

TEKOÄLY BIOSENSORIEN VALMISTUSPROSESSISSA

TkK-tutkielma
Turun yliopisto
Bioteknologian laitos
Biotekniikka
Toukokuu, 2025
Venla Uskali

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Bioteknologian laitos

VENLA USKALI: Tekoäly biosensorien valmistusprosessissa

Tutkielma, 20 s.

Biotekniikka

Toukokuu, 2025

Biosensorit ovat laitteita, joiden tehtävä on tunnistaa analyytti biologisen reaktion perusteella. Sensorissa olevalla muuntimella signaali muutetaan mitattavaan muotoon, joka pystytään käsittelemään signaalinkäsittelykomponentilla tulkittavaan muotoon.

Biosensorikomponenttien valmistuksessa keskipiste on oikeanlaisten komponenttien suunnittelemisessa ja löytämisessä. Biologisessa tunnistimessa olevan bioreseptorin tulee olla spesifinen ja tarpeeksi herkkä analyyttiä kohtaan, jotta mittaus voidaan suorittaa onnistuneesti. Rakenne koostuu useista elektroniikkakomponenteista, joiden valmistamiseen voidaan käyttää esimerkiksi litografiaa sekä bio- ja 3D-tulostamista.

Tekoälyä voidaan hyödyntää valmistusprosessien tehostamiseen. Esimerkiksi konenäköä on mahdollista hyödyntää prosessien valvontaan valmistuksen aikana sekä koneoppivia järjestelmiä biotulostuksen suorituskyvyn parantamiseen.

Tekoälyavusteisella mallintamisella puolestaan on käyttökohteita biospesifisten reseptori-analyyttiparien suunnittelussa, sillä tällaisten järjestelmien avulla on mahdollista suunnitella kokonaan uusia tunnistuspareja biologiseen tunnistimeen, ennustaa ja mallintaa esimerkiksi proteiinien rakennetta ja laskostumista sekä paremmin ymmärtää biomolekyylien vuorovaikutussuhteita ympäristöönsä sekä muihin biomolekyyliin.

Lisäarvoa tekoäly tuo valmistamiseen erityisesti kustannustehokkuuden ja paremman laadunvalvonnan näkökulmasta. On otettava myös huomioon itse tekoälyjärjestelmien koulutuksen ja integroinnin kustannukset valmistukseen, vaikka alkuinvestointien jälkeen tekoälyn integroinnilla voidaan vähentää esimerkiksi hukkaan menevän materiaalin määrää sekä parantaa tuotantoprosessien tarkkuutta ja nopeutta.

Asiasanat:

Biosensori, Tekoäly, Neuroverkot, Koneoppiminen, Konenäkö, Mallinnus, Valmistusprosessit, Biotulostus

Sisällys

1	Johdanto	2
2	Tekoäly.....	3
2.1	Koneoppiminen	4
2.2	Neuroverkot.....	4
2.3	Konenäkö	5
2.4	Mallinnus	5
3	Biosensorit	6
3.1	Rakenne.....	7
3.2	Signaalinkäsittely	8
4	Biosensorien valmistus	8
4.1	Analyytin valinta.....	9
4.2	Bioreseptorin materiaali ja kiinnitys.....	9
4.2.2	Biotulostus	10
4.3	Muuntimen valmistus	11
4.3.1	Litografia	12
5	Tekoäly valmistusprosesseissa.....	12
5.1	Tekoäly materiaalin valinnassa.....	12
5.2	3D-tulostuksen optimointi	14
5.3	Konenäkö prosessien valvonnassa.....	15
6	Yhteenveto	16
	Lähteet	18

1 Johdanto

Biosensoreilla on tärkeä rooli sairauksien seurannassa, uusien lääkeaineiden etsimisessä sekä sairauden indikaattoreina toimivien merkkiaineiden havaitsemisessa. Näihin tehtäviin hyödynnetyt biosensorit koostuvat biologisesta tunnistimesta sekä muuntimesta ja toiminta perustuu biologisten ja kemiallisten reaktioiden havaitsemiseen ja mittaamiseen. Biologiseen tunnistimen havaitessa tunnistettavaa analyyttiä, syntyy fysiokemiallinen signaali, jonka muunnin muuttaa tulkittavaksi sähköiseksi signaaliksi. (Remaggi ja muut 2022)

Biologisia tunnistimista sekä muuntimista on onnistuttu suunnittelemaan useita erilaisia tyyppejä. Biologisen tunnistimen tehtävä biosensorissa on tunnistaa spesifisesti tiettyjä biologisia molekyyliä. Tunnistimet voidaan jakaa affiniteettiin perustuviin sekä biokatalyyttisiin. (Zhang S. ja muut 2000) Muuntimet jaetaan puolestaan tyyppeihin sen mukaan, millainen muutos muuntimen on tunnistuksen yhteydessä havaittava. Tällaisia havaittavia muutoksia ovat esimerkiksi muutokset sähkövirrassa, jännitteessä, valon sironnassa tai lämpötilassa. (Zhang S. ja muut 2000)

On tärkeää ymmärtää biosensorissa olevien komponenttien toiminnallisuus ja mahdollisuudet, jotta pystytään kehittämään mahdollisimman hyvin tarkoitustaan palvelevia ja luotettavia biosensoreita esimerkiksi lääketieteellisen diagnosoinnin tai sairaudenseurannan avuksi. Biosensoria suunniteltaessa on nimittäin tärkeää ensin valita, mitä halutaan biosensorin tunnistavan, jotta pystytään valitsemaan biologinen tunnistin niin, että se pystyy havaitsemaan analyytin käyttötarkoitukseensa sopivalla herkkyydellä, spesifisyydellä ja nopeudella sekä pystyy tunnistuksen yhteydessä tuottamaan riittävän signaalin tulkitsemista varten.

Tekoälyllä tarkoitetaan tässä tutkielmassa sellaisia algoritmeja ja järjestelmiä, jotka suorittavat niille annettuja tehtäviä käyttäen yleisesti ihmisen älyyn liitettyjä taitoja, kuten loogista päättelyä, oppimista ja suunnittelua (Enslin ja Kaul 2024). Biosensorien valmistuksen näkökulmasta erityisen kiinnostavia tekoälyn osa-alueita ovat koneoppiminen, neuroverkot, kuvantunnistus sekä tekoälypohjainen mallintaminen, joita käsitellään tarkemmin luvussa 2.

