

## Adli Biyoloji ve Genetik Alanındaki Yenilikler (MEMS)

Doç. Dr. Yücel Arısoy  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Adli Tıp Anabilim Dalı

Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

### ND-1000 Spectrophotometer

full-spectrum UV-Vis absorbance analyses (220-750nm)

for measuring absorbance of DNA, RNA, dyes, proteins and microbial cell culture OD

1 ul of sample

Large dynamic range: 2-3700 ng/ul of dsDNA

No dilutions for most samples

No consumables

No cuvettes or capillaries

10 second measurement

Small size: 20cm X 14cm



Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

### ND-8000 Spectrophotometer

High throughput- 8 samples measured at once  
can measure single samples

full-spectrum UV-Vis absorbance analyses (220-750nm)

for measuring absorbance of DNA, RNA, dyes, proteins and microbial cell culture OD

1 ul of sample

Large dynamic range: 2-3700 ng/ul of dsDNA

No dilutions for most samples

No consumables

No cuvettes or capillaries

20 second measurement

Small size: 32cm X 24cm



### ND-3300 Fluorospectrometer

full-spectrum analyses of fluorescence emission (400-750nm)

for measuring fluorophores and reagents such as PicoGreen, RiboGreen, Hoechst, FITC, Cy3-Alexa555, Cy5-Alexa647 and quantum dots

1-2 ul of sample

**Higher sensitivity:** can detect pg/ul range of dsDNA

No consumables

No cuvettes

10-15 second measurement

Small size: 20cm X 14cm



Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

**SUNUM PLANI**

Giriş  
 MEMS ile ilgili tanımlar  
 Tarihçe, kullanım alanları  
 Avantaj ve dezavantajlar  
 Ana malzemeler ve yapım teknikleri  
 Bileşenlerden bazıları  
 Adli uygulamalardan örnekler

Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

**MEMS**

Boyut : Tipik olarak 1–10 cm boy ve genişlik 1-2 mm kalınlık  
 Volüm: mikrolitrelerden picolitrelere kadar küçülebilen volümlerde işlem

Mikrosistemler  
 Microfluidics  
 Mikro Sistem Teknolojileri (MST) (Avrupa)  
 Lab-on-a-chip (LOC)  
 Micro Total Analysis Systems ( $\mu$ TAS)  
 Micromachines (Japonya)  
 Silicon Micromachining (Silisyum Mikroişleme)  
 Microsensors, microactuators  
 Micromechatronics

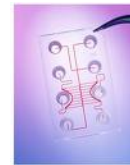
Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

İlk olarak 1959 yılında ünlü fizikçi Richard Feynman tarafından dile getirilmiştir.  
 Büyük teşvik yine askeri bir kaynaktan geldi;  
 DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency)  
 Amaç biyo/kimyasal savaş ajanlarının taşınabilir deteksiyon sistemlerini geliştirmek.

Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

**MEMS'lerin Avantajları**

Uygulamaya yönelik olarak oldukça spesifik olmaları  
 Düşük akışkan volüm tüketimi (düşük sarf maliyeti, az örnek, az atık)  
 Hızlı analiz ve sonuç alma (kısa mesafeler, hızlı ısıtma-soğutma, yüksek yüzey/volüm oranı)  
 Daha iyi süreç kontrolü  
 Kompakt yapı, farklı ünitelerin eksiz entegrasyonu  
 Kompakt yapıya bağlı yüksek çıktılı analizler  
 Düşük fabrikasyon maliyeti ve buna bağlı tek kullanımlık çip üretimi  
 Eksiz entegrasyon, küçük enerji ve volümler nedeniyle kimyasal, radiaktif ve biyolojik çalışmalar açısından daha güvenli ortam



Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

**MEMS'lerin Dezavantajları**

Henüz tekamül etmemiş olmaları

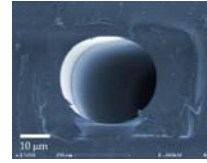
Küçük ölçekte fiziksel ve kimyasal istenmeyen etkilerin daha belirgin olması (kapiller güçler, yüzey gerilimi, yapı malzemesi ile reaktanların kimyasal interaksyonu)

Kirlilik nisbetinde küçük sinyaller

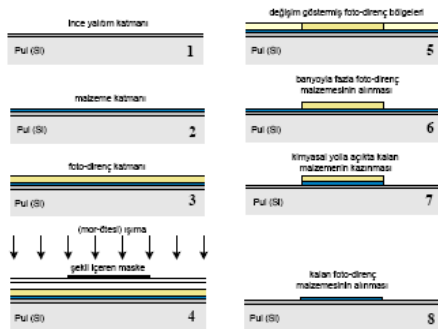
Mikrofabrikasyondaki mutlak doğruluğun yüksekliğine karşılık göreceli olarak bu, düşük kalmaktadır.

Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

Microdevices can be fabricated from a variety of substrates, most commonly silicon, borofloat silica, and polymeric substrates such as polydimethylsiloxane (PDMS), (organik solventler tarafından deforme olabilmekte) polycarbonate or polymethyl methacrylate; (PMMA)

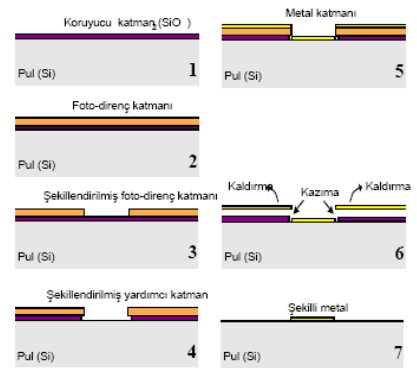


Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

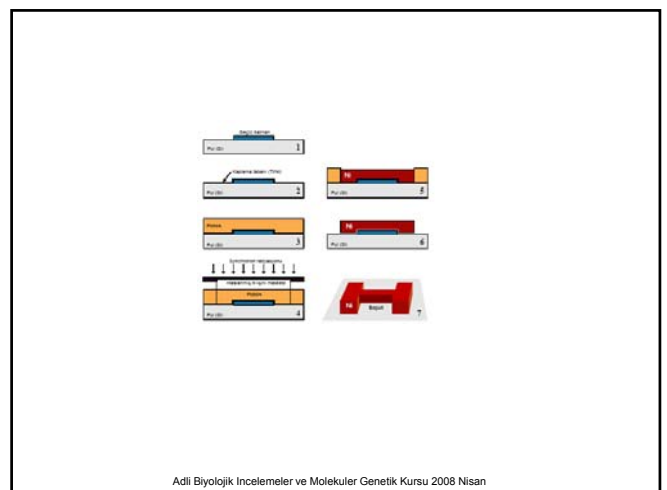
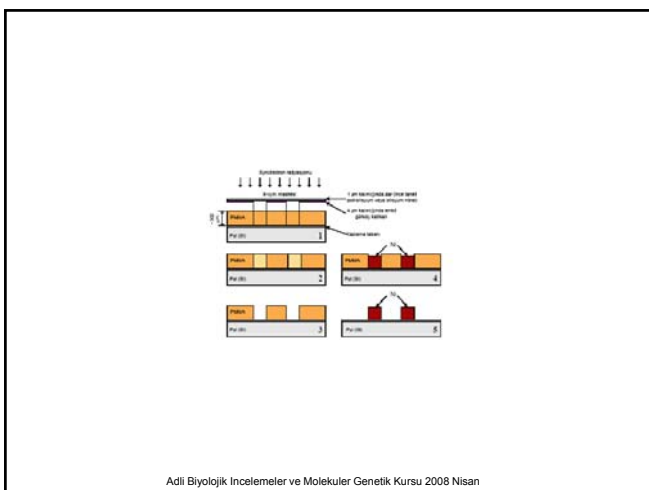
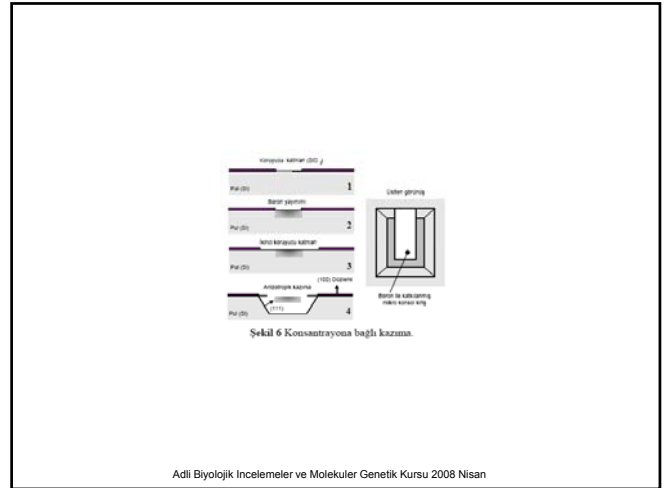
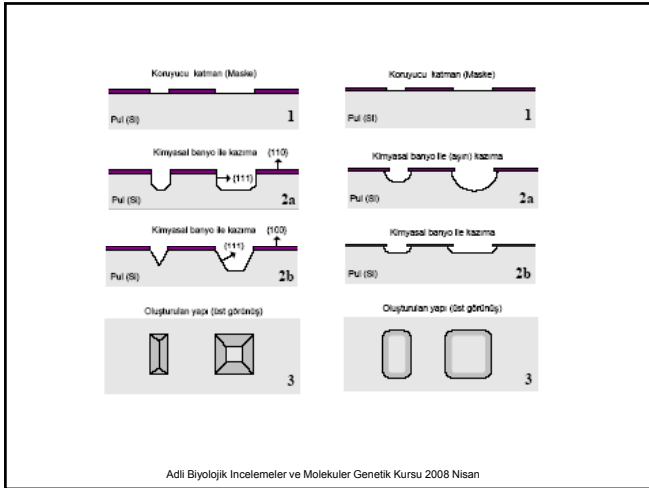


