

Laskennallisten menetelmien soveltaminen hiilinanoputkipohjaisten sähkökemiallisten dopamiiniantureiden kehittämisessä

TURUN YLIOPISTO
Tietotekniikan laitos
TkK-tutkielma
Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia
Joulukuu 2024
Matilda Laurila

TURUN YLIOPISTO

Tietotekniikan laitos

MATILDA LAURILA: Laskennallisten menetelmien soveltaminen hiilinanoputkipohjaisten sähkökemiallisten dopamiiniantureiden kehittämisessä

TkK-tutkielma, 35 s.

Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia

Joulukuu 2024

Tässä tutkielmassa tarkastellaan laskennallisten menetelmien hyödyntämistä hiilinanoputkipohjaisten sähkökemiallisten antureiden kehittämisessä dopamiinin mittaamiseen. Dopamiini on keskeinen hermovälittäjäaine, jonka tarkka ja reaaliaikainen mittaaminen voi edistää neurologisten sairauksien, kuten Parkinsonin taudin, diagnostiikkaa ja hoitoa. Hiilinanoputkiin perustuvat sähkökemialliset anturit tarjoavat lupaavan menetelmän dopamiinin havaitsemiseen niiden herkkyyden, nopeuden ja yksinkertaisuuden ansiosta. Anturitekniikan kehityksessä keskeinen ilmiö on adsorptio, jossa dopamiinimolekyylit kiinnittyvät elektrodin pintaan. Tämä kiinnittyminen tehostaa hapetusreaktiota, joka tuottaa mitattavan sähkökemiallisen signaalin. Koska kyseisissä antureissa ei käytetä biologista tunnistuselementtiä, niiden rakenne pysyy yksinkertaisena ja kestävämpänä.

Tutkielmassa keskitytään laskennallisiin menetelmiin, kuten tiheysfunktionaaliteoriaan, joiden avulla voidaan simuloida adsorptioilmiöitä atomitasolla ja optimoida elektrodimateriaalien, esimerkiksi hiilinanoputkien, rakennetta. Näiden menetelmien avulla voidaan tarkastella, kuinka elektrodimateriaalit ja niiden rakenteet vaikuttavat dopamiinin sitoutumiseen ja anturin herkkyyteen. Laskennallisten menetelmien etuna on kyky tuottaa tarkkaa tietoa molekyylien ja materiaalin pintojen välisistä vuorovaikutuksista erityisesti tilanteissa, joissa kokeelliset mittaukset ovat haastavia tai rajoittuneita. Laskennallisten menetelmien käytössä on kuitenkin haasteita, kuten mallien tarkkuuden varmistaminen, optimointi ja biologisen ympäristön realistinen mallintaminen.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella todettiin, että dopamiinin adsorptiota hiilinanoputkipohjaisilla sähkökemiallisilla antureilla on tutkittu toistaiseksi laskennallisilla menetelmillä vain vähän. Löydetyt tutkimukset osoittavat, että tiheysfunktionaaliteorian avulla on tunnistettu vakaita dopamiinin ja sen johdannaisten adsorptio-konfiguraatioita hiilinanoputkille. Tulokset ovat olleet yhteneväisiä kokeellisten tutkimusten kanssa. Vähäisen tutkimusmäärän vuoksi tutkielmassa esitellään käynnissä oleva tutkimusprojekti, jossa hyödynnetään koneoppimisalgoritmia, BOSS:ia, tiheysfunktionaaliteorian tukena dopamiinin adsorptiota koskevassa tutkimuksessa. Yhteenvetona voidaan todeta, että laskennallisten ja kokeellisten menetelmien yhdistäminen voi merkittävästi edistää luotettavampien ja tehokkaampien sähkökemiallisten antureiden kehitystä terveysteknologian alalla.

Asiasanat: Sähkökemialliset anturit, dopamiini, adsorptio, hiilinanoputket, laskennalliset menetelmät

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Sähkökemialliset anturit ja dopamiini	6
2.1	Bioanturit ja sähkökemialliset anturit	7
2.2	Dopamiini ja sen mittausmenetelmät	10
3	Adsorptio ja yksiseinäiset hiilinanoputket	14
3.1	Adsorption hyödyntäminen molekyylien havaitsemisessa	15
3.2	Yksiseinäiset hiilinanoputket elektrodimateriaalina	16
4	Laskennallinen mallintaminen adsorptiotutkimuksessa	20
4.1	Tiheysfunktionaaliteoria	21
4.2	Bayesilainen optimointi rakennehaussa	25
5	Pohdinta	29
6	Yhteenveto	33
	Lähdeluettelo	36

1 Johdanto

Terveysteknologian anturimarkkinoiden kasvu on huomattavaa ja tulevaisuuden näkymät taloudellisen potentiaalin kannalta ovat lupaavat. Kuluttajien kiinnostus omaa terveydentilaansa kohtaan, väestön ikääntyminen ja etäseurantatarpeet lisäävät antureiden kysyntää. Vuonna 2022 digitaalisen terveysteknologian markkinoiden arvo oli maailmanlaajuisesti noin 132,9 miljardia dollaria, ja sen ennustetaan kasvavan vuoteen 2029 mennessä noin 258,3 miljardiin dollariin [1]. Tämä kasvu perustuu esimerkiksi kannettavien antureiden, kuten glukoositasojen ja sydämen rytmin seurantalaitteiden sekä kännyköiden terveyssovellusten, yleistymiseen ja teknologian kehittymiseen. Myös kroonisten sairauksien yleistyminen sekä tarve vähentää terveydenhuollon kustannuksia selittävät markkinoiden kasvua [2].

Terveysteknologian antureiden edistykselliset ominaisuudet ovat mullistaneet hoitokäytäntöjä ja luoneet pohjaa uusille hoitomuodoille. Ne antavat erityisesti mahdollisuuden potilaiden terveydentilan reaaliaikaiseen ja pitkäaikaiseen seurantaan etänä. Tämä kehitys voi vähentää sairaalakäyntien tarvetta, sillä monia terveydentiloja voidaan seurata ja hallita kotiolosuhteissa. Esimerkiksi glukoosimittarit, jotka integroituna insuliinipumppuihin mahdollistavat automaattisen insuliinin annostelun, ovat merkittävä innovaatio pitkäaikaissairauksien hoidossa. Näiden teknologioiden ansiosta potilaiden elämänlaatua voidaan parantaa, kun päivittäiset hoitorutiinit helpottuvat. [2]

Dopamiini ja sen mittaaminen on kiinnostanut jo monen vuoden ajan tutkijoita sen merkittävän roolin takia ihmisen käyttäytymisessä ja toiminnassa kuin myös monissa sairauksissa. Dopamiinin on havaittu olevan osallisena niin arkisten käyttäytymismallien luonnissa kuin myös elämän negatiivisissa puolissa, kuten addiktioissa ja masennuksessa, sekä sairauksissa, kuten Parkinsonin taudissa ja skitsofreniassa. Dopamiinitasojen mittaaminen antaa arvokasta tietoa aivojen toiminnasta, ja sen seuranta voi tukea psyykkisten ja neurologisten sairauksien diagnosointia ja hoidon kehittämistä. Reaaliaikaiset mittaukset mahdollistavat dopamiinitasojen muutosten seuraamisen eri tilanteissa, mikä voi tehostaa riippuvuuksien ja käyttäytymishäiriöiden ennaltaehkäisyä ja hoitoa. [3], [4]

Dopamiinin mittaamiseen ihmiskehossa, erityisesti aivoissa, käytetään useita menetelmiä, kuten mikrodialyysia, fluoresoivia valoneurotransmittereita ja nopean skannauksen syklistä voltammetria, mitkä perustuvat dopamiinin biokemiallisten ominaisuuksien tarkkailuun [5]. Dopamiinin reaaliaikainen mittaaminen in vivo -olosuhteissa, eli kokeissa, jotka tehdään elävässä organismissa, on haastavaa monimutkaisten, aikaa vievien ja kalliiden menetelmien vuoksi. Näiden menetelmien tarkkuus on usein riittämätöntä sekä ajallisesti että spatiaalisesti. Lisäksi dopamiinin erottaminen samankaltaisista molekyyleistä, kuten noradrenaliinista tai muista katekoliamiineista, on vaikeaa. Näiden haasteiden ratkaisemiseksi on pyritty kehittämään uusia menetelmiä, kuten sähkökemiallisia antureita, jotka mahdollistavat herkän, yksinkertaisen ja kannettavan ratkaisun reaaliaikaiseen dopamiinimittaukseen [6]. Antureiden laajeneva käyttö lääketieteessä ja päivittäisessä terveydenseurannassa edellyttää niiden jatkuvaa kehittämistä ja luotettavuuden parantamista. Tämä kehitystyö tukee dopamiinimittaukseen soveltuvien antureiden tutkimusta, mahdollistaen turvallisen ja tarkan aivotoiminnan reaaliaikaisen seurannan samalla vastaten kasvavaan kysyntään aivotoiminnan ymmärtämiseksi.

Tutkielma käsittelee dopamiinin reaaliaikaista mittausta sähkökemiallisilla antureilla, joissa dopamiinin hapetusreaktioiden aiheuttamat muutokset anturin elektrodien pinnalla voidaan muuntaa signaaliksi mahdollistaen dopamiinin havaitsemiseen. On tutkittu, että anturin herkkyyttä voidaan parantaa dopamiinin adsorptiolla elektrodin pinnalle, sillä se lisää molekyylien kertymistä reaktiorajapintaan. Mitattava signaali vahvistuu, koska reagoivia molekyyliä on enemmän. Anturien selektiivisyyden ja kestävyuden parantamiseksi voidaan käyttää myös erilaisia elektrodimateriaaleja, kuten hiilinanoputkia, jotka omaavat suuren spesifisen pinta-alan, nopean vasteajan ja stabiilisuuden vaihtelevissa olosuhteissa. [7]–[9]

Tiheysfunktionaaliteoria, yksi laskennallisen mallintamisen menetelmä, on arvokas työkalu adsorptioon perustuvan anturikehityksen edistämiseksi. Se mahdollistaa atomitasoisen vuorovaikutusten analysoinnin sekä erilaisten anturimateriaalien vaikutusten arvioinnin adsorptiomekanismiin. Laskennallinen mallintaminen auttaa yleisesti simuloimaan reaktioreittejä ja energiamuodostumia, mikä nopeuttaa lupaavien materiaalien tunnistamista ja vähentää kalliiden kokeellisten tutkimusten tarvetta. Kuitenkin mallinnuksen rajoitteet, kuten vaikeudet monimutkaisten biologisten järjestelmien mallintamisessa sekä mallinnuksen vaatimat suuret laskennalliset resurssit, korostavat kokeellisen validoinnin merkitystä tulosten sovellettavuuden varmistamiseksi. [10], [11]

Tämä kandidaatintutkielma on kirjallisuuskatsaus, jossa tarkastellaan tiheysfunktionaaliteorian hyödyntämistä dopamiinin adsorptiotutkimuksessa sähkökemiallisten anturien elektrodeilla. Tutkielma keskittyy tiheysfunktionaaliteorian avulla laskennallisten menetelmien etujen ja haasteiden analysointiin verrattuna kokeellisiin menetelmiin. Lisäksi selvitetään, miten tiheysfunktionaaliteoria, voi täydentää kokeellista tutkimusta dopamiinin adsorptiomekanismien ymmärtämisessä. Lisäksi arvioidaan laskennallisen mallintamisen merkitystä anturikehityksessä ja sen potentiaalia parantaa sähkökemiallisten anturien suorituskykyä.

Tutkielman tutkimuskysymykset ovat:

- TK1: Miten tiheysfunktionaaliteoria voi täydentää kokeellisia menetelmiä dopamiinin adsorptiomekanismien tutkimuksessa?
- TK2: Mitkä ovat laskennallisten menetelmien, erityisesti tiheysfunktionaaliteorian, suurimmat heikkoudet verrattuna kokeellisiin tutkimusmenetelmiin dopamiinin adsorptiota tutkittaessa?
- TK3: Millainen rooli laskennallisilla menetelmillä voisi olla sähkökemiallisten anturien kehityksessä tulevaisuudessa?

