



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

**División de Ciencias Biológicas y de la Salud**

Licenciatura Química Farmacéutica Biológica

**“Análisis de resultados sobre la evaluación de la interacción de dopamina en el daño oxidativo de Adenina y Guanina”**

**ALUMNA:**

Acosta Salgado Sandra Itzel 2163064339

**ASESOR INTERNO:** Dra. Georgina Alarcón Ángeles *Georgina Alarcón Angeles*

**NÚMERO ECONÓMICO:** 34432

**ASESOR EXTERNO:** Dra. Ma. Teresa Ramírez Silva *[Signature]*

**NÚMERO ECONÓMICO:** 16775

**LUGAR DE REALIZACIÓN**

Departamento de Sistemas Biológicos: Laboratorio Farmacocinética y Farmacodinamia (N-102) de la UIDIS de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. (Modalidad a distancia).

**FECHA INICIO:** 23 de marzo de 2021.

**FECHA TÉRMINO:** 23 de septiembre de 2021.

## ÍNDICE

<b>1. Resumen</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Introducción</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Planteamiento del problema</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Antecedentes</b> .....	<b>6</b>
<b>5. Marco teórico</b> .....	<b>8</b>
Dopamina .....	8
Propiedades fisicoquímicas .....	9
Propiedades farmacológicas .....	9
Propiedades farmacodinámicas .....	9
Propiedades farmacocinéticas .....	10
Síntesis de dopamina .....	10
Metabolismo de la Dopamina .....	11
Oxidación de la Dopamina .....	12
Análisis electroquímico .....	14
Voltamperometría diferencial de pulso .....	15
Componentes de un sistema electroquímico .....	16
Comportamiento voltamétrico de la dopamina ... ..	17
Interacción fármaco-ADN .....	19
<b>5. Objetivos</b> .....	<b>20</b>
<b>6. Hipótesis</b> .....	<b>20</b>
<b>7. Metodología</b> .....	<b>21</b>
<b>8. Objetivos y metas alcanzadas</b> .....	<b>23</b>
<b>9. Resultados y Discusión</b> .....	<b>24</b>
<b>10. Conclusión</b> .....	<b>32</b>
<b>11. Recomendaciones</b> .....	<b>32</b>
<b>12. Bibliografía</b> .....	<b>33</b>

## 1. RESUMEN

La dopamina (DP) ) es una amina biógena que se desempeña como neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico, además es una hormona involucrada en diversos procesos en los organismos vivos, sin embargo, sus metabolitos de oxidación son altamente activos (dopaminoquinona) por lo que pueden causar daños severos y provocar graves consecuencias para la salud.

Por lo anterior, el mecanismo de interacción de los fármacos con el ácido desoxoribonucleico (ADN) se ha investigado durante las últimas décadas, siendo una de las técnicas utilizadas para este fin la electroquímica en la cual se utilizan electrodos como herramientas analíticas base para el estudio del comportamiento voltamperométrico de los fármacos, así como para entender los mecanismos biológicos de una forma rápida y fácil de analizar.

Este documento describió un método relativamente simple empleando electrodos de plata para la determinación electroquímica tanto de dopamina como de las bases púricas del ADN. Teniendo como objetivo principal estudiar los resultados electroquímicos del potencial de oxidación de la dopamina y del ADN y posteriormente la detección de la interacción de la dopamina con las bases púricas del ADN. El análisis de la interacción entre la DP y el ADN se realizó evaluando las variaciones en los datos de las señales electroquímicas de las purinas en presencia y ausencia de dopamina.

Al estudiar el potencial de oxidación de las bases púricas del ADN, cada una en una solución con dopamina, se observó que no se produce ningún daño oxidativo en ninguna de las bases nitrogenadas, ya que al evaluar los datos, no se observa un cambio en el potencial y/o corriente de la señal de estas. Por otro lado, se observó la interacción de la dopamina y guanina a partir del comportamiento voltamperométrico, donde los desplazamientos de las señales se relacionan con la interacción de estas especies, además estos cambios en las señales sugieren la presencia de especies asociadas con biomarcadores de estrés oxidativo, por lo que se puede concluir que los productos de oxidación de la DA puede dañar a la base púrica guanina, sin embargo se requieren de más estudios para concretar con la presente dicha afirmación.

## 1. INTRODUCCIÓN

El DNA está presente en el cuerpo en forma de doble hélice, donde cada hebra está compuesta de una combinación de cuatro nucleótidos, adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). Dentro de una hebra estos nucleótidos están conectados a través de enlaces fosfodiéster. Las dos hebras se mantienen juntas principalmente a través de enlaces de hidrógeno, donde A forma dos enlaces hidrógeno con T, y C forma tres enlaces de hidrógeno con G (Christopher P. Austin, M.D, 2021). En la parte exterior del ADN, los espacios entre las hebras entrelazadas presentan diferente anchura y se denominan zurco mayor y zurco menor. Por otro lado, cabe destacar que la estructura del ADN está conformada de tal manera que el material genético está protegido de las posibles modificaciones químicas causadas por agentes externos, sin embargo, las moléculas de DNA son muy propensas a sufrir daños bajo varias condiciones, especialmente mediante la interacción con algunas moléculas, y este daño puede dar lugar a varios cambios patológicos en el organismo vivo (Herráez, Á., 2012).

Como resultado de estas interacciones se originan cambios estructurales en el ADN y en los fármacos. Es por ello que es un punto de suma preocupación ya que la muerte celular y el desarrollo de nuevas enfermedades son algunas de las consecuencias provocadas por tal interacción, así mismo es un punto de estudio demasiado amplio que puede ayudar a la identificación de las moléculas que puedan tener interacción con el ADN y con ello el desarrollo de medicamentos con baja probabilidad de tener contacto con el material genético (*De Oliveira, S., et al, 2018*).

Las catecolaminas (Dopamina, DA) son compuestos orgánicos derivados del grupo catecol que poseen una cadena lateral etil o etanolamina. El catecol es a su vez un anillo bencénico con dos sustituyentes hidroxilo en su molécula y puede formar metabolitos reactivos que han demostrado ser directamente tóxico para la célula.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿De qué manera la presencia de dopamina afecta las macromoléculas del ADN? Se han realizado estudios sobre la dopamina (DA), en donde se demuestra que es una molécula tóxica que puede contribuir a trastornos neurodegenerativos, así como la oxidación de esta produce de manera espontánea un resto de quinona reactivo la cual puede llegar a modificar macromoléculas celulares de forma perjudicial llegando a producir muerte celular y procesos patológicos asociados con neurodegeneración cuando es combinado con estrés oxidativo. Así mismo, se sabe que la molécula de DA posee propiedades que la hacen tener mayor probabilidad de formar metabolitos reactivos a diferencia de otras catecolaminas.

La interacción específica entre un fármaco y el DNA da como resultado algunos cambios en las propiedades físicas y químicas. Así por ejemplo se han citado ampliamente investigaciones electroquímicas sobre la interacción entre un fármaco anticáncer y/o moléculas DNA-dirigidas y el DNA, estas investigaciones están basadas en las diferencias de los comportamientos electroquímicos de los fármacos en presencia y ausencia de DNA (De Olivera, S, et al, 2018).

Para llevar a cabo el objetivo planteado, el presente trabajo se estructuró en 2 apartados. En la primera etapa se realizó el análisis de resultados sobre la validación del sistema electroquímico usado, esto con el fin de medir la fiabilidad de que un aumento en la concentración de dopamina produce una respuesta oxidativa proporcional, así como asegurar que el sistema es repetible y reproducible. En la segunda etapa se analizarán los resultados del método electroquímico para determinar si existe algún daño producido por los metabolitos generados por Dopamina (dopaquinona), ya que tanto los fármacos como las bases púricas presentan estados de oxidación y reducción, el análisis se hará considerando los cambios en la respuesta analítica, es decir cambios en la corriente o en la posición de la señal (pico) o bien la aparición o desaparición de nuevas señales.

### 3. ANTECEDENTES

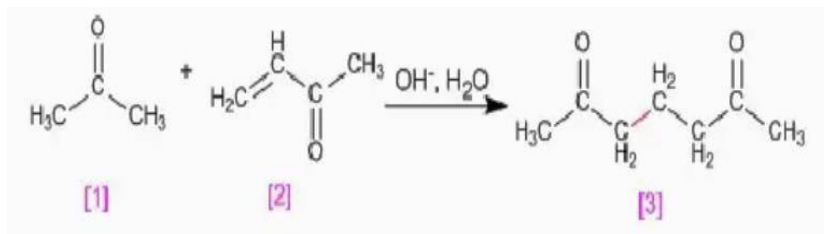
Las moléculas de DNA son muy propensas a sufrir daños bajo varias condiciones, especialmente mediante la interacción con algunas moléculas, y este daño puede dar lugar a varios cambios patológicos en el organismo vivo.

La interacción entre el ADN y los fármacos puede provocar modificaciones químicas y conformacionales, provocando también modificaciones en las propiedades electroquímicas de las bases nitrogenadas y el fármaco correspondiente. La propensión de un compuesto dado a interactuar con el ADN se mide en función de la disminución de la señal de oxidación de guanina en un biosensor electroquímico de ADN. La unión covalente en N7 de la guanina (alquilación), las interacciones electrostáticas y la intercalación son algunos mecanismos mediante los cuales los fármacos pueden unirse al ADN. (Ravera mauro., et al, 2007)

Se ha informado que la DA tiene una mayor tasa de oxidación a una quinona deficiente en electrones y una tasa más lenta de ciclación interna de la estructura de quinona en comparación con otras catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), esto debido a la naturaleza inestable del anillo de catecol (hidroxilos vecinales en un anillo aromático), puede ser oxidado a una molécula de quinona reactiva, por lo que en los sistemas biológicos puede interactuar con el DNA (Stokes, A., et al, 1999).

