

UNIVERZITET U NOVOM SADU PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET DEPARTMAN ZA FIZIKU



MASTER RAD

# Kompjuterske simulacije elektrohemijskih senzora u softverskom paketu "COMSOL"; detekcija glukoze

*Mentori:* dr Željka Cvejić dr Zoran Pavlović

Student: MILICA GOVEDARICA

Septembar, 2023.

# Sadržaj

1	Elel	ktrohemijski senzori	6
	1.1	Materijali za izradu senzora	7
	1.2	Biosenzori	8
		1.2.1 Važne karakteristike biosenzora	11
	1.3	Kinetika transfera elektrona	11
	1.4	Maseni transport	12
	1.5	Mihaelis-Mentenova kinetika	14
	1.6	Elektrohemijske metode	16
		1.6.1 Ciklična voltametrija	16
		1.6.2 Impedansna spektroskopija	17
		1.6.3 Potencijal otvorenog kola	18

	Kompjuterske simulacije elektrohemijskih senzora u softverskom paketu "COMSOL"; detekcija glukoze	
	1.6.4 Hronoamperometrija	. 19
	1.6.5 Hronopotenciometrija	. 20
2	Detekcija glukoze	22
	2.1 Razvoj senzora za detekciju glukoze	. 22
3	Metod konačnih elemenata	26
	3.1 COMSOL Multyphysics	. 26
	3.1.1 COMSOL simulacija senzora	. 26
4	Eksperimentalni rezultati	34
	4.1 Rastvori $K_3[Fe(CN)_6]$ i $K_4[Fe(CN)_6]$	. 34
	4.2 Reakcija nastajanja vodonik peroksida	. 37
5	Diskusija	42
	Zaključak	44

Dodatak o modelovanju	45
Literatura	50
Ključna dokumentacijska informacija	53

Veliku zahvalnost na korisnim savetima i sugestijama, izboru teme master rada i veri u moje sposobnosti dugujem profesorici dr Željki Cvejić, redovnom profesoru na departmanu za fiziku u Novom Sadu.

Neizmerno želim da se zahvalim dr Zoranu Pavloviću istraživaču na Institutu BioSens, pre svega na uvodu u jedan drugačiji svet nauke, nesebičnoj podeli znanja iz različtih oblasti i otvaranju vrata ka nekim novim interesovanjima, ali i na dragocenoj podršci i optimizmu prilikom izrade ove teze.

Ani Kuprešanin, istraživaču saradniku na Institutu BioSens, želim da se zahvalim pre svega na velikoj podršci koju mi je pružila tokom pisanja ovog rada kao i na usavršavanju mojih laboratorijskih sposobnosti.

Zahvaljujem se Institutu BioSens, gde sam imala priliku da napišem ovaj rad i da svakodnevno radim sa izuzetnim ljudima iz polja nauke.

Neizrecivu zahvalnost dugujem članovima svoje porodice, koji su stajali uz mene u svakom trenutku mog života i svim svojim prijateljima sa fakulteta, iz studentskog doma i čitaonice, bez čije podrške ništa ne bi bilo ostvarivo.

# Uvod

Elektrohemijski senzori detektuju različite tipove jona. Oni se pronalaze u oblastima od biohemije, kliničke elektrohemije pa sve do analize hrane (Shanbhag et al. (2023)). S obzirom na to da su u svim ovim granama elektrohemijski senzori pokazali dobre osobine, nastala je potreba za razvojem elektrohemijskih senzora za detekciju glukoze (Wang (2008)). Detekcija glukoze u krvi čoveka doprinosi lakšem uvidu u treutno zdravstveno stanje čovekovog organizma. Visokim sadržajem glukoze u krvi mogu biti prouzrokovane različite bolesti i poremećaj rada pojedinih organa i zbog toga je bitno imati uređaj pomoću kog će se dobiti brz i pouzdan odgovor.

Elektrohemijski senzori za detekciju glukoze mogu biti enzimatski i neenzimatski (Park et al. (2006), Mohamad Nor et al. (2022), Hassan et al. (2021)). Enzimatski korsite katalitičke sposobnosti enzima kako bi se poboljšala hemijska reakcija. U okviru ovog rada, proučavani su enzimatski elektrohemijski senzori.

Prvo poglavlje (Elektrohemijski senzori) obuhvata teorijski uvid u elektrohemijske senzore. Navedeni su materijali značajni za izradu senzora, osobine senzora, mogućnost dodavanja različitih bioloških komponenti koje daju široku primenu detekcije, hemijska kinetika i elektrohemijske metode koje se koriste za detekciju jona i provere koncentracije analita. U drugom poglavlju (Detekcija glukoze) je opisan način detekcije glukoze kroz opis četiri generacije senzora. Treće pogalavlje (Metod konačnih elemenata) obuhvata "COMSOL" simulacije elektrohemijskog senzora. U četvrtom poglavlju (Eksperimentalni rezultati) je data eksperimentalna provera detekcije glukoze pomoću vodonik-peroksida ( $H_2O_2$ ) i kalijum-heksacijanoferata ( $K_3$ -[Fe(CN)<sub>6</sub>]). Dodatna objašnjenja postavke modela simulacije postavljena su u dodatku.

# 1 Elektrohemijski senzori

Elektrohemijski senzori za detekciju jona su uređaji koji koncentraciju jona od interesa prevode u merljive električne signale (Simões and Xavier (2017)). Senzori se dele na troelektrodne senzore i tranzistore sa efektom polja (engl. *Field Effect Transistor*-FET). Troelektrodni senzori poseduju tri elektrode: radnu, brojačku i referentnu (Slika 1). Radna elektroda je najvažnija i ona je najčešće anoda, što znači da se na njoj vrši oksidacija. Katoda je brojačka elektroda i ovo je velika, nereaktivna površina na kojoj je intenzitet struje jednak kao na anodi, ali suprotnog smera i na njoj se događa redukcija. Referentna elektroda je bitna da bi se u odnosu na nju posmatrao potencijal. Često su korišćene srebro-srebrohloridna (Ag/AgCl) i vodonična elektroda koje nisu postavljene na čip, nego se naknadno ubacuju u rastvor. Kod FET senzora se na gejt postavljaju enzimi ili biolementi koji reaguju na promene potencijala.



Slika 1.0.1: Troelektrodni senzor. Slika preuzeta iz rada Damiati and Schuster (2020)

U zavisnosti od toga koja se promena fizičke veličine posmatra, postoje amperometrijski, voltametrijski, potenciometrijski i konduktometrijski senzori. Amperometrijski senzori detektuju promenu struje u zavisnosti od promene koju je proizvela elektrohemijska reakcija u rastvoru. Kod voltametrijskih senzora se meri struja dobijena elektrohemijskom reakcijom, a koja zavisi od primenjenog potencijala između radne i referentne elektrode. Potencijometrijski senzor meri napon između radne i referente elektrode kad kroz njih protiče poznata struja i tom promenom govori o elektrohemijskoj reakciji koja se dešava na elektrodi. Potencijal otvorenog kola (engl. Open-Circuit Potential-OCP) je metoda kojom se spontano postiže potencijal između radne i referentne elektrode. OCP Često je nedovoljno stabilan ili se jako sporo dostiže ravnotežno stanje na elektrodama, pa se koristi potenciometrijski senzor. Konduktometrijski senzori mere provodljivost elektrohemijske ćelije. Zbog svoje izrade i minimalne upotrebe analita, najčešće su korišćeni amperometrijski i voltametrijski senzori.

## 1.1 Materijali za izradu senzora

Izbor materijala za radnu elektrodu je ključan za uspeh eksperimenta. Potrebno je uzeti u obzir nekoliko važnih faktora. Materijal treba da pokaže povoljno oksido-redukciono ponašanje sa analitom i da obezbedi brz i ponovljiv prenos elektrona. Prozor potencijala (opseg potencijala) na kom elektroda radi u datom rastvoru elektrolita treba da bude što je moguće širi da bi se omogućio najveći stepen karakterizacije analita. Dodatna razmatranja uključuju cenu materijala, njegovu sposobnost mašinske obrade ili oblikovanja u odgovarajuće geometrije, lakoću obnavljanja površine nakon merenja i toksičnost. Najčešće korišćeni materijali za izradu elektroda su zlato (Dimitrijevic et al. (2013), García-González et al. (2008)), platina (Daubinger et al. (2014)) i ugljenik (McCreery (2008), Yi et al. (2017)). Ranije je korišćena i živa, ali je zbog toksičnosti danas u manjoj upotrebi.

Najpoželjiji materijal za izradu elektroda zbog svoje hemijske inertnosti i lakoće izrade je platina. Radne elektrode od platine imaju visoku otpornost na oksidaciju u vazduhu i kiselinama, zbog čega se široko koriste u standardnim elektrohemijskim merenjima za cikličnu voltametriju i ispitivanje oksidacionih i redukcionih potencijala organskih i neorganskih molekula. Ali, najveći problem je njihova cena, te se zbog toga koriste jeftiniji materijali.

Jedan od najčešće korišćenih materijala za izradu elektroda senzora je zlato, a razlog za to je što je ono dobar provodnik elektrona, ali i što spotano reaguje sa tiolima kojih ima u različitim biomolekulima. Da bi se dobio pravilan signal, potrebno je da sama površina elektrode bude od čistog zlata i sa odgovarajućim glatkim regionima koji omogućavaju formiranje stabilnih slojeva. Elektrode koje se dobijaju procesom fizičke ili hemijske depozicije zahtevaju pravljenje u čistoj sobi. Elektrode nastale metodom štampanja su jeftinije i dobijaju se procesima u kojima je potrebno napraviti masku od nekog nereaktivnog materijala koja će uobličiti izgled elektrode, a zatim nanositi onoliko slojeva zlata u zavisnosti od potrebne debljine sloja.