Aineiston keräämisessä on käytetty useita tietokantoja, kuten Turun yliopiston kirjaston omaa Volter-tietokantaa, sekä PubMed-, Elsevier- ja Web of Science-tietokantoja. Tiheysfunktionaaliteoria käyttöä dopamiinin adsorptiota koskevassa tutkimuksessa käsitteleviä artikkeleja haettiin seuraavien hakusanojen erilaisilla yhdistelmillä: ("Electrochemical detection"OR biosensor) AND (dopamine OR neurotransmitter) AND SWCNTs AND ("Computational materials science"OR DFT). Hakulausekkeen avulla löydettiin Web of Sciencesta kaksi artikkelia ja Volterista yksi artikkeli. Hakutuloksista huomattiin, että tutkimuksia löytyy enemmän dopamiinin ja sen johdannaisten adsorptiosta grafeenille tai muokatuille hiilinanoputkille. Tässä tutkimuksessa keskitytään kuitenkin puhtaisiin hiilinanoputkiin, joiden ominaisuuksia ei ole muokattu rakenteellisesti. Löydetyt artikkelit viittaavat siihen, että kyseistä aihetta käsittelevää tutkimusta on vielä vähän saatavilla. Tämä korostaa tutkimusaiheen ajankohtaisuutta ja potentiaalia uusille löydöksille. Tämän johdosta tutkielman luvussa 4 esitellään käynnissä oleva tutkimusprojekti, jossa pyritään validoimaan tiheysfunktionaaliteorian ja BOSS-menetelmän avulla kokeellisia tuloksia dopamiinin adsorptiosta hiilinanoputkielektrodeilla. Tutkimuksella pyritään luomaan pohjaa laskennallisten ja kokeellisten menetelmien luotettavalle yhdistämi-

selle, sekä selvittämään onko hiilinanoputkien kiraalisuudella vaikutusta dopamiinin selektiivisempään havaitsemiseen.

Tutkielman luvussa 2 taustoitetaan tutkimusaihetta käsittelemällä terveysteknologian sähkökemiallisten antureiden toimintaperiaatteita ja sovelluksia sekä dopamiinin rakennetta ja mittaamista. Näiden aiheiden käsittely luo pohjan sähkökemiallisten antureiden toiminnan, dopamiinin mittaamisen nykytilan ja siihen liittyvien haasteiden ymmärtämiselle. Taustatiedot auttavat ymmärtämään, miten dopamiinin adsorptio parantaa anturien havaitsemiskykyä. Luvussa 3 käsitellään adsorptiota ilmiönä ja sen hyödyntämistä mittaamisessa. Lisäksi tarkastellaan hiilinanoputkien rakenteellisia ominaisuuksia, joiden ansiosta ne soveltuvat hyvin anturien elektrodimateriaaliksi. Luku 4 syventyy laskennallisiin menetelmiin, erityisesti tiheysfunktioaaliteorian käyttöön ja sen rooliin anturien kehitystyössä. Lisäksi esitellään BOSS-menetelmä, yksi koneoppimisalgoritmi, ja sen hyödyntämistä tiheysfunktioaaliteorian tukena käynnissä olevan tutkimusprojektin avulla. Luvussa 5 arvioidaan laskennallisten menetelmien merkitystä terveysteknologian kehitykselle sekä niiden etuja ja haasteita verrattuna kokeellisiin tutkimusmenetelmiin. Lopuksi luvussa 6 tehdään yhteenveto tutkielman keskeisistä havainnoista ja pyritään vastaamaan tutkimuskysymyksiin kirjallisuuden pohjalta.

2 Sähkökemialliset anturit ja dopamiini

Kemiallisten antureiden käyttö on laajentunut merkittävästi viime vuosikymmeninä lääketieteen, ympäristötutkimuksen ja teollisuuden kehittyessä. Lääketieteessä dopamiinin reaaliaikainen mittaus on erityisen tärkeää sen keskeisen roolin vuoksi käyttäytymisen ja hermoston toiminnan säätelyssä [3], [4]. Reaaliaikainen mittaus mahdollistaa dopamiinitasojen dynaamisen seurannan, mikä on olennaista esimerkiksi neurologisten sairauksien, kuten Parkinsonin taudin diagnosoinnissa ja hoidossa. Dopamiinitasojen nopea vaihtelu korostaa reaaliaikaisen mittauksen tärkeyttä, sillä se antaa välitöntä tietoa dopamiinin vapautumisesta ja vaikutuksesta elimistössä.

Dopamiinin mittaamiseen on kehitetty useita menetelmiä, mutta sähkökemialliset anturit ovat viime aikoina nousseet esiin erityisesti in vivo -mittauksissa niiden etujen, kuten selektiivisyyden, herkkyuden ja stabiilisuuden ansiosta [12]. Vaikka nämä anturit sisältävät monia hyödyllisiä ominaisuuksia, myös massaspektrometria-analysoidut verinäytteet tuottavat erittäin tarkkoja ja selektiivisiä tuloksia. Massaspektrometrian käyttö on kuitenkin rajallista sen korkeiden kustannusten, monimutkaisen käytön ja suuresta laitteistosta johtuvan liikkuvuuden puutteen vuoksi. Lisäksi massaspektrometria vaatii usein pitkällistä näytteenkäsittelyä, mikä tekee siitä epäkäytännöllisen reaaliaikaiseen dopamiinimittaukseen. Näihin haasteisiin sähköke-

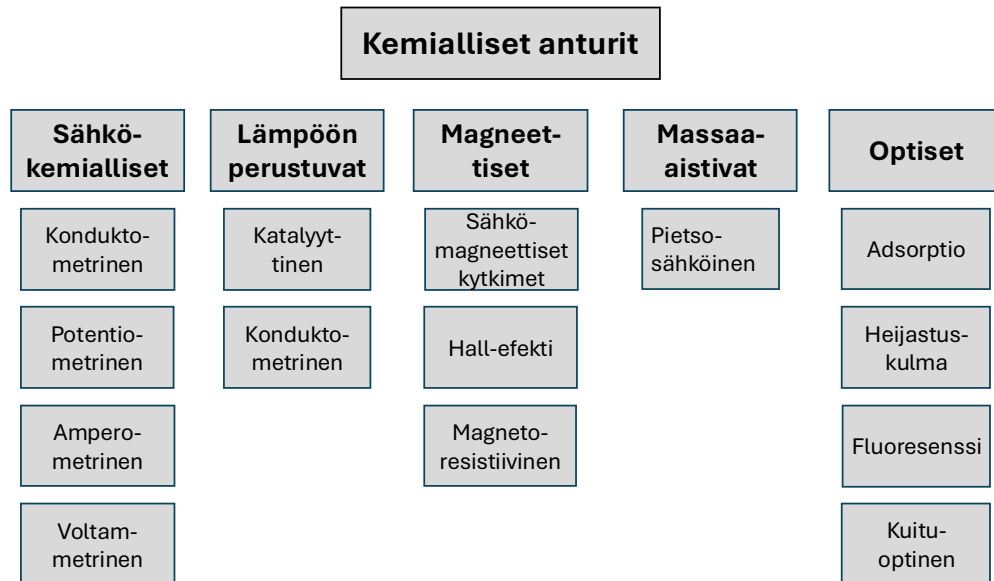
mialliset anturit mahdollistavat kompaktin, kustannustehokkaan ja reaaliaikaiseen mittaukseen soveltuvan ratkaisun.

Tässä luvussa tarkastellaan kemiallisia antureita yleisesti, sillä bio- ja sähkökemialliset anturit kuuluvat niiden alaluokkiin [13]. Erityistä huomiota kiinnitetään sähkökemiallisten antureiden toimintaperiaatteisiin ja ominaisuuksiin, mitkä tekevät antureista kiinnostavan tutkimuskohteen. Lisäksi tarkastellaan dopamiinin rakennetta, sen merkitystä ihmiselle ja sen yleisimpiä mittausten menetelmiä.

2.1 Bioanturit ja sähkökemialliset anturit

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) määrittelee kemiallisen anturin laitteeksi, joka ”muuntaa kemiallisen informaation, kuten näytekomponentin pitoisuuden tai koostumuksen, analyttisesti hyödylliseksi signaaliksi. Informaatio voi perustua tutkittavan aineen kemialliseen reaktioon tai järjestelmän fyysiseen ominaisuuteen”. Bioanturi on IUPAC:n mukaan kemiallisen anturin alaryhmä, jossa biokemiallinen prosessi tuottaa mitattavan signaalin [14]. Bioantureita käytetään laajalti niiden pienikokoisuuden ja integroidun rakenteen ansiosta. Kemialliset anturit, mukaan lukien bioanturit, voidaan jakaa toimintaperiaatteen mukaan kuvan 2.1 tavalla optisiin, massa-aistiviin, magneettisiin, lämpöön perustuviin ja sähkökemiallisiin antureihin [13].

Dopamiinitasojen reaaliaikaisessa mittauksessa on käytetty bioantureita, joissa elektrodi on päällystetty halutuilla reseptoreilla, kuten entsyymeillä, selektiivisen havaitsemisen parantamiseksi [6]. Bioanturit koostuvat kahdesta pääosasta: bioreseptorista ja muuntimesta. Biologinen tunnistuselementti, bioreseptori, havaitsee kohdemolekyylin. Havaitsemisprosessin aiheuttama vuorovaikutus muunnetaan fyysikaaliskemiallisen muuntimen avulla mitattavaksi signaaliksi. Muunnin (engl. transducer) muuntaa biologisen tapahtuman esimerkiksi sähköiseksi, optiseksi tai lämpötilaan perustuvaksi signaaliksi. Muunninosaa kutsutaan joskus myös anturiksi tai



Kuva 2.1: Kemiallisten antureiden luokittelu [13]

havaittajaksi (engl. detector). Erityisesti sähkökemiallisissa antureissa muunnin sisältää usein elektrodin, jonka tehtävä on kerätä kohdemolekyylien reaktioiden aikaansaamat muutokset elektrodin sähköisissä ominaisuuksissa. [15] Bioantureita voidaan erotella käytetyn bioreseptorin perusteella. Bioreseptoreina käytetään esimerkiksi vasta-aineita, entsyymejä tai aptameereja, jotka ovat tiettyyn kohdemolekyyliin sitoutuvia lyhyitä nukleotidi- tai aminohappoketjuja [14], [16].

Sähkökemialliset anturit mahdollistavat erityisiä etuja lääketieteellisessä tutkimuksessa muihin kemiallisiin antureihin verrattuna. Ne ovat kustannustehokkaita, helppokäyttöisiä ja yksinkertaisia valmistaa, mikä helpottaa niiden soveltamista käytännön mittaustilanteisiin. Lisäksi niiden matala toteamisraja, korkea herkkyys ja lyhyt vasteaika tekevät niistä erinomaisia tarkkaan reaaliaikaiseen mittaamiseen [13]. Tyypillisesti sähkökemialliset anturit koostuvat kahdesta pääkomponentista: kemiallisesta tunnistusjärjestelmästä, yleensä puolijohteesta, ja fysikaaliskemiallisesta muuntimesta (elektrodi). Anturin toiminta perustuu yhdisteen kemialliseen reaktioon elektrodin pinnalla, mikä aiheuttaa muutoksia elektrodin sähköisissä omi-

naisuuksissa, kuten virrassa, potentiaalissa tai johtavuudessa [13]. Toimintaperiaatteen mukaan sähkökemialliset anturit jaetaan voltammetrisiin, potentiometrisiin, impedimetrisiin, amperometrisiin ja konduktometrisiin. Potentiometriset tunnistavat potentiaalieron, impedimetriset mittaavat resistanssin ja reaktanssin muutoksia, amperometriset anturit mittaavat sähkövirtaa ja konduktometriset arvioivat väliaineen johtavuuden muutoksia. Voltammetriset anturit puolestaan mittaavat virtaa, kun käytetty potentiaali muuttuu. [15], [16]

Tässä tutkielmassa kuitenkin keskitytään sähkökemiallisiin antureihin, sillä dopamiini on sähkökemiallisesti aktiivinen molekyyli [17], joka ei välttämättä vaadi bioreseptoria tunnistamiseen. Tämä yksinkertaistaa anturin rakennetta ja parantaa sen kestävyyttä ja stabiilisuutta, sillä bioreseptorien lisääminen edellyttää usein monimutkaisia prosesseja ja reseptorit voivat menettää toimintakykynsä haastavissa olosuhteissa, kuten korkeissa lämpötiloissa tai vaihtelevissa pH-arvoissa. Merkittävin etu liittyy vastenopeuteen: bioreseptorittomassa sähkökemiallisessa anturissa signaalin muodostuminen perustuu suoraan dopamiinin hapettumisreaktioon elektrodin pinnalla, mikä poistaa tarpeen aikaa vievältä molekyylin sitoutumiselta reseptoriin. [13], [18]

