

Material biologikoen integrazioa teknologian: biosentsoreak

M. García-Hernando^{1,2}, N. Rojo^{3*}, A. Barona⁴, L. Basabe-Desmonts^{1,5}, F. Benito-Lopez²

¹Microfluidics Cluster UPV/EHU, BIOMICs microfluidics Group, Lascaray Ikergunea, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU,

²Microfluidics Cluster UPV/EHU, Analytical Microsystems & Materials for Lab-on-a-Chip (AMMa-LOAC) Group, Kimika Analitikoa Saila, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU

³Ingeniaritzako Kimikoa eta Ingurumenaren Ingeniaritzako Saila,

Vitoria-Gasteizko Ingeniaritzako Eskola, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU

⁴Ingeniaritzako Kimikoa eta Ingurumenaren Ingeniaritzako Saila, Bilboko Ingeniaritzako Eskola,
Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Bilbao, Spainia

⁵Basque Foundation of Science, IKERBASQUE, Bilbao, Spain

LABURPENA: Biosentsoreak XX. mendeko azken hamarkadetan garatzen hasi ziren gailu analitikoak dira eta derrigorrezko osagai bi dituzte: biohartzailea eta transduktorea. Beraien ezaugarri nagusia material biologiko bat (entzima, proteina...) plataforma egokiarekin konbinatzean datza, analitoak sortutako efektua seinale neurgarri bihurtzeko. Analisi kualitatiboa, erdikuantitatiboa edo kuantitatiboa burutu daiteke biosentsoreak erabiliz. Gehien ezagutzen direnak diabetesa kontrolatzeko eta haurdunaldia detektatzekoaren arren, sektore askotan hedatzen ari dira eta medikuntzarako aplikazioez gain, elikagaien industrian, nekazaritzan eta beste hainbat eremutan askotariko aplikazioak dituzte. Mundu mailan, gailu hauen erabilera eta salmentaren etorkizuna oso baikorra da eta merkatuaren urteko hazkuntza-tasa koposatua % 7-8 ingurukoa izango dela aurreikusi da 2023-2032 tartearen. Nahiz eta biosentsoreak eskala industrialean fabrikatzeko erronka handiak gainditu behar diren, protagonismo gero eta handiagoa dute gure bizitzan, eta premiazko erabakiak hartzeko tresna baliogarriak dira. Beraz, artikulu honen helburua biosentsoreen mundu zabala irakurlegoari hurbiltzea da eta, horretarako, gailu horien osagaiak eta funtzioa deskribatzeaz gain, ezaugarri analitikoak eta sailkapena azalduko dira, erabilera adibide ugariaz hornituta.

HITZ GAKOAK: biosensor, biodetektore, biohartzailea, biosentsoreen sailkapena

ABSTRACT: During the last decades of the 20th century, new analytical devices to detect a variety of analytes were developed: the so-called biosensors. Biosensors are comprised of two main components: a bioreceptor and a transducer. They combine biological material (enzyme, protein...) with a suitable platform for the generation of a measurable signal according to the detected response. Biosensors for qualitative, semiquantitative and quantitative analysis are available. Although the most popular ones are those for diabetes control and pregnancy detection, they are expanding in many sectors and, in addition to the health-medicine applications, a wide variety of applications in other disciplines (food industry, agriculture...) are emerging. As an indicative of their increasing demand, the global biosensor market is expected to grow at a compound rate of 7-8% from 2023 to 2030. Despite all the challenges to be faced before their manufacture becomes intensive, these devices are taking vital monitoring of our daily life and they can assist us in urgent decision making. Thus, this paper's objective is to bring the readers closer to the broad and promising world of the biosensors, not only explaining the main role of biosensors and their basic components, but also describing their analytical features and classification, illustrated by a variety of examples.

KEYWORDS: biosensor, biodetector, bioreceptor, biosensor classification

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Naiara Rojo, Ingeniaritzako Kimikoa eta Ingurumenaren Ingeniaritzako Saila, Vitoria-Gasteizko Ingenieritzako Eskola UPV/EHU – naiara.rojo@ehu.eus – <https://orcid.org/0000-0001-6499-7223>.

Nola aipatu / How to cite: García-Hernando, Maite; Rojo, Naiara; Barona, Astrid; Basabe-Desmonts, Lourdes; Benito-Lopez, Fernando. (202X). <<Material biologikoen integrazioa teknologian: biosentsoreak>>, Ekaia, 45, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.23770>).

Jasoa: ekainak 20, 2022; Onartua: urriak 25, 2023.

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU

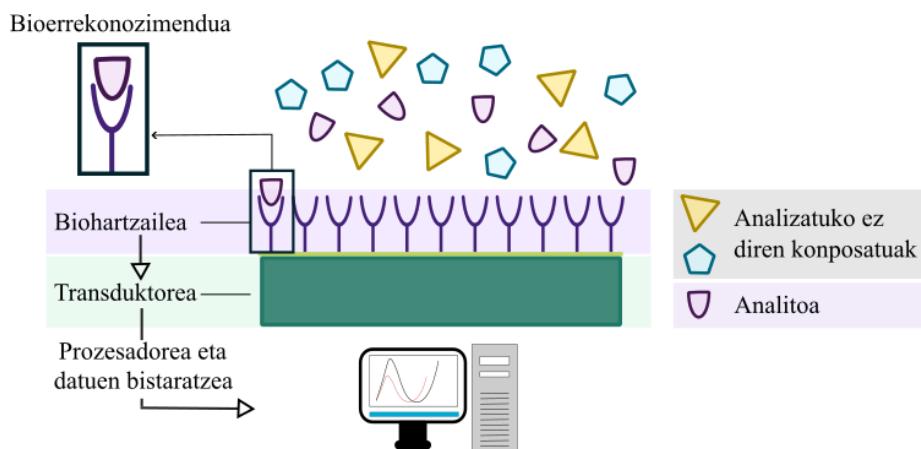


Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

Biosentsoreak lagin mota ezberdinako analitoak detektatzeko erabiltzen diren gailuak dira. Odoleko glukosa monitorizatzeko lehenengo sentsorea Leland C. Clark eta Camp Lyons ikertzaileek deskribatu zuten 1962an, eta urte batzuk beranduago (1975ean) merkaturatu zen lehenengoz gailu hori [1]. Aldiz, “biosensore” hitza Rechnitz eta lankideek proposatu zuten 1977an, “sentsore biohautakorra”-ren laburdura modura [2]. Ordutik hona, zientzia eta teknologiaren eremu desberdin asko batzen dituen sentsoreen munduan aurrerapauso handiak egin dira eta, 2019-2022 urteetan soilik, izenburuan “biosensor” hitza daukaten 6393 argitalpen erregistratu dira “Web of Science” datu basean [3].

