

From Bench to Business: The Story of Glucose Sensor

Arief Budi Witarto

Working Group on Social Sciences

Institute for Science and Technology Studies (ISTECS) chapter Japan

2-50-506 Oonuka, Kanazawa-shi, Ishikawa 921-8147, Japan

E-mail: witarto@istecs.org; witarto@hotmail.com

Glucose sensor occupies the largest share of biosensor worldwide market, today. The sensor has been applied in medical and industrial fields to monitor the level of glucose concentration with the medical application shares the largest market. Glucose sensor is the first biosensor to be developed in 60's, thus it would be a good example of success story of the transformation of science and technology "from bench to business". The history of the development of glucose sensor is described here and combined with the personal account from the author experience joining a research group for glucose sensor development, some aspects important for the successful attempt are deduced. Market-driven orientation, networking and specialization are among the important keywords.

Keywords: Glucose sensor, Biosensor, Transformation of research, Market-driven orientation, Network, Specialization

1. Pendahuluan

Biosensor didefinisikan sebagai "a device incorporating a biological sensing element, either intimately connected to or integrated within a transducer" (1). Kata kunci di sini adalah *biological element* yang membedakan antara biosensor dengan chemical atau physical sensor yang telah lebih dulu dikenal. Biosensor yang pertama kali dibuat adalah glucose sensor pada tahun 1962 oleh Leland C. Clark Jr. untuk mengukur kadar glukosa dalam darah (2). Sejak itu, ratusan jenis biosensor telah dibuat menggunakan berbagai macam *biological element* mulai dari enzim, protein, jaringan/*tissue* sampai dengan mikroba (3) namun sampai saat ini, glucose sensor untuk keperluan medis, sebagaimana tujuan pertama dikembangkannya, tetaplah menjadi *top leader* dengan menguasai tak kurang dari 90% pasar dunia [Tabel] (4). Kesuksesan ini menjadikan pengembangan glucose sensor contoh yang baik proses transformasi R&D dari lab ke industri. Paper ini menganalisa faktor-faktor yang mempengaruhi hal itu dengan membahas sejarah pengembangan glucose sensor dan perkembangan yang lebih kontemporer ketika teknologi yang berkenaan dengannya hampir mature dewasa ini dengan mengambil contoh pengalaman penulis sendiri,

terlibat dalam pengembangan enzim untuk glucose sensor ketika menyelesaikan pendidikan formal.

Table. Pasar dunia biosensor (4)

No.	Sektor	USD (mill.)	Share (%)	Komentar
1	Medical, glucose	456	90	Produsen, MediSense;Boehringer;Bayer; YSI;dll
2	Medical, other	11	2	Analit, Lactate;Urea;dll
3	Environmental	10	2	Umumnya indikator BOD
4	Other	31	6	Monitor fermentasi produk makanan, alkohol, dll

1. Pelajaran dari sejarah glucose sensor: a. Market-driven orientation

Glucose sensor yang pertama kali dibuat berdasarkan reaksi kimia biasa, sehingga berbentuk chemical sensor. Di akhir tahun 50-an, Ernie Adams, peneliti di Miles Lab milik Ames Co. di Indiana, US berhasil mengembangkan glucose sensor pertama berbentuk paper strip dengan teknologi itu yang diberi nama Dextrostix (5). Anton H. Clemens dari lab yang sama kemudian mengembangkannya sehingga hasil analisa yang berupa perubahan warna bisa diperoleh secara kuantitatif dimana sebelumnya hanya bersifat kualitatif dengan membandingkan terhadap warna

standar (6). Walau perkembangannya sangat dinantikan, namun dalam praktiknya glucose sensor generasi awal ini mempunyai banyak kelemahan seperti akurasi yang rendah, kecepatan yang lambat, bentuk yang relatif besar sehingga kurang populer (7).