Biosensoreita on ollut markkinoilla 1960-luvulta asti ja kiinnostus niitä kohtaan on ollut huomattavassa kasvussa. Tämä tutkielma käsittelee biosensorin suunnitteluun ja valmistamiseen liittyviä vaiheita sekä tekoälyn tuomia mahdollisuuksia ja haasteita näissä prosesseissa. Yksi osa työstä keskittyy tekoälyn hyödyntämiseen eri osa-alueisiin biosensoreiden kehityksessä, kuten biosensoreissa vuorovaikuttavien biomolekyylien vuorovaikutuksien tarkasteluun, tuotantoprosessin automatisointiin ja tekoälypohjaiseen prosessien valvontaan. Lisäksi käsitellään biosensorin rakennetta, toiminnan kannalta olennaisia ominaisuuksia ja siihen liittyvää signaalinkäsittelyä. Myöhemmin tutkielmassa syvennyttään tekoälyn rooliin valmistusprosessissa sekä tekoälysovellusten kannattavuuteen ja niiden mukanaan tuomiin haasteisiin.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa on tarkoitus syventyä tekoälyavusteisuuden ja selvittää, pystyykö tekoälyavusteisesti parantamaan, helpottamaan tai optimoimaan biosensorien tuottamista niin, että tekoälysovelluksia olisi kannattavaa kehittää isommassa mittakaavassa. Tekoälyavusteisissa prosesseissa ja tekoälysovelluksien toteutukseen jo olemassa oleviin prosesseihin on tärkeää kiinnittää huomiota nimenomaan tehtyjen muutoksien hyödyllisyyteen ja kustannustehokkuuteen verrattuna alkuperäiseen lähtötilanteeseen. Vaikka yleisesti tekoälyä saatetaan helposti pitää positiivisena kehityssuuntana, ei tämä aina toteudu ja toteutusprosessi voi vaikuttaa lopputulokseen negatiivisesti esimerkiksi lisäämällä tarvittujen valmistusvaiheiden määrää.

2 Tekoäly

Tekoälyllä tarkoitetaan sellaisia laitteita ja järjestelmiä, jotka suorittavat ihmisen älykkyyttä jäljitteleviä tehtäviä, kuten oppimista, päättelyä ongelmanratkaisua ja havainnointia. Tekoälyjärjestelmät voidaan jakaa osa-alueisiin, joita ovat koneoppiminen, syväoppiminen ja generatiivinen tekoäly (Enslin ja Kaul 2024). Biotekniikassa tällaiset järjestelmät ovat erityisen hyödyllisiä, sillä erityisesti biologisessa suunnittelussa sekä muissa vastaavanlaisissa tehtävissä, joissa on hallittava ja ymmärrettävä laajoja ja monimutkaisia kokonaisuuksia, on tärkeää pystyä hyödyntämään jatkuvasti lisääntyvää informaatioita ja soveltamaan sitä olemassa oleviin protokolleihin ja menetelmiin. Sovelluskohteita biotekniikassa tekoälyllä on esimerkiksi genomiikassa ja proteomiikassa, joissa järjestelmien avulla on tunnistettu geenien ja proteiinien rakenteita sekä niiden toimintoja ja vuorovaikutuksia biologisissa systeemeissä. (Beal ja muut 2016)

Esimerkiksi AlphaFold tekoälyjärjestelmällä on onnistuttu ennustamaan proteiinien 3D-rakenteita niiden aminohapposekvenssien avulla (Jumper ja muut 2021).

2.1 Koneoppiminen

Koneoppivat algoritmit tekevät päätöksiä ja ennustavat lopputuloksia niille annetun raakadatan pohjalta ilman erillistä lopputulokseen ohjaavaa ohjelmointia. Tällaisten algoritmien niin kutsuttu oppiminen perustuu datan trendien ja mallien tulkitsemiseen sekä toiminnan muokkaamiseen kokemuksien pohjalta. Koneoppiminen voidaan jakaa algoritmin opetusmenetelmän mukaan ohjattuun, ohjaamattomaan ja vahvistusoppimiseen. (Cui ja muut 2020)

Ohjatun oppimisen algoritmit koulutetaan antamalla algoritmille datapareja, joissa on haluttu analysoitava data yhdistettynä oikeaan vastaukseen. Esimerkiksi kuvantunnistuksessa datasetit sisältävät kuvia tunnistettavista asioista, kuten proteiinin rakenteista, joihin on merkitty rakenteiden nimet. (Cui ja muut 2020) Ohjattua oppimista käytetään tehtäviin, jotka perustuvat esimerkiksi luokitteluun tai regressioon.

Ohjaamattomassa oppimisessä vastaavanlaisia merkittäviä datajoukkoja ei ole algoritmin saatavilla vaan oppiminen perustuu datajoukon jakauman määrittämiseen tuloavaruudessa tai samankaltaisten esimerkkien löytämiseen tulotietojoukosta (Ramesh ja muut 2024).

2.2 Neuroverkot

Neuroverkot ovat yksi tekoälyn osa-alueista ja ne luokitellaan syväoppiviksi järjestelmiksi, joiden toimintaperiaate on luotu jäljittelemään biologista hermostoa. Järjestelmät koostuvat suuresta määrästä toisiinsa kytkettyjä neuroneja, joita yhdistävät niiden väliset synapsit (Tian 2020). Oppiminen pohjautuu neuronien keräämään kollektiiviseen syötteeseen, jonka pohjalta ne muodostavat lopulliset optimoidut tulokset. Neuroverkon rakenteessa neuronit muodostavat kerroksia, joita ovat sisääntulo-, piilo- ja ulostulokerrokset. (Cui ja muut 2020)

Yksinkertaisimmillaan neuroverkot oppivat niihin syötetyn harjoitusdatan avulla. Algoritmiin syötetään esimerkkejä vastaan tulevista syötteistä, joiden pohjalta neuroverkko muodostaa sisäisen mallin syötteen ja tuloksen välisen suhteen avulla. Neuroverkkorakenteita on olemassa useita erilaisia, kuten feedforward-verkkoja, toistuvia ja generatiivisia verkkoja, syväneuroverkkoja ja konvoluutioneuroverkkoja,

joista yleisesti biotekniikan sovelluksissa käytetään näistä kahta viimeistä. Näiden verkkojen erot perustuvat esimerkiksi rakenteellisiin, toiminnallisiin ja käyttötarkoituksiin liittyviin eroihin. (Cui ja muut 2020) Koneoppimiseen verrattuna neuroverkkojen etuna on, että ne pystyvät soveltamaan luomiaan oppimismalleja tilanteisiin, joita ei harjoitusdatassa esiinny.

2.3 Konenäkö

Konenäkö on laajalti käytössä oleva tekniikka, joka perustuu tekoälypohjaisiin järjestelmiin, jotka pystyvät tulkitsemaan visuaalista informaatiota (Paraskevoudis ja muut 2020). Niiden avulla pystytään esimerkiksi tunnistamaan objekteja kuvista, analysoimaan syvyyksiä ja etäisyyksiä, suorittamaan mittauksia sekä jakamaan kuvamateriaalin sisältö eri objekteihin (segmentointi) (Tian 2020).

Konvoluutioneuroverkot ovat neuroverkkotyyppi, jotka pystyvät itsenäisesti löytämään kuvista ja muusta ruutumaisesta datasta tärkeitä piirteitä kerrosten avulla, joissa datamäärän käsittelyyn on käytössä suodatusoperaatioita. Näiden verkkojen avulla on onnistuttu saamaan hyviä tuloksia konenäkösovelluksissa ja niitä hyödynnetään laajalti erityisesti visuaalisen datan analysointiin kuvantunnistuksessa. (Tian 2020) Konvoluutioneuroverkkojen oppimiskyky sen suorittamista aikaisemmista tehtävistä tekee niistä erityisen tehokkaita ja hyödyllisiä moniin erilaisiin konenäköä vaativiin tehtäviin (Praskevoudis ja muut 2020). Biotekniikassa sovelluskohteita on esimerkiksi molekyyliarakenteiden tunnistuksessa (Tian 2020).