Nanočestice zlata se koriste za modifikovanje površina elektroda elektrohemi-

jskih senzora, i u kombinaciji sa drugim nanočesticama ili biomolekulima, daju veću osetljivost i stabilnost elektrode. Njihove hemijske i fizičke osobine mogu da se kontrolišu njihovom veličinom, oblikom i hemijskim okruženjem u kom se sintetišu. Za elektrohemijske analize su bitne dobra provodnost elektrona, biološka kompatibilnost sa organskim jedinjenjima i velika reaktivna površina.

Ugljenične elektrode su korišćene za senzorske elektrode zbog svojih karakteristika niske detekcije šumova, širokih mogućnosti primene spoljašnjeg potencijala, niske reaktivnosti u poređenju sa metalnim elektrodama i niske cene. Za izradu samog senzora, mogu se koristiti različiti tipovi struktura i hemijskih jedinjenja baziranih na ugljeniku kao na primer nanotube, grafen i različiti fulereni. Najčešći oblik ugljenične elektrode je stakleni ugljenik (engl. *Glassy carbon*), koji je pogodan zbog svoje hemijske inertnosti, čvrstoće, male gustine i velike provodnosti. Pri velikim vrednostima anodnog potencijala može da dođe do oksidacije elektrode, odnosno do njenog trošenja, čime se aktivira njena površina. Aktivacija površine povećava transfer elektrona.

Inkorporiranjem nanomaterijala u biosenzore može se dobiti odgovarajući metod kojim se smanjuje šum i dobija mogućnost dodavanja različitih supstanci u matricu elektrode.

Mešanjem različitih tipova nanomaterijala, kao na primer ugljenične nanotube i nanočestice zlata, dobijaju se bolje elektrokatalitičke sposobnosti za detekciju ne samo glukoze, nego i ostalih biomolekula.

## 1.2 Biosenzori

Detekcija biomolekula poput hormona, nukleinske kiseline i enzima, zasniva se na osnovu njihovih fizioloških i bioloških uloga, koje uključuju prenošenje regulacije biološke aktivnosti, genetskih informacija i katalitičkih ćelijskih procesa (Fatima et al. (2022)). Sastoje se iz bioreceptora, biološkog elementa koji prepoznaje organski molekul (enzimski supstrat, komplementarni antigen DNK) i pretvarača koji biohemijsku reakciju pretvara u odgovarajuću fizičku veličinu (struja, napon, otpor). Enzimi kao bioreceptori su specifični po tome što imaju takvu strukturu da prepoznaju samo određeni molekul i na njega reaguju. Enzimi deluju kao katalizatori za biohemijske reakcije koje se dešavaju u celiji i da bi se održala njihova visoka aktivnost, temperatura i pH sredine moraju se održavati na odgovarajućim nivoima. DNK se koristi kao bioreceptor za širok spektar analita, uključujući i druge oligonukleotide na takav način da se stvara komplementarna DNK u odnosu na analit. Takođe, nukleotidni bioreceptori se mogu koristiti i za detekciju proteina, ugljenih hidrata, malih molekula, toksina ili živih ćelija i to su aptameri koji predstavljaju kratke jedinice RNK ili DNK i sposobni da se fituju u pukotine određenih molekula ili da obuhvate molekul. Selekcijom odgovarajućih nukleotida, mogu se šifrovati na takav način da detektuju samo jedan odgovarajući molekul tehnikom koja se zove Seleks (engl. *Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment*-SELEX), odnosno izborom odgovarajućih oligonukleotida iz njihovog širokog spektra.



Slika 1.2.1: a Moleukuli se u okviru baze molekula (IOP) postavljaju zajedno sa ciljnim molekulom. b Nevezani oligonukleotidi se odvajaju od vezanih molekula koracima ispiranja. c Vezani oligonukleotidi se odvajaju od ciljnog molekula. d Odvojeni molekuli se dalje koriste uz upotrebu odgovarajućih tehnika f Ponovo se ispiraju i posle 10 do 15 rundi se analiziraju. Slika preuzeta iz rada Lakhin et al. (2013)

Usled prisustva različith vrsta patogena poput bakterija, virusa i mikotoksina, koji su štetni po zdravlje ljudi i životinja, a često su prisutni u okolnim vodama i hrani, potrebno je izraditi odgovarajući način detekcije, što se dobija korišćenjem antitela na senzorima. Antitela su proteini i bioreceptori za patogene i toksine i koriste se u razvoju imunosenzora. Oni se imobilišu na površinu metalnih elektroda na taj način da se vodi računa o njihovoj orjentaciji i gustini, kako bi se dobile odgovarajuće karakteristike senzora i prilikom vezivanja patogena za antitelo, dolazi do produkcije signala u senzoru. Antitela se postavljaju u obliku slova Y, tako da gornji deo služi za detekciju antigena sa jednim lancem koji je fiksan (isti tip amino-kiselina kod jedne vrste antitela)i jednim promenljivim u zavisnosti od detekcije antigena, koji može da uzme različite vrste amino-kiselina. Donji deo Y oblika je fiksan i takođe zavisi od tipa antitela. Dizajniranjem i izradom datih antitela se bavi genetski inženjering. Za detekciju ćelija tumora, mogu se koristiti imunosenzori ili senzori sa aptamerima.



Slika 1.2.2: Prikaz antitela (A) i imunološke reakcije (B) Slika preuzeta iz rada Malhotra and Ali (2018)

Molekularno utiskivanje je proces kojim se odabranim funkcionalnim monomerima dozvoljava da se sami sastavljaju oko šablonskog molekula i zatim polimerizuju u prisustvu umrežavača. Kada se molekul šablona ekstrahuje iz rezultujućeg polimera, šupljina komplementarna po obliku i funkcionalnosti je prisutna u matriksu, koja ce vezati molekule identične ili blisko povezane sa šablonom. Molekularno utisnuti polimer (MIP) je polimer sa "pamćenjem" oblika i funkcionalnih grupa šablonskog molekula. Ovaj materijal je dizajniran da selektivno prepozna molekul šablona koji se koristi u procesu otiskivanja, čak i u prisustvu jedinjenja sa strukturom i funkcionalnošcu sličnim onima u šablonu. Molekularno utisnut polimer tada deluje u suštini kao antitelo. Visoka svojstva molekularnog prepoznavanja mogu se postići sa ovim MIP-ovima za različite molekule.

Primene biosenzora su u sledećim oblastima: medicina, kontrola procesa, bioreaktori, kontrola kvaliteta, poljoprivreda i veterinarska medicina, bakterijska i virusna dijagnostika, kontrola industrijskih otpadnih voda, rudarstvo, vojna industrija.

#### 1.2.1 Važne karakteristike biosenzora

Senzitivnost je jedna od najbitnijih karakteristika biosenzora i ona predstavlja vezu između promene koncentracije analita i generisnog singala. Idealno bi bilo ako bi se za minimalne proemene u koncentraciji dobio odgovarajući signal, jer se u praktičnoj primeni masa analita kreće u rangu ng/ml ili fg/ml.

Selektivnost je spsobnost senzora da da odgovor samo na one analite koje je poželjno analizirati i pored prisustva drugih molekula. Oni koji imaju nisku selektivnost, ne daju odgovarajuće rezultate jer daju pogrešan signal.

Stabilnost je veoma bitna iz razloga konstatnog merenja. Naime, potrebno je napraviti dobar senzor koji će, bez obzira na spoljašnje faktore davati odgovarajuće rezultate. Osnovni faktori su vlažnosti i temperatura, koji mogu da oslabe performase senzora.

Limit detekcije je minimalna koncentracija analita koju senzor može da detektuje. Idealno je da senzor poseduje što niži limit kako bi merio vrlo male koncentracije analita.

Reproducibilnost je sposobnost senzora da nove vrednosti izmerenih veličina budu približno iste kao veličine iz prethodnih merenja.

### 1.3 Kinetika transfera elektrona

Transfer elektrona se dešava ili oksidacijom ili redukcijom. Na anodi, koja u senzoru predstavlja radnu elektrodu, dešava se oksidacija i atom medijatora predaje elektron radnoj elektrodi, a u slučaju redukcije medijator dobija elektron od strane brojačke elektrode i tu se dešava redukcija. Struja na anodi i struja na katodi imaju suprotne smerove i zbog toga se razlikuju po znaku. Struja zavisi od koeficijenta brzine reakcije, Faradejeve konstrante, koncentracije supstance koju je potrebno redukovati (oksidovati) i površine elektrode:

$$i_o = FAk_{ox}c_r \tag{1}$$

$$i_R = FAk_{red}c_o \tag{2}$$

Koeficijent brzine reakcije  $k_{red,ox}$  se može opisati pomoću energetske barijere:

$$k_{red,ox} = Zexp(\frac{-\Delta G_{red,ox}}{k_B T})$$
(3)

gde je sad  $\Delta G$  opisana Gibsova energija koja predstavlja energetsku barijeru koju elektron treba da pređe. Gibsova energija uzima termodinamičke aspekte, ali svakako se mora uzeti u obzir i primenjeni potencijal spoljašnjeg polja, tako da se potencijalna barijera usled priemene spoljašnjeg polja može dati formulom:

$$\Delta G_{red} = \Delta G_{red}(V=0) + \alpha FV \tag{4}$$

$$\Delta G_{ox} = \Delta G_{ox} (V = 0) - (1 - \alpha) F V \tag{5}$$

za redukciju i oksidaciju respektivno. Parametar  $\alpha$  je koeficijent transfera i njegova vrednost najčešće iznosi 0,5 i predstavlja faktor koji opisuje simetriju barijere i pokazuje u kom će se smeru reakcija odvijati. Ubacivanjem formula 4 i 5 u formule vrednosti koeficijenta brzine reakcije 3 dati su formulama:

$$k_{red} = Zexp(\frac{-\alpha FV}{k_B T}) \tag{6}$$

$$k_{ox} = Zexp(\frac{(1-\alpha)FV}{k_BT})$$
(7)

Rezultati date jednačine pokazuju da koeficijent brzine reakcije zavisi od primenjenog napona, tako da se jednostavnom promenom napona može menjati brzina reakcije.

