

Estimulación eléctrica de neuronas con puntos cuánticos mediante luz infrarroja cercana

Onuralp Karatum, Humeysra Nur Kaleli, Guncem Ozgun Eren, Afsun Sahin y Sedat Nizamoglu*



Citar esto: *Nano ACS* 2022, 16, 8233–8243



Leer en línea

ACCESO |

Métricas y más



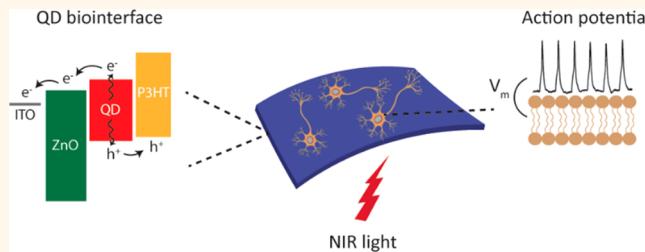
Recomendaciones de artículos

* Información complementaria

ABSTRACTO: Las biointerfaces fotovoltaicas ofrecen una medicina bioelectrónica inalámbrica y sin batería a través de la fotomodulación de neuronas. La luz del infrarrojo cercano (NIR) permite la comunicación con las neuronas dentro del tejido profundo y la aplicación de un alto flujo de fotones dentro del límite de seguridad ocular de la exposición a la luz. Para ello, las biointerfaces sin silicio son muy demandadas para un funcionamiento fino y flexible. Aquí, ideamos una biointerfaz fotovoltaica flexible basada en puntos cuánticos (QD) que estimula las células dentro de la ventana de transparencia del tejido espectral mediante el uso de luz NIR ($\lambda = 780$ nm). Integración de una capa de QD ultrafina de 25

La incorporación de nanopartículas de nanopartículas en una arquitectura fotovoltaica multicapa permite la transducción de luz NIR a corrientes iónicas capacitivas seguras que conducen a potenciales de acción reproducibles en neuronas hipocampales primarias con altas tasas de éxito. Las biointerfaces exhiben baja toxicidad in vitro y un rendimiento fotoeléctrico robusto en diferentes pruebas de estabilidad. Nuestros hallazgos muestran que los puntos cuánticos coloidales se pueden utilizar en la medicina bioelectrónica inalámbrica para el cerebro, el corazón y la retina.

PALABRAS CLAVE: infrarrojo cercano, estimulación neuronal, estimulación óptica, punto cuántico, fotovoltaica, estimulación eléctrica



INTRODUCCIÓN

El control óptico de la actividad neuronal ofrece la interrogación en tiempo real de las redes neuronales y un tratamiento mínimamente invasivo de enfermedades del sistema neuronal.^{1–3} En el espectro óptico, la luz infrarroja cercana (NIR) permite ventajosamente una mayor profundidad de penetración en el cuerpo debido a la absorción y dispersión del tejido marginal.^{4,5} Elimina el requisito de implantación de componentes de transmisión de señales eléctricas u ópticas en el tejido y permite la aplicación de un mayor flujo de fotones dentro de límites seguros de exposición a la luz debido a energías de fotones más bajas en comparación con la luz visible. Por ejemplo, las nanopartículas (NP) de conversión ascendente recientemente brindaron sensibilidad NIR a los sistemas optogenéticos que operan en el espectro visible y superaron la limitación de penetración de luz de la luz visible y el requisito de implantación de fibras de transmisión de luz en el tejido.⁶ Debido a estos beneficios, existe una tendencia creciente a desarrollar nanopartículas, dispositivos y sistemas sensibles al NIR que operen en la ventana de transparencia del tejido para controlar la actividad neuronal.^{7–11}

La medicina bioelectrónica permite el tratamiento de enfermedades mediante la estimulación de células sin administración de fármacos ni variación genética del tejido nativo. Entre las diferentes configuraciones de dispositivos, las biointerfaces fotovoltaicas ofrecen una herramienta de neuroestimulación inalámbrica y sin batería que elimina la necesidad de cables, lo que genera complicaciones quirúrgicas y el reemplazo de la batería. Por ejemplo, las biointerfaces fotovoltaicas de silicio permiten procedimientos quirúrgicos más cortos y simples para

implantes de retina, y convierten la luz NIR en corrientes iónicas para la estimulación del tejido, lo que ha permitido resultados clínicos exitosos para recuperar la visión frente a la ceguera debida a la degeneración macular senil.^{12,13} Sin embargo, el bajo coeficiente de absorción del silicio en el NIR (383 cm⁻¹ a 880 nm) requiere una capa fotoactiva rígida de 30 μ m de espesor.¹⁴ Los dispositivos optoelectrónicos delgados y flexibles pueden ser una mejor alternativa para adaptarse a la curvatura del tejido. Por ejemplo, recientemente, los pigmentos orgánicos y los polímeros como capas fotoactivas permitieron que los fotocondensadores flexibles se utilizaran como electrodos de manguito en los nervios periféricos y como implantes que se ajustaran a la curvatura de la retina, respectivamente.^{15,16}

Como alternativa, los puntos cuánticos coloidales (QD) tienen un ancho de banda único ajustable a través de un efecto de confinamiento cuántico, fabricación procesable en solución y un alto coeficiente de absorción para capas fotoactivas delgadas.¹⁷ Además, tienen una alta estabilidad óptica con un mínimo fotoblanqueo o degradación química.¹⁸ Hasta ahora, las estructuras de núcleo o núcleo/capa de diferentes puntos cuánticos como el telururo de mercurio (HgTe), el seleniuro de cadmio (CdSe), el fosfuro de indio (InP) y el antimonio de aluminio (AlSb) se han utilizado con éxito en la energía fotovoltaica.

Recibido: 25 de febrero de 2022

Aceptado: 27 de abril de 2022

Publicado: 2 de mayo de 2022



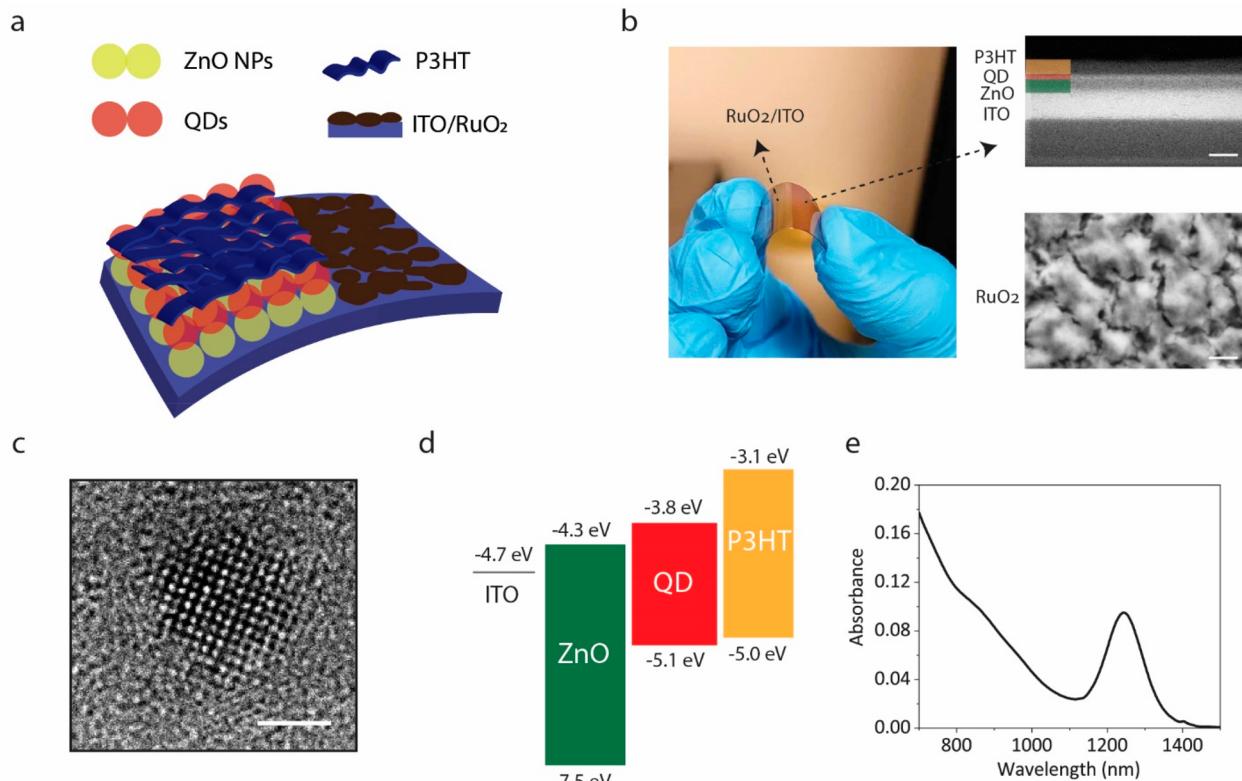


Figura 1. Diseño y propiedades de la biointerfaz. (a) Esquema de la arquitectura de la biointerfaz multicapa. (b) Izquierda: Fotografía de un dispositivo típico fabricado sobre un sustrato PET flexible. Derecha: Imagen SEM de QD-BI (arriba, la barra de escala es de 100 nm) y RuO₂ Recubrimiento (abajo, la barra de escala es de 200 nm). (c) Imagen HR-TEM de los puntos cuánticos de PbS integrados en el dispositivo fotovoltaico. La barra de escala es de 2 nm. (d) Niveles de energía electrónica de cada capa y su alineación con respecto al nivel de vacío. Los niveles se obtuvieron de nuestros estudios previos.^{27,28} (e) Espectro de absorción de puntos cuánticos entre longitudes de onda de 700 y 1500 nm. La absorbancia del dispositivo se muestra en Figura S2.