Gailu hauek analitoen kontzentrazioarekiko proportzionala den seinalea sortzen dute, horretarako biohartzaile deritzon material biologikoa (hala nola, entzimak, proteinak, eta abar) plataforma egokiarekin konbinatuz. Biosentsoreen osagai nagusiak 1. irudian erakusten dira. Prozesuan, analitoaren eta biohartzailearen arteko elkarrekintzaren ondorioz (bioerrekonozimendua) seinale bat sortzen da, eta seinale hori transduktoreak seinale fisiko-kimiko bihurtzen du (seinalizazioa). Hainbat kasutan, seinale analogikoa era horretan irakur daiteke; adibidez, kolore ikuskor bat sortzen denenean. Beste kasu batzuetan, aldiz, transduktoreak emandako seinalea era analogikotik digitalera eraldatu behar da eta horretarako prozesadorea erabiltzen da. Azken hau, potentzial aldaketa bat sortzen den kasua izan daiteke. Beraz, edozein kasutan, analito zehatz batekin interakzioa izango duen material biologiko espezifikoa (biohartzailea) eta interakzio hori seinale neurgarri bihurtuko duen transduktorea funtsezko osagaiak dira biosentsoreetan [4].



1. irudia. Biosensore baten osagaien eskema.

Analito organikoen kasuan, horien oinarritzko ezaugarri fisikoetatik seinale neurgarri bat lortzea zaila izaten da eta, horregatik, hainbat kasutan, propietate horiek aldatuko dituen eta seinale neurgarri bihurtuko dituen molekularen bat itsasten zaie (markagailu fluoreszentea, molekula

erradioaktiboa...): “etiketa” (edo labela), hain zuzen ere. Etiketa hori era egonkorrean (kimikoki) edo aldi baterako itsasten zaio analitoari, eta prozesua luzea eta neketsua izan daiteke. Aldiz, gaur egun oso ugariak eta erabilgarriak dira etiketa gabeko biosentsoreak, hau da, detekziorako analitoaren berezko ezaugarriean (masa atomikoa, impedantzia elektrikoa, errefrakzio-indizea...) oinarritzen direnak [5], etiketa gabeko funtzionamenduak abantaila asko dituelako (etiketa atxikitzeko prozesurik burutu ez beharra, analitoa kaltetzen edo eraldatzen ez duen detekzioa...).

Testuinguru honetan oinarrituz, artikulu honen helburua biosentsoreen mundu zabala irakurlegoari hurbiltzea da, etorkizunean gure eguneroko bizitzan izango duten protagonismoa gero eta handiagoa izango dela kontuan izanik.

2. EZAUGARRI ANALITIKOAK

Biosentsoreek burutzen duten analisiaren emaitza kualitatiboa, erdikuantitatiboa edo/eta kuantitatiboa izan daiteke. Dena dela, gailu analitikoak izanik, seinale-erantzunaren hautakortasuna, errepikakortasuna, sendotasuna, sentsibilitatea eta linealtasuna oso garrantzitsuak dira. Propietate horien artean, hautakortasuna da garrantzitsuenetariko bat biosentsorea efektiboa izango den zehazterako orduan. Hautakortasuna deritzo analito bakarra era espezifikoan detektatzeko ahalmenari, laginean konposatu asko batera daudenean. Adibidez, biohartzailetzat antigenoak erabiltzen direnean, analitorekiko interakzioa oso hautakorra izaten da, antigenoek antigorputzekiko duten espezifikotasun intrintsekoa dela eta [6].

Errepikakortasuna saiakuntza berdinan emaitza edo erantzun berdina emateko ahalmena da. Adibidez, antigeno-antigorputza interakzioaren neurketaren emaitzak beti berdina izan behar du, behin edo hainbat aldiz errepikatuta. Aldi berean, sentsoreak sendoa izan behar du; hau da, beraren inguruan edo barruan distortsioak gertatu arren, erantzun errepikakorra emateko gai izan behar du. Adibidez, monitorizazio jarraitua egiten den prozesuetan, transduktorearen eta prozesadorearen tenperatura igo egin daiteke, seinalearen distortsioa eraginez. Beste alde batetik, ekipamendu elektronikoaren doikuntza beharrezkoa da seinale egokia mantentzeko, eta biohartzaile batzuk erabileragatik edo denboragatik degradatu egin daitezkeela kontuan hartu behar da biosentsoreen sendotasuna balioztatzeko [7].

Sentsibilitateari dagokionez, edozein laginetan detekta daitekeen analitoaren gutxienezko kantitateari detekzio-muga deritzo. Biosentsoreen kasuan, muga hori oso baxua izan daiteke (ng/ml edo batzuetan fg/ml analitoraren arabera), sistema horien abantilarik aipagarrienetariko bat izanik. Esterako, Tkac eta lankideek hartzidura prozesu industrialan ekoizturiko etanolaren detekzio-muga 39,2 ng/ml izatea lortu zuten [8]. Bakterioen detekzioarekin lotutako beste adibide batean, *Escherichia coli* (*E. coli*) O157:H7 bakterioaren 4 CFU/ml-ko (koloniak eratzeko unitateak/ml-ko)

kontzentrazioa elikagaietan (*Penaeus vannamei* mariskoan, hain zuen ere) detektatzeko ahalmena zuen biosentsore elektrokimikoa garatu zuten Li eta lankideek [9]. Pertsonen eta animalien hesteetan eta ingurumenean aurkitzeaz gain, elikagaietan eta tratatu gabeko uretan ere aurki daiteke bakterio hori. *E. coli* gehienak kaltegarriak ez badira ere, batzuek gaixotasun larriak eragiten dituzte, hala nola, beherakoa, gernu-traktuko infekzioak, arnas eritasunak eta odoleko infekzioak [10].

Azkenik, linealtasuna ere garrantzitsua da; hau da, erantzunak edo seinaleak analitoaren kantitatearekiko proportzionala izan behar du [6].

3. SAILKAPENA

Biosentsoren garapena hiru belaunalditan gertatu da, biohartzailea transduktorearen gainazalean integratzeko eman diren aurrerapauso teknologikoek bultzatuta [11]. Gaur egun biosentsore asko daude eta sailkatzeko irizpideak desberdinak dira, hala nola, erabilera, aplikazioa, fabrikazio-teknika, belaunaldia, tamaina, transduktore mota eta biohartzaile mota, besteak beste [7, 12]. Ondoren, biohartzaile motaren, transduktore motaren eta aplikazioaren araberako sailkapenak aurkeztuko dira (2. irudia).

Biohartzaile mota nagusiak	Transduktore mota nagusiak	Erabilera arlo nagusiak
Entzima	Elektrokimikoa	Osasuna-medikuntza
Proteina	Optikoa	Elikagaien industria
Zelula osoa	Termikoa	Ingurumena
Inmuno-sentsoreak	Elektronikoa	Nekazaritza
Aptameroa	Grabimetrikoa	Biosegurtasuna

2. irudia. Biosentsoreen sailkapena: biohartzaile mota, transduktore mota eta erabilera arlo nagusiak.

