

УДК 544.654.076.324.2

*Б.П. Мінаєв^а, О.І. Аксіментьєва^б, О.А. Лут^а, О.П. Шевченко^а***ЕЛЕКТРОХІМІЧНЕ ОКИСНЕННЯ ТИРОЗИНУ В КИСЛОМУ СЕРЕДОВИЩІ**^а Черкаський національний університет імені Б. Хмельницького, м. Черкаси, Україна^б Львівський національний університет імені Івана Франка, м. Львів, Україна

Методом циклічної та лінійної вольтамперометрії у поєднанні з квантово-хімічними розрахунками досліджено електрохімічне окиснення тирозину в кислих водних розчинах на платині. Встановлено, що електроокиснення катіона тирозину відбувається необоротно, при цьому максимум струму електроокиснення спостерігається в інтервалі потенціалів 1,09–1,21 В (Ag/AgCl) при значеннях рН 1,7, струм максимуму лінійно залежить від концентрації деполаризатора в розчині. На підставі аналізу вольтамперометричних кривих розраховані кінетичні параметри (коефіцієнт дифузії, константа швидкості та діагностичний критерій Семерано) електроокиснення тирозину та енергія активації процесу. Розраховані основні термодинамічні характеристичні функції (ентропія, енергія Гіббса, ентальпія утворення), а також квантово-хімічні константи (повна енергія, енергії граничних молекулярних орбіталей). На основі отриманих експериментальних результатів, ідентифікації продуктів електроокиснення та квантово-хімічних розрахунків встановлено, що процес електроокиснення тирозину в кислому середовищі відбувається за гідроксогрупою, яка безпосередньо зв'язана з ароматичним кільцем, і супроводжується відщепленням двох електронів та двох протонів з утворенням 2-аміно-3-(4-оксоциклогекса-2-5-дієніліден) пропанової кислоти.

Ключові слова: тирозин, електроокиснення, кінетика, вольтамперометрія, квантово-хімічні розрахунки, енергія активації, коефіцієнт дифузії.

DOI: 10.32434/0321-4095-2019-126-5-77-83

Вступ

На сьогодні фармація, як невід'ємна частина медицини, інтенсивно розвивається, з'являється все більше ліків і медичних препаратів, які містять природні добавки, що містять амінокислоти. Це вимагає використання різних методів для контролю якості та ідентифікації лікарських препаратів. Для такого контролю, а також дослідження шляхів метаболізму амінокислот в організмі людини широко використовуються різні фізико-хімічні, зокрема електрохімічні методи, такі як потенціометрія, кондуктометрія та вольтамперометричні методи дослідження [1,2]. Вольтамперометричні методи є досить експресними, оскільки дозволяють визначити одразу декілька параметрів, що характеризують і визначають перебіг електрохімічних процесів [3].

Серед відомих амінокислот особливу увагу викликає альфа-амінокислота — тирозин

(α -аміно- β -(*p*-гідроксифеніл)пропіонова кислота [4], яка існує у двох оптичних ізомерних формах — L і D, а також у вигляді рацемату (DL). Особливістю будови тирозину є наявність фенольної гідроксильної групи в пара-положенні бензольного кільця (рис. 1).

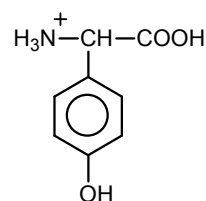


Рис. 1. Хімічна структура катіона тирозину в кислому середовищі

Ця амінокислота впливає на функції щитоподібної та надниркової залоз. Недостача тирозину призводить до низького артеріального тиску, зниження температури тіла, почуття кво-

лості в м'язах, депресії, хронічної втоми. Надлишок цієї амінокислоти є токсичним для організму людини і може спричинити закупорку судин кровообігу [5,6].

Більшість досліджень з окиснення-відновлення тирозину та його аналогів виконуються у нейтральному та слаболужному середовищі [7]. Встановлено, що в залежності від рН розчину механізм процесу суттєво відрізняється. В лужному середовищі тирозин, як і інші амінокислоти, перебуває у вигляді аніона, тоді як в кислому – у вигляді амонієвої солі і механізм його окиснення може відбуватись іншими шляхами [8,9].