Arquitecturas de biointerfaz para la fotoestimulación de neuronas, pero su funcionamiento estaba limitado dentro del rango visible.¹⁹⁻²³

Como alternativa, el sulfuro de plomo (PbS), que tiene un radio de excitón de Bohr de 18 nm y una banda prohibida de 0,41 eV, permite un ajuste sensible del borde de absorción dentro del rangopectral NIR.²⁴

En este trabajo, desarrollamos biointerfaces flexibles sensibles al infrarrojo cercano mediante el uso de puntos cuánticos. La integración de una capa ultrafina de PbS QD de 25 nm en una arquitectura fotovoltaica multicapa genera una fotorrespuesta capacitiva, que es un mecanismo seguro de inyección de carga para la neuroestimulación extracelular. La densidad de inyección de carga de las biointerfaces se mejoró significativamente modificando el electrodo de retorno con un supercondensador de dióxido de rutenio (RuO₂) recubrimiento. La fotoconversión eficiente en un medio fisiológico conduce a la generación de potenciales de acción temporalmente precisos en neuronas del hipocampo bajo fotoexcitación de 780 nm con tasas de éxito de más del 80 % hasta una frecuencia de estimulación de 20 Hz dentro de los límites de seguridad ocular. Las biointerfaces son resistentes a varias pruebas de estrés y fotoexcitación crónica y muestran baja citotoxicidad para cultivos de neuronas del hipocampo *in vitro*. En conjunto, la arquitectura de biointerfaz basada en QD sensible a NIR que se presenta en este documento tiene un gran potencial para construir neuroestimuladores mínimamente invasivos para realizar estimulación cerebral, cardíaca y retiniana.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diseño y funcionamiento de biointerfaz. La arquitectura de biointerfaz basada en QD consta de óxido de rutenio (RuO₂)-electrodo de retorno de óxido de indio y estaño (ITO) recubierto, un

Capa de transporte de electrones/bloqueo de huecos de ZnO, una capa de QD de PbS que absorbe NIR y una capa de transporte de huecos de poli(3-hexiltiофено-2,5-diilo) (P3HT) (Figura 1a). Así, la arquitectura del dispositivo consta de un electrodo activo (ZnO/PbS/P3HT/ITO) para la generación de photocurrent y un electrodo de retorno (RuO₂/ITO), que completa el recorrido eléctrico de la photocurrent. Todas las capas se procesan en solución sobre un sustrato de ITO/tereftalato de polietileno (PET), lo que da como resultado una biointerfaz basada en QD flexible (QD-BI) (Figura 1b izquierda). La imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) de sección transversal de QD-BI muestra espesores de capa individuales de 50, 25 y 50 nm para las capas de ZnO, QD y P3HT, respectivamente (Figura 1b arriba a la derecha). Junto con el electrodo posterior de ITO (130 nm), las capas electrónicas de las biointerfaces tienen un espesor de 250 nm, lo que resulta ventajoso para fabricar electrodos de estimulación ligeros y flexibles. Además, la imagen SEM de la superficie de RuO₂

El recubrimiento demuestra una morfología de película porosa, lo que genera una alta relación área superficial electroquímica/área superficial geométrica (ESA/GSA) que es favorable para obtener una gran capacitancia interfacial.²⁵ El análisis de microscopía electrónica de transmisión (TEM) de los puntos cuánticos reveló que el tamaño medio de partícula era 3.6 ± 0.5 nm (Figura S1), y una imagen TEM de alta resolución (HR-TEM) muestra claramente la fina cristalinidad de la nanoestructura de QD (Figura 1c). La alineación de la banda de energía de la arquitectura del dispositivo es favorable para separar los pares electrón-hueco que se fotogeneran en la capa QD (Figura 1d), mientras que la banda prohibida de 1,1 eV de los QD proporciona sensibilidad NIR a nuestras biointerfaces, lo que da como resultado un espectro de absorción que cubre la región NIR-I (760-900 nm) y se extiende hasta

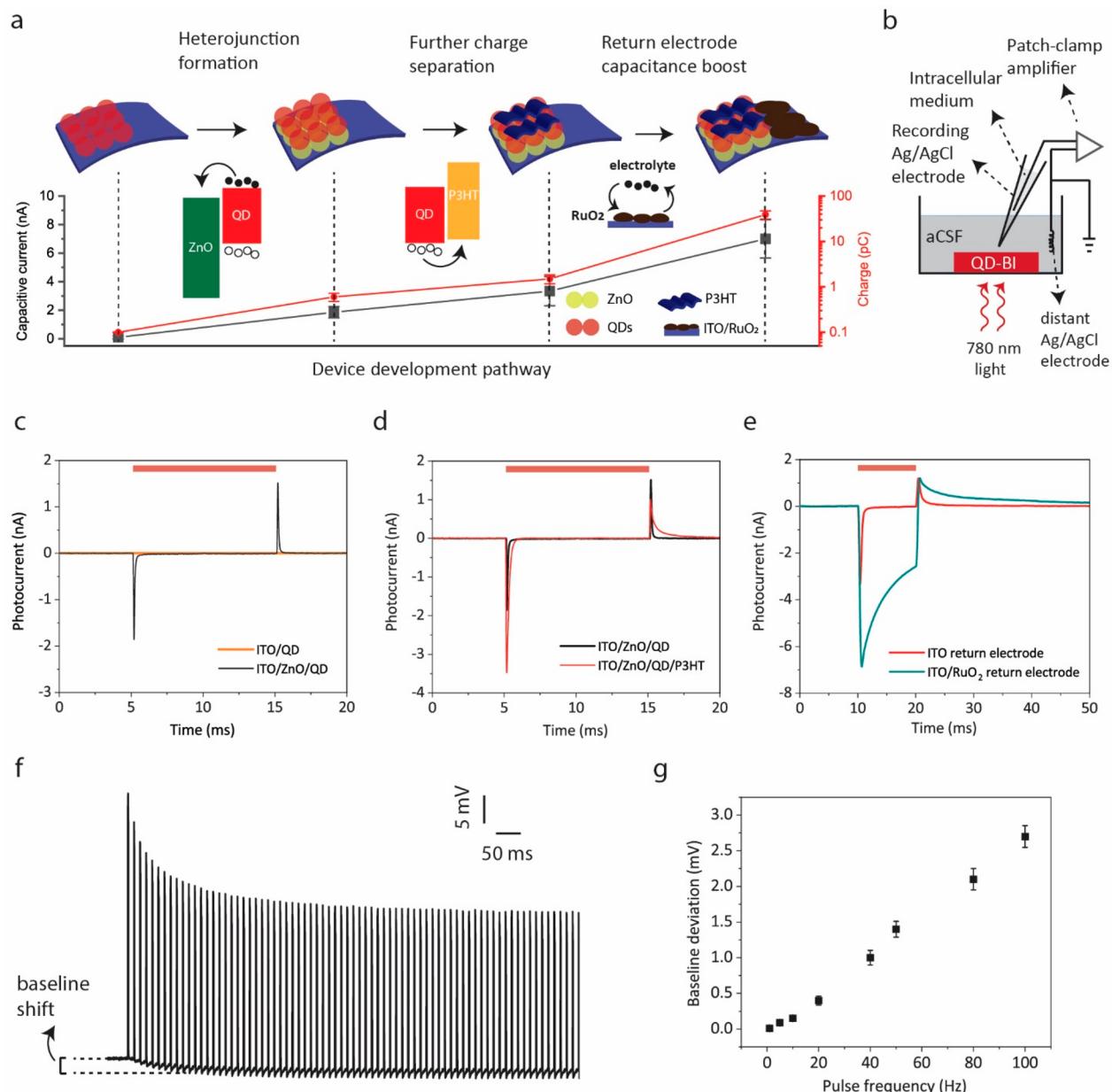


Figura 2. Caracterización fotoeléctrica y desarrollo del dispositivo. (a) Esquema que presenta los orígenes de la vía de desarrollo del dispositivo. Los círculos rellenos y vacíos representan electrones y huecos, respectivamente. El gráfico siguiente muestra la evolución de la corriente de inicio capacitiva y la amplitud de carga fotogenerada ($\text{media} \pm \text{sd}$ para $N = 6$), que se midieron con la configuración descrita en el panel b bajo pulsos de luz de 10 ms. La corriente capacitativa representa la photocorriente máxima al inicio de la luz.³² (b) Ilustración de la configuración de medición de photocorriente/fotovoltaíta en circuito abierto. Se utilizó un amplificador de fijación de parche en modo de fijación de voltaje para registrar las photocorrientes entre el electrodo de registro Ag/AgCl y un electrodo de referencia Ag/AgCl distante, colocando la pipeta de parche cerca ($<5 \mu\text{m}$) de la interfaz entre el dispositivo y el electrolito. El electrolito es un líquido cefalorraquídeo artificial (LCRa), que imita el medio extracelular in vivo de las neuronas (el espectro de absorción del LCRa se proporciona en Figura S3). Efecto de (c) ZnO, (d) P3HT y (e) ITO/RuO₂Capas en la respuesta de photocorriente de las biointerfaces. Las barras rojas indican períodos de luz encendida. (f) Fotovoltaíta de QD-BI bajo pulsos de 1 ms aplicados a una frecuencia de pulso de 100 Hz. (g) Desviación del fotovoltaíta de referencia bajo pulsos de 1 ms para diferentes frecuencias de pulso (media \pm sd para $N = 6$). Para todas las mediciones de esta figura, la densidad de potencia óptica fue de 5 mW mm⁻² y la resistencia de la pipeta de parche fue de 5 MΩ.

la región NIR-II (1000–1700 nm) (Figura 1mi).²⁶ Esto proporciona a nuestras biointerfaces un amplio espectro de funcionamiento. Sin embargo, como la absorción de luz por el agua aumenta significativamente más allá de los 900 nm, utilizamos una longitud de onda de fotoexcitación de $\lambda = 780 \text{ nm}$ en nuestros experimentos.

Cada capa de la arquitectura del dispositivo contribuye al rendimiento fotoeléctrico de la biointerfaz, que se resume esquemáticamente en Figura 2a. Cuantificamos el efecto de cada paso en el desarrollo del dispositivo midiendo la

photocorriente interfacial y photocargas generadas en la interfaz dispositivo-electrolito a través de una configuración de pinza de parche (Figura 2b). La capa de QD fotoactiva absorbe los fotones NIR entrantes y genera pares electrón-huēco. Para separar eficazmente estos pares de carga, integraron una capa de nanopartículas de ZnO entre la capa de ITO y la capa de QD para formar una heterojunción de separación de carga. Informes anteriores indicaron que la fabricación de la capa de QD de PbS expuesta al aire conduce a un dopaje de tipo p,^{29,30} mientras que ZnO es inherentemente un material de tipo n.³¹ Este

