



Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Curso 2023/24

BIOSENSORES DE DOPAMINA

Alicia Hernández Sánchez

Tutora: Ilaria Gamba

Área: Química Inorgánica

Departamento: Química

Índice

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Objetivos.....	8
Materiales y métodos.....	9
Resultados y discusión.....	10
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20

Datos referidos a la memoria:

Número de páginas de la memoria	23
Número de palabras totales de la memoria sin contar resumen, abstract, pie de tablas o figuras y referencias.	3164
Número de palabras del resumen	234
Número de palabras del abstract	205

Resumen

La dopamina desempeña un papel crucial como neurotransmisor en el cerebro, representando el 80% de las catecolaminas. Se sintetiza en las terminaciones nerviosas dopaminérgicas a partir de L-DOPA, un proceso fundamental debido a que este neurotransmisor tiene funciones esenciales en diversas actividades cerebrales y corporales. Alteraciones en sus niveles están asociadas con enfermedades como Parkinson, esquizofrenia, Alzheimer y depresión.

Es crucial medir con precisión los niveles de dopamina para diagnosticar y tratar dichas enfermedades. Para este propósito, se utilizan sensores ópticos y electroquímicos. Los sensores ópticos, como la resonancia de plasmón superficial y la fotoluminiscencia, ofrecen alta sensibilidad y son adecuados para la detección en tiempo real, aunque enfrentan desafíos en cuanto a especificidad. Por otro lado, los sensores electroquímicos aprovechan la fácil oxidación de la dopamina para realizar detecciones rápidas y precisas, aunque pueden ser susceptibles a interferencias de compuestos como el ácido ascórbico.

Los biosensores enzimáticos son una solución prometedora. Por ejemplo, aquellos basados en la tirosinasa, lacasa y peroxidasa de rábano picante (HRP) ofrecen alta especificidad y sensibilidad, minimizando interferencias y permitiendo mediciones precisas incluso en concentraciones muy bajas.

Avances recientes en la tecnología han incorporado nanomateriales como ZnO-rGO, mejorando significativamente la sensibilidad de los sensores electroquímicos para la detección de dopamina en concentraciones picomolares. Estos avances ofrecen nuevas perspectivas en el diagnóstico y monitoreo de enfermedades relacionadas con la dopamina, mejorando la comprensión y tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Abstract

Dopamine plays a crucial role as a neurotransmitter in the brain, constituting 80% of catecholamines. It is synthesized in dopaminergic nerve terminals from L-DOPA, a process essential because this neurotransmitter has vital functions in various brain and bodily activities. Alterations in its levels are associated with diseases such as Parkinson's, schizophrenia, Alzheimer's, and depression.

Precisely measuring dopamine levels is crucial for diagnosing and treating these conditions. Optical and electrochemical sensors are employed for this purpose. Optical sensors, such as surface plasmon resonance and photoluminescence, offer high sensitivity and are suitable for real-time detection, although they confront issues related to specificity. On the other hand, electrochemical sensors leverage dopamine's easy oxidation for rapid and precise detection, although they can be susceptible to interference from compounds like ascorbic acid.

Enzymatic biosensors present a promising solution. For instance, those based on tyrosinase, laccase, and horseradish peroxidase (HRP) offer high specificity and sensitivity, minimizing interferences and enabling precise measurements even at very low concentrations.

Recent technological advances have incorporated nanomaterials like ZnO-rGO, significantly enhancing the sensitivity of electrochemical sensors for detecting dopamine at picomolar concentrations. These advancements provide new perspectives in the diagnosis and monitoring of dopamine-related diseases, thereby improving the understanding and treatment of neurological and psychiatric disorders.

Introducción

La dopamina pertenece a la familia de las catecolaminas, siendo una de las más importantes y abundantes, ya que representa el 80% del total de catecolaminas en el cerebro (1) (2). Estos neurotransmisores tienen un núcleo catecol, un anillo de benceno con dos hidroxilos, y una cadena de etilamina. En concreto, la dopamina se denomina 4-(2-aminoetil)benceno-1,2-diol (3) (2).

En las terminales nerviosas dopaminérgicas es donde se produce la síntesis de este neurotransmisor, donde las enzimas tirosina hidroxilasa y la enzima DOPA descarboxilasa se encuentran en una concentración elevada. La dopamina se origina a partir de L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) por la acción de la enzima DOPA descarboxilasa, reacción mediante la cual se elimina dióxido de carbono. L-DOPA, a su vez, procede del aminoácido tirosina gracias a la acción de tirosina hidroxilasa. Esta reacción, que requiere oxígeno, es la etapa limitante de la velocidad del proceso (1) (2). El esquema representado en Figura 1 describe la síntesis de la Dopamina a partir de la tirosina.

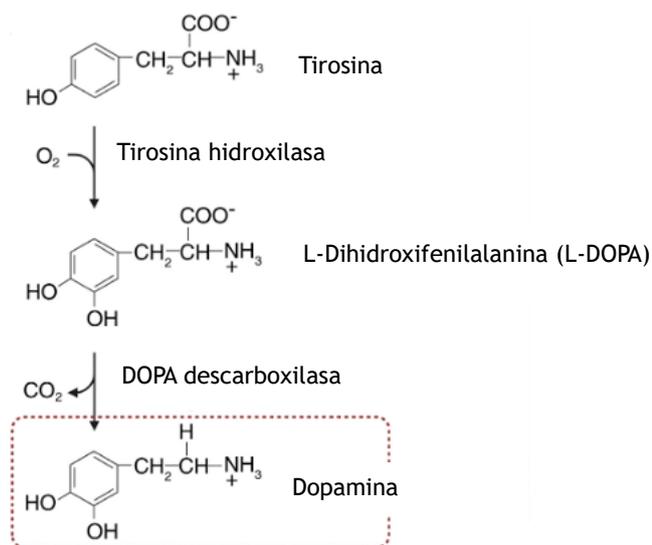


Figura 1. Biosíntesis de la dopamina a partir de la tirosina. Imagen reproducida con el permiso de “Costa KM, Schoenbaum G” (1).

