



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ ΓΡΑΦΕΝΙΟΥ

ΠΑΛΑΜΑΡΗ ΕΙΡΗΝΗ
Αριθμός Μητρώου : 4816077

Επιβλέπων Καθηγητής
Νεκτάριος Καλύβας, Αναπληρωτής Καθηγητής

Αθήνα, Ιούλιος 2022

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Νεκτάριος Καλύβας

Αναπληρωτής Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Γεώργιος Φούντος

Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Παντελεήμων Ασβεστάς

Αναπληρωτής Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η υπογράφουσα Παλαμάρη Ειρήνη του Ιωσήφ Παλαμάρη, με αριθμό μητρώου 48016077 φοιτήτρια του Τμήματος Μηχανικών Βιοιατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Ημερομηνία

Η Δηλούσα



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρακάτω διπλωματική εργασία γίνεται αναφορά στους βιοαισθητήρες γραφενίου. Οι βιοαισθητήρες χαρακτηρίζονται ως μια βοηθητική διάταξη, η οποία συνεισφέρει στην ανίχνευση διάφορων ουσιών. Επίσης, το γραφένιο και τα παράγωγά του είναι μορφές άνθρακα, των οποίων οι ιδιότητες τα καθιστούν πολλά υποσχόμενα υλικά. Έτσι, οι βιοαισθητήρες γραφενίου έχουν αρχίσει και αναπτύσσονται ολοένα και περισσότερα τα τελευταία χρόνια και η συνεισφορά τους στην Βιοιατρική είναι εμφανής. Παρακάτω θα αναλυθούν βιοαισθητήρες γραφενίου σε σχέση με την ανίχνευση διαφορετικών ουσιών που επιτυγχάνεται. Σημαντικές ουσίες για παράδειγμα θεωρούνται, η γλυκόζη, η ντοπαμίνη, το υπεροξείδιο του υδρογόνου και άλλες. Στη συνέχεια, δημιουργήθηκαν μερικές γραφικές παραστάσεις για συγκεκριμένους προσδιορισμούς ουσιών, όπως και διάφορες αναφορές αυτών. Τέλος, δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων με όλους τους βιοαισθητήρες γραφενίου που περιλαμβάνονται στην εργασία αυτή. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει αναλυτικά κάθε βιοαισθητήρας γραφενίου με αναφορά στον στόχο ανίχνευσης, στο όριο ανίχνευσης, στην μορφή του γραφενίου που περιλαμβάνει και άλλα.

Λέξεις Κλειδιά: Γραφένιο, Βιοαισθητήρας, Όριο ανίχνευσης

ABSTRACT

The following thesis refers to graphene biosensors. Biosensors are characterized as an auxiliary device, which contributes to the detection of various substances. Also, graphene and its derivatives are forms of carbon, the properties of which make them very promising materials. Thus, graphene biosensors have started and developed more and more in recent years and their contribution to Biomedical is obvious. Below graphene biosensors will be analyzed in relation to the detection of different substances that is achieved. Important substances for example are glucose, dopamine, hydrogen peroxide and others. Subsequently, some graphs were created for specific substance determinations, as well as various references to them. Finally, a database was created with all the graphene biosensors included in this work. More specifically, there is in detail each graphene biosensor with reference to the detection target, the limit of detection, the form of graphene that includes, etc.

Keywords: Graphene, Biosensor, Limit of detection

Ευχαριστίες:

Θερμές ευχαριστίες στην οικογένεια μου καθώς και στον επιβλέποντα καθηγητή, κύριο Νεκτάριο Καλύβα, για όλες τις πληροφορίες και την καθοδήγηση που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της διπλωματικής εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
1. 1 Αισθητήρας.....	9
1.1.1 Ορισμός και Λειτουργία αισθητήρα.....	9
1.1.2 Εφαρμογές αισθητήρα.....	9
1.1.3 Χαρακτηριστικά αισθητήρα.....	9
1.1.4 Κατηγορίες.....	9
1.2 Βιοαισθητήρας.....	10
1.2.1 Τι είναι ο βιοαισθητήρας.....	10
1.2.2 Από τι αποτελείται και τρόπος λειτουργίας.....	10-11
1.2.3 Είδη βιοαισθητήρων.....	11
1.2.4 Ιδιότητες βιοαισθητήρων και εφαρμογή αυτών.....	12
1.2.5 Ιστορική αναδρομή.....	12
1.3 Γραφένιο.....	13
1.3.1 Ορισμός Γραφενίου.....	13
1.3.2 Ιστορικό Υπόβαθρο.....	13
1.3.3 Τύποι γραφενίου.....	13
1.3.4 Δομή και ιδιότητες.....	13-15
1.3.5 Παραγωγή Γραφενίου.....	15-17
1.3.6 Χρήση Γραφενίου.....	17-18
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ.....	19
2. Βιοαισθητήρες γραφενίου.....	19-21
2.1 Παρασκευή βιοαισθητήρων γραφενίου.....	22
2.2 Ηλεκτρονικοί βιοαισθητήρες γραφενίου FET.....	23
2.3 Ανίχνευση DNA με χρήση βιοαισθητήρων γραφενίου.....	23
2.4 Βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο για βιοδείκτες πρωτεϊνών.....	24
2.5 Βιοαισθητήρες φθορισμού με βάση το γραφένιο.....	24-25
2.6 Ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο.....	25-26
2.7 Ενζυμικοί βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο.....	26-27
2.8 Μηχανική των βιοαισθητήρων που βασίζονται στο ακατέργαστο (αγνό) γραφένιο.....	27
2.9 Βιοαισθητήρες γραφενίου για γλυκόζη και ντοπαμίνη.....	27-30
2.10 Βιοαισθητήρες γραφενίου και παθογόνοι οργανισμοί.....	30
2.11 Βιοαισθητήρες γραφενίου και ένζυμα.....	31
2.12 Βιοαισθητήρες γραφενίου και υπεροξείδιο του υδρογόνου (H ₂ O ₂).....	31
2.13 Ανίχνευση ολιγονουκλεοτιδίων με χρήση βιοαισθητήρων γραφενίου.....	32
2.14 Βιοαισθητήρες γραφενίου με σκοπό την ανίχνευση σακχάρων.....	32-34
2.15 Βιοαισθητήρας γραφενίου για ανίχνευση ουρικού (UA) και ασκορβικού οξέος (AA).....	35
2.16 Ανίχνευση σεροτονίνης (5-HTP) με βιοαισθητήρες γραφενίου.....	35
2.17 Ανίχνευση της Άλφα εμβρυϊκής πρωτεΐνης (APF).....	35-36
2.18 Ανίχνευση ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA).....	36
2.19 Βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο που αποσκοπούν στην ανίχνευση ανοσοσφαιρινών (Igs).....	37

2.20 Βιοαισθητήρας γραφενίου για προσδιορισμό της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (Hb).....	37
2.21 Ανίχνευση υπεροξειδίου του υδρογόνου (H ₂ O ₂) με χρήση βιοαισθητήρα γραφενίου.....	38
2.22 Βιοαισθητήρας γραφενίου για την ανίχνευση γαλακτικού (lactate).....	38
2.23 Βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο για τον προσδιορισμό του miRNA-21.....	39
2.24 Βιοαισθητήρας γραφενίου για την ανίχνευση του βακτηρίου <i>Enterobacter sakazakii</i>	39
2.25 Βιοαισθητήρας για την ανίχνευση των μεταβολών στο pH, σαν δείκτης συγκέντρωσης του <i>E. Coli</i> , με βάση το γραφένιο.....	39
2.26 Ανίχνευση του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου CEA.....	40
2.27 Ανίχνευση χοληστερόλης με χρήση βιοαισθητήρα γραφενίου.....	40
2.28 Ανίχνευση H ₂ O ₂ που σχετίζεται με κυτταρικές διαταραχές.....	40-41
2.29 Βιοαισθητήρες γραφενίου και ανίχνευση RNA.....	41
2.30 Βιοαισθητήρες γραφενίου και Covid-19.....	42
3. Εμπόριο και βιοαισθητήρες γραφενίου.....	44
4. Οι βιοαισθητήρες γραφενίου στην έρευνα.....	45
4.1 Γραφική παράσταση για βιοαισθητήρες γραφενίου.....	45
4.2 Γραφική παράσταση και αναφορές για βιοαισθητήρες γραφενίου και γαλακτικό.....	46-47
4.3 Γραφική παράσταση και αναφορές για βιοαισθητήρες γραφενίου και <i>E. Coli</i>	48-49
4.4 Γραφική παράσταση και αναφορές για βιοαισθητήρες γραφενίου και DA.....	50-51
4.5 Γραφική παράσταση και αναφορές για βιοαισθητήρες γραφενίου και AFP.....	52-53
5. Δημιουργία Βάσης Δεδομένων μέσω του προγράμματος Open Office 4 Apache και Πίνακας της βάσης δεδομένων.....	54-73
6. Σχολιασμός και Συμπεράσματα.....	74
7. Αναφορές- Πηγές.....	75-80

Συντομογραφίες

Συντομογραφία	Επεξήγηση
DNA	Δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ
RNA	Ριβονουκλεϊκό οξύ
CVD	Χημική εναπόθεση ατμών
CNTs	Νανოსωλήνες άνθρακα
LPE	Απολέπιση υγρής φάσης
G	Γραφένιο
GO	Οξειδίο του γραφενίου
rGO	Ανηγμένο οξειδίο του γραφενίου
LOD	Όριο ανίχνευσης
pM	picomolar
nM	nanomolar
mM	millimolar
μM	micromolar
zM	zeptomolar
fM	femtomolar
aM	attomolar
GNRs	Νανοκορδέλες γραφενίου
FRET	Μεταφορά ενέργειας συντονισμού φθορισμού
SERS	Επιφανειακή ενίσχυση της σκέδασης Raman
GQDs	Κβαντικές κουκκίδες γραφενίου
EPD	Ηλεκτροφορητική εναπόθεση
FET	Τρανζίστορ επίδρασης πεδίου
GOx	Οξειδάση της γλυκόζης
NPs	Νανოსωματίδια
DA	Ντοπαμίνη
UA	Ουρικό οξύ
AA	Ασκορβικό οξύ
5-HTP	Σεροτονίνη
ErGO	Ηλεκτροχημικά ανηγμένο οξειδίο του γραφενίου
TrGO	Θερμικά ανηγμένο οξειδίο του γραφενίου
CrGO	Χημικά ανηγμένο οξειδίο γραφενίου
PVP	Πολυβινυλοπυρρολιδόνη
EDTA	Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ
ssDNA	Μονόκλωνο DNA
SNPs	Μεμονωμένων (απλών) νουκλεοτιδίων
bp	Μονάδα βάσης
AFP	Άλφα εμβρυϊκή πρωτεΐνη
Th	Θόριο
HRP	Υπεροξειδάση χρένου
AuNPs	Νανοςωματίδια χρυσού
H ₂ O ₂	Υπεροξειδίο του υδρογόνου
ELISA	Ενζυμική ανοσοδοκιμασία
CNs	Νανοςφαίρες άνθρακα
PSA	Ειδικό προστατικό αντιγόνο
HCV	Ιός της ηπατίτιδας C

ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ ΓΡΑΦΕΝΙΟΥ

MNPs	Μαγνητικά νανοσωματίδια
Hb	Αιμοσφαιρίνη
FRET	Μεταφορά ενέργειας συντονισμού φθορισμού
VEGF	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
ATP	Τριφωσφορικής αδενοσίνης
miRNA	Μικρο- ριβονουκλεϊκό οξύ
AgNPs	Νανοσωματιδίων αργύρου
Au	Χρυσός
CEA	Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο
C	Κυτοσίνη
G	Γουανίνη
T	Θυμίνη
A	Αδενίνη
CMGs	Χημικά τροποποιημένα γραφένια
FAD	Δινουκλεοτίδιο φλαβίνης αδενίνης
FADH ₂	Δίυδρο- δινουκλεοτίδιο φλαβίνης αδενίνης
CdS	Θειούχο κάδμιο
Cs	Χιτοζάνη
PtNPs	Νανοςώματα λευκόχρυσου
N	Άζωτο
GCE	Ηλεκτρόδιο υαλώδους άνθρακα
Cu	Χαλκός
CuO	Οξείδιο του δισθενούς χαλκού
ITO	Οξείδιο του κασσίτερου του Ινδίου
Met	Μεθειονίνη
UO	Ουρικήση
DPV	Διαφορική παλμική βολταμετρία
Igs	Ανοσοσφαιρίνες
IgG	Ανοσοσφαιρίνη Γ
CV	Κυκλική βολταμετρία
GME	Τροποποιημένο ηλεκτρόδιο γραφενίου
MCF-7	Κυτταρική σειρά καρκίνου του μαστού
POC	Παρακλίνιες διαγνωστικές εξετάσεις/ Εργαστηριακός έλεγχος στον χώρο παροχής φροντίδας
PNA	Πεπτιδικό νουκλεϊκό οξύ
ppm	Parts per million
cfu	Colony Forming Units
PCR	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
Al ₂ O ₃	Οξείδιο του αργιλίου
NCA	Συστοιχίες νανοκώνων
ZnO	Οξείδιο του ψευδαργύρου
CB	Μαύρος άνθρακας ή αιθάλη
TCPP	Τετρα-4- καρβοξυφαινυλοπορφίνη
PdNPs	Νανοσωματίδια παλλαδίου Pd
NH ₂	Ρίζα αμινολίου

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Αισθητήρας

1.1.1 Ορισμός και Λειτουργία αισθητήρα

Οι αισθητήρες αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της σύγχρονης ζωής. Ο αισθητήρας είναι μία συσκευή, μία διάταξη, μία μονάδα ή ένα μηχάνημα το οποίο αποσκοπεί στην ανίχνευση φυσικών ή χημικών διεγέρσεων στο περιβάλλον του. Τέτοιες αλλαγές αφορούν την θερμότητα, τον ήχο, το φως, την πίεση, την κίνηση ή τον μαγνητισμό.

Στη συνέχεια της διαδικασίας της ανίχνευσης ο αισθητήρας στέλνει τις πληροφορίες που συλλέγει σε άλλα ηλεκτρονικά, συνήθως σε έναν επεξεργαστή. Συμπερασματικά, αισθητήρας ονομάζεται μία διάταξη η οποία ανιχνεύει ένα φυσικό μέγεθος και παράγει από αυτό μία μετρήσιμη έξοδο. (Bhalla N. et.al, 2016)

1.1.2 Εφαρμογές αισθητήρα

Τέτοιες διατάξεις συναντάμε καθημερινά σε πλήθος αντικειμένων χωρίς πολλές φορές ωστόσο να το αντιλαμβανόμαστε. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η εφαρμογή αισθητήρων σε αυτοκίνητα, μηχανές, στην Ιατρική ακόμα και στη ρομποτική. (Bhalla N. et.al, 2016)

1.1.3 Χαρακτηριστικά αισθητήρα

Επιπλέον κάποια χαρακτηριστικά που αφορούν τους αισθητήρες είναι το εύρος, το σφάλμα, η ακρίβεια, η ευαισθησία, η διακριτική ικανότητα καθώς και ο χρόνος λειτουργίας και άλλα. Οι αισθητήρες ακόμα μπορούν να ταξινομηθούν σε διάφορες κατηγορίες. Μια ενδεικτική κατηγορία είναι οι παθητικοί και οι ενεργοί αισθητήρες, που διαχωρίζονται ανάλογα με το αν απαιτείται ή όχι εξωτερικό σήμα διέγερσης ή σήμα ισχύος. Επιπρόσθετα με βάση την έξοδο που παράγουν κατηγοριοποιούνται σε ψηφιακούς και αναλογικούς. (Bhalla N. et.al, 2016)

1.1.4 Κατηγορίες

Τέλος, υπάρχουν διαφορετικοί τύποι αισθητήρων ανάλογα με την εφαρμογή τους. Μερικά παραδείγματα αισθητήρων είναι οι:

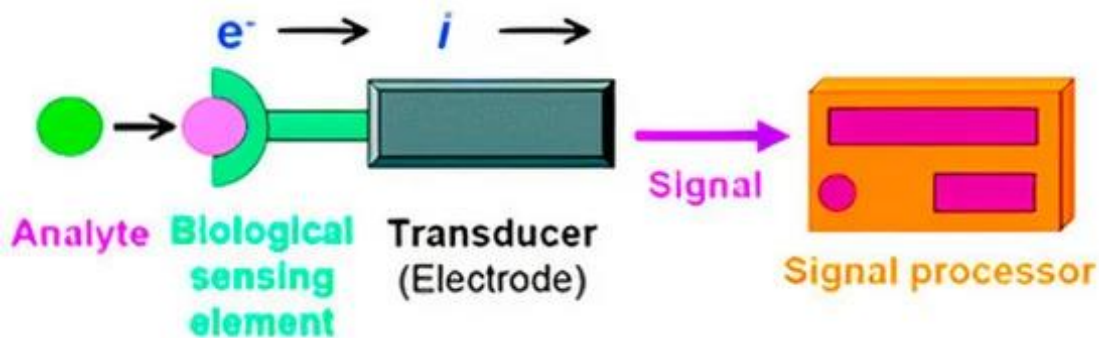
- Αισθητήρες θερμοκρασίας
- Αισθητήρες πίεσης και βάρους
- Οπτικοί αισθητήρες
- Αισθητήρες ανίχνευσης υπέρυθρης ακτινοβολίας
- Ηλεκτρομαγνητικοί αισθητήρες
- Βιολογικοί αισθητήρες (βιοαισθητήρες)

Στη συνέχεια θα γίνει ανάλυση και αναφορά στους βιοαισθητήρες. (Bhalla N. et.al, 2016)

1.2 Βιοαισθητήρας

1.2.1 Τι είναι ο βιοαισθητήρας

Βιοαισθητήρας ονομάζεται μια αναλυτική διάταξη που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση μιας χημικής ουσίας αξιοποιώντας ως μόριο αναγνώρισης είτε ένα βιολογικό υλικό (βιοσυστατικό) όπως μικροοργανισμοί, ιστός, οργανίδια, υποδοχείς κυττάρων, ένζυμα, αντισώματα, νουκλεϊκά και άλλα, είτε ένα βιομιμητικό συστατικό (βιολογικά προερχόμενο υλικό), το οποίο συνδέεται ή ενσωματώνεται σε ένα σύστημα δύο μεταλλακτών σήματος, οι οποίοι βρίσκονται σε επαφή. (Janegitz B. C. et.al, 2017)

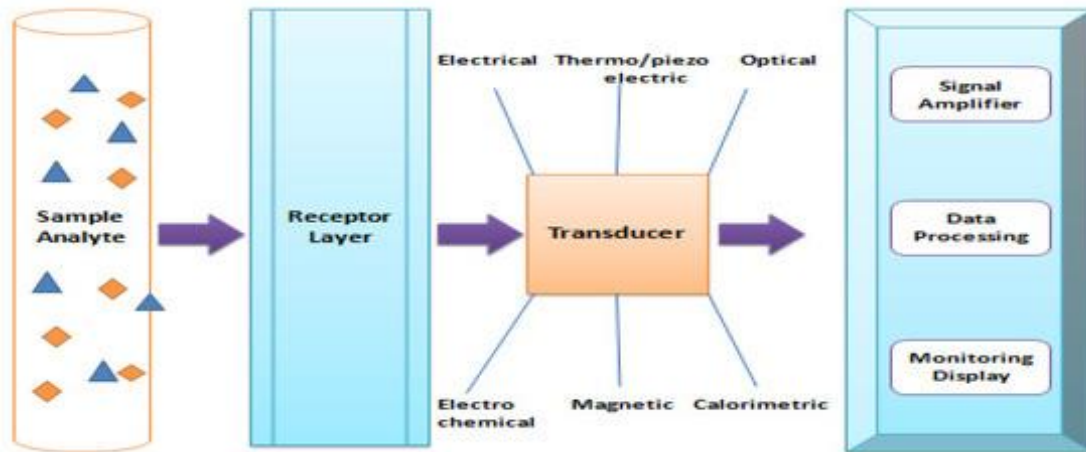


Εικόνα 1. Ο βασικός σχεδιασμός του βιοαισθητήρα. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Sensors (Castillo-Henriquez L. et.al, 2020)

1.2.2 Από τι αποτελείται και τρόπος λειτουργίας

Το σύστημα αποτελείται από ένα χημικό και ένα φυσικό μεταλλάκτη. Ο πρώτος μπορεί να είναι βακτήριο, αντίσωμα- αντιγόνο, ένζυμο, DNA, ολόκληρος ιστός, μύκητας. Ενώ ο δεύτερος συνηθίζεται να είναι ηλεκτρόδιο στερεής κατάστασης πιεζοηλεκτρικοί κρύσταλλοι, θερμίστορ αλλά και οπτικές ίνες. (Bhalla N. et.al, 2016)

Επομένως ένας βιοαισθητήρας αποτελείται από ένα βιοστοιχείο όπως προαναφέρθηκε και ένα σύστημα μεταλλακτών που μετατρέπει μία βιολογική ή βιοχημική αναγνώριση του αναλυτή σε ηλεκτρικό σήμα. Άρα, σκοπός του βιοαισθητήρα είναι η παραγωγή ενός ψηφιακού ηλεκτρονικού σήματος, το οποίο θα είναι ανάλογο της συγκέντρωσης του προς ανάλυση στοιχείου. Η συσκευή αναγνώρισης του βιοαισθητήρα συνδέεται με κατάλληλους επεξεργαστές σήματος, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση των αποτελεσμάτων με τέτοιο τρόπο ώστε ο χρήστης να μπορεί εύκολα να διαχειριστεί. Το σήμα είναι πιθανόν να προέρχεται από μεταβολή της συγκέντρωσης των πρωτονίων, της εκπομπής φωτός, της πρόσληψης ή απελευθέρωσης αερίων όπως το οξυγόνο καθώς και της ανάκλασης ή απορρόφησης θερμικής εκπομπής και άλλων μηχανισμών. Το σήμα στη συνέχεια θα μετατραπεί σε ένα μετρήσιμο φυσικοχημικό μέγεθος από τον μεταλλάκτη σήματος. Τέλος, μπορεί να γίνει αξιοποίηση του σήματος με ενίσχυση ή προώθηση. (Bhalla N. et.al, 2016) (Thévenot D. R. et.al, 2001)



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση μιας μονάδας βιοαισθητήρα. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου *Chemistry Proceedings*. (Agra, M. W., & Ramanathan, A. A. 2022)

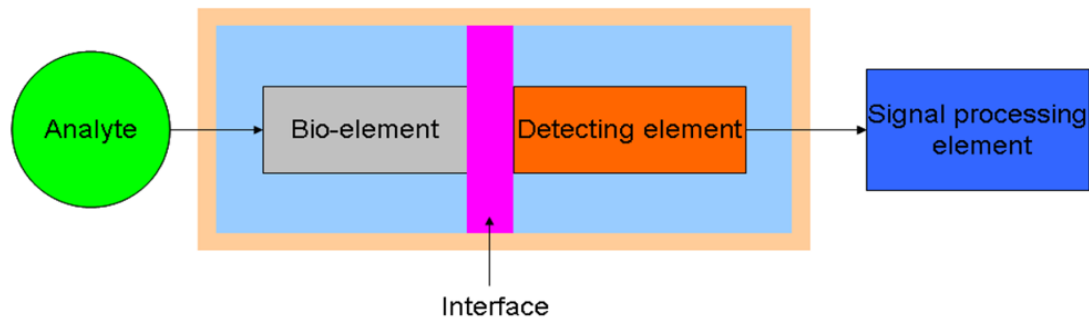
1.2.3 Είδη βιοαισθητήρων

Μέσω της ελάττωσης του μεγέθους των βιοαισθητήρων και της βελτίωσης των δυνατοτήτων της μικροηλεκτρονικής, αυξάνεται η ικανότητα ανάλυσης που παρέχουν οι βιοαισθητήρες. Είναι επομένως λογικό το γεγονός των πολυάριθμων διαφορετικών βιοαισθητήρων που είτε ήδη υπάρχουν είτε μελετάται η κατασκευή τους. Οι βιοαισθητήρες διακρίνονται σε διάφορους τύπους. Αρχικά ταξινομούνται ανάλογα με τον μεταλλάκτη, δηλαδή με το είδος της μετρούμενης ιδιότητας, σε ηλεκτροχημικούς, οπτικούς, ακουστικούς, ποτενσιομετρικούς, αμπερομετρικούς, θερμικούς και πιεζοηλεκτρικούς. Για παράδειγμα ένας θερμικός βιοαισθητήρας μετράει την ελκυσμένη θερμότητα, ενώ ένας αμπερομετρικός υπολογίζει το ρεύμα σε σταθερό δυναμικό ηλεκτροδίου εργασίας ως προς το ηλεκτρόδιο αναφοράς. Επιπλέον οι βιοαισθητήρες κατηγοριοποιούνται βάσει του παράγοντα βιοαναγνώρισης σε:

1. ενζυμικούς, αναλόγως την αλληλεπίδραση του αναλυτή με το ένζυμο ή τα ένζυμα που βρίσκονται ακινητοποιημένα στο φυσικό μεταλλάκτη. Η διαδικασία της ανάλυσης γίνεται σε ένα μόνο στάδιο, δηλαδή άμεσα.
2. αισθητήρες συγγένειας, οι οποίοι σχετίζονται με τις αντιδράσεις αντιγόνου και αντισώματος αλλά και με τον υβριδισμό του DNA. Η ανάλυση εδώ γίνεται είτε σε ένα μόνο στάδιο (άμεσα), είτε σε παραπάνω από ένα στάδιο, δηλαδή έμμεσα με την χρήση ενζυμικών κυρίως ιχνηθετών.
3. ανοσοχημικούς. (Muniandy S. et.al, 2019)

1.2.4 Ιδιότητες βιοαισθητήρων και εφαρμογή αυτών

Οι βασικές ιδιότητες ενός ιδανικού βιοαισθητήρα είναι η υψηλή ευαισθησία, η μεγάλη εκλεκτικότητα, η ταχεία απόκριση καθώς και η υψηλή αξιοπιστία. Σημαντικό επίσης είναι ένας βιοαισθητήρας να έχει καλή επαναληψιμότητα και ακρίβεια, μεγάλη δυναμική περιοχή, χαμηλό κόστος, μεγάλη διάρκεια ζωής και δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης αλλά και ανεξαρτησία απόκρισης από φυσικές και χημικές μεταβολές. Λόγω των ιδιοτήτων που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι επόμενο να γίνεται χρήση των αισθητήρων σε πολλούς τομείς. Κάποια ενδεικτικά παραδείγματα είναι η κτηνιατρική διάγνωση, ο έλεγχος ρύπανσης του περιβάλλοντος, η παραγωγή και ο ποιοτικός έλεγχος τροφίμων αλλά ακόμα και ο έλεγχος βιομηχανικών αποβλήτων. Στον τομέα της Ιατρικής οι βιοαισθητήρες βοηθούν στην κλινική διάγνωση και στην βιοϊατρική γενικότερα, ενώ στην μικροβιολογία βοηθούν στην ανίχνευση ιών και βακτηρίων. Τέλος γίνεται χρήση αυτών και σε φαρμακευτικές αναλύσεις. (Thévenot D. R. et.al, 2001) (Bhalla N. et.al, 2016)



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση της βασικής έννοιας ενός βιοαισθητήρα. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Sensors (Zhou Y. et.al, 2012)

1.2.5 Ιστορική αναδρομή

Είναι σημαντικό ακόμα να γνωρίζουμε την εξέλιξη των βιοαισθητήρων. Η πρώτη αναφορά στην ακινητοποίηση πρωτεϊνών έγινε το 1916, για να ακολουθήσει έξι χρόνια μετά, το 1922, η δημιουργία ηλεκτροδίου υάλου για τη μέτρηση του pH. Το 1956 γίνεται η πρώτη εμφάνιση ηλεκτροδίου του οξυγόνου από τον Clark. Φτάνουμε έτσι στο 1962 με την πρώτη περιγραφή ενός βιοαισθητήρα, πιο συγκεκριμένα σε ένα αμπερομετρικό ενζυμικό ηλεκτρόδιο για τη μέτρηση γλυκόζης. Μετά από επτά χρόνια έγινε το πρώτο βήμα για την ακινητοποίηση ενζύμου σε ηλεκτρόδιο αμμωνίας με σκοπό την ανίχνευση ουρίας (περίπτωση ποτενσιομετρικού βιοαισθητήρα). Κατά την δεκαετία από το 1972 έως το 1982 κυριαρχούσαν οι βιοαισθητήρες γλυκόζης αλλά και αυτοί με την βοήθεια οπτικών ινών. Το 1998 υπήρξε ο πρώτος βιοαισθητήρας γλυκόζης αίματος. Για να φτάσουμε στο 2008 που υπήρξε η πρώτη χρήση γραφενίου σε βιοαισθητήρα. Έτσι, κατέληξαν στους βιοαισθητήρες γραφενίου, οι οποίοι αποτελούν το θέμα της εργασίας αυτής και πρόκειται να αναλυθούν παρακάτω. (Bhalla N. et.al, 2016)

1.3 Γραφένιο

1.3.1 Ορισμός γραφενίου

Το γραφένιο αποτελεί μία αλλοτροπική μορφή άνθρακα, από τις πιο σημαντικές θα μπορούσε κανείς να πει. Είναι ένας δισδιάστατος κρύσταλλος που αποτελείται αποκλειστικά από άτομα άνθρακα συνδεδεμένα ισχυρά μεταξύ τους. Τα επίπεδα αυτά από μονοστρωματικά άτομα συσκευασμένα σε ένα δισδιάστατο πλέγμα κυψελίδων αποτελούν βασικό στοιχείο για την οικοδόμηση γραφιτικών υλικών διαφόρων διαστάσεων. (Atta, N. F et.al, 2015) (Justino C. I. L. et.al, 2017)

1.3.2 Ιστορικό υπόβαθρο

Η ύπαρξη του γραφενίου είχε αναφερθεί σε θεωρητικό επίπεδο από το 1947 αλλά μέχρι και το 2004 θεωρείτο πως οι αυστηρώς δισδιάστατοι κρύσταλλοι δεν είναι δυνατόν να υπάρξουν ελεύθεροι στη φύση λόγω της θερμοδυναμικής αστάθειας τους. Οι Andre Geim και Kostya Novoselov, το ίδιο έτος στο πανεπιστήμιο του Μάντσεστερ κατάφεραν να απομονώσουν μονοατομικού πάχους δισδιάστατο κρυσταλλίτη και να προβούν σε εκτεταμένη μελέτη φύλλων γραφενίου, το οποίο σηματοδότησε μία νέα εποχή σε πολλούς τομείς. Για αυτή τους την ανακάλυψη τιμήθηκαν με βραβείο Νόμπελ Φυσικής το 2010. (Atta, N. F et.al, 2015)

1.3.3 Τύποι γραφενίου

Από το γραφένιο ακόμα μπορεί να προκύψουν μηδενικής διάστασης (0D) φουλερένια, μονοδιάστατοι (1D) νανοσωλήνες άνθρακα και τρισδιάστατες δομές (3D)- γραφίτης.

