



TENDÊNCIAS E OPORTUNIDADES NO DESIGN DE BIOSENSORES A PARTIR DE ENZIMAS ACOPLADAS A METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOFS): UMA ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA AVANÇADA

Misael Bessa Sales¹
Jacob Antonio Kandjila²
Maurício Quintas Salamba³
Marcus Gregory Da Silva Café⁴
Jose Cleiton Sousa Dos Santos⁵

RESUMO

Os Metal-Organic Frameworks (MOFs) vêm recebendo grande destaque nas últimas décadas, em muitas aplicações devido às suas propriedades únicas, como sua grande superfície específica e alto índice de porosidade. Essas características fazem com que esses materiais possam ser utilizados como plataformas de alta eficiência para o desenvolvimento de diversos biossensores. Esta revisão bibliométrica avançada mostra o campo de pesquisa dos MOFs em suas diversas aplicações, especificando a utilização desses materiais acoplados a enzimas na construção de biossensores. O objetivo deste trabalho é realizar uma análise minuciosa de uma base de dados coletada e obter informações gerais e específicas como os países que mais publicaram, as áreas de pesquisas com maior destaque e principalmente as tendências para o futuro desta área. Foram obtidas 3 bases de dados, uma com 2264 documentos, outra com 1220 (sendo a base principal) e uma específica com 87 artigos. Elas se diferenciam pelas suas linhas de pesquisa que diminuem a quantidade de trabalhos à medida que os refinamentos são inseridos na busca. Pode-se entender que o desenvolvimento de biossensores é um campo muito recente e que, através do processamento computacional de análise de tendências e geocodificação a China se torna a cada dia mais interessada em desenvolver trabalhos alusivos.

Palavras-chave: Metal-Organic Frameworks; Enzimas Acopladas; Design de Biossensores; Análise Bibliométrica.

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira - UNILAB, Campus das Auroras, Discente, misaelbessa@aluno.unilab.edu.br¹

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira - UNILAB, Campus das Auroras, Discente, jacobkanjila13@gmail.com²

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira - UNILAB, Campus das Auroras, Discente, mauriciosalamba23@gmail.com³

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira - UNILAB, Campus das Auroras, Discente, academico.marcusgregory@aluno.unilab.edu.br⁴

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira - UNILAB, Campus das Auroras, Docente, jcs@unilab.edu.br⁵



INTRODUÇÃO

Os Metal-Organic Framework (MOF) são materiais que vêm ganhando espaço nas últimas décadas, para diversas aplicações devido às suas estruturas e propriedades únicas (OUYANG et al., 2021). As estruturas dos Metal-Organic Frameworks são estruturadas a partir de núcleos de coordenação metálicos, e ficam ligados por determinados ligantes orgânicos que formam uma rede de estruturas estendidas tridimensionais (3D) com um considerável índice de porosidade. Essa característica de porosidade, a vasta área de superfície específica, variedade de estruturas e funções e contribuição para a sustentabilidade do meio ambiente permitiram que esses materiais demonstrassem uma boa oxidação catalítica e carbonização catalítica (CUI et al., 2018; SILVA et al., 2022; SOUZA et al., 2022; XU et al., 2022). As especificidades dos Metal-Organic Frameworks (MOFs) fazem com que esses materiais podem ser utilizados como plataformas com alta eficiência para a construção de diversos biossensores e quimiossensores (ZHANG et al., 2021b). Os biossensores, vêm sendo desenvolvidos como ótimas ferramentas para detectar diversos biomarcadores na área da saúde por exemplo. Recentemente, eles têm recebido muita atenção como solução para superar as restrições de necessidade de instrumentos de identificação que atuem de forma rápida, que sejam sensíveis, específicos, econômicos e de utilização facilitada, que possam ser entregues rapidamente a quem estiver precisando (YADAV et al., 2022). A classificação dos biossensores pode ser definida a partir do tipo de transdução aplicada, podendo pertencer às seguintes naturezas: eletroquímica, óptica ou piezoelétrica (CAVALCANTE et al., 2021).