Електрохімічні реакції окиснення тирозину, триптофану, тирозин-гліцину і триптофан-гліцину були досліджені в фосфатному буфері (рН 7,0) на платиновому електроді, L-тирозину на модифікованому графеном графітовому електроді [7]. Встановлено, що в загальному результаті та механізм електроокиснення тирозину в лужному і нейтральному середовищах можна розглядати як окиснення паразаміщених фенольних сполук. Показано, що окиснення 4-етилфенолтирозину, тираміну і тирозину протікає за подібним механізмом одноелектронного перенесення, гідролізу першого продукту окиснення і формування окисненої групи катехіну в хіноїдній частині. Пік окиснення відповідає окисненню фенолу, адсорбованого на електроді, а подальше окиснення включає тільки один оборотний пік замість двох для фенолу [10]. Беручи до уваги проведені електрохімічні дослідження, можна зробити висновок про те, що електрохімічна поведінка пара-заміщених фенольних сполук пов'язана з реакціями, що відбуваються за участю фенольної групи [11].

Окисно-відновні процеси, які пов'язані з метаболізмом тирозину в організмі людини, проходять в слабкокислому середовищі [4]. Доречним було б дослідити окиснення тирозину в кислому середовищі на платиновому електроді з використанням вольтамперометрії з лінійною та циклічною розгорткою потенціалу, а також з урахуванням квантово-хімічних розрахунків запропонувати механізм процесу електроокиснення тирозину.

Методика експерименту

Розчини тирозину марки Merck готували в ацетатному буферному розчині, який використовували в якості фонового електроліту. Електрохімічні дослідження виконували у скляній трисекційній комірці, де робочим електродом була платинова дротина з площею поверхні

$1,4 \cdot 10^{-5} \text{ м}^2$. Допоміжним електродом слугувала пластинка з платинованої платини з видимою поверхнею $7 \cdot 10^{-4} \text{ м}^2$. Електрод порівняння – насичений аргентум-хлоридний. Як джерело живлення використовували потенціостат ПИ-50-1.1 з програматором ПР-8. Поляризаційні криві реєстрували за допомогою комп'ютерної програми Science Plotter. Потенціал робочого електроду змінювали за лінійним законом в діапазоні 0–1,7 В, швидкість розгортки потенціалу (v) становила 0,01–0,2 В/с. Дослідження здійснювались без примусового перемішування розчину при температурі $293 \pm 3 \text{ К}$. Для видалення атмосферного кисню з розчину перед кожним дослідженням через комірку барботували очищений аргон протягом 15–20 хв.

Ідентифікацію продуктів електроокиснення проводили за стандартними методиками [12]. Наявність аміаку в досліджуваному розчині перевірялась якісною реакцією з реактивом Несслера. За допомогою потенціометричного титрування розчину після електролізу визначали наявність карбоксильних груп. Паралельно ідентифікацію продуктів здійснювали методом газової хроматографії з мас-спектроскопічним детектуванням (ГХ/МС) на хроматографі Agilent Technologies 6890 із мас-селективним детектором 5973 N.

З використанням теорії функціоналу густини версії V3LYP з повною оптимізацією геометрії за допомогою квантово-хімічного програмного пакета Gaussian16 для процесу окиснення тирозину розраховані основні термодинамічні характеристичні функції (повна енергія, ентропія, енергія Гіббса, ентальпія утворення), а також квантово-хімічні константи (повна енергія, енергії граничних молекулярних орбіталей).

Основні кінетичні константи (коефіцієнт дифузії, константу швидкості та діагностичний критерій Семерано) електрохімічного процесу окиснення тирозину розраховували за відомими рівняннями електрохімічної кінетики [13].

Результати та обговорення

Встановлено, що тирозин піддається окисненню на платиновому електроді у розчинах з рН в межах 1–2,5 в ацетатному буферному фоні та в розчинах ацетатної кислоти. Максимум струму електроокиснення спостерігається в інтервалі потенціалів 1,09–1,21 В, проте струм максимуму суттєво залежить від кислотності середовища (рис. 2). При рН, вищих за 2,5, швидкість електроокиснення дуже мала, і вольтамперна крива співпадає із фоною. Тому дослідження

кінетики електроокиснення тирозину здійснювали при «проміжних» значеннях робочого діапазону рН, а саме при 1,7.