Biohartzailearen araberako sailkapenari dagokionez, ondoko biosentsore mota nagusiak daude: entzimatikoak, proteinak dituztenak, zelula osokoak, inmuno-sentsoreak eta DNA-aptameroetan oinarritutakoak. Gainera, azken urteetan garatu diren nanomaterial batzuk biohartzaile modura funtziona dezakete (nano-biosentsore berriak sortuz), eta batzuetan biohartzaile eta transduktorearen lana egin dezakete aldi berean. Beste biohartzaile sintetiko batzuk ere badaude eta, adibidez, molekularki inprimaturiko polimeroak erabil daitezke azken belaunaldiko biosentsoreak fabrikatzeko [13].

Biosentsore entzimatikoetan, analitoaren presentziaren ondorioz biohartzailetzat jarduten duten entzimek katalizaturiko erreakzio edo aldaketaren bat gertatzen denean seinalea sortzen da, eta

entzima erantsita (itsatsita) daukan transduktoreak neur dezake seinale hori. Entzimak, ohiko materialetan gain, nanopartikuletan edo beste material batzuetan ere atxiki daitezke. Adibidez, mota honetako biosentsore azkarra (emaitza 30 segundutan ematen duena) garatu da giltzurrunen funtzionamenduaren adierazlea den urea neurtzeko. Urearen balio normalak odolean 2-10 mM dira, eta kontzentrazioa altuegia denean giltzurrunen gutxiegitasun larria erakusten du, eta ahalik eta azkarren detektatu behar da arazoa [14]. Mintz zelularrean dauden eta aktibilitate katalitikorik ez duten proteinak ere biohartzaileak izan daitezke. Adibidez, Ray eta lankideek mota honetako biosentsorea erabili zuten bentzenoa eta horren deribatuak ingurumeneko ur laginetan neurtzeko (detekzio-muga 0.3 ppm) [15]. Bentzenoan oinarritutako kutsatzaileak gasolinan eta petrolioaren deribatuetan agertzen dira, eta lurrazpiko tankeen lixibazioaren edota petrolio isurien ondorioz ingurumena kutsa dezakete. Konposatu toxiko horiek oso arriskutsuak dira ingurumenerako eta gizakion osasunerako, eta, beraz, funtsezkoa da ahalik eta arinen eta kontzentrazio baxuan detektatzea. Bestalde, zelula osoko biosentsoreetan zelula eukariotak zein prokariotak erabil daitezke konposizio kimikoa, toxikotasuna, minbizia sortzeko arriskua edo mutanogenesia aurreikusteko. Mota honetako gailuen adibidea Riangrungroj eta lankideek garatu zuten etiketa gabeko biosentsorea da, zeinen helburua intsektizida sintetikoen talde ospetsuenetako batekiko (intsektizida piretroideekiko) esposizioa detektatzea den [17]. Inmunosentsoreak antígeno-antígorputzaren arteko elkarrekintza espezifikoan oinarritzen dira, eta oso sentikorrik eta hautakorrik dira. Azkenik, DNA-aptameroak ere erabil daitezke biosentsoreetan [12]. Aptameroak 100 nukleotido edo gutxiago duten RNA edo kate simpleko DNA sekuentziak dira. Adibidez, *Aspergillus* eta *Penicillium* taldeko mikroorganismoek sintetizaturiko mikotoxina kartzinogeno bat (okratoxin A) detektatzeko DNA-aptameroetan oinarrituko biosentsorea erabiltzea proposatu zuten Barthelmebs eta lankideek [17].

Beste alde batetik, transduktorearen araberako mota nagusiak ondokoak dira: elektrokimikoa, optikoa, termikoa, elektronikoa eta grabimetrikoak.

Biosentsore elektrokimikoetan analitoaren kontzentrazioarekin proportzionala den seinale elektrikoa sortzen da. Erabilera oso zabala da [18] eta horien sendotasunagatik, tamaina txikian fabrikatzeko erraztasunagatik, sentikortasun altuagatik eta eskuragarritasunagatik dira hain hedatuak biosentsore elektrokimikoak [19]. Transdukzioaren oinarriaren arabera hainbat azpimota bereiz daitezke. Adibidez, anperimetrikoek oxidazio edo erreduksio erreakzio baten ondorioz sortutako korrontea neurten dute; voltmetrikoek aplikatutako potentzialaren arabera emandako korronte-aldaketa neurten dute; potentziometrikoek elektrolito baten bidez konektatuta dauden bi elektrodoren arteko potentzial differentzia neurten dute; eta impedimentrikoek korronte alternoaren menpe dagoen sistemaren impedantzia neurten dute [20].

Biosentsore optikoen kasuan, bioerrekonozimenduaren ondorioz argiaren absorbzioa, transmisioa, frekuentzia edota beste ezaugarri batzuk aldatzen dira. Mota honen barruan hainbat klase bereizten badira ere (zuntz optikoan, kristal fotonikoetan eta fluoreszentzian/luminiszentzian oinarritutakoak, adibidez), gaur egun, gainazaleko plasmonen erresonantziakoak dira gehien ikertzen eta erabiltzen diren biosentsore optikoak [21]. Horiek hainbat abantaila dituzte, esaterako: espezifikotasuna, etiketa gabeko detekzio-gaitasuna, sentikortasun altua, monitorizazioa denbora errealean, kostu baxua eta detekzio plataformaren berrerabilgarritasuna [21, 22].

Transduktore termikoa/kalorimetrikoa/termometrikoa erabiltzen duten biosentsoreetan biohartzailea tenperatura-sentsore batean immobilizatzen da [23]. Gailu horietan, bioerrekonozimenduaren ondorioz sistemaren eta horren ingurunearen artean gertatzen den energia-aldaketa neurten da.

Biosentsore elektronikoak eremu elektrikoetan geratzen diren aldaketetan oinarritzen dira. Zehazki, eremu-efektuko transistoreak erabiltzen dituzten biosentsoreak etorkizun handiko hautagai bihurtu dira hainbat aplikaziotarako, besteak beste, horien funtzionamendu errazari, sentikortasun handiari, erantzuteko abiadura azkarrari eta miniaturizazio errazari esker [24]. Era berean, gailu estandarrak erabiliz eraiki daitezke eta horrek arrakasta izaten laguntzen du. Mota honetako gailuen kategorien artean, aplikazio biologikoetan ioiekiko sentikorraparen eremu-efektuko transistoreak eta metal-oxido-erdieroale eremu-efektuko transistoreak egitura oso erabiliak dira [25].