En un estudio realizado en enero del 2010 se encontró que la reacción de las catecol quinonas con nucleófilos se produce mediante una adición de 1,4-Michael asistida por protones. La reacción de las quinonas al interactuar con la guanina produce la formación de aductos de N7-Desoxiguanosina que pierden lentamente el resto desoxirribosa para formar aductos de N7-Guanina (Zahid, M., et al, 2010).

La reacción de Michael, consiste en el ataque nucleófilo de un enolato de aldehído o cetona al carbono  $\beta$  de un  $\alpha,\beta$ -insaturado. El producto final de esta reacción pertenece a la familia de los 1,5-dicarbonilos.



Además, en un estudio realizado en diciembre del 2011 se señala que el efecto del pH en la reacción de DA activada por tirosinasa con ADN es un en la formación de aductos depurinantes, señalando que la mayoría de estos aductos se forman a pH 4, 5 y 6 y a pH 7 y 8 se observó un nivel menor en la formación de estos.

En este estudio también se demostró que Los antioxidantes N-acetil cisteína y resveratrol bloquean eficazmente la formación de aductos Dopamina-ADN, haciendo énfasis en que la formación de estos aductos podría dar lugar a mutaciones que inicien la enfermedad de Parkinson u otras enfermedades neurodegenerativas. Además, en esta investigación respaldan el hecho de que a condiciones ligeramente ácidas se hace competitiva la reacción de dopaminoquinona con el ADN para formar aductos depurinantes (Muhammad, Z., et al, 2011).

En el presente proyecto se estudió el comportamiento de la dopamina y las bases púricas del ADN a un pH ácido (4), además de la interacción entre estas en un ambiente oxidativo para determinar si existe alguna reacción que oxide a las moléculas púricas formando en ellas mutaciones que puedan generar enfermedades neurodegenerativas y con ello dar pie a investigaciones futuras sobre el comportamiento de este neurotransmisor y los metabolitos que se generan a partir de este, al interaccionar con el ADN.

## 4. MARCO TEÓRICO

### DOPAMINA

La dopamina es la principal catecolamina (80% del total de catecolaminas en cerebro) que forma parte de la familia de neurotransmisores y es responsable de la regulación de un conjunto de funciones del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) tales como la actividad sensorial, actividad motora, actividad endocrina, aprendizaje, memoria y afectividad (Kumar, et al., 2006; González, S., 2012) .

Específicamente en el SNC la dopamina es el principal activador de cuatro vías principales del cerebro:

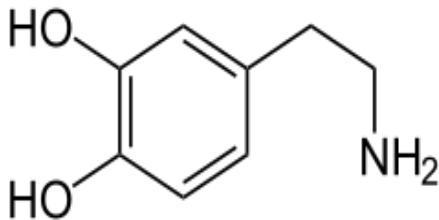
- *La vía nigroestriatal:* Esta vía es responsable del movimiento y los estímulos sensoriales. Comienza en la sustancia negra y se conecta a los ganglios basales.
- *La vía mesolímbica:* Las neuronas en esta vía son responsables de la emoción, el placer y la búsqueda de recompensas, la adicción y la percepción. Comienza en el área tegmental ventral y se dirige a la amígdala, la corteza piriforme y el núcleo accumbens.
- *La vía mesocortical:* Responsable de la cognición, la memoria y la atención. Comienza en el área tegmental ventral y va hacia la corteza frontal y el hipocampo.
- *Sistema tuberoinfundibular:* Esta vía funciona para inhibir la secreción de prolactina de la glándula pituitaria. Comienza en el núcleo arqueado del hipotálamo y se dirige a la eminencia media de la glándula pituitaria.

Por otro lado, en el SNP, la dopamina funciona como un vasodilatador que afecta principalmente al riñón, favoreciendo la diuresis y la natriuresis.



## PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

- Nombre de la molécula: Clorhidrato de Dopamina



- Fórmula molecular: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> . HCl
- Punto de fusión: 241 - 243°C / 465.8 - 469.4 °F
- Características: Polvo sólido blancuzco e inodoro, muy soluble en agua. **Propiedades**

### Farmacológicas

La DA es una catecolamina simpaticomimética precursora de la norepinefrina la cual, ayuda a la corrección de los desequilibrios hemodinámicos presentes en el estado de shock producidos a causa de infartos de miocardio, traumatismos, septicemias endotóxicas, insuficiencia renal entre otros, por lo que sus efectos se pueden observar principalmente a nivel renal y cardiovascular. La DRA actúa como un neurotransmisor en el sistema nervioso central estimulando de manera directa los receptores adrenérgicos del sistema nervioso simpático, e indirectamente, provoca la liberación de norepinefrina. Además actúa estimulando los receptores dopaminérgicos. (Vadecum, 2016)

### Propiedades farmacodinámicas

El clorhidrato de dopamina es una catecolamina simpaticomimética precursora de la norepinefrina, actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central estimulando de forma directa los receptores adrenérgicos del sistema nervioso simpático y de forma indirecta provocando la liberación de norepinefrina. De igual manera actúa estimulando los receptores dopaminérgicos.

## **Propiedades farmacocinéticas**

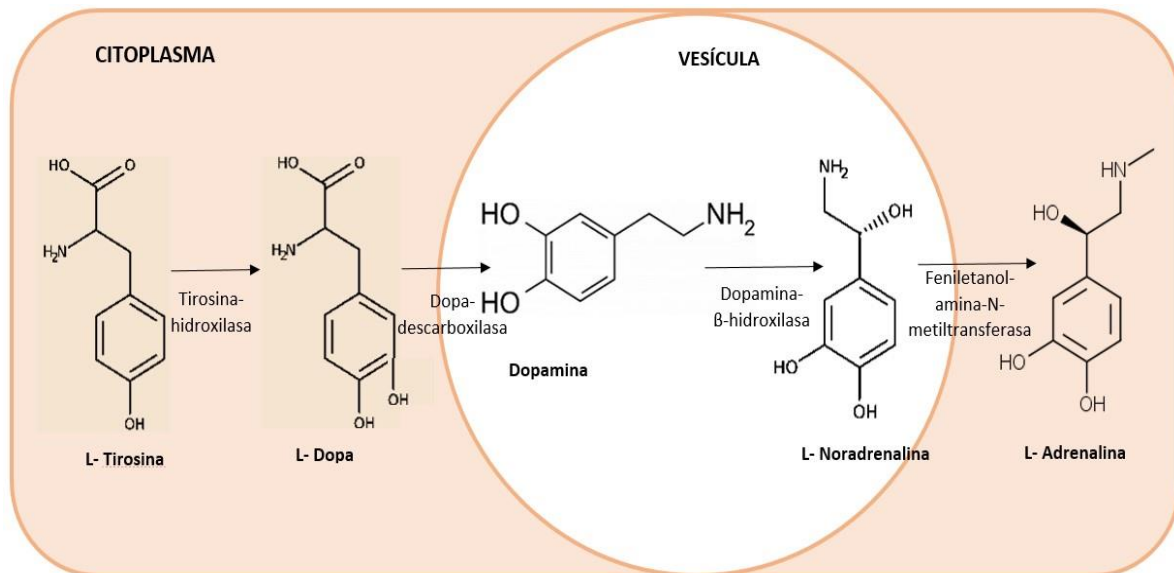
La dopamina se metaboliza en el hígado, riñones y plasma, el inicio de la acción de la dopamina aparece alrededor de los 5 minutos de su aplicación teniendo una duración de esta de 10 minutos, sin embargo al administrar un tratamiento inhibidor de la MAO su acción se prolonga hasta 1 hora. Tras la administración de dopamina, aproximadamente el 25% de la dosis se metaboliza a norepinefrina y esta es excretada principalmente en forma de HVA, ácido 3,4-dihidroxifenilacético y una fracción muy reducida de la dosis administrada se excreta en forma inalterada.

## **SÍNTESIS DE DOPAMINA**

La dopamina, la adrenalina, la noradrenalina son catecolaminas endógenas, se caracterizan por contener en su estructura química un grupo aromático catecol o 3,4 hidroxifenilo unido a una cadena lateral etilamina. El proceso de síntesis de dichas catecolaminas requiere la actividad de 4 enzimas, tirosina hidroxilasa, dopadescarboxilasa, dopamina B-hidroxilasa, feniletanolamina- N-metiltransferasa, sin embargo, para la síntesis de DA solo se necesitan las 2 primeras. Como se ilustra en la figura 1, el primer paso consiste en la hidroxilación del anillo fenólico del aminoácido

L-tirosina por medio de la tirosina hidroxilasa (TH) dando origen a la Ldihidroxifenilalanina (L-dopa). En el segundo paso la dopa-descarboxilasa realiza la descarboxilación de la L-dopa produciendo así dopamina, este paso se lleva a cabo en el citoplasma. (Fernández, L. 2008)

Posteriormente se efectúan reacciones que dan lugar a la síntesis de adrenalina y noradrenalina las cuales se encuentran presentes en la imagen antes señalada, pero de las cuales no se hará mención.



