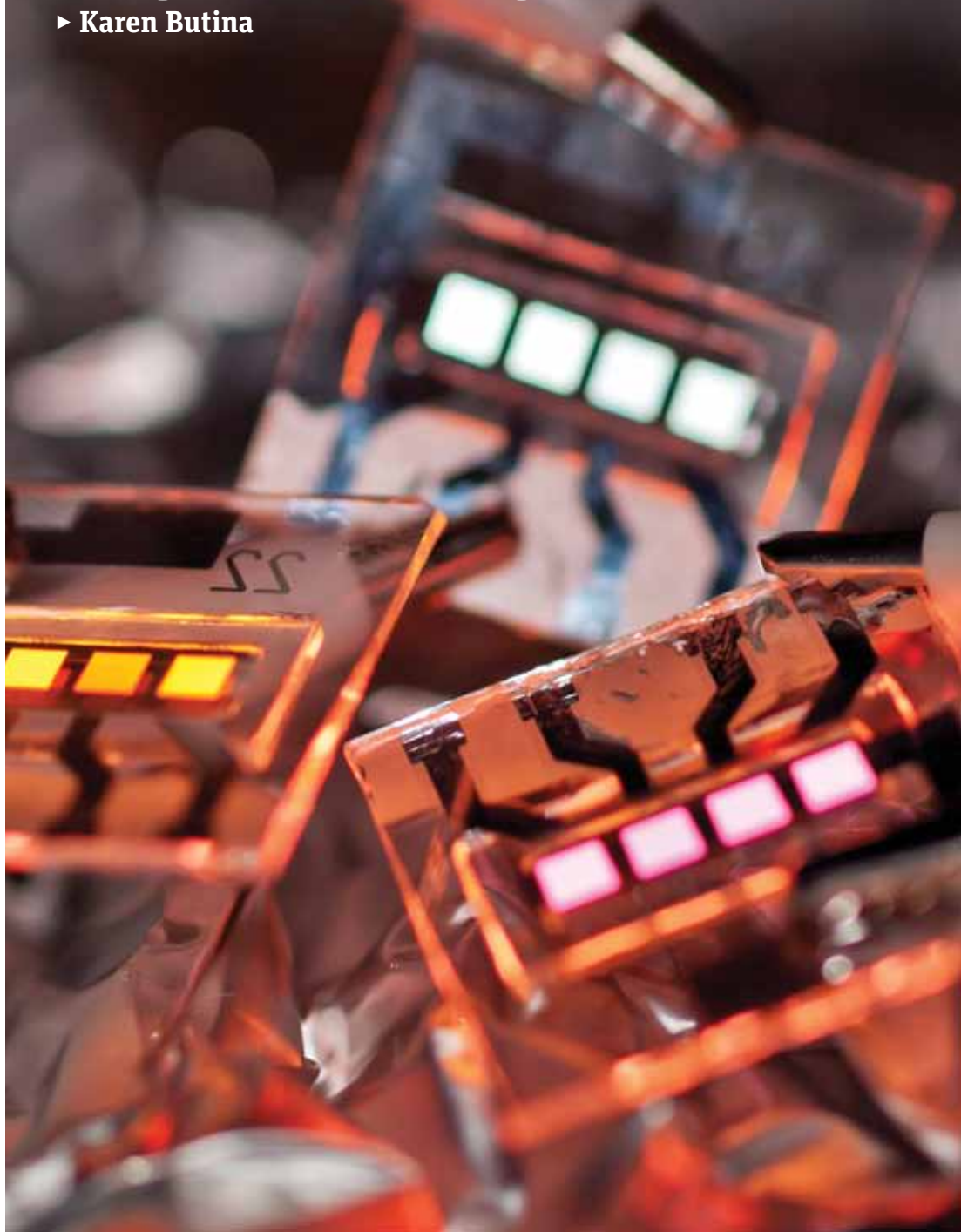


# ORGANSKA BIOELEKTRONIKA

► Karen Butina



Danes je nadvse popularno vse, kar je bio, eko in organsko, pa naj bo to sadje, zelenjava, mleko, žito, celo obleke in turistične aktivnosti. Da ne bi zaostajala za sodobnimi trendi, je organska in bio zdaj postala tudi elektronika!