Şekil 1 Yüzey mikro-işleme tekniği.

Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan



Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan





Farklı boyut ve kapasitelerde kondansatör çeşitleri...

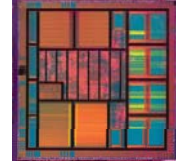


Daha küçük boyutlu kondansatörler

Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan



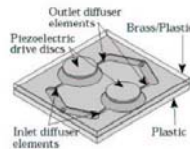
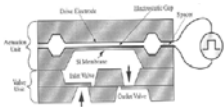
Transistör çeşitleri

**Tümleşik devre**

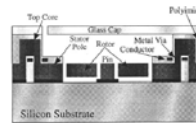
(yonga, **çip**, entegre devre, mikrodevre, mikroçip, bilgisayar yongası), yarıiletken maddeden oluşan ince bir yüzey üzerine yerleştirilmiş ve küçültülmüş bir elektronik devredir.

[Intel](#)'in 2009 yılında piyasaya sürmeyi planladığı 32 nm boyutunda son teknoloji ürünü bellek yongalarında 1,9 milyar adet transistör bulunacaktır.

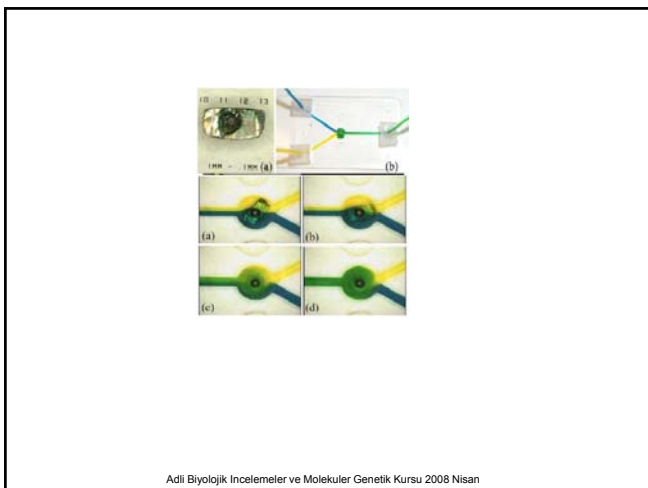
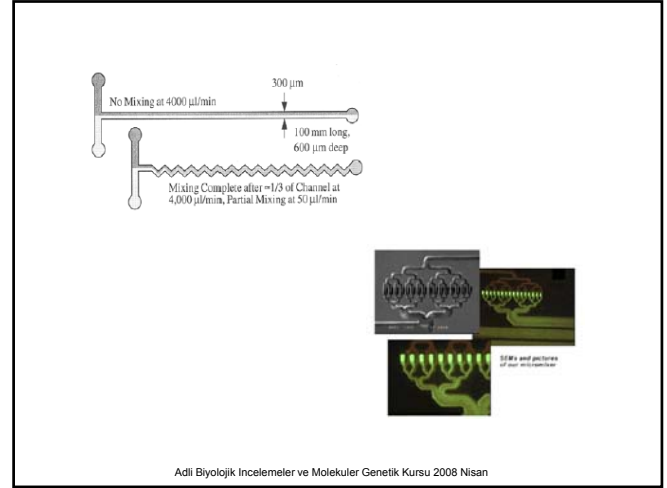
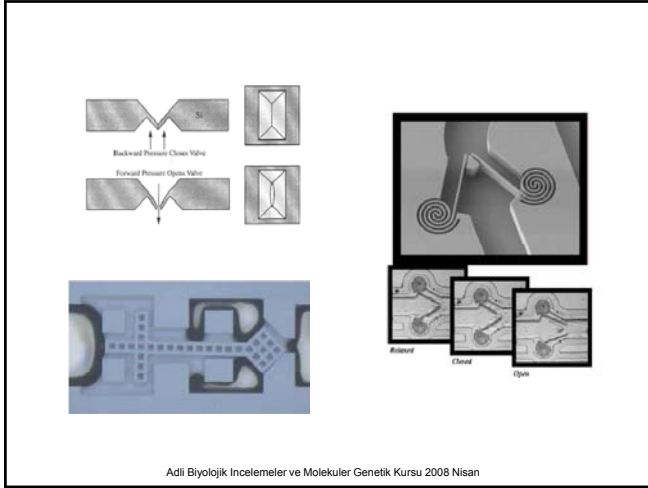
Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan



Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan



Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan



Bütün farklı termal basamakların geçtiği konvansiyonel PCR tüplerinin yerine Chip PCR da PCR solüsyonu, farklı ısı zonlarından geçmektedir.

PCR solüsyonunun farklı termal zonlardan geçişi bir pompa aracılığı ile sağlanmaktadır.

Chip PCR, bir PCR chip'i ile PCR chip'i için tasarlanmış termocycler cihazından oluşmaktadır.

Konvansiyonel PCR sistemleri ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde zaman tasarrufu elde edilmiştir. 15 siklus 10 dakikadan az sürede tamamlanmaktadır.

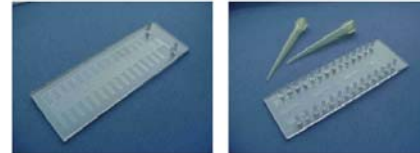


Figure 1: PCR-Chip for continuous flow (left) and chip for pumping the PCR solution forwards and backwards (right).

Adli Biyolojik İncelemeler ve Molekuler Genetik Kursu 2008 Nisan



Figure 2: Clemens-Thermocycler with three temperature zones that can be cycled individually.

Adli Biyolojik Incelemeler ve Molekuler Genetik Kursu 2008 Nisan

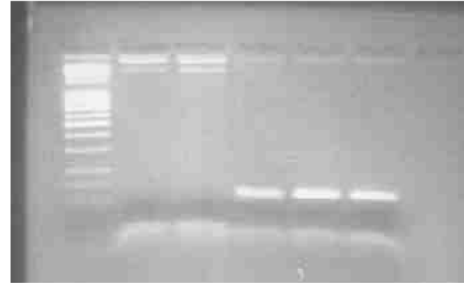
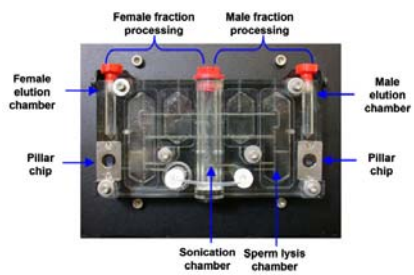
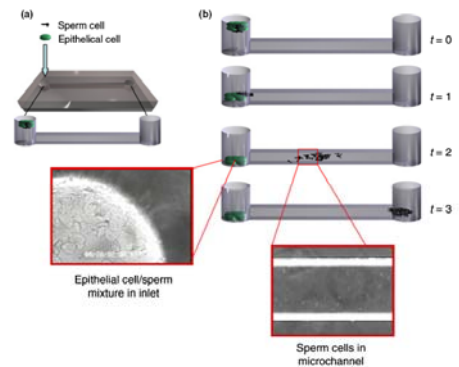


Figure 3: Control gel with DNA-size-standard (lane 1), two negative controls (lane 2 and 3) and three positive amplifications under different PCR conditions.