#### 1.4 Maseni transport

U prethodnom poglavlju je dobijena formula u kojoj se vidi da je koeficijent brzine reakcije eksponencijalno zavisan od napona, što bi teorijski dalo takve rezultate da dolazi do naglog skoka struje pilikom povećanja napona. Tada bi struja mogla da raste u beskonačnost u situaciji kada se beskonačno poveća napon. Međutim, postoje parametri koji ograničavaju takva stanja, kao što su na primer koeficijent  $k_{red}$ , koeficijent redukcije i koncentracija reagensa koji se nalazi na elektrodi. Na nekoj određenoj površini A koja je fiksna, ako je koeficijent redukcije dovoljno velik, postojaće i brzo vraćanje elektrona sa elektrode, pa će struja biti određena primesom novog reagensa. Takođe, ako ne postoji dovoljna koncentracija enzima ili nekog drugog reaktanta na površini elektrode, nemoguć je dalji rast struje.

Dodatni faktor koji utiče na transfer elektrona na elektrodu jeste maseni transport. Naime, u zavisnosti od načina rasporeda supstance u okviru balka, postojaće određeni stepen prenosa elektrona. U okviru masenog transporta razlikuju se difruzija, migracija i konvekcija.



Slika 1.4.1: Modeli masenog transporta. Slika preuzeta iz rada Inzelt (2014)

Difuzija se pojavljuje u situaciji kada postoji višak koncentracije jedne supstance u jednom delu rastvora. Sile entropije rade tako da rasporede ravnomerno koncentraciju duž celog rastvora i zbog toga se dobija kretanje jona od veće koncentracije ka manjoj, što rezultuje time da se dobije struja difuzije data prvim Fikovim zakonom:

$$J_0 = -D_0 \frac{\delta c_0}{\delta x} \tag{8}$$

gde je sa  $J_0$  dat fluks, odnosno struja difuzije, gde je  $D_0$  koeficijent difuzije. Gradijent koncentracije je dat sa znakom minusa iz razloga što se koncentracija kreće od veće ka manjoj, suprotno od smera vektora gradijenta. Ako se kod date jednačine još uzme u obzir i to da koncentracija može da bude funkcija vremena, onda se može dobiti drugi Fikov zakon koji je dat formulom:

$$\frac{\delta c_0}{\delta t} = -\frac{\delta J_0}{\delta x} \tag{9}$$

Potrebno je uzeti u obzir da se difuzija događa u pravcu koji je normalan na elektrodu. Difuzija je najznačajniji proces koji se događa u uzorku.



Slika 1.4.2: Difuzione ravni. Slika preuzeta iz rada Inzelt (2014)

## 1.5 Mihaelis-Mentenova kinetika

Model koji se najčešće koristi za opis enzimskih reakcija je Mihaelis-Mentenova jednačina, koja se bazira na pretpostavci da koncentracija enzima ostaje konstantna. Enzim interaguje sa supstratom iz kompleksa enzim-supstrata, što dovodi do sinteze produkta i oslobađanja enzima:

$$\mathbf{E} + \mathbf{S} \xleftarrow{k_1} \mathbf{ES} - [k_2]\mathbf{E} + \mathbf{P}$$
(10)

gde su E, S, P enzim, supstrat i produkt, respoktivno. Odavde se može prikazati sistem sledećih jednačina:

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[E][S] + k_{-1}[ES]$$
(11)

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[ES]$$
(12)

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[E][S] + (k_- + k_2)[ES]$$
(13)

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[ES] \tag{14}$$

Ove jednačine se ne mogu rešiti analitički, zbog toga se moraju postaviti pretpostavke da se pojednostavi sistem  $\left(\frac{d[ES]}{dt} = 0 \text{ održanje sistema}\right)$ , pod uslovom da se konverzija enzima i supstrata u kompleks dešava mnogo brže od dekompozicije kompleksa u enzim i produkt i to dovodi do jednačine (kvazi-stanje):

$$[ES] = \frac{[E][S]}{K_M} \tag{15}$$

dok je Mihaelis-Mentenova konstanta data jednačinom:

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \tag{16}$$

Kombinujući kvazi-stanje sa održanjem koncentracije enzima ( $[E]_t = [E] + [ES]$ gde je  $[E]_t$  ukupna koncentracija enzima), dobija se

$$[ES] = \frac{[E]_t[S]}{K_M + [S]}$$
(17)

što dalje vodi do Mihaelis-Mentenove jednačine:

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{max}[S]}{K_M + [S]} \tag{18}$$

gde je  $V_{max} = k_2[E]_t$  maksimlna brzina reakcije.

#### 1.6 Elektrohemijske metode

#### 1.6.1 Ciklična voltametrija

Cilična voltametrija je elektrohemijska metoda koja prikazuje zavisnost struje od primenjenog potencijala. Ona obuhvata procese oksidacije i redukcije koji su prikazani na graficima zavisnosti struje od potencijala na taj način da oksidacija zauzima pozitivne delove struje i dešava se na anodi (reaktant predaje elektron radnoj elektrodi i postaje pozitivan), a redukcija ide na suprotnu stranu i struja prilikom redukcije je negativna (redukcija se dešava na brojačkoj elektrodi i tada reaktant prihvata elektron). Oblik krive cikličnog voltamograma je takozvani "duck shape" gde je karakteristika da postoje odgovarajući pikovi oksidacije i redukcije. Takođe, struja koja s dobija menrenjem zavisi od koncentracije reaktanata. Koncentracije oksidovanih i redukovanih vrsta povezane su sa razlikom potencijala koja je primenjena preko Nernstove jednačine gde važi:

$$E = E^{0'} + \frac{RT}{nF} ln \frac{[Ox]}{[Red]}$$
<sup>(19)</sup>

gde je  $E^{0'}$  standardni elektrodni potencijal.



Slika 1.6.1: Ciklična voltametrija, prikaz IUPAC konvencije grafika. Slika prikazuje oksidacioni (gornji) i redukcioni (donji pik) i smerove oksidacije (nadesno) i redukcije. Slika preuzeta iz rada Elgrishi et al. (2018)

#### 1.6.2 Impedansna spektroskopija

Elektrohemijska impedansna spektroskopija je metod u kom se potenciostatom puštaju naizmenične struje i naponi, a zatim se mere izlazne jedinice sinusoidalne struje ili sinusoidalnog napona. Ako je napon ulazna jedinica, a struja izlazna, takva spektroskopija se zove potenciometrijska, a u obrnutom slučaju je galvanometrijska. Po analogiji sa Omovim zakonom, može se izračunati impedansu sistema:

$$Z = \frac{E(\omega)}{I(\omega)} \tag{20}$$

koja se zatim može prikazati na Nyquist-ovom grafiku na kom se svaka tačka dobija za odrđenu vrednost frekvencije. Dobijajući impedansu, može se videti šta sve u stvari usporava elektrone, jer se dobijanjem grafika imepdanse sa imaginarnom i realnom veličinom, dobijaju i vrednosti koje ukazuju na postojanje kapacitivnih slojeva. Naime, ovde brže dolazi do promene pravca električnog polja u elektrolitu, brže se čestice preraspoređuju nego što može da se desi reakcija na elektrodi, pa to predstavlja mogućnost za stvaranje otpora (engl. change transfer resistance). Sa druge strane, ako se smer struje menja vrlo brzo, promena pravca električnog polja čestica će biti sporija i dolazi do nastanka realnog otpora elektrolita (solution resistance). Na nižim frekvencijama se potencijal poklapa sa mogućnostima elektrode i otpor je minimalan, i signal dolazi od dvojnog sloja elektrode, koji nastaje usled toga što se na niskim vrednostima frekvencije kondenzatoru povećava otpornost i to je imaginarni otpor. Da bi se olakšao proces razumevanja šta se sve dešava unutar sistema, može se prikazati ekvivaletno strujno kolo, tako da se elektrolit prikazuje kao realni otpor, a elektrohemijski dvojni sloj kao kondenzator. Daljim podešavanjem strujnog kola, može se napraviti strujno kolo koje je ekvivalentno elektrohemijskom sistemu. Još jedan način na koji se mogu prikazati impedanse kola jeste Bodeov grafik koji pokazuje zavisnost otpora kola od logaritma primenjene frekvencije. Ovaj grafik pomaže prilikom izrade senzora jer govori o optimalnoj vrednosti frekvencija pri kojoj se dobija minimalni otpor. Na grafiku se vidi i zavisnost faze od frekvencije, pa se samim tim dobija da se površina na maksimumu ponaša kao kondenzator, a na minimumu kao otpornik.