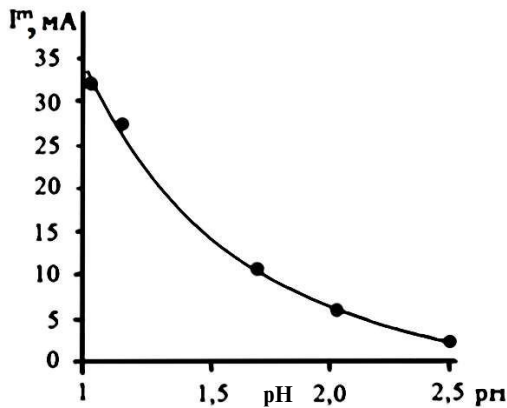


Рис. 2. Залежність сили струму максимуму ($E=1,15$ В) окиснення у 0,2 М розчині тирозину від рН досліджуваних розчинів ($\nu=0,05$ В/с; $T=293$ К)

На анодних ділянках вольтамперограм (рис. 3,а) на відміну від фонові кривої, спостерігається чітко виражений максимум струму електроокиснення у зазначеному вище діапазоні потенціалів (1,09–1,21 В), висота якого лінійно залежить від концентрації деполаризатора в розчині (рис. 3,б) при практично однаковому значенні потенціалу півхвилі ($E_{1/2}=0,95-1,0$ В). Така залежність дає змогу проводити кількісні визначення тирозину методами вольтамперометрії з лінійною розгорткою потенціалу.

На процес окиснення амінокислоти впливає швидкість накладання потенціалу на робочий електрод. За мірою зростання ν не лише

збільшується швидкість електрохімічного перетворення тирозину (тобто зростає струм анодних піків), а й відбувається зміщення потенціалів в бік позитивних значень. Зміна швидкості накладання потенціалу в межах 0,01–0,2 В/с веде до зростання перенапруги процесу на 140 мВ (рис. 4,а).

Відсутність катодних піків струму на зворотних гілках циклічних вольтамперограм, вказує на необоротність процесу окиснення, як і менший за одиницю діагностичний критерій Семерано ($X_s=0,5$). Отримані експериментальні залежності $E_{\max}-\lg \nu$, $E_{\max}-\nu^{1/2}$ є лінійними, що характерне для необоротних процесів (рис. 4,б) [13].

Водночас залежність струму анодного піка від швидкості розгортки потенціалу, побудована в координатах $I-\nu^{1/2}$, також лінійна (рис. 5,а). Це може бути ознакою наявності дифузійних обмежень в процесах електроокиснення тирозину, коли реакція лімітується не лише стадією перенесення електрона, але й дифузійною деполаризатора до поверхні електрода. Прямолінійна залежність потенціалу окиснення від логарифм швидкості розгортки (рис. 5,б) свідчить про ускладнення даної гетерогенної реакції адсорбцією тирозину [14]. Отже, отримані закономірності дозволяють застосувати для розрахунку кінетичних параметрів процесу електроокиснення рівняння необоротних електрохімічних процесів [14].

Розрахована на підставі аналізу вольтамперометричних кривих ефективна константа швидкості гетерогенного перенесення заряду $k_s=(1,68\pm 0,12)\cdot 10^{-3}$ см/с характерна для необоротних процесів [13,14]. Визначений за рівнянням

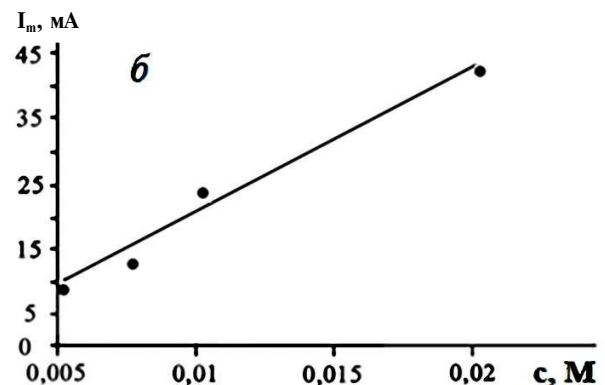
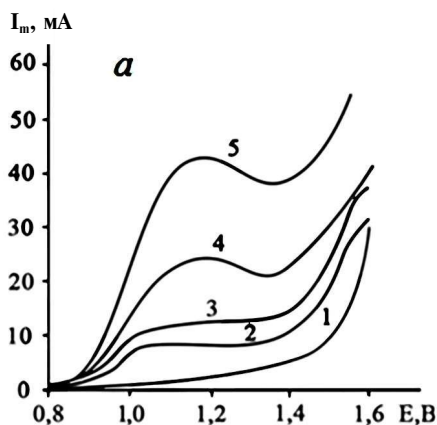


Рис. 3. а – Вольтамперні криві окиснення тирозину на фоні ацетатного буферного розчину (рН 1,7; $\nu=0,05$ В/с). Концентрація тирозину (М): 1 – 0 (фон); 2 – 0,005; 3 – 0,0075; 4 – 0,01; 5 – 0,02. б – Залежність струму анодного максимуму від концентрації деполаризатора в розчині

