

Material biologikoen integrazioa teknologian: biosentsoreak

(Integration of biological materials into technology: biosensors)

Maite García-Hernando^{1,2}, Naiara Rojo*³, Astrid Barona⁴,
Lourdes Basabe-Desmots^{1,5}, Fernando Benito-Lopez²

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

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

³ Ingeniaritza Kimikoa eta Ingurumenaren Ingeniaritza Saila, Vitoria-Gasteizko Ingeniaritza
Eskola, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU

⁴ Ingeniaritza Kimikoa eta Ingurumenaren Ingeniaritza Saila, Bilboko Ingeniaritza Eskola,
Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Bilbo, Espainia

⁵ Basque Foundation of Science, IKERBASQUE, Bilbao, Spain

LABURPENA: Biosentsoreak XX. mendeko azken hamarkadetan garatzen hasi ziren gailu analitikoak dira eta derrigorezko osagai bi dituzte: bihurtzailea eta transduktorea. Haien 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 detektatzeko diren arren, sektore askotan hedatzen ari dira eta, medikuntzarako aplikazioez gain, askotariko aplikazioak dituzte elikagaien industrian, nekazaritzan eta beste hainbat eremutan. Mundu mailan, oso baikorra da gailu hauek erabileraren eta salmentaren etorkizuna, eta merkatuaren urteko hazkuntza-tasa konposatua % 7-8 ingurukoa izango dela aurreikusi da 2023-2032 tartean. Nahiz eta biosentsoreak eskala industrialean fabrikatzeko eronka handiak gainditu behar diren, protagonismo gero eta handiagoa dute gure bizitzan, eta tresna baliagarriak dira premiazko erabakiak hartzeko. Beraz, artikulua honen helburua biosentsoreen mundu zabala irakurleogari hurbiltzea da eta, horretarako, gailu horien osagaiak eta funtzioa deskribatzeaz gain, ezaugarri analitikoak eta sailkapena azalduko dira, erabilerako adibide ugari horietatik.

HITZ GAKOAK: biosentsorea, biodetektorea, bihurtzailea, biosentsoreen sailkapena.

ABSTRACT: *The last decades of the 20th century witnessed the development of new devices called biosensors which detect a variety of analytes. 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 facing their large-scale manufacture, these devices are already playing a vital role in monitoring our everyday lives 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.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Naiara Rojo. Ingeniaritza Kimikoa eta Ingurumenaren Ingeniaritza Saila, Vitoria-Gasteizko Ingeniaritza 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-Desmots, Lourdes; Benito-Lopez, Fernando (2024). «Material biologikoen integrazioa teknologian: biosentsoreak». *Ekaia*, 45, 2024, 229-244. (https://doi.org/10.1387/ekaia.23770).

Jasotze-data: 2022, ekainak 20; Onartze-data: 2023, urriak 25.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2024 UPV/EHU