**N**AJVERJETNEJE SI VSI PREDSTAVLJAMO, KAJ POMENI ORGANSKO kmetijstvo in kakšen je biojogurt; kakšni pa sta organska in bioelektronika? Razlaga je pravzaprav izjemno preprosta: organska zgolj pomeni, da je sestavljena iz organskih snovi (torej takih, ki vsebujejo ogljik), bio pa pomeni, da gre za biokompatibilno, torej živim bitjem prijazno elektroniko.

Organska bioelektronika je področje znanosti, ki prav zdaj kalí in je brez dvoma eno izmed najmlajših, vendar tudi najobetavnejših. Obljublja namreč nove ter inovativne terapije, in sicer predvsem na področju zdravljenja nevrodegenerativnih bolezni, kot sta npr. Parkinsonova in Alzheimerjeva bolezen – veliki bremeni razvitega, starajočega se zahodnega sveta.

Naši možgani so izjemnega pomena za delovanje celotnega telesa, saj obdelujejo podatke, pridobljene tako iz okolice kot iz notranjosti telesa, na osnovi katerih se potem odločajo o izvrševanju najrazličnejših dejanj. Fizično gledano so možgani pravzaprav velik skupek živčnih celic, razdeljen na posamezne dele, ki opravljajo različne naloge. Živčne celice se v možgane stekajo iz hrbtne-

njače, od koder živčna vlakna segajo v prav vse dele telesa. Glavna naloga živčevja je torej prenos informacij: čutilni živci prinašajo informacije v možgane, ki jih obdelajo ter pošljejo ukaze motoričnim živcem in drugim, ki ukaze izvršijo. Informacije se po živčnih celicah prenašajo v obliki električnih signalov, kjer ioni predstavljajo nosilce naboja.

Opisane lastnosti možganov so vodile do vzpostavitve analogije med njimi in računalniki. Tudi slednji so namreč namenjeni obdelovanju podatkov in prenašajo informacije v obliki električnih signalov, le da kot nosilce naboja uporabljajo elektrone. Prav dejstvo, da gre za zelo podoben način prenosa informacij, je privedlo do ideje o možnosti interakcije med možgani in računalniki oz. drugimi elektronskimi napravami in elementi, kar je povzročilo nastanek organske bioelektronike.

Pri nevrodegenerativnih boleznih se pogosto znajdemo v situaciji, ko določene živčne celice zaradi poškodbe ali bolezni ne opravljajo več svoje funkcije. Zato potrebujemo terapijo, ki bo omogočala kar se da pristno nadomestilo nedelujočih živčnih celic.

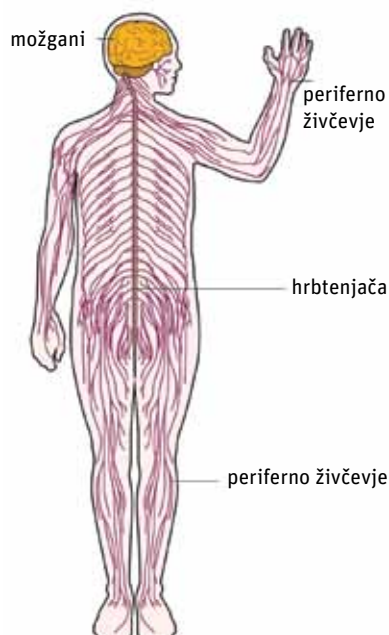
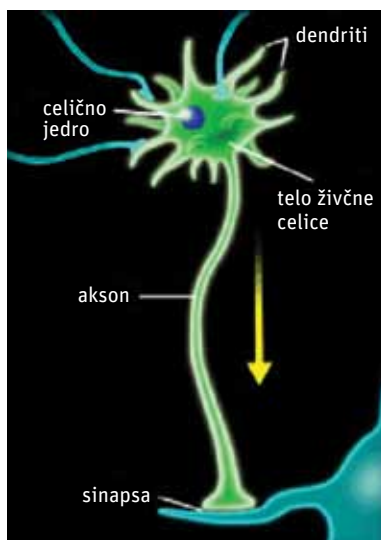
## ▶ KAKO DELUJEJO ŽIVČNE CELICE

Za lažje razumevanje principov delovanja organske bioelektronike, s katerimi slednja posnema delovanje naših lastnih živčnih celic, bomo na začetku obnovili znanje o delovanju le-teh. Živčne celice oz. nevroni so ključne enote živčevja, ki vključuje možgane, hrbtenjačo in periferne ganglije, ki so zadolženi za prenos informacij iz možganov in hrbtenjače v vse dele telesa. Živčne celice so sestavljene iz some oz. telesa celice (kjer so tudi jedro in drugi pomembni organi), aksona in dendritov. Prek dendritov živčna celica sprejema informacije od drugih živčnih celic, prek aksona pa posreduje informacije naprej. Živčna celica ima lahko več dendritov, a vedno samo en akson, ki se lahko pozneje razveji. Dendriti so običajno zelo kratki (merijo le nekaj sto mikrometrov), aksoni pa so lahko tudi daljši od enega metra.

