

DESARROLLO DE ELECTRODOS SENSIBLES A IONES GLUTAMATO BASADOS EN POLÍMERO DE IMPRESIÓN MOLECULAR

DEVELOPMENT OF GLUTAMATE ION-SENSITIVE ELECTRODES BASED ON MOLECULARLY IMPRINTED POLYMER

Yenisleidy Valdés-Arencia¹, <https://orcid.org/0009-0002-9896-1215>

Thalía Raful-González², <https://orcid.org/0009-0000-0358-8354>

Christian Domínguez-Castelló², <https://orcid.org/0009-0002-7011-4313>

Markel D. Luaces-Alberto¹, <https://orcid.org/0000-0001-5372-1205>

Ana R. Lazo-Fraga^{1*}, <https://orcid.org/0000-0002-4506-8207>

¹ Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales (IMRE), Universidad de La Habana, La Habana, Cuba

² Facultad de Química, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: rlazofraga@gmail.com

Recibido: 15 de junio de 2024

Aprobado: 15 de julio de 2024

RESUMEN

El empleo de Polímeros de Impresión Molecular como ionóforos en la membrana sensora de electrodos selectivos a iones, ha revolucionado el desarrollo de los sensores electroquímicos. En este trabajo se informa el desarrollo de electrodos sensibles a iones glutamato, al utilizar un Polímero de Impresión Molecular tipo acrílico, con grupos funcionales amidino. Se evaluó el número de capas de la membrana sensora. El electrodo con una capa, exhibió mejor sensibilidad, -50 mVdec^{-1} , a los cambios de concentración del ion glutamato, con un límite práctico de detección de $10^{-6} \text{ molL}^{-1}$, tiempo de respuesta de quince segundos, y una vida útil de aproximadamente treinta días. Constituyeron interferentes el ácido aspártico, ácido N-Fmoc-L-glutámico, ácido ascórbico y ácido acético. El análisis de la membrana sensora por Microscopia Electrónica de Barrido indicó una mayor población del polímero en la cara inferior de la misma, lo que influyó en la respuesta analítica del electrodo.

Palabras clave: electrodos selectivos a iones; polímero de impresión molecular; ácido glutámico.

ABSTRACT

The use of Molecularly Imprinted Polymers as ionophores in the sensing membrane of ion-selective work is a cutting edge technology in the development of electrochemical sensors electrodes. In this work, the development of glutamate ion-sensitive electrodes using an acrylic-type Molecularly Imprinted is reported. The number of layers of the sensing membrane was evaluated. The electrode with one layer exhibited the best sensitivity, -50 mVdec^{-1} , to changes in glutamate ion concentration, with a practical detection limit of $10^{-6} \text{ molL}^{-1}$, a response time of fifteen seconds, and a lifetime of approximately thirty days. Interfering agents were aspartic acid, N-Fmoc-L-glutamic acid, ascorbic acid, and acetic acid. Analysis of the sensor membrane by Scanning Electron Microscopy indicated a higher population of the polymer on the lower face of the membrane, which influenced the analytical response of the electrode.

Keywords: ion-selective electrodes, Molecularly Imprinted Polymer, glutamic acid.

INTRODUCCIÓN

Los electrodos selectivos a iones (ESI) son sensores potenciométricos que permiten medir, de forma rápida y precisa, la concentración de un ion en una disolución. Constituyen una alternativa a los métodos tradicionales de análisis, ya que son simples, económicos y fáciles de usar. Un componente clave de un ESI es el ionóforo, el cual es el encargado de la selectividad del sensor. Se ha reportado la utilización de Polímeros de Impresión Molecular (MIP) como ionóforos para determinar diferentes analitos, debido a sus ventajas como sistemas de reconocimiento molecular.^(1,2,3,4)

El empleo de MIP en la membrana sensora de los ESI ha mejorado las características analíticas de los mismos, ofreciendo una alta selectividad, sensibilidad y flexibilidad para una amplia gama de aplicaciones, incluyendo el monitoreo ambiental, diagnóstico clínico y control industrial. Estos ofrecen una alternativa prometedora al reconocer y unirse, específicamente, a la especie deseada, siendo útiles para desarrollar sensores electroquímicos altamente selectivos.^(5,6,7)

Recientemente, Viltres y col.,⁽⁸⁾ sintetizaron un MIP tipo acrílico, cuyas características físico-químicas lo hacen viable, para ser empleado como ionóforo en la preparación de electrodos selectivos. Este polímero presenta una alta afinidad por moléculas análogas al ácido L-glutámico, por lo que se pretende su utilización como ionóforo para la detección del aminoácido primario (ácido glutámico).

El ácido 2-aminopentanodioico o ácido glutámico, es un aminoácido ácido que contiene dos grupos carboxilos en su estructura. Dependiendo del pH, puede existir como iones glutamato (GLU) en disolución acuosa, debido a sus correspondientes valores de pKa (2,05 por el grupo carboxilo; 4,37 por la cadena lateral, y 9,98 por parte del grupo amino). Es uno de los veinte aminoácidos esenciales para el organismo, ya que forma parte de las proteínas, y participa en el intercambio de energía entre los tejidos.⁽⁹⁾

Entre los métodos descritos en la literatura para la determinación del ácido glutámico, los más utilizados son: métodos fluorimétricos,⁽¹⁰⁾ cromatografía líquida de alta resolución (HPLC),⁽¹¹⁾ y determinación mediante los analizadores de aminoácidos.⁽¹²⁾ A pesar de esta gran variedad de técnicas analíticas disponibles, cada una presenta sus propias limitaciones. Entre ellas se encuentran las que pueden

ser destructivas para la muestra, y requieren pasos adicionales de derivatización. Además, otras suelen demandar equipos sofisticados y personal altamente capacitado para su operación; por lo que sería conveniente la utilización de los ESI, como una metodología rápida, precisa y sensible para la detección y determinación del ácido glutámico en diferentes tipos de muestras.⁽¹³⁾

