

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

ÜNİVERSİTE VE ÜZERİ SEVİYESİ FİKİR

KATEGORİSİ

TAKIM ADI

AGD (Analytics of Genetics and Disquisition)

PROJE ADI

NÖRONLARDA KUANTUM TÜNELLEME İLE TEDAVİ

BAŞVURU ID

322040

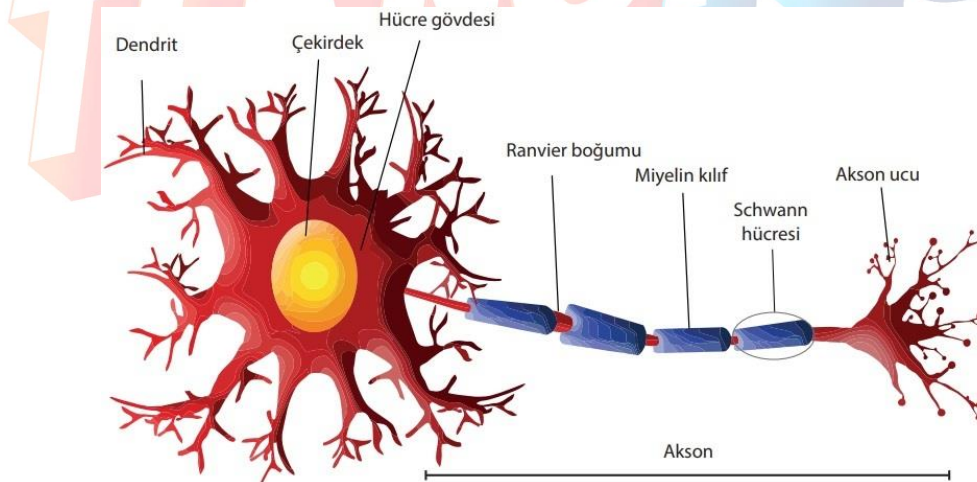
İçindekiler

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Bugün yine özellikle fizikte büyük bir paradigma değişikliğinin kıyısında dururken, kuantum fiziğinin mikro alemini anlamamızda yaptığı devrimin bir benzerini makroskobik sistemde görülmektedir. Bu yeni fizik dallarının sağladığı araçlar ilk önce 2012 yılında Glowacki vd.nin yaptığı bir çalışmada, kuantum tünellemeyi tanımlayan standart modellerin, enzimlerin çok sayıda olası farklı yapılar arasında deneysel enzim verilerini açıklayabildiğini göstermiştir.

Enzimler, tüm proteinler gibi sürekli olarak birbirinden farklı biçimlerde reaksiyonlara katılmaktadır. Yapıları farklılaşırken de katalitik özellikleri önemli ölçüde farklı hâle gelebilir. Bu büyük sistem, çok sayıda alt birimden oluşur ve makro evrensel sistemin davranışı onu oluşturan alt birimlerin davranışından tamamen farklı oluşması ve düzenlenmesi organizmanın kolektif çalışmasının bir sonucudur.

Beyin ele alındığı zaman da dendritik ağlar mikroskobik bir yapıdır ve birçok sinir hücresinin dendritik uzantılarının bir diğeri ile bağlantı kurması (aksonlarla veya aksonsuz) durumudur. Dendritik ağlar sinir hücreleri ve glia hücreleri ile sarılırlar. Uzun dendritleri aksonlardan ayırmak hem işlev hem de görünüm olarak bazen güçtür. Dendritlerin uç kısımlarında, elektron mikroskopunda görülen dikensi çıkıntılar (spine) bulunur. Kimyasal sinapsların birçoğu bu dikensi çıkıntılar üzerindedir. Bu kimyasal sinapslara ek olarak elektriksel sinapslar da dendritler üzerinde bulunur. Dolayısı ile kimyasal bağlantı yerleri dikenlerin tepe kısmında, elektrik bağlantılar dendritlerin zar kısmındadır. Bu bağlantı bölgeleri sinir ileticisi, iyon ve elektrik akımlarına duyarlıdır. Bu biyomeleküllerin pozitif yüklü kutupları dendritik zarın iç yüzeyi üzerine dizilirler. Negatif yüklü iyonlarla etkileşime girerler. Negatif yükler dış yüzeydedir ve pozitif iyonlarla etkileşirler. İki bölgedeki pozitif ve negatif yüklü elementler, dendritik zarda elektromanyetik yolla etkileşirler. (Şekil 1)



Şekil 1: Basit bir nöron gösterimi (Anonim, 2022)

Dendritik ağ üzerindeki hız vektörlerinin alanı, yoğunluk akımı olarak da adlandırılır ve zar çevresi (perimembranöz) elektrik akımını verir:

Reaktan moleküllerin ürünlere dönüşebilmesi için aşması gereken tepeler vardır. Bu tepeleri aşmalarını sağlayacak elektrik akımı enerjisi, ısı biçiminde verilebilir. Reaktanları ürüne dönüştürmenin bir başka yolu ise moleküllerin aşması gereken enerji engelini aşağıya çekmektir. Başta hidrojen ve oksijen olmak üzere proton spinlerinin dönme hareketinin frekansı farklıdır. (Hidrojen atomu için bu frekans 42,58 MHz/Tesla). Klasik mekanik bariyerleri aşmak için yeterli enerjiye sahip olmayanda ise parçacığın diğer tarafa ulaşamayacağı öngörülür. Kuantum mekaniğinde küçük bir ihtimalle de olsa bu parçacıklar diğer tarafla tünel yapan- bariyerleri aşacaktır. Maddenin normalde işleyişinden gelen bu farklılığın sebebi olarak dalga ve parçacıkların özellikleri gösterilebilir. Bu ikilemi, parçacığın pozisyonunun ve momentumunun aynı anda bilenebileceğini tanımlayan Heisenberg belirsizlik ilkesiyle açıklamak mümkündür. Temelde; diğer taraftaki parçacığın varlığının ihtimali sıfır olmayan bir değerdir ve bu tür parçacıklar benzer frekansla orantılı bir olasılıkla diğer tarafta gözükabilir. Kuantum tünelleme ve kuantum fiziği dışında fiziksel bir sistem olan alanların ya da parçacıkların (ya da taneciklerin) bileşimi biçiminde göz önüne alındığında bu iki parçacığın konumu, yani alan ve parçacık, sürekli/süresiz bir çiftin kutupları gibi birbirine karşıt konumda olarak düşünülebilir. Alanlar taneciklerden doğar, yayılırlar ve taneciklere etki ederler. Kuantum kuramı alan/tanecik (ya da dalga/parçacık) ikilemini ortadan kaldırır ve kuantum teorisini ikisinin yerine koyar. Buna QFT adı verilir. QFT'ye göre izole olmayan (yani açık, çevre ile ilişkide) bir sistem enerji kaybı olmaksızın stabil kalabilmektedir. En az düzeyde enerji öz değeri (eigen value) olan enerji öz durumundaki (eigenstate) mikro evrensel alan vakum durumu enerji kaybetmez. Vakum durumu QFT'de ideal stabil fiziksel durumu temsil eder.

Kübitler sayesinde oluşturulan bu fiziksel durum tek ve çok hücreli organizmaların mikro yerçekiminde uzay çevresel stres faktörlerinin dayattığı risklerden kaçınmayı sağlasa da daha önceki çalışmalarda hayvanların kullanımları çoğu zaman büyük hacimli spesifik yetiştirme biyoreaktörlerine ihtiyaç duymaları gerçeğiyle sınırlanmıştır. Tardigradlar ise bu sorunun üstesinden gelmeyi sağlayan az bilinen ve ihmal edilen hayvanlardır. Kuantum çalışma alanlarında desteklenmesi sebepleri:

- (i) küçük biyoreaktörlerde tutulabilen ve yetiştirilebilen minyatür hayvan olmaları (200-1000 μm uzunluğu);
- (ii) doku ve organlara sahip olmakla birlikte, sınırlı hücre sayısı (yaklaşık 1000); ile basit bir formda olması
- (iii) laboratuvar koşullarında kolaylıkla yetiştirilebilmeleri;
- (iv) partenogenetik, apomiktik olmalarıyla nörolojide klonal soylar elde edilebilmeleridir.

