

Computational design of nano-fertilizers based on metallic oxides

Diseño computacional de nano-fertilizantes basados en óxidos metálicos

Eduardo Pérez Félix¹, Dulce María Zarazúa Sánchez², Jorge Emmanuel Mejía Benavides¹, Erik Díaz Cervantes^{3*}

¹ Departamento de Enfermería y Obstetricia, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato, México.

² Departamento de Agronomía, Centro Interdisciplinario del Noreste de la Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato, México.

³ Departamento de Alimentos, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato, México.

e.perezfelix@ugto.mx; je.mejibenavides@ugto.mx, dm.zarazuasanchez@ugto.mx, e.diaz@ugto.mx

*Autor de correspondencia

Resumen

El presente estudio aborda los posibles efectos tóxicos de fertilizantes químicos comúnmente utilizados, como el fosfato diamónico y el fosfato dipotásico, mediante técnicas de acoplamiento molecular. Se evaluó su interacción con la quinasa Src (SRC), un blanco molecular implicado en procesos celulares clave y en el desarrollo de enfermedades como el cáncer hepático y relacionada con toxicidad alimentaria. Los resultados obtenidos sugieren que estos compuestos pueden influir en procesos fisiopatológicos relevantes, lo que destaca la importancia de investigar sus interacciones a nivel molecular. El fosfato dipotásico, a pesar de mostrar una buena eficiencia del ligando en los primeros casos, revela una menor estabilidad en los complejos más avanzados, particularmente al interactuar con ZnO (óxido de Zinc, que se consideró como un modelo de nanopartícula), lo que sugiere una menor compatibilidad estructural y muestra una alternativa más segura frente a otras moléculas evaluadas, aunque se requieren estudios experimentales para confirmar su perfil toxicológico. Con lo anterior se puede demostrar que la nanopartícula coadyuva a mejorar las interacciones, promoviendo que disminuya la toxicidad del sistema al interactuar con la proteína blanco.

Palabras clave: NP-ZnO, nano-fertilizantes, toxicidad, fosfato-dipotásico, fosfato-diamónico

Introducción

Hoy en día la agricultura alimenta aproximadamente seis millones de personas en el mundo [1] viéndose un crecimiento de dicha población día a día. Por ello la necesidad de generar producción de alimentos a partir de la agricultura sostenible, produciendo mayor cantidad de alimentos del campo, con menor cantidad de suelo o suelos cada vez más degradados. A partir de lo anterior surge la necesidad del uso de fertilizantes.

Desafortunadamente, el uso de los típicos fertilizantes comerciales que contienen fósforo o nitrógeno ha causado efectos secundarios en el ambiente y en los seres humanos y son necesarios en grandes cantidades. Por ello, se ha planteado el uso de nanoestructuras que puedan transportar los nutrientes necesarios para las plantas de una manera más eficiente y generando menores repercusiones en el medio ambiente [2].

En el presente proyecto se plantea diseñar una serie de nanofertilizantes a partir de óxidos metálicos, considerando los principales nutrientes que necesitan las plantas y estructuras de óxidos metálicos obtenidas a partir del estado del arte del estado sólido.

Para modelar los principales fertilizantes a estudiar, así como modelos finitos de nanopartículas de óxidos metálicos se utilizará el software Avogadro [3]. Dichos sistemas químicos se pondrán a interactuar, con una primera aproximación, a través del paquete computacional Molegro Virtual Docker (MVD) empleando la función de evaluación MoldockScore. [4]. Posteriormente se considerarán modelos finitos para generar propiedades electrónicas de las interacciones obtenidas, utilizando métodos basados en la química cuántica, específicamente la implementación de la teoría de funcionales de la densidad en el programa Gaussian 09 [5].

Utilizamos la quinasa Src (SRC, código PDB 2SRC) como blanco involucrado en toxicidad humana, para de esta manera poder evaluar el posible efecto tóxico de los nanofertilizantes.

El SRC también puede regular el metabolismo de la glucosa en las células cancerosas a través de diferentes mecanismos. Se ha demostrado que el SRC juega un papel importante en la lesión hepática mediada por endotoxinas. Se tienen reportes que la SRC desempeña un papel importante en la lesión hepática y el desarrollo del cáncer.