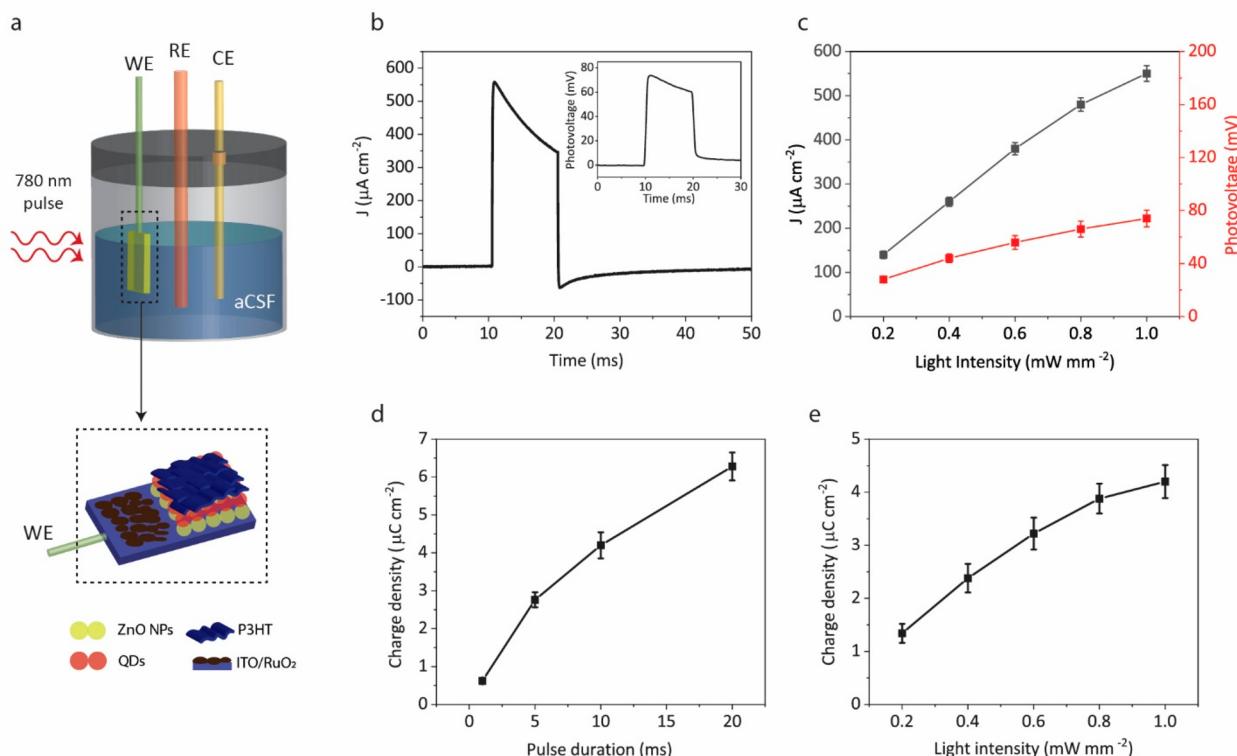


Figura 3. Densidad de corriente y carga de las biointerfaces. (a) Configuración de tres electrodos para caracterizar la respuesta fotoeléctrica de cortocircuito de QD-BI con electrodo de retorno de ITO como WE, CE de platino y RE de Ag/AgCl. El área discontinua es una vista ampliada a continuación para indicar la conexión y la arquitectura del dispositivo. (b) Respuesta de fotocorriente de QD-BI medida bajo un pulso de luz de 780 nm con un ancho de pulso de 10 ms, 1 mW mm⁻² intensidad de la luz y frecuencia de pulso de 1 Hz. El recuadro muestra el fotovoltaje en las mismas condiciones. (c) Densidad de fotocorriente y fotovoltaje de QD-BI en función de la intensidad de la luz (media±sd para N =6) Densidad de carga fotogenerada de QD-BI en función de (d) duración del pulso y (e) intensidad de la luz (media±sd para N =6) La intensidad de la luz fue de 1 mW mm⁻² en el panel d y la duración del pulso fue de 10 ms en el panel e.

conduce a una separación de carga efectiva en la interfaz QD-ZnO mediante la formación de una heterojunción excitónica o agotada,³¹ lo que conduce a la generación de una respuesta capacitiva en la estructura ITO/ZnO/PbS, mientras que la estructura ITO/PbS por sí misma tiene una fotocorriente casi nula bajo iluminación NIR (Figura 2c). La adición de una capa de P3HT sobre la estructura de ITO/ZnO/PbS proporciona una separación de carga aún mejor debido a su nivel de orbital molecular ocupado más alto (HOMO) favorable para la transferencia de huecos. Esto conduce a 2.1 ± 0.3 (media ±sd para N =6) aumento de veces el pico de inicio capacitivo (Figura 2d). Además de la respuesta capacitiva mejorada, integramos un RuO de alta capacitancia.² capa al electrodo de retorno para aumentar la densidad de inyección de carga de las biointerfaces. La densidad de inyección de carga aumenta en más de un orden de magnitud con RuO₂ integración (Figura 2e) debido a la gran capacitancia interfacial de RuO₂ resultantes de reacciones redox rápidas y reversibles. Por lo tanto, el RuO₂- La arquitectura integrada ITO/ZnO/PbS/P3HT produjo el mejor rendimiento fotoeléctrico en términos de respuesta capacitativa y densidad de inyección de carga.

También exploramos la idoneidad de QD-BI para la neuroestimulación de alta frecuencia (del orden de decenas de Hz). Debido a que RuO₂ El recubrimiento del electrodo de retorno aumenta la constante de tiempo, la disminución de la fotocorriente a su valor de referencia es más lenta después de la compensación de la luz. Esto puede causar acumulación de carga en la interfaz electrodo-electrolito cuando se aplican pulsos de alta frecuencia y la carga en la interfaz afectaría el potencial de reposo de las neuronas que se cultivan en QD-BI.

Se probó la desviación del fotovoltaje de su línea base bajo diferentes frecuencias de pulso. Bajo un estímulo de 100 Hz con un ancho de pulso de 1 ms, la interfaz electrodo-electrolito se carga rápidamente al comienzo del tren de pulsos y la carga se satura después de unos pocos cientos de milisegundos (Figura 2f). En consecuencia, el fotovoltaje base se desplaza en 2.7 ± 0.15 mV (media±sd para N =6). Cuantificamos de manera similar la cantidad de cambio de línea de base para diferentes frecuencias (Figura 2g), lo que revela que el efecto de la carga en la interfaz electrolítica es marginal, es decir, menor a unos pocos milivoltios. Por lo tanto, no esperamos una carga significativa en la interfaz entre el dispositivo y la neurona durante los experimentos de fotoestimulación.

La respuesta fotoeléctrica de cortocircuito de las biointerfaces es útil para evaluar la eficiencia de fotoconversión de los electrodos. Medimos la fotocorriente de cortocircuito de QD-BI a través de una configuración convencional de tres electrodos. El electrodo de trabajo (WE) está conectado al electrodo de retorno de QD-BI, mientras que el electrodo de referencia (RE) y el contraelectrodo (CE) están flotando en el medio iónico del líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF) (Figura 3a). Aplicación de pulsos de 10 ms de 780 nm con un mm de 1 mW⁻². La densidad de potencia óptica resultó en $550 \mu\text{A cm}^{-2}$ densidad de corriente máxima para QD-BI (Figura 3b). Esto corresponde a una capacidad de respuesta de 5.5 mA/W . A modo de comparación, también verificamos la densidad de corriente de QD-BI bajo luz de 940 nm y observamos que la densidad de corriente es mayor para 780 nm (Figura S4), lo que atribuimos a la elevada absorbancia del aCSF para longitudes de onda superiores a 900 nm (Figura S3). Figura 3c muestra la fotocorriente y el fotovoltaje en función de la luz

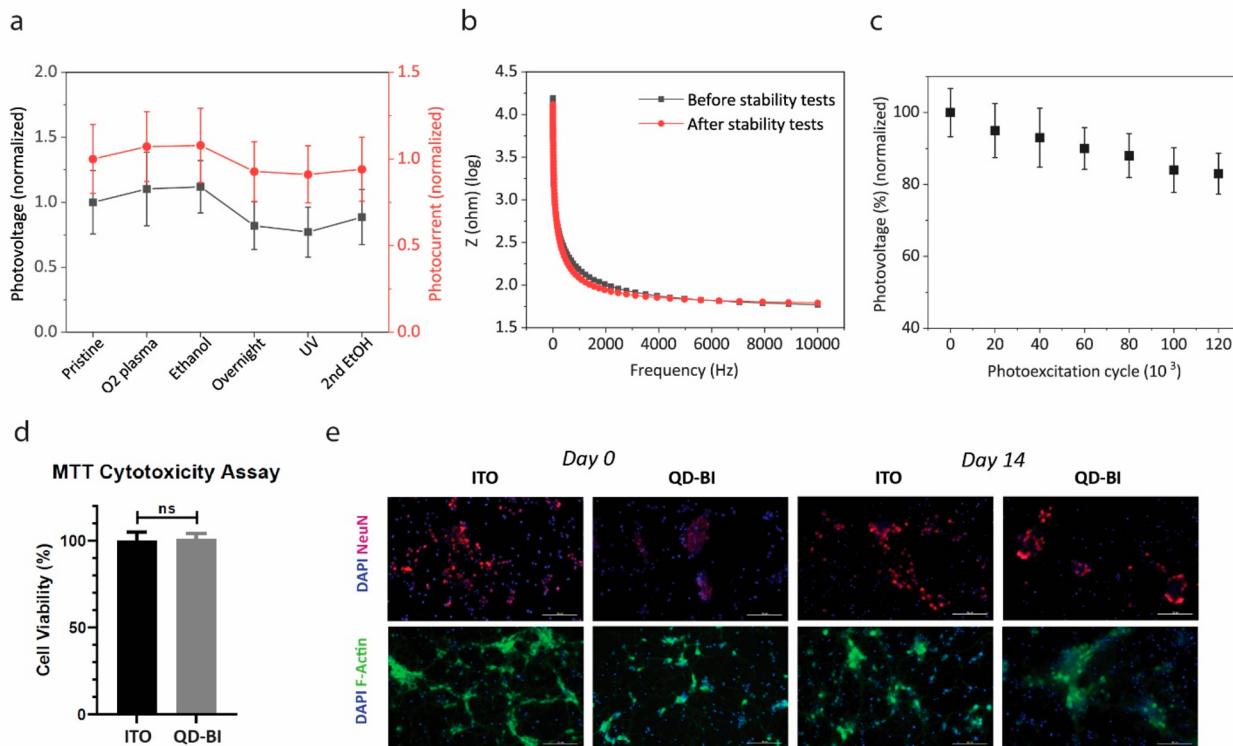


Figura 4. Pruebas de estabilidad y biocompatibilidad. (a) Fotovoltaje y pico de photocorriente de QD-BI bajo la prueba de estrés acelerado (media \pm sd para $N = 4$). Después de cada paso se tomaron medidas de los dos parámetros, es decir, O₂Esterilización con plasma, EtOH (enjuague con etanol), durante la noche (incubación durante la noche en medio de cultivo celular), esterilización UV y segundo enjuague con etanol. (b) Medición de impedancia de QD-BI antes y después de la prueba de estrés acelerado entre frecuencias de 1 y 10 000 Hz (los trazos representan el promedio de cuatro muestras diferentes). (c) Pico de fotovoltaje de QD-BI bajo fotoexcitación de 100 Hz durante una prueba de fotoestabilidad de 20 min (que corresponde a 120 000 ciclos) (media \pm sd para $N = 4$). Iluminación: frecuencia de estímulo de 100 Hz, ancho de pulso de 5 ms, 7 mW mm⁻² densidad de potencia óptica. (d) Análisis de citotoxicidad MTT de neuronas hipocampales primarias cultivadas en muestras de control QD-BI e ITO (media \pm sem para $N = 4$). El nivel de significación estadística se calculó utilizando un modelo no pareado de dos colas. aprueba; *pág. Se evaluó un nivel de significación estadística de 0,05. (e) Imágenes de inmunofluorescencia de neuronas hipocampales primarias cultivadas en muestras de control QD-BI e ITO el día 0 y el día 14 de incubación (cada imagen es el promedio de cuatro imágenes diferentes tomadas de cuatro áreas diferentes). Las neuronas hipocampales primarias se cotejaron con DAPI (azul), Anti-NeuN (rojo) y Anti-F-actina (verde). Barra de escala: 100 μ m.

