

Nano/Mikromotorlar ve Biyomedikal Uygulamaları

Gözde Yurdabak Karaca¹ , Ayşegül Uygun Öksüz^{1,2*} 

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, 32200, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 32200, Isparta, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Yapay nano/mikromotorlar biyomedikal uygulamalarda akıllı cihazlar olarak kullanılmak üzere geliştirilmektedir.
- Malzeme özellikleri nano/mikromotorların biyoyoumlulukları için çok önemlidir.
- Nano/mikromotorların hareket performansları biyoyoumlu ortamlar için geliştirilmelidir.

Makale Bilgileri

Geliş: 19/11/2020

Kabul: 06/12/2020

Anahtar Kelimeler

Nanomotor,
Mikromotor,
Hareket,
Biyomedikal

Özet

Nano/mikromotorlar enerjiyi hareket enerjisine dönüştürebilen, insan yapımı nano/mikro ölçekli cihazlardır. Bu motorlar kimyasal yakıt, manyetik alan, ses, ışık gibi uyarımları harekete dönüştüren küçük makinelerdir. Uygulama hedeflerine yönelik olarak farklı maddeler ve biyomalzemeler nano/mikromotorların fonksiyonelleştirilmesinde kullanılmaktadırlar. Nano/mikromotorlar, sağlık alanında halihazırda kullanımda olan geleneksel yöntemlerle çözülmesi zor sorunları ele almak amacı ile, görüntüleme, hedefe yönelik ilaç salımı, algılama, detoksifikasyon, nanocerrahi ve izolasyon gibi alanlarda büyük umut vaat etmektedir. Bu derleme makale, nano/mikromotorların sentezini, hareket mekanizmalarına göre sınıflandırılmasını ve biyomedikal uygulamalarındaki gelişmelerini içermektedir.

Nano/Micromotors and Biomedical Applications

Highlights

- Artificial nano / micromotors are developed for use as smart devices in biomedical applications.
- Material properties are very important for the biocompatibility of nano / micromotors.
- Motion performance of nano / micromotors should be developed for biocompatible environments.

Article Info

Received: 19/11/2020

Accepted: 06/12/2020

Keywords

Nanomotor,
Micromotor,
Motion,
Biomedical

Abstract

Nano / micromotors are man-made nano/micro-scale devices that convert energy into motion. These engines are small machines that convert energy such as chemical fuel, magnetic field, sound and light into motion. Different materials and biomaterials are used in the functionalization of nano / micromotors for application purposes. Nano / micromotors hold great promise in areas such as imaging, targeted drug delivery, detection, detoxification, nanosurgery and isolation to address problems that are difficult to solve with traditional methods currently in use in the healthcare field. This review article includes the synthesis of nano / micromotors, their classification according to their mechanism of action, and their developments in biomedical applications.

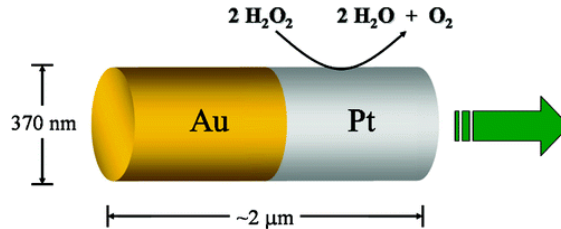


1. GİRİŞ

Enerjiyi harekete ve kuvvete dönüştürebilen sentetik nano/mikro ölçekli motorların geliştirilmesi, nanoteknolojinin en büyüleyici konularından biridir. Nano ölçekli bir motor yapmak, 1950'lerden günümüze kadar bu alandaki birçok araştırmacının hayali olmuştur. Nobel Fizik ödülüne sahip Richard Feynman, ilk olarak 1959'da Amerikan Fizik Topluluğuna yapmış olduğu "Altta çok yer var" başlıklı sunumunda moleküler ölçekli mekanik nanomakinelerden bahsetmesi nanoteknolojinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir [1]. Küçük makineler fikri, 1966 yapımı 'Fantastik Yolculuk' filmi ile başlayarak bilim kurgunun önemli bir parçası olmuştur. Bu filmde bir sağlık personeli, mikroskobik boyuta küçültülmüş bir denizaltına binerek ve yaralı bir diplomatın hayatını kurtarmak için kan dolaşımına girerek büyüleyici bir yolculuk gerçekleştirmiştir.

Nanoskopik ve makroskopik ölçeklerde hareket yaşam için gereklidir. Örneğin, bir hayvan tehlikeden kaçarken; protein nanomotorlar, hücre içi mikrotübül izleri boyunca kargo taşımaktadır. Bu tür küçük biyomotorlar, gelişmiş bir yön hareketi ve hız düzenlemeleri ile olağanüstü hareket kabiliyetleri sergilemektedir. Miyosin ve kinesin gibi biyomakineler, adenezin trifosfattan aldıkları kimyasal enerjiyi hareket enerjisine çevirerek hücre içi iletim ve malzeme taşınması gibi önemli biyolojik faaliyetlerde görev alırlar [2,3]. Bu yüksek verimli biyomoleküler motorlardan esinlenen JP Sauvage, Sir JF Stoddart, BL Feringa moleküler veya submoleküler bileşenin diğerine göre kontrollü bir şekilde davranması ve işlev görmesi ilkesine dayanarak kimyasal olarak sentezlenmiş çeşitli nanokarlar, asansörler, mekikler, rotorlar, katalizörler gibi moleküler makineler üzerine çalışmışlardır [4–6]. Biyolojik nanomotorların sofistike çalışması, bilim adamlarına gelişmiş işlevsellik ve yeteneklere sahip yapay nano / mikro ölçekli makineler tasarlama ve doğadan ilham alan yüzme mekanizmalarını insan yapımı nano yüzücülere dönüştürme zorluğunun üstesinden gelme konusunda ilham vermiştir. Araştırmacılar, ilham almak için doğaya, özellikle mikroorganizmalara yönelmiş ve bu doğal yüzücüleri, moleküler biyomotorları taklit eden yapay nano / mikro ölçekli yüzücülerin ortaya çıkması ile sonuçlanmıştır [7].

Nano/mikro boyuttaki sentetik nano/mikromotorlar dışarıdan aldıkları enerjiyi hareket ve kuvvete dönüştürür [8]. Moleküler seviyedeki motorlardan sonra sentezlenen ilk sentetik nanomotor 2004 yılında yayınlanmıştır. *Şekil 1*'de gösterilen 370 nm çapında ve 1 µm uzunluğunda Platin (Pt) ve Altın (Au) segmentlerinden oluşan çubuk şeklindeki parçacıklar, Pt ucunda oksijen oluşumunu katalize ederek sulu hidrojen peroksit çözeltisinde kendiliğinden bağımsız olarak hareket etmektedir [9]. Kimyasal yakıt varlığında kendiliğinden hareket eden nanomotorun Pt ucunda yani anotta yakıt olarak kullanılan hidrojen peroksitin elektrokatalitik bozunması gerçekleşmekte ve oksijen kabarcıkları oluşmaktadır, altın katotta ise indirgenme tepkimesi sonucunda su açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan oksijen ve su küçük bir akım oluşturarak, nanomotorun kendiliğinden hareketini sağlamıştır.



Şekil 1. Pt/Au nanomotorunun boyutlarını gösteren şema [9]

Dışarıdan aldıkları enerji kaynaklarına göre nano/mikromotorların hareketi iki kategoride incelenmektedir. Birincisi kimyasal yakıt varlığında sıvı ortamında kendiliğinden hareket eden nano/mikromotorlar genellikle kabarcık tahrikli [10–13], kendi kendine difüzyoforez [14–18] ve kendi kendine elektroforez [19–21] mekanizmalarını içermektedir. İkincisi ise manyetik alan [22–30], elektrik alan [31–33], ultrasonik [34–38] ve ışık [39–41] gibi dışarıdan bir etki ile hareket eden nano/mikromotorlardır. Küçük boyutları ve

benzersiz hareketliliği sayesinde nano/mikromotorlar algılama ve biyotıp için alternatif çözümler sağlama potansiyeline sahip yeni nesil teknolojilerdir [42].

Özellikle biyotıp alanında, nano/mikromotorlar insan vücudunda geleneksel tıbbi cihazların ulaşması zor olan hastalıklı bölgelere invaziv olmayan bir şekilde ulaşması ve hedeflenen ilaç salımı ve hassas nanocerrahi gibi spesifik görevler için yeni teknolojilerdir [43]. Bu derlemede yukarıda bahsedilen nano/mikromotorların sentez yöntemleri, hareket mekanizmaları ve tedavi, cerrahi, tanı ve tıbbi görüntüleme gibi biyomedikal uygulamaları hakkında detaylı bilgi verilmiştir.

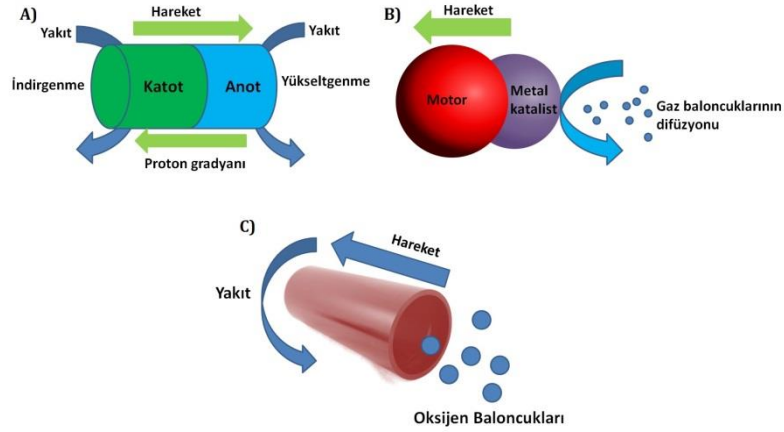
2. NANO/MİKROMOTORLARIN SINIFLANDIRILMASI ve SENTEZ YÖNTEMLERİ

Nano/mikromotorlar yönlendirilmiş ilaç dağıtımından biyopsiye ve tıkanmış arterlerin temizlenmesinden hassas nanocerrahi, algılama veya hedef tümör hücrelerine ilaç taşınmasına kadar çok çeşitli önemli biyomedikal uygulamalar için kullanılabilir. Enerjiyi hareket ve kuvvete dönüştüren nano/mikromotorlar tahrik mekanizmasına göre yakıtlı (katalitik), yakıtsız (dışarıdan bir etki ile; elektrik, ultrason, manyetik, akustik) ve biyohibrit olmak üzere sınıflandırılmaktadır [44].