Biosentsore grabimetrikoek masa-aldaketa txikiak detekta ditzakete. Ohikoenak biosentsore piezoelektrikoak eta magnetoelastikoak dira. Adibidez, sentsore piezoelektrikoetan bi elektrodok tensio alternoa sortzen dute biosentsorearen gainazalean eta horrek kristal baten frekuentzian oszilazioak eragiten ditu. Analitoa kristalaren gainazalera itsasten denean oszilazio-frekuentzia aldatu egiten da eta horrela detektatu egin daiteke analitoa [26].

Erabileraren araberako sailkapenari dagokionez, eremu nagusiak ondokoak dira: osasun-medikuntza, elikagaien industria, prozesu industrialak, ingurumena, nekazaritza eta biosegurtasuna. Biosentsoreen merkatua oso aldakorra izan arren, eremu garrantzitsuena medikuntza da, batez ere arreta-guneko probak eta etxeko osasun-diagnostikoak kontuan hartuta. Arlo horretan, konposatu disruptore endokrinoak eta organismo patogenoak era ez-erasotzailean detektatzeko, eta genotoxikotasunari eta kartzinogenizitateari buruzko ikerketak egiteko oso baliotsuak dira biosentsoreak [12]. Aurrerapauso handiak eman diren arren, orain arte gizarte-mailan komertzializazio zabala izan duten biosentsoreak bi izan dira: glukosa odolean detektatzeko (diabetesa kontrolatzeko baliabidea) eta haurdunaldiaren biotesta. Azpimarragarria da, halere, 2019tik aurrera SARS-CoV-2 birusak sortutako gaixotasunak (COVID-19-ak) erakutsi duela

biosentsoreak gaixotasun kutsakorrei aurre egiteko funtsezkoak izan direla eta izango direla. Hori dela eta, ikerkuntzak eta merkatuak bultzada handia izan dute [27].

Elikagaien industrian biosentsoreak lehengaien kalitatea eta prozesaketa kontrolatzeko (mariskoen freskotasuna determinatzeko, esnearen proteinak neurtzeko, eta abar), eta produktuen segurtasuna bermatzeko, hau da, konposatu kaltegarrien presentzia detektatzeko (patogenoak, alergenoak, biotoxinak eta abar detektatzeko) erabil daitezke [28, 29, 30]. Hainbat erabileratan, biosentsore konbentzionalen errendimendua hobetzeko "mingain elektronikoak" biosentsoreen matrizeetan txertatu dira, "mingain bioelektronikoak" (zapore-sentsoreak) sortuz [31]. Mingain bioelektronikoen erabilera hainbat esparrutan proposatu da; esaterako, alkoholik gabeko garagardoen zaporea monitorizatzeko [32], esnean dauden konposatuak (CaCl_2 , KCl , urea, azido laktikoa eta galaktosa) detektatzeko [33], eta ardoan konposatu fenolikoak detektatzeko [34].

Ingurumenaren alorrean, biosentsoreen aplikazioak oso ugariak dira. Adibideen artean, uretan (hondakin-ur, edateko ur eta ingurumeneko ur laginetan) eta lurzoruan dauden hainbat metal astunen biodetekzioa [35, 36, 37] edota ur-laginetan dauden plastikoen degradazioaren monitorizazioa eta sulfatoen neurketa [38, 39] aipa daitezke. Gainera, mikroplastikoen presentziak sortutako toxikotasuna neurtzeko ere erabil daitezke. Gaur egun, material horiek ekosistema gehienetan aurkitzen dira, eta, aurreikuspenen arabera, 2060an mundu mailan metatuko den plastiko guztiaren % 13,2 mikroplastikoak izango dira [40]. Hori arazo larria da efektu kaltegarriak izan ditzaketelako ingurumenean eta izaki bizidunetan [41]. Gainera, hidrofobikoak direnez eta gainazal espezifiko handia dutenez, metal astunen eta kutsatzaile organikoen (bisfenolen, hidrokarburo aromatiko poliziklikoen, klorofenolen, eta abarren) garaiatzailak izan daitezke [42]. Arlo honetan, biosentsoreen erabileraren adibide bat Zheng et lankideek garatutako gailua da, zein mikroplastikoen toxikotasuna aztertzeko eta mikroplastikoen eta hiru kutsatzaileen (bisfenol A, pentaklorofenola eta beruna) arteko toxikotasun konbinatua ikertzeko erabili zen [42].

Nekazaritzari dagokionez, elikagaien ekoizpenari kalte egin diezaioketen izurriteak, birusak, patogenoak eta ingurumen-baldintzak detektatzeko tresna baliogarriak dira [25]. FAOren kalkuluen arabera, urtero, munduko laboreen ekoizpenaren % 20-40 galtzen da izurrien ondorioz [43] eta biosentsoreak funtsezko tresna izan daitezke arazo horri aurre egiteko. Adibidez, Lau eta lankideek nanopartikuletan oinarritutako biosentsore elektrokimiko bat garatu zuten, landare-patogenoen DNA detektatzeko [44]. Bestalde, biosentsoreak uzten segurtasuna bermatzeko ere erabil daitezke. Esaterako, lurzoruaren kutsatzailea den p-nitrofenol konposatu arriskutsua detektatzeko, Ma eta lankideek zelula osoko bost biosentsore sintetizatu zituzten, ondoko detekzio-muga eta linealtasun tarteak zituztenak, hurrenez hurren: 6,21-25,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ eta 10-10.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [45].

Azkenik, biosegurtasunaren arloan tresna erabakigarriak izan daitezke hainbat kasutan; adibidez, eraso biologikoen (bioterrorismo delakoaren) kasuan babeserako erabaki azkarra hartzeko. Elikagaien biosegurtasuna bermatzeko ere gailu baliotsuak izan daitezke. Izan ere, Munduko Osasun

Erakundearren arabera, bakterio, birus, parasito edo substantzia kimikoekin kutsatutako elikagaien urtero 600 milioi elikadura-gaixotasun eta 420.000 heriotza eragiten dituzte mundu mailan [46]. Arazoari aurre egiteko hainbat egileek elikagaietan bakterio patogenoak [47], birusak [48] eta antibiotiko-hondarrak [49] detektatzeko biosentsoreak garatu dituzte, besteak beste. Bestalde, elikagaiak prozesatzean sortzen diren sustantzia kaltegarriak detektatzeko ere balio dute biosentsoreek. Adibidez, karbohidrato asko duten elikagaiak erre edo 120 °C baino temperatura altuagoetan frijitu egiten direnean akrilamida konposatu kartzinogenoa ager daiteke. Hortaz, toxiko hau kontrolatzeko detekzio-muga $4,48 \cdot 10^{-5}$ M eta erantzun lineala $0,1\text{--}4,0 \cdot 10^{-3}$ M tartean zituen biosentsore bat garatu zuten Silva eta lankideek, erantzuna 55 segundutan emanez [50]. Beste adibide bat azido bentzoikoaren zenbait gatzen (sodio bentzoatoaren E211, potasio bentzoatoaren E212 edo kaltzio bentzoatoaren E213) detekziorako garatutako biosentsore da. Adierazitako gatzak elikagai askoren kontserbatzaileak dira, baina C bitaminaren presentzian eta beroaren edo argiaren eraginagatik bentzenoa (konposatu kartzinogenoa) eman dezakete. Gatz hauek detektatu ahal izateko, Ray eta lankideek biosentsore bat garatu zuten, kasu horretan biohartzailea proteina bat izanik [15].