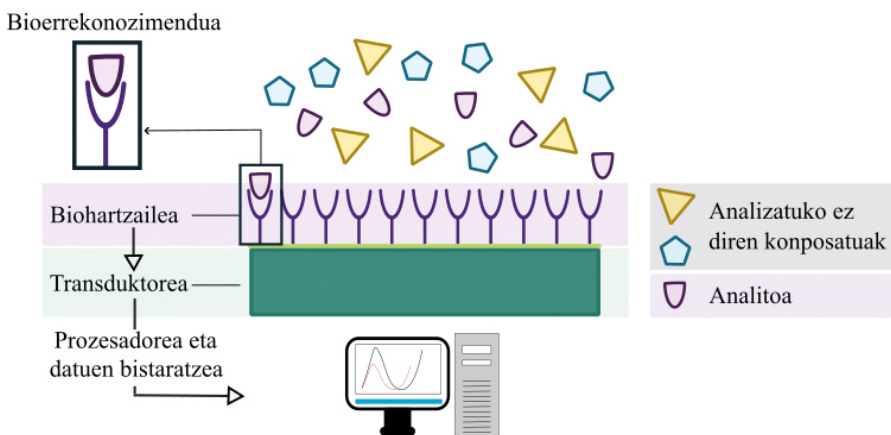


Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Biosentsoreak lagin mota ezberdinetako analitoak detektatzeko erabiltzen diren gailuak dira. Odoleko glukosa monitorizatzeko lehenengo sentsorea Leland C. Clark eta Camp Lyons ikertzaileek deskribatu zuten 1962an, eta urte batzuk geroago (1975ean) merkaturatu zen lehenengoz gailu hori [1]. Aldiz, «biosentsore» hitza Rechnitz-ek eta lankideek proposatu zuten 1977an, «sentsore biohautakorra»-ren laburdura modura [2]. Ordutik hona, aurrerapauso handiak egin dira zientzia eta teknologiaren eremu asko batzen dituen sentsoreen munduan eta, 2019-2022 urteetan soilik, izenburuan «biosensor» hitza daukaten 6.393 argitalpen erregistratu dira «Web of Science» datu-basean [3].

Gailu hauek analitoen kontzentrazioarekin proportzionala den seinalea sortzen dute, horretarako plataforma egokiarekin konbinatuz biohartzaile deritzon material biologikoa (hala nola, entzimak, proteinak, eta abar). Biosentsoreen osagai nagusiak 1. irudian erakusten dira. Prozesuan, seinale bat sortzen da analitoaren eta biohartzailearen arteko elkarrekintza-aren ondorioz (bioerrekonozimendua), eta seinale hori seinale fisiko-kimiko bihurtzen du transduktoreak (seinalizazioa). Hainbat kasutan, era horretan irakur daiteke seinale analogikoa; adibidez, kolore ikuskor bat sortzen denean. 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, funtsezko osagaiak dira biosentsoreetan analito zehatz batekin interakzioa izango duen material biologiko espezifikoa (biohartzailea) eta interakzio hori seinale neurgarri bihurtuko duen transduktorea [4].



1. irudia. Biosentsore baten osagaien eskema.

Analito organikoen kasuan, zaila izaten da haien oinarritzko ezaugarri fisikoetatik seinale neurgarri bat lortzea 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 luzea eta neketsua izan daiteke prozesua. Aldiz, gaur egun oso ugariak eta erabilgarriak dira etiketa gabeko biosentsoreak, hau da, detekziorako, analitoaren berezko ezaugarrietan (masa atomikoa, inpedantzia elektrikoa, errefrakzio-indizea...) oinarritzen direnak [5], etiketa gabeko funtzionamenduak abantaila asko dituelako (etiketa atxikitze prozesurik burutu ez beharra, analitoa kaltetzen edo eraldatzen ez duen detekzioa...).

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

2. EZAUGARRI ANALITIKOAK

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

Errepikakortasuna saiakuntza berdinetan emaitza edo erantzun berdina emateko ahalmena da. Adibidez, beti berdina izan behar du antigeno-antigorputz interakzioaren neurketaren emaitzak, behin edo hainbat aldiz errepikatuta. Aldi berean, biosentsoreak 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 eta seinalearen distortsioa eragin. Beste alde batetik, ekipamendu elektronikoaren doikuntza beharrezkoa da seinale egokia mantentzeko, eta, biosentsoreen sendotasuna balioztatzeko, kontuan hartu behar da biohartzaille batzuk degradatu egin daitezkeela erabileragatik edo denboragatik [7].

Sentsibilitateari dagokionez, detekzio-muga deritzo edozein laginetan detekta daitekeen analitoaren gutxienezko kantitateari. Biosentsoreen ka-