Informacije se med živčnimi celicami prenašajo po sinapsah, ki so

lahko električne ali kemične. Ker so slednje mnogo pogostejše, se bomo v nadaljevanju osredotočili nanje. Sinapsa je pravzaprav stik med aksonom ene in dendritom ali somo drugega živčne celice. Kadar po aksonu potuje električni impulz, se na njegovem koncu odprejo posebni kanalčki, ki vanj spustijo pozitivno nabite kalcijeve ione. Ti povzročijo, da se iz konca aksona izločijo t. i. živčni prenašalci ali neurotransmiterji – skupina molekul, ki na dendrit druge živčne celice prenese določeno sporočilo. Na dendritu druge živčne celice, ki je fizično zelo blizu aksonu prve, so posebni receptorji, ki zaznajo izločene živčne prenašalce. Receptorji so zasidrani v membrano, ki je sama po sebi polarizirana, tako da je navznoter negativno nabita. Živčni prenašalci so lahko vzbujevalni (npr. acetilholin) ali zaviralni (npr.

➔ Živčna celica (Vir: morphonix.com)



➔ Živčni sistem v človeškem telesu (Vir: anatomisty.com)

GABA), njihovo izločanje pa povzroči bodisi depolarizacijo (izenačenje nabojev na obeh straneh membrane) bodisi hiperpolarizacijo (povečanje razlike v naboju med notranjo in zunanjo stranjo membrane) polarizirane postsinaptične membrane (dendrit ali soma). Depolarizacija se zgodi zaradi vdora pozitivno nabitih natrijevih ionov in se na ta način pozneje prenaša naprej tudi po aksonu živčne celice, ki je preejala vzbujevalni signal.

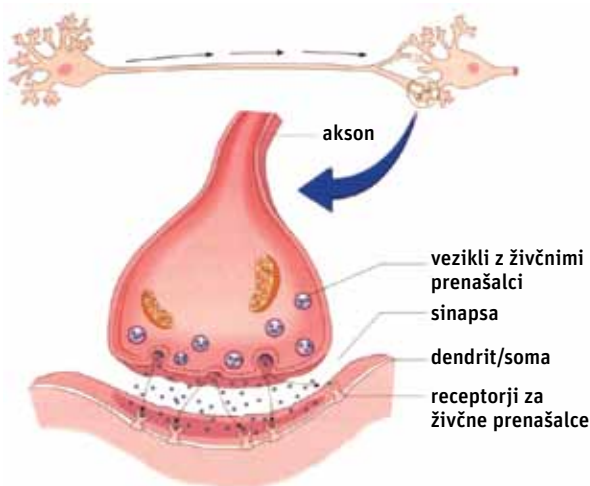
Kadar govorimo o prenosu električnih impulzov po aksonu, se torej za tem skriva povsem preprosto odpiranje natrijevih kanalčkov, ki povzročijo depolarizacijo določene dela membrane, kar povzroči, da se v naslednjem koraku depolarizira naslednji del itd., dokler signal ne doseže konca aksona, kjer se spet izločijo določeni živčni prenašalci.

Kadar imamo opravka z zaviralnimi živčnimi prenašalci, prek postsinaptične membrane v dendrit oz. somo vdrejo negativno nabiti klorovi ioni, ki še dodatno polarizirajo membrano ter tako onemogočijo nastanek potenciala in prenos električnega impulza.

### ► ZAKAJ POTREBUJEMO UMETNE ŽIVČNE CELICE

Zdaj vemo, kako delujejo živčne celice. Zagata, pred katero so se znašli znanstveniki, je bila, kakšen material bi bil primeren za uporabo v človeškem telesu in hkrati sposoben posnemati ključne lastnosti živčnih celic, tj. prevajanje električnega signala in v odgovor nanj sproščanje živčnih prenašalcev.