Tüm tardigradlar suda yaşayan hayvanlar olmasına rağmen, anhidrobiyoz adı verilen oldukça kararlı bir seviyede stabil metabolik aktivite durumuna girebilerek periyodik kurumaya maruz kaldığında karasal habitatlarda gelişimlerini devam ettirebilmektedirler. Tardigradlar, bu fizyolojik duruma girdiklerinde vücut sularının %97'sini kaybederek asıl boyutlarının yaklaşık üçte biri kadar kuru bir yapıya dönüşmektedirler. Rehidre edildiklerinde, gerçek aktif metabolik durumlarına birkaç dakika ile birkaç saat arasında geri dönebilmektedirler. Böylece; kurutulmuş tardigradlar birkaç yıl boyunca anhidrobiyoz durumunda kalabilmekte ve tam kuruma, şiddetli soğuk, mikro yerçekimi, vakum ve yüksek seviyelerde iyonlaştırıcı ve UV radyasyonuna dayanma yeteneklerine sahip olabilmektedir. Bu sayede çoğaltılarak

enzimler ve proteinler gibi reaktan moleküllerin aksiyon eşiğini ölçmede önemli bir konuma sahiptir.

Vücutta dokularda her yerde bulunan ubiquitin, bu moleküllerin başında gelmektedir. Ubiquitin'in (poliubikuitin) çoklu kopyaları, proteinleri bozunma için etiketlediğinden nörodejeneratif hastalıklarda önemli bir role sahiptir. 1869'da Charcot tarafından tanımlanan ALS, 3-5 yıllık bir süre boyunca istemli kasların felç olmasına yol açan hem üst hem de alt motor nöronların kaybını içeren semptomlarla baş göstermektedir. Tüm ALS vakalarının ~% 10'u TDP-43 ve SOD1 spesifik gen mutasyonları ile ilişkilidir. Günümüzde de ALS, TDP-43 ile bir proteinopati (proteinlerin agregasyonundan kaynaklanan hastalıklar) olarak kabul edilmektedir.

TDP-43 patolojisi araştırması için Genç vd., 2022 çalışmasında apikal dendritleri boyunca ciddi his kaybı ile karakterize edilen üst motor nöronlarında dejenerasyonda önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. UCHL1 nakavt farelerde ilk olarak değerlendirilerek kortikospinal yolla AAV-UCHL1 enjeksiyonları, üst motor nöronlarda retrograd ekspresyona ve bu morfolojik dejeneratif fenotipin tamamen tersine çevrilmesine yol açmıştır. UCHL1 ekspresyonu, yanlış katlanmış SOD1 ve TDP-43 protein birikimi düzeylerinin azalmasına neden olmuştur. Bu, ALS'ye neden olan bir dizi mutasyon boyunca UCHL1 aktivitesinin nöron sağlığı üzerinde daha geniş bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalardan sonra; AAV-9, UCHL1 ekspresyonunu sadece geliştirmesi zor olan promotöre özgü vektörler gerektiren motor nöronlarda yönlendirmek zorunda kalması sonucu çıkmıştır.

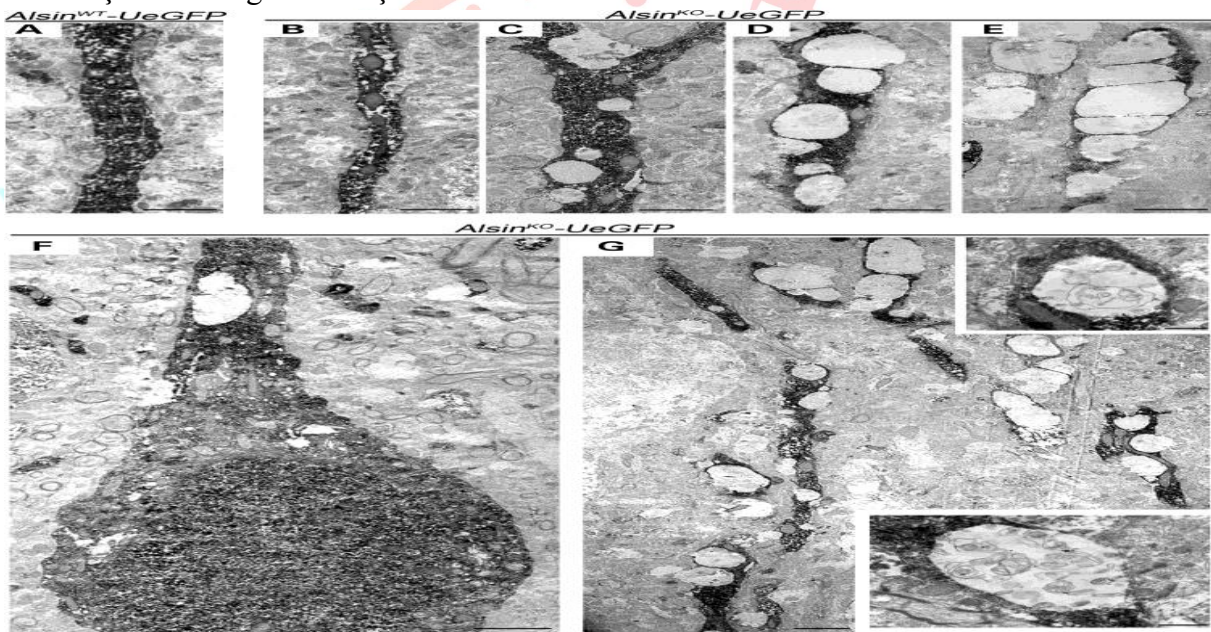
Bu projede de tardigradlarda doz aralığı, etkinlik ve toksisite çalışmalarını değerlendirilerek aksiyon aşımı yarı iletken süper diot-kübit sistemiyle ekstrem durumlarda ele alınacak ve ubiquitin modellemesiyle bugüne kadar hiç yapılmamış bir şekilde tun durumuna geçirerek nakavt fare ve insanlardaki mutant proteinler mikro enjeksiyonla aktarılıp simülasyonlarla düzeyleri incelenecektir. Böylece, karmaşık nörolojik hastalıklarda motor kortekse bağlı doğrudan AAV tabanlı gen tedavisi ve özellikle ALS hastaları için yeni tedavi yollarının önü açılmış olacak ve ülkemizde Nörokuantoloji bilim dalının önü açılacaktır.

2. Problem/Sorun

- Literatüre bakıldığında 2005'te henüz üzerinde durulmaya başlayan multidisipliner olan Nörokuantoloji bilim dalında özellikle nöronlardaki mikrotübüllerde gerçekleşen kuantum tünelleme üzerindeki çalışmalar günümüze kadar kısıtlı sayıda yayınlanmaya devam etmektedir. Çalışmaların temel noktası; kuantum tünellemede, bir parçacığın klasik fizik yasalarına göre geçemeyeceği kadar yüksek bir engeli aşabilir. Ancak zamanla enzimlerle ilgili bazı deneysel gözlemler, enzimlerin işin içine girdiği kimyasal tepkimelerde kuantum tünelleme modellerinin yetersiz kaldığına işaret etmektedir. Çünkü; enzimlerle beraber çıkan reaktan moleküllerin ürünlere dönüşebilmesi için aşması gereken tepeler vardır. Bu tepeleri aşmalarını sağlayacak elektrik akımı enerjisi, ısı biçiminde verilebilir. Reaktanları ürüne dönüştürmenin bir başka yolu ise moleküllerin aşması gereken enerji engelini aşağıya çekmektir.
- Bu konuda bugüne kadar, en öne çıkan motor nörodejeneratif hastalık olan amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve diğer ilgili motor nöron hastalıklarında çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır. Bununla birlikte, Alsin2 (ALS2) genindeki mutasyonlar özellikle önemlidir, çünkü diğer mutasyonlardan farklı olarak esas olarak gençleri

etkilemektedir. Bu gendeki mutasyonlar Jüvenil ALS vakalarında, juvenil primer lateral sklerozlu (PLS) hastalarda, infantil başlangıçlı asendan kalıtsal spastik paraplejili (IAHSP) saptanır ve otozomal resesif geçişli jüvenil ALS'nin en yaygın nedenidir.