El VMAT2 (transportador vesicular de monoaminas 2) se encarga de empaquetar la dopamina en vesículas para su liberación, tras lo cual, puede interactuar con cinco tipos de receptores acoplados a proteínas G: D1, D2, D3, D4 y D5. Estos receptores se dividen en dos familias. La familia de tipo D1 incluye los receptores D1 y D5, mientras que la familia de tipo D2 está constituida por los receptores D2, D3 y D4. La activación de los receptores de la familia D1 induce a la enzima adenilil ciclasa, aumentando la producción del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular, lo cual estimula

la plasticidad sináptica y eleva la excitabilidad neuronal. En cambio, la activación de los receptores de la familia D2 produce el efecto contrario, inhibe la adenilil ciclasa y reduce la producción de AMPc. Así, el efecto de la dopamina sobre las células diana depende del tipo de receptor presente (1) (2).

Como ya se ha mencionado anteriormente, la dopamina es un neurotransmisor que puede tener efectos excitadores o inhibidores dependiendo de cómo interactúe con los receptores en la membrana postsináptica (4). Esta dualidad le permite desempeñar roles esenciales en varios sistemas del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso central, el renal, el cardiovascular y el hormonal (5) (6). Además, es esencial para regular las respuestas al estrés, la conciencia, el flujo de información y la capacidad de atención, el aprendizaje, el ciclo de sueño-vigilia, la motivación, los movimientos y la formación de la memoria (4). Concentraciones altas de DA puede llevar a cardiotoxicidad (7), mientras que bajas concentraciones se vincula a enfermedades como Parkinson (8), esquizofrenia, Alzheimer (9) y depresión (10) (11). Por esta razón, es importante medir la DA en diferentes fluidos corporales para diagnosticar, monitorear y tratar estas enfermedades de manera efectiva (12). Los niveles típicos de DA en sangre y suero humano se encuentran generalmente entre 10^{-6} y 10^{-9} mol/L (13).

Objetivos

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo principal profundizar sobre el conocimiento de los biosensores utilizados en la detección de dopamina.

1. Describir los tipos de biosensores electroquímicos y ópticos para la detección de dopamina: se buscará realizar un análisis exhaustivo de los diferentes tipos de biosensores empleados en la detección de dopamina.
2. Identificar las ventajas y limitaciones de los biosensores en la detección de dopamina: se examinará aspectos como la sensibilidad, selectividad, rapidez de respuesta y facilidad de uso, con el fin de comprender su viabilidad y eficacia en diferentes aplicaciones.
3. Conocer la importancia de los tipos de enzimas en la fabricación de biosensores para la detección de dopamina: se estudiará la relevancia de las enzimas en la fabricación de biosensores, así como sus ventajas en términos de sensibilidad y selectividad.
4. Investigar sobre las aplicaciones recientes de los biosensores para la dopamina basados en enzimas, como es su fabricación y sus ventajas: se estudiarán los avances en la fabricación de biosensores, incluyendo nuevos materiales y tecnologías, así como sus ventajas en comparación con otros métodos de detección.

Materiales y métodos

Este apartado se enfoca en la metodología empleada para llevar a cabo una revisión bibliográfica, detallando el proceso de búsqueda de artículos, libros y revistas que proporcionan la información necesaria para la elaboración del trabajo.

La obtención de información se llevó a cabo utilizando dos vías principales: el buscador de recursos de la Biblioteca de la ULL, conocido como PuntoQ y PubMed. En ambas plataformas se emplearon palabras clave, tales como “dopamina”, “sensor”, “biosensor”, “detección”, “enzimas”, “electroquímico”, “óptico”. Todas estas palabras clave fueron utilizadas en inglés con el fin de ampliar el alcance de la búsqueda y asegurar la obtención de un mayor número de información.

Además de las palabras clave mencionadas, se aplicaron diversos filtros en la búsqueda. Estos filtros incluyeron la selección de artículos que estuvieran disponibles en texto completo, así como la limitación temporal a un período de los últimos 10 años desde la fecha de publicación.

Toda la información obtenida a través de estas búsquedas se sometió a un proceso de selección y evaluación para determinar su relevancia y claridad.

Resultados y discusión

1. Sensores electroquímicos y ópticos

En los últimos tiempos, se ha demostrado la eficacia de los sensores ópticos en la evaluación de la dopamina, especialmente en mediciones in vivo. Estos sensores abarcan un amplio espectro de concentraciones gracias a su alta sensibilidad, precisión en la detección y reproducibilidad. Además, son capaces de detectar dopamina a niveles nanomolares, incluso, pudiendo mitigar la interferencia de otros compuestos biológicos. También son notablemente ventajosos al no requerir cables ni electrodos, ya que las señales se transmiten a través de los cables de fibra óptica (3) (14) (15).