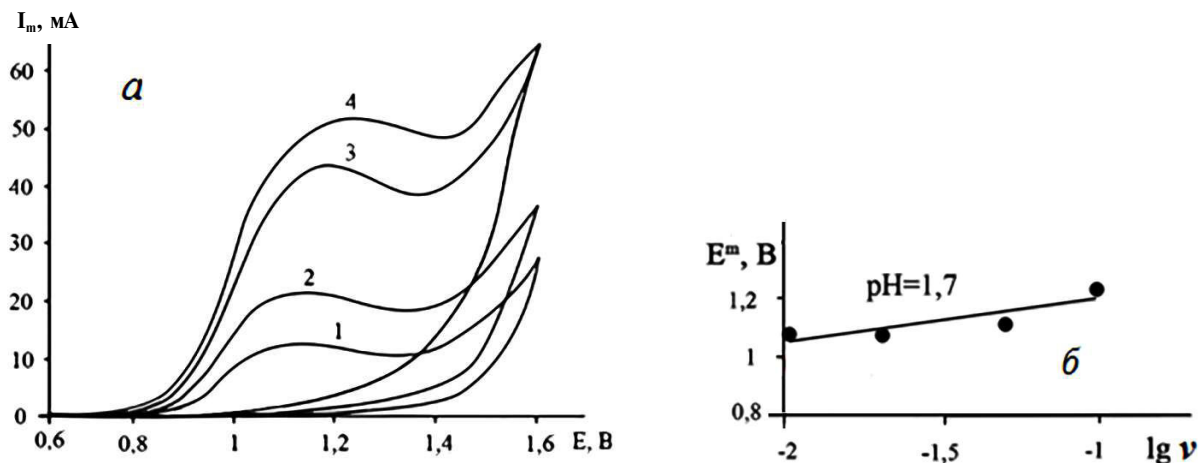


Рис. 4. а – Циклічні вольтамперограми окиснення у 0,02 М розчині тирозину на платині. Фон – ацетатний буферний розчин (рН 1,7), швидкість розгортки потенціалу, v (В/с): 1 – 0,01; 2 – 0,02; 3 – 0,05; 4 – 0,1. б – Залежність потенціалу піка окиснення тирозину від логарифму швидкості розгортки потенціалу при концентрації тирозину 0,01 М.

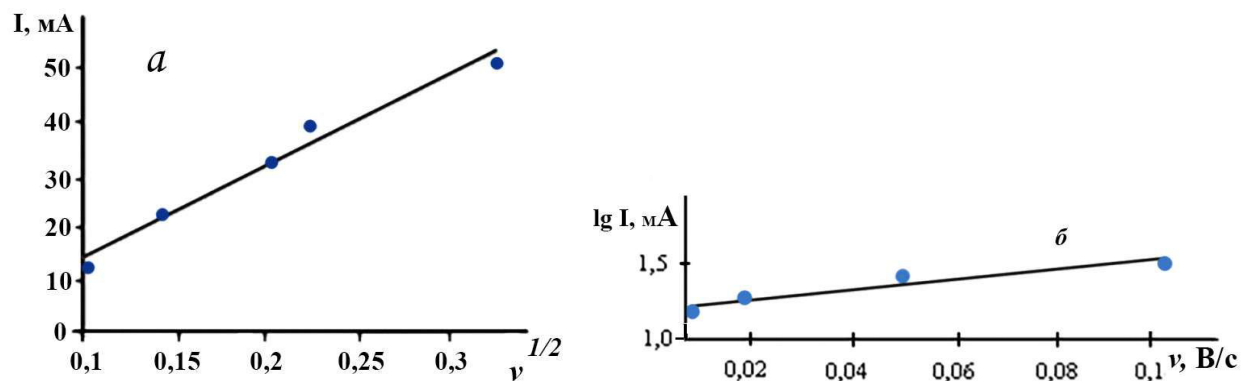


Рис. 5. (а) – Залежність струму анодного піка від швидкості розгортки. (б) – логарифмічна залежність струму анодного піка від швидкості розгортки при концентрації тирозину 0,01 М

Рендлса-Шевчика для необоротних реакцій коефіцієнт дифузії становить $D=(4,4\pm 0,2)\cdot 10^{-12}$ м²/с, що добре узгоджується із значеннями, наведеними в літературі для інших амінокислот [14,15].