- ALS2 geni tarafından kodlanan ve esas olarak merkezi sinir sisteminde eksprese edilen Alsin, her yerde bulunan bir proteindir. ALS2, 2q33 kromozomu üzerinde bulunur ve 33 intron ve 34 ekzon içerir. Protein, iki ek varyantını kodlamaktadır: 1657 amino asitlik uzun bir form ve 396 amino asitten oluşan kısa bir form. Bu mutasyonların kalıtsal spastik paraplejiye (HSP) neden olduğu bulunmuştur ve bunların çoğu, alsin proteininin uzun ve/veya kısa formunun kesilmesine ve fonksiyon kaybına yol açan homozigot mutasyonlardır. Bu sonuçlara rağmen; ALS geni mutasyonlarında ters etiketleme yapılmamıştır ve farelerle yapılan örnek bir çalışma Şekil 2 'de gösterilmiştir:



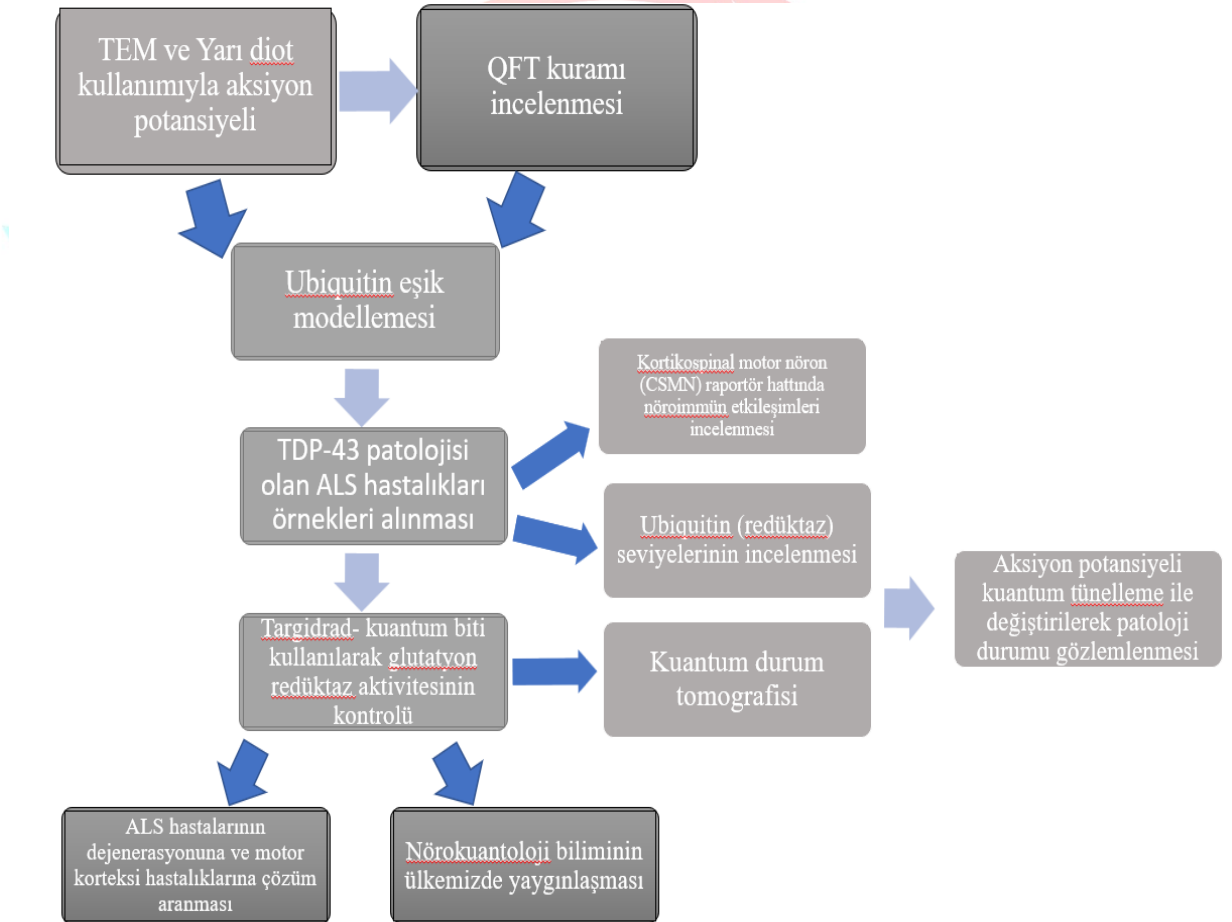
Şekil 2: EM ile birleştirilmiş eGFP immünohistokimyası (Gautam vd., 2016)

(A) Hastalıklı CSMN'nin apikal dendritleri içindeki büyük kusurları ortaya çıkarmaktadır. Alsin WT -UeGFP farelerinde CSMN'nin apikal dendriti herhangi bir vakuol içermemektedir ve sağlıklı morfoloji göstermektedir. (B – E) Alsin KO -UeGFP farelerinde CSMN'nin apikal dendritleri, farklı boyutlarda ve çeşitli aşamalarda vakuollere sahiptir. (F) Sadece hastalıklı CSMN'de vakuollü proksimal apikal dendrit ve (G) distal apikal dendrit ile CSMN soma etiketli bir GFP etiketlidir. Ekler, çok sayıda parçalanmış hücreli enkaz içeren temsili vakuollerin büyütülmüş görünümünü göstermektedir. Ölçek çubuğu: 2 μ m (A–G); 500 nm (iç kısımlar).

3. Çözüm

Projede temel nokta olan kuantum tünellemede her ne kadar Taramalı Tünelleme Mikroskobu ve yarı-iletken tünel diyot kullanılacak olsa da katalizör görevi gören enzimlerin Geçiş Durumu Kuramını incelendiğinde aksiyon potansiyelinde işlevi olan elektron dinamiğini tespit etmek için ubiquitin gibi enzimlerle çalışmak gerekmektedir.

Aksiyon potansiyelinde önce kuantum kuramındaki en önemli konulardan alan/tanecik (ya da dalga/parçacık)kuramı bu ikilemi ortadan kaldırır ve kuantum teorisini ikisinin yerine koyar. (QFT) Kuantum fiziği enerji ve momentum ayrı ayrı, uzay-zamandaki ufak değişimlerle dalgalanabilirler. Özel görelilik ise enerjinin maddeye dönüşebildiğini söylemektedir. Bu iki kuram birleştirildiğinde zamanda yeterince büyük dalgalanmalar, belirli bir eşiği aştıklarında ortaya kuantum parçacıkları çıkarabilmektedir ve ayrıca bu işlemin tersi de mümkündür. Sonuçta; var olan kuantum parçacıkları yok olabilmektedir ve bu QFT'ye paralellik gösterir. Bu iki kuramdan oluşan enerji dağılımları makroskobik sinir hücrelerini, dendritik ağı ve doğrudan mikroskobik protein iplikçiklerini etkileyecektir. Böylece; sinir hücreleri de gelen uyarıyı farklı beden organlarına ulaştırıp konuşma ve hareket gibi biyolojik değişikliklere neden olabilecektir. Sonuçta; Şekil 3'teki akış şemasında görüldüğü gibi QFT ve nöronlar arasındaki bağlantı gözler önüne serilecektir:



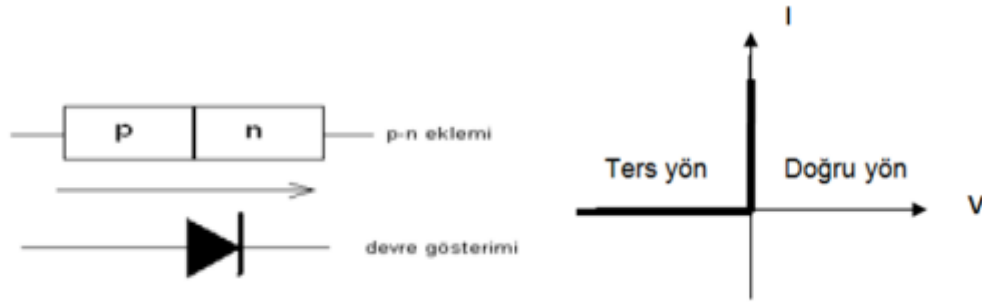
Şekil 3: Proje çözüm kavramsal ağı

4. Yöntem

4.1. Yarı İletken Diyot Hazırlanması

Aksiyon potansiyeli ölçümü ve kuantum bitlerini QFT modelinde eşleştirmek için (Özdirenç değerleri iletkenler ile yalıtkanlar arasında olan katılara yarı-iletken denir.) Yarı-iletken malzemeler mutlak sıfır sıcaklığında (0°K) yalıtkan olan ancak sıcaklık arttıkça elektriksel özellikleri değişen malzemeler olup p-n eklemi tüm yarıiletken aygıtların temelini oluşturur.