Se han empleado varios sensores ópticos como la resonancia de plasmón superficial, la resonancia de dispersión de Rayleigh, la espectrofotometría en fase sólida, la fotoluminiscencia, la fotoelectroquímica, la quimioluminiscencia, la espectroscopia Raman de superficie mejorada, la electroquimioluminiscencia, la fluorescencia, la espectrofotometría y colorimetría (3).

A pesar de la variedad de enfoques ópticos disponibles, sigue habiendo limitaciones para los investigadores en cuanto al desarrollo de métodos y técnicas para la detección de dopamina altamente sensible y selectiva (4) (3) (16) (15).

Otra forma de detección de dopamina es mediante los sensores electroquímicos. Estos biosensores han llamado la atención de los científicos gracias a sus múltiples ventajas, como su adaptabilidad, notable sensibilidad, capacidad de seguimiento constante, posibilidad de reducir el tamaño, coste accesible, extensa cobertura de detección y su agilidad de respuesta. Además, ofrecen una alternativa para la detección rápida de dopamina, tanto en entornos in vivo como in vitro, debido a lo cual genera interés la fabricación de biosensores específicos y de bajo coste que aprovechen la facilidad de la dopamina para oxidarse en la superficie de un electrodo (17) (4) (18) (3) (19) (15).

En el caso de la dopamina, se han desarrollado diversos métodos electroquímicos, como la amperometría o la voltametría cíclica, ya que como se ha comentado anteriormente, la dopamina se oxida con facilidad, y se forma dopamina-o-quinona. La liberación de electrones durante la oxidación produce corrientes cuya magnitud puede ser proporcional a la concentración del neurotransmisor, lo que posibilita su cuantificación (17) (20) (21).

No obstante, el ácido ascórbico o el ácido úrico se oxidan dentro del mismo rango potencial que la dopamina, siendo esto una de las principales limitaciones de este tipo de biosensores, por lo que es crucial que sean altamente selectivos para distinguir la dopamina de sus inhibidores (17).

Por todo ello, se han desarrollado nuevos materiales que pueden depositarse sobre la superficie de un electrodo, con el fin de lograr una respuesta más sensible y selectiva ante la dopamina. Entre los enfoques más utilizados son la incorporación de

nanomateriales con funciones de mediación redox, la incorporación de compuestos que contienen grupos particulares para mejorar la transferencia de carga, y la incorporación de nanoestructuras con una amplia área superficial específicamente diseñada para incrementar la sensibilidad del electrodo (17).

2. Sensores electroquímicos y ópticos basados en enzimas

Los sensores electroquímicos y ópticos para la detección de dopamina pueden utilizar enzimas, que son ampliamente usados para la identificación de pequeños metabolitos moleculares, como la dopamina, puesto que son eficaces y específicos. Estas enzimas son capaces de acelerar la transformación de sustratos a productos (18) (11).

En el caso de la dopamina, las enzimas la transforman catalíticamente en dopamina-o-quinona, facilitando su oxidación. Una ventaja significativa de estos sensores es su capacidad para minimizar la interferencia de otros compuestos, ya que la dopamina-o-quinona generada es capaz de medirse a un potencial bajo, algo que no es posible con otros compuestos interferentes (18).

2.1 Biosensores basados en la tirosinasa

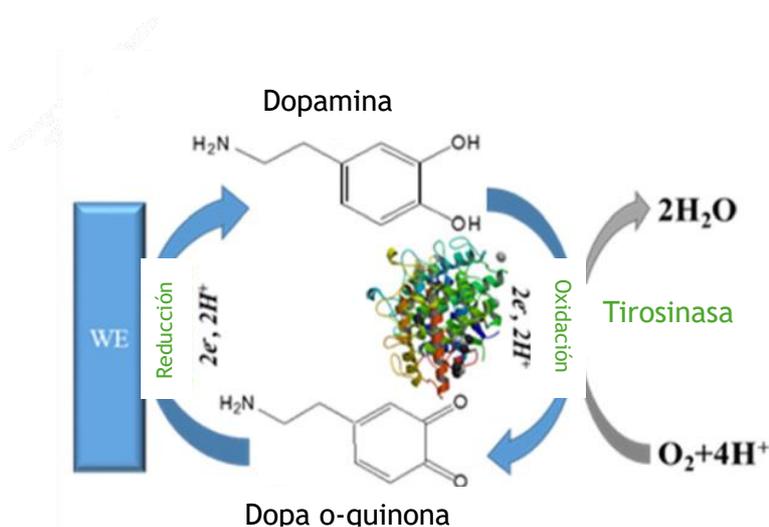


Figura 2: Ejemplo de biosensor basado en enzima para la detección de dopamina. La enzima tirosinasa cataliza la transformación de dopamina a dopaquinona y facilita su detección. Imagen reproducida con el permiso de “DeVoe E, Andreescu S” (18).

La tirosinasa, también llamada polifenol oxidasa, es una enzima metálica que contiene cobre y que emplea oxígeno para catalizar la transformación de monofenoles en o-difenoles a través de o-hidroxilación y luego en o-quinonas (18).

Los biosensores basados en tirosinasa son los biosensores basados en enzimas más utilizados y pueden ser biosensores electroquímicos o fluorescentes (11).

Señalización fluorescente

Una sonda bifuncional se ha podido desarrollar combinando nitrato de carbono (C_3N_4) con la enzima tirosinasa. En este aparato, la tirosinasa actúa como agente oxidante de la dopamina, generando dopaminacromo y produciendo una notable disminución en la fluorescencia de C_3N_4 . Esta adaptación permitió la detección de dopamina en un intervalo de concentración de 30nM a 1mM, lo que resultó ser una técnica efectiva para cuantificarla en muestras de orina humana (11).