Το γραφένιο διακρίνεται σε τρεις τύπους ανάλογα την πολυπλοκότητα του ηλεκτρονικού φάσματος που εμφανίζει. Αυτοί είναι:

1. το μονοστρωματικό γραφένιο πάχους ενός ατόμου άνθρακα
2. το διστρωματικό γραφένιο πάχους δύο ατόμων άνθρακα
3. το πολυστρωματικό γραφένιο από τρία έως δέκα άτομα άνθρακα.

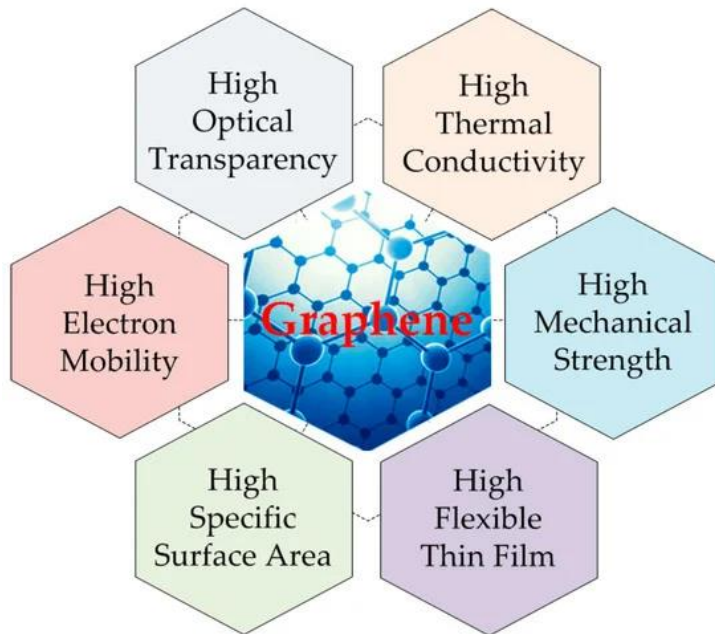
Για πάχη μεγαλύτερα από δέκα άτομα άνθρακα θεωρείται τρισδιάστατη δομή γραφίτη. (Atta, N. F et.al, 2015)

1.3.4 Δομή και ιδιότητες

Είναι επίσης σημαντικό να γνωρίζουμε τη δομή του γραφενίου. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα άνθρακα είναι τοποθετημένα πάνω στις κορυφές κανονικών εξαγωγών, δημιουργώντας κυψελοειδή δομή. Τα άτομα άνθρακα δημιουργούν τρεις ομοιοπολικούς δεσμούς υβριδισμού sp^2 με τα γειτονικά άτομα του ίδιου επιπέδου. (Li T. et.al, 2017)

Το γραφένιο είναι ένα νέο και πολλά υποσχόμενο υλικό για χρήση σε οπτοηλεκτρονικές συσκευές, σε ηλεκτροχημικές συσκευές υπερπυκνωτών, σε

συστήματα χορήγησης φαρμάκων, σε συσκευές μνήμης και σε υπερευαίσθητους χημικούς αισθητήρες όπως για παράδειγμα αισθητήρες αερίων, αισθητήρες pH, βιοαισθητήρες, νανοσυνθετικά υλικά και νανοηλεκτρονικά. Το γραφένιο έχει κάποιες ιδιότητες, τις οποίες δεν παρουσιάζουν άλλα υλικά που είχαν χρησιμοποιηθεί για παρόμοιες εφαρμογές. Τέτοια υλικά είναι για παράδειγμα ο γραφίτης ή οι νανοσωλήνες άνθρακα. (Atta, N. F et.al, 2015) (Justino C. I. L. et.al, 2017)



Εικόνα 4. Φυσικές ιδιότητες του γραφενίου. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Materials (Lee H. J. & Yook J. G. 2019)

Οι μοναδικές φυσικές και χημικές ιδιότητες του γραφενίου είναι οι εξής: Αρχικά, το γραφένιο είναι από τα πιο λεπτά υλικά, δηλαδή τα άτομα άνθρακα είναι συσκευασμένα- στοιβαγμένα πυκνά μεταξύ τους, σε ένα κρυσταλλικό πλέγμα. Το πάχος του γραφενίου έχει μετρηθεί και κυμαίνεται από 0,35 nm έως 1 nm. Επίσης το γραφένιο χαρακτηρίζεται εύκαμπτο υλικό με εξαιρετικά καλή μηχανική ευκαμψία. Είναι αποκλειστικά δισδιάστατο (2D) καθώς και σταθερό σε συνθήκες περιβάλλοντος. Το γραφένιο έχει χαμηλό κόστος και είναι μη τοξικό υλικό, άρα σε συνδυασμό με το ότι έχει εύκολη σύνθεση, είναι ιδανικό για πολλές τεχνολογικές εφαρμογές. Επιπλέον, το γραφένιο χαρακτηρίζεται από μεγάλη ειδική επιφάνεια (επιφάνεια ανά μονάδα μάζας) περίπου 2.630 m²/g για μονής στρώσης γραφένιο. Αυτό συνεπάγεται με υψηλή ικανότητα φόρτωσης για φάρμακα και βιομόρια και με υψηλή ηλεκτροκαταλυτική δραστηριότητα. Μια ακόμη ιδιότητα του γραφενίου είναι η υψηλή οπτική διαφάνεια με απορρόφηση περίπου 2,3 % στο ορατό φως. Οι λεπτές μεμβράνες γραφενίου έχουν μια διαφάνεια η οποία μειώνεται γραμμικά με το πάχος της μεμβράνης, στο ορατό εύρος. Επιπρόσθετα, το γραφένιο παρουσιάζει εξαιρετική ηλεκτρική και θερμική αγωγιμότητα με καλή κινητικότητα σε θερμοκρασία δωματίου. Το γραφένιο έχει επίσης εξαιρετικές ηλεκτρονικές ιδιότητες και δυνατότητα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Ταυτόχρονα, το γραφένιο παρουσιάζει ισχυρή

ικανότητα προσρόφησης και μοναδικές ηλεκτροχημικές αποκρίσεις στα μόρια στόχους, λόγω της επίπεδης γεωμετρικής δέσμης και του ειδικού ηλεκτρονικού χαρακτήρα του. Τέλος, το 2008 έγινε το πρώτο πείραμα το οποίο απέδειξε ότι το γραφένιο είναι το ισχυρότερο υλικό που υπάρχει στη φύση. Οι μετρήσεις έδειξαν ότι το γραφένιο έχει αντοχή εφελκυσμού εκατό φορές μεγαλύτερη από το ατσάλι. Η σκληρότητα του γραφενίου είναι επίσης υψηλότερη από αυτή του διαμαντιού και η αντοχή του γραφενίου σε θραύση είναι 200 φορές μεγαλύτερη από αυτή του χάλυβα. Αυτό ωφελεί σημαντικά την ανάπτυξη των βιοαισθητήρων, αφού η ισχυρή μηχανική αντοχή είναι απαραίτητη για την κατασκευή βιοαισθητήρων. (Atta, N. F et.al, 2015)

1.3.5 Παραγωγή γραφενίου

Το φυσικό γραφένιο είναι ημι-μέταλλο ή μηδενικού κενού (χάσματος) ημιαγωγός. Υπάρχει όμως και η δυνατότητα παραγωγής γραφενίου. Η διαδικασία αυτή είναι πολύ οικονομική και εύκολη. Υπάρχουν αρκετοί τρόποι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή γραφενίου. Οι μέθοδοι που θα αναλυθούν παρακάτω αποσκοπούν στην σύνθεση γραφενίου σε μεγάλη κλίμακα για πρακτικές ηλεκτρονικές εφαρμογές. (Atta, N. F et.al, 2015)

- Η **μέθοδος χημικής εναπόθεσης ατμών (CVD)** είναι απλή, οικονομική και αποδοτική για την παρασκευή ενός ή λίγων στρώσεων γραφενίου. Με την χρήση αραιωμένου μεθανίου, αναπτύχθηκαν μονές ή λίγες (λιγότερες από πέντε) στρώσεις, ενώ η χρήση συμπυκνωμένου μεθανίου οδηγεί σε ανάπτυξη πολλών στρωμάτων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης και το αιθυλένιο, η αιθανόλη, το ακετυλένιο και άλλα. (Atta, N. F et.al, 2015)
- Η **μέθοδος αποσύνθεσης νανοσωλήνων άνθρακα (CNTs)** μονού τοιχώματος, για τον σχηματισμό μονοστρωματικού γραφενίου, επιτυγχάνεται με χρήση σκληρών οξέων (προέρχονται από άτομα μικρού ατομικού αριθμού με μικρή επιδεκτικότητα πόλωσης) και τις κατάλληλες θερμοδυναμικές συνθήκες. (Atta, N. F et.al, 2015)
- Η **εκφόρτιση τόξου (Arc- discharge)** είναι μια μέθοδος χαμηλού κόστους. Τα φύλλα γραφενίου που συντίθενται με αυτή τη μέθοδο έχουν καλύτερη διασπορά σε οργανικό διαλύτη και υψηλή θερμική σταθερότητα, συγκριτικά με άλλες μεθόδους. Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται ράβδοι από γραφίτη ως ηλεκτρόδια για τόξο υψηλής τάσης. (Atta, N. F et.al, 2015)
- **Αναγωγή του οξειδίου του γραφενίου σε γραφένιο.** Το οξείδιο του γραφενίου συντίθεται μέσω ισχυρής οξειδωσης νιφάδων γραφίτη χρησιμοποιώντας οξύ. Η αναγωγή αυτή μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους, οι οποίοι αναφέρονται παρακάτω. (Atta, N. F et.al, 2015)
 - A. **Θερμική μείωση-αναγωγή.** Στην θερμική μέθοδο δεν χρησιμοποιούνται επικίνδυνα (ως προς το περιβάλλον) υλικά ως αναγωγικά. Αυτή η τεχνική απαιτεί είτε θέρμανση έως 1.050 °C σε φούρνο με αέριο αργό (Argon-Arg), είτε θέρμανση έως 800 °C υπό αέριο υδρογόνο ή τέλος θέρμανση έως 700 °C σε σωλήνα χαλαζία. Η

θερμική αναγωγή παράγει λίγα στρώματα γραφενίου με υψηλότερη ειδική επιφάνεια και ηλεκτρική αγωγιμότητα ενώ με χαμηλότερη συσσωμάτωση, σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους αναγωγής.

- B. **Χημική αναγωγή.** Στην χημική αναγωγή γίνεται χρήση ενός αναγωγικού παράγοντα με σκοπό την δημιουργία πολύ λεπτών φύλλων γραφενίου. Αυτή η μέθοδος αποτελεί μια προσέγγιση χαμηλού κόστους για την εύκολη παραγωγή νανοσωματιδίων γραφενίου σε μεγάλη κλίμακα. (Atta, N. F et.al, 2015)
- C. **Ηλεκτροχημική αναγωγή.** Στην ηλεκτροχημική αναγωγή μπορούν να κατασκευαστούν φιλμ γραφενίου σε ηλεκτρόνια με άμεσο τρόπο, από διασπορά οξειδίου του γραφενίου με ταυτόχρονη ηλεκτροαναγωγή και ηλεκτροαπόθεση. Η μείωση-αναγωγή του οξειδίου του γραφενίου γίνεται αντιληπτή από το χρώμα των ηλεκτροδίων, το οποίο αλλάζει από κίτρινο σε μαύρο. (Atta, N. F et.al, 2015)
- D. **Τεχνολογία Laser-scribing.** Η μείωση της παλμικής ακτινοβολίας laser είναι μια απλή, γρήγορη και αποδοτική μέθοδος. Επίσης είναι απαλλαγμένη από επικίνδυνα υλικά και υψηλές θερμοκρασίες. Μια μεμβράνη οξειδίου του γραφενίου ακτινοβολείται με υπέρυθρο laser και η αλλαγή του χρώματος του φιλμ από χρυσό-καφέ σε μαύρο, υποδηλώνει την αναγωγή του οξειδίου του γραφενίου σε γραφένιο. (Atta, N. F et.al, 2015)

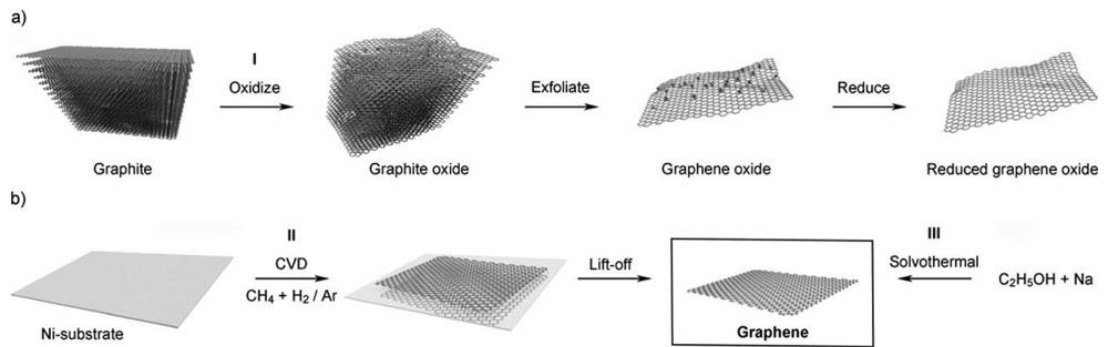
Επιπλέον, υπάρχουν και μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για σύνθεση γραφενίου σε μικρή κλίμακα όπως :

- A. Η **Μηχανική απολέπιση** (Mechanical exfoliation) αποτέλεσε μία από τις πρώτες μεθόδους για την παραγωγή γραφενίου. Πιο συγκεκριμένα, με την χρήση μιας κολλητικής ταινίας, επιτυγχάνεται ξεφλούδισμα (peeling) του γραφίτη με επαναλαμβανόμενο τρόπο. Η δύναμη που παρέχεται από την κολλητική ταινία είναι αρκετά μεγάλη ώστε να χωριστεί ο γραφίτης σε ένα μόνο στρώμα. Αυτό οφείλεται στις ασθενείς δυνάμεις Van der Waals μεταξύ των στρωμάτων. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η συγκεκριμένη μέθοδος δεν συνίσταται για σύνθεση γραφενίου σε μεγάλη κλίμακα, αφού από την μέθοδο αυτή προκύπτουν μικρές και ακανόνιστες νιφάδες γραφενίου με χαμηλή απόδοση. Οπότε, δεν γίνεται συχνά μηχανική απολέπιση για την δημιουργία γραφενίου παρά το γεγονός ότι χαρακτηρίζεται ως οικονομική, εύκολη και προσιτή μέθοδος. (Prattis I. et.al, 2021)
- B. Η **Απολέπιση υγρής φάσης (liquid phase exfoliation-LPE)** είναι μία τεχνική, η οποία κάνει χρήση δυνάμεων διάτμησης ή υπερήχων, με σκοπό να επιτευχθεί η απολέπιση του γραφίτη. Με την μέθοδο αυτή, λαμβάνουμε μεμονωμένα στρώματα γραφενίου, σε υγρό περιβάλλον, με εύκολο τρόπο. Ωστόσο, το μειονέκτημα που παρουσιάζει η

μέθοδος αυτή είναι ότι η σταθεροποίηση αποτελεί δύσκολη διαδικασία αφού υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να ακολουθήσει επανασυσσωμάτωση. (Prattis I. et.al, 2021)

• **Μέθοδος παρασκευής οξειδίου του γραφενίου GO**

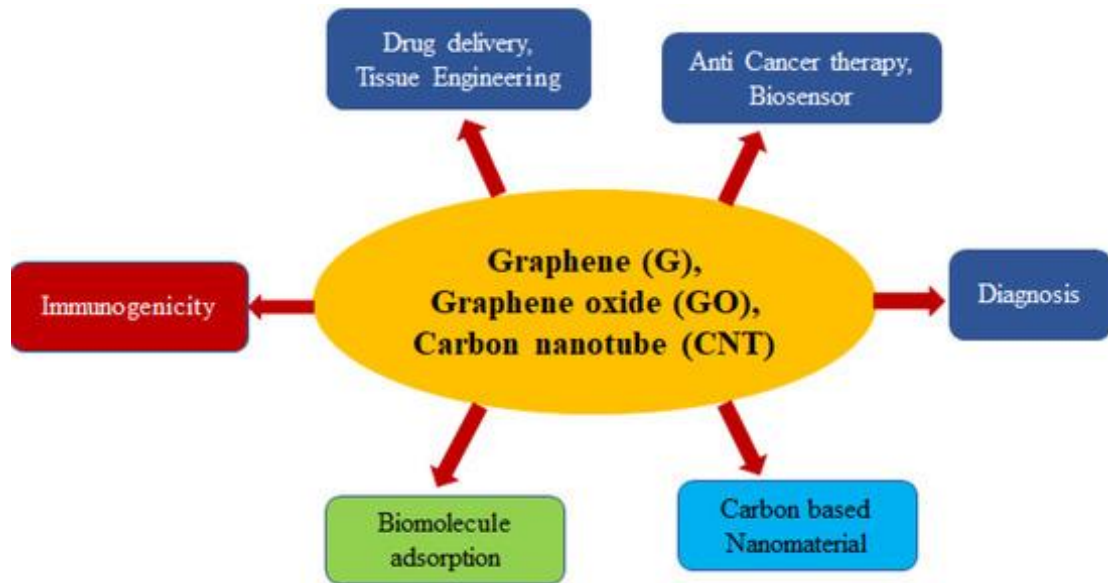
Η μέθοδος Hummers και Offeman έγινε γνωστή το 1985, καθώς υπήρξε προσπάθεια παρασκευής οξειδίου του γραφενίου με προσθήκη υπερμαγγανικού καλίου σε διάλυμα πυκνού θειικού οξέος και νιτρικού καλίου. Αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική τεχνική για την παραγωγή οξειδίου του γραφενίου. Τέλος, με αυτή την μέθοδο επιτεύχθηκε καλή ηλεκτροχημική απόδοση και βελτιωμένη ειδική επιφάνεια. (Xu Y. et.al, 2018)



Εικόνα 5. (α) Η διαδικασία οξείδωσης-απολέπισης-μείωσης που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ενός φύλλου ανηγμένου οξειδίου του γραφενίου από γραφίτη. (β) σχηματική αναπαράσταση για την παραγωγή γραφενίου με χημική εναπόθεση ατμών CVD. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Sensors (Zhu Z. et.al, 2012)

1.3.6 Χρήση γραφενίου

Το γραφένιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συσκευή σηματοδότησης ή φορέας βιομετρικών συστατικών για την επίτευξη ποσοτικής ανίχνευσης βιομορίων. Η σημαντικότητα του γραφενίου επίσης φαίνεται και μέσα από άλλες τεχνολογικές εφαρμογές όπως είναι οι μπαταρίες λιθίου, οι φακοί επαφής, το διαφανές ηλεκτρόδιο σε οργανικές ηλεκτρονικές διατάξεις και κάποια αεροδιαστημικά υλικά. (Justino C. I. L. et.al, 2017)



Εικόνα 6. Βιοϊατρικές εφαρμογές νανο-υλικών και πιο συγκεκριμένα του γραφενίου, του οξειδίου του γραφενίου και νανοσωλήνων άνθρακα. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Processes (Rajakumar G. et.al, 2020)

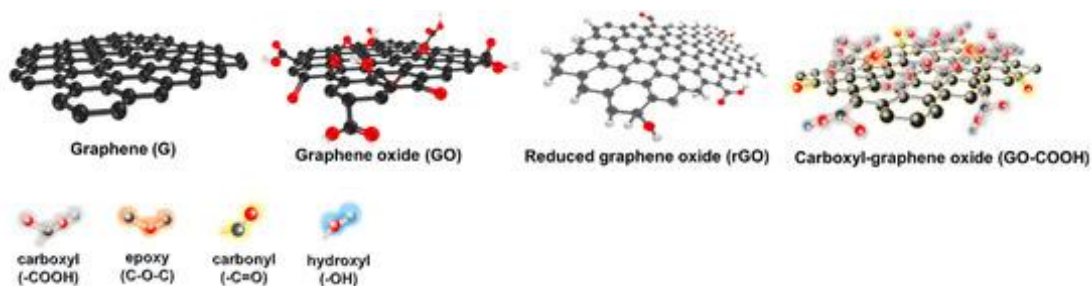
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

2. Βιοαισθητήρες γραφενίου

Μία από τις πολλές εναπομένουσες προκλήσεις που αφορούν την ανάπτυξη των βιοαισθητήρων είναι η αποτελεσματική και επιλεκτική καταγραφή της διαδικασίας της βιολογικής αναγνώρισης. Με σκοπό την επίτευξη του ζητούμενου ορίου ανίχνευσης (LOD-Limit of Detection) picomolar (pM), για βιολογικές αναλύσεις, έχει γίνει συστηματική διερεύνηση των νανο-υλικών ως υποψήφια υλικά για την επικάλυψη των μετατροπέων. (Justino C. I. L. et.al, 2017)

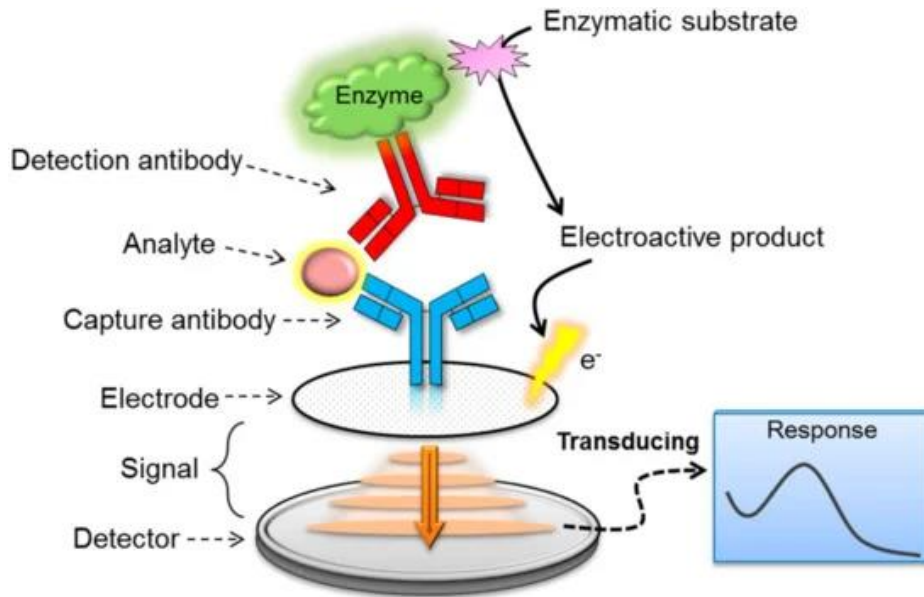
Η δημιουργία ενός βιοαισθητήρα καθίσταται αρκετά ελκυστική λόγω του ότι η ποσότητα ακινητοποίησης του βιο-υποδοχέα δύναται να αυξηθεί, έχοντας ως αποτέλεσμα, η ανάγνωση του σήματος να βελτιώνεται σημαντικά. (Justino C. I. L. et.al, 2017)

Μεταξύ των διαφορετικών νανο-υλικών που έχουν εξεταστεί και έχουν λάβει παγκόσμια αναγνώριση και προσοχή για την ανάπτυξη βιοαισθητήρων, είναι το γραφένιο και οι διάφορες μορφές του. Κάποιες από αυτές τις μορφές είναι τα νανο-κορδέλες γραφενίου (GNRs), το οξειδίο του γραφενίου (GO) και το ανηγμένο οξειδίο του γραφενίου (rGO). (Justino C. I. L. et.al, 2017)



Εικόνα 7. Το γραφένιο και τα παράγωγά του. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Nanomaterials (Nurrohman D. T. & Chiu N. F., 2021)

Διάφοροι μηχανισμοί ανίχνευσης όπως οπτικοί, ηλεκτρικοί ή ηλεκτροχημικοί και άλλοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε βιοαισθητήρες που έχουν ως βάση τους το γραφένιο. Αυτοί ονομάζονται βιοαισθητήρες γραφενίου (Graphene Biosensors ή G-βιοαισθητήρες). (Justino C. I. L. et.al, 2017)



Εικόνα 8. Βασική αναλυτική αρχή ηλεκτροχημικού βιοαισθητήρα. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Sensors (Cho, I. H et.al, 2018)

Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση των ηλεκτροχημικών βιοαισθητήρων (αμπερομετρικών, βολτομετρικών), για την ανίχνευση- εντοπισμό βιοδεικτών αλλά και άλλων βιολογικών αναλυτών σε δείγματα αίματος και ορού, ιδιαίτερη σημασία έχουν η υψηλή κινητικότητα του φορέα φορτίου, τα χαμηλά επίπεδα ηλεκτρικού θορύβου και τέλος οι υψηλοί ρυθμοί μεταφοράς ηλεκτρονίων. Οι βιοδείκτες είναι βιομόρια που βρίσκονται συνήθως στο σάλιο, τους ιστούς και τον ορό και παρέχουν πληροφορίες για την κατάσταση και το στάδιο μιας ασθένειας. Έτσι, η ευαισθησία του γραφένιου στην ανίχνευση βιοδεικτών, έχει σκοπό την πρόωμη διάγνωση και συνεπώς την καλύτερη πρόγνωση. (Shao Y. et.al, 2010)

Επιπλέον, τα χημικά παράγωγα του γραφένιου εμφανίζουν υψηλή πυκνότητα ελλαττωματικών θέσεων τύπου άκρου-επιπέδου, με αποτέλεσμα να υπάρχει η δυνατότητα ύπαρξης πολλών ενεργών θέσεων για την μεταφορά ηλεκτρονίων σε χημικά αλλά και βιολογικά είδη. (Shao Y. et.al, 2010)

Επιπρόσθετα, η υψηλή οπτική διαφάνεια των μονοστιβάδων γραφένιου είναι αυτή που καθιστά το γραφένιο ιδανικό υλικό για οπτικούς βιοαισθητήρες γραφένιου. Αποτελεί όμως και πλεονέκτημα για την βελτίωση της απόδοσης των πλασματικών αισθητήρων. (Shao Y. et.al, 2010)

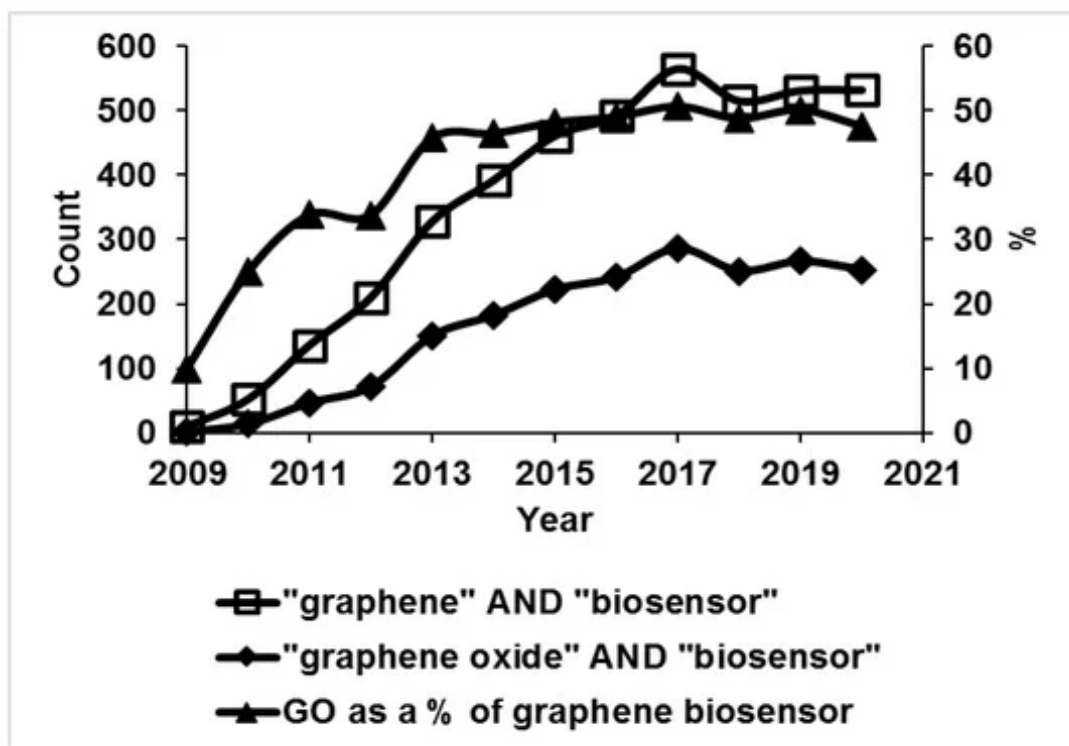
Η ικανότητα απόσβεσης φθορισμού ενός παραγώγου του γραφένιου και συγκεκριμένα του οξειδίου του γραφένιου (GO) έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αρκετών βιοαισθητήρων γραφένιου, οι οποίοι βασίζονται στην μεταφορά ενέργειας συντονισμού φθορισμού (FRET). (Li T. et.al, 2017)

Το γραφένιο επίσης είναι ένα υλικό που έχει την ικανότητα να παράγει ισχυρή χημική ενίσχυση. Αυτό το χαρακτηριστικό καθιστά το γραφένιο, αναδυόμενο υλικό ώστε να

χρησιμοποιηθεί ως ενισχυμένο υπόστρωμα στην επιφάνεια Raman (SERS). (Li T. et.al, 2017)

Ακόμα, η παρουσία υδρόφοβων περιοχών ή π-συστημάτων σε μετατροπείς που βασίζονται στο γραφένιο, τους καθιστά ιδανικά υποστηρικτικά στρώματα που συμβάλουν στην ακινητοποίηση βιομορίων. Αυτό ισχύει ανεξάρτητα από την μέθοδο που θα επιλεγεί. Ειδικά, κατά την διαδικασία ανάλυσης βιολογικών υγρών, ο έλεγχος των μη ειδικών αλληλεπιδράσεων καθίσταται ακόμη πιο σημαντικός συγκριτικά με άλλες επιφάνειες ανίχνευσης. (Justino C. I. L. et.al, 2017)

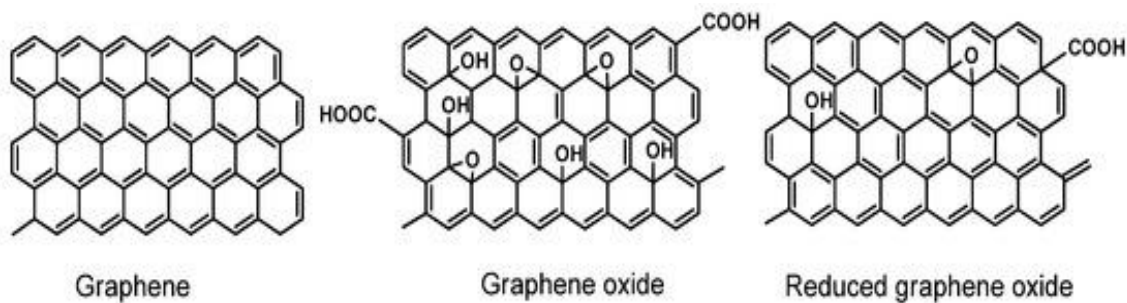
Τέλος, ένα από τα βασικότερα βήματα για την ανάπτυξη υψηλής απόδοσης βιοαισθητήρων γραφενίου είναι η βελτίωση στην κατασκευή μετατροπέων γραφενίου ώστε αυτοί να μην προκαλούν ρύπανση. (Justino C. I. L. et.al, 2017)