Aplikazio berrien artean, burmuinaren seinaleak erregistratzea helburua duten eta gizakien azalean jar daitezkeen biosentsore mugikorrik daude. Biosentsore berri horiek emandako informazioak errobotikan ere aplikazioa izan dezake beste diziplatekin (ikaskuntza automatikoarekin, sare neuronalekin, ikasketa sakonarekin, eta abarrekin) konbinatzen denean [51, 52].

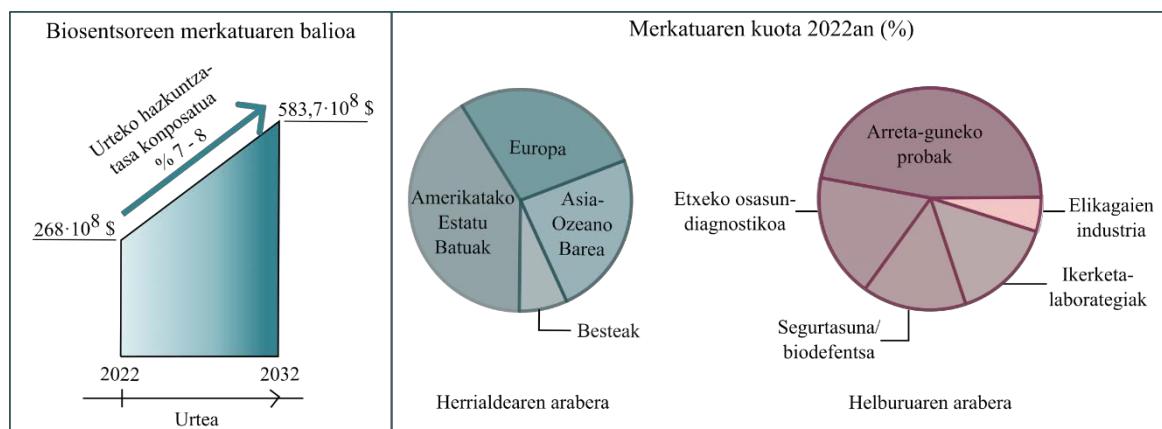
Deskribatu den bezala, biosentsoreak hainbat arlotan erabil daitezke. Hala ere, interesarria da azpimarratzea biosentsore bera eremu batean baino gehiagotan erabilgarria izan daitekeela, nahiz eta aplikazioak oso desberdinak izan. Glukosaren biosentsorea adibide oso ona da, aplikazio askotarako erabil daitekeelako. Esan bezala, glukosa odolean neurteko biosentsoreak beharrezkoak dira eta izango dira, munduan 2030. urterako 552 milioi pertsonak diabetesa edukiko duela kontuan izanik. Gaur egun, odol-laginaz gain, izerdian, malkoetan, listuan, gernuan edo beste jariakin batzuetan ere neur daiteke analito hori biosentsoreen bidez [53]. Beste adibide bat frutu analisia da. Glukosaren edukia frutatan neurten denean jakin daiteke elikagai horien heldutasun-maila eta, ondorioz, iraupen-data igarri.

4. BIOSENTSOREEN MERKATUA ETA ERRONKAK

Biosentsoreen munduko merkatuaren balioa 26.800 milioi dolar izan zen 2022. urtean [18] eta beraren urteko hazkuntza-tasa konposatua % 7-8 ingurukoa izango dela aurreikusi da 2023-2032 tartean (3. irudia, ezkerra) [18, 54]. Gehien saldu ziren biosentsoreak, 2022an, elektrokimikoak izan ziren eta hurrengo 10 urteetan horien salmenta bikoitzu egingo dela aurreikusi da [54].

Ameriketako Estatu Batuak (AEBk) dira biosentsoreen merkatu-kuota handiena duen herrialdea (% 40 2022. urtean [55]) (3. irudia, eskuina), bi arrazoi nagusiengatik: lehena, AEBn biztanleen % 11,3ak diabetesaren tratamendua hartzen duela [56] eta, bigarrena, biosentsoreak merkaturatzenten dituzten enpresa indartsuenetarikoak (Abbott Point of Care, Medtronic Inc, LifeScan Inc, Lifesensors Inc, NovaMedical Corp. Edo Acon Laboratories Inc.) estatubatuarak direlako. Mundu mailan, beste enpresa garrantzitsu batzuk ere badaude: Siemes AG Alemanian, F. Hoffman-La Roche Suitzan eta Universal Biosensors Australian, besteaak beste. Hala ere, biosentsoreen merkatua azkarren hasten ari den zonaldea Asia-Ozeano Barea da. Eskualde horren merkatu-kuota % 20 (5.720 milioi dolar) izan zen 2022an eta 2032an 16.300 milioi dolar izango dela espero da [54].

Arreta-guneko probak egiteko erabiltzen diren biosentsoreek merkatuko diru-sarreraren % 46,7 inguru eragin zuten 2022an [18] (3. irudia, eskuina). Mota honetako biosentsoreek analitoaren determinazioa intereseko puntuari bertan egitea ahalbidetzen dute. Aplikaziorik adierazgarrienak medikuntzaren arloan ematen dira, laborategi klinikoko probak pazientea tratatzetan lekutik gertu egitea ahalbidetzen baitute. Tresna horiek laborategiko probek baino azkarrago lor ditzakete emaitzak, eta, horri esker, tratamendu egokia arinago ezar daiteke. Bestalde, laborategiko instalazio mugatuak dituzten lekuetan proba eta diagnostikoen premiazko beharrak asetza ahalbidetzen dute [57]. Azken urteetan, emaitzak eskuragarriago izateko, telefono mugikorretan eta aplikazio adimendunetan oinarritutako hainbat arreta-guneko probak egiteko biosentsoreak garatu dira [58-62].



3. irudia. Biosentsoreen merkatuaren aurreikuspena (2022-2032) (eskuina) eta merkatu horren kuotaren banaketa 2022. urtean (ezkerra) ([18, 54, 55] erreferentziatik moldatua).

Azken urteetan eman diren aurrerapausoak garrantzitsuak izan dira, eta hainbat enpresek erabilera orokorrerako biosentsoreak komertzializatu dituzte. Hala ere, biosentsore berriak komertzializatzeko prozesua luzea da eta Ikerkuntza eta Garapenerako (I+G) gastuak handiak dira.

