

## **Produção e Aplicação de Biossensores: Uma Breve Revisão**

### **Production and Application of Biosensors: A Brief Review**

**Pedro Emílio Amador Salomão**

Faculdade Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: pedroemilioamador@yahoo.com.br

Recebido: 18/02/2018 – Aceito: 25/02/2018

#### **Resumo**

Em um mundo moderno onde cada vez mais se tem priorizado a eficiência, precisão e economia de tempo, tem-se visto nos biossensores uma nova e longa fronteira a ser explorada. Uma alternativa em potencial aos meios de quantificação e qualificação atuais, os biossensores vem ganhando cada vez mais destaque por serem dispositivos de quantificação e qualificação mais baratos e simples, quando comparados com as técnicas atuais e com a vantagem de poder ser utilizado muitas vezes no local onde a amostra é coletada. De acordo com sua aplicação é produzido por diferentes métodos, na qual tem em sua constituição básica um elemento sensor de origem biológica, um semi-condutor inorgânico utilizado como transdutor e um dispositivo de processamento de sinal. Neste artigo é mostrado a produção científica que envolve biossensores, juntamente com seu método de síntese, que difere de acordo com sua aplicação, afim de detectar os mais variados analitos, espécies químicas e até mesmo organismos vivos.

**Palavras-chave:** Biossensores; eletrodo; semi condutor; sinal.

#### **Abstract**

In a modern world where efficiency, precision and time savings have been prioritized, a new frontier has been seen in the biosensors to be explored. A potential alternative to the current means of quantification and qualification, the biosensors have been gaining more and more prominence as they are devices of quantification and qualification cheaper and simple, when compared with the current techniques and with the advantage of being able to be used many times in the place where the sample is collected. According to its application is produced by different methods, in which it has in its basic constitution a sensor element of biological origin, an inorganic half-conductor used as a transducer and a signal processing device. In this article we show the scientific production involving biosensors, together with their synthesis method, which differs according to their application in order to detect the most varied analytes, chemical species and even living organisms.

**Keywords:** Biosensors; electrode; semi conductor; signal.

## 1. Introdução

O avanço da tecnologia, crescimento demográfico e a crescente atividade industrial nos mais variados setores produtivos, acabou tornando necessário a utilização de técnicas para determinar e quantificar possíveis compostos tóxicos. Nesse contexto surge os biossensores como uma nova fonte de quantificação e qualificação de compostos tóxicos e/ou nocivos a saúde dos seres vivos.( RAKHI, R. B *et. al.* 2016)( PU, J. *et. al.* 2017)

Os biossensores são dispositivos para fins analíticos, utilizados para a quantificação e qualificação de um analito de interesse. Em sua estrutura combinam um componente biológico com um detector físico-químico. Este é composto por 3 componentes básicos:

- Elemento sensor biológico
- Transdutor
- Dispositivo de processamento do sinal eletrônico

Diversos esforços e pesquisas na área científica e tecnológica têm sido feitas para obter avanços nos campos da engenharia de biotecnologia, a fim de atender as necessidades exigidas, seja pela complexidade de análise ou medição de por exemplo de um analito numa solução e etc. Entende-se por biossensoriamento o processo segundo o qual emprega-se materiais de origem biológica (aptâmeros, peptídeos, aminoácidos, enzimas, células, tecido animal ou vegetal, etc.) que combinado aos transdutores, que são dispositivos que convertem o que foi aferido em um tipo de sinal elétrico mensurável, sendo este proporcionalmente equivalente a magnitude ou frequência do analito alvo, como ilustrado na imagem abaixo:

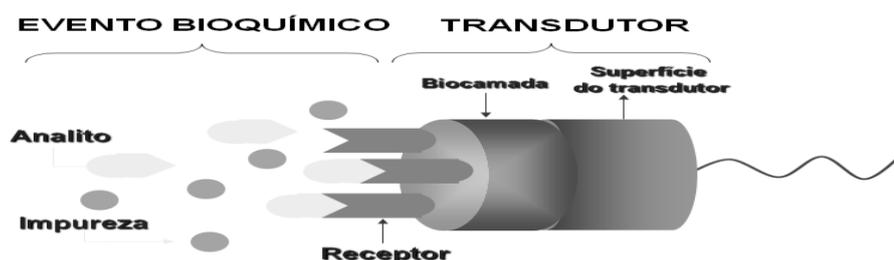


Figura 1: Modelo esquemático de um Biossensor.

