bilimi, organik kimya, moleküler biyoloji, yarı iletken fiziği, enerji depolama, mikro fabrikasyon, moleküler mühendislik, vb. alanlarla ilişkili araştırma ve uygulamaları kapsamaktadır (Hla, Meyer, ve Rieder 2001).



Şekil 1.4. Yeni milenyum, 2000 yılında Cu (211) üzerinde tek CO molekülü ile birlikte yazılarak kutlanmıştır. Her çıkıntı bireysel bir CO molekülünü temsil etmektedir. Arka plan dikey çizgiler, intrinsik Cu yüzey adımı kenarlarıdır. Görüntü, CO-fonksiyonelleştirilmiş bir uç ile elde edilmiştir (Hla 2005).

Nesnelerin birçoğu basit yapı ve herhangi bir içsel özellik sergilemezken nano ölçekli atomlar (atom kümeleri, küçük moleküller) fonksiyonlandırıldığında farklı bir kimyasal bakış açısı sağlamaktadır. Bu tür maddelerin oluşturduğu topluluklardan farklı işlevler ortaya çıkmaktadır. Sadece birkaç örnek verilecek olursa atomlar veya çok basit moleküller nano ölçekli bir boyut olarak kabul edilmesi için bir yüzey üzerinde kullanılabilir. Şekil 1.4’de buna bir örnek olarak yeni bin yılın nasıl yazıldığını göstermektedir. Şekil üzerinde alt zemin olarak gösterilen Cu(211) yüzeyine “2000” figürü yazılarak milenyum yılının gelişi kutlanmıştır. Yapılan bu çalışmada bakır zemin üzerindeki 2000 sayısı, 47 yere ayrı ayrı yerleştirilmiş CO molekülü kullanılarak yapılmıştır (Hla, Meyer, ve Rieder 2001). Metal bir yüzeyi kaplamak için nano parçacıkların kullanılabileceği de gözlenmiştir. Nanoparçacıklar, atomların çoğunun yüzeye yakın veya yüzeyde olmasından dolayı diğer türlerle etkileşiminden korumak için metallerle makroskobik bir parça ilavesi sonrası oldukça farklı özellikleri ile karakterize edilebilen malzemeler elde edilmesini sağlamıştır (Hla 2005).



Şekil 1.5. Tek molekülli mühendislik programında kullanılan manipülasyon prosedürleri **a)** Yanal manipülasyon **b)** Molekül ayrışması, **c)** Dikey manipülasyon ve **d)** Bağ oluşumu (Hla, Meyer, ve Rieder 2001).

Nanopartikül (NP) terimi, taşıdığı özellikleri ile ilgili bir birim olarak davranan küçük bir nesneyi (1 ile 100 nm arasında) tanımlamaktadır. Nitekim, özellikleri boyutlarına göre değiştiği için partiküller çaplarına göre sınıflandırılabilir. Bu noktada, nano parçacıklar genel tanım itibarıyla 1 ila 100 nm arasında bir çapa sahip parçacıklar iken, bazı partiküller ise 100 ve 2500 nm arasında bir çapa sahip olabilmektedir. Özel uygulamalar için, NP'ler çeşitli farklı anyonik ve katyonik ligandlarla da kaplanabilmektedir (Sabela vd. 2017). Bu uygulamalardan biri ise 2001 yılında yapılmış olan çalışmada gerçekleştirilen manipülasyon yöntemi ile (Şekil 1.5.) moleküller arası etileşim çalışılmıştır (Hla, Meyer, ve Rieder 2001).

1.2. Nanoteknolojinin Tarihi

1970'lerin sonlarında kimya alanında yeni gelişmelerle birlikte, moleküler elektronik aygıtlar üzerine araştırmalar da hızla ilerlemeye başlamıştır (Feynman 1960). Araştırmalar arttıkça moleküllerin nano boyutta ölçümünü yapabilecek cihazları ve makineleri inşa etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların temelinde,

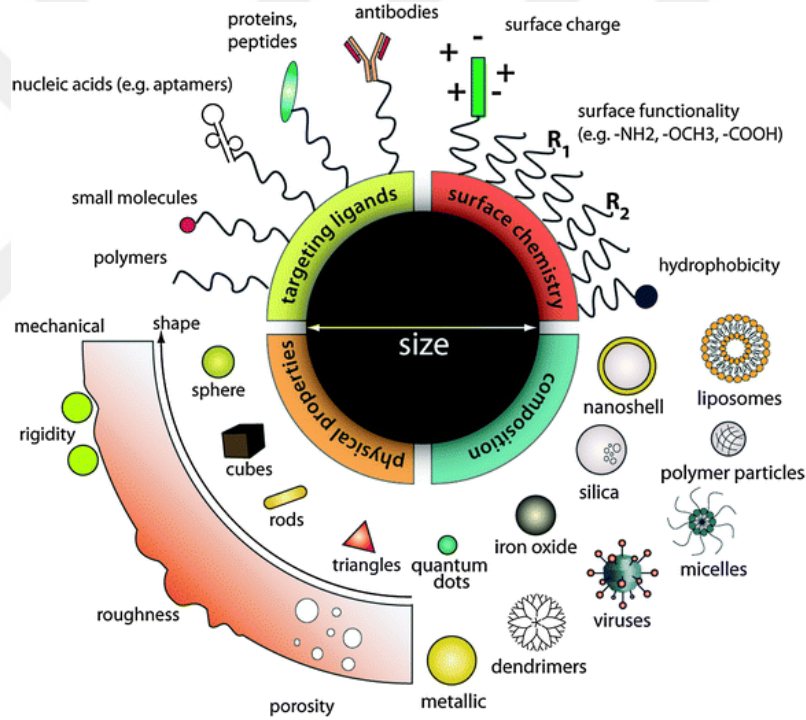
- 1) Moleküller stabil türlerdir, oysaki atomları işlemek zordur.
- 2) Doğal yaşamı sürdürebilen nano boyuttaki moleküller çok sayıda çeşitliliğe sahiptir ve atomlardan değil moleküllerden inşa edilmektedir.
- 3) Çoğu laboratuvar ortamlarında yapılan deneylerde atomlar yerine moleküller ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.
- 4) Moleküller, hâlihazırda farklı şekiller sergileyen ve cihazlarla ilgili özellikler sergileyen nesnelerdir.
- 5) Moleküller kendiliğinden toplanabilirler veya daha büyük yapılar oluşturmak için aralarındaki çekim kuvvetlerinin türlerine bağlı olarak bağlanabilir,

olarak ifade edilen olgular bulunmaktadır. Bu nedenlere dayanılarak nano ölçekli cihazlar ve makineler ya mevcut olan yapılardan ya da daha basit bileşenlerden başlayarak sentezlenmektedir. Atomların nano ölçekli cihazlar ve makineler inşa etmek amacıyla kullanılabileceği düşünülmüştür. İlk olarak 1960 yılında Feynman yapmış olduğu “alt katta bolca yer var” açıklamasında nano boyuttan söz etmiştir (Feynman

1960). Bu açıklaması sonucunda genel bir amaç oluşturma olasılığını ileri sürerek, daha bilimsel (ama aslında teorik olarak) bir şekilde nano sistemlerin ve moleküllerin üretimi üzerine de fikirlerini sunmuştur.

1.3. Nanoteknoloji ve Supramoleküler Kimya

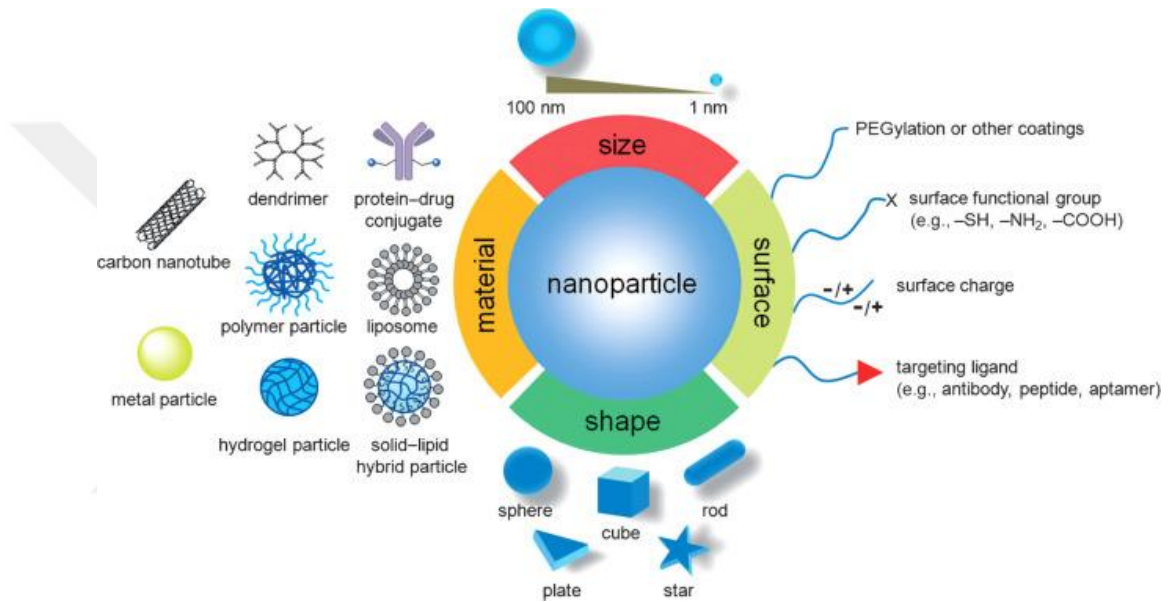
Nano ölçekli “nesneler” karmaşık kimyasal bileşime sahiptir, karakteristik yapılar sergiler ve kendine özgü eğilimler göstermesinin yanı sıra belirli işlevleri yerine getirirler. Bu kapsamda nano malzemeler, çeşitli kimyasal yapılarla fonksiyonlandırılarak (Şekil 1.6) amaçlar doğrultusunda farklı işlevsel özellikler kazanabilirler (Links 2011).



Şekil 1.6. Hücre içi uygulamalar için nanopartiküllerin etkileşim şeması (Links 2011).

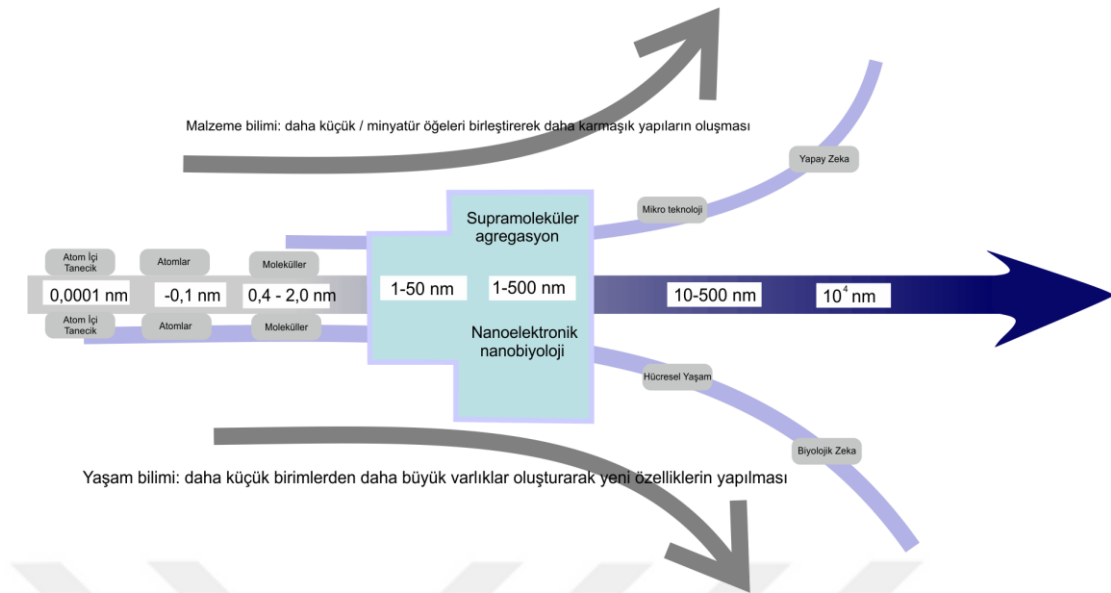
Nanopartiküller farklı gruplarla fonksiyonlandırılması sayesinde yeni özelliklere sahip olabilirler. Nanopartiküller, farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip farklı malzemeler bileşiminden modüler olarak monte edilebilir ve biyolojik hedefleme için sayısız ligand ile işlevselleştirilebilir. Tasarımda böyle bir esneklik araştırmacıların nanoparçacıkları kontrast ajanlar, ilaç dağıtım araçları gibi spesifik hücre içi uygulamalar için uyarlamalarını sağlamaktadır (Links 2011).

Tüm yapay moleküler cihazlar ve makineler de bu kapsamda geliştirilirler ve nanopartiküllerin biyomalzemelerle fonksiyonlandırılması ile çeşitli çalışmalar gerçekleştirilir. Bunlara ait örneklerden bir tanesi, ATP üretmek ve kalsiyum pompalamak için ışık-güdümlü sistemler, iyonlar ve DNA'nın etkileşimleri ile biped olarak adlandırılan farklı cihaz kullanılmaktadır (Hess vd. 2004). Foto sentetik sistemlerin ışık-alıcı antenlerinden vücudumuzda bulunan dönel ve döner motorlara kadar tüm patolojik moleküler cihazlar ve makineler ayrıca bu kategoriye aittir (Balzani 2005).



Şekil 1.7. Nanoparçacıkların biyo-fizikokimyasal özelliklerin farklı taşıyıcılarla fonksiyonlandırılmasının şematik gösterimi (Trindade 2016).

Yüzeyin bazı özellikleri kilit bir rol oynamaktadır. Nanopartiküller arasındaki etkileşimin derecesi biyolojik sistemler ile ilişkilidir (Şekil 1.7). Çoğu nanopartikülün biyolojik sistemlerdeki kolloidal kararlılığı (stabilitesi) ve dolaşım sürelerini arttırmanın yanı sıra boyut dağılımlarındaki kararlılığı ve bazı kimyasal özellikleri fonksiyonlandırma ile değiştirilebilmektedir. Birçok sistem, polimer/hidrojel partikülleri, proteinler ve lipozomlar dahil olmak üzere farklı modifikasyonlu polimer ve yüzey aktif madde bazlı taşıyıcılardan oluşmaktadır. Hibrit parçacıklarda boyut, şekil ve yüzey özellikleri salınım özellikleri için önemli bir rol oynamaktadır (Trindade 2016).



Şekil 1.8. Supramoleküler kimyada boyut geçişleri üzerinde nanoelektronik ve agregasyon bölümlerinin gösterimi (Diderik ve Fischer 2000).

Nanomalzemelerin fonksiyonlandırılmasında kullanılan yapıların bir grubu olan makromolekülleri açıklayan supramoleküler kimya ise, moleküllerin ötesinde kimyasal etkileşimlere atıfta bulunur ve farklı sayıda birleştirilmiş moleküllere ait alt birimler veya bileşenlerden oluşan kimyasal sistemlere odaklanmaktadır (Şekil 1.8).

1.3.1. Supramoleküler Kimyada Etkileşimler

Supramoleküler kimya alanında moleküller arası kuvvetlerin varlığı ilk olarak 1873'te Johannes Diderik Van der Waals tarafından kabul edilmiştir. Bunun üzerine Nobel ödüllü Hermann Emil Fischer'de supramoleküler kimyanın felsefi köklerini geliştirmiştir. 1894'te Fischer, enzim-substrat etkileşimlerinin, moleküler tanıma ve konuk-konukçu etkileşimlerinin temel ilkeleri olan “anahtar ve kilit” şeklini aldığını öne sürmüştür (“Web-3” 2019). Makro yapılar, konuk moleküllerini tamamen çevreleyebilecek ve özelliklerini daha detaylı bir şekilde yapmak için kimyasal olarak modifiye edilebilen tüm boşlukları sağladıkları için supramoleküler kimyasında çok faydalıdırlar (Qu vd. 2015). Bu makro moleküllerden siklodekstrinler, taç eterler, kaliksarenler vb. yapılar büyük miktarlarda kolaylıkla sentezlenmektedir ve bu nedenle supramoleküler sistemlerde kullanım için uygun nitelik sergilemektedirler. Bu noktada, makromoleküllerle fonksiyonlandırılan nanopartiküllerde, hem nano yapıyı hem de

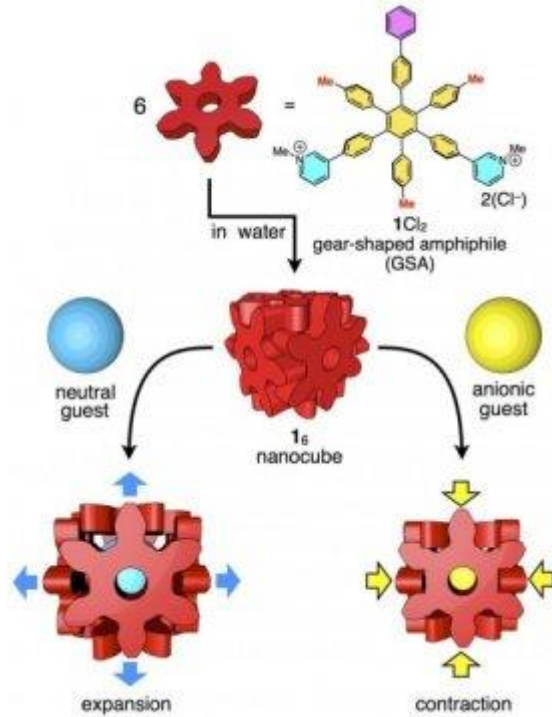
hedef biyomolekölün ortogonal bağlanma kısımları ile bir araya gelmesini sağlayan köprüleme molekülleri de yer almaktadır (Oikonomou vd. 2016). Supramoleküler kimyada kullanılan bu etkileşimler aşağıda başlıklar halinde de özetlenmiştir.

Supramoleküler kimya kovalent etkileşimlerden çok daha zayıf olan etkileşimlerle (non-kovalent etkileşim) ilgilenmektedir. Moleküller arası etkileşimler, kovalent bağlara nazaran çok daha zayıf olmalarına rağmen karmaşık moleküllerin oluşmasında önemli rol oynamaktadırlar (Zor 2012). Gittikçe artan bir ilgi alanı olan kovalent olmayan etkileşimler şu şekilde sınıflandırılabilir;

- Elektrostatik etkileşimler
- Van der Waals etkileşimleri
- Hidrojen bağı
- Hidrofobik etkileşimler
- π - π etkileşimleri

Supramoleküler kimyanın temel yaklaşımların bir tanesi olan konuk-konukçu etkileşimleri, tam kovalent bağlar dışındaki kuvvetler tarafından benzersiz yapısal ilişkilerde bir arada tutulan iki veya daha fazla molekül veya iyondan oluşan kompleksleri tarif eder. Kovalent olmayan bağlanma yoluyla moleküler tanıma ve etkileşimleri de kapsamaktadır. Bu etkileşimler, proteinler gibi büyük moleküllerin üç boyutlu yapısının korunmasında kritik öneme sahiptir. Büyük moleküllerin spesifik bir şekilde birbirine geçici olarak bağlandığı birçok biyolojik işlemde yer almaktadır (Links 2011).

Moleküllerin kendiliğinden bağlanması, dışarıdan gelen bir kaynaktan sağlanır (uygun bir ortam sağlamanın dışında) veya hiçbir kaynaktan yararlanmadan oluşmaktadır. Moleküller, kovalent olmayan etkileşimler yoluyla birleşmeye eğilimlidir. Kendiliğinden bir araya gelmesi iki şekilde gerçekleşmektedir. Moleküller arası kendiliğinden bir araya gelme olayı (bir moleküller arası düzenek oluşturmak için) ve molekül içi kendiliğinden bir araya gelme (veya katmanlar ve polipeptitlerin gösterdiği gibi katlanma) halinde bölünebilir. Moleküler kendiliğinden montaj, misel, zar, kesecikler, sıvı kristaller gibi daha büyük yapıların inşasına izin verir ve etkileşimler için önemlidir (Diderik ve Fischer 2000).



Şekil 1.9. Nanotüpün'ün genişleme ve büzülme özelliği. Sırasıyla nötr ve anyonik misafirlerin oluşturduğu altı molekül olan nano küplerin genişlemesi ve büzülmesi şeması. (Zhan vd. 2018)

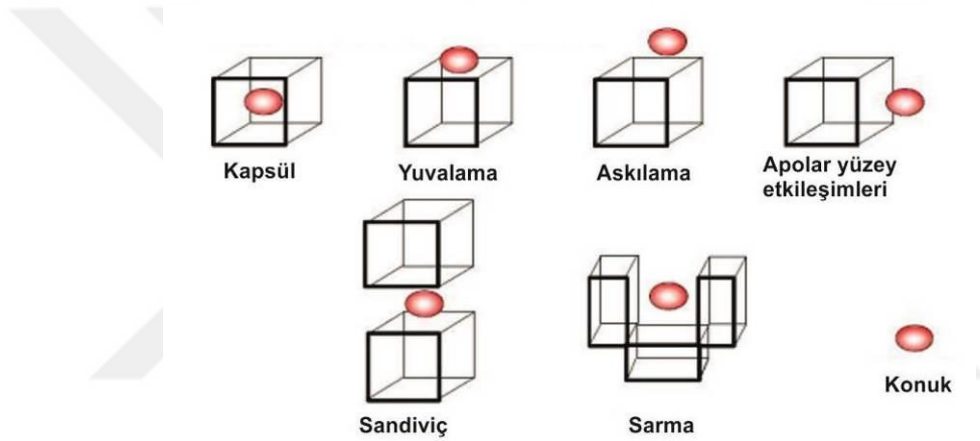
Supramoleküler etkileşimlerin açıklanabilmesi için 2018 yılında Hiraoka ve ekibi, minik kutularının kenarlarını bir arada tutan kuvvetleri, esasen dağılma kuvvetleri olan Van der Waals kuvvetleri olarak tanımladılar. Bu kuvvetler, elektronlar geçici olarak bir atomun bir tarafında birlikte gruplandıklarında oluşturulan moleküller arasındaki zayıf çekimdir. Küpün her bir tarafı, 2 nanometre çapında ve altı köşeli bir kar tanesi gibi biçimlendirilmiş bir molekülden oluşmaktadır. Her iki taraf da insan kan hücresinin dörtte biri kadardır. Şekil.1.9'da gösterilen küpün kenarlarını bir arada tutan zayıf kuvvetler kutuyu hafifçe esnek hale getirmektedir, böylece boyutlarına, şekillerine ve atomik yüklerine göre konuk molekülleri en iyi şekilde barındıracak şekilde ayarlanabilir. Kutu, büyük veya uzun içerikler tutabilir ve konuk molekülleri negatif yükler ile barındırırken fazla boşluğu ortadan kaldırmak için büzüşebilir olduğunu tanımlamışlardır (Zhan vd. 2018).

Moleküler tanıma, konuk molekülün bir konuk-konukçu kompleksi oluşturmak için tamamlayıcı bir konukçu moleküle spesifik olarak bağlanmasıdır. Çoğu zaman, hangi türlerin "konukçu" olduğu ve "konuk" tanımı keyfidir. Moleküller, kovalent olmayan etkileşimleri kullanarak birbirlerini tanımlayabilir (Sabadini, Cosgrove, ve Egídio 2006). Kovalent kimyada kovalent bağlar kırılır ve termodinamik olarak kontrol altına alınır böylece tersinir bir reaksiyonda oluşur. Kovalent bağlar işlem için anahtar

iken, sistem en düşük enerji yapılarını oluşturmak için kovalent olmayan kuvvetler tarafından yönlendirilmektedir (Rowan vd. 2002).

Biyomimetik yapılar birçok sentetik supramoleküler yapılarda biyolojik sistemlerin fonksiyonlarını kopyalamak için tasarlanmıştır. Bu biyomimetik mimariler hem biyolojik model hem de sentetik uygulama hakkında bilgi edinmek için kullanılabilir. Örnekler arasında foto elektrokimyasal sistemler, katalitik sistemler, protein tasarımı ve kendini çoğaltma gibi sistemler bulunmaktadır (S. Zhang 2003). Bunun gibi supramoleküler etkileşimleri temel olarak ele alan birçok çalışma vardır.

Konuk-konukçu etkileşimlerinin daha iyi bir şekilde açıklanması için Şekil 1.10'da olduğu gibi çeşitli şekillerde etkileşimlerin olduğu gösterilebilir.



Şekil 1.10. Supramoleküler etkileşimlerin genel şematik gösterimi

Supramoleküler etkileşimlerle kovalent bağ enerjileri ele alındığında;

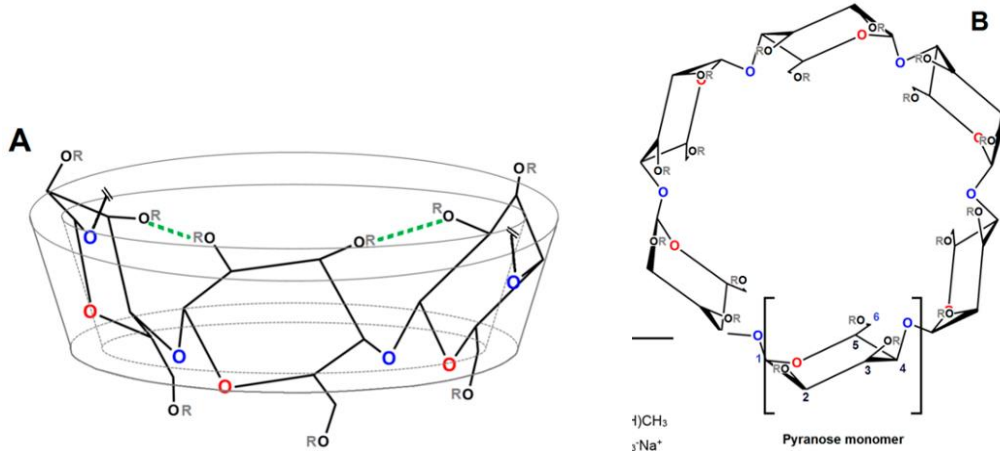
- Çok yüksek enerjili olmaları, çok kısa mesafelerde etkileşim göstermeleri oryantasyona bağlı olarak hareket etmelerinden dolayı bu etkileşimler kovalent etkileşimlerden farklıdır.
- Makro döngüler supramoleküler kimyasında çok yararlıdır, çünkü konuk moleküllerini tamamen çevreleyen ve özelliklerini hassas bir şekilde ayarlamak için kimyasal olarak modifiye edilebilen boşluklar sağlarlar.
- Siklodekstrinler, kaliksarenler, cucurbituriller ve taç eterler büyük miktarlarda kolaylıkla sentezlenirler ve bu nedenle supramoleküler sistemlerde kullanım için uygundur.