intensidad, que tiene una dependencia casi lineal entre la fotorrespuesta y la potencia incidente, lo que indica una photocorriente inducida por absorción de fotones individuales. La photocorriente en Figura 3b se desintegra lentamente debido al aumento de la constante de tiempo por la integración de RuO₂al electrodo de retorno y esto mejora significativamente la densidad de inyección de carga de QD-BI necesaria para una estimulación eficaz de las neuronas. Cuantificamos el rendimiento de inyección de carga de QD-BI calculando las áreas bajo los rastros de photocorriente-tiempo para diferentes anchos de pulso (Figura 3d) y para diferentes intensidades de luz (Figura 3e). En consecuencia, QD-BI proporciona más de 5 μ C cm⁻² carga por pulsos de 20 ms con 1 mW mm⁻² intensidad de la luz, que está en el rango de niveles de carga umbral para la estimulación de diferentes estructuras como el nervio óptico, el nervio auditivo y el núcleo subtalámico.²⁵ Debido a la configuración experimental en esta medición, la intensidad máxima de luz es de 1 mW mm⁻², mientras que en la configuración del experimento de fotoestimulación, la intensidad de la luz puede alcanzar hasta 7 mW mm⁻², lo que significa que la densidad de carga aumentará aún más. Favorablemente, estas intensidades están por debajo de los límites de seguridad ocular para duraciones de pulso entre 0,1 y 20 ms para frecuencias de estímulo de 1, 5, 10 y 20 Hz (Figura S5).

Estabilidad y biocompatibilidad de QD-BI. Para evaluar la estabilidad fotoeléctrica de QD-BI, medimos el fotovoltaje y la photocorriente de nuestros dispositivos después de someterlos

los sometemos a varios procedimientos de esterilización. Esta prueba de esfuerzo acelerada proporciona información sobre la estabilidad de los dispositivos en los pasos de esterilización estándar. Aplicación secuencial de O₂. La esterilización con plasma, el enjuague con etanol, la incubación durante la noche en un medio de cultivo celular, la esterilización UV y los segundos pasos de enjuague con etanol no provocaron un cambio significativo en el pico de fotovoltaje y la photocorriente de QD-BI (Figura 4 a). También verificamos la impedancia de los electrodos prístinos y esterilizados mediante espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS), que reveló que la impedancia del dispositivo no se vio afectada notablemente por el procedimiento de esterilización secuencial (Figura 4 b), lo que indica que no se produjeron daños considerables durante la prueba de estrés acelerado. La fotoestabilidad de los electrodos bajo fotoexcitación repetida también es fundamental para anticipar el funcionamiento a largo plazo de las biointerfaces en una posible condición de implante. Las mediciones del pico de fotovoltaje de QD-BI bajo una fotoexcitación de 100 Hz después de 20 min, que corresponde a 120 000 ciclos de fotoexcitación, mostraron que 82 \pm El 3% del pico de fotovoltaje se conservó después de la prueba de fotoestabilidad (Figura 4 c). Para el origen de la degradación, consideraremos que los QDs son oxidantes debido a la fotoexcitación repetida y a estar en un ambiente de oxígeno. De acuerdo con la literatura previa, más que las características intrínsecas, la elección del ligando afecta directamente los procesos de degradación en los QDs de PbS.³³ Aunque es pequeño y está cubierto con ácido oleico,

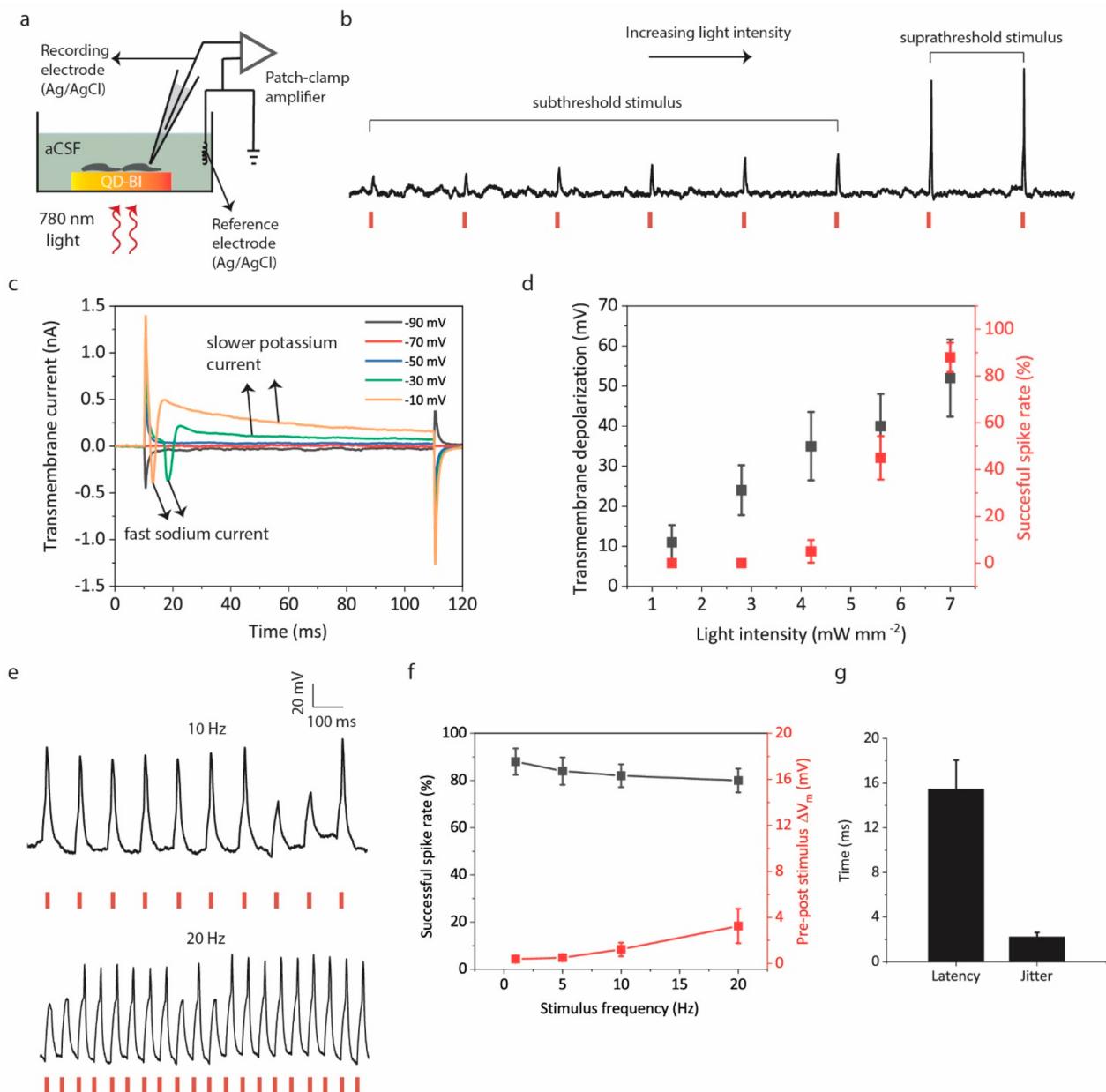


Figura 5. Estimulación neuronal inducida por luz. (a) Esquema simplificado de la configuración de registro intracelular utilizando un amplificador de fijación de parche. Las biointerfaces flotan eléctricamente en una solución extracelular de aCSF. (b) Registros de fijación de corriente de neuronas del hipocampo bajo una intensidad de luz gradualmente aumentada. La intensidad al principio (4,2 mW mm⁻²) se incrementó en 0,4 mW mm⁻² cada pulso. (c) Registro de corriente transmembrana de neuronas en modo de fijación de voltaje de célula completa para diferentes potenciales de retención de membrana. (d) Dependencia de la despolarización transmembrana y la tasa de éxito de picos con respecto a la intensidad de la luz que incide en QD-BI (media±sd para $N=4$) (e) Registros de pinza de corriente de neuronas bajo fotoestímulo repetido para frecuencias de 10 y 20 Hz bajo 7 mW mm⁻² pulsos de 20 ms. Los artefactos de estimulación al inicio y al final de la luz se eliminan gracias al submuestreo de los datos de la pinza de corriente (Figura S7). (f) Dependencia de la tasa de éxito de los picos y ΔV_m (diferencia en el potencial de membrana antes y después de 1 min de estímulo) a una frecuencia de fotoestímulo inferior a 7 mW mm⁻², pulsos de 20 ms (media±sd para $N=4$) (g) Latencia media de los potenciales de acción y fluctuación (desviación estándar de las latencias para todas las neuronas que se activan) para 7 mW mm⁻², pulsos de 20 ms (media±sd para $N=4$ neuronas).

Los QD de PbS son ópticamente estables, los QD utilizados en este estudio con un primer pico excitónico alrededor de 1,2 μ m pueden no ser perfectamente estables en ese sentido, lo que se puede resolver disminuyendo el tamaño de los QD o sintetizando QD con iones Cl mejorados en la superficie.^{29,34} Además, no observamos una variación significativa en el pH del aCSF durante la fotoexcitación repetida (Figura S6). En conjunto, estos experimentos demuestran que QD-BI conserva su funcionalidad en un medio aCSF bajo diferentes condiciones de estrés.

factores inductores como pruebas de esterilización y fotoexcitación repetida.