Os tipos de biossensores empregados nos processos de interação biológica, podem ser subdivididos em duas categorias de sensores: sistemas de medição direta e indireta.( XU, S. *et. al.* 2017)

Nos casos onde é feita a medição direta, o biossensor se baseia em um fenômeno físico que ocorre durante uma reação bioquímica na superfície do transdutor. Enquanto que quando realizada indiretamente o biossensor necessita de um analito alvo, por exemplo a enzima. O nível de escolha sobre qual utilizar, o primeiro é de utilização simples pois possui uma maior estabilidade, ao passo que o segundo é mais sensível, possui baixo custo e tempo de operação simplificado, logo a opção por um ou outro acaba sendo dependente das características do sistema que será empregado. As exigências e condições impostas pelos diferentes tipos de processos e objetivos de interesse no que se diz respeito às medições do analito, determinará qual o melhor sensor que será utilizado. (ETEZADI, D. *et. al.* 2017)

Com o objetivo de elucidar um pouco mais sobre o funcionamento, características, aplicação e tipos de biossensores, este artigo será uma breve revisão fundamentado em artigos publicados na literatura nos últimos 4 anos sobre esse tema, que a cada dia recebe mais atenção.

## 2. Tipos de Biossensores

A aplicação dos biossensores depende do fenômeno ou propriedade que se deseja avaliar. Para cada amostra tem-se a combinação do material biológico a ser empregado e o transmissor mais apropriado para as condições em questão. Contudo, cada tipo de biossensor possui uma vantagem com relação aos demais, porém estudos comprovam que ainda não se obteve um transmissor característico para cada analito de interesse.

A classificação dos biossensores varia de acordo com o tipo de sistema em que este é constituído e o elemento de transmissão que é empregado e utilizado de forma acoplada ao componente biológico. O emprego de cada tipo de transdutor vai depender da característica de cada material, como *band gap* e resposta a interação com outros elementos que constitui o biossensor. Devido a suas características únicas como alta sensibilidade, a variação da concentração do meio e facilidade de operação no presente trabalho, optou-se pela utilização da técnica de potenciometria com o sistema de transdução. De uma maneira geral, esse tipo de técnica mede a diferença de potencial

(DDP) entre um eletrodo indicador e um de referência. No que se refere a alguns dos tipos de transdutores na tabela 1 é apresentado os diferentes tipos de transdutores utilizados na construção de biossensores e suas principais aplicações, como ilustrado na tabela 1:

<b>Biossensor</b>	<b>Sist. De transdução</b>	<b>Medição</b>	<b>Aplicações típicas</b>
Eletroquímico	Amperométrico	Corrente	Substratos Enzimáticos
	Potenciométrico	Voltagem	Íons e espécies redox
	Condutimétrico	Condutância	Reações catalíticas
	Impedimétrico*	Impedância	Imunossensores
Acústicos	Piezoelétricos	Massa	Gases voláteis
Ópticos	Fibras ópticas	Luminisidade	pH, enzimas
Colorimétricos	Termistores, diodos	Calor	Organelas, Vitaminas

\* Em fase de aplicação.