suan, muga hori oso baxua izan daiteke (ng/ml edo batzuetan fg/ml, analitoraren arabera), eta hori da, izan ere, sistema horien abantailarik aipagarrienetarikoa bat. Esterako, Tkac-ek eta lankideek hartxidura prozesu industrialetan ekoizturiko etanolaren detekzio-muga 39,2 ng/ml izatea lortu zuten [8]. Bakterioen detekzioarekin lotutako beste adibide batean, Li-k eta lankideek biosentsore elektrokimiko bat garatu zuten gai zena *Escherichia coli* (*E. coli*) O157:H7 bakterioaren 4 CFU/ml-ko (koloniak eratzeko unitateak/ml-ko) kontzentrazioa detektatzeko elikagaietan (*Penaeus vannamei* mariskoan, hain zuzen ere) [9]. Bakterio hori, pertsonen eta animalien hesteetan eta ingurumenean aurkitzeaz gain, elikagaietan eta tratatu gabeko uretan ere aurki daiteke. *E. coli* gehienak kaltegarriak ez badira ere, batzuek gaixotasun larriak eragiten dituzte, hala nola beherakoa, gernu-traktuko infekzioak, arnas-eritasunak eta odolako infekzioak [10].

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

3. SAILKAPENA

Biosentsoreen garapena hiru belaunalditan gertatu da, biohartzailea transduktorearen gainazalean integratzeko egin diren aurrerapauso teknologikoek bultzatuta [11]. Gaur egun biosentsore asko daude eta askotarioak dira sailkatzeko irizpideak ere, hala nola erabilera, aplikazioa, fabrikazio-teknika, belaunaldia, tamaina, transduktore mota eta biohartzaile mota, besteak beste [7, 12]. Ondoren, biohartzaile motaren, transduktore motaren eta aplikazioaren araberrako 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
Inmunosentsoreak	Elektronikoa	Nekazaritza
Aptameroa	Grabimetrikoa	Biosegurtasuna

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

Biohartzailearen araberrako sailkapenari dagokionez, honako biosentsore mota nagusiak daude: entzimatiakoak, proteinak dituztenak, zelula osokoak, inmunosentsoreak eta DNA-aptameroetan oinarritutakoak. Gainera, azken urteetan garatu diren nanomaterial batzuek biohartzaile modura funtziona dezakete (nano-biosentsore berriak sortuz), eta batzuetan

biohartzailearen 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 entzimatoetan, seinalea sortzen da analitoaren presentziaren ondorioz biohartzaile modura jarduten duten entzimek katalizatu duten erreakzio edo aldaketaren bat gertatzen denean, eta entzima erantsita (itsatsita) daukan transduktoreak neur dezake seinale hori. Entzimak, ohiko materialetan eransteaz gain, nanopartikuletan edo beste material batzuetan ere atxiki daitezke. Adibidez, mota honetako biosentsore azkarra (emaitza 30 segundoan 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]. Zelula-mintzean dauden eta aktibitate katalitikorik ez duten proteinak ere biohartzaileak izan daitezke. Adibidez, Ray-k eta lankideek mota honetako biosentsorea erabili zuten bentzenoa eta haren deribatuak ingurumeneko ur laginetan neurtzeko (detekzio-muga 0.3 ppm) [15]. Bentzenoan oinarritutako kutsatzaileak gasolinan eta petrolioaren deribatuetan agertzen dira, eta ingurumena kutsa dezakete lurrazpiko tankeen lixibiazioaren edota petrolio-isuriaren ondorioz. 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 eukarioto zein prokariotoak erabil daitezke konposizio kimikoa, toxikotasuna, minbizia sortzeko arriskua edo mutanogenesisia aurreikusteko. Mota honetako gailuen adibidea Riangrungrøj-ek eta lankideek garatu zuten etiketa gabeko biosentsorea da, zeinaren helburua intsektizida sintetikoaren talde ospetsuenetako batekiko (intsektizida piretroideekiko) esposizioa detektatzea den [17]. Inmunosentsoreak antigeno-antigorputz elkarrekintza espezifikoan oinarritzen dira, eta oso sentikorak eta hautakorak dira. Azkenik, DNA-aptameroak ere erabil daitezke biosentsoreetan [12]. Aptameroak 100 nukleotido edo gutxiago duten RNA edo kate sinpleko DNA sekuentziak dira. Adibidez, DNA-aptameroetan oinarritutako biosentsorea erabiltzea proposatu zuten Barthelmebs-ek eta lankideek *Aspergillus* eta *Penicillium* taldeko mikroorganismoek sintetizaturiko mikotoxina kartzinogeno bat (okratoxin A) detektatzeko [17].