Pada saat yang hampir bersamaan, Leland C. Clark Jr., fisiolog dan ahli biokimia di Children's Hospital Medical Center yang terletak di kota Cincinnati, Ohio, US telah berhasil mengembangkan chemical sensor untuk mendeteksi kandungan oksigen terlarut dalam darah pasien bedah dengan teknologi yang disebut membrane polarographic electrode system (7). Prinsip reaksi elektroda ini telah dikenal sejak 200 tahun yang lalu, dikembangkan oleh Galvani (3). Inovasi yang dilakukan Clark adalah dengan membungkus elektroda tersebut dengan membran yang hanya melewatkan partikel gas. Keberhasilan mengembangkan oxygen sensor ini mendorong Clark untuk memanfaatkannya bagi aplikasi lain. Dan sebagai seorang ahli biokimia, Clark mengetahui bahwa sejak tahun 50-an telah diketahui bahwa mikroba *Aspergillus niger* memproduksi dalam jumlah besar enzim Glucose oxidase (GOD). GOD mengoksidasi glukosa dengan mengkonsumsi oksigen dan selayaknya protein atau enzim lain, molekul biologis ini memiliki sifat spesifik, hanya bereaksi dengan senyawa/molekul tertentu (substrat). Selama ini, sensor yang dikenal, baik berdasar pada sifat kimia ataupun fisika, kurang dapat memiliki sifat spesifikasi yang tinggi ketika digunakan untuk mengenali biological element yang sangat bervariasi. Ide Clark untuk menggabungkan pengetahuan biomedik dan elektroniknya, telah melahirkan produk yang sama sekali baru yaitu biosensor. Lebih jauh, sebagai peneliti yang bekerja di rumah sakit, Clark memahami bahwa pasien penyakit diabetes sangat memerlukan alat untuk mengukur kadar gula dalam darahnya. *Market-driven requirement* inilah yang membawanya pada pengembangan glucose sensor (2,8) yang juga merupakan biosensor pertama. Glucose sensor ini tidak beda jauh dengan oxygen sensor yang lebih awal dikembangkan, kecuali dengan menambahkan satu membran lagi yang hanya melewatkan glukosa dan

berisi enzim GOD. Sehingga menurunnya kandungan oksigen terlarut dapat dipantau menjadi kadar glukosa dalam cairan sampel.

2. Pelajaran dari sejarah glucose sensor: b. Networking

Pengembangan biosensor bersifat multi-disipliner sesuai dengan komponen penyusunnya yang terdiri dari *biological element* sebagai pengenalan molekul/senyawa yang hendak diukur (analit) dan transducer yang menangkap sinyal dari biological element itu (Gambar). Transducer bisa bersifat optikal, thermal maupun elektronikal, dimana yang terakhir paling lazim digunakan,

Gambar. Konfigurasi biosensor



Clark juga bekerja sebagai peneliti di Fels Research Institute, sebuah organisasi non-profit yang bergerak dalam penelitian medis, berlokasi di kota Yellow Spring, kurang lebih dua jam dengan mobil dari Cincinnati. Di kota kecil inilah Clark berkenalan dengan para pendiri sebuah perusahaan elektronika yang baru saja berdiri, Yellow Spring Instrument Co. Berkat kerjasama ini, pada tahun 1974 diluncurkanlah biosensor komersial yang pertama yaitu glucose sensor bernama Glucose Analyzer Model 23 (9). Dalam perkembangannya, Clark kemudian mendirikan perusahaannya sendiri, Synthetic Blood International, Inc. di kota Kettering, Dayton, Ohio. Segitiga Cincinnati-Yellow Spring-Dayton di negara bagian Ohio yang sering disebut sebagai "Miami Valley" ini telah memberikan peluang lahirnya teknologi biosensor.