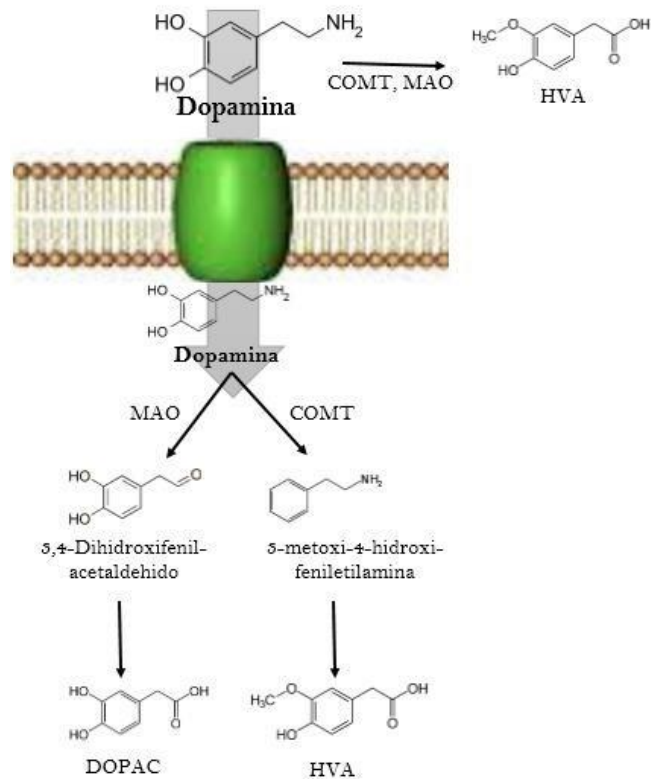
**Figura 1. Síntesis de Dopamina, recuperada de Velázquez, 2008, *Farmacología básica y clínica*, 18a. EDICIÓN**

## METABOLISMO DE LA DOPAMINA

Posterior a la síntesis de DA en el citoplasma, esta se incorpora a vesículas sinápticas por medio de transportadores de monoaminas vesiculares, en donde se almacenan concentraciones DA de aproximadamente 500 mM a través de una bomba ATP-H<sup>+</sup> dependiente. Una vez alcanzada esta próxima concentración, la DA es liberada de las vesículas sinápticas mediante la acción de canales de calcio sensibles a voltaje, el cual promueve la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana neuronal que resulta en la liberación de DA<sup>+</sup> al espacio sináptico. (Fernández, L. 2008)

La dopamina liberada se elimina del espacio sináptico por un proceso de difusión hacia el receptor postsináptico, en donde el neurotransmisor es recapturado por transportadores de DA (DAT), una proteína que está presente en la membrana plasmática de neuronas dopaminérgicas en forma de dímero y que es dependiente de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> (Kamal S., et al, 2020). Tras su recaptación la dopamina es metabolizada por acción de tres enzimas, monoaminoxidasa (MAO), presente en el interior de la terminal nerviosa, aldehído-deshidrogenasa (ADH) y catecol-o-metiltransferasa (COMT), estas enzimas tal como se muestra en la Figura 2, actúan por medio de procesos de oxidación y de desaminación cuyos productos finales son ácido

dihidroxifenilacético (DOPAC) (Bahena, R., et al, 2000) y ácido homovanílico (HVA), siendo este último el metabolito más abundante en el cerebro humano, lo que le permite ser utilizado como indicador de la actividad dopaminérgica (Kamal S., et al, 2020).



**Figura 2. Metabolismo de la Dopamina**

### **Oxidación de la Dopamina**

La naturaleza inestable del anillo de catecol de la DA puede formar metabolitos reactivos, debido a que puede ser oxidada a una molécula de quinona reactiva. Esta oxidación puede derivarse de diversas reacciones en las que participan diferentes enzimas, también se produce de manera espontánea (Stokes, A., et al, 1999) y se ve acelerada por la presencia de iones de metales de transición como el manganeso o el hierro (Shen, X. & Dryhurst, G., 1998).

### **Formación quinona.**

Algunas de las enzimas implicadas en la oxidación de la dopamina se mencionan a continuación y se ilustran en la Figura 3.

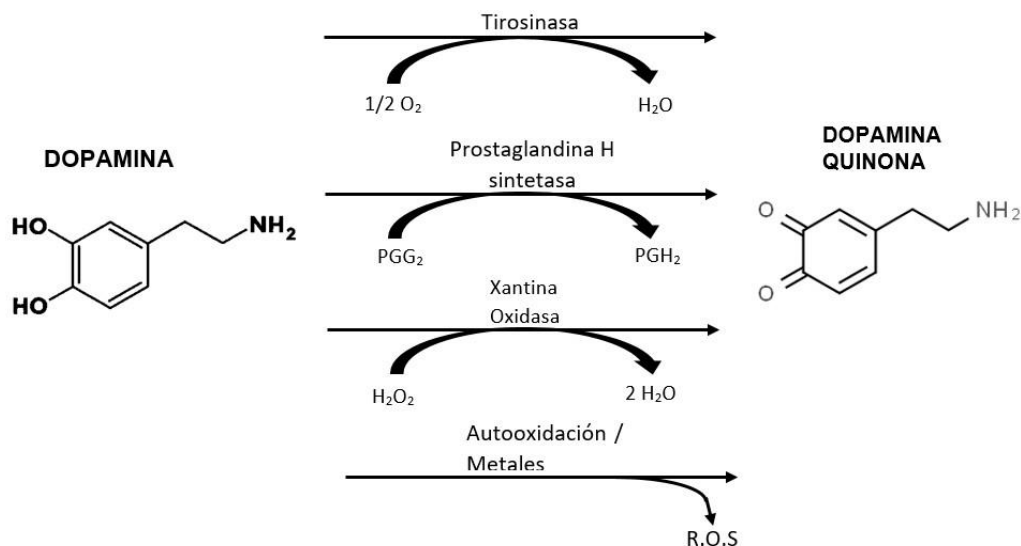
**Tirosinasa.** Esta enzima es la responsable de formar el pigmento melanina de la piel. Se encarga de catalizar la hidroxilación de tirosina a L- DOPA, la oxidación de L- DOPA a dopaquinona y la oxidación de 5,6-dihidroxiindol dando como producto la 5,6indol-quinona en la vía melanogénica. Además de participar en la vía melanogénica, la tirosinasa también oxida DA a DA quinona.

**La prostaglandina H sintasa y otras actividades de peroxidasa.** Se ha demostrado que la actividad de la enzima prostaglandina H sintasa produce la oxidación de DA a DA quinona a través de la actividad de la peroxidasa de la enzima, generando una DA quinona deficiente de electrones como subproducto.

**Peróxido de hidrógeno, lipoxigenasa y la xantina oxidasa.** También catalizan la oxidación de DA.

Debido a que diferentes enzimas catalizan la formación de dopamina quinona se propone que estos pueden en última servir como dianas terapéuticas potenciales en farmacoterapia (Stokes, A., et al, 1999).

**Metales.** Tanto el hierro (II / III) como el manganeso (II) catalizan la auto oxidación del neurotransmisor dopamina (DA), ambos generan los radicales hidroxilo (HO•) y cisteiniltiilo (CyS.). El DA es oxidado por HO a especies de radicales semiquinona DA que reaccionan con CyS, para dar 5-S-cisteinildopamina (5-S-CyS-DA), 2-S-CyS-DA y 6-S-CyS-DA. Esta 5-S-CyS-DA puede seguir oxidándose a causa de radicales HO, formando una o-quinona que sufre una ciclación intramolecular a una o-quinona imina. Por lo tanto, si existe una concentración elevada de metales de transición en el cerebro se vería reflejado en un aumento de la formación de quinona y por lo tanto se producirían grandes daños macromoleculares y muerte celular. (Shen, X. & Dryhurst, G., 1998)



**Figura 3. Oxidación de dopamina catalizada por diferentes vías.**

### Análisis electroquímico

La electroquímica es una rama de la fisicoquímica que estudia las reacciones que se llevan a cabo en la interfase formada entre un material conductor (un metal) y un electrolito (especies químicas con carga, que permiten la conducción de corriente eléctrica) (González, A. & Román, L.); estudia los fenómenos físicos y químicos (transformación entre la energía eléctrica y la energía química) de transferencia de carga en la interfase electrodo-solución. La transferencia de carga da lugar a potenciales y / o corrientes que pueden medirse y relacionarse con la concentración del analito presente en la solución que baña el electrodo. (Borland L. & Michael AC, 2007).

Existen diferentes técnicas electroquímicas que se clasifican de acuerdo con la señal de excitación que se suministra al electrodo de trabajo:

- Método amperométrico/voltamperométrico: Se aplica un potencial, dando como resultado una corriente que será la señal analítica.
- Método galvanostático: Se aplica una corriente, dando como resultado un potencial el cual será la señal analítica (Borland L. & Michael AC, 2007), (Menosalina, 2004).

## **Voltamperometría diferencial de pulso**

Una de las técnicas electroquímicas conocida y de la cual se abordará en este trabajo es la Voltamperometría diferencial de pulso (DPV), la cual es una técnica que proporciona sensibilidad y tanto selectividad como resolución eficiente de diferentes especies (Borland L. & Michael AC, 2007).

La DPV es una técnica que consiste en aplicar pulsos de potencial de amplitud en un potencial de rampa lineal. Se elige un valor de potencial base en el que no hay reacción farádica y se aplica al electrodo. El potencial base aumenta entre pulsos con incrementos iguales (Wang, P., et al, 2021). La corriente se mide inmediatamente antes de la aplicación del pulso y al final del pulso, y se registra la diferencia entre ellos.