Εικόνα 9. Το παραπάνω γράφημα δείχνει τον αριθμό των εγγράφων που έχουν καταχωρηθεί στο ευρετήριο στο Scopus και έχουν τις εξής λέξεις-κλειδιά: 1) "γραφένιο" και "βιοαισθητήρας", 2) "οξειδίο του γραφενίου" και "βιοαισθητήρας", για το χρονικό διάστημα από το 2009 έως το 2020. Το 2009, υπήρχε ένα έγγραφο με τη λέξη-κλειδί «οξειδίο του γραφενίου» έναντι 10 εγγράφων με τη λέξη-κλειδί «γραφένιο». Η καμπύλη με τριγωνικούς δείκτες δείχνει το ποσοστό των άρθρων που περιέχουν την λέξη-κλειδί «οξειδίο του γραφενίου» για όλα τα άρθρα που περιέχουν την λέξη «γραφένιο». Αυτό φανερώνει ότι τα τελευταία 5 χρόνια, αυτά ήταν σταθερά περίπου 48–50%. Αυτό υποδηλώνει ότι το GO είναι ένα κυρίαρχο υλικό για βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο και έχει συζητηθεί σχεδόν στο 50% των άρθρων βιοαισθητήρες γραφενίου. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Biosensors (Gosai A. et.al, 2021)

2.1 Παρασκευή βιοαισθητήρων γραφενίου

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη προσέγγιση για την κατασκευή βιοαισθητήρων γραφενίου είναι η χρήση χημικής προέλευσης GO και η χρήση νάνο-φύλλων rGO . Αυτά δημιουργούνται από γραφίτη , στον οποίο έχουν εξασθενήσει οι δυνάμεις Van der Waals μεταξύ των στρωμάτων γραφενίου, μέσω της διαδικασίας της αποσύνθεσης. Αποτελεί μια σχετικά οικονομική μέθοδος απόκτησης μεγάλης ποσότητας GO και rGO . Επιπλέον, η δυνατότητα διαμόρφωσης της μορφολογίας και του πορώδους των νάνο-φύλλων αποτελεί και αυτό πλεονέκτημα. Ακόμα η προσθήκη μη μεταλλικών στοιχείων όπως το βόριο , το θείο και το άζωτο καθιστά δυνατή την διαμόρφωση της ηλεκτρονικής δομής αυτών των υλικών και γενικότερα την βελτίωση των ηλεκτρικών και ηλεκτροκαταλυτικών ιδιοτήτων τους. (Justino C. I. L. et.al, 2017)



Εικόνα 10. Ιδανικές δομές γραφενίου, οξειδίου του γραφενίου (GO) και ανηγμένου οξειδίου του γραφενίου (rGO). Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Chemosensors (Evtugyn G. et.al, 2020)

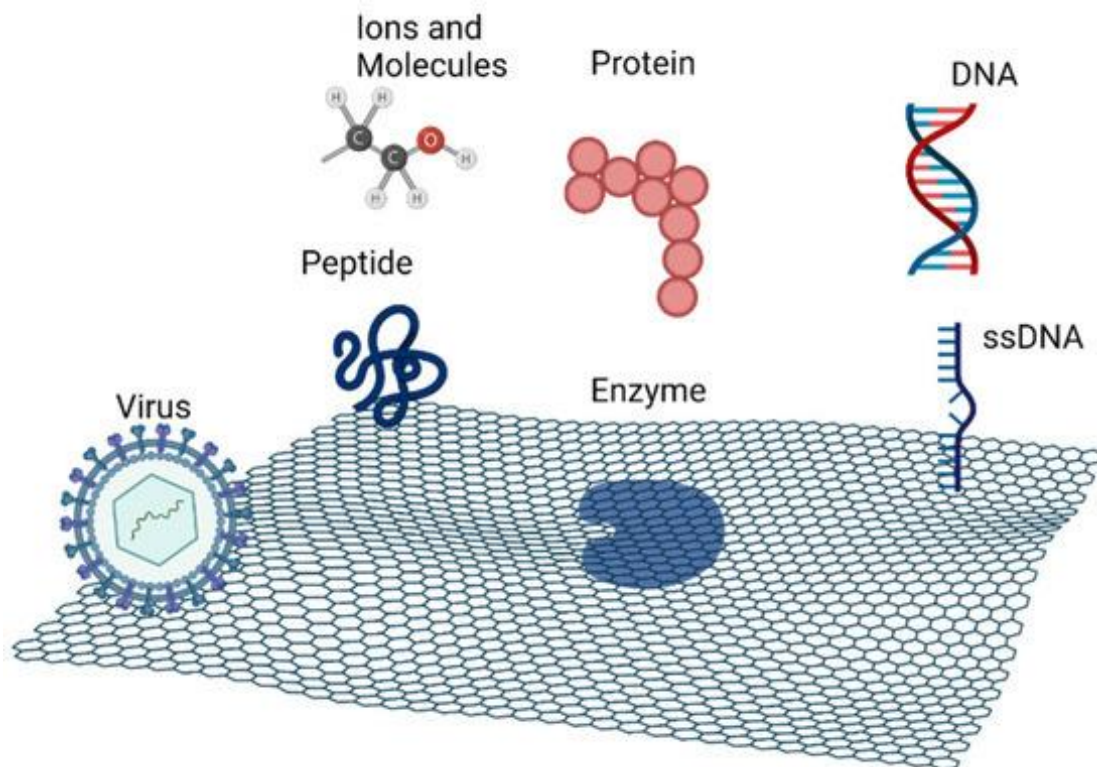
Η μείωση του μεγέθους των νιφάδων GO οδηγεί σε καλύτερη διασπορά των δομών που έχουν μέγεθος 3-20 nm και αποτελούνται το πολύ από πέντε στρώματα . Αυτές οι δομές παρουσιάζουν μεγάλη επιφάνεια και ονομάζονται κβαντικές κουκκίδες γραφενίου (GQDs). (Justino C. I. L. et.al, 2017)

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επικάλυψη ηλεκτρικών καθώς και αδρανών επιφανειών , με την χρήση υλικών που προέρχονται (με χημικό τρόπο) από το γραφένιο . Κάποιες από αυτές τις τεχνικές είναι η ‘ρίψη σταγόνας’ , η επίστρωση περιστροφής , η ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση μεταξύ θετικά φορτισμένων διεπαφών και αρνητικά φορτισμένων νάνο-φύλλων GO και rGO, η ηλεκτροφορητική εναπόθεση (EPD) και η ηλεκτροχημική μείωση του GO. Η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής είναι άμεσα εξαρτώμενη από την χρήση που θα γίνει μετά την εφαρμογή , καθώς και από το στοιχείο του μετατροπέα. (Justino C. I. L. et.al, 2017)

2.2 Ηλεκτρονικοί βιοαισθητήρες γραφενίου FET

Οι ηλεκτρονικοί βιοαισθητήρες γραφενίου συνήθως αναφέρονται και ως τρανζίστορ επίδρασης πεδίου FET διότι λειτουργούν με τρόπο παρόμοιο με τα συμβατά FET. Η ηλεκτρονική ανίχνευση που βασίζεται στο γραφένιο γίνεται μέσω των παρακάτω μηχανισμών. Μέσω αλλαγής τοπικού διηλεκτρικού περιβάλλοντος, μέσω φαινομένων ντόπινγκ (doping) και τέλος μέσω διασποράς του φορέα φορτίου. Ως αποτέλεσμα, οι βιοαισθητήρες γραφενίου FET να εφαρμόζονται σε ένα μεγάλο φάσμα ανιχνεύσεων. (Liu Y. et.al, 2012) (Sang S. et.al, 2016)

2.3 Ανίχνευση DNA με χρήση βιοαισθητήρων γραφενίου



Εικόνα 11. Σχηματική αναπαράσταση των κύριων βιομοριακών συστημάτων που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το γραφένιο. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Nanomaterials (Machado M. et.al, 2022)

Η ανάγκη για ταχεία ανάλυση DNA αποτελεί σημαντικό θέμα στην κλινική διάγνωση. Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αναγνώριση του μονόκλωνου DNA (single- stranded DNA or ssDNA) για την ανίχνευση των μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNPs). Τα SNP είναι μια κοινή μορφή γονιδιωματικής παραλλαγής, η οποία εμφανίζεται σε κάθε 100-300 bp. Επίσης, σχετίζονται με πολλές σημαντικές ασθένειες και διαταραχές όπως για παράδειγμα η νόσος του Πάρκινσον (Parkinson), η νόσος του Αλτσχάιμερ (Alzheimer), διάφοροι καρκίνοι και ο διαβήτης. (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

2.4 Βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο για βιοδείκτες πρωτεϊνών

Οι βιοδείκτες πρωτεΐνης είναι μόρια που υπάρχουν στο αίμα ή στους ιστούς. Η μέτρηση και η ταυτοποίηση αυτών είναι αρκετά κρίσιμη και αποτελεσματική για την διάγνωση, την παρακολούθηση και κυρίως την πρόβλεψη του καρκίνου, καθώς και άλλων ασθενειών. Η κλινική χρησιμότητα των βιοδεικτών για την διάγνωση της νόσου έχει σαν απαίτηση την δυνατότητα μέτρησης της συγκέντρωσης αυτών. Η μέτρηση αυτή αφορά το εύρος femtomolar έως picomolar. Σημαντική είναι ωστόσο, η κατανόηση των κυτταρικών διεργασιών και η αναζήτηση νέων βιοδεικτών πρωτεΐνης. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)

2.5 Βιοαισθητήρες φθορισμού με βάση το γραφένιο

Ο φθορισμός είναι ένα φυσικοχημικό φαινόμενο κατά το οποίο παρατηρείται εκπομπή φωτός (ακτινοβολίας), έπειτα από διέγερση ορισμένων ουσιών. Αυτό το φαινόμενο αποτελεί γνωστή τεχνική ανίχνευσης, λόγω του χαμηλού ορίου ανίχνευσης, της υψηλής ευαισθησίας και της καλής ακρίβειας και για αυτό χρησιμοποιείται στην παρακολούθηση βιολογικών παραμέτρων. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)

Το γραφένιο, όπως και τα παράγωγά του, έχουν υψηλή ικανότητα απόσβεσης φθορισμού, βάση της μεταφοράς ενέργειας συντονισμού φθορισμού (FRET-fluorescence resonance energy transfer). Το γεγονός αυτό, καθιστά το γραφένιο και τα παράγωγά του κατάλληλα υλικά για ανιχνευτές αναγνώρισης φθορισμού. Οι βιοαισθητήρες φθορισμού που βασίζονται στο οξείδιο του γραφενίου (GO) χρησιμοποιήθηκαν για την επιλεκτική και ευαίσθητη ανίχνευση πρωτεϊνών αλλά και DNA. Η παρουσία στόχου μονόκλωνου DNA (ssDNA) ή πρωτεΐνης, οδηγεί στην δέσμευση ssDNA ή απαταμερούς (ολιγονουκλεοτιδικά ή πεπτιδικά μόρια που συνδέονται με ένα συγκεκριμένο μόριο στόχο) και πρωτεΐνης με χρωστική ουσία. Έτσι, ελευθερώνεται το ssDNA και το απαταμερές από το οξείδιο του γραφενίου (GO), αποκαθιστώντας τον φθορισμό της χρωστικής ουσίας. Αυτό οδηγεί στην ανίχνευση του στόχου ssDNA. Με τον ίδιο τρόπο, είναι επίσης εφικτή η ανίχνευση θρομβίνης και αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), με όριο ανίχνευσης του VEGF 0,25 nM. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)

Ακόμα υπάρχουν αναφορές για βιοαισθητήρα φθορισμού με σκοπό την ποσοτική ανίχνευση της ντοπαμίνης σε βιολογικές μήτρες. Αυτή η προσέγγιση βασίστηκε στην σύνδεση της ντοπαμίνης στην επιφάνεια του οξειδίου του γραφενίου (GO) με όριο ανίχνευσης 94 nM. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)

Γενικότερα, ο συγκεκριμένος τρόπος λειτουργίας χρησιμοποιείται και στην κατασκευή βιοαισθητήρων (aptasensors) με βάση το οξείδιο του γραφενίου GO, οι οποίοι ανιχνεύουν με εξαιρετική ευαισθησία τα εξής :

- το βακτήριο της σαλμονέλας (*salmonella typhimurium*)
- τον ορό λευκωματίνης- αλβουμίνης (albumin) στον ανθρώπινο οργανισμό
- και την αδενοσίνη (Wang L. et.al, 2018)

Τέλος, υπάρχει βιοαισθητήρας φθορισμού με βάση το οξείδιο του γραφενίου (GO) για την ανίχνευση τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Αυτή η μέθοδος περιλαμβάνει απταμερές ως στοιχείο για την αναγνώριση του ATP, καθώς τα χαρακτηριστικά προσρόφησης του γραφενίου συμβάλλουν στην ευαίσθητη ανίχνευση του ATP, με όριο ανίχνευσης 31 nM. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)

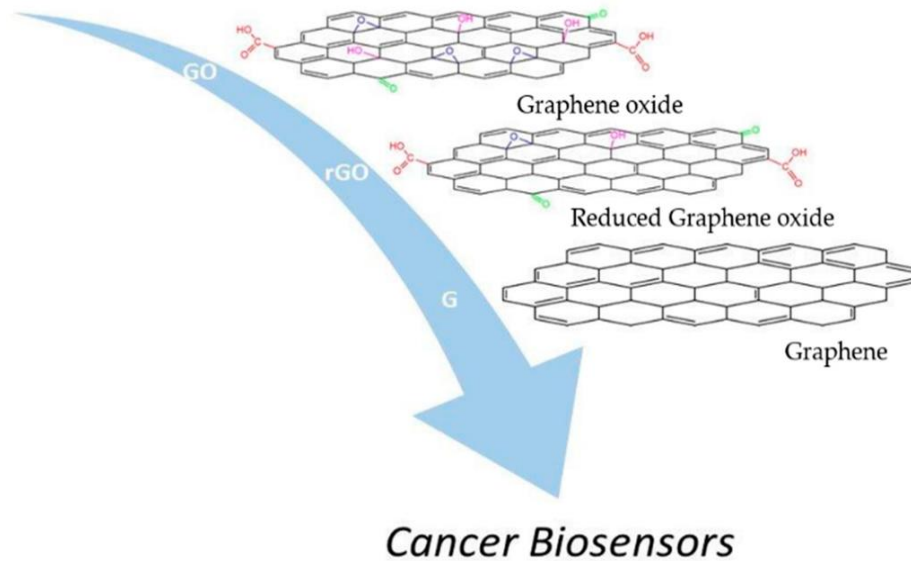
2.6 Ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο

Οι ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες εξαρτώνται άμεσα από την μεταβολή του δυναμικού, του ρεύματος ή της αντίστασης κατά την εμφάνιση αντίδρασης στην επιφάνεια ηλεκτροδίου. Οι βιοαισθητήρες αυτοί έχουν μεγάλη απήχηση λόγω της απλότητας της μεθόδου, των χαμηλών ορίων ανίχνευσης, καθώς και του σχετικά χαμηλού κόστους. (Thévenot D. R. et.al, 2001)

Το γραφένιο και τα παράγωγά του έχουν καλή ηλεκτρική αγωγιμότητα και μεγάλη ειδική επιφάνεια. Λόγω αυτών, γίνεται εφικτή η προσρόφηση της πρωτεΐνης καθώς και η ταχεία μεταφορά ηλεκτρονίων από και προς την επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, να διασφαλίζεται η ανίχνευση των στόχων-βιομορίων με ακρίβεια και επιλεκτικότητα. (Shao Y. et.al, 2010)

Όσο αφορά την ανίχνευση του DNA και του miRNA (μικρό μονόκλωνο μη κωδικοποιητικό μόριο RNA ή microRNA), είναι γνωστό ότι είναι πολύτιμη στην βιοανάλυση, διότι αυτά παίζουν ρόλο ζωτικής σημασίας στην μετάδοση και αποθήκευση γενετικών πληροφοριών. Από τις πρώτες αναφορές που έγιναν, ήταν ένας ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας με βάση το γραφένιο, για την ανίχνευση DNA με όριο ανίχνευσης 9,4 zM και εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία. Αναπτύχθηκε επίσης ένας ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας με βάση τον συνδυασμό του γραφενίου και νανοσωματιδίων αργύρου (AgNPs), με σκοπό την ανίχνευση υψηλής ευαισθησίας του miRNA. Το όριο ανίχνευσης αυτού του βιοαισθητήρα είναι 0,2 fM. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)

Υπάρχει επίσης μια ποικιλία ανοσοηλεκτροχημικών βιοαισθητήρων με βάση το γραφένιο για την ευαίσθητη ανίχνευση πρωτεϊνών που σχετίζονται με τον καρκίνο. Ένας τέτοιος βιοαισθητήρας που βασίζεται στην τροποποίηση του οξειδίου του γραφενίου (GO) με ηλεκτρόδιο χρυσού (Au), μπορεί να ανιχνεύσει αποτελεσματικά το VEGF στο ανθρώπινο πλάσμα, με όριο ανίχνευσης 31,25 pg/mL. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)



Εικόνα 12. Απεικόνιση παραγώγων γραφενίου με πιθανές εφαρμογές σε βιοαισθητήρες για διάγνωση καρκίνου. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Sensors (Cruz S. M. A et.al, 2016)

Αρκετά σημαντικός είναι ο ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας τροποποιημένου γραφενίου με πεπτιδικό νανοσωλήνα φυλλικού οξέος για την ανίχνευση ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας. Η αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων βασίστηκε στην δέσμευση του φυλλικού οξέος (folic acid) και των υποδοχέων φολικού οξέος (folate), που εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι οι ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο και τα παράγωγά του είναι από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες συσκευές που μετρούν τα ηλεκτρικά σήματα, τα οποία δημιουργούνται από τα ηλεκτρόνια που παράγονται από τις χημικές αντιδράσεις μεταξύ του στοιχείου βιοαναγνώρισης και του στόχου. Κάποια από τα πλεονεκτήματα των βιοαισθητήρων αυτών είναι η υψηλή απόδοση, η ταχύτητα και η ευαισθησία που έχουν στην ανίχνευση. (Shao Y. et.al, 2010)

2.7 Ενζυμικοί βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο

Αυτού του είδους οι βιοαισθητήρες βοηθάνε στην ανίχνευση βιομορίων, βασισμένοι στην ηλεκτροχημική αντίδραση αυτών, με το ένζυμο. Το ένζυμο βρίσκεται ακινητοποιημένο στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου και η αντίδραση με το βιομόριο είναι είτε αναγωγή ή οξειδωση. Η συγκέντρωση του βιομορίου που πρόκειται να αναλυθεί προκύπτει από το σήμα εξόδου της ηλεκτροχημικής αντίδρασης. Το γραφένιο σε αυτές τις περιπτώσεις παίζει τον ρόλο του μεσολαβητή μεταξύ του ηλεκτροδίου και του ενζύμου με σκοπό την καλύτερη απόδοση του βιοαισθητήρα, την αμεσότερη μεταφορά των ηλεκτρονίων και άλλα, λόγω των ιδιοτήτων του γραφενίου που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια. Παρακάτω θα

αναφερθούν πιο συγκεκριμένα, κάποιοι βιοαισθητήρες γραφενίου για την ανίχνευση διαφορετικών μορίων. (Thangamuthu M. et.al, 2019)

1) Ανίχνευση υπεροξειδίου του υδρογόνου H_2O_2

Για την ανίχνευση του H_2O_2 , χρησιμοποιήθηκε η υπεροξειδάση χρένου (HRP), η οποία ακινητοποιήθηκε στην επιφάνεια ανηγμένου οξειδίου του γραφενίου rGO. Το rGO και η υπεροξειδάση χρένου HRP συνδέθηκαν με αμινοπυρίνη (aminopyrine), η οποία δημιουργεί ομοιοπολικό δεσμό με την HRP. Ο συνδυασμός αυτού μαζί με τις αλληλεπιδράσεις p-p της αμινοπυρίνης και του rGO, οδηγούν στην καλύτερη μεταφορά των ηλεκτροδίων άρα στην πιο εύκολη ανίχνευση του H_2O_2 . Τέλος, διαπιστώθηκε έπειτα από δοκιμές, ότι το γραφένιο στο οποίο έχει προστεθεί άζωτο N (N-doped graphene) παρουσιάζει εμφανώς καλύτερη απόδοση στην ανίχνευση του H_2O_2 . Αυτό είναι αποτέλεσμα των λειτουργικών ομάδων αζώτου, οι οποίες περιέχουν οξυγόνο. (Thangamuthu M. et.al, 2019)

2.8 Μηχανική των βιοαισθητήρων που βασίζονται στο ακατέργαστο (αγνό) γραφένιο

Παρακάτω θα αναλυθεί ένας ανοσοαισθητήρας, ο οποίος βασίζεται στο τροποποιημένο με αντίσωμα γραφένιο FET. Αυτός ο ανοσοαισθητήρας χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA), δηλαδή μιας πρωτεΐνης, η οποία εντοπίζεται σε ασθενείς με καρκίνο, συγκεκριμένα στο αίμα αυτών. Η τροποποίηση της επιφάνειας επιτυγχάνεται με την χρήση ενός πυρενίου (δηλαδή ενός πολυκυκλικού αρωματικού υδρογονάνθρακα) και μιας ομάδας εστέρα ηλεκτριμιδίου (succinimide), ώστε να γίνει αλληλεπίδραση με το γραφένιο. Με αυτό τον τρόπο γίνεται εφικτή η παρακολούθηση της πρωτεΐνης CEA σε πραγματικό χρόνο με υψηλή ευαισθησία μικρότερη από 100 pg/mL. (Suvarnaphaet P. & Pechprasarn S., 2017)

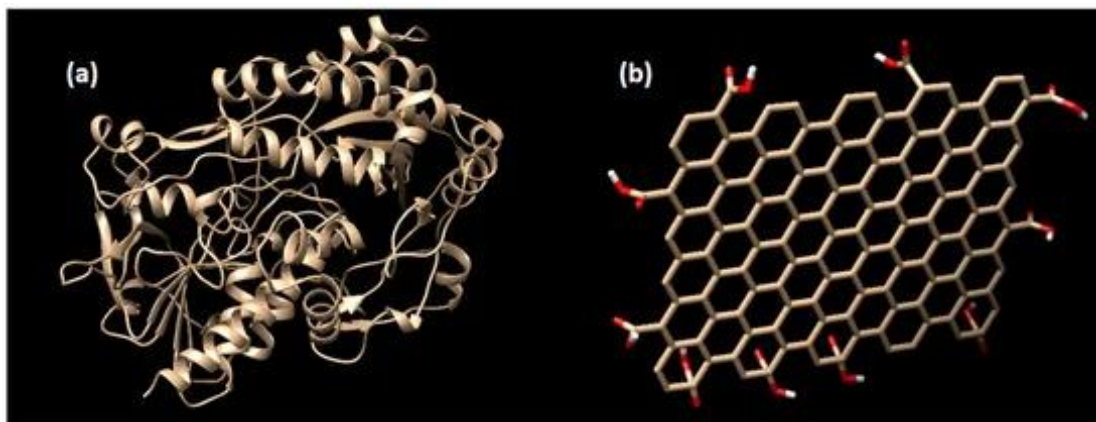
2.9 Βιοαισθητήρες γραφενίου για γλυκόζη και ντοπαμίνη

Η γλυκόζη είναι ένα μόριο δύσκολο στην παρακολούθηση αλλά ταυτόχρονα και σημαντικό. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης είναι ζωτικής σημασίας για την ανθρώπινη υγεία. Για παράδειγμα, η υπεργλυκαιμία που ορίζει τον σακχαρώδη διαβήτη καθώς και η έλλειψη ινσουλίνης, μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο θάνατο που έχει προκληθεί από μικρό και μακρό-αγγειακές επιπλοκές. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018). Αυτό μπορεί να ανιχνευθεί από την συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Τα φυσιολογικά όρια γλυκόζης είναι από 80 έως 120 mg/dL (4,4-6,6 mM), οπότε υψηλότερες ή χαμηλότερες μετρήσεις συνεπάγονται με μεταβολική διαταραχή. (Kuila T. et.al, 2011)

Η στενή και συνεχής παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μπορεί να βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό στην διαχείριση και στην αντιμετώπιση του διαβήτη αλλά και στις περιπτώσεις των πρόωρων νεογνών (Kuila T. et.al, 2011). Έχουν καταβληθεί

τεράστιες προσπάθειες με σκοπό την ανάπτυξη αξιόπιστων και αποτελεσματικών μεθόδων για την ανίχνευση της γλυκόζης . (Atta, N. F et.al, 2015)

Οι βιοαισθητήρες γλυκόζης με βάση το γραφένιο είναι μία οικονομική, αποδοτική και με μεγάλη ευαισθησία λύση. (Kuila T. et.al, 2011). Οι βιοαισθητήρες γλυκόζης με βάση το γραφένιο είναι κυρίως κατασκευασμένοι, ακινητοποιώντας την οξειδάση της γλυκόζης (GOx) στην επιφάνεια του γραφενίου , όπως το γραφένιο – FET. Στην περίπτωση αυτή, το GOx συνδέθηκε ομοιοπολικά μέσω της αμινομάδας με ηλεκτριμιδυλεστέρα 1 – πυρενοβουτανικό οξύ, όπου το άκρο πυρενίου είναι συνδεδεμένο σταθερά με γραφένιο p-p αλληλεπίδρασης. Επομένως, με αυτό τον τρόπο είναι εφικτή η ανίχνευση γλυκόζης έως 0,1 μg/mL μέσω μέτρησης κάποιας αλλαγής στην αγωγιμότητα. (Kwong Hong Tsang D. et. al, 2019)



Εικόνα 13. Η δομή του (α) ενζύμου της οξειδάσης της γλυκόζης και (β) του οξειδίου του γραφενίου. Η εικόνα δεν έχει κλίμακα. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Biosensors (Sumaryada T. et.al, 2019)

Παρόλο που η χρήση του GOx επιτρέπει την υψηλά επιλεκτική ανίχνευση της γλυκόζης, έχει γίνει επιδίωξη για μη ενζυμικούς αισθητήρες γλυκόζης. Αυτοί θα βασίζονται στην ενσωμάτωση ηλεκτροκαταλυτικών θέσεων για την γλυκόζη, συχνά με την μορφή νανοσωματιδίων (NPs) πάνω στο γραφένιο. Αυτοί οι αισθητήρες εμφανίζουν αρκετά πλεονεκτήματα .Κάποια εξ αυτών, είναι η καλύτερη σταθερότητα συγκριτικά με τις διεπαφές που βασίζονται σε GOx και συνήθως βελτιωμένη ευαισθησία με όρια ανίχνευσης στο μικρομοριακό έως νανομοριακό εύρος. Έχουν σαν μειονεκτήματα ωστόσο ότι είναι λιγότερο επιλεκτικοί στη γλυκόζη και πρέπει να λειτουργούν ως επί το πλείστον σε αλκαλικό περιβάλλον. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)

Επίσης προτάθηκε μια νέα διαφορετική μη ενζυμική προσέγγιση ανίχνευσης της γλυκόζης , η οποία βασίζεται στη χρήση GQDs τροποποιημένων με υποκατεστημένο βορονικό οξύ. Όταν γίνεται προσθήκη γλυκόζης στο σύστημα, τότε τα τμήματα βορονικού οξέος μετατρέπονται σε τετραεδρικό ανιόν γλυκοβορονικού εστέρα. Έτσι, εξουδετερώνεται το καθαρό φορτίο του διπυριδινίου, έχοντας ως αποτέλεσμα την ανάκαμψη της έντασης φθορισμού των GQD. Οι αισθητήρες αυτοί είναι χρήσιμοι

σαν αποσβεστήρες φθορισμού μετά από ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση με GQD. (Suvanaphaet P. & Pechprasarn S., 2017)

Ένα άλλο μικρό βιομόριο με το οποίο θα ασχοληθούμε είναι η ντοπαμίνη (DA). Είναι μια από τις πιο σημαντικές κατεχολαμίνες, η οποία είναι και ένας σημαντικός νευροδιαβιβαστής. (Kuila T. et.al, 2011). Τα επίπεδα εκτός ορίων, δηλαδή 10 nM έως 1mM (χαμηλό επίπεδο DA) είναι πιθανό να οδηγήσουν σε μια ποικιλία ασθενειών όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ (Alzheimer), η νόσος του Πάρκινσον (Parkinson) και η σχιζοφρένεια. Αυξάνεται έτσι ο κίνδυνος για ασθένειες σχετικές με την υψηλή αρτηριακή πίεση. (Szunerits S. & Boukherroub R., 2018)

Αρκετά σημαντική για την κλινική διάγνωση είναι η ταχεία και ακριβής ανίχνευση της ντοπαμίνης με τρόπο χαμηλού κόστος .

Η ηλεκτροχημική δραστηριότητα της ντοπαμίνης (ηλεκτροχημικά ενεργή ένωση) καθιστά ελκυστική την ηλεκτροχημική ανίχνευση της. Ωστόσο, το ουρικό οξύ (UA), το ασκορβικό οξύ (AA) και η σεροτονίνη (5-HTP) συνυπάρχουν με την ντοπαμίνη στα εξωκυττάρια υγρά του κεντρικού νευρικού συστήματος των θηλαστικών σε πιο υψηλές συγκεντρώσεις και υπάρχει η πιθανότητα να οξειδωθούν. Παρόλα αυτά, οι ηλεκτροχημικές ιδιότητες του γραφενίου για την ντοπαμίνη, η χημική ενίσχυση μέσω στοίβαξης p-p (pi stacking) καθώς και η ικανότητα εξάλειψης των παρεμβολών από άλλα είδη που αναφέρθηκαν παραπάνω (ειδικά από AA και UA), έκαναν εφικτή την ανάπτυξη των ειδικών για την ντοπαμίνη βιοαισθητήρων γραφενίου ακόμα και με την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων UA, AA και 5-HTP. Με την χρήση γραφενίου, γίνεται διαχωρισμός των σημάτων ηλεκτροχημικής οξείδωσης της ντοπαμίνης (DA), του ουρικού οξέος (UA) και του ασκορβικού οξέος (AA) σε τρεις διακριτές κορυφές, μέσω βολταμετρικών σαρώσεων. Επομένως, το γραφένιο συμβάλλει στην επιλεκτικότητα της ανίχνευσης της ντοπαμίνης, η οποία προκύπτει από την υψηλή πυκνότητα που εμφανίζουν τα άκρα του γραφενίου. (Kuila T. et.al, 2011).