2.1. Yakıtlı Nano/mikromotorlar

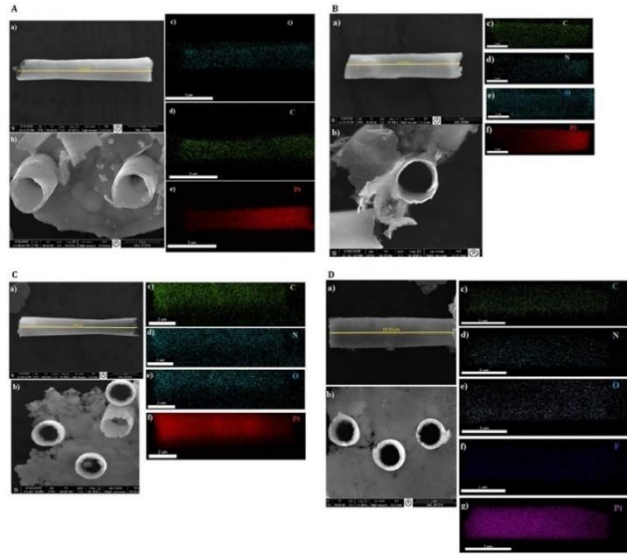
Kimyasal güçle çalışan motorlar, yakıt (sıvı içinde) ve motor arasındaki reaksiyon yoluyla kimyasal enerjiyi hareket enerjisine dönüştürerek kendiliğinden hareket eder. Tahrik için gerekli asimetriyi sağlamak için motor tasarımı katalizör ve aktif metal, polimer gibi bileşenlerden oluşmaktadır. Bu durumda, tahrik için gerekli olan güç kaynağı genellikle yakıtın katalitik malzeme tarafından ayrıştırılmasıyla elde edilir. Ayrıca, yakıt (H_2O_2 , H_2O , glikoz, asitler, bazlar, vb.) ile motor arasındaki reaksiyonun türüne bağlı olarak motorun hareketi, kabarcıkların oluşması, yerleşik konsantrasyon veya diğer gradyanlar vb. yolu ile sağlanabilmektedir [45].

Harici bir elektrik alanı varlığında, yüklü nesnelere elektroforez nedeniyle sıvı içinde hareket ederler. Bununla birlikte, herhangi bir dış alan uygulanmadan nano/mikromotorların hareketi sağlanabilir. Bu, yakıt içindeki reaksiyonlardan kimyasal gradyanlar tarafından geliştirilen sistemdeki kendi kendine üretilen alan aracılığıyla gerçekleşir. Bu, kendi kendine elektroforeze dayalı tahrik olarak adlandırılır. Kendi kendine elektroforez karakteristik olarak bimetalik nanomotorlar tarafından sergilenir ve türünün ilk örneği, Sen ve arkadaşları tarafından geliştirilen Au/Pt'den oluşmuştur. Motor seyreltik H_2O_2 (yakıt) varlığında, metal çubuğun uçlarında asimetrik bir ayrışma meydana getirir. Yakıtın yükseltgenmesi anodik segmentte (Pt), katodik kısımda (Au) ise indirgenme gerçekleşmiştir. Bunun sonucunda metalik çubuğun eksenine boyunca bir proton gradyanı oluşturulmuş ve negatif yüklü çubuk anot yönünde yaklaşık 5-10 $\mu\text{m/s}$ hızla kendiliğinden hareket etmiştir (*Şekil 2A*). Sentetik motorlar ayrıca difüzyoforez mekanizmalarına, yani elektrolit veya elektrolit olmayan difüzyoforeze dayalı olarak ilerlemek için geliştirilmiştir (*Şekil 2B*). Motorun katalitik kısmı, reaksiyon ürünlerinin oluşumundan sorumludur. Bu reaksiyon ürünleri, motoru katalizörden uzaklaştırmak için asimetrik itme kuvvetini tahrik eden bir konsantrasyon gradyanı oluşturur. Çok sayıda küresel ve boru şeklindeki motorlar tarafından sıklıkla uygulanan bir başka tahrik yaklaşımı, kabarcık kaynaklı harekettir (*Şekil 2C*). Yakıtın motordaki katalizör tarafından ayrışması nedeniyle motorun bir tarafında (katalizöre yakın) H_2 veya O_2 gibi gaz kabarcıkları oluşur [45]. Bu gaz kabarcıkları hareket için güçlü bir itme sağlar. Whitesides grubu tarafından Pt tabanlı makromotorların çalışılmasından esinlenerek birçok kabarcık tahrik tabanlı mikro/nanomotor geliştirilmiştir. Geliştirilen motor, H_2O_2 'nin suya ve O_2 'ye ayrışmasıyla oluşan kabarcığın bir sonucu olarak hareket etmiştir [46]. Kabarcıklı itme için küresel Janus motorları, mikro/nanotübüler motorlar, mikro/nano çubuklar, mikro/nanokabuklar, vb. şeklinde farklı motor geometrileri araştırılmıştır.



Şekil 2. Mikro/nanomotorların itme mekanizmalarının şeması. A) Kendi kendine elektroforez, B) Difüzyofores, C) Kabarcık itme

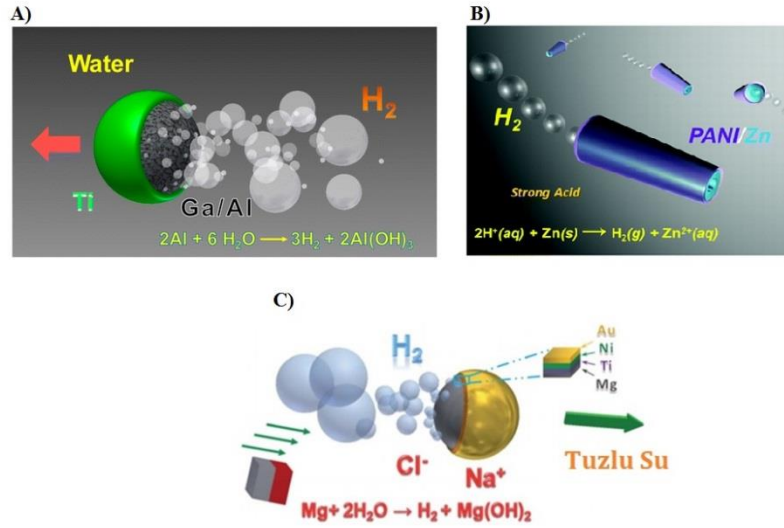
Uygun Oksuz ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada, grafen oksit ve kompozelerinin dış yüzey olarak kullanıldığı katalitik mikromotorlar geliştirilmiştir [47]. Çalışmada, RF dönen plazma yöntemi ile grafen oksit sırasıyla polianilin (PANI), polietilanilin (PEANI), polifloranilin (PFANI) ile modifiye edilmiştir ve bu malzemeler elektrokimyasal olarak katalitik tübüler mikromotorların sentezinde kullanılmıştır. Katalitik iç tabaka olarak platin kaplanarak GO/Pt, GO-PANI/Pt, GO-PEANI/Pt ve GO-PFANI/Pt mikromotorları elde edilmiştir. Şekil 3’de sentezlenen mikromotorların SEM-EDS ve haritalama görüntüleri verilmiştir.



Şekil 3. GO/Pt (A-a), GO-PANI/Pt (B-a), GO-PEANI/Pt (C-a), and GO-PFANI/Pt (D-a) mikromotorlarının yandan SEM görüntüsü, GO/Pt (A-b), GO-PANI/Pt (B-b), GO-PEANI/Pt (C-b), and GO-PFANI/Pt (D-b) mikromotorlarının üstten alınmış SEM görüntüsü, GO/Pt (A(c-e)), GO-PANI/Pt (B(c-f)), GO-PEANI/Pt (C(c-f)), ve GO-PFANI/Pt (D(c-g)) mikromotorların mapping haritalama analizi [47]

H₂O₂ yakıtına alternatif olarak, Al-Ga ikili alaşımından oluşan su tahrikli bir mikroküreler Wang ve grubu tarafından geliştirilmiştir [48]. Al tabakasının su ile reaksiyonu sonucu oluşan H₂ baloncukları ile motor kendiliğinden hareket etmektedir (Şekil 4A). Asidik ortamlarda kendiliğinden hareket tüp şeklindeki polianilin (PANI) / Zn mikromotorları Gao ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır [49]. Asidik ortamdaki (hidroklorik asit (HCl)) etkili tahrik, iç Zn yüzeylerinde, Zn oksidasyonunu içeren spontan bir redoks reaksiyonu meydana gelir. İç tabaka olarak çinkonun kullanılması, mikrotübüler motorların, metalin

çözünmesi nedeniyle hidrojen kabarcıklarının motoru itmesi sayesinde kendiliğinden ilerlemesini sağlamaktadır (Şekil 4B). Magnezyum (Mg) bazlı yapılan çalışmalarda ise yakıt olarak tuzlu su kullanılarak kendiliğinden mikromotorun hareketi sağlanmıştır [50]. Mikromotor, deniz suyu yakıtı varlığında, suyun hidrojen kabarcıklarına indirgenmesi için Mg yüzeyinin oksidasyonunu içeren kendiliğinden bir redoks reaksiyonu oluşturmaktadır (Şekil 4C).