En la DPV, la señal de excitación consiste en una serie de pulsos a manera de escalera en donde se determinan parámetros tales como: amplitud de pulso, primer ancho de pulso y segundo ancho de pulso en la respuesta de la señal. Esta rampa de potencial tiene las siguientes características:

- I. La aplicación de un potencial constante durante un intervalo de tiempo relativamente amplio ( $0.5 \leq \tau \leq 4.0$ ).
- II. Después de este tiempo, se impone un nuevo pulso de potencial ( $10 \leq E_p \leq 100$ ) superior al anterior por un intervalo de tiempo muy pequeño ( $5 \leq \tau_p \leq 100$ ).
- III. Al término de este tiempo se regresa a un potencial superior al de inicio para comenzar otro nuevo ciclo. (Baeza, A. & García, A., 2010)
- IV. Se eligen parámetros óptimos para el experimento analítico de interés.
- V. El área bajo la curva es proporcional a la concentración del analito (Atkins, P. & De Paula, J., 2008). Estas características se ilustran en la Figura 4.

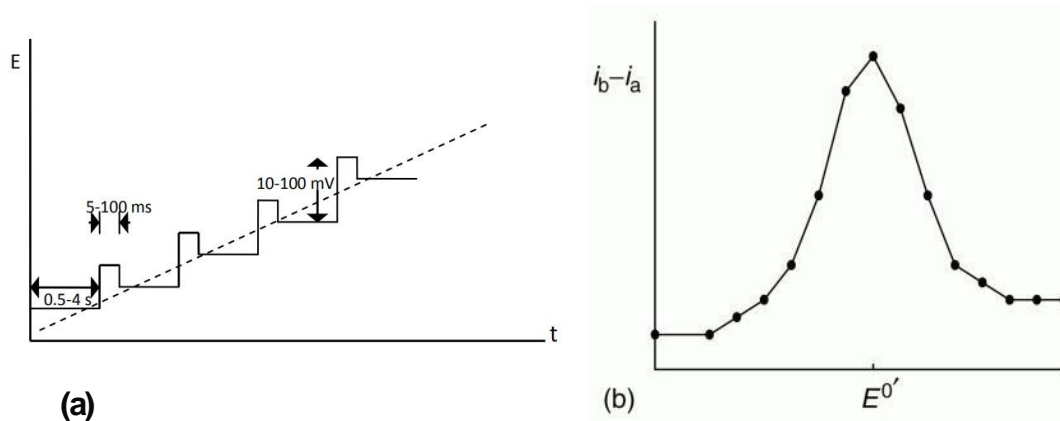


Figura 4. a) Características de la rampa de potencial, imagen tomada de Baeza, A. & García, A., 2010. b) Representación de voltamperograma diferencial de pulso, imagen tomada de Borland L. & Michael AC, 2007.

Algunas de las ventajas características de este método y por las cuales se reconoce como la técnica analítica más usada son:

- Mayor sensibilidad, selectividad y más rápida que la voltamperometría de barrido lineal.
- Se pueden diferenciar picos individuales de sustancias con potenciales de onda bajos.
- Los límites de detección de DPV son dos o tres órdenes de magnitud más bajos que los de la voltamperometría clásica ( $10^{-7}$  a  $10^{-8}$  M) (Gómez, S., et al, 2002).

### Componentes de un sistema electroquímico

El sistema electroquímico consta de tres electrodos sumergidos en la disolución que contiene el analito y un electrolito no reactivo llamado electrolito de soporte, en la Figura 5, se aprecia una representación gráfica de esta.

- **Electrodo de trabajo:** Su potencial se mantiene a un valor fijo o se hace variar linealmente con el tiempo (voltametría lineal). Sobre este electrodo se produce la oxidación/reducción del analito.



- **Electrodo de referencia:** Su potencial permanece constante a lo largo del experimento, se conecta al electrodo de trabajo y a un potenciómetro que controla el potencial aplicado al electrodo de trabajo. La resistencia eléctrica que contiene este electrodo es muy grande ( $> 10^{11}$ ), por lo que prácticamente no pasa corriente y se asegura que toda la corriente que proviene del contraelectrodo pasa al electrodo de trabajo.
- **Contraelectrodo:** Hace pasar la corriente procedente del electrodo de trabajo a través de la disolución. (Skoog, A., et al, 2005)

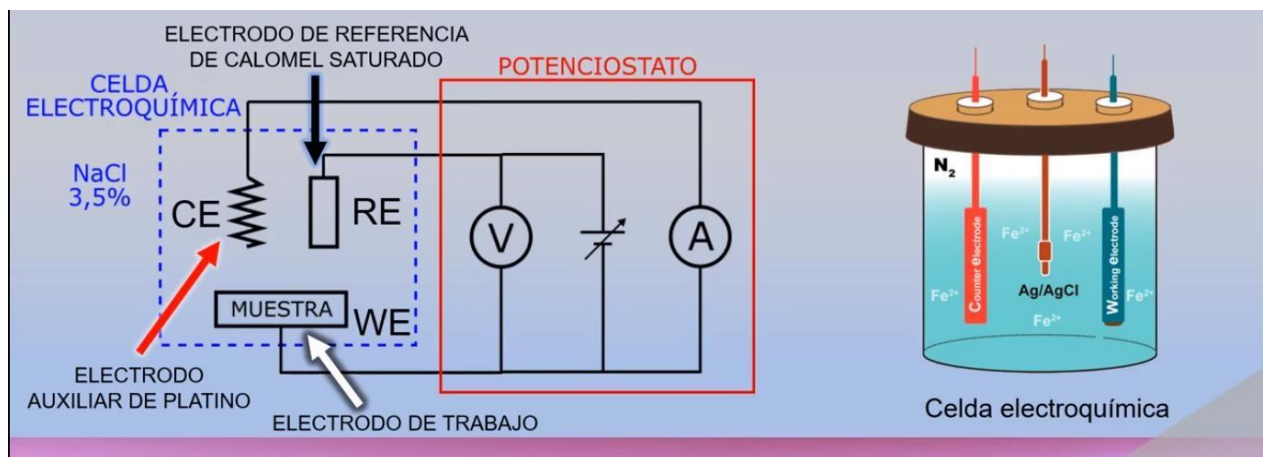


Figura 5. Sistema electroquímico de tres electrodos, imagen tomada de <https://youtu.be/NHnecZC7aqs>

### Comportamiento voltamperométrico de la dopamina

Como se muestra en la Figura 6, la oxidación electroquímica de la dopamina se lleva a cabo mediante un mecanismo llamado ECE, señalando a E como una etapa electroquímica y a C como una etapa química. En la Figura 7, se muestra el primer paso de dicho mecanismo la dopamina se oxida a dopaquinona (pico a 1) y, posteriormente se reduce en parte a dopamina (pico b 1). Parte de la dopaquinona sufre una reacción de ciclación para formar dopaminecromo, este dopaminecromo se reduce nuevamente para formar leucodopaminecromo (pico b 2). Finalmente, en el segundo escaneo, se observa un pico a 2, el cual corresponde a la oxidación de leucodopaminecromo a dopaminecromo (Zablocka, I., et al, 2018) (PorcelValenzuela, M. 2016),

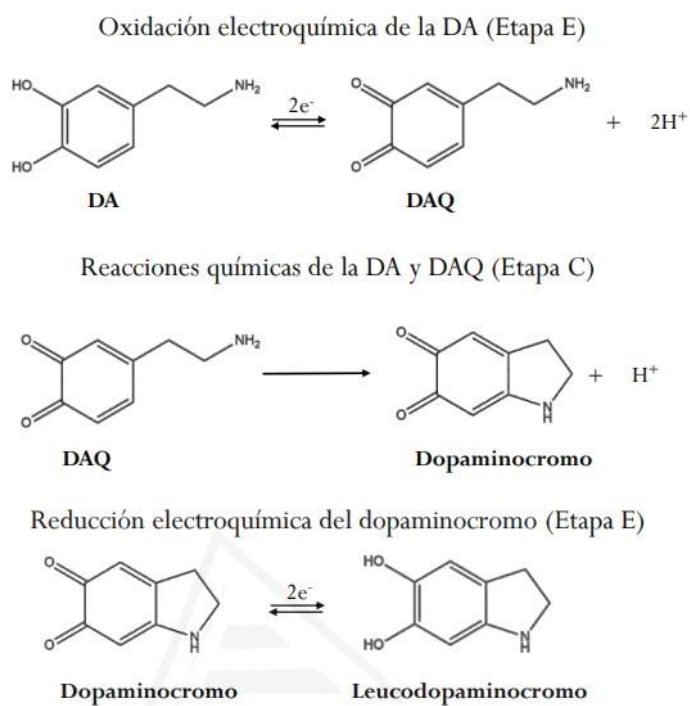


Figura 6. Mecanismo ECE de la dopamina.