Por otra parte, el acoplamiento molecular es una herramienta computacional ampliamente utilizada para predecir y analizar las interacciones entre pequeñas moléculas (ligandos) y macromoléculas, como proteínas, basándose principalmente en la energía de interacción entre ambos. Esta técnica permite estimar la afinidad de unión y la orientación espacial óptima del ligando dentro del sitio activo del blanco molecular.

En este contexto, compuestos inorgánicos como el fosfato diamónico $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ y el fosfato dipotásico (K_2HPO_4) han sido evaluados mediante acoplamiento molecular para estudiar sus posibles interacciones con la proteína blanco, como su toxicidad. Estos fosfatos, comúnmente empleados como fertilizantes o aditivos alimentarios, pueden también tener implicaciones biológicas que ameritan ser exploradas desde un enfoque molecular.

Metodología

La metodología se desarrolló realizando un estudio computacional como sigue:

1. Se modeló el sistema finito de ZnO, así como los fertilizantes seleccionados (Fosfato diamónico y Fosfato dipotásico) y los posibles compósitos que se pudieran formar entre las mismas empleando el software Avogadro [6]. En este paso, cabe destacar que los modelos se obtuvieron considerando el estado sólido del ZnO.
2. Todos los sistemas se optimizaron a través de la teoría de funcionales de la densidad (DFT, por su acrónimo en inglés) [7–9], empleando el funcional de aproximación de gradiente generalizada planteado por Perdew, Burke y Ernzerhof [10], utilizando la base de Pople 6-31G(d,p) [11] y el pseudopotencial del laboratorio nacional de lo Alamos (LANL2DZ). Los cálculos de optimización se llevaron a cabo a través del paquete computacional Gaussian 09 (G09 [12]. Dicha optimización nos sirve para poder obtener una función de onda en estado basal del sistema estudiado y de esta manera poder predecir la reactividad química y propiedades fisicoquímicas de las moléculas estudiadas.
3. Las interacciones moleculares entre los sistemas estudiados fueron evaluadas con los métodos antes mencionados. Evaluando la termodinámica de reacción de estos, utilizando el software Molegro Virtual Docker (MVD), considerando la SRC como blanco toxicológico.

Resultados y Discusión

Las interacciones planteadas para poder evaluar la toxicidad de los nanofertilizantes fueron las siguientes, considerando todos los casos posibles de interacción entre la nanopartícula, el fertilizante y el blanco seleccionado:

Caso 1: Los sistemas interactúan de manera aislada con el blanco, es decir, tanto la nanopartícula como el fertilizante interactúan individualmente con el blanco seleccionado.

Caso 2: Primero ocurre la interacción de la nanopartícula con el blanco y, posteriormente, la del fertilizante. Este caso permite evaluar el efecto de la nanopartícula al ser introducida inicialmente, en comparación con la introducción posterior del fertilizante de manera aislada.

Caso 3: En este caso, se plantea primero la interacción del fertilizante con el blanco, seguida por la interacción de la nanopartícula. De esta forma, se evalúa el efecto que ocurre cuando el fertilizante interactúa inicialmente, y posteriormente lo hace la nanopartícula.

A partir de las interacciones planteadas, se logró obtener el acoplamiento molecular de la nanopartícula y los fertilizantes aislados, con el blanco seleccionado, como se puede observar en la figura 1 (Caso 1).