Slika 1.6.2: a Elektrohemijski sistem sa radnom (WE), brojačkom (CE) i referentnom elektrodom (RE). Potencijal E(t) je primenjen između radne i referentne elektrode, dok se struja meri na tački A. b Primenjen periodični perturbacioni signal sa amplitudom  $\Delta E$  između radne i brojačke elektrode od visokih pa sve do niskih frekvencija i odgovor koji je meren u linearnom delu spektra (deo c). d Impedansa prikazana na Niquyst-ovom grafiku (levo) i Bodeovom grafiku (desno). Na Bodeovom grafiku se vidi i zavisnost faze od frekvencije e Ekvivalentno strujno kolo. Slika preuzeta iz rada Damiati and Schuster (2020)

#### 1.6.3 Potencijal otvorenog kola

Potencijal otvorenog kola (engl. *Open Circuit Potential*-OCP) je tip merenja kod kog se izuzima postojanje brojačke elektrode čime se kolo ne zatvara, pa se meri samo potencijal između radne i referentne elektrode

$$E_{OCP} = E_{WKG} - E_{REF} \tag{21}$$

Potencijal treba da dostigne stabilne vrednosti nakon nekog vremena u rasponu od $\pm 5~{\rm mV}.$ 

OCP ima jednostavnu primenu, s obzirom da postoje dve vrste, one koje se oksiduju i one koje se redukuju, preko Nernstove jednačine, možemo odrediti koncentracije vrsta:



$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} ln \frac{C_0}{C_R}$$
(22)

Slika 1.6.3: Potencijal otvorenog kola, primer sa različitim pH vrednostima. Slika iz rada Dimitrijevic et al. (2013)

#### 1.6.4 Hronoamperometrija

Hronoamperometrija koristi step-funkciju potencijala kako bi se desila oksidacija na radnoj elektrodi. Razlika potencijala na samom startu je nula, a zatim naglo raste čime se obezbeđuje dovoljan potencijal da se dobije oksidacija. Tom prilikom naglo raste koncentracija redukcionog sredstva koji zatim odlazi difuzijom od elektrode, jer ga u tom delu ima u višku, dok se oksidaciono sredstvo približava elektrodi. Ovo se može izmeriti ampermetrom i opisuje se Kotrelovom jednačinom (Cotrell equation):

$$I(t) = nAFc_j^n \frac{\sqrt{D_j}}{\sqrt{\pi t}}$$
(23)

gde je n broj molova, A je površina elektrode u  $mm^2$ ,  $m^2$ , F je Faradejeva konstanta koja iznosi  $9.4685 \cdot 10^4$ , a c je koncentracija supstance. Primenjeni potencijal se neko vreme drži na istoj vrednosti, a zatim pada na početnu (step-funkcija)



Slika 1.6.4: Hronoamperometrija. Na slici je prikazana zavisnost struje od vremena prilikom primene potencijala i prekida potencijala. Slika preuzeta iz rada Franklin et al. (2016)

Iz date krive se može izračunati količina proteklog naelektrisanja.

#### 1.6.5 Hronopotenciometrija

Hronopotenciometrija je metoda u kojoj se primenjuje konstantna struja između radne i brojačke elektrode da bi se izmerio potencijal u odnosu na referentnu elektrodu. Prvo se potencijal se povećava do trenutka u kom dolazi do elektrolize analita i tada se potencijal stabilizuje. U trenutku stabilizacije potencijala se samo male količine analita u tom trenutku oksiuduju ili redukuju na elektrodi zbog konstantne struje. To daje konstantne vrednosti potencijala. Kada se u potpunosti potroši analit, ako u rastvoru postoji drugi analit (koji se ne meša sa prvim), tada dolazi do naglog povećanja potencijala do vrednosti koja je potrebna za elektrolizu drugog analita.

Ovo je analitička metoda koja omogućava da se dobiju vrednosti koncentracije analita preko izmerenog potencijala.



Slika 1.6.5: Hronopotenciometrija. Na slici su prikazane dve krive,  $I_1$  je veće od  $I_2$ . Vreme  $\tau$  na grafiku je vreme prelaza sa jednog na drugi analit. Slika je preuzeta iz rada Inzelt (2014)

# 2 Detekcija glukoze

Glukoza predstavlja komponentu koja se nalazi u okviru različitih ugljenih hidrata. Povišeni nivo glukoze može da dovede do metaboličkih poremećaja i nepravilnog rada pojedinih organa. Zbog toga je bitno uspostaviti način detekcije glukoze. Za detekciju glukoze koriste se odgovarajući senzori koji mogu biti invazivni i neinvazivni. Invazivni senzori se baziraju na direktnom kontaktu krvi i elektroda, dok neinvazivni mogu biti takvi da se koriste principom elektromagnetizma, bez direktnog kontakta krvi i senzora. U ovom radu je opisan invazivni model senzora, odnosno takav da postoji direktan kontakt između senzora i elektrolita.

# 2.1 Razvoj senzora za detekciju glukoze

Prvi pokušaji detekcije glukoze bili su sprovedeni 1962. godine od strane Klarka i Lajonsa, koji su opisivali potenciometrijska merenja uz pomoć enzima glukoze-oksidaze. S obizrom na to da su ova merenja bila uspešna, jer je enzim gluko-oksidaza prikazivala dobre osobine prilikom merenja, dalja istraživanja bila su usmerena ka poboljšanim mogućnostima detekcije signala.

Gluko-oksidaza je specifičan enzim koji je jedinstven za glukozu. Enzim se dodaje u kap ili na delove koji elektronski mogu da daju odgovarajući signal koji će predstavljati linearan odgovor struje na koncentraciju glukoze. Sastoji od dve jedinice identičnih proteina i jedinice flavin adenin dinukleotida (FAD), koenzima koji predstavlja aktivnu stranu. Koenzim je jako vezan za dva proteina, reverzibilan je i zbog toga koristan za elekrohemijska merenja. Naime, prilikom reakcije katalize glukoze gluko-oksidazom u prisustvu kiseonika, dolazi do oksidovanja glukoze do glukoronske kiseline, a FAD je redukovan i daje FADH<sub>2</sub>:

 $GluOx(FAD) + Glukoza \longrightarrow GluOx(FADH_2) + Glukono-d-lakton$ 

Ova reakcija je praćena reakcijom u kojoj  $FADH_2$  redukuje  $O_2$  i dobija se ponovo FAD, a  $O_2$  daje  $H_2O_2$ :

$$GluOx(FADH_2) + O_2 \longrightarrow GluOx(FAD) + H_2O_2$$

FAD je tada moguće ponovo koristiti za enzimatsku reakciju.

Kiseonik rastvoren u kapi je sam stabilan i nereaktivan i postoji u tri različita izvora: rastvoren u vodi, u molekulu vode i u  $H_2O_2$ , i u svakom od tih jedinjenja on ima potpuno drugačiju kinetiku. Kada reaguje sa dva atoma vodonika iz glukozeoksidaze, koja je u rastvoru, dajući joj svoje elektrone, nastaje  $H_2O_2$ . Pik u cikličnoj voltametriji koji daje pozitivnu vrednost struje je pik oksidacije  $H_2O_2$  iz razloga što on tada predaje elektrone zlatu, odnosno  $H_2O_2$  se oksiduje. Reakcija sa enzimom zahteva pH vrednost od 4 do 7, a najaktivniji je na 5,5.



Slika 2.1.1: Reakcija glukoze i gluko-oksidaze koje daju glukonolakton, gornja slika. Na sredini je prikazana reakcija redukcije kiseonika do vodonik peroksida. Treća slika daje reakciju glukono-d-lakton sa vodom Slika je preuzeta iz rada Meyer et al. (1998).



Slika 2.1.2: Proces prenošenja elektrona do medijatora. Slika preuzeta iz rada Takahashi and Anzai (2013).

Jedan od glavnih nedostataka glukoze-oksidaze je taj što se FAD ne nalazi direktno u konaktu sa elektrodom, nego je odaljen od nje na rastojanju od 25 Å, dok je poznato da je moguća difuzija elektrona oko 20 Å, zbog čega ovo može da dovede do nešto slabijeg odziva signala, jer je elektroda prvo mesto sa kog se dalje elektroni spoljašnjim kolima prenose u elektronske komponente. Ovaj problem se rešava detekcijom  $H_2O_2$ , koji je nastao usled redukcije  $O_2$  u blizini elektrode, a pomoću kog je dobijena struja u zavisnosti od koncentracije glukoze, ali indirektno, preko hemijske jednačine. Ova metoda nije pouzdana iz razloga što postoji mogućnost interakcije acetaminofena ili askorbinske kiseline sa vodonik peroksidom, usled čega može da dođe do slabljena signala. Senzori koji na ovaj način mogu da detektuju glukozu, nazivaju se senzori prve generacije.

Kako bi se izbegla interferencija između vodonik-peroksida i ostalih jedinjenja koja se nalaze u analitu, moguće je iskorsiti neko drugo jedinjenje koje ima niži oksidacioni potencijal i koji će vršiti slabiju interakciju sa nekim drugim jedinjenjima, ali će vrlo aktivno vršiti transfer elektrona. Da bi se dogodio transfer elektrona sa FAD na medijator, potrebno je da postoji razlika potencijala između medijatora i FAD i što je taj gradijent veći, veća će biti i verovatnoća da do transfera dođe. Transfer elektrona mora biti dovoljno brz kako ne bi došlo do usporavanja procesa usled efekata kinetike. Elektroda oksiduje medijator, odnosno, on predaje elektron elektrodi koji je prethodno uzet od FAD, a FAD se redukuje do FADH<sub>2</sub> koji se zatim oksiduje i vraća u FAD redukcija medijatora. Oksidacija medijatora se vrši na radnoj elektrodi, dok je redukcija medijatora na brojačkoj elektrodi. Takođe, medijator mora imati niži potencijal od O<sub>2</sub> kako bi pre stupio u interakciju sa elektronom, jer uvek postoji neki mali procenat O<sub>2</sub> koji se redukuje do vodonik-peroksida, čime dolazi do ometanja signala.