Os MOFs têm um alto índice de utilização em diversos campos, como adsorção de gás, separação, catálise e armazenamento de energia (LI et al., 2021; LV et al., 2021). O arranjo de MOFs e enzimas pode disponibilizar um carregamento/imobilização melhorado de biomoléculas para contribuir na melhoria da eficiência em diversas aplicações catalíticas. Como os MOFs têm uma das melhores propriedades de área de superfície entre todos os materiais de suporte conhecidos, seu potencial nesta área pode ser considerado extremamente alto. Diversas abordagens estão disponíveis para sintetizar um sistema enzimático MOF (por exemplo, aprisionamento in situ durante a síntese, funcionalização da superfície e difusão nos poros) também podem ampliar a chance de imobilização estável (acoplamento) da enzima. Como as enzimas são moléculas com solubilidade em sua forma nativa, sua imobilização em suportes sólidos (como MOFs) pode apoiar muito sua recuperação para assim ser possível uma reutilização (MEHTA et al., 2016; VAIDYA; NADAR; RATHOD, 2020). o MOF tem sido muito utilizado como material promissor de apoio à imobilização enzimática (JIANG; XU, 2011). A vasta área de superfície hierárquica do MOF com considerável porosidade, tem disponibilizado elevada área de superfície para carga enzimática. No geral, pode-se adicionar a enzima dentro dos MOFs através de duas diferentes estratégias: Abordagem de novo (em que as estruturas são construídas ao redor das moléculas enzimáticas) e ligam-se a MOF pré-sintetizado (que considera imobilização de superfície, covalente vincutivo e encapsulamento de poros) (NADAR; VAIDYA; RATHOD, 2020).

METODOLOGIA

A realização dos procedimentos de análise somente foi possível após a obtenção da base de dados necessária. Com a utilização de algumas ferramentas de busca através do site Web Of Science - Core Collection pode-se modular a pesquisa para que os dados referente à análise bibliométrica avançada pudessem ser construídos. O acesso a esse site utilizado para o download dos arquivos das bases de dados foi disponibilizado através do login na plataforma CAPES PERIÓDICOS (<https://www-periodicos-capes-gov-br.ezl.periodicos.capes.gov.br/index.php>), onde existe um catálogo diversificado de bases para diferentes tipos de pesquisas. A Figura 2 ilustra como foi o procedimento planejado de pesquisa, mostrando de maneira simplificada a estrutura deste artigo, sendo delimitada pelo