- Daha karmaşık siklofanlar ve kriptanlar, daha özel tanıma özellikleri sağlamak için sentezlenebilir.
- Supramoleküler metal döngüleri, halkada genellikle metal ve köşeli modüllerden oluşan metal iyonları olan makrosiklik agregatlardır,

ifadeleri söylenebilir (S.U.K.J. Lee ve Lin 2008). Sonuç olarak, supramoleküler kimya, moleküller arası bağın kimyası olarak tanımlanır ve farklı sayıda bir araya getirilmiş moleküller alt birim veya bileşenlerden oluşan kimyasal sistemlere odaklanmaktadır. Kovalent olmayan moleküller arası kuvvetler tarafından tersinir bir şekilde bir arada tutulan moleküller bileşenlerden oldukça karmaşık kimyasal sistemler geliştirmeyi amaçlamaktadır. Son yıllarda, supramoleküler kimyanın uygulamaları ilgi uyandırmaktadır. Kimyada 2016 Nobel Ödülü, supramoleküler kimyaya dayalı moleküler makinelerin tasarlanması ve sentezi için organik kimya alanında çalışmaları olan Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart ve Ben L. Feringa'ya verilmiştir ("Web-4" 2019).

1.3.2. Siklodekstrinler (CD)

Supramoleküler kimyada konukçu molekülün bir modeli olarak siklodekstrinler (CD'ler) bilinmektedir. CD bazlı supramoleküler kimyada birçok araştırma alanı bulunmaktadır. CD katalizli organik reaksiyonlar, mekanizmalar ve uygulamalar şu andaki çalışmaların ilerlemesine odaklanmaktadır (Bai vd. 2017). CD'ler glukopiranozlardan oluşan döngüsel oligomerlerin bir ailesidir (Şekil 1.11). CD'lerin bu şeklinin bir sonucu olarak yapı moleküler konik bir boşluğa sahiptir. Doğada esas olarak hidrofobik halde bulunmaktadır.



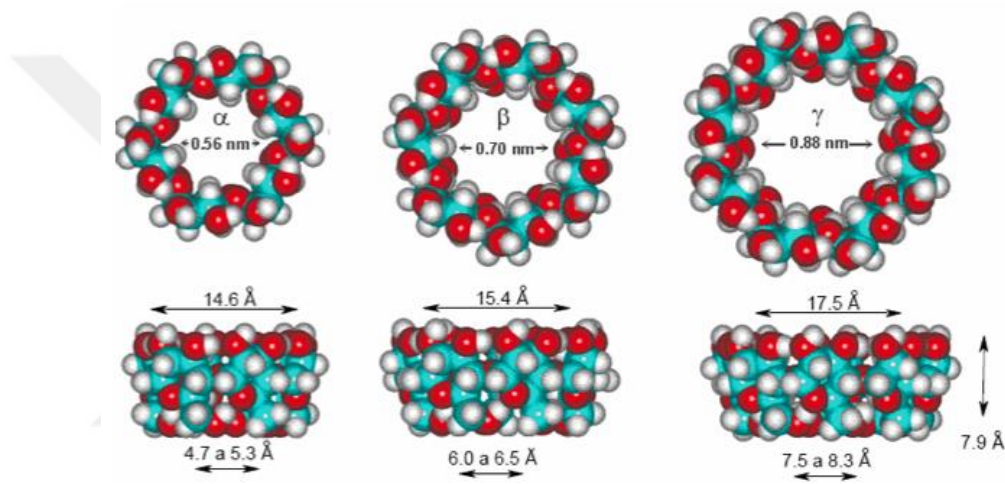
Şekil 1.11. a) Hidrofilik olan siklodekstrinler (CD'ler) kesilmiş koni üzerinde dış yüzey **b)** hidrofobik iç boşluğun şematik gösterimi.

Siklodekstrinler sırasıyla alfa (α -), beta (β -) ve gama (γ -) siklodekstrinler olarak adlandırılan 6, 7 veya 8 glukopiranoz ünitelerinden oluşan siklik oligosakkaritlerdir (Ngo 2010). Uygulamalar açısından boşlukları hidroksil grupları ile sınırlıdır ve farklı kimyasal karaktere ait gruplardır.

CD'ler iyi bilinen reseptör sınıfındadır. Nişastanın enzimatik bozunmasından elde edilen doğal siklik oligosakkaritler olan CD'ler iç hidrofobik boşluk boyutu, hidrofobik bileşikler ile inklüzyon komplekslerinin oluşumuna izin vererek, glukopiranoz birimlerinin sayısına (sırasıyla 6 ve 7 birim için 5,3 Å ve 6,5 Å) bağlıdır. Bu anlamda konuk molekülün polaritesi ve büyüklüğü konuk-konukçu tanıma olayında önemli bir rol oynamaktadır (Pozo vd. 2017). Moleküller arası etkileşimlerde kullanılan etkin konuk-konukçu etkileşimleri çok önemlidir. Supramoleküler nanoteknolojide hidrofilik olan kesilmiş koni üzerinde dış yüzey ve hidrofobik iç boşluğa sahiptir (Şekil 1.13). Nano sistemlerinin biyouyumluluğunu geliştirmek için supramoleküler etkileşimlerde CD'ler kullanılarak, fonksiyonel tasarım uygulamaları geliştirebilir ve genişletebilir. Supramoleküler yapıların tasarımı ve kolay fonksiyonlandırılabilme yeteneği nedeniyle, α -CD ve β -CD yaygın olarak kullanılmaktadır (Q. Hu, Tang, ve Chu 2017).

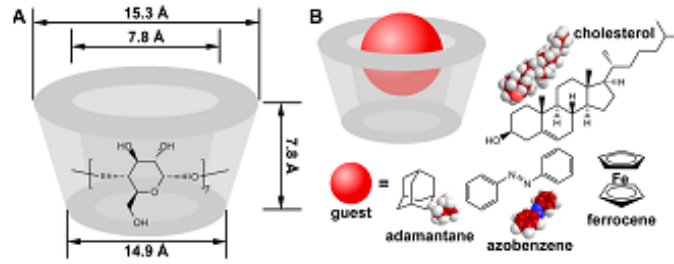
CD halkalarında bulunan 2- ve 3-OH gruplarını gösteren daha geniş kaviteye sahip olurken 6-OH grubunu gösteren daha dar kaviteye sahip olan CD halkaları amfipatiktir. CD'de hidrofilik gruplar moleküler boşluğun dış tarafındadır, oysa iç

yüzeyinde eter benzeri oksijen atomları ve C3-H ve C5-H hidrojen atomları ile hidrofobik olarak kaplanmaktadır. Sulu çözeltide, bu hidrofobik oyuk, zayıf tutulan CD türlerine göre farklı sayılarda ve kolayca yer değiştirebilen su moleküllerini içerir. Boşluklar birkaç molekülü barındıracak kadar büyük olduğu için boşluklardaki bu su molekülleri düşük yoğunluğa sahiptir. Dolayısıyla, hidrofilik CD molekülleri, aromatik bileşikler ve lipofilik ilaçlar gibi polar olmayan boyutlardaki bileşikler bağlayabilir (Lovas, Braun, ve Barcza 2001). Bu bağlanma ayrıca hidrofobik bileşiklerin suda çözünürlüğünü arttırmak veya bazı gıda katkı maddelerinde koku veya tat gibi istenmeyen özellikleri en aza indirmek için CD'lerin kullanılmasını sağlamaktadır (Hedges 1998).



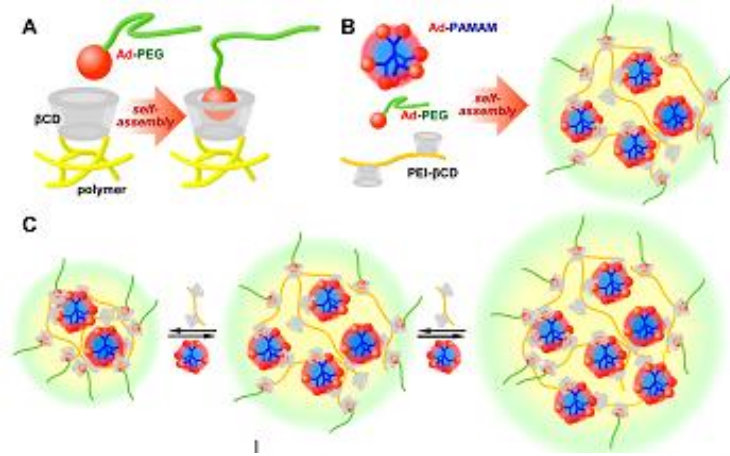
Şekil 1.12. α -CD, β -CD ve γ -CD yapılarına ait morfolojik gösterimi (Sabadini, Cosgrove, ve Egídio 2006).

Farklı alanlarda çalışmalara konu olan CD'in konuk-konukçu etkileşimine dayalı çok farklı stratejiye sahip araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan bir tanesinde, β -CD ile doğrudan ve çekirdek-kabuk nanopartikülleri ile inklüzyon kompleksleri oluşturulmuştur (Şekil 1.12). Hidrofobik çekirdekler ve genellikle hidrofilik kabuklar koruma sunarken çözünmez ilaçları taşımak için oluşturulur. Bu benzersiz tasarımlar, ek fonksiyonlar veya birlikte özel karakterleri pratik olarak adapte etmek için çeşitli şekilde tasarlanabilen araçlar sağlamaktadır. Klinik olarak kabul edilebilmesi içinde bu iletim sistemlerinin kontrollü parçacık büyüklüğü gibi ekstra fonksiyonlara sahip olması gerektiği düşünülmektedir (Links 2011).



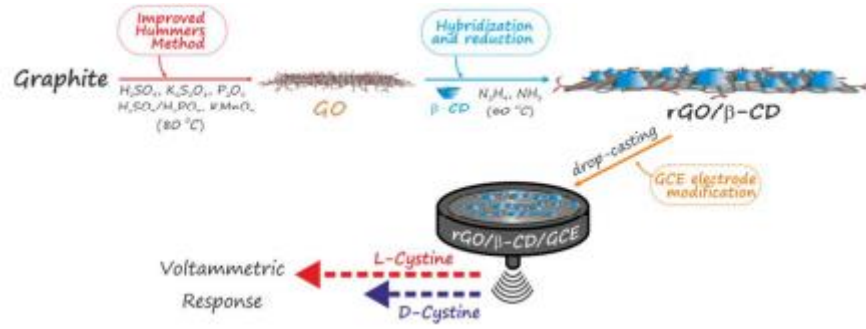
Şekil 1.13. A) D konağı ile inklüzyon kompleksleri oluşturan β CD ve B) ortak konuk moleküllerin yapısı.

CD'lerde farklı etkileşimler söz konusudur. Örneğin, kontrollü etkileşimler konukçu tarafından kolaylaştırılan moleküler girişimler gibi duyarlı yapıların uygulanmasıyla serbest bırakılması konuk etkileşimi tarafından tetiklenebilir. Biyolojik olarak parçalanabilirlik ve kontrollü salınım kapsamında, biyomateryaller tarafından kolaylaştırılan fonksiyonel grupların taşınımı konukçu-konuk etkileşimleri ile sağlanabilir (Dong vd. 2014). Aşırı pH ve sıcaklık veya ışık gibi dış uyaranlarla, bağlayıcı seçicilik ile birlikte kontrollü salınımda konukçu-konuk etkileşimlerinin nanopartiküller üzerine olan etkisini göstermektedir. Son yıllardaki gelişmeler supramolekülerin nanopartiküllerin taşınması için kullanılabileceğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda tümörlere adamantil malign doku büyümesi için ön ilaçlar ve terapötik nükleotitler CD'lerin meydana getirdiği etkileşimler sonucu yeni moleküller oluşturması sağlanmış böylece fonksiyonlandırma sonrası yeni form kazanan kompleks yapıların oluşmasını sağlamıştır (Q. Hu, Tang, ve Chu 2017). Benzer çalışmalardan bir tanesinde β -CD, birkaç konuk parçası ile (Şekil 1.13'de gösterildiği gibi adamantan, azobenzen, ferrosen, kolesterol vb.) inklüzyon kompleksleri oluşturarak kullanılabilmektedir (Mintzer ve Simanek 2009).



Şekil 1.14. (A)(Ad-PEG) ile -CD'nin polimer üzerinde PEG oluşumu . (B) Sentez aşaması ve (C) sentezlenen PEG ve CD'ne ait boyut farkının şematik gösterimi (Q. Hu, Tang, ve Chu 2017).

Çok fonksiyonlu geçişler ile nanoparçacık dağıtım sistemlerinin optimizasyonu daha iyi biyouyumluluğu ve kontrolü sağlamıştır (Şekil 1.14). Bu nedenle çok fonksiyonlu CD tabanlı anak konuk supramoleküler konuk-konukçu etkileşim yeteneği olan nanopartiküllerin birçok potansiyel klinik uygulamaya sahip olması beklenmektedir ve bununla ilgili çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir (Qu vd. 2015). Bu noktada CD türevleri enantiyo-seçici çalışmalarda da kullanılmıştır. Şekil 1.15'de verilen bu çalışmalardan bir tanesinde sistin ayrımı için yeni bir enantiyoselektif elektrokimyasal biyosensör yapılmıştır. *D*-sistin ve *L*-sistin spesifik olarak tanınması, bir kiral arayüz olan GCE yüzeyindeki β -CD'ler (*r*GO/ β -CD) ile modifiye edilen indirgenmiş grafen okside dayanmaktadır (Zor vd. 2013).



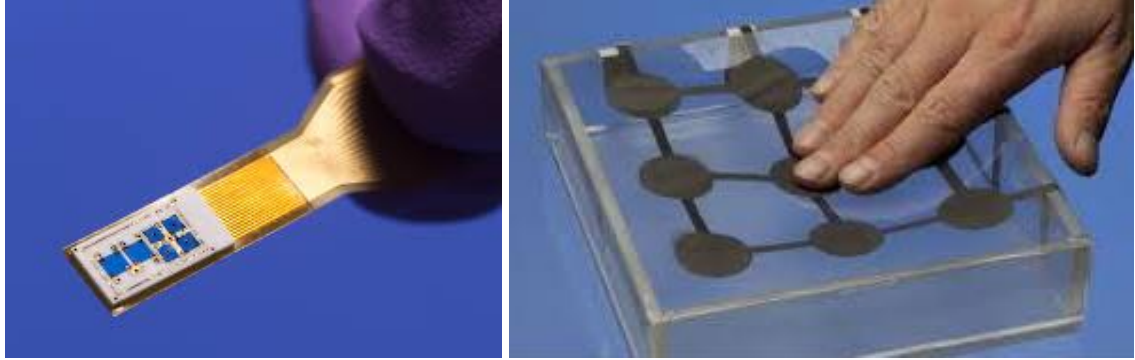
Şekil 1.15. Sistin enantiyomerlerinin (*D*- ve *L*-sistin) ayrılması için elektrokimyasal biyosensör üretmenin şematik diyagramı .

Enantiyoselektif kiral ayırma etmeye yönelik basit ve etkili yöntemlerin ve / veya cihazların geliştirilmesi, ilaç keşfi, farmasötikler ve biyokimyasal işlemler için son derece değerlidir (Han vd. 2018). Çünkü biyoaktif materyallerin ve ilaçların çoğunluğu, kiral moleküllerin enantiyomerlerinden oluşmaktadır. Canlı sistemler için, bir enantiyomer istenen özelliği etkileyebilirken, diğeri sıklıkla farklı bir biyokimyasal aktivite sergileyebilir veya ciddi yan etkilere neden olabilmektedir (Zor vd. 2013). Bu nedenle kiral maddelerin enantiyomerlerinin ayırt edici bir şekilde algılanması için basit ve sağlam sensörlerin geliştirilmesi, ilaç keşfi ve farmasötik endüstrisi (ilaç içeriğindeki etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkilerini kapsayan endüstri) için muazzam derecede önemlidir. Bu bağlamda, son yıllarda yüksek performanslı sıvı kromatografisi, dairesel dikroizm ile kiral ayrımcılıkta büyük başarılar elde edilmiştir (Manoli, Magliulo, ve Torsi 2013).

1.4. Sensörler

Sensör, bir cisim ya da enerji ile etkileşim gösteren ve bu etkileşime karşılık ölçülebilir bir sinyal üreten araç olarak tanımlanabilmektedir (Trindade 2016). Başka bir tanımla ise, ısı ışık nem, ses, basınç, kuvvet, elektrik ve pH gibi fiziksel ya da kimyasal büyüklükleri elektrik sinyaline çeviren düzeneklerin genel adıdır. Laboratuvarlarda kullanılan pH elektrotları, günlük yaşamda kullanılan termometreler gibi çoğu cihaz birer sensördür. Şekil 1.16'da oksidan sensörü ve basınç duyarlı sensör örnek olarak gösterilmiştir. Son yıllardaki araştırma eğilimleri, çevredeki değişikliklere cevap verebilen akıllı fonksiyonel materyaller olarak bilinen sensörlerin üzerine oldukça

yoğunlaşmıştır. Böyle akıllı materyaller mühendislik, biyoteknoloji, ilaç taşınımı, partikül taşınımı, optik tanıma vb. gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Zor 2016).



Şekil 1.16. Oksidan sensörü ve basınca duyarlı sensör (“Web 5”- 2019.).

Moleküler dünyadaki bilginin makro dünyaya transferi moleküler türlerden kaynaklanan sinyallerle gerçekleşmektedir. Sensör uygulamalarında bu sinyallerin ticari cihazlara aktarımında kullanılan çeşitli yöntemlerin çoğu elektrokimyasal (potansiyometrik ve amperometrik), optik (UV-Vis, floresans gibi) ve kromatografik metotları içermektedir (Zor 2012).

Kimyasal sensör, kimyasal bilgileri değiştiren bir cihazdır; spesifik bir numune bileşeninin konsantrasyonundan toplam bileşim analizine kadar, analitik açıdan yararlı bir işaret haline getirir. Kimyasal bilgiler, analitin kimyasal reaksiyonundan veya maddenin fiziksel bir özelliğinden kaynaklanır. Kimyasal sensörler iki temel işlev birimi içerir: bir algılayıcı parça ve bir dönüştürücü. Bazı sensörler, bir çeşit ayırıcı içerebilir. Bunlar bazen membran bazen seçici tabakalardan oluşmaktadır. Bir sensörün transdüser kısmında kimyasal bilgiler cihaz tarafından ölçülebilen faydalı bir analitik sinyale dönüştürülür ve transdüser seçicilik göstermez. Kimyasal sensörlerin algılayıcı parçaları seçicilikten sorumludur ve çeşitli ilkelere dayanan çalışma prensiplerine sahiptirler (H. Kabak 2016). Bir kimyasal sensör, bir dönüştürücü elamanı ile birleştirilmiş bir kimyasal tanıma bölümünden oluşur. Sensörün reseptör kısmında kimyasal bilgi dönüştürücü tarafından ölçülebilecek bir enerji formuna dönüştürülür (Zor 2012). Buna göre sensörler aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir.

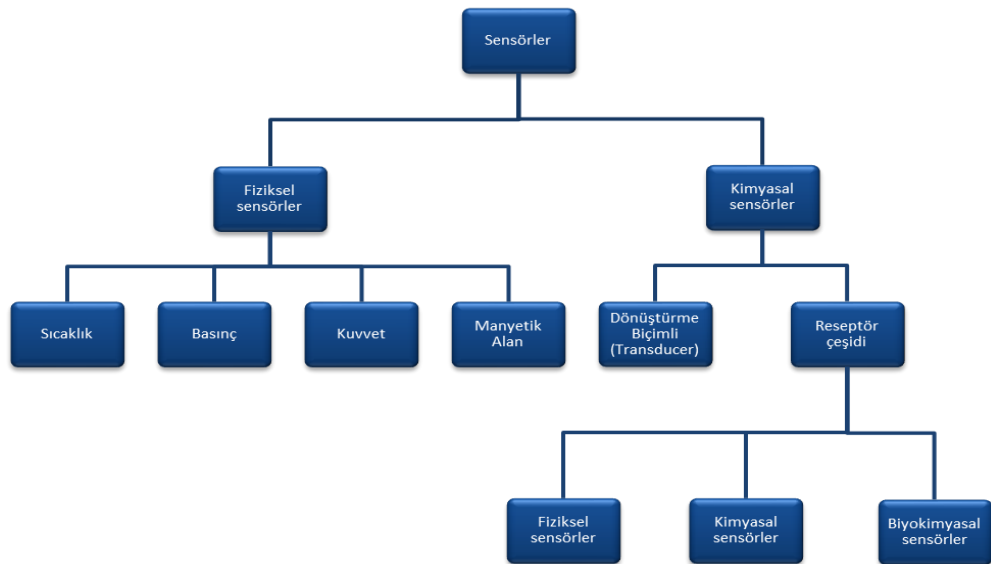
- Dönüştürücü sensörler, kimyasal bilgileri taşıyan enerjiyi dönüştüren bir cihazdır. Örnek hakkında yararlı bir analitik işaret haline getirir. Kimyasal sensörlerin reseptör kısmı çeşitli ilkelere dayanabilir:

- Fiziksel sensörler, kimyasal reaksiyon oluşmayan, emilim, refraktif indeks, iletkenlik, sıcaklık veya kütle değişikliği ölçümüdür.

- Kimyasal sensörler, analitin katılımıyla oluşan bir kimyasal reaksiyonun analitik sinyale dönüştürülmesi temeline dayanır.

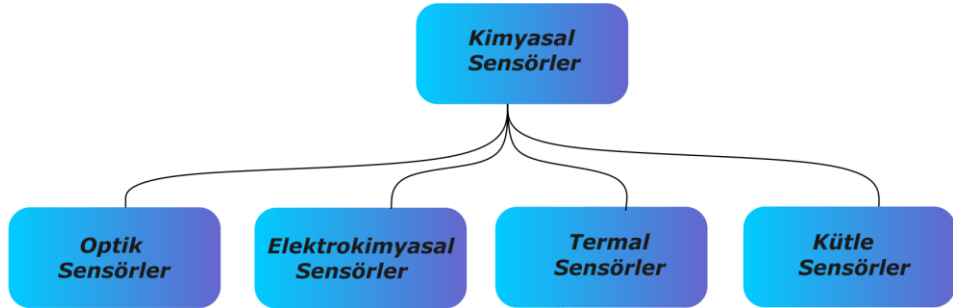
- Biyokimyasal sensörler, analitik sinyalin kaynağı olan bir biyokimyasal prostestir. Örnekler mikrobik potansiyometrik sensörler veya immünosensörlerdir. Bunlar, kimyasal sensörlerin alt grubunda bulunur. Bu tür algılayıcılara biyosensör denir (Turner 1989).

Bazı durumlarda, bir sensörün bir kimyasal üzerinde çalışıp çalışmadığı kesin olarak karar vermek mümkün değildir. Örneğin sensöre gelen sinyal bir adsorpsiyon yapıyorsa kimyasal değil fiziksel sensör olarak davranmaktadır (Ricciardi vd. 2015). Sonuç olarak biyosensörler tam olarak belli bir sensör grubuna ait değildir. Şekil 1.17’de gösterildiği gibi kimyasal sensörlerin alt grubu olan reseptör çeşitlerinin içerisinde yer alabilirler.



Şekil 1.17. Sensörlerin genel sınıflandırılması.

Kimyasal sensörler Şekil 1.18’de gösterildiği gibi sinyal türlerine göre genel itibariyle dörde ayrılabilir. Bunlar;



Şekil 1.18. Ölçüm yöntemlerine göre biyosensörlerin sınıflandırılması.

Kütle sensörleri; kütle değişimi ile kimyasal türlerin etkileşiminin sensör yardımıyla görülebilen materyallerdir. Küçük boyutları, yüksek hassasiyet ve kararlılıklarından dolayı pizoelektrik kristallerin ince tabaka kalınlığı belirleme gibi alanlarda kullanılmaktadır.

Termal sensörler; bir sensörün kimyasal bir tür ile etkileşiminin gerçekleşmesi için termodinamik açıdan açık bir sistem olmalıdır. Termal sensörlerde ısı dirençlerinin hassasiyetlerinden dolayı (termistörler) tercih edilmektedirler.

Elektrokimyasal sensörler, kimyasal sensörlerin en eski ve en geniş kapsamlı grubudur. Sensörler ölçüm araçlarına göre amperometrik (akım ölçümü), potansiyometrik (potansiyel ölçümü), kondüktometrik (iletkenlik ölçümü) gibi alt başlıklara ayrılmaktadırlar. Bu sensörler için en önemli unsur kapalı bir elektriksel devrenin olmasıdır.

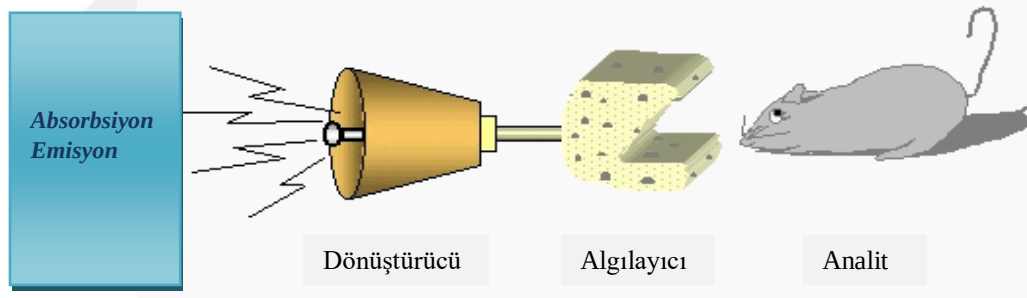
Optik sensörler ise az yer kaplayan sistemler olmalarından ve kolayca minyatürize edilebilmeleri ve aynı zamanda elektriksel girişimi önlemeleri ve fotometrik ölçümlerin basitliğini kullanmalarından dolayı önemli çalışmalara konu olmuştur (Zor 2016).

1.4.1. Optik Sensörler

Optik sensörler, pratik kullanım, herhangi bir cihaza veya ekipmana gerek duymadan çıplak gözle tayin edilebilen veya ölçülebilir elektrik sinyalleri verebilme gibi özelliklerinden dolayı sensörler alanında önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Optik sensörler az yer kaplayan sistemler olmalarından ve kolayca minyatürize edilebilmeleri ve aynı zamanda elektriksel girişimi önlemeleri ve fotometrik ölçümlerin basitliğini kullanmalarından dolayı geçtiğimiz 20 yıldan beri önemli bir araştırma sahası haline gelmiştir (Turner 1989).

Bir optik kimyasal sensör:

1. Seçilen birim arasında belirli bir etkileşimin gerçekleştiği bir tanıma birimi
2. Tanıma sürecini kaydedilebilir optik hale dönüştüren dönüştürücü ünite
3. Bir algılayıcı parçasına (minyatür cihazlarda bir fotodiyot veya bir fotoğraf çoğaltma tüpü spektrofotometre)
4. Sinyal yükseltme, sinyal işleme ve okuma ünitelerinden oluşmaktadır (İlkyaz 2017).