Za gluko-osksidazu se ispostavlja da je najbolje iskoristiti kalijum-heksacijanoferat i da on daje dobru komunikaciju između glukoze i gluko-oskidaze. Ovakav tip senzora je senzor druge generacije.

Medijatori mogu biti ili slobodni, rastvoreni u tečnosti ili naneseni na elektrodu u maloj količini. Nanošenjem medijatora na elektrodu se postiže veća efikasnost jer se tada smanjuje rastojanje između enzima i medijatora, čime se omogućuje bolji transfer elektrona. Potrebno je samo obezbediti dobar način da se medijatori vežu za elektrodu, a to se postiže hidrogelovima ili elektroporimerizacijom u kojoj se enzim i medijator zajedno postavljaju u blizini površine elektrode. Hidrogelovima se vezuju enzimi na takav način da nema kovalentne veze, čime se očuvava njihova konformacija i osobine. Elektropolimerizacija obuhvata vezivanje enzima za elektrodu na takav način da se postavi neki mali potencijal na elektrodi, a zatim se enzim rastvori sa još nekim monomerima (pirol ili polipirol). U zavisnosti od trajanja i vrednosti potencijala, može se postaviti jedan ili više slojeva enzima. Medijatori kada su slobodni, mogu da difunduju i na taj način prenose elektrone do elektroda.

U enzimskim biosenzorima za glukozu treće generacije, direktan prenos elektrona između enzima i elektrode se uvodi bez potrebe za prirodnim ili sintetičkim medijatorima. FAD-aktivni redoks centar enzima je kovalentno ili elektrohemijski vezan za radnu elektrodu pomoću nanomaterijala. Nanomaterijali deluju kao matrica koja omogućava da se gluko-oksidaza imobiliše direktno u blizini i olakšava direktan prenos elektrona. Tako je dobijeni elektrohemijski signal u korelaciji sa koncentracijom glukoze.

Četvrta generacija biosenzora glukoze, takođe poznatih kao neenzimski biosenzori glukoze, koristi direktan prenos elektrona putem elektrooksidacije glukoze do glukonske kiseline u matrici nanomaterijala sa jakom elektrokatalitičkom aktivnošću. Problem kod ovih senzora su loša selektivnost i alkalna sredina, što ih sprečava da se koriste u komercijalnoj upotrebi.

# 3 Metod konačnih elemenata

Analiza konačnih elemenata (engl. *Finite Element Analysis*-FEA) je upotreba proračuna, modela i simulacija za predviđanje i razumevanje ponašanja objekta u različitim fizičkim uslovima. FEA koristi metod konačnih elemenata (engl. *Finite Element Method*-FEM), numeričku metodu koja razdvaja strukturu objekta na nekoliko delova, ili elemenata, a zatim ponovo povezuje elemente u tačkama koje se nazivaju čvorovi. Koristi se u slučaju komplikovanih geometrija i materijala u kojima nije moguće iskoristiti analitički pristup. Često se fizičke pojave u nekom modelu – kao što su njegovo strukturno ili fluidno ponašanje i termalni transport – opisuju korišćenjem parcijalnih diferencijalnih jednačina (engl. *Partial Differential Equations*-PDE). Analiza konačnih elemenata pojavila se kao način na koji računari rešavaju i linearne i nelinearne PDE. Međutim, važno je napomenuti da FEA pruža samo približno rešenje; to je numerički pristup pronalaženju realnih rezultata parcijalnih diferencijalnih jednačina.

# 3.1 COMSOL Multyphysics

COMSOL Multiphisics je softverski paket za analizu konačnih elemenata, rešavanje i simulaciju različitih efekata u nauci i inženjerstvu. COMSOL objedinjuje module za električne, mehaničke, fluidne, akustičke i hemijske primene. Progaramiranje preko drugih aplikacija (engl. *Application Programming Interface*-API) za JAVA i LiveLink za MATLAB se mogu koristiti za eksternu kontrolu softvera. Za ovaj master rad korišćeni su moduli *Electronalysis, Reaction Engineering, Transport* of Diluted species. U okviru modula Electroanalysis urađene su i ciklična voltametrija i hronoamperometrija.

#### 3.1.1 COMSOL simulacija senzora

Za geometriju datog senzora iskorišćeni su krug, koji predstavlja radnu elektrodu, spoljašnji prsten kao brojačka elektroda, a blok, radi lakšeg proračuna, predstavlja elektrolit.

U varijablama je definisana Mihaelisova formula, koja, kako je navedeno u

posebnom poglavlju, uzima vrednost maksimalne brzine reakcije  $(V_{max})$ , koncentraciju supstrata (u ovom slučaju je to glukoza) i Mihaelisovu konstantu  $K_m$ . Takođe, potrebno je definisati i srednju vrednost struje na anodi, koja predstavlja operator ukupne struje podeljen sa površinom elektrode. Preko nje se dobijaju vrednosti na grafiku zavisnosti struje od koncentracije jer ona računa broj elektrona koji dođe do elektrode sa medijatora.

Potrebno je definisati koncentraciju glukoze, ferocijanida i fericijanida  $(K_3[Fe(CN)_6])$ i  $K_4[Fe(CN)_6]$ ) unutar promenljivih varijabli prilikom definisanja elektroanalize. Preko uvođenja graničnog uslova "Concentrations", dobija se mogućnost da se postave odgovarajuće granice na kojima se dešava ulaz hemijskih vrsta, tako da je postavljeno da sa gornje ivice elektrolita dolazi glukoza, ali se mora uzeti u obzir i to da postoje vrednosti koncentracija koje su uvedene u okviru parametara i koje su zadate na samom početku (u nultoj sekundi, pre početka reakcije). Takvi parametri obeležavani su sa *ext*.

Na slikama 3.1.3 i 3.1.4 su dati prikazi rasporeda koncentracija  $K_3[Fe(CN)_6]$ i  $K_4[Fe(CN)_6]$ . U ovoj simulaciji se posmatra takav slučaj da je glukoza u potpunosti proreagovala sa enzimom i da su medijatori odmah stupili u oksido-redukciju. Ovakav tip je moguće napraviti u stacionarnom slučaju. Pokušaj sa vremenskom zavisnošću difuzije koncentracije jona je bio neuspešan iz razloga što funkcija *Transport of Diluted Species* ne podržava vremensku komponentu.

Na slikama su prikazani rasporedi jona medijatora takvi da se na radnoj elektrodi nalazi  $K_3[Fe(CN)_6]$ , dok je na brojačkoj redukovani  $K_4[Fe(CN)_6]$  i takav raspored je tačan prikaz. Koncentracija glukoze se može menjati u parametrima, a za ovaj slučaj je odabrana koncentracija od 5 mmol/l. Treba uzeti u obzir i to da je ova simulacija urađena na takvom principu da se podrazumeva da su medijatori  $K_3[Fe(CN)_6]$  i  $K_4[Fe(CN)_6]$  iz razloga što ne postoji potpuna sigurnost da li je reakcija dobijanja  $H_2O_2$  reverzibilna na pomoćnoj elektrodi kao što je slučaj sa  $K_3[Fe(CN)_6]$ i  $K_4[Fe(CN)_6]$ .

U okviru iste simulacije se dobija grafik zavisnosi struje od koncentracije glukoze (slika 3.1.5). Očekivana je linearna zavisnost i ona je ovom prilikom i dobijena.

Pristup hronoamperometriji posmatra se preko jednodimenzionog modela zbog komplikovanih i dugotrajnih proračuna prilikom korišćenja trodimenzionog modela. Definšu se uslovi preko modula *Electoanalysis*, *Chronoamperometry*, a zatim se za više koncentracija glukoze posmatraju dobijene struje. Hronoamperometrija se opisuje Kotrelovom jednačinom (engl. Cottrell):

$$i(t) = ncF\sqrt{\frac{D}{t}} \tag{24}$$

gde je n broj naelektrisanja koji se prenese sa jednim molekulom analita, c je koncentracija molekula, F Faradejeva konstanta, D je koeficijent difuzije. Međutim, prilikom korišćenja kompjuterskih simulacija značajno je napomenuti da struje opisane Kotrelovom jednačinom ne daju odgovarajuće rezultate zbog premalih vrednosti. Najbolji način jeste da se za predikciju struja koriste empirijske jednačine, jer one daju približne struje istog reda veličine. U simulaciji su korišćene jednačine iz rada Scandurra et al. (2023):

$$I = n \frac{4FADcf(\tau)}{\pi r}$$
(25)

gde je n broj elektrona, A površina elektrode, c koncentracija glukoze, D koeficijent difuzije, r poluprečnik elektrode i

$$f(t) = 0,7854 + 0,8862\tau^{-0.5} + 0,2146e^{-0.7823\tau^{-0.5}}.$$
(26)

Ciklična voltametrija se podešava pomoću modula Electroanalysis. Potrebno je u 1D modelu definisati elektrolit i elektrodu, a potom i reakciju koja je određena Mihaelisovom jednačinom. U okviru simulacije su dati grafici sa različitim vrednostima koncentracija glukoze (slika 3.1.8).



Slika 3.1.1: Geometrija senzora.

Setting	gs			
Label: Va	riables 1			F
Geom	etric Entity Selection			
Geometric	entity level: Entire model			•
▼ Variak	les			
* Name	Expression	Unit	Description	
R_MM	V_max*c_glucose/(c_glucose+Km)	mol/(m		
i_avg	aveop1(tcd.itot)	A/m²		

Slika 3.1.2: Varijable korišćene za simulaciju.