Kot smo ugotovili že v uvodu, imamo v vsakdanjem življenju opravka s kopico elektronike, ki nadvse



uspešno prevaja električne signale prek prenosa elektronov. Ena izmed danes dostopnih terapij za bolnike z določenimi nevrološkimi boleznimi, npr. Parkinsonovo boleznijo, pri katerih drugi načini zdravljenja odpovedo, je uporaba kovinskih elektrod za neposredno spodbujanje živčnih celic v delu možganov, ki je zaradi bolezni prizadet. V tem primeru je potreben kirurški poseg, s katerim elektrodo vstavijo v bolnikove možgane. Ko je elektroda na ustreznem mestu, neselektivno aktivira vse živčne celice, s katerimi je v stiku, zato ta terapija ni najbolj primerna zaradi vsaj dveh pomanjkljivosti: njeno delovanje je netipično, poleg tega pa težavo predstavljajo tudi kirurški posegi, saj je poleg elektrod v možgane treba v prsi vstaviti tudi generator za napajanje elektrod.

Naslednja izmed možnih in občasno uporabljenih terapij temelji na dostavi živčnih prenašalcev in drugih molekul v tekočini, vendar tudi ta način ni popoln. Ne samo zato, ker je treba imeti celotno napeljavno majhnih cevi in črpalk speljano zunaj, ampak tudi zato, ker vnos tekočine ni zaželen, saj zmoti

◉ Sinapsa  
(Vir: [www.nextplica.com](http://www.nextplica.com))

naravno ravnotežje koncentracij določenih snovi, ki so na mestu vnosa. Popolna terapija bi torej omogočala elektronsko uravnavano dostavo živčnih prenašalcev na želeno mesto brez odvečne tekočine. V praksi to pomeni, da bi moral biti material, iz katerega bi sestavili 'umetno' živčno celico, prevoden tako za elektrone kot za nabite organske delce oz. ione ter obenem še bniozdružljiv, da bi ga lahko vstavili v tkivo bolnika.

### ► PREVODNI POLIMERI

Leta 2000 so Alan J. Heeger, Alan G. MacDiarmid in Hideki Shirakawa prejeli Nobelovo nagrado za odkritje t. i. prevodnih polimerov. Sintetični polimeri so danes najpogosteje uporabljeni materiali na svetu in najbolj značilni med njimi so premmnoge vrste plastike. Vsi vemo, da plastika nikakor ne prevaja električnega toka; celo obratno – pogosto jo uporabljajo kot izolator. Kakšni so torej prevodni polimeri ter kako lahko prevajajo elektrone in ione?

Za prevodnost materiala morata biti izpolnjena dva ključna pogoja: med atomi morajo biti prisotne t. i. konjugirane vezi in material mora biti podvržen t. i. dopiranju, s ka-

terim vanj vnesemo ali mu odvzamemo nosilce naboja.

Konjugirane vezi so dvojne vezi, v katerih sta prisotna dva različna tipa vezi: vez  $\sigma$  (sigma) in vez  $\pi$  (pi). Prva od njiju je zelo močna in do nje pride zaradi prekrivanja atomskih orbital. Kadar so med posameznimi atomi prisotne izključno vezi te vrste, je material izvrsten izolator. Prav nasprotno je vez  $\pi$  šibka in orbitali se ne prekrivata, zato so elektroni znotraj teh vezi razmeroma mobilni. In prav ta mobilnost elektronov je ključna za prevodnost materiala.

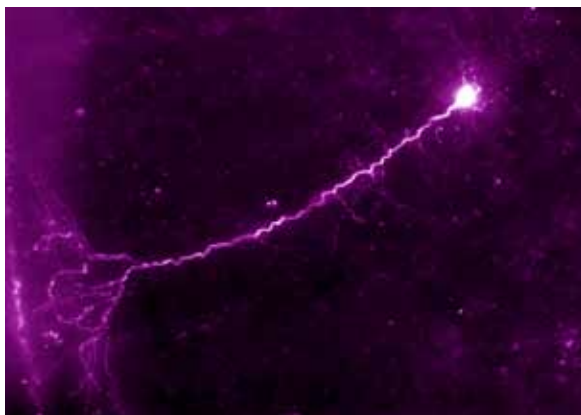
Prevodni polimeri sami po sebi pravzaprav niso posebno dobro prevodni, zato pa to njihovo lastnost lahko temeljito izboljšamo s t. i. dopiranjem, pri katerem v material vnesemo mobilne nosilce naboja, ki so bodisi pozitivni ali negativni. Dopiranje lahko poteka prek oksidacije oz. redukcije materiala, pri čemer pri oksidaciji nastanejo t. i. pozitivne luknje (odvzeli smo elektrone), pri redukciji pa dobimo presežek negativnega naboja. Kadar imamo pozitivne luknje, je material dobro prevoden za elektrone, kadar pa imamo več negativnega naboja, se po materialu dobro prevajajo pozitivno nabiti ioni.