Şekil 4. H_2O_2 'ye alternatif yakıtla çalışan nano/mikromotorlar. A) Su tahrikli Al-Ga mikromotor [48] B) HCl tahrikli PANI/Zn mikrotüp [49] C) Deniz suyu tahrikli Mg bazlı micromotor [50]

2.2. Yakıtsız Nano/mikromotorlar

Bu tür nano/mikromotorlar, manyetik ve elektrik alan etkisi altında, ultrason, ışık veya bunların birlikte kullanıldığı ortamlarda hareket edebilme yeteneğine sahip sistemlerdir. Manyetik alan kullanımı, kimyasal olarak tahrik edilen nano/mikromotorların aksine, konumlandırılması ve yönlendirilmesi üzerinde kontrol avantajı sağlamaktadır.

Manyetik olarak hareket eden nano ve mikro ölçekli yapılar özellikle bilimsel, teknolojik ve biyomedikal alanda ilgi çekmektedir. Manyetik olarak kontrol edilen hareket yeteneği, kimyasal güçle çalışan motorların yakıt ihtiyacını ortadan kaldırırken mikro / nano ölçekli itiş gücünün ele alınması açısından büyük bir umut vaat etmektedir. Harici olarak uygulanan manyetik alanlar tarafından yönlendirilen bu çok yönlü yakıtsız nano/mikromotorlar, özellikle in vivo çalışmalar olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalar için umut vericidir. Tamamen kontrol edilebilir ve biyoyumlu Janus mikromotor dizaynı Baraban ve çalışma grubu tarafından 2013 yılında ele alınmıştır. Bu amaç doğrultusunda SiO₂ nanoparçacıklarının üzerine manyetik saçırma tekniği ile permalloy kaplamışlar ve optik mikroskop altında kontrol edilebilir olduğunu göstermişlerdir [51]. Manyetik alan kontrolü ile hareket eden mikro/nanomotorlara yönelik yapılan diğer bir çalışmada ise; anti-kanser ilacı Paklitakselin yan etkilerini azaltmak ve kanser tedavisinde verimliliği arttırmak amacı ile manyetik Janus parçacıklarının kullanımı sağlanmıştır ve manyetik alan ile yönlendirilebilmekte ve kontrol edilebilmektedir. Sonuç olarak, bu nanomotor sistemin normal hücrelere zarar vermezken kanser hücreleri için önemli ölçüde ölümcül olduğu bulunmuştur [52].

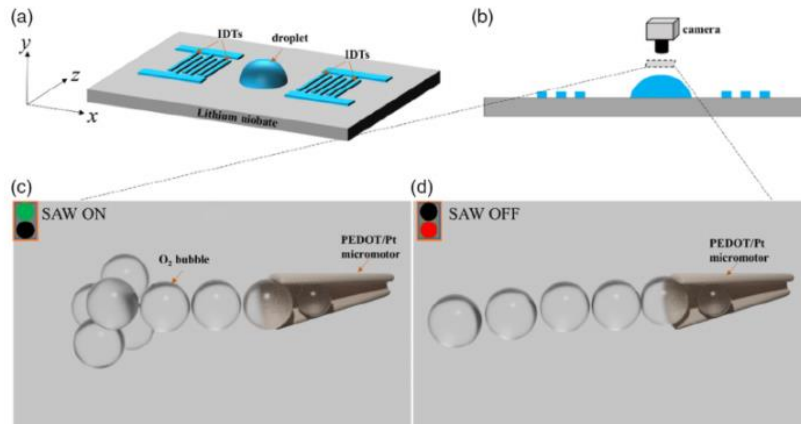
Ultrason etkisi, son zamanlarda tıpta yoğun bir şekilde incelenmiştir ve mikro /nanomotorları biyolojik sıvılarda ilerletmek için umut verici olduğu görülmüştür. Bu tahrik tekniğinin biyoyumlu olması ve invaziv olmaması sebebi ile araştırmacılar tarafından ilgi çekmektedir. Wang ve grubu, kanser hücrelerine nüfuz edebilen ultrason tahrikli grafen oksit (GO) kaplı altın nanotelleri çalışmışlardır [53].

Mikro/nanomotorlar, yakınsak bir ışın kullanılarak üretilen yoğunluk gradyanları ile polarize edilebilirler ve elektrik alanın en yüksek gradyan bölgesine doğru hareket ettirilebilmektedirler [41]. Işık ile

kendiliğinden hareket eden nano/mikromotorlar kimyasal yakıtla hareket eden motorlara göre biyoyumlu ve kontrol edilebilirdir [54]. Ma ve grubu, silika kaplı gümüş nanotel ve küresel gümüş klorür (AgCl) kuyruğundan oluşan, UV ışıkla güçlendirilmiş "kibrit benzeri" bir nanomotor sentezlemeyi başarmıştır [55]. Nanomotor yapısındaki AgCl kuyruğu, AgCl'nin fotokatalitik ayrışmasıyla kendi kendine itme kuvveti sağlayan bir "nanomotor" görevi görmüştür. Işıklı çalışan nanomotorlar, ışık kaynağına doğru veya ondan uzaklaşmak için akıllı fototaktik davranışlar sergilemiştir.

2.3. Hibrit Güdümlü Nano/mikromotorlar

Hibrit yapıdaki nano/mikromotor, iki veya daha fazla farklı türde gücü mekanik enerjiye dönüştürmektedir. Farklı güç kaynaklarının bu şekilde kullanılması, hibrit tahrik ve nanomotor mimarilerinde geniş bir çeşitliliğin gelişmesine yol açmıştır. Büyük ölçekli sistemlere benzer şekilde, nano/mikro ölçekli hibrit güdümlü motorlar, her iki tahrik mekanizmasının en iyilerinden yararlanmak ve kendi içlerinde var olan sınırlamaların üstesinden gelmek için birden çok motorun güçlerini birleştirmek için geliştirilmiştir. Uygun Öksüz ve grubu tarafından iletken polimer (poli (3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) ve Pt katmanından oluşan tübüler mikromotorlar hibrit güdümlü olarak hareket ettirilmiştir [56]. Yapılan çalışmada Pt tabakası sayesinde katalitik olarak hareket eden mikromotorlar akustik alan altında ikincil Bjerknes kuvveti sayesinde mikromotorun hızının artmasını sağlamıştır. %2 H₂O₂ yakıt varlığında 145 µm/s hızla hareket eden mikromotorlar akustik alan uygulandığında 235 µm/s hıza ulaşmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. SAW cihazının ve mikromotorlardan oluşan numune damlacığının şematik diyagramı; b) mikromotor hareket analizi için örnek görünümüne yakınlaştırılmış. c) akustik alanının varlığında ve d) akustik alan yokluğunda mikromotor hareketinin şematik gösterimi [56]

2.4. Nano/mikromotorların Sentez Yöntemleri

Nano / mikromotor sınıflarının tahrik mekanizmaları ve sentez tekniklerinin literatüre göre genel özeti Çizelge 1'de verilmiştir.

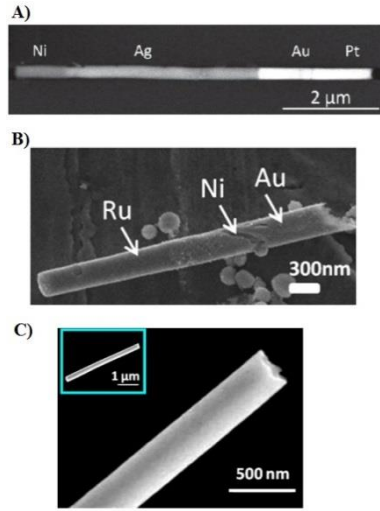
Çizelge 1. Nano/mikromotor sınıflarının Tahrik Mekanizmaları ve Sentez Teknikleri

Nano/mikromotor Sınıfı	Çeşidi	Tahrik mekanizması	Sentez Yöntemi	Kaynak
Katalitik	Nanotel	Kimyasal tahrik (Baloncuk)	Kalıp-membran elektrobiriktirme	[9]
	Nano/mikrotüp	Kimyasal tahrik (Baloncuk)	Rolled-up teknoloji	[57]
	Janus Mikromotor	Kimyasal tahrik (Baloncuk)	Fiziksel Buhar Biriktirme	[41, 48, 58]

Manyetik	Heliks mikromotor	Manyetik alan	Kendi kendine kaydırma (self-scrolling) tekniği	[59]
	Sert / esnek nanoteller	Manyetik alan	Kalıp-membran elektrobiriktirme	[60]
Akustik	Nanotel	Akustik basınç farkı / akustik olarak tahrik edilen asimetrik sabit sıvı akışı	Kalıp-membran elektrobiriktirme	[37]
Işık	Janus micromotor	Işığın neden olduğu difüzyoforez	Fiziksel buhar biriktirme	[61]