período de 2012 a 2022. O site realiza uma busca por meio de operadores lógicos (AND, OR, NOT) para buscar artigos cujos termos inseridos nas barras de pesquisa estejam presentes em alguns locais que são especificados na busca (título, palavras-chave, autor, etc.). A primeira base de dados coletada tem como termos principais “Enzymes” e “Biosensors”, e foram obtidos 2264 papers que se relacionam com esses tópicos. O formato desta busca foi: “Enzymes” AND “Biosensors” no bloco “Todos os Campos” AND 2012-2022 no bloco “Anos de Publicação”. Além disso foi necessário realizar os refinamentos de, para tipos de documentos (somente Artigos e Artigos de Revisão) e linguagem (inglês), para que se possa delimitar e enriquecer a base de dados utilizada, tendo em vista que as publicações com maior respaldo científico são construídos utilizando o inglês essencialmente. A segunda base de dados, e a utilizada como principal objeto de estudo neste artigo, é bem parecida com a primeira, ou seja, foram utilizados os mesmos moldes, a única diferença é que o termo “Biosensors” foi trocada por (“Metal Organic Framework” OR “Metal Organic Frameworks” OR “MOF”), assim obtendo um montante de 1220 artigos encontrados. A terceira base de dados foi baseado nas duas bases anteriores, onde todos os termos foram utilizados, sendo assim estruturada da seguinte forma: “Enzymes” AND “Biosensors” no bloco “Todos os Campos” AND (“Metal Organic Framework” OR “Metal Organic Frameworks” OR “MOF”) AND 2012-2022, onde foram encontrados 87 artigos relacionados. O motivo pelo qual foi utilizado a segunda base de dados e não a terceira é que todos os artigos que se encontram na terceira base de dados fazem parte do conjunto de documentos da segunda base de dados, pois a forma de pesquisa nos permite ver isso. Como a base de dados com 1220 possui seus artigos baseados em “Enzymes” e “Metal Organic Frameworks”, quando foi adicionado o termo “Biosensors” a base de dados que já estava delimitada foi mais refinada ainda, sobrando os artigos que, além dos dois primeiros termos, também, tem relação com os biossensores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o download da base de dados na plataforma Web of Science foi obtido uma quantidade significativa de artigos que se relacionam com a temática de Enzimas e Biossensores (2264 documentos) entre os anos de 2012 a 2022. A partir da noção quantitativa da pesquisa realizadas com os termos anteriores, a segunda base de dados foi moldada, resultando em 1220 artigos, onde dentre esses trabalhos, o de maior relevância, segundo o site, tem como título “Catalytic Applications of Enzymes Encapsulated in Metal-Organic Frameworks” (DROUT; ROBISON; FARHA, 2019) publicado em fevereiro de 2019. Drout mostra em seu trabalho a imobilização de enzimas em gaiolas e poros de Metal Organic Framework para aplicações de catálise e, além disso, disserta sobre o futuro dessa estratégia de encapsulamento de enzimas. Em relação à isso, na base de dados que tem como tópicos “Enzymes”, “Biosensors” e (“Metal Organic Framework” OR “Metal Organic Frameworks” OR “MOF”) com 87 artigos, a pesquisa com maior destaque foi a de Zhu, que tem como título “Metal-organic framework/enzyme coated optical fibers as waveguide-based biosensors” (ZHU et al., 2019) publicado em junho de 2019. Este artigo explorou a área de estudo que trata dos Metal Organic Framework (MOFs) que têm sido utilizados como vetores promissores para encapsulamento de enzimas por causa das suas estruturas porosas. Os Metal Organic Frameworks à base de imidazol zeolítico encapsuladas em glicose oxidase (GOx) (ZIF-8) foram integradas, com grade de longo período (LPG) para desenvolver biossensores de fibra óptica com alta estabilidade e sem rótulos. Recentemente, com inspiração na capacidade dramática da natureza, diversos bio-nanomateriais baseados em MOFs com propriedades emergentes foram planejados e construídos por pesquisadores em nanobiotecnologia e bioengenharia. Um exemplo que obteve muito sucesso é a nanotecnologia enzimática. Diversas estratégias, como pós-infiltração, síntese de um pote ou bioconjugação, têm sido utilizadas para



encapsular enzimas dentro de MOFs. Entre eles, a automontagem de MOFs contendo enzimas que foi impulsionada principalmente por interações hidrofóbicas, eletrostáticas e ligações de hidrogênio (LIANG; LIANG, 2021). A partir dessas informações pode-se entender algumas características de tendências no desenvolvimento de projetos de biossensores, isso, relacionado ao acoplamento de enzimas a Metal Organic Frameworks.

A primeira perspectiva essencial de investigação deste trabalho são os biossensores que se trata de um tópico de pesquisa promissor, mas por causa do interesse recente, foram publicados poucos trabalhos que fazem alusão a essa combinação Enzima-MOF para o desenvolvimento desse dispositivos. Por isso foi interessante realizar um processo comparativo com outras aplicações e entender qual a relevância, dinâmica e tendência científica eles se encaixam. Relativo a isso, foi possível perceber que existem diferentes aplicações a quais esse agrupamento de enzimas e Metal-Organic Frameworks são mais promissores. Em específico a aplicação na construção de biossensores para a detecção de glucose (CHEN et al., 2019), que foi uma temática que resultou em uma variedade de artigos na base de dados. Recentemente, o desenvolvimento de sensores baseados em MOF tem atraído grande interesse entre os pesquisadores. Além das vantagens de composições estruturais e funcionais inerentes dos MOFs, a ótima biodegradabilidade, alta biocompatibilidade e excelente estabilidade térmica favorecem ainda mais a aplicação deles no campo de detecção e imagem (SHI et al., 2022).