Oluşturulacak olan ideal bir diotun akım-gerilim grafiği şekil 4'te gösterilmiştir. Şekil 4'te de görüldüğü üzere, diyot, akımını yalnız bir yönde (iletim/doğru yönde) geçirir. Bu nedenle diyot, tek yönlü bir devre elemanıdır.



Şekil 4: Yarı iletken diyot ve İdeal bir diyot için akım-gerilim grafiği (Ankara üniversitesi ders notları, 2015)

4.2. Ubiquitin molekülünün eşik modellemesi

Yarı iletken diyot, vücutta dokuda en çok bulunan ubiquitin molekülünün eşik modellemesi için kullanılmak üzere (Ubiquitin'in (poliubikuitin) çoklu kopyaları, proteinleri bozunma için etiketler ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda önemli bir rol oynar.) öncelikle çoklu seviyelerde poliübikine proteinleri düzenlemek için çok önemli bir enzim olan UCHL1'in, en agresif nörodejeneratif hastalıklardan biri olan amyotrofik lateral sklerozda (ALS) üst motor nöronların dejenerasyonunu tersine çevirebileceği gösterilecektir. (Genç vd., 2021) Bunun için; Adeno-ilişkili virüs (AAV) AAV plazmit kullanılarak alt-birleşen HEK293 hücrelerinin vektörlerinin üçlü transfeksiyonu ile üretilmesi gerekmektedir. AAV2 kapsidini kodlayan bir AAV trans-plazmiti, bir adenovirüs yardımcı plazmidi promotörü ile eGFP'yi eksprese eden cis mekik plazmidi kültürü toplanıp teğetsel akış filtrasyonu ile konsantre edilmelidir. İyodiksanol gradyan ultrasantrifüjleme ile saflaştırılarak AAV plazmitine alt klonlanmalıdır. Mikro-enjeksiyonlar, bir nanojektöre bağlı, çekilmiş eğimli cam mikro pipetler kullanılarak eGFP'yi kodlayan AAV tarafından geriye dönük olarak etiketlenmelidir. AAV2-eGFP genom kopyası içeren dorsal funikulus (df) içinde yer alan CST'ye enjekte edilmelidir ve omuriliği ortaya çıkarmak ve bireysel CSMN'nin sito-mimarisini incelemek için farede servikal omurilik (C2-C3) seviyesinde) 0,3 mm derinlikte küçük bir laminektomi yapılmalıdır. Böylece; morfolojilerinin ayrıntılı analizini sağlanabilecek ve ubiquitin modellemesi için zemin hazırlayacaktır. CSMN seviyesinin en yüksek derecede görülebilmesi için %0,5 Floro-Gold (FG; Fluorochrome LLC, Denver, CO; %0,9 salin solüsyonunda 96 ml) enjekte edilmelidir.

4.3. Doku toplama ve histoloji

Farelere ketamin (90 mg/kg) ve ksilazin ile derin anestezi uygulanarak (10 mg/kg) PBS içinde %4 PFA ile perfüze edilerek beyni çıkarılmalıdır. Fare gece boyunca %4 PFA ile sabitlenerek 4 °C'de PBS-sodyum azid (%0.01) içinde tutulmalıdır. Beyinler titreşimli bir mikrotom kullanarak bölümlere ayrılmalıdır. Primer antikor ile inkübasyondan önce 2 saat C su banyosunda bekletilmeli ve her altıncı koronal kesitte immünohistokimya yapılması için Ct1p2 antijen alımı yapılmalıdır. (80°de 0.01 M sodyum sitrat, pH 9.0) Uygun antijen listesi şu şekildedir:

Birincil antikorlar,

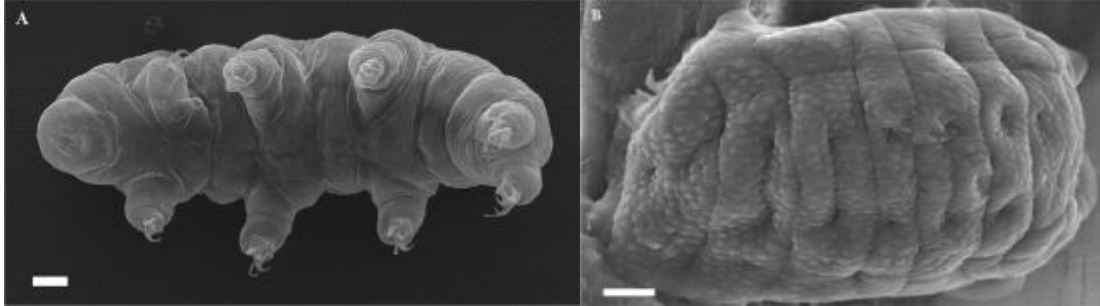
- anti-Ctip2 (1:500; Abcam ab18465, Cambridge, MA, ABD); anti-GFP (1:1000; Invitrogen A11122, Grand Island, NY, ABD), anti-ChAT (1:200; Millipore AB144P, Burlington, MA, ABD),
- yanlış katlanmış SOD1 (B8H10, 1:250, Médimabs MM 0070) -P, Montreal, Quebec, Kanada), antiFLAG klonu
- M2 (1:500, Sigma F1804, St. Louis, MO, ABD) ve
- anti-UCHL1 (1:1000; ProteinTech 14730-1-AP, Rosemont, IL, ABD).

4.4. Yanlış katlanmış TDP-43'ün miktar tayini

Birincil motor korteksin elli mikron kalınlığında serbest yüzen bölümleri, antikor seyreltmesi ile immüno-lekelendirme uygulanır. Oluşan monoklonal antikor, mutanti spektrumunu tespit edebilecektir. TDP-43 patolojisine sahip prpTDP-43A315T farelerinin transgen ürünler insan TDPA315T proteini etiketli bir eksojen TDP-43A315T transgen ürününü ile karşılaştırılarak görselleştirebilir. Mevcut çıkacak olan görüntüler ters çevrilmiş bir epifloresan üzerinde $\times 20$ objektif kullanılarak yakalanabilecektir.