3. Pelajaran dari sejarah glucose sensor: c. Timing

Dalam perkembangannya, glucose sensor produk YSI ini kurang aplikatif karena sangat dipengaruhi oleh kadar oksigen terlarut dalam sampel. Untuk

menanggulangnya, tahun 80-an para peneliti dari Cranfield Biotechnology Centre, Cranfield University di UK yang dipimpin oleh Prof. Anthony P.F. Turner mengembangkan mediator yang dapat menggantikan fungsi oksigen dalam reaksi biosensor tersebut (10). Dan didukung pula oleh perkembangan semikonduktor pada tahun 70-an, akhirnya setelah 30 tahun sejak penemuan pertama biosensor oleh Clark, glucose sensor yang murah harganya, mudah pengoperasiannya dan akurat serta cepat dalam penggunaannya dapat dinikmati oleh masyarakat.

4. Perkembangan kontemporer glucose sensor: Pengalaman di Department of Biotechnology, Tokyo University of Agriculture and Technology

Seperti diuraikan di atas, biosensor adalah bidang yang bersifat multidisipliner. Sejak hampir 40 tahun yang lalu dikembangkan, tingkat pencapaian teknologi glucose sensor bisa dikatakan sudah matang, khususnya dari bagian transducer-nya. Akan tetapi, enzim yang digunakan sama sekali tidak berubah. Untuk itu, Protein Chemistry Lab di Department of Biotechnology, Tokyo University of Agriculture and Technology, tempat penulis berada sebelumnya, memfokuskan pada pengembangan enzim baru bagi glucose sensor.

Yang menjadi target adalah enzim PQQ glucose dehydrogenase (PQQGDH) (11). Dibanding dengan enzim GOD, PQQGDH tidak tergantung pada kadar oksigen dalam reaksinya, selain itu memiliki aktivitas yang tinggi. Namun demikian, PQQGDH memiliki kelemahan dalam stabilitasnya, spesifikasi serta kuantitasnya yang terbatas. Untuk itu, pengembangannya mulai dari riset dasar yaitu penyediaan enzim dalam kuantitas besar dengan teknologi rekayasa genetika (12), sampai kepada perbaikan sifat enzimatisnya agar memenuhi *requirement* buat aplikasi biosensor yaitu dengan *protein engineering* untuk meningkatkan stabilitas (13,14) serta spesifikasinya (14,15). Penelitian yang sudah dimulai sejak kurang lebih tujuh tahun lalu itu telah menghasilkan 25 paper di jurnal internasional dan 10 paten. Setelah itu, barulah *expertise* ini mendapat “pengakuan” dari industri dengan dijalinnya kerjasama bersama LifeScan, perusahaan multinasional glucose sensor yang memiliki share market terbesar kedua di US. Namun jalan untuk

sampai kepada itu adalah “*the long and winding road*”.

5. Kesimpulan

Dari kisah pengembangan glucose sensor yang dipaparkan di atas ada beberapa kata kunci untuk transformasi R&D Iptek, *from bench to business* yaitu sebagai berikut.

- a. *Market-driven orientation*. Kecenderungan Universitas dan Lembaga Penelitian adalah menjadi menara gading yang tidak mengetahui kebutuhan masyarakat. Hal itu sering menyebabkan peneliti dalam mengembangkan produknya lebih mengedepankan teknologi yang dikuasainya, bukan memenuhi kebutuhan masyarakat. Kisah sukses produk Iptek selalu meninggalkan pesan bahwa pemenuhan kebutuhan masyarakat berada di belakangnya. Untuk itu, tidak berlebihan bila dikatakan bahwa inovasi lahir di tengah masyarakat.
- b. *Networking*. Kebutuhan produk Iptek semakin lama bersifat kompleks yang memerlukan kerjasama multi-disipliner. Untuk itu perlu diperhatikan pentingnya networking atau kolaborasi. *Networking* yang paling efisien lahir dari hubungan personal antar peneliti. Sehingga seperti juga Silicon Valley yang telah melahirkan DNA chip misalnya, Miami Valley di Ohio punya andil besar dalam membina hubungan itu.
- c. *Specialization*. Masih berhubungan dengan poin b, spesialisasi apa pun bentuknya akan jadi kata kunci yang penting untuk menuju kesuksesan, daripada menjadi generalis.
- d. *Timing*. Terakhir yaitu hal yang menentukan kesuksesan adalah waktu. Menurut seorang *venture capitalist*, ide yang cemerlang plus kemampuan teknologi saja tidak akan membuahkan kesuksesan yang besar. Yang tak kalah penting di sini adalah *timing*, kesiapan masyarakat yang menggunakan produk Iptek tersebut, berbarengan dengan teknologi yang telah *mature* ditambah dengan ide dan dana yang memadai, akan mendukung kesuksesan.