**Tabela 1:** Transdutores empregados em biossensores.

Os transdutor consiste de um elemento biológico, o qual reconhece o analito alvo e o eletrodo - transdutor, que "traduz" o fenômeno do bio-reconhecimento em um sinal elétrico útil. Constituem-se de uma classe que possuem como características: instrumentação de baixo custo, sensíveis, confiáveis e com resposta rápida. Além disso, não se faz necessário realizar um tratamento prévio para emprega-los e abrangem uma ampla faixa de concentração. O material biológico tem a função de fazer o reconhecimento do substrato e o transdutor (traduzir o sinal medido em algo mensurável). Estes, são amplamente empregados na área clínica, seja para testes de monitoramento ou diagnósticos. Os biossensores eletroquímicos podem ser de três tipos: potenciométrico, condutométrico e amperométrico.

Transdutores amperométricos mensuram a corrente elétrica proveniente do processo oxidativo ou redutivo de uma espécie eletroativa, comumente no ato de transferência dos elétrons entre o substrato e o transdutor (THÉVENOT, 2001; WANG, 2008). Porém, operam por meio do processo difusivo e por isso, tem como pontos negativos: apresentar uma parte reduzida, devido a saturação das enzimas, um acréscimo de aumento dos potenciais que acarretam na oxidação de constituintes afetando assim as correntes, que são influenciadas pela velocidade de difusão do substrato até ao eletrodo. Mas estudos baseados nas limitações dos processos difusivos vêm sendo feitos, de modo a garantir que a concentração do analito permaneça em níveis mais baixos de saturação da enzima. (LU, X. *et. al.* 2018)

Os transdutores potenciométricos medem a diferença de potencial (DDP) entre um eletrodo indicador e um de referência ou ainda, entre dois de referência isolados por uma membrana permeável, onde é inexistente a presença de corrente. Dentre os biossensores potenciométricos, os de íon-seletivo vem sendo muito empregados na detecção de íons de natureza orgânica e inorgânica em análises ambientais, clínicas e até mesmo industriais.( DAI, H. *et. al.* 2016)

O transdutor condutimétrico mede a mudança na condutância entre um par de eletrodos metálico como consequência de um componente biológico. Dificilmente empregadas, mas quando utilizado possibilita aferir a alterações de condutância existente, pela utilização da enzima (de ação catalítica), que pode consumir ou produzir constituintes iônicos modificando assim o número de cargas do eletrólito. Esse tipo de biossensor não exige o uso de eletrodos de referência. O sinal obtido neste caso, dependesignificamente da temperatura, logo impossibilitam de serem estáveis e as amostras analisadas jamais devem ser diluídas. (XU, T. 2016)

Os transdutores piezoelétrico constitui-se em cobrir a superfície do biossensor com um componente biológico (seletivo), que ao imergir o mesmo em um meio onde se encontra o analito alvo, a massa de quartzo cresce, e de maneira equivalente a frequência das oscilações diminuem. Esse tipo de cristal possui uma aplicabilidade enorme em sistemas piezoelétricos devido a sua sensibilidade de alteração de massa e alta faixa de frequência (106 ciclos/segundos). Motivados pela característica única de sensibilidade deste tipo de biossensor, um tipo de sensor, *Quartz-Crystal Microbalance* (QCM), foi construído com o objetivo de quantificar as quantidades menores de massa (nanogramas) no momento em que algo entra em contato com o sensor e se adere ao mesmo. (JIN, Y. *et. al.* 2017)

Os biossensores ópticos são baseados nas modificações de propriedades ópticas, onde é possível quantificar a concentração do analito alvo por meio de alterações na luz observada ou emitida em um sistema reacional, seja biológico ou químico . Nesses as propriedades que podem ser observadas são: absorção, comprimento de onda, índice de refração, fluorescência, fosforescência e refletividade. Quando comparados a outros tipos de biossensores, não necessitam de constituintes ativos na bio-camada e possuem um tempo de resposta mais curto.( JIN, Z. *et. al.* 2016)

Transdutores colorimétricos, são reconhecidos no mercado como termistores. Estes baseiam-se na detecção do calor que é produzido nos processos reacionais, seja uma mistura, ou ainda, uma diluição de componentes. Entretanto, uma grande parcela do calor não é

quantificada, promovendo conseqüentemente a diminuição do grau de sensibilidade do biossensor. (MAO, H. *et. al.* 2017)

A camada que reconhece e interage com analito e ser identificado é denominada biocamada, sendo esta que constitui os biossensores inclui o bioreceptor ou material biológico de alta seletividade, permitindo diferenciar em alguns casos, isômeros de uma molécula. Existem diferentes tipos de bioreceptores que se podem imobilizar sobre os transdutores, tais como: anticorpos, ácidos nucléicos, microorganismos, tecidos orgânicos, e enzimas.