4.5 Tardigrad deneyleri

Bundan sonraki aşamada kullanılması hedeflenen 50-1200 μm uzunluğunda olan mikroskobik omurgasız hayvanlardan oluşan filum Tardigrad'a ait görüntü Şekil 4 'te verilmiştir. Kullanılması düşünülen bu canlının en önemli özelliği olağanüstü hayatta kalma yetenekleridir ve daha önceki bir çalışmada 50 mK gibi aşırı düşük sıcaklıklara ve 10–19 mbar gibi düşük Dünya yörünge basınçlarına maruz bırakıldığında hayatta kalabilmesidir. (Mobjerg vd., 2011)

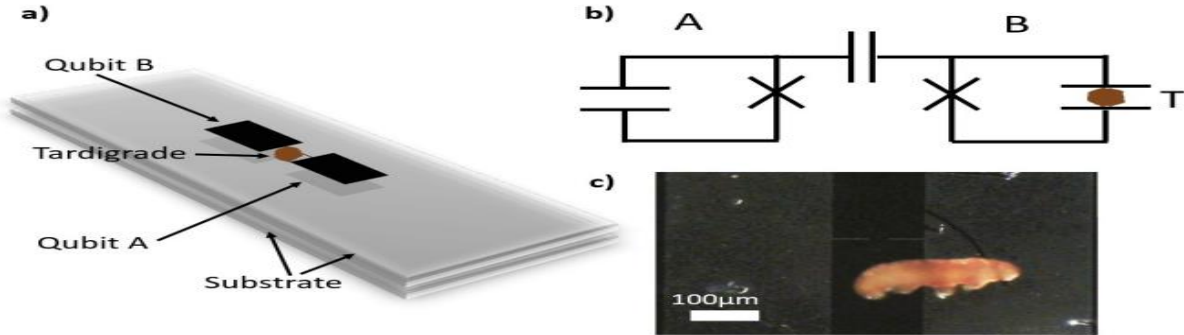


Şekil 5: Tardigrad alttan (solda) ve üstten (sağda) görüntüleri (Rizzo vd., 2015)

Tardigradların bu aşırı koşullarda hayatta kalabilmelerinin sebebi kriptobiyoz (donma ve kuruma dahil üzere çeşitli aşırı fizikokimyasal koşullar tarafından indüklenebilen) olarak bilinen gizli bir yaşam durumudur. Kriptobiyoz durumuna sokmak için ve canlandırmak için; kuruma sırasında hacimleri azalıp “tun” olarak bilinen ametabolik bir duruma büzüldüklerinden atmosfer basıncında sıvı suya yeniden verilmesiyle canlanması sağlanır. Yapılması hedeflenen deneylerde de 100-150 μm uzunluğunda kurutulmuş *R. varieornatus* tunları kullanılacaktır. Kurulmuş olan yarı iletken diot transmon kübit üzerine bir tardigrad tunu yerleştirilerek tardigrade sisteminin rezonans frekansındaki bir kayma yoluyla kübit ile tardigrad tun arasındaki eşleşmeyi gözlemlenecektir. Daha sonra; kübit-tardigrad sistemi daha sonra ikinci bir süper iletken kübit ile karıştırılıp targidrada TDP-43

patolojisi olan prpTDP-43A315T yüklenerek yoğunluk matrisini kuantum durum tomografisi yoluyla deneysel olarak yeniden yapılandırıp geçiş durumu incelenecektir.

Bunun için kurulacak düzenek Şekil 6' de gösterilmiştir;



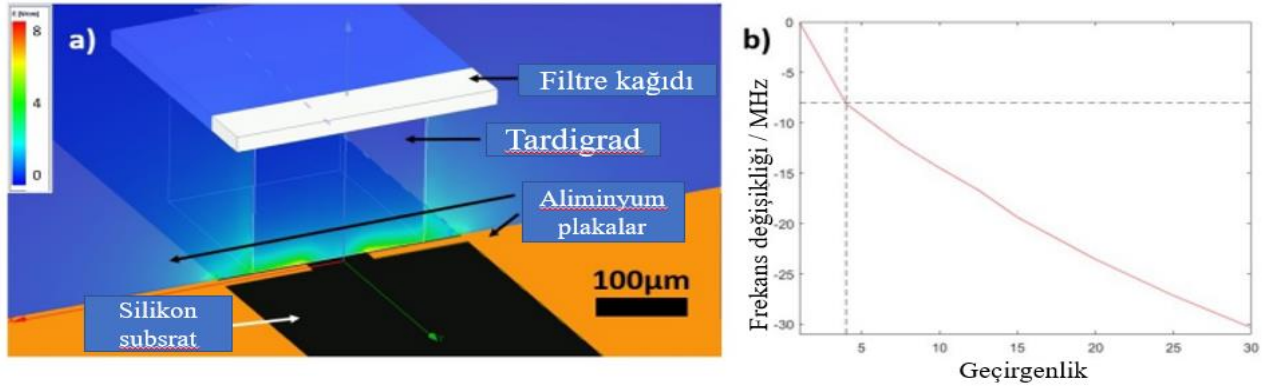
Şekil 6: Kübit-tardigrad sistemi gösterimi (Lee vd., 2022)

Oksijensiz yüksek termal iletkenliğe sahip bakır 3D mikrodalga boşluğunun içine yerleştirilen iki transmon kübit ('qubit A' ve 'qubit B'), 4.521 GHz'te yaklaşık 1 mm aralıkla (silikon çiplerin iki katı kalınlıkta)arka arkaya monte edilecektir. Her bir kübit üzerindeki kapasitör plakaları aracılığıyla doğrudan birleştirilerek tun olmayan qubit A için $f_A = 3.048$ GHz ve qubit B için $f_B = 3.271$ GHz'e karşılık gelecektir. Soğuma için; tek bir kriptobiyotik tardigrad, 150 µm karelik bir selüloz filtre kâğıdı parçası üzerinde kübit B'nin alt tabakasına, tardigrad tarafı alt tabakaya daha yakın olacak şekilde, transmon kübitin şönt kapasitör plakaları arasına yerleştirilir. Yerleştirildikten sonra filtre kağıdından transmon düzlemine yer değiştirecektir ve elektrik alanlarıyla transmon arasında çok zayıf bir etkileşim meydana gelecektir ve simülasyonlarla doğrulanması gerekmektedir. (Şekil 8) Qubit B'nin maksimum frekansı, Şekil 8'de görüldüğü gibi MHz ile $f_B = 3.263$ GHz'e kayarken, qubit A'nın maksimum frekansı önemli ölçüde değişmeyecektir. Bu değişim uyarımı pertürbasyon teorisi ile elde edilebilir ve temel durumdaki frekans aralığı Formül 1'de gösterilmiştir:

$$\Delta_f = \frac{1}{2\pi} \left\{ w_q + \frac{g}{4} \sum_{j=1}^N \frac{1}{w_q - w_j} \right.$$

Formül 1

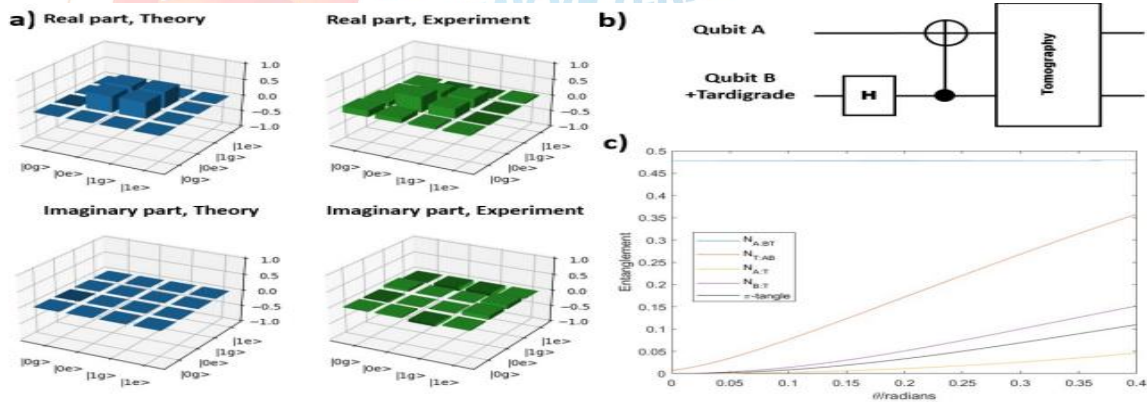
Bu formüle göre sonuçta negatif etkileşimde frekans farkı azalacaktır. Bu negatif frekansla, tardigrada bakıldığında kübit frekansından daha hızlı salınan yükler olduğunda mümkün olacaktır. Etkili dielektrik ortamın değişmesi de tardigradın eklenmesi ile mümkün olacaktır. Kübit B'nin transmon şönt kapasitensine eklenmesi sonucunda frekansını değiştirecektir. ANSYS Maxwell kullanılarak da elektrik alanları ve kapasitans kaymaları simüle edilebilecektir. 100 µm uzunluğundaki Şekil 7'de görüldüğü şekilde sistem konumlandırılarak küp olarak modellendirilen tardigrad dielektrik sabiti verileri 4-30 arasında değişecektir. Glutatyan redüktaz seviyesi için ise bu değerler Şekil 7b'de gösterildiği üzere geçirgenlik/MHz oranı ölçülen frekans kaymasının $\epsilon_r \approx 4$ 'e yaklaşık olarak tardigrad dielektrik sabitine karşılık gelmektedir.