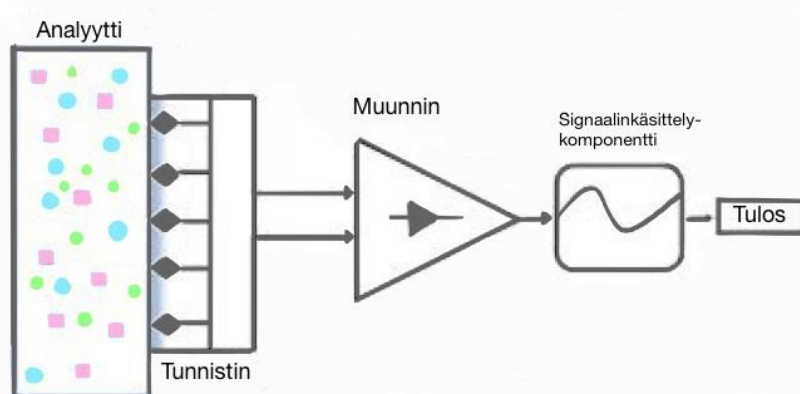
2.4 Mallinnus

Tekoälypohjaisten mallinnusohjelmien tarkoituksena on luoda malleja järjestelmien tai prosessien matemaattisen jäljittelyn avulla. Käytetyt tekoälyalgoritmit pystyvät malleja luomalla auttamaan esimerkiksi tietyn järjestelmän käyttäytymisen ennustamisessa tai analysoinnissa. (Dahoyat ja Mayo 1997) Mallinnuksessa ja simuloinnissa hyödynnetään neuroverkko-, koneoppimis- sekä syväoppimispohjaisia järjestelmiä, jotka pystyvät analysoimaan suuria määriä dataa ja oppimaan sen avulla (Noe ja muut 2019).

Näiden teknologioiden sovelluksia on hyödynnetty biotekniikan alalla esimerkiksi lääkemolekyylien ja kohdeproteiinien välisien vuorovaikutuksien simulointiin, proteiinien laskostumisen ennustamiseen ja uudenlaisten molekyylien suunnitteluun (Noe ja muut 2019).

3 Biosensorit

Biosensorit ovat integroituja analyttisiä laitteita, jotka koostuvat muuntimesta ja biologisesta tunnistimesta. Rakenteen havainnollistaa kuva 1, jossa kuvataan myös informaation kulkureittiä eri osien välillä. Biosensorit pystyvät muuntamaan tunnistusreaktiossa syntyvän biologisen signaalin kvantitatiiviseksi elektroniseksi signaaliksi (D’Orazio 2003). Näiden lisäksi sensorissa tulee olla tekniikkaa elektronisen signaalin prosessointiin ja tulkitsemiseen.



Kuva 1. Biosensorin rakenne (Muokattu kuvasta WatElectronics, 2023)

Toiminta sensoreissa perustuu kemiallisen analyytin läsnäolon, aktiivisuuden tai konsentraation havaitsemiseen. Tunnistettavana analyyttinä voi olla esimerkiksi sairauden biomarkkeri, vasta-aine tai muu biomolekyyli. Tämänhetkisten markkinakäytössä olevien biosensorien avulla voidaan havaita esimerkiksi proteiineja, viruksia sekä muita molekyyliä reaaliajassa. (D’Orazio 2003)

Yleisesti biosensorit voidaan jakaa kolmeen isompaan alaluokkaan niissä olevien bioreseptorien ominaisuuksien ja toimintaperiaatteiden pohjalta (Qin ja muut 2022). Suurin osa tällä hetkellä kaupallisessa käytössä olevista proteiinibiosensoreista perustuvat luonnossa esiintyviin mittaushaasteena oleviin DNA-alueisiin, reportteridomeeneihin, jotka voivat sitoutuessaan tuottaa esimerkiksi fluoresoivia tai sähkökemiallisia signaaleja. Tähän asti proteiinibiosensorit ovat olleet rajoitettuja luonnollisten proteiinien uudelleensuunnitteluun, mutta niissä haasteena on erityisesti proteiininrakenteiden monimuotoisuus sekä niiden suuri molekyylikoko. (Quijano-Rubio ja muut 2021) Aptameeripohjaisten biosensorien toiminta perustuu puolestaan

nukleiinihapon sekundäärirakenteen muutoksiin, jotka saadaan aikaan siihen sitoutuvan ligandin vuorovaikutuksen avulla. Laajimmin käytössä oleva biosensoriluokka on allosteriseen transkriptiotekijään perustuvat biosensorit, joissa tunnistusreaktiot tapahtuvat metaboliitin ja transkriptiotekijän välillä analyytin sitoutuessa transkriptiotekijän ei-aktiiviseen osaan. (Qin ja muut 2022)

Bioreseptorit

Tyyppi	Käyttökohde	Toimintaperiaate
Proteiinibiosensorit	sairauksien biomarkerit, terapeuttien hoitojen eteneminen, biolääketieteelliset tutkimukset	Proteiini tunnistaa spesifisesti kohdemolekyylin ja tunnistusreaktio luo havaittavan signaalin
Aptameeribiosensorit	virusten ja bakteerien tunnistus, lääkkeiden seuranta tutkimukset	Nukleiinihappojen sekundäärirakenteiden muutoksien havaitseminen
Allosteriset biosensorit	solunsisäisten signaalien mittaaminen, metaboliareittien seuranta ja säätely	Analyytti sitoutuu transkriptiotekijän ei-aktiiviseen osaan

Kuva 2 : Bioreseptorien jako kolmeen pääluokkaan bioreseptorin tyypin mukaan proteiinibiosensoreihin, aptameeribiosensoreihin ja allosterisiin biosensoreihin. (Xueqi ja muut 2024)

Potentiaali biosensoreissa sekä biologiseen tunnistukseen perustuvissa tekniikoissa on suuri, mutta laajalti niistä on käytössä vain pieni osa kaikista kehitteillä olevista sovelluksista (D’Orazio 2003). Tällä hetkellä biosensoreiden kehityksessä onkin törmätty useisiin haasteisiin, kuten niiden kehittämisen ja valmistamisen korkeisiin kustannuksiin, vaadittavan spesifisyyden ja herkkyyden saavuttamiseen, oikeanlaisten analyysiparien löytämiseen, materiaalien toksisuuteen, järjestelmän stabiilisuuteen ja käyttöikänsä sekä sopivien reaaliaikaisten tiedonkäsittelyyn tarkoitettujen analyysimenetelmien löytämiseen. (Flynn ja Chang 2024; D’Orazio 2003)

3.1 Rakenne

Biosensorit koostuvat kolmesta elementistä eli biologisesta tunnistimesta, signaalin muuntimesta sekä signaalia käsittelevästä analyysilaitteesta, kuten nähdään kuvassa 1. Rakenteella on keskeinen merkitys sen toiminnan kannalta, sillä se vaikuttaa suoraan sensorin kykyyn havaita analyyttiä sekä käsitellä havainnon jälkeen syntynyttä signaalia (D’Orazio 2003). Rakenteen optimaalinen suunnittelu mahdollistaa nopean ja tarkan vasteen sekä mahdollistaa uusia käyttökohteita (Flynn ja Chang 2024).