Beste alde batetik, honako hauek dira transduktorearen araberako mota nagusiak: elektrokimikoa, optikoa, termikoa, elektronikoa eta grabimetrikoa.

Biosentsore elektrokimikoetan analitoaren kontzentrazioarekin proportzionala den seinale elektrikoa sortzen da. Erabilera oso zabalekoak dira [18] duten sendotasunagatik, tamaina txikian fabrikatzeko erraztasunagatik, sentikortasun altuagatik eta eskuragarritasunagatik [19]. Transduk-

zioaren oinarriaren arabera hainbat azpimota bereiz daitezke. Adibidez, anperimetrikoek oxidazio edo erredukzio erreakzio baten ondorioz sortutako korrantea neurtzen dute; voltmetrikoek aplikatutako potentzialaren arabera gertatutako korrante-aldaketa neurtzen dute; potentziometrikoek elektrolito baten bidez konektatuta dauden bi elektrodoren arteko potentzial diferentzia neurtzen dute; eta inpedimetrikoek korrante alternoaren mende dagoen sistemaren inpedantzia neurtzen dute [20].

Biosentsore optikoen kasuan, bioerrekonozimenduaren ondorioz argiaren absortzioa, transmisioa, frekuentzia edota beste ezaugarri batzuk aldatzen dira. Mota honen barruan hainbat klase bereizten badira ere (zuntz optikoan, kristal fotonikoetan eta fluoreszentsian/luminisentsian oinarritutakoak, adibidez), gaur egun, gainazaleko plasmonen erresonantziakoak dira gehien ikertzen eta erabiltzen diren biosentsore optikoak [21]. Horiek hainbat abantaila dituzte; honako hauek 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 tenperatura-sentsore batean immobilizatzen da biohartzaila [23]. Gailu horietan, bioerrekonozimenduaren ondorioz sistemaren eta haren ingurunearen artean gertatzen den energia-aldaketa neurtzen da.

Biosentsore elektronikoak eremu elektrikoetan geratzen diren aldaketetan oinarritzen dira. Zehazki, eremu-efektuko transistoreak erabiltzen dituzten biosentsoreak etorkizun handiko hautagai bihurtu dira hainbat aplikaziotarako zenbait ezaugarri esker, besteak beste, duten funtzionamendu erraza, sentikortasun handia, erantzuteko abiadura azkarra eta miniaturizazio erraza [24]. Era berean, gailu estandarrak erabiliz eraiki daitezke eta horrek arrakasta izaten laguntzen du. Mota honetako gailuen kategorien artean, egitura oso erabiliak dira, aplikazio biologikoetan, ioiekiko sentikorrak diren eremu-efektuko transistoreak eta metal-oxido-erdieroale eremu-efektuko transistoreak [25]. Biosentsore grabimetrikoek masa-aldaketa txikiak detekta ditzakete. Ohikoenak biosentsore piezoelektrikoak eta magnetoelastikoak dira. Adibidez, sentsore piezoelektrikoetan bi elektrodok tentsio alternoa sortzen dute biosentsorearen gainazalean eta horrek oszilazioak eragiten ditu kristal baten frekuentzian. Analitoa kristalaren gainazalera itsasten denean aldatu egiten da oszilazio-frekuentzia eta horrela detektatu egin daiteke analitoa [26].

Erabileraren araberrako sailkapenari dagokionez, eremu nagusiak honakoak dira: osasun-medikuntza, elikagaien industria, prozesu industriallak, ingurumena, nekazaritza eta biosegurtasuna. Biosentsoreen merkatura oso aldakorra izan arren, eremu garrantzitsuena medikuntza da, batez ere arreta-guneko probak eta etxeko osasun-diagnostikoak kontuan har-

tuta. Arlo horretan, oso baliotsuak dira biosentsoreak konposatu disrup-tore endokrinoak eta organismo patogenoak era ez-erasotzailean detektatzeko, eta genotoxikotasunari eta kartzinogenizitateari buruzko ikerketak egiteko [12]. Aurrerapauso handiak egin diren arren, bi izan dira orain arte gizarte mailan komertzializazio zabala izan duten biosentsoreak: 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, bultzada handia izan dute ikerkuntzak eta merkatuak [27].