### ► UMETNA ŽIVČNA CELICA

Po nekoliko daljšem uvodu smo na posled prišli do bistva: ali je znanstvenikom res uspelo razviti umetno živčno celico? Skoraj!

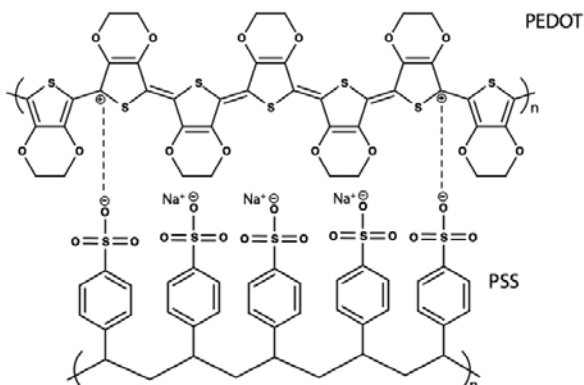
Za lažje razumevanje in predstavbo bomo na hitro preleteli ves razvoj do končnega izdelka, ki je danes najbližje umetni živčni celici. Najprej so razvili t. i. organsko elektronsko ionsko črpalko (v nadaljevanju:

♣ Obarvana živčna celica (gre za t. i. piramidalno živčno celico, kakršno najdemo v možganih); na desni strani je jasno vidno jedro celice, iz katerega izvirajo zelo kratki dendriti, na levo stran pa se razteza dolg akson, ki se na koncu razveji.



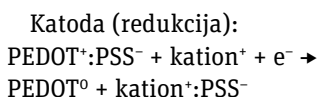
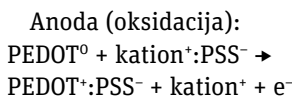
OEIČ). Gre za ploščato napravo, narejeno iz PEDOT:PSS-a, ki omogoča prostorsko in časovno nadzorovan prenos živčnih prenašalcev brez tekočine. Princip delovanja OEIČ je skrajno preprost: pravokotnik PEDOT:PSS-a je razdeljen na dva dela, 'anodo' in 'katodo', med katerima je za elektrone neprevoden kanalček. Ta kanalček se vzpostavi tako, da PEDOT čezmerno oksidiramo in tako izničimo njegove prevodne lastnosti. PEDOT je tisti, ki prevaja elektrone, kar torej pomeni, da se prek kanalčka lahko prevajajo samo kationi. Živčni prenašalci, kot so acetilholin, glutamat, aspartat in GABA, so pri določenih vrednostih pH pozitivno nabiti in se kot kationi lahko prenašajo po kanalčku. Na anodo torej naneseemo naš živčni prenašalec v tekočini. Da se ta ne bi razlila po vsej OEIČ, je slednja – z izjemo anode in katode – prekrita s hidrofobno plastjo (na katodo so sprva dajali le elektrolit, npr. raztopino soli). Zdaj imamo OEIČ razdeljeno na dve strani: na anodo, na kateri je pozitivno nabit živčni prenašalec, in na katodo, na kateri je elektrolit. Med anodo in katodo je kanalček, prek katerega lahko potujejo le kationi.

In kako prepričati naše pozitivno nabite molekule živčnega prenašalca, da bi potovale prek kanalčka? Vzpostavimo električno napetost ali električni tok. Ob tem se anoda oksidira in katoda reducira, kot posledica presežka pozitivnih nabojev na strani anode in negativnih na strani katode pa naš živčni prenašalec potuje z anodne strani prek kanalčka na katodno stran. Z vzpostavitvijo električne napetosti oz. toka torej dosežemo, da se PEDOT:PSS bodisi oksidira ali reducira, kar lahko pri-