Biologiset tunnistimet koostuvat makromolekyylikerroksesta, jossa voi olla esimerkiksi entsyymejä, vasta-aineita tai nukleotideja, kiinnityspinnasta ja signaalinvälityselementistä (Varnakavi ja Lee 2021). Bioaktiivisen alueen lisäksi sensoripintaan voidaan suunnitella inerttejä alueita, joihin kohdemolekyyli ei voi sitoutua. Nämä alueet tehostavat sitoutumista sekä vähentävät näytteenkulutusta. (D’Orazio 2003)

Muuntimen rakenne vaihtelee paljon sen mukaan, minkä tyyppistä signaalia halutaan tuottaa. Yleisimmin muuntimet jaetaan elektrokemiallisiin, optisiin sekä lämmön muutoksiin perustuviin. (Song ja muut 2021) Tässä tutkielmassa muuntimia käsitellään yleisesti keskittymättä mihinkään tiettyyn muunnintyyppiin. Biosensorirakenteessa sekä muunnin, että seuraavassa alaluvussa esiteltävä signaalinkäsittelykomponentti ovat luonteeltaan elektronisia komponentteja eivätkä ne sisällä biologisia komponenttiosia, joten niiden tarkastelu on jätetty tutkielmassa vähemmälle verrattuna biologiseen tunnistimeen.

3.2 Signaalinkäsittely

Signaalinkäsittelyelementit ovat keskeisiä biosensorin suorituskyvyn kannalta. Ne käsittelevät ja analysoivat muuntimesta tulevaa signaalia. Jotta signaalin käsittely sensorissa olisi mahdollista tarvitaan sensoriin vahvistin, suodattimia, A/D-muunnin sekä signaalin esikäsittelyn ja analysoinnin mahdollistavia elektronisia komponentteja. Näiden elementtien tuottama tulos on optimaalisessa tilassa arvo, jonka avulla voidaan lukea analyysin tulos esimerkiksi analyytin määrä tai sen läsnäolo käyttäjän ymmärtämällä tavalla ilmaistuna. (D’Orazio 2003)

4 Biosensorien valmistus

Biosensorien valmistuksen pohjana toimii oikeanlaisen ja käyttötarkoitustaan varten relevantin biologisen tunnistimen sekä muuntimen valinta ja suunnittelu, että saadun signaalin oikeanlainen käsittely. Valmistusstrategioita on monia ja ne pohjautuvat tyypillisesti mikrofabrikoinnin ja nanoteknologian valmistustekniikoihin. Mielenkiintoista edistystä on nähty myös 3D-tulostamisen soveltamisessa eri biosensoriosien tuotossa. (Cui ja muut 2020)

4.1 Analyytin valinta

Biosensorin kohteena toimiva analyytin voi koostua esimerkiksi nukleiinihapoista, proteiineista, viruksista, bakteereista tai kokonaisista soluista. Lääketieteessä hyödynnettävissä biosensoreissa analyytinä käytetään yleensä biomarkkeria, joka kertoo ihmisen terveydestä tai sairaudesta. (D’Orazio 2003) Analyytin valinnalle ei ole suoria rajoitteita ja oikeastaan mikä tahansa molekyyli voi toimia analyytinä, mutta tästä huolimatta valinta pitää tehdä tarkasti sekä tarkoituksenmukaisesti (Flynn ja Chang 2024).

Sen lisäksi, että analyytin on oikea käyttötarkoitukseensa ja sen havaitseminen kohteesta tuottaa haluttua dataa, tulee myös huomioida sen konsentraatio siinä biologisessa nesteessä tai materiaalissa, jota sensorilla halutaan testata. Näiden lisäksi, analyytinille tulee olla olemassa tunnistuselementti, jonka avulla biosensori pystyy sen havaitsemaan. (Flynn ja Chang 2024)

4.2 Bioreseptorin materiaali ja kiinnitys

Oikeanlaisen biologisen tunnistimen valitseminen havaittavaa analyytin varten on ensimmäinen askel sensorin suunnittelussa. Biologisessa tunnistimessa on bioreseptorina toimivia biomolekyyliä, jotka tulee immobilisoida sensoripintaan. Sensoripinnan puhdistaminen ja valmistaminen oikealla tavalla onkin erityisen tärkeää, jotta bioreseptorin kiinnittäminen siihen on mahdollista. (Song ja muut 2021) Monet biomolekyylit ovat erittäin herkkiä ympäristölleen ja voivat denaturoitua nopeasti ympäristön muutoksien seurauksena, mikä estää biomolekyylien immobilisoinnin suoraan kiinteiden aineiden pintaan. Tätä varten biosensoreissa käytetään usein bioyhteensopivaa välikerrosta, joka sijaitsee reseptorien ja elektrodien pinnan välissä. (Zhang ja muut 2000) Pinta voidaan valmistaa käyttäen esimerkiksi erilaisia nanomateriaaleja, polymeerejä tai selluloosakalvoa (Song ja muut 2021).

Systemin stabilisointiin on mahdollista käyttää sensorin sisäisiä regeneraatiotekniikoita, mikäli systeemi ei luonnostaan ole tarpeeksi stabiili (Varnakavi ja Lee 2021). Tällaisia tekniikoita ovat esimerkiksi entalpiset ja entrooppiset vuorovaikutukset sekä lämpö- ja sähkökemialliset regeneraatiot, joiden avulla on mahdollista pidentää sensoripinnan toimintaikää.

Kun bioreseptoriksi on valittu esimerkiksi entsyymi, vasta-aine tai nukleotidijako, on sen immobilisointiin sensoripintaan etsittävä sopiva menetelmä (Zhang S. ja muut 2000).

Valintaan vaikuttaa se, millainen bioreseptorimolekyylä on kyseessä ja miten se vuorovaikuttaa ympäristönsä kanssa. Yleisesti käytössä olevia menetelmiä ovat esimerkiksi fysikaalinen adsorptio, kovalenttinen immobilisointi, nanomateriaalien käyttö, polymeeripinnoitus ja itsejärjestäytyneet molekyylikerrokset. (Varnakavi ja Lee 2021)

4.2.2 Biotulostus

Biosensorien tunnistinrakenteita on onnistuttu valmistamaan biotulostustekniikoilla. Byrnen ja muut (2024) käsittelevät artikkelissaan erilaisia biotulostuksen tekniikoita ja niissä käytettyjä materiaaleja, joita ovat esimerkiksi InkJet-tulostus ja ekstruusiopohjainen biotulostus. Näiden tekniikoiden avulla pystytään valmistamaan tulostamalla rakenteita materiaalista, joka sisältää aktiivisia biomolekyylejä, joille olisi mahdollisesti käyttökohteita myös biosensorien valmistuksessa erityisesti tunnistuspinnossa. Biotulostusta on onnistuneesti hyödynnetty biosensorikomponenttien valmistuksessa ja kokeilussa on ollut myös muottien tulostus, jotta komponentteja olisi mahdollista valmistaa valamalla (Ramesh ja muut 2024). Kuitenkaan biotulostuksen käyttökohteet eivät rajoitu pelkästään sensorikomponentteihin, vaan niillä on sovelluskohteita myös lääketieteessä esimerkiksi kudoksien tulostuksessa (Remaggi ja muut 2022).