Membran şablon destekli elektrobiriktirme yöntemi

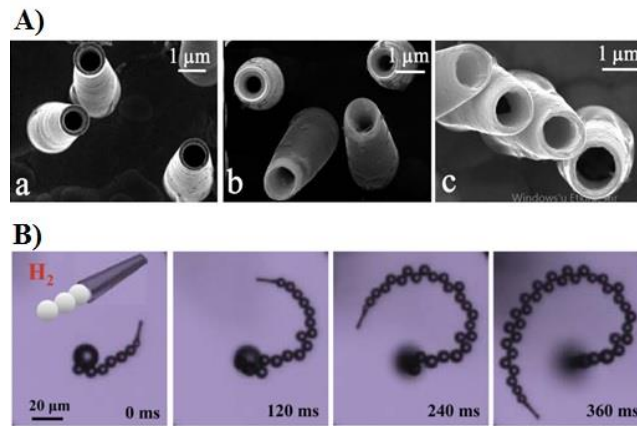
Elektrokimyasal biriktirme veya kısaca elektrobiriktirme, farklı metallerden polimerlere kadar birçok farklı malzemelerle rastgele üç boyutlu geometrilerin sentezini mümkün kılarak bu tekniğin nanoteknolojide yaygın bir şekilde uygulanmasını sağlamaktadır. Membran şablon destekli elektrodepozisyon, polimerler, metaller, yarı iletkenler ve karbonlar gibi farklı malzemelerden oluşan istenen tüpleri ve telleri sentezlemek için bir membranın gözeneklerini kullanır. Gözeneklerin her biri, istenen partikülün sentezlendiği bir reaktör gibidir [62]. Membran içindeki tek dağılımlı çaplar ve büyük gözenek yoğunlukları nedeniyle, benzer nano yapılar toplu olarak üretilebilir. Şablon destekli elektrobiriktirme, nanotel motorlarının üretimi için en verimli ve kullanılan bir yöntemdir. Nanotel dizilerini nispeten hızlı ve kolay bir şekilde büyütme için ev yapımı veya ticari anodik alüminyum oksit (AAO) membranlar sert şablonlar olarak kullanılmaktadır [63]. Membran şablon destekli biriktirme yönteminde üçlü elektrot sistemi kullanılmaktadır. İlk olarak, çalışma elektrodu olarak kullanılmak üzere fiziksel buhar biriktirme kullanılarak membranın bir tarafı gümüş veya altın tabakası ile kaplanır. Membran daha sonra, elektrobiriktirme için iletken bir temas olarak kullanılmak üzere metal tabakaya karşı düz alüminyum folyo yerleştirilmiş bir teflon kaplama hücre sine monte edilir. Elektrokimyasal biriktirme sırasında, karşı elektrot olarak Pt tel kullanılır ve referans elektrot olarak bir Ag/AgCl elektrot kullanılır. Elektrokimyasal biriktirme sırasında sentezlenecek olana nanotelin yapısı; geçen yük ayarlanarak kontrol edilir ve böylece nanotelin uzunluğunu istenilen boyutlarda elde edilir. Wang ve grubu tarafından çok katmanlı hem manyetik hem katalitik olarak hareket edebilen hibrit güdümlü Ni-Ag- Au-Pt nanoteli elektrokimyasal olarak sentezlenmiştir (*Şekil 6A*) [64]. Mallouk ve grubu tarafından 300±30 nm çapında 4,3 ±0,2 µm uzunluğunda manyetik olarak kontrol edilebilen nanotel sentezlenmiştir (*Şekil 6B*) [65]. Wang ve çalışma grubu tarafından sentezlenen ultrason güdümlü Au nanotellerin SEM görüntüsü *Şekil 6C*'de verilmiştir [53].



Şekil 6. Membran şablon destekli elektrobiriktirme yöntemi ile sentezlenen A) Ni-Ag- Au-Pt nanoteli [64] B) Ru-Au-Ni nanoteli C) Au nanoteli [53]

Membran şablon destekli elektrobiriktirme yöntemi ile nano/mikrotüp sentezi için simetrik bir çift koni gözenek yapısına sahip siklopore polikarbonat (PC) membran, asimetrik mikrotüplerin elektrodpozisyonu için gerekli şablonu sunar. Elektrokaplama hücrelerini bir araya getirme prosedürü, nanotelleri hazırlamak için gerekli olan elektrobiriktirme prosedürü ile aynıdır. İlk olarak dış katman ve daha sonra iç katmanlar (genellikle katalitik Pt tabakası) biriktirilir. Fiziksel buhar biriktirme yöntemi ile iletken kaplanmış tabaka temizlenir ve diklorometan gibi çözücülerde membran çözülerek mikrotüplerin membrandan ayrılması sağlanır. Elde edilen mikrotüpler, membran şablonunun gözenek boyutuna bağlı olarak birkaç mikrometre uzunlukta ve çaplarda olup, konik şekildedir. Bu yöntemle üretilen mikrotüp motorları yakıt ve yüzey aktif madde derişimine bağlı olarak ultra hızlı hareket edebilir.

Mikrotüp sentez materyaline dayalı optimizasyon çalışmaları için polimer bazlı mikrotüp motorlarının bileşimi ve elektropolimerleşme koşulları incelenmiştir [67]. Polipirol (PPy), poli- (3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) ve polianilin (PANI) bazlı mikrotüplerin bir karşılaştırması Şekil 7A'da, PANI-Pt mikromotorunun hidrojen peroksit varlığında hareketinin mikroskop görüntüsü Şekil 7B'de verilmiştir.



Şekil 7. Membran şablon destekli elektrobiriktirme yöntemi ile sentezlenen polimer bazlı mikromotorlar A) Polimer/Pt çift katmanlı mikrotüp motorunun SEM görüntüleri: a) PANI/Pt; b) PPy/Pt; c) PEDOT/Pt B) PANI/Pt mikromotorunun %5 H₂O₂ varlığında hareketi [67]

Janus mikromotor sentezi

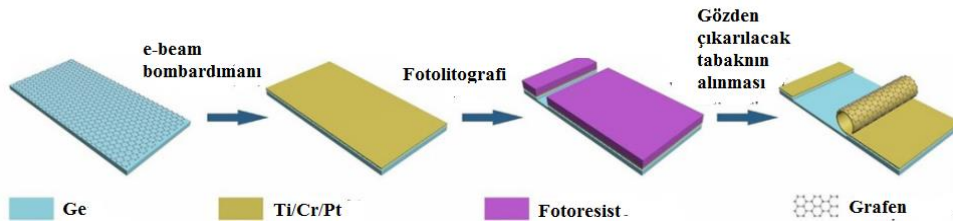
Simetrik bir yüzü sağa bir yüzü sola bakan Janus iki yüzlü Roma tanrısıdır. Buradan yola çıkılarak sentezlenen Janus mikromotorlarını sentezlemek için kullanılan yöntemlerden birisi fiziksel buhar biriktirme yöntemidir. Janus motorlarının tasarımı ve imalatının anahtarı, katalizörlerin veya reaktantların asimetric dağılımıdır, bu da yönlü hareket oluşturmak için motora uygulanan yönlendirilmiş kuvvetle sonuçlanır [9]. Janus partiküllerinin hazırlanmasındaki avantaj, partikülün her iki tarafının farklı özelliklerle ve yüksek verimle seçici olarak sentezine izin vermesidir [68]. Çizelge 2’de Janus mikromotorlarının sentez materyali tahrik mekanizması ve uygulama alanları verilmiştir.

Çizelge 2. Janus mikromotorlarının sentez materyali, tahrik mekanizması ve uygulama alanları

Materyal	Tahrik Mekanizması	Uygulama	Kaynak
TiO ₂ -Au	Işık	Boya Bozulması	[69]
Poli (laktik-ko-glikolik asit) / kitosan – Mg	Kabarcık	Mikrobiyal Su iyileştirme	[70]
Mg-Au, tiyol	Kabarcık	Ağır metal uzaklaştırma	[71]
Mg-ZnO (Si, Fe)	Asit-baz kabarcık	İlaç Taşıma	[72]
Aktif Karbon-Pt	Kabarcık	DNT, Paraoxon, Rhodamine 6G ve ağır metal temizleme	[73]
Ir-Au	Kendi kendine elektroforez	Buhar sensörü	[74]

Rolled-up tekniği

Rolled-up sentez tekniği, üç boyutlu mikrotüp yapıları oluşturmak için nanomembranların içindeki içsel gerginlik gradyanlarını kullanır [57]. Birden çok ince metalik katmanın elektron ışını bombardımanı veya manyetik saçtırma tekniği ile kaplanması gözden çıkarılacak tabakanın fotorezist malzeme seçilerek üzerine ve ardından çok katmanlı yapının kaplanmasını ve gerilim destekli yuvarlanmasını içerir [75]. Zhang ve arkadaşları tarafından 2019 yılında, rolled-up tekniği kullanılarak Şekil 8’de gösterildiği gibi katalitik tübüler grafen mikromotorları üretilmiştir. Tek tabakalı grafen ilk olarak Ge alt tabakasında H₂ ve CH₄ ile kimyasal buhar biriktirme (KBB) ile biriktirilmiştir. Daha sonra Ti ve Cr tabakaları, farklı biriktirme hızları ve kalınlıkları ile e-ışın buharlaşması ile sırayla grafen üzerine biriktirilmiştir. E-ışın buharlaştırma aynı zamanda tübüler mikromotorun iç katalitik katmanı olmak üzere yaklaşık 2 nm’lik ince bir Pt katmanı biriktirmek için de kullanılmıştır. Böylece grafen/Ti/Cr/Pt dört katmanlı nanomembran üretilmesi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra grafen/Ti/Cr/Pt nanomembran üzerinde desenler oluşturmak için standart bir fotolitografi prosedürü ve ardından iyon demeti aşındırma uygulanmıştır. Daha sonra, kalan fotorezist asetonla çıkarılmış ve Ge substrat kısmen H₂O₂ çözeltisiyle aşındırılmıştır, böylece grafen/Ti/Cr/Pt nanomembran serbest bırakılmış ve yerleşik suşun kontrolü altında yuvarlanmıştır.