Şekil 1.19. Optik sensörler tanıma süreci.

Çoğu optik kimyasal sistemlerde renkli kompleksleşme ya da uygun bir polimerik membran içerisine gömülmüş redoks reaktifleri kullanılmaktadır (Rasooly Avraham 2015). Bir analit varlığında tersinmez cevap üretenler “prob”, eğer sinyal tersinir ve sürekli ise “sensör” olarak adlandırılmaktadır (A.İlkyaz 2017).

Optik ölçüm teknikleri genel itibariyle aşağıdaki gibidir;

➤ Genlik Değişimi Tabanlı Olanlar

- Absorpsiyon
- Floresans, luminesans

- Absorpsiyon/floresansın spektral bağımlı farklılıkları
- Kırılma indisi
- Saçılma
- Zamana Bağlı Değişimler
- Polarizasyon Değişiklikleri
- Faz Değişiklikleri – İnterferometri

Biyomedikal ve çevresel izlemeden endüstriyel süreç kontrolüne kadar çeşitli uygulamalarda fiber optik ve absorpsiyon spektroskopisine dayanan birçok kimyasal sensör rapor edilmiştir (Khetani vd. 2013). Çeşitli uygulamalarda, analit doğrudan kendi içsel emilimini ölçerek veya duyarlılığı/seçiciliği arttırmak için bir reaktif kimyası gibi bazı transdüksiyon mekanizması dahil edilerek ayarlanabilmektedir. Bir optik sensörün çalışma prensibi Şekil 1.19'da gösterildiği gibi düşünülebilir. Fiziksel ve performans gereksinimleri, kullanım amacına bağlı olarak bir cihaza yerleştirilir. Kimyasal deneysel süreçlerin izleme ve analitik verilerin uzun vadeli kalitesinin güvenceye alınması gibi uygulamalar da oldukça önem arz etmektedir (Burgess 1995).

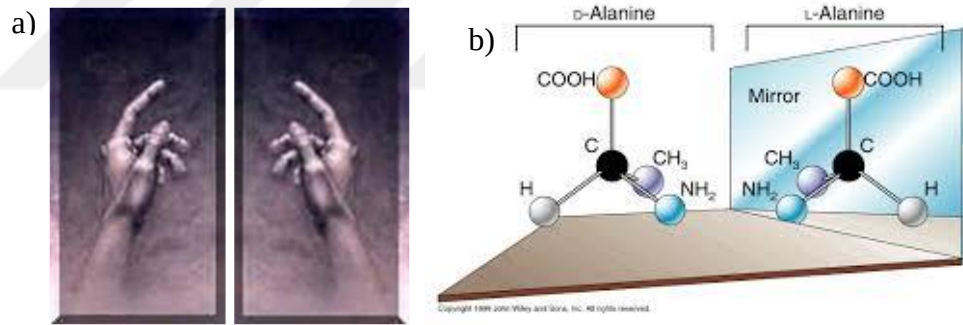
Spektrofotometri, analitik kimya alanında sıkça ele alınan fiziksel kimyanın bir dalıdır. Avantajları karşılaştırma gerektiren deneylerde ortaya çıkan sorunların ortadan kaldırılmasında yardımcı olmasıdır. Bir aracın birkaç basit ölçümle doğrudan kalibrasyonunda renkli maddelerin herhangi bir karışımın bileşenlerini bağımsız olarak belirleme becerisi ile sonuca ulaşılabilir. Spektrofotometrik yöntemler son derece değerlidir, çünkü bu yöntemler oldukça seçicidir ve bir karışımın bir dizi renkli bileşeninin belirlenmesi gibi bir yönetime izin vermektedir (Ashley ve Company 1937).

Çoğu spektrofotometre, spektrumun UV ve görünür bölgelerinde kullanılır ve bu aletlerin bazıları da yakın kızılötesi bölgeye de çalışırlar. Bir proteinin konsantrasyonu, triptofan, tirozin ve fenilalanin varlığına bağlı olarak 280 nm'de ölçülmesiyle tahmin edilebilmektedir. Bu yöntem, UV bölgesinde kuartz küvetleri ile ölçüm yapabilen bir spektrofotometre gerektirir (Ninfa, Ballou, ve Wiley 2010). Her ne kadar birçok biyokimyasal renkli olduğu gibi bir çoğunda görünür ışığı absorblarlar ve bu nedenle kolorimetrik prosedürlerle ölçülebilirler. Hatta renksiz biyokimyasallar bile kolorimetrik analize uygun bileşikler elde etmek için kromojenik renk oluşturma reaksiyonları için uygun olan renkli bileşiklere dönüştürülebilir.

Absorbsiyon esaslı sensörlerin kullanıldığı sensörler içerisinde kiral sensörler de yer almaktadır (Labuta vd. 2013). Moleküllerin uzayda duruş biçimlerinin farklı olmasından kaynaklanan kiralite özelliğinin son yıllarda sıkça çalışmalara konu olması ile bu tür sensörlerin önemi daha çok anlaşılmıştır. Çeşitli alanlarda kiral sensör çalışmaları yapılmış ve nanoteknolojik sensörlerin kiral özellikten yararlanarak geliştirilmesine öncü olmuştur.

1.4.2. Kiral Sensörler

Enantiyomer molekülleri kiral yapıya sahip olan bileşiklerde mevcuttur. Bir kiral molekül, ayna görüntüsüyle aynı olmayan molekül olarak tanımlanır. Kirallik kelimesi, ayna görüntüsüyle üst üste çakışmayan bir nesnenin karakteristiğini tanımlayan eski Yunancadan gelmektedir. Buna en güzel örnek olarak Şekil 1.20a’da görülen sağ ve sol elimiz verilebilir. Kirallik çoğu üç boyutlu nesnenin temel bir özelliğidir (Solomons ve Fryhle 2011).



Şekil 1.20. a) Ellerin ayna görüntüsü **b)** Kiral bir moleküle ait enantiyomerlerin ayna görüntüleri.

Proteinleri meydana getiren amino asit molekülleri, ayna görüntüsüyle çakışmama özelliğine sahiptirler. Örnek bir amino asit olan alanin için ayna görüntüsüne sahip enantiyomerleri Şekil 1.20b’de verilmiştir. Kiral bir ilacın da iki enantiyomeri genellikle çok farklı farmakolojik davranış göstermektedirler. Bazen bir enantiyomer aktif iken diğeri buna zıt bir şekilde zehirli bir nitelik taşıyabilir. Bazı kiral yapılara ait enantiyomerlerin sahip olduğu bu farklı fizyolojik özelliklere Tablo 1’de verilmiştir. Buna ilişkin en iyi bilinen örnek, güçlü bir yatıştırıcı ve erken hamilelik döneminde bulantı önleyici olarak kullanılan rasemik talidomidin 1960’larda Avrupa’da çok sayıda doğum kusurlarına sahip çocukların dünyaya gelmesine yol açmasıdır.

Tedavi amaçlı olarak kullanılan bu kiral ilaçta, *R*-izomer aktif olmasına ve hiç teratojenik etkiye sahip olmamasına rağmen, *S*-izomer kuvvetli bir teratojendir (Blaschke, Kraft, ve Markgraf 1980). Dolayısıyla, kiral ilaçlar iki enantiyomerin her birinin farmakolojide tamamen özdeş olduğu kanıtlanıncaya kadar rasemik form ya da iki enantiyomerin bir karışımı yerine saf izomer halinde kullanılmalıdır (Blaschke, Kraft, ve Markgraf 1980).

Tablo 1 : Bazı ilaçların insanlardaki farklı fizyolojik etkileri (Blaschke, Kraft, ve Markgraf 1980).

İnsanlardaki fizyolojik etkiler		
İlaç etken madde	(+)-Enantiyomer	(-)-Enantiyomer
Penicillamine	Romatizmal ilaç(Wilson hastalığı)	Nörotoksik
Levodopa	Antiparkinson ilacı	agranülositozik: Kanda granülositlerin kaybolmasına neden olmaktadır
Estrone	Cinsel hormon	Etkisiz
Barbiturate (Uyku ilacı)	Heyecanlandırma, Uyarma	Sakinleştirici
Dobutamine	Damar genişlemesi	Pozitif kalp kaslarının kasılması/damar büzülmesi
Fluoxetine	Mutluluk hormonu alımı	Minimum düzeyde etki
Ketamine	Güçlü Anestezik	Zayıf Anestezik
Pentazocine	Anksiyete	Ağrı kesici, Solunum krizi
Propoxyphene	Ağrı kesici	Öksürük ilacı
Thyroxine	Etkisiz	Tiroksin etkisi
Verpamil	Minimum düzeyde etki	Negatif kalp kaslarının kasılması ve Kronotropik etki
Acenocoumarol	Pıhtılaşma önleyici	Minimum düzeyde etki
Thalidomide	Mutajenik	Sakinleştirici-Uyuşturucu

Enantiyomerik olarak saf bir ilacı elde etmek için, kiral rezölüsyon (ayırıştırma) ve asimetrik sentez gibi uğraştırıcı ve yüksek maliyetli çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bu metotlarda, bir reaktif, substrat, katalizör hatta bir çözücü gibi enantiyomerik olarak saf bir bileşik gerekmektedir. Bu kiral bileşiklerin enantiyomerik saflığı ya da enantiyomerik kompozisyonu, genellikle yüzde olarak enantiyomerik fazlalık olarak tanımlanır ve belirlenmesi hayati önem taşımaktadır (Leffingwell 2003). Tablo 1'deki özelliklerinden dolayı, kiral bileşiklerin sentezinden kullanımına, ayrılmasından tayinine kadar kimya, biyoloji, farmakoloji ve biyoteknoloji için önemli çalışma alanı olduğundan dolayı, bu maddelerin tayini farmakoloji, klinik ve gıda analizleri gibi alanlarda gittikçe artan bir öneme sahiptir (Leffingwell 2003). Kiral kompozisyonların belirlendiği çalışmalar güncel bir nitelik taşımakla birlikte, farklı yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar çeşitli derlemelerle (review) irdelenmekte ve eksiklikler noktasında bu konudaki yol haritaları da önerilmektedir (X. Zhang, Yin, ve Yoon 2014).

1.4.2.1.Kiral Sensörlerde Kullanılan Nano Materyaller

Son yıllarda yapılan çalışmalara konu olan nanomateriyallerin birçoğu kiral sensörlerde çok sayıda kullanılmaktadır. Adli, biyomedikal ve çevresel alanlarda kimyasal ve biyoloji konuları da dahil olmak üzere farklı ajanların kiral sensörler tarafından tanınması önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda nanoteknoloji ve nano materyallerin sensörlerin geliştirilmesi üzerinde büyük etkisi olmuştur. Biyosensörlerin inşasında nanomalzemelerin kullanılması, duyarlılık ve biyosensörlerin diğer özelliklerini etkin bir şekilde geliştirebilir. Nanotüpler, nanodiamondlar, ince filmler, nano çubuklar, nanopartiküller (NP), nanofiberler ve çeşitli kümeler de dahil olmak üzere farklı türde nanoyapılar araştırılmış ve biyosensörlerin yapımında uygulanmıştır (Robati vd. 2018).

Son zamanlarda kromatografi tekniklerine ve elektrokimyaya dayanan yaklaşımlar, kiral türlerin enantiyomerik bileşimlerinin taranması için başarıyla uygulanmaktadır. Bununla birlikte çığır açan teknikler, gelişmiş cihaz ihtiyacının üstesinden gelmek ve görsel algılama ile enantiyomerlerin hızlı ve basit şekilde optik tanımlarını geliştirmek için hala talep edilmektedir. Bu bağlamda sadece enantiyomerik türlerin saflıklarının hızlı analizini değil, aynı zamanda üretim kolaylığı, düşük maliyet, yüksek hassasiyet ve uyum gibi avantajlı özelliklere sahip olan optik metodolojiler, araştırmacıların ilgisini önemli derecede çekmiştir (Zor 2018).

Kiral floresans ve kolorimetrik kemosensörler, kiral hedef analit ile etkileşime girebilen ve enantiyoselektif tanıma olaylarını, floresans söndürme/geliştirme, oranmetrik değişimler veya UV-Vis spektrumundaki spesifik değişiklikler gibi gözlemlenebilir optik sinyal çıkışlarına dönüştüren moleküller veya malzemelerdir. Bu tür optik sensörlerin tasarımı, spektroskopi ile kombinasyon halinde kiral konukçu-konuk kimyası ile ilgilidir. Kemosensörlerin tasarımı sürecinde, analitlere sahip konak/reseptörler için algılama mekanizmaları ve etkileşim modlarını içeren önceden belirlenmiş iki değerlendirme vardır. Seçilen algılama ve tanıma mekanizmaları açısından, objektif kemosensörleri oluşturmak için floroforlar, bağlayıcılar ve bağlama birimleri gibi uygun bileşenler seçilmelidir (X. Zhang, Yin, ve Yoon 2014).

Kolorimetrik testler pahalı veya karmaşık enstrümantasyon gerektirmediklerinden düşük maliyetlidir. Bununla birlikte, organik boyalar problemleri ve hedef analitler arasındaki reaksiyonlara dayanan geleneksel kolorimetrik yöntemler, organik boyaların düşük sönme katsayıları ile sınırlanmaktadır (Z. Zhang vd. 2018). Farklı biyosensör analizleri arasında, kolorimetrik yöntem, düşük maliyet, basitlik, pratiklik ve yalın gözle renk değişiminin gözlemlenmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Robati vd. 2018).

Nanopartiküller, yalın gözle kiral moleküllerin kolay tespit edilmesine izin vermektedir. Örneğin, AuNPs çözeltisinin rengi *D*-triptofanın varlığında kırmızıdan maviye dönüştüğü, fakat *L*-triptofanın renginde bir değişiklik gözlenmemiştir (L. Zhang vd. 2014). Gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, AuNPs seçici olarak *D*-triptofan adsorbe etmesinden dolayı, *L*-triptofan molekülleri rasemik triptofan/AuNPs çözeltisinden basit santrifüjlenmesi ile kolaylıkla ayrılabilir (Sabela vd. 2017).

AuNPs'in yapısal olarak kiral seçicilik sergilediklerinden dolayı biyomoleküllerle ligand etkileşimlerinin rolü kolorimetrik sensörlerde çok önemlidir (H. E. Lee vd. 2018). AuNPs fiziksel olarak göstermiş olduğu özellikleri ile diğer nanopartiküllerden ayrılmıştır ve çeşitli kimyasal özelliklerin yanı sıra biyoyumluluk ve görünür dalga boyundaki renkleri, şekilleri ve ortama bağlı olarak kimyasal ve biyo sensörlerin üretimi için AuNPs'i eşsiz bir aday haline getirmektedir (Tashkhourian, Afsharinejad, ve Zolghadr 2016).

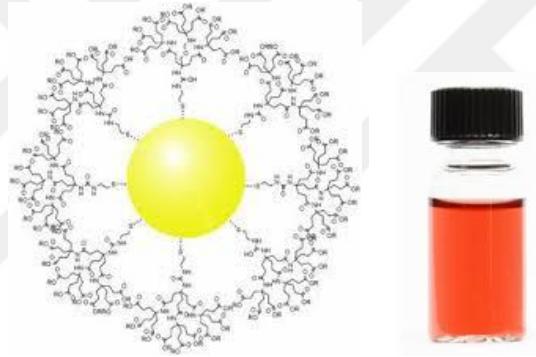
Optik açıdan değerlendirildiği zaman AuNPs ve AgNPs bu alanda çok fazla kullanılmaktadır. Kaynak araştırmasında belirtildiği gibi, CD'lerle fonksiyonlandırılmış yapılar kimya alanında çok kullanılmasına rağmen, bu tez çalışmasında yürütülen kiral yapıları ayırt etme amaçlı olarak kullanımına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

1.5. Altın Nanopartiküller (AuNPs)

Metal nanopartiküller, kuantum boyutları ve bunların optik, elektronik, kataliz ve biyoloji gibi uygulamalar için cazip hale getirdikleri büyük süper alanlarından dolayı metal atomları veya dökme metaller ile karşılaştırıldığında çeşitli alışılmadık kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir. Metal nanopartiküllerin katalitik özellikleri son 10 yılda büyük ilgi oluşturmıştır. Çeşitli metal nanopartiküller arasında altın nanopartiküller görünür bölgede muazzam yüksek molar emiciliğe sahiptir (Mosier-Boss 2017).

Parçacık agregasyonu, parçacıklar arası mesafeye ve agregat boyutuna bağlı olarak karşılıklı olarak indüklenen dipollerden dolayı altın nanopartiküllerinin daha fazla renk değişimlerine yol açar. Bu olgu çeşitli algılama sistemlerine uygulanmaktadır (Wang, Chen, ve Zhu 2009). Altın, gümüş veya bakır nanopartiküllerin kendiliğinden birikme ile oluşmaları yüzeyi-geliştirilmiş Raman saçılımı (SERS) için ideal substuratlardan biri haline gelmektedirler (Cao vd. 2017).

Altın, bilimin en eski araştırma sorusundan birinin konusu olmasına rağmen şimdi özellikle nanopartiküller ve kendiliğinden toplanan tek tabakalar (SAM) ile ortaya çıkan nanobilim ve nanoteknoloji bağlamında, katlanarak artan sayıda çalışmalara yol açmaktadır. AuNPs en kararlı metal nanopartiküllerdendir (Şekil 1.21). Boyut ile ilgili elektronik, manyetik ve optik özelliklerinin değişmesinden dolayı malzeme bilimine ve bunların uygulamalarına büyüleyici özellikler sunmaktadır (Daniel ve Astruc 2004).



Şekil 1.21. AuNPs molekül gösterimi ve çözeltisi.

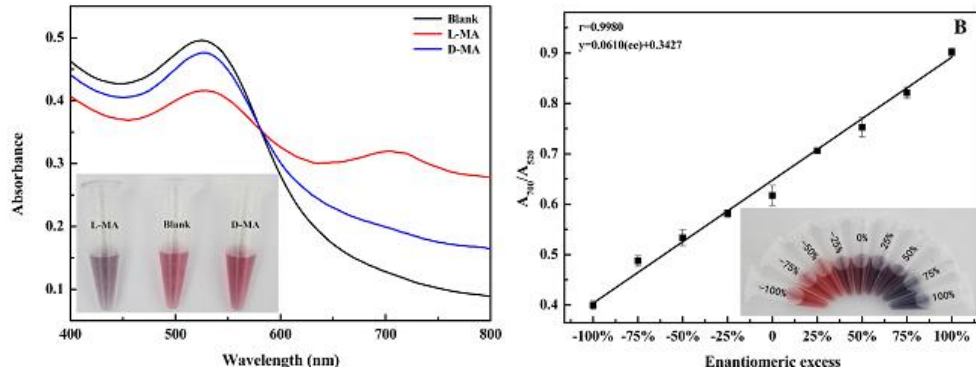
Nanoteknolojinin en sık kullandığı partiküllerden olan AuNPs zararlı etkileri olmaksızın yüzyıllar boyu çeşitli tıbbi tedavilerde kullanılmıştır. Bu nedenle, AuNPs belirli durumlarda zehirli olabilecek elementleri kullanmak yerine alternatif bir madde olmuştur. Çok küçük alanlarda kullanılmaları sağlanacağı için ve yeni özellikler kazandırılabilmesi için, eşsiz özelliklere sahip olabilmektedir. Araştırmacılar, kanser tümörleri ve terapötik ilaç molekülleri gibi diğer moleküller ile vücudun hastalıklı bölgelerine çekilen AuNPs molekülleri kullanmışlardır (Beik vd. 2019). Bu, fonksiyonelleştirilmiş AuNPs hedef odaklı ilaç salınımlarında kullanılmasını da sağlayabilmektedir (Skinner, Han, ve Balasubramanian 2017). Nanomalzeme mühendisliği teknolojileri, basit ve tek kullanımlık algılamada devrim yapma

potansiyeline sahiptir. Algılayıcı teknoloji için metal nanopartiküllerin sentezine ve karakterizasyonuna dayanan çalışmalar yapılmıştır (De La Escosura-Muñiz vd. 2016).

Son yıllarda optik etiket olarak altın nanopartiküllerin (AuNPs) kullanımı, basit enstrümantasyon ve yerinde teşhis (POC) gibi özelliklerine bağlı olarak (POC) tanı gibi (biyo) sensörlerde çok çeşitli uygulamalara yol açmıştır. Yalın gözle bile kolayca tespit edilebilen yoğun kırmızı rengi optik tanıda uygun bir özellik olarak değerlendirilmektedir (Quesada-gonzález ve Merkoçi, 2015). Bununla birlikte metal nanoparçacıkların kullanıldığı kolorimetrik kiral ayırt etme tam olarak keşfedilmemiş, özellikle basit bir cihaz geliştirilmemiştir. Bu nedenle kiral moleküllerin enantiyomerlerinin ayırt edici bir şekilde algılanması ve ölçümü için sağlam, basit, hassas ve yüksek verimli bir tahlil geliştirmek hala ciddi bir zorluk olarak görülmektedir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Son yıllarda nanoteknolojinin ve sensörlerin gelişimi ile analitle etkileştiğinde renk değişikliği gösterebilme özelliği sayesinde altın nanopartiküllerin(AuNPs) çeşitli sensör uygulamalarında tercih edilme sebebi olmuştur. AuNPs genellikle sitrat indirgeme yöntemi ile üretilir. 2015'te yapılan çalışmada sitrat kaplı AuNPs'in hazırlanması için klasik bir yöntem olan Turkevich metodu ile TA-kaplı AuNPs sentezlenmiştir. TA(Tartarik Asit), kiral bir merkezi olduğundan, TA-kaplı AuNPs'in kiral karakteristik göstermesi beklenmiştir (Şekil 2.1). AuNPs'ler rezonans özellikleri ve kolorimetrik deneylere dayalı farklı renklerle sonuçlar vermiştir (Xu ve Li 2015).



Şekil 2.1. MA'nın (mandelik asit) enantiyomerik fazlalığına karşılık gelen TA-kapaklı AuNPs renk değişimi ve UV-Vis sonucu.

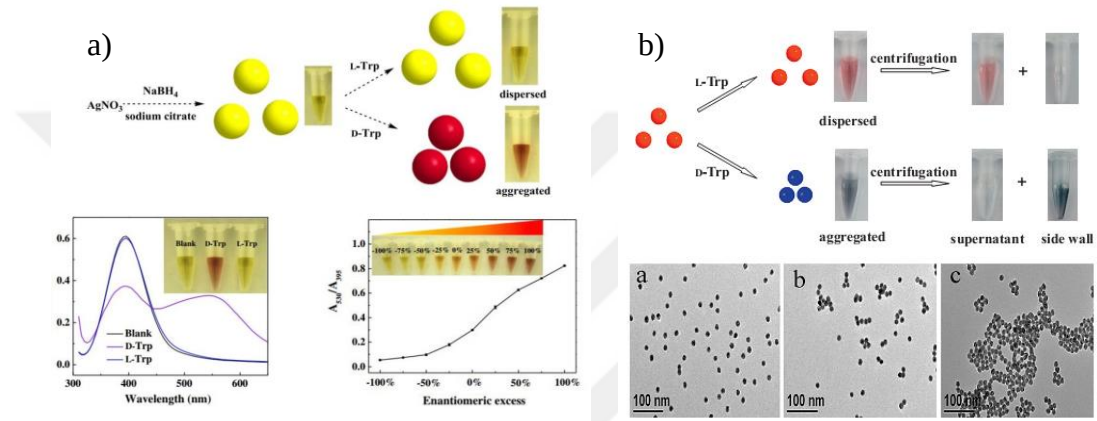
Basit ve verimli yöntemlerin ve/veya cihazların geliştirilmesi enantioselektif kiral ayırmacılık özellikle ilaçlar için son derece değerlidir. Yapılan çalışmalardaki farmasötik (ilaç içeriğindeki etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri) alandaki etkileşimler ve biyokimyasal alanda gerçekleşen kiral ayırt etme oldukça önemlidir, çünkü biyoaktif madde ve ilaçların özü esas olarak kiral moleküllerin enantiyomerlerinden oluşmaktadır (Seo, Kim, ve Han 2014).

Canlı sistemler için bir enantiyomer istenen özelliği sergileyebilir diğeri ise sıklıkla farklı bir biyokimyasal aktiviteyi gösterebilir veya ciddi yan etkilere neden olabilir (Zor vd. 2013). Bu yüzden ayırt edici algılama için basit ve sağlam sensörlerin geliştirilmesi kiral maddelerin enantiyomerlerinin farmakolojik açıdan çok büyük önemi vardır (Gautier ve Bürgi 2009). Bu açıdan değerlendirildiğinde son yıllarda büyük başarılar elde edilen yüksek performanslı sıvı kromatografi (Bobbitt ve Linder 2001),

daireysel iki renklilik ve elektrokimyasal gibi tekniklerle ile kiral ayrıt etme ile ilgili çalışmalar elde edilmiştir (Sabela vd. 2017). Altın nanopartiküllerin (AuNPs) kullanımı, biyosensörlerde geniş bir uygulama alanı sunmuştur. Basit enstrümantasyon tanısı nedeniyle sentez kolaylığı ve sahip olduğu yoğun kırmızı rengi gibi özellikleri ile yalın gözle bile tespit edilmesi kolay etkileşimler sağlayabilen sensörlerden biri haline gelmiştir (Quesada-González ve Merkoçi 2015). Bununla birlikte metal nanoparçacıkların kullanıldığı kolorimetrik kiral ayırım alanı oldukça geniştir ve keşfedilmeye açık yönlere sahiptir. Herhangi bir ihtiyaç duyulmadan, yalın gözle enantiyomerlerin hızlı ve basit bir şekilde görsel olarak ayrıştırılması için taşınabilir cihazların geliştirilmesi büyük önem arz eder. Nanomalzeme mühendisliği teknolojileri, basit ve tek kullanımlık algılama sistemlerinde devrim yapma potansiyeline sahiptir (Shah vd. 2014).