3D-biotulostustekniikoiden ja biomusteiden kehitys on jo mahdollistanut bioreseptorimolekyyläen immobilisointia huokoiseen 3D-rakenteeseen, jonka avulla niiden tuottamaa signaalia on pystytty vahvistamaan. Nämä tekniikat ovat myös auttaneet ottamaan suurempia edistysaskelia juostavien sekä puettavien biosensorien valmistuksessa, sillä tulostustekniikat mahdollistavat vapaampaa suunnittelua kuin aikaisemmat käytössä olleet valmistustekniikat. (Byrne ja muut 2024)

Eryisesti käytettävien materiaalien monipuolisuus on mahdollistanut tulostuksen laajemman käyttöönoton. Tulostusta varten on valmistettava biomustetta, joka sisältää tarvittuja biologisia komponentteja pohjamateriaaliin sekoitettuna (Byrne ja muut 2024). Itse tulostusvaiheessa biomateriaalia lisätään kerroksittain esimerkiksi mustesuihku- tai ekstruusiutulostuksella. Lopuksi tulostetut kappaleet kovetetaan rakenteen stabiloimiseksi. (Ramesh ja muut 2024)

4.3 Muuntimen valmistus

Bioreseptoriosan valinnan jälkeen tulee valita oikeanlainen muunnin käsittelemään biologisesta tunnistimesta lähtevä signaali. Muunnintyyppin valinta tehdään sen mukaan, mihin tarkoitukseen tulkittava signaali halutaan tuottaa. Luvussa 3 käytiin lyhyesti läpi erilaisia muunnintyyppejä, joita on mahdollista hyödyntää. Tämän luvun yksinkertaistamiseksi muuntimen valmistusta käsitellään hyvin yleisellä tasolla keskittyen enemmän oikeanlaisen muuntimen valitsemiseen kuin sen valmistukseen, sillä eri tyyppien muuntimissa on paljon rakenteellisia eroja sekä hyvin erilaisia elektroniikkaratkaisuja (Song ja muut 2021). Muuntimella on vaikutusta biosensorin toimintaan ja sen avulla pystytään esimerkiksi parantamaan sensorin sensitiivisyyttä tai signaalin laatua. On otettava huomioon myös muuntimeen vaikuttavat ulkoiset tekijät kuten sen ympäristö. (Zhang S. ja muut 2000)

Muuntimen tyypit

Tyyppi	Käyttökohde	Toimintaperiaate
Elektrokemiallinen	Ionit, kaasut, pienet molekyylit	Muutokset sähkövirrassa, johtavuudessa tai jännitteessä
Optinen	Valon kanssa vuorovaikuttavat molekyylit	Muutokset valon sironnassa tai pintaplasmoniresonssi-ilmiössä
Lämpötilaan perustuva	Reaktiot, joissa sitoutuu tai vapautuu lämpöä	Ekso- tai endotermiset reaktiot
Pietsoelektrinen	Immunologiset sovellukset, DNA:n ja proteiinien havaitseminen	Kvartsikristallin oskillointitaajuuden muutokset

Kuva 3: Muuntimet tyypeittäin ja niiden käyttökohteet ja toimintaperiaatteet. (Song ja muut 2021)

Elektrokemialliset sensorit sopivat parhaiten ionien, kaasujen ja pienien molekyylien havaitsemiseen, optiset valon kanssa vuorovaikuttavien molekyylien havaitsemiseen ja lämpöön perustuvat puolestaan toimivat parhaiten sellaisten reaktioiden kanssa, joissa sitoutuu tai vapautuu lämpöä. Myös näytteiden tyyppi ja sensitiivisyysvaatimukset vaikuttavat valintaan. (Varnavaki ja Lee 2021) Lyhyesti muuntimet valmistaminen aloitetaan substraatin valmistamisella, jonka jälkeen muuntimen pinnan kuviointi luodaan litografiatekniikoilla (Fruncillo ja muut 2021). Itse muuntimen materiaali lisätään materiaalifilmien muodossa kerroksittain ja lopuksi pinnat modifioidaan tarkoitukseensa sopivaksi (Zhang S. ja muut 2000).

Muuntimen lisäksi signaali tarvitsee käsitellä signaalinkäsittelykomponentilla, jotta signaali saadaan tulkittavaan muotoon. Signaalinkäsittelykomponentti koostuu elektronisista osista, jotka valitaan sen mukaan, millainen signaali muuntimesta on lähtenyt ja missä muodossa se halutaan esittää loppukäyttäjälle. (Cui ja muut 2020)

4.3.1 Litografia

Litografia on yksi biosensorien valmistamiseen käytetyistä menetelmistä, jonka avulla pystytään tuottamaan mikro- ja nanomittakaavan rakenteita. Nämä menetelmät sopivat erityisen hyvin korkearesoluutisten ja toistettavien sensorikomponenttien valmistamiseen, joita biosensoreissa ovat esimerkiksi muuntimen elektrodit, mikrofluidiset kanavat, sensorialustat ja pintarakenteet sekä muut muuntimessa ja signaalinkäsittelykomponentissa olevat sähköiset ja optiset komponentit. Litografia perustuu valokemiallisiin reaktioihin ja menetelmiä ovat esimerkiksi valo-, elektronipalkki- ja nanolitografia. (Fruncillo ja muut 2021) Litografian sovelluksia biosensorien valmistuksessa rajoittavat niiden korkeat kustannukset, rajoitetut materiaalit sekä kolmiulotteisten rakenteiden valmistusrajoitteet.