La detección selectiva de ácido glutámico, debido a sus diversas funciones biológicas como molécula sencilla, se presenta como un desafío relevante en análisis de muestras biológicas y farmacéuticas. Los MIP, al ser sintetizados para un compuesto de interés, emergen como una alternativa prometedora para superar las limitaciones antes descritas. Su capacidad de reconocer y unirse, específicamente a la especie que se quiere determinar, los convierte en una herramienta valiosa para el desarrollo de sensores electroquímicos altamente selectivos.

El objetivo principal de este trabajo es el desarrollo de un electrodo sensible a iones glutamato, empleando un MIP tipo acrílico, con grupos funcionales amidinos, como ionóforo en la membrana sensora. Hasta la fecha, no se han reportado trabajos sobre la detección de iones glutamato con el empleo de un ESI.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los reactivos utilizados provienen de las firmas Sigma-Aldrich, Fluka, UniChem, CIBA-GEIGY y Merck, con calidad puro para análisis y sin purificación posterior. En todos los casos, se trabajó con agua bidestilada (bidestilador Aquatron modelo A4D, de conductividad $\leq 1,5 \mu\text{Scm}^{-1}$). Las mediciones potenciométricas se realizaron en un pHmetro digital PHSJ-3F de Stark Instrument, utilizando la siguiente composición en la celda electroquímica: Ag, AgCl(s) | KCl (0,1 molL⁻¹) | KNO₃ (10 %) || disolución de trabajo || membrana de PVC | composite conductor | Cu(s).

El Polímero de Impresión Molecular tipo acrílico, empleado como ionóforo, fue sintetizado en el Grupo de Impresión Molecular de la División de Bioquímica Pura y Aplicada de la Universidad de LUND, Suecia, por investigadores del grupo de Sensores Químicos del IMRE.⁽⁸⁾ Para ello, se empleó un iniciador funcionalizado con grupos amidino, específicamente el dihidrocloruro de 2,2'-azobis(2-amidinopropano) (AAPH). Las partículas obtenidas son perlas esféricas agregadas de pequeño tamaño, con una distribución

heterogénea. El Polímero No Impreso (NIP) correspondiente, se obtuvo mediante el mismo procedimiento sin la molécula plantilla.

Construcción y caracterización de electrodos sensibles a iones glutamato

La construcción de los ESI se realiza según la técnica reportada por Lima y Machado.⁽¹⁴⁾ El procedimiento seguido fue utilizado y establecido en el Grupo de Sensores Químicos del IMRE, por Lazo Fraga y col.^(15,16,17)

La membrana o fase sensora se preparó teniendo en cuenta trabajos reportados anteriormente.^(18,19) Dicha membrana está compuesta por un 5 % de MIP o NIP, un 62 % de disolvente mediador, tributilfosfato (TBP), un 33 % de la matriz, poli(cloruro de vinilo) (PVC), y se empleó el tetrahidrofurano (THF) para lograr una mejor dispersión. El coctel de la membrana se colocó en el baño ultrasónico durante un minuto. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 50 μ L (equivalente a una capa) sobre el transductor. Se prepararon tres réplicas de cada electrodo construido, a partir del número de capas de la membrana sensora para depositar sobre el transductor: 1 capa (1M), 2 capas (2M) y 3 capas (3M). Entre cada deposición, transcurrieron tres minutos. Las calibraciones se llevaron a cabo mediante el Método de las Adiciones, reportado por la IUPAC,⁽²⁰⁾ y determinaron los parámetros: Sensibilidad (S) y Límite Práctico de Detección (LPD).

La caracterización analítica de los electrodos selectivos a iones glutamato se realizó mediante la determinación de los parámetros de tiempo de respuesta, pH de trabajo, tiempo de vida óptimo y posibles iones interferentes, según las recomendaciones de la IUPAC⁽²⁰⁾. Este último parámetro se evaluó mediante el cálculo de los coeficientes de selectividad potenciométricos (K_{GLU-J}^{pot})⁽²¹⁾, a partir del Método de las Soluciones

Mezcladas (MSM). Las micrografías se realizaron en un Microscopio Electrónico de Barrido (SEM) Vega©TESCAN, modelo TS5130SB, de la firma OXFORD Instruments.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La activación, como paso previo a la calibración, facilita la interacción molecular no covalente entre los grupos carboxílicos del ácido glutámico y los grupos amidinos presentes en el MIP o NIP (Figura 1), alcanzando así la respuesta del sensor.

En el caso de los ESI, el polímero se encuentra ocluido dentro de la fase sensora. El GLU tiene que atravesar la interfase membrana-disolución y difundir a través de esta, hasta llegar a los sitios activos del ionóforo, donde se establece una interacción de tipo electrostática y enlaces de hidrógeno entre ambos componentes, por lo que se establece un equilibrio analito en membrana y analito en disolución.