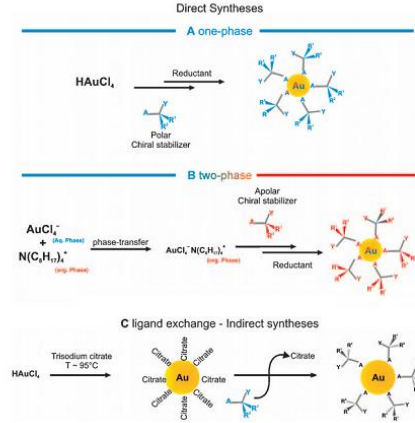
Özellikle pratik ve ekonomik olmasından dolayı spektrofotometrik yöntemleri içeren kiral sensör uygulamalarında, nano malzemelerin kullanılması son yıllarda büyük bir ilgi odağı olmuştur (X. Zhang, Yin, ve Yoon 2014). Kromofor ve kiral seçici yapılardan farklı olarak nano malzemelerin kullanıldığı bu çalışmalarda seçici sensörler elde edilebilmektedir. Bu çalışmalarda, kiral etkileşimler sonucu oluşan absorpsiyon değişimlerinin yanı sıra bazı nanomalzemeler farklı renk değişimi ortaya çıkmasından dolayı “yalıngöz (naked eye)” olarak ifade edilen görsel değişimlerde sergilenmektedir. Şekil 2.2’de verilen ilgi çekici ve güncel çalışmaların birinde, kiral seçici olarak kullanılan ve sarı renge sahip olan yalın gümüş nano partikül (AgNP) *D*-triptofan ve *L*-triptofan için farklı optik davranış sergilediği gözlenmiştir (C. Liu, Li, ve Xu 2014). *L*-formu için herhangi bir renk değişimi olmaz iken *D*- formu için sarı renkten kırmızı renge kayma olmuş ve triptofan enantiyomerlerinin aşırılık tayini detaylı olarak çalışılmıştır. Buradan da görüldüğü gibi, farklı kiral kompozisyona sahip çözeltilerdeki bu renk değişimlerine bakılarak yalıngöz deneyleri gerçekleştirilmiş ve bunlara ilişkin absorbans değişimleri değerlendirilmiştir. Şekil 2.2b’de verilen benzer nitelikte olan diğer bir çalışmada ise modifiye edilmemiş altın nano partikül (AuNPs) kullanılarak *D*-triptofan ve *L*-triptofan için enantiyomerik seçicilik gözlenmiştir (L. Zhang vd. 2014).

Kiral seçici olarak davranan yalın AuNPs çözeltisinin kırmızı rengi, *L*-triptofan varlığında herhangi bir değişimi göstermez iken, *D*-triptofan varlığında mavi rengi almıştır (kırmızıya kayma). Absorpsiyon spektrumlarında meydana gelen değişimlerin de değerlendirildiği bu çalışmada, ortaya çıkan bu farklılığın *D*-triptofan varlığında AuNPs'in daha fazla kümeleşme (agregasyon) eğilimiyle açıklanmış ve sonuçlar TEM analizi ile görüntülenmiştir. *L*-triptofan varlığında ise bu kümeleşmenin olmaması AuNPs yüzeyinde bulunan yüzey kiralliğinin seçiciliği ile açıklanmıştır.



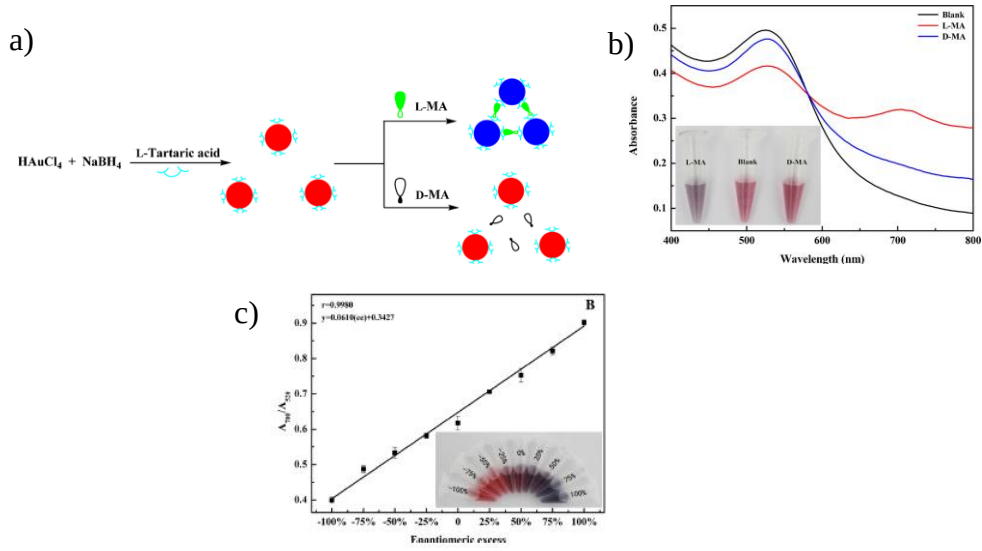
Şekil 2.2. a) Yalın AgNPs ile *D*-triptofan ve *L*-triptofanın ayırt edilmesi b) Yalın AuNPs ile *D*-triptofan ve *L*-triptofanın ayırt edilmesi (L. Zhang vd. 2014).

Yalın AuNPs ve AgNPs gibi nanopartiküllerin gösterdiği kiral seçiciliğin (yüzeysel kiralite) yanı sıra, bu nano malzemelerin yüzeyleri kiral seçici organik yapılarla fonksiyonlandırılarak farklı seçiciliğe sahip nanopartiküller elde edilebilmektedir (Gautier ve Bürgi 2009). Burada fonksiyonlandırma aşamalarında kullanılan kiral yapıların içerdiği fonksiyonel gruplara göre farklı sentez yaklaşımları ele alınabilmektedir (Şekil 2.3). Farklı basamaklarla gerçekleştirilebilen bu yöntemlerde başlangıç (haberci) malzemesi olarak aurik asit (AuNPs için) kullanılmaktadır. Stabilleştirici olarak da değerlendirilebilen organik kiral yapıların farklı yaklaşımlarla AuNPs yüzeyine bağlanması sağlanarak (yer değiştirme reaksiyonları vb.) elde edilen nanopartiküllerin enantiyomerik seçiciliklerinin değiştirilmesi sağlanmış olmaktadır. Ardından elde edilen bu kiral seçici nano malzemeler sensör, kataliz vb. uygulamalarda kullanılabilmektedir (C. Liu, Li, ve Xu 2014).



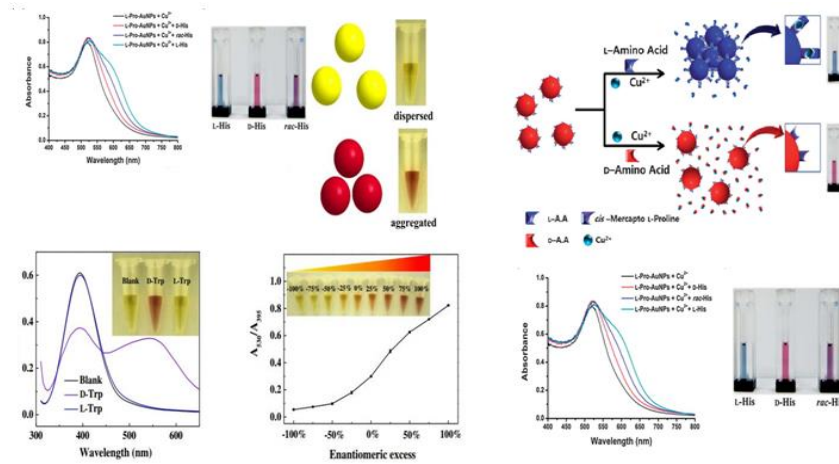
Şekil 2.3. Kiral seçici AuNPs yapılarının eldesine yönelik genel sentez şemaları (Gautier ve Bürgi 2009).

Özellikle AuNPs'in yüzeyinin uygun organik yapılarla fonksiyonlandırılmasıyla kirale seçici nano yapıların elde edildiği ve sensör uygulamalarına yönelik çalışmalar son iki yıldan bu yana ilgi odağı olmuştur. 2015 yılında yapılan ilgi çekici bir çalışmada (Song, Xu, ve Li 2015), aurik asit ve sodyum borhidrür (indirgeyici) ile sentezlenen AuNPs yüzeyi tartarik asit ile fonksiyonlandırılmıştır (Şekil 2.4a). Elde edilen fonksiyonlandırılmış AuNPs'in sulu çözeltisi, mandelik asit (MA) enantiyomerleri için farklı kirale seçicilik göstermiştir. Yukarıda açıklandığı gibi, *L*-MA varlığında kümeleşme eğilimi göstermesinden dolayı çözelti renginin maviye dönmesi (kırmızıya kayma) spektrofotometrik olarak da incelenmiştir (Şekil 2.4b). Farklı yüzdelerdeki enantiyomerik oranlar için değişimler yalın göz ve kolorimetrik olarak detaylı olarak araştırılmıştır (Şekil 2.4c).



Şekil 2.4. a) Tartarik asit kaplı altın nanopartikülün mandalik asit ile etkileşiminin şematik gösterimi. b) *L*- tartarik asit şapkalı altın nanopartikül ve *D-L* mandelik asit varlığında UV sonuçları. c) B farklı konsantrasyonlarda ölçüm sonuçları.

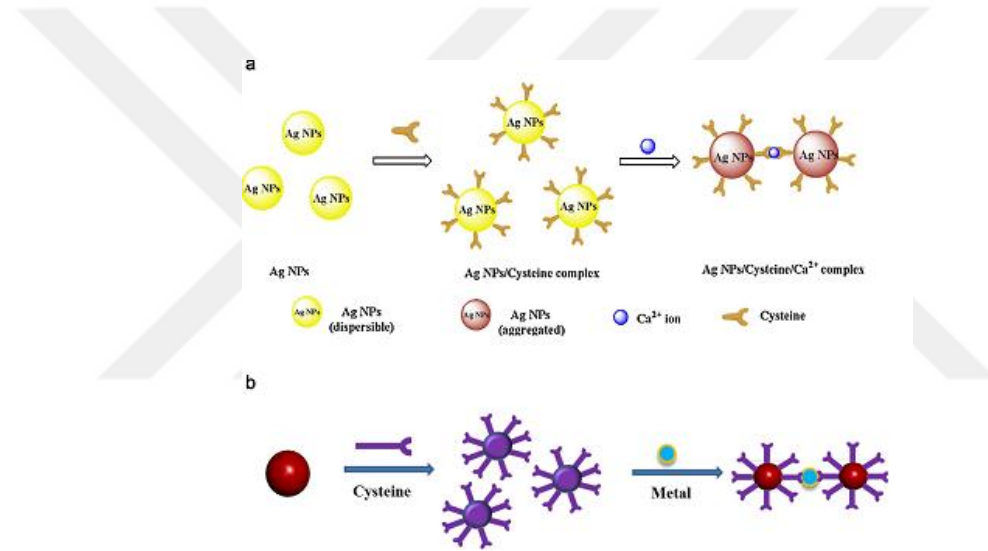
2014 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise sentezlenen altın nanopartikülün *D*- ve *L*- amino asitlerle kolorimetrik ayırt etme çalışılmıştır. Farmasotik değere de sahip olan amino asitlerin kromatografide kiral ayırım için sabit faz olarak Cu^{2+} iyonları, prolin ile amino asitlerin varlığı kolayca diastereomerler oluşturmak üzere AuNPs'lerle birleştirilmiş ve prolin karşı seçiciliği tespit edilmiştir (Seo, Kim, ve Han 2014). (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Altın nanopartikül ile bakır prolinin varlığındaki kolorimetrik sonuçları (Seo, Kim, ve Han 2014).

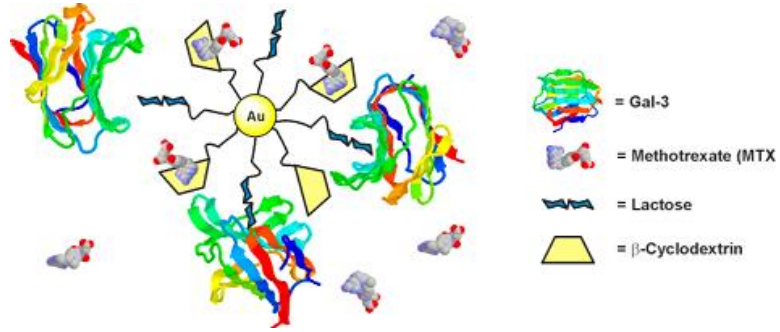
Nanopartikül içerikli kolorimetrik metotlar, hızlı tespit için yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak bu reaksiyonlarda yer alan önemli parametreleri anlayarak

kontrol altında tutulabilen veya önlenilecek birkaç sınırlama vardır. Yapılacak olan sınırlamada, kolorimetrik tabanlı yöntemleri etkileyen ana parametreler ele alınmakta ve özellikle altın nanopartiküller (AuNPs) ve gümüş nanopartiküller (AgNPs) üzerinde odaklanarak mevcut yaklaşımların rasyonel bir sınıflandırmasını sağlanmaktadır (C. Liu, Li, ve Xu 2014). AgNPs ve AuNPs-bazlı kolorimetrik analizlerde (Şekil 2.6), özellikle biyomolekül tanımlama ve çevre taramasında metal iyonu tespitinde çok verimli sonuçların elde edilmesi için hassas olunmalıdır. Göz önünde bulundurulması gerekenlerden bir diğeri ise metal iyonlarının nanoparçacık stabilize edici ligandlarla koordinasyonları yoluyla saptanmasıdır (Foo vd. 2017). İnceleme ayrıca, akıllı kolorimetrik algılama cihazlarının çalışma prensiplerinin daha iyi anlaşılması için etiketsiz aptasensörlere dayalı çeşitli yaklaşımlarda ele alınmaktadır (Sabela vd. 2017).



Şekil 2.6. a) AgNPs ve b) AuNPs kullanarak sistein tespiti için stratejinin kimyasal illüstrasyon. Sistein moleküllerinin eşzamanlı varlığı ve Ca²⁺ ki komşu NP-sistein kompleksini bağlamak için bir "tutkal" olarak işlev gören iyonlar NP çapraz bağlanmasıyla sonuçlanır.

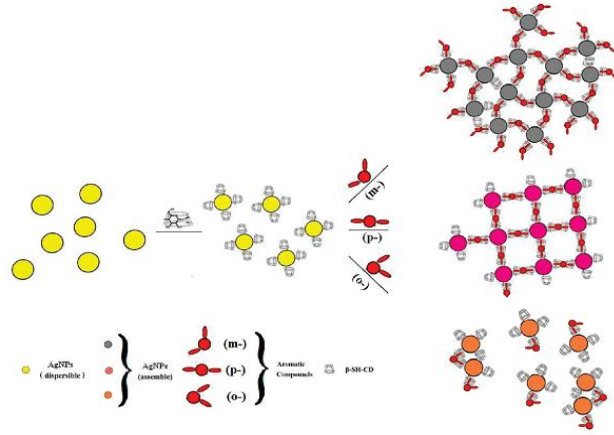
İlaç nano taşıyıcıları olarak, AuNPs biyolojik koşullardaki bozunma veya inaktivasyona karşı ilacın korunmasını ve bazı durumlarda dış uyaranların uygulanması üzerine kontrollü salınım yöntemlerinin tasarlanmasını mümkün kılar. İlaçlar AuNPs yüzeyine kovalent olarak bağlanabilir, ancak bu ilacın salgılama için kimyasal modifikasyonu ve çoğu zaman, ilaç salımı için ortaya çıkan konjugatın bazı hücre içi işlem veya dış uyaranları (ısı, ışık) gerektirir. Bunun aksine, değiştirilmemiş ilaçlar kovalent olmayan bir şekilde yüklenebilir.



Şekil 2.7. AuNPs'deki varlığı, çoklu ilaç direncinde kullanılan formların şematik gösterimi.

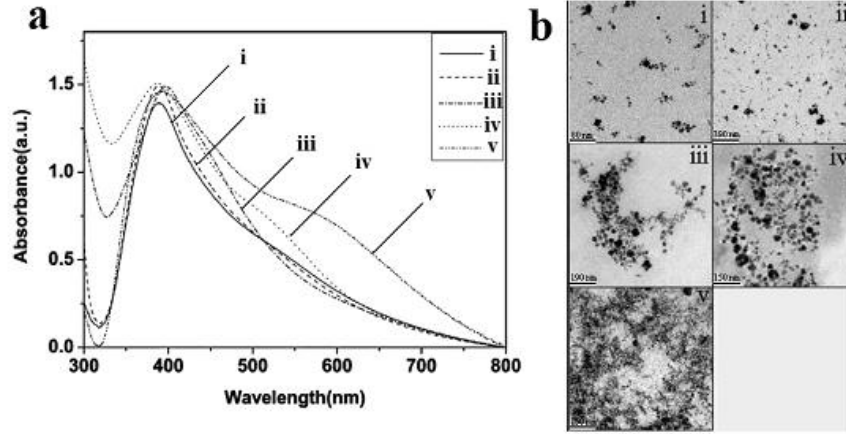
AuNPs, tek tabakalı veya uygun makrosiklik moleküler reseptörler gibi hidrofobik cepler oluşturabilen yüzey amfifilik bağlayıcılarına CD'ler ekleyerek oluşturulmuştur. β -Siklodekstrin (β -CD), doğal olarak meydana gelen bir α - (1 $\rightarrow$ 4) bağları ile bağlanmış yedi *D*-glukopiranoz birimi içeren huni şekilli, siklik oligosakkarid ve türevlerinin, hidrofobik doğanın çok çeşitli organik molekülleri ile sulu çözeltide inklüzyon kompleksleri oluşturduğu iyi bilinmektedir (Şekil 2.7). Bunun yanı sıra, birkaç antikanser ilacı içeren uygun boyut ve geometriye sahiptir. Ek olarak, AuNPs'deki varlığı, çoklu ilaç direncinde bazı formların üstesinden gelmede de yardımcı olabilmektedir (Aykac vd. 2013).

Xin Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, CD-modifiye edilmiş gümüş nanoparçacık (AgNPs) problemleri kullanılarak farklı aromatik bileşiklerin izomerleri için son derece sağlam, kantitatif, duyarlı ve yalın bir göz kolorimetrik saptama yönteminin geliştirilmesi rapor etmişlerdir. Yaptıkları analiz ile, AgNPs'in mesafeye bağlı optik özelliklerine ve aromatik konukların CD konukçuya farklı inklüzyon bağlanma mukavemetlerine dayanır (Şekil 2.8). Aromatik bileşiklerin farklı izomerlerinin mevcudiyetinde AgNPs hızlı bir şekilde toplanabilmekte ve böylece kayısı-kırmızı renk değişimi ile sonuçlanabilmektedir. Aromatik bileşiklerin farklı izomerlerinin çeşitliliği ve konsantrasyonu belirlenebilir, yalın gözle veya UV-Vis spektrometresiyle de izlenebilmektedir. AgNPs, CD temelli konuk tanıma cihazının tanıtılmasından sonra yüzey mimarilerinin, sulu ortamda bir dizi kimyasal ve biyoanalitik moleküler algılama sistemi için geçerli olabilmektedir (Ngo 2010).



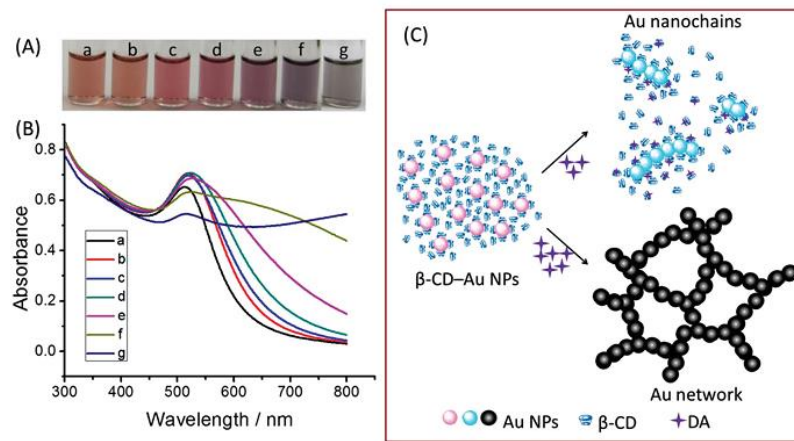
Şekil 2.8. Farklı aromatik bileşiklere sahip CD-modifiye edilmiş AgNP'ler için konuk konuk tanıma şeması.

Birkaç farklı aromatik bileşik, sırasıyla CD-modifiye edilmiş AgNP'lerin veya 10^{-4} M'lık bir konsantrasyona sahip modifiye edilmemiş AgNP'ler ile fonksiyonlandırılmıştır. CD-modifiye ve modifiye edilmemiş AgNP sulu konsantrasyonu tüm testlerde solüsyonlar halinde ve her zaman 9.85 mg/L düzeyinde tutularak çalışılmıştır (Şekil2.9a). CD modifiye edilmiş AgNP (10 nm) problemleri ile fenolik aromatik bileşiklerin kolorimetrik tayini yapılmıştır. Aromatik bileşikler eklenmeden önce, CD ile modifiye edilmiş AgNPs koloidal solüsyonu kayısı renginde olmuştur.



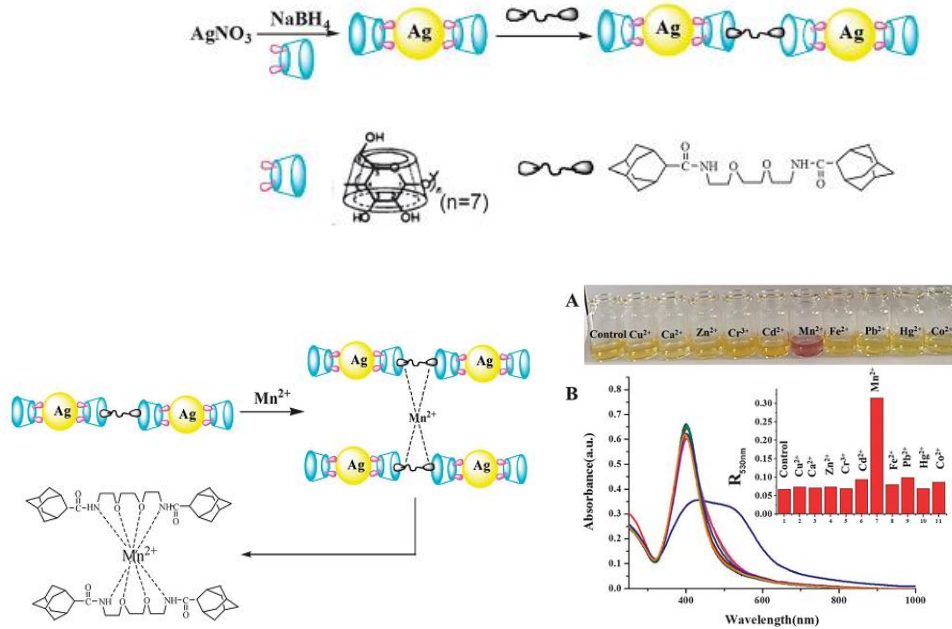
Şekil 2.9. UV-Vis absorpsiyon spektrumları (a) ve Transmisyon elektron mikroskobu görüntüsü (b) CD modifiye edilmiş AgNPs'lerin ve aromatik bileşiklerin farklı izomerleriyle karıştırıldıktan sonraki görüntüleri.

Wen ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, doğal β -CD modifiye edilmiş altın nanopartiküllerin (β -CD@AuNP'ler) doğrudan optik prob olarak kullanıldığı dopaminin belirlenmesi için kolay bir kolorimetrik strateji göstermiştir. Yöntem, β -CD@AuNPs'in topaklanmasına dayanır ve gösterildiği gibi dopamin konsantrasyonunu basit bir şekilde ayarlayarak AuNPs'in kısa zincirli ve ağ nanoyapılarının büyümesi Şekil 2.10c'deki gibi olmuştur. Sentez işleminde renk değişimi ile hedefin miktarı belirlenmiştir (Wen vd. 2016). Yüzey ligandı gibi genel ön işlemlere gerek yoktur ve belirleme sırasında NP'ler veya ek maddeler için değişim önceden fonksiyonlandırma ve 20×10 tayin sınırı ile dopaminin tespiti yapılmıştır.



Şekil 2.10. A) β -CD@AuNPs kolloidlerinin (a) 'dan önce ve dopamin (b – g) ilavesinden ve bunların UV-Vis spektrumlarından sonra fotoğrafları. B) Dopamin konsantrasyonları sırasıyla 2.0, 2.1, 2.25, 2.75, 3.6 ve 7.5×10^{-6} M'dir. C) Dopamin kaynaklı AuNPs tertibatının şematik temsili (Wen vd. 2016).

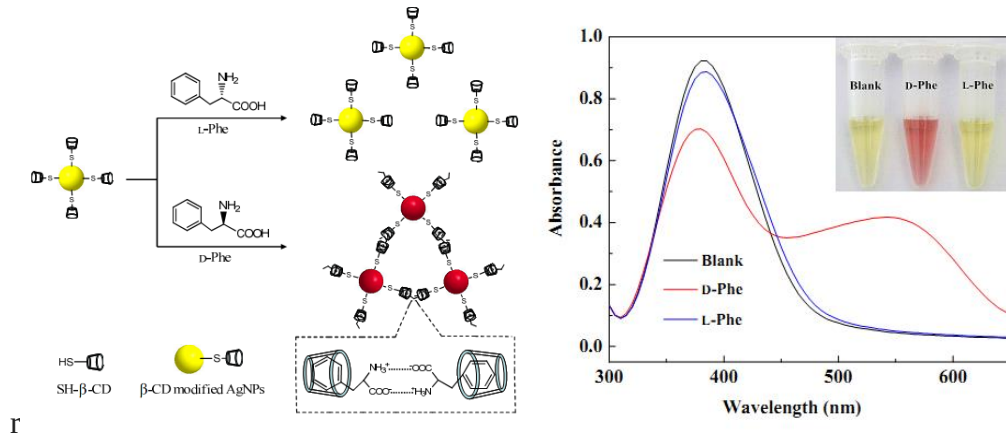
2012 yılında yapılan bir başka çalışmada β -CD seçmişlerdir. AgNPs, hidrofobik olduğundan dolayı β -CD (β -CD@AgNPs) ile fonksiyonlandırıldığında oldukça stabildir. AgNPs ve CD molekülleri arasındaki etkileşimler agregasyonu önlemek için yeteri kadar mukavemet sağlamaktadır. Öte yandan, β -CD ve adamantan (ADM) ile konuk molekülü arasında konuk-konukçu etkileşimini ortaya çıkarabildiğini düşünmüşlerdir. Ayrıca son derece seçici Mn^{2+} 'nın tespiti için hassas kolorimetrik sensör ADM ile sentezlenmiştir (Şekil 2.11). ADM'nin eklenmesi ile konukçu-konuk etkileşimleri nano partiküllerin kümelenmelere (β -CD-ADM AgNPs'i) kendiliğinden oluşmasına yol açmaktadır. Burada yeni bir kolorimetrik sensörün oluşturulduğu (β -CD@ADM AgNPs) stabil koşullar altında β -CD kullanımı analiz edilmiş ve metal nanopartiküllerin daha büyük kümeler halinde kendi kendine bağlandığı gözlenmiştir (Chem 2012).



Şekil 2.11. β -CD-ADM ile modifiye edilmiş AgNP'lerin sentezi. (A) Fotoğrafik görüntüler ve (B) β -CD-ADM UV-Vis spektrumları 1 mM farklı metal iyonlarının varlığında AgNPs çözeltisinin (Chem 2012).