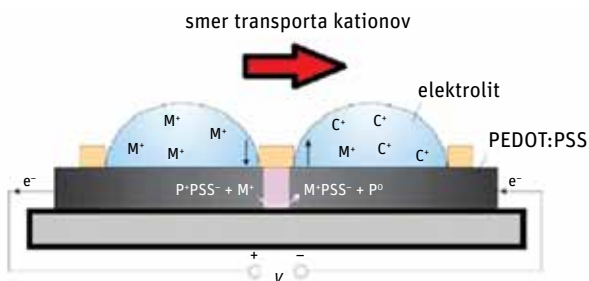
☞ V organski bioelektroniki se zelo pogosto uporablja kombiniran prevodni polimer PEDOT:PSS, ki je sestavljen iz dveh komponent: poli(3,4-etilendioksitiopen)-a in poli(stirensulfonat)-a. PEDOT je oksidiran in ima zato presežek pozitivnega naboja, PSS pa ima, nasprotno, presežek negativnega naboja. Skupaj torej predstavljata idealen material, saj je PEDOT prevoden za elektrone, PSS pa za katione. (Vir: nanoudla.blogspot.se/)

kazemo s preprostima kemičnima reakcijama:



Koliko časa bo OEIČ delovala, je odvisno od količine PEDOT-a, ki se lahko oksidira, vendar t. i. pulzirajoča dostava, pri kateri se smer električnega toka menja, obljublja rešitev tudi za ta problem.

☞ Organska elektronska ionska črpalka – OEIČ (Vir: www.nature.com)



Kot smo že omenili, je bil na katodi sprva le elektrolit, v katerega so se prenašali živčni prenašalci, ki so prišli prek kanalčka. S pomočjo t. i. visokotlačne tekočinske kromatografije (angl. HPLC – high performance liquid chromatography) smo potem ugotavljali, koliko živčnih prenašalcev je prek kanalčka pripotovalo do katode. Izkaže se, da je razmerje med številom elektronov (tega lahko izračunamo glede na podatke o napetosti oz. toku) in številom uspešno transportiranih živčnih prenašalcev linearno. To je bila seveda odlična novica za znanstvenike, saj je pomenila, da s spreminjanjem toka oz. napetosti lahko zelo dobro uravnavamo tudi količino dostavljenega živčnega prenašalca.

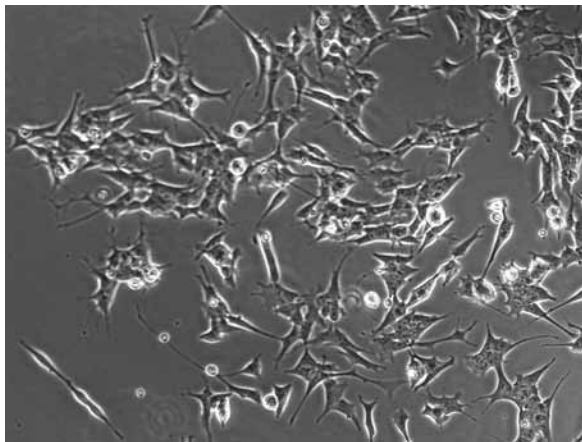
Naslednji korak je bil, da so namesto elektrolita na katodo namestili kar živčne celice; kot večino drugih celic namreč lahko tudi živčne celice umetno vzgajamo v laboratorijskih kulturah. Že pri opisovanju delovanja živčnih celic smo omenili, da se kot posledica električnega impulza na presinaptični membrani odprejo kalcijevi kanalčki, kar sproži sproščanje živčnega prenašalca. S pomočjo posebnih barvil lahko pod

mikroskopom vidimo kalcij in tako vemo, ali so se naše živčne celice odzvale na vzbujevalni živčni prenašalec (npr. acetilholin). Odziv živčnih celic po prehodu živčnega prenašalca skozi kanalček je dokazal, da je preneseni živčni prenašalec tudi biološko aktiven.

Organska elektronska ionska črpalka je imela torej mnogo lastnosti, ki so bile zelo zaželeno, vendar je bila njena oblika povsem neprimerena za nekaj, kar naj bi bilo umetna živčna celica. Zato so znanstveniki brez odvečnega zapletanja prvotno ploščato napravo preoblikovali tako, da so jo 'preganili'. Ob tem je prišlo tudi do spremembe v tem smislu, da je del, ki je v ploščati obliki bil kanalček, tu postal pravzaprav končni cilj pozitivno nabitega živčnega prenašalca. Princip delovanja je ostal enak kot pri OEIČ, le da imamo namesto raztopine z živčnim prenašalcem na anodi in elektrolita na katodi med njima še dodatno raztopino znotraj kanalčka, kjer živčni prenašalec pride v stik z okoljem.