Як було встановлено раніше [15], швидкість електрохімічного окиснення амінокислот з підвищенням температури зростає, для тирозину така закономірність очевидно зберігається. За нашими результатами підвищення температури від 293 до 333 К веде до зростання струмів максимумів на вольтамперних кривих при зсуві потенціалу анодного піка майже на 100 мВ в анодний бік. Відомо, що енергія активації E_a електрохімічного процесу залежить від потенціалу електрода [15]. Тому можна говорити лише про «уявну» величину ΔE_a як характеристику процесу при певному потенціалі.

Розрахована за напівлогарифмічною залежністю $\ln i - 1/T$ (рис. 6) уявна енергія активації

електроокиснення тирозину становить $\Delta E_a=39,5\pm 0,2$ кДж/моль, що менше порівняно з типовою енергією активації хімічних процесів і може вказувати на суттєвий вплив дифузійних обмежень [13].

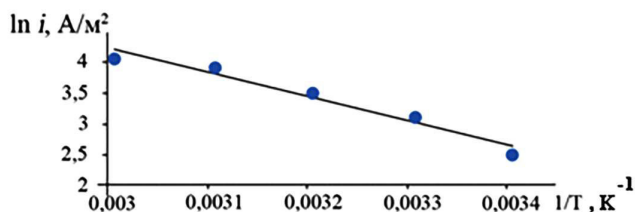
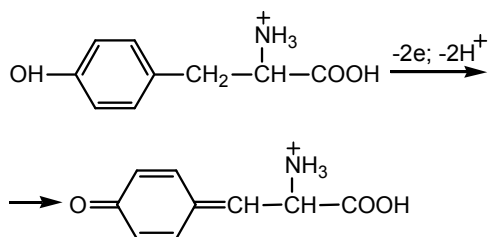


Рис. 6. Напівлогарифмічна залежність густини струму окиснення тирозину від оберненого значення температури (рН 1,7; $v=0,05$ В/с; $C=0.02$ М)

Катіон тирозину в кислому середовищі має три функціональні групи – гідроксильну, кар-

боксильну та протоновану аміногрупу, які здатні електрохімічно окиснюватись на електроді. Для встановлення кінцевих продуктів електроокиснення тирозину виконали препаративний електроліз та здійснили аналіз на наявні функціональні групи. Наявність аміаку за реакцією з реактивом Несслера не виявлено. Було ідентифіковано присутність в розчині досліджуваної амінокислоти карбоксильної групи. Для фотометричного контролю реакції електроокиснення тирозину нами вивчались оптичні спектри поглинання розчину до і після електролізу. Максимум світлопоглинання для вихідного розчину тирозину спостерігався при довжині хвилі 260 нм. Максимум світлопоглинання після виконання препаративного електролізу спостерігався при довжині хвилі 283 нм. Це дало змогу припустити, що процес електроокиснення здійснюється за гідроксогрупою, яка безпосередньо зв'язана з ароматичним кільцем, тобто такий зсув можна пояснити утворенням хіноїдної структури. Даний процес зводиться до відщеплення двох електронів і двох протонів і може бути наданий наступною схемою:



Отже, продуктом окиснення тирозину в кислому середовищі може бути 2-аміно-3-(4-оксоциклогекса-2-5-дієніліден)-пропанова кислота.

Процес окиснення включає іонізацію двох електронів з верхньої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО). Квантово-хімічні розрахунки вказали на те, що частка електронної густини ВЗМО катіона тирозину (рис. 1) є квазі π -орбіталлю і майже виключно розміщується на бензольному кільці та гідроксильній групі (рис. 7). Ця ВЗМО має розпушуючий характер за зв'язком С-ОН між бензольним кільцем і гідроксильною групою, тому втрата двох електронів з цієї ВЗМО веде до зростання міцності утвореного С=О зв'язку, що також підтверджує високу ймовірність проходження реакції окиснення тирозину саме за гідроксильною групою.

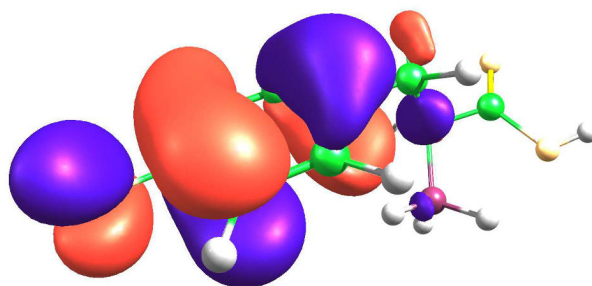


Рис. 7. Локалізація ВЗМО катіона тирозину в кислому середовищі, розрахована методом функціоналу густини B3LYP/6-31G**

