

Detección electroquímica de dopamina sobre el oxihidróxido de cobalto(III): Investigación teórica

Volodymyr V. Tkach*^{1,2}, Yana G. Ivanushko¹, Iryna L. Kukovs'ka¹, Marta V. Kushnir¹, Sílvia C. de Oliveira², Reza Ojani³, Hugo F. Nascimento⁴, Petró I. Yagodynets¹

¹Universidad Nacional de Chernivtsi, Ucrania

²Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

³Universidad de Mazandarán, República Islámica de Irán

⁴Clínica Ramires, Portimão, Portugal

*E-mail: nightwatcher2401@gmail.com

Recibido 1 de agosto 2016, Aceptado 26 septiembre 2016.

Resumen

La posibilidad del uso de oxihidróxido de cobalto trivalente en la detección de la dopamina sobre el oxihidróxido de cobalto trivalente ha sido investigada de punto de vista teórico. El modelo matemático correspondiente fue desarrollado y analizado mediante la teoría de estabilidad lineal y del análisis de bifurcaciones. Fue detectado que el oxihidróxido del cobalto puede servir de buen modificador de electrodo para la detección de dopamina, en medios neutro y levemente alcalino, *in vitro* e *in vivo*, aunque con algunas limitaciones. La posibilidad y las causas de los comportamientos oscilatorio y monotónico también fueron verificadas.

Palabras clave: dopamina, oxihidróxido de cobalto trivalente, sensor electroquímico, oscilaciones electroquímicas, estado estacionario estable

1. Introducción

Dopamina es un neurotransmisor, [1–4] producido en una amplia variedad de animales vertebrados e invertebrados, cumpliendo funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central, activando los cinco tipos de receptores celulares de dopamina: D1 (relacionado con un efecto activador), D2 (relacionado con un efecto inhibidor), D3, D4 y D5, y sus variantes. La dopamina se produce en muchas partes del sistema nervioso, especialmente en la sustancia negra. La dopamina es también una neurohormona liberada por el hipotálamo, donde su función principal es inhibir la liberación de prolactina del lóbulo anterior de la hipófisis [1, 5–6].

Como fármaco, actúa como simpaticomimético (emulando la acción del sistema nervioso simpático) promoviendo el incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial; a su vez, puede producir efectos deletéreos como taquicardia. Sin embargo, a causa de que la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, su administración como droga no afecta directamente el sistema nervioso central. Su falta puede llevar a disturbios como esquizofrenia o mal de Parkinson [7–8], y su exceso puede llevar a estados penosos y fallas en el metabolismo [9–11]. Por eso, el desarrollo de un método, capaz de detectar su concentración de forma más sensible, precisa y exacta, es una tarea realmente actual, y el empleo de electrodos químicamente modificados puede hacerle un buen servicio [12].

Dopamina es un compuesto electroquímicamente activo, y contiene dos fragmentos, capaces de ser usados como partes activas del proceso electroanalítico – el grupo amina y el sistema hidroquinónico (Figura 1):

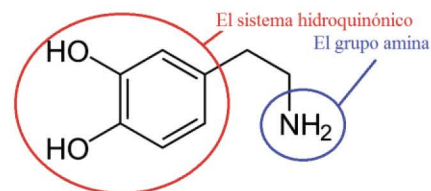


Figura 1. La dopamina y sus fragmentos electroquímicamente activos

Como el grupo amina se encuentra aislado del sistema conjugado aromático, tiene su potencial de oxidación más alto que el del sistema hidroquinónico. Así siendo, el proceso de su detección electroquímica será realizado por la electrooxidación del grupo hidroquinónico hasta su respectiva quinona [13].

Una de las ventajas del empleo de electrodos químicamente modificados es la afinidad de materiales modificadores con los analitos. En el caso de compuestos hidroquinónicos, han sido usados varios modificadores: un éster específico del ácido molibdénico [14], polímeros conductores y polielectrólitos [15–16], nanopartículas metálicas [17–18], dióxido de titanio [19], materiales de carbono (incluyendo los modificados de modo específico) [20] y hasta la cáscara de plátano [21], y el oxihidróxido de cobalto, un material semiconductor del tipo *p*, cuyas propiedades catalíticas y analíticas aún se están investigando [22–24], puede ser una buena alternativa.