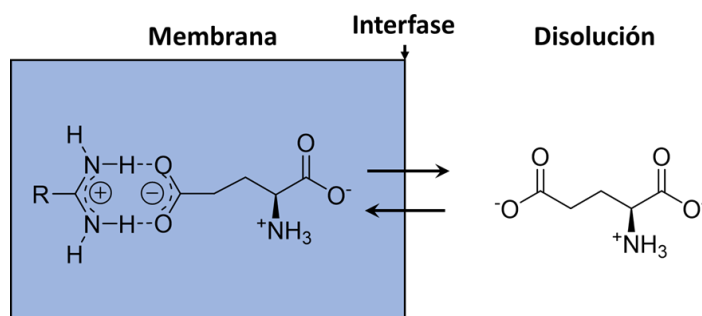


Fig. 1- Propuesta de interacción molecular no covalente entre el grupo amidino y el grupo carboxilo⁽⁸⁾

En la figura 2 aparecen los gráficos representativos de las calibraciones de los electrodos construidos, con las diferentes capas de la membrana sensora, y bajo las condiciones experimentales: temperatura ambiente aproximadamente 30 °C, disoluciones de activación y calibración preparadas previamente y conservadas en frío (4 °C).

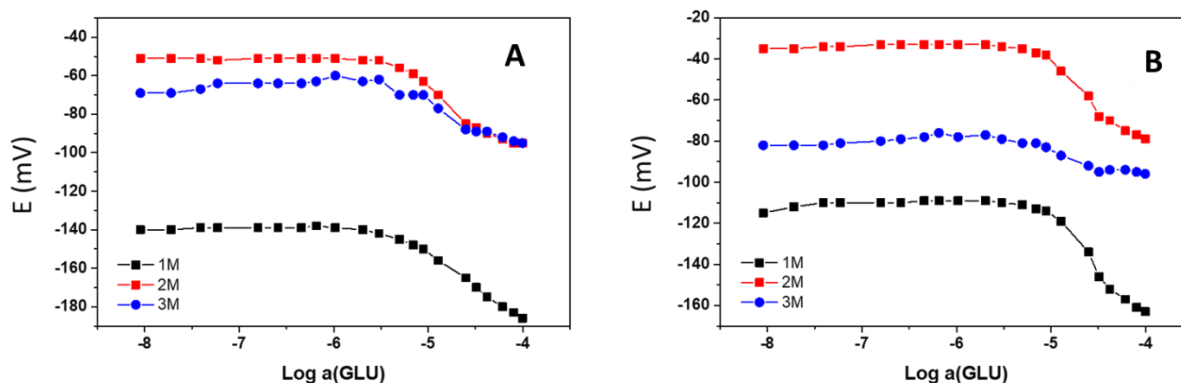


Fig. 2- Curvas de calibración representativas de los diferentes electrodos construidos con A) MIP y B) NIP

De manera general, tanto los electrodos construidos con MIP y con NIP presentan un comportamiento electroquímico semejante que denota una relación logarítmica de tipo Nernst. Sin embargo, se aprecia una diferencia en la respuesta analítica al GLU entre los electrodos construidos con diferentes capas de membranas.

En la tabla 1 se reportan los valores de S , R^2 (coeficiente de correlación), LPD y Límite Inferior de Respuesta Lineal (LIRL) obtenidos a partir de las curvas de calibración. Los resultados obtenidos al calcular la pendiente de las curvas de calibración mostraron que los electrodos responden a un ion de carga negativa. Este resultado está en concordancia según el pH para el punto isoelectrico del analito: 3,08.⁽²²⁾

En la [tabla 1](#) se puede observar, que el electrodo con una capa de membrana (1M) mostró mejor respuesta en cuanto a S y LPD, que los ESI con dos y tres capas (2M y 3M, respectivamente). Esto pudiera deberse, a que el proceso de difusión del analito a través de la

membrana, es más eficiente, ya que el analito recorre una distancia menor para alcanzar los sitios de reconocimiento.

El resultado anterior se ratifica cuando se analizan los valores de S de los electrodos y sus réplicas, que aparecen en la [tabla 2](#), donde también se puede apreciar una dispersión mayor de estos valores entre electrodos, para dos y tres capas. Además, se muestra el por ciento de sensibilidad real, con respecto a la sensibilidad teórica reportada por Nernst para un ion monovalente, sugiriendo la eficiencia de los electrodos construidos.

Caracterización morfológica de la membrana sensora

A partir de los resultados obtenidos, se realizó la caracterización morfológica de la membrana sensora mediante Microscopia Electrónica de Barrido (SEM). En la [figura 3](#) se muestran las micrografías de las dos caras de la membrana sensora.

Tabla 1- Parámetros de calibración de los electrodos construidos

Parámetros	1M (MIP)	1M (NIP)	2M (MIP)	2M (NIP)	3M (MIP)	3M (NIP)
S (mVdec ⁻¹)	-48,1 ± 0,9	-45 ± 2	-38 ± 2	-33,1 ± 0,8	-23 ± 1	-15 ± 1
R^2	0,99	0,98	0,97	0,97	0,95	0,93
LPD (molL ⁻¹)	5,02·10 ⁻⁶	7,1·10 ⁻⁶	4,0·10 ⁻⁶	6,0·10 ⁻⁶	2,02·10 ⁻⁶	2,08·10 ⁻⁶
LIRL (molL ⁻¹)	5,98·10 ⁻⁶	8,88·10 ⁻⁶	4,98·10 ⁻⁶	6,94·10 ⁻⁶	3,02·10 ⁻⁶	3,02·10 ⁻⁶

Tabla 2- Valores de pendientes obtenidos para los electrodos y sus réplicas

S (mVdec ⁻¹)	1M (MIP)	1M (NIP)	2M (MIP)	2M (NIP)	3M (MIP)	3M (NIP)
S1	-48	-45	-38	-33	-23	-15
S2	-43	-40	-22	-26	-19	-7
S3	-42	-46	-32	-19	-34	-22
$\bar{S} \pm S_d$	-44 ± 3	-43 ± 3	-30 ± 8	-26 ± 7	-25 ± 8	-14 ± 7
S_r/S_t (%)	74,57	72,88	50,84	44,06	42,37	23,72

S_r: Sensibilidad real. **S_t:** Sensibilidad teórica reportada por Nernst.