Useimmat sähkökemialliset anturit käyttävät metallioksideja elektrodimateriaalina. Metallioksidit ovat kuitenkin *in vivo* -toksisia, eli ne voivat olla haitallisia eläville organismeille biologisessa ympäristössä [19]. Tämä rajoittaa niiden pitkäaikaista käyttöä esimerkiksi aivotutkimuksissa, joissa anturi on kehon sisällä pitkiäkin aikoja. Lisäksi metallioksidien tuotantoprosessit ovat usein kestäättömiä ja ympäristölle haitallisia. Näiden rajoitteiden vuoksi on kehitetty bioyhteensopivampia ja ympäristöstävällisempiä materiaaleja, kuten hiilipohjaisia nanomateriaaleja. Hiilipohjaiset materiaalit, kuten grafeeni ja hiilinanoputket, omaavat suuren pinta-alan suhteessa tilavuuteen. Niiden ominaisuuksia voidaan muokata funktionalisaation avulla, jossa materiaaliin lisätään erityisiä ryhmiä tai rakenteita. Tämä parantaa anturien suo-

rituskykyä ja bioyhteensopivuutta. [13] Hiili on myös runsaasti saatavilla ja se on ympäristöystävällistä verrattuna metalleihin, kuten kultaan ja platinaan, jotka ovat huomattavasti kalliimpia ja harvinaisempia. On kuitenkin tärkeää huomata, että hiilipohjaisten nanomateriaalien tuotanto voi olla energiantensiivistä ja vaatia kemikaalien käyttöä, mikä luo haasteita tuotannon kestävyydelle. Tutkimus keskittyykin kehittämään ympäristöystävällisempiä valmistusmenetelmiä, esimerkiksi hyödyntämällä jätteistä tai uusiutuvista luonnonvaroista peräisin olevia biopohjaisia hiilimateriaaleja [20].

2.2 Dopamiini ja sen mittausmenetelmät

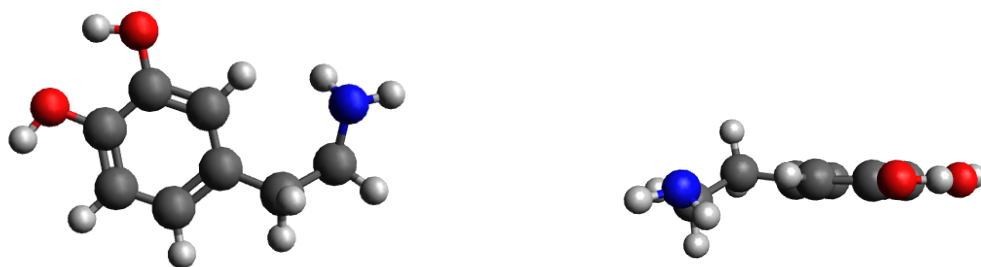
Dopamiini on sekä välittäjäaine että hormoni, jonka päätehtävä on välittää viestejä keskushermostossa synapsiraon yli. Toimiessaan välittäjäaineena dopamiini sitoutuu spesifisiin dopamiinireseptoreihin, joita on viisi päätyyppiä (D1-D5). Sitoutuminen reseptoriin aiheuttaa biologisen vasteen, joka voi olla joko stimuloiva tai inhiboiva riippuen reseptorista ja solun ympäristöstä. [21], [22] Dopamiinia tuotetaan pääasiassa keskushermostossa, erityisesti hypotalamuksen kaarevassa ytimestä sekä keskiaivojen ventraalisen peitealueen hermopäätteissä, mustatumakkeen tiiviissä osassa, joka koostuu lähes kokonaan dopamiinia erittävistä neuroneista [23]. Dopamiinia esiintyy myös aivojen ulkopuolella, esimerkiksi munuaisissa, joissa sitä syntetisoidaan paikallisesti [24].

Dopamiinilla on keskeinen rooli monissa aivojen ja kehon toiminnoissa. Se osallistuu motoristen toimintojen säätelyyn, oppimiseen, muistiin sekä tunteiden ja mielialojen hallintaan [3]. Erityisen tärkeä dopamiini on aivojen palkitsemisjärjestelmässä, minkä vuoksi ihminen toistaa mielihyvää tuottavaa käyttäytymistä. Tämä mekanismi vahvistaa käyttäytymismalleja ja on olennainen oppimisen ja toimintatapojen muodostumisessa. Evolutiivisesti palkitsemisjärjestelmä on ylläpitänyt hengissä säi-

lymistä tukevia toimintoja, kuten ravinnon hankintaa, mutta nykyisin se voi myös altistaa riippuvuuksille [25].

Palkitsemisjärjestelmän häiriöt, kuten päihteiden aiheuttama dopamiinisäätelyn muutos, voivat johtaa addiktioihin [26]. Dopamiinitasojen epätasapaino liittyy myös masennukseen, sillä dopamiinin puute on yhdistetty masennusoireisiin. Parkinsonin tauti on merkittävä somaattinen sairaus, jossa dopamiinia tuottavat hermosolut, erityisesti mustatumakkeessa, rappeutuvat, mikä johtaa motorisiin ongelmiin, kuten vapinaan ja lihasjäykkyyteen [4]. Toisaalta liian korkeat dopamiinitasot voivat aiheuttaa haitallisia fysiologisia reaktioita, kuten sydämen sykkeen kiihtymistä ja verenpaineen nousua johtaen pahimmillaan sydämen vajaatoimintaan. [18].

Dopamiinin biosynteesin lähtöaine on l-3,4-dihydroksifenylalaniini (L-DOPA), jota syntetisoidaan munuaisissa ja aivoissa. Kemialliselta rakenteeltaan dopamiini kuuluu monoamiinien alaluokkaan, katekoliamineihin [23]. Dopamiinin molekyylikääva on $C_8H_{11}NO_2$. Kuvassa 2.2 on dopamiinimolekyyli, joka koostuu bentseenirenkaasta, johon on kiinnittynyt kaksi hydroksyyli ryhmää (OH) ja amiiniryhmä [22]. Funktionaalisten ryhmiensä ansiosta dopamiini on veteen liukeneva, sillä ryhmät muodostavat vetysidoksia vesimolekyylien kanssa.



Kuva 2.2: Dopamiinimolekyyli

Dopamiinia esiintyy ihmiskehossa erittäin pieninä pitoisuuksina, yleensä nanomolaarisella tai mikromolaarisella tasolla. Dopamiinin pitoisuus kehon nesteissä on terveellä yksilöllä 10–1000 nM [6], [18]. Dopamiinipitoisuus mitataan tyypillisesti

plasmasta, verestä ja virtsasta. Plasmasta mitataan vain liukoinen dopamiini, jonka normaalipitoisuus on aikuisilla levossa 10 ng/ml ja liikkeessä 20 ng/ml. Sen sijaan verestä mitataan sekä liukoinen että proteiineihin sitoutunut dopamiini. Veressä normaalipitoisuus on 10–480 pM. Dopamiinin normaalipitoisuus virtsassa ilmoitetaan päivän aikana erittyvänä määränä, joka on aikuisilla 52–480 µg vuorokaudessa (µg/24 h) [27]. Näin pienet pitoisuudet tekevät dopamiinin mittaamisesta haastavaa, minkä takia tarvitaan erittäin herkkiä ja selektiivisiä mittaussuurekkeitä.

Taulukko 2.1: Dopamiinin normaalipitoisuudet eri nesteissä ja ikäryhmissä [27]

Näyte	Normaalialue	Ikäryhmä
Plasma (liukoinen dopamiini)	< 10 ng/ml	Aikuiset (levossa)
	< 20 ng/ml	Aikuiset (aktiivinen)
	< 60 pg/ml	3–15-vuotiaat
Virtsa	80–378 µg/24 h	3–8-vuotiaat
	51–474 µg/24 h	9–12-vuotiaat
	51–645 µg/24 h	13–17-vuotiaat
	52–480 µg/24 h	> 17-vuotiaat
Kokoveri (sitoutunut ja liukoinen dopamiini)	10–480 pM	Kaikki ikäryhmät

Dopamiinin sähkökemiallinen mittaaminen on haastavaa, koska biologisissa näytteissä, kuten veressä ja virtsassa, esiintyy rakenteeltaan tai aktiivisuudeltaan samankaltaisia molekyylejä, kuten askorbiinihappoa ja virtsahappoa, jotka voivat häiritä mittausta. Dopamiinin signaali voi peittyä häiritsevien molekyyliden signaaleihin, koska näillä molekyyleillä on samankaltaiset pelkistymisenergiaalit ja usein huomattavasti korkeammat pitoisuudet [6]. Häiriöitä voidaan vähentää esikäsittämällä, kuten sentrifugoimalla tai laimentamalla, näytteitä [18].

Yhteenvetona voidaan siis todeta, että dopamiinitasojen tarkka ja reaaliaikainen mittaaminen olisi olennaista monien sairauksien, kuten Parkinsonin taudin, diagnosoimisessa ja hoidossa. Dopamiinin keskeinen rooli liikkeiden säätelyssä, mielialoissa

ja addiktioissa tekee siitä tärkeän tutkimuskohteen. Sen takia dopamiinin mittauksista sähkökemiallisilla antureilla on tutkittu laajasti [6]. Sähkökemialliset anturit ovat lupaavia dopamiinin mittauksessa, sillä dopamiini on sähkökemiallisesti aktiivinen molekyyli, jonka hapettuminen tuottaa selkeän signaalin. Nykyiset tutkimukset keskittyvät kehittämään kustannustehokkaita elektrodimateriaaleja, kuten hiilinanoputkia ja grafeenia, joiden suuri pinta-ala, erinomainen johtavuus ja muokattavuus tekevät niistä lupaavia ratkaisuja elektrodimateriaaliksi [13]. Bioyhteensopivien materiaalien muokkaus lisää selektiivisyyttä dopamiinia kohtaan, mikä vähentää häiriötekijöiden, kuten askorbiinihapon, vaikutusta. Lisäksi hiilinanoputkipohjaiset anturit soveltuvat hyvin tarkkoihin ja paikallisiin mittauksiin, myös in vivo -ympäristöissä [18].

3 Adsorptio ja yksiseinäiset hiilinanoputket

Sähkökemiallisissa antureissa kohdemolekyylien havaitsemista voidaan tehostaa niiden adsorptiolla elektrodin pinnalle. Adsorptio perustuu molekyylien ja elektrodin pinnan välisiin kemiallisiin tai fysikaalisiin vuorovaikutuksiin, jotka lisäävät kohdemolekyylien kertymistä elektrodin rajapintaan. Tämä mahdollistaa suuremman molekyylimäärän osallistumisen hapetus-pelkistysreaktioihin, jotka synnyttävät mittattavan signaalin. Vaikka adsorptio ei itsessään tuota signaalia, se luo suotuisat olosuhteet reaktioille, parantaen siten anturin herkkyyttä ja mittaustarkkuutta. Sähkökemialliset anturit havaitsevat näitä reaktioita mittaamalla muutoksia elektrodin sähköisissä ominaisuuksissa, kuten virrassa (amperometrinen anturi), potentiaalissa (potentiometrinen anturi) tai johtavuudessa (konduktometrinen anturi). Näin saatu signaali heijastaa esimerkiksi dopamiinin pitoisuutta ja läsnäoloa. [8], [13]

Tässä luvussa tarkastellaan adsorptiota ilmiönä ja sen merkitystä sähkökemiallisessa mittaamisessa. Lisäksi käsitellään, kuinka elektrodimateriaalin valinta voi merkittävästi parantaa anturien suorituskykyä. Esimerkiksi hiilinanoputket voivat lisätä herkkyyttä ja selektiivisyyttä sekä nopeuttaa vasteaikaa niiden suuren pinta-alan, erinomaisen johtavuuden ja tehokkaiden vuorovaikutusten ansiosta kohdemolekyylien kanssa [18].