Los problemas principales del desarrollo de métodos electroquímicos, envolviendo EQM son:

- la indecisión acerca del (los) mecanismo(s) más probable(s) del desempeño de la sustancia modificadora y de la oxidación del analito;

- la posibilidad de inestabilidades electroquímicas, capaces de acompañar la electro-oxidación y la electro-polimerización de ciertos compuestos orgánicos [25–27];
- indecisión acerca de la posibilidad de reacciones laterales de la modificadora con otras sustancias, presentes en la solución.

Para el caso de dopamina, existe aún la posibilidad de su polimerización (química o electroquímica) en la superficie del ánodo [28], cuya realización puede complicar el proceso.

Todos estos problemas pueden ser resueltos solamente mediante el desarrollo y el análisis de un modelo matemático, capaz de describir de forma adecuada. El modelado también da posibilidad de comparar el comportamiento de dos o más modificadores en el análisis sin que se realicen los ensayos experimentales.

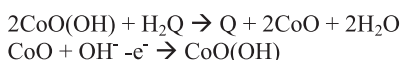
En este orden de ideas, el objetivo general de este trabajo es el análisis mecanístico del sistema de la electrooxidación de propilo de galato, asistida por el material con fragmentos de safranina. Su realización se da por el alcance de objetivos específicos como:

- la sugestión de un mecanismo de acción de modificadora;
- el desarrollo de un modelo matemático, basado en los datos del mecanismo;
- el análisis del modelo, con la detección de condiciones de estabilidad de estado estacionario y de inestabilidades electroquímicas;
- comparación del comportamiento del modelo con él de los sistemas semejantes [29–35].

2. Parte experimental

2.1 El sistema y su modelo

En el caso simple de ausencia de polimerización de dopamina (posible en el caso de presencia de potencial más alto, aplicado al ánodo, u otros oxidantes en la solución), el mecanismo de la acción mediadora de CoO(OH) en la oxidación de dopamina será descrita como:



Así, tanto la reversibilidad del electrodo, como la realización del principio de “llave y cerradura”, se dan en medios neutro y levemente alcalino. En este caso, el comportamiento del sistema será descrito mediante un conjunto de tres ecuaciones diferenciales de balance, con variables:

c : la concentración de dopamina en la capa pre-superficial;

θ : el grado de recubrimiento de la superficie del ánodo por CoO;

a : la concentración del álcali en la capa pre-superficial.

Para simplificar el modelaje, suponemos que evitando la aparición de ecuaciones diferenciales complejas suponemos que la solución se esté agitando intensamente (lo que da posibilidad de menospreciar el flujo de convección), de que electrólito soporte esté en exceso (lo que da posibilidad de menospreciar el flujo de migración). También es supuesto que el perfil de concentraciones de analito y protones en la capa pre-superficial sea lineal y el espesor de la propia capa sea constante e igual a δ .

La concentración superficial relativa de CoO se puede introducir como variable principal apenas en el caso de ausencia de reacciones laterales del álcali con CoO(OH), lo que se da en valores de pH entre 7 y 12. En caso contrario, es más conveniente introducir el recubrimiento del propio oxihidróxido, lo que se hizo en [34–35].

Usando los mismos órdenes de ideas, que en [29–35], es posible mostrar que las ecuaciones de balance de mencionadas variables se pueden describir como:

$$\begin{cases} \frac{dc}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{\Delta}{\delta} (c_0 - c) - r_1 \right) \\ \frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{G} (r_1 - r_2) \\ \frac{da}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{D}{\delta} (a_0 - a) - r_1 \right) \end{cases} \quad (3)$$

en que D y Δ son coeficientes de difusión del álcali y de la dopamina, correspondentemente, a_0 y c_0 , sus concentraciones correspondientes en el interior de la solución, G es la concentración superficial máxima de CoO y r_1 y r_2 son velocidades de las reacciones (1) y (2), que pueden computarse conforme expuesto a seguir:

$$r_1 = k_1 c (1 - \theta)^2 \quad (4)$$

$$r_2 = k_2 a \theta \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) \quad (5)$$

- (1) en que los parámetros k son las constantes de respectivas reacciones, F es el número de Faraday, γ es el parámetro que relaciona la composición de superficie del ánodo y las capacitancias en la doble capa eléctrica (DCE), R es la constante universal de gases y T , la temperatura absoluta del vaso.