También se desarrolló un sensor similar utilizando puntos de carbono (CD) en lugar de C_3N_4 . La fluorescencia de los CD disminuyó de manera proporcional con la concentración de dopamina en el intervalo de 0,1 a 6,0 μ M, lo que permitió la identificación de dopamina en suero humano enriquecido. Este biosensor mostró una elevada especificidad hacia la dopamina, ya que no se observó una disminución significativa en la fluorescencia con l-tirosina, un sustrato de la tirosinasa (11).

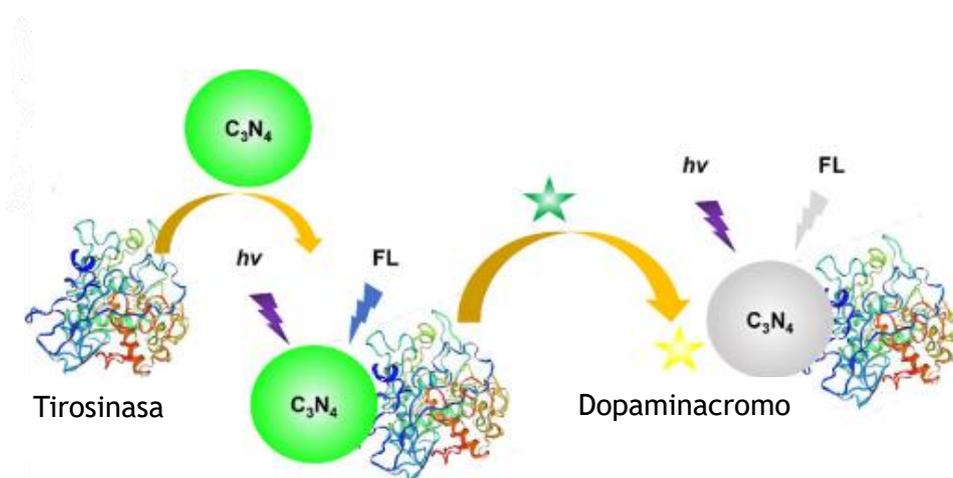


Figura 3: Biosensor de extinción de fluorescencia basado en tirosinasa. Imagen reproducida con el permiso de “Liu X, Liu J” (11).

A pesar de que estos sensores no necesitan la unión covalente de enzimas y son sencillos de aplicar, la reducción de la fluorescencia cuando está presente la dopamina representa una desventaja desde el punto de vista analítico, ya que dificulta la interpretación de los resultados. Esta disminución de la fluorescencia es menos intuitiva y más difícil de cuantificar con precisión, complicando la obtención de mediciones exactas y confiables. (11).

Señalización electroquímica

Por otro lado, los sensores electroquímicos sobresalen en la medición de dopamina tanto in vitro como in vivo debido a su alta precisión. Los biosensores electroquímicos de tirosinasa, fijados en nanotubos, se han empleado con frecuencia para la detección meticulosa de dopamina (11). Se ha podido desarrollar un biosensor innovador basado en tirosinasa, empleando nanotubos de carbono de paredes múltiples. Estos nanotubos se modificaron con electrodos de carbono vítreo como electrodos de trabajo para la detección de dopamina. Este avance significativo aseguró una estabilidad a posteriori y una sólida fijación del receptor, al tiempo que se observó una interferencia mínima con el ácido ascórbico (22).

2.2 Biosensores basados en lacasa

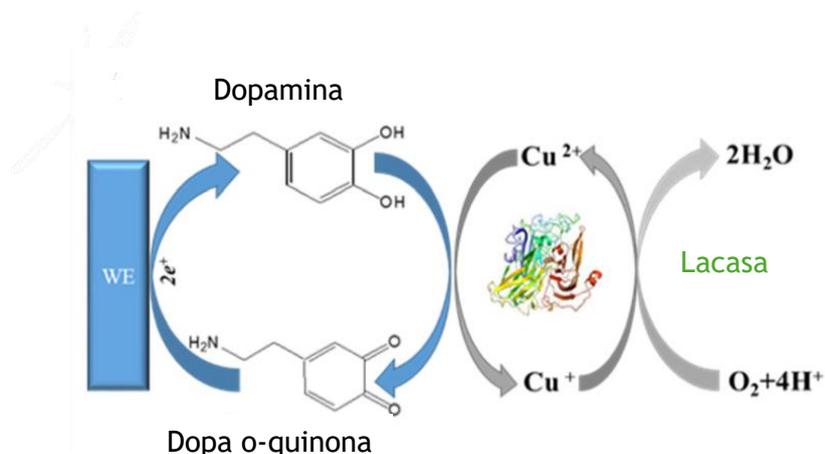


Figura 4: Ejemplos de enzimas para biosensores de dopamina que muestran reacciones de oxidación catalizadas por enzimas de dopamina en dopaquinona usando lacasa. Imagen reproducida con el permiso de “DeVoe E, Andreescu S” (18).

La lacasa es una enzima con cuatro centros de cobre que se distingue por su marcada afinidad hacia las catecolaminas fenólicas. Este hecho promueve la oxidación de residuos fenólicos a bajos potenciales, gracias a la presencia de centros activos de cobre en la proximidad de la superficie enzimática (23) (18).