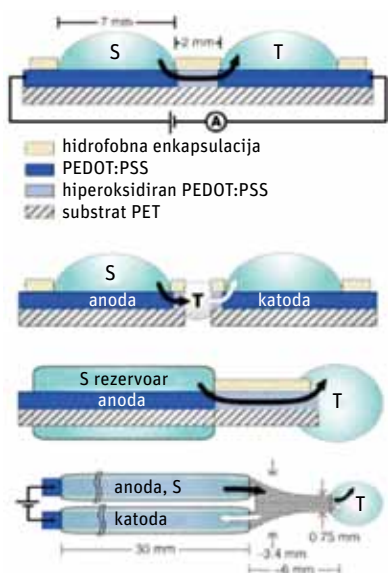
Nova naprava je podobna tanki injekcijski igli, ki ob dovajanju električnega toka v okolje sprošča živčne prenašalce. Prvi poskusi *in vivo* z umetno živčno celico so bili že narejeni na morskih prašičkih. Da bi se izognili kirurškemu posegom in zapletom z napajanjem, je bila umetna živčna celica testirana na slušnem sistemu živali. Znotraj ušesa je čutilo za sluh v obliki zavite cevke, imenovane polž. Na spodnji steni polža so slušne čutnice, ki imajo na vrhu migetalke, nad njimi pa se razpenja tanka mrenica. Slušne čutnice so električno aktivne; sicer ne delujejo kot pravi živci, a so z njimi povezane. Razlikujemo dva tipa slušnih čutnic, notranje in zunanje,

📍 Živčne celice (shy5y) v laboratorijski kulturi (Vir: people.qc.cuny.edu/)



pri čemer so notranje tiste, ki imajo ključno vlogo pri prevajanju dražljajev. Slednji so pravzaprav valovanje zraka, ki ga čutnice zaznajo prek migetalk. Ob depolarizaciji, ki se zgodi ob vdoru pozitivnih ionov kot posledica dražljaja, notranje čutnice izločijo živčni prenašalec glutamat. Presežne količine glutamata so za notranje čutnice in čutilne živčne celice, povezane z njimi, značilno strupene, medtem ko za zunanje čutnice in živčne celice, povezane z njimi, to ne velja. Ob prisotnosti prevelikih količin glutamata in poškodb živčnih celic lahko pride do izgube sluha. Zaradi razlike v odzivu na glutamat je bilo možno v ušesnem polžu preveriti delovanje umetne živčne celice. Izkazalo se je, da slednja deluje po pričakovanjih in je torej z njeno pomočjo mogoče dostaviti želene koncentracije živčnih prenašalcev (v našem primeru glutamata) na želeno mesto, v želenem časovnem obdobju in brez dodatne tekočine.

Čudovita tehnologija, mar ne!



Čeprav je znanstvenikom za zdaj uspelo le odvzeti sluh nekaj morskim prašičkom, je izjemnega pomena to, da razpolagamo z dokazom, da umetna živčna celica deluje po pričakovanjih in tako odpira nove možnosti za uporabo v medicini.

### ► KAKO NAPREJ?

Tako organsko elektronsko ionsko črpalko kot tudi 'umetno živčno celico' danes proizvaja švedsko podjetje Acreo. Sama oblikovna zasnova umetne živčne celice je že zelo dovršena, precej več dela pa bo potrebna na področju njene karakterizacije, da bi definirali več snovi, ki jih lahko z njeno pomočjo dostavimo na želeno mesto, glede na namen pa bi bilo morda smotrno optimizirati tudi dostavne čase. Prostorsko uravnavanje je mogoče razmeroma preprosto doseči s širino kanalčka, po katerem potujejo pozitivno nabite molekule (govorili smo predvsem o živčnih prenašalcih). Najbolj pereče vprašanje pri vseh zadevi pa je, kako napajati umetno živčno celico, saj danes uporabljeni način s priključnimi kabli več kot očitno ni najbolj optimalen. Glede na namen bi morda želeli električni tok tudi poljubno vključevati in izključevati, kar stvari še dodatno zaplete.

V sklopu organske bioelektronike seveda poteka delo še na drugih

🔗 Razvoj organske elektronske ionske črpalke do enkapsulirane oblike; S (angl. source) je tarčna raztopina – torej tista, v kateri imamo živčni prenašalec, T (angl. target) pa je ciljna raztopina oz. elektrolit. (Vir: Simon et al., 2009.)