Se obtuvo un modelo, muy parecido al ya observado en el caso de la acción de polímeros conductores [29–33], ya que, en general, estos procesos son semejantes. Las similitudes y diferencias entre este proceso y el mencionado se discutirán abajo.

3. Resultados y discusión

Para investigar el comportamiento de CoO(OH) como modificador en la detección de dopamina, analizamos el conjunto de ecuaciones diferenciales autónomas (3) mediante la teoría de estabilidad linear. Los elementos estacionarios de su matriz funcional de Jacobi pueden ser descritos como:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (6)$$

en que:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{\Delta}{\delta} - k_1(1-\theta)^2 \right) \quad (7)$$

$$a_{12} = \frac{2}{\delta} (2k_1c) \quad (8)$$

$$a_{13} = 0 \quad (9)$$

$$a_{21} = \frac{1}{G} (k_1(1-\theta)^2) \quad (10)$$

$$a_{22} = \frac{1}{G} \left(-2k_1c - k_2a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - \gamma\kappa_2a\theta \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) \right) \quad (11)$$

$$a_{23} = \frac{1}{G} \left(-\gamma\kappa_2\theta \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) \right) \quad (12)$$

$$a_{31} = 0 \quad (13)$$

$$a_{32} = \frac{2}{\delta} \left(-k_2a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - \gamma\kappa_2a\theta \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) \right) \quad (14)$$

$$a_{33} = \frac{2}{\delta} \left(-\gamma\kappa_2\theta \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - \frac{D}{\delta} \right) \quad (15)$$

Observando las expresiones (7), (11) y (15), se puede ver que, excluidas las reacciones laterales del álcali con CoO(OH), observadas en [34–35], la probabilidad del *comportamiento oscilatorio* se disminuyó, porque las influencias autopromotoras pueden ser causadas por apenas un tipo de factores contra los dos en [34–35].

Matemáticamente, esto se explica de siguiente manera. La condición de bifurcación de Hopf solo se puede realizar, si los elementos de la diagonal principal de la matriz contienen elementos positivos, y el único elemento, capaz de ser positivo

es $-\gamma\kappa_2a\theta \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) > 0$, si $\gamma < 0$, describiendo el

comportamiento oscilatorio, causado por influencias fuertes de la reacción electroquímica a las capacitancias de la DCE, y el comportamiento del sistema se aproxima del característico de los polímeros conductores [29–33]. Contrariamente al caso más general, descrito en [34–35], el factor electroquímico es el único responsable por el comportamiento oscilatorio en este sistema.

Investigamos *la estabilidad del estado estacionario* en este sistema, aplicando a su caso el criterio Routh-Hurwitz. Para evitar la aparición de expresiones grandes, introducimos nuevas variables, de modo que el determinante jacobiano se describe como:

$$\frac{4}{\delta^2 G} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - \Xi & \Lambda & 0 \\ \Xi & -\Lambda - \Omega & -\Sigma \\ 0 & -\Omega & -\Sigma - \kappa_2 \end{vmatrix} \quad (16)$$

Abriendo los paréntesis y aplicando la condición $\text{Det } J < 0$, saliente del criterio, obtenemos el requisito de estabilidad del estado estacionario como:

$$-\kappa_1(\Lambda\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) - \Xi\Omega\kappa_2 < 0 \quad (17)$$

Como los parámetros de difusión κ_1 y κ_2 , los de la reacción (1) Λ y Ξ , bien como el parámetro de la electrooxidación Σ tienen valores positivos, y estos se presentan del lado izquierdo de la inecuación (17) con la señal negativa, el requisito (17) se satisfará garantidamente, en el caso de la positividad del parámetro de la electrooxidación Ω . Esta positividad describe la ausencia o fragilidad de influencias desestabilizadoras del proceso electroquímico a las capacitancias de la DCE. Así, el estado estacionario, en este sistema, se mantiene estable de forma rápida y firme.