Gaur egun, biosentsore berrieik merkatuan arrakasta izan dezaten bete behar diren baldintza orokorrik ondokoak dira:

- a. Merkatu potentzialak zabala izan behar du diru-sarrera edo irabazi handia edo arrazoizkoa sor dezan. Bereziki medikuntza-osasunaren arloko biosentsoreen erabiltzaile-kopuruak gora egingo du etorkizunean, munduko biztanleriaren ehuneko handiak biosentsoreen bidez monitorizatu daitezkeen gaixotasun kronikoak edo bizitza-estiloarekin erlazionaturiko gaixotasunak jasango dituelako [55].
- b. Eraginkorra izateaz gain, iraunkorra izan behar du denboran zehar (gutxienez 6 hilabete iraun behar du egokiro kontserbatuta biltegietan).
- c. Fabrikazio-prozesuak berak arrazoizko kostua izan behar du eta biosentsoreen osagai bakoitzak merkea, eskuragarria eta egonkorra izan behar du.
- d. Aspektu sozio-etikoak, erantzukizun korporatiboa, ingurumenerako ondorioak eta ekonomia zirkularrekiko adostasuna kontuan hartu behar dira.

Biosentsoreen berrikuntza eta ikerkuntza teknologikoari dagokionez, etorkizuneko erronkarik garrantzitsuenak ondokoak dira: 1- transduktorearen gainazalean biohartzailearen immobilizazio efektiboa lortzeko material edo/eta metodo berriak garatu; 2- gailu berean analito bat baino gehiago detektatzeko sistemak lortu; 3- transduktoreen eraginkortasuna hobetu; hau da, sentsibilitatea, errepikakortasuna, detekzio-muga, erantzun-denbora eta abar optimizatu; 4- gailuen miniaturizazio eta fabrikazio industrial jasangarri eta errentagarria lortu, horretarako, adibidez, mikro- eta nanofabrikaziorako teknologiak, mikrofluidika edo/eta mikroelektromekanika prozesu industrialak intregatzu [11, 63, 64]. Materialak eskala atomikoan eta molekularrean (nanoeskalan) manipulatzeko aukerak eta nanoeskala horretan geratzen diren oinarrizko prozesuak ulertzeko aukera izateak bultzada handia eman die biosentsoreen garapenari, 1999. urtean lehenengo nanobiosentsorea fabrikatu zenetik hona [65]. Nanomaterial mota desberdinak erabil daitezke nanosentsoreen fabrikazioan, hala nola, nanopartikulak (metaletan edo metal oxidoetan oinarrituta, adibidez), nanokableak, nanomakilak, karbonozko nanohodiak, nanokonpositeak eta puntu kuantikoak, beste batzuen artean [11, 66].

4. ONDORIOAK

Biosentsoreen garapena eta merkatua biziki hazi dira lehenengo sentsorea sortu zenetik, eta gailu hauen aplikazio askotarikoei esker arlo edo eremu askotan funtsezkoak dira gaur egun. Hala eta guztiz ere, biosentsore iraunkor, zehatz eta sentikor gehiago garatzeko beharra geroz eta handiagoa izango dela aurreikusi da, eta erronka teknologikoak kontuak izanik, biologia, kimika, materialen

zientzia, fabrikaziorako mikro-nanoteknologia eta merkatu bultzatzalea erabakigarriak izango dira berrikuntzak aurrera eramateko eta, azken finean, biosentsoreen erabilera arrakastatsua lortzeko.

ESKER ONAK

Eusko Jaurlaritzaren Hezkuntza Sailak (Unibertsitate eta Ikerketa Sailordetzak) emaniko diru laguntza (IT1633-22) eskertu nahi dute egileek.

ERREFERENTZIAK

- [1] CLARK, L.C. eta LYONS, C. 1962. «Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery». *Annals of the New York Academy of Sciences*, **102**, 29-45.
- [2] RECHNITZ, G.A., KOBOS, R.K., RIECHEL, S.J. eta GEBAUER, C.R. 1977. «A bio-selective membrane electrode prepared with living bacterial cells». *Analytica Chimica Acta*, **94(2)**, 357-365.
- [3] WEB OF SCIENCE <https://www.webofscience.com/wos/alldb/basic-search> (Sarrera: 2023/02/03).
- [4] SCHÖNING, M.J. eta POGHOSSIAN, A. 2018. *Label-Free Biosensing: Advanced Materials, Devices and Applications*. Springer, Berlin/Heidelberg (Germany).
- [5] SAMUEL, V.R. eta RAO, K.J. 2022. «A review on label free biosensors». *Biosensors and Bioelectronics:X*, **11**, 100216.
- [6] BHALLA, N., JOLLY, P., FORMISANO, N. eta ESTRELA, P. 2016. «Introduction to biosensors». *Essays in Biochemistry*, **60**, 1-8.
- [7] AHMED, S., SHAIKH, N., PATHAK, N., SONAWANE, A., PANDEY, V. eta MARATKAR, S. 2019. «An overview of sensitivity and selectivity of biosensors for environmental applications». *Tools, Techniques and Protocols for Monitoring Environmental Contaminants*, **3**, 53-73.
- [8] TKAC, J., VOSTIAR, I., GORTON, L., GEMEINER, P. eta STURDIK, E. 2003. «Improved selectivity of microbial biosensor using membrane coating: Application to the analysis of ethanol during fermentation». *Biosensors and Bioelectronics*, **18**, 1125-1134.
- [9] LI, Z., ZHANG, X., QI, H., HUANG, X., SHI, J. eta ZOU, X. 2022. «A novel renewable electrochemical biosensor based on mussel-inspired adhesive protein for the detection of *Escherichia coli* O157:H7 in food». *Sensors and Actuators B: Chemical*, **372**, 132601.
- [10] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «*E. coli* and food safety». <https://www.cdc.gov/foodsafety/communication/ecoli-and-food-safety.html> (Eguneratze-data: 2023/04/25, azken sarrera: 2023/10/10).
- [11] NARESH, V. eta LEE N. 2021. «A Review on Biosensors and Recent Development of Nanostructured Materials-enabled Biosensors». *Sensors*, **21**, 1109.
- [12] ALHADRAMI, H. A. 2018. «Biosensors: Classifications, medical applications, and future prospective». *Biotechnology and Applied Biochemistry*, **65(3)**, 487-508.
- [13] MORALES, M. A. eta HALPEN, J.M. 2018. «Guide to Selecting a Biorecognition Element for Biosensors». *Bioconjugate Chemistry*, **29**, 3231-3239.