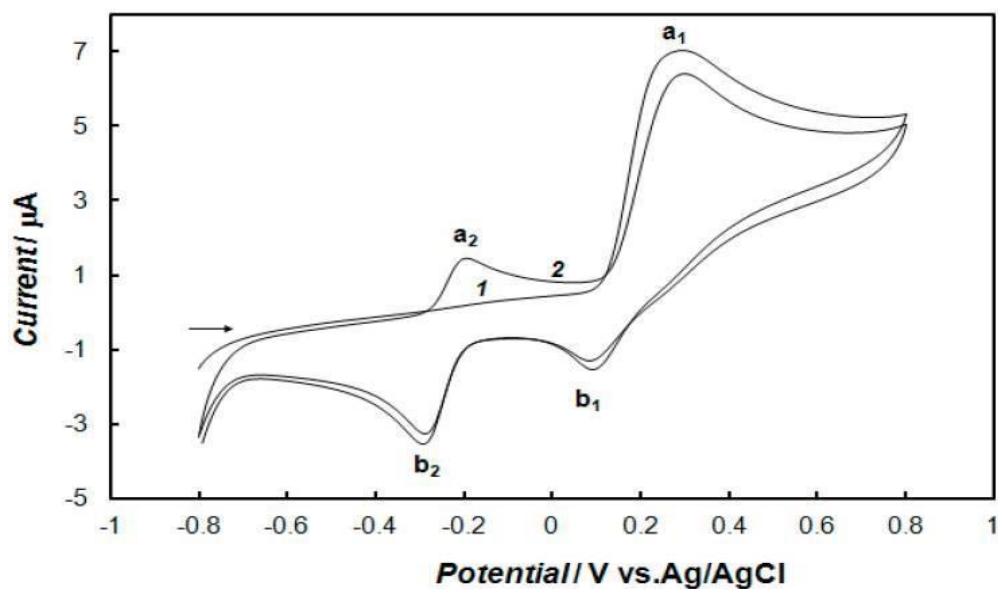


Figura 7. Voltamperograma del mecanismo ECE de dopamina

## Interacción fármaco-ADN

Entre las diferentes funciones del ADN en las células una de las principales es mantener y expresar correctamente la información genética. El daño al ADN en las células, por interacciones con una serie de agentes químicos y físicos que ocurren en el medio ambiente, a menudo resulta en mutaciones que posteriormente pueden conducir al desarrollo de cáncer. El análisis electroquímico del ADN ofrece una serie de enfoques en la detección de daños en el ADN, así como en la detección de agentes que dañan el ADN en el medio ambiente. (Fojta, 2002). De hecho, las propiedades electroquímicas de los fármacos están correlacionadas con su estructura 3D y su actividad farmacológica, siendo útiles para ayudar a comprender la respuesta electroquímica. (Ravera Mauro., et al, 2007)

El daño en el ADN se puede observar en un voltamperograma midiendo lo siguiente:

1. Los cambios en la respuesta voltamperométrica de DP de los biosensores electroquímicos de ADN después de la incubación durante diferentes períodos de tiempo con el fármaco objetivo o compuesto peligroso
2. El cambio del potencial formal del fármaco electroactivo o compuesto peligroso causado por la unión al ADN
3. La aparición de nuevos picos anódicos asociados con componentes del ADN, tales como nucleótidos, nucleósidos, bases libres de purina y productos de oxidación de bases de purina (De Oliveira., et al, 2018)

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

Analizar los resultados electroquímicos experimentales sobre la evaluación de la interacción de dopamina en el daño oxidativo de Adenina y Guanina

### **5.2 Objetivos específicos**

- Analizar los procesos electroquímicos de Adenina, Guanina y dopamina
- Analizar los resultados de la validación del método analítico para la cuantificación de dopamina y adenina.
- Evaluar la interacción de dopamina sobre los procesos óxido-reducción de las bases púricas

## **6. HIPÓTESIS**

La interacción de las bases púricas con DA provocará un daño oxidativo en las bases púricas, los cambios en la señal de analítica (incremento/descenso, posición del pico de oxidación) serán indicativos del daño oxidativo.

## 7. METODOLOGÍA

### Caracterización Electroquímica

- **Sistema Electroquímico**

A partir de todos los datos experimentales obtenidos previamente, se realizó el análisis sobre los procesos electroquímicos y se identificaron los procesos redox de adenina, guanina y DA.

- **Solución de Adenina, Guanina y Dopamina.**

Las soluciones usadas se prepararon en concentración  $2 \times 10^{-2}$  M. En el caso de guanina, esta se disolvió con una solución de HCl 0.1M debido a su insolubilidad con el agua y en el caso de adenina, esta fue disuelta con una solución de HCl 0.001M con el fin de mantener la solución acidificada y con ello evitar una degradación próxima.

Por otro lado, la dopamina se preparaba a la misma concentración que las anteriores,  $2 \times 10^{-2}$  M, sin embargo, esta si era disuelta en agua y desgasificada realizando un burbujeo de nitrógeno por 5 min, con el fin de eliminar las partículas de oxígeno presentes en la solución y con ello evitar su rápida oxidación, ampliando la vida útil de la solución.

Estas soluciones fueron usadas como soluciones stock para preparar las diferentes concentraciones usadas en el presente análisis.

### Validación del sistema

- **Análisis de las curvas de calibración de Dopamina, Guanina y Adenina**

Se analizaron las curvas de calibración de DA, Guanina y adenina obtenidas por DPV en un rango de concentraciones de  $1.5 \times 10^{-5}$  a  $3.5 \times 10^{-5}$ , con ello se determinó la linealidad del sistema, el límite de detección y cuantificación, así como la exactitud.

- **Selectividad**

A partir de los voltamperogramas obtenidos se compararon las señales analíticas de dopamina, adenina y guanina con el fin de evaluar las posibles interferencias en el ensayo.

- **Linealidad**

Para determinar la linealidad del sistema analítico se analizaron las curvas de calibración de DA, adenina y guanina, las cuales se habían realizado en un intervalo de concentraciones lineal, en los que fueron probados 3 intervalos de concentración diferentes. Los parámetros de regresión y el análisis de varianza de la regresión serán obtenidos del ajuste de los datos del área bajo la curva en función de la concentración de los analitos de interés.

- **Límite de detección y cuantificación**

Los límites de detección y cuantificación fueron calculados a partir de los valores de coeficientes y error típico, que se obtuvieron a partir del análisis de varianza de la regresión lineal, con base a la curva de calibración de DA.

- **Precisión**

La precisión del sistema fue evaluada analizando el resultado de 6 soluciones a una misma concentración de dopamina, con lo cual se determinó la desviación estándar y el cálculo del coeficiente de variación (CV).

- **Recobro y exactitud**

Se analizaron y determinaron los niveles de recuperación absoluta, en términos de porcentaje de recobro analizando el resultado de 3 réplicas de muestras de DA, adenina y guanina a tres diferentes concentraciones. La exactitud del sistema se

evaluó con los resultados de los porcentajes de recobro, calculando promedio, desviación estándar y con ello el intervalo de confianza (IC).

### **Evaluación de la interacción de dopamina sobre los procesos óxido-reducción de las bases púricas**

Se evaluó la interacción de Dopamina con las bases púricas, analizando el resultado de diversas adiciones continuas de una solución de dopamina de concentración  $2 \times 10^{-2}$  M a una solución de guanina. Además, se analizó el resultado de la interacción de diversas adiciones tanto de dopamina como de adenina ambas a partir de una solución de concentración  $2 \times 10^{-2}$  M.

Se analizaron los desplazamientos (potencial de oxidación), la respuesta analítica (corriente) de la dopamina y las bases púricas.

### **Interacción Dopamina Y Guanina Aplicando $E=0.5$ V**

Se analizó la interacción de dopamina y guanina, tal como se muestra en la Figura 3, tras aplicar un  $E_{ox} = 0.5$  V a una solución de incubación que contenía dopamina y guanina a una concentración de  $5 \times 10^{-4}$  M, durante 60, 180 y 420s.

## **8. Objetivos y metas alcanzadas**

Tras el análisis de los resultados obtenidos en la validación se puede manifestar que el método ejecutado fue el adecuado para evaluar los procesos electroquímicos de Adenina, Guanina y dopamina.

Además, se pudo demostrar que la interacción de las bases púricas con la dopamina no provocó un daño oxidativo en las bases púricas, ya que no se observó cambios en la señal analítica visualizados en un incremento/descenso del pico o la posición del pico de oxidación, los cuales como se mencionó anteriormente son indicativos de daño oxidativo.

## 9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 9.1. Selectividad

Para el estudio de la interacción entre dopamina, guanina y adenina, fue necesario conocer el comportamiento de las especies de forma individual Figura 9, la caracterización de cada especie se realizó a través de la posición del pico asociado con el potencial de oxidación ( $E_{a1}$ ), de tal forma que la Dopamina presenta el pico de oxidación a  $E_{a1} = 0.29V$ , la Guanina se presenta a  $E_{a1} = 0.78mV$ , mientras que la Adenina se oxida en  $E_{a1} = 1.1mV$ . Cabe señalar, que no se observa ninguna interferencia entre las especies, de tal forma que la resolución entre los picos de la dopamina y la guanina es mayor a  $0.5V$ , la separación entre la dopamina y la adenina es de  $0.7V$ .

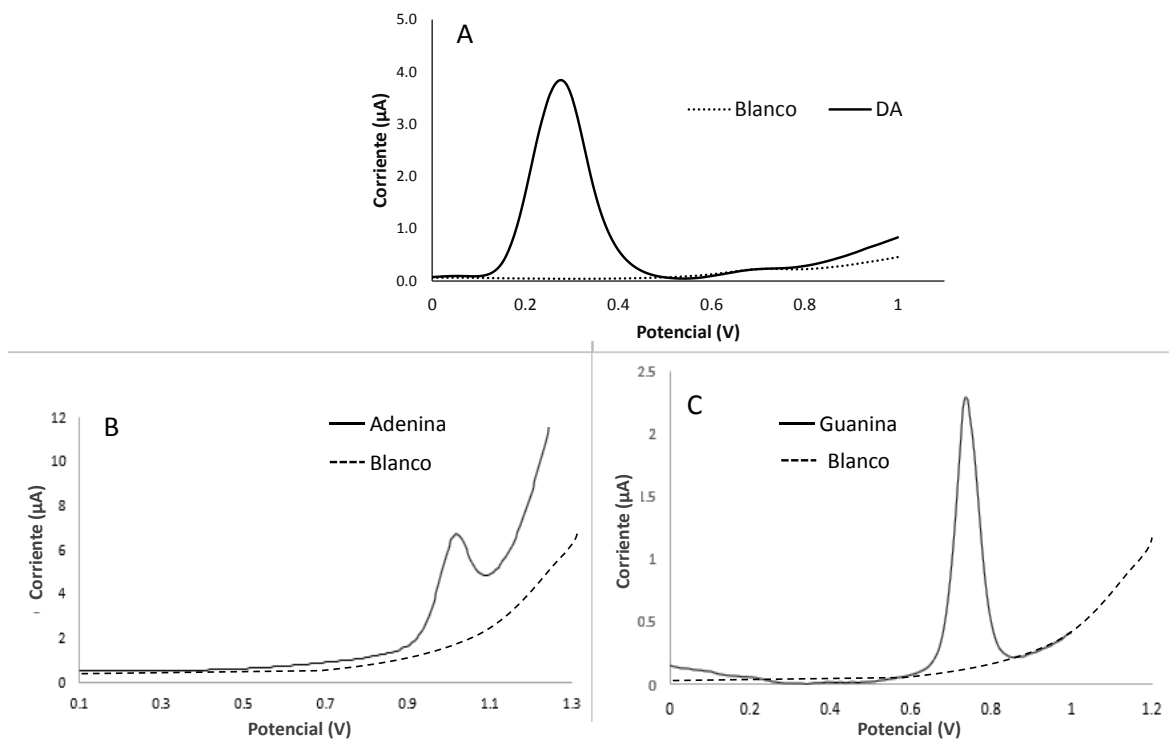


Figura 9. Voltamperogramas de A. Buffer acetatos pH4, B. Dopamina, C. Adenina y D. Guanina.