Slika 3.1.3: Koncentracija  $K_3[Fe(CN)_6]$ . Na slici je uočljivo da  $K_3[Fe(CN)_6]$  nastaje na brojačkoj elektrodi koja čini spoljašnji prsten.



Slika 3.1.4: Koncentracija  $K_4[Fe(CN)_6]$ . Za razliku od  $K_3[Fe(CN)_6]$ , njega na početku ima u velikim količinama svuda u rastvoru, ali ne postoji na brojačkoj elektrodi, jer se tu troši, a na radnoj se ponovo stvara.





Slika 3.1.5: Prikaz zavisnosti struje od koncentracije glukoze u rastvoru.



Slika 3.1.6: Hronoamperometrija za različite vrednosti koncentracije glukoze

# Kompjuterske simulacije elektrohemijskih senzora u softverskom paketu "COMSOL"; detekcija glukoze

* Name	Expression	Unit
f	0.7954+2.8862*tau^(-0.5)+0.2146*2.78^(-0.7823*tau^(-0.5))	
i2	4*F_const*A_el*D*c*f/(r*pi)	A
tau	4*D*t/r^2	

Slika 3.1.7: Varijable za hronoamperometriju



Slika 3.1.8: Simulacija ciklične voltametrije sa različitim vrednostima koncentracije glukoze za reakciju oksido-redukcije vodonik peroksida i kiseonika na zlatu.

# Kompjuterske simulacije elektrohemijskih senzora u softverskom paketu "COMSOL"; detekcija glukoze



Slika 3.1.9: Uvećane vrednosti struja za različite koncentracije glukoze na grafiku ciklične voltametrije za reakciju oksido-redukcije vodonik peroksida i kiseonika na zlatu.

# 4 Eksperimentalni rezultati

# 4.1 Rastvori $K_3[Fe(CN)_6]$ i $K_4[Fe(CN)_6]$

Eksperimentalni deo podrazumeva pravljenje odgovarajućih rastvora  $K_3[Fe(CN)_6]$  i  $K_4[Fe(CN)_6]$ , acetatnog pufera, glukoze i vodonik peroksida. Svi eksperimenti rađeni su uz pomoć potenciostata BioLogic SP 300.

U eksperimentalnoj proceduri, prvo se određuje kolika koncentracija acetatnog pufera je potrebna da bi se očitali oskidacioni pikovi  $K_3[Fe(CN)_6]$  i  $K_4[Fe(CN)_6]$  prilikom ciklične voltametrije. Ova procedura je potrebna iz razloga oksidacije i redukcije medijatora prilikom reakcije sa glukozom. Enzimu gluko-oksidazi je potreban pH 5,5 da bi bio aktivan. Napravljen je rastvor acetatnog pufera sa koncentracijom 50 mM i sa puferom je pomešano 10 mM  $K_3[Fe(CN)_6]$ , a zatim je u drugoj bočici pomešan rastvor  $K_4[Fe(CN)_6]$ . Kada su napravljeni potrebni rastvori, kap se nanosila na čip preko svih elektroda, a zatim se pustila ciklična voltametrija. Potrebno je pronaći odgovarajući prozor potencijala da zlato ne bi interagovalo sa kiselinom i da bi se pojavili samo pikovi  $K_3[Fe(CN)_6]$  i  $K_4[Fe(CN)_6]$ .

Oksidacioni pikovi  $K_4[Fe(CN)_6]$  i  $K_3[Fe(CN)_6]$  se razlikuju u zavisnosti od tipa referentne elektrode. Kada je zlato referentna elektroda, ono ima različitu kinetiku reakcije za ova dva jona, jer je u pitanju metal i reaguje sa njima, pa zbog toga dolazi do pomeranja pikova oksidacije i redukcije. U slučaju 3 mM KCl Ag/AgCl elektrode, pikovi su stabilni i isti za oba jedinjenja jer je žica srebra konstantno u KCl rastvoru. Ako bi se kojim slučajem pH pufera promenio, pikovi bi se pomerili i kod zlatne i kod Ag/AgCl elektrode. Takođe, ako postoji mešavina  $K_3[Fe(CN)_6]$  i  $K_4[Fe(CN)_6]$ , vrednosti struje oksidacije i redukcije će biti jednake u oba slučaja.

U slučaju da se pusti vrlo spora reakcija oksidacije i da je na elektrodu postavljeno samo jedno jedinjenje, neće postojati dovoljno molekula drugog jedinjenja u blizini elektrode zato što će difuzija u kapi biti mnogo brža od povratne reakcije redukcije (oksidacije), pa je za ceo krug voltametrije potrebno postaviti odgovarajuću brzinu reakcije (200 mV/s).



Slika 4.1.1: Ciklična voltametrija  $K_4[Fe(CN)_6]$  u vodi na zlatnoj elektrodi.

Očekivana reakcija sa rastvorom  $K_4[Fe(CN)_6]$  i  $K_3[Fe(CN)_6]$  nije uspela. Reakcija ima odgovarajuće pikove samo ako deluje sa vodom ili u puferu. Prilikom dodavanja glukoze i gluko-oksidaze, nema nikakvih promena struje na grafiku (slika 4.1.3). Dodat je enzim zapremine 20 mL, a zatim mešavina  $K_4[Fe(CN)_6]$  i  $K_3[Fe(CN)_6]$  i glukoze zapremine 40 mL. S obzirom na to da je postavka eksperimenta rađena tako da se svi učesnici reakcije nalaze rastvoreni u kapi, može da postoji verovatnoća da je veća osetljivost enzima ako je postavljen na elektrodi. Sa druge strane, u radu Amor-Gutiérrez et al. (2017) je opisan način na koji dolazi do predaje elektrona sa  $H_2O_2$  na  $K_4[Fe(CN)_6]$  (slika 4.1.2) preko enzima peroksidaze, te ne treba isključiti mogućnost da sam medijator nije kompatibilan sa glukozom-oksidazom. Iz razloga ograničenosti laboratorijskih uslova, eksperimenti su izvedeni sa glukozom-oksidazom i katalazom. Katalaza ne pokazuje nikakve promene struje kada je medijator  $K_4[Fe(CN)_6]$  (slika 4.1.4).



Slika 4.1.2: Prikaz načina na koji treba da funkcionše reakcija prenosa elektrona sa  $H_2O_2$  na  $K_4[Fe(CN)_6]$ . Slika preuzeta iz rada Amor-Gutiérrez et al. (2017)



Slika 4.1.3: Ciklična voltametrija koja pokazuje da  $K_4[Fe(CN)_6]$  i  $K_3[Fe(CN)_6]$  ne reaguju sa glukozom-oksidazom, jer nema promene struje na graficima.



Slika 4.1.4: Ciklična voltametrija koja pokazuje da  $K_4[Fe(CN)_6]$  i  $K_3[Fe(CN)_6]$  ne reaguju sa katalazom.

## 4.2 Reakcija nastajanja vodonik peroksida

Cilj ove reakcije jeste detekcija glukoze u zavisnosti od nastanka oksidacionog pika  $H_2O_2$  i potrošnje kiseonika. Prvi krug ciklične voltamertije služi da bi se dokazala selektivnost enzima gluko-oksidaze. Dodata je fruktoza u acetatni pufer sa enzimom i nikakve reakcije nije bilo, osim reakcije oksido-redukcije zlata (slika 4.2.1). Ovim putem dokazalo se da je enzim gluko-oksidaza, koji je rastvoren u puferu, neaktivan u prisustvu drugih organskih molekula. U drugom krugu je dodata glukoza, i tada se primeti nastanak pika oksidacije  $H_2O_2$  i istovremeno smanjenje pika  $O_2$  (slika 4.2.2). U trenutku kada je dodata veća količina glukoze, pik  $O_2$  nestaje (slika 4.2.3). Ovo se dešava jer je sav kiseonik potrošen za stvaranje  $H_2O_2$  u reakciji oksidacije glukozeoksidaze. Promenom visine pikova na grafiku ciklične voltametrije je dokazano da se u prisustvu glukoze enzim aktivira i da dolazi do reakcije.



Slika 4.2.1: Ciklična voltametrija na zlatnoj elektrodi u prisustvu fruktoze.



Slika 4.2.2: Ciklična voltametrija na zlatnoj elektrodi u trenutku kada je dodata mala količina glukoze.



Slika 4.2.3: Ciklična voltametrija na zlatnoj elektrodi sa velikom količinom glukoze gde nema pika redukcije kiseonika.

Zbog limitirajućeg faktora koncetracije kiseonika, koristi se enzim dehidrogenaza zato što taj enzim skida proton sa glukoze. Detaljni opisi mogu se pronaći u radu Narla et al. (2016).

Osim eksperimenata kontinualne oksidacije glukoze, urađeni su i eksperimenti šaržnog dodavanja rastvora na elektrodu, u kojima se prvo enzim meša sa glukozom, ali na takav način da kiseonik prilikom mućkanja u kiveti difunduje iz vazduha u rastvor, čime se optimizuje reakcija. Kiveta sa rastvorom glukoze i enzima se postavi na vorteks "Biocote" sa 2000 obrtaja po minuti. Uzorak se meša na vorteksu u zavisnosti od koncentracije glukoze. Za koncentracije do 16,66 g/L je potrebno manje od 5 minuta da glukoza preda elektrone enzimu, a za 16,66 g/L je potrebno 10 minuta, a za najveću koncentraciju 33,33 g/L je potrebno 20 minuta. Za to vreme se  $H_2O_2$  ne raspada. Rezultati su prikazani na slici 4.2.4



Slika 4.2.4: Eksperimentalni rezultati za linearnu voltametriju prilikom šaržnog nanošenja rastvora na elektrodu koja uzima samo oksidacione pikove vodonik-peroksida (linearna voltametrija) za različite koncentracije glukoze; referentna elektroda je zlatna.