Dentre as opções, quanto ao uso do elemento de reconhecimento biológico destacam-se as enzimas. A aplicabilidade prática dos biossensores enzimáticos permite que alterem não apenas o grau de especificidade, mas também, o tempo de resposta frente ao analito. A utilização das enzimas pode por um lado acarretar pontos não vantajosos no processo de obtenção do biossensor, pois não são muito estáveis quando submetidas a variações físico-químicas, porém esse ponto pode ser contornado ajustando por exemplo a temperatura, pressão ou pH do meio em que a reação ocorre. A biocamada depende diretamente do composto químico alvo, tendo sua aplicação de forma variável. (GAO, S. *et. al.* 2017)(ZHOU, W. *et. al.* 2017)

### 3. Metodologia

A síntese dos biossensores seguem especificidades de cada grupo de pesquisa e até mesmo sua aplicação, portando em muitos casos são em grande parte patenteados. Porém a síntese no geral, é dividida em 2 etapas: Identificação e síntese da biocamada e síntese do material transdutor.

A síntese da biocamada pode ser feita de diferentes formas. De acordo com a aplicação fim do biossensor é feita a síntese da biocamada. Geralmente é feita pela síntese de proteínas, que por técnicas de caracterização de eletroforese mostram quais as propriedades elétricas da proteína, acabando por interagir com o analito a ser quantificado e/ou qualificado e interagindo com o material transdutor. (GUERREIRO, J. R. *et. al.* 2016)(SHCHERBAKOVA, D. M. *et. al.* 2016)(ZHU, X. *et. al.* 2016)

A síntese do material transdutor é feita de diferentes formas, nas quais as mais comuns são sol-gel, mistura de sólidos e técnicas de deposição por via líquida. (BRIONES, M. *et. al.* 2016)(WU, M. *et. al.* 2017)(RAJPUT, S. *et. al.* 2017)

#### 4. Resultados e Discussões

Os biossensores vem ganhando grande destaque e aplicação devido a sua praticidade e simplicidade que vai desde a manipulação até resultados finais. De acordo com a atividade fim, o biossensor se mostra com uma determinada ferramenta de quantificação e qualificação de compostos químicos.

A produção do biossensor é variada, alguns estão sob segredos industriais, com patentes milionárias e outros com métodos de síntese bem difundidos e conhecidos. Mas independente da forma como eles são produzidos, é preciso passar pelo processo de validação do método. Se o biossensor utilizar de um método não descrito na literatura, o método tem que ser criado com base em outros já existentes ou um método inovador na qual os resultados sejam semelhantes, dentro de uma margem de erro, aos métodos convencionais utilizados, para a partir disso passar pela validação e calibração do biossensor em diferentes situações.

O Biossensor é capaz de interpretar as mudanças químicas e físicas produzidas em presença do composto a ser qualificado e/ou quantificado, originando um sinal eletrônico capaz de ser interpretado em poucos minutos. Os mais novos campos de Aplicações para biossensores variam em função do tipo de transdutor usado e do agente biológico, tendo como principal aplicação:

- 1) Industrias de Alimentos , Farmacêuticas e Químicas (BRAVO, I. *et. al.* 2017)
- 2) Prospecção de Petróleo e gás Controle Ambiental Controle Ambiental (HAMMAMI, A. *et. al.* 2016)
- 3) Controle de Qualidade (FARAH, A. A. *et. al.* 2016)
- 4) Medicina e Engenharia Biomédica (YANG, W. *et. al.* 2016)
- 5) Controle de Pesticidas na agricultura (PENG, L. *et. al.* 2017)
- 6) Uso Militar (PENG, H. T. *et. al.* 2016)
- 7) Exploração espacial (PANTOJA, S. *et. al.* 2017)
- 8) Controle antidoping (KAO, C. H. *et. al.* 2017)