## 9.2. Linealidad, límite de detección y cuantificación

En la figura 10 se presentan los voltamperogramas correspondientes a dopamina, adenina y guanina, en los cuales, al relacionar las corrientes y potenciales de 5 niveles de concentración, estos muestran una respuesta proporcional a ella, en consecuencia, los valores de ABC calculados darán una respuesta lineal como se observa en la figura IX y un coeficiente de correlación igual o mayor a 0.98 tanto para dopamina, guanina y adenina. Dichos valores se encuentran en un parámetro aceptable, ya que el coeficiente de correlación de la regresión lineal debe encontrarse entre 0.98 y 1.00 en métodos analíticos.

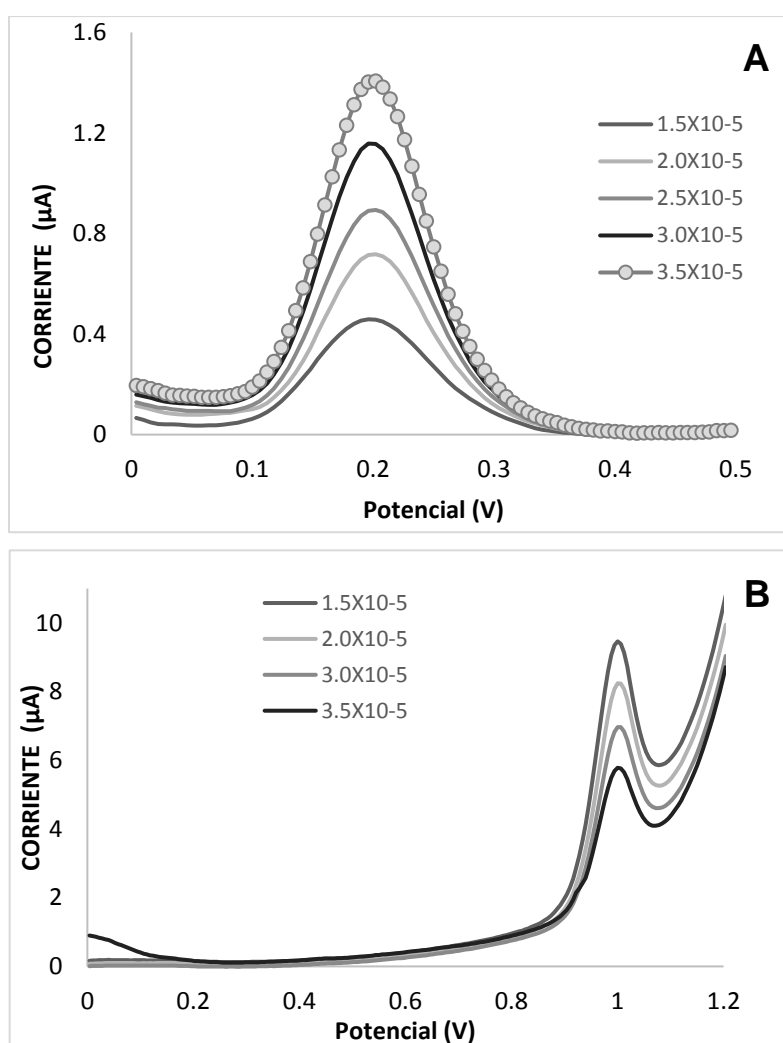


Figura 10. Voltamperogramas de A. dopamina, B. adenina y C. guanina a 5 niveles de concentración  $1.5 \times 10^{-5}$ ,  $2.0 \times 10^{-5}$ ,  $2.5 \times 10^{-5}$ ,  $3.0 \times 10^{-5}$  y  $3.5 \times 10^{-5}$  en solución amortiguadora de acetatos 0.1 M a pH 4 y NaCl 0.01 M como electrolito soporte.

### 9.3. Precisión

En la tabla I se muestran las ABC de 6 muestras de dopamina a una concentración de  $7.5 \times 10^{-5}$ , con las cuales se calculó un porcentaje de coeficiente de variación (2.3246) el cual está dentro de lo establecido y con ello podemos observar que la metodología empleada fue precisa y por ende puede ser tomada para futuros estudios electroquímicos.

**Tabla I. Precisión del método para Dopamina concentración intermedia ( $7.5 \times 10^{-5}$ )**

<b>Muestra</b>	<b>Área</b>
1	80.280
2	75.978
3	76.824
4	75.852
5	76.428
6	75.348
<b>Promedio:</b>	76.785
<b>Desv. Estándar:</b>	1.7850
<b>CV:</b>	<b>2.3246</b>

### 9.4. Recobro y exactitud

Los resultados de porcentaje de recobro a los tres niveles de concentración se presentan en la Tabla II. Se encontró un recobro absoluto de 98.2346% con  $CV < 3\%$  por lo que se considera repetible y con recobros aceptables.

En la tabla II se muestran los valores de IC 90.88 - 105.58 y 95.92 - 102.08 para dopamina y adenina respectivamente con los que se evaluará la exactitud del método, dichos valores cumplen con los parámetros establecidos (90 - 110%).

**Tabla II. Recobro y exactitud del sistema electroquímico en el estudio de dopamina y adenina**

	<b>DOPAMINA</b>			<b>ADENINA</b>		
Concentración	$1.5 \times 10^{-5}$	$2.5 \times 10^{-5}$	$3.5 \times 10^{-5}$	$1.5 \times 10^{-5}$	$2.5 \times 10^{-5}$	$3.5 \times 10^{-5}$
Recobro Absoluto % (n=3)	92.16	105.82	96.64	100.64	95.61	100.74
Promedio	98.23			99		
Desv. Estándar	7			2.93		
Coficiente de variación	0.0713			0.0296		
IC	<b>105.58</b>			<b>102.08</b>		
	<b>90.88</b>			<b>95.92</b>		

### 9.5. Interacción de dopamina con las bases púricas del ADN.

En la Figura 11 se muestra el comportamiento de la adenina y guanina al interaccionar con la dopamina, en la figura A. Tras la preparación de una solución de dopamina y adenina a diferentes concentraciones, se puede observar que no existe interacción alguna entre estas ya que la concentración de ambas aumenta gradualmente pero no se presenta un cambio en el potencial, manteniendo un potencial de  $E=0.79V$  y  $0.29V$  para guanina y dopamina respectivamente, por lo que se infiere que la dopamina no provoca alteraciones a nivel molecular en dicha base. Por otro lado, en la figura B. se analizó una solución en donde se realizó un aumento gradual de la concentración de dopamina, pero la concentración de guanina se mantuvo constante, en este gráfico al igual que el anterior podemos observar la afectación nula en la molécula de guanina a causa de la dopamina, al no observarse un cambio en el potencial y/o corriente de esta ya que presentan un potencial estable de  $E=1.10V$  y  $E=0.29V$  para adenina y dopamina respectivamente.