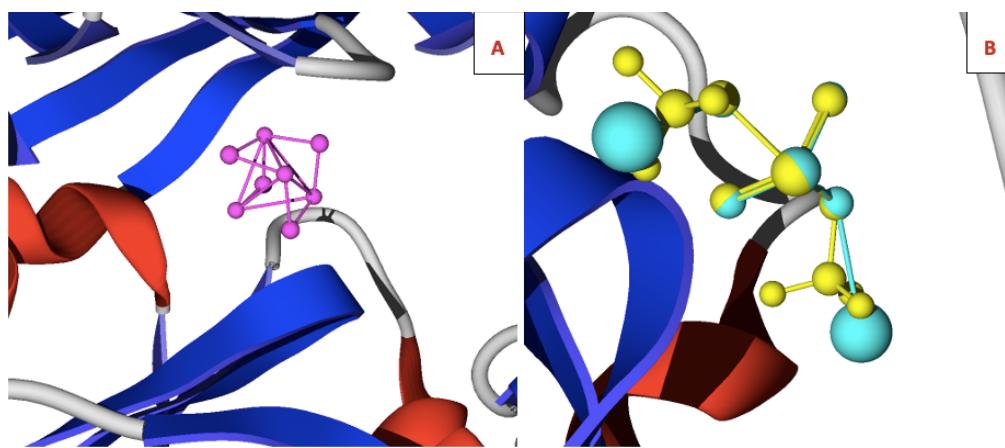


Figura 1. Docking molecular de A) la nanopartícula y B) los nanofertilizantes, en el blanco seleccionado (Caso 1).

De igual manera, el caso 2, con el cual se evalúa el efecto de la nanopartícula en la interacción blanco-ligando, se muestra en la figura 2. En la cuál se considera que primero ingresa el modelo de nanopartícula de ZnO (en rojo en la figura 2) y posteriormente los fertilizantes.

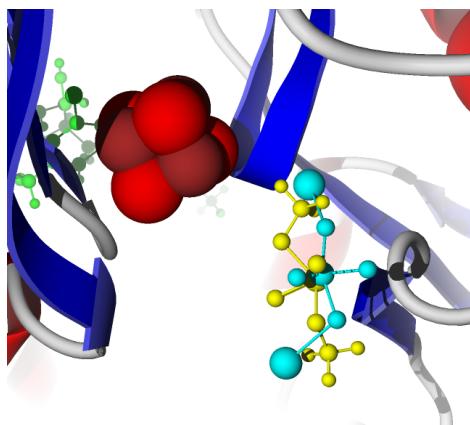


Figura 2. Docking molecular de la nanopartícula con Fosfato dipotasico y el Fosfato diamonio (Caso 2).

El caso 3, mostrado en la Figura 3, denota la primera interacción del fosfato dipotásico (Figura 3A), para una posterior interacción de la nanopartícula de ZnO (en color verde); de igual manera se muestra en la Figura 3B, la interacción inicial del fosfato diamónico, para una posterior interacción de la nanopartícula de ZnO.

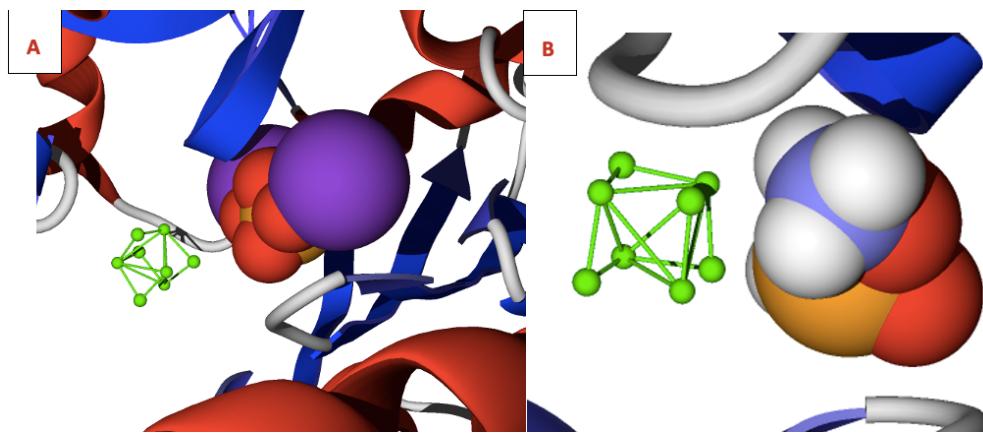


Figura 3. Docking molecular del A) fosfato dipotásico y el B) Fosfato diamónico interactuando con la nanopartícula y el blanco seleccionado (Caso 3).

Los resultados de la evaluación de todos los casos posibles de acoplamiento entre el fertilizante, la nanopartícula y el blanco seleccionado se muestran en la Tabla 1, la cual indica la Energía total de interacción (E), la eficiencia del ligando (LE), los enlaces de hidrógeno (Hbond), las interacciones electrostáticas (electro) y las interacciones de Van der Waals (VdW).