3.1 Adsorption hyödyntäminen molekyylien havaitsemisessa

Adsorptio on IUPAC:n mukaan ilmiö, jossa liuenneen aineen pitoisuus kasvaa nestemäisen ja tiivistyneen faasin rajapinnalla pintavoimien vaikutuksesta [28]. Adsorptio perustuu joko kemiallisiin sidoksiin (kemisorptio) tai fysikaalisiin vuorovaikutuksiin (fysisorptio), kuten van der Waalsin voimiin. Adsorptiossa aine kiinnittyy toisen aineen pintaan muodostaen ohuen kalvon. Adsorbaatti on kiinnittyvä aine, ja adsorbentti on pinta, johon adsorptio tapahtuu. Fysisorptio on epäspesifistä ja voi muodostaa useita päällekkäisiä kerroksia adsorbentin pinnalle matalassa lämpötilassa ja korkeassa paineessa, kun taas kemisorptio on spesifistä, rajoittuu yhden kerroksen muodostumiseen adsorbentin pinnalle ja perustuu kemiallisiin sidoksiin, joiden purkaminen vaatii energiaa. [29]

Adsorptiota voidaan tehostaa löytämällä kohdemolekyylille suotuisimmat adsorptiokonfiguraatiot, eli adsorbaatin rakenteet, joissa molekyyli on energialtaan vakaimmassa tilassa. Luonnossa molekyylit hakeutuvat energiaminiimiin, sillä se vastaa niiden termodynaamisesti edullisinta tilaa, mikä tekee näistä rakenteista erityisen suotuisia adsorptiolle. Molekyylin adsorptiogeometria on keskeinen parametri, joka vaikuttaa moniin pinnalla tapahtuviin vuorovaikutuksiin ja reaktioihin. Vaikka nykyään käytössä on tehokkaita elektronimikroskopiaan perustuvia menetelmiä atomitason rakenteiden määrittämiseksi, on niissä yhä puutteita aktiivisessa tilassa olevien molekyylien, eli ympäristönsä kanssa vuorovaikutuksessa olevien, sekä muiden kuin tasomaisten molekyylien rakenteiden määrittämisessä [30].

Adsorptiokonfiguraatorakenteita voidaan tutkia laskennallisilla menetelmillä, kuten tiheysfunktionaaliteorialla (engl. density functional theory, DFT), joka antaa vaihtoehdoisen lähestymistavan kokeellisille tutkimuksille. DFT-menetelmät voivat olla erityisen hyödyllisiä tilanteissa, joissa kokeelliset menetelmät ovat haastavia tai

rajoittuneita, esimerkiksi monimutkaisten rakenteiden tai aktiivisten tilojen tutkimuksessa. Adsorptioenergia voidaan laskea kaavalla

$$E_{ADS} = E_{TOT} - (E_{NT} + E_{DA}),$$

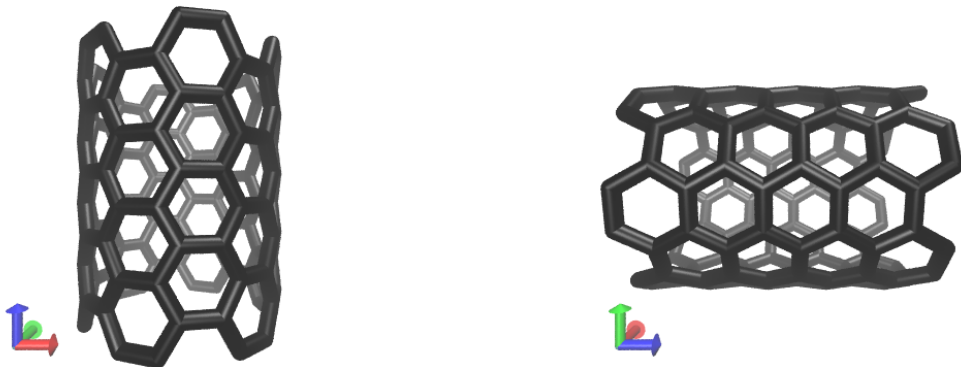
joka huomioi järjestelmän kokonaisenergian sekä kohdemolekyylin ja elektrodimateriaalin energiat. Yllä olevassa kaavassa E_{TOT} on koko kompleksin kokonaisenergia, E_{NT} eristetyn hiilinanoputken kokonaisenergia ja E_{DA} on eristetyn dopamiinimolekyylin kokonaisenergia. Parhaat laskennallisesti löydetyt konfiguraatiot, eli ne jotka tuottavat suurimman adsorptioenergian, voidaan validoida kokeellisesti.

Koska dopamiini on elektroaktiivinen molekyyli, se hapettuu helposti ilman entsyymien apua, mikä tekee siitä ihanteellisen mitattavan kohdemolekyylin sähkökemiallisille antureille, jotka hyödyntävät adsorptiota. Dopamiinin hapetuspiikki ilmenee 150 mV:ssa [6]. Hapetustuotteiden sitoutuminen elektrodin pinnalle voi kuitenkin aiheuttaa sen tukkeutumista ja estää elektroninsiirron kohdemolekyylin ja elektrodin välillä, mikä heikentää mittaustuloksia. Sen hallitsemiseksi elektrodimateriaalit, kuten hiilinanoputket, mahdollistavat tehokkaan ratkaisun suuren pinta-alansa ja erinomaisen johtavuutensa ansiosta, sillä ne parantavat anturin herkkyyttä ja selektiivisyyttä dopamiinia kohtaan [9].

3.2 Yksiseinäiset hiilinanoputket elektrodimateriaalina

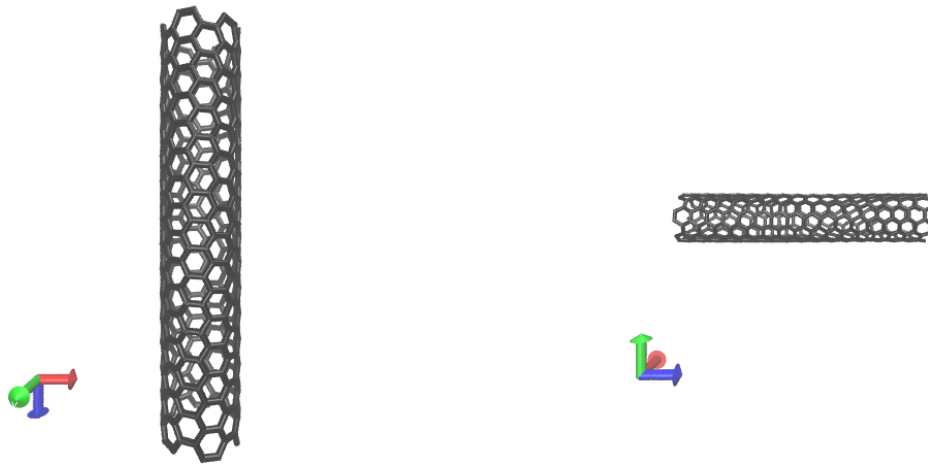
Hiilinanoputket ovat hiilen esiintymismuoto (allotrooppi), jossa sp^2 -hybridisoituneista hiiliatomeista muodostunut atomikerros kiertyy sylinterimäiseksi putkeksi. Hiilinanoputkessa hiiliatomit ovat järjestäytyneet kuusikulmaiseksi, mehiläiskennoa muistuttavaksi rakenteeksi, joka voidaan ajatella grafeenilevynä [31]. Tyypillisesti hiilinanoputken halkaisija on vain muutamia nanometrejä, mutta pituus voi olla useita

kymmeniä mikrometrejä [32], mikä takia putkilla on erittäin suuri pinta-ala suhteessa niiden tilavuuteen. Tämä tekee niistä erinomaisia materiaaleja sovelluksiin, joissa tarvitaan laajaa kontaktipintaa, kuten katalyytteihin ja kemiallisiin antureihin. Hiilinanoputkilla on myös poikkeuksellisia ominaisuuksia niiden ontton, putkimaisen rakenteensa ansiosta, kuten suuri vetolujuus, alhainen tiheys, erinomainen sähkön- ja lämmönjohtavuus sekä korkea lämpö- ja kemiallinen stabiilisuus [31]. Hiilinanoputkia on hyödynnetty monipuolisesti lääkeaineiden ja geenien kuljettajina esimerkiksi syöpähoidoissa sekä diagnostiikan sovelluksissa, kuten bioantureiden reseptoreina vasta-aineiden havaitsemiseksi [33], [34]. Näiden ainutlaatuisten ominaisuuksiensa ansiosta ne ovat edelleen keskeisessä asemassa nanoteknologian tutkimuksessa ja sovelluksissa.



Kuva 3.1: (6,6) hiilinanoputken rakenne

Hiilinanoputket voidaan luokitella niiden rakenteensa ja sähköisten ominaisuuksien perusteella, erityisesti kiderakenteen ja kiraalisuuden mukaan. Kiraalisuus määräytyy kiertymisvektorin (n, m) perusteella, joka vaikuttaa nanoputken halkaisijaan ja sähköisiin ominaisuuksiin. Jos $m = 0$, putket ovat siksak-muotoisia (engl. zigzag) ja niillä on puolijohdemaisia tai -metallisia ominaisuuksia. Jos $n = m$, putket ovat nojatuolimuotoisia (engl. armchair) ja käyttäytyvät metallisina. Kuvassa 3.1 on esi-



Kuva 3.2: (6,5) hiilinanoputken rakenne

tetty (6,6) hiilinanoputken rakenne, joka on nojatuolimuotoinen. Muut hiilinanoputket ovat kiraalisia (engl. chiral) putkia, joilla on myös puolijohdemaisia ominaisuuksia. Kuvassa 3.2 on esitetty kiraalisen (6,5) hiilinanoputken rakenne. [31], [32], [35]

Yksiseinäiset hiilinanoputket (engl. single-walled carbon nanotube, SWCNT) koostuvat yhdestä sylinterimäisesti rullautuneesta hiiliatomikerroksesta, ja niiden sähköiset ja optiset ominaisuudet määräytyvät pääosin pituussuunnan mukaan. Moniseinäisissä hiilinanoputkissa (engl. multi-walled carbon nanotube, MWCNT) on useita sisäkkäisiä hiiliatomilevykerroksia. Vaikka tämä rakenne voi parantaa niiden mekaanista kestävyyttä ja sähköjohtavuutta, monimutkainen rakenne on heikommin ymmärretty, mikä tekee niiden muokkaamisesta haastavampaa [31]. Yksiseinäiset hiilinanoputket ovat yksinkertaisemmän rakenteensa ansiosta joustavampia sähköisiltä ominaisuuksiltaan ja soveltuvat paremmin tarkkuutta vaativiin sovelluksiin, kuten transistoreihin ja terveysteknologian antureihin [35].

Hiilinanoputkia on tutkittu dopamiinianturien materiaalina niiden suuren pinta-alan ja erinomaisen sähkönjohtavuuden ansiosta, jotka parantavat merkittävästi dopamiinin havaitsemista [35]. Kokeellisissa tutkimuksissa, kuten nopean skannauksen

syklistä voltammetria käytettäessä, nämä ominaisuudet ovat osoittautuneet erityisen hyödyllisiksi dopamiiniantureissa [36], [37]. Hiilinanoputkien fysikaalisista ja kemiallisista ominaisuuksista tarvitaan kuitenkin lisää tietoa, jotta niiden käyttö elektrodimateriaalina voitaisiin optimoida. Tämä on erityisen tärkeää elektrodien vakauden takaamiseksi *in vivo* -mittauksissa, joissa dopamiinin millisekunneissa tapahtuva viestintä ja häiritsevien molekyylien joukosta tehtävä selektiivinen tunnistus luovat merkittäviä haasteita reaaliaikaiselle mittaamiselle. Ratkaisuksi näihin ongelmiin on ehdotettu hiilinanoputkien kiraalisuuden muuttamista ja häiritsevien molekyylien rajapintavuorovaikutusten tarkempaa tutkimista, sillä molekyylien välillä on havaittu suurta vaihtelua niiden rajapintakäyttäytymisessä [36]. Laskennalliset menetelmät mahdollistavat lupaavan työkalun atomitasoisen vuorovaikutusten, kuten adsorptiomekanismien, tutkimiseen. Näiden avulla voidaan kehittää hiilinanoputkiin perustuvia materiaaleja, jotka antavat ratkaisuja edellä mainittuihin haasteisiin ja parantavat dopamiiniantureiden tarkkuutta ja selektiivisyyttä.