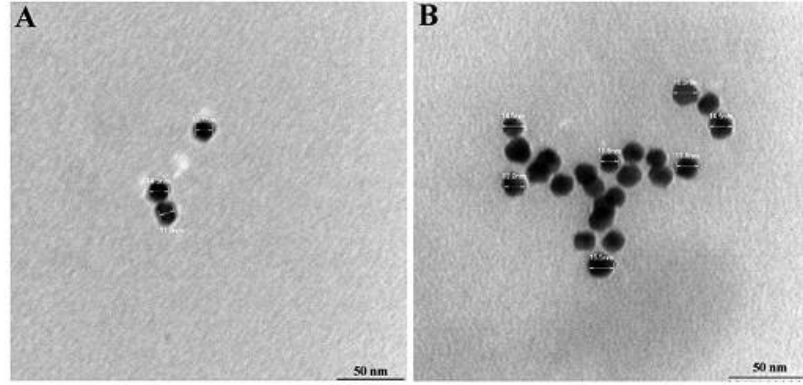
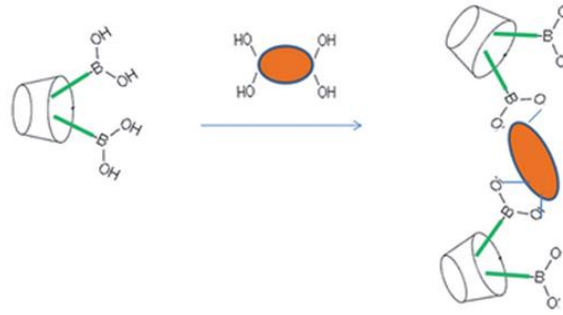
Amino asitler, çeşitli ilaç ara maddeleri için önemli kiral özelliğe sahip yapı taşlarıdır. Deneysel sonuçlar CD fonksiyonlandırılmış-AgNP'lerin, aromatik amino asitlerin enantiyomerlerini seçici olarak tanıyabildiğini göstermiştir. 2014 yılında Hu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, *L*- ve *D*-fenilalanin (Phe) “kavramın ilkesi”

kanıtının doğrulanması için model sistem olarak ele alınmıştır. Bu çalışmada, AgNP'lerin optik özelliklerine ve *L*-Phe ve *D*-Phe'nin β -CD konukçuya farklı inklüzyon bağlanma kuvvetlerine dayanmaktadır. *D*-Phe'nin mevcudiyetinde, Phe-CD fonksiyonlandırılmış AgNPs çözeltisinin kayda değer bir sarı renkte renk değişimi gözlenirken, *L*-Phe'nin varlığında renk değişikliği bulunmamaktadır (Şekil 2.12). Önceden herhangi bir türevlendirme ve numune hazırlama olmadan, β -CD fonksiyonlandırılmış AgNP'ler aromatik amino asitlerin (Phe, Trp ve Tyr) kiral ayırımına yönelik kolorimetrik problemler olarak kullanılabilir (R. Hu, Zhang, ve Li 2014).



Şekil 2.12. β -CD@ADM ile modifiye edilmiş AgNPs 'in sentezi (R. Hu, Zhang, ve Li 2014).

Biyolojik sıvılarda glikozun seçici olarak tanınması ve tayini, diyabetin yönetimi için önemlidir. Enzimatik olmayan birçok yöntem, kullanımdaki enzimatik yaklaşımların sınırlamalarını ele almak için ortaya çıkarılmıştır. Yine de, kullanıcı dostu ve uygun maliyetli yöntemler için yüksek talep göz önünde bulundurularak yeni teknikler tasarlanmıştır. Bu bağlamda, yalın gözle yapılan kolorimetrik tayinler, üçüncü dünya ülkelerinin kırsal popülasyonlarına uyarlanabilen basit bir protokol olarak kabul edilmektedir (R. Hu, Zhang, ve Li 2014).



Şekil 2.13. CPBA glikoz kompleksinin oluşumun ait TEM sonuçları **(A)** CDGNP ve **(B)** CDGNP – CPBA.

Burada, 4-siyanofenil boronik asidin (CPBA) β -CD stabilize edilmiş altın nanopartiküller (GNP) ile dahil edilmesine dayanan yeni bir enzimatik olmayan glukoz algılama yönteminin üretilmesi için “yeşil” bir yaklaşım benimsenmiştir. CPBA glikoza karşı iyi bir seçiciliğe sahip olmakla birlikte, sulu ortamda çözünürlüğü düşüktür ve bu konu β -CD ile sağlanmıştır. Yöntem sulu ortamda glukozun seçici ve hassas tespiti için kullanılmıştır. Absorpsiyon pikinin kademeli olarak kaymasını ve kırmızı renginin maviye doğru gözle görülebilir renk değişimi sağlandığı, bu değişimin glukoz konsantrasyonuna bağlı olduğu gözlenmiştir. TEM analizi ile ortaya çıkan problemlerin glukoz aracılı agregasyonu uygulanabilirliği gerçek bir biyolojik matrisde metodunda insan kan serumu ile test edilerek değerlendirilmiş ve konsantrasyon aralığı 1–20 mMolarak belirlenmiştir (Şekil 2.13). Metalik nano partikülleri stabilize etmek için kaliksarenler, kuron eterler, kükürtbiturinler ve siklodekstrinler gibi farklı türde moleküler, kaplama ajanları olarak kullanılmıştır. Bu metalik nano sistemlerin performansı örneğin mükemmel sonuçlara sahip katalitik uygulamalarda değerlendirilmiştir (Shah vd. 2014).

Başka bir çalışmada AuNPs, α -CD ve β -CD ile kaplanmıştır. Elde edilen makrosiklik yapılarla kaplı AuNPs'in kullanılması ile görsel ve spektrofotometrik tayin yapılabildiği gösterilmiştir (Z. Liu vd. 2013). Modifiye edilmiş AuNPs'in morfolojisi, dar bir boyut dağılımı olan küresel nano sistemlerin oluşumunu ortaya koyan geçirimli elektron mikroskobu (TEM) ile karakterize edilmiştir. Fonskiyonlandırılmış AuNPs, en az 3 ay boyunca depolama koşullarında stabildir ve suda iyi dağılmaktadır. AuNPs'in kırmızıdan maviye doğru bir renk değişiminin eşlik ettiği partikül agregasyonu nedeniyle UV-vis absorpsiyon spektrumlarında değişiklikler elde edilmiştir. α -CD@AuNPs'i kullanarak kadaverin 3.9 mM saptama sınırı ile spektrofotometri ile tayin edilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Çalışmalarda elde edilen nano malzemelerin karakterizasyonu için Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) görüntüleri Selçuk Üniversitesi İLTEK merkezindeki 20 kV'da çalışan JEOL JEM 2100 UHR-TEM kullanılarak alındı. FT-IR analizleri için Perkin Elmer 100 FT-IR kullanıldı. Fotoğraflar Canon EOS 700D dijital kamera ile çekildi. Ultrasaf su Milli-Q sistemi (Millipore) tarafından hazırlandı ve tüm deneylerde kullanıldı. Deneylerde kullanılmak üzere elde edilen AuNP'lerin UV-Vis absorpsiyon spektrumu ölçümleri Shimadzu UV-1800 çift ışınlı spektrofotometre ile yürütülmüştür.

Hidrojen tetrakloraurat(III) trihidrat ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), trisodyum sitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), alanin, arginin, sistein, prolin, histidin, treonin, lizin, mandelik asit, serin, tartarik asit, aspartik asit, malik asit, lösin, glutamin, sistin, tirozin, triptofan, valin, metiyonin, glutamik asitin *D*- ve *L*-enantiyomerleri ve siklodekstrin türevleri (α -CD, β -CD, γ -CD) Sigma-Aldrich'den satın alınarak, saflaştırma yapılmaksızın kullanılmıştır.

Başlangıçta sentezde kullanılan tüm cam malzemeler ve manyetik karıştırıcı çubuklar kral suyu (aqua regia) ile temizlendi ($\text{HNO}_3/\text{HCl} = 1:3$, v/v), distile su ile durulandı ve daha sonra kullanmadan önce etüvde kurutuldu.

3.2. Altın Nanopartiküllerin Sentezi ve Fonksiyonlandırılması

3.2.1. Yalın Altın Nanopartiküllerin Sentezi

Kıyaslama ve karakterizasyon için öncelikle yalın AuNP'ler sentezlenmiştir. AuNP'ler, Turkevich yöntemine göre sentezlendi (Turkevich 1951). 50 mL H_2O 'da (Milli-Q) 0.5 mL $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (25 mM) çözeltisi, kuvvetlice karıştırılarak kaynatıldı. Daha sonra tri sodyum sitrat çözeltisi (%1, 1.25 mL), kaynamış olan HAuCl_4 çözeltisine hızla eklendi ve 10 dakika boyunca karıştırılması sağladı. Bu işlem sonucu koyu maviden şarap kırmızısına doğru renk değişimi gözlemlenmiştir (Şekil 3.2.1).

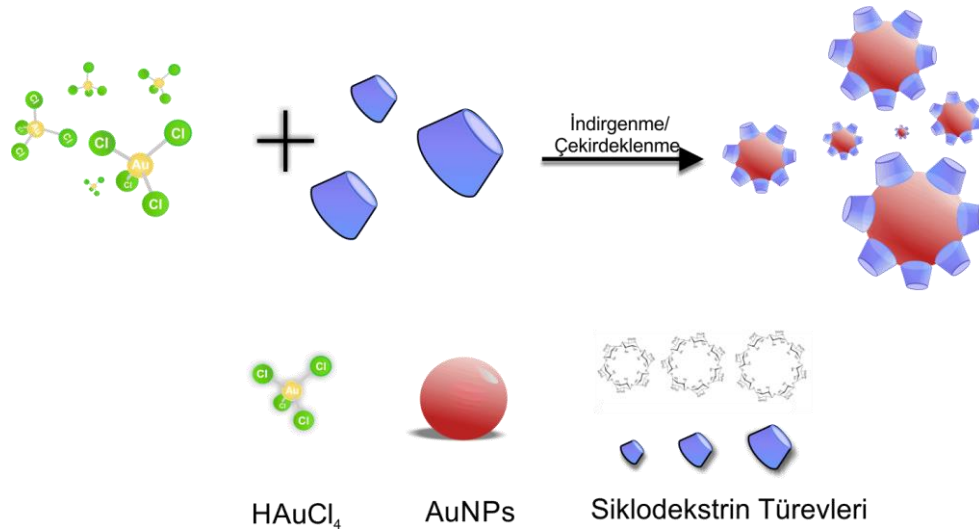
Karıştırma ile ortam sıcaklığında soğutulduktan sonra oluşan çözelti korumak için karanlıkta 4°C'de saklandı.



Şekil 3.2.1. Yalın altın nanopartikül sentezi.

3.2.2. α -CD@AuNPs Sentezi

Şematik olarak Şekil 3.2.2.'de gösterilen α -CD@AuNPs (α , β ve γ) nano hibrit malzemeleri ilgili literatürler göz önünde bulundurularak sentezlenmiştir (Sierpe vd. 2015). Kararlı ve homojen boyut dağılımına sahip α -CD@AuNPs'in hazırlanması için sentezde kullanılan tüm cam eşyalar ve manyetik karıştırıcı çubuklar kral suyu ($\text{HNO}_3/\text{HCl}=1:3$, v/v) ile yıkandı ve durulandı. Daha sonra damıtılmış suyla yıkanarak, kullanmadan önce etüvde kurutuldu. α -CD@AuNPs eldesinde, 50mL su içerisinde 0.5 mL $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (25 mM) solüsyonu (Milli-Q) ve α -CD@AuNPs çözeltiye konuldu ve karıştırma altında kaynatılmıştır. Ardından 1.25 mL sodyum sitrat çözeltisi kaynatılmış HAuCl_4 çözeltisi içine ilave edilmesi sonrasında renk değişikliği gözlenene kadar karıştırılmıştır. Koyu maviden şarap kırmızısı renge dönen çözelti rengi AuNPs oluşumunu göstermektedir. Oda sıcaklığında soğutulduktan sonra 4°C 'de saklanmıştır.



Şekil 3.2.2. AuNPs'ün α -CD fonksiyonlandırılmasının şematik gösterimi.

Sentezler sonrasında elde edilen α -CD@AuNPs'lerin deney esnasında gerçekleşen renk değişimleri koyu maviden kırmızı renge dönmüştür (Zhao, Li, ve Astruc 2013). Örnek olarak, α -CD@AuNPs'ün sentezi esnasında zamanla gözlenen renk değişimi Şekil 3.2.3.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2.3. α -CD@AuNPs sentezine ait fotoğraflar.

3.2.3. Amino Asit Çözeltilerinin Hazırlanması

Amino asitlerin stok çözeltileri için kullanılacak olan tüm cam malzemeler öncelikle kral suyu ile yıkanarak temizlendi. Her bir amino asit için 0,025 M olacak şekilde çözeltileri 10 mL saf su ile hazırlanmıştır. Test edilen biyoaktif moleküllerin (prolin, lisin, lösin, treonin, valin, glutamin, glutamik asit, histidin, tartarik asit, serin, mandelik asit, metionin, alanin, arjinin, aspartik asit, sistin, sistein, triptofan, tirozin, malik asit) enantiyomerlerine karşı AuNPs@CD çözeltisinin renk değişimleri spektrofotometrik olarak izlenmiştir. Hazırlanmış olan amino asit çözeltilerinin pH değerleri yaklaşık 6.00 ile 7.00 arasında olacak şekilde pH değerleri ayarlandı. Amino asit çözeltileri buzdolabında 4°C'de saklanmıştır.

3.2.4. Kolorimetrik (Naked-eye) Ölçümler İçin Çözeltilerin Hazırlanması

Amino asit çözeltilerinin kolorimetrik (naked-eye) ölçümü için stok çözeltileri 2×10^{-2} M ve 2×10^{-4} M olarak hazırlanmıştır (Şekil 3.2.4.). Siklodekstrin türevleri ile fonksiyonlandırılmış AuNPs stok çözeltisi renk değişim tayini için ependorflara konulmuştur. Bunun için deneylerde kullanılan α -CD@AuNPs ayrı ayrı çözücüsü ile uygun konsantrasyonlara ($\sim 10^{-5}$ M) seyreltilmiştir.



Şekil 3.2.4. Hazırlanan amino asit çözeltileri.

3.2.5. UV– Vis Absorpsiyon Spektroskopisi için Çözeltilerin Hazırlanması

Amino asitlerin stok çözeltileri uygun çözücü içerisinde sırasıyla 2×10^{-2} M ve 2×10^{-4} M olarak hazırlanmıştır. Spektrofotometrik ölçümler için α -CD@AuNPs'in stok çözeltisi taze hazırlanmış ultra saf kullanılarak uygun konsantrasyonlara (yaklaşık 10^{-5} M) seyreltilmiştir.

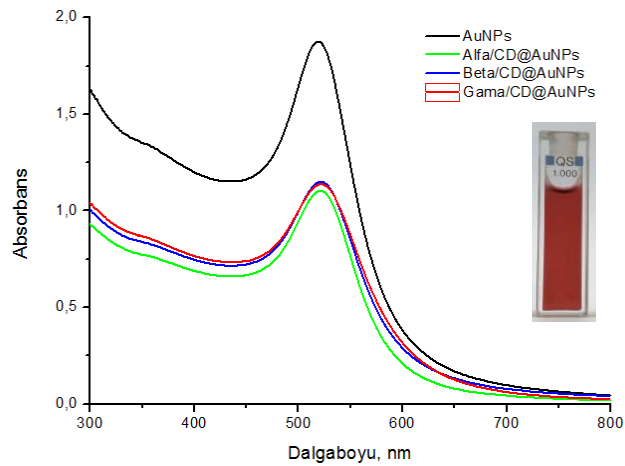
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. AuNPs'in karakterizasyonu

Materyal ve yöntemde yer alan 3.2.2 bölümünde sentezlenmiş olan yalın AuNPs ve α -CD@AuNPs'lerin optik, yapısal ve morfolojik olarak karakterizasyonları yapılmış ve buna ait bilgiler aşağıda sunulmuştur.

4.1.1. AuNPs'in Optik Karakterizasyonu

Yapılan sentez çalışmalarında elde edilen altın nanaopartiküller karakteristik renge sahiptir (Iarossi vd. 2018). Bu renk altın nanopartikülde koyu kırmızıdır ve α -CD, β -CD , γ -CD ile fonksiyonlandırılması sonrasında da koyu kırmızı rengin değişmediği gözlenmiştir. Sentezler sonrasında elde edilen çözeltilerin optik karakterizasyonu öncelikle UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar literatürde kabul görmüş olan Turkevich metodu referans alınarak, Turkevich methoduna uygun bir şekilde elde edilmiştir (Turkevich 1951).

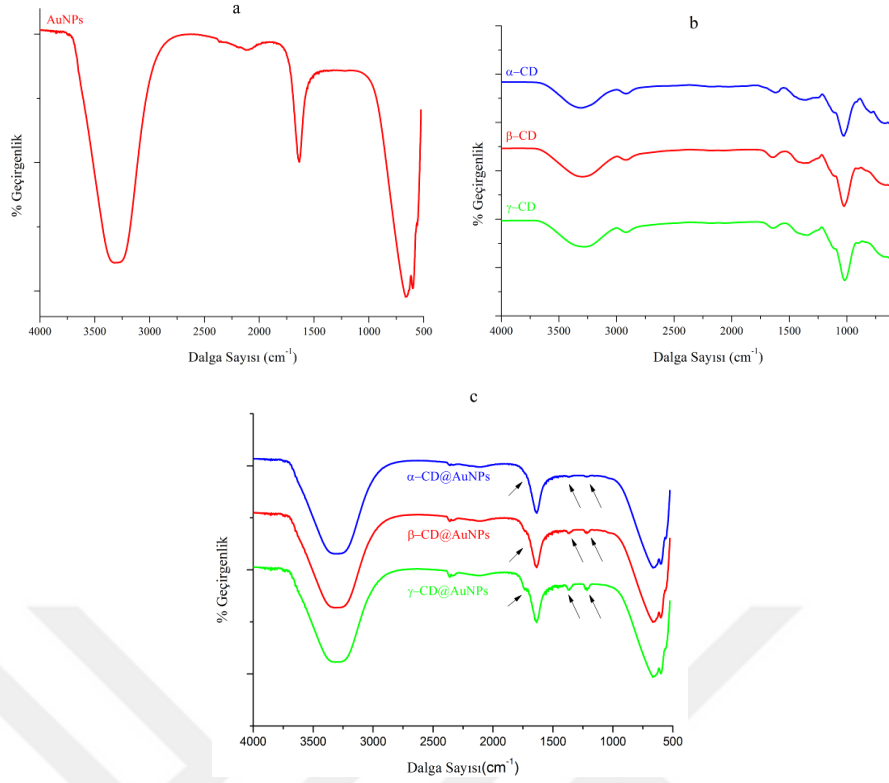


Şekil 4.1. Yalın AuNPs ve α -CD@AuNPs e ait UV-Vis sonuçları ve yalın AuNPs içeren çözeltilere ait fotoğraf.

Şekil 4.1’de görüldüğü gibi UV-Vis spektrum sonuçlarına göre yalın AuNPs’e ait pik 520 nm’de görülmüştür. Bu karakteristik pik fonksiyonlandırma sonrasında (α -CD@AuNPs)’da sırasıyla α -CD@AuNPs 519 nm’de, β -CD@AuNPs 523 nm’de, γ -CD@AuNPs 525 nm’de çıkmıştır. Yapılan optik karakterizasyonlar sonucunda altın nanopartikül karakteristik özelliğini kaybetmeden α -CD ile fonksiyonlandırılmış olduğu sonucuna varılmıştır (Park vd. 2009).

4.1.2. AuNPs’in Yapısal Karakterizasyonu

AuNP’lerin oluşumunda rol oynayan olası fonksiyonel grupları araştırmak için Fourier Transform infrared (FT-IR) spektroskopisi yapılmıştır. AuNPs’e ve α -CD@AuNPs ait FT-IR spektrumu Şekil 4.2’de gösterilmektedir. CD’ye ait FT-IR sonuçlarında α -CD, β -CD ve γ -CD’ye ait 1580, 1150 ve 1010 cm^{-1} civarındaki absorpsiyon pikleri ve 3300 cm^{-1} ’lerdeki geniş absorpsiyon bandı α -CD’lere aittir (Şekil 4.2.b). Elde edilen piklerin yapısal olarak CD varlığını göstermektedir (Foo vd. 2017). AuNP’lerin FT-IR spektrumları 3430 cm^{-1} (OH H-bağlı), 2920-2855 cm^{-1} (CH_2) olarak gösterilmektedir (Şekil 4.2.a). α -CD’nin makrosiklik yapısının, sentez işleminden sonra AuNP’lerin yüzeyinde iyi korunduğunu göstermek üzere FT-IR sonuçları alınmıştır. α -CD ile fonksiyonlandırılmış AuNP’lerin FT-IR spektrumları, hidroksil grubuna karşılık gelen bandın, α -CD’nin hidroksil gruplarının olduğunu gösteren AuNP’lerin oluşumundan sonra çok daha da daralması dışında, çok benzer profillere sahiptir.



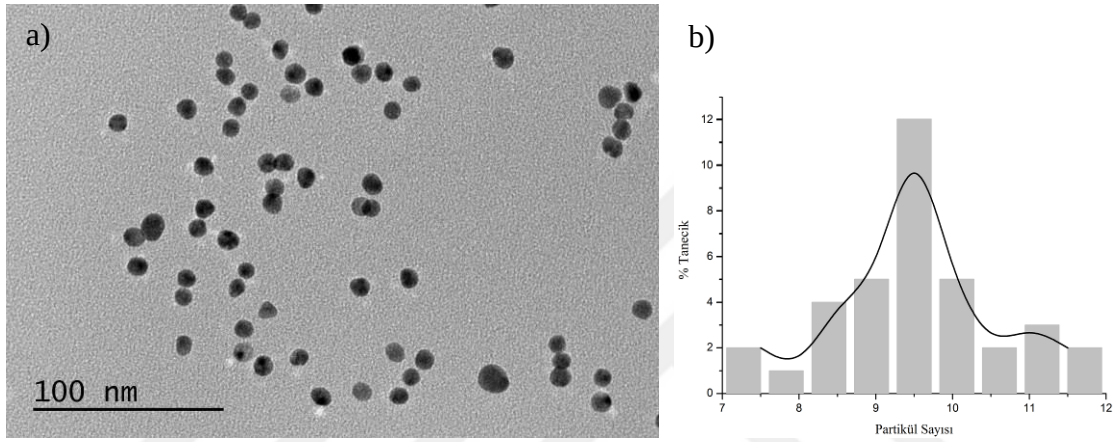
Şekil 4.2. a) Yalın altın nanopartiküle ait FT-IR spektrumu b) α -CD, β -CD, γ -CD'e ait FT-IR spektrumu c) α -CD@AuNPs, β -CD@AuNPs, γ -CD@AuNPs'e ait FT-IR spektrumu.

Elde edilen spektrumda okla gösterilen (Şekil 4.2.b) FT-IR spektrumları, 1632cm^{-1} (OH) ve 1041 cm^{-1} (C-O-C) aittir, AuNPs yüzeyinde bulunan gruplara atfedilmektedir. Şekil 4.2.c'de gösterildiği gibi varlığını göstermiştir α -CD grupları ile yapılan fonksiyonlandırma sonuçları da literatürde CD grubuna ait spektrumlar ile ifade edilmektedir (Park vd. 2009).

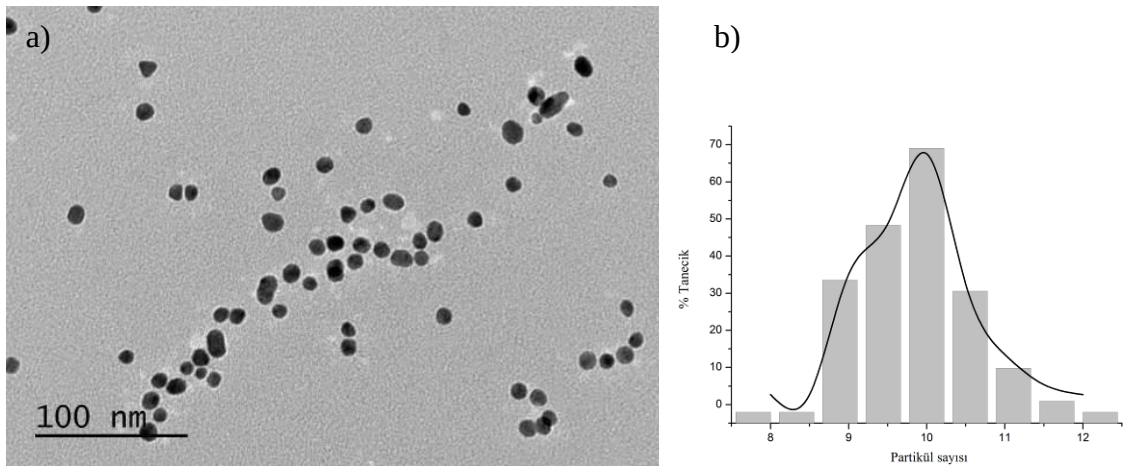
4.1.3. α -CD@AuNP'lerin morfolojik karakterizasyonu

Bölüm 3.2.2'de sentezleri gerçekleştirilmiş olan yalın AuNPs ve α -CD@AuNPs'in morfolojik analizi Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) kullanılarak yapılmıştır. Her bir ölçüm için $0.5\text{ }\mu\text{L}$ yalın AuNPs ve α -CD@AuNPs çözeltileri 3mL saf su içerisinde homojenizatörde dağıtılarak TEM numuneleri hazırlanmıştır. Elde edilen TEM görüntüleri AuNPs, α -CD@AuNPs, β -CD@AuNPs ve γ -CD@AuNPs için sırasıyla Şekil 4.3a, Şekil 4.4a Şekil 4.5a ve Şekil 4.6a'da verilmiştir. Burada görüldüğü gibi her malzeme için de homojen dağılıma sahip küresel partikül yapıları elde edilmiştir. Yalın AuNPs ve α -CD@AuNPs yapılarının morfolojik olarak analizi

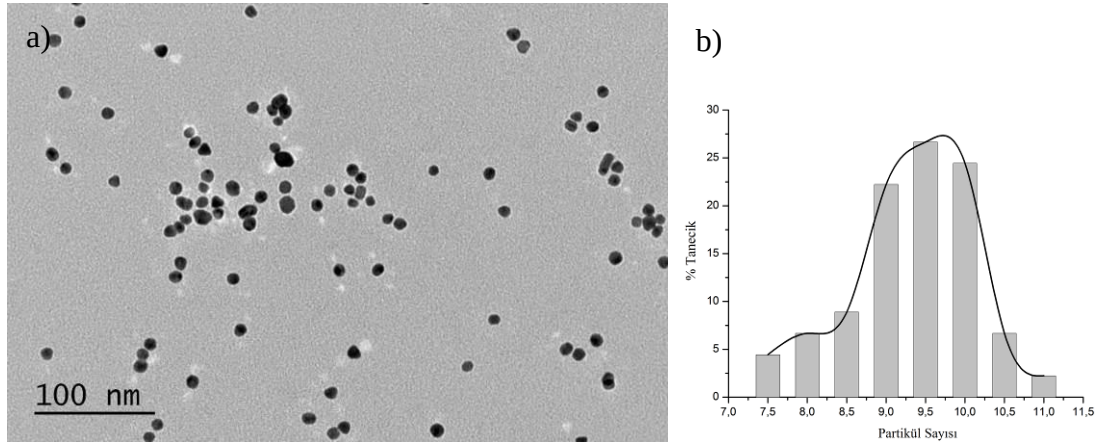
sonuçlarına ek olarak Image-J programı kullanılarak partikül dağılım histogramı da elde edilmiştir. Şekil 4.3b, Şekil 4.4b Şekil 4.5b ve Şekil 4.6b’da verilen bu sonuçlardan her dört malzemenin de benzer aralıklarda partikül boyut dağılımı sahip olduğu görülmüştür. Yalın AuNPs’e ait TEM görüntüsünde (Şekil 4.3a) partiküllerin eşit dağıtılarak görüntüsü alınmış ve yapılan partikül dağılımı grafiğinde partiküllerin boyutları 9-10 nm aralığında olduğu gözlenmiştir. α -CD@AuNPs, β -CD@AuNPs ve γ -CD@AuNPs için maksimum popülasyonunun sırasıyla 10, 9,5 ve 9 nm civarı olduğu görülmüştür.