Şekil 8. Rulo grafen / Ti / Cr / Pt boru şeklindeki mikromotorun üretim sürecinin şematik gösterimi [75]

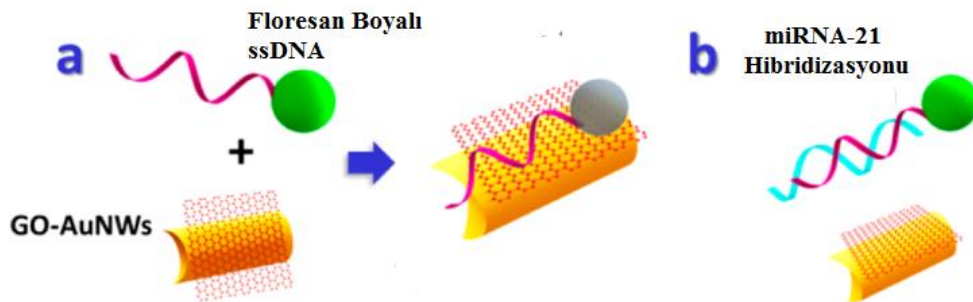
3. NANO/MİKROMOTORLARIN BİYOMEDİKAL UYGULAMALARI

Doğal sistemleri taklit edecek şekilde tasarlanan nano/mikromakineler, ultra küçük boyutları ve itme güçleri ile eşi benzeri görülmemiş bir doğruluk ve verimlilikle geniş bir biyomedikal uygulama yelpazesi göstermektedirler. Dahası, atomik, moleküler ve hücresele seviyede hedefler için yüksek seviyeli işlevselliğe ulaşmak oldukça yeni bir teknoloji olması ile beraber, basit ve etkili bir şekilde hedefe yönelik teşhis ve hastalık tedavisini mümkün kılmaktadır [76]. Nano/mikromotorlar, ilaç taşıma ve salım, hücre stimülasyonu ve izolasyonu, biyo-görüntüleme, biyoalgılama ve cerrahi gibi biyomedikal amaçlar için yaygın olarak kullanılmaktadır [72].

3.1. Nano/mikromotorların Hedefe Yönelik Teşhis ve Tedavi Uygulaması

Nano/mikromotorlar, çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere ciddi hastalıkların erken teşhisi için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu teşhis stratejisi, hastalığın hücresele ve hatta moleküler seviyelerde spesifik semptomlar ortaya çıkmadan önce tanımlanmasına izin verdiği için umut verici bir yaklaşımdır. ‘Nanotıp’ adı verilen yeni bir tıp dalı ile in vitro tanıya kıyasla verimliliği artırabileceği düşünülmektedir [44, 54]. Bu sonuç, biyolojik insan sıvılarını veya doku örneklerini toplamak ve hücresele düzeyde çoklu analizler yapmak gibi bazı önemli adımları atlamak için nano/mikromotorlar önemli avantajlar sağlamaktadır. Reseptörlerle işlevselleştirilmiş nano/mikromotorlar, işlenmemiş vücut sıvılarında proteinler, nükleik asitler ve kanser hücreleri gibi biyolojik hedefleri tespit etmek ve izole etmek için yeni yollar açan güçlü bağlanma ve taşıma yetenekleri sunmaktadır. Nanomotorlar, biyolojik varlıkları bir numune karışımından algılama ve ayırma kapasitesine sahiptir [27]. Nano/mikromotorların bu özelliğine dayanarak antijen-antikor, donör-reseptör, tamamlayıcı oligonükleotidler, spesifik molekülleri veya hücreleri yakalayan nanomotorlar literatürde özellikle kanser teşhis ve tedavisinde kullanılmak üzere önerilmiştir.

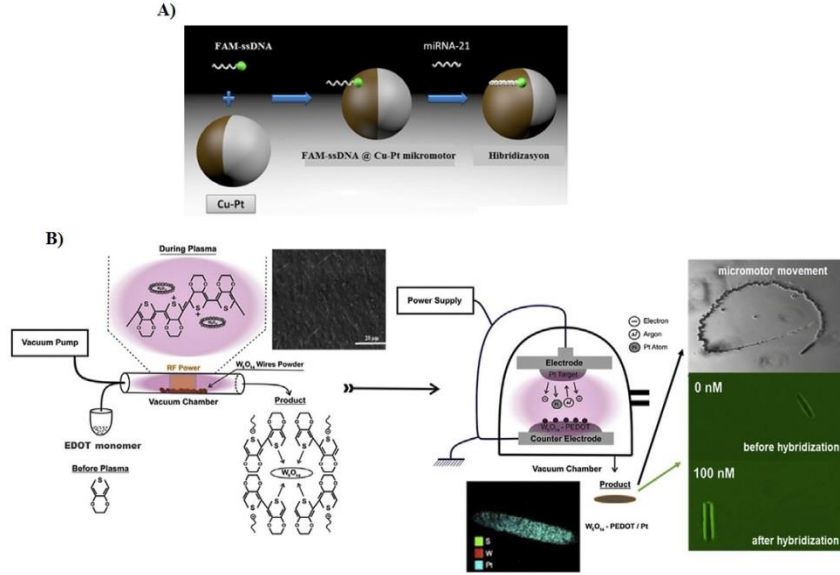
Meme kanseri hücrelerinin % 80’inde aşırı eksprese edildiği bilinen hızlı ve hassas hücre içi miRNA-21 tespiti için nanomotorların uygulanabilirliği çalışılmıştır [53]. Motor tabanlı miRNA algılama stratejisi için, altın nanotellerine immobilize edilen floresan boyalı (FAM) tek sarmallı (ss) DNA probu kullanılarak hedef dizilim ile hibridizasyonuna bağlı olarak floresan söndürme kabiliyeti araştırılmıştır (Şekil 9).



Şekil 9. Boya-ssDNA'nın GO-işlevli Au nanomotorlar üzerinde immobilizasyonu ve boya floresansının söndürülmesi (b) hedef miRNA ile hibridizasyon üzerine motor yüzeyinden boya-ssDNA'nın salınmasına bağlı olarak floresan geri kazanımı [53]

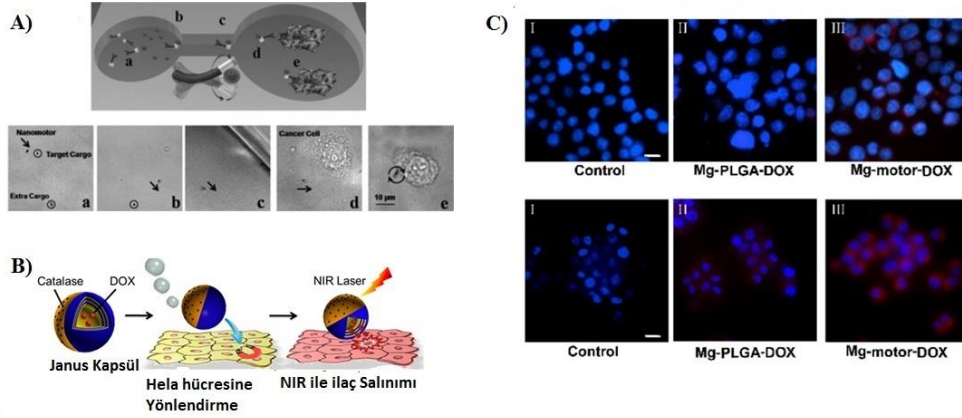
Meme kanseri teşhisine yönelik Öksüz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada meme kanserinde aşırı eksprese edilen miRNA-21'i tanıyan Cu-Pt Janus mikromotorlarına boya etiketli tek sarmallı DNA immobilizasyonu gerçekleştirilmiştir [77]. Floresans yoğunluğundaki ve mikromotorların hızındaki değişiklikler hedef dizilim ile hibridizasyon öncesi ve sonrası incelenmiş; tespit sınırı 0,56 nM olarak bulunmuştur. Şekil 10A'da Cu-Pt mikromotorlarının miRNA-21 dedeksiyonuna dayalı gösterim verilmiştir. Nano/mikromotorların erken kanser teşhisinde kullanımına yönelik yapılan başka bir çalışmada RF döner plazma sistemi yöntemi ile polimer modifiye edilmiş W₅O₁₄ nanotellerine katalitik özellik kazandırmak için manyetik saçtırma yöntemi ile Pt kaplanmıştır [78]. ssDNA immobilize edilmiş mikromotorlara hedef oligonükleotidin hibridizasyonuna dayalı floresan şiddetleri ve hızları karşılaştırılmıştır. Şekil 10B'de

mikromotorların hazırlanma protokolü ve floresan boyalı hedef oligonükleotid immobilize edilmiş motorların optik mikroskop görüntüleri verilmiştir. Bu mikromotorlar için floresans şiddetlerine bağlı olarak 0,1 nM ile 100 nM arasında miRNA-21 konsantrasyonu çizilen kalibrasyon eğrisinden en düşük tespit limiti W_5O_{14} /PEDOT-Pt mikromotorları için 0,028 nM olarak bulunmuştur.



Şekil 10. A) Cu-Pt mikromotorlarının miRNA-21 dedeksiyonuna dayalı protokol [77] B) W_5O_{14} -Pt ve W_5O_{14} /PEDOT-Pt mikromotorlarının miRNA-21 hibridizasyonuna dayalı deneysel protokol [78]

Nano" konseptinin bir parçası olan mikro/nanomotorlar, ilaç salımındaki birçok geleneksel zorluğun üstesinden gelmek söz konusu olduğunda birçok avantaj sunmaktadır. En çok vurgulanan, aktif farmasötik bileşenlerin çözünürlüğünü artıran nano ölçekte geniş özgül yüzey alanının varlığı, ilaç moleküllerinin yüksek biyoyararlanımı ve daha az toksisite profili sağlamasıdır [79]. Motorların hedefe yönelik salım yapması için tipik kemoterapötik ilaç olarak doksorubisin (DOX), tümör tedavilerinin incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç taşıma uygulaması için mikro / nanomotorların kullanımına ilişkin ilk çalışmalardan biri Kagan ve çalışma arkadaşları tarafından çalışılmıştır [80]. Bu öncü çalışmada, ilaç yüklü PLGA partiküllerini ve lipozomları alabilen katalitik nanomotorlar araştırılmış ve bu araştırmanın ardından, rahim ağzı kanseri (HeLa) hücrelerine doksorubisin taşınması için yakıtsız (manyetik olarak yönlendirilen) nanomotorlar üzerinde çalışmaya devam etmişlerdir. Çalışmaların sonuçları, mikro / nanomotorların ilaç yüklerinin farklı tahrik mekanizmaları yoluyla hedeflenen bölgelere hızlı bir şekilde ulaştırılmasında yeni bir fırsat penceresi sağlayabileceğini göstermiştir [81]. Şekil 11A'da manyetik nanomotorun kanser hücresine yönlendirilmesi gösterilmiştir. Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Janus kapsül mikromotorları sentezlenmiş ve anti kanser ilacı olan doksorubisin (DOX) micromotorun içerisine kapsülenerak yüklenmiştir [82]. Yüklenen ilacın salımı Hela hücresine yakın kızıl ötesi spektrokopisi (NIR) ile sağlanmıştır. Şekil 11B'de Janus mikromotorun ilaç salımının şematik gösterimi verilmiştir. Tu ve çalışma arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada biyobozunur mikromotor sentezi Mg parçacıkları kullanılarak ilaç yükleme ve salım uygulaması için sentezlenmiştir [83]. Çalışmanın devamında in vitro çalışmalar için DOX yüklü motorların kolon kanseri hücre hattı (HT29) ve meme kanseri hücre hattında (4T1) çalışmalar yapılmıştır. Floresan mikroskopu altında yapılan çalışmalarda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, hücrenin floresan şiddetinin motordan salınan DOX ile arttığı gözlenmiştir (Şekil 11C).