Se ha podido desarrollar un biosensor en el cual se fijó de forma covalente la lacasa (LAC) en microesferas magnéticas revestidas de sílice, las cuales se adhirieron a un electrodo de carbón vítreo (GCE) (18).

La dopamina experimentó una oxidación catalizada por la lacasa en su forma oxidada, generando dopamina-o-quinona. Posteriormente, la lacasa en su forma reducida transfirió electrones para volver a su estado oxidado (18).

De esta manera, tras un ciclo electrocatalítico, los electrones se dirigieron hacia el electrodo de trabajo. Este biosensor mostró una sólida actividad electrocatalítica para la dopamina, con un rango de detección lineal de 1,5 a 75 μM y un límite de detección de 0,177 μM . Además, la fijación covalente de la lacasa garantizó una alta estabilidad, y los nanomateriales utilizados resultaron no ser tóxicos. Esta característica operativa minimizó de forma considerable los procesos redox de compuestos que interfieren, como el ácido ascórbico y el ácido úrico, ofreciendo así un método eficaz para la identificación selectiva de dopamina en biosensores electroquímicos (11) (18) (24).

2.3 Biosensores basados en la HRP

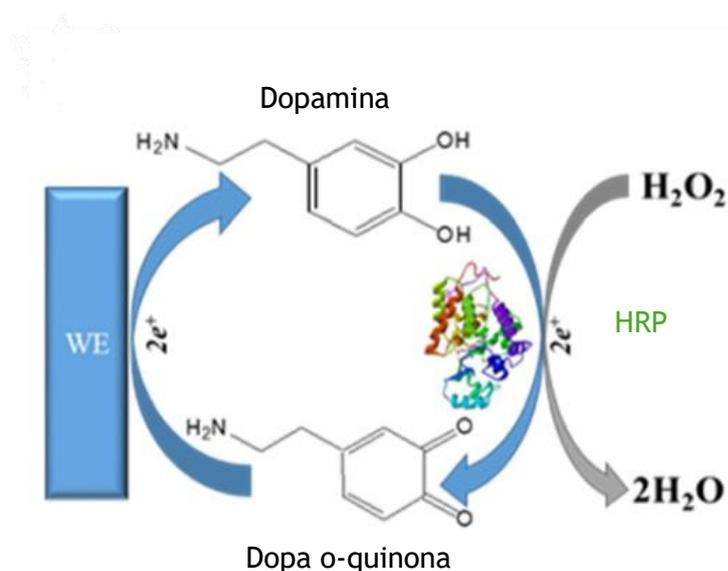


Figura 5: Ejemplos de enzimas para biosensores de dopamina que muestran reacciones de oxidación catalizadas por enzimas de dopamina en dopaquinona usando peroxidasa de rábano picante (HRP). Imagen reproducida con el permiso de “DeVoe E, Andreescu S” (18).

Una enzima menos comúnmente empleada es la peroxidasa de rábano picante (HRP), una enzima con grupo hemo que promueve la oxidación de moléculas como la dopamina y la norepinefrina. Se desarrolló un biosensor utilizando HRP al fijar esta enzima en un nanocompuesto de nanotubos de carbono de paredes múltiples, glicina y sol-gel de sílice. Este dispositivo permitió medir concentraciones de dopamina en un rango de 15 a 865 μM con alta selectividad, evitando interferencias de compuestos como ácido úrico, ácido ascórbico, serotonina, tirosina, serina y cisteína (18) (25) (26) (27).

3. Aplicaciones recientes de los biosensores para la dopamina basados en enzimas

3.1 Bioelectrodo basado en nanocompuestos ZnO-rGO para la detección sensible y ultrarrápido de dopamina en suero

Dentro del ámbito de los biosensores, el óxido de grafeno (GO) se ha destacado como uno de los materiales más prometedores debido a su estructura ultradelgada a nivel atómico. Presenta una amplia superficie y una capacidad excepcional para transferir electrones, además de ser compatible con sistemas biológicos y tener gran afinidad hacia las moléculas biológicas. La peculiaridad anfifílica del GO permite su fácil modificación a nivel molecular (28) (29) (30) (31).

Las propiedades electrónicas y electroquímicas de GO pueden ser potenciadas mediante la modificación de la cantidad de grupos funcionales de oxígeno y los defectos mediante procesos de reducción específicos o mediante la inclusión de nanopartículas de metal u óxido metálico para aumentar su capacidad de detección biológica (28) (32) (33) (34).

Se ha desarrollado un nuevo enfoque que emplea nanocompuesto de óxido de grafeno reducido y óxido de zinc (ZnO-rGO) como plataforma de transducción para la dopamina con gran sensibilidad. Este método implica la creación de capas delgadas de ZnO-rGO sobre soportes de vidrio cubiertos con óxido de indio y estaño (ITO) y posterior unión covalente de la enzima tirosinasa (Tyr) en su superficie (28).

Dichos electrodos bioquímicos han sido evaluados para detectar la dopamina en una variedad de concentraciones. Este estudio ha conseguido identificar este neurotransmisor en niveles picomolares, estableciendo un umbral de detección considerablemente inferior al rango fisiológico. Este avance representa una ventaja considerable sobre los biosensores existentes en el campo, siendo el sistema que alcanza el límite de detección más bajo para la dopamina con elevada sensibilidad (28).