Τέλος, θα μπορούσαν να επιτευχθούν χαμηλά όρια ανίχνευσης (LOD), χρησιμοποιώντας ηλεκτροχημικά ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου (ErGO) σε συνδυασμό με πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP). Με αυτό τον τρόπο, γίνεται δυνατή η ανίχνευση 0,2 nM ντοπαμίνης με παρουσία 1 mM AA. (Atta, N. F et.al, 2015)

Ακόμα, δημιουργήθηκε ένα ηλεκτρόδιο συνδέοντας rGO με χιτοζάνη και επιτεύχθηκε γραμμική ανίχνευση με εύρος 5-200 μ M παρουσία μεγάλης ποσότητας AA ή UA, δηλαδή 500 μ M. (Liu Y. et.al, 2012)

Επίσης, ένα ηλεκτρόδιο rGO σύνθετο με Nafion και αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ EDTA χρησιμοποιήθηκε, με σκοπό την επιλεκτική ανίχνευση ντοπαμίνης. Αυτός ο ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας έχει όριο ανίχνευσης 0,01 μ M. Το rGO μπορεί να αλληλοεπιδράσει με την ντοπαμίνη μέσω π-π αλληλεπίδρασης κάτι που εξηγεί την υψηλή απόδοση. Η υψηλή απόδοση προκύπτει επίσης από το γεγονός ότι οι ομάδες EDTA βοηθούν στην μεταφορά ηλεκτρονίων, λόγω του ότι είναι συνδεδεμένες στην επιφάνεια του rGO. Το παραπάνω έγινε εμφανές διότι ο διαχωρισμός δυναμικού

μεταξύ των καθοδικών και των ανοδικών κορυφών ήταν πιο στενός. Τέλος, οι λειτουργικές ομάδες του rGO που περιέχουν οξυγόνο, εξαλείφουν την παρεμβολή του ΑΑ, αφού καταφέρνουν να εμποδίσουν την διάχυσή του. (Liu Y. et.al, 2012)

2.10 Βιοαισθητήρες γραφενίου και παθογόνοι οργανισμοί

Διάφορα νανο-υλικά με βάση το γραφένιο σε βιοαισθητήρες αντισωμάτων, βοηθάνε σημαντικά στην ανίχνευση παθογόνων οργανισμών. Επομένως, έχουν αναπτυχθεί πολλοί βιοαισθητήρες γραφενίου (με κλινικές εφαρμογές) για έγκαιρη ανίχνευση κάποιων ασθενειών. (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

Όσο αφορά τον ιό Ζίκα (Zika virus) και τον Εσερίγια κόλι (Escherichia coli), έχουν αναπτυχθεί βιοαισθητήρες γραφενίου (G-biosensors) για την ανίχνευση τους. (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

Από την άλλη, το οξείδιο του γραφενίου (GO) έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση άλλων ιών, όπως του Δάγκειου ιού (Dengue virus), του ιού Ρότα (Rota virus) αλλά και κάποιων καρδιαγγειακών παθήσεων. (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

Επίσης, το ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου (rGO) χρησιμοποιείται και αυτό για την ανίχνευση του ιού E.coli, σε διαφορετικά δείγματα όμως από αυτά του γραφενίου. Σε σύγκριση δηλαδή με το γραφένιο, έχει υψηλότερα όρια ανίχνευσης. (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

Μια πιο προηγμένη έρευνα έδειξε πως η τροποποίηση του γραφενίου με νανοσωματίδια, είναι ικανή να βελτιώσει τις ιδιότητες ανίχνευσης του μετατροπέα. Με βάση αυτή την έρευνα, το γραφένιο τροποποιήθηκε με νανοσωματίδια αργύρου, με σκοπό την ανίχνευση του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) αλλά και της Σαλμονέλας (Salmonella typhimurium). (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

Ακόμα, έγινε τροποποίηση του γραφενίου με νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs) για την ανίχνευση της γρίπης των πτηνών H7 αλλά και για την πρόγνωση και πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας του καρκίνου, όσο και για την διάγνωση και την υποτροπή του. (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

Για την έγκαιρη ανίχνευση του Αλτσχάιερ (Alzheimer) καθώς και την διάγνωση καρκίνου, το γραφένιο τροποποιήθηκε με μαγνητικά νανοσωματίδια (MNPs). (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

Επομένως, είναι πολύ σημαντικό το γεγονός ότι η έγκαιρη ανίχνευση των ασθενειών αυτών, μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη, τη διάγνωση και τη διαχείριση της νόσου σε άτομα υψηλού κινδύνου. Αυτό, θα συμβάλει με την σειρά του, στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών. (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

2.11 Βιοαισθητήρες γραφενίου και ένζυμα

Όσο αφορά τα ένζυμα πρέπει να γίνει προσεκτική επιλογή του τύπου ενζύμου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ή και τροποποίηση αυτού. Αυτό συμβαίνει διότι τα ένζυμα παρέχουν σταθερότητα, το οποίο στην συγκεκριμένη περίπτωση μπορεί να προκαλέσει πρόβλημα. Για παράδειγμα, αν επέλθουν υψηλότερες θερμοκρασίες, αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της καταλυτικής δραστηριότητας και επομένως θα μειωθεί η λειτουργικότητα του βιοαισθητήρα. Οι βιοαισθητήρες γραφενίου που βασίζονται σε ένζυμα είναι κυρίως ηλεκτροχημικής φύσης και λειτουργούν συνήθως με δύο μηχανισμούς. Ο πρώτος, βασίζεται στις καταλυτικές ιδιότητες των ενζύμων, ενώ ο άλλος μηχανισμός λειτουργεί βάση της αναστολής της ενζυμικής δραστηριότητας. Για παράδειγμα, αυτοί οι βιοαισθητήρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανίχνευση ενώσεων σαν τις φαινόλες, τη γλυκόζη, το υπεροξείδιο του υδρογόνου και άλλα. (Pena-Bahamonde J. et.al, 2018)

2.12 Βιοαισθητήρες γραφενίου και υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂)

Το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂), είναι μια χημική ένωση αρκετά σημαντική για βιολογικές διαδικασίες και για την ανάπτυξη βιοαισθητήρων. Χαρακτηρίζεται επίσης ουσιώδης μεσολαβητής στον τομέα των τροφίμων και στις κλινικές, φαρμακευτικές, βιομηχανικές αλλά και περιβαλλοντικές αναλύσεις. Για τους παραπάνω λόγους, η ανίχνευση του H₂O₂ έχει μεγάλη σημασία. (Taniselass S. et.al, 2019)

Το γραφένιο είναι ένα από τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή βιοαισθητήρων για τον παραπάνω σκοπό. Υπάρχουν δηλαδή αναφορές για αξιοσημείωτη αύξηση του ρυθμού μεταφοράς ηλεκτρονίων με βάση την μελέτη της ηλεκτροχημικής συμπεριφοράς του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε τροποποιημένο ηλεκτρόδιο γραφενίου. Επομένως, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της απόδοσης των ηλεκτροδίων με βάση το γραφένιο, για την ανίχνευση H₂O₂, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ηλεκτροχημικούς αισθητήρες με υψηλή ευαισθησία και επιλεκτικότητα. (Taniselass S. et.al, 2019)

Κατασκευάστηκε έναν βιοαισθητήρα από rGO σε συνδυασμό με χιτοζάνη και αιμοσφαιρίνη (Hb) με όριο ανίχνευσης (LOD) 0,51 μM. Το γραμμικό εύρος παρατηρήθηκε ότι ήταν πιο εκτεταμένο συγκριτικά με άλλες συμβατικές μεθόδους ανίχνευσης του H₂O₂, και πιο συγκεκριμένα ήταν 6,5-230 μM. (Liu Y. et.al, 2012)

Δημιουργήθηκε ένας ακόμα βιοαισθητήρας για την ανίχνευση H₂O₂, στον οποίο φύλλα γραφενίου μεσολάβησαν ώστε να γίνει αποτελεσματική μεταφορά φορτίου. Επίσης χρησιμοποιήθηκε υπεροξειδάση χρένου HRP αντικαθιστώντας την διαδικασία υδρόλυσης του H₂O₂. Το όριο ανίχνευσης σε αυτή την περίπτωση είναι 0,106 μM και το γραμμικό εύρος είναι 0,63- 16,8 μM. (Liu Y. et.al, 2012)

2.13 Ανίχνευση ολιγονουκλεοτιδίων με χρήση βιοαισθητήρων γραφενίου

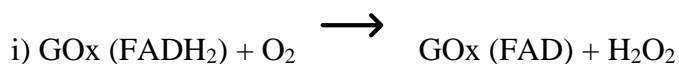
Το ηλεκτρόδιο με βάση το γραφένιο έχει την δυνατότητα να οξειδώσει τις τέσσερις αζωτούχες βάσεις του DNA. Αυτές είναι η κυτοσίνη C, γουανίνη G, θυμίνη T και η αδενίνη A. Με αυτό τον τρόπο πραγματοποιείται η άμεση ανίχνευση ενός ολιγονουκλεοτιδίου. Στην περίπτωση που η ακινητοποίηση μιας αζωτούχας βάσης ενός μονοκλώνου DNA έγινε μέσω προσρόφησης, τότε η αναγωγή του οξειδίου του γραφενίου (GO) πραγματοποιείται είτε με ηλεκτροχημικό είτε με θερμικό τρόπο. (Kim Y. J. & Jeong B., 2018)

Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι όλα τα χημικά τροποποιημένα γραφένια (chemically modified graphenes- CMGs), όπως το χημικά ανηγμένο οξείδιο γραφενίου (CrGO), έχουν καλή ευαισθησία στην ανίχνευση της οξείδωσης της αδενίνης A και της κυτοσίνης C. Ενώ το ηλεκτροχημικά ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου (ErGO) και το θερμικά ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου (TrGO) είναι πιο αποτελεσματικά στην ανίχνευση της θυμίνης T και της γουανίνης G. Επίσης, διερευνήθηκε η ηλεκτροκαταλυτική ικανότητα των στρωμάτων γραφενίου, δηλαδή στις περιπτώσεις διπλής, λίγων ή και πολλαπλών στρώσεων, κατά την οξείδωση της γουανίνης G και της αδενίνης A. Το αποτέλεσμα των δοκιμών αυτών, ήταν πως για λίγα στρώματα γραφενίου εμφανιζόταν καλύτερη ευαισθησία. (Fang Y. & Wang E., 2013)

2.14 Βιοαισθητήρες γραφενίου με σκοπό την ανίχνευση σακχάρων

A) Γλυκόζη

Ο άμεσος ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκόζης είναι σημαντικός στον τομέα της κλινικής χημείας. Για την ανίχνευση της γλυκόζης χρησιμοποιείται το ένζυμο της οξειδάσης της γλυκόζης (GOx). Σε αυτή την περίπτωση το γραφένιο χρησιμεύει ως αγωγίμο υλικό μεταξύ των οξειδοαναγωγικών ενεργών κέντρων του GOx και της επιφάνειας του ηλεκτροδίου, διότι τα πρώτα είναι σε επαφή με το πρωτεϊνικό στρώμα, γεγονός που εμποδίζει την άμεσα μεταφορά των ηλεκτρονίων. Με την παρουσία οξυγόνου, το ένζυμο GOx θα αντιδράσει και θα παράγει υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂), ενώ ταυτόχρονα θα καταναλώσει οξυγόνο, όπως φαίνεται παρακάτω. (Fang Y. & Wang E., 2013)



Το γραφένιο έχει εξαιρετική ηλεκτροκαταλυτική δράση για το H₂O₂, έτσι προσδιορίζεται η ποσότητα του υπεροξειδίου του υδρογόνου και επομένως η συγκέντρωση της γλυκόζης. (Fang Y. & Wang E., 2013)

Ενώ με την απουσία οξυγόνου ισχύει η παρακάτω αντίδραση:



Το 2009 χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτροχημικά μεμονωμένα στρώματα γραφενίου, μαζί με νανοκρυστάλλους από θειούχο κάδμιο (cadmium sulfide-CdS) που έδειξαν πολύ χαμηλό όριο ανίχνευσης γλυκόζης ίσο με 0,7 mM. (Kuila T. et.al, 2011).

Την ίδια χρονιά δημιουργήθηκε και ένας βιοαισθητήρας τροποποιώντας ηλεκτρόδια με γραφένιο και χιτοζάνη (Cs) με σκοπό την άμεση ηλεκτροχημική ανίχνευση της γλυκόζης. Το γραφένιο προσφέρει υψηλή αγωγιμότητα και έχει μεγάλη αναλογία επιφάνειας προς όγκο. Τα παραπάνω καθώς και η καλή βιοσυμβατότητα της χιτοζάνης με την οξειδάση της γλυκόζης (GOx), προσδίδουν στους βιοαισθητήρες αυτούς, εξαιρετική απόδοση. (Kuila T. et.al, 2011). Το όριο ανίχνευσης ήταν 0,02 mM ενώ το γραμμικό εύρος βρέθηκε 0,08-12 mM. (Liu Y. et.al, 2012)

Ένας ακόμα βιοαισθητήρας που κατασκευάστηκε το 2009, χρησιμοποιεί νανოსύνθετη μεμβράνη από γραφένιο με χιτοζάνη και νανοσωμάτα λευκόχρυσου (platinum nanoparticles- PtNP). Το όριο ανίχνευσης ισούται με 0,6 μM γλυκόζης και τα σήματα παρεμβολής από ασκορβικό (AA) και ουρικό οξύ (UA) είναι αμελητέα. (Kuila T. et.al, 2011)

Ακόμα, κατασκευάστηκε ένας βιοαισθητήρας γραφενίου που αποτελούνταν από ένα φιλμ με βάση το γραφένιο τροποποιημένο με νανοσωματίδιο λευκόχρυσου (platinum nanoparticles- PtNPs) και από ένα ηλεκτρόδιο γραφενίου. Το φιλμ παρασκευάστηκε με μέθοδο της χημικής εναπόθεσης ατμών (CVD). Στο ηλεκτρόδιο γραφενίου που αναφέρθηκε παραπάνω, η οξειδάση της γλυκόζης (GOx) αντέδρασε με την γλυκόζη και με αυτό τον τρόπο δημιουργήθηκε ποσότητα υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂). Μέσω αυτής της ποσότητας γίνεται η ανίχνευση της συγκέντρωσης στο αίμα. (Tabish T. A. et.al, 2021)

Τέλος, έγιναν δοκιμές για την επίδραση του αζώτου N στις επιδόσεις του βιοαισθητήρα γραφενίου. Συγκεκριμένα, το N-doped γραφένιο παρουσίασε εξαιρετική ηλεκτροκαταλυτική δράση με σκοπό την μείωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂), υψηλή ευαισθησία και επιλεκτικότητα στην ανίχνευση της γλυκόζης. (Atta, N. F et.al, 2015)

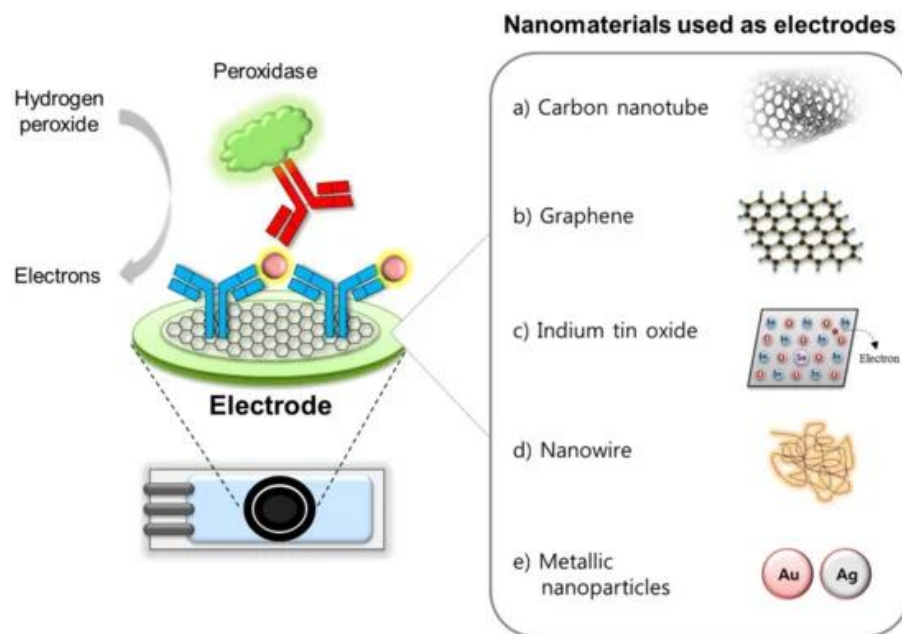
Β) Λοιπά σάκχαρα (μονοσακχαρίτες)

B.1 Μαλτόζη

Για την ανίχνευση της μαλτόζης έχει χρησιμοποιηθεί ένας δι-ενζυμικός βιοαισθητήρας. Πιο συγκεκριμένα, σε ένα ηλεκτρόδιο υαλώδους άνθρακα (GCE) έχει ενσωματωθεί γραφένιο, το ένζυμο της οξειδάσης της γλυκόζης (GOx) και το ένζυμο της γλυκο-αμυλάσης. Έτσι, η υδρόλυση της μαλτόζης από την γλυκο-αμυλάση παράγει γλυκόζη, η οποία αφού οξειδωθεί από το GOx, τότε απελευθερώνει H_2O_2 . Το στρώμα γραφενίου ανιχνεύει το ελκύμενο H_2O_2 άρα και την συγκέντρωση της μαλτόζης. (Fang Y. & Wang E., 2013)

B.2 Φρουκτόζη

Ο βιοαισθητήρας που αποσκοπεί στην ανίχνευση της φρουκτόζης, χρησιμοποιεί γραφένιο, χαλκό (Cu) και οξειδίο του δισθενούς χαλκού (CuO) σε ηλεκτρόδιο από οξειδίο του κασσίτερου του Ινδίου (Indium Tin Oxide - ITO). Εδώ αξίζει να αναφερθεί πως ο ίδιος μηχανισμός ανίχνευσης χρησιμοποιείται και σε παρόμοιες ουσίες, για παράδειγμα στον μη ενζυμικό βιοαισθητήρα για ανίχνευση γλυκόζης. Είναι φανερό πως το γραφένιο είναι αυτό που παρουσιάζει την ικανότητα επιλεκτικότητας του ηλεκτροδίου μεταξύ των διάφορων σακχάρων. (Fang Y. & Wang E., 2013)



Εικόνα 14. Νανοϋλικά που χρησιμοποιούνται ως ηλεκτρόδια για την ενίσχυση της απόδοσης όπως το ITO που υπάρχει στον βιοαισθητήρα για την ανίχνευση της Φρουκτόζης. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Sensors (Cho, I. H et.al, 2018)

2.15 Βιοαισθητήρας γραφενίου για ανίχνευση ουρικού (UA) και ασκορβικού οξέος (AA)

Για την ανίχνευση ουρικού οξέος (UA), δημιουργήθηκε αμπερομετρικός αισθητήρας, ο οποίος χρησιμοποιεί οξειδίο του γραφενίου (GO) τροποποιημένο με μεθειονίνη (Met). Η ενσωμάτωση της μεθειονίνης στην επιφάνεια του οξειδίου του γραφενίου, επέφερε υπερδιπλάσια αύξηση της αμπερομετρικής απόκρισης στο H_2O_2 . Πιο συγκεκριμένα, με την κατάλυση της ουρικάσης (UO), παρουσία ουρικού οξέος (UA) και οξυγόνου, παράγεται H_2O_2 , μέσω του οποίου ανιχνεύεται η ποσότητα ουρικού οξέος (UA). (Fang Y. & Wang E., 2013)

Από την άλλη, όσο αφορά την ανίχνευση του ασκορβικού οξέος (AA) υπάρχουν ηλεκτροχημικοί αισθητήρες. Το γραφένιο σε αυτή την περίπτωση οδηγεί σε μείωση του οξειδωτικού υπερδυναμικού του AA, με αποτέλεσμα η κορυφή οξειδωσης του να βρίσκεται στο χαμηλότερο δυναμικό συγκριτικά με τις κορυφές της ντοπαμίνης (DA) και του ουρικού οξέος (UA). Έτσι, το ασκορβικό οξύ (AA) μπορεί να ανιχνευθεί σε ένα δυναμικό οξειδωσης που η ντοπαμίνη και το ουρικό οξύ δεν θα μπορούν να οξειδωθούν. (Fang Y. & Wang E., 2013)

2.16 Ανίχνευση σεροτονίνης (5-HTP) με βιοαισθητήρες γραφενίου

Η σεροτονίνη (5-HTP) είναι ένας σημαντικός νευροδιαβιβαστής, ο οποίος συμβάλλει στα συναισθήματα ευτυχίας και ευεξίας. Η έλλειψη, δηλαδή τα χαμηλά επίπεδα, σεροτονίνης συνδέεται με την εμφάνιση κατάθλιψης, για αυτό είναι χρήσιμη η ανίχνευση της. Αυτή, επιτυγχάνεται με τον διαχωρισμό της σεροτονίνης από το ασκορβικό οξύ (AA) και την ντοπαμίνη (DA) με τα οποία συχνά περιπλέκεται. Με την βοήθεια του ανηγμένου οξειδίου του γραφενίου (rGO) και μέσω της διαδικασίας της διαφορικής παλμικής βολταμετρίας (DPV), γίνεται διάκριση των οξειδωτικών κορυφών της σεροτονίνης, της ντοπαμίνης (DA) και του ασκορβικού οξέος (AA). Πιο συγκεκριμένα, το γραφένιο που έχει υποβληθεί σε αναγωγή με υδραζίνη είναι το υλικό που έχει την καλύτερη επιλεκτικότητα και ευαισθησία στην ανίχνευση της σεροτονίνης. (Fang Y. & Wang E., 2013)

2.17 Ανίχνευση της Άλφα εμβρυϊκής πρωτεΐνης (AFP)

Ένας ανοσοαισθητήρας κατασκευάστηκε με σκοπό την άμεση ανίχνευση της άλφα εμβρυϊκής πρωτεΐνης (AFP-alpha fetoprotein). Για αυτό το σκοπό χρησιμοποιήθηκε μια δομή που αποτελούνταν από στρώσεις σύνθετου GO-χιτοζάνης, πολυμερισμένου φιλμ θορίου (Th), υπεροξειδάδη χρένου HRP, νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs) και αντί-AFP αντισώμα. Όταν τα μόρια AFP συνδέονται με τα αντισώματα, τότε το ενεργό κέντρο του HRP μπλοκάρεται. Έτσι, μειώνεται η καταλυτική ιδιότητα του H_2O_2 από το HRP και επομένως υπάρχει μείωση του ηλεκτροχημικού σήματος. Επιπλέον υπάρχει συνεργασία του πολυμερισμένου φιλμ θορίου Th και του HRP ώστε να μεταφερθούν τα ηλεκτρόνια από το H_2O_2 στο ηλεκτρόδιο. Το LOD είναι ίσο με 0,7 ng/ml και καλύτερο από αυτό των συμβατικών ενζυμικών δοκιμασιών ELISA.

Οι δοκιμές για τον συγκεκριμένο βιοαισθητήρα έγιναν με δείγματα ανθρώπινου ορού. (Liu Y. et.al, 2012)

Κατασκευάστηκε ακόμα ένας πιο απλός βιοαισθητήρας ανίχνευσης AFP. Πιο συγκεκριμένα, σε ένα φιλμ rGO τοποθετήθηκε θόριο Th με π-π αλληλεπίδραση και έτσι επιτυγχάνεται η ομοιοπολική σύνδεση του θορίου Th και των αντισωμάτων AFP. Η δέσμευση των μορίων AFP εμποδίζει την μεταφορά μάζας και ηλεκτρονίων, έχοντας ως αποτέλεσμα την μείωση του ηλεκτροχημικού σήματος που δημιουργείται από τις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις του θορίου Th. Το LOD βρέθηκε χαμηλότερο από άλλους βιοαισθητήρες AFP οι οποίοι αποτελούνταν από νανοσωλήνες ή νανοσωματίδια άνθρακα, και είναι ίσο με 5,77 pg/ml. Αυτό αποδίδεται στον υψηλό ρυθμό μεταφοράς ηλεκτρονίων μεταξύ του rGO και του θορίου, και στην υψηλή φόρτιση των αντισωμάτων AFP και των μορίων Th, που είναι απόρροια της μεγάλης επιφάνειας του φιλμ rGO. Τέλος, ο παραπάνω βιοαισθητήρας χρησιμοποιήθηκε σε δείγματα ορού για την ανίχνευση του AFP. (Liu Y. et.al, 2012)

Από την άλλη, υπήρξε διαδικασία στην οποία δεσμευτήκαν μόρια AFP σε ένα σύμπλεγμα ηλεκτροδίων rGO με το πρωτεύον αντίσωμα, ενώ στα δευτερεύοντα αντισώματα συνδέθηκαν νανοσφαίρες άνθρακα (carbon nanospheres CNs) και μόρια HRP. Αυτό, δημιουργεί αυξημένο ηλεκτροχημικό σήμα της οξειδοαναγωγικής αντίδρασης του H_2O_2 . Η ευαισθησία ανίχνευσης αυξήθηκε κατά επτά φορές, λόγω της χρήσης CNs και rGO, πιο συγκεκριμένα λόγω των ηλεκτρικών και ηλεκτροχημικών ιδιοτήτων που έχει το rGO, καθώς και της ικανότητας των CNs για μεταφορά πολλαπλών μορίων HRP. Το όριο ανίχνευσης βρέθηκε ίσο με 20 pg/ml. (Liu Y. et.al, 2012)

2.18 Ανίχνευση ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA)

Δημιουργήθηκε ένας βιοαισθητήρας για την ανίχνευση ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) το οποίο αποτελεί δείκτη για καρκίνο του προστάτη. Ο συγκεκριμένος βιοαισθητήρας βασίζεται σε ανοσοαντιδράσεις που πραγματοποιούνται πάνω σε τροποποιημένο ηλεκτρόδιο rGO. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν νιφάδες rGO, οι οποίες συνεισφέρουν στην μεταφορά δευτερευόντων αντισωμάτων και μορίων HRP. Αυτό είναι αποτέλεσμα της εξαιρετικά μεγάλης αναλογίας επιφάνειας προς όγκου. Επομένως στην συγκεκριμένη περίπτωση το rGO χρησιμοποιήθηκε με δύο τρόπους, δηλαδή ως φορέας ένζυμο αλλά και ως ηλεκτρόδιο. Το όριο ανίχνευσης ήταν 1 pg/ml, το οποίο παρατηρείται ότι είναι πολύ υψηλότερο από άλλους βιοαισθητήρες PSA. (Liu Y. et.al, 2012)

2.19 Βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο που αποσκοπούν στην ανίχνευση ανοσοσφαιρινών (Igs)

Οι ανοσοσφαιρίνες (Igs) είναι ανοσοποιητικές πρωτεΐνες οι οποίες χρησιμοποιούνται από το ανοσοποιητικό μας σύστημα με στόχο τον εντοπισμό και στην συνέχεια την εξουδετέρωση παθογόνων μικρο-οργανισμών, όπως τα μικρόβια, οι ιοί και άλλα. Όσο αφορά τους βιοαισθητήρες αυτούς, υπάρχουν δύο είδη με βάση το γραφένιο. Αυτοί είναι οι αισθητήρες FET και οι αμπερομετρικοί αισθητήρες. Βασικό χαρακτηριστικό αποτελεί το γεγονός ότι το γραφένιο είναι “συνδεδεμένο” με την ομάδα αναγνώρισης, όπως ένα αντίσωμα, άρα μπορεί να επιτευχθεί η επιλεκτικότητα του βιοαισθητήρα ανοσοσφαιρίνης (Ig). (Fang Y. & Wang E., 2013)

Όσο αφορά τον βιοαισθητήρα ανοσοσφαιρίνης Γ (IgG), χρησιμοποιείται ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου που έχει τροποποιηθεί με νανοσωματίδιο χρυσού (AuNP). Η διεπαφή μετάλλου και θερμικά ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου (TrGO) οδηγεί στην αλλαγή της αγωγιμότητας της συσκευής και επομένως στην ανίχνευση ποσότητας 2 ng/mL ανοσοσφαιρίνης Γ (IgG). (Fang Y. & Wang E., 2013)

Από την άλλη, ο αμπερομετρικός αισθητήρας IgG, λειτουργεί με την μορφή στρώσεων, αφού το γραφένιο χρησιμοποιείται ως ξενιστής για αντισώματα, τόσο στην επάνω όσο και την κάτω στρώση της δομής αυτής. Το γραφένιο, όπως έχει αναφερθεί ξανά, έχει καλή ηλεκτρική αγωγιμότητα και υψηλή ικανότητα φόρτωσης ενζύμου. Λόγω αυτών, λαμβάνεται το σήμα του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2), το οποίο δίνει την πληροφορία για την συγκέντρωση της ανοσοσφαιρίνης Γ (IgG). (Fang Y. & Wang E., 2013)

Τέλος, κάποιοι βιοαισθητήρες χρησιμοποιούν θερμικά ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου (TrGO) και ηλεκτροχημικά ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου (ErGO). Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στην αντίσταση μεταφοράς του φορτίου, συνάδουν με τις συγκεντρώσεις της ανοσοσφαιρίνης Γ (IgG). (Fang Y. & Wang E., 2013)

2.20 Βιοαισθητήρας γραφενίου για προσδιορισμό της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (Hb)

Η αιμοσφαιρίνη (hemoglobin- Hb) έχει το ρόλο της μεταφοράς του οξυγόνου O_2 σε όλο το κυκλοφορικό σύστημα, γεγονός που την καθιστά άκρως σημαντική. Είναι επομένως αναγκαίος ο ακριβής προσδιορισμός της περιεκτικότητας της αιμοσφαιρίνης στο αίμα, καθώς η αλλαγή στην συγκέντρωση της στο αίμα μπορεί να προκαλέσει ασθένειες, μέχρι και θάνατο. Το 2010, με στόχο την ηλεκτροανάλυση της αιμοσφαιρίνης, κατασκευάστηκε ένας βιοαισθητήρας με ηλεκτρόδιο τροποποιημένο με γραφένιο και χιτοζάνη. Μέσω κυκλικής βολταμετρίας CV παρατηρήθηκε μια καλά διαχωρισμένη κορυφή οξειδοαναγωγής και η απόκριση της αιμοσφαιρίνης στο ηλεκτρόδιο γραφενίου – χιτοζάνης παρουσίασε αύξηση με ρυθμό από 30 σε 150 mV/s. (Kuila T. et.al, 2011)

2.21 Ανίχνευση υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂) με χρήση βιοαισθητήρα γραφενίου

Το υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂) σε μεγάλη ποσότητα μπορεί να επιφέρει διάφορες μορφές καρκίνου και πολλούς τύπους νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Η χρήση γραφενίου βελτιώνει την ευαίσθητη ανίχνευση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂) που είναι το ζητούμενο. (Tabish T. A. et.al, 2021)

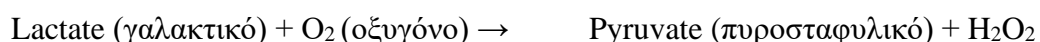
Επομένως, δημιουργήθηκε ένας ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας χρησιμοποιώντας ανηγμένο οξειδίο του γραφενίου (rGO) και νανοσωματίδια λευκόχρυσου (platinum nanoparticles- PtNP). Το ηλεκτρόδιο αυτό καλύφθηκε από ένα στρώμα πολυμερούς με σκοπό την αποφυγή μηχανικής βλάβης την στιγμή που εισάγεται στο δέρμα. Ο βιοαισθητήρας αυτός δηλαδή χρησιμοποιεί ηλεκτρόδιο σε μορφή μικροβελόνας (microneedle) με σκοπό την διαδερμική ανίχνευση του υπεροξειδίου του υδρογόνου. (Tabish T. A. et.al, 2021)

2.22 Βιοαισθητήρας γραφενίου για την ανίχνευση γαλακτικού (lactate)

Μέσω της συγκέντρωσης του γαλακτικού (lactate) στο ανθρώπινο σώμα, μπορεί κανείς να εξάγει πληροφορίες για περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, ηπατικών παθήσεων, μεταβολικών διαταραχών και τοξικότητας φαρμάκων. Μία από τις μεθόδους ανίχνευσης γαλακτικού είναι οι αμπερομετρικοί βιοαισθητήρες. Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι το γαλακτικό απελευθερώνεται μέσω του ιδρώτα και του αίματος. Οι βιοαισθητήρες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορούν να φορεθούν (wearable) και είναι εύκαμπτοι (flexible). Κατασκευάστηκε ένας βιοαισθητήρας, μεταφέροντας ένα ηλεκτρόδιο γραφενίου από ένα άκαμπτο υπόστρωμα, σε ένα φιλμ πολυεστέρα, δηλαδή σε εύκαμπτο υπόστρωμα. Έπειτα, στην επιφάνεια του γραφενίου ακινητοποιήθηκε την γαλακτική οξειδάση που είναι το ένζυμο του γαλακτικού (lactate). Με αυτό τον τρόπο, όταν το γαλακτικό και ο βιοαισθητήρας έρθουν σε επαφή τότε το ένζυμο της γαλακτικής οξειδάσης μετατρέπει το γαλακτικό και το οξυγόνο σε υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂) και σε πυροσταφυλικό (pyruvate). Με την σειρά του το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂) οξειδώνεται στο ηλεκτρόδιο του γραφενίου και γίνεται παραγωγή ρεύματος. Μέσω του ρεύματος είναι εφικτή η ανίχνευση της ποσότητα γαλακτικού στον οργανισμό. Επομένως, όσο η συγκέντρωση του γαλακτικού αυξάνεται, τόσο υπάρχει ενίσχυση της απόκρισης του ρεύματος. (Yildiz G. et.al, 2021)

Η παραπάνω διαδικασία περιγράφεται από την εξής αντίδραση:

(LOD)



(Yildiz G. et.al, 2021)

2.23 Βιοαισθητήρες με βάση το γραφένιο για τον προσδιορισμό του miRNA-21

Το miRNA-21 και πιο συγκεκριμένα η μη φυσιολογική έκφραση αυτού, είναι σχετίζεται άμεσα με την παρουσία διαφορετικών όγκων (τουλάχιστον έντεκα τύπων). Επομένως, γίνεται χρήση του miRNA-21 ως βιοδείκτης για την διάγνωση κάποιων τύπων καρκίνου. Το 2012, προτάθηκε ένας ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας γραφενίου για την ανίχνευση του miRNA-21 με τροποποίηση ενός γυάλινου ηλεκτροδίου άνθρακα (glassy carbon electrode GCE) με νανοφύλλα γραφενίου. Αυτός ο βιοαισθητήρας χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς για τον προσδιορισμό του miRNA-21 από δείγμα ηπατοκαρκινώματος στον ανθρώπινο οργανισμό. Το 2015, μελετήθηκε ένα ηλεκτρόδιο γραφίτη τροποποιημένο με γραφένιο (graphene modified electrode GME). Ο συγκεκριμένος βιοαισθητήρας χρησιμοποιήθηκε σε δείγμα κυττάρων για καρκίνο του μαστού και καρκίνο του ήπατος, και το όριο ανίχνευσης του miRNA-21 βρέθηκε ίσο με 2,09 μg/ mL. Βάση των παραπάνω δοκιμών απορρέουν κάποια αποτελέσματα για τον ηλεκτροχημικό βιοαισθητήρα του miRNA-21. Παρόλα αυτά, επειδή το miRNA-21 σχετίζεται και με άλλους τύπους καρκίνου, ο σχεδιασμός βιοαισθητήρων με βάση το γραφένιο για τον προσδιορισμό των διάφορων τύπων, πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω. (Janegitz B. C. et.al, 2017)

2.24 Βιοαισθητήρας γραφενίου για την ανίχνευση του βακτηρίου *Enterobacter sakazakii*.