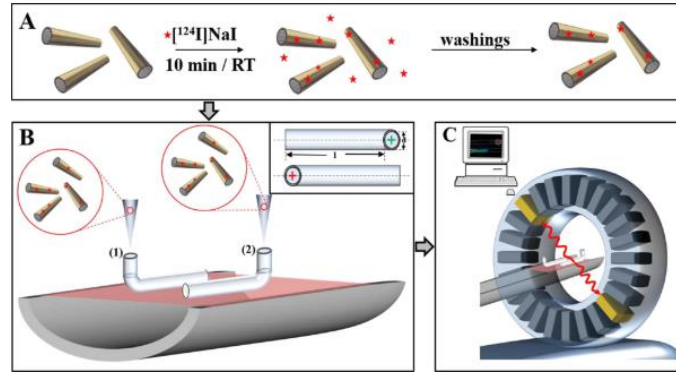
Şekil 11. A) Hücre kültür ortamında manyetik esnek Ni-Ag nanomotoru kullanarak HeLa hücrelerine ilaç uygulanması. a) Yükleme rezervuarındaki ilaç yüklü manyetik polimerik parçacığa yaklaşır (b) yakalar; c) Hedef hücreye taşır d) Hedef hücrenin üzerine yapışır ve ilacı bırakır [81] B) Janus kapsül motorlarının NIR tetiklemeli ilaç salımı [82] C) DOX endositozu ve kanser hücrelerinin terapötik etkinlikleri. Üste sıra HT29 kolon kanseri hücre hattı, alt sıra 4T1mem kanseri hücre hattına DOX alımı (I: Kontrol grupları; II: Mg-PLGA-DOX ile inkübe edilmiş; III: Mg-motor-DOX ile inkübe edilmiş) [83]

3.2. Nanocerrahi

Büyük robotik meslektaşlarının aksine, minik robotlar potansiyel olarak insan vücudunda dolaşabilir, ulaşılması zor birçok doku konumunda çalışabilir ve bu nedenle birçok özel sağlık sorununu hedef alabilir. Mikro / nanomotorlardaki son gelişmeler, bu sınırlamaları ele alma ve bu küçük cihazları hassas cerrahi için kullanma konusunda ön plana çıkmıştır [27]. Bu amaçlar doğrultusunda otonom ve uzaktan yönlendirilen, çapları 280 ila 600 nm arasında olan, kendinden tahrikli rolled up teknoloji ile üretilen katalitik InGaAs /GaAs/(Cr)/Pt mikrojetler tasarlanmıştır [84]. Kimyasal enerjinin dönüşümlü tirbuşon benzeri bir harekete etkili aktarımı, bu tüplerin biyolojik numunelere delik açmalarına ve gömülmelerine izin vermiştir. Hidrojen peroksit canlı hücre uygulamaları için uyumsuz olabilese de, aynı ekip, bir rotasyonel manyetik alan tarafından uzaktan kontrol edilebilen yakıtsız manyetik mikro deliciler de tanımlamıştır [85]. Bu çalışmalar, mikro / nanomotorların hücreSEL ve hatta hücre altı düzeyinde hassas cerrahi gerçekleştirmek için büyük potansiyelini göstermiştir.

3.3. Görüntüleme

Au/PEDOT/Pt katalitik mikromotorların PET-CT kullanılarak silindirik fantomlarda izlenebileceğini gösteren bir çalışma gerçekleştirilmiştir [86]. Altın katman, pozitron yayan izotop ^{124}I (yarı ömür: 4,2 gün) kullanılarak radyo etiketlemeyi sağlamıştır. PET-CT'nin mikromotorların (hem kendinden tahrikli hem de atıl) konumunu makroskopik bir seviyede izlemeye uygunluğunu incelemek için iki özdeş doğrusal fantom hazırlandı. PET-CT'nin, fantomlar içindeki uzaysal dağılımlarının zamansal evrimi hakkında niceliksel bilgi sağlayarak, mikromotorların yerini doğru bir şekilde izleyebildiğini gözlemledik. PET-CT sonuçları, optik mikroskopi kullanılarak elde edilen izleme gözlemleriyle uyum sağlamıştır. Şekil 12'de kullanılan mikromotor ve PET-CT görüntüleme tekniğinin şematik gösterimi verilmiştir.



Şekil 12. Bilgisayarlı tomografi ile kombinasyon halinde pozitron emisyon tomografisini (PET-CT) hazırlık aşamaları ve görüntüleme çalışmasının şematik gösterimleri: A) Au-mikromotorların etiketlenmesi. B) İki fantom (1) SDS (% 1,0 w/v) ve (2) SDS (% 1,0 w/v) / H₂O₂ (1,5% v/v) (C) PET-CT sistemi [86]

4. TARTIŞMA

Nano/mikromotorların biyomedikal alanlardaki uygulamaları önemli ilerleme kaydetmiş olmakla birlikte, geliştirilmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte, nano/mikromotorların klinik uygulamalarının olabilmesi için öncelikle çeşitli zorluklar ele alınmalıdır. Özellikle nano/mikromotorların biyomedikal alanlarda uygulanabilmesi için temel anahtar faktörlerden biri seçilen malzemelerdir. Mevcut nano/mikromotorların büyük bir kısmı, biyolojik olarak parçalanmamaları nedeniyle *in vivo* biyomedikal uygulamalar için özellikle uygun değildir. Bu sorunu çözmek için, mevcut fabrikasyon malzemelerinin optimizasyonu ve iyileştirilmesine büyük önem verilmesi gerekmektedir. Ek olarak, nano/mikromotorların yapımı için supramoleküler malzemeler, katmanlı nanomalzemeler ve tersine çevrilebilir bağlı hidrojeller veya fiziksel olarak duyarlı bileşenlerin kullanılması, bunların biyolojik olarak parçalanabilirliğini artırmak için etkili bir yöntemdir. İkinci olarak, biyoyumlu *in vivo* uygulamalar için uygun enerji kaynağı ve üretim mekanizmasının belirlenmesi başka bir zorluktur. Yakıtlı çalışan nano/mikromotorların düşük hareket verimliliği ve kısa ömür gibi dezavantajlara sahip olmasıdır. Manyetik, ışık, ultrason tabanlı tahrik mekanizmaları yakıt kullanımını önleyebilir ve uzun bir kullanım ömrü sağlayabilir. Bununla birlikte, normal dokulara / hücrelere zarar vermektan kaçınmak için dış alanların yoğunluğu biyoyumlu aralık içinde kontrol edilmelidir. Dahası, simüle edilmiş biyolojik sulu ortamlarda etkili tahrik gerçekleştirilmesine rağmen, mikro/nanomotorların gerçek fizyolojik ortamlarda otonom hareketi gerçekleştirilmesi için hala uzun bir yol vardır. Hedef dizilimi seçici olarak tanıyan ve kırımızı kan hücrelerine entegre etme kabiliyetine sahip DNA tabanlı nano/mikromotorların kullanılması, yakıtsız çalışan veya su, enzim gibi biyoyumlu yakıt varlığında hareket eden nano/mikromotorların hazırlanması gelecekteki birçok biyomedikal uygulama için önemlidir. Biyomedikal ve klinik uygulamalarda hedefe yönelik ilaç verme sistemlerinin uygulanmasındaki zorluklar, belirli bir hastalıkta en uygun hedefi, bu hastalığı tedavi etmek için en etkili ilacı ve aynı zamanda spesifik transfer için en uygun taşıyıcının bulunması için hala *in vivo* çalışmalar eksiktir. Nano/mikromotor sistemlerinin çeşitli metal ve polimer malzemelerle modifiye edilmesi, hedefe farklı kaynaklarla yönlendirilebilmesi, ilaç yükleme ve salımında yüksek verimliliğe sahip olması, karmaşık bir ortamda hedefi seçmesi amacı ile yapılan çalışmalar oldukça önemlidir. Bütün bu yapılan çalışmalar nano/mikromotor sistemlerinin gelecekte özellikle biyomedikal alanda mevcut sorunların çözümüne alternatif olacaktır.