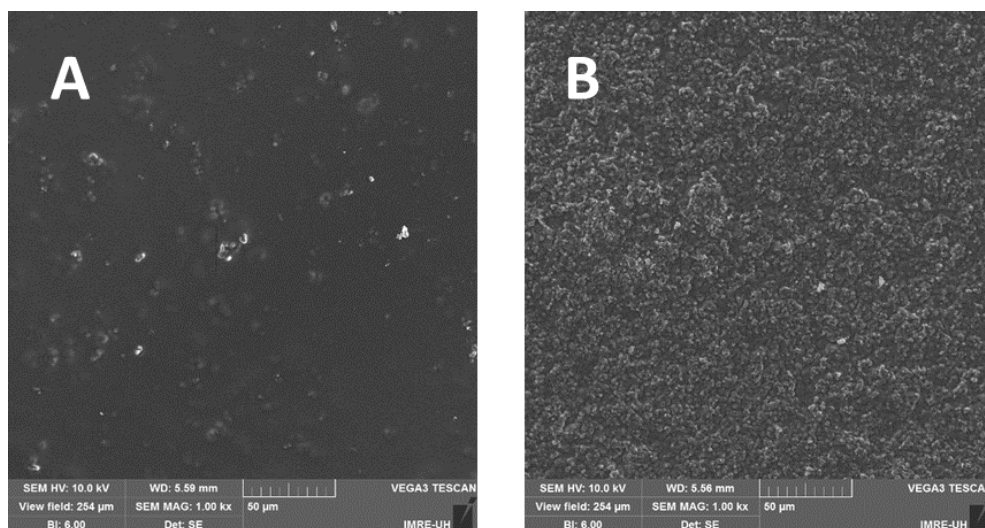


Fig. 3- Micrografías de la membrana sensora: A) cara superior; B) cara inferior. MAG: 1000x

En las imágenes obtenidas se puede observar, que las partículas del MIP se encuentran dispersas de manera no homogénea en la membrana sensora, debido a que el MIP no es soluble en el disolvente mediador o plastificante empleado, lo que ha sido reportado con anterioridad por Díaz Villavicencio y col.⁽¹⁹⁾

Las imágenes sugieren, que existe una diferencia entre las caras de la membrana, lo que indica que el MIP tiende a depositarse en la cara inferior de la misma (en contacto directo con el transductor), quedando una menor cantidad de este en la cara superior (en contacto directo con la disolución).

Este resultado apoya la respuesta analítica obtenida en los ESI construidos con diferentes capas de membrana. Los ESI con dos y tres capas de membrana presentan una película más gruesa, lo que afecta el proceso de difusión del analito a través de la misma, hecho que se ve agravado por la mayor población del polímero en la cara inferior de dicha membrana.

Un resultado semejante fue reportado por⁽¹⁹⁾, en electrodos selectivos a Vancomicina, basados en MIP tipo sol-gel. Los resultados mostraron una heterogeneidad en la distribución de las partículas del MIP dentro de la membrana, lo que afectó la respuesta del sensor.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se continuó el estudio con los electrodos que utilizaron una capa de membrana sensora, y el resto se descartó. Además, fue necesario el ajuste de las condiciones experimentales de trabajo, con el objetivo de mejorar la respuesta del electrodo.

Optimización de las condiciones experimentales

Se ajustaron las condiciones de trabajo: todas las mediciones se realizan a temperatura ambiente entre 22-25 °C, con disoluciones de activación y calibración recién preparadas, debido a que el ácido glutámico es muy poco estable, y puede ciclar espontáneamente pasando a ácido piroglutámico.⁽²³⁾ En la [figura 4](#), se muestran las curvas de calibración, tanto para el electrodo construido con MIP como para el NIP, con sus parámetros analíticos correspondientes ([Tabla 3](#)). Se puede apreciar un aumento en la sensibilidad de los electrodos en un 10 %, para los que utilizan MIP, y 8 % para los NIP, en comparación con los valores obtenidos bajo las condiciones experimentales previas.

Estos resultados se pudieran atribuir al ajuste de las nuevas condiciones de trabajo, en particular, al empleo de disoluciones patrones preparadas diariamente. Además, todo el trabajo experimental fue realizado a menor temperatura ambiente (22-25 °C), hecho que favoreció una mayor estabilidad del ácido glutámico y, por tanto, de las mediciones, permitiendo así alcanzar un adecuado desempeño de los ESI.

Caracterización analítica del electrodo

A partir de los resultados anteriores, y teniendo en cuenta que los electrodos construidos con MIP y NIP, para una sola capa de membrana presentan comportamientos similares, solo se le realiza la caracterización analítica al electrodo que utiliza MIP.