Şekil 7: Transmon düzlemde sayısal simülasyon örneği (yeniden düzenl.) (Lee vd., 2022)

Transmon düzlemdeki şönt kapasitör plakaları boyunca 20 mV'luk potansiyel farkı için tardigrad yüzeyi boyunca elektrik alanının sayısal simülasyonları Şekil 8'de turuncu renkle gösterilmiştir. Tardigrad tun durumundayken kare filtre kağıdına bağlanmış durumdaki elektrik sabiti 4,5 olup 150 dielektrik sabiti 4 olan 100 um uzunluğunda bir küp olarak simüle edilmektedir. Görüldüğü gibi, filtre kâğıdı transmon düzleminden yeterince yer değiştirmiştir ve elektrik alanlarla önemli ölçüde etkileşmemektedir. b) Proteinler için tipik geçirgenlik değerleri ile simüle edilmiş, tardigraddan beklenen frekans kayması (4 ila 30 aralığında). -8 MHz'lik gözlemlenen frekans kayması, tardigrade tun için yaklaşık 4'lük bir dielektrik sabitine karşılık gelir.

Bu bağlantıyla oluşturulan birleşik sistem, kübit ile karşılaştırıldığında farklı enerji aralığına sahip olacaktır. Tardigrad içindeki yükleri, kübite bağlı N harmonik osilatörlerle (muhtemelen farklı frekanslara sahip) modellenenecektir. Birleşik üçlü sistemin dolaşık durumu doğrulanması için, dört boyutlu alt uzayında kuantum durum tomografisi gerçekleştirilerek 16 farklı kombinasyonu (kübit A ve birleşik kübit B-tardigrade sistemi) durumlarına uygulanacaktır. Kombinasyon dizileri oluşturmak için; kübit ve tardigradın bulunduğu karıştırma odasında 10 mK'nin altındaki sıcaklıklara ulaşması ve basınç düşüşünün yaklaşık 6×10^{-3} mbar'a düşmesi beklenmektedir. Oluşabilecek deneysel hatalar ve gürültü nedeniyle, deneysel verilere en yakın fiziksel yoğunluk matrisini ρ yeniden oluşturmak için maksimum olabilirlik yöntemi kullanılmalıdır. Sonuçta oluşacak tardigrad ile dolaşma verileri Şekil 9'daki gibi olacaktır:



Şekil 8: Tardigrad ile dolaşma simülasyonu. (Lee vd., 2022)

a) Kübit A durumları ve kübit B ve tardigrade tun'un birlikte giydirilmiş durumları tarafından yayılan dört boyutlu alt uzaydaki birleşik üçlü sistemin tomografisi. Maksimum olabilirlik tahmini (yeşil) ile yeniden oluşturulan yoğunluk matrisinin ideal duruma (mavi) uygunluğu %82'dir. b) a'da sunulan durumu üretmek için Hadamard kapısı (H) ve ardından CNOT kapısı kullanılmıştır. c) Mikroskobik modelde θ 'nin bir fonksiyonu olarak kuantum dolaşıklık, tardigrad tun ve qubit B arasındaki etkileşim kuvveti. π -dolaşma, gerçek üçlü dolaşıklığı, yani ikili dolaşmaya indirgenemeyen bir kuantum korelasyon biçimi nicelendirilmektedir. (Bkz.; SI)

4.6. Biyokimyasal Testler

Enzim tayinleri için kullanılacak olan substratlar ve reaktifler NAD(P)H, DTNB, GSH, GSSG, glutatyon redüktaz ve tert-butil hidroperoksit (Sigma-Aldrich) tir. Her tür ve her numune seti için, her biri 10 tardigraddan oluşan 6 veya 8 kopya, her biri 30 saniyelik 3 döngü kullanılarak buz üzerinde homojenleştirilmelidir. Homojenat haline getirildikten sonra protein içerikleri analiz edilebilecektir.

Süperoksit dismutaz enziminin aktivitesi ölçümü için, NAD(P)H oksidasyon inhibisyonuna dayalı yöntem kullanılarak analiz edilmelidir. Kimyasal olarak üretilen süperoksit tarafından NADPH oksidasyonunun inhibisyonu, doku ekstraktlarının varlığında 20 dakika boyunca 340 nm'de ölçülecektir. İnkübasyon karışımı 213 μ L TDB (trietanolamin/dietanolamin 100 mM, pH 7.4), 10 μ L NADPH 7.5 μ M , 7 μ L EDTA-MnCl₂ (100 mM–50 mM) ve 20 μ L şeklinde olacaktır. Bir ünite SOD aktivitesi, NADPH oksidasyon oranını %50 oranında inhibe etmek için gereken enzim miktarı olarak tanımlanmıştır.

Glutatyon redüktazın aktivitesi, NADPH'nin oksidasyonunu takiben 340 nm'de GSSG azalması ve NADPH tüketimi şeklinde devam edecektir. Oluşturulan inkübasyon karışımı, 0.25 mL'lik bir nihai hacme ulaşmak için; 5 uL GSSG, 125 mM, 3 uL NADPH, 11 mM, 20-50 uL hayvan homojenatı ve K-fosfat tamponu (100 mM, pH 7.0) içerecektir. Bir ünite GR aktivitesi, 1 μ mol NADPH min⁻¹ oksidasyonunu katalize etmek için gereken enzim miktarı olarak yeterli olacaktır.

4.7. İstatistiksel analiz

Çıkan deney sonuçları SPSS programı kullanılarak ortalama \pm SD olarak ifade edilmesi için veriler, Mann-Whitney testi ile analiz edilmelidir.

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

1933'te başlayan meşhur Niels Bohr'un Işık ve Yaşam derslerindeki analogi, fizikçilerin atomu karakterize etme çabasıyla biyologların hücreyi karakterize etme çabasını benzeştirmektedir. Verilen derslerdeki temel nokta; “canlı hücreler de cansızlar gibi sıradan maddeden yapılmıştır ve dolayısıyla eksiksiz bir kimyasal analiz yapılabilir.” Buradan çıkan tek sorun, canlılıkta bu madde, oldukça karmaşık bir şekilde hizalanıp dizilmektedir.

Daha sonra 1940'lardan itibaren biyolojik ve biyokimyasal atılımlar günümüze kadar devam etmiştir ve Bohr'un tamamen hatalı olduğunu göstermektedir; ama geçtiğimiz en son Singapur'daki Nanyang Teknoloji Üniversitesi'ndeki bir grup araştırmacının ortaya koyduğu çalışma kuantum biyolojisi patlmasını oluturan modern biyoloji, kimya ve fiziğin ötesine geçerek, bu üçünü birleştirerek bir deney gerçekleştirdiler: Tardigradlar olarak da bilinen su

ayılarını, süper iletken bir kuantum bit (yani "kübit" veya "qubit" olarak da bilinen kuantum bilgi birimi) içerisine yerleştirilerek, onları bir devre içerisinde "kuantum dolanıklık" durumuna soktular.

2020'de Dakaf Ar-Ge Proje Pazarı'nda proje yöneticisinin aynı adla sunmuş olduğu literatürde olmayan ve eşsiz bir fikir olan "Nöronlarda Kuantum Tünelleme ile Tedavi" projenin bir basamağı olan kuantum tünelleme ile aksiyon potansiyelinin aşılacak tardigradların kuantum dolanıklık deneyi sırasında hala metabolik aktivitesini çok düşük bir düzeyde korunduğu gösterilerek bunun canlı organizmalar üzerinde de çalışılabileceğini göstermiştir. Bu deneyden ayrı olarak projemde, sadece ekstrem durumlarda hayatta kalabilen tardigradlarla çalışmakla kalmayacak aynı zamanda organizma üzerinde nöronlardaki patoloji tedavisinin nörokuantoloji sayesinde aşılabileceğinin gösterilmesi ve Türkiye'de Nörokuantoloji biliminin yaygınlaştırılması hedeflenmektedir.