Probamos la viabilidad de neuronas hipocampales primarias cultivadas en QD-BI mediante análisis de citotoxicidad MTT para evaluar la biocompatibilidad de las biointerfaces. Se comparó la viabilidad celular de neuronas cultivadas en sustratos de control QD-BI e ITO después de 48 h de incubación en el medio de cultivo celular. Las neuronas cultivadas en QD-BI mostraron una alta viabilidad celular y no mostraron ninguna diferencia significativa de viabilidad en comparación con las que no lo hicieron.

Se cultivaron en muestras de control de ITO, lo que indica la baja citotoxicidad de QD-BI para las neuronas del hipocampo *in vitro* (Figura 4d). Además, las imágenes de inmunofluorescencia de neuronas en sustratos de control QD-BI e ITO tomadas el 1.º (día 0) y el 14.º día (día 14) de incubación demostraron que las neuronas aún sobrevivían y conservaban su morfología en muestras de QD-BI e ITO después de 2 semanas de incubación (Figura 4e). En este trabajo, consideramos que, si bien el contenido de metales pesados de los puntos cuánticos es una posible fuente de toxicidad, el recubrimiento biocompatible de P3HT encapsula los puntos cuánticos y disminuye la toxicidad durante el período de tiempo en que investigamos la condición *in vitro*. De manera similar, se demostró anteriormente que la encapsulación de puntos cuánticos a través de una cubierta inorgánica libre de metales pesados o recubrimientos orgánicos suprime significativamente la toxicidad potencial.^{35,36}

Fotoestimulación de neuronas primarias. El funcionamiento estable y la biocompatibilidad de QD-BI junto con el rendimiento fotoeléctrico efectivo señalan su potencial para la neuroestimulación eléctrica inducida por la luz. Para validar esto, realizamos experimentos de registro intracelular de células individuales con una configuración de fijación de parche en configuración de célula completa. Las neuronas hipocampales primarias se cultivaron en QD-BI y sus comportamientos de potencial transmembrana inducido por la luz (definido como el potencial de membrana intracelular con respecto a un electrodo Ag/AgCl distante) se registraron en un modo de fijación de corriente bajo excitación pulsada de 780 nm (Figura 5a).

La intensidad de la luz que incide sobre la biointerfaz afecta directamente la respuesta de las neuronas a la fotoexcitación. Para intensidades de luz más bajas, las neuronas muestran respuestas de membrana subumbral. Después de un cierto nivel de intensidad, las neuronas comienzan a disparar potenciales de acción debido al efecto despolarizante supraumbral del QD-BI (Figura 5b). Para comprender la cantidad necesaria de despolarización de la membrana para observar la respuesta de membrana supraumbral, examinamos la corriente transmembrana de las neuronas en el modo de célula completa mientras aumentamos gradualmente el potencial de retención de membrana en el modo de fijación de voltaje.

– Con un voltaje de retención de 70 mV, la corriente transmembrana es casi cero. Cuando aumentamos el potencial de retención en pasos de -10 mV, comenzamos a observar una corriente entrante negativa rápida a -30 mV. Esta corriente negativa es representativa de una corriente entrante rápida de sodio observada durante un potencial de acción, seguida de una corriente saliente de potasio más lenta (Figura 5c). Esto significa que se espera que la despolarización del potencial transmembrana del orden de 40 mV provoque la activación del potencial de acción. Cuando aumentamos el potencial de mantenimiento a -10 mV, volvemos a observar la rápida corriente de entrada de sodio con una latencia menor en comparación con un potencial de mantenimiento de -30 mV, como se esperaba.

A continuación, caracterizamos la cantidad de despolarización transmembrana bajo diferentes intensidades y cómo estas se reflejan en la proporción de picos exitosos/no exitosos del potencial de acción para cada intensidad. Para cuantificar la magnitud de la despolarización sin inducir potenciales de acción, bloqueamos los canales de sodio dependientes del voltaje agregando 5 mM de cloruro de QX-314 a la solución intracelular. Observamos una dependencia casi lineal de la magnitud de la despolarización con la intensidad de la luz (Figura 5d). Una corriente de 4,2 mW mm⁻² La intensidad de la luz genera un 35± Despolarización de 8,5 mV y baja (5±4,5 %) tasa de picos exitosa a 1 Hz con una duración de pulso de 20 ms porque solo una pequeña parte de los pulsos produce despolarización transmembrana supraumbral (superior a 40 mV). Para una frecuencia de pulso de 5,6 mW mm⁻² La intensidad, la despolarización y la frecuencia de picos aumentan hasta 40±8,1 mV y 45±9%, respectivamente. La tasa de picos aumenta al 88%±

6% para 7 mW mm⁻²intensidad de la luz, lo que significa que la despolarización transmembrana generada (52±9,2 mV) es suficiente para que la mayoría de los pulsos provoquen la activación. QD-BI también puede evocar potenciales de acción reproducibles para estímulos de frecuencias más altas, como 10 y 20 Hz (Figura 5e). Las tasas de éxito de los picos para las frecuencias de 1, 5, 10 y 20 Hz son todas superiores al 80%, lo que indica un acoplamiento eficiente de la fotorrespuesta de las biointerfaces a la membrana neuronal (Figura 5f). Además, después de la aplicación de fotoestímulo de frecuencias de 1, 5, 10 y 20 Hz durante 1 minuto, solo hay un cambio marginal (máximo de 3,2±1,3 mV a 20 Hz) en el potencial de membrana en reposo de las neuronas (Figura 5f). Finalmente, calculamos los parámetros de latencia y jitter medios para los picos exitosos inducidos por QD-BI como 15,4±2,4 ms y 2,2±0,4 ms para fotoestímulo con ancho de pulso de 20 ms, respectivamente (Figura 5g).

CONCLUSIONES

Este estudio demostró una biointerfaz fotovoltaica sensible al infrarrojo cercano basada en QD. Para el funcionamiento en la ventana de transparencia del tejido, elegimos un QD que absorbe el infrarrojo cercano y lo combinamos con una capa de nanopartículas de ZnO para lograr una separación de carga efectiva y una fotorrespuesta capacitiva. La adición de una capa de transporte de huecos de P3HT mejoró aún más la fotorrespuesta al capturar huecos, mientras que RuO₂El recubrimiento del electrodo de retorno generó una gran capacitancia del electrodo de retorno y una alta densidad de inyección de carga. Todas estas capas se recubrieron mediante técnicas de procesamiento en solución, lo que indica la fabricación simple y de bajo costo de las biointerfaces basadas en QD.

El análisis de la generación de photocarga de QD-BI en el medio iónico mostró que el mecanismo de inyección de carga dominante es capacitivo en la interfaz electrodo-electrolito.³⁷ que es una alternativa segura a la inyección de carga faradaica irreversible.³⁸ Además, la adición de RuO₂El electrodo de retorno se introducen procesos faradaicos rápidos y reversibles en el RuO₂- interfase electrolítica, que se ven contrarrestadas por las reacciones faradaicas que ocurren en la interfase electrolítica activa (ZnO/Pbs/ P3HT). No observamos ningún signo de presencia de reacciones faradaicas irreversibles durante los experimentos de fotoestimulación en términos de variación de pH, viabilidad celular y degradación de la biointerfaz.

Aunque los fotodiodos de silicio se han aplicado a la estimulación fotovoltaica NIR y han demostrado una alta eficiencia,^{39,40} Su transición a arquitecturas de dispositivos flexibles aún no se ha producido. Por un lado, se han integrado formas nanomateriales de silicio en estructuras de dispositivos flexibles, pero su espectro se ha mantenido en la región visible.⁴¹ Por otra parte, aunque el potencial de las biointerfaces orgánicas se reveló con un estudio computacional para implantes de retina,⁸ Sólo un informe reciente demostró experimentalmente la neuromodulación en el NIR.¹⁰

Alto coeficiente de absorción de los QD²⁴y el diseño eficaz del dispositivo de nuestras biointerfaces resultó en la fotoestimulación de neuronas con intensidades de luz por debajo de los límites de seguridad ocular (Figura S2), que es fundamental para los dispositivos protésicos de retina. Los valores máximos de exposición permitidos son más altos para la luz NIR en comparación con la luz visible, lo que hace que las biointerfaces sensibles a la luz NIR sean más adecuadas para aplicaciones oftálmicas.⁴² Además, los receptores de la retina responden al espectro visible pero no a las longitudes de onda del infrarrojo cercano, por lo que las biointerfaces flexibles que responden al infrarrojo cercano combinadas con gafas inteligentes con proyectores de infrarrojo cercano tienen un gran potencial para ser utilizadas para recuperar la visión contra enfermedades degenerativas de la retina. Además, la luz del infrarrojo cercano puede

penetran unos centímetros de profundidad en el cerebro y estas biointerfaces sensibles al NIR también se pueden utilizar para la estimulación cerebral diseñándolas de acuerdo con la mecánica tisular requerida.

En conclusión, presentamos una biointerfaz basada en QD que puede activar potenciales de acción inducidos por luz NIR en neuronas del hipocampo en una ventana de transparencia tisular. Es favorable que las biointerfaces se puedan fabricar en un sustrato flexible utilizando métodos simples de procesamiento en solución, y una capa de QD ultradelgada en una arquitectura fotovoltaica bien diseñada da como resultado una generación eficiente de photocurrente capacitiva que conduce a una fotoestimulación temporalmente precisa y reproducible de las neuronas. Los QD con sus excepcionales propiedades optoelectrónicas y de bioconjugación son muy prometedores para las interfaces neuronales de próxima generación.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Fabricación de dispositivos.ITO/PET con una resistividad superficial de 60 Ω cuadrados⁻¹(Sigma-Aldrich), puntos cuánticos de tipo núcleo PbS (Sigma-Aldrich, $\lambda_{elos} = 1400$ nm, 10 mg mL⁻¹en tolueno), P3HT con una regioregularidad del 95,7% y un peso molecular de 57 467 g mol⁻¹(Ossila), cloruro de rutenio (III) hidrato (RuCl₃·incógnitayo₂O) con un peso molecular de 207,43 g mol⁻¹(Sigma-Aldrich), acetato de zinc deshidratado (Zn(CH₃CO₂)₂·2 horas₂O) (Sigma-Aldrich), 2-metoxietanol (C₃yo₂OH₂) (Sigma-Aldrich), etanolamina (HOCH₂es₂NUEVA HAMPSHIRE₂) (Sigma-Aldrich) y 1,2-diclorobenceno (C₆yo₄Cl₂) se utilizaron en la fabricación. Aunque utilizamos una excitación de 780 nm en nuestro estudio, utilizamos un QD desplazado al rojo ($\lambda_{elos} = 1400$ nm) porque la absorbancia de los QD aumenta hacia 780 nm debido a las transiciones electrónicas adicionales que ocurren entre las bandas de conducción y valencia.