Visto sua adaptação aos variáveis tipos de situações, na qual é feita a combinação adequada entre uma parte orgânica e outra inorgânica é possível chegar em um conjunto que apresenta as propriedades desejadas tendo nisso um grande leque de aplicações para os biossensores.

Apesar de todas as qualidades e atributos dos biossensores, ainda existem barreiras a serem ultrapassadas e até mesmo alcançadas. Muitos fatores limitantes ainda se mostram presentes nos biossensores, na qual podemos listar como os principais fatores limitantes:

- 1) Interferências eletroquímicas (RAICOPOI, M. D. *et. al.* 2016)( LI, H. *et. al.* 2017)
- 2) Pouca estabilidade a longo prazo (AZZOUZI, S. *et. al.* 2015)( FAN, Z. *et. al.* 2015)
- 3) Transferência incorreta de elétrons (SCHULZ, C. *et. al.* 2015)( MITTAL, S. *et. al.* 2017)
- 4) Custo elevado de alguns componentes (SARKAR, D. *et. al.* 2014)( ZHOU, W. *et. al.* 2014)

Vale ressaltar que tanto os fatores limitantes quanto os fatores que pesam a favor dos biossensores variam de acordo com a área de aplicação e o que se deseja quantificar e qualificar.

## 5. Conclusão

O desenvolvimento de novas tecnologias associadas a redução de custos torna as pesquisas dos biossensores cada dia mais viável. Pesquisas essas que se mostram de cunho multidisciplinar, envolvendo profissionais de diversas áreas como engenharias, Química, Física e Biologia. Apesar de todos esses atributos, ainda é um campo de pesquisa relativamente novo e com grandes prospecções. Várias pesquisas vêm sendo feitas afim de descobrir novos métodos de análises, especialmente como tentativa de substituição das análise e monitoramento de analitos em aplicações que são questões de saúde pública, como é o caso da detecção rápida de vírus e bactérias, como a Dengue, a AIDS, monitoramento da água destinada ao consumo, qualidade do ar dentre outros. A busca de métodos que sejam de baixo custo, fácil descarte seguindo normas ambientais, portáteis e com aplicação on-line e no campo, é interesse de muitos pesquisadores em vários países que vêm nos biossensores uma nova alternativa de análise.

## Referências

- RAKHI, R. B., NAYAK, P., XIA, C., & ALSHAREEF, H. N. (2016). Erratum: Novel amperometric glucose biosensor based on MXene nanocomposite. *Scientific reports*, 6, 38465.
- PU, J., ZINKUS-BOLTZ, J., & DICKINSON, B. C. (2017). Evolution of a split RNA polymerase as a versatile biosensor platform. *Nature Chemical Biology*, 13(4), 432-438.

XU, S., ZHAN, J., MAN, B., JIANG, S., YUE, W., GAO, S., & ZHOU, Y. (2017). Real-time reliable determination of binding kinetics of DNA hybridization using a multi-channel graphene biosensor. *Nature Communications*, 8, 14902.

ETEZADI, D., WARNER IV, J. B., RUGGERI, F. S., DIETLER, G., LASHUEL, H. A. & ALTUG, H. (2017). Nanoplasmonic mid-infrared biosensor for in vitro protein secondary structure detection. *Light: Science & Applications*, 6(8), e17029.

LU, X., TAO, L., SONG, D., Li, Y., & GAO, F. (2018). Bimetallic Pd/Au nanorods based ultrasensitive acetylcholinesterase biosensor for determination of organophosphate pesticides. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 255, 2575-2581.