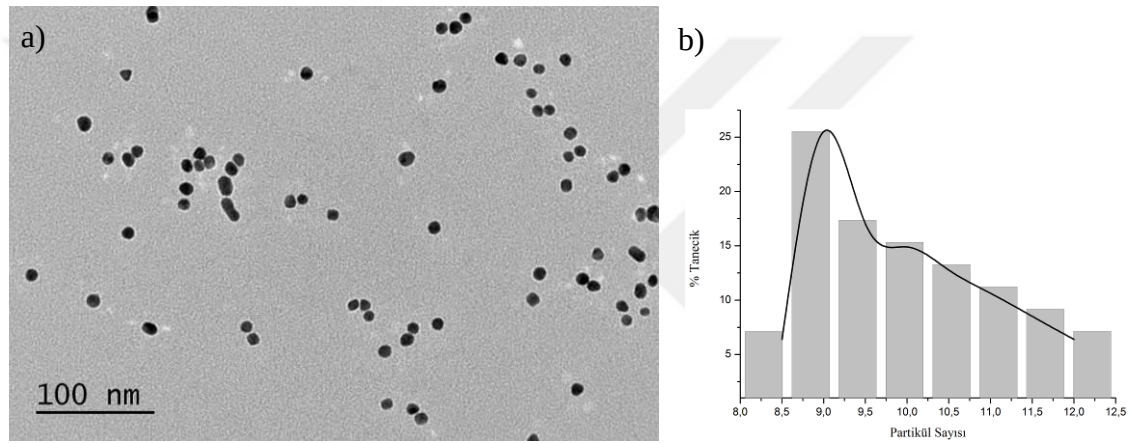
Şekil 4.3. a) Yalın AuNPs’e ait TEM görüntüsü b) Partikül dağılımı grafiği.



Şekil 4.4. a) α -CD@AuNPs’e ait TEM görüntüsü b) Partikül dağılımı grafiği.



Şekil 4.5. a) β -CD@AuNPs'e ait TEM görüntüsü b) Partikül dağılım grafiği.



Şekil 4.6. a) γ -CD@AuNPs'e ait TEM görüntüsü b) Partikül dağılım grafiği.

Yukarıdaki açıklamalar ve şekillerden görüldüğü gibi tüm α -CD@AuNPs türevlerinin partikül dağılımının benzer yapıda olduğu görülmektedir. Literatürle uyumlu olan bu durum, AuNPs'ün sulu çözeltisinin kırmızı renkte olmasını da sağlayan nitelik olarak ifade edilmektedir (Godoy-Reyes vd. 2019).

4.2. Sensör Çalışmaları

Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen sensör çalışmaları kolorimetrik ve spektrofotometrik olmak üzere iki farklı başlık altında verilmiştir.

4.2.1. Kolorimetrik (Naked-eye) ölçümler

Yalın olarak sentezlenen AuNPs amino asit çözeltilerine karşı göstermiş oldukları kolorimetrik sonuçlar Şekil 4.7'de verilmiştir. Grubumuz tarafından 2016

yılında yayınlanan bu çalışmada, *D*-alanin/AuNPs ve *L*-alanin/AuNPs çözeltilerinin optik özelliklerinin farklı nitelik sergilediği tespit edilmiştir (Zor ve Bekar 2017). *L*-alanin varlığında renk kırmızıdan maviye kaymışken, *D*-alanin varlığında hiçbir değişiklik gözlemlenmemiştir, *L*-alaninin için seçici olan AuNPs'in etkileşme sonucu toplanması nedeniyle maviye kayma olduğu, ancak *D*-alaninin bu etkiye sahip olmadığı için değişimin gözlenmediği bu durum TEM sonuçları ile de ortaya konmuştur.

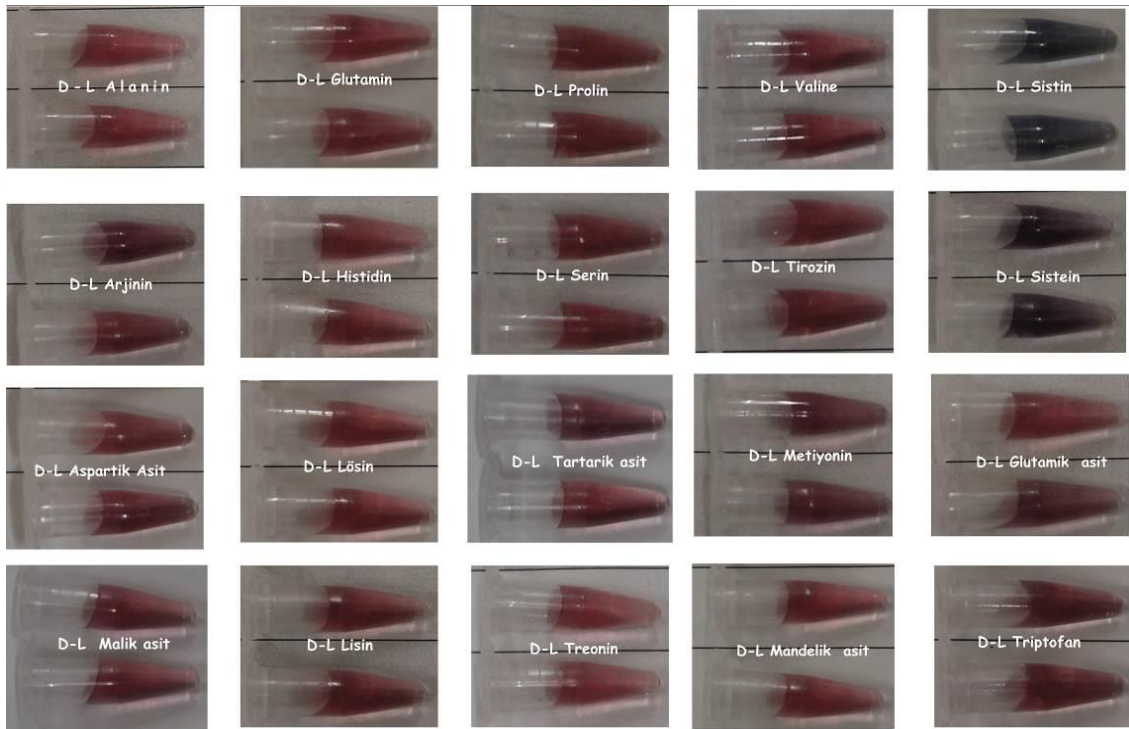


Şekil 4.7. Yalın AuNPs'in amino asit ilavesi sonrası renk değişimleri (Zor ve Bekar 2017).

Yukarıda verilen yalın AuNPs'in göstermiş olduğu enantiyometrik sonuçlardan farklı olarak, sentezlenen α -CD@AuNPs'in amino asit (prolin, fenilalanin, lösin, thereonine, valin, glutamin, tartarik asit, serin, mandelik asit, metiyonin, alanin, arjinin, sistin, triptofan, tirozin varlığında) enantiyomerlerine karşı göstermiş olduğu enantiyo-seçici özellikleri kolorimetrik (naked-eye) olarak tez çalışmaları kapsamında incelenmiştir. Bu çalışmalarda, konsantrasyonu 2×10^{-5} M olan α -CD@AuNPs çözeltisi üzerine amino asit çözeltileri eklenmiş ve farklı nitelikte renk değişimleri gözlenmiştir.

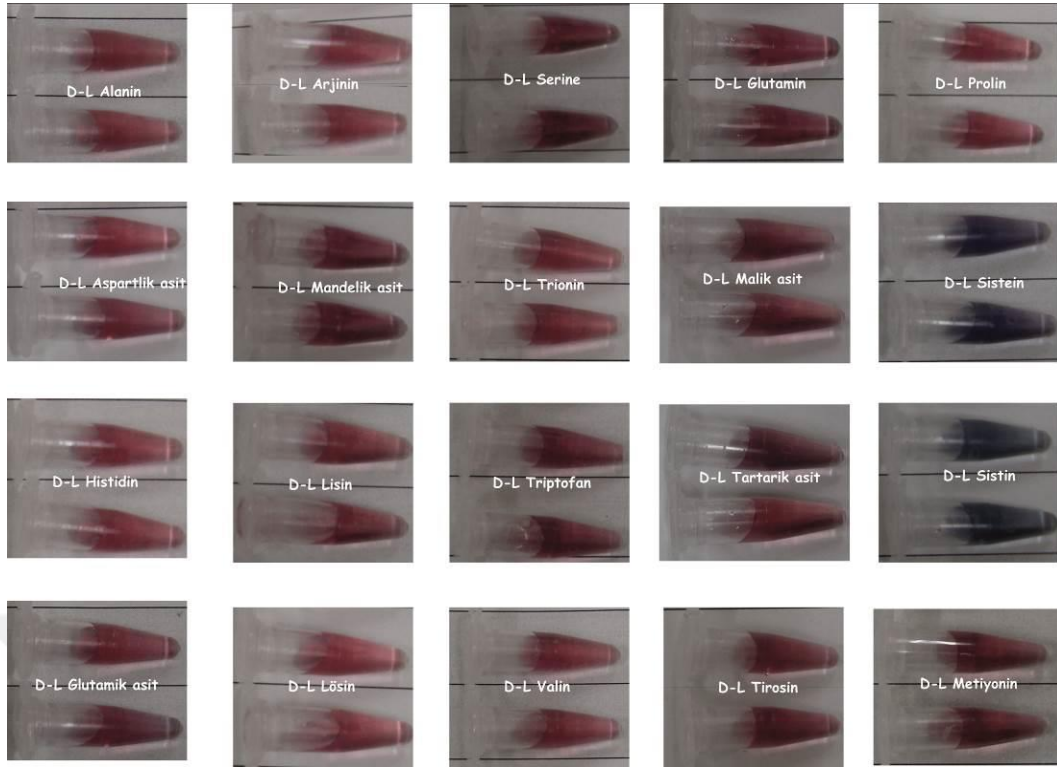
Sentezlenen α -CD@AuNPs'ün söz konusu enantiyomerlerin varlığında göstermiş olduğu değişimler Şekil 4.8'de verilmiştir. Buradan görüldüğü gibi, *D*-/*L*-alanin, *D*-/*L*-aspartik asit, *D*-/*L*-glutamin, *D*-/*L*-histidin, *D*-/*L*-lösin, *D*-/*L*-lisin, *D*-/*L*-prolin enantiyomerlerinde AuNPs kendi kırmızı renginde kaldığı gözlenirken *D*-/*L*-serin, *D*-/*L*-tartarik asit, *D*-/*L*-metiyonin, *D*-/*L*-glutamik asit, *D*-/*L*-valin, *D*-/*L*-triptofan

amino asitlerinde gerçekleşen renk değişimleri yalın gözle ayırt edilemeyecek kadar az olup, yalın gözle belirlenecek sonuçlar gözlenmemiştir. *D-/L*-sistein ve *D-/L*-sistin amino asitlerinde ise renk amino asit ilavesinden sonra koyu kırmızıdan agregasyon temelli boyut değişiminden dolayı mor-mavi rengin olduğu gözlenmiştir. Bu renk değişimlerinin *D-/L*- formlarında aynı sonucu verdiği sadece arjinin enantiyomerlerine farklı sonuç gösterdiği ve diğer yapılara karşı kiral bir ayırt etme gerçekleşmediği sonucuna varılmıştır.



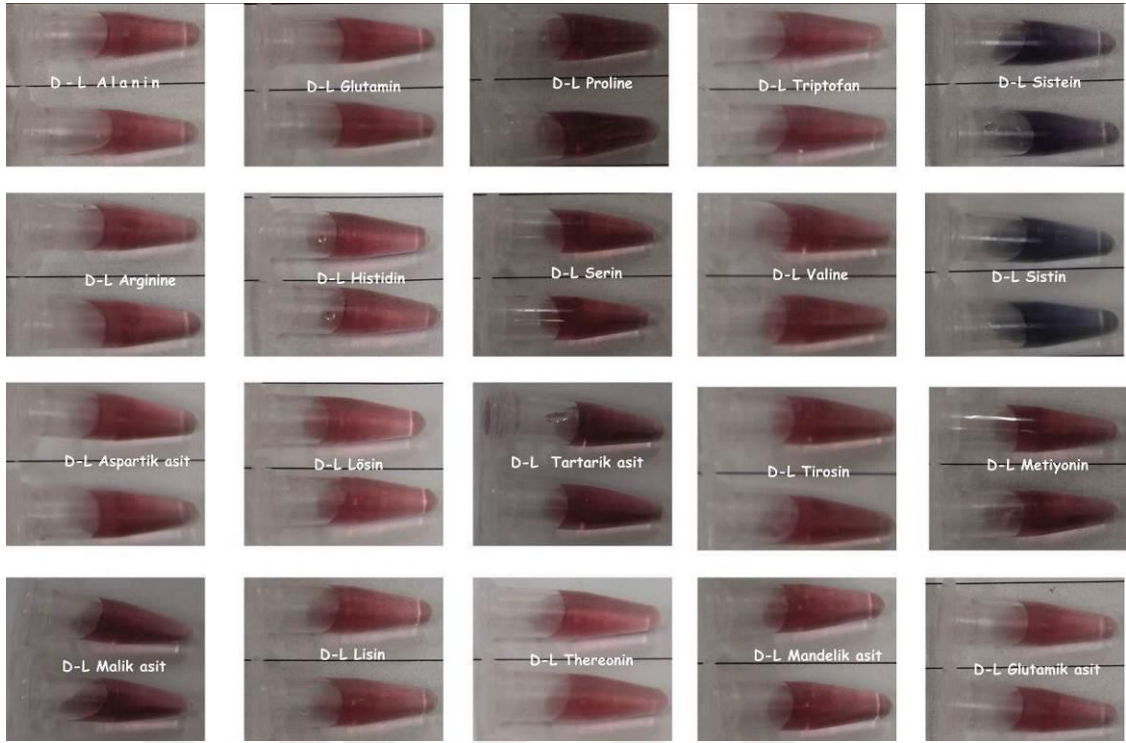
Şekil 4.8. α -CD@AuNPs çözeltisine amino asit enantiyomerlerinin ilavesi sonrası renk değişimleri.

Sentezlenen β -CD@AuNPs kullanılarak elde edilen sonuçlar ise Şekil 4.9'da verilmiştir. *D-/L*-arjinin, *D-/L*- aspartik asit, *D-/L*-histidin, *D-/L*-glutamik asit, *D-/L*-arjinin, *D-/L*-lisin, *D-/L*-lösin, *D-/L*-prolin amino asitlerin ilavesi sonrasında kırmızı renkte değişme görülmemiştir. Diğer taraftan, *D-/L*- mandelik asit, *D-/L*- serin, *D-/L*- triptofan, *D-/L*-glutamin, *D-/L*-tartark asit, *D-/L*-metiyonin aminoasitleri ile olan etkileşimlerde renk koyu kırmızı olarak gözlenmiştir. *D-/L*- sistein ve *D-/L*- sistin amino asitleri ilavesinde ise AuNPs'in agregasyona uğramasından dolayı renk koyu mor olarak gözlenmiştir. Yapılan bu kolorimetrik ölçümlerde *D-/L*- enantiyomerlerine ait herhangi bir kiral ayırt etme gözlenmemiştir.



Şekil 4.9. β -CD@AuNPs çözeltisine amino asit enantiyomerlerinin ilavesi sonrası renk değişimleri.

Sentezlenen γ -CD@AuNPs amino asitlerin (prolin, fenilalanin, lösin, thereonine, valin, glutamin, tartarik asit, serin, mandelik asit, metionin, alanin, arjinin, sistin, sistein, triptofan, tirozin varlığında) enantiyomerlerine karşı göstermiş olduğu tepkiler de incelenmiştir. γ -CD@AuNPs'in amino asit enantiyomerleri ile yapılan kiral ayırmacılık kabiliyetine dair yapılan bu taramalar sonucundaki renk değişimleri Şekil 4.10'daki gibi gözlenmiştir. *D*-/L-alanin, *D*-/L-arjinin, *D*-/L-aspartik asit, *D*-/L-glutamin, *D*-/L-histidin, *D*-/L-lösin, *D*-/L-lisin, *D*-/L-triptofan, *D*-/L-theriyonin, *D*-/L- valin, *D*-/L-mandelik asit ve *D*-/L-glutamik asit amino asitlerine ait kolorimetrik sonuçlarına bakıldığında AuNPs'e ait kırmızı renk varlığını sürdürmüştür. *D*-/L-prolin, *D*-/L-malik asit ve *D*-/L-serine ait renk değişimleri ise yalın gözle ayırt edilemeyecek bir farlılık gösterirken ve spektrofotometrik analizlerinin kiral ayırt etme çalışmalarına imkan sağlamayacak ölçüde olduğu görülmüştür. Bu taramalar sonucunda farklı tepki gösteren amino asitler ise *D*-/L- sistein ve *D*-/L- sistin olup, değişim sonrası çözeltiler koyu mor-mavi renk olarak gözlenmiş olup agregasyondan kaynaklı boyut değişiminin sebep olduğu renk değişimi olarak değerlendirilmiştir. Ancak, bu amino asitler için de anlamlı bir kiral ayırt etme gerçekleşmemiştir.

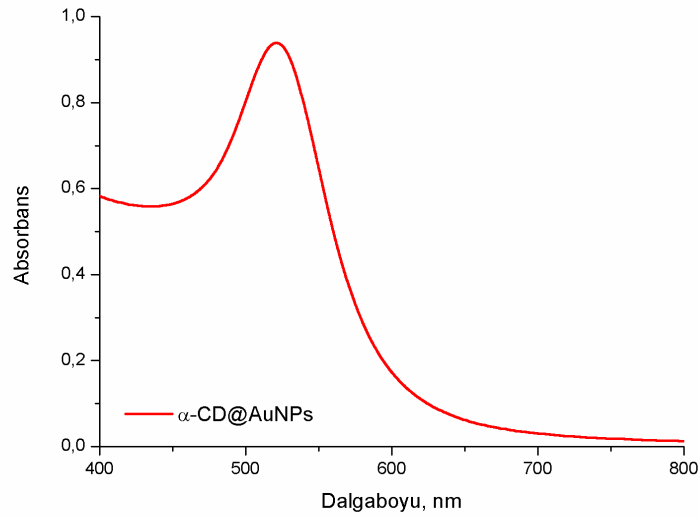


Şekil 4. 10. γ -CD@AuNPs çözeltisine amino asit enantiyomerlerinin ilavesi sonrası renk değişimleri.

Sonuç olarak, β -CD@AuNPs ve γ -CD@AuNPs ile yapılan çalışmalarda amino asit enantiyomerleri için enantiyo-seçiciliği gösteren herhangi bir değişim gözlenmezken, α -CD@AuNPs'in arjinin enantiyomerleri için enantiyoseçici nitelik sergilediği görülmüştür. Bu kiral ayırt etme niteliği aşağıda spektrofotometrik ölçümlerle detaylı olarak da çalışılmıştır.

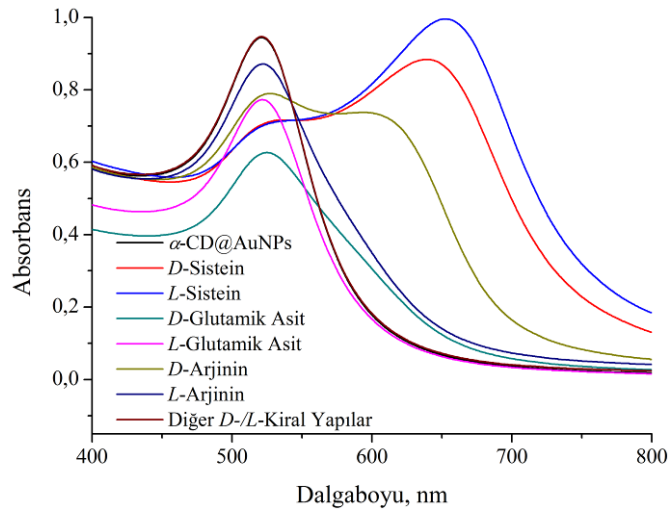
4.2.2. α -CD@AuNPs için spektrofotometrik ölçümler

Yukarıda kolorimetrik olarak gerçekleştirilen çalışma sonuçları her hibrit nanomalzeme için spektrofotometrik yöntem kullanılarak da incelenmiştir. Sentezlenmiş olan α -CD@AuNPs çözeltilerinden 3 mL alınarak numuneler hazırlanmıştır. 200 nm ile 850 nm aralığında UV-Vis ölçümü gerçekleştirilmiştir. α -CD@AuNPs çözeltisine ait UV-Vis ölçümü Şekil 4.11'de gösterilmiştir. Koyu kırmızı renge sahip olan çözeltiye ait spektrumda maksimum pik 520 nm'de gözlenmiştir.



Şekil 4.11. α -CD@AuNPs çözeltisine ait UV-Vis spekturumu.

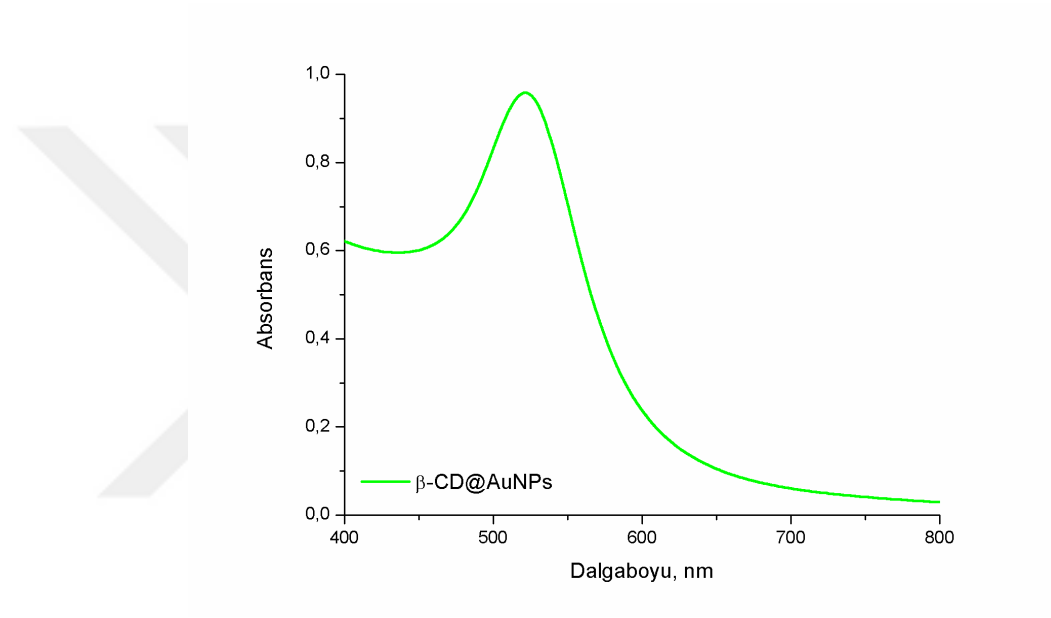
Spektroskopik olarak yapılan çalışmalarda amino asitler ile etkileşimden önce kırmızı rengin varlığında olan 520 nm’de pik gösteren α -CD@AuNPs bazı amino asitlerin varlığında yüksek dalga boylarına doğru pik kayması ve çözelti renginde de mavi-mor renge doğru renk değişimi gözlenmiştir. Şekil 4.12’de α -CD@AuNPs’e ait karakteristik pik *D*-arjinin ilavesiyle 520 nm’de dar pikin sönümlenerek 620 nm civarında geniş pik olarak kaymıştır. α -CD@AuNPs’e ait karakteristik pik *D*/*L*- sistein ilavesinde ise 520 nm’de sönümlenerek mor-mavi renkte olan 690 nm’de yükselen bir pik elde edilmiştir.



Şekil 4.12. *D*/*L*- amino asit enantiyomerlerinin α -CD@AuNPs çözeltisine eklenmesiyle gözlenen spektrum değişimleri.

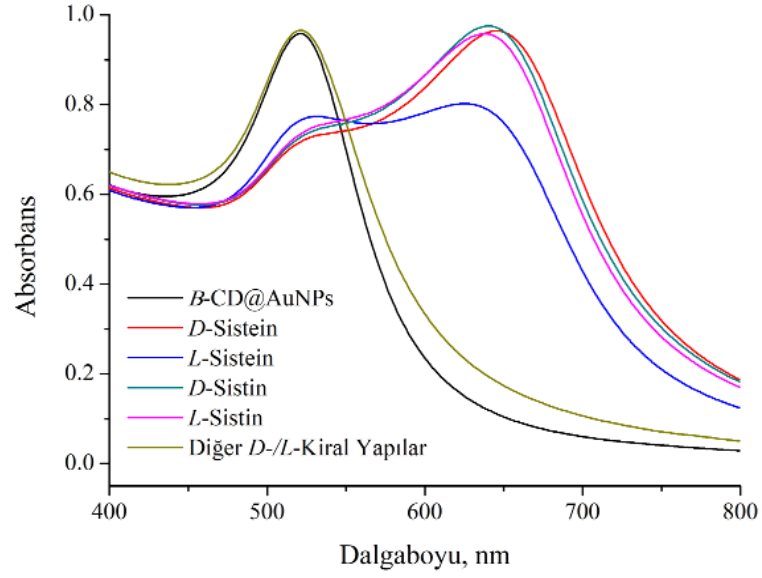
α -CD@AuNPs ile gerçekleştirilen bu çalışmalarda *D*-arjinin ve *L*-arjinin varlığında farklı spektrumlar elde edilmiştir. En yüksek absorpsiyon *L*-arjinin varlığında kırmızıdan-maviye kaymışken, *D*-arjinin varlığında hiçbir değişiklik gözlemlenmemiş, bu da *L*-arjinin selektif olarak AuNPs'in toplanmasını indükleyebildiğini, ancak *D*-arjinin hiçbir etki göstermediğini göstermektedir. Bu sonuçların Bölüm 4.2.1.'de verilen Şekil 4.8.'deki kolorimetrik sonuçlarla uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

β -CD@AuNPs'e ait UV-Vis spektrumu Şekil 4.13'de gösterildiği gibidir ve 523 nm'de maksimum pik veren β -CD@AuNPs çözeltisi koyu kırmızı renktedir.