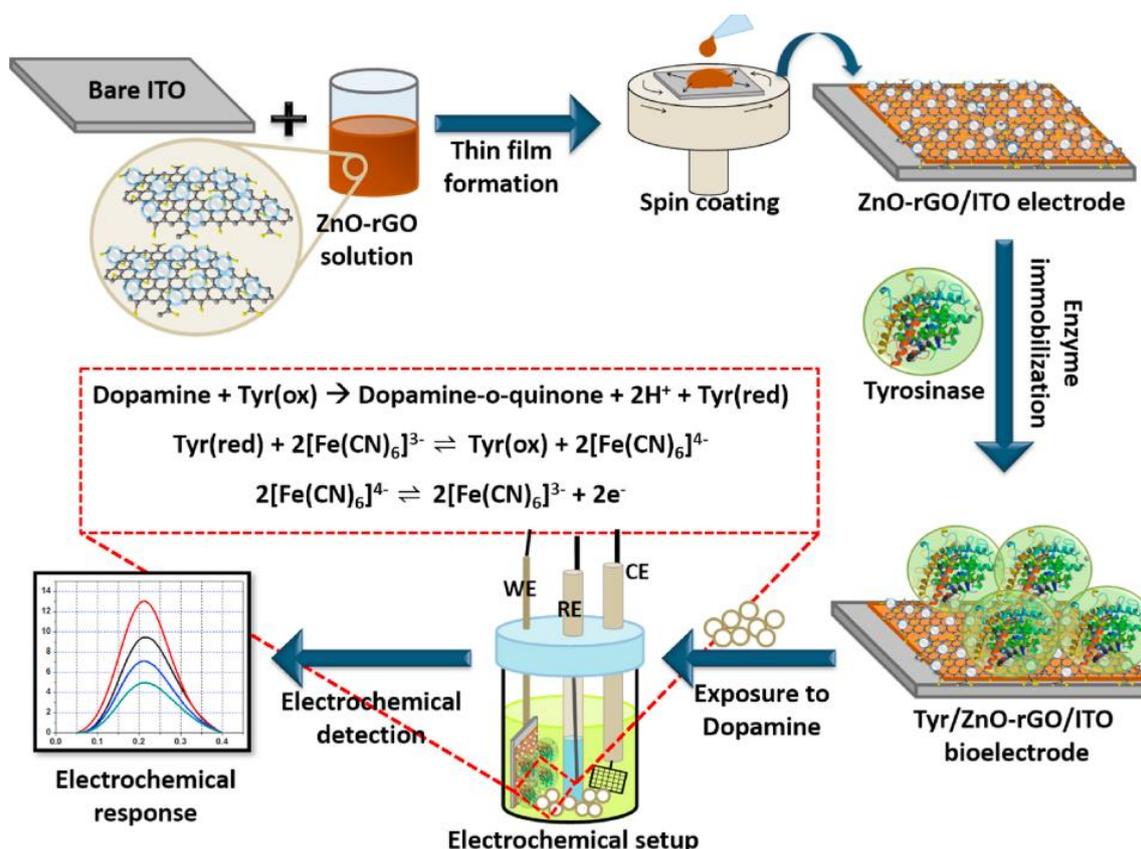


Figura 6: Representación esquemática de la fabricación y funcionamiento de la plataforma de biodetección Tyr/ZnO-rGO/ITO. Imagen reproducida con el permiso de “Verma S, Arya P, Singh A, Kaswan J, Shukla A, Kushwaha HR, et al” (28).

3.1.1 Síntesis y caracterización de nanocompuestos ZnO-rGO

La síntesis se puede dividir en varios pasos:

Preparación de las nanohojas de GO

Las nanohojas de grafeno oxidado (GO) con una separación significativa utiliza una versión modificada del método de Hummer. Este método consiste en la oxidación del grafito para producir óxido de grafeno (33) (28).

Síntesis de nanopartículas de ZnO

Se pesaron 0,7 gramos de acetato de zinc dihidratado y se calentaron a 70°C en 25 mL de etanol durante 2 horas. Simultáneamente, se preparó una solución de hidróxido de litio monohidratado disolviendo 0,2 gramos en 20 mL de etanol utilizando sonicación durante 1 hora. La solución resultante se añadió a la solución de acetato de zinc a una temperatura de 25°C con agitación durante 1 hora. Como resultado, se obtuvo una suspensión transparente de nanopartículas de ZnO (28).

Formación del nanocompuesto ZnO-rGO

Se preparó una solución de grafeno oxidado en etanol a una concentración de 1 mg/mL. A continuación, se añadieron 0,6 mL de la suspensión de nanopartículas de ZnO a esta solución de GO. Se dejó que la mezcla se agitara durante el transcurso de la noche, favoreciendo así el proceso de autoensamblaje y la creación del nanocompuesto ZnO-rGO (28).

3.1.2 Fabricación de bioelectrodos Tyr/ZnO-rGO/ITO

Se dispusieron de forma uniforme los nanocompuestos de ZnO-rGO sintetizados como capas delgadas sobre sustratos de ITO (óxido de indio y estaño), los cuales habían sido limpiados con anterioridad, cubriendo un área de $5 \times 10 \text{ mm}^2$. Este proceso se llevó a cabo mediante recubrimiento por un proceso de rotación a 3000 rpm en un aparato designado, seguido de un tratamiento térmico a 100°C durante un tiempo de 3 horas (28).