Група $-\text{CH}-\text{NH}_3^+-\text{COOH}$ формує для даної молекулярної орбіталі незначний вклад за моделлю суперспряження, яке має розпушуючий характер між піридиновим кільцем і атомом С₂. При подвійній іонізації даної молекулярної орбіталі (МО) ймовірно буде зміцнюватись зв'язок С₂-С₄, що приводить до встановлення хіноїдної структури за рахунок відщеплення двох протонів та двох електронів (рис. 8). Дана МО зберігається і в продукті окиснення тепер лише у вигляді нижньої вакантної молекулярної орбіталі. Основна відмінність полягає в тому, що її густина розміщується також на аміно- та карбоксильній групі. Це суперспряження формується за рахунок АО атому Н₆ (позитивний вклад) та атома С₁ (негативний вклад).

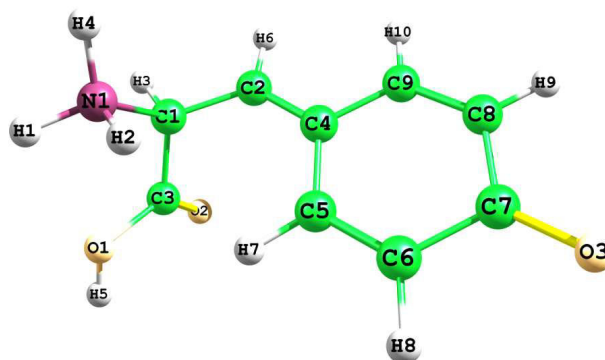


Рис. 8. Нумерація атомів окисненої форми катіона тирозину в кислому середовищі розрахована методом функціоналу густини B3LYP/6-31G**

З використанням методу функціоналу густини версії B3LYP з повною оптимізацією геометрії за допомогою квантово-хімічного програмного пакета Gaussian16 для процесу окис-

Таблиця 1

Квантово-хімічні та термодинамічні характеристики вихідних речовин і продуктів електрохімічного окиснення тирозину

Речовина	Повна енергія, кДж/моль	Ентропія, Дж/моль·К	Теплота утворення, кДж/моль	ВЗМО, еВ	НВМО, еВ
$[\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_3)-\text{COOH}]^+$	-220794,21	474,06	164,84	-12,5	-4,7
$[\text{O}=\text{C}_6\text{H}_4=\text{CH}-\text{CH}(\text{NH}_3)-\text{COOH}]^+$	-52015,92	470,16	88,34	-13,29	-5,34

нення тирозину розраховані основні термодинамічні характеристичні функції (ентропія, енергія Гіббса, ентальпія утворення), а також квантово-хімічні константи (повна енергія, енергії граничних молекулярних орбіталей), які наведені в табл. 1 та 2. Для порівняння також виконані розрахунки методом самоузгодженого поля напівемпіричним методом РМЗ для оцінювання теплот утворення.

Розраховані позитивні значення теплоти утворення та ентропії для 2-аміно-3-(4-оксоциклогекса-2-5-дієніліден)-пропанової кислоти вказують на те, що дана сполука є досить стійкою в розчині. Окиснення катіона тирозину в кислому середовищі є екзотермічним процесом і має негативне значення зміни енергії Гіббса (табл. 2).

Таблиця 2

Термодинамічні характеристики процесу окиснення тирозину

Характеристика	Значення
ΔH_{298}	-146,79 кДж/моль
ΔS_{298}	-118,67 Дж/моль·К
ΔG_{298}	-111,63 кДж/моль

Швидкість всього процесу ймовірно буде визначатись саме стадією, що протікає з відривом двох електронів з утворенням катіона $[\text{O}=\text{C}_6\text{H}_4=\text{CH}-\text{CH}(\text{NH}_3)-\text{COOH}]^+$. Енергія верхньої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) яка характеризує окисні властивості сполуки та її потенціал іонізації, згідно проведених розрахунків знижується внаслідок відривання двох електронів (табл. 1).