A segunda percepção está relacionada à quantidade de estudos que visam soluções e contribuições pela utilização das Metal-Organic Frameworks em diversas aplicações que não apresentam necessariamente a combinação dessas estruturas com enzimas para desenvolvimento de sensores. Como por exemplo, foi verificado que os MOFs puderam utilizados na remoção de poluentes em águas (AMENAGHAWON et al., 2023). Além disso, na produção de biodiesel, os MOFs estão sendo utilizados como catalisadores e devem ser caracterizados de maneira precisa usando várias técnicas analíticas que disponibilizam várias ideias para prever a atividade catalítica dos catalisadores para realizar a produção biodiesel com um maior índice de qualidade (GOUDA; DHAKSHINAMOORTHY; ROKHUM, 2022). É possível perceber que essas estruturas são muito flexíveis e aplicáveis em diversos campos de pesquisa, o que mostra a relevância delas.

CONCLUSÕES

Foram possíveis de concluir alguns aspectos científicos que visam mostrar principalmente as áreas emergentes na literatura e quais características podem ser verificadas para compreender os rumos das produções científicas no planeta. Com isso, pode-se visualizar de maneira geral como este campo científico se desenvolveu durante o período de 2012 a 2022 e quais possíveis evoluções poderão ser apresentadas como interesse de pesquisa para os pesquisadores em torno do mundo. As conclusões que foram obtidas nesta revisão são:

- Um dos pontos mais importantes da pesquisa realizada foi como se deu o desenvolvimento das temáticas abordadas durante o período analisado. Consoante a isso, foi possível verificar que os Biossensores foram um tópico de pesquisa que teve um pico de interesse muito alto nos últimos anos. Isso mostra que é um campo emergente na literatura científica e que é altamente promissor para o futuro das aplicações de Metal-Organic Frameworks acoplados a diversos materiais, principalmente a enzimas.
- A utilização não-enzimática dos MOFs tem um maior destaque, tendo em vista que é uma metodologia utilizada a um tempo significativo maior do que as metodologias que utilizam enzimas. Isso se deve ao



fato de que áreas com um maior atrativo de pesquisa emergiram mais cedo e não trabalhavam essa combinação Enzima-MOF, por tanto foi gerado um déficit de estudos nesse campo científico.

- Foi verificado que os grandes países publicadores foram China (que desenvolveu 831 artigos), Estados Unidos (159 artigos) e Índia (57 artigos), e isso é uma característica comum a várias linhas de pesquisa tendo em vista o engajamento em construir conhecimento científico. Mas, além disso, esta informação revela uma outra característica em relação à quantidade de documentos dos dois países mais importantes, que é o nível de importância que os chineses dão a esta área de pesquisa em comparação com os americanos, mostrado ao equiparar os dados quantitativos de documentos.
- Através das temáticas abordadas em cada artigo e verificando o pós-processamento de dados do Citespace que gerou os grupos com características de pesquisa da base de dados, compreendeu-se que a área da medicina encontra-se em grande destaque nos estudos das aplicações das MOFs. Principalmente devido a grande quantidade de artigos, verificados por níveis de relevância, que citavam a preocupação com compostos nocivos à saúde humana, deixando como coadjuvante aplicações na área energética por exemplo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à **Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Funcap)** pelo financiamento da pesquisa intitulada **Estudo da produção de ésteres etílicos a partir da alcoólise de óleo de frango residual da região do Maciço de Baturité** executada entre 01/09/2022 e 31/08/2023, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic) e Tecnológica (Pibiti), da Unilab.