Elikagaien industrian ere biosentsoreak erabil daitezke 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) [28, 29, 30]. Hainbat erabileratan, biosensore konbentzionalen errendimendua hobetzeko, «mingain elektronikokoak» txertatu dira biosensoreen matrizeetan, «mingain bioelektronikoak» (zapora-sentsoreak) sortzeko horrela [31]. Mingain bioelektronikoen erabilera hainbat esparrutan proposatu da; esaterako, alkoholik gabeko garagardoen zapora monitorizatzeko [32], esnean dauden konposatuak (CaCl_2 , KCl , urea, azido laktikoa eta galaktosa) detektatzeko [33], eta ardoan konposatu fenolikoak detektatzeko [34].

Ingurumenaren alorrean, oso ugariak dira biosensoreen aplikazioak. Adibide dira, besteak beste, uretan (hondakin-ur, edateko ur eta ingurumeneko ur laginetan) eta lurzoruan dauden hainbat metal astunen biode-tekzioa [35, 36, 37] edota ur laginetan dauden plastikoen degradazioaren monitorizazioa eta sulfatoen neurketa [38, 39]. 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 ditzakeelako ingurumenean eta izaki bizidunetan [41]. Gainera, hidrofobikoak direnez eta gainazal espezifiko handia dutenez, metal astunen eta kutsatzaile organikoen (bisfenolen, hidrokarburo aromatiko poliziklokoen, klorofenolen, eta abarren) garraiatzaileak izan daitezke [42]. Arlo honetan, biosensoreen erabileraren adibide bat Zheng-ek eta lankideek garatutako gailua da, zeina mikroplastikoen toxikotasuna aztertzeko eta mikroplastikoen eta hiru kutsatzailearen (bisfenol A, pentaklorofenola eta beruna) arteko toxikotasun konbinatua ikertzeko erabili zen [42].

Nekazaritzari dagokionez, tresna baliagarriak dira elikagaien ekoizpe-nari kalte egin diezaioketen izurriteak, birusak, patogenoak eta ingurumen-egoerak detektatzeko [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-k eta lankideek nanopartikuletan oinarritutako biosentsore elektrokimiko bat garatu zuten, landare-patogenoen DNA detektatzeko [44]. Bestalde, biosentsoreak uzten segurtasuna bermatzeko ere erabil daitezke. Esaterako, lurzorua kutsatzailea den p-nitrofenol konposatu arriskutsua detektatzeko, Ma-k eta lankideek zelula osoko bost biosentsore sintetizatu zituzten, honako 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 azkarrak hartzeko. Elikagaien biosegurtasuna bermatzeko ere gailu baliotsuak izan daitezke. Izan ere, Munduko Osasun Erakundearen arabera, bakterio, birus, parasito edo substantzia kimikoekin kutsatutako elikagaiak urtero 600 milioi elikadura-gaixotasun eta 420.000 heriotza eragiten dituzte mundu mailan [46]. Arazoari aurre egiteko, hainbat egilek biosentsoreak garatu dituzte elikagaietan bakterio patogenoak [47], birusak [48] eta antibiotiko-hondarrak [49] detektatzeko, besteak beste. Bestalde, elikagaiak prozesatzean sortzen diren substantzia kaltegarriak detektatzeko ere balio dute biosentsoreek. Adibidez, karbohidrato asko duten elikagaiak erre edo 120°C baino tenperatura altuagoetan frijitzen direnean akrilamida konposatu kartzinogenoa ager daiteke. Hortaz, toxiko hau kontrolatzeko detekzio-muga 4,48 10^{-5} M eta erantzun lineala 0,1-4,0 10^{-3} M tartean zituen biosentsore bat garatu zuten Silvak eta lankideek, erantzuna 55 segundoan ematen duena [50]. Beste adibide bat da azido bentzoikoaren zenbait gatzak (sodio bentzoatoaren E211, potasio bentzoatoaren E212 edo kaltzio bentzoatoaren E213) detekziorako garatutako biosentsorea. Adierazitako gatzak elikagai askoren kontserbatzaileak dira, baina bentzenoa (konposatu kartzinogenoa) sor dezakete C bitaminaren presentzian eta beroaren edo argiaren eraginagatik. Gatz hauek detektatu ahal izateko, Ray-k eta lankideek biosentsore bat garatu zuten, kasu horretan proteina bat zuena biohartzaille modura [15].