Tabla 1. Valores del acoplamiento molecular entre la proteína blanco, ZnO-NP, fosfato dipotásico y fosfato diamónico. En kcal/mol.

Caso	Molécula	E	LE	Hbond	Electro	VdW
1	ZnO-NP	-52.98	-6.62	-10.60	0.00	-6.52
	Fosf-dipot	-48.17	-6.88	-9.89	0.00	-6.15
	Fosf-diamonio	-40.81	-5.83	-11.79	1.26	-10.08
	Co-Cristal	-179.96	-4.74	-1.47	-13.93	-8.07
2	ZnO-NP / Fosf-dipot	-45.71	-6.53	-9.20	0.00	-6.64
	ZnO-NP / Fosf-diamonio	-39.75	-5.68	-7.78	-2.11	-10.17
	ZnO-NP / Co-Cristal	-192.42	-5.06	-10.69	-6.13	-39.74
3	Fosf-dipot / ZnO-NP	-38.84	-4.85	-1.23	0.00	-7.54
	Fosf-diamonio / ZnO-NP	-46.98	-5.87	0.00	0.00	-4.30

En la tabla 1, considerando la eficiencia del ligando como parámetro de evaluación (la cual se traduce como la energía que aporta cada átomo a la interacción blanco-ligando y sabiendo que entre más negativo el valor LE mejor la interacción), es claro que el fosfato dipotásico es el que mejor interactúa con el blanco seleccionado, con un valor de -6.88 kcal/mol, seguido de la nanopartícula aislada (-6.62 kcal/mol).

Es interesante resaltar que, en el caso 2, cuando entra primero la nanopartícula de ZnO a la proteína y posteriormente el fosfato dipotásico, la eficiencia del ligando es de -6.53 kcal/mol, siendo la tercera mejor energía de interacción de las pruebas realizadas. Con lo anterior se puede demostrar que la nanopartícula coadyuva a mejorar las interacciones, promoviendo que disminuya la toxicidad del sistema al interactuar con la proteína blanca.

Conclusión

En este trabajo se ha estudiado el acoplamiento molecular entre el fosfato diposatico y fosfato diamonico con la quinasa SRC, relacionada en la toxicidad paulativa de los contaminantes alimentarios.

El fosfato dipotásico, a pesar de mostrar una buena eficiencia en los primeros casos, revela una menor estabilidad en los complejos más avanzados, particularmente al interactuar con ZnO (óxido de Zinc), lo que sugiere una menor compatibilidad estructural y muestra una alternativa más segura frente a otras moléculas evaluadas, aunque se requieren estudios experimentales para confirmar su perfil toxicológico. Con lo anterior se puede demostrar que la nanopartícula coadyuva a mejorar las interacciones, promoviendo que disminuya la toxicidad del sistema al interactuar con la proteína blanco.

Referencias

1. Rahman, MdH, Haque, KMS, & Khan MdZH. (2021). A review on application of controlled released fertilizers influencing the sustainable agricultural production: A Cleaner production process. *Environmental Technology & Innovation*, 23, 101697. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.101697>
2. Toksha. B., Sonawale, V. A. M., Vanarase, A., et al (2021) Nanofertilizers: A review on synthesis and impact of their use on crop yield and environment. *Environmental Technology & Innovation*, 24, 101986. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.101986>
3. Hanwell, M., Curtis, D., Lonié, D., et al. (2012). Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J Cheminformatics*, 4, 17.
4. Thomsen, R., & Christensen, M. H. (2006). MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. *J Med Chem*, 49, 3315–3321.
5. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H.B., et al. (2009). Gaussian 09.
6. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool.
7. Parr, R. G., & Yang, W. (1989). Density Functional Theory of atoms and molecules, 1st ed. Oxford science publications, USA.
8. Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *J Am Chem Soc*, 106, 4049–4050.
9. Parr, R. G., Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J Am Chem Soc*, 105:7512–7516.
10. Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys Rev Lett*, 77, 3865–3868.
11. Frisch, M. J., Pople, J. A., & Binkley, J. S. (1984). Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. *J Chem Phys*, 80, 3265–3269.
12. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., et al. (2009). Gaussian 09.