4 Laskennallinen mallintaminen adsorptiotutkimuksessa

Laskennallisia malleja käytetään erityisesti fysiikan, kemian ja materiaalitieteen ilmiöiden selvittämiseksi, silloin kun ilmiötä on vaikea tai mahdotonta tutkia kokeellisesti. Tällaisia ilmiöitä ovat esimerkiksi elektronien dynamiikka, molekyylien adsorptio ja monimutkaiset faasimuutokset. Laskennallisia menetelmiä käytetään usein yhdessä kokeellisten menetelmien kanssa. Esimerkiksi laskennallisten tulosten avulla voidaan tarkentaa kokeellisia tutkimuksia, ja laskennalliset ennusteet voivat toimia perustana uusien materiaalien kehittämiseksi. Lisäksi simuloinnit voivat auttaa ymmärtämään ja selittämään kokeellisia havaintoja, jotka muuten olisivat vaikeasti tulkittavissa. Laskennallisen mallintamisen avulla voidaan tutkia hiilinanoputkia elektrodimateriaalina ja selvittää, miten kiraalisuus ja funktionalisointi vaikuttavat adsorptioprosessiin sekä dopamiinin selektiivisempään havaitsemiseen.

Tässä luvussa tarkastellaan, miten tiheysfunktionaaliteorian avulla voidaan täydentää kokeellista tutkimusta sekä siten arvioida laskennallisen mallintamisen soveltamismahdollisuuksia uusissa konteksteissa, kuten sähkökemiallisten anturien kehityksessä.

4.1 Tiheysfunktionaaliteoria

Elektrodimateriaalien kokeellinen kehitys perustuu usein toistuvaan testaamiseen ja optimointiin, mikä voi olla aikaa vievää ja resursseja kuluttavaa. Tehokkaamman materiaalien suunnittelun mahdollistamiseksi tarvitaan atomitason ymmärrystä elektrodin pinnalla tapahtuvista vuorovaikutuksista, jotta resurssit voidaan käyttää mahdollisimman tarkoituksenmukaisesti [11]. Vaikka kehittyneet kokeelliset menetelmät, kuten atomivoimamikroskopia, mahdollistavat tarkkuuden nanomittakaavassa, niiden avulla on vaikeaa tutkia suurten kolmiulotteisten molekyylien adsorptiota riittävän yksityiskohtaisesti [30].

Laskennallisen materiaalitieteen ansiosta on olemassa tehokkaita työkaluja materiaalien rakenteiden ja ominaisuuksien ennustamiseen verrattuna kokeellisiin menetelmiin. Atomitason mallinnus, kuten tiheysfunktionaaliteoria, voi auttaa optimoimaan rakenteita ja ennustamaan materiaalien sähköisiä, mekaanisia ja lämpöominaisuuksia. Tämä vähentää tarvetta kalliille ja monimutkaisille kokeellisille tutkimuksille, nopeuttaen materiaalien kehitysprosessia ja mahdollistaen resurssien tehokkaamman ja tarkoituksenmukaisen käytön. [38]

Laskennallinen materiaalitiede hyödyntää monitasoisia atomistisia mallinnusmenetelmiä. Kvanttimekaaniset laskelmat, kuten tiheysfunktionaaliteoria, keskittyvät atomien ja elektronien välisiin vuorovaikutuksiin, antaen tarkkaa tietoa esimerkiksi materiaalien elektronisista ominaisuuksista. Klassisiin potentiaaleihin perustuva molekyyliidynamiikka (engl. molecular dynamics, MD) simuloi puolestaan atomien liikkeitä ja niiden ajallisia vuorovaikutuksia, mahdollistaen molekyylien käyttäytymisen tutkimisen pidemmän aikavälin ja laajempien järjestelmien konteksteissa. Klassinen molekyyliidynamiikka pohjautuu voimakenttiin, jotka kuvastavat atomien välisiä vuorovaikutuksia. Toisaalta klassisilla menetelmillä ei saada selvitettyä systeemin elektronirakennetta. [10]

Tiheysfunktionaaliteoria on laajasti käytetty kvanttimekaaninen menetelmä materiaalitieteessä. Se antaa kvanttimekaanisen kuvauksen materiaalien perustilasta elektronien käyttäytymisen perusteella. Tiheysfunktionaaliteoria on saavuttanut suuren suosion sen tarkkuuden ja monipuolisten sovellusmahdollisuuksiensa ansiosta. Näiden ominaisuuksien vuoksi sitä käytetään laajasti materiaalien suunnittelussa ja kehittämisessä, ja sen myötä laskennallinen materiaalitiede on noussut tärkeäksi tutkimusalaksi. [39]

Tiheysfunktionaaliteoria perustuu periaatteeseen, jonka mukaan monen elektronin järjestelmän kaikki olennaiset tiedot voidaan tiivistää elektronitiheyteen eli todennäköisyyteen, jolla elektroneja esiintyy tietyssä kohdassa materiaalia. Tiheysfunktionaaliteorian merkittävä etu onkin, että monimutkainen kvanttimekaaninen ongelma yksinkertaistetaan laskemalla materiaalin elektronitiheys, jonka avulla voidaan arvioida sen energiat ja ominaisuudet. Elektronit muodostavat elektronitiheyden ”pilven” materiaalin ympärille, ja DFT avulla tarkastellaan, kuinka nämä elektronit jakautuvat ja miten niiden vuorovaikutukset vaikuttavat materiaalin ominaisuuksiin, kuten johtavuuteen, magneettisuuteen tai kemialliseen aktiivisuuteen. Koska elektronin paikan ja nopeuden samanaikainen laskeminen on mahdotonta, DFT arvioi järjestelmän energian ja ominaisuudet pelkän elektronitiheyden avulla. [39]

DFT avulla monimutkainen, useiden elektronien välinen vuorovaikutus kuvataan fiktiiviseksi järjestelmäksi, jossa vuorovaikutukseton elektroni käyttäytyy kuin todellinen säilyttäen saman tiheyden kuin alkuperäinen systeemi. DFT perustuu Hohenberg-Kohnin teoreemoihin, jotka osoittavat, että monen elektronin järjestelmän kokonaisenergia voidaan ilmaista elektronitiheyden funktiona. Tämä luo perustan monimutkaisten monielektronijärjestelmien ratkaisemiselle elektronitiheyden avulla. [39] DFT on erityisen hyödyllinen elektronien käyttäytymisen mallintamiseen materiaaleissa, kuten kiteisissä aineissa ja biomolekyyleissä, sekä adsorptioilmiöiden simulointiin. Sen avulla voidaan tarkasti mallintaa materiaalien pintojen ja

adsorboituneiden molekyylien vuorovaikutuksia sekä laskea adsorptioenergioita, mikä tukee materiaalien optimointia antureissa. DFT tarkkuus ja tehokkuus riippuvat kuitenkin käytetyistä parametreista ja yksinkertaistuksista, mikä voi rajoittaa sen soveltamista suurissa ja monimutkaisissa järjestelmissä [10], [39].

Dopamiinin laskennallinen tutkimus hiilinanoputkilla on keskittynyt dopamiinin ja sen johdannaisien, kuten L-DOPA:n ja dopamiini o-kiniinin, adsorptioon sekä hiilinanoputkien sähköisten ominaisuuksien parantamiseen putkia muokkaamalla. Kim ja Kim (2020) tutkivat puolijohtavan (10,0) hiilinanoputken vuorovaikutusta dopamiinin, L-DOPA:n ja dopamiini o-kiniinin kanssa tiheysfunktionaaliteorian avulla. He havaitsivat, että dopamiinin adsorptioenergia oli $-0,69$ eV ja että stabiilein adsorptiokonfiguraatio syntyi, kun dopamiinin bentseenirengas oli kohtisuorassa nanoputken pituusakseliin nähden. Tulokset osoittivat myös, että dopamiini pyrkii luovuttamaan elektroneja hiilinanoputkelle, mikä vaikuttaa nanoputken sähköisiin ominaisuuksiin. [40] Dopamiinin adsorptiota on tutkittu myös muokatuille hiilinanoputkille, joilla on paremmat sähköiset ominaisuudet ja tunnistuskyky verrattuna muokkaamattomiin nanoputkiin. Madadi Mahani (2019) osoitti, että rauta-atomeilla muokatut hiilinanoputket, joissa rauta-atomeja lisättiin osaksi nanoputken rakennetta, lisäävät dopamiinin adsorptiota ($-3,73$ eV) ja parantavat nanoputkien johtavuutta. Tämä tekee niistä lupaavia bioanturisovelluksiin. [41] Yeh ym. (2019) puolestaan tutkivat typpi- ja booriatomeilla muokattuja (6,5) yksiseinäisiä hiilinanoputkia, joissa typpi- ja booriatomit korvasivat osan hiiliatomeista nanoputken rakenteessa. He havaitsivat, että dopamiinin adsorptioenergia puhtaalle hiilinanoputkelle oli $-0,68$ eV, mutta muokatulle nanoputkelle se kasvoi $-1,09$ eV:iin. Tämä johtui vahvoista vuorovaikutuksista booriatomin ja dopamiinin typpiatomien välillä. Lisäksi muokkaus aiheutti merkittäviä muutoksia hiilinanoputken johtavuuteen, mikä paransi sen herkkyyttä dopamiinin tunnistamiseen. [42]

Adsorptioenergia kuvaa molekyylin ja pinnan välisen vuorovaikutuksen voimakkuutta. Negatiivinen adsorptioenergia osoittaa energiamielessä suotuisan vuorovaikutuksen, jossa molekyyli sitoutuu pintaan ja muodostaa stabiilin järjestelmän. Mitä negatiivisempi adsorptioenergia on, sitä vahvemmin molekyyli sitoutuu, mikä viittaa usein kemisorptioon. Kemisorptiossa syntyy voimakkaita kemiallisia vuorovaikutuksia, jotka ovat mittaamisen kannalta optimaalisia. Tämä on erityisen tärkeää sähkökemiallisissa antureissa, joissa vahva sitoutuminen varmistaa, että kohdemolekyyli pysyy paikoillaan, mahdollistaa tarkan tunnistuksen ja parantaa anturin suorituskykyä. Kuitenkin liian suuri adsorptioenergia voi aiheuttaa sen, että molekyyli jää pysyvästi kiinni pintaan, mikä voi estää pinnan uudelleenkäytön tai häiritä anturin toimintaa. Toisaalta fysisorptiossa vuorovaikutukset ovat heikompia ja vähemmän pysyviä, mikä voi rajoittaa tunnistuksen tarkkuutta. Positiivinen adsorptioenergia taas viittaa epäsuotuisiin vuorovaikutuksiin, joissa molekyyli ei luonnostaan sitoudu pintaan ilman ulkoista energiaa. Tämä tarkoittaa, että adsorptio ei ole spontaani prosessi. [9], [40], [41]

Tiheysfunktionaaliteoriaa (DFT) on laajasti hyödynnetty myös muiden molekyylien adsorptiomekanismien tutkimuksessa erilaisilla alustoilla. Esimerkiksi Sipola ym. (2024) tarkastelevat artikkelissaan 17-beta-estradiolin adsorptiota grafeenilevyllä. Sekä 17-beta-estradioli että dopamiini ovat aromaattisia molekyyliä, sillä niiden rakenteessa on bentseenirengas. Tämän vuoksi molempien molekyylien adsorptiossa muodostuu samankaltaisia vuorovaikutuksia bentseenirenkaan ja adsorbentin välillä. Tulosten perusteella 17-beta-estradiolin adsorptio grafeenille on luonteeltaan fysikaalista. [11] Roondhe ym. (2019) tutkivat dopamiinin ja adrenaliinin adsorptiota boorinitridinanonauhoille. Tutkimuksessa havaittiin, että molempien molekyylien adsorptio oli fysisorptiota ja että vuorovaikutus oli voimakkaampaa nojatuolimuoitoisella boorinitridinanonauhalla. [43] Balkanli ym. (2024) tarkastelevat gamma-aminovoihapon ja glutamaatin adsorptiota puhtaalle sekä rauta-, kupari-

ja platina-dopatululle boorinitridinanolevyille. He havaitsivat, että paras adsorbentti näiden molekyylien adsorptiolle oli rautadopattu boorinitridinanolevy. [44]

DFT on osoittautunut hyödylliseksi myös myrkyllisten kaasujen vuorovaikutusten tutkimisessa. Aghaei ym. (2018) tarkastelivat NO :n, CO :n, NO_2 :n ja NH_3 :n adsorptiokäyttäytymistä grafeenin kaltaisella BC_3 -kerroksella ja totesivat, että kaikki yhdisteet kemisorbitioituivat BC_3 -kerrokselle [45]. Lisäksi Zhang ym. (2014) tutkivat dopatun rauta-atomin (Fe) vaikutusta H_2S :n ja grafeenin vuorovaikutuksiin. Tulokset osoittivat, että dopattu Fe-atomi voi parantaa H_2S -kaasumolekyylien vuorovaikutusta grafeenin kanssa. [46]

4.2 Bayesilainen optimointi rakennehaussa

Laskennallisissa menetelmissä on alettu hyödyntämään yhä enemmän tekoälyn integroimista menetelmiin, mikä nopeuttaa laskentaprosesseja, parantaa tulosten tarkkuutta ja mahdollistaa materiaalien ominaisuuksien ennustamisen aiempaa tehokkaammin. Tekoäly soveltuu erityisesti suurten datamäärien analysointiin ja mallintamiseen, minkä avulla voidaan löytää uusia materiaalirakenteita ja optimoida prosesseja, joita olisi perinteisillä menetelmillä vaikea tai aikaa vievä tutkia.