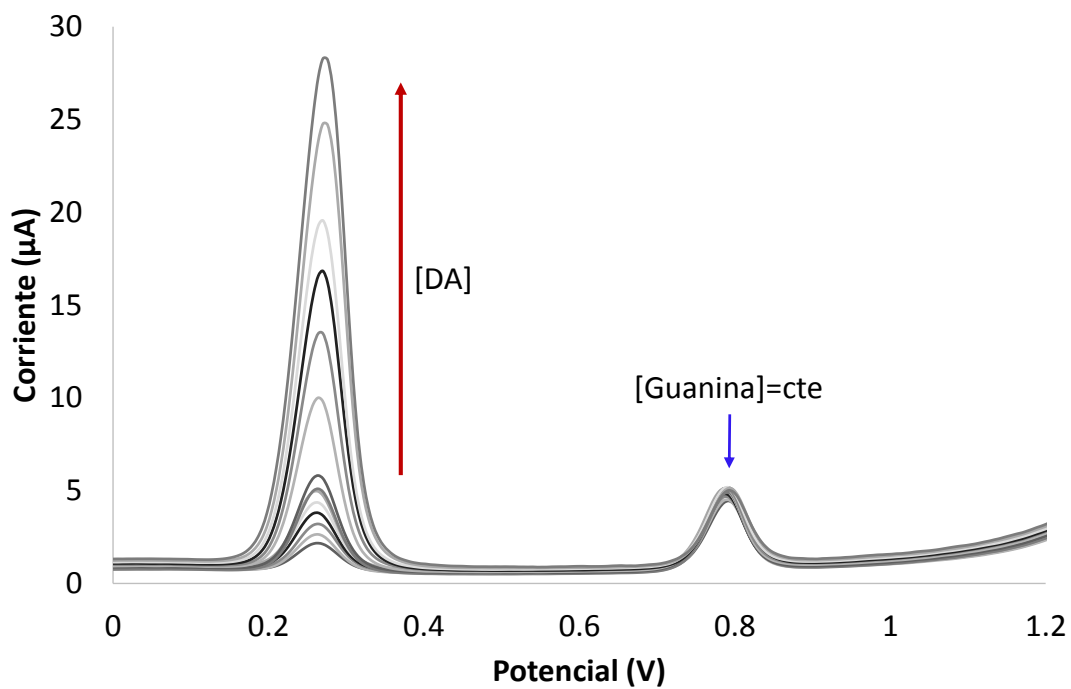
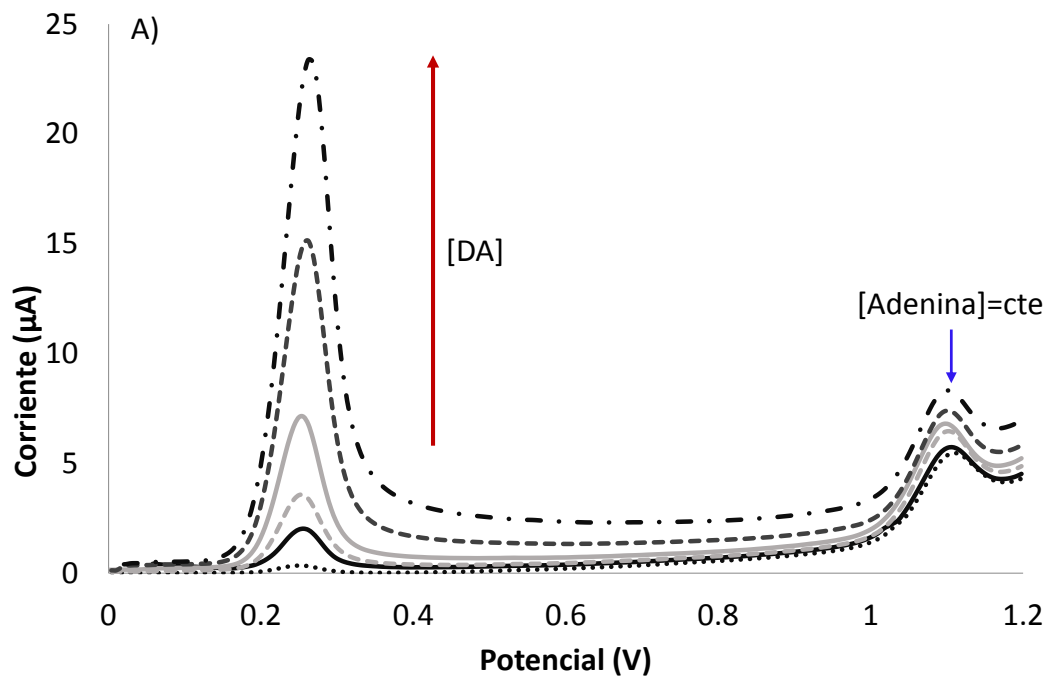


Figura 11. Interacción de A. Dopamina-Adenina y B. Dopamina-Guanina en solución amortiguadora de acetatos 0.1 M a pH 4 y NaCl 0.01 M como electrolito soporte.

## 9.6 Interacción Dopamina Y Guanina Aplicando E=0.5

Como se ha mencionado la Dopamina al ser oxidada puede producir dopaminoquinona, las especies asociadas con este grupo funcional, usualmente se presentan a potenciales mayores, por lo que se espera que las especies oxidadas de dopamina se registren en potenciales superiores a la señal de esta.

Como un primer paso en el estudio de la interacción de dopamina-guanina, fue necesario conocer el comportamiento de la dopamina en función del potencial de oxidación aplicado y del tiempo, como es usual, se propuso un potencial mayor al  $E_{a1} = 0.29V$  para favorecer la oxidación de la dopamina, por lo que se eligió  $E_{ox}=0.5V$ .

Las mediciones donde se propició la oxidación de la dopamina aplicando  $E_{ox}=0.5V$ , aplicando el potencial en periodos de tiempo de 0 a 420s. La selección del tiempo se realizó en función de la señal analítica, tomando como criterio la variación de esta.

Con los resultados obtenidos se encontró que cuando se aplica el potencial  $E_a=0.5V$ : la señal típica de la dopamina  $E_{a1}= 0.29 V$ , disminuyo en 28% respecto a la inicial y presento un desplazamiento en el  $E_a$  de pico, aunado a ello se observa la aparición de 2 nuevas señales una en  $E_{a2}= 0.059$  y  $E_{a3}=0.96V$ , lo cual podría deberse a la presencia de un derivado de dopamina producto de la oxidación de la especie. Tanto la corriente de la especie derivada Dopamina en  $E_{a1}$  como en  $E_{a3}$  presentaron un incremento en la señal analítica en función del tiempo de aplicación del potencial de oxidación. En la figura 12A, se presenta la comparación de los voltamperogramas de dopamina y las especies derivadas de la oxidación de esta al aplicar el  $E_{ox} 0.5V$  por un periodo de  $t=420s$ .

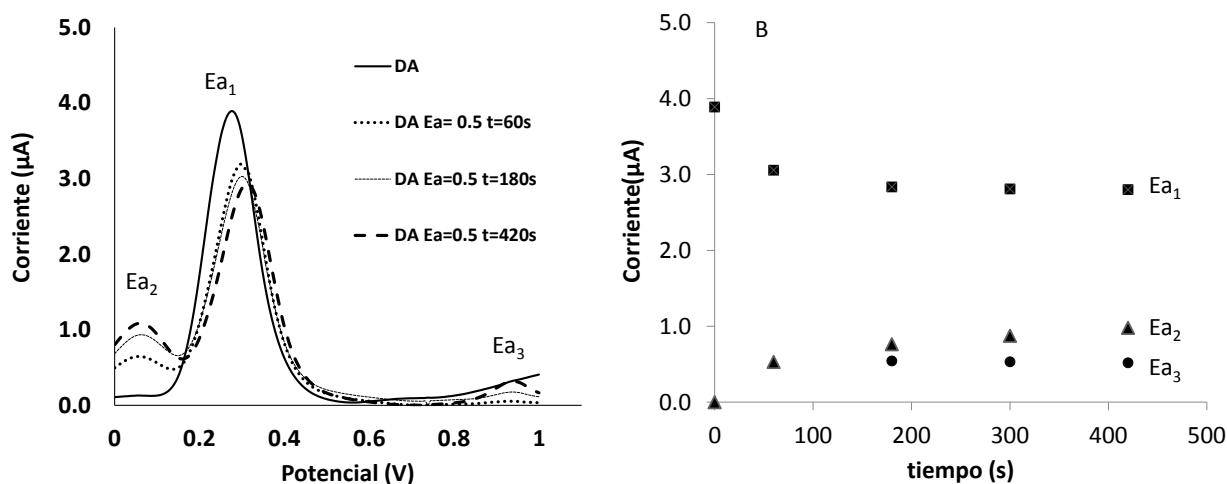


Figura 12. DPV de soluciones leídas por separado de dopamina  $5E-4$  M y sus especies derivadas de la aplicación del potencial de oxidación  $E_{ox} = 0.5$  durante 420s, en solución amortiguadora de acetatos 0.1 M a pH 4 y NaCl 0.01 M como electrolito soporte.

Como se puede observar en la Figura 12B, la aplicación del potencial de oxidación produce las especies de derivadas de dopamina en los primeros minutos, posterior a 180s la señal analítica para todas las especies permanece sin cambios significativos, por lo que se decidió que para el estudio de la interacción entre la Dopamina y la guanina se aplicaría un tiempo de 420s, lo que permitiría generar las especies de oxidación de la dopamina.

La guanina se sometió a la aplicación de potencial de  $E_{ox} = 0.5$  V durante 450s, se encontró que la señal correspondiente a su oxidación ( $E_{ox} = 0.78$  V) no tuvo ningún cambio significativo en la intensidad ni en la posición de la señal.

Para analizar la interacción de la dopamina y guanina, Figura 13, se realizó una solución de incubación que contenía dopamina  $5E-4$ M y guanina  $5E-5$ M, a esta solución se aplicó  $E_{ox} = 0.5$  V durante 60, 180, y 420s. Los estudios preliminares mostraron que la interacción entre la dopamina y la guanina y se observó que las señales voltamperométricas sufrieron un desplazamiento hacia potenciales mayores y una disminución en la corriente respecto a la señal base de ambas especies. Además, es de resaltar que cuando se compara la señal obtenida de la DA sometida a al  $E_{ox} = 0.5$  V, esta señal presenta una corriente menor respecto a la obtenida con la interacción, esto puede deberse a que en el potencial de 0.4 V, suele presentarse la

especies de oxidación de la guanina, las cuales usualmente son asociadas con biomarcadores de estrés oxidativo.