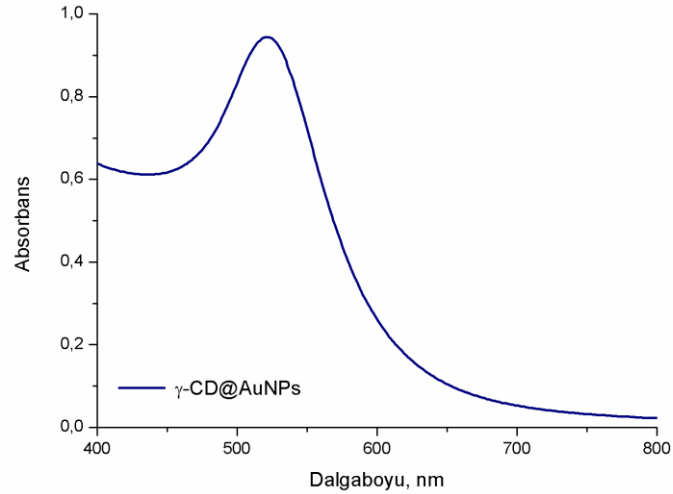


Şekil 4.13. β -CD@AuNPs çözeltisine ait UV-Vis spektrumu.

β -CD@AuNPs'in amino asit enantiyomerlerine karşı kiral ayırmacılık yeteneğine dair yapılan çalışmalar ise Şekil 4.14'de verilmiştir. *D*- ve *L*- amino asit çeşitlerine türlerinin β -CD@AuNPs'in varlığında göstermiş olduğu renk değişimlerinin UV-Vis sonuçları da değerlendirilmiştir. Bu taramalar sonucu 523 nm'deki β -CD@AuNPs'e ait pikin *D*-/*L*- sistin ve *D*-/*L*- sistein varlığında kuvvetli etkileşim gösterdiği ve 680 nm'ye kaydığı gözlemlenmiştir. Ancak, sistein ve sistin için gözlenen bu değişimlerde çalışma hedeflerimize yönelik herhangi bir kiral ayırt etme gözlenmemiştir.



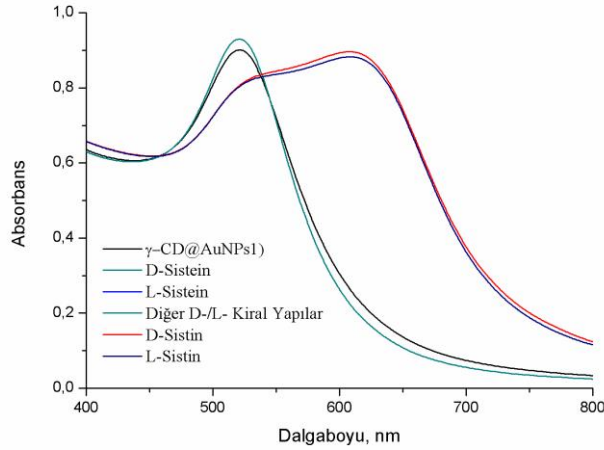
Şekil 4.14. *D*/*L*-amino asit enantiyomerlerinin β -CD@AuNPs çözeltisine eklenmesiyle gözlenen spektrum değişimleri.



Şekil 4.15. γ -CD@AuNPs çözeltisine ait UV-Vis spekturumu.

Yalın γ -CD@AuNPs'e ait spekturum ise Şekil 4.15'de gösterilmiştir. Koyu kırmızı renkli γ -CD@AuNPs'e ait karakteristik pik 525nm'de gözlenmiştir. γ -CD@AuNPs'in ilavesinde kullanılan amino asitler arasında gerçekleşen etkileşimleri incelemek için UV-Vis spektrofotometri tekniği kullanılmıştır. γ -CD@AuNPs çözeltisinin 521 nm'de gösterdiği maksimum absorpsiyon pikinin *D*/*L*- enantiyomerleri varlığındaki (2 eq.) absorpsiyon spektrumları Şekil 4.16'da verilmiştir.

Burada elde edilen sonuçlarda ise sadece *D*-/L-sistein, *D*-/L-sistin varlığında maksimum pikin 680 nm'ye kayması sonucu γ -CD@AuNPs ile kuvvetli etkileşim gösterdiği gözlemlenmiştir. Ancak, tez hedefleri doğrultusunda kiral ayırt etme gözlenmemiştir.

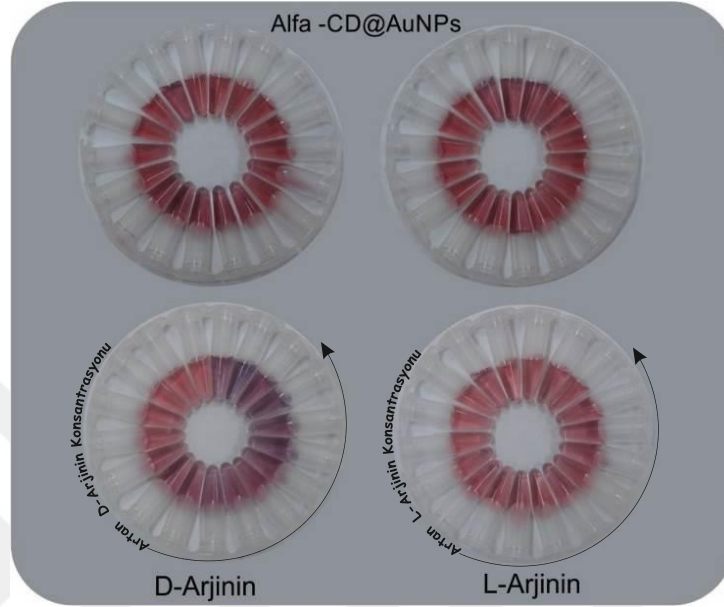


Şekil 4.16. *D*-/L- amino asit enantiyomerlerinin γ -CD@AuNPs çözeltisine eklenmesiyle gözlenen spektrum değişimleri.

4.3. α -CD@AuNPs ile *D*-/L- Arjinin Çalışmaları

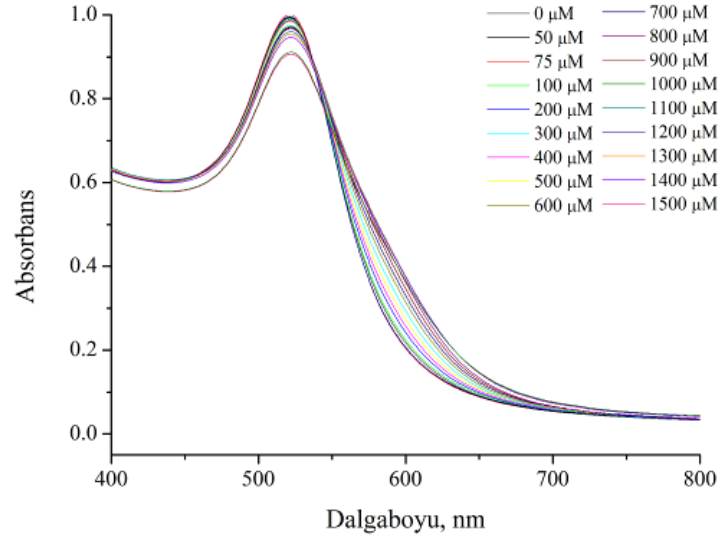
Yukarıda gerçekleştirilen kolorimetrik ve spektrofotometrik taramalar sonucu α -CD@AuNPs'in göstermiş sonuçlar detaylı olarak çalışılmıştır. α -CD@AuNPs'in arjinin, glutamik asit, sistein ve sistin için göstermiş olduğu kolorimetrik değişimlerden (Şekil 4.7) arjinin enantiyomerleri için enantiyo-seçicilik sergilediği görülmüştür. Kırmızı renge sahip olan α -CD@AuNPs'in *D*-arjinin varlığında mor renge döndüğü gözlenirken, *L*-arjinin ilavesi ile herhangi bir renk değişimi göstermediği gözlenmiştir. Bundan dolayı bu deneysel sonuçlar *D*- ve *L*-arjinin enantiyomerlerinin varlığında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Arjinin enantiyomerlerinin farklı konsantrasyonlarında (0-20 mM) elde edilen kolorimetrik değişimler Şekil 4.17'de verilmiştir. Buradan görüldüğü gibi, α -CD@AuNPs'in karakteristik kırmızı rengi (üst seri), farklı konsantrasyonlardaki *D*-arjinin ilavesi sonrasında maviye doğru artan değişen renk kayması sergilediği görülmektedir (alt seri). Diğer taraftan, yüksek konsantrasyona ulaşılmasına rağmen *L*-arjinin varlığında herhangi bir renk değişimi gözlenmemiştir.

D-arjinin varlığındaki kırmızı renkten mor-mavi renge doğru gerçekleşen bu kayma, α -CD@AuNPs'lerin agregasyon kaynaklı topaklanmasından dolayı partiküllerde gerçekleşen boyut değişimine atfedilmektedir (Chansuvarn, Tuntulani, ve Imyim 2015).

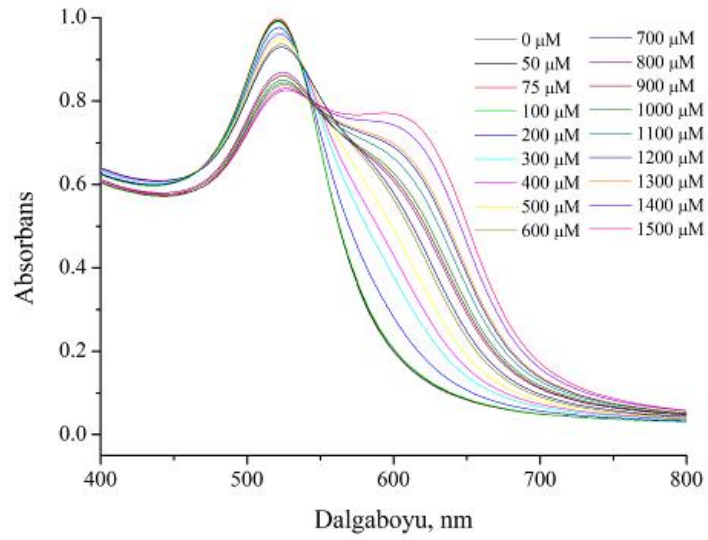


Şekil 4. 17. Farklı konsantrasyonlardaki (0-20 mM) *D*- ve *L*- arjinin enantiyomerlerinin varlığında α -CD@AuNPs çözeltisinin renk değişimleri

Arjinin enantiyomerlerinin farklı konsantrasyonlarında (0-20 mM) α -CD@AuNPs çözeltisinin sergilemiş olduğu değişimler spektrofotometrik olarak da detaylı olarak incelenmiştir. 519 nm'de bir maksimum absorpsiyon piki veren α -CD@AuNPs çözeltisinin farklı konsantrasyonlardaki *L*-arjinin enantiyomerinin varlığında göstermiş olduğu değişimler Şekil 4.17'de verilmiştir. Kolorimetrik deneylerle uyumlu olarak *L*-arjinin konsantrasyonundaki artışın α -CD@AuNPs'e ait spektrumu önemli derecede değiştirmedikleri görülmüştür. Diğer taraftan, *D*-arjinin varlığında ise önemli derece değişim olduğu gözlenmiş olup (Şekil 4.18), *D*-arjinin konsantrasyon artışı ile 519 nm'de gözlenen maksimum pik zayıflarken, 620 nm'de yeni bir maksimum pikin oluştuğu görülmüştür. Bununla birlikte, *D*-arjinin konsantrasyonu artışıyla 560 nm civarı izobestik noktanın oluştuğu görülmüştür. Konsantrasyon artışı ile ortaya çıkan ve spektrumların dönüm noktalarının çakıştığı bu nokta α -CD@AuNPs ve *D*-arjinin arasında etkileşimin olduğunu da doğrulamaktadır (Bingol vd. 2010).

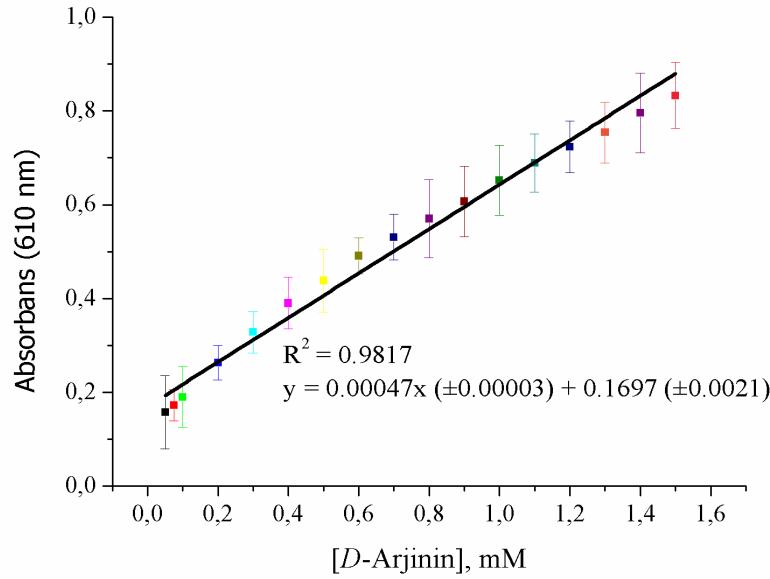


Şekil 4.18. α -CD@AuNPs çözeltisine farklı konsantrasyonlarda *L*-arjinin eklenmesiyle gözlenen UV-Vis spektrum değişimleri.



Şekil 4.19. α -CD@AuNPs çözeltisine farklı konsantrasyonlarda *D*-arjinin eklenmesiyle gözlenen UV-Vis spektrum değişimleri.

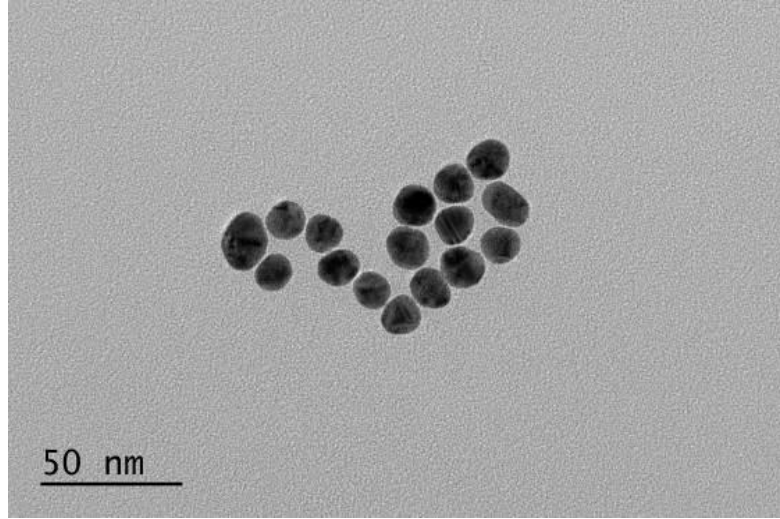
Farklı konsantrasyonlarda (0-1500mM) *D*-arjinin için α -CD@AuNPs çözeltisinin 610 nm'deki absorbans değerleri ele alınarak elde edilen kalibrasyon grafiği Şekil 4.20'de verilmiştir. Konsantrasyonla doğrusal bir değişimin elde edildiği gözlenen bu grafiğe ait denklem kullanılarak *D*-arjinin için tayin sınırı 14 μ M olarak belirlenmiştir.



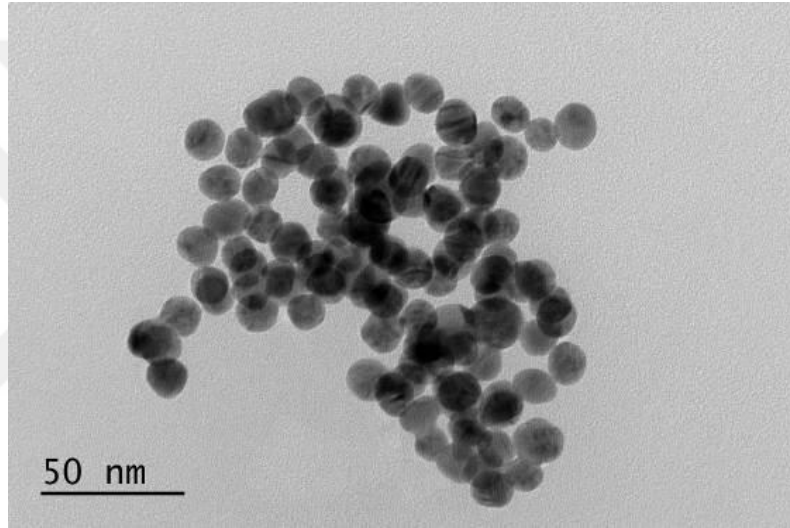
Şekil 4.20. 610 nm’de α -CD@AuNPs çözeltisinin farklı konsantrasyonlarda *D*-arjinin varlığında gösterdiği absorbans değişimleri

α -CD@AuNPs’in amino asitlerle olan etkileşimi Şekil 4.14 ve 4.15 görüldüğü gibi sonrası *D*-arjinin ortamında renk maviye dönmüştür. Bu renk değişimi agregasyona dayalı topaklanma sonucu partiküllerin renk değişimine sebep olduğu benzer çalışmalarda ifade edilmiştir (Zheng vd. 2019). Bunu doğrulamak amacıyla hem 10 mM *L*-arjinin hem de 10 mM *D*-arjinin varlığından α -CD@AuNPs taneciklerine ait TEM görüntüleri Şekil 4.21’de verilmiştir. *D*-arjinin eklenmesi üzerine büyük agregatlar gözlemlenirken, *L*-arjinin enantiyomerlerinin varlığında agregasyonların gerçekleşmediği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, kolorimetrik ve spektrofotometrik olarak elde edilen sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

a)



b)



Şekil 4.21. a) α -CD@AuNPs üzerine *L*-arjinin ilavesi sonrası TEM görüntüsü **b)** α -CD@AuNPs üzerine *D*-arjinin ilavesi sonrası TEM görüntüsü

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Bu çalışmada, α -CD@AuNPs nanomalzemelerinin biyoaktif moleküllerin (prolin, fenilalanin, lösin, thereonine, valin, glutamin, tartarik asit, serin, mandelik asit, metionin, alanin, sistin, triptofan, tirozin varlığında) enantiyomerlerine karşı göstermiş olduğu tepkiler incelenmiştir.

Sentez noktasında literatürde kabul görmüş Turkevich methodu kullanılarak yalın AuNPs sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu literatüre uygun bir şekilde α -CD ile fonksiyonlandırmış yapılar elde edilmiştir. Sentez sonrasında elde edilen AuNPs hem yalın iken hem de fonksiyonlandırma sonrasında AuNPs'in kendine ait karakteristik koyu kırmızı renk elde edilmiştir. Yalın AuNPs 520 nm'de en yüksek absorbans piki verirken fonksiyonlandırma sonrasında α -CD@AuNPs'ler de 520 nm civarı absorbsiyon pikleri sergilemiştir. Fonksiyonlandırma sonucu elde edilen ve AuNPs'in karakteristik rengine yakın niteliğin elde edildiği bu durum çalışmamızın gerçekleştirilmesinde önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. Elde edilen malzemeler yapısal ve morfolojik olarak karakterize edilmiştir. Her bir α -CD@AuNPs için yalın hallerinin kolorimetrik, optik, yapısal ve morfolojik karakterizasyonları tayin edilip literatürle uyumlu olup olmadığı TEM, UV-Vis ve FT-IR kıyaslanmıştır.

Yalın altın nanopartikülün TEM analizleri sonucu partikül dağılımı 6-8 nm arasında görülmüştür. Kolorimetrik karakterizasyonunda ise UV-Vis 520 nm civarındaki elde edilen pik literatür ile uyumlu sonuç vermiştir. α -CD@AuNPs ile yapılan fonksiyonlandırmalarda α -CD@AuNPs ait yapılan TEM analizi sonuçlarında partikül dağılımının yaklaşık 8-10 nm arasında olduğu, partikül dağılımının homojen ve dar aralıkta olduğu görülmüştür. β -CD@AuNPs ve γ -CD@AuNPs'e ait morfolojik karakterizasyonda partikül boyut dağılımının sırasıyla 10 nm ve 9 nm merkezli olması CD yapılarının AuNPs boyut dağılımına çok fazla etkilemediğini göstermiştir. Dolayısıyla, altın nanopartikülün yalın halinden fonksiyonel hale gelirken partikül dağılımının değişmediği sentezin başarılı bir şekilde nano boyut kontrolünün yapıldığı gözlenmiştir.

Yalın ve fonksiyonel altın nanopartiküller ile yapılan çalışmalarda prolin, , lösin, lizin, treonin, histidin, valin, glutamin, tartarik asit, serin, mandelik asit, metiyonin, malik asit, arjinin, aspartik asit, glutamin, glutamik asit, alanin, sistin, triptofan, tirozinin amino asitlerinin *D-/L-* formlarına karşı hem kololimetrik (naked-Eye) hem de spektrofotometrik çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, α -CD@AuNPs'ler arasında elde edilen sonuçlara bakıldığında bütün amino asitlere karşı tepkileri farklı olduğu gözlenmiştir. İlk olarak α -CD@AuNPs ile yapılan çalışmada kiral ayırt etmenin gözlendiği *D-/L-* arjinin enantiyomerleri olmuştur. Bu önemli farklılık daha detaylı olarak çalışılmış ve TEM, UV-Vis ve FT-IR ile kolorimetrik, spektroskopik ve morfolojik karakterizasyonları yapılmıştır. α -CD@AuNPs'lerden β -CD@AuNPs'in amino asitlerle yapılan çalışmalarında ise β -CD@AuNPs çözeltisinin renk değişiminin gözlendiği *D-/L-*sistein ve *D-/L-*sistin enantiyomerleri olmuştur. Bu sonuçların detaylı UV-Vis sonuçları incelenmiştir fakat herhangi bir kiral ayırt etme gözlenmemiştir. γ -CD@AuNPs'e ait yapılan deneylerde ise kiral ayırt etmenin olmadığı, birkaç amino aside karşı tepkisinin olduğu gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlarda ise sadece *D-/L-*sistein ve *D-/L-*sistin varlığında renk değişimi olduğu kolorimetrik çalışmalarda gözlenmiştir. UV-Vis ile yapılan spektrofotometrik ölçümlerden elde edilen verilerden de herhangi bir kiral ayırt etme olmadığı gözlenmiştir.

Gerçekleştirilen deneylerde kullanılan amino asitlerin *D-/L-* formları arasında belirli bir kiral ayırt etme olmazken α -CD@AuNPs ile yapılan deneylerde arjinin enantiyomerleri için kiral ayırt etme gözlenmiştir. Bundan dolayı, α -CD@AuNPs'in optik çalışmaları detaylı olarak gerçekleştirilmiştir. Farklı konsantrasyon aralıklarında yapılan çalışmalarda doğrusal kalibrasyon grafiği başarılı bir şekilde elde edilmiş olup D-arjinin için tayin sınırı 14 μ M olarak hesaplanmıştır. Bu yapılan çalışmalardaki renk değişimi literatürde de bilinen agregasyonun olmasından dolayı TEM görüntüleri ile bu değişimler takip edilmiştir. Yalın olan AuNPs'lerle yapılan optik çalışmalar sonucu elde edilen AuNPs'lerde alınan TEM analizleri sonucu agregasyon temelli bir renk değişimi olduğu elde edilmiştir.

Sonuç olarak CD ile fonksiyonlandırılmış olan AuNPs'in kazanmış olduğu yeni form sayesinde amino asitlere karşı göstermiş olduğu seçicilik yalın altın nanopartikülden farklı olduğu tespit edilmiştir. Üç farklı siklodekstrin kullanılarak yapılan sentezlerin her bir tepkisi ayrı ayrı incelenmiş ve deneysel sonuçlar irdelenmiştir.

5.2. Öneriler

Bu çalışmamızda tek bir yöntemle siklodekstrin fonksiyonlandırılmış altın nanopartikül sentezlenmiştir. Buradaki siklodekstrin türevleri değiştiği zaman farklı moleküllere karşı seçicilik ve ayırt etme yeteneği kazandırılabilirdiği görülmüştür. Bu çalışmalar siklodekstrin ile fonksiyonlandırmayla kısıtlı kaldığından gelecekte yapılacak olan çalışmalarda farklı nitelikteki makromoleküllerle (kaliksaren, taç eter vb.) yüzey fonksiyonlandırılması gerçekleştirilebilir ve bununla ilgili farklı kolorimetrik ve spektroskopik çalışmalar gerçekleştirilebilir. Bu noktada, fonksiyonlandırma sonrası elde edilen AuNPs türlerinin karakteristik kırmızı rengi koruması, sensör çalışmalarının gerçekleştirilebilmesi için önemli bir unsur olarak değerlendirilmelidir.

AuNPs elde edilmesinde ortamda bulunan farklı yapılarla farklı davranış sergileyen AuNPs türevlerinin elde edilebileceği görülmüş olup, gerçekleştirilen fonksiyonlandırmalarla farklı analitlere yönelik sensör çalışmalarının yürütülebileceği görülmüştür. Bu noktada, özellikle hedef analite seçici olabilecek yapıların eklenmesi ile etkin sensörlerin geliştirilebileceği tarafımızca önerilmektedir.

Deneysel çalışmalar sonucunda sentezde kullanılan erlen, karıştırıcı balık, balon joje gibi cam malzemelerin temizlenmesi kral suyu ile yapılmalıdır. Aksi takdirde cam malzemelerden gelmesi muhtemel olan kirliliklerin sentez ürünlerini önemli ölçüde etkilediği görülmüştür. Ayrıca, sentez esnasında kaynatılacak olan aurik asit çözeltisinin kaynama süresinin sentez ürünlerine ait nitelikleri etkilediği de görülmüştür. Sentez sonrası çözeltiler buzdolabında 4-8 derece arasında karanlık ortamda saklanmalıdır.