Yksi tekoälyn sovelluksista materiaalitutkimuksessa on bayesilainen optimointi (BO) menetelmä, joka keskittyy ”energian ja ominaisuuksien hakutilan globaaliin tutkimukseen sekä rakenteiden nopeutettuun määrittämiseen” [47]. Bayesilainen optimoinnin avulla voidaan esimerkiksi etsiä monimutkaisten järjestelmien vakaimpia energiaminimejä vähentämällä huomattavasti tarvittavien laskelmien määrää. BOSS (Bayesian Optimization Structure Search) on Python-paketti, joka soveltaa bayesilaista optimointia materiaalitutkimukseen, erityisesti optimoimaan atomistisia rakenteita orgaanisten ja epäorgaanisten materiaalien rajapinnoilla. BOSS-menetelmää käytetään monimutkaisissa materiaalisimulaatioissa, joissa pyritään löytämään molekyylien tai muiden yhdisteiden energeettisesti suotuisimmat rakenteet.

BOSS nopeuttaa rakenteiden määrittystä ja tekee materiaalien simuloinnista tehokkaampaa ja tarkempaa. [47], [48]

BOSS-menetelmää on hyödynnetty parhaiden adsorptiokonfiguraatioiden löytämiseen, esimerkiksi estradiolin adsorptiossa grafeenille [11] ja (1S) -kamferin vakaiden adsorbaatirakenteiden määrittämisessä Cu (111) -pinnalla [49]. Näissä tutkimuksissa BOSS:ia sovellettiin yhdessä tiheysfunktionaaliteoriaan kanssa, mikä mahdollisti adsorptioenergian laskemisen kustannustehokkaammin verrattuna laajoihin yksittäispiste-DFT-laskelmiin [11]. BOSS:n toimintaperiaate on seuraava: jokaisessa iteroinnissa se valitsee seuraavan näytteenottopisteen, jossa suoritetaan yksittäispiste-DFT-laskenta adsorptiokonfiguraation energian määrittämiseksi. BOSS rakentaa näiden laskelmien perusteella matemaattisen mallin adsorptioenergiapinnasta (engl. adsorption energy surface, AES) ja pyrkii löytämään sekä globaalit että paikalliset energiaminimit. Malli päivittyy ja tarkentuu uusien laskentapisteen myötä. Prosessissa BOSS keskittyy aluksi globaalien minimeiden paikantamiseen ja parantaa sen jälkeen mallin tarkkuutta vähemmän tunnetuilla, eli energeettisesti ”epäsuotuisemmilla”, alueilla. [11], [48]

BOSS:ia on hyödynnetty vauhdittamaan DFT-tutkimusta monissa muissa materiaaleihin liittyvissä ilmiöissä, kuten perovskiittien rakenteiden [50] tai aminohappokonformaatioiden kartoittamisessa muuttamalla molekyylien sisäisiä dihedraalikulmia [51]. BOSS:n merkittävin hyöty on sen kyky löytää seuraava laskentapiste nopeasti ja tarkasti aiempien laskentapisteen energiatietojen perusteella, mikä vähentää tarvittavien DFT-laskelmien määrää ja nopeuttaa tutkimusta. BOSS:n joustavuus erilaisille energiapinnoille tekee siitä soveltuvan monenlaisiin materiaalitutkimuksiin, ja se on integroitavissa muiden koneoppimismenetelmien kanssa [48].

BOSS-menetelmän tehokkuus ei ole täysin riippumaton laskentaparametreista, ja se voi heikentyä erittäin monimutkaisissa järjestelmissä, joissa energiapinta on laaja tai epäsäännöllinen. Jokainen iterointi vaatii yksittäispiste-DFT-laskelmia, mikä

voi tehdä laskennasta kallista erityisesti suurissa järjestelmissä. Lisäksi menetelmä ei ole täysin automaattinen, vaan käyttäjän on tehtävä päätöksiä tutkittavien ulottuvuuksien määrästä. BOSS:n käyttö vaatii syvällistä ymmärrystä sekä bayesilaisesta optimoinnista että DFT-laskennasta, mikä voi olla haasteellista uusille käyttäjille. Monimutkaiset energiapinnat voivat olla vaikeasti tulkittavia, ja korkeatasoisten mallien rakentaminen ja ylläpito vievät aikaa ja resursseja. [30], [48]

Dopamiinin adsorptiota (6,6)- ja (6,5)-kiraalisille hiilinanoputkille tutkitaan tällä hetkellä laskennallisesti BOSS-menetelmän avulla. Tutkimusprojektin tavoitteena on määrittää dopamiinin optimaaliset adsorptiokonfiguraatiot ja vertailla adsorptiota kahden eri kiraalisuuden omaavan nanoputken välillä. Aluksi kartoitetaan dopamiinin parhaat konfiguraatiot yksinään, koska toisin kuin estradiolilla, dopamiinilla ei ole jäykkää rengasrakenteista koostuvaa selkärankaa, vaan se voi muuttaa muotoaan ja asentiaan eri ympäristöissä. Tämä vaihe varmistaa, että otetaan huomioon kaikki relevantit minimikonfiguraatiot, koska luonnossakin dopamiinia saattaa esiintyä useammassa suotuisassa konfiguraatiossa, mikä mahdollistaa vuorovaikutusten tarkemman analyysin nanoputkien kanssa. Kokeellisissa tutkimuksissa on havaittu eroja dopamiinin adsorptiossa (6,6)- ja (6,5)-kiraalisille nanoputkille, mikä viittaa siihen, että kiraalisuudella voi olla vaikutusta dopamiinin sitoutumiseen. Laskennallisten analyysien tavoitteena on täydentää näitä havaintoja selvittämällä, eroavatko dopamiinin adsorptiomekanismit putkien välillä ja voisivatko nämä erot selittää havaitut vaihtelut adsorptiovoimakkuudessa. Tutkimusprojekti mukailee aikaisempia tutkimuksia [11], [49].

Tutkimus hyödyntää BOSS-menetelmää ja DFT-laskentaa molekyylien ja nanoputkien rakenteiden optimointiin ja adsorptiokonfiguraatioiden määrittämiseen. Aluksi molekyylit ja nanoputket optimoidaan erikseen, minkä jälkeen niiden yhdistetyt konfiguraatiot analysoidaan BOSS-menetelmän avulla löytääkseen energiatasapainon kannalta suotuisimmat rakenteet. Lopuksi tarkastellaan adsorptioenergioita,

sähköisiä ominaisuuksia ja varauksen siirtymistä molekyylin ja nanoputken välillä. Tutkimus pyrkii selvittämään, kuinka nanoputkien kiraalisuus vaikuttaa dopamiinin adsorptioon ja kumpi nanoputkityyppi soveltuu paremmin dopamiinin tunnistamiseen. Lisäksi tutkimuksessa tarkastellaan, voisiko menetelmää tulevaisuudessa mahdollisesti käyttää vaikeasti erotettavien molekyylien, kuten dopamiinin ja askorbiinihapon, erottamiseen toisistaan. Tulokset voivat olla askel kohti hiilinanoputkien hyödyntämistä antureissa, esimerkiksi neurologisten sairauksien diagnostiikassa ja hoidon seurannassa.

5 Pohdinta

Terveysteknologian sähkökemialliset anturit ovat herättäneet laajaa kiinnostusta niiden yksinkertaisen rakenteen ja pitkän käyttöiän ansiosta. Toisin kuin bioreseptoreihin perustuvat anturit, ne eivät vaadi bioreseptoria tunnistukseen, mikä pidentää käyttöikää ja mahdollistaa kustannustehokkaan käytön. Elektrodimateriaalien muokkaaminen on keskeisessä roolissa antureiden herkkyyden ja selektiivisyyden parantamisessa, erityisesti biomerkkiaineiden, kuten hormonien, luotettavassa tunnistamisessa pienistä pitoisuuksista. Tämä tekee sähkökemiallisista antureista erityisen lupaavia terveysteknologian sovelluksissa. [12]

Laskennalliset menetelmät, kuten tiheysfunktionaaliteoria, mahdollistavat edistysaskelia terveysteknologian anturien kehittämisessä. Näiden menetelmien avulla voidaan ymmärtää ilmiöitä atomitasolla ja simuloida materiaalien ominaisuuksia ennen kokeellista testausta, mikä säästää aikaa ja resursseja kehitysprosessin alkuvaiheessa. Tekoälyn ja koneoppimisen integrointi laskennallisiin malleihin lisää niiden tarkkuutta ja tehokkuutta. Tämä mahdollistaa antureiden suorituskyvyn ennustamisen erilaisissa käyttöolosuhteissa, suurten datamäärien tehokkaan analysoinnin ja tutkimusvaiheiden automatisoinnin. [38] Menetelmien avulla voidaan esimerkiksi ennustaa, onko mahdollista hyödyntää nanoputkien kiraalisuutta kemiallisesti samankaltaisten molekyylien erottamisessa. Lisäksi paremman ymmärryksen saaminen kohdemolekyylien adsorptiomekanismeista mahdollistaa signaalin voimakkuuden parantamisen [7], [8].

Laskennallisten menetelmien haasteita ei voi kuitenkaan unohtaa. Laskennallinen tutkimus on vielä suhteellisen pieni osa anturitutkimusta, ja sen tulosten soveltaminen reaali maailman sovelluksiin edellyttää lisäkehitystä. Lisäksi laskennalliset menetelmät voivat olla laskennallisesti raskaita ja tehottomia, erityisesti pyrittäessä mallintamaan todellisia käyttöolosuhteita. Siksi laskennallinen tutkimus ei voi täysin korvata kokeellista tutkimusta, mutta se tarjoaa arvokkaita suuntaviivoja ja ennusteita uusien materiaalien ja anturirakenteiden kehittämiseksi. [11]

Monet laskennalliset mallit yksinkertaistavat olosuhteita merkittävästi [10], [39]. Prosessien mallintaminen tyhjiössä tai kaasufaasissa voi tarjota hyödyllistä tietoa perusmekanismeista, mutta tällaiset oletukset eivät vastaa biomolekyylien toimintaympäristöä. Biomolekyylit toimivat yleensä nestemäisissä olosuhteissa, joissa vuorovaikutukset ionien ja muiden molekyylien kanssa ovat keskeisiä. Tämä asettaa merkittäviä rajoituksia mallinnuksen tarkkuudelle ja sovellettavuudelle reaali maailman sovelluksiin. Tyhjiöoletus voi johtaa huomattaviin virheisiin dopamiinin adsorptiomekanismien arvioinnissa, sillä biologiset muuttujat, kuten veren pH ja muiden molekyylien läsnäolo, voivat muuttaa merkittävästi sekä adsorptioenergioita että vuorovaikutusmekanismeja. Näiden muuttujien huomiotta jättäminen tekee laskennallisten simulaatioiden tulosten suorasta vertailusta todellisiin olosuhteisiin haastavaa tai jopa mahdotonta. Usein ainoa luotettava tulos on trendien tarkastelu. Näin ollen, vaikka laskennalliset simulaatiot voivat tarjota arvokasta tietoa atomitasoilmioista, niiden hyöty tälläkin tutkimusalalla on rajallinen, erityisesti silloin, kun pyritään ymmärtämään monimutkaisia biologisia vuorovaikutuksia reaali maailman olosuhteissa.

Yksinkertaistukset ovat usein välttämättömiä monimutkaisten järjestelmien laskennallisessa mallintamisessa. Esimerkiksi kiraalisten hiilinanoputkien laskennallinen analysointi on erittäin vaativaa, sillä järjestelmien kompleksisuus ja laskentaressurssien rajallisuus pakottavat yksinkertaistamaan mallinnusta [39]. Tämä tekee

yksinkertaistuksista hyödyllisiä laskelmien suorittamisen kannalta, mutta samalla epätoivottavia, koska pienetkin olosuhteiden muutokset, kuten putken kiraalisuus tai molekyylien orientaatio, voivat vaikuttaa ratkaisevasti vuorovaikutusmekanismeihin ja siten lopputuloksiin. Laskennallisiin tuloksiin ei voida siis vielä luottaa ilman kokeellista vahvistusta.