Referensi

1. Turner, A.P.F., "Biosensors Fundamentals and Applications", Oxford University Press, New York (1987).
2. Clark Jr., L.C., and Lyonas, C., "Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery", *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 105, 20-45 (1962).
3. Newman, J.D., and Turner, A.P.F., "Biosensors: the analyst's dream", *Chemistry & Industry*, 5, 374-378 (1994).
4. Turner, A.P.F., and Tigwell, L., "Current biosensor world market", Cranfield University publication (1997).
5. Adams, E., US Patent no.3,092,465 (issued on June 4, 1963).
6. Clemens, A.H., "Reflectance Meter", US Patent no.3,604,815 (issued on September 14,1971).
7. Clark Jr., L.C., US Patent no.2,913,386 (issued in November 1959).
8. Clark Jr., L.C., US Patent no.3,539,455 (issued November 1970).
9. <http://www.ysi.com/>
10. Schultz, J.S., "Biosensors", *Scientific American*, 8, 48-55 (1991).
11. Witarto, A.B., "Rekayasa protein enzim PQQ glucose dehydrogenase untuk komponen biosensor glukosa", *Inovasi*, pp.20-28 (1997). Paper presented for Lomba Karya Tulis Ilmiah (LKTI) II, Tokyo, 29-31 Agustus 1996.
12. Sode, K., Ito, K., Witarto, A.B., Watanabe, K., Yoshida, H., and Postma, P., "Increased production of recombinant pyrroloquinoline quinone (PQQ) by metabolically engineered *Escherichia coli* strain capable of PQQ biosynthesis", *J. Biotechnol.*, 49, 239-243 (1996).
13. Witarto, A.B., Ohtera, T., and Sode, K., "Site-directed mutagenesis study on the thermal stability of a chimeric PQQ glucose dehydrogenase", *Appl.Biochem.Biotechnol.*, 77-79, 159-168 (1999).
14. Yoshida, H., Kojima, K., Witarto, A.B., and Sode, K., "Engineering a chimeric pyrroloquinoline quinone glucose dehydrogenase: Improvement of EDTA tolerance, thermal stability and substrate specificity", *Protein Eng.*, 23, 63-70 (1999).
15. Igarashi, S., Ohtera, T., Yoshida, H., Witarto, A.B., and Sode, K., "Construction and characterization of mutant water-soluble PQQ glucose dehydrogenase with altered Km values: Site directed mutagenesis studies on the putative active site", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 264, 820-824 (1999).

About the author: *Arief Budi Witarto

Lahir di Lahat tahun 1971. Menyelesaikan pendidikan dasar (SD-SMA) di Yogyakarta, dilanjutkan dengan pendidikan tinggi (S1-S3) di Tokyo, Jepang dengan dukungan dana dari Pemerintah Indonesia dan perusahaan Jepang. Menyelesaikan program Doktor pada bulan Maret 2000 dari Department of Biotechnology, Tokyo University of Agriculture and Technology. Bergabung dengan ISTECS-Japan dalam Working Group on Social Sciences dan Life Sciences untuk melakukan kajian-kajian kebijakan Iptek dalam bidang yang bersangkutan.. Bidang penelitian yang diminati a.l. isu sosial Bioteknologi (Bioethics, Bioprospecting, etc) dan Islamisasi Iptek.