De punto de vista electroanalítico, la estabilidad de estado estacionario es correspondiente a la dependencia linear entre el parámetro electroquímico y la concentración de dopamina, y, como se ve, esta se mantiene en zona vasta de parámetros, aún más vasta que en el caso general de [34–35].

El sistema electroanalítico es controlado por la difusión, pudiendo, todavía, con altas concentraciones del analito, ser controlado por la reacción. Las condiciones óptimas para el análisis pueden obtenerse de la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones óptimas para el sistema electroanalítico.

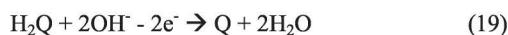
Concentración del analito	pH	Proceso controlador del sistema	Eficiencia electroanalítica del sistema
Baja	7–12	Difusión del analito	Eficiente, con algunas restricciones
Media	7–12	Difusión del analito y del álcali	Eficiente
Alta	7–12	Difusión del álcali y reacción	Eficiente, con algunas restricciones

La *inestabilidad monotónica* en este sistema también es posible. Su condición principal es $\text{Det } J = 0$, lo que, para este sistema corresponde a:

$$-\kappa_1(\Lambda\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) - \Xi\Omega\kappa_2 = 0 \quad (18)$$

De punto de vista electroanalítico, es correspondiente al límite de detección, y determina el punto, en que el estado estacionario deja de ser estable, y la señal analítica deja de ser interpretada.

La *oxidación directa* de la dopamina por el álcali es posible y se realiza de forma significativa, cuando el álcali está en exceso. Su decorrer se describe según la ecuación:



y puede disminuir el efecto mediador del compuesto del cobalto. En este caso, las ecuaciones (1) y (3) se modifican, añadiéndoseles un elemento, que describe la velocidad de esta interacción. Apesar de, de hecho, contribuir en la estabilidad del estado estacionario, ella no contribuye, o mejor, disminuye su eficiencia electroanalítica.

La *polimerización de dopamina* se puede promover electroquímica o químicamente, según el mecanismo radical en la presencia de un oxidante externo, o aplicándose un potencial alto. Las unidades monoméricas son capaces de formar enlaces entre si en las posiciones 3 y 6 (Figura 2)



Figura 2. Los sitios de la electropolimerización de dopamina.

Todavía hay posibilidad de la participación de hidroxilos fenólicos en el proceso radical. El polímero resultante también puede ser oxidado conforme el mecanismo hidroquinónico, como en el caso de polializarina, descrito en [29–30], pudiendo ser usado como modificador polimérico del electrodo. De cierta manera, este sistema representa un interés y será analizado en uno de nuestros próximos trabajos.

4. Conclusiones

El análisis del sistema con la detección electroquímica de dopamina dejó concluir que:

- el estado estacionario, en este sistema, se mantiene estable de forma rápida y firme, solo pudiendo ser comprometido por las influencias del proceso electroquímico a las capacitancias de la doble capa;

- estas influencias, excluidos los factores superficiales, son la única causa de la realización del comportamiento oscilatorio en este sistema;
- el proceso electroanalítico se controla por la difusión del analito y del álcali, en el caso de concentraciones grandes, por la reacción;
- la oxidación directa de la dopamina por el álcali y se realiza de forma significativa, cuando el álcali está en exceso.