Μελετήθηκε ένας ανοσοαισθητήρας για την ανίχνευση του *Enterobacter sakazakii*. Σε ένα σύνθετο υλικό από γραφένιο και νανοσωματίδια χρυσού (ErGO- AuNP) ακινητοποιήθηκε αντίσωμα στο οποίο είχε τοποθετηθεί το ένζυμο της υπεροξειδάσης χρένου (HRP). Το όριο ανίχνευσης ήταν ίσο με $1,2 \times 10^2$ cfu/mL. Η καλή ευαισθησία του ανοσοαισθητήρα αυτού, αποδίδεται στην αποτελεσματική μεταφορά των ηλεκτρονίων μεταξύ του ηλεκτρολύτη και του ηλεκτροδίου, που προσφέρει το γραφένιο. (Muniandy S. et.al, 2019)

2.25 Βιοαισθητήρας για την ανίχνευση των μεταβολών στο pH, σαν δείκτης συγκέντρωσης του *E. Coli*, με βάση το γραφένιο

Η μέτρηση του αριθμού των εξωκυτταρικών μορίων ή των μεταβολιτών που σχετίζονται με την δραστηριότητα του βακτηρίου που μας ενδιαφέρει στην κάθε περίπτωση, είναι μια μέθοδος ανίχνευσης της αντίστοιχης βακτηριακής μόλυνσης. Για τον συγκεκριμένο βιοαισθητήρα και βακτήριο, ακινητοποιήθηκε στην επιφάνεια του γραφενίου το αντίσωμα κατά του βακτηρίου *E.coli*. Λόγω της αλλαγής του pH, που προήλθε από τον βακτηριακό μεταβολισμό της γλυκόζης, ακολούθησε και η αλλαγή στην αγωγιμότητα του γραφενίου. Το όριο ανίχνευσης βρέθηκε ίσο με 10 cfu/mL. (Muniandy S. et.al, 2019)

2.26 Ανίχνευση του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου CEA

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο CEA είναι ένας καρκινικός δείκτης για τον καρκίνο του παχέος εντέρου κυρίως. Αναπτύχθηκε ένας ανοσοαισθητήρας με rGO συνδυαστικά με AuNPs και χιτοζάνη. Το όριο ανίχνευσης βρέθηκε 10 pg/ml. (Liu Y. et.al, 2012)

2.27 Ανίχνευση χοληστερόλης με χρήση βιοαισθητήρα γραφενίου

Η χοληστερόλη αποτελεί ένα από τα βασικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών. Είναι γνωστό πως κρίσιμα προβλήματα υγείας, όπως η αθηροσκλήρωση, η εγκεφαλική θρόμβωση και κάποιες καρδιακές παθήσεις δύναται να προκληθούν από την ανεπιθύμητη συσσώρευση χοληστερόλης, επομένως καθίσταται σημαντική η ανίχνευση της χοληστερόλης και των εστέρων της. Για τον λόγο αυτό, δημιουργήθηκε ένας αμπερομετρικός βιοαισθητήρας με υψηλή ευαισθησία. Ο συγκεκριμένος βιοαισθητήρας αποτελείται από φύλλα rGO και έχει όριο ανίχνευσης 0,2 μM. Πιο συγκεκριμένα, πάνω στο ηλεκτρόδιο rGO τοποθετήθηκε η οξειδάση και η εστεράση της χοληστερόλης, με σκοπό την δημιουργία H₂O₂ που προκύπτει λόγω του ότι καταλύουν την υδρόλυση της χοληστερόλης. Επιπλέον, στα φύλλα rGO τοποθετήθηκαν και νανοσωματίδια λευκόχρυσου, τα οποία έχουν την δυνατότητα να καταλύουν την ηλεκτροχημική οξείδωση του H₂O₂. Τέλος, προστέθηκε μια στρώση Nafion με σκοπό τον αποκλεισμό διάφορων αναλυτών που δεν σχετίζονται, όπως για παράδειγμα το ουρικό και το ασκορβικό οξύ, UA και AA αντίστοιχα. (Liu Y. et.al, 2012)

2.28 Ανίχνευση H₂O₂ που σχετίζεται με κυτταρικές διαταραχές

Ένας πρώιμος δείκτης ο οποίος φανερώνει κυτταρικές διαταραχές και κυτταροτοξικά περιστατικά είναι η κυτταρική απελευθέρωση ενεργών ειδών οξυγόνου. Ένα από αυτά τα είδη είναι το H₂O₂, για την ανίχνευση του οποίου δημιουργήθηκε ένας ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας με βάση το rGO. Στόχος ήταν η ανίχνευση σε πραγματικό χρόνο, της πυροδοτούμενης κυτταρικής απελευθέρωσης του H₂O₂, για αυτό το rGO συνδέθηκε με κυτταρική σειρά καρκίνου του μαστού (MCF-7) και το όριο ανίχνευσης βρέθηκε ίσο με 0,1 μM. (Liu Y. et.al, 2012)

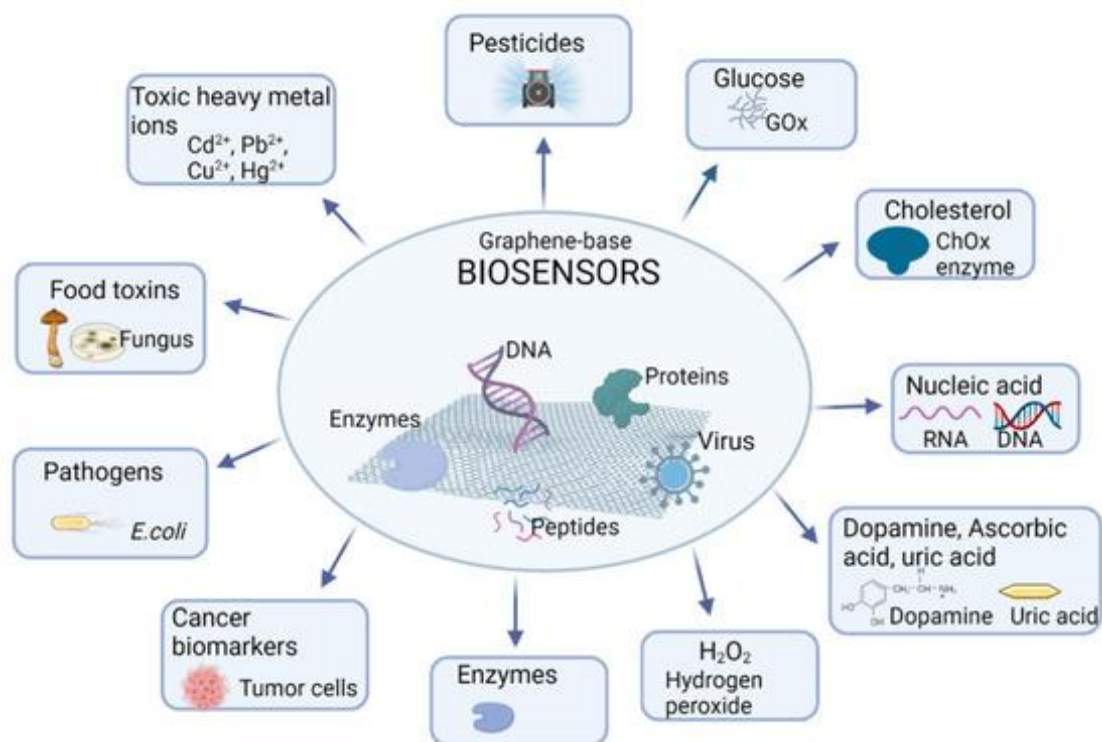
Η κατασκευή του ηλεκτροδίου περιλάμβανε μια σειρά από βήματα τα οποία είναι τα εξής:

Αρχικά τα φύλλα rGO τοποθετήθηκαν πάνω σε γυαλί οξειδίου του κασσίτερου του ινδίου (ITO) με ηλεκτροφόρηση. Στην συνέχεια έγινε ηλεκτροαπόθεση πρωσικού μπλε στο ηλεκτρόδιο, το οποίο αποτελεί τεχνητό καταλύτη του H₂O₂. Επίσης, ακολούθησε προσρόφηση των πρωτεϊνών της εξωκυτταρικής μήτρας, που ονομάζονται λαμινίνες (laminin), ώστε να γίνει προώθηση της κυτταρικής προσκόλλησης. Ακόμα, έγινε εναπόθεση δέκα στρώσεων rGO- λαμινίνης και μόλυβδου Pb, πάνω στο υπόστρωμα ITO. Η παραπάνω κατασκευή του ηλεκτροδίου παρουσίασε, σε πραγματικό χρόνο, ευαίσθητη ανίχνευση της εξωκυτταρικής απελευθέρωσης του H₂O₂. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε η απελευθέρωση 10¹¹

μορίων H_2O_2 από ένα μόνο κύτταρο MCF-7 σε χρόνο μόλις 25 sec, το οποίο οφείλεται στην ικανότητα του ηλεκτροδίου για ποσοτική ανίχνευση. (Liu Y. et.al, 2012)

2.29 Βιοαισθητήρες γραφενίου και ανίχνευση RNA

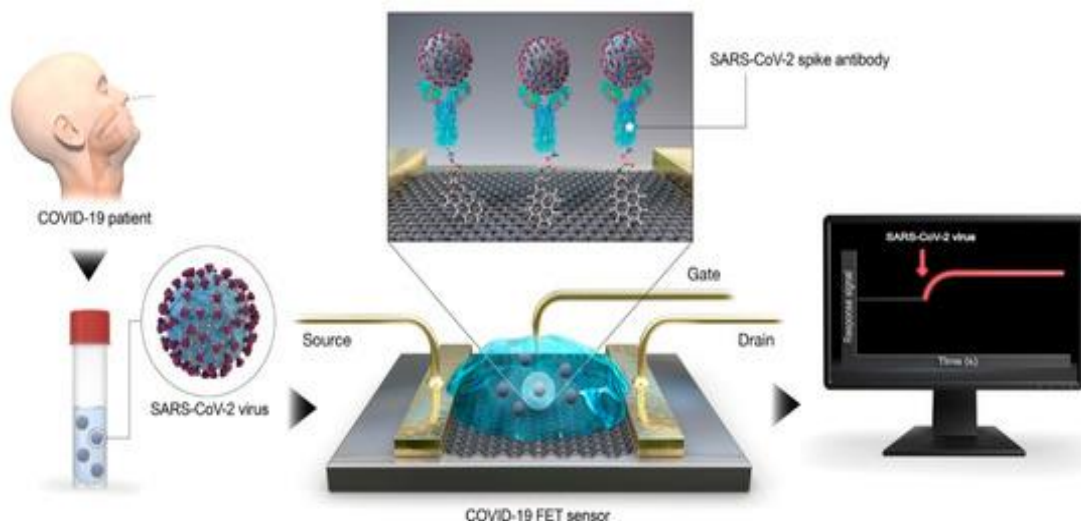
Η μέθοδος POCT (point-of-care testing) προσφέρει ακριβής και γρήγορη δυνατότητα διάγνωσης, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την βελτιωμένη περίθαλψη των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, ο παρακλίνιος εργαστηριακός έλεγχος που αφορά τα νουκλεϊκά οξέα, ανιχνεύει εγκαίρως κάποιους μολυσματικούς παράγοντες άρα έτσι υπάρχει άμεση ανίχνευση και παρακολούθηση διάφορων βακτηριακών λοιμώξεων και καρκίνων. Επομένως, δημιουργήθηκε ένας βιοαισθητήρας τύπου G-FET για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση του RNA, ο οποίος λειτουργεί με ανιχνευτές πεπτιδικού νουκλεϊκού οξέος (PNA). Αρχικά, πάνω στην επιφάνεια του γραφενίου ακινητοποιούνται, μέσω αλληλεπίδρασης π-π, οι ανιχνευτές νουκλεϊκού οξέος. Οι ανιχνευτές PNA δεσμεύουν τον στόχο RNA και έτσι επιτυγχάνεται σύντομος χρόνος ανίχνευσης και το παρακάτω όριο ανίχνευσης. Το όριο ανίχνευσης, σε δείγματα ανθρώπινου ορού, του βιοαισθητήρα G-FET βρέθηκε ίσο με 100 aM RNA. (Prattis I. et.al, 2021)



Εικόνα 15. Εφαρμογές βιοαισθητήρων με βάση το γραφένιο και τα παράγωγά του. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Nanomaterials (Machado M. et.al, 2022)

2.30 Βιοαισθητήρες γραφενίου και Covid-19

Ο ιός του Covid-19 είναι μια μολυσματική ασθένεια με μεγάλο ποσοστό εμφάνισης νέων μεταλλάξεων και ταχεία μετάδοση. Επίσης, για τον συγκεκριμένο ιό δεν είχαν εξαρχής αναπτυχθεί αποτελεσματικές και έγκαιρες τεχνικές διάγνωσης, ώστε να γίνεται πρόληψη της μετάδοσης του ιού. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος είναι η εξέταση PCR, η οποία παρουσιάζει μειονέκτημα ως προς την αμεσότητα του αποτελέσματος. Για αυτό υπήρξε ανάγκη για ανάπτυξη συσκευών ταχείας ανίχνευσης. Λύση σε αυτό το πρόβλημα, αποτέλεσαν οι βιοαισθητήρες, οι οποίοι εμφανίζουν ταχεία και αποδοτική ανίχνευση καθώς και δυνατότητα μαζικής παραγωγής. Πιο συγκεκριμένα, το γραφένιο χρησιμοποιήθηκε έως βασικό υλικό στους βιοαισθητήρες, διότι είναι οικονομικό, εμφανίζει υψηλή ευαισθησία και επιλεκτικότητα. Για παράδειγμα, δημιουργήθηκε ένας βιοαισθητήρας FET με φύλλα γραφενίου για την ανίχνευση του SARS-CoV-2, το οποίο προκαλεί την ασθένεια του Covid-19. Τα φύλλα γραφενίου καλύφθηκαν με το αντίσωμα κατά της πρωτεΐνης του ιού και ο βιοαισθητήρας εμφάνισε όριο ανίχνευσης ίσο με 2,42 copies/mL. Οπότε είναι λογικό, ο συγκεκριμένος βιοαισθητήρας γραφενίου να αποτελεί μια εναλλακτική λύση για την διάγνωση της νόσου. (Castillo-Henriquez L. et.al, 2020)



Εικόνα 16. Σχηματικό διάγραμμα διαδικασίας λειτουργίας αισθητήρα FET (Biosensor με βάση τρανζίστορ επίδρασης πεδίου) για ταχεία ανίχνευση του αιτιολογικού ιού COVID-19 (SARS-CoV-2) στον άνθρωπο. Ελεύθερη από περιοδικό ανοικτής πρόσβασης του Εκδοτικού Οίκου Sensors (Castillo-Henriquez L. et.al, 2020)

Πίνακας 1. (Lee H. J. & Yook J. G. 2019)

Νανοϋλικά με βάση το γραφένιο (Graphene-Based Nanomaterials)	(Προετοιμασία και Μέθοδος Σύνθεσης) Preparation and Synthesis Method	(Πλεονεκτήματα και Χρήση) Merits and uses	(Παραπομπή) Reference
(Γραφένιο) Graphene	CVD: Χημική εναπόθεση ατμών	Μεγάλης κλίμακας, υψηλής ποιότητας υλικό και χρήση σε βιοαισθητήρες	Atta, N. F et.al, 2015
	Μηχανική απολέπιση	Μικρής κλίμακας, υψηλής ποιότητας και χρήση για βασική έρευνα	Prattis I. et.al, 2021
	Απολέπιση υγρής φάσης	Οικονομικά και διαφανή ηλεκτρόδια, χρήση για βιοαισθητήρες	Prattis I. et.al, 2021
(Οξείδιο του γραφενίου) GO	Hummers και Offeman	Είναι ο λιγότερο επικίνδυνος τρόπος	Xu Y. et.al, 2018
(Ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου) rGO	CrGO: Χημικά ανηγμένο οξείδιο γραφενίου	Οικονομική και απλή διαδικασία με χρήση χημικών λύσεων, υψηλή απόδοση διασποράς γραφενίου κλιμακούμενη για τη βιομηχανία, εξαιρετικά σταθερές συγκρούσεις	Fang Y. & Wang E., 2013
	TrGO: Θερμικά ανηγμένο οξείδιο γραφενίου	Υψηλή επιφάνεια παρόμοια με το ακατέργαστο γραφένιο	Fang Y. & Wang E., 2013)
	ErGO: Ηλεκτροχημικά ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου	Υλικό σχεδόν πανομοιότυπο με το ακατέργαστο γραφένιο	Fang Y. & Wang E., 2013

3. Εμπόριο και βιοαισθητήρες γραφενίου

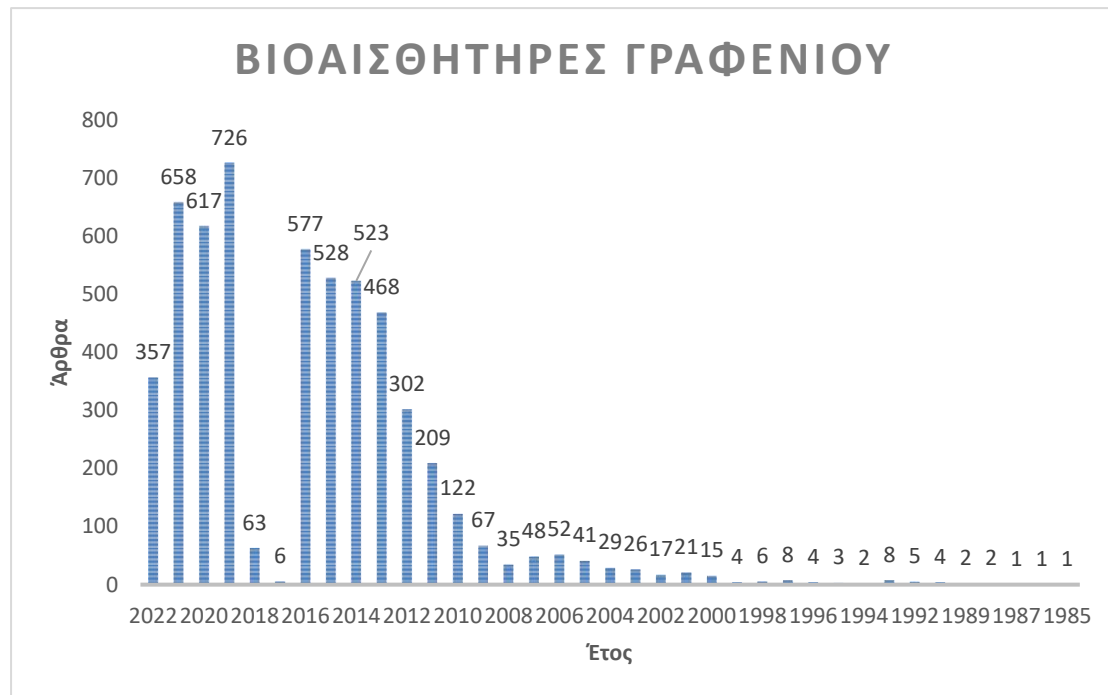
Η χρήση βιοαισθητήρων στον διαγνωστικό τομέα, συνεχώς αυξάνεται, αφού αποτελούν χρήσιμες και εύχρηστες συσκευές ώστε να προσδιορίζουν και να ανιχνεύουν την παρουσία μορίων, ιών και βακτηρίων. Επομένως, είναι σημαντικό να δούμε τους βιοαισθητήρες από την οπτική της προμήθειας και πώλησης στην αγορά.

- 1) Αρχικά, η εταιρεία Topfight Italia spa με έδρα στην Ιταλία εξειδικεύεται στην παραγωγή ηλεκτροχημικών βιοαισθητήρων, δηλαδή βιοαισθητήρων που βασίζονται στην ηλεκτροχημική μεταφορά σήματος και έχουν κατασκευαστεί από τον συνδυασμό ενός κυκλώματος και του αντίστοιχου αντιδραστηρίου. Επομένως, η Topfight Italia spa ασχολείται με την παραγωγή βιοαισθητήρων αλλά και με την κατασκευή πρωτοτύπων και στην συνέχεια την κυκλοφορία αυτών στην αγορά. Οι συγκεκριμένοι βιοαισθητήρες παρουσιάζουν συνήθως εφαρμογή στον τομέα της φαρμακευτικής, της ιατρικής, του περιβάλλοντος και της βιομηχανίας τροφίμων. (Google Topfight Italia spa, 2022)
- 2) Επίσης, υπάρχει η εταιρεία PARAGRAF sensors με έδρα στην Αγγλία, η οποία ασχολείται κυρίως με την κατασκευή Hall effect biosensors από 2D γραφένιο, οι οποίοι εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση και τον εντοπισμό θέσης μαγνητικού πεδίου. Οι συγκεκριμένοι βιοαισθητήρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην χαρτογράφηση, σε πραγματικό χρόνο, MRI πεδίου υψηλής έντασης, λόγω της υψηλής καθαρότητας του 2D γραφενίου και της αντοχής του βιοαισθητήρα σε πεδία έως και 30 Tesla. Τέλος, το 2D γραφένιο παρέχει ανάλυση βιοαισθητήρα ίση με 10 ppm (parts per million) και χαμηλές απαιτήσεις θωράκισης. (Google Paragraf, 2022)
- 3) Η εταιρεία Graphenea με έδρα στην Ισπανία, ασχολείται αποκλειστικά με το γραφένιο και τις διάφορες μορφές του, για παράδειγμα το οξείδιο του γραφενίου ή φύλλα-φιλμ γραφενίου που δημιουργήθηκαν με την μέθοδο της χημικής εναπόθεσης ατμών. Όσο αφορά τους βιοαισθητήρες γραφενίου, κατά μεγάλο ποσοστό γίνεται κατασκευή βιοαισθητήρων G-FET (graphene field effect transistors). Η κατηγορία αυτή βιοαισθητήρων παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και αποτελεί ιδανικό μετατροπέα για μεγάλο αριθμό διαφορετικών εφαρμογών ανίχνευσης. (Google Graphenea, 2022)
- 4) Τέλος, η εταιρεία Cheap Tubes με έδρα στην Αμερική, κατασκευάζει μέσω χημικής εναπόθεσης ατμών, φύλλα γραφενίου. Επιπλέον, προμηθεύει οξείδιο του γραφενίου (μία ή περισσότερες στρώσεις αυτού) και ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου. Τα παραπάνω, μπορούμε να τα συναντήσουμε σε πολλές εφαρμογές βιοαισθητήρων ως βασικά υλικά. Επίσης, όπως έχουμε δει, προσδίδουν θετικές ιδιότητες στους βιοαισθητήρες, καθιστώντας την ανίχνευση διάφορων μορίων ευκολότερη και με μεγαλύτερη ευαισθησία. (Google Cheap Tubes, 2022)

4. Οι βιοαισθητήρες γραφενίου στην έρευνα

4.1 Γραφική παράσταση για βιοαισθητήρες γραφενίου

Είναι φανερό πως με το πέρασ των χρόνων, τα άρθρα στα οποία αναφέρονται οι βιοαισθητήρες γραφενίου πληθαίνουν. Η πρώτη αναφορά έγινε το 1985, και καθώς έχουμε φτάσει στο 2022, περίπου 40 χρόνια μετά, αποτελεί λογικό γεγονός η ανάπτυξη των εφαρμογών και μελετών των βιοαισθητήρων γραφενίου.



Γράφημα 1. Στο παραπάνω γράφημα παρουσιάζεται ο αριθμός των άρθρων ανά τα έτη για τους βιοαισθητήρες γραφενίου.

4.2 Γραφική παράσταση και αναφορές για βιοαισθητήρες γραφενίου και γαλακτικό



Γράφημα 2. Στο παραπάνω γράφημα παρουσιάζεται ο αριθμός των άρθρων ανά τα έτη, πιο συγκεκριμένα από την πρώτη αναφορά το 1993 έως και σήμερα, αναφορικά με τις μελέτες που υπάρχουν για τους βιοαισθητήρες γραφενίου και το γαλακτικό (lactate).