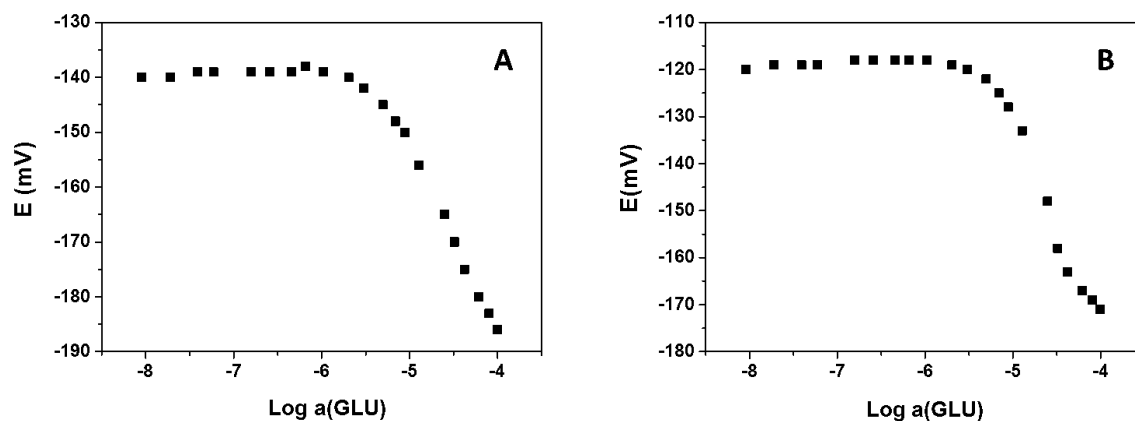


Fig. 4- Curvas de calibración representativa de los electrodos construidos con: A) MIP; B) NIP (nuevas condiciones de trabajo experimental)

Tabla 3- Parámetros de calibración para los electrodos construidos (nuevas condiciones de trabajo experimental)

Parámetros	1M (MIP)	1M (NIP)
S (mVdec ⁻¹)	-50 ± 1	-48 ± 2
R ²	0,99	0,98
LPD (molL ⁻¹)	4,0 · 10 ⁻⁶	6 · 10 ⁻⁶
LIRL (molL ⁻¹)	4,98 · 10 ⁻⁶	6,94 · 10 ⁻⁶
S _r /S _t (%)	85	81

Tiempo de respuesta

El tiempo de respuesta del electrodo se determinó midiendo el potencial durante 45 segundos, con intervalos de cinco segundos. Como se observa en la figura 5, hay una estabilización del potencial a partir de los quince segundos, lo que constituye una ventaja en las determinaciones analíticas.

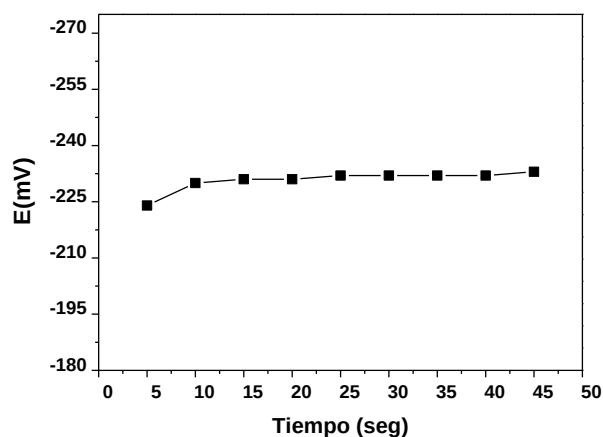


Fig. 5- Estabilidad del potencial en el tiempo del ESI a c(GLU) de 10⁻⁴ molL⁻¹

Influencia del pH

Para estudiar el efecto del pH sobre el potencial de los electrodos construidos, se utilizó el diagrama de Reilly (figura 6). Los resultados recogidos en dicha figura, para dos réplicas de electrodos, muestran la dependencia del potencial eléctrico con respecto al pH.

La región de pH entre 4 y 5, se identifica como el intervalo óptimo de trabajo para la detección de glutamato, donde el potencial se mantiene estable. A pH menores que 4, las especies predominantes son las zwitteriónica y la catiónica (figura 7), que en un principio no deben interactuar con el polímero de la membrana, por lo que se puede observar el cambio aleatorio de los potenciales medidos. A valores de pH superiores a 4, comienza a ser predominante la especie mono-aniónica de interés. Pero, a valores superiores a 5, comienza una tendencia decreciente en el potencial medido, esto puede deberse a cambios en la permeabilidad de la membrana, ya que la especie aniónica de interés, continúa siendo la predominante hasta pH 8, aproximadamente.

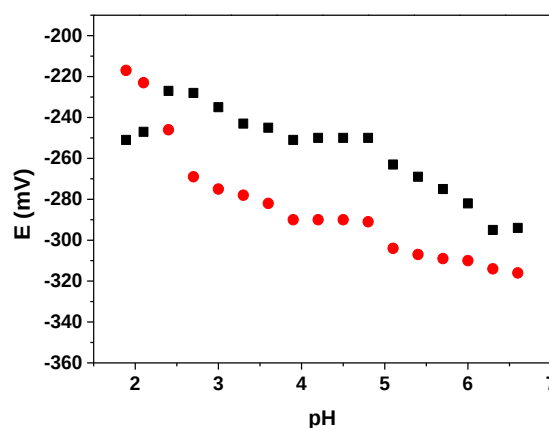


Fig. 6- Variación del potencial respecto al pH. c(GLU) 10⁻³ molL⁻¹ ESI-1 (rojo) y ESI-2 (negro)

Interferencias

Se analizó la respuesta de los electrodos desarrollados en presencia de algunos posibles interferentes (J). Para ello, se determinaron los valores de los coeficientes de selectividad potenciométricos (K_{GLU-J}^{pot}),