REFERÊNCIAS

1. AMENAGHAWON, A. N. et al. A comprehensive review of recent advances in the synthesis and application of metal-organic frameworks (MOFs) for the adsorptive sequestration of pollutants from wastewater. **Separation and Purification Technology**, v. 311, p. 123246, abr. 2023.
2. CAVALCANTE, F. T. T. et al. Designing of Nanomaterials-Based Enzymatic Biosensors: Synthesis, Properties, and Applications. **Electrochem**, v. 2, n. 1, p. 149-184, 12 mar. 2021.
3. CHEN, C. CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature. **Journal of the American Society for Information Science and Technology**, v. 57, n. 3, p. 359-377, 1 fev. 2006.
4. CHEN, Y. et al. A dual-response biosensor for electrochemical and glucometer detection of DNA methyltransferase activity based on functionalized metal-organic framework amplification. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 134, p. 117-122, jun. 2019.
5. CUI, L. et al. An electrochemical biosensor based on the enhanced quasi-reversible redox signal of prussian blue generated by self-sacrificial label of iron metal-organic framework. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 122, p. 168-174, dez. 2018.
6. DROUT, R. J.; ROBISON, L.; FARHA, O. K. Catalytic applications of enzymes encapsulated in metal-organic frameworks. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 381, p. 151-160, fev. 2019.
7. GOUD, B. S. et al. Enzyme-integrated biomimetic cobalt metal-organic framework nanozyme for one-step cascade glucose biosensing via tandem catalysis. **Biochemical Engineering Journal**, v. 188, p. 108669, dez. 2022.



8. JIANG, H.-L.; XU, Q. Porous metal-organic frameworks as platforms for functional applications. **Chemical Communications**, v. 47, n. 12, p. 3351, 2011.
9. LI, X. et al. Encapsulating enzyme into metal-organic framework during in-situ growth on cellulose acetate nanofibers as self-powered glucose biosensor. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 171, p. 112690, jan. 2021.
10. LIANG, J.; LIANG, K. Nano-bio-interface engineering of metal-organic frameworks. **Nano Today**, v. 40, p. 101256, out. 2021.
11. LV, M. et al. Aptamer-functionalized metal-organic frameworks (MOFs) for biosensing. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 176, p. 112947, mar. 2021.
12. MEHTA, J. et al. Recent advances in enzyme immobilization techniques: Metal-organic frameworks as novel substrates. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 322, p. 30-40, set. 2016.
13. NADAR, S. S.; VAIDYA, L.; RATHOD, V. K. Enzyme embedded metal organic framework (enzyme-MOF): De novo approaches for immobilization. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 149, p. 861-876, abr. 2020.
14. OUYANG, B. et al. Low toxicity of metal-organic framework MOF-199 to bacteria Escherichia coli and Staphylococcus aureus. **Journal of Hazardous Materials Advances**, v. 1, p. 100002, set. 2021.
15. SHI, W. et al. Advances of metal organic frameworks in analytical applications. **Materials Today Advances**, v. 15, p. 100273, ago. 2022.
16. SILVA, A. R. M. et al. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks (MOFs) as Industrial Enzyme Immobilization Systems. **Molecules**, v. 27, n. 14, p. 4529, 15 jul. 2022.
17. SOUZA, J. E. DA S. et al. A Comprehensive Review on the Use of Metal-Organic Frameworks (MOFs) Coupled with Enzymes as Biosensors. **Electrochem**, v. 3, n. 1, p. 89-113, 1 fev. 2022.
18. SWEILEH, W. M. et al. Bibliometric analysis of worldwide scientific literature in mobile - health: 2006-2016. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 17, n. 1, p. 72, 30 dez. 2017.
19. VAIDYA, L. B.; NADAR, S. S.; RATHOD, V. K. Metal-organic frameworks (MOFs) for enzyme immobilization. Em: *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*. [s.l.] **Elsevier**, 2020. p. 491-523.
20. XU, Y. et al. Preparation of a cobalt metal-organic framework (Co-MOF) and its application as a polypropylene flame retardant by compounding with melamine polyphosphate. **Polymer Testing**, v. 116, p. 107765, dez. 2022.
21. YADAV, A. K. et al. Molecularly imprinted polymer-based nanodiagnostics for clinically pertinent bacteria and virus detection for future pandemics. **Biosensors and Bioelectronics: X**, p. 100257, out. 2022.
22. ZHANG, Q. et al. Biomineralization-mimetic preparation of robust metal-organic frameworks biocomposites film with high enzyme load for electrochemical biosensing. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 823, p. 40-46, ago. 2018.
23. ZHU, G. et al. Metal-organic framework/enzyme coated optical fibers as waveguide-based biosensors. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 288, p. 12-19, jun. 2019.