5. Referencias

1. J. M. Fellous, R. E. Suri, The Roles of Dopamine, <http://128.196.98.170/pubs/Dopamine-HBTNN2e-preprint.pdf>, acceso a 15 de septiembre de 2016
2. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dopamine#section=Use-and-Manufacturing>, acceso a 15 de Septiembre de 2016
3. <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=biology&ligandId=940>, acceso a 15 de Septiembre de 2016
4. Benes F.M. Tr. Pharm. Sci., 22(2001), 46
5. W. Schultz, Ann. Rev. Neurosci., 30(2007), 259
6. [http://www.news-medical.net/health/Dopamine-Functions-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Dopamine-Functions-(Spanish).aspx), acceso a 15 de Septiembre de 2016
7. L.C. Triarhou, Dopamine and Parkinson Disease, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6271/>, acceso a 15 de Septiembre de 2016
8. P.Seeman, J. Psych. Neurosci., 34(2009), 143
9. <http://mentalhealthdaily.com/2015/04/01/high-dopamine-levels-symptoms-adverse-reactions>, acceso a 15 de Septiembre de 2016
10. K. Hyland, Disorders of neurotransmitter metabolism, http://www.biopku.org/pdf/nt_diag.pdf, acceso a 15 de Septiembre de 2016
11. Zh. Qi, G. Miller, E. Voit, PLoS One, 3(2008), doi:10.1371/journal.pone.0002444
12. S.E. Baghamidi, H. Beitollahi, S. Tajik, H. Khabazzadeh, Anal. Bioanal. Electrochem., 8(2016), 547
13. X. Zhou, P. Ma, A. Wang *et al.*, Biosens. Bioelectr., 64(2015), 404
14. H. Beitollahi, H. Karimi-Maleh, I. Sheikhoae, Casp. J. Chem., 2012, 1, 17
15. L. Sasso, A. Heiskanen, F. Diazzi *et al.*, Analyst, 138(2013), 3651
16. L. Scarpetta, A. Mariño, K. Bolaños *et al.*, Rev. Colomb. Cien. Quim. Farm., 44(2015), 311
17. S.R. Ankireddy, J. Kim, Int. J. Nanomed., 10(2015), 113

18. O. F. Fayemi, A.S. Adekunle, E.E. Ebenso, J. Biosens. Bioelectr., 6(2015), 190, doi:10.4172/2155-6210.1000190
19. T. Peik-See, A. Pandikumar, H. Nay-Ming *et. al.*, Sensors, 14(2014), 15227
20. C.C. Vishvanatha, B. Kumara Swamy, K. Vasantakumar Pai, J. Anal. Bioanal. Techn., 6(2015), 237
21. J.B. Raoof, A. Kiani, R. Ojani, R. Valliolahi, Anal. Bioanal. Electrochem., 3(2011), 59

22. A. Stadnik, E.M. Caldas, A. Galli, F.J. Anaissi, Orbital. Elec. J. Chem., 7(2015), 122
23. Stadnik O. Synthesis, Electrochemical and Photoelectrochemical Properties of the Oxide-hydroxide Compounds of Cobalt, Diss. Kand. Chim. N. – Kyiv. – 2011
24. J.S. Bonini, F.Q. Mariani, E. Guimarães Castro *et. al.*, Orbital Elec. J. Chem., 7(2015), 318
25. I.Das, N.R.Agrawal, S.A.Ansari, S.K.Gupta, Ind. J. Chem., 47A(2008), 1798-1803
26. R. Singh., Int. J. Electrochem, 502707(2012)
27. K. Aoki, I. Mukoyama, J. Chen., Russ. J. Electrochem., 40(2004), 280
28. J. L. Wang, B.C. Li, Z. J. Li *et. al.*, Biomaterials, 35(2014), 7679
29. V. Tkach, V. Nechyporuk, P. Yagodynets', Ciên. Tecn. Mat., 24(2012), 54
30. Tkach, B. Kumara Swamy, R. Ojani *et. al.*, Orbital Elec. J. Chem., 7(2015), 1
31. V. Tkach, H. Nascimento, V. Nechyporuk, P. Yagodynets', Rev. Col. Cienc. Quím. Farm., 43(2014), 43
32. V.Tkach, V.Nechyporuk, P.Yagodynets', Anal. Bioanal. Electrochem., 6(2014), 273
33. V. Tkach V, V. Nechyporuk, P. Yagodynets', Yu. Meslyuk, Rev. Soc. Quím. Perú., 77(2011), 259
34. V. Tkach, S.C. de Oliveira, G. Maia *et. al.*, Mor. J. Chem., 4(2016), 112
35. V. Tkach, S.C. de Oliveira, F.J. Anaissi *et. al.*, Anal. Bioanal. Electrochem., 8(2016), 1