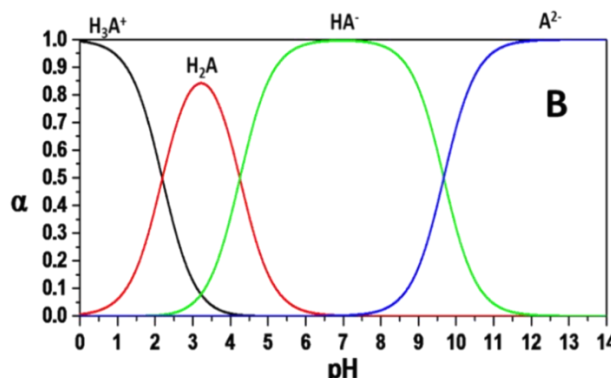
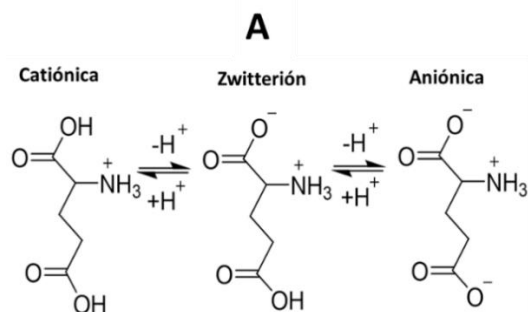


Fig 7- A) Estructuras de las especies catiónica, zwitteriónica y mono-aniónica del ácido glutámico B) Diagrama de distribución: H_3A^+ : especie catiónica; H_2A : especie zwitteriónica; HA^- : especie mono-aniónica; A^{2-} : especie di-aniónica

Fueron seleccionados para el estudio: la glicina, leucina, asparagina y ácido aspártico, que pertenecen a la familia de los aminoácidos; el ácido N-Fmoc-L-glutámico como derivado del ácido glutámico; ácido ascórbico y ácido acético, los cuales son muy comunes en diferentes tipos de muestras, que presentan grupos carboxilatos y, además, pueden afectar el pH de las disoluciones; e iones inorgánicos nitrato (NO_3^-) y cloruro (Cl^-), en este caso pues provienen de sales que se pueden utilizar como buffer de fuerza iónica, también son comunes en diferentes muestras. En la [figura 8](#) se presentan las estructuras de las especies estudiadas, y en la [tabla 4](#) los valores de K_{GLU-J}^{pot} determinados experimentalmente.

Tabla 4- Coeficientes de selectividad potenciométricos de los electrodos según el método de las soluciones mezcladas

Sustancias (J)	
Glicina	$< 10^{-3}$
Asparagina	$< 10^{-3}$
Leucina	$< 10^{-3}$
Ácido aspártico	≥ 1
Ácido N-Fmoc-L-glutámico	$2 \cdot 10^{-1}$
Ácido ascórbico	≥ 1
Ácido acético	≥ 1
NO_3^-	$< 10^{-3}$
Cl^-	$< 10^{-3}$

Aplicando el criterio de Bakker y col.⁽²⁴⁾ para los valores de K_{GLU-J}^{pot} , los ácidos aspártico, ascórbico y acético, constituyen interferentes fuertes. El primero de ellos tiene una estructura química similar al GLU. Además, tiene un punto isoeléctrico de 2,98⁽²²⁾ menor que el del ácido glutámico. El segundo y el tercero

mediante el Método de las Soluciones Mezcladas (MSM).⁽²¹⁾ En este caso particular, el ionóforo es un MIP con capacidad de reconocimiento de grupos carboxilatos, por lo que, compuestos que presenten dichos grupos, pueden ser potenciales interferentes.

son ácidos orgánicos de pequeño tamaño con grupos carboxilos, que pueden interactuar con los grupos amidinos del MIP.

El ácido N-Fmoc-L-glutámico es medianamente interferente, atendiendo al valor de K_{GLU-J}^{pot} calculado. El mismo es un derivado del ácido glutámico, por lo que tiene una estructura muy similar. Sin embargo, su tamaño es mayor, y aunque su interacción con el MIP está muy bien probada⁽⁸⁾, es lógico pensar que se le dificulte más difundir a través de la membrana. A pesar de que la glicina, leucina y asparagina son compuestos de la misma familia, no resultaron interferentes, esto puede ser debido a su diferente clasificación: glicina y leucina (neutras), asparagina (básica), como se muestra en la figura 8. En el caso de los iones inorgánicos, tampoco resultaron interferentes, por lo que sus sales pueden ser utilizadas como búfer de fuerza iónica.

Tiempo de vida útil

La sensibilidad es uno de los parámetros que más se utiliza para establecer el tiempo de vida de los ESI, la cual puede variar según las condiciones de uso y el tipo de electrodo. En la [figura 9](#) se puede observar el comportamiento de la sensibilidad del ESI durante cuarenta días. A partir de los treinta días, hay una disminución de este parámetro, alejándose considerablemente del valor teórico reportado por Nernst para un anión monovalente. Por esta razón, y teniendo en cuenta otros trabajos publicados⁽⁶⁾, se toma como criterio, que el tiempo de vida del ESI es de aproximadamente treinta días; transcurrido este tiempo no es recomendable su utilización.