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

Deskribatu den bezala, biosentsoreak hainbat arlotan erabil daitezke. Hala ere, interesgarria da azpimarratzea biosentsore bera erabilgarria izan daitekeela eremu batean baino gehiagotan, nahiz eta aplikazioak oso desberdinak izan. Oso adibide ona da glukosaren biosentsorea, aplikazio asko-

tarako erabil daitekeelako. Esan bezala, beharrezkoak dira eta izango dira glukosa odolean neurtzeko biosentsoreak, munduan 2030. urterako 552 milioi pertsonak diabetesa edukiko dutela kontuan izanik. Gaur egun, odol laginean neurtzeaz gain, izerdian, malkoetan, listuan, gernuan edo beste jariatzen batzuetan ere neur daiteke analito hori biosentsoreen bidez [53]. Beste adibide bat fruten analisisa da. Glukosaren edukia frutetan neurtzen denean jakin egin daiteke elikagai horien heldutasun maila eta, ondorioz, iraupen-data igarri.

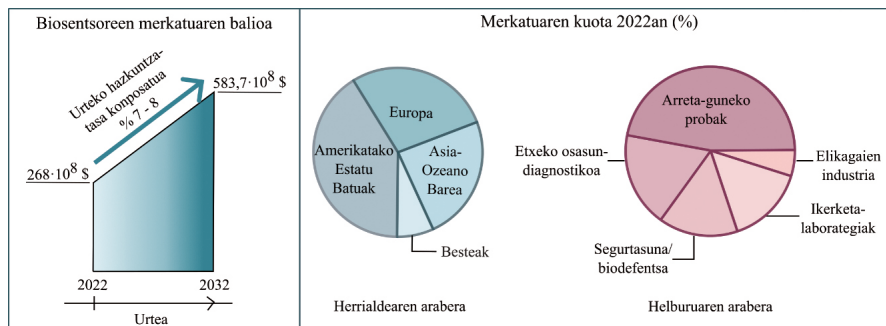
4. BIOSENSOREEN MERKATUA ETA ERRONKAK

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

Ameriketako Estatu Batuak (AEB) dira biosentsoreen merkatu-kuota handiena duen herrialdea (% 40 2022. urtean [55]) (3. irudia, eskuina), bi arrazoi nagusirengatik: lehena, AEBko biztanleen % 11,3k diabetesaren tratamendua hartzen duela [56] eta, bigarrena, estatubatuarrak direla biosentsoreak merkaturatzen dituzten enpresa indartsuenerakoak (Abbott Point of Care, Medtronic Inc, LifeScan Inc, Lifesensors Inc, NovaMedical Corp. Edo Acon Laboratories Inc.). Mundu mailan, badaude beste enpresa garrantzitsu batzuk ere: Siemens AG Alemanian, F. Hoffman-La Roche Suitzan eta Universal Biosensors Australian, besteak beste. Hala ere, Asia-Ozeano Barea da biosentsoreen merkatua azkarren hasten ari den eremua. Eskualde horren merkatu-kuota % 20 (5.720 milioi dolar) izan zen 2022an eta aurreikusten da 2032an 16.300 milioi dolar izango dela [54].