Висновки

На підставі вольтамперометричних вимірювань, квантово-хімічних розрахунків і ідентифікації продуктів реакції встановлено, що електрохімічне окиснення тирозину в кислому середовищі відбувається в інтервалі потенціалів 1,09–1,21 В переважно за гідроксильною групою і супроводжується відривом двох електронів з утворенням 2-аміно-3-(4-оксоциклогекса-2-5-дієніліден)-пропанової кислоти. Розраховані кінетичні параметри гетерогенного перенесення заряду цієї реакції характерні для необорот-

них процесів. Значення ефективної енергії активації свідчать на користь значного вкладу дифузійних обмежень. Окиснення катіона тирозину в кислому середовищі є екзотермічним процесом і має негативне значення зміни енергії Гіббса.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Евтюгин Г.А., Стойкова Е.Е. Электрохимические биосенсоры на основе дендримеров // Журн. аналит. хим. – 2015. – Т.70. – № 5. – С.451-469.
2. Simultaneous sensing of L-tyrosine and epinephrine using a glassy carbon electrode modified with nafion and CeO₂ nanoparticles / Razavian A.S., Ghoreishi S.M., Esmaeily A.S., Behpour M., Monzon L.M.A., Coey J.M.D. // Microchim. Acta. – 2014. – Vol.181. – No. 15. – P.1947-1955.
3. Electrochemical analysis of the fibrillation of Parkinson's disease α -synuclein / Lopes P., Dyrnesli H., Lorenzen N., Otzen D., Ferapontova E. // Analyst. – 2014. – Vol.139. – P.749-756.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С.234-263.
5. Chan W.C., Higton A. Amino acids, peptides and proteins. – RSC Publishing. – 2002. – Vol. 33. – 82 p.
6. Dixon M., MacDonald A, White F. Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle defects PKU // Clinical pediatric dietetics. – Lawson M., Shaw V. (eds.). – Oxford: Blackwell Science. – 2001. – P.233-294.
7. Baig N., Kawde A.N. A novel, fast and cost effective graphene-modified graphite pencil electrode for trace quantification of L-tyrosine // Anal. Methods. – 2015. – Vol.7. – P.9535-9541.
8. Peptide-based biomaterials. Linking L-tyrosine and poly L-tyrosine to graphene oxide nanoribbons / Gonzalez-Dominguez J.M., Gutierrez F.A., Hernandez-Ferrer J., Anson-Casaos A., Rubianes M.D., Rivas G., Martinez M.T. // J. Mater. Chem. B. – 2015. – Vol.3. – P.3870-3884.
9. Electrochemical oxidation and cleavage of tyrosine- and tryptophan-containing tripeptides / Roeser J., Permentier H.P., Bruins A.P., Bischoff R. // Anal. Chem. – 2010. – Vol.82. – No. 18. – P.7556-7565.
10. Cheng H., Chen C., Zhang S. Electrochemical behavior and sensitive determination of L-tyrosine with a gold nanoparticles modified glassy carbon electrode // Anal. Sci. – 2009. – Vol.25.

– № 10. – P.1221-1225.

11. Enache T.A., Oliveira-Brett A.M. Phenol and para-substituted phenols electrochemical oxidation pathways // *J. Electroanal. Chem.* – 2011. – Vol.655. – P.9-16.

12. Шрайнер Р., Фьюзон Р. Систематический качественный анализ органических соединений. – М.: Издат. иностр. лит., 1950. – Т.1. – 1072 с.

13. Гороховская В.И., Гороховский В.М. Практикум по электрохимическим методам анализа. – М.: Высшая школа. – 1983. – С.7-12.

14. Введенский А.В., Бобринская Е.В., Карташова Т.В. Линейная вольтамперометрия Ох, Red – процесса с использованием изотермы адсорбции Конуэя-Гилеади // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2006. – Т.8. – № 4. – С.264-272.

15. Квантово-химическое и электрохимическое исследование окисления метионина в различных средах / Лут Е.А., Минаев Б.Ф., Аксиментьева Е.И., Шевченко А.П. // *Укр. хим. журн.* – 2010. – Т.76. – № 2. – С.108-113.

Надійшла до редакції 25.02.2019

ELECTROCHEMICAL OXIDATION OF TYROSINE IN AN ACID MEDIUM

B. Minaev ^a, O. Aksimentyeva ^b, O. Lut ^{a,*}, O. Shevchenko ^a

^a Bohdan Khmelnytsky National University of Cherkasy, Cherkasy, Ukraine

^b Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, Ukraine

* e-mail: lutlen@ukr.net

The electrochemical oxidation of tyrosine in acidic aqueous solutions on a platinum electrode was studied by the method of cyclic and linear voltammetry in conjunction with quantum-chemical calculations. It was determined that electrooxidation of the cation of tyrosine occurs irreversibly, the maximum current of electrooxidation is observed in the potentials range of 1.09–1.21 V (Ag/AgCl) (at pH value of 1.7). The maximum current linearly depends on the concentration of a depolarizer in the solution. Based on the analysis of voltammeter curves, the kinetic parameters of tyrosine electrooxidation (diffusion coefficient, rate constant and Semerano diagnostic criterion and the activation energy of the process) were calculated. The main thermodynamic characteristic functions (entropy, Gibbs energy change, enthalpy of formation), and quantum-chemical constants (total energy, energy of boundary molecular orbitals) are calculated. Based on the obtained experimental results, identification of the products of electrooxidation and quantum-chemical calculations, it was established that the electrooxidation of tyrosine in an acidic medium occurs via the hydroxyl group which is directly linked to the benzene ring; the process is accompanied by the cleavage of two electrons and two protons to form 2-amino-3-(4-oxocyclohexa-2-5-dinyliden) propanoic acid.