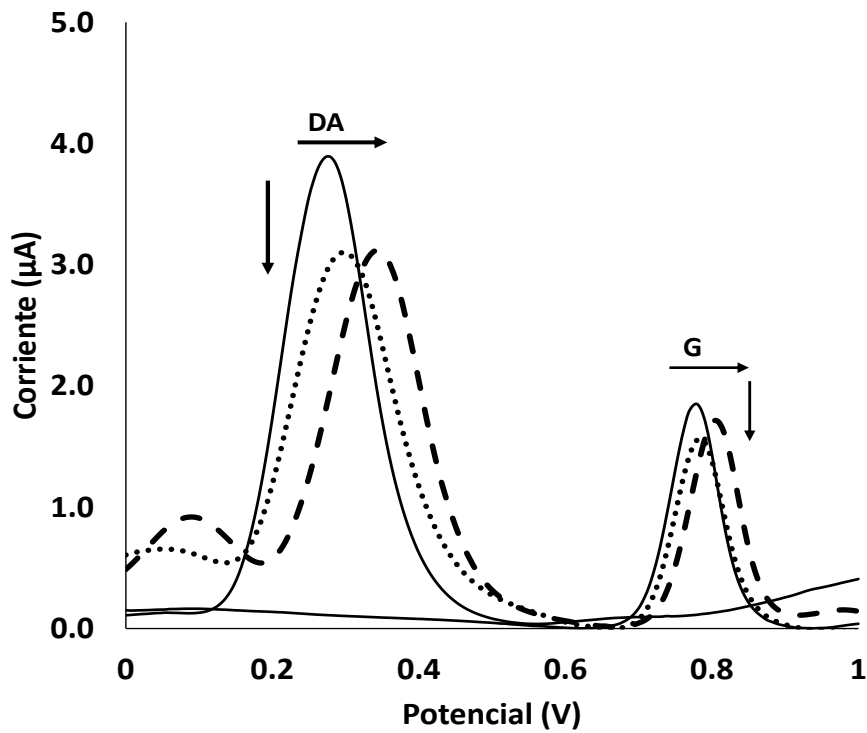


Figura 13. DPV de soluciones individuales de DA  $5E-4$  M y G  $5E-5$  M (línea continua), soluciones incubadas para la interacción de G  $5E-5$  M y de DA  $5E-4$  M y sus especies derivadas de la aplicación del potencial de oxidación  $E_{ox} = 0.5$  durante 60 (...) y 420s (- - -), en solución amortiguadora de acetatos 0.1 M a pH 4 y NaCl 0.01 M como electrolito soporte.

## **10. CONCLUSIÓN**

Al estudiar el potencial de oxidación de las bases púricas del ADN, cada una en una solución con dopamina, se observó que no se produce ningún daño oxidativo en ninguna de las moléculas de las bases nitrogenadas ya que como se muestra en las figuras antes señaladas no se genera un cambio de potencial y/o corriente en la señal de estas. Sin embargo, fue posible detectar la interacción de la dopamina y guanina con esta técnica electroquímica a partir del comportamiento voltamperométrico, donde los desplazamientos de las señales se relacionan con la interacción de estas especies, un incremento en la señal alrededor de  $E=0.4$ , sugiere la presencia de especies asociadas con biomarcadores de estrés oxidativo, de tal forma que se evidencia que los productos de oxidación de la DA puede dañar a la base púrica guanina.

## **11. RECOMENDACIONES**

Al encontrar que existe una interacción entre dopamina-guanina, y ya que se encontró que la metodología usada es idónea para esta investigación, se invita a los alumnos de UAM-X a seguir con la investigación para obtener una respuesta sobre el posible daño del metabolito dopaminoquinona en adenina y de qué manera puede ser afectado, respaldando y sumando así investigaciones a esta investigación.

Para evaluar si las especies asociadas con biomarcadores de estrés oxidativo presentan una interacción con las bases púricas del ADN, se recomienda la activación electroquímica in situ de la dopamina (formando dopaminoquinona), y la subsecuente detección de la interacción de estos compuestos con el ADN mediante técnicas electroquímicas.



## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. De Oliveira, S. C. B., Diculescu, V. C., Paquim, A. C., & Oliveira-Brett, A. M. (2018). Electrochemical Biosensors for DNA–Drug Interactions.
2. Sirajuddin M., Ali S., Badshah A., Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry, 2013, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 124: 1-19
3. Rauf S., Gooding J.J., Akhtar K., Ghauri M.A., et. Al., Electrochemical approach of Una vez determinadas las condiciones del análisis se sometio anticancer drugs–DNA interaction, 2005, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37: 205-217
4. Taira Carlos, Carranza Andrea, Bertera Facundo, Hoch Christian, Catecolaminas síntesis metabolismo. Receptores adrenérgicos y dopaminérgicos, 2019.
5. Stokes Alan, Hastings Teresa, Vrana Kent, Potencial citotóxico y genotóxico de dopamina, 1999, *Journal of Neuroscience Research*, 55: 659-665
6. Fernández, L. (2008). Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. Ed. Médica Panamericana.
7. Fojta, M., 2002. Sensores electroquímicos para interacciones y daños en el ADN. *Electroanalysis*, (Vol.14 No.21), p.1449. Available at: <<https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1521-4109%28200211%2914%3A21%3C1449%3A%3AAID-ELAN1449%3E3.0.CO%3B2-Z>> [Accessed 7 November 2021].
8. Kamal S, Lappin SL. Biochemistry, Catecholamine Degradation. 2020 Nov 1. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31424819. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545235/?report=printable>
9. Shen XM, Dryhurst G. Iron- and manganese-catalyzed autoxidation of dopamine in the presence of L-cysteine: possible insights into iron- and manganese-mediated dopaminergic neurotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 1998 Jul; 11(7):824-37. doi: 10.1021/tx980036t. PMID: 9671546
10. López, S., & Arancibia, R. (2008). Estrés oxidativo, metabolitos oxidados de dopamina y enfermedad de Parkinson. *Revista de la Facultad de Medicina*

UNAM, 51(3), 104-107.  
<http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no51-3/RFM051000305.pdf>

11. Bahena, R., Flores, G., & Arias, J. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11(1), 39-60.  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2000/bio001f.pdf>
12. Chen, P., Miah, M. R., & Aschner, M. (2016). Metals and Neurodegeneration. *F1000Research*, 5, F1000 Faculty Rev-366.  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.7431.1>
13. Borland L., & Michael AC. Introducción a los métodos electroquímicos en neurociencia. En: Michael AC, Borland LM, editores. Métodos electroquímicos para la neurociencia. Boca Raton (FL): CRC Press / Taylor & Francis; 2007. Capítulo 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1845/>
14. Joseph R, Kumar KG. Electrochemical sensing of acyclovir at a gold electrode modified with 2-mercaptobenzothiazole-[5, 10, 15,20-tetrakis-(3-methoxy-4hydroxyphenyl) porphyrinato] copper (II). *Anal Sci*. 2011; 27(1):67-72. doi: 10.2116/analsci.27.67. PMID: 21233563.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233563/>
15. Menosalina, S. (2004). Fundamentos y aplicaciones de electroquímica. Venezuela: Universidad de los Andes.
16. Gómez, S., Soria, E., & Vivó, M... (2002). Análisis electroquímico. *Revista de Diagnóstico Biológico*, 51(1), 18-27. Recuperado en 22 de mayo de 2021, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003479732002000100005&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003479732002000100005&lng=es&tlng=es).
17. Wang, P., Yuan, X., Cui, Z., Xu, C., Sun, Z., Li, J., Liu, J., Tian, Y., & Li, H. (2021). A Nanometer-Sized Graphite/Boron-Doped Diamond Electrochemical Sensor for Sensitive Detection of Acetaminophen. *ACS omega*, 6(9), 6326–6334. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c06141>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7948231/>
18. Baeza, A. & García, A. (2010). Principios de electroquímica analítica. *Colección de documentos de apoyo UNAM*.
19. Atkins, P., & De Paula, J. (2008). *Química física (No. 541 A84y.)*. Buenos Aires, Argentina, Ed. Médica Panamericana

20. Skoog, A., West, M., Holler, F. J., & Crouch, R. (2005). *Fundamentos de Química Analítica*. Ed. Reverté, SA Barcelona, España, 468.
21. Christopher P. Austin, M.D., ADN Ácido desoxirribonucleico, National Human Genome Research Institute, Recuperado de: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ADN-acido-Desoxirribonucleico>
22. Herráez, Á. (2012). *Biología molecular e ingeniería genética*. elsevier health sciences.
23. De Oliveira, S. C. B., Diculescu, V. C., Paquim, A. C., & Oliveira-Brett, A. M. (2018). *Electrochemical Biosensors for DNA–Drug Interactions*.
24. Zablocka, I., Wysocka-Zolopa, M. y Winkler, K. (2018). Detección electroquímica de dopamina en un electrodo de oro modificado con una película de tamices moleculares de sílice mesoporosa de polipirrol (MCM-48). *Revista internacional de ciencias moleculares*, 20 (1), 111. <https://doi.org/10.3390/ijms20010111>
25. Porcel-Valenzuela, M. (2016). *Desarrollo de sensores electroquímicos de afinidad preparados por electrodeposición para la detección de neurotransmisores*.
26. Stokes, AH, Hastings, TG y Vrana, KE (1999). Potencial citotóxico y genotóxico de la dopamina. *Revista de investigación en neurociencia*, 55 (6), 659-665.
27. Zahid, M., Saeed, M., Rogan, E. G., & Cavalieri, E. L. (2010). Benzene and dopamine catechol quinones could initiate cancer or neurogenic disease. *Free radical biology & medicine*, 48(2), 318–324. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.002>
28. Zahid, M., Saeed, M., Yang, L., Beseler, C., Rogan, E., & Cavalieri, E. L. (2011). Formation of dopamine quinone-DNA adducts and their potential role in the etiology of Parkinson's disease. *IUBMB life*, 63(12), 1087-1093.