DAI, H., ZHANG, S., HONG, Z., & LIN, Y. (2016). A potentiometric addressable Photoelectrochemical biosensor for sensitive detection of two biomarkers. *Analytical chemistry*, 88(19), 9532-9538.

XU, T. S. (2016). Bioconjugation of peroxidase-like nanostructures with natural enzyme for in-situ amplified conductometric immunoassay of tissue polypeptide antigen in biological fluids. *Biochemical Engineering Journal*, 105, 36-43.

JIN, Y., XIE, Y., WU, K., HUANG, Y., WANG, F., & ZHAO, R. (2017). Probing the dynamic interaction between damaged DNA and a cellular responsive protein using a piezoelectric mass biosensor. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(10), 8490-8497.

JIN, Z., GUAN, W., LIU, C., XUE, T., WANG, Q., ZHENG, W., & CUI, X. (2016). A stable and high resolution optical waveguide biosensor based on dense TiO<sub>2</sub>/Ag multilayer film. *Applied Surface Science*, 377, 207-212.

MAO, H., ZUO, Z., YANG, N., HUANG, J. S., & YA, Y. (2017). A Microfluidic Colorimetric Biosensor for Chlorpyrifos Determination based on Peroxidase-like CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/GQDs Magnetic Nanoparticles. *Journal of Residuals Science & Technology*.

GAO, S., ZHENG, X., & WU, J. (2017). A bilayer interferometry-based competitive biosensor for rapid and sensitive detection of saxitoxin. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 246, 169-174.

ZHOU, W. & BURKE, P. J. (2017). Versatile Bottom-Up Synthesis of Tethered Bilayer Lipid Membranes on Nanoelectronic Biosensor Devices. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(17), 14618-14632.

GUERREIRO, J. R. L., BOCHENKOV, V. E., RUNAGER, K., ASLAN, H., Dong, M., Enghild, J. J., ... & Sutherland, D. S. (2016). Molecular imprinting of complex matrices at

localized surface plasmon resonance biosensors for screening of global interactions of polyphenols and proteins. *Acs Sensors*, 1(3), 258-264.

SHCHERBAKOVA, D. M., BALOBAN, M., EMELYANOV, A. V., BRENOWITZ, M., GUO, P., & Verkhusha, V. V. (2016). Bright monomeric near-infrared fluorescent proteins as tags and biosensors for multiscale imaging. *Nature communications*, 7.

ZHU, X., SHINOHARA, H., MIYATAKE, R., & HOHSAKA, T. (2016). Novel biosensor system model based on fluorescence quenching by a fluorescent streptavidin and carbazole-labeled biotin. *Journal of Molecular Recognition*, 29(10), 485-491.

BRIONES, M., CASERO, E., VÁZQUEZ, L., PARIENTE, F., LORENZO, E., & PETIT-DOMÍNGUEZ, M. D. (2016). Diamond nanoparticles as a way to improve electron transfer in sol-gel l-lactate biosensing platforms. *Analytica chimica acta*, 908, 141-149.

WU, M., ZHAN, J., GENG, B., HE, P., WU, K., WANG, L., ... & PAN, D. (2017). Scalable synthesis of organic-soluble carbon quantum dots: superior optical properties in solvents, solids, and LEDs. *Nanoscale*, 9(35), 13195-13202.

RAJPUT, S., SINGH, L. P., PITTMAN, C. U., & MOHAN, D. (2017). Lead (Pb 2+) and copper (Cu 2+) remediation from water using superparamagnetic maghemite ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) nanoparticles synthesized by Flame Spray Pyrolysis (FSP). *Journal of colloid and interface science*, 492, 176-190.

BRAVO, I., REVENGA-PARRA, M., PARIENTE, F., & LORENZO, E. (2017). Reagent-Less and Robust Biosensor for Direct Determination of Lactate in Food Samples. *Sensors*, 17(1), 144.

HAMMAMI, A., KULIČEK, J., & RAOUAFI, N. (2016). A naphthoquinone/SAM-mediated biosensor for olive oil polyphenol content. *Food chemistry*, 209, 274-278.