- [14] ONDES, B., AKPINAR, F., UYGUN, M., MUTI, M. eta UYGUN, D.A. 2021. «High stability potentiometric urea biosensor based on enzyme attached nanoparticles». *Microchemical Journal*, **160**, 105667.
- [15] RAY, S., PANJIKAR, S. eta ANAND, R. 2018. «Design of Protein-Based Biosensors for Selective Detection of Benzene Groups of Pollutants». *ACS Sensors*, **3**, 1632-1638.
- [16] RIANGRUNGROJ, P., BEVER, C. S., HAMMOCK, B. D. eta POLIZZI, K. M. 2019. «A label-free optical whole-cell *Escherichia coli* biosensor for the detection of pyrethroid insecticide exposure». *Scientific Reports*, **9**, 12466.
- [17] BARTHELMEBS, L., HAYAT, A., LIMIADI, A.W., MARTY, J-L. eta NOGUER, T. 2011. «Electrochemical DNA aptamer-based biosensor for OTA detection, using superparamagnetic nanoparticles». *Sensors and Actuators B: Chemical*, **156**, 932-937.
- [18] GRAND VIEW RESEARCH. «Biosensors Market Size, Share & Trends Analysis Report By Technology (Thermal, Optical), By Application (Medical, Food Toxicity), By End-user (Home Healthcare Diagnostics, POC Testing), and Segment Forecasts, 2023 – 2030». <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biosensors-market> (Sarrera: 2023/10/10).
- [19] ZHANG, Y., CHEN, S., SUN, X., JING, H. eta ZHOU, X. 2023. «Electrochemical biosensors for the non-invasive diagnosis of breast cancer». *Electrochimica Acta*, **468**, 143190.
- [20] SUMITHA, M.S. eta XAVIER, T.S. 2023. «Recent advances in electrochemical biosensors – A brief review». *Hybrid Advances*, **2**, 100023.
- [21] SINGH, A.K., MITTAL, S., DAS, M., SAHARIA, A. eta TIWARI, M. 2023. «Optical biosensors: a decade in review». *Alexandria Engineering Journal*, **67**, 673-691.
- [22] LI, M., CUSHING, S.K. eta WU, N. 2015. «Plasmon-enhanced optical sensors: a review». *Analyst*, **140**, 386-406.
- [23] RAMANATHAN, K. eta DANIELSSON, B. 2001. «Principles and applications of thermal biosensors». *Biosensing and Bioelectronics*, **16**, 417-423.
- [24] HAO, R., LIU, L., YUAN, J., WU, L. eta LEI, S. 2023. «Recent Advances in Field Effect Transistor Biosensors: Designing Strategies and Applications for Sensitive Assay». *Biosensors*, **13**, 426.
- [25] SADIGHBAYAN, D., HASANZADEH, M. ETA GHAFAR-ZADEH, E. 2020. «Biosensing based on field-effect transistors (FET): Recent progress and challenges». *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **133**, 116067.
- [26] POHANKA, M. 2018. «Overview of piezoelectric biosensors, immunosensors and DNA sensors and their applications». *Materials*, **11**, 448.
- [27] YARSI, S. eta WIWANITKIT, V. 2022. «Sustainable materials and COVID-19 detection biosensor: A brief review». *Sensors International*, **3**, 100171.
- [28] WANG, X., LUO, Y., HUANG, K. eta CHENG, N. 2022. «Biosensor for agriculture and food safety: recent advances and future perspectives». *Advanced Agrochem*, **1**, 3-6.
- [29] OH, H., EATHORNE, S. eta JONES, M. A. 2022. «Use of biosensor technology in analysing milk and dairy components: A review». *International Journal of Dairy Technology*, **75(4)**, 738-748.

- [30] VALLINAYAGAM, S., PALADHI, A.G., PAL, K. eta ZYZAS, G. Z. 2022. «Multifunctional biosensor activities in food technology, microbes and toxins- A systematic mini review». *Process Biochemistry*, **120**, 260-264.
- [31] OTLES, S., TOPKAYA, S.N. eta OZYURT, V.H. 2019. «14 - Recent Advances in Application of Biosensors in Beverages». *Engineering Tools in the Beverage Industry*. Woodhead Publishing, Erresuma Batua. 435-445.
- [32] GHASEMI-VARNAMKHASTI, M., MOHTASEBI, S.S., RODRÍGUEZ-MÉNDEZ, M.L., SIADAT, M., AHMADI, H. eta RAZAVI, S.H. 2011. «Electronic and bioelectronic tongues, two promising analytical tools for the quality evaluation of non alcoholic beer». *Trends in Food Science & Technology*, **22**(5), 245-248.
- [33] PÉREZ-GONZÁLEZ, C., SALVO-COMINO, C., MARTÍN-PEDROSA, F., GARCÍA-CABEZÓN, C. eta RODRÍGUEZ-MÉNDEZ, M.L. 2023. «Bioelectronic tongue dedicated to the analysis of milk using enzymes linked to carboxylated-PVC membranes modified with gold nanoparticles». *Food Control*, **145**, 109425.
- [34] CETÓ, X., CAPDEVILA, J., MÍNGUEZ, S. eta DEL VALLE, M. 2014. «Voltammetric BioElectronic Tongue for the analysis of phenolic compounds in rosé cava wines». *Food Research International*, **55**, 455-461.
- [35] KIM, Y., CHOI, H., SHIN, W.H., OH, J.M., KOO, S.M., KIM, Y., LEE, T., YU, B. J. eta PARK, C. 2021. «Development of colorimetric whole-cell biosensor for detection of heavy metals in Environment for public health». *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, 12721.
- [36] VELUSAMY, K., PERIYASAMY, S., KUMAR, P. S., RANGASAMY, G., PAULINE, J.M.N., RAMARAJU, P., MOHANASUNDARAM, S. eta VO, D.V.N. 2022. «Biosensor for heavy metals detection in wastewater: A review». *Food and Chemical Toxicology*, **168**, 113307.
- [37] RATHNAYAKE, I.V.N., MEGHARAJ, M. eta NAIDU, R. 2021. «Green fluorescent protein based whole cell bacterial biosensor for the detection of bioavailable heavy metals in soil environment». *Environmental Technology & Innovation*, **23**, 101785.
- [38] PUHAKKA, E. eta SANTALA, V. 2022. «Method for acrylic acid monomer detection with recombinant biosensor cells for enhanced plastic degradation monitoring from water environments». *Marine Pollution Bulletin*, **178**, 113568.
- [39] MARZOCCHI, U. eta REBSBECH, N.P. 2022. «Sulphate biosensor for environmental applications». *Limnology and Oceanography: Methods*, **20**(10), 595-681.
- [40] SHARMA, S., BASU, S., SHETTI, N.P., NADAGOUDA M.N. eta AMINABHAVI T.M. 2021. «Microplastics in the environment: Occurrence, perils, and eradication». *Chemical Engineering Journal*, **408**, 127317.
- [41] OSMAN, A.I., HOSNY, M., ELTAWEIL, A.S., OMAR, S., ELGARAHY, A.M., FARHALI, M., YAP, P.S., WU, Y.S., NAGANDRAN, S., BATUMALAI, K., GOPINATH, S.C.B., JOHN, O.D., SEKAR, M., SAIKIA, T., KARUNANITHI, P., HATTA, M.H.M. eta AKINYEDE, K.A. 2023. «Microplastic sources, formation, toxicity and remediation: a review». *Environmental Chemical Letters*, **21**, 2129–2169.
- [42] ZHENG, H., SUN, H., ZHANG, Z., QIAN, Y., ZHU, X. eta QU, J. 2023. «A sensitive biosensor based on carbon nanohorn/rhodamine B for toxicity detection of polystyrene microplastics and typical pollutants». *Microchemical Journal*, **193**, 109036.