Tämän takia ajattelua tarvitsee suunnata enemmän näkökulmaan, jossa laskennalliset ja kokeelliset tutkimukset täydentävät ja tukevat toisiaan, jotta saadaan toimivia ratkaisuja, joilla on potentiaalia soveltua todellisiin käyttöympäristöihin. Laskennallinen tutkimus antaa syvällistä ymmärrystä atomitason vuorovaikutuksista, mahdollistaen hypoteesien testaamisen ja lupaavien ratkaisujen seulomisen ennen kokeellisia testejä, mikä säästää aikaa ja resursseja. Kokeelliset tutkimukset varmistavat laskennallisten mallien pätevyyden todellisissa käyttöolosuhteista. Toisaalta kokeelliset tutkimukset voivat hyötyä laskennallisten menetelmien tuottamista oivaluksista, jotka syventävät ymmärrystä havaituista ilmiöistä ja auttavat selittämään niiden taustalla olevia mekanismeja. Laskennalliset mallit voivat ohjata kokeellista tutkimusta tunnistamalla ne muuttujat ja olosuhteet, jotka ovat erityisen tärkeitä tutkittavan järjestelmän kannalta.

Aikaisemmin esitetyn perusteella voidaan odottaa, että tulevaisuudessa laskennalliset menetelmät kehittyvät itsenään sekä niiden integrointi kokeellisten menetelmien kanssa syvenee entisestään. Laskennalliset mallit voivat tarjota entistä tarkempia ennusteita siitä, miten anturimateriaalien ominaisuudet, kuten pinnan karkeus ja muokkaus, vaikuttavat suorituskykyyn. Lisäksi niiden kyky huomioida ympäristön monimutkaiset muuttujat, kuten lämpötilan ja muut liuoksen molekyylit, paranee. Näin voidaan vähentää yksinkertaistettuja oletuksia ja saada tarkempia tuloksia. Laskennalliset ja kokeelliset lähestymistavat voidaan yhdistää entistä saumattomammin tekoälyn ja koneoppimisen avulla. Tämä mahdollistaa anturien kehitysprosessien automatisoinnin, sillä kaikkia tutkimuskohteita ei tarvitse tutkia ko-

keellisesti, ja koneoppimisalgoritmien avulla tarvittavien laskujen määrää voidaan vähentää. Sen sijaan voidaan hyödyntää esimerkiksi luvussa 4 esitetyn tutkimusprojektin avulla mahdollisesti tulevaisuudessa validoitua mallia parhaiden adsorptiokonfiguraatioiden ennustamiseen.

Tulevaisuuden terveysteknologian anturit kehittyvät kohti älykkäitä ja itsenäisiä järjestelmiä, joissa tekoälyllä on keskeinen rooli. Nykyisessä terveydenhuollon ympäristössä, jossa resurssit ovat rajalliset ja väestön ikääntyminen lisää hoitotarvetta, tällaiset älykkäät järjestelmät ovat erityisen tarpeellisia. Tekoälyn hyödyntäminen antaa antureille perinteisten mittaus- ja tiedonkeruutehtävien lisäksi kyvyn analysoida dataa reaaliajassa, tunnistaa trendejä ja antaa päätöksentekoa tukevia suosituksia. Ne eivät ainoastaan tallenna tietoa, vaan voivat optimoida hoitotoimenpiteitä automaattisesti potilaan yksilöllisten tarpeiden perusteella. Tämä kehitys mullistaa erityisesti kroonisten sairauksien hallinnan ja varhaisen diagnostiikan, joissa yksilölliset hoitostrategiat ja jatkuva seuranta ovat ratkaisevassa asemassa. Näin älykkäät anturit voivat uudistaa terveydenhuollon mallia kohti ennakoivaa, reagoivaa ja personoitua hoitoa, mikä hyödyttää sekä potilaita että koko terveydenhuoltojärjestelmää.

Tämän tutkielman perusteella jatkotutkimuksissa olisi tärkeää keskittyä biologisten ympäristöjen tarkempaan laskennalliseen mallintamiseen, jotta pH:n vaihtelut ja muiden molekyylien läsnäolo voidaan ottaa paremmin huomioon. Laskennallisia menetelmiä tulisi aluksi soveltaa vesiympäristössä, ja tutkia, miten esimerkiksi toisen molekyylin tuominen rinnalle vaikuttaa adsorptioenergioihin. Koneoppimisen integroinnissa tulisi tutkia sen rajoja ja selvittää, kuinka datamäärältään suuria ja monimutkaisia rakenteita ja vuorovaikutuksia näillä menetelmillä voidaan mallintaa tarkasti. Lisäksi laskennallisen ja kokeellisen tutkimuksen vuorovaikutusta tulisi syventää, jotta laskennalliset ennusteet voidaan validoida ja hyödyntää luotettavasti reaali maailman sovelluksissa.

6 Yhteenveto

Tässä tutkielmassa on tarkasteltu dopamiinin mittaamista sähkökemiallisilla antureilla ja laskennallisten menetelmien, erityisesti tiheysfunktionaaliteorian, hyödyntämistä näiden antureiden kehityksessä. Terveysteknologian anturien merkitys kasvaa väestön ikääntyessä ja yksilöllisten terveysratkaisujen kysynnän lisääntyessä. Sähkökemialliset anturit tarjoavat houkuttelevan vaihtoehdon niiden alhaisten kustannusten, korkean herkkyyden ja nopean vasteajan ansiosta, erityisesti dopamiinin kaltaisten tärkeiden biomolekyylien mittaamisessa.

Dopamiini on tärkeä biomolekyyli, jonka tarkka mittaaminen tarjoaa arvokasta tietoa hermoston toiminnasta ja käyttäytymiseen liittyvistä mekanismeista. Keskeinen haaste sen mittaamisessa on selektiivisyys: dopamiinin tunnistaminen monimutkaisessa biologisessa ympäristössä pienestä pitoisuudesta kemiallisesti samankaltaisia molekyylien joukosta. Nämä haasteet voidaan osittain ratkaista valitsemalla ja muokkaamalla anturien elektrodimateriaaleja. Hiilinanoputket ovat lupaavia materiaaleja niiden erinomaisen sähkökemiallisen suorituskyvyn ansiosta. Niiden selektiivisyyttä dopamiinia kohtaan voidaan parantaa esimerkiksi muuttamalla putken kiraalisuutta tai pinnan ominaisuuksia. Lisäksi adsorptioilmiö voi tehostaa anturin signaalia mahdollistamalla kohdemolekyylien paremman sitoutumisen elektrodipintaan. Adsorption syvällinen ymmärtäminen onkin keskeistä molekyylien ja pintojen välisen vuorovaikutusten optimoinnissa. Laskennalliset menetelmät, erityisesti tiheysfunktionaaliteoria, tarjoavat tehokkaan työkalun atomitasoisen vuorovaikutusten

analysointiin, mihin kokeellisten menetelmien tarkkuus ei aina riitä. DFT mahdollistaa adsorptiomekanismien ennustamisen ja auttaa tunnistamaan materiaalien ja molekyylien välisiä kriittisiä vuorovaikutuksia, mikä tukee anturien suorituskyvyn parantamista ja selektiivisyyden optimointia. Tutkielman perusteella voidaan alussa esitettyihin tutkimuskysymyksiin vastata seuraavasti:

TK1: Tutkielmassa korostettiin, että DFT on tehokas työkalu molekyylien ja materiaalien välisten vuorovaikutusten ymmärtämiseen atomitasolla. Se tarjoaa mahdollisuuden analysoida dopamiinin adsorptiomekanismeja ilman aikaa vieviä kokeellisia tutkimuksia ja auttaa mallintamaan esimerkiksi hiilinanoputkien pintaan liittyviä vuorovaikutuksia. Lisäksi DFT:n avulla on mahdollista selvittää dopamiinin adsorptiomekanismi, eli onko adsorptio fysisorptiota vai kemisorptiota. Laskennallinen mallinnus voi täydentää kokeellisia menetelmiä tuottamalla syvällisiä ennusteita, jotka ohjaavat kokeellista tutkimusta tehokkaampaan suuntaan. Esimerkiksi dopamiinin ja muokattujen hiilinanoputkien adsorptiomekanismeja voidaan tarkastella laskennallisesti, mikä voi selventää, miten nanoputkien eri kiraalisuus mahdollisesti vaikuttaa adsorptiovoimakkuuteen.

TK2: Vaikka DFT mahdollistaa atomitason analyysin, sillä on merkittäviä rajoituksia biologisten ympäristöjen mallintamisessa, kuten luvussa 5 esitettiin. Esimerkiksi liuoksen vaikutuksia, pH:n vaihtelua ja muiden biomolekyylien läsnäoloa ei voida ottaa riittävän tarkasti huomioon perinteisillä DFT-malleilla, mikä voi johtaa epätarkkoihin ennusteisiin todellisissa olosuhteissa. Näin ollen laskennallisten menetelmien tuottamat tulokset edellyttävät kokeellista validointia. Lisäksi DFT on laskennallisesti raskas menetelmä, erityisesti monimutkaisten ja laajojen rakenteiden tutkimuksessa, mikä voi rajoittaa sen käyttöä käytännön sovelluksissa.

TK3: Laskennallisilla menetelmillä on merkittävä potentiaali sähkökemiallisten anturien kehityksessä. Ne mahdollistavat uusien materiaalien, kuten muokattujen hiilinanoputkien, suunnittelun ja ominaisuuksien optimoinnin anturien herkkyyden

ja selektiivisyyden parantamiseksi. Tekoälyn ja koneoppimisen integrointi laskennallisiin menetelmiin voi nopeuttaa kehitysprosesseja ja mahdollistaa laskujen automaattisen optimoinnin. Tulevaisuudessa laskennalliset menetelmät voivat tarjota tarkempia ennusteita ja mahdollistaa monimutkaisten biologisten ympäristöjen mallintamisen, mikä voi pitkällä aikavälillä parantaa anturien tarkkuutta ja soveltuvuutta kliinisissä ympäristöissä.

Tutkielma osoittaa, että laskennallisten ja kokeellisten menetelmien yhdistäminen tarjoaa vahvan perustan terveysteknologian anturien kehitykselle. Vaikka DFT ja muut laskennalliset menetelmät tarjoavat syvällistä ymmärrystä molekyylien ja materiaalien vuorovaikutuksista, niiden tehokas hyödyntäminen edellyttää jatkuvaa kehitystä, erityisesti biologisten olosuhteiden tarkemmassa huomioimisessa. Näiden menetelmien avulla voidaan kehittää sähkökemiallisia antureita, jotka voivat mullistaa diagnostiikan tarjoamalla nopeita, edullisia ja luotettavia ratkaisuja, esimerkiksi dopamiinin mittaamiseen. Tämä edistää myös personoidun hoidon laajamittaista käyttöönottoa ja vähentää invasiivisten mittausmenetelmien tarvetta.