Para la limpieza, los sustratos se sonicaron consecutivamente en una solución de detergente, agua desionizada, acetona y alcohol isopropílico durante 15 min. Los sustratos secos se sometieron a un tratamiento con ozono UV durante 20 min. Luego, se añadió una solución sol-gel precursora de ZnO, que consistía en 219,3 mg de acetato de zinc deshidratado (Zn(CH₃CO₂)₂·2 horas₂O), 2 mL de 2-metoxietanol (C₃yo₂OH₂) y 73 mg de etanolamina (HOCH₂es₂NUEVA HAMPSHIRE₂), se recubrió por centrifugación a 2000 rpm y se recoció a 200°C durante 20 min. La solución de PbS QD se recubrió por centrifugación a 2000 rpm y se recoció a 100°C durante 15 min. Luego 20 mg mL⁻¹La solución de P3HT en 1,2-diclorobenceno se recubrió por centrifugación a 2000 rpm y se recoció a 150°C durante 15 minutos. RuO₂Se revistió mediante deposición electroquímica de 60 ciclos a partir de un RuCl 0,01 M³·incógnitayo₂ Solución O como se describe en un estudio anterior.⁴³

Caracterización fotoeléctrica.Se utilizó un amplificador de fijación de parche EPC 800 Heka Elektronik para registrar los parámetros fotoeléctricos de circuito abierto. Se preparó un medio extracelular (líquido céfalorraquídeo artificial (LCRA)) mezclando 10 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES), 10 mM de glucosa, 2 mM de CaCl₂, 140 mM de NaCl, 1 mM de MgCl₂, 3 mM KCl y una cantidad estequiométrica de NaOH para ajustar el pH a 7,4, en agua destilada. El medio intracelular se preparó mezclando 140 mM KCl, 2 mM MgCl₂, HEPES 10 mM, etilenglicol-bis(β-aminoetiléter)- 10 mM N,N,N',N'-tetracético (EGTA), 2 mM Mg-ATP y una cantidad estequiométrica de KOH para ajustar el pH a 7,2–7,3, en agua destilada. Las biointerfaces se dejaron flotando en aCSF sin ninguna conexión de cables. Las pipetas de parche se llenaron con el medio intracelular.

Se utilizó un potenciómetro-galvanostato Autolab PGSTAT302N (Metrohm, Países Bajos) para registrar la photocurrente/fotovoltaico de cortocircuito en una configuración de tres electrodos. El electrodo posterior de las muestras de película delgada se conectó al electrodo de trabajo. Se utilizaron el electrodo de referencia Ag/AgCl y los contraelectrodos de platino. Las mediciones se realizaron en medio iónico aCSF.

Se utilizó un LED Thorlabs M780LP1 como fuente de iluminación. Se utilizó un controlador LED de 1 canal de alta potencia Thorlabs DC2200 para ajustar los anchos de pulso y las intensidades de la luz. Las potencias ópticas se midieron mediante un medidor de potencia Newport 843-R.

Procedimientos de esterilización.Oh₂Se aplicó la esterilización con plasma durante 5 minutos. Se realizaron tres enjuagues con etanol primero y segundo. La esterilización durante la noche consistió en la incubación de los dispositivos en el medio de cultivo celular a 37 °C durante 24 h.

Medición de impedancia electroquímica.La EIS se realizó utilizando un potenciómetro galvanostato Autolab PGSTAT302N (Metrohm, Países Bajos) en la misma configuración de tres electrodos descrita en el Caracterización fotoeléctrica. El rango de frecuencia fue de 1 Hz a 10 kHz en la medición EIS y se aplicó un voltaje de CA de 10 mV (RMS). Las mediciones se tomaron en medio iónico aCSF.

Aislamiento de neuronas primarias.Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por los Comités Institucionales de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Koç (N.º de Aprobación: 2021.HADYEK.022) de acuerdo con la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre la Protección de los Animales Utilizados para Fines Científicos. Los procedimientos fueron llevados a cabo por veterinarios responsables e investigadores certificados para experimentos con animales. Los protocolos de aislamiento y cultivo de neuronas primarias del hipocampo se llevaron a cabo de acuerdo con nuestros estudios previos.^{23,44} Se aislaron los hipocampos de embriones de ratas albinas Wistar E15-E17 y se colocaron inmediatamente en solución salina equilibrada de Hank helada (HBSS, Thermo Fisher Scientific, MA, EE. UU.). La digestión enzimática del hipocampo se realizó con incubación en una solución de tripsina-EDTA al 0,25 % (Thermo Fisher Scientific, MA, EE. UU.) con un suplemento de DNase-I al 2 % (NeoFroxx, Einhausen, Alemania) durante 20 min en un baño de 37°C incubadora. Despues de la digestión, las células se centrifugaron y el sobrenadante se cambió con Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12 (DMEM/F12 Thermo Fisher Scientific, MA, EE. UU.) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS, inactivado por calor, GE Healthcare, IL, EE. UU.) y 1 % de penicilina/estreptomicina (Thermo Fisher Scientific, MA, EE. UU.). El medio DMEM/F12 se descartó y el medio neurobasal (NBM, Thermo Fisher Scientific, MA, EE. UU.) se complementó con B27, γ -glutamina, β -mercaptopropano, glutamato (Thermo Fisher Scientific, MA, EE. UU.) se añadió al pellet celular. Las células se trituraron y pasaron a través de un colador celular de 70 μ m. La solución celular homogénea se sembró en poli-D-Sustratos recubiertos con lisina (PDL, Sigma-Aldrich, MO, EE. UU.). Despues de 3 días de incubación de las células en los sustratos, los medios de las células se cambiaron con NBM suplementado con arabinósido de citosina (Sigma-Aldrich, MO, EE. UU.) para inhibir el crecimiento de las células gliales. Despues de 24 h de incubación con arabinósido de citosina, los medios se renovaron con NBM y las neuronas hipocampales primarias en los sustratos se cultivaron para experimentos posteriores.

Ensayo de biocompatibilidad.La viabilidad celular de las neuronas primarias del hipocampo en las biointerfaces se verificó con un ensayo MTT de acuerdo con nuestros estudios previos.^{23,44} Brevemente, los dispositivos de biointerfaz se esterilizaron con etanol al 70 % e irradiación UV durante 30 minutos. Las biointerfaces se colocaron en placas de 6 pocillos. Las neuronas hipocampales primarias se sembraron en los sustratos como 5x10⁵ células por muestra y cultivadas en medio neurobasal (NBM, Thermo Fisher Scientific, MA, EE. UU.) suplementado con B27, γ -glutamina, β -mercaptopropano y glutamato (Thermo Fisher Scientific, MA, EE. UU.) a 37°C con 5% de CO₂. Despues de 48 h de incubación, el medio celular se reemplazó con 1 mL de solución de MTT (5 mg/mL en PBS, pH = 7,4) y 4 mL de una mezcla de NBM por pocillo, y las células se incubaron a 37°C durante 4 h. Despues de 4 h de incubación, las muestras se transfirieron a una nueva placa de 6 pocillos y se añadió una mezcla 1:1 de DMSO y etanol en los pocillos para disolver los cristales de formazán. La solución se transfirió a una placa de 96 pocillos y se midió la absorbancia a una luz de 570 nm con el lector de microplacas Synergy H1 (Bio-Tek Instruments). La viabilidad celular relativa se calculó como porcentaje de viabilidad celular = (OD_{muestra}/OD_{control})x100.

Tinción e imágenes de inmunofluorescencia.Neuronas primarias del hipocampo (5x10⁵ células por muestra) se cultivaron como se explicó anteriormente en el control ITO y luego se permitió que los sustratos de biointerfaz crecieran el día 0 y el día 14 en una condición de cultivo adecuada. Las neuronas en los sustratos se fijaron con paraformaldehído al 4 % el día 0 y el día 14 y se lavaron tres veces con PBS-T (solución salina tamponada con fosfato, 0,1 % Triton X-100).

Se bloquearon en una solución de superbloqueo. Despues del tratamiento de bloqueo, las células en los sustratos se incubaron con anticuerpo anti-NeuN de conejo (ab177487, Abcam, Cambridge, Reino Unido) durante la noche a 4°C para caracterización neuronal y se lavaron tres veces con PBS-T. Luego, las muestras se incubaron con IgG de cabra anticonejo H&L Alexa Fluor 555 (4413, Cell Signaling Technology, MA, EE. UU.) durante 90 minutos a 37°C. Para la visualización del citoesqueleto, las muestras de neuronas primarias también se tiñeron con un anticuerpo de faloidina conjugado con isotiocianato de fluoresceína (Sigma-Aldrich, P5282) durante 90 minutos a 37°C. Todas las muestras se lavaron tres veces con PBS-T y luego se montaron con un medio de montaje suplementado con DAPI (ab104139, Abcam, Cambridge, Reino Unido) para observar los núcleos. La obtención de imágenes por inmunofluorescencia se realizó con un microscopio de fluorescencia invertido (Axio Observer Z1, ZEISS, Oberkochen, Alemania).

Grabaciones de electrofisiología. Se utilizó un amplificador de fijación de parche EPC 800 Heka Elektronik para registrar la actividad eléctrica de las neuronas del hipocampo que se cultivaron en biointerfaces. Los registros de fijación de corriente para el voltaje transmembrana y los registros de fijación de voltaje para las mediciones de corriente transmembrana se realizaron en configuración de célula completa. No se conectó ningún cable a las biointerfaces. Se utilizó aCSF como medio extracelular. Se utilizó la resistencia de la pipeta de parche de 5–8 MΩ para los registros. Las pipetas de parche se llenaron con el medio intracelular como se describió anteriormente. Para bloquear los canales de sodio dependientes del voltaje, se agregó cloruro de QX-314 5 mM al medio intracelular. Para el análisis estadístico de los potenciales de acción, los datos de la fijación de corriente se remuestrearon sin causar cambios en las propiedades de los potenciales de acción para realizar el análisis con una complejidad computacional factible. Se utilizó una cámara digital integrada con el microscopio vertical Olympus T2 para monitorear las neuronas y el movimiento de la pipeta de parche. Las biointerfaces se iluminaron desde abajo utilizando un LED Thorlabs M780LP1 controlado por un controlador LED Thorlabs DC2200.