6. Uygulanabilirlik

Proje serüveni THS1 seviyesinde 2018'te başlamış olup THS 2 formatına gelmesi 4 yıl sürmüştür. Bu süreçte takip edilen çalışmalardan olan; 2007 senesinde gerçekleştirilen foton-m3 projesi bünyesinde yer alan TARDIS olarak adlandırılan çalışmada yapılan kullanılan tardigradın dayanıklılık özelliğinin keşfinin ardından zaman içerisinde dayanıklılık mekanizmalarının aydınlatılması adına yapılan çalışmaların sayısı da artmıştır. Çalışma sayısı arttıkça, bu dayanıklılık ile ilgili çalışmalar multidisipliner bir şekilde yürütülmüş ve gelecekteki potansiyel nöroloji-kaantum fiziği ortaklığına zemin hazırlamıştır.

Tun (uzuvlarını gövdesine doğru çektiği kapalı formu) formundayken tardigradlar atmosferik koşullarda 9-20 yıl arasında, dondurulmuş formda ise 30 yıla kadar hayatta kalabilir. 2018'den 2020 'ye kadar hazırlanmış olunan projede ise Bellek Bilinç çalışmalarında eksik kalan organizma kullanımı böylece bulunmuştur. Kuantum dolanıklık sayesinde süper yarı iletken diyot kullanılması fikriyle ALS patolojisinde en önemli proteinlerden ubiquitin mutasyonları kullanılabileceği düşünülmüştür. İnsan ve fare TDP43 mutasyonlarının 16 farklı kombinasyonla kullanılabilmesi fikri tardigradların sıvı nitrojen ile -253°C dondurulduğunda 21 aya dayanabilmesiyle birlikte -272°C 'de yani mutlak sıfırın sadece 1 derece üstünde bile birkaç gün dayanabildikleri bilgisi proje gerçekleştirilmesine dair kanıtlar nitelikte olmuştur. Böylece; projenin planlanan THS 4 seviyesinde gelmesi yenilenen gelişmelerle 24 ay sürmesi hedeflenmektedir.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Projemiz, Bölüm 4 (Yöntemler Bölümü) 'te (Bölüm 4.1-4.7) ayrıntılı şekilde anlatıldığı üzere toplam 7 aşamada gerçekleştirilecektir. Şu anda THS 2 düzeyinde olmakla beraber Tablo 1'de gösterildiği üzere toplam 24 ayda THS4 düzeyine gelmesi hedeflenmektedir.

IP NO	İş Paketi Adı ve Hedefleri	Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği	Zaman Aralığı	Dönemsel Tahmini Bütçe
1	Yarı iletken diot hazırlanarak QFT eşleştirmesi	Ahmet Kubilay TÜRKEN	0-1 ay	1021,2 TL
2	Ubiquitin molekülünün çoklu seviyeleri için AAV plazmit kullanılması	Elifnur BENHÜR	2-4 ay	131.669,68 TL
3	Farelere ketamin ve ksilazin ile derin anestezi sonrası koronal kesitte immünositokimya yapılması	Tuğçe ERGÜN	4-9 ay	10.558,84 TL
4	Yanlış katlanmış TDP-43'ün miktar tayini	Tuğçe ERGÜN	9-12 ay	90.624 TL
5	50 mK sıcaklıkta tardigrade ile dolaşma	Elifnur BENHÜR	14-17 ay	4507,66 TL
6	Glutasyon redüktaz ve tert-butil hidroperoksit setleri aktivasyon ölçümü	Tuğçe ERGÜN	17-21 ay	16.439,82 TL
7	SPSS programı kullanılarak Mann-Whitney testi ile analiz	Fahri Buğra ERGÜN	21-24 ay	2.593,86 TL

Tablo 1: Proje zaman planlaması ve dönemsel tahmini maliyet

24 aylık tahmini süre sonrasındaki 12 ayda (tabloda gösterilmemektedir) devam edecek olan laboratuvar süreçleri yatırım ve patent teşvikleriyle THS 6 düzeyine gelebileceği öngörülmektedir. Dönemsel bütçe Tablo 1'de verilmek üzere toplam alet ve teçhizatlarla beraber olabilecek en düşük maliyetli plan Tablo 2'de gösterilmiştir:

IP No	Malzeme adı	Gereçesi	Miktarı	Fiyatı
1	Robocombo 1N4742A 12V Zener Diyot	Yarı iletken diyot yapımı	10 Adet	16,87 TL
1	DSEI2X101-06A (2X96A 600V 35ns) Hızlı Diyot	Yarı iletken diyot yapımı	1 adet	642,03 TL
1	Tenon DT 830D Digital Ölçü Aleti	Voltaj ölçümü	1 adet	89,90 TL

1	VUO36-16NO8 Köprü Diyot 38A 1600V 3PH IXYS	Yarı iletken diyot yapımı	1 adet	272,40 TL
2	Laboratuvar Filtrasyon 47mm 0.1um Hidrofobik PVDF Membran Filtrasyon	Teğetsel akış filtrasyonu	1 adet	62.394,95 TL
2	Recombinant Adenovirus Amplification (109 pfu/ml)	AAV Plazmit kullanımı	2 x 1 ml	10.272,34 TL
2	ACE2/HEK293 Cell Line	Üçlü transfeksiyon ile üretim	2M	42.848,52 TL
2	Hitachi Himac CP100WX Preparative Ultracentrifuge Scientific Laboratory Supplies	Ultrasantrifüjleme	1 adet	53,588 TL
2	10 ml Tıbbi Analiz Mikro Enjeksiyon şırınga pompası	Mikro Enjeksiyonlama	1 Adet	9.426,93 TL
2	Rat (5 aylık üzeri) (Alınacak etik kurul izniyle)	Dorsal finikulus enjeksiyonu	12	300,00 TL
2	Floro-Gold (Fluorochrome LLC (20 mg), Denver CO,	CSMN seviyesinin en yüksek derecede görülebilmesi	360 ml (1 adet)	3.811 TL + 2.423,37 TL + 138,99 TL
3	50 mg/ml ketamine injectable solution + Ketalar	Xylazınbio %2 Enjeksiyonlu Çözelti	(Rometar 20 Mg/Ml) 500 mg enjektabl 1 flakon	707,98+38 TL
3	PBS solüsyonu	Solüsyon çözeltisi hazırlama	1x Ph: 7.2- 500 ml	220 TL
3	Sodyum azid, Analytic, ACS grade 100 gr	İmmünositokimya yapılması	1 adet	295,79 TL
3	Anti-Ctip2 antibody [25B6] (ab18465)	Antijen üretimi	1 adet	9.297,07 TL
4	EpiFluorescence Microscope	20x Objektif görüntüleme	1 adet	90.624 TL
5	Transmon kübit	Tardigrad yerleştirme	1 adet	1.538,58 TL
5	Kondansatör (Kapasitör) Seti	Kriptobiyoz durumu	1 adet	173,47 TL
5	Silikon çipler	Yalıtkanlık durumuna sokmak	3 adet	508,2 TL
5	Yüksek voltajlı şönt kondansatör BAM1 1kv 100 kvar	Elektrik alanının sayısal simülasyonları	1 adet	2.287,41 TL
6	Substratlar ve reaktifler	Enzim tayinleri	Hepsinden	1509 TL+ 502,14

	((NAD(P)H, dTNB, GSH, GSSG, glutasyon redüktaz ve tert-butil hidroperoksit)		1'er adet	TL+ 2.745,77 TL+ 4.866,12 TL+ 6.133,97TL+ 682,82
7	BM SPSS Statistics Grad Pack 28.0 BASE Version 27	Mann-Whitney testi ile analiz	2 yıllık paket sürümü	2.593,86 TL
Toplam				257.415,06 TL

Proje tamamen özgün olduğu için piyasada benzer ürün bulunmamakla beraber yakın rakip firma-ürün olarak verilebilecek nörodejeneratif hastalıklara karşı verilen ilaç ürünleri Tablo 3'te sunulmuştur:

İlaç ismi	Firma adı	Ortalama maliyeti
Ketas (ibudilast)	Kyorin İlaç A.Ş.	8.046,62 TL + KDV (250 mg 20 kapsül)
Radicut	Mitsubishi Tanabe Pharma Europe/Pharma Ltd	15.517,87 TL + KDV (30 mg/100 mL 10 torba)
Tudcabil (tauroursodeoxycholic acid)	Bruschettini s.r.l.	350,86 TL + KDV (250 mg 20 kapsül)

Tablo 3: Rekabet firmalar ve ilaç ürünleri

8. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar)

Projemizi hedef kitle; öncelikli nöron motor dejeneratif hastalıklarından mustarip kitledir. Bu kitlenin başında gelen; ağrı ve duyu bozukluğu olmaksızın ilerleyici kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan ALS (Amyotrofik lateral skleroz) hastalığı olan kişilerdir. Toplumsal farkındalığın artırılması amacıyla 2014'te "Bir kova buz kampanyası" ile gündeme gelen ALS, beyin ve omurilikte istemli kas hareketlerinin kontrolünü sağlayan sinir hücrelerinin hasarından kaynaklanan ve nadir görülen nörolojik bir hastalıktır.