5 Tekoäly valmistusprosesseissa

5.1 Tekoäly materiaalin valinnassa

Tekoälypohjaisilla työkaluilla on jo käyttökohteita biomolekyylien välisten vuorovaikutussuhteiden selvittämisessä ja erityisesti tämä aspekti on mielenkiintoinen biosensorien materiaalien valinnan kannalta. Koneoppiville malleille voidaan opettaa suuri määrä eri biomolekyylien ominaisuuksia ja tapoja vuorovaikuttaa ympäristön ja muiden biomolekyylien kanssa, joiden pohjalta malli pystyy tekemään optimaalisia biomolekyylipareja esimerkiksi etsimällä kohdeanalyyttille parhaan sitojamolekyylin tai sitojamolekyytille oikean bioreseptoripinnan materiaalin, jolle se on mahdollista immobilisoida. (Song ja muut 2021)

Biosensoreissa myös oikeanlaisen biomarkkerin valinta analyytiksi on erityisen tärkeää sensorin toiminnan kannalta. Biomarkkerien etsimisessä laaja ymmärrys molekyyliprosesseista sekä omiikasta on tarpeellista ja näistä kertyneeseen suureen määrään dataa on käytetty tekoälypohjaisia ratkaisuja, joiden laajempi käyttöönotto biosensorien tuotannossa voisi mahdollistaa uudenlaisten käyttökohteiden löytämisen

sensoreille sekä optimaalisimpien ratkaisujen tai tuotannossa matalakustanteisimpien analyttien tai sitojamolekyyliratkaisujen löytämisen. Oikeanlaisten biomolekyylien löytämisen lisäksi, tekoälyä on hyödynnetty muunninosisien suunnittelussa esimerkiksi uusien biosensorien toimivuutta parantavien materiaalien älykkäässä suunnittelussa ja mittalaitteiden koon optimoinnissa. (Flynn ja Chang 2024)

Erityisesti proteiinien tekoälypohjaisessa mallinnuksessa on otettu isoja harppauksia esimerkiksi neuroverkkopohjainen AlphaFold-järjestelmä (Jumper ja muut, 2021), jonka avulla on onnistuneesti mallinnettu noin 100 000 erilaista proteiinia (Quijano-Rubio ja muut 2021). AlphaFold-järjestelmä ennustaa proteiinien kolmiulotteisen rakenteen pelkän aminohapposekvenssin perusteella. Järjestelmässä hyödynnetään neuroverkkoa, joka on koulutettu tunnettujen proteiinirakenteiden ja monisuuntaisten sekvenssijoukkojen avulla. Opetusdatan avulla malli oppi tunnistamaan aminohappojen välisiä tilastollisia riippuvuuksia, joiden avulla se pystyy muodostamaan ennusteen proteiinirakenteesta. AlphaFoldin onnistuminen ei perustu ainoastaan todennäköisyyksiin, vaan järjestelmällä on kyky arvioida antamiensa ennusteiden luotettavuutta. (Jumper ja muut 2021) Tällaisia proteiinin laskostumiseen ja rakenteen ennustamiseen perustuvia järjestelmiä on mahdollista hyödyntää biosensorien suunnittelussa, sillä kolmiulotteisen rakenteen avulla voidaan arvioida esimerkiksi rakenteiden affiniteettiä analyyttiä kohtaan (Noe ja muut 2019).

Quijano-Rubion ja muiden (2021) julkaisemassa artikkelissa ryhmä esittelee de novo -proteiinitutkimusta hyödyntävää tekoälypohjaista proteiiniensuunnittelustrategiaa ja sen käyttöä proteiineihin perustuvissa biosensoreissa. Tutkimuksessa on käytetty menetelmää, jossa hyödynnettävä proteiini suunnitellaan alusta asti haluttua käyttötarkoitusta varten. Tutkimuksessa kehitetty menetelmä perustuu tekoälyratkaisuun, joka avustaa peptidien ja proteiinirakenteiden optimoinnissa mahdollistaen spesifisen ja herkän tunnistuskyvyn omaavan biosensorin luonnin, jota voidaan muokata tekoälypohjaisen mallintamisen avulla erilaisille kohteille. Mikäli näitä teknologioita pystyttäisiin kehittämään eteenpäin sekä ottamaan laajemmin käyttöön, voisi tekoälypohjainen materiaalisuunnittelu biosensorien kohdalla mahdollistaa entistä parempia sekä täysin uusia käyttökohteita biosensoripohjaiselle tunnistamiselle niin lääketieteessä kuin muissakin biotekniikan sovelluksissa. (Qin ja muut 2022)

5.2 3D-tulostuksen optimointi

Kuten muidenkin 3D-tulostustekniikoiden, myös biotulostuksen menetelmiä voidaan optimoida tekoälyratkaisuilla. Erityisesti koneoppimismalleja voidaan hyödyntää materiaalien valinnassa biomusteita kehitettäessä samaan tapaan kuin aiemmassa alaluvussa esiteltyssä analyysin ja bioreseptorien valinnassa. (Byrne ja muut 2024) Biotulostuksessa vastaan tulee myös erilaisia haasteita, joita ovat biomusteen suunnittelu, oikeanlaiset parametrit sekä reaaliaikainen virheentunnistus sekä komponenttien bioaktiivisuuden säilytys tulostuksen aikana ja sen jälkeen. Myös systeemitason haasteita voi ilmetä, kuten data-analysointiongelmia, tietoturvakysymykset ja muutokset tuotantoketjun hallinnassa. (Ramesh ja muut 2024) Esimerkiksi edellä listattuja haasteita on mahdollista ratkaista tekoälyratkaisuilla tai niiden vaikutusta lopputulokseen voidaan pyrkiä vähentämään.

Biomusteen kehittäminen haluttuun käyttökohteeseen on monimutkaista ja siinä on otettava huomioon esimerkiksi biomolekyylien aktiivisuuden ja stabiilisuuden säilyminen materiaalissa tulostuksen aikana ja sen jälkeen (Byrne ja muut 2024). Koneoppimismallit ovat kykeneviä oikein koulutettuna käsittelemään moniulotteista dataa, mallintamaan tilanteita opitun perusteella, vaikka dataa olisikin saatavilla rajallisesti sekä ymmärtämään epälineaarisia suhteita. Näiden ominaisuuksien avulla on mahdollista kehittää uusia materiaaleja. Koneoppivien järjestelmien kyky käsitellä parametrejä moniulotteisessa tilassa voi mahdollistaa jopa uudenlaisten ratkaisuiden kehittämisen, sillä järjestelmillä ei ole samanlaisia luovuuteen perustuvia rajoitteita kuin ihmisillä. Tämän takia koneoppimista voidaan hyödyntää myös CAD-mallinnuksessa tulostettavan kappaleen rakenteen suunnittelussa. (Ramesh ja muut 2024) Koneoppimisen hyödyntäminen tehostaa suunnitteluprosessia ja oikein hyödynnettynä nopeuttaa suunnitteluun menevää aikaa verrattuna ihmisen tekemään työhön.