Consideraciones de seguridad óptica. La potencia radiante máxima permisible (MP) que puede administrarse crónicamente a la retina se calculó de acuerdo con los estándares de seguridad ocular.⁴² El límite fotoquímico no se aplica en la región NIR y la ecuación para el límite fototérmico y fotoacústico es $Diputado = 6.93 \times 10^{-5} \cdot d_{\text{punto}} \cdot P_{\text{AG-1}} \cdot d_{\text{punto}} = 10^{-0.002} (\lambda-700) = 1,445$ para $\lambda = 780 \text{ nm}$. Se tomó como $29,3 \text{ W mm}^{-2}$ considerando un tamaño de mancha retiniana mayor a 1,7 mm de diámetro de acuerdo con un estudio previo.⁴⁰ La ecuación para el límite de pulso único para los anchos de pulso entre 0,05 y 70 ms se da como $Diputado_{\text{soltero}} = 6,93 \times 10^{-4} \cdot d_{\text{punto}} \cdot d_{\text{punto}}^{0.25}$. Estas ecuaciones dan límites de irradiancia promedio y los límites de irradiancia máxima se pueden calcular a partir de $Diputado_{\text{cima}} = Diputado_{\text{promedio}} / (\alpha F)$, donde α es la duración del pulso y F es la frecuencia del pulso.

CONTENIDO ASOCIADO

* Información complementaria

La información complementaria está disponible de forma gratuita en <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.2c01989>.

Análisis TEM de puntos cuánticos de PbS, absorbancia de la biointerfaz, absorbancia de aCSF, medición de photocorriente bajo excitación de 940 nm, límites máximos de exposición permisibles calculados, medición de pH de aCSF bajo fotoexcitación repetida y eliminación de artefactos capacitivos ([PDF](#))

INFORMACIÓN DEL AUTOR

Autor correspondiente

Sedante Nizamoglu –Departamento de Electricidad y Electrónica Ingeniería, Universidad Koc, Estambul 34450, Turquía; Departamento de Ciencias Biomédicas e Ingeniería, Universidad Koc, Estambul 34450, Turquía  orcid.org/0000-0003-0394-5790; Correo electrónico: snizamoglu@ku.edu.tr

Autores

Onuralp Karatum –Departamento de Electricidad y Electrónica Ingeniería, Universidad Koc, Estambul 34450, Turquía;  orcid.org/0000-0002-7669-9589

Humeyra Nur Kaleli –Centro de Investigación Traslacional Medicina, Universidad Koc, Estambul 34450, Turquía;  orcid.org/0000-0002-4355-7592

Guncem Ozgun Eren –Departamento de Ciencias Biomédicas e Ingeniería, Universidad Koc, Estambul 34450, Turquía;  orcid.org/0000-0002-9297-9898

Afsun Sahin -Centro de Investigación en Medicina Traslacional y el Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad Koc, Estambul 34450, Turquía  orcid.org/0000-0002-5083-5618

La información de contacto completa está disponible en: <https://pubs.acs.org/10.1021/acsnano.2c01989>

Contribuciones del autor

OK y SN diseñaron los experimentos. OK fabricó y caracterizó las biointerfaces y realizó mediciones fotoelectroquímicas y registros de fijación de parche. HNK realizó el aislamiento de neuronas del hipocampo, análisis de biocompatibilidad e imágenes de inmunofluorescencia de neuronas del hipocampo. GOE realizó el análisis TEM de los puntos cuánticos. AS supervisó el aislamiento de neuronas, la biocompatibilidad, las imágenes de inmunofluorescencia e interpretó los datos. OK y SN escribieron el artículo con aportes de todos los autores.

Fondos

Este proyecto ha recibido financiación del Consejo Europeo de Investigación (CEI) en el marco del Programa de Investigación e Innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea (acuerdo de subvención n.º 639846).

Notas

Los autores declaran no tener ningún interés financiero en competencia.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Agradecemos al Dr. Baris Yagci del Centro de Tecnología y Ciencia de Superficies de la Universidad Koç (KUYTAM) por las imágenes SEM. Agradecemos al Dr. Amir Motallebzadeh de KUYTAM por ayudar con la esterilización con plasma de oxígeno. Agradecemos al Dr. Gulcan Corapcioglu por las imágenes HR-TEM. Los autores agradecen el uso de los servicios e instalaciones del Centro de Investigación de Medicina Traslacional de la Universidad Koç (KUTTAM), financiado por el Ministerio de Desarrollo de la República de Turquía. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente las opiniones oficiales del Ministerio de Desarrollo.

REFERENCIAS

- (1) Fenno, L.; Yizhar, O.; Deisseroth, K. El desarrollo y la aplicación de la optogenética. *Revista Anual de Neurociencias*. 2011, 34, 389–412.
- (2) Gradinariu, V.; Mogri, M.; Thompson, KR; Henderson, JM; Deisseroth, K. Deconstrucción óptica de los circuitos neuronales parkinsonianos. *Ciencia* 2009, 324 (5925), 354–359.
- (3) Maya-Vetencourt, JF; Ghezzi, D.; Antognazza, señor; Colombo, E.; Meté, M.; Feyen, P.; Desii, A.; Buschiazza, A.; Di Paolo, M.; Di Marco, S.; Ticconi, F.; Emionita, L.; Shmal, D.; Marini, C.; Donelli, I.; Freddi, G.; Maccarone, R.; Bisti, S.; Sambuceti, G.; Pertile, G.; Lanzani, G.; Benfenati, F. Una prótesis de retina totalmente orgánica restaura la visión en un modelo de ceguera degenerativa en ratas. *Mater natural*. 2017, 16 (6), 681–689.
- (4) Bashkatov, A.; Genina, E.; Kochubey, V.; Tuchin, V. Propiedades ópticas de la piel humana, tejidos subcutáneos y mucosos en el