Bazı kişilerde ise hastalık semptomları konuşma ve yutma gücüyle başlayarak zaman içerisinde hastalar; kalem tutma, düğme ilikleme, çanta taşıma gibi eylemleri yapmakta zorlanmakta, yürürken sendeleyebilmektedir. Hastalar, herhangi bir bakım desteği alamazlarsa 3 ila 5 yıl içerisinde solunum fonksiyonlarını da kaybetmeleri nedeniyle hayatlarını kaybetmektedir. Fakat bakım desteğinin zamanında verilmesi halinde birçok hasta hayata tutunarak, 10 yıldan fazla yaşayabilmektedir.

ALS vakalarının yüzde 10'u genetik geçişliken, yüzde 90'ının görülme sebebi bilinmiyor. Çoğunlukla 45-55 yaş aralığında ortaya çıkan fakat daha genç ya da ileri yaşta da görülebilen ALS'ye erkeklerde daha sık rastlanmaktadır.

Dünyada her 100 bin kişiden 2 ila 3'üne ALS tanısı konmaktadır. Dünya genelinde 450 bin, Türkiye'de ise 6-8 bin civarında ALS hastası olduğu tahmin edilmektedir. Öte yandan, Türkiye'de her yıl ortalama 1500 ila 2 bin hastaya ALS tanısı konulmaktadır.

ALS'yi yavaşlatmak için geliştirilen ve FDA tarafından onaylanan ilk önemli ilaç, 1995 yılındaki "Riluzol"dür ve 22 yıldır çoğu hasta için tek seçenek durumunda olup Mitsubishi Tanabe İlaç Şirketi aslen felç için kullanılan "Radicut (edaravone)" isimli ilacı 2015'ten beri ALS hastalarında kullanmaya başlamış olup enjekte başına 1.086 ve yıllık 145.524 ABD doları fiyatına sahiptir. Bunun dışında, henüz herhangi bir ülkede onaylanmamış ve şu anda klinik deneme altında birkaç ALS ilacı daha (Masitinib, Arimoclomol, Tofersen, NurOwn) bulunmaktadır.

Bu ilaç ücretlerini karşılayamayan hastalar ise zamanla istenmeyen sona mahkûm kalmaktadır.

9. Riskler

Projedeki iş paketlerinin başarı ölçütleri ve oluşabilecek risklerin yönetimi orantılarıyla beraber ayrıntılı olarak Tablo 4'te verilmiştir:

İP NO	BAŞARI ÖLÇÜTLERİ	%	Risk Yönetimi	
			İP İçin En Önemli Risk	B Planı
1	Aksiyon potansiyeli ölçümü ve kuantum bitlerini QFT modelinde eşleştirmesi	10	Yalnız bir yönde (iletim/doğru yönde) geçirilememesi ve OK değerine ulaşamaması	Bu durumda yalıtkanlar arası tekrar eşleştirme yapılır ve K kontrol edilir.
2	AAV trans-plazmiti, bir adenovirüs yardımcı plazmidini promotörü ile eGFP'yi eksprese eden cisimcik plazmidini kültürü toplanması	20	AAV2-eGFP genom kopyası alınması	eGFP'yi kodlayan AAV tarafından geriye dönük olarak tekrar etiketlenmelidir.
3	Farede beyin her altıncı koronal kesitinde immünohistokimya yapılması	10	Kesitlerin boyutunun hatalı olması	Başka fare örneğinden PBS içinde %4 PFA ile perfüze edilerek tekrar beyni çıkarılmalıdır. (Deney hayvanları etik kurallarına uygun olacak şekilde)
4	Antikor seyreltmesi ile immüno-lekelendirme yapılabilmesi	10	TDP-43 patolojisine sahip prpTDP-43A315T farelerinin transgen ürünler çıkartılmaması	Tekrar ekzojen etiketli transgen ürünü ile karşılaştırma yapılmalıdır.
5	Tardigrad sisteminin rezonans frekansındaki bir kayma yoluyla kübit ile tardigrad tun arasında eşleşmesi	30	Tardigradın tun durumundan çıkartılmaması	Frekans farkı azaltılarak buz üzerinde 3 sn'lik döngülerle homojenizeleştirilmesi
6	Glutasyon redüktazın aktivitesi hacim tayininde NADPH'nin oksidasyonunun azalması	15	NADPH tüketimiyle sonuçlanmaması	İnkübasyon hacmi yeniden oluşturularak kontrol edilecektir.
7	SPSS programı kullanılarak sonuçların analiz edilebilmesi	5	Mann-Whitney testinde hatalı çıktı alınması	Benzer non parametrik testler denenecektir.

Tablo 4: Başarı Ölçütleri ve Risk Yönetimi Tablosu

10. Kaynaklar

- B. Genç vd., Upper motor neurons are a target for gene therapy and UCHL1 is necessary and sufficient to improve cellular integrity of diseased upper motor neurons. *Gene Therapy* (2022) 29:178 – 192
- R. Guidetti, T. Altiero, L. Rebecchi, “On dormancy strategies in tardigrades,” *Journal of Insect Physiology*, 57 (5): 567–576, 2011.
- K. S. Lee vd., Entanglement Between Superconducting Qubits And a Tardigrade. *Archyw.* (2021).
- X. J. Ji-Gang Ren, B. Yang, Z. Yi vd., Experimental free-space quantum teleportation. *Nature Photonics* 4: 376–381 (2010)
- A. M. Rizzo, T. Altiero, P. A. Corsetto vd., Space Flight Effects on Antioxidant Molecules in Dry Tardigrades: The Tardikıss Experiment. (2015) DOI: 10.1155/2015/167642
- C. N. Svendsen, Getting the upper hand in ALS. *Gene Therapy*, 29: 113–114 (2022)
- M. Gautam, J. H. Jara, G. Sekerkova vd., Absence of alsin function leads to corticospinal motor neuron vulnerability via novel disease mechanisms, 25(6): 1074–1087 (2015)
- H.K. Eker, S.E. Unlu, F. Al-Salmi, A.H. Crosby, A novel homozygous mutation in ALS2 gene in four siblings with infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis. *Eur. J. Med. Genet.*, 57: 275–278. (2014)
- N. Lambert, vd., Quantum biology. *Nature Physics* 9: 10–18 (2012).
- L. H. Zaw, vd., Ghost factors in gauss sum factorization with transmon qubits (2021). arXiv: 2104.11368.
- M. D. Barrett, vd. Deterministic quantum teleportation of atomic qubits. *Nature*. 429: 737–739 (2004).
- M. Guatam vd. *Hum Mol Genet.* (2016) 15; 25(6): 1074–1087.
- Thesocialmedwork, 2022.
- “20 Yılda Beri İlk Defa Yeni Bir ALS İlacı Onaylandı”, *Popular Science*, Mayıs 2017.
- E. Küçük, “ALS hastaları, mevcut ve ek rahatsızlıklarının tek merkezde tedavisini istiyor”. *Anadolu Ajansı.* (2021)