Arreta-guneko probak egiteko erabiltzen diren biosentsoreek merkaturako diru-sarreraren % 46,7 inguru eragin zuten 2022an [18] (3. irudia, eskuina). Mota honetako biosentsoreek posible egiten dute analitoaren determinazioa intereseko puntuan bertan egitea. Aplikaziorik adierazgarrienak medikuntzaren arlokoak dira, laborategi klinikoko probak pazientea tratatzen den lekutik gertu egitea ahalbidetzen baitute. Tresna horiek laborategiko probek baino azkarrago lor ditzakete emaitzak, eta, horri esker, arinago ezar daiteke tratamendu egokia. Bestalde, posible egiten dute laborategiko instalazio mugatuak dituzten lekuetan ere proba eta diagnostikoen premiazko beharrak asetzea [57]. Azken urteetan, emaitzak eskuragarriago izan daitezten, hainbat biosentsorek telefono mugikorrek

eta aplikazio adimendunak erabiltzen dituzte arreta-guneko probak egi-
teko [58-62].



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

Azken urteetan egin diren aurrerapausoak garrantzitsuak izan dira, eta hainbat enpresak komertzializatu dituzte erabilera orokorrerako biosentsoreak. Hala ere, luzea da biosentsore berriak komertzializatzeko prozesua eta handiak dira Ikerkuntza eta Garapenerako (I+G) gastuak. Gaur egun, biosentsore berriek merkatuan arrakasta izan dezaten bete behar diren baldintza orokorrak honakoak dira:

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

Biosentsoreen berrikuntza eta ikerkuntza teknologikoari dagokionez, honakoak dira etorkizuneko erronkarik garrantzitsuenak: 1) material edo/

eta metodo berriak garatu transduktorearen gainazalean biohartzailearen immobilizazio eraginkorra lortzeko; 2) gailu berean analito bat baino gehiago detektatzeko sistemak lortu; 3) transduktoreen eraginkortasuna hobetu; hau da, sentsibilitatea, errepikakortasuna, detekzio-muga, erantzundebora eta abar optimizatu, eta 4) gailuen miniaturizazio eta fabrikazio industrial jasangarri eta errentagarria lortu; horretarako, adibidez, mikro- eta nano-fabrikaziorako teknologiak, mikrofluidika edo/eta mikroelektromekanika prozesu industrialak integratuz [11, 63, 64]. Materialak eskala atomikoan eta molekularrean (nanoeskanan) manipulatzeko aukerak eta nanoeskala horretan geratzen diren oinarriko prozesuak ulertzeko aukera izateak bultzada handia eman die biosentsoreen garapenari, 1999. urtean lehenengo nanobiosensorea fabrikatu zenetik hona [65]. Nanomaterial mota askotarikoak erabil daitezke nanosentsoreen fabrikazioan, hala nola nanopartikulak (metaletan edo metal oxidoetan oinarrituta, adibidez), nanokableak, nanomakilak, karbonozko nanohodiak, nanokonpositeak eta puntu kuantikoak, beste materialak beste [11, 66].

4. ONDORIOAK

Biosentsoreen garapena eta merkatua biziki hazi dira lehenengo sentso-rea sortu zenetik, eta gailu hauen aplikazio askotarikoei esker funtsezkoak dira gaur egun arlo edo eremu askotan. Hala eta guztiz ere, aurreikusten da geroz eta handiagoa izango dela biosensore iraunkor, zehatz eta sentikor gehiago garatzeko beharra, eta datozen erronka teknologikoak kontuan izanik, biologia, kimika, materialen zientzia, fabrikaziorako mikro-nanoteknologia eta merkatu bultzatzailea 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/allldb/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., LIMADI, 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-VARNAMKHAJASTI, M., MOHTASEBI, S. S., RODRÍGUEZ-MÉNDEZ, M. L., SIADAT, M., AHMADI, H. eta RAZAVI, S. H. 2011. «Electronic and bioelec-

- tronic 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., ELTAWEL, A. S., OMAR, S., ELGARAHY, A. M., FARGHALI, 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., BOONKIRDAM, 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.