KAYNAKLAR

- A.İlkyaz. 2017. "Graduate School Of Natural And Applied Sciences". Namık Kemal Üniversitesi. doi:10.4194/1303-2712-v17_4_03.
- Ashley, S E Q, ve General Electric Company. 1937. "Spectrophotometric Methods in Modern Analytical Chemistry" 11 (2). doi:10.1021/ac50130a004.
- Aykac, Ahmet, Manuel C Martos-maldonado, Juan M Casas-solvas, Indalecio Quesada-soriano, Federico Garc, ve Antonio Vargas-berenguel. 2013. "β - Cyclodextrin-Bearing Gold Glyconanoparticles for the Development of Site Specific Drug Delivery Systems" 3. doi:10.1021/la403454p.
- Bai, Chang Cai, Bing Ren Tian, Tian Zhao, Qing Huang, ve Zhi Zhong Wang. 2017. "Cyclodextrin-Catalyzed Organic Synthesis: Reactions, Mechanisms, and Applications". doi:10.3390/molecules22091475.
- Balzani, Vincenzo. 2005. "Nanoscience and Nanotechnology : A Personal View of a Chemist **", 278–83. doi:10.1002/smll.200400010.
- Beik, Jaber, Maziar Khateri, Zohreh Khosravi, S. Kamran Kamrava, Siavash Kooranifar, Habib Ghaznavi, ve Ali Shakeri-Zadeh. 2019. "Gold nanoparticles in combinatorial cancer therapy strategies". *Coordination Chemistry Reviews* 387. Elsevier B.V.: 299–324. doi:10.1016/j.ccr.2019.02.025.
- Bhushan B. 1997. *Micro/Nanotribology and Its Applications*. Editör Bharat Bhushan. Dordrecht: Springer Netherlands. doi:10.1007/978-94-011-5646-2.
- Bingol, Haluk, Erdal Kocabas, Erhan Zor, ve Ahmet Coskun. 2010. "A novel benzothiazole based azocalix[4]arene as a highly selective chromogenic chemosensor for Hg²⁺ ion: A rapid test application in aqueous environment". *Talanta* 82 (4). Elsevier B.V.: 1538–42. doi:10.1016/j.talanta.2010.07.047.
- Blaschke, G, HP Kraft, ve H Markgraf. 1980. "Chromatographische Racemattrennungen, X. Racemattrennung des Thalidomids und anderer Glutarimid-Derivate". *Chemische Berichte*. doi:10.1002/cber.19801130626.
- Bobbitt, Donald R., ve Sean W. Linder. 2001. "Recent advances in chiral detection for high performance liquid chromatography". *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 20 (3): 111–23. doi:10.1016/S0165-9936(00)00083-2.
- Burgess, Lloyd W. 1995. "Absorption-based sensors*". *Sensors and Actuators B: Chemical* 29: 10–15. doi:10.1016/0925-4005(95)01657-0.
- Cao, Xiaolin, Sihui Hong, Zejun Jiang, Yongxin She, Shanshan Wang, Chan Zhang, Hui Li, Fen Jin, Maojun Jin, ve Jing Wang. 2017. "SERS-active metal–organic frameworks with embedded gold nanoparticles". *Analyst* 142 (14). The Royal Society of Chemistry: 2640–47. doi:10.1039/C7AN00534B.
- Chansuvarn, Woravith, Thawatchai Tuntulani, ve Apichat Imyim. 2015. "Colorimetric detection of mercury(II) based on gold nanoparticles, fluorescent gold nanoclusters and other gold-based nanomaterials". *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 65. Elsevier B.V.: 83–96. doi:10.1016/j.trac.2014.10.013.
- Chem, J Mater. 2012. "Understanding and controlling gold nanoparticle formation from a robust", sayı i: 6017–26. doi:10.1039/c2jm16118d.
- Daniel, Marie-christine, ve Didier Astruc. 2004. "Gold Nanoparticles : Assembly , Supramolecular Chemistry , Quantum-Size-Related Properties , and Applications toward Biology , Catalysis , and Nanotechnology". doi:10.1002/chin.200416213.

- De La Escosura-Muñiz, Alfredo, Luis Baptista-Pires, Lorena Serrano, Laura Altet, Olga Francino, Armand Sánchez, ve Arben Merkoçi. 2016. "Magnetic Bead/Gold Nanoparticle Double-Labeled Primers for Electrochemical Detection of Isothermal Amplified Leishmania DNA". *Small* 12 (2): 205–13. doi:10.1002/sml.201502350.
- Diderik, Johannes, ve Hermann Emil Fischer. 2000. "Supramolecular chemistry". *The Chemical Educator* 5 (3): 1–9. doi:10.1007/s00897000386a.
- Dong, Shengyi, Bo Zheng, Feng Wang, ve Feihe Huang. 2014. "Supramolecular polymers constructed from macrocycle-based host-guest molecular recognition motifs". *Accounts of Chemical Research* 47 (7): 1982–94. doi:10.1021/ar5000456.
- Feynman, R. Leonardo. 1960. "Feynman, R." *Eng. Sci.* doi:10.2307/1578389.
- Foo, Yiing, Vengadesh Periasamy, Lik Kiew, G. Kumar, ve Sri Malek. 2017. "Curcuma mangga-Mediated Synthesis of Gold Nanoparticles: Characterization, Stability, Cytotoxicity, and Blood Compatibility". *Nanomaterials* 7 (6): 123. doi:10.3390/nano7060123.
- Gautier, Cyrille, ve Thomas Bürgi. 2009. "Chiral Gold Nanoparticles". *ChemPhysChem* 10 (3). WILEY-VCH Verlag: 483–92. doi:10.1002/cphc.200800709.
- Godoy-Reyes, Tania M., Ana M. Costero, Pablo Gaviña, Ramón Martínez-Máñez, ve Félix Sancenón. 2019. "Colorimetric detection of normetanephrine, a pheochromocytoma biomarker, using bifunctionalised gold nanoparticles". *Analytica Chimica Acta* 1056 (xxxx): 146–52. doi:10.1016/j.aca.2019.01.003.
- H. KABAK. 2016. "Development Of Nano-Material Based Optical Chemical Sensors Indicating Levels Of Acidic Vapors In Gold- Jewellery Related Workplaces Development Of Nano-Material Based Optical Chemical Sensors Indicating Levels Of Acidic Vapors In Gold - Jewelle". İzmir Ege. doi:10.1002/9783527674947.ch24.
- Han, Chunrui, Lechen Yang, Piao Ye, Edward Parrott, Emma Pickwell-MacPherson, ve Wing Yim Tam. 2018. *Three dimensional chiral plasmon rulers based on silver nanorod trimers*. *Optics Express*. C. 26. doi:10.1364/OE.26.010315.
- Hedges, Allan R. 1998. "Industrial Applications of Cyclodextrins" 2665 (97): 2035–44. doi:10.1021/cr970014w.
- Hess, H, Henry Hess, George D Bachand, ve Viola Vogel. 2004. "Powering Nanodevices with Biomolecular Motors". doi:10.1002/chem.200305712.
- Hla, Saw-wai. 2005. "Scanning tunneling microscopy single atom / molecule manipulation and its application to nanoscience and technology", 36–41. doi:10.1116/1.1990161.
- Hla, Saw-wai, Gerhard Meyer, ve Karl-heinz Rieder. 2001. "Inducing Single-Molecule Chemical Reactions with a UHV-STM : A New Dimension for Nano-Science and Technology", 361–66. doi:10.1002/1439-7641(20010618)2:6<361::aid-cphc361>3.3.co;2-e.
- Hu, Qi-da, Gu-ping Tang, ve Paul K Chu. 2017. "Cyclodextrin-Based Host – Guest Supramolecular Nanoparticles for Delivery : From Design to Applications". doi:10.1021/ar500055s.
- Hu, Ren, Liang Zhang, ve Haibing Li. 2014. "A highly sensitive and selective colorimetric sensor for the detection of Mn²⁺ based on supramolecular silver nanoparticle clusters". *New Journal of Chemistry* 38 (6): 2237–40. doi:10.1039/c3nj01593a.
- Iarossi, Marzia, Chiara Schiattarella, Ilaria Rea, Luca De Stefano, Rosalba Fittipaldi, Antonio Vecchione, Raffaele Velotta, ve Bartolomeo Della Ventura. 2018. "Colorimetric Immunosensor by Aggregation of Photochemically Functionalized Gold Nanoparticles". *ACS Omega* 3 (4): 3805–12. doi:10.1021/acsomega.8b00265.

- Khetani, Altaf, Jason Riordon, Vidhu Tiwari, Ali Momenpour, Michel Godin, ve Hanan Anis. 2013. "Hollow core photonic crystal fiber as a reusable Raman biosensor". *Optics Express* 21 (10): 12340. doi:10.1364/OE.21.012340.
- Labuta, Jan, Shinsuke Ishihara, Tomáš Šikorský, Zdeněk Futera, Atsuomi Shundo, Lenka Hanyková, Jaroslav V. Burda, Katsuhiko Ariga, ve Jonathan P. Hill. 2013. "NMR spectroscopic detection of chirality and enantiopurity in referenced systems without formation of diastereomers". *Nature Communications* 4 (May): 1–8. doi:10.1038/ncomms3188.
- Lee, Hye Eun, Hyo Yong Ahn, Jungho Mun, Yoon Young Lee, Minkyung Kim, Nam Heon Cho, Kiseok Chang, Wook Sung Kim, Junsuk Rho, ve Ki Tae Nam. 2018. "Amino-acid- A nd peptide-directed synthesis of chiral plasmonic gold nanoparticles". *Nature* 556 (7701): 360–64. doi:10.1038/s41586-018-0034-1.
- Lee, S U K Joong, ve Wenbin Lin. 2008. "Chiral Metallocycles : Rational Synthesis and Novel Applications" 41 (4): 521–37. doi:10.1021/ar700216n.
- Leffingwell, John C. 2003. "Chirality & bioactivity I.: pharmacology". *Leffingwell Reports* 3 (1): 1–27. doi:10.1002/chir.22439.
- Links, Dynamic Article. 2011. "Chem Soc Rev Cyclodextrin-based inclusion complexation bridging supramolecular chemistry and macromolecular self-assembly", 2254–66. doi:10.1039/c0cs00153h.
- Liu, Cunwei, Baoxin Li, ve Chunli Xu. 2014. "Colorimetric chiral discrimination and determination of enantiometric excess of D/L-tryptophan using silver nanoparticles". *Microchimica Acta* 181 (11–12). Springer Vienna: 1407–13. doi:10.1007/s00604-014-1281-y.
- Liu, Zhichang, Marco Frasconi, Juying Lei, Zachary J. Brown, Zhixue Zhu, Dennis Cao, Julien Iehl, vd. 2013. "Selective isolation of gold facilitated by second-sphere coordination with α -cyclodextrin". *Nature Communications* 4 (May). Nature Publishing Group: 1855–59. doi:10.1038/ncomms2891.
- Lovas, György, Tibor Braun, ve Lajos Barcza. 2001. "Aqueous solubilization of [60] fullerene". doi:10.1039/b007287g.
- Manoli, Kyriaki, Maria Magliulo, ve Luisa Torsi. 2013. *Chiral Sensor Devices for Differentiation of Enantiomers. Topics in current chemistry*. C. 341. doi:10.1007/128_2013_444.
- Mintzer, Meredith A, ve Eric E Simanek. 2009. "Nonviral Vectors for Gene Delivery", sayı 979: 259–302. doi:10.1021/cr800409e.
- Mosier-Boss, Pamela. 2017. "Review of SERS Substrates for Chemical Sensing". *Nanomaterials* 7 (6): 142. doi:10.3390/nano7060142.
- Ngo, Huy Tien. 2010. "SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY OF BETA – AND GAMMA – CYCLODEXTRIN DIMERS", sayı October. doi:10.1021/jo0008284.
- Ninfa, A J, D P Ballou, ve John Wiley. 2010. "Book Review" 37 (5): 317–18. doi:10.1002/bmb.20321.
- Oikonomou, Maria, Junyou Wang, Rui Rijo Carvalho, ve Aldrik H Velders. 2016. "Ternary supramolecular quantum-dot network flocculation for selective lectin detection" 9 (7): 1904–12. doi:10.1007/s12274-016-1082-1.
- Park, Chiyoung, Hyewon Youn, Hana Kim, Taiho Noh, Yeon Hee Kook, Eun Tax Oh, Heon Joo Park, ve Chulhee Kim. 2009. "Cyclodextrin-covered gold nanoparticles for targeted delivery of an anti-cancer drug". *Journal of Materials Chemistry* 19 (16): 2310–15. doi:10.1039/b816209c.
- Pokropivny, V, Rünno Löhmus, I Hussai nova, Alex Pokropivny, ve Sergei Vlassov. 2007. *Introduction in nanomaterials and nanotechnology*. doi:10.1021/cr050253g.
- Pozo, María, Elena Casero, Carmen Quintana, ve Carmen Quintana. 2017. "Visual and

- spectrophotometric determination of cadaverine based on the use of gold nanoparticles capped with cucurbiturils or cyclodextrins". *Microchimica Acta*, 2107–14. doi:10.1007/s00604-017-2226-z.
- Qu, Da-Hui, Qiao-Chun Wang, Qi-Wei Zhang, Xiang Ma, ve He Tian. 2015. "Photoresponsive Host–Guest Functional Systems". *Chemical Reviews* 115 (15): 7543–88. doi:10.1021/cr5006342.
- Quesada-gonzález, Daniel, ve Arben Merkoçi. 2015. "Biosensors and Bioelectronics Nanoparticle-based lateral flow biosensors" 73: 47–63. doi:10.1016/j.bios.2015.05.050.
- Quesada-González, Daniel, ve Arben Merkoçi. 2015. "Nanoparticle-based lateral flow biosensors". *Biosensors and Bioelectronics* 73: 47–63. doi:10.1016/j.bios.2015.05.050.
- Rasooly Avraham. 2015. *Sensitive detection of active Shiga toxin using low cost CCD based optical detector*. *Biosensors and Bioelectronics*. doi:10.1016/j.bios.2015.01.065.
- Ricciardi, Armando, Alessio Crescitelli, Patrizio Vaiano, Giuseppe Quero, Marco Consales, Marco Pisco, Emanuela Esposito, ve Andrea Cusano. 2015. "Lab-on-fiber technology: A new vision for chemical and biological sensing". *Analyst* 140 (24): 8068–79. doi:10.1039/c5an01241d.
- Robati, Rezvan Yazdian, Narges Hedayati, Mohammad Ramezani, Khalil Abnous, ve Seyed Mohammad Taghdisi. 2018. "Colorimetric gold nanoparticles-based aptasensors" 5 (1): 1–5. doi:10.22038/nmj.2018.05.001.
- Rowan, Stuart J, Stuart J Cantrill, Graham R L Cousins, Jeremy K M Sanders, ve J Fraser Stoddart. 2002. *Dynamic Covalent Chemistry*. doi:10.1002/9781119075738.
- Sabadini, Edvaldo, Terence Cosgrove, ve Fernanda do Carmo Egídio. 2006. "Solubility of cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) in H₂O and D₂O: a comparative study". *Carbohydrate Research* 341 (2): 270–74. doi:https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.11.004.
- Sabela, Myalowenkosi, Sebastien Balme, Mikhael Bechelany, Jean-marc Janot, ve Krishna Bisetty. 2017. "A Review of Gold and Silver Nanoparticle-Based Colorimetric Sensing Assays" 1700270: 1–24. doi:10.1002/adem.201700270.
- Seo, Seong Hyeok, Sudeok Kim, ve Min Su Han. 2014. "Gold nanoparticle-based colorimetric chiral discrimination of histidine: application to determining the enantiomeric excess of histidine". *Anal. Methods* 6 (1): 73–76. doi:10.1039/C3AY41735B.
- Shah, Monic, Vivek Badwaik, Yogesh Kherde, Hitesh Kumar Waghvani, Tulsi Modi, Zoraida P Aguilar, Hannah Rodgers, vd. 2014. "Gold nanoparticles: various methods of synthesis and antibacterial applications." *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 19 (June): 1320–44. doi:10.2741/4284.
- Sierpe, Rodrigo, Erika Lang, Paul Jara, Ariel R. Guerrero, Boris Chornik, Marcelo J. Kogan, ve Nicolás Yutronic. 2015. "Gold Nanoparticles Interacting with β -Cyclodextrin-Phenylethylamine Inclusion Complex: A Ternary System for Photothermal Drug Release". *ACS Applied Materials and Interfaces* 7 (28): 15177–81. doi:10.1021/acsami.5b00186.
- Skinner, Amanda V., Sangbum Han, ve Ramjee Balasubramanian. 2017. "Rapid selective colorimetric sensing of polyphosphates by ionic resorcinarene cavitand interdigitated gold nanoparticles". *Sensors and Actuators, B: Chemical* 247. Elsevier B.V.: 706–12. doi:10.1016/j.snb.2017.03.097.
- Solomons, T.W. Graham, ve Craig B. Fryhle. 2011. "Organic Chemistry". *Organic Chemistry* 37 (4): 1170. doi:10.1126/science.267.5194.117.

- Song, Guoxin, Chunli Xu, ve Baoxin Li. 2015. "Visual chiral recognition of mandelic acid enantiomers with l-tartaric acid-capped gold nanoparticles as colorimetric probes". *Sensors and Actuators B: Chemical* 215: 504–9. doi:10.1016/j.snb.2015.03.109.
- Tashkhourian, Javad, Mina Afsharinejad, ve Amin Reza Zolghadr. 2016. "Sensors and Actuators B : Chemical Colorimetric chiral discrimination and determination of S-citalopram based on induced aggregation of gold nanoparticles". *Sensors & Actuators: B. Chemical* 232. Elsevier B.V.: 52–59. doi:10.1016/j.snb.2016.03.097.
- Trindade, Tito. 2016. "The Role of Surface Functionalization of Silica Nanoparticles for Bioimaging" 9 (4): 1–16. doi:10.1142/S1793545816300056.
- Turkevich. 1951. *A Study Of The Nucleation And Growth Processes In The Synthesis Of Colloidal Gold*. Discussions of the Faraday Society. doi:10.1039/DF9511100055.
- Turner, Anthony P F. 1989. *BIO SENSORS Fundamentals and Applications*. Tokyo: Springer US. doi: 10.1007/b84082.
- Wang, Yuanyuan, Xiaojun Chen, ve Jun Jie Zhu. 2009. "Fabrication of a novel hydrogen peroxide biosensor based on the AuNPs-C@SiO₂ composite". *Electrochemistry Communications* 11 (2). Elsevier B.V.: 323–26. doi:10.1016/j.elecom.2008.11.056.
- "Web-1". 2019. Erişim Nisan 20. <http://discovermagazine.com/galleries/zen-photo/a/amazing-animal-nanostructures>.
- "Web-1"2019. <http://www1.lsbu.ac.uk/water/cyclodextrin.html>
- "Web-2". 2019. (<https://www.sciencedaily.com/releases/2018/10/181031080554.htm>)
- "Web-3". 2019. <https://www.nytimes.com/1987/10/15/us/chemistry-physics-nobels-hail-discoveries-life-superconductors-three-share-prize.html?exprod=permalink&partner=permlink>.
- "Web-4". 2019. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2016/summary/>.
- "Web-5". 2019. (<http://discovermagazine.com/galleries/zen-photo/a/amazing-animal-nanostructures>)
- Wen, Dan, Wei Liu, Anne-kristin Herrmann, Danny Haubold, Matthias Holzschuh, Frank Simon, ve Alexander Eychmüller. 2016. "Simple and Sensitive Colorimetric Detection of Dopamine Based on Assembly of Cyclodextrin-Modified Au Nanoparticles", sayı 18: 2439–42. doi:10.1002/sml.201503874.
- Xu, Chunli, ve Baoxin Li. 2015. "Sensors and Actuators B : Chemical Visual chiral recognition of mandelic acid enantiomers with l -tartaric acid-capped gold nanoparticles as colorimetric probes". *Sensors & Actuators: B. Chemical* 215. Elsevier B.V.: 504–9. doi:10.1016/j.snb.2015.03.109.
- Zhan, Yi-yang, Tatsuo Kojima, Takashi Nakamura, Toshihiro Takahashi, Satoshi Takahashi, Yohei Haketa, Yoshiaki Shoji, Hiromitsu Maeda, Takanori Fukushima, ve Shuichi Hiraoka. 2018. "Induced-fit expansion and contraction of a self-assembled nanocube finely responding to neutral and anionic guests". *Nature Communications*, sayı 2018. Springer US: 1–6. doi:10.1038/s41467-018-06874-y.
- Zhang, Lin, Chunli Xu, Cunwei Liu, ve Baoxin Li. 2014. "Visual chiral recognition of tryptophan enantiomers using unmodified gold nanoparticles as colorimetric probes". *Analytica Chimica Acta* 809: 123–27. doi:10.1016/j.aca.2013.11.043.
- Zhang, Shuguang. 2003. "Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly" 21 (10): 1171–78. doi:10.1038/nbt874.
- Zhang, Xin, Jun Yin, ve Juyoung Yoon. 2014. "Recent advances in development of chiral fluorescent and colorimetric sensors". *Chemical Reviews*. doi:10.1021/cr400568b.
- Zhang, Zhiyang, Han Wang, Zhaopeng Chen, Xiaoyan Wang, Jaebum Choo, ve Lingxin

- Chen. 2018. "Author ' s Accepted Manuscript". *Biosensors and Bioelectronic*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.bios.2018.05.015.
- Zhao, Pengxiang, Na Li, ve Didier Astruc. 2013. "State of the art in gold nanoparticle synthesis". *Coordination Chemistry Reviews* 257 (3–4): 638–65. doi:10.1016/j.ccr.2012.09.002.
- Zheng, Lingyan, Gaozhe Cai, Siyuan Wang, Ming Liao, Yanbin Li, ve Jianhan Lin. 2019. "A microfluidic colorimetric biosensor for rapid detection of Escherichia coli O157:H7 using gold nanoparticle aggregation and smart phone imaging". *Biosensors and Bioelectronics* 124–125. Elsevier B.V.: 143–49. doi:10.1016/j.bios.2018.10.006.
- Zor, Erhan. 2012. "Bazı Azokaliksaren Türevlerinin Metal İyonlarına Karşı Göstermiş Oldukları Kromojenik Kemosensör Özelliklerinin Spektrofotometrik ve Voltametrik Metotlarla İncelenmesi". SELÇUK ÜNİVERSİTESİ. doi:10.1016/j.t.2012.02.096.
- Zor, Erhan, ve Nisa Bekar. 2017. "Lab-in-a-syringe using gold nanoparticles for rapid colorimetric chiral discrimination of enantiomers". *Biosensors and Bioelectronics* 91 (Mayıs): 211–16. doi:10.1016/j.bios.2016.12.031.
- Zor, Erhan, Imren Hatay Patir, Haluk Bingol, ve Mustafa Ersoz. 2013. "An electrochemical biosensor based on human serum albumin/graphene oxide/3-aminopropyltriethoxysilane modified ITO electrode for the enantioselective discrimination of d- and l-tryptophan". *Biosensors and Bioelectronics* 42 (1): 321–25. doi:10.1016/j.bios.2012.10.068.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Nisa BEKAR
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Melikgazi/ KAYSERİ 28.09.1993
Telefon : 05443389988
Faks :
e-mail : bekarnisa@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Arif Molu Anadolu Teknik ve Endüstri Meslek Lisesi , Kocasinan, Kayseri	2011
Üniversite	: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya	2016
Yüksek Lisans	: Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı Meram /Konya	2019

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2009	Hüma Hastanesi Labaratuvarı- Kayseri	Stajer
2010	Arif Molu Anadolu Teknik Meslek lisesi Labaratuvarı -Kayseri	Stajer

UZMANLIK ALANI

Optik (Biyo)Sensörler

YABANCI DİLLER

-İngilizce

1.BULUNDUĞU PROJELER

TÜBİTAK Destekli Projeler

1. “Siklodekstrin Fonksiyonelleştirilmiş-Grafen Oksit Katkılı Nano Gözenekli Yeni Nesil Polimerik Kompozit Membranların Su Artımındaki Performanslarının İncelenmesi” Tübitak-ÇAYDAG 117Y435 3501-Araştırma Projesi,Yüksek Lisans Bursiyeri

2. "Florometrik Yöntemle Kiral Bileşik Tayini İçin Enantiyo-Seçici Grafen ve Karbon Kuantum Noktaların Üretimi" Tübitak-KBAG 215Z222, Yüksek Lisans Bursiyeri

2.YAYINLAR

1. **Nisa Bekar**, Erhan Zor (2017), Lab-in-a-syringe using gold nanoparticles for rapid colorimetric chiral discrimination of enantiomers, *Biosensors& Bioelectronics*, 91, 211-216.
2. Funda Çopur, **Nisa Bekar**, Erhan Zor, Sabri Alpaydin, Haluk Bingol (2019) Nanopaper-based photoluminescent enantioselective sensing of L-Lysine by L-Cysteine modified carbon quantum dots, *Sensors & Actuators: B. Chemical*, 279, 305-312.

Ulusal ve Uluslararası yapılan bilimsel toplantılarda sunulan bildirileri

Poster olarak sunulan ve özeti yayınlanan bildirileri

1. **Nisa Bekar**, Erhan Zor (2016) Hacettepe Üniversitesi 3. Uluslararası Biyosensör Kongresi "Gold Nanoparticle-based Colorimetric Assay for Chiral Discrimination of D-/L-Alanine Enantiomers" Ankara, Türkiye

Sözlü olarak sunulan ve özeti yayınlanan bildirileri

1. **Nisa Bekar**, Kübra Soğancı, İlker Akın, Haluk Bingöl, Erhan Zor (2018) ISAS Antalya 1.Uluslararası Bilimsel Çalışmalarda Yenilikçi Yaklaşımlar Sempozyumu "A Functionalized-Gold Nanoparticles Based Optical Nanosensor for Biomolecule Detection" 11-13 Nisan 2018 Antalya, Türkiye
2. **Nisa Bekar**, Erhan Zor (2018) Molbiotec 7. Uluslararası Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi "Lab-in-a syringe as a paper-based optical enantioselective sensor" Konya, Türkiye

3.DİĞER BİLİMSEL AKTİVİTELER

1. 2019 Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (BİTAM) "Bilimsel Düşünce, Bilim Dünyası ve Ulusal/Uluslararası Rekabetçi Projeler" Paneli Konya, Türkiye
2. 2016 TÜBİTAK 47. Ortaöğretim Öğrencileri Araştırma Projeleri Bölge Yarışması Sergisi Konya,Türkiye
3. 2015 5. Fiziksel Kimya Kongresi Konya,Türkiye
4. 2010 TÜBİTAK Meslek Liseler Arası Proje Yarışması (Kayseri,Türkiye
5. 2009 Leonardo da Vinci PARTNERSHIP Dorsten , Almanya