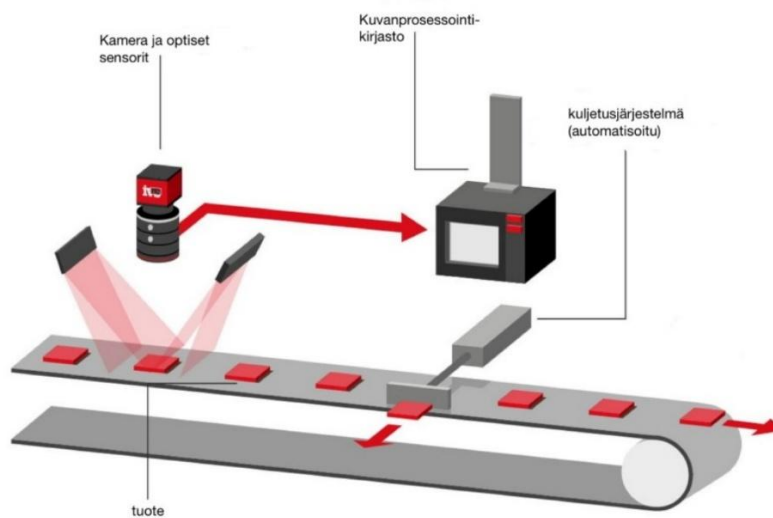
Suunnittelun lisäksi tekoälyä on järkevää hyödyntää tulostusvaiheessa prosessin monitorointiin, solujen toiminnan tarkastukseen biomateriaalissa sekä valmistuksen aikana tapahtuvien virheiden havainnointiin. Järjestelmiä on myös mahdollista ohjelmoida tekemään korjausliikkeitä tulostusprosessin aikana, jotta kappaleen tulostus saataisiin vietyä onnistuneesti loppuun. Biosensorien valmistusmateriaalit ovat usein kalliita ja niillä on tarkat ympäristövaatimukset, jotta ne pysyvät stabiileina ja aktiivisina riittävän kauan. (Remaggi ja muut 2022; Ramesh ja muut 2024) Tämän takia onkin tärkeää valvoa tulostusprosessia, jotta materiaalihukka pystytään minimoimaan ja

havaitsemaan mahdollisia virheitä jo tuotannon aikana virheellisten diagnostiikkalaitteiden valmistuksen välttämiseksi.

5.3 Konenäkö prosessien valvonnassa

Konenäköä hyödynnetään monissa eri teollisuuden vaiheissa erityisesti laadunvalvonnassa ja automatisoitujen tuotantoprosessien valvonnassa. Luvussa 5.2. mainittiin tulostusprosessien valvonta ja valmistusvirheiden havainnointi jo prosessin aikana, joissa molemmissa konenäön hyödyntäminen on mahdollista ja suotavaa. (Ramesh ja muut 2024)

Konenäköä hyödyntäviä järjestelmiä koulutetaan tunnistamaan oikeanlaisia rakenteita, jolloin se ilmoittaa, mikäli tulostettava kappale poikkeaa halutusta rakenteesta. Tunnistuksen seurauksena järjestelmä voidaan ohjelmoida kommunikoidaan toisten tekoälypohjaisten järjestelmien kanssa niin, että järjestelmä pystyisi reagoimaan automaattisesti virheeseen ja tehdä korjausliikkeitä muuttamalla tulostusparametrejä havaitun virheen pohjalta tai virheen ollessa liian suuri, keskeyttämään tulostuksen kokonaan. (Paraskevoudis ja muut 2020) Näin olisi mahdollista vaikuttaa valmistusprosesseihin jo valmistuksen aikana ja myös vähentää valmistuksessa tarvittavaa ihmisen työmäärää.



Kuva 4 : Yksinkertaistettu tuotantolinjarakenne linjasta, jossa optiset sensorit, kamera ja kuvaprosessointikirjasto, jossa konenäköpohjainen järjestelmä käsittelee kamerasta tulevaa dataa etsien tuotettavista tuotteista poikkeamia. Automatisoitu kuljetusjärjestelmä poistaa virheelliset kappaleet linjalta ennen tuotannon jatkumista. (Muokattu Industrial Vision UK, 2021)

Valmistusprosessien aikaisten virheiden havainnoinnin lisäksi voidaan konenäköä hyödyntää laadunvalvontaan. Biosensorit koostuvat yleensä suhteellisen pienistä osista,

joista virheiden havainnointi ei välttämättä suju ihmissilmältä ilman avustusta. Konenäköä on mahdollista soveltaa myös pieniin rakenteisiin ja tarkkuutta vaativan laadunvalvonnan avulla on mahdollista estää viallisten biosensorien pääsemistä tuotannossa eteenpäin ja sitä kautta vähennetään viallisia laitteita markkinoilla. (Paraskevoudis ja muut 2020)

6 Yhteenveto

Biosensorien laajat käyttömahdollisuudet luovat tulevaisuutta teknologialla, joka on vasta lähivuosisikymmenen aikana saanut kaupallista jalansijaa ja laajempia käyttökohteita niin lääketieteessä, teollisuudessa kuin ympäristön seurantaan liittyvissä sovelluskohteissa. Biosensorien valmistuksessa ja suunnittelussa on kohdattu paljon erilaisia haasteita, joista suurin osa on yhä edelleen läsnä ja estää biosensorien soveltamista kaikkiin haluttuihin käyttökohteisiin.

Tekoälylle on löydetty jo toimivia käyttökohteita biosensorien valmistusprosesseissa, joista osaa käsiteltiin yksityiskohtaisemmin luvussa 5. Näiden lisäksi tekoälyä hyödynnetään biosensorien signaalinkäsittelykomponenteissa ja koneoppimismalleilla on vähennetty kohinasignaalin vaikutusta tuloksiin sekä parannettu mittaustulosten luotettavuutta. (Zhang J. ja muut 2023) Biosensoreiden toiminnan tarkkuuteen vaikuttavat signaalinmuodostumisen ja signaalinkäsittelyn lisäksi muuntimeen vaikuttavat ulkoiset tekijät, joiden analysointiin ja kompensointiin on löydetty toimivia tekoälyratkaisuja. Vaikuttavia ulkoisia tekijöitä ovat esimerkiksi lämpötila, kosteus ja sähkömagneettiset häiriöt, joilla voi olla vaikutusta tuloksien oikeellisuuteen. Näitä vaikutuksia on kompensoitu reaaliaikaisella kalibroinnilla, kohinan suodatuksella ja olosuhteisiin mukautuvan näytteenoton suunnittelulla. (Ahmed ja muut 2024)

Erilaisia valmistusprosesseissa ja suunnittelussa vastaan tulevia haasteita voidaan pyrkiä vähentämään ja ratkaisemaan tekoälypohjaisilla ratkaisuilla. Näitä ratkaisuja tarkasteltaessa on kuitenkin huomioitavan sekä biologiset, että teknologiset haasteet, joiden vaikutuksesta tekoälypohjaiset ratkaisut eivät aina käytännössä olekaan niin tarpeellisia, kuin miltä ne teoriassa saattavat kuulostaa.

Erityisesti huolenaiheena on oikeanlaisen koulutusdatan kerääminen, läpikäyminen ja leimaaminen, sillä näillä hyvin spesifeihin käyttötarkoituksiin suunnitelluilla

tekoälysovelluksilla on monessa kohdassa tarkat datavaatimukset. (Holzinger ja muut 2023) Tämän takia, vaikka itse tarpeeksi laskentakykyä omaavan tietokonejärjestelmän käyttöönotto ei käy enää nykyään kalliiksi, tekoälyn kouluttaminen vaatii niin rahaa kuin työtunteja, joita ei välttämättä kaikkia ratkaisuja varten ole järkevää käyttää.