Lähdeluettelo

- [1] Statista Research Department, *Digital health market revenue worldwide 2029*, 2024. url: <https://www.statista.com/forecasts/1498262/digital-health-market-revenue-worldwide> (viitattu 04.11.2024).
- [2] N. Y. Philip, J. J. P. C. Rodrigues, H. Wang, S. J. Fong ja J. Chen, "Internet of Things for In-Home Health Monitoring Systems: Current Advances, Challenges and Future Directions", *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*, vol. 39, nro 2, s. 300–310, 2021. DOI: 10.1109/JSAC.2020.3042421.
- [3] R. A. Wise, "Dopamine, learning and motivation", *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 5, nro 6, s. 483–494, 2004. DOI: 10.1038/nrn1406.
- [4] A. E. Lang ja A. M. Lozano, "Parkinson's Disease", *New England Journal of Medicine*, vol. 339, nro 16, s. 1130–1143, 1998. DOI: 10.1056/NEJM199810153391607.
- [5] Y. Zheng ja Y. Li, "Past, Present, and Future of Tools for Dopamine Detection", *Neuroscience*, Special Issue for the 11th IBRO World Congress of Neuroscience, vol. 525, s. 13–25, 2023. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2023.06.025.
- [6] X. Liu ja J. Liu, "Biosensors and sensors for dopamine detection", *VIEW*, vol. 2, nro 1, s. 20200102, 2021. DOI: 10.1002/VIW.20200102.
- [7] B. D. Bath, H. B. Martin, R. M. Wightman ja M. R. Anderson, "Dopamine Adsorption at Surface Modified Carbon-Fiber Electrodes", *Langmuir*, vol. 17,

- nro 22, s. 7032–7039, 2001, Publisher: American Chemical Society. DOI: 10.1021/1a0106844.
- [8] J. A. Behan, F. Grajkowski, D. R. Jayasundara, L. Vilella-Arribas, M. García-Melchor ja P. E. Colavita, "Influence of carbon nanostructure and oxygen moieties on dopamine adsorption and charge transfer kinetics at glassy carbon surfaces", *Electrochimica Acta*, vol. 304, s. 221–230, 2019. DOI: 10.1016/j.electacta.2019.02.103.
- [9] P. Liu, Y. Jiao, X. Chai et al., "High-performance electric and optical biosensors based on single-walled carbon nanotubes", *Journal of Luminescence*, vol. 250, s. 119 084, 2022. DOI: 10.1016/j.jlumin.2022.119084.
- [10] S. G. Louie, Y.-H. Chan, F. H. da Jornada, Z. Li ja D. Y. Qiu, "Discovering and understanding materials through computation", *Nature Materials*, vol. 20, nro 6, s. 728–735, 2021. DOI: 10.1038/s41563-021-01015-1.
- [11] S. Sippola, M. Todorović ja E. Peltola, "First-Principles Structure Search Study of 17- β -Estradiol Adsorption on Graphene", *ACS Omega*, vol. 9, nro 32, s. 34 684–34 691, 2024. DOI: 10.1021/acsomega.4c03485.
- [12] G. S. Wilson ja R. Gifford, "Biosensors for real-time in vivo measurements", *Biosensors and Bioelectronics*, 20th Anniversary of Biosensors and Bioelectronics, vol. 20, nro 12, 2005. DOI: 10.1016/j.bios.2004.12.003.
- [13] A. Piras, C. Ehlert ja G. Gryn'ova, "Sensing and sensitivity: Computational chemistry of graphene-based sensors", *WIREs Computational Molecular Science*, vol. 11, nro 5, e1526, 2021. DOI: 10.1002/wcms.1526.
- [14] A. Hulanicki', S. Geab ja F. Ingman, "CHEMICAL SENSORS DEFINITIONS AND CLASSIFICATION", *Pure and Applied Chemistry*, vol. 63, nro 9, s. 1247–1250, 1991.

- [15] D. R. Thévenot, K. Toth, R. A. Durst ja G. S. Wilson, "Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification¹", *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 16, nro 1, s. 121–131, 2001. DOI: 10.1016/S0956-5663(01)00115-4.
- [16] E. B. Bahadır ja M. K. Sezgintürk, "Electrochemical biosensors for hormone analyses", *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 68, s. 62–71, 2015. DOI: 10.1016/j.bios.2014.12.054.
- [17] K. Jackowska ja P. Krysinski, "New trends in the electrochemical sensing of dopamine", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 405, nro 11, s. 3753–3771, 2013. DOI: 10.1007/s00216-012-6578-2.
- [18] S. Lakard, I.-A. Pavel ja B. Lakard, "Electrochemical Biosensing of Dopamine Neurotransmitter: A Review", *Biosensors*, vol. 11, nro 6, s. 179, 2021. DOI: 10.3390/bios11060179.
- [19] A. B. Sengul ja E. Asmatulu, "Toxicity of metal and metal oxide nanoparticles: a review", *Environmental Chemistry Letters*, vol. 18, nro 5, s. 1659–1683, 2020. DOI: 10.1007/s10311-020-01033-6.
- [20] V. K. Upadhyayula, D. E. Meyer, M. A. Curran ja M. A. Gonzalez, "Life cycle assessment as a tool to enhance the environmental performance of carbon nanotube products: a review", *Journal of Cleaner Production*, vol. 26, s. 37–47, 2012. DOI: 10.1016/j.jclepro.2011.12.018.
- [21] C. Missale, S. R. Nash, S. W. Robinson, M. Jaber ja M. G. Caron, "Dopamine Receptors: From Structure to Function", *Physiological Reviews*, vol. 78, nro 1, s. 189–225, 1998. DOI: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.
- [22] D. Vallone, R. Picetti ja E. Borrelli, "Structure and function of dopamine receptors", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 24, nro 1, 2000. DOI: 10.1016/S0149-7634(99)00063-9.

- [23] E. Kudo ja Y. Fujii, toim., *Dopamine: functions, regulation, and health effects* (Pharmacology - research, safety testing and regulation). New York: Nova Science Publishers, 2012.
- [24] G. Ayano, "Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures", *Journal of Mental Disorders and Treatment*, vol. 2, 2016. DOI: 10.4172/2471-271X.1000120.
- [25] W. Schultz, "Updating dopamine reward signals", *Current Opinion in Neurobiology*, Macrocircuits, vol. 23, nro 2, s. 229–238, 2013. DOI: 10.1016/j.conb.2012.11.012.
- [26] I. H. Franken, J. Booij ja W. Van Den Brink, "The role of dopamine in human addiction: From reward to motivated attention", *European Journal of Pharmacology*, vol. 526, nro 1-3, s. 199–206, 2005. DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.09.025.
- [27] M. Hasanzadeh, N. Shadjou ja M. d. l. Guardia, "Current advancement in electrochemical analysis of neurotransmitters in biological fluids", *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 86, s. 107–121, 2017. DOI: 10.1016/j.trac.2016.11.001.
- [28] International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), *Adsorption*, Online version 3.0.1, originally published in 2006, 2019. url: <https://doi.org/10.1351/goldbook.A00155> (viitattu 11.10.2024).
- [29] I. Gentle, *Interfacial science : an introduction*. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.
- [30] J. Järvi, B. Alldritt, O. Krejčí, M. Todorović, P. Liljeroth ja P. Rinke, "Integrating Bayesian Inference with Scanning Probe Experiments for Robust Identification of Surface Adsorbate Configurations", *Advanced Functional Materials*, vol. 31, nro 32, s. 2010853, 2021. DOI: 10.1002/adfm.202010853.

- [31] N. Gupta, S. M. Gupta ja S. K. Sharma, ”Carbon nanotubes: synthesis, properties and engineering applications”, *Carbon Letters*, vol. 29, nro 5, s. 419–447, 2019. DOI: 10.1007/s42823-019-00068-2.
- [32] E. N. Ganesh, ”Single Walled and Multi Walled Carbon Nanotube Structure, Synthesis and Applications”, 4, vol. 2, 2013, s. 311–320. url: <https://www.semanticscholar.org/paper/Single-Walled-and-Multi-Walled-Carbon-Nanotube-and-Ganesh/293ae62fbb0e0c7bc1e0839a270a38a2ff18b14b> (viitattu 11. 10. 2024).
- [33] Q. Guo, X.-t. Shen, Y.-y. Li ja S.-q. Xu, ”Carbon nanotubes-based drug delivery to cancer and brain”, *Current Medical Science*, vol. 37, nro 5, s. 635–641, 2017. DOI: 10.1007/s11596-017-1783-z.
- [34] R. J. Chen, S. Bangsaruntip, K. A. Drouvalakis et al., ”Noncovalent functionalization of carbon nanotubes for highly specific electronic biosensors”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, nro 9, s. 4984–4989, 2003. DOI: 10.1073/pnas.0837064100.
- [35] C.-M. Tilmaciu ja M. C. Morris, ”Carbon nanotube biosensors”, *Frontiers in Chemistry*, vol. 3, s. 59, 2015. DOI: 10.3389/fchem.2015.00059.
- [36] B. J. Ostertag ja A. E. Ross, ”Editors’ Choice—Review—The Future of Carbon-Based Neurochemical Sensing: A Critical Perspective”, *Ecs Sensors plus*, vol. 2, nro 4, s. 043601, 2023. DOI: 10.1149/2754-2726/ad15a2.
- [37] M. Darroudi, K. A. White, M. A. Crocker ja B. N. Kim, ”Dopamine Measurement Using Engineered CNT–CQD–Polymer Coatings on Pt Microelectrodes”, *Sensors*, vol. 24, nro 6, s. 1893, 2024. DOI: 10.3390/s24061893.
- [38] Q. Jia, B. J. Venton ja K. H. DuBay, ”Structure and Dynamics of Adsorbed Dopamine on Solvated Carbon Nanotubes and in a CNT Groove”, *Molecules*, vol. 27, nro 12, s. 3768, 2022. DOI: 10.3390/molecules27123768.

- [39] P. Singh ja M. K. Harbola, "Density-functional theory of material design: fundamentals and applications-I", *Oxford Open Materials Science*, vol. 1, nro 1, itab018, 2020. DOI: 10.1093/oxfmat/itab018.
- [40] H. Kim ja G. Kim, "Adsorption properties of dopamine derivatives using carbon nanotubes: A first-principles study", *Applied Surface Science*, vol. 501, s. 144249, 2020. DOI: 10.1016/j.apsusc.2019.144249.
- [41] N. Madadi Mahani, "Dopamine detection by doped single-walled carbon nanotube biosensors: A theoretical study", *Journal of Research in Pharmacy*, vol. 23, nro 5, s. 785–791, 2019. DOI: 10.35333/jrp.2019.25.
- [42] C.-H. Yeh, Y.-J. Hsiao ja J.-C. Jiang, "Dopamine sensing by boron and nitrogen co-doped single-walled carbon nanotubes: A first-principles study", *Applied Surface Science*, vol. 473, s. 59–64, 2019. DOI: 10.1016/j.apsusc.2018.12.137.
- [43] B. Roondhe ja P. K. Jha, "Neurotransmitter-Functionalized Boron Nitride Nanoribbons as Biological Cargo Carriers: Analysis by Density Functional Theory", *ACS Applied Nano Materials*, vol. 2, nro 3, s. 1552–1561, 2019. DOI: 10.1021/acsanm.9b00028.
- [44] B. Balkanlı, N. Yuksel ja M. F. Fellah, "Neurotransmitter amino acid adsorption on metal doped boron nitride nanosheets as biosensor: DFT study on neural disease prediagnosis system", *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 366, s. 114980, 2024. DOI: 10.1016/j.sna.2023.114980.
- [45] S. Mehdi Aghaei, M. M. Monshi, I. Torres, S. M. J. Zeidi ja I. Calizo, "DFT study of adsorption behavior of NO, CO, NO₂, and NH₃ molecules on graphene-like BC₃: A search for highly sensitive molecular sensor", *Applied Surface Science*, vol. 427, s. 326–333, 2018. DOI: 10.1016/j.apsusc.2017.08.048.

- [46] H.-p. Zhang, X.-g. Luo, H.-t. Song, X.-y. Lin, X. Lu ja Y. Tang, "DFT study of adsorption and dissociation behavior of H_2S on Fe-doped graphene", *Applied Surface Science*, vol. 317, s. 511–516, 2014. DOI: 10.1016/j.apsusc.2014.08.141.
- [47] *Bayesian Optimization Structure Search / BOSS*. url: <https://sites.utu.fi/boss/> (viitattu 04.11.2024).
- [48] M. Todorović, M. U. Gutmann, J. Corander ja P. Rinke, "Bayesian inference of atomistic structure in functional materials", *npj Computational Materials*, vol. 5, nro 1, s. 1–7, 2019. DOI: 10.1038/s41524-019-0175-2.
- [49] J. Järvi, P. Rinke ja M. Todorović, "Detecting stable adsorbates of (1S)-camphor on Cu(111) with Bayesian optimization", *Beilstein Journal of Nanotechnology*, vol. 11, nro 1, s. 1577–1589, 2020. DOI: 10.3762/bjnano.11.140.
- [50] J. Li, F. Pan, G.-X. Zhang et al., "Structural Disorder by Octahedral Tilting in Inorganic Halide Perovskites: New Insight with Bayesian Optimization", *Small Structures*, vol. n/a, nro n/a, s. 2400268, DOI: 10.1002/sstr.202400268.
- [51] L. Fang, E. Makkonen, M. Todorović, P. Rinke ja X. Chen, "Efficient Amino Acid Conformer Search with Bayesian Optimization", *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 17, nro 3, s. 1955–1966, 2021. DOI: 10.1021/acs.jctc.0c00648.