🔗 Enkapsulirana oblika organske elektronske ionske črpalke (Vir: [www.acreo.se](http://www.acreo.se))





področjih, ne zgolj na razvoju ume-  
tne živčne celice. Med obetavnejšimi  
projekti tako najdemo take, ki stre-  
mijo k uporabi prevodnih polimerov  
pri koronarni perkutani angioplas-  
tiki. Slednja je namenjena odpira-  
nju zamašenih žil, kjer na zoženo  
mesto vstavijo mrežasto cevko, ki  
pripomore k ohranjanju širine žile  
(ŽIT 2013/5, str. 30). Premik mreža-  
ste cevke, nastanek krvnega strdka  
okoli nje ali vnovična zamašitev žile  
kljub cevki so najpogostejši vzro-  
ki za srčni infarkt pri bolnikih, pri  
katerih je bila izvedena koronarna  
perkutana angioplastika. Prevodni  
polimeri so zaradi svoje izjemne  
biozdružljivosti in fleksibilnosti  
primerni za uporabo namesto mre-  
žastih cevk, saj jih naše telo hitreje  
privzame za 'svoje'. Poleg tega se  
je izkazalo, da uporaba prevodnih  
polimerov omogoča hitrejšo regene-  
racijo, njihove prevodne lastnosti pa  
lahko izkoristimo za nove strategije  
sproščanja zdravil.

#### VIRI IN LITERATURA

- V. Karagkiozaki, P. G. Karagiannidis,  
M. Gioti, P. Kavatzikidou, D. Georgiou,  
E. Georganaki, S. Logothetidis:  
Bioelectronics meets nanomedicine for  
cardiovascular implants: PEDOT-based  
nanocoatings for tissue regeneration;  
*Biochimica et Biophysica Acta*, 2013.
- K. C. Larsson, P. Kjäll, A. Richter-  
Dahlfors: Organic bioelectronics

for electronic-to-chemical translation  
in modulation of neuronal signaling  
and machine-to-brain interfacing;  
*Biochimica et Biophysica Acta*,  
2013.

- K. Svennersten, K. C. Larsson, M.  
Berggren, A. Richter-Dahlfors: Organic  
bioelectronics in nanomedicine;  
*Biochimica et Biophysica Acta*, 2011.
- D. T. Simon et al.: Organic  
electronics for precise delivery  
of neurotransmitters to modulate  
mammalian sensory function; *Nature*,  
2009.
- K. Larsson: Organic bioelectronic  
devices to control cell signalling;  
Doktorska naloga, 2012.
- D. Simon, K. C. Larsson, M.  
Berggren, A. Richter-Dahlfors:  
Precise Neurotransmitter-Mediated  
Communication with Neurons *In Vitro*  
and *In Vivo* Using Organic Electronics;  
*Journal of Biomechanical Science and  
Engineering*, 2010.

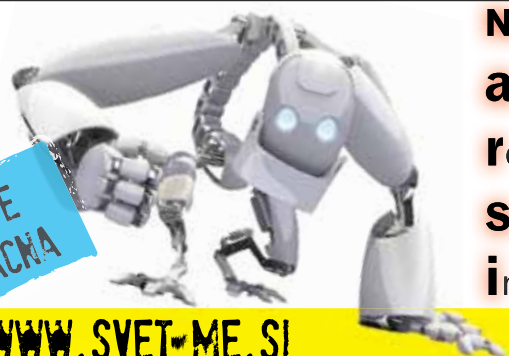
#### SPLETNI NASLOVI

- [http://books.google.si/books/  
about/Organic\\_Electronics.  
html?hl=sl&id=jbcRAAAQBAJ](http://books.google.si/books/about/Organic_Electronics.html?hl=sl&id=jbcRAAAQBAJ)
- [http://www.nobelprize.org/nobel  
prizes/chemistry/laureates/2000/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2000/)
- [https://www.acreo.se/projects/organic-  
bioelectronics](https://www.acreo.se/projects/organic-bioelectronics)
- [http://fe.itn.liu.se/orgel/research/  
bioelectronics?l=en](http://fe.itn.liu.se/orgel/research/bioelectronics?l=en)
- [http://www.nature.com/nmat/journal/  
v8/n9/abs/nmat2494.html](http://www.nature.com/nmat/journal/v8/n9/abs/nmat2494.html)



REVIJA JE  
BREZPLAČNA

WWW.SVET-ME.SI



**Nova revija za**  
**avtomatizacijo**  
**robotiko**  
**Strojništvo in**  
**informatiko**

oglas