Slika 4.2.5: Eksperimentalni rezultati za hronoamperometriju na zlatnoj elektrodi za različite koncentracije glukoze.

# 5 Diskusija

U okviru rada su prikazani rezultati iz simulacije i rezultati iz eksperimentalnog dela. Eksperimentalni deo uzima u obzir kontinualno dodavanje kapi sa potrebnim reagensima i šaržno dodavanje rastvora na elektrodu. Simulacijom su obuhvaćeni građa senzora i oksido-redukcija na elektrodi, ciklična voltametrija i hronoamperometrija.

U eksperimentalnom delu se ne može primetiti difuzija molekula, čime je simulacija olakšala idejni prikaz kretanja molekula i mesta oksidacije i redukcije kalijum-heksacijanoferata. Pokušaj da se napravi vremenska zavisnost difuzije nije uspeo zbog ograničenja softvera, pa je zbog toga simulacija rađena kao da su hemijske vrste odmah izreagovale. U skladu sa simulacijama, i eksperimenti su rađeni šaržno, ali i kontinualnom oksidacijom glukoze u toku vremena kako bi se uporedili rezultati ova dva načina merenja. Metoda šaržnog dodavanja daje bolje rezultate struja u odnosu na metodu kontinualne oksidacije glukoze iz razloga što dovoljna količina kiseonika može da difunduje iz vazduha, čime se omogućava njegova dovoljna koncentracija za adekvatnu enzimatsku reakciju. Kontinualna oksidacija glukoze je vrlo spora i neadekvatna iz razloga nedovoljne količine kiseonika.

U okviru simulacija, hronoamperometrija daje rezultate koji su istog reda veličine kao i eksperimentalni, ali sa odstupanjima. Za bolju preciznost je potrebno poboljšanje jednačine struje hronoamperometrije. Ciklična voltametrija, takođe, daje isti red veličine struja, ali ne daje veliku razliku u strujama za različite koncentracije, tako da ona može da služi za predikciju reda veličine struje, ali ne i za procenu struje u zavisnosti od koncentracije. Postoji mogućnost numeričke optimizacije jednačine struje za cikličnu voltametriju čime bi se mogla uspostaviti bolja predikcija rezultata.

Zbog boljeg pregleda i poređenja, rezultati struje u simulaciji i eksperimentu su postavljeni na jednom grafiku i prikazani na slici 5.0.1



Slika 5.0.1: Na slici su prikazani rezultati iz eksperimenta (punom linijom u bojama) i simulacije (označeni žutim krugovima) radi lakšeg poređenja reda veličine rezultata struje.

# Zaključak

Cilj ovog rada jeste poređenje kompjuterskih simulacija detekcije glukoze i realnog eksperimenta. Kroz model je prikazan stacionarni slučaj u kom se posmatra da li je sva količina jedinjenja proreagovala. Na taj način su prikazani samo krajnji rezultati rasporeda koncentracija jedinja po kapi i elektrodama zbog nedostataka u softverskom paketu. Zavisnost struje od koncentracije glukoze je linearna, što je i bilo potrebno dokazati iz razloga povezivanja koncentracije glukoze i struje elektrode. Predikcije u vidu ponašanja analita i struja se mogu uzeti u obzir iz simulacije. Pretpostavka je da će se sa novijim verzijama "COMSOL"-a ugraditi dodatne komponente elektrohemijskog modula koje će obuhvatiti specifične elektrohemijske karakteristike materijala korišćenih u simulaciji i vremensku zavisnost reakcije kako bi se video proces odigravanja reakcije u vremenu.

Dalja istraživanja u okviru simulacija mogu da se baziraju na testiranju toga koliko se enzimi troše u reakciji, u kom molekulskom položaju su najaktivniji i kako se enzim ponaša kada je vezan za podlogu. Pretpostavka je da je ponašanje enzima bolje kada je enzim vezan za podlogu. Iz razloga laboratorijskih ograničenja, rađeni su samo eksperimenti u kapi.

# Dodatak o modelovanju

## Senzor

* Name	Expression	Value	Description
c_glucose	5[umol/L]	0.005 mol/m <sup>3</sup>	koncentracija glukoze
c_0_ext	1[umol/L]	0.001 mol/m <sup>3</sup>	koncentracija kiseonika
c_H2O2_ext	50[mmol/L]	50 mol/m <sup>3</sup>	koncentracija vodonik-p
V_max	1.5e-5[mol/L/s]	0.015 mol/(m	maksimalna brzina reakcije
Km	0.5[mmol/L]	0.5 mol/m <sup>3</sup>	Michaelis-Menten konsta
i0ref	9.6485e7[A/m^2]	9.6485E7 A/m <sup>2</sup>	referentna struja

Slika 5.0.2: Parametri za izradu senzora.

- 1. Model Wizard > 2D model, Electrochemistry > Electroanalysis > Stationary study
- 2. Concentrations > c\_glucose, c\_0, c\_H202 > Study
- 3. Parameters I > slika 5.0.2
- 4. Definitions > Nonlocal Couplings > Average > Geometric entity level list, Boundary (selektuje se samo anoda)
- 5. Definitions > Local Variables (Tabela data kao na slici 3.1.7)
- 6. Desni klik na Electroanalysis > Electrode Surface > selektovanje anode (radne elektrode)
- 7. Electrode Surface > Electrode Phase potential  $\phi_{s,ext}=0.4$
- 8. Ekectrode reaction >  $\nu_O = 1 \ \nu_{H2O2} = -1$  (kad postavljamo pozitivan predznak, znači da se dobija proizvod, a u slučaju znaka minus, imamo trošenje reaktanata)
- 9. Electrode Kinetics >  $i_{0,ref}$  je i0ref
- 10. Electrode Surface 2 > Boundaries > Electrode Surface > Selektuje se spoljašnji prsten

- 11. Electode Surface > Electrode Phase Potential Condition > bira se spoljašnji prsten
- 12.  $\phi_{s,ext,init} = 0.1$
- 13. Electrode Surface 2 > Electrode Reaction >  $\nu_{cO} = 1$   $\nu_{cH2O2} = -1$
- 14. Electrode Kinetics >  $i_{0,ref}$  je i0ref
- 15. Physics > Boundaries > Concentration > Selektuje se spoljna granica bloka, koja predstavlja ulaz za hemijske vrste
- 16. Concentration > selektuju se sve koncentracije, a zatim se u polja upisuju koncentracije za svaku vrstu: c\_glucose\_ext, c\_0\_ext, c\_H202\_ext
- 17. Domains > Reactions >  $R_{cglucose} = -R\_MM$ ,  $R_{cO} = R\_MM$ ,  $R_{cH2O2} = -R\_MM$
- 18. Initial Values  $c_{glucose}$  > c\_glucose\_ext  $c_{H2O2}$  > c\_H2O2\_ext  $c_O$  > c\_O\_ext
- 19. Mesh > Physics Controlled > Normal
- 20. Study > Auxiliary sweep > Add > c\_glucose\_ext > range(50, 50, 100) > Compute
- 21. 1D Plot Group > i\_avg > Plot

## Simulacija hronoamperometrije

** Name	Expression	Value	Description
r	3[mm]	0.003 m	precnik anode
D	600[um^2/s]	6E-10 m <sup>2</sup> /s	koeficijent difuzije glukoze
A_el	7[mm^2]	7E-6 m <sup>2</sup>	povrsina elektrode
c_glucose	5[g/L]	5 kg/m <sup>3</sup>	koncentracija glukoze
t_rise	1[s]	1 s	vreme rasta
x_step	sqrt(2*t_rise*D)	3.4641E-5 m	debljina sloja difuzije
L	3[mm]	0.003 m	precnik kapi

Slika 5.0.3: Parametri za hronoamperometriju.

- 1. Model Wizard > 1D > Electrochemistry > Electroanalysis
- 2. Concentrations > c
- 3. Study > Time Dependent
- 4. Functions > Local > Step > Location 0.5 > Smoothing > Size
   of transition zone 1
- 5. Variables (kao na slici 3.1.7)
- 6. Initial Values > Initial Values I > c > c\_glucose\_ext
- 7. Boundaries > Concentration > selektuje se prva tačka na liniji kako bi se tu predstavio ulaz vrsta > Species c >  $c_{0,c} = c\_glucose\_ext*(1-step1(t/t\_rise))$
- 9. Edge I > Size > Geometric Entity Selection > Geometric entity level list > Boundary > Selektuje se prva tačka > Element Size > Custom > Element Size Parameters > Maximum element size > x\_step/5
- 10. Sudy > Step I: Time Dependent > Output times range (0, 0.1, 60) Auxiliary sweep c\_glucose\_ext > 0.1/3, 1/3, 5/3, 10/3,

50/3, 100/3> Compute

# Ciklična voltametrija

Name	Expression	Value	Description
v	0.1[V/s]	0.1 V/s	scan rate
D	6.0e-7[m^2/s]	6E-7 m²/s	difuzioni koeficijent
Cdl	0.2[F/m^2]	0.2 F/m <sup>2</sup>	kapacitet dvojnog sloja
E_vertex1	-0.5[V]	-0.5 V	pocetni potencijal
E_vertex2	0.5[V]	0.5 V	krajnji potencijal
L	6*sqrt(D*2*abs(E_vertex1-E_vertex2)/v)	0.020785 m	difuzioni sloj
c_glucose	5[g/L]	5 kg/m³	konc glukoze
c_H2O2_ext	1[umol/L]	0.001 mol/m <sup>3</sup>	h202
c_0_ext	50[mmol/L]	50 mol/m³	o2
V_max	1.5e-5[mol/L/s]	0.015 mol/(m	maks. brzina reakcije
Km	0.5[mmol/L]	0.5 mol/m <sup>3</sup>	Michaelis-Menten consta

Slika 5.0.4: Parametri za cikličnu voltametriju.