Keywords: tyrosine; electrooxidation; kinetics; voltammetry; quantum-chemical calculations; activation energy; diffusion coefficient.

REFERENCES

1. Evtugin G.A., Stoikova E.E. Electrochemical biosensors based on dendrimers. *Journal of Analytical Chemistry*, 2015, vol. 70, pp. 517-534.

2. Razavian A.S., Ghoreishi S.M., Esmaeily A.S., Behpour M., Monzon L.M.A., Coey J.M.D. Simultaneous sensing of L-tyrosine and epinephrine using a glassy carbon electrode modified with nafion and CeO₂ nanoparticles. *Microchimica Acta*, 2014, vol. 181, pp. 1947-1955.

3. Lopes P., Dyrnesli H., Lorenzen N., Otzen D., Ferapontova E.E. Electrochemical analysis of the fibrillation of Parkinson's disease α -synuclein. *Analyst*, 2014, vol. 139, pp. 749-756.

4. Hubsykyi Yu.I., *Biolozhichna khimiya* [Biological chemistry]. Ukrmedknyga Publishers, Kyiv, Ternopil, 2000. (in Ukrainian).

5. Barrett G.C., Davies J.S., *Amino acids, peptides and proteins*. RSC Publishing, 2002, vol. 33.

6. Dixon M., MacDonald A, White F., *Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle defects PKU*. In: Clinical pediatrics dietetics, Lawson M., Shaw V. (eds.). Blackwell Science, Oxford, 2001, pp. 233-294.

7. Baig N., Kawde A.-N. A novel, fast and cost effective graphene-modified graphite pencil electrode for trace quantification of L-tyrosine. *Analytical Methods*, 2015, vol. 7, pp. 9535-9541.

8. Gonzalez-Dominguez J.M., Gutierrez F.A., Hernandez-Ferrer J., Anson-Casaos A., Rubianes M.D., Rivas G., Martinez M.T. Peptide-based biomaterials. Linking L-tyrosine and poly L-tyrosine to graphene oxide nanoribbons. *Journal Material Chemistry B*, 2015, vol. 3, pp. 3870-3884.

9. Roeser J., Permentier H.P., Bruins A.P., Bischoff R. Electrochemical oxidation and cleavage of tyrosine- and tryptophan-containing tripeptides. *Analytical Chemistry*, 2010, vol. 82, pp. 7556-7565.

10. Cheng H., Chen C., Zhang S. Electrochemical behavior and sensitive determination of L-tyrosine with a gold nanoparticles modified glassy carbon electrode. *Analytical Sciences*, 2009, vol. 25, pp. 1221-1225.

11. Enache T.A., Oliveira-Brett A.M. Phenol and para-substituted phenols electrochemical oxidation pathways. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2011, vol. 655, pp. 9-16.

12. Shrainer R., Fiuzon R., *Systematicheskii kachestvennyi analiz organicheskikh soedinenii* [Systematical qualitative analysis of organic compounds]. Izdatel'stvo Inostrannoi Literaturny Publishers, Moscow, 1950, vol. 1. 1072 p. (in Russian).

13. Horokhovskaya V.Y., Horokhovskii V.M., *Praktikum po elektrokhimicheskim metodam analiza* [Manual of the electrochemical methods of analysis]. Vysshaya Shkola Publishers, Moscow, 1983. (in Russian).

14. Vvedenskii A.V., Bobrinskaya E.V., Kartashova T.V. Lineinaya vol'tamperometriya Oх, Red-protsessa [Linear voltammetry of the redox processes]. *Kondensirovannye Sredy i Mezhfaznye Granitsy*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 264-272. (in Russian).

15. Lut E.A., Mynaev B.F., Aksimenteva E.Y., Shevchenko A.P. Kvantovo-khimicheskoe i elektrokhimicheskoe issledovanie okisleniya metionina v razlichnykh sredakh [Quantum-chemical and electrochemical study of the oxidation of methionine in different media]. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 2010, vol. 76, no. 2, pp. 108-113. (in Russian).