- [43] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. «New standards to curb the global spread of plant pests and diseases». <https://www.fao.org/news/story/en/item/1187738/icode/> (Sarrera: 2023/10/10).
- [44] LAU, H., WU, H., WEE, E., TRAU, M., WANG, Y. eta BOTELLA J.R. 2017. «Specific and Sensitive Isothermal Electrochemical Biosensor for Plant Pathogen DNA Detection with Colloidal Gold Nanoparticles as Probes». *Scientific Reports*, **7**, 38896.
- [45] MA, Z., LI, Y., LU, Z., PAN, J. eta LI, M. 2023. «A novel biosensor-based method for the detection of p-nitrophenol in agricultural soil». *Chemosphere*, **313**, 137306.
- [46] WORLD HEALTH ORGANIZATION. «Estimating the burden of foodborne diseases». <https://www.who.int/activities/estimating-the-burden-of-foodborne-diseases> (Eguneratze-data: 2023, azken sarrera: 2023/10/10).
- [47] MUHAMMAD-TAHIR, Z. eta ALOCILJA, E.C. 2003. «A conductometric biosensor for biosecurity». *Biosensors and Bioelectronics*, **18(5–6)**, 813-819.
- [48] CHAND, R. eta NEETHIRAJAN, S. 2017. «Microfluidic platform integrated with graphene-gold nano-composite aptasensor for one-step detection of norovirus». *Biosensors and Bioelectronics*, **98**, 47-53.
- [49] XIAO, A., LU, J., SUN, L. eta AN, S. 2022. «A simple and sensitive AuNPs-based colorimetric aptasensor for specific detection of azlocillin». *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **271**, 120924.
- [50] SILVA N., GIL D., KARMALI, A. eta MATOS, M. 2009. «Biosensor for acrylamide based on an ion-selective electrode using whole cells of *Pseudomonas aeruginosa* containing amidase activity». *Biocatalysis and Biotransformation*, **27(2)**, 143–151.
- [51] TARAR, A.A., MOHAMMAD, U. eta SRIVASTAVA, S.K. 2020. «Wearable Skin Sensors and Their Challenges: A Review of Transdermal, Optical, and Mechanical Sensors». *Biosensors*, **10**, 56.
- [52] PHAM, N.T., BUNRUANGSES, M., YOUPLAO, P., GARHWAL, A., RAY, K., ROY, A., BOONKIRDRAM, S., YUPAPIN, P., JALIL, M.A., ALI, J., KAISER, S., MAHMUD, M., MALLIK, S. eta ZHAO, Z. 2023. «An exploratory simulation study and prediction model on human brain behavior and activity using an integration of deep neural network and biosensor Rabi antenna». *Heliyon*, **9(5)**, e15749.
- [53] JOHNSTON, L., WANG, G., HU, K., QIAN, C. eta LIU, G. 2021. «Advances in Biosensors for Continuous Glucose Monitoring Towards Wearables». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **9**, 733810.
- [54] GLOBAL MARKET INSIGHTS. «Biosensors Market - By Type, By Technology, By Medical Application, By End-use & Forecast, 2023-2032». <https://www.gminsights.com/industry-analysis/biosensors-market> (Eguneratze-data: 2022, azken sarrera: 2023/10/10).
- [55] PRECEDENCE RESEARCH. «Biosensors Market - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, Regional Outlook, and Forecast 2022 – 2030». <https://www.precedenceresearch.com/biosensors-market> (Eguneratze-data: 14/05/2022, azken sarrera 2023/10/10).
- [56] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «National Diabetes Statistics Report. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Last reviewed, 29 June 2022».

<https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html> (Eguneratze-data: 29/06/2022, azken sarrera 2023/10/10).

- [57] ONGARO, A.E., NDLOVU, Z., SOLLIER, E., OTIENO, C., ONDOA, P., STREET, A. eta KERSAUDY-KERHOAS, M. 2022. «Engineering a sustainable future for point-of-care diagnostics and single-use microfluidic devices». *Lab Chip*, **22**(17), 3122-3137.
- [58] ZHANG, M., CUI, X. eta LI, N. 2022. «Smartphone-based mobile biosensors for the point-of-care testing of human metabolites». *Materials Today Bio*, **14**, 100254.
- [59] JĘDRZAK, A., KUZNOWICZ, M., RĘBIŚ, T. eta JESIONOWSKI, T. 2022. «Portable glucose biosensor based on polynorepinephrine@magnetite nanomaterial integrated with a smartphone analyzer for point-of-care application». *Bioelectrochemistry*, **145**, 108071.
- [60] CHENG, J., GUO, J., LI, X., eta GUO, J. 2023. «A smartphone-connected point-of-care photochemical biosensor for the determination of whole blood creatinine by differential optical signal readout». *Biosensors and Bioelectronics*, **235**, 115410.
- [61] PANDEY, R., CHANG, D., SMIEJA, M., HOARE, T., LI, Y. eta SOLEYMANI, L. 2021. «Integrating programmable DNAzymes with electrical readout for rapid and culture-free bacterial detection using a handheld platform». *Nature Chemistry*, **13**, 895–901
- [62] CHOI, C.-K., SHABAN, S.M., MOON, B.-S., PYUN, D.-G. eta KIM, D-H. 2021. «Smartphone-assisted point-of-care colorimetric biosensor for the detection of urea via pH-mediated AgNPs growth». *Analytica Chimica Acta*, **1170**, 338630.
- [63] DERKUS, B. 2016. «Applying the miniaturization technologies for biosensor design». *Biosensors and Bioelectronics*, **79**, 901-913.
- [64] SZYMANSKA, B., LUKASZEWSKI, Z., HERMANOWICZ-SZAMATOWICZ, K. eta GORODKIEWICZ, E. 2023. «A multiple-array SPRi Biosensor as a tool for detection of gynecological-Oncological diseases». *Biosensors*, **13**, 279.
- [65] PONCHARAL, P., WANG, Z.L., UGARTE, D. eta De HEER, W.A. 1999. «Electrostatic deflections and electromechanical resonances of carbon nanotubes». *Science*, **283**, 1513.
- [66] KULKHARNI, M.B., AYACHIT, N. H. eta AMINABHAVI, T. M. 2022. «Biosensors and Microfluidic Biosensors: From Fabrication to Application». *Sensors*, **12**, 543.