Ενδεικτική μελέτη 1:

Στην μελέτη που έγινε από την Ariadna Schuck et.al το 2021, δημιουργήθηκε βιοαισθητήρας γραφενίου με σκοπό τον προσδιορισμό της ποσότητας γαλακτικού (lactate) στο πλάσμα του αίματος. Στην αρχή, πραγματοποιήθηκε μέτρηση των χαρακτηριστικών μεταφοράς του γραφενίου σε ένα τρανζίστορ επίδρασης πεδίου, με διαφορετικές όμως συγκεντρώσεις της αναλύομενης ουσίας σε κάθε δοκιμή. Μεγαλύτερη σταθεροποίηση για την μήτρα ακινητοποίησης, εξασφάλισε ο συνδυασμός από χιτοζάνη, Nafion και γαλακτική αφυδρογονάση. Ο συγκεκριμένος βιοαισθητήρας εμφανίζει υψηλή ευαισθησία ανίχνευσης γαλακτικού ακόμα και σε μεγάλες συγκεντρώσεις, έως και 7,5 mM. Αυτό φανερώνει την καταλληλότητα του βιοαισθητήρα σαν POCT για διαταραχές όπως ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας και σπηττικού σοκ. (Schuck A. et.al, 2021)

Ενδεικτική μελέτη 2:

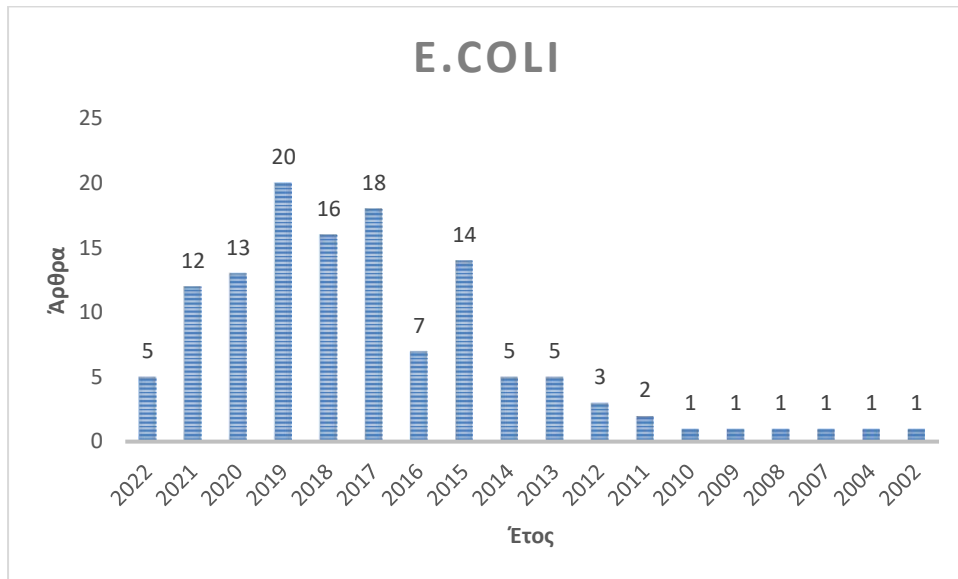
Το 2019, ο Shabnam Hashemzadeh και οι συνεργάτες του δημιούργησαν ένα βιοαισθητήρα γραφενίου με σκοπό την ανίχνευση του γαλακτικού. Πιο συγκεκριμένα, ο βιοαισθητήρας κατασκευάστηκε από rGO σε συνδυασμό με CNTs και AuNPs, αποσκοπώντας στην ανίχνευση των αλλαγών που δημιουργούνται στις συγκεντρώσεις του γαλακτικού στα καρκινικά κύτταρα. Το rGO προσέφερε στον βιοαισθητήρα υψηλή ευαισθησία και βελτιωμένη ικανότητα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Τα AuNPs βελτίωσαν την φόρτωση των μορίων του ενζύμου στο ηλεκτρόδιο και την

ηλεκτροκαταλυτική δραστηριότητα του βιοαισθητήρα. Αυτός ο βιοαισθητήρας παρουσίασε όριο ανίχνευσης ίσο με 2,3 μM και ένα μεγάλο γραμμικό εύρος από 0,05 έως 100 mM. (Hashemzadeh S. et.al, 2019)

Ενδεικτική μελέτη 3:

Ο Pratima Labroo και ο Yue Cui δημιούργησαν το 2012 έναν εύκαμπτο βιοαισθητήρα γραφενίου ως μέσο για την ανίχνευση γαλακτικού. Ο συγκεκριμένος βιοαισθητήρας παρουσίασε υψηλή ευαισθησία και ταχεία ανίχνευση, χρησιμοποιώντας γραφένιο συνδυαστικά με μεμβράνες πολυεστέρα. Η γαλακτική οξειδάση ακινητοποιήθηκε στο ηλεκτρόδιο γραφενίου, το οποίο προχώρησε στην παραγωγή απόκρισης ρεύματος. Μέσω της απόκρισης αυτής, καθορίστηκε η συγκέντρωση του γαλακτικού. Το όριο ανίχνευσης βρέθηκε ίσο με 0,08 μM . (Labroo P. & Cui Y., 2013)

4.3 Γραφική παράσταση και αναφορές για βιοαισθητήρες γραφενίου και E.Coli



Γράφημα 3. Στο παραπάνω γράφημα παρουσιάζεται ο αριθμός των άρθρων ανά τα έτη, πιο συγκεκριμένα από την πρώτη αναφορά το 2002 έως και το 2022, αναφορικά με τις μελέτες που υπάρχουν για τους βιοαισθητήρες γραφενίου και το βακτήριο Escherichia coli.

Ενδεικτική μελέτη 1:

Κατασκευάστηκε το 2017 από τον Guangfu Wu et.al, ένας βιοαισθητήρας γραφενίου με σκοπό την ανίχνευση του βακτηρίου E.coli. Ο βιοαισθητήρας ήταν τύπου G-FET και έγινε επισήμανση πυρενίου ώστε να επιτευχθεί υψηλή ευαισθησίας. Το όριο ανίχνευσης στην συγκεκριμένη περίπτωση ήταν ίσο με 100 cfu/mL. Ο παραπάνω βιοαισθητήρας G-FET εμφανίζει υψηλή σταθερότητα και εξαιρετική επιλεκτικότητα, γεγονός που τον καθιστά μια πολλά υποσχόμενη δομή για τον προσδιορισμό διάφορων βακτηρίων σε εφαρμογές υγείας αλλά και σε επίπεδο ασφάλειας στην βιομηχανία τροφίμων. (Wu G. et.al, 2017)

Ενδεικτική μελέτη 2:

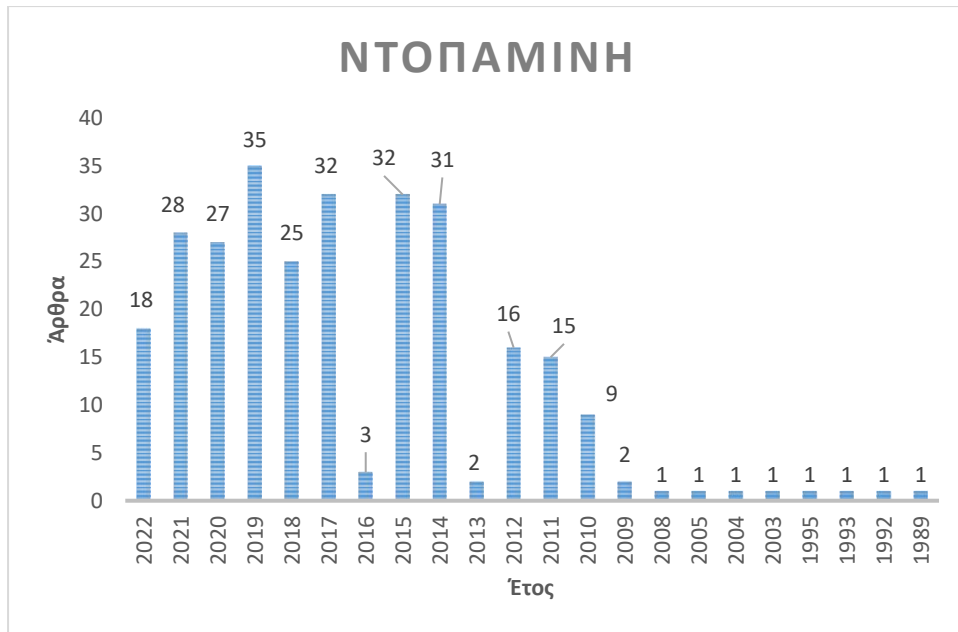
Στην συγκεκριμένη μελέτη, η οποία έγινε από τον Zihong Lin et.al το 2021, παρουσιάστηκε ένας βιοαισθητήρας τύπου G-FET, ο οποίος ανιχνεύει το μόριο της ινδόλης, το οποίο αποτελεί μεταβολικό προϊόν του E.coli. Το γραφένιο προσφέρει υψηλή ευαισθησία στις ηλεκτρικές μετρήσεις που έγιναν, ώστε να πραγματοποιηθεί ανίχνευση μικρών μορίων ινδόλης, χωρίς ετικέτα. Μεταξύ των μορίων ινδόλης και του γραφενίου υπάρχει αλληλεπίδραση π-π στοίβαξης, το οποίο προκαλεί επιρροή στο ηλεκτρικό σήμα και στο ρεύμα πηγής. Άρα, τα παραπάνω δικαιολογούν την αλλαγή στην ηλεκτρική αγωγιμότητα του γραφενίου. Το όριο ανίχνευσης βρέθηκε αρκετά χαμηλό και συγκεκριμένα ίσο με 10 ppb (parts per billion). Γενικότερα, η

συγκεκριμένη δομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εφαρμογές ποσοτικής ανίχνευσης μικρών μορίων με χαμηλό φορτίο και χωρίς ετικέτα (label free). (Lin Z. et.al, 2021)

Ενδεικτική μελέτη 3:

Ο Bhawana Thakur και οι συνεργάτες του κατασκεύασαν, το 2018, έναν βιοαισθητήρα γραφενίου για την ανίχνευση του βακτηρίου E.Coli. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του βιοαισθητήρα αυτού αποτελεί το γεγονός ότι είναι μιας χρήσης και χαμηλού κόστους. Αυτά τα χαρακτηριστικά βοηθάνε στην μαζική παραγωγή και λόγω του πρώτου, ο βιοαισθητήρας παρουσιάζει καλή σταθερότητα. Ο βιοαισθητήρας αποτελούνταν από rGO και επιπλέον από AuNPs και οξείδιο του αργιλίου Al₂O₃. Ο βιοαισθητήρας αυτός, τύπου FET, παρουσίασε καλή επιλεκτικότητα ακόμα και σε μεγάλο όγκο δείγματος και το όριο ανίχνευσης ήταν ίσο με 10⁵ cfu/mL. (Thakur B. et.al, 2018)

4.4 Γραφική παράσταση και αναφορές για βιοαισθητήρες γραφενίου και DA



Γράφημα 4. Στο παραπάνω γράφημα παρουσιάζεται ο αριθμός των άρθρων ανά τα έτη, πιο συγκεκριμένα από την πρώτη αναφορά το 1989 έως και το 2022, αναφορικά με τις μελέτες που υπάρχουν για τους βιοαισθητήρες γραφενίου και την ντοπαμίνη.

Ενδεικτική μελέτη 1:

Το 2020, ο Hong Yan Yue και η ομάδα του, δημιούργησαν έναν βιοαισθητήρα από γραφένιο για την ανίχνευση της ντοπαμίνης. Το ηλεκτρόδιο γραφενίου αποτελούνταν επιπλέον από AuNPs και συστοιχίες νανοκώνων (NCAs) οξειδίου του ψευδαργύρου ZnO. Τα AuNPs κατανεμήθηκαν με ομοιογενές τρόπο στις NCAs του ZnO και ο βιοαισθητήρας εμφάνισε υψηλή ευαισθησία και όριο ανίχνευσης ίσο με 0,04 μM . (Yue H. Y. et.al, 2020)

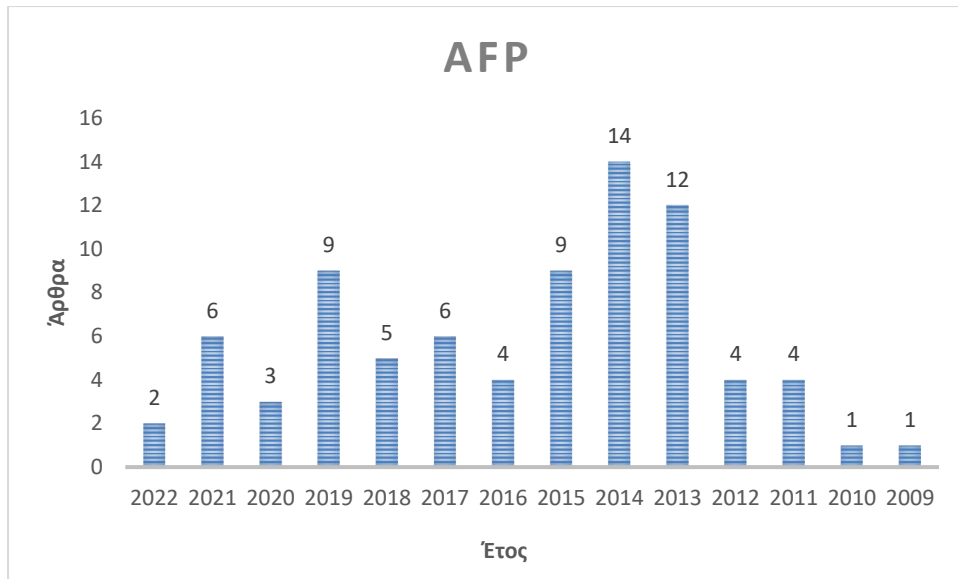
Ενδεικτική μελέτη 2:

Η Sana Fatma και οι συνεργάτες της δημιούργησαν το 2019, έναν βιοαισθητήρα με βάση το οξείδιο του γραφενίου για την ανίχνευση της DA. Στον βιοαισθητήρα GO χρησιμοποιήθηκε επιπλέον και ποσότητα αιθάλης (ή αλλιώς μαύρος άνθρακας CB). Το GO βοήθησε στην γρήγορη μεταφορά των ηλεκτρονίων από το κέντρο οξειδοαναγωγής στο ηλεκτρόδιο. Το όριο ανίχνευσης βρέθηκε ίσο με 0,115 ng/mL. (Fatma S. et.al, 2019)

Ενδεικτική μελέτη 3:

Ο Li Wu με τους συνεργάτες του κατασκεύασαν το 2012, έναν ηλεκτροχημικό βιοαισθητήρα rGO σε συνδυασμό με ανιόν πορφυρίνης TCPP (τετρα-4-καρβοξυφαινυλοπορφίνη), με στόχο την ανίχνευση ποσότητας DA. Ο βιοαισθητήρας αυτός εμφάνισε υψηλή ευαισθησία ακόμα και σε περιπτώσεις μεγάλης περισσειας UA και AA. Οι δοκιμές του βιοαισθητήρα αυτού έχουν γίνει σε δείγματα ορού και σε δείγμα ανθρώπινων ούρων. Ο συνδυασμός των παραπάνω υλικών βοηθά στην μείωση των παρεμβολών των AA και UA και στην ταχύτερη μεταφορά των ηλεκτρονίων. Τέλος, το όριο ανίχνευσης βρέθηκε ίσο με 0,01 μM . (Wu L. et.al, 2012)

4.5 Γραφική παράσταση και αναφορές για βιοαισθητήρες γραφενίου και AFP



Γράφημα 5. Στο παραπάνω γράφημα παρουσιάζεται ο αριθμός των άρθρων ανά τα έτη, πιο συγκεκριμένα από την πρώτη αναφορά το 2009 έως και το 2022, αναφορικά με τις μελέτες που υπάρχουν για τους βιοαισθητήρες γραφενίου και το AFP.

Ενδεικτική μελέτη 1:

Το 2017, ο Xian Fang μαζί με τους συνεργάτες του κατάφεραν να κατασκευάσουν έναν ηλεκτροχημικό βιοαισθητήρα γραφενίου με στόχο την ανίχνευση AFP. Το βασικό υλικό ήταν το rGO αλλά χρησιμοποιήθηκαν επίσης AuNPs και νανορόματα ZnO. Το όριο ανίχνευσης βρέθηκε αρκετά χαμηλό, υπό τις βέλτιστες συνθήκες, δηλαδή ήταν ίσο με 0,01 pg/mL. Το όριο αυτό επιτεύχθηκε λόγω του συνδυασμού των νανο-υλικών που επιλέχθηκαν. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι, ο βιοαισθητήρας παρουσίασε καλή σταθερότητα και επιλεκτικότητα. (Fang X. et.al, 2017)

Ενδεικτική μελέτη 2:

Ο Lifang Zhao και η ομάδα του, κατασκεύασαν το 2013, έναν μη ενζυμικό βιοαισθητήρα γραφενίου ώστε να ανιχνεύσουν AFP. Ο βιοαισθητήρας αυτός αποτελούνταν από γραφένιο, AuNPs και PdNPs (νανοσωματίδια παλλαδίου Pd) και παρουσίασε εξαιρετική ευαισθησία και αξιοπιστία. Το όριο ανίχνευσης για τον συγκεκριμένο βιοαισθητήρα ισούται με 0,005 ng/mL και εμφάνισε γραμμικό εύρος από 0,05 έως 30 ng/mL. Το γραφένιο συνεισφέρει στον βιοαισθητήρα, καθώς αυξάνει τον ρυθμό μεταφοράς ηλεκτρονίων λόγω της υψηλής αγωγιμότητάς του. Έτσι προκύπτει και το χαμηλό όριο ανίχνευσης που αναφέρθηκε παραπάνω. (Zhao L. et.al, 2013)

Ενδεικτική μελέτη 3:

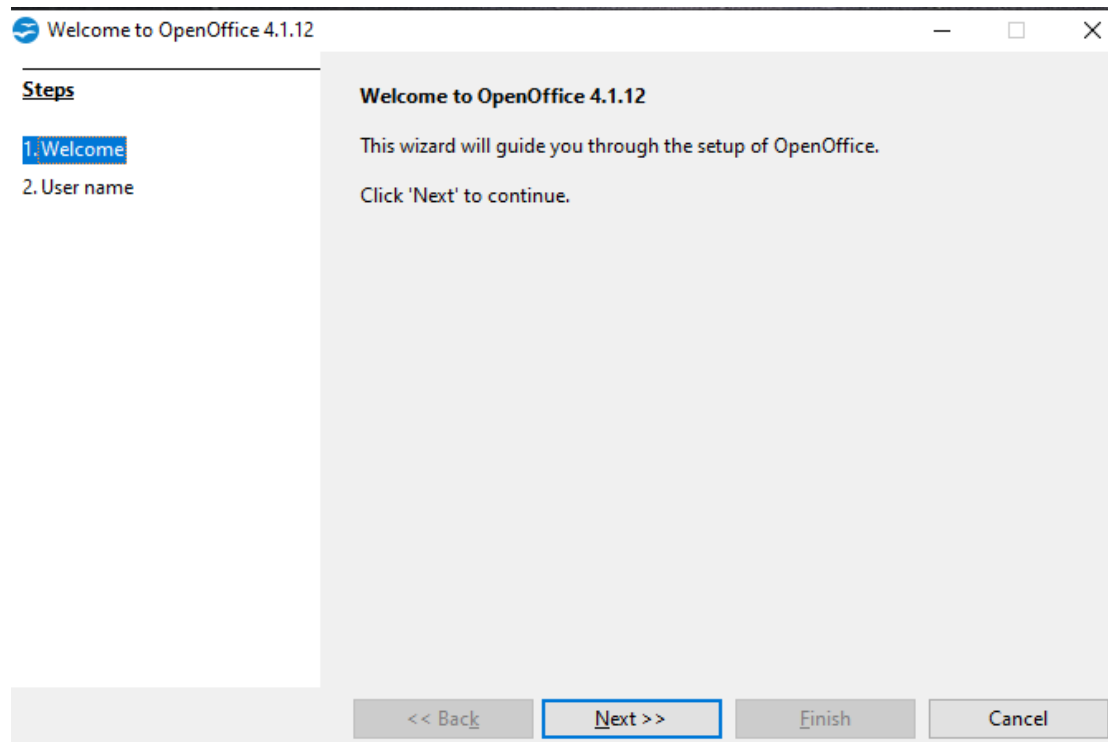
Το 2018, πραγματοποιήθηκε η δημιουργία ενός βιοαισθητήρα γραφενίου με σκοπό την ανίχνευση AFP, από τον Shaohong Yang και τους συνεργάτες του. Ο συγκεκριμένος ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας αποτελούνταν από GO και από ομοιοπολικά ακινητοποιημένη ρίζα αμινυλίου (NH_2). Η υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση AFP, οφείλεται στην μεγάλη επιφάνεια όγκου του GO. Ο βιοαισθητήρας παρουσιάζει γραμμικό εύρος 0,01 έως 100 ng/mL, ενώ το όριο ανίχνευσης είναι 3 pg/mL. Η απόδοση του βιοαισθητήρα ήταν ικανοποιητική, ενώ χαρακτηρίζεται από σταθερότητα και καλή επαναληψιμότητα. (Yang S. et.al, 2018)

5. Δημιουργία Βάσης Δεδομένων μέσω του προγράμματος Open Office 4 Apache

Παρακάτω θα γίνει ανάλυση του τρόπου με τον οποίο δημιουργήθηκε η βάση δεδομένων, σε συνδυασμό με εικόνες για την καλύτερη κατανόηση αυτού.

1^ο Βήμα:

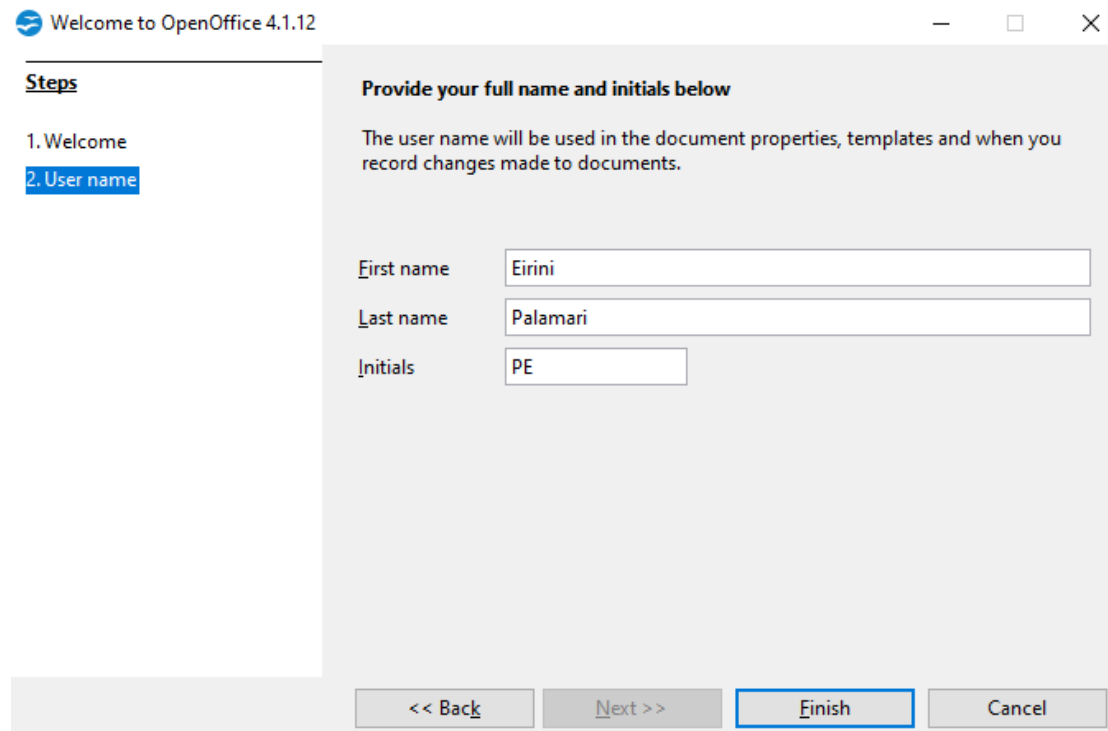
Ανοίγουμε το πρόγραμμα Open Office Apache και εμφανίζεται το παράθυρο που βλέπουμε στην παρακάτω εικόνα, οπότε πατάμε το Next.



Εικόνα 17.

2^ο Βήμα:

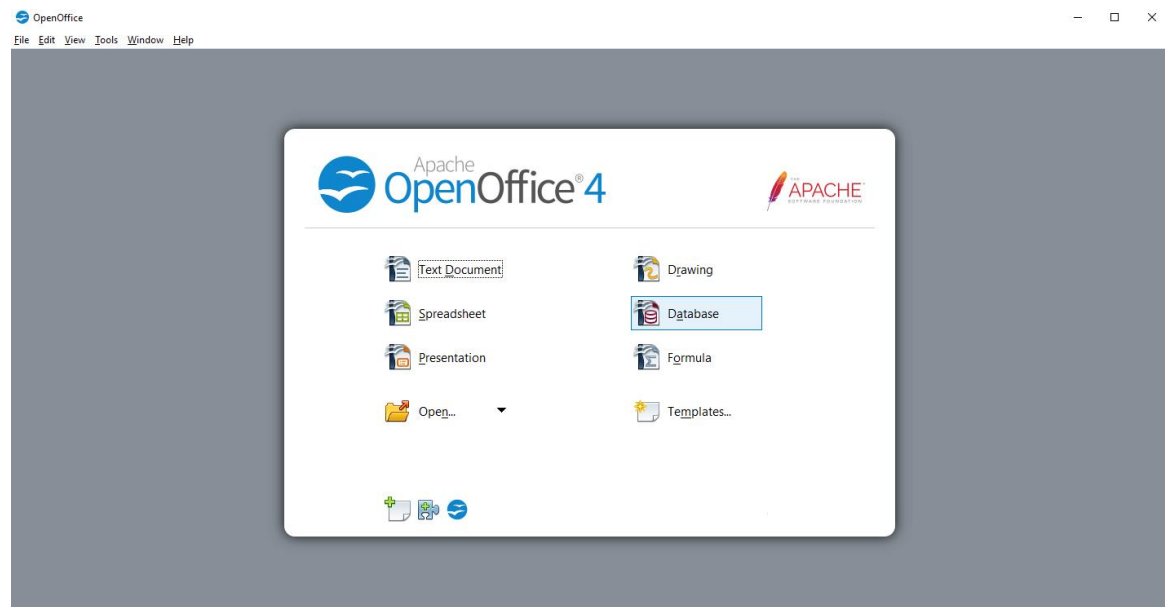
Συμπληρώνουμε τα στοιχεία μας στο παράθυρο που εμφανίζει και επιλέγουμε το Finish.



Εικόνα 18.

3^ο Βήμα:

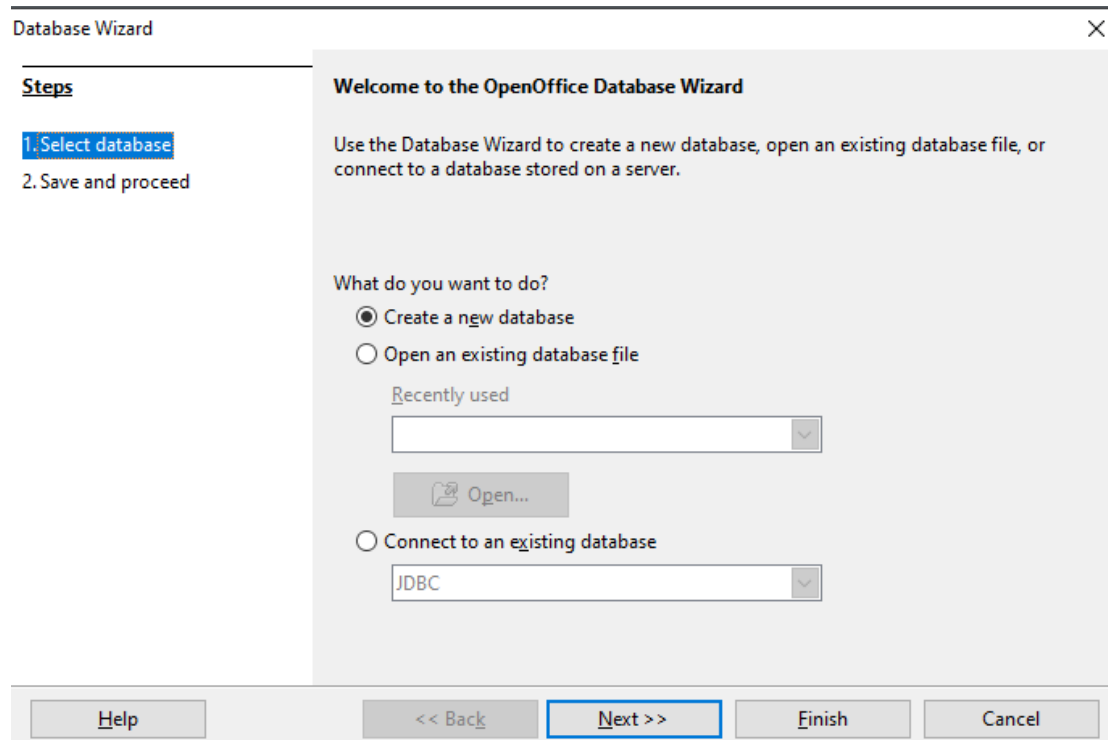
Με αυτό τον τρόπο, ανοίγει το περιβάλλον του Open Office όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα. Εμείς πατάμε πάνω στην επιλογή Database.



Εικόνα 19.

4^ο Βήμα:

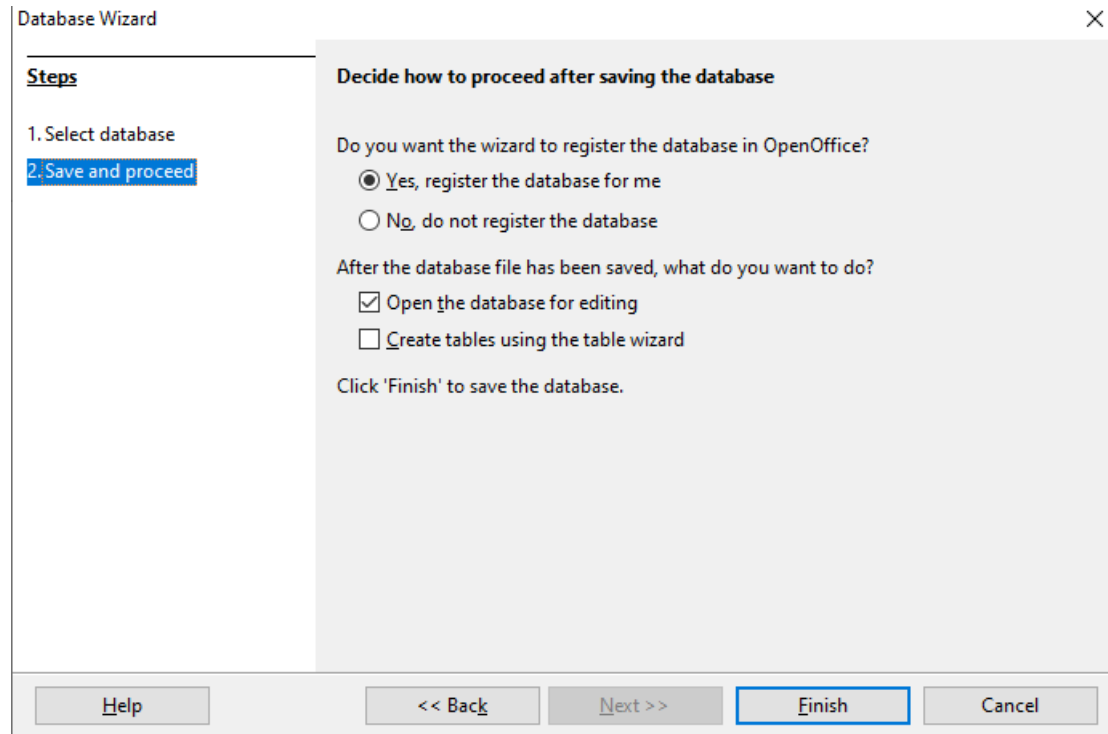
Εμφανίζεται επομένως στην οθόνη μας το παράθυρο της παρακάτω εικόνας. Η επιλογή που θέλουμε είναι η εξής: “Create a new database”. Οπότε βεβαιωνόμαστε πως είναι τσεκαρισμένο το ‘κυκλάκι’ στα αριστερά της παραπάνω επιλογής και πατάμε Next.



Εικόνα 20.

5^ο Βήμα:

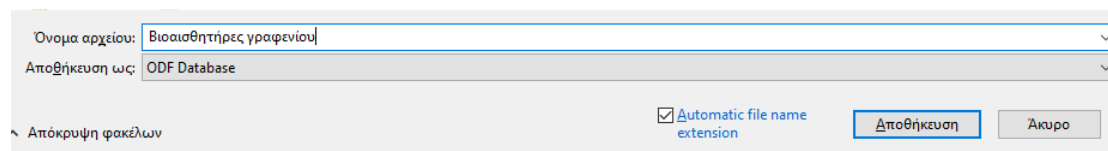
Στην συνέχεια προχωράει στο 2. Save and proceed, το οποίο έχει 4 επιλογές (δύο για κάθε ερώτηση). Στην πρώτη ερώτηση αφήνουμε επιλεγμένο το “Yes, register the database for me”, ενώ στην δεύτερη ερώτηση θέλουμε να είναι ‘τικαρισμένο’ το “Open the database for editing”, όπως φαίνονται στην παρακάτω εικόνα. Τέλος επιλέγουμε το Finish.



Εικόνα 21.