TEŞEKKÜR

Finansal katkılarından dolayı TÜBİTAK TEYDEB 1150098, Süleyman Demirel Üniversitesi FDK-2019-6769, FDK-2019-6775 numaralı projelere teşekkür ederiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Venugopalan, P.L., Esteban-Fernández De Ávila, B., Pal, M., Ghosh, A., and Wang, J. (2020). Fantastic voyage of nanomotors into the cell. *ACS Nano*, 14, 9423–9439.
- [2] Reinišová, L., Hermanová, S., and Pumera, M. (2019). Micro/nanomachines: What is needed for them to become a real force in cancer therapy? *Nanoscale*, 11, 6519–6532.
- [3] Abdelmohsen, L.K.E.A., Peng, F., Tu, Y., and Wilson, D.A. (2014). Micro- and nano-motors for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 2, 2395–2408.
- [4] García-López, V., Chen, F., Nilewski, L.G., Duret, G., Aliyan, A., Kolomeisky, A.B. et al. (2017). Molecular machines open cell membranes. *Nature*, 548, 567–572.
- [5] Ariga, K., Li, J., Fei, J., Ji, Q., and Hill, J.P. (2016). Nanoarchitectonics for dynamic functional materials from atomic-/molecular-level manipulation to macroscopic action. *Advanced Materials*, 28, 1251–1286.
- [6] Wilson, M.R., Solà, J., Carlone, A., Goldup, S.M., Lebrasseur, N., and Leigh, D.A. (2016). An autonomous chemically fuelled small-molecule motor. *Nature*, Nature Publishing Group. 534, 235–240.
- [7] Yang, J., Zhang, C., Wang, X.D., Wang, W.X., Xi, N., and Liu, L.Q. (2019). Development of micro- and nanorobotics: A review. *Science China Technological Sciences*, 62, 1–20.
- [8] Gao, C., Wang, Y., Ye, Z., Lin, Z., Ma, X., and He, Q. (2020). Biomedical micro-/nanomotors: From overcoming biological barriers to *in vivo* imaging. *Advanced Materials*, 2000512, 1–19.
- [9] Paxton, W.F., Kistler, K.C., Olmeda, C.C., Sen, A., St. Angelo, S.K., Cao, Y. et al. (2004). Catalytic nanomotors: Autonomous movement of striped nanorods. *Journal of the American Chemical Society*, 126, 13424–13431.
- [10] Wu, Y., Wu, Z., Lin, X., He, Q., and Li, J. (2012). Autonomous movement of controllable assembled janus capsule motors. *ACS Nano*, 6, 10910–10916.
- [11] Peng, F., Tu, Y., Van Hest, J.C.M., and Wilson, D.A. (2015). Self-guided supramolecular cargo-loaded nanomotors with chemotactic behavior towards cells. *Angewandte Chemie - International Edition*, 54, 11662–11665.
- [12] Beladi-Mousavi, S.M., Khezri, B., Matějková, S., Sofer, Z., and Pumera, M. (2019). Supercapacitors in motion: Autonomous microswimmers for natural-resource recovery. *Angewandte Chemie - International Edition*, 58, 13340–13344.
- [13] Wu, Z., Wu, Y., He, W., Lin, X., Sun, J., and He, Q. (2013). Self-propelled polymer-based multilayer nanorockets for transportation and drug release. *Angewandte Chemie - International Edition*, 52, 7000–7003.
- [14] Ma, X., Hortelao, A.C., Miguel-López, A., and Sánchez, S. (2016). Bubble-free propulsion of ultrasmall tubular nanojets powered by biocatalytic reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 138, 13782–137825.
- [15] Schattling, P.S., Ramos-Docampo, M.A., Salgueiriño, V., and Städler, B. (2017). Double-fueled janus swimmers with magnetotactic behavior. *ACS Nano*, 11, 3973–3983.
- [16] Ma, X., Hahn, K., and Sanchez, S. (2015). Catalytic mesoporous janus nanomotors for active cargo delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 137, 4976–4979.
- [17] Tu, Y., Peng, F., Sui, X., Men, Y., White, P.B., Van Hest, J.C.M. et al. (2017). Self-propelled supramolecular nanomotors with temperature-responsive speed regulation. *Nature Chemistry*, 9, 480–486.
- [18] Katuri, J., Uspal, W.E., Simmchen, J., Miguel-López, A., and Sánchez, S. (2018). Cross-stream migration of active particles. *Science Advances*, 4, 1–12.
- [19] Liu, R. and Sen, A. (2011). Autonomous nanomotor based on copper-platinum segmented nanobattery. *Journal of the American Chemical Society*, 133, 20064–20070.
- [20] Demirok, U.K., Laocharoensuk, R., Manesh, K.M., and Wang, J. (2008). Ultrafast catalytic alloy nanomotors. *Angewandte Chemie - International Edition*, 47, 9349–9351.
- [21] Wang, W., Duan, W., Ahmed, S., Mallouk, T.E., and Sen, A. (2013). Small power: Autonomous nano- and micromotors propelled by self-generated gradients. *Nano Today*, 8, 531–554.
- [22] Ghosh, A. and Fischer, P. (2009). Controlled propulsion of artificial magnetic nanostructured propellers. *Nano Letters*, 9, 2243–2245.
- [23] Zhang, L., Abbott, J.J., Dong, L., Kratochvil, B.E., Bell, D., and Nelson, B.J. (2009). Artificial bacterial flagella: Fabrication and magnetic control. *Applied Physics Letters*, 94, 2007–2010.
- [24] Li, T., Li, J., Morozov, K.I., Wu, Z., Xu, T., Rozen, I. et al. (2017). Highly efficient freestyle magnetic nanoswimmer. *Nano Letters*, 17, 5092–5098.
- [25] Maier, A.M., Weig, C., Oswald, P., Frey, E., Fischer, P., and Liedl, T. (2016). Magnetic Propulsion of microswimmers with DNA-Based flagellar bundles. *Nano Letters*, 16, 906–910.
- [26] Xin, C., Yang, L., Li, J., Hu, Y., Qian, D., Fan, S. et al. (2019). Conical hollow microhelices with superior swimming capabilities for targeted cargo delivery. *Advanced Materials*, 31, 1–10.

- [27] Li, J., Ávila, B.E. De, Gao, W., Zhang, L., and Wang, J. (2017). Micro / nanorobots for biomedicine : Delivery , surgery, sensing, and detoxification. *Science Robotics*, 4(2), 1–10.
- [28] Zhang, Y., Zhang, L., Yang, L., Vong, C.I., Chan, K.F., Wu, W.K.K. et al. (2019). Real-time tracking of fluorescent magnetic spore-based microrobots for remote detection of *C. diff* toxins. *Science Advances*, 5, 1–12.
- [29] Pal, M., Somalwar, N., Singh, A., Bhat, R., Eswarappa, S.M., Saini, D.K. et al. (2018). Maneuverability of magnetic nanomotors inside living cells. *Advanced Materials*, 30, 1–7.
- [30] Villa, K., Krejčová, L., Novotný, F., Heger, Z., Sofer, Z., and Pumera, M. (2018). Cooperative multifunctional self-propelled paramagnetic microrobots with chemical handles for cell manipulation and drug delivery. *Advanced Functional Materials*, 28, 1–8.
- [31] Guo, J., Gallegos, J.J., Tom, A.R., and Fan, D. (2018). Electric-field-guided precision manipulation of catalytic nanomotors for cargo delivery and powering nanoelectromechanical devices. *ACS Nano*, 12, 1179–1187.
- [32] Wang, D., Lin, Z., Zhou, C., Gao, C., and He, Q. (2019). Liquid metal gallium micromachines speed up in confining channels. *Advanced Intelligent Systems*, 1, 1900064.
- [33] Liang, Z. and Fan, D. (2018). Visible light-gated reconfigurable rotary actuation of electric nanomotors. *Science Advances*, 4, 1–11.
- [34] Wang, W., Castro, L.A., Hoyos, M., and Mallouk, T.E. (2012). Autonomous motion of metallic microrods propelled by ultrasound. *ACS Nano*, 6, 6122–6132.
- [35] Feng, J., Yuan, J., and Cho, S.K. (2016). 2-D steering and propelling of acoustic bubble-powered microswimmers. *Lab on a Chip*, 16, 2317–2325.
- [36] Xu, T., Soto, F., Gao, W., Dong, R., Garcia-Gradilla, V., Magaña, E. et al. (2015). Reversible swarming and separation of self-propelled chemically powered nanomotors under acoustic fields. *Journal of the American Chemical Society*, 137, 2163–2166.
- [37] Ahmed, D., Baasch, T., Jang, B., Pane, S., Dual, J., and Nelson, B.J. (2016). Artificial swimmers propelled by acoustically activated flagella. *Nano Letters*, 16, 4968–4974.
- [38] Wang, D., Gao, C., Wang, W., Sun, M., Guo, B., Xie, H. et al. (2018). Shape-transformable, fusible rodlike swimming liquid metal nanomachine. *ACS Nano*, 12(10), 10212–10220.
- [39] Xu, L., Mou, F., Gong, H., Luo, M., and Guan, J. (2017). Light-driven micro/nanomotors: From fundamentals to applications. *Chemical Society Reviews*, 46, 6905–6926.
- [40] Dai, B., Wang, J., Xiong, Z., Zhan, X., Dai, W., Li, C.C. et al. (2016). Programmable artificial phototactic microswimmer. *Nature Nanotechnology*, 11, 1087–1092.
- [41] Dong, R., Zhang, Q., Gao, W., Pei, A., and Ren, B. (2016). Highly efficient light-driven TiO₂-Au janus micromotors. *ACS Nano*, 10, 839–844.
- [42] Karshalev, E., Esteban-Fernández De Ávila, B., and Wang, J. (2018). Micromotors for “chemistry-on-the-Fly.” *Journal of the American Chemical Society*, 140, 3810–3820.
- [43] Baeza, A. and Vallet-Regí, M. (2018). Nanomotors for nucleic acid, proteins, pollutants and cells detection. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6):1579.
- [44] Dutta, D. and Sailapu, S.K. (2020). Biomedical Applications of Nanobots [Internet]. *Intell. Nanomater. Drug Deliv. Appl.* Elsevier.
- [45] Sanchez, S., Soler, L., and Katuri, J. (2015). Chemically powered micro- and nanomotors. *Angewandte Chemie - International Edition*, 54, 1414–1444.
- [46] Ismagilov, R.F., Schwartz, A., Bowden, N., and Whitesides, G.M. (2002). Autonomous movement and self-assembly. *Angewandte Chemie - International Edition*, 41, 652–654.
- [47] Karaca, G.Y., Cogal, G.C., Eren, E., Oksuz, L., and Oksuz, A.U. (2020). RF plasma polymer modification of graphene oxide for micromotors with improved performance. *Emergent Materials*, 3, 613–624.
- [48] Gao, W., Pei, A., and Wang, J. (2012). Water-driven micromotors. *ACS Nano*, 6(9), 8432–8438.
- [49] Gao, W., Uygun, A., and Wang, J. (2012). Hydrogen-bubble-propelled zinc-based microrockets in strongly acidic media. *Journal of the American Chemical Society*, 134, 897–900.
- [50] Gao, W., Feng, X., Pei, A., Gu, Y., Li, J., and Wang, J. (2013). Seawater-driven magnesium based Janus micromotors for environmental remediation. *Nanoscale*, 5, 4696–4700.
- [51] Baraban, L., Streubel, R., Makarov, D., Han, L., Karnaushenko, D., Schmidt, O.G. et al. (2013). Fuel-free locomotion of janus motors: Magnetically induced thermophoresis. *ACS Nano*, 7, 1360–1367.
- [52] Wang, S., Liu, K., Wang, F., Peng, F., and Tu, Y. (2019). The application of micro- and nanomotors in classified drug delivery. *Chemistry - An Asian Journal*, 14(14), 2336-2347.
- [53] Esteban-Fernández De Ávila, B., Martín, A., Soto, F., Lopez-Ramirez, M.A., Campuzano, S., Vásquez-Machado, G.M. et al. (2015). Single cell real-time mirnas sensing based on nanomotors. *ACS Nano*, 9, 6756–6764.
- [54] Liu, L., Gao, J., Wilson, D.A., Tu, Y., and Peng, F. (2019). Fuel-free micro-/nanomotors as intelligent therapeutic agents. *Chemistry - An Asian Journal*, 14 (14), 2325–2335.
- [55] Wang, Y., Zhou, C., Wang, W., Xu, D., Zeng, F., Zhan, C. et al. (2018). Photocatalytically powered matchlike nanomotor for light-guided active SERS sensing angewandte. *Angewandte Chemie*, 611731, 13110–13113.
- [56] Cogal, G.C., Das, P.K., Li, S., Oksuz, A.U., and Bhethanabotla, V.R. (2020). Unraveling the autonomous motion