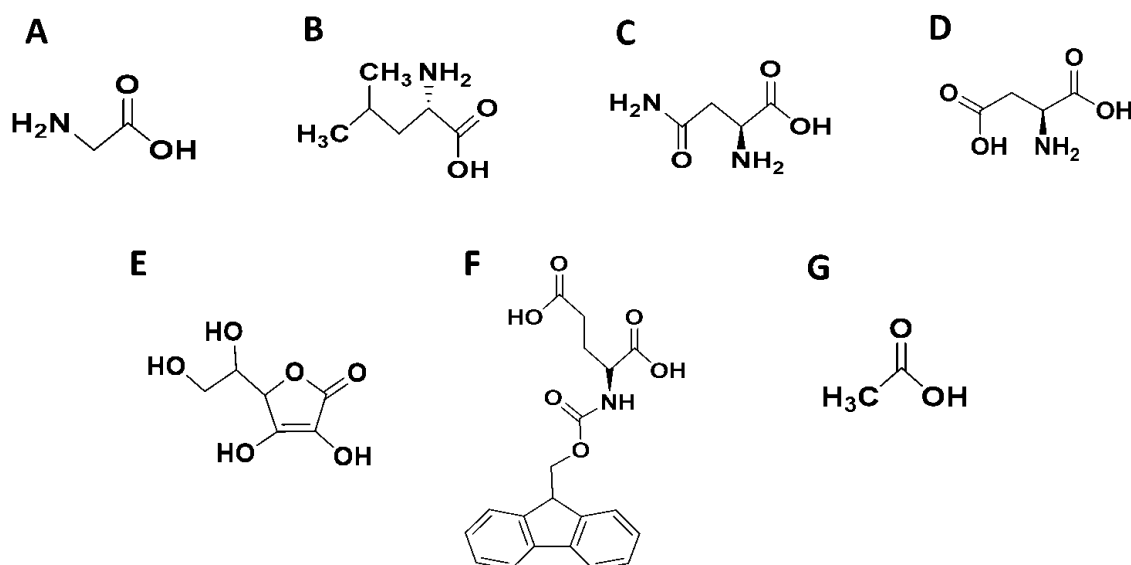


Fig. 8- Estructura de las especies estudiadas A) Glicina, B) Leucina, C) Asparagina, D) Ácido aspártico, E) Ácido ascórbico, F) Ácido N-Fmoc-L-glutámico, G) Ácido acético

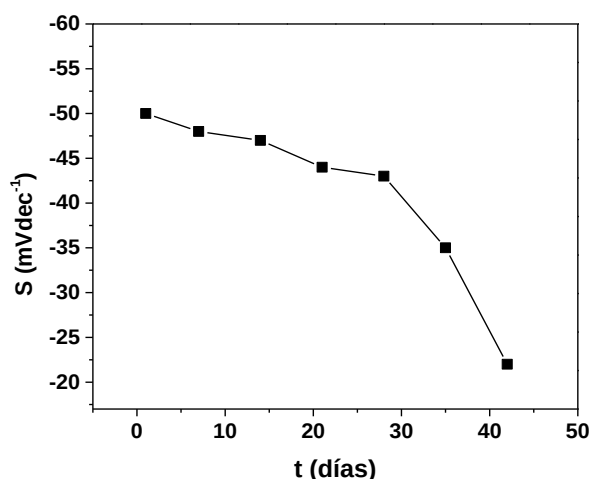


Fig. 9- Comportamiento de la sensibilidad en el tiempo.

CONCLUSIONES

La incorporación del Polímero de Impresión Molecular tipo acrílico con grupos funcionales amidinos en las membranas sensoras, permitió el desarrollo de ESI sensibles a iones glutamato. No existen diferencias marcadas con los ESI que utilizan el polímero no impreso. Los electrodos con una capa de membrana sensora depositada mostraron mejores características analíticas: sensibilidad de -50 mVdec^{-1} , límite de detección de $10^{-6} \text{ molL}^{-1}$, tiempo de respuesta de quince segundos.

Resultaron interferentes fuertes el ácido aspártico, ácido acético y ácido ascórbico, mientras que el ácido N-Fmoc-L-glutámico es un interferente moderado. Las micrografías obtenidas indicaron, que el Polímero

de Impresión Molecular tiende a depositarse en la cara de la membrana sensora que está en contacto directo con el transductor, lo que pudiera dificultar la interacción con los iones glutamato.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al profesor Lei Ye y a la MSc. Marcia Viltres Portales por la síntesis del Polímero de Impresión Molecular, como parte del Proyecto Internacional RECOPHARMA en el marco del Programa H2020. Al Laboratorio Universitario de Caracterización y Estructura de la Sustancia de la Universidad de La Habana (LUCES) por las mediciones SEM. La investigación que da origen a los resultados presentados en la presente publicación recibió fondos de la Oficina de Gestión de Fondos y Proyectos Internacionales con el código PN223LH010-055.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MOHAMAD-NOR, N. *et al.* "Recent advancement in disposable electrode modified with nanomaterials for electrochemical heavy metal sensors". *Critical reviews in analytical Chemistry*. 2023, **53**(2), 253-288. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408347.2021.1950521>
2. HU, J.; STEIN, A.; BÜHLMANN, P. "Rational design of all-solid-state ion-selective electrodes and reference electrodes". *Trac trends in analytical Chemistry*. 2016, **76**, 102-114. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2015.11.004>