6^ο Βήμα:

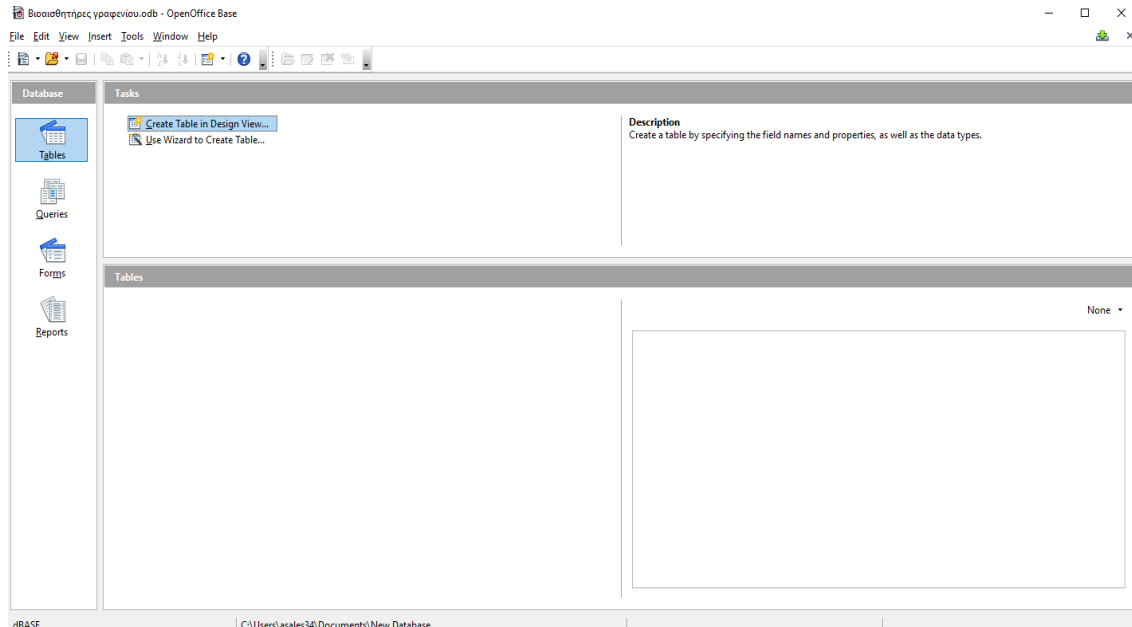
Αποθηκεύουμε την βάση δεδομένων με το όνομα “Βιοαισθητήρες γραφηνίου” πατώντας Αποθήκευση στο παράθυρο που μας έχει ανοίξει.



Εικόνα 22.

7^ο Βήμα:

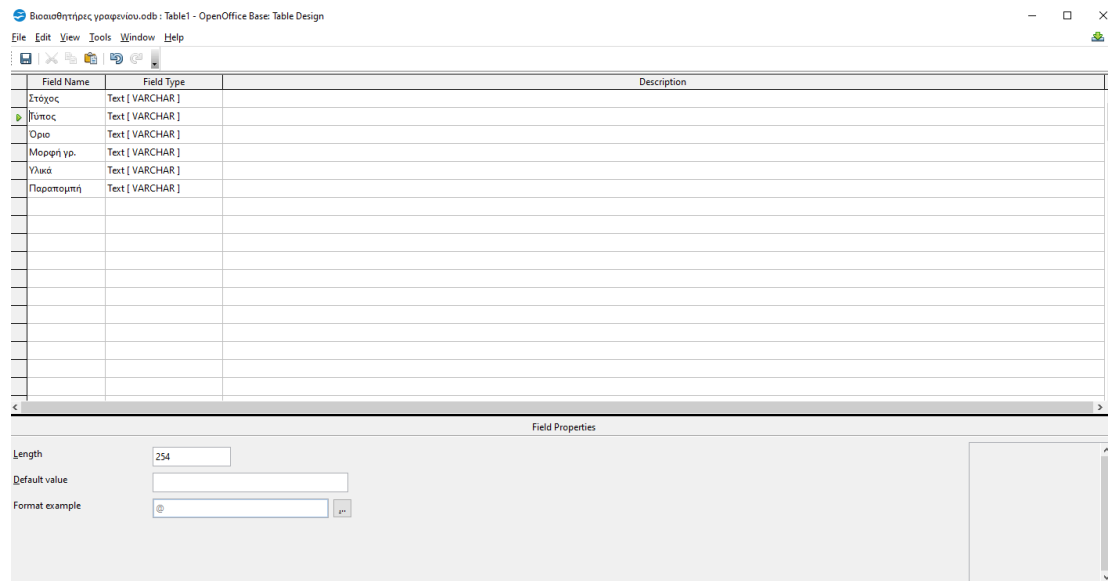
Τότε, ανοίγει το περιβάλλον που φαίνεται στην παρακάτω εικόνα. Στην συνέχεια βλέπουμε στην περιοχή “Database” να είναι επιλεγμένο το “Tables” και στην περιοχή “Tasks” επιλέγουμε το “Create Table in Design View”.



Εικόνα 23.

8^ο Βήμα:

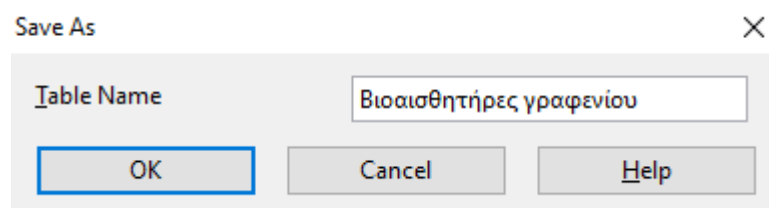
Στο νέο παράθυρο που ανοίγει συμπληρώνουμε στην στήλη “Field Name” τα ονόματα που θέλουμε να έχουν οι στήλες της βάσης δεδομένων, ενώ “Field Type” επιλέγουμε το “TEXT(VARCHAR)” αφού επιθυμούμε να καταχωρήσουμε στοιχεία με μορφή γενικού κειμένου. Στην επιλογή “Length” βάζουμε 254 γιατί ο πίνακάς μας σίγουρα δεν έχει κελί με τόσο μεγάλο μήκος. Επομένως συμπληρώνεται όπως φαίνεται παρακάτω. Επιλέγουμε το εικονίδιο της Αποθήκευσης που βρίσκεται πάνω και αριστερά από το πεδίο “Field Name”.



Εικόνα 24.

9^ο Βήμα:

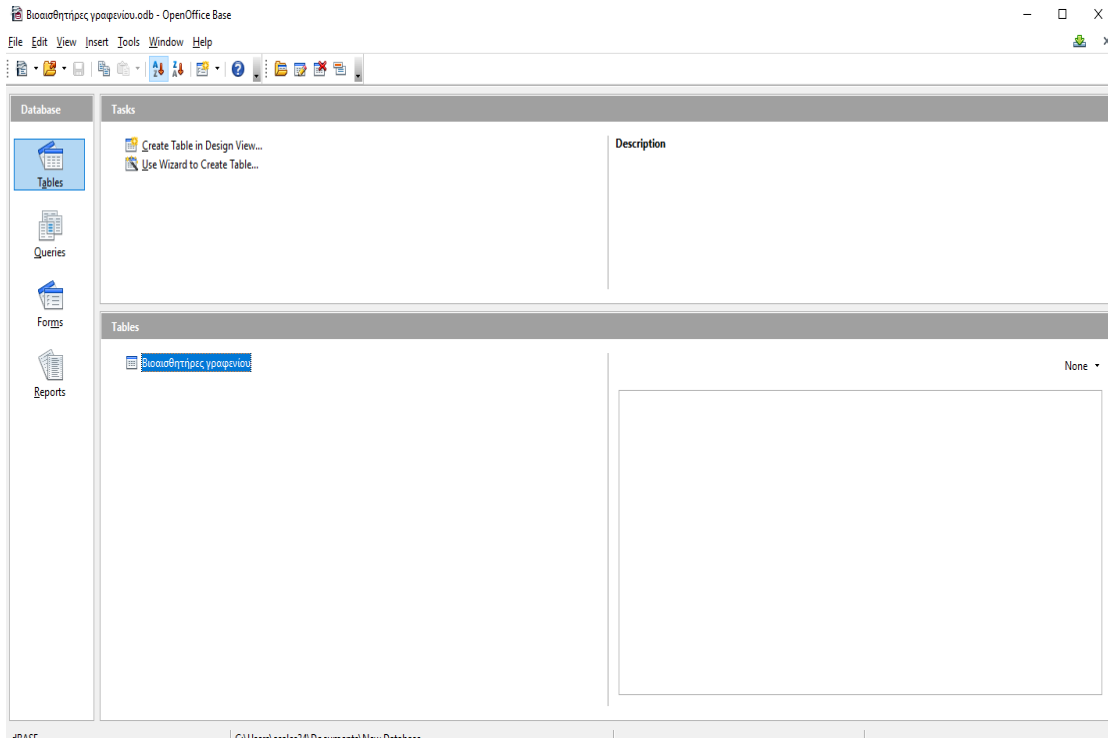
Όταν πατήσουμε το Save, μας ζητάει να το αποθηκεύσουμε οπότε ορίζουμε ως Table Name “Βιοαισθητήρες γραφενίου” και πατάμε OK.



Εικόνα 25.

10^ο Βήμα:

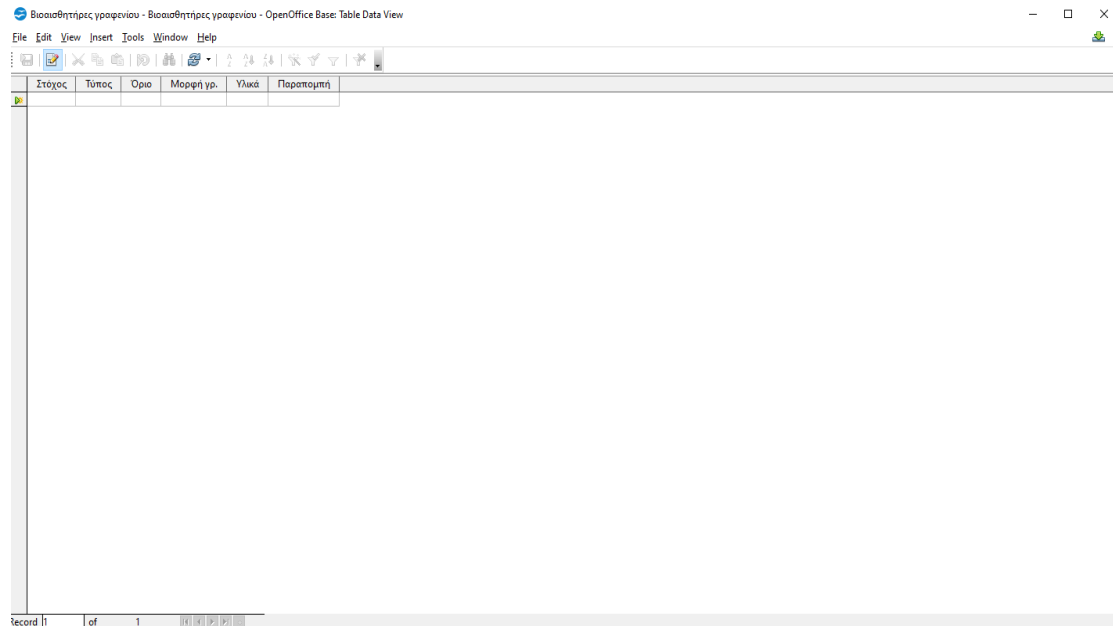
Κάνουμε ελαχιστοποίηση το Table “Βιοαισθητήρες γραφενίου” που δημιουργήσαμε (Εικόνα 24.) και γυρνάμε πάλι στο αρχικό περιβάλλον, στο οποίο τώρα έχει προστεθεί στην περιοχή Tables όπως φαίνεται το Table “Βιοαισθητήρες γραφενίου” το οποίο και επιλέγουμε.



Εικόνα 26.

11^ο Βήμα

Έτσι μας ανοίγει το περιβάλλον στο οποίο θα δεδομένα του Πίνακα 2. τα οποία έχουν προκύψει από την βιβλιογραφία της εργασίας αυτής.



Εικόνα 27.

12^ο Βήμα

Αφού συμπληρωθούν όλα τα στοιχεία, θα έχουμε την εικόνα που υπάρχει παρακάτω.

Βιοαισθητήρες γραφενίου - Βιοαισθητήρες γραφενίου - OpenOffice Base: Table Data View

File Edit View Insert Tools Window Help

Στόχος	Τύπος	Όριο	Μορφή γρ.	Υλικά	Παραπομπή
Γλυκόζη	FET	0,1 µg/mL	G	Ηλεκτροχρωμική 1-πυρενοβουτανικό οξύ	Kwong Hong Tsang D. et al, 2019, https://doi.org/10.1038/s41598-019-50412-9
Γλυκόζη	Μη ενζυμικός	-	GQDs	Βορονικό οξύ	Suvarnaphaet P. & Pechprasam S., 2017, https://doi.org/10.3390/s17102161
Ντοπαμίνη	Ηλεκτροχημικός	0,2 nM	ErGO	PVP	Atta N. F. et al, 2015, https://doi.org/10.5772/60676
Ντοπαμίνη	Ηλεκτροχημικός	5-200 µM	rGO	Χιτοζάνη	Liu Y. et al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
Ντοπαμίνη	Ηλεκτροχημικός	0,01 µM	rGO	Nafion, EDTA	Liu Y. et al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
AFP	Ανοσοαισθητήρας	0,7 ng/mL	GO	Χιτοζάνη, Th, HRP, AuNPs	Liu Y. et al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
AFP	Ηλεκτροχημικός	5,77 pg/mL	rGO	Th	Liu Y. et al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
AFP	Ηλεκτροχημικός	20 pg/mL	rGO	CNs, HRP	Liu Y. et al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
PSA	-	1 pg/mL	rGO	HRP	Liu Y. et al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
HCV	Ηλεκτροχημικός	3 fg/mL	G	AgNPs	Pena-Bahamonde J. et al, 2018, https://doi.org/10.1186/s12951-018-0400-z
Salmonella	CV	10 cfu/mL	G	AgNPs	Pena-Bahamonde J. et al, 2018, https://doi.org/10.1186/s12951-018-0400-z
Γρίπη των πτην	Ηλεκτροχημικός	1,6 pg/mL	G	AuNPs	Pena-Bahamonde J. et al, 2018, https://doi.org/10.1186/s12951-018-0400-z
Alzheimer	-	100 fg/mL	G	MNPs	Pena-Bahamonde J. et al, 2018, https://doi.org/10.1186/s12951-018-0400-z
Zika Virus	Ηλεκτρικός	0,45 nM	G	-	Pena-Bahamonde J. et al, 2018, https://doi.org/10.1186/s12951-018-0400-z
Dengue Virus	Ηλεκτροχημικός	0,12 pfu/mL	GO	-	Pena-Bahamonde J. et al, 2018, https://doi.org/10.1186/s12951-018-0400-z
Rota Virus	-	10 ⁻⁵ pfu/mL	GO	-	Pena-Bahamonde J. et al, 2018, https://doi.org/10.1186/s12951-018-0400-z
H2O2	-	0,51 µM	rGO	Χιτοζάνη, Hb	Liu Y. et al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
H2O2	-	0,106 µM	Φύλλα G	HRP	Liu Y. et al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
Ντοπαμίνη	Φθορισμού	94 nM	GO	-	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018, https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0132
ATP	Φθορισμού	31 nM	G	-	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018, https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0132
DNA	Ηλεκτροχημικός	9,4 zM	G	-	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018, https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0132
miRNA	Ηλεκτροχημικός	0,2 fM	G	AgNPs	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018, https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0132
VEGF	Ηλεκτροχημικός	31,25 pg/mL	GO	Au	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018, https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0132
Καρκίνος (μήτρι)	Ηλεκτροχημικός	-	G	Πεπτιδικό νανοσωλήνα φυλλικού οξέος	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018, https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0132
CEA	FET	100 pg/mL	G	Πυρενίο	Suvarnaphaet P. & Pechprasam S., 2017, https://doi.org/10.3390/s17102161
Γλυκόζη	Ενζυμικός	-	G	GOx	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
Γλυκόζη	Ηλεκτροχημικός	0,7 mM	G	CdS Νανοκρύσταλλοι	Kuila T. et al, 2011, https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.05.039
Γλυκόζη	Ηλεκτροχημικός	0,02 mM	G	Χιτοζάνη	Liu Y. et al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
Γλυκόζη	-	0,6 µM	G	Χιτοζάνη, PtNPs	Kuila T. et al, 2011, https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.05.039
Γλυκόζη	-	-	G	PtNPs	Tabish T. A. et al, 2021, https://doi.org/10.1002/wnan.1699
Μαλτόζη	Ενζυμικός	-	G	GOx	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
Φρουκτόζη	-	-	G	Cu, CuO, ITO	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
UA	Αμπερομετρικός	-	GO	Met	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
AA	Ηλεκτροχημικός	-	G	-	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
5-HTP	-	-	rGO	Υδραζίνη	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
IgG	-	2 ng/MI	TrGO	AuNPs	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
IaG	-	-	G	-	Fano Y. & Wano E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a

Record 1 of 63

Εικόνα 28.

ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ ΓΡΑΦΕΝΙΟΥ

Βιοαισθητήρες γραφενίου - Βιοαισθητήρες γραφενίου - OpenOffice Base: Table Data View

File Edit View Insert Tools Window Help



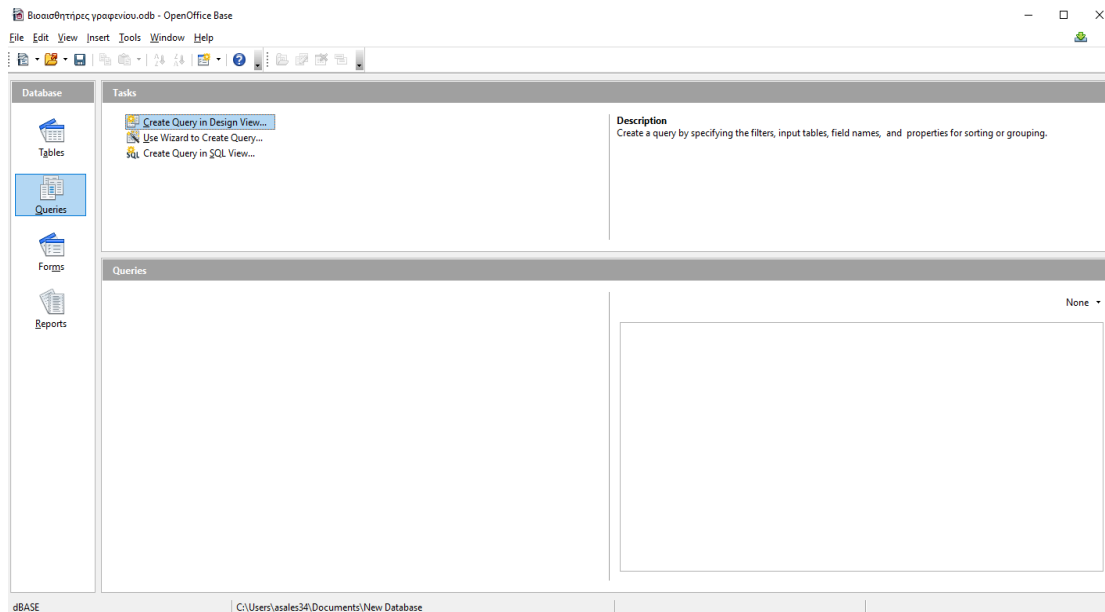
Στόχος	Τύπος	Όριο	Μορφή γρ.	Υλικά	Παραπομπή
Γλυκόζη	-	0,6 μM	G	Χιτοζάνη, PtNPs	Kuila T. et.al, 2011, https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.05.039
Γλυκόζη	-	-	G	PtNPs	Tabish T. A. et.al, 2021, https://doi.org/10.1002/wman.1699
Μαλτόζη	Ενζυμικός	-	G	GOx	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
Φρουκτόζη	-	-	G	Cu, CuO, ITO	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
UA	Αμπερομετρικός	-	GO	Met	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
AA	Ηλεκτροχημικός	-	G	-	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
5-HTP	-	-	rGO	Υδραζίνη	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
IgG	-	2 ng/ml	TrGO	AuNPs	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
IgG	-	-	G	-	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
IgG	-	-	TrGO, ErGO	-	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
Hb	-	-	-	Χιτοζάνη	Kuila T. et.al, 2011, https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.05.039
H2O2	Ηλεκτροχημικός	-	rGO	PtNPs	Tabish T. A. et.al, 2021, https://doi.org/10.1002/wman.1699
Γαλακτικό	Ενζυμικός	-	G	Γαλακτική οξειδάση	Yildiz G. et.al, 2021, https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.06.047
H2O2	Ενζυμικός	-	rGO	HRP	Thangamuthu M. et.al, 2019, https://doi.org/10.3390/ijms20122975
miRNA-21	Ηλεκτροχημικός	-	G	-	Janegitz B. C. et.al, 2017, https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.03.026
miRNA-21	-	2,09 μg/mL	G	-	Janegitz B. C. et.al, 2017, https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.03.026
Enterobacter sak	Ανοσοαισθητήρας	1,2*(10^2) cfu/mL	ErGO	AuNPs, HRP	Muniandy S. et.al, 2019, https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1561243
E.Coli	-	10 cfu/mL	G	-	Muniandy S. et.al, 2019, https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1561243
CEA	Ανοσοαισθητήρας	10 pg/mL	rGO	AuNPs, χιτοζάνη	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
Χοληστερόλη	Αμπερομετρικός	0,2 μM	rGO	Nafion, PtNPs	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
H2O2	Ηλεκτροχημικός	0,1 μM	rGO	-	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
RNA	FET	100 aM	G	PNA	Prattis I. et.al, 2021, https://orcid.org/0000-0001-6955-419X
Γαλακτικό	FET	-	G	Χιτοζάνη, Nafion, γαλακτική αφυδρογονάση	Schuck A. et.al, 2021, https://doi.org/10.3390/s21051852
E.Coli	FET	100 cfu/mL	G	Πυρένιο	Wu G. et.al, 2017, https://doi.org/10.1002/adhm.201700736
Ινδολη	FET	100 ppb	G	-	Lin Z. et.al, 2021, https://doi.org/10.3390/nano11051155
Covid-19	FET	2,42* (10^2) copies/mL	G	-	Castillo- Henriquez L. et.al, 2020, https://doi.org/10.3390/s20236926
Γαλακτικό	-	2,3 μM	rGO	CNTs, AuNPs	Hashemzadeh S. et.al, 2019, https://doi.org/10.1007/s00604-019-3791-0
Γαλακτικό	-	0,08 μM	G	Μεμβράνες πολυεστέρα	Labroo P. & Cui Y. et.al, 2013, https://doi.org/10.1016/j.bios.2012.08.024
E.Coli	FET	10^5 cfu/mL	rGO	AuNPs, Al2O3	Thakur B. et.al, 2018, https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.03.014
DA	-	0,04 μM	G	AuNPs, NCAs ZnO	Yue H. Y. et.al, 2019, https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110490
DA	-	0,115 ng/mL	GO	CB	Fatma S. et.al, 2019, https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.04.016
DA	Ηλεκτροχημικός	0,01 μM	rGO	TCP	Wu L. et.al, 2012, https://doi.org/10.1016/j.bios.2012.01.007
AFP	-	0,01 pg/mL	rGO	AuNPs, νανοζώματα ZnO	Fang X. et.al, 2017, https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.05.055
AFP	Ηλεκτροχημικός	0,005 ng/mL	G	AuNPs, PdNPs	Zhao L. et.al, 2013, https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.05.016
AFP	Ηλεκτροχημικός	3 pg/mL	GO	NH2	Yang S. et.al, 2018, https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.04.026

Record 11 of 63

Εικόνα 29.

13^ο Βήμα:

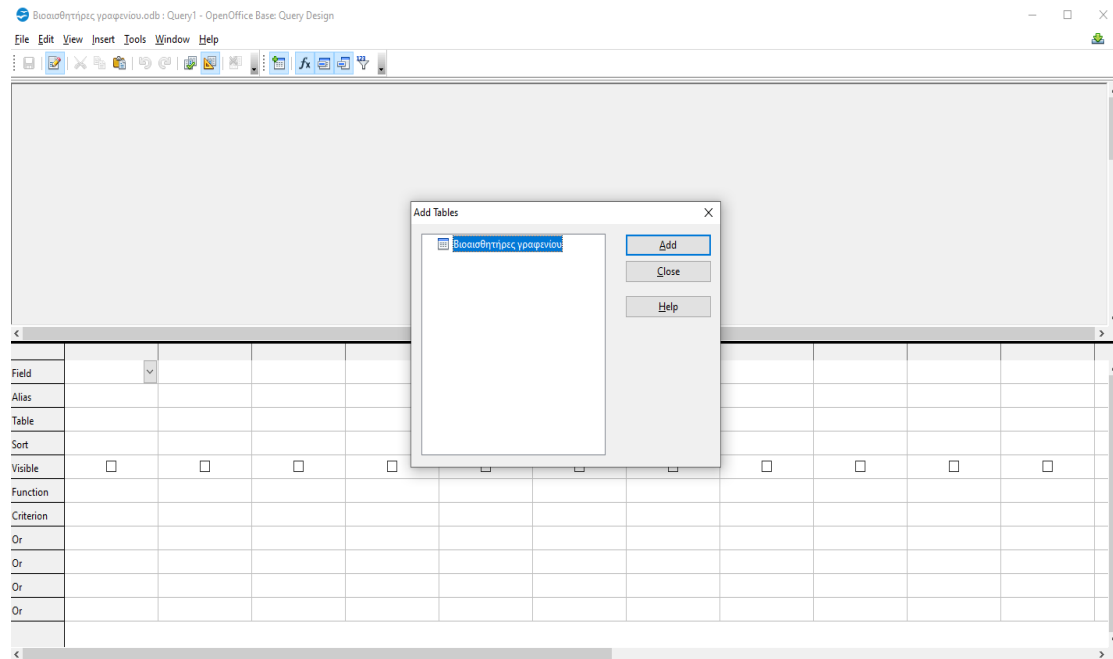
Τέλος χρειάζεται να δημιουργήσουμε την δυνατότητα να μπορεί κανείς να αναζητήσει δεδομένα από την βάση δεδομένων “Βιοαισθητήρες γραφενίου”. Οπότε κάνουμε ελαχιστοποίηση το Table “Βιοαισθητήρες γραφενίου” και γυρνάμε στο αρχικό περιβάλλον. Στην περιοχή “Database” επιλέγουμε τώρα το “Queries” και στην περιοχή “Tasks” που εμφανίζει δεξιά, επιλέγουμε το “Create Query in Design View” όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 30.

14^ο Βήμα:

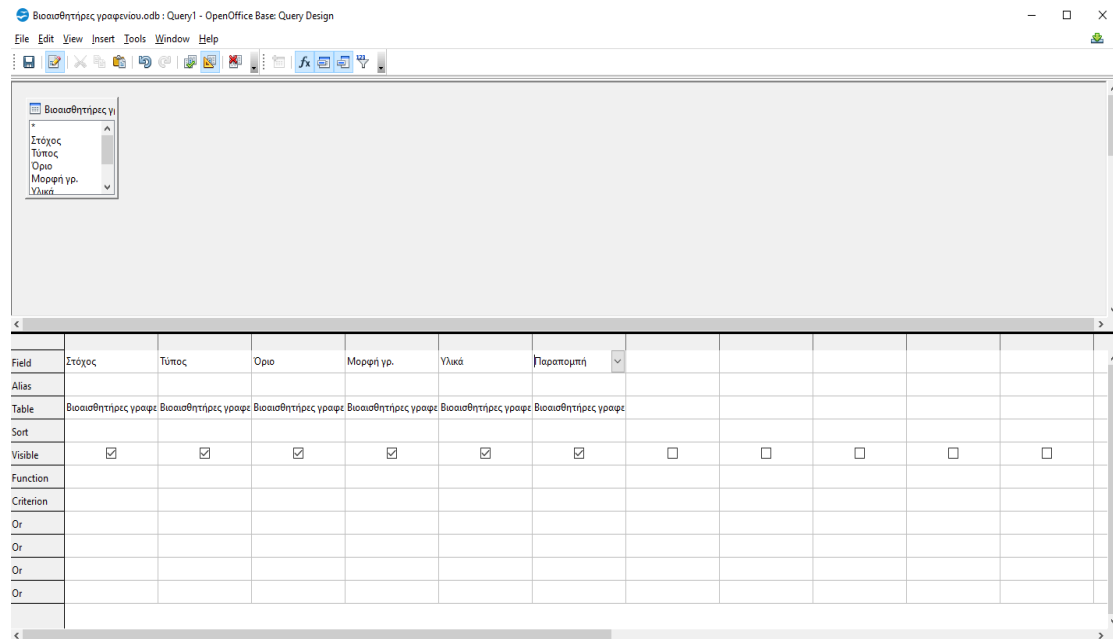
Οπότε μας ανοίγει ένα νέο παράθυρο, όπως φαίνεται παρακάτω. Εμείς έχουμε το Table “Βιοαισθητήρες γραφενίου” οπότε απλά επιλέγουμε το Add.



Εικόνα 31.

15^ο Βήμα:

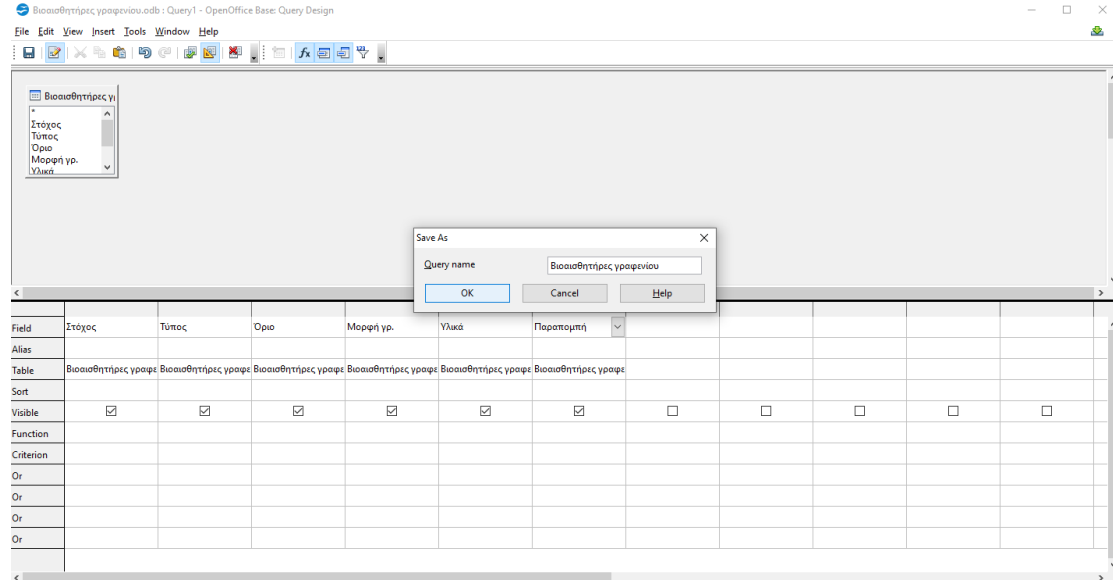
Έτσι εμφανίζεται πάνω στον γκρι χώρο, το Table “Βιοαισθητήρες γραφενίου” που έχουμε δημιουργήσει. Στην συνέχεια, στην γραμμή Field επιλέγουμε όλες τις στήλες του Table “Βιοαισθητήρες γραφενίου”. Δύο γραμμές πιο κάτω, στην γραμμή Table, επιλέγουμε το Table “Βιοαισθητήρες γραφενίου”. Ενώ στην γραμμή Visible ‘τικάρουμε’ τα πρώτα έξι κουτιά, στα οποία έχουμε τίτλο στην γραμμή Field. Τα παραπάνω βήματα φαίνονται στην εικόνα παρακάτω.