of polymer-based catalytic micromotors under chemical to acoustic hybrid power. *Advanced NanoBiomed Research*, 2000009, 1–7.

[57] Mei, Y., Solovev, A.A., Sanchez, S., and Schmidt, O.G. (2011). Rolled-up nanotech on polymers: From basic perception to self-propelled catalytic microengines. *Chemical Society Reviews*, 40, 2109–2119.

[58] Dong, Y., Yi, C., Yang, S., Wang, J., Chen, P., Liu, X. et al. (2019). A substrate-free graphene oxide-based micromotor for rapid adsorption of antibiotics. *Nanoscale*, 11, 4562–70.

[59] Li, J., Li, T., Xu, T., Kiristi, M., Liu, W., Wu, Z. et al. (2015). Magneto-acoustic hybrid nanomotor. *Nano Letters*, 15, 4814–4821.

[60] Gao, W., Sattayasamitsathit, S., Manesh, K.M., Weihs, D., and Wang, J. (2010). Magnetically powered flexible metal nanowire motors. *Journal of the American Chemical Society*, 132, 14403–14405.

[61] Yuan, K., Bujalance-Fernández, J., Jurado-Sánchez, B., and Escarpa, A. (2020). Light-driven nanomotors and micromotors: envisioning new analytical possibilities for bio-sensing. *Microchimica Acta*, 187.

[62] Martín, A., Jurado-Sánchez, B., Escarpa, A., and Wang, J. (2015). Template electrosynthesis of high-performance graphene microengines. *Small*, 11, 3568–3574.

[63] Puigmartí-Luis, J., Pellicer, E., Jang, B., Chatzipirpiridis, G., Sevim, S., Chen, X.-Z. et al. (2020) Magnetically and chemically propelled nanowire-based swimmers. *Magnetic Nano- and Microwires*, 777–799.

[64] Gao, W., Manesh, K.M., Hua, J., Sattayasamitsathit, S., and Wang, J. (2011). Hybrid nanomotor: A catalytically/magnetically powered adaptive nanowire swimmer. *Small*, 7, 2047–2051.

[65] Ahmed, S., Wang, W., Mair, L.O., Fraleigh, R.D., Li, S., Castro, L.A. et al. (2013). Steering acoustically propelled nanowire motors toward cells in a biologically compatible environment using magnetic fields. *Langmuir*, 29, 16113–16118.

[66] Esteban-Fernández De Ávila, B., Martín, A., Soto, F., Lopez-Ramirez, M.A., Campuzano, S., Vásquez-Machado, G.M. et al. (2015). Single cell real-time mirnas sensing based on nanomotors. *ACS Nano*, 9, 6756–6764.

[67] Gao, W., Sattayasamitsathit, S., Uygun, A., Pei, A., Ponedal, A., and Wang, J. (2012). Polymer-based tubular microbots: Role of composition and preparation. *Nanoscale*, 4, 2447–2453.

[68] Yuan, K., De La Asunción-Nadal, V., Jurado-Sánchez, B., and Escarpa, A. (2020). 2D Nanomaterials wrapped janus micromotors with built-in multiengines for bubble, magnetic, and light driven propulsion. *Chemistry of Materials*, 32, 1983–1992.

[69] Wu, Y., Dong, R., Zhang, Q., and Ren, B. (2017). Dye-enhanced self-electrophoretic propulsion of light-driven TiO₂-Au janus micromotors. *Nano-Micro Letters*, 9, 30.

[70] Delezuk, J.A.M., Ramírez-Herrera, D.E., Esteban-Fernández de Ávila, B., and Wang, J. (2017) Chitosan-based water-propelled micromotors with strong antibacterial activity. *Nanoscale*, 9, 2195–2200.

[71] Uygun, D.A., Jurado-Sánchez, B., Uygun, M., and Wang, J. (2016). Self-propelled chelation platforms for efficient removal of toxic metals. *Environmental Science: Nano*, 3, 559–566.

[72] Chen, C., Karshalev, E., Li, J., Soto, F., Castillo, R., Campos, I. et al. (2016). Transient micromotors that disappear when no longer needed. *ACS Nano*, 10, 10389–10396.

[73] Jurado-Sánchez, B., Sattayasamitsathit, S., Gao, W., Santos, L., Fedorak, Y., Singh, V. V. et al. (2015). Self-propelled activated carbon janus micromotors for efficient water purification. *Small*, 11, 499–506.

[74] Dong, R., Li, J., Rozen, I., Ezhilan, B., Xu, T., Christianson, C. et al. (2015). Vapor-driven propulsion of catalytic micromotors. *Scientific Reports*, 5, 1–7.

[75] Zhang, B., Huang, G., Wang, L., Wang, T., Liu, L., Di, Z. et al. (2019). Rolled-up monolayer graphene tubular micromotors: Enhanced performance and antibacterial property. *Chemistry - An Asian Journal*, 14, 2479–2484.

[76] Tertis, M., Cernat, A., Mirel, S., and Cristea, C. (2020). Nanodevices for pharmaceutical and biomedical applications. *Analytical Letters*, 1–26.

[77] Öksüz, L., Yurdabak Karaca, G., Kuralay, F., Uygun, E., Koç, İ.Ü., and Uygun Öksüz, A. (2018). Preparation of self-propelled Cu-Pt micromotors and their application in miRNA monitoring. *Turkish Journal of Chemistry*, 42, 1744–1754.

[78] Ela, S.E., Remskar, M., Karaca, G.Y., Oksuz, L., Uygun, E., and Oksuz, A.U. (2019). RF plasma modified W5O14 and MoS2 hybrid nanostructures and photovoltaic properties. *Particulate Science and Technology*, 37, 612–618.

[79] Gao, W., de Ávila, B.E.F., Zhang, L., and Wang, J. (2018). Targeting and isolation of cancer cells using micro/nanomotors. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 125, 94–101.

[80] Kagan, D., Laocharoensuk, R., Zimmerman, M., Clawson, C., Balasubramanian, S., Kang, D. et al. (2010). Rapid delivery of drug carriers propelled and navigated by catalytic nanoshuttles. *Small*, 6, 2741–2747.

[81] Gao, W., Kagan, D., Pak, O.S., Clawson, C., Campuzano, S., Chuluun-Erdene, E. et al. (2012). Cargo-towing fuel-free magnetic nanoswimmers for targeted drug delivery. *Small*, 8, 460–467.

[82] Wu, Y., Lin, X., Wu, Z., Möhwald, H., and He, Q. (2014). Self-propelled polymer multilayer janus capsules for effective drug delivery and light-triggered release. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 6, 10476–10481.

[83] Liu, K., Ou, J., Wang, S., Gao, J., Liu, L., Ye, Y. et al. (2020). Magnesium-based micromotors for enhanced active and synergistic hydrogen chemotherapy. *Applied Materials Today*, 20, 100694.

- [84] Solovev, A.A., Xi, W., Gracias, D.H., Harazim, S.M., Deneke, C., Sanchez, S. et al. (2012). Self-propelled nanotools. *ACS Nano*, 6, 1751–1756.
- [85] Xi, W., Solovev, A.A., Ananth, A.N., Gracias, D.H., Sanchez, S., and Schmidt, O.G. (2013). Rolled-up magnetic microdrillers: Towards remotely controlled minimally invasive surgery. *Nanoscale*, 5, 1294–12947.
- [86] Vilela, D., Coss, U., Parmar, J., Mart, A.M., Go, V., Llop, J. et al. (2018). Medical imaging for the tracking of micromotors. *ACS Nano*, 12(2), 1220–1227.