3. WANG, J.; DING, J.; QIN, W. "An all-solid-state potentiometric microsensor for real-time monitoring of the calcification process by bacillus subtilis biofilms". *Sensors & Diagnostics*. 2023, **2**(3), 640-646. DOI: <https://doi.org/10.1039/D3SD00017F>
4. LAHCEN, A. A.; AMINE, A. "Recent advances in electrochemical sensors based on molecularly imprinted polymers and nanomaterials". *Electroanalysis*. 2019, **31**(2), 188-201. DOI: <https://doi.org/10.1002/ELAN.201800623>
5. FERNÁNDEZ-PUIG, S. *et al.* "Molecularly imprinted polymer-silica nanocomposite based potentiometric sensor for early prostate cancer detection". *Materials Letters*. 2022, **309**, 131-324. doi: <https://doi.org/10.1016/J.MATLET.2021.131324>
6. FERNÁNDEZ-PUIG, S. *et al.* "Molecularly imprinted polymer-silica nanocomposite based potentiometric sensor for early prostate cancer detection". *Materials Letters*. 2022, **309**, 131-324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2021.131324>
7. COELHO-MOREIRA, F. T. *et al.* "New biomimetic sensors for the determination of tetracycline in biological samples: batch and flow mode operations". *Analytical Methods*. 2010, **2**(12), 2039-2045. DOI: <https://doi.org/10.1039/c0ay00511h>
8. VILTRES-PORTALES, M.; LUACES-ALBERTO, M. D.; LEI, Y. "Synthesis of molecularly imprinted polymers using an amidine-functionalized initiator for carboxylic acid recognition". *Reactive and functional polymers*. 2021, **165**, 104969. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104969>
9. SAJADI, S. "Metal ion-binding properties of L-glutamic acid and l-aspartic acid, a comparative investigation". *Natural Science*. 2010, **2**(02), 85. DOI: <https://doi.org/10.4236/NS.2010.22013>
10. CHAPMAN, J.; ZHOU, M. "Microplate-based fluorometric methods for the enzymatic determination of L-glutamate: application in measuring L-glutamate in food samples". *Analytica chimica acta*. 1999, **402**(1-2), 47-52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(99\)00533-4](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(99)00533-4)
11. ZHANG, H. J. *et al.* "Determination of aspartate and glutamate in rabbit retina using polymer monolith microextraction coupled to high-performance liquid chromatography with fluorescence detection". *Analytical Bioanalytical Chemistry*. 2006, **386**, 2035-2042. DOI: <https://doi.org/10.1007/S00216-006-0836-0>
12. RATH, S.; AIROLDI, F. "Aspectos analíticos del Glutamato". En: Reyes, F. G. R. *Unami y Glutamato: aspectos químicos, biológicos y tecnológicos*. 2021, **2**, pp. 59-90. ISBN: 9786555500950.
13. LAZO, A. R. *et al.* "Desarrollo de sensores electroquímicos para la detección de metales tóxicos y contaminantes emergentes". *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2024, **14**(2), E1597. <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/1597>
14. LIMA, J. L.; MACHADO, A. A. "Procedure for the construction of all-solid-state PVC membrane electrodes". *Analyst*. 1986, **111**(7), 799-802. DOI: <https://doi.org/10.1039/AN9861100799>
15. LAZO-FRAGA A. R. *et al.* "3, 3-disubstituted L-acylthioureas as ionophores for Pb (II)-ion selective electrodes: physical and chemical characterization of the sensing membranes". *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. 2023, **198**(5), 403-416. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2152814>
16. VILTRES-PORTALES, M. *et al.* "Cyclic voltammetry and impedance spectroscopy analysis for graphene-modified solid-state electrode transducers". *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2018, **22**, 471-478. DOI: <https://doi.org/10.1007/S10008-017-3776-z>
17. LAZO-FRAGA, A. R. *et al.* "Evaluación de diferentes aroiltioureas como ionóforos en sensores de plomo (II)". *Revista Cubana de Química*. 2015, **27**(3), 262-274. ISSN: 2224-5421.
18. ALMEIDA, S. A. *et al.* "Sulphonamide-imprinted sol-gel materials as Ionophores in Potentiometric Transduction". *Materials Science and Engineering: C*. 2011, **31**(8), 1784-1790. ISSN: 0928-4931.
19. DÍAZ-VILLAVICENCIO, L. *et al.* "Vancomycin selective electrode based on molecularly imprinted Polymer". *Chemical Papers*. 2024, **78**(1), 165-172. DOI: <https://doi.org/10.1007/S11696-023-03051-4>
20. BUCK, R. P.; LINDNER, E. "Recommendations for nomenclature of ionselective electrodes (Iupac recommendations 1994)". *Pure and Applied Chemistry*. 1994, **66**(12), 2527-2536. DOI: <https://doi.org/10.1351/PAC199466122527>
21. UMEZAWA, Y.; UMEZAWA, K.; SATO, H. "Selectivity coefficients for ion-selective electrodes: recommended methods for reporting Ka, BPOT Values (Technical Report)". *Pure and Applied Chemistry*. 1995, **67**(3), 507-518. DOI: <https://doi.org/10.1351/PAC199567030507>
22. LIU, H. *et al.* "Prediction of the isoelectric point of an amino acid based on GA-PLS and SVMS". *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 2004, **44**(1), 161-167. DOI: <https://doi.org/10.1021/ci034173u>

23. GAYTE-SORBIER, A.; AIRAUDO, C. B.; ARMAND, P. "Stability of glutamic acid and monosodium glutamate under Model System Conditions: influence of physical and technological factors". *Journal of Food Science*. 1985, **50**(2), 350-352. ISSN: 0022-1147.

DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERESES

No se declaran conflictos entre los autores.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Yenisleidy Valdés Arencibia: investigación, metodología, curación de datos, redacción del borrador original.

24. BAKKER, E.; BÜHLMANN, P.; PRETSCH, E. "Carrier-based ion-selective electrodes and bulk optodes. 1. General characteristics". *Chemical Reviews*. 1997, 97(8), 3083-3132. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr940394a>

Thalía Raful González: investigación, curación de datos, redacción del borrador original.

Christian Domínguez Castelló: investigación, curación de datos.

Markel Denet Luaces Alberto: investigación, metodología, conceptualización, supervisión, redacción, análisis formal.

Ana Rosa Laz Fraga: investigación, metodología, conceptualización, supervisión, redacción, análisis formal.