Adli Biyolojik Incelemeler ve Molekuler Genetik Kursu 2008 Nisan

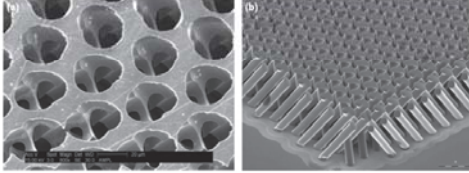


Adli Biyolojik Incelemeler ve Molekuler Genetik Kursu 2008 Nisan

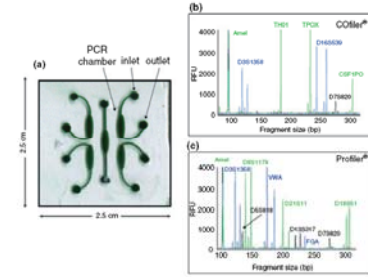


Adli Biyolojik Incelemeler ve Molekuler Genetik Kursu 2008 Nisan

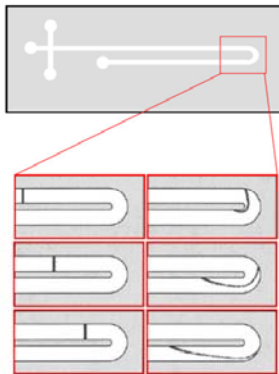
Daha önceki bir çalışmada tek renkli 4 STR lokusunun 2 dakika içinde analiz edilebileceğini göstermiş olan bir grup bir sonraki çalışmalarında STR analizlerinde mikro araçların yüksek doğruluğunu konvansiyonel slab jel elektroforez ile karşılaştırarak göstermiştir.



Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

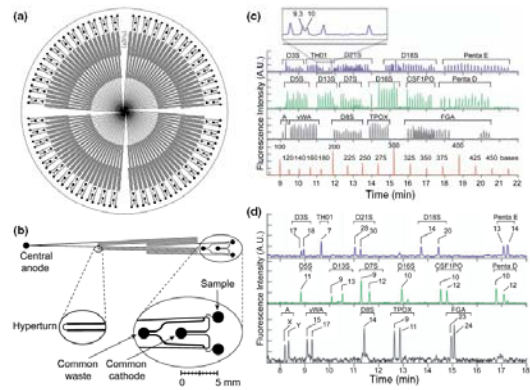


Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan



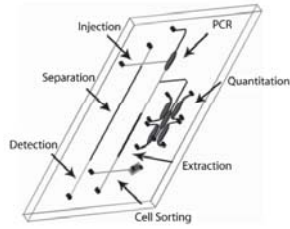
Çalışmada kullanılan tek kanallı mikro elektroforetik araç, iki dalga boylu laser ile uyarılan floresan tanıma sistemi ile desteklenmiştir. 4 baz rezolüsyonu gerektiren rutin analizler sadece 2 dakika içerisinde, tek baz rezolüsyonuna ihtiyaç hissedilen mikrovaryant allel analizleri ise 10 dakika içerisinde gerçekleştirilmiştir.

Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan



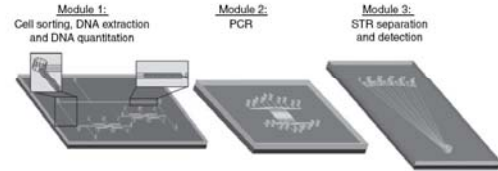
Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan





Aynı grup bir sonraki çalışmalarında 16 STR lokusunun 4 renkli multiplex PCR amplifiye ürünlerini mikro kapiler elektroforez ile 35 dakikadan az bir sürede analiz ettiklerini bildirmişlerdir.

Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan



Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu 2008 Nisan

#### Kaynaklar

Schmalzing D, Koutny L, Chisholm D, Adourian A, Matsudaira P, Ehrlich D. Two-color multiplexed analysis of eight short tandem repeat loci with an electrophoretic microdevice. *Anal Biochem.* 1999 May 15;270(1):148-52.

Mitnik L, Carey L, Burger R, Desmarais S, Koutny L, Wernet O, Matsudaira P, Ehrlich D. High-speed analysis of multiplexed short tandem repeats with an electrophoretic microdevice. *Electrophoresis.* 2002 Mar;23(5):719-26.

Schmalzing D, Belenky A, Novotny MA, Koutny L, Salas-Solano O, El-Difrawy S, Adourian A, Matsudaira P, Ehrlich D. Microchip electrophoresis: a method for high-speed SNP detection. *Nucleic Acids Res.* 2000 May 1;28(9):E43.