FARAH, A. A., SUKOR, R., FATIMAH, A. B., & JINAP, S. (2016). Application of nanomaterials in the development of biosensors for food safety and quality control. *International Food Research Journal*, 23(5).

YANG, W., HE, J., & CHEN, P. (2016, November). Nanoplasmonic cytokine biosensor towards precision medicine. In *Sensing Technology (ICST), 2016 10th International Conference on* (pp. 1-4). IEEE.

PENG, L., DONG, S., WEI, W., YUAN, X., & HUANG, T. (2017). Synthesis of reticulated hollow spheres structure NiCo<sub>2</sub>S<sub>4</sub> and its application in organophosphate pesticides biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*, 92, 563-569.

PENG, H. T., SAVAGE, E., VARTANIAN, O., SMITH, S., RHIND, S. G., TENN, C., & BJAMASON, S. (2016). Performance Evaluation of a Salivary Amylase Biosensor for Stress

Assessment in Military Field Research. *Journal of clinical laboratory analysis*, 30(3), 223-230.

PANTOJA, S., PARRO, V., NESTLER, J., GEIDEI, S., MARTINS, R., CUESTA, F. & SOUSA, A. (2017, November). Nanophotonic biosensor for space exploration (PBSA instrument). In *International Conference on Space Optics—ICSO 2014* (Vol. 10563, p. 105635D). International Society for Optics and Photonics.

KAO, C. H., CHANG, C. W., CHEN, Y. T., SU, W. M., LU, C. C., LIN, C. Y., & CHEN, H. (2017). Influence of NH<sub>3</sub> plasma and Ti doping on pH-sensitive CeO<sub>2</sub> electrolyte-insulator-semiconductor biosensors. *Scientific Reports*, 7.

RAICOPOI, M. D., ANDRONESCU, C., ATASIEI, R., HANGANU, A., VASILE, E., BREZOIU, A. M., & PILAN, L. (2016). Organic layers via aryl diazonium electrochemistry: towards modifying platinum electrodes for interference free glucose biosensors. *Electrochimica Acta*, 206, 226-237.

LI, H., WANG, F., GE, S., LIU, H., YAN, M., & YU, J. (2017). Turning Nonspecific Interference into Signal Amplification: Covalent Biosensing Nanoassembly Enabled by Metal-Catalyzed Cross-Coupling. *Analytical Chemistry*.

AZZOUZI, S., ROTARIU, L., BENITO, A. M., MASER, W. K., ALI, M. B., & BALA, C. (2015). A novel amperometric biosensor based on gold nanoparticles anchored on reduced graphene oxide for sensitive detection of L-lactate tumor biomarker. *Biosensors and Bioelectronics*, 69, 280-286.

FAN, Z., LIN, Q., GONG, P., LIU, B., WANG, J., & YANG, S. (2015). A new enzymatic immobilization carrier based on graphene capsule for hydrogen peroxide biosensors. *Electrochimica Acta*, 151, 186-194.

SCHULZ, C., KITTL, R., LUDWIG, R., & GORTON, L. (2015). Direct electron transfer from the FAD cofactor of cellobiose dehydrogenase to electrodes. *ACS Catalysis*, 6(2), 555-563.

MITTAL, S., KAUR, H., GAUTAM, N., & MANTHA, A. K. (2017). Biosensors for breast cancer diagnosis: A review of bioreceptors, biotransducers and signal amplification strategies. *Biosensors and Bioelectronics*, 88, 217-231.

SARKAR, D., LIU, W., XIE, X., ANSELMO, A. C., MITRAGOTRI, S., & BANERJEE, K. (2014). MoS<sub>2</sub> field-effect transistor for next-generation label-free biosensors. *ACS nano*, 8(4), 3992-4003.

ZHOU, W., HUANG, P. J. J., DING, J., & LIU, J. (2014). Aptamer-based biosensors for biomedical diagnostics. *Analyst*, 139(11), 2627-2640.