- rango de longitud de onda de 400 a 2000 nm. *J. Física. D: Física Aplicada.* 2005, 38 (15), 2543.
- (5) Yaroslavsky, A.; Schulze, P.; Yaroslavsky, I.; Schober, R.; Ulrico, F.; Schwarzmaier, H. Propiedades ópticas de tejidos cerebrales humanos nativos y coagulados seleccionados in vitro en el rango espectral visible e infrarrojo cercano. *Física, Medicina Biológica.* 2002, 47 (12), 2059.
- (6) Chen, S.; Weitemier, AZ; Zeng, X.; Él, L.; Wang, X.; Tao, Y.; Huang, AJY; Hashimoto-dani, Y.; Kano, M.; Iwasaki, H.; Parajuli, LK; Okabe, S.; Teh, DBL; Todos, AH; Tsutsui-Kimura, I.; Tanaka, K. F.; Liu, X.; McHugh, TJ. Estimulación cerebral profunda en el infrarrojo cercano a través de optogenética mediada por nanopartículas de conversión ascendente. *Ciencia* 2018, 359 (6376), 679–684.
- (7) Meir, R.; Hirschhorn, T.; Kim, S.; Fallon, KJ; Churchill, EM; Wu, D.; Yang, HW; Stockwell, BR; Campos, LM. Hidrogeles de conversión ascendente de fotones para optogenética 3D. *Mater. Función Avanzada.* 2021, 31 (31), 2010907.
- (8) Simone, G.; Di Carlo Rasi, D.; de Vries, X.; Heintges, GH; Meskers, SC; Janssen, RA; Gelinck, GH. Fotodiodos orgánicos en tandem de infrarrojo cercano para aplicaciones futuras en implantes de retina artificiales. *Abogado Mater.* 2018, 30 (51), 1804678.
- (9) Yu, N.; Huang, L.; Zhou, Y.; Xue, T.; Chen, Z.; Han, G. Nanopartículas activables por luz cercana al infrarrojo para optogenética inalámbrica con penetración en tejidos profundos. *Abogado. Mater. de Salud.* 2019, 8 (6), 1801132.
- (10) Leccardi, MJIA; Chenais, NAL; Ferlauto, L.; Kawecki, M.; Zollinger, EG; Ghezzi, D. Interfaz orgánica fotovoltaica para estimulación neuronal en el infrarrojo cercano. *Comun. Mater.* 2020, 1 (1), 1–13.
- (11) Bruno, G.; Melle, G.; Barbaglia, A.; Iachetta, G.; Melikov, R.; Perrone, M.; Dipalo, M.; De Angelis, F. Estimulación totalmente óptica y sin etiquetas de potenciales de acción en neuronas y cardiomiocitos mediante metamateriales porosos plasmónicos. *Ciencias Adv.* 2021, 8 (21), 2100627.
- (12) Lorach, H.; Goetz, G.; Smith, R.; Lei, X.; Mandel, Y.; Kamins, T.; Mathieson, K.; Huie, P.; Harris, J.; Sher, A.; Palanker, D. Restauración fotovoltaica de la vista con alta agudeza visual. *Medicina Natural.* 2015, 21 (5), 476–482.
- (13) Prevot, P.-H.; Gehere, K.; Arcizet, F.; Akolkar, H.; Khoei, M. A.; Blaize, K.; Oubari, O.; Dayé, P.; Lanoé, M.; Valet, M.; Dalouz, S.; Langlois, P.; Espósito, E.; Forster, V.; Dubus, E.; Wattiez, N.; Brazhnikova, E.; Nouvel-Jaillard, C.; LeMer, Y.; Demilly, J.; Fovet, C.-M.; Hantraye, P.; Weissnberger, M.; Lorac, H.; Bouillet, E.; Deterre, M.; Hornig, R.; Buc, G.; Sahel, J.-A.; Chenevros, G.; Pouget, P.; Benosman, R.; Picaud, S. Respuestas conductuales a una prótesis subretiniana fotovoltaica implantada en primates no humanos. *Ing. Biomédico Nativo* 2020, 4 (2), 172–180.
- (14) Wang, L.; Mathieson, K.; Kamins, TI; Loudin, JD; Galambos, L.; Goetz, G.; Sher, A.; Mandel, Y.; Huie, P.; Lavinsky, D.; Harris, JS; Palanker, DV. Prótesis de retina fotovoltaica: fabricación y rendimiento del implante. *J. Ingeniería Neural.* 2012, 9 (4), 046014.
- (15) Silver-Ejneby, M.; Jakesová, M.; Ferrero, JJ; Migliaccio, L.; Sahalianov, I.; Zhao, Z.; Berggren, M.; Khodagholi, D.; Derek, V.; Gelinas, JN. Estimulación eléctrica crónica de los nervios periféricos mediante luz de color rojo intenso transducida por un fotocondensador orgánico implantado. *Ing. Biomédico Nativo* 2021, 1–13.
- (16) Ferlauto, L.; Airaghi Leccardi, MJI; Chenais, NAL; Gilliéron, SCA; Vagni, P.; Bevilacqua, M.; Wolfensberger, TJ; Sivula, K.; Ghezzi, D. Diseño y validación de una prótesis epirretiniana de campo amplio plegable y fotovoltaica. *Comunidad Nacional.* 2018, 9 (1), 1–15.
- (17) Pan, Z.; Rao, H.; Mora-Seró, I.; Bisquert, J.; Zhong, X. Células solares sensibilizadas por puntos cuánticos. *Sociedad Química Rev.* 2018, 47 (20), 7659–7702.
- (18) Efros, AL; Delehanty, JB; Huston, AL; Medintz, IL; Barbic, M.; Harris, TD. Evaluación del potencial de usar puntos cuánticos para monitorear señales eléctricas en neuronas. *Nat. Nanotecnología.* 2018, 13 (4), 278–288.
- (19) Bareket, L.; Waiskopf, N.; Rand, D.; Lubin, G.; David-Pur, M.; Ben-Dov, J.; Roy, S.; Eleftheriou, C.; Sernagor, E.; Cheshnovsky, O.; Banin, U.; Hanein, Y. Nanovarilla semiconductor-nanotubo de carbono. Películas biomiméticas para fotoestimulación sin cables de retinas ciegas. *Nano Letras.* 2014, 14 (11), 6685–6692.
- (20) Bahmani Jalali, H.; Mohammadi Aria, M.; Dikbas, UM; Sadeghi, S.; Ganesh Kumar, B.; Sahin, M.; Kavakli, IH; Ow-Yang, CW; Nizamoglu, S. Fotoestimulación neuronal efectiva utilizando puntos cuánticos tipo II basados en indio. *Nano ACS* 2018, 12 (8), 8104–8114.
- (21) Bahmani Jalali, H.; Karatum, O.; Melikov, R.; Dikbas, UM; Sadeghi, S.; Yıldız, E.; Dogru, IB; Ozgun Eren, G.; Ergün, C.; Sahin, A.; Kavakli, IH; Nizamoglu, S. Embudos cuánticos biocompatibles para la fotoestimulación neuronal. *Nano Letras.* 2019, 19 (9), 5975–5981.
- (22) Han, M.; Bahmani Jalali, H.; Yıldız, E.; Qureshi, MH; Sahin, A.; Nizamoglu, S. Neurointerfaz fotovoltaica basada en nanocristales de antimoniuro de aluminio. *Comun. Mater.* 2021, 2 (1), 1–10.
- (23) Karatum, O.; Aria, MM; Eren, VAMOS; Yıldız, E.; Melikov, R.; Srivastava, SB; Surme, S.; Dogru, IB; Bahmani Jalali, H.; Ulgut, B.; Sahin, A.; Kavakli, IH; Nizamoglu, S. Biointerfaces fotoactivas basadas en puntos cuánticos InP de nanoingeniería para el control óptico de neuronas. *Frente. Neurosci.* 2021, 15, 724.
- (24) Moreels, I.; Lambert, K.; Smeets, D.; De Muynck, D.; nollet, T.; Martín, JC; Vanhaecke, F.; Vantomme, A.; Delerue, C.; Alano, G.; Hens, Z. Propiedades ópticas dependientes del tamaño de puntos cuánticos de PbS coloidal. *Nano ACS* 2009, 3 (10), 3023–3030.
- (25) Cogan, SF. Electrodos de estimulación y registro neuronal. *Año. Rev. Ing. Biomédico* 2008, 10, 275–309.
- (26) Shi, L.; Jiang, Y.; Fernández, FR; Chen, G.; Lan, L.; Hombre, H.-Y.; White, JA; Cheng, J.-X.; Yang, C. Estimulación fotoacústica no genética de neuronas individuales mediante un emisor optoacústico de fibra cónica. *Luz: Ciencias Apl.* 2021, 10 (1), 1–13.
- (27) Srivastava, SB; Melikov, R.; Aria, MM; Dikbas, UM; Kavakli, IH; Nizamoglu, S. Los ingenieros de alineación de bandas generan fotoestimulación faradaica y capacitiva de neuronas sin modificación de la superficie. *Física Rev. Apl.* 2019, 11 (4), 044012.
- (28) Melikov, R.; Srivastava, SB; Karatum, O.; Dogru-Yuksel, IB; Dikbas, UM; Kavakli, IH; Nizamoglu, S. Neuromodulación óptica bidireccional utilizando transferencia de carga capacitiva. *Opt. Biomédica Express* 2020, 11 (11), 6068–6077.
- (29) Tang, J.; Brzozowski, L.; Barkhouse, DAR; Wang, X.; Debnath, R.; Wolowiec, R.; Palmiano, E.; Levina, L.; Pattantyus-Abraham, AG; Jamakosmanovic, D.; Sargent, EH. Fotovoltaica de puntos cuánticos en el régimen de confinamiento cuántico extremo: los orígenes superficiales-químicos de la excepcional estabilidad al aire y a la luz. *Nano ACS* 2010, 4 (2), 869–878.
- (30) Pal, BN; Robel, I.; Mohite, A.; Laocharoensuk, R.; Werder, D. J.; Klimov, VI. Fotodiodos de unión p–n de alta sensibilidad basados en puntos cuánticos de nanocristales de PbS. *Mater. Función Avanzada.* 2012, 22 (8), 1741–1748.
- (31) Willis, SM; Cheng, C.; Assender, HE; Watt, AA. El comportamiento de la heteroconjugación transicional de las células solares de puntos cuánticos coloidales PbS/ZnO. *Nano Letras.* 2012, 12 (3), 1522–1526.
- (32) Melikov, R.; Srivastava, SB; Karatum, O.; Dogru-Yuksel, IB; Bahmani Jalali, H.; Sadeghi, S.; Dikbas, UM; Ulugut, B.; Kavakli, IH; Cetin, AE; Nizamoglu, S. Neuromoduladores fotocondensadores acoplados a plasmón. *Interfaces de material de aplicación ACS* 2020, 12 (32), 35940–35949.
- (33) Becker-Koch, D.; Albaladejo-Siguan, M.; Lami, V.; Paulus, F.; Xiang, H.; Chen, Z.; Vaynzof, Y. La oxidación dependiente del ligando dicta la evolución del rendimiento de las células solares de puntos cuánticos de PbS de alta eficiencia. *Energía y combustibles sostenibles* 2020, 4 (1), 108–115.
- (34) Moreels, I.; Justo, Y.; De Geyter, B.; Haustraete, K.; Martín, J. C.; Hens, Z. Puntos cuánticos de PbS de tamaño ajustable, brillantes y estables: un estudio de química de superficies. *Nano ACS* 2011, 5 (3), 2004–2012.
- (35) Zrazhevskiy, P.; Sena, M.; Gao, X. Diseño de puntos cuánticos multifuncionales para bioimágenes, detección y administración de fármacos. *Sociedad Química Rev.* 2010, 39 (11), 4326–4354.
- (36) Yong, K.-T.; Law, W.-C.; Hu, R.; Ye, L.; Liu, L.; Swihart, MT; Prasad, PN. Evaluación de la nanotoxicidad de los puntos cuánticos: de estudios celulares a estudios con primates. *Sociedad Química Rev.* 2013, 42 (3), 1236–1250.
- (37) Paltrinieri, T.; Bondi, L.; Derek, V.; Fraboni, B.; GRAMOOwacki, E. D.; Cramer, T. Comprensión de la fotocapacidad y la fotofaradadaica

- Procesos en fotoelectrodos semiconductores orgánicos para optobioelectrónica. *Mater. Función Avanzada*. 2021, 31 (16), 2010116.
- (38) Karatum, O.; Eren, GO; Melikov, R.; Onal, A.; Ow-Yang, C. W.; Sahin, M.; Nizamoglu, S. Nanoheterojunción de puntos cuánticos y aceptores de electrones para transferencia de carga capacitiva fotoinducida. *Representante científico*. 2021, 11 (1), 1–9.
- (39) Loudin, JD; Cogan, SF; Mathieson, K.; Sher, A.; Palanker, D. Circuitos de fotodiodos DV para prótesis de retina. *Transacciones IEEE sobre circuitos y sistemas biomédicos*. 2011, 5 (5), 468–480.
- (40) Mathieson, K.; Loudin, J.; Goetz, G.; Huie, P.; Wang, L.; Kamins, TI; Galambos, L.; Smith, R.; Harris, JS; Sher, A.; Palanker, D. Prótesis de retina fotovoltaica con alta densidad de píxeles. *Fotónica natural*. 2012, 6 (6), 391–397.
- (41) Parameswaran, R.; Koehler, K.; Rotenberg, MY; Burke, MJ; Kim, J.; Jeong, K.-Y.; Hissa, B.; Paul, MD; Moreno, K.; Sarma, N.; Hayes, T.; Sudzilovsky, E.; Park, H.-G.; Tian, B. Estimulación óptica de células cardíacas con una matriz de nanocables de silicio soportada en polímero. *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos*. 2019, 116 (2), 413–421.
- (42) Delori, FC; Webb, RH; Sliney, DH. Exposiciones máximas permisibles para la seguridad ocular (ANSI 2000), con énfasis en dispositivos oftálmicos. *JOSA A*. 2007, 24 (5), 1250–1265.
- (43) Ryu, I.; Yang, M.; Kwon, H.; Park, HK; Do, YR; Lee, SB; Yim, S. Nanopilares coaxiales de RuO₂-ITO para aplicaciones de supercondensadores transparentes. *Langmuir*. 2014, 30 (6), 1704–1709.
- (44) Han, M.; Yıldız, E.; Kaleli, HN; Karaz, S.; Eren, GO; Dogru-Yuksel, IB; Senses, E.; Sañin, A.; Nizamoglu, S. Interfaz neuronal optoelectrónica similar a tejido habilitada por PEDOT: hidrogel PSS para estimulación cardíaca y neuronal. *Abogado. Mater. de Salud*. 2022, 11, 2102160.

□ Recomendado por ACS

Optogenética-Dispositivos sinápticos fluorescentes inspirados en la no volatilidad

Yue Wang, Xiaodong Pi, y otros.

06 DE FEBRERO DE 2023

ACS NANO

LEER 

Tecnología de detección de luz infrarroja basada en compuestos orgánicos

Ning Li, Tse Nga Ng, y otros.

05 DE ENERO DE 2023

MATERIALES ELECTRÓNICOS APLICADOS ACS

LEER 

CuI: Un material atractivo para la construcción de estructuras metálicas y transparentes.-electrodo-Sinapsis optoelectrónica gratuita

Li Yanting, Duan Chun Gang, y otros.

26 DE DICIEMBRE DE 2022

MATERIALES ELECTRÓNICOS APLICADOS ACS

LEER 

Comentario sobre el expediente-Rendimiento de ruptura de bajo-Fotodetectores sólidos dimensionales

A. Rogalski.

13 DE FEBRERO DE 2023

FOTÓNICA ACS

LEER 

Obtenga más sugerencias >