- 1. Model Wizard > Electrochemistry > Electroanalysis (tcd)
- 2. Add > Concentrations c\_0, c\_H202
- 3. Parameters
- 4. Geometry > Interval > Coordinates 0, L
- 5. Variables >  $R_MM = V_max * c_glucose/(Km + c_glucose)$
- 6. Boundaries > Electrode Surface > Boundary 1
- 7. Electrode phase potential condition list > Cyclic voltammetry
- 8. Vertex Potential 1 > -0.3 V
- 9. Vertex potenital 2 > 0.3 V
- 10. Electrode surface > Electrode Reaction I > Stoichiometric Coefficients  $\nu_{c_O}=1$   $\nu_{c\_H2O2}=-1$

- 11. Concentration > c\_glucose\_ext, c\_0\_ext, c\_H2O2\_ext
- 12. Domains > Reactions >  $R_{cglucose} = -R\_MM$ ,  $R_O = R\_MM$ ,  $R_{cH2O2} = -R\_MM$
- 13. Parametric Sweep > promena koncentracije glukoze

# Literatura

- Amor-Gutiérrez, O., Rama, E. C., Fernández-Abedul, M. T. and Costa-García, A. (2017), 'Bioelectroanalysis in a drop: Construction of a glucose biosensor', *Journal* of Chemical Education 94(6), 806–812. URL: https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.6b00948
- Damiati, S. and Schuster, B. (2020), 'Electrochemical biosensors based on s-layer proteins', Sensors 20, 1721.
- Daubinger, P., Kieninger, J., Unmüssig, T. and Urban, G. A. (2014), 'Electrochemical characteristics of nanostructured platinum electrodes – a cyclic voltammetry study', *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16, 8392–8399. URL: http://dx.doi.org/10.1039/C4CP00342J
- Dimitrijevic, S., Rajčić-Vujasinović, M., Alagić, S., Grekulovi, V. and Trujić, V. (2013), 'Formulation and characterization of electrolyte for decorative gold plating based on mercaptotriazole', *Electrochimica Acta* 104, 330–336.
- Elgrishi, N., Rountree, K. J., McCarthy, B. D., Rountree, E. S., Eisenhart, T. T. and Dempsey, J. L. (2018), 'A practical beginner's guide to cyclic voltammetry', *Journal of Chemical Education* 95(2), 197–206. URL: https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361
- Fatima, T., Bansal, S., Husain, S. and Khanuja, M. (2022), 1 biosensors, in G. Maruccio and J. Narang, eds, 'Electrochemical Sensors', Woodhead Publishing Series in Electronic and Optical Materials, Woodhead Publishing, pp. 1–30. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128231487000015
- Franklin, R., Martin, S., Strong, T. and Brown, R. (2016), Chemical and biological systems: Chemical sensing systems for liquids, in 'Reference Module in Materials Science and Materials Engineering', Elsevier. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012803581800549X
- García-González, R., Fernández-Abedul, M. T., Pernía, A. and Costa-García, A. (2008), 'Electrochemical characterization of different screen-printed gold electrodes', *Electrochimica Acta* 53(8), 3242–3249. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013468607009097

Hassan, M. H., Vyas, C., Grieve, B. and Bartolo, P. (2021), 'Recent advances in

enzymatic and non-enzymatic electrochemical glucose sensing', Sensors **21**(14). **URL:** https://www.mdpi.com/1424-8220/21/14/4672

- Inzelt, G. (2014), Chronoamperometry, Chronocoulometry, and Chronopotentiometry, pp. 207–214.
- Lakhin, A., Tarantul, V. and Gening, L. (2013), 'Aptamers: Problems, solutions and prospects', *Acta naturae* 5, 34–43.
- Malhotra, B. D. and Ali, M. A. (2018), Chapter 1 nanomaterials in biosensors: Fundamentals and applications, in B. D. Malhotra and M. A. Ali, eds, 'Nanomaterials for Biosensors', Micro and Nano Technologies, William Andrew Publishing, pp. 1–74.

URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323449236000017

- McCreery, R. L. (2008), 'Advanced carbon electrode materials for molecular electrochemistry', *Chemical Reviews* 108(7), 2646–2687. PMID: 18557655. URL: https://doi.org/10.1021/cr068076m
- Meyer, M., Wohlfahrt, G., Knäblein, J. and Schomburg, D. (1998), 'Aspects of the mechanism of catalysis of glucose oxidase: A docking, molecular mechanics and quantum chemical study', *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 12, 425– 440.
- Mohamad Nor, N., Ridhuan, N. S. and Abdul Razak, K. (2022), 'Progress of enzymatic and non-enzymatic electrochemical glucose biosensor based on nanomaterialmodified electrode', *Biosensors* 12(12). URL: https://www.mdpi.com/2079-6374/12/12/1136
- Narla, S., Jones, M., Hermayer, K. and Zhu, Y. (2016), Chapter four critical care glucose point-of-care testing, Vol. 76 of Advances in Clinical Chemistry, Elsevier, pp. 97–121. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242316300312
- Park, S., Boo, H. and Chung, T. D. (2006), 'Electrochemical non-enzymatic glucose sensors', Analytica Chimica Acta 556(1), 46–57. Young Analytical Faculty in Asia. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267005009864
- Scandurra, A., Iacono, V., Boscarino, S., Scalese, S., Grimaldi, M. G. and Ruffino, F. (2023), 'Model of chronoamperometric response towards glucose sensing by arrays of gold nanostructures obtained by laser, thermal and wet processes', *Nanomate*-

*rials* 13(7).

**URL:** https://www.mdpi.com/2079-4991/13/7/1163

- Shanbhag, M. M., Manasa, G., Mascarenhas, R. J., Mondal, K. and Shetti, N. P. (2023), 'Fundamentals of bio-electrochemical sensing', *Chemical Engineering Jour*nal Advances 16, 100516. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266682112300073X
- Simões, F. and Xavier, M. (2017), 6 electrochemical sensors, in A. L. Da Róz, M. Ferreira, F. de Lima Leite and O. N. Oliveira, eds, 'Nanoscience and its Applications', Micro and Nano Technologies, William Andrew Publishing, pp. 155–178. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323497800000065
- Takahashi, S. and Anzai, J.-i. (2013), 'Recent progress in ferrocene-modified thin films and nanoparticles for biosensors', *Materials* **6**.
- Wang, J. (2008), 'Electrochemical glucose biosensors', Chemical Reviews 108(2), 814–825. PMID: 18154363.
   URL: https://doi.org/10.1021/cr068123a
- Yi, Y., Weinberg, G., Prenzel, M., Greiner, M., Heumann, S., Becker, S. and Schlögl, R. (2017), 'Electrochemical corrosion of a glassy carbon electrode', *Catalysis Today* 295, 32–40. Water at Interfaces. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920586117304972

### UNIVERZITET U NOVOM SADU PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj :	
RBR	
Tip dokumentacije:	Monografska dokumentacija
TD	
Tip zapisa:	Tekstualni štampani materijal
TZ	
Vrsta rada:	Master rad
VR	
Autor:	Milica Govedarica
AU	
Mentor	dr Željka Cvejić
Komentor	dr Zoran Pavlović
MN	
Naslov rada:	Kompjuterske simulacije elektrohemijskih senzora u softverskom paketu "COMSOL" Multiphysics; detekcija glukoze
NR	
Jezik publikacije	srpski (latinica)
JP	- ` ` '
Jezik izvoda	srpski/engleski
JI	
Zemlja publikovanja	Srbija
ZP	
Uže geografsko područje	Vojvodina
UGP	
Godina	2023.
GO	

Izdavač	Prirodno-matematički fakultet
IZ	
Mesto i adresa	Prirodno-matematički fakultet,
	Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad
MA	
Fizički opis rada	
Naučna oblast	Fizika
NO	

Naučna disciplina ND Predmetna odrednica/ključne reči PO UDK Čuva se: ČU

Biblioteka departmana za fiziku, PMF u Novom Sadu

nema

Važna napomena VN Izvod IZ Datum prihvatanja teme od NN veća: DP Članovi komisije KO Predsednik Član Član Član

dr Sonja Skuban dr Željka Cvejić dr Zoran Pavlović dr Stevan Armaković

### UNIVERSITY OF NOVI SAD FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:	
ANO	
Document type:	Monograph publication
DT	
Type of record:	Textual printed material
$\mathbf{TR}$	
Content code:	Master thesis
CC	
Author:	Milica Govedarica
AU	
Mentor	dr Željka Cvejić
Comentor	dr Zoran Pavlović
MN	
Tittle:	Computer simulations of electrochemical sensors
	in "COMSOL" Multiphysics; glucose detection
TI	
Language of text	Serbian (latin)
LT	
Language of abstract	English
JI	
Country of pyblication	Serbia
CP	
Locality of publication	Vojvodina
UGP	
Publication year	2023.
PY	

Publisher	Author's reprint
PU	
Publication place	Faculty of Science and Mathematic,
	Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

## $\mathbf{PP}$

Physical description Scientific field Physics  $\mathbf{SF}$ Scientific discipline  $\mathbf{SD}$ Subject/Key words SKW UC Holding data:

Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4

## HD

Note none Ν Abstract AB Accepted by Scientific Board ASB Thesis defend board DB President Member Member Member

dr Sonja Skuban dr Željka Cvejić dr Zoran Pavlović dr Stevan Armaković