On huomioitava myös esimerkiksi laadunvalvonnassa ja prosessien automatisoinnissa vaadittujen sensorien hankinta ja integrointi jo olemassa oleviin laitteisiin tai prosessilinjastoihin. Kaikkiin tämänhetkisiin teknologioihin ei välttämättä ole mahdollista integroida tarvittavia sensoreita, mikä puolestaan rajoittaa tekoälyjärjestelmien käyttöönottoa. Uusien laitteiden hankkiminen tai suunnittelu tekoälyavusteisia valmistusprosesseja varten käy helposti kalliiksi eikä aina ole optimaalisin ratkaisu.

Toinen isompi vastaantuleva ongelma tekoälyn integroinnissa on sen vaatima monitieteellinen osaaminen, sillä esimerkiksi tekoälyasiantuntijoiden voi olla vaikea ymmärtää, mitä tekoälyltä oikeasti on vaadittava ja puolestaan biosensorien asiantuntijoilla ei välttämättä ole tarvittavaa ymmärrystä tekoälypohjaisten ratkaisuiden sovellusmahdollisuuksista, jolloin monitieteellisten tiimien tiivis yhteistyö on erityisen tärkeää toimivien ratkaisuiden suunnittelussa.

Tekoälyn hyödyntäminen diagnostiikkalaitteissa ja erityisesti erillisissä biospesifiseen tunnistukseen perustuvissa biosensoreissa on mielenkiintoinen ja ajankohtainen sovelluskohde, jonka saralla tehdään jatkuvasti uusia löytöjä ja keksitään uudenlaisia ratkaisuja tunnistuksen optimoimiseksi. Kalliit hankintakustannukset biosensorien materiaaleissa sekä valmistukseen tarvittavissa laitteissa ovat edelleen yksi isoimpia kehitystä hidastavista kompastuskivistä, johon ei välttämättä vielä lähitulevaisuudessa ole ratkaisua tulossa, minkä takia voisi olla hyödyllistä keskittyä jo hankittujen laitteiden optimisaatiomahdollisuuksiin ja tekoälyn integrointiin jo olemassa oleviin prosesseihin. Erityisesti suunnitteluvaiheessa toteutettu mallinnus on jo nyt tuottanut onnistuneita tuloksia, joten siihen keskittymisestä on hyvä aloittaa.

Lähteet

- Ahmed, A. E. T., Dhahi, T. S., Attia, T. A., Ali, F. a. E., Elobaid, M. E., Adam, T., & Gopinath, S. C. B. (2024). AI-Optimized electrochemical APTASensors for stable, reproducible detection of neurodegenerative diseases, cancer, and coronavirus. *Heliyon*, *11*(1).
- Beal, J., Adler A. & Yaman, F. (2016) Managing bioengineering complexity with AI techniques. *Biosystems* **148**:40–6.
- Byrne, R., Carrico, A., Lettieri, M., Rajan, AK., Forster, RJ. & Cumba, LR. (2024) Bioinks and biofabrication techniques for biosensors development: A review. *Materials Today Bio* **28**:101185.
- Cui, F., Yue, Y., Zhang, Y., Zhang, Z. & Zhou, HS. (2020) Advancing Biosensors with Machine Learning. *ACS Sensors* **5**:3346–64.
- Dahiyat, BI. & Mayo, SL. (1997) De novo protein design: Fully Automated sequence selection. *Science* **278**:82–7.
- D’Orazio P. (2003) Biosensors in clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta* **334**:41–69.
- Enslin, S. & Kaul, V. (2024) Past, Present, and Future: A History Lesson in Artificial Intelligence. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. DOI 10.1016/j.giec.2024.09.003. [Sähköinen ennakkojulkaisu]
- Fruncillo, S., Su, X., Liu, H. & Wong, LS. (2021) Lithographic processes for the scalable fabrication of micro- and nanostructures for biochips and biosensors. *ACS Sensors* **6**:2002–24.
- Flynn, CD. & Chang D. (2024) Artificial Intelligence in Point-of-Care Biosensing: Challenges and opportunities. *Diagnostics* **14**:1100.
- Holzinger, A., Keiblinger, K., Holub, P., Zatloukal, K. & Muller, H. (2023) AI for life: Trends in artificial intelligence for biotechnology. *New Biotechnology*. **74**:16-24.
- Industrial Vision UK. (2021). The 7 elements of a machine vision system. *Industrial Vision Systems*. <<https://www.industrialvision.co.uk/news/the-7-elements-of-a-machine-vision-system>>. (Luettu 12.02.2025)

- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., et al. (2021) Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* **596**:583–9.
- Noé, F., De Fabritiis, G. & Clementi, C. (2019) Machine learning for protein folding and dynamics. *Curr Opin Struct Biol* **60**:77–84.
- Paraskevoudis, K., Karayannis, P. & Koumoulos, EP. (2020) Real-Time 3D Printing Remote Defect Detection (Stringing) with Computer Vision and Artificial Intelligence. *Processes* **8**:1464.
- Qin, L., Liu, X., Xu, K. & Li C. (2022) Mining and design of biosensors for engineering microbial cell factory. *Curr Opin Biotechnol* **75**:102694.
- Quijano-Rubio, A., Yeh, HW., Park, J., Lee, H., Langan, RA. & Boyken, SE. (2021) De novo design of modular and tunable protein biosensors. *Nature* **591**:482–7.
- Ramesh, S., Deep, A., Tamayol, A., Kamaraj, A., Mahajan, C. & Madihally, S. (2024) Advancing 3D bioprinting through machine learning and artificial intelligence. *Bioprinting* **38**:e00331
- Remaggi, G., Zaccarelli, A. & Elviri, L. (2022) 3D printing technologies in biosensors production: recent developments. *Chemosensors* **10**:65.
- Saey, T. H. (2023). Has AlphaFold actually solved biology’s protein-folding problem? *Science News*. <<https://www.sciencenews.org/article/alphafold-ai-protein-structure-folding-prediction>>. (Luettu 03.04.2025)
- Song, M., Lin, X., Peng, Z., Xu, S., Jin, L., Zheng, X. & Luo, H. (2021) Materials and methods of biosensor interfaces with stability. *Frontiers in Materials* **7**.
- Tian, Y. (2020) Artificial Intelligence Image recognition method based on convolutional Neural network algorithm. *IEEE Access* **8**:125731–44.
- Varnakavi, N. & Lee, N. (2021) A review on biosensors and recent development of Nanostructured Materials-Enabled biosensors. *Sensors* **21**:1-35.

- WatElectronics. (2023). Biosensor: Types, interfacing, Characteristics & its applications. *WatElectronics.com*.
<<https://www.watelectronics.com/biosensor/>>. (Luettu 20.12.205)
- Xueqi, W., Jianhua, Z. & Han, W. (2024) Bioreceptors as the key components for electrochemical biosensing in medicine. *CellPress*. **5**:1.
- Zhang, J., Srivatsa, P., Ahmadzai, F. H., Liu, Y., Song, X., Karpatne, A., Kong, Z., & Johnson, B. N. (2023). Improving biosensor accuracy and speed using dynamic signal change and theory-guided deep learning. *Biosensors and Bioelectronics*, *246*, 115829.
- Zhang, S., G. Wright. & Y. Yang. (2000) Materials and techniques for electrochemical biosensor design and construction. *Biosens Bioelectron* **15**:273–82.