Εικόνα 32.

16^ο Βήμα:

Στην συνέχεια πατάμε πάνω στο σύμβολο Save, που βρίσκεται πάνω αριστερά και μας εμφανίζει το κουτί Save as, στο οποίο γράφουμε για Query name “Βιοαισθητήρες γραφενίου” και πατάμε OK.



Εικόνα 33.

17^ο Βήμα:

Πατάμε το πλήκτρο F5 το οποίο αντιστοιχεί στην εντολή Run Query και με αυτό τον τρόπο ‘τρέχει’ την αναζήτηση που πρόκειται να κάνουμε. Παρακάτω για παράδειγμα εμφανίζει όλο το Table “Βιοαισθητήρες γραφενίου”.

The screenshot shows the OpenOffice Base Query Design interface. At the top, the title bar reads "Βιοαισθητήρες γραφενίου.odb : Βιοαισθητήρες γραφενίου - OpenOffice Base: Query Design". Below the title bar are the menu bar (File, Edit, View, Insert, Tools, Window, Help) and a toolbar with various icons. The main area displays a table with the following data:

Στόχος	Τύπος	Όριο	Μορφή γρ.	Υλικά	Παραπομπή
Γλυκόζη	FET	0,1 µg/mL	G	Ηλεκτρωμειδωλεστέρο-1-πυρενοβουτανικό οξύ	Kwong Hong Tsang D. et.al, 2019, https://doi.org/10.1038/s41598-019-50412-9
Γλυκόζη	Μη ενζυμικός	-	GQDs	Βορονικό οξύ	Suvarnaphaet P. & Pechprasam S., 2017, https://doi.org/10.3390/s17102161
Ντοπαμίνη	Ηλεκτροχημικός	0,2 nM	ErGO	PVP	Atta N. F. et.al, 2015, https://doi.org/10.5772/60676
Ντοπαμίνη	Ηλεκτροχημικός	5-200 µM	rGO	Χιτοζάνη	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
Ντοπαμίνη	Ηλεκτροχημικός	0,01 µM	rGO	Nafion, EDTA	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
AFP	Ανοσοαισθητήρας	0,7 ng/mL	GO	Χιτοζάνη, Th, HRP, AuNPs	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
AFP	Ηλεκτροχημικός	5,77 pg/mL	rGO	Th	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
AFP	Ηλεκτροχημικός	20 pg/mL	rGO	CNs, HRP	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
PSA	-	1 ng/mL	rGO	HRP	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j

Record 1 of 63

Below the table, there is a field list for "Βιοαισθητήρες γρ." with columns for Field, Alias, Table, Sort, Visible, Function, Criterion, and Or. The Visible column has checkboxes for each field.

Field	Στόχος	Τύπος	Όριο	Μορφή γρ.	Υλικά	Παραπομπή
Alias						
Table	Βιοαισθητήρες γρ	Βιοαισθητήρες γρ	Βιοαισθητήρες γρ	Βιοαισθητήρες γρ	Βιοαισθητήρες γρ	Βιοαισθητήρες γρ
Sort						
Visible	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Function						
Criterion						
Or						
Or						
Or						
Or						

Εικόνα 34.

18^ο Βήμα:

Για αναζήτηση πηγαίνει κάποιος στην στήλη ‘Criterion’ και γράφει σε όποια στήλη θέλει, αναλόγως την αναζήτηση που επιθυμεί. Έστω ότι θέλουμε να δούμε όλους τους βιοασθητήρες γραφενίου της εργασίας αυτής, οι οποίοι να ανιχνεύουν γλυκόζη. Τότε στην γραμμή ‘Criterion’ και στην στήλη ‘Στόχος’ γράφουμε την λέξη ‘Γλυκόζη’. Πατάμε Enter και μετά το F5 ώστε να κάνει αναζήτηση με βάση τα στοιχεία που δώσαμε. Το αποτέλεσμα της αναζήτησης φαίνεται στην παρακάτω εικόνα. Αντίστοιχα με αυτό το παράδειγμα μπορεί να αναζητήσει κανείς ό,τι θέλει να βρει στην βάση δεδομένων.

The screenshot shows the OpenOffice Base Query Design interface. At the top, there is a menu bar (File, Edit, View, Insert, Tools, Window, Help) and a toolbar. Below the toolbar is a table with the following columns: Στόχος, Τύπος, Όριο, Μορφή γρ., Υλικά, and Παραπομπή. The table contains 7 rows of data. Below the table, there is a search filter window with a list of fields: Στόχος, Τύπος, Όριο, Μορφή γρ., Υλικά, and Παραπομπή. The 'Στόχος' field is selected, and the search term 'Γλυκόζη' is entered in the Criterion field. Below the search filter, there is a table with columns: Field, Alias, Table, Sort, Visible, Function, Criterion, Or, Or, Or, Or. The 'Criterion' field is set to 'Γλυκόζη'.

Στόχος	Τύπος	Όριο	Μορφή γρ.	Υλικά	Παραπομπή
Γλυκόζη	FET	0,1 µg/mL	G	Ηλεκτρυμδυσέστερα-1-πυρενοβουτανικό οξύ	Kwong Hong Tsang D. et.al, 2019, https://doi.org/10.1038/s41598-019-50412-9
Γλυκόζη	Μη ενζυμικός	-	GQDs	Βορονικό οξύ	Suvarnaphaet P. & Pechprasarn S., 2017, https://doi.org/10.3390/s17102161
Γλυκόζη	Ενζυμικός	-	G	GOx	Fang Y. & Wang E., 2013, https://doi.org/10.1039/c3cc44735a
Γλυκόζη	Ηλεκτροχημικός	0,7 mM	G	CdS Νανοκρύσταλλοι	Kuila T. et.al, 2011, https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.05.039
Γλυκόζη	Ηλεκτροχημικός	0,02 mM	G	Χιτοζάνη	Liu Y. et.al, 2012, https://doi.org/10.1039/c1cs15270j
Γλυκόζη	-	0,6 µM	G	Χιτοζάνη, PtNPs	Kuila T. et.al, 2011, https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.05.039
Γλυκόζη	-	-	G	PtNPs	Tabish T. A. et.al, 2021, https://doi.org/10.1002/wnan.1699

Field	Στόχος	Τύπος	Όριο	Μορφή γρ.	Υλικά	Παραπομπή					
Alias											
Table	Βιοασθητήρες γ	Βιοασθητήρες γ	Βιοασθητήρες γ	Βιοασθητήρες γ	Βιοασθητήρες γ	Βιοασθητήρες γ					
Sort											
Visible	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Function											
Criterion	Γλυκόζη										
Or											
Or											
Or											
Or											

Εικόνα 35.

Πίνακας 2. Στοιχεία Βάσης δεδομένων

Στόχος ανίχνευσης	Τύπος βιοαισθητήρα	Όριο ανίχνευσης	Μορφή γραφενίου ως βασικό υλικό	Επιπλέον υλικά, στοιχεία	Παραπομπή
Γλυκόζη	FET	0,1 µg/mL	G	Ηλεκτριμιδουλεστέρα-1-πυρενοβουτανικό οξύ	Kwong Hong Tsang D. et. al, 2019
Γλυκόζη	Μη ενζυμικός	-	GQDs	Βορονικό οξύ	Suvarnaphaet P. & Pechprasarn S., 2017
Ντοπαμίνη	Ηλεκτροχημικός	0,2 nM	ErGO	PVP	Atta, N. F et.al, 2015
Ντοπαμίνη	Ηλεκτροχημικός	5-200 µM	rGO	Χιτοζάνη	Liu Y. et.al, 2012
Ντοπαμίνη	Ηλεκτροχημικός	0,01 µM	rGO	Nafion, EDTA	Liu Y. et.al, 2012
AFP	Ανοσοαισθητήρας	0,7 ng/mL	GO	Χιτοζάνη, Th, HRP, AuNPs	Liu Y. et.al, 2012
AFP	Ηλεκτροχημικός	5,77 pg/mL	rGO	Th	Liu Y. et.al, 2012
AFP	Ηλεκτροχημικός	20 pg/mL	rGO	CNs, HRP	Liu Y. et.al, 2012
PSA	-	1 pg/mL	rGO	HRP	Liu Y. et.al, 2012
HCV	Ηλεκτροχημικός	3 fg/mL	G	AgNPs	Pena-Bahamonde J. et.al, 2018
Salmonella	CV	10 cfu/mL	G	AgNPs	Pena-Bahamonde J. et.al, 2018
Γρίπη των πτηνών H7	Ηλεκτροχημικός	1,6 pg/mL	G	AuNPs	Pena-Bahamonde J. et.al, 2018
Alzheimer	-	100 fg/mL	G	MNPs	Pena-Bahamonde J. et.al, 2018
Zika Virus	Ηλεκτρικός	0,45 nM	G	-	Pena-Bahamonde J. et.al, 2018
Dengue Virus	Ηλεκτροχημικός	0,12 pfu/mL	GO	-	Pena-Bahamonde J. et.al, 2018
Rota Virus	-	10 ⁵ pfu/mL	GO	-	Pena-Bahamonde J. et.al, 2018
H ₂ O ₂	-	0,51 µM	rGO	Χιτοζάνη, Hb	Liu Y. et.al, 2012
H ₂ O ₂	-	0,106 µM	Φύλλα G	HRP	Liu Y. et.al, 2012

ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ ΓΡΑΦΕΝΙΟΥ

Ντοπαμίνη	Φθορισμού	94 nM	GO	-	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018
ATP	Φθορισμού	31 nM	G	-	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018
DNA	Ηλεκτροχημικός	9,4 zM	G	-	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018
miRNA	Ηλεκτροχημικός	0,2 fM	G	AgNPs	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018
VEGF	Ηλεκτροχημικός	31,25 pg/mL	GO	Au	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018
Καρκίνος (μήτρα)	Ηλεκτροχημικός	-	G	Πεπτιδικό νανοσωλήνα φυλλικού οξέος	Szunerits S. & Boukherroub R., 2018
CEA	FET	100 pg/mL	G	Πυρένιο	Suvarnaphaet P. & Pechprasarn S., 2017
Γλυκόζη	Ενζυμικός	-	G	GOx	Fang Y. & Wang E., 2013
Γλυκόζη	Ηλεκτροχημικός	0,7 mM	G	CdS Νανοκρύσταλλοι	Kuila T. et.al, 2011
Γλυκόζη	Ηλεκτροχημικός	0,02 mM	G	Χιτοζάνη	Liu Y. et.al, 2012
Γλυκόζη	-	0,6 μM	G	Χιτοζάνη, PtNPs	Kuila T. et.al, 2011
Γλυκόζη	-	-	G	PtNPs	Tabish T. A. et.al, 2021
Μαλτόζη	Ενζυμικός	-	G	GOx	Fang Y. & Wang E., 2013
Φρουκτόζη	-	-	G	Cu, CuO, ITO	Fang Y. & Wang E., 2013
UA	Αμπερομετρικός	-	GO	Met	Fang Y. & Wang E., 2013
AA	Ηλεκτροχημικός	-	G	-	Fang Y. & Wang E., 2013
5-HTP	-	-	rGO	Υδραζίνη	Fang Y. & Wang E., 2013
IgG	-	2 ng/ml	TrGO	AuNPs	Fang Y. & Wang E., 2013
IgG	Αμπερομετρικός	-	G	-	Fang Y. & Wang E., 2013
IgG	-	-	TrGO ErGO	-	Fang Y. & Wang E., 2013
Hb	-	-	G	Χιτοζάνη	Kuila T. et.al, 2011
H ₂ O ₂	Ηλεκτροχημικός	-	rGO	PtNPs	Tabish T. A. et.al, 2021

ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ ΓΡΑΦΕΝΙΟΥ

Γαλακτικό	Ενζυμικός	-	G	Γαλακτική οξειδάση	Yildiz G. et.al, 2021
H ₂ O ₂	Ενζυμικός	-	rGO	HRP	Thangamuthu M. et.al, 2019
miRNA-21	Ηλεκτροχημικός	-	G	-	Janegitz B. C. et.al, 2017
miRNA-21	-	2,09 µg/mL	G	-	Janegitz B. C. et.al, 2017
Enterobacter sakazakii	Ανοσοαισθητήρας	1,2* 10 ² cfu/mL	ErGO	AuNPs, HRP	Muniandy S. et.al, 2019
E.Coli	-	10 cfu/mL	G	-	Muniandy S. et.al, 2019
CEA	Ανοσοαισθητήρας	10 pg/mL	rGO	AuNPs, χιτοζάνη	Liu Y. et.al, 2012
Χοληστερόλη	Αμπερομετρικός	0,2 µM	rGO	Nafion, PtNPs	Liu Y. et.al, 2012
H ₂ O ₂	Ηλεκτροχημικός	0,1 µM	rGO	-	Liu Y. et.al, 2012
RNA	FET	100 aM	G	PNA	Prattis I. et.al, 2021
Γαλακτικό	FET	-	G	Χιτοζάνη, Nafion, γαλακτική αφυδρογονάση	Schuck A. et.al, 2021
E.Coli	FET	100 cfu/mL	G	Πυρένιο	Wu G. et.al, 2017
Ινδόλη (E.Coli)	FET	10 ppb	G	-	Lin Z. et.al, 2021
Covid-19	FET	2,42* 10 ² copies/mL	G	-	Castillo-Henriquez L. et.al, 2020
Γαλακτικό	-	2,3 µM	rGO	CNTs, AuNPs	Hashemzadeh S. et.al, 2019
Γαλακτικό	-	0,08 µM	G	Μεμβράνες πολυεστέρα	Labroo P. & Cui Y., 2013
E.Coli	FET	10 ⁵ cfu/mL	rGO	AuNPs, Al ₂ O ₃	Thakur B. et.al, 2018
DA	-	0,04 µM	G	AuNPs, NCAs ZnO	Yue H. Y. et.al, 2020
DA	-	0,115 ng/mL	GO	CB	Fatma S. et.al, 2019
DA	Ηλεκτροχημικός	0,01 µM	rGO	TCPP	Wu L. et.al, 2012
AFP	-	0,01 pg/mL	rGO	AuNPs, νανορώματα ZnO	Fang X. et.al, 2017
AFP	Ηλεκτροχημικός	0,005 ng/Ml	G	AuNPs, PdNPs	Zhao L. et.al, 2013
AFP	Ηλεκτροχημικός	3 pg/mL	GO	NH ₂	Yang S. et.al, 2018

6. Σχολιασμός και Συμπεράσματα

Με βάση την βιβλιογραφική έρευνα που έγινε σε αυτή την διπλωματική εργασία, είναι επόμενο να θεωρηθεί ότι οι βιοαισθητήρες γραφενίου αποτελούν μια διάταξη, η οποία μπορεί να υλοποιηθεί σε διαφορετικές και πολλές εφαρμογές. Βιοαισθητήρες με διαφορετική σύνθεση, μπορούν να δημιουργηθούν για την ανίχνευση ίδιων ουσιών, παρουσιάζοντας διαφορετικά όρια ανίχνευσης. Επίσης, ως διάταξη αποτελεί μια οικονομική και αποτελεσματική επιλογή. Επιπλέον, το γραφένιο προσδίδει υψηλή ευαισθησία και άμεση ανίχνευση στην μονάδα των βιοαισθητήρων, συγκριτικά με άλλα συμβατικά υλικά και την εφαρμογή τους σε βιοαισθητήρες. Η Ιατρική και οι κλινικές εφαρμογές της είναι αυτές που έχουν επωφεληθεί από την ανάπτυξη των βιοαισθητήρων γραφενίου. Θα μπορούσαμε να πούμε πως τα επόμενα χρόνια, ακόμα περισσότερες μελέτες πρόκειται να γίνουν πάνω σε βιοαισθητήρες γραφενίου και η χρησιμότητα τους να γίνεται ολοένα και πιο εμφανής.

7. Αναφορές- Πηγές

Aqra, M. W., & Ramanathan, A. A. (2022). *Review of the Recent Advances in Nano-Biosensors and Technologies for Healthcare Applications*. 76.

<https://doi.org/10.3390/csac2021-10473>

Atta, N. F., Galal, A., & El-Ads, E. H. (2015). Graphene — A Platform for Sensor and Biosensor Applications. In *Biosensors - Micro and Nanoscale Applications*. InTech.

<https://doi.org/10.5772/60676>

Bhalla, N., Jolly, P., Formisano, N., & Estrela, P. (2016). Introduction to biosensors. *Essays in Biochemistry*, 60(1), 1–8.

<https://doi.org/10.1042/EBC20150001>

Castillo-Henríquez, L., Brenes-Acuña, M., Castro-Rojas, A., Cordero-Salmerón, R., Lopretti-Correa, M., & Vega-Baudrit, J. R. (2020). Biosensors for the detection of bacterial and viral clinical pathogens. *Sensors (Switzerland)*, 20(23), 1–26.

<https://doi.org/10.3390/s20236926>

Cho, I. H., Lee, J., Kim, J., Kang, M. S., Paik, J. K., Ku, S., Cho, H. M., Irudayaraj, J., & Kim, D. H. (2018). Current technologies of electrochemical immunosensors: Perspective on signal amplification. In *Sensors (Switzerland)* (Vol. 18, Issue 1). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/s18010207>

Cruz, S. M. A., Girão, A. F., Gonçalves, G., & Marques, P. A. A. P. (2016). Graphene: The missing piece for cancer diagnosis? In *Sensors (Switzerland)* (Vol. 16, Issue 1). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/s16010137>

Evtugyn, G., Porfireva, A., Shamagsumova, R., & Hianik, T. (2020). Advances in electrochemical aptasensors based on carbon nanomaterials. In *Chemosensors* (Vol. 8, Issue 4, pp. 1–37). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/chemosensors8040096>

Fang, Y., & Wang, E. (2013). Electrochemical biosensors on platforms of graphene. *Chemical Communications*, 49(83), 9526–9539.

<https://doi.org/10.1039/c3cc44735a>

Fang, X., Liu, J., Wang, J., Zhao, H., Ren, H., & Li, Z. (2017). Dual signal amplification strategy of Au nanoparticles/ZnO nanorods hybridized reduced graphene nanosheet and multienzyme functionalized Au@ZnO composites for ultrasensitive electrochemical detection of tumor biomarker. *Biosensors and Bioelectronics*, 97, 218–225.

<https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.05.055>

Fatma, S., Prasad, B. B., Jaiswal, S., Singh, R., & Singh, K. (2019). Electrochemical simultaneous analysis of dopamine and epinephrine using double imprinted One MoNomer acryloylated graphene oxide-carbon black composite polymer. *Biosensors and Bioelectronics*, 135, 36–44.

<https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.04.016>

Gosai, A., Khondakar, K. R., Ma, X., & Ali, M. A. (2021). Application of functionalized graphene oxide based biosensors for health monitoring: Simple graphene derivatives to 3D printed platforms. In *Biosensors* (Vol. 11, Issue 10). MDPI.

<https://doi.org/10.3390/bios11100384>

Hashemzadeh, S., Omid, Y., & Rafii-Tabar, H. (2019). Amperometric lactate nanobiosensor based on reduced graphene oxide, carbon nanotube and gold nanoparticle nanocomposite. *Microchimica Acta*, 186(10).

<https://doi.org/10.1007/s00604-019-3791-0>

Janegitz, B. C., Silva, T. A., Wong, A., Ribovski, L., Vicentini, F. C., Taboada Sotomayor, M. del P., & Fatibello-Filho, O. (2017). The application of graphene for in vitro and in vivo electrochemical biosensing. In *Biosensors and Bioelectronics* (Vol. 89, pp. 224–233). Elsevier Ltd.

<https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.03.026>

Justino, C. I. L., Gomes, A. R., Freitas, A. C., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. A. P. (2017). Graphene based sensors and biosensors. In *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* (Vol. 91, pp. 53–66). Elsevier B.V.

<https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.04.003>

Kim, Y. J., & Jeong, B. (2018). Graphene-based nanomaterials and their applications in biosensors. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1064, pp. 61–71). Springer New York LLC.

https://doi.org/10.1007/978-981-13-0445-3_4

Kuila, T., Bose, S., Khanra, P., Mishra, A. K., Kim, N. H., & Lee, J. H. (2011). Recent advances in graphene-based biosensors. In *Biosensors and Bioelectronics* (Vol. 26, Issue 12, pp. 4637–4648).

<https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.05.039>

Kwong Hong Tsang, D., Lieberthal, T. J., Watts, C., Dunlop, I. E., Ramadan, S., del Rio Hernandez, A. E., & Klein, N. (2019). Chemically Functionalised Graphene FET Biosensor for the Label-free Sensing of Exosomes. *Scientific Reports*, 9(1).

<https://doi.org/10.1038/s41598-019-50412-9>

Labroo, P., & Cui, Y. (2013). Flexible graphene bio-nanosensor for lactate. *Biosensors and Bioelectronics*, 41(1), 852–856.

<https://doi.org/10.1016/j.bios.2012.08.024>

- Lee, H. J., & Yook, J. G. (2019). Graphene nanomaterials-based radio-frequency/microwave biosensors for biomaterials detection. In *Materials* (Vol. 16, Issue 6). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/ma12060952>
- Li, T., Li, Z., Zhou, J., Pan, B., Xiao, X., Guo, Z., Wu, L., & Chen, Y. (2017). The application of graphene in biosensors. In *Outlook and Challenges of Nano Devices, Sensors, and MEMS* (pp. 299–329). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-50824-5_10
- Lin, Z., Wu, G., Zhao, L., & Lai, K. W. C. (2021). Detection of bacterial metabolic volatile indole using a graphene-based field-effect transistor biosensor. *Nanomaterials*, *11*(5).
<https://doi.org/10.3390/nano11051155>
- Liu, Y., Dong, X., & Chen, P. (2012). Biological and chemical sensors based on graphene materials. *Chemical Society Reviews*, *41*(6), 2283–2307.
<https://doi.org/10.1039/c1cs15270j>
- Machado, M., Oliveira, A. M. L., Silva, G. A., Bitoque, D. B., Ferreira, J. T., Pinto, L. A., & Ferreira, Q. (2022). Graphene Biosensors—A Molecular Approach. In *Nanomaterials* (Vol. 12, Issue 10). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/nano12101624>
- Muniandy, S., Teh, S. J., Thong, K. L., Thiha, A., Dinshaw, I. J., Lai, C. W., Ibrahim, F., & Leo, B. F. (2019). Carbon Nanomaterial-Based Electrochemical Biosensors for Foodborne Bacterial Detection. In *Critical Reviews in Analytical Chemistry* (Vol. 49, Issue 6, pp. 510–533). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1561243>
- Nurrohman, D. T., & Chiu, N. F. (2021). A review of graphene-based surface plasmon resonance and surface-enhanced raman scattering biosensors: Current status and future prospects. In *Nanomaterials* (Vol. 11, Issue 1, pp. 1–30). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/nano11010216>
- Peña-Bahamonde, J., Nguyen, H. N., Fanourakis, S. K., & Rodrigues, D. F. (2018). Recent advances in graphene-based biosensor technology with applications in life sciences. In *Journal of Nanobiotechnology* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s12951-018-0400-z>
- Prattis, I., Hui, E., Gubeljak, P., Kaminski Schierle, G. S., Lombardo, A., & Occhipinti, L. G. (2021). *Graphene For Biosensing Applications In Point-Of-Care Testing*.
<https://orcid.org/0000-0001-6955-419X>
- Rajakumar, G., Zhang, X. H., Gomathi, T., Wang, S. F., Ansari, M. A., Mydhili, G., Nirmala, G., Alzohairy, M. A., & Chung, I. M. (2020). Current use of carbon-based materials for biomedical applications-A prospective and review. In *Processes* (Vol. 8, Issue 3). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/PR8030355>

- Sang, S., Wang, Y., Feng, Q., Wei, Y., Ji, J., & Zhang, W. (2016). Progress of new label-free techniques for biosensors: A review. In *Critical Reviews in Biotechnology* (Vol. 36, Issue 3, pp. 465–481). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.3109/07388551.2014.991270>
- Schuck, A., Kim, H. E., Moreira, J. K., Lora, P. S., & Kim, Y. S. (2021). A graphene-based enzymatic biosensor using a common-gate field-effect transistor for l-lactic acid detection in blood plasma samples. *Sensors*, 21(5), 1–13.
<https://doi.org/10.3390/s21051852>
- Shao, Y., Wang, J., Wu, H., Liu, J., Aksay, I. A., & Lin, Y. (2010). Graphene based electrochemical sensors and biosensors: A review. In *Electroanalysis* (Vol. 22, Issue 10, pp. 1027–1036).
<https://doi.org/10.1002/elan.200900571>
- Sumaryada, T., Gunawan, M. S., Perdana, S., Arjo, S., & Maddu, A. (2019). A molecular interaction analysis reveals the possible roles of graphene oxide in a glucose biosensor. *Biosensors*, 9(1).
<https://doi.org/10.3390/bios9010018>
- Suvarnaphaet, P., & Pechprasarn, S. (2017). Graphene-based materials for biosensors: A review. In *Sensors (Switzerland)* (Vol. 17, Issue 10). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/s17102161>
- Szunerits, S., & Boukherroub, R. (2018). Graphene-based biosensors. In *Interface Focus* (Vol. 8, Issue 3). Royal Society Publishing.
<https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0132>
- Tabish, T. A., Abbas, A., & Narayan, R. J. (2021). Graphene nanocomposites for transdermal biosensing. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 13(4).
<https://doi.org/10.1002/wnan.1699>
- Taniselass, S., Arshad, M. K. M., & Gopinath, S. C. B. (2019). Graphene-based electrochemical biosensors for monitoring noncommunicable disease biomarkers. In *Biosensors and Bioelectronics* (Vol. 130, pp. 276–292). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.01.047>
- Thakur, B., Zhou, G., Chang, J., Pu, H., Jin, B., Sui, X., Yuan, X., Yang, C. H., Magruder, M., & Chen, J. (2018). Rapid detection of single E. coli bacteria using a graphene-based field-effect transistor device. *Biosensors and Bioelectronics*, 110, 16–22.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.03.014>
- Thangamuthu, M., Hsieh, K. Y., Kumar, P. v., & Chen, G. Y. (2019). Graphene- and graphene oxide-based nanocomposite platforms for electrochemical biosensing applications. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 12). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/ijms20122975>

- Thévenot, D. R., Toth, K., Durst, R. A., Wilson, G. S. G(2001). Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. In *Biosensors & Bioelectronics* (Vol. 16).
www.elsevier.com/locate/bios
- Wang, L., Wu, A., & Wei, G. (2018). Graphene-based aptasensors: From molecule-interface interactions to sensor design and biomedical diagnostics. In *Analyst* (Vol. 143, Issue 7, pp. 1526–1543). Royal Society of Chemistry.
<https://doi.org/10.1039/c8an00081f>
- Wu, G., Dai, Z., Tang, X., Lin, Z., Lo, P. K., Meyyappan, M., & Lai, K. W. C. (2017). Graphene Field-Effect Transistors for the Sensitive and Selective Detection of Escherichia coli Using Pyrene-Tagged DNA Aptamer. *Advanced Healthcare Materials*, 6(19).
<https://doi.org/10.1002/adhm.201700736>
- Wu, L., Feng, L., Ren, J., & Qu, X. (2012). Electrochemical detection of dopamine using porphyrin-functionalized graphene. *Biosensors and Bioelectronics*, 34(1), 57–62.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2012.01.007>
- Xu, Y., Ren, B., Wang, S., Zhang, L., & Liu, Z. (2018). Carbon aerogel-based supercapacitors modified by hummers oxidation method. *Journal of Colloid and Interface Science*, 527, 25–32.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.04.108>
- Yang, S., Zhang, F., Wang, Z., & Liang, Q. (2018). A graphene oxide-based label-free electrochemical aptasensor for the detection of alpha-fetoprotein. *Biosensors and Bioelectronics*, 112, 186–192.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.04.026>
- Yildiz, G., Bolton-Warberg, M., & Awaja, F. (2021). Graphene and graphene oxide for bio-sensing: General properties and the effects of graphene ripples. In *Acta Biomaterialia* (Vol. 131, pp. 62–79). Acta Materialia Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.06.047>
- Yue, H. Y., Zhang, H. J., Huang, S., Lu, X. X., Gao, X., Song, S. S., Wang, Z., Wang, W. Q., & Guan, E. H. (2020). Highly sensitive and selective dopamine biosensor using Au nanoparticles-ZnO nanocone arrays/graphene foam electrode. *Materials Science and Engineering C*, 108.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110490>
- Zhao, L., Li, S., He, J., Tian, G., Wei, Q., & Li, H. (2013). Enzyme-free electrochemical immunosensor configured with Au-Pd nanocrystals and N-doped graphene sheets for sensitive detection of AFP. *Biosensors and Bioelectronics*, 49, 222–225.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.05.016>

Zhou, Y., Chiu, C. W., & Liang, H. (2012). Interfacial structures and properties of organic materials for biosensors: An overview. In *Sensors (Switzerland)* (Vol. 12, Issue 11, pp. 15036–15062).

<https://doi.org/10.3390/s121115036>

Zhu, Z., Garcia-Gancedo, L., Flewitt, A. J., Xie, H., Moussy, F., & Milne, W. I. (2012). A critical review of Glucose biosensors based on Carbon nanomaterials: Carbon nanotubes and graphene. In *Sensors (Switzerland)* (Vol. 12, Issue 5, pp. 5996–6022).

<https://doi.org/10.3390/s120505996>

(Google Topflight Italia spa, 2022)

https://www.topflight.it/en/manufacturing-process/?fbclid=IwAR3Vmi6zp5G8FEZh46mUKZfRcDD8rUJ_heUjqXhrkBQJd25pH4f4CT_BjU

(Google Paragraf, 2022)

https://www.paragraf.com/graphene-hall-effect-sensors/?fbclid=IwAR0MRnvKgIgjPizEQ74M_Daw9j8Zpw0D24QmjhQjwxmFwkwccGhN6w9IFYs

(Google Graphenea, 2022)

<https://www.graphenea.com/collections/all?fbclid=IwAR3XjcoQ03KbRIP5St99ZZZe8wrYXCdjAua4y1WLV-blDPTv7kQqbpRaJ6E>

(Google Cheap Tubes, 2022)

<https://www.cheaptubes.com/?s=graphene%20biosensor&fbclid=IwAR15WVQzOV89GnSTyhGZTVTbHl78wacp7hLorr0vKIDQbGQa99alQcuPI4c>