Posteriormente, se aplicó 50 μL de una solución que contenía una mezcla de EDC (0,5 M) (N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) y NHS (0,1 M) (N'-hidroxisuccinimida) en proporción 1:1 (v/v) sobre un área de $5 \times 6 \text{ mm}^2$ de la superficie compuesta por ZnO-rGO/ITO. Después de aplicar esta mezcla, se permitió que reposara durante 15 minutos con el fin de activar los grupos carboxilo que se encuentran en el nanocompuesto ZnO-rGO (28).

A continuación, se procedió a incubar las películas tratadas con una solución de tirosinasa, utilizando 20 μL a una concentración de 10 unidades/ μL , previamente preparada en PBS 50 mM, durante un periodo de 4 horas. Este hecho permitió que la tirosinasa se uniera de manera efectiva a la superficie de la película mediante enlaces covalentes (28).

Tras completar la incubación, se procedió a lavar las películas con una solución de PBS 50 mM (pH 7,2) con el objetivo de descartar la tirosinasa no ligada (28).

Para finalizar el proceso, se aplicó etanolamina 1 M para inactivar los sitios activos no comprometidos, logrando así la obtención de los bioelectrodos Tyr/ZnO-rGO (28).

3.1.3 Resultados del estudio

Se logró una cinética electroquímica eficiente que posibilitó una detección precisa de la dopamina en concentraciones picomolares (pM) al integrar nanopartículas de ZnO (con un punto isoeléctrico de aproximadamente 9.4) en el grafeno reducido (rGO). La unión de estas dos sustancias mejoró la movilidad de los electrones y la resistencia a cambios bioquímicos de la enzima tirosinasa, que se encontraba adherida a la superficie del electrodo. Las características estructurales y electroquímicas del compuesto ZnO-rGO incrementaron la sensibilidad del sistema a las variaciones en su

entorno cercano, lo que resultó en una mejora notable en la eficiencia de la detección bioquímica (28).

Conclusiones

Los sensores electroquímicos y ópticos son ampliamente utilizados para la detección de dopamina debido a su alta sensibilidad, precisión, reproducibilidad, amplia cobertura de detección, entre otras muchas ventajas. Sin embargo, cada tipo de biosensor presenta ciertas limitaciones. En el caso de los biosensores ópticos, su implantación práctica puede ser compleja y costosa. Por otro lado, los biosensores electroquímicos requieren un alto grado de selectividad para distinguir la dopamina de otros interferentes como el ácido ascórbico y el ácido úrico.

A pesar de estas limitaciones los biosensores electroquímicos se destacan como una excelente opción para la detección de dopamina, no solo por las ventajas mencionadas, sino también por su tamaño reducido, capacidad de seguimiento constante, coste accesible y rápida respuesta. Para mitigar las desventajas existentes, se han desarrollado nuevos materiales para la fabricación de electrodos, que ofrezcan una respuesta más sensible y selectiva ante la dopamina.

Además de estos nuevos materiales, el uso de enzimas en los biosensores ha mejorado significativamente su selectividad, sensibilidad y funcionalidad. Este avance se evidencia en aplicaciones recientes, como el bioelectrodo basado en nanocompuestos ZnO-rGO, que utiliza la enzima tirosinasa. Aunque su fabricación es compleja, su capacidad de detección precisa de dopamina en concentraciones picomolares representa un gran avance sobre los métodos existentes.

Bibliografía

- (1) Costa KM, Schoenbaum G. Dopamine. *Curr Biol.* 2022;32(15):R817-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2022.06.060>
- (2) Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central [Internet]. Medigraphic.com. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2000/bio001f.pdf>
- (3) Lakshmanakumar M, Nesakumar N, Kulandaisamy AJ, Rayappan JBB. Principles and recent developments in optical and electrochemical sensing of dopamine: A comprehensive review. *Measurement (Lond).* 2021;183(109873):109873. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.measurement.2021.109873>
- (4) Kamal Eddin FB, Wing Fen Y. Recent advances in electrochemical and optical sensing of dopamine. *Sensors (Basel).* 2020;20(4):1039. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/s20041039>
- (5) Krishna VM, Somanathan T, Manikandan E, Tadi KK, Uvarajan S. Neurotransmitter dopamine enhanced sensing detection using fibre-like carbon nanotubes by chemical vapor deposition technique. *J Nanosci Nanotechnol.* 2018;18(8):5380-9. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/asp/jnn/2018/00000018/00000008/art00023>
- (6) Lin X, Zhang Y, Chen W, Wu P. Electrocatalytic oxidation and determination of dopamine in the presence of ascorbic acid and uric acid at a poly (p-nitrobenzenazo resorcinol) modified glassy carbon electrode. *Sens Actuators B Chem.* 2007;122(1):309-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2006.06.004>
- (7) Feng P, Chen Y, Zhang L, Qian C-G, Xiao X, Han X, et al. Near-infrared fluorescent nanoprobe for revealing the role of dopamine in drug addiction. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10(5):4359-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.7b12005>
- (8) Napier TC, Kirby A, Persons AL. The role of dopamine pharmacotherapy and addiction-like behaviors in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2020;102(109942):109942. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109942>
- (9) Pan X, Kaminga AC, Wen SW, Wu X, Acheampong K, Liu A. Dopamine and dopamine receptors in Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2019;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2019.00175>

- (10) Whitton AE, Reinen JM, Slifstein M, Ang Y-S, McGrath PJ, Iosifescu DV, et al. Baseline reward processing and ventrostriatal dopamine function are associated with pramipexole response in depression. *Brain*. 2020;143(2):701-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa002>
- (11) Liu X, Liu J. Biosensors and sensors for dopamine detection. *View (Beijing)*. 2021;2(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/viw.20200102>
- (12) Soleymani J. Advanced materials for optical sensing and biosensing of neurotransmitters. *Trends Analyt Chem*. 2015;72:27-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2015.03.017>
- (13) Sajid M, Baig N, Alhooshani K. Chemically modified electrodes for electrochemical detection of dopamine: Challenges and opportunities. *Trends Analyt Chem*. 2019;118:368-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2019.05.042>
- (14) Wang C, Qi L, Liang R. A molecularly imprinted polymer-based potentiometric sensor based on covalent recognition for the determination of dopamine. *Anal Methods*. 2021;13(5):620-5. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/ay/d0ay02100h>
- (15) Rostami A, Hadjizadeh A, Mahshid S. Colorimetric determination of dopamine using an electrospun nanofibrous membrane decorated with gold nanoparticles. *J Mater Sci*. 2020;55(18):7969-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10853-020-04547-0>
- (16) Wang J, Liang R, Qin W. Molecularly imprinted polymer-based potentiometric sensors. *Trends Analyt Chem*. 2020;130(115980):115980. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2020.115980>
- (17) Lakard S, Pavel I-A, Lakard B. Electrochemical biosensing of dopamine neurotransmitter: A review. *Biosensors (Basel)*. 2021;11(6):179. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/bios11060179>
- (18) DeVoe E, Andreescu S. Review—Catalytic Electrochemical Biosensors for Dopamine: Design, Performance, and Healthcare Applications. *ECS Sens Plus*. 2024;3(2):020601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1149/2754-2726/ad3950>
- (19) H. Kamel A, Amr AE-GE, Ashmawy NH, Galal HR, Al-Omar MA, Sayed AYA. Solid-contact potentiometric sensors based on stimulus-responsive imprinted polymers for reversible detection of neutral dopamine. *Polymers (Basel)*. 2020;12(6):1406. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/6/1406>
- (20) Ferapontova EE. Electrochemical analysis of dopamine: Perspectives of specific in vivo detection. *Electrochim Acta*. 2017;245:664-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2017.05.183>

- (21) Segura-Aguilar J, Paris I, Muñoz P, Ferrari E, Zecca L, Zucca FA. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2014;129(6):898-915. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.12686>
- (22) Ravariu C. From enzymatic dopamine biosensors to OECT biosensors of dopamine. *Biosensors (Basel).* 2023;13(8):806. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/bios13080806>
- (23) Sangubotla R, Kim J. Fiber-optic biosensor based on the laccase immobilization on silica-functionalized fluorescent carbon dots for the detection of dopamine and multi-color imaging applications in neuroblastoma cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;122(111916):111916. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2021.111916>
- (24) Jackowska K, Krysinski P. New trends in the electrochemical sensing of dopamine. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(11):3753-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-012-6578-2>
- (25) Raghu P, Reddy TM, Gopal P, Reddaiah K, Sreedhar NY. A novel horseradish peroxidase biosensor towards the detection of dopamine: A voltammetric study. *Enzyme Microb Technol.* 2014;57:8-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.enzmictec.2014.01.002>
- (26) Yu L-M, Liu Y-L, Zhu L-B, Shen Q, Han D-M, Qu P, et al. Boosting the biocatalytic precipitation with enzyme-loaded liposomes: Toward a general platform for amplified photoelectrochemical immunoassay. *Anal Chim Acta.* 2020;1115:1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2020.04.025>
- (27) Kalyanaraman B, Felix CC, Sealy RC. Peroxidatic oxidation of catecholamines. A kinetic electron spin resonance investigation using the spin stabilization approach. *J Biol Chem.* 1984;259(12):7584-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)42830-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258(17)42830-4)
- (28) Verma S, Arya P, Singh A, Kaswan J, Shukla A, Kushwaha HR, et al. ZnO-rGO nanocomposite based bioelectrode for sensitive and ultrafast detection of dopamine in human serum. *Biosens Bioelectron.* 2020;165(112347):112347. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2020.112347>
- (29) Li Y, Jiang Y, Mo T, Zhou H, Li Y, Li S. Highly selective dopamine sensor based on graphene quantum dots self-assembled monolayers modified electrode. *J Electroanal Chem (Lausanne Switz).* 2016;767:84-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelechem.2016.02.016>
- (30) Thirumalraj B, Rajkumar C, Chen S-M, Palanisamy S. One-pot green synthesis of graphene nanosheets encapsulated gold nanoparticles for sensitive and selective

detection of dopamine. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep41213>

(31) Govindaraju S, Ankireddy SR, Viswanath B, Kim J, Yun K. Fluorescent gold nanoclusters for selective detection of dopamine in cerebrospinal fluid. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep40298>

(32) Zhou X, Huang X, Qi X, Wu S, Xue C, Boey FYC, et al. In situ synthesis of metal nanoparticles on single-layer graphene oxide and reduced graphene oxide surfaces. *J Phys Chem C Nanomater Interfaces.* 2009;113(25):10842-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/jp903821n>

(33) Cote LJ, Kim F, Huang J. Langmuir–Blodgett assembly of graphite oxide single layers. *J Am Chem Soc.* 2009;131(3):1043-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/ja806262m>

(34) Bhardwaj SK, Yadav P, Ghosh S, Basu T, Mahapatro AK. Biosensing test-bed using electrochemically deposited reduced graphene oxide. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016;8(37):24350-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.6b04562>