

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



Acoplamiento molecular de quitosano a nanotubos de carbono
funcionalizados para su uso como transportadores en
nanofertilizantes

Trabajo de graduación, presentado por Adriana Melisa Pérez Luna
para optar al grado académico de Licenciada en Química

Guatemala,
2020

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



Acoplamiento molecular de quitosano a nanotubos de carbono
funcionalizados para su uso como transportadores en
nanofertilizantes

Trabajo de graduación, presentado por Adriana Melisa Pérez Luna
para optar al grado académico de Licenciada en Química

Guatemala,
2020

Vo. Bo. :

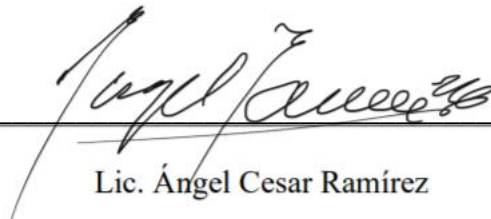


Lic. Allan Ronaldo Vásquez Bolanos

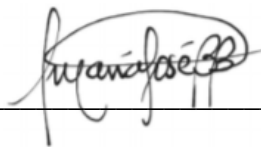
Tribunal Examinador



Lic. Allan Ronaldo Vásquez Bolanos



Lic. Ángel Cesar Ramírez



Lic. María José Bonilla

Fecha de aprobación: Guatemala, 7 de diciembre, 2020

ÍNDICE

Página

LISTA DE CUADROS	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
RESUMEN	iv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
III. JUSTIFICACIÓN	5
IV. MARCO TEÓRICO	7
A. NANOFERTILIZANTES	7
1. Uso actual	7
2. Ventajas	7
3. Desventajas	8
B. NANOTUBOS DE CARBONO (CNT)	8
1. Estructura y propiedades	8
2. Aplicación en la industria agrícola	9
3. Funcionalización	9
C. QUITOSANO	10
1. Propiedades físicas y químicas	10
2. Uso en la agronomía	10
D. ACOPLAMIENTO MOLECULAR	11
1. Fundamentos	11
2. Uso en la nanotecnología	11
V. MARCO METODOLÓGICO	13
A. INVESTIGACIÓN	13
B. PROCEDIMIENTO	14
VI. RESULTADOS	16
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	18
VIII. CONCLUSIONES	21
IX. RECOMENDACIONES	23
X. BIBLIOGRAFÍA	25
XI. ANEXOS	30

LISTA DE CUADROS

Página

Cuadro 1: Receptores y ligandos a evaluar por acoplamiento molecular	13
Cuadro 2: Puntuaciones de afinidad de unión entre las moléculas estudiadas y cantidad de puentes de hidrógeno formados	16

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Posibles estructuras de nanotubos de carbono	9
Figura 2: Estructura del quitosano	10
Figura 3: Acoplamiento de CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos con quitosano	30
Figura 4: Acoplamiento de CNT cerrado funcionalizado con ácidos carboxílicos con quitosano	31
Figura 5: Acoplamiento de quitosano con CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos desprotonados.	32
Figura 6: Acoplamiento de quitosano con CNT cerrado funcionalizado con ácidos carboxílicos desprotonados.....	33
Figura 7: Acoplamiento de CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos – quitosano con urea	34
Figura 8: Acoplamiento de CNT cerrado funcionalizado – quitosano con urea.....	35
Figura 9: Acoplamiento de CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos – quitosano con ácido indol-3-butírico	36
Figura 10: Acoplamiento de CNT cerrado funcionalizado con ácidos carboxílicos– quitosano con ácido indol-3-butírico	37
Figura 11: Acoplamiento de CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos – quitosano con isopentil adenosina	38
Figura 12: Acoplamiento de CNT cerrado funcionalizado con ácidos carboxílicos – quitosano con isopentil adenosina	39
Figura 13: Acoplamiento de quitosano con urea	40
Figura 14: Acoplamiento de quitosano con ácido indol-3-butírico	41
Figura 15: Acoplamiento de quitosano con isopentil adenosina	41

RESUMEN

Dada la necesidad del desarrollo en la industria agrícola de Guatemala, se realizó el siguiente estudio. Por medio del método computacional de acoplamiento molecular se evalúan las posibles interacciones entre nanotubos de carbono funcionalizados con ácidos carboxílicos y quitosano. Esto se hizo con el fin de proponer una matriz encapsulante para su uso en la formulación de nanofertilizantes. La energía libre de enlazamiento obtenida por el análisis demostró que estos podrían unirse no covalentemente al momento de agregarles energía externa. Evaluando también como la matriz y sus componentes interactúan con nutrientes orgánicos comúnmente utilizados en fertilizantes se logró observar cómo estos podrían formar puentes de hidrogeno e interactuar favorablemente con el complejo nanotubo-quitosano. Por lo tanto, se considera que este sistema es una buena propuesta para su uso en el diseño de nuevos nanofertilizantes. Se recomienda realizar pruebas experimentales para comprobar los resultados obtenidos y evaluar si viabilidad en la industria. Así mismo como seguir explorando las interacciones entre estas moléculas con otros métodos computacionales como dinámica molecular.

I. INTRODUCCIÓN

En Guatemala la agricultura es el motor de la economía nacional, genera más de 1 millón de empleos y representa el 40% de las exportaciones (InverDesa, s. f.). La ciencia y la tecnología es fundamental para el desarrollo de esta industria, por eso es de suma importancia conocer nuevas técnicas de cultivo que permitan aumentar la productividad. En la situación actual del cambio climático, la nanotecnología es la herramienta versátil que puede lograr la seguridad alimentaria y aumentar la productividad alimentaria de una manera sostenible. La aplicación de la nanotecnología puede aumentar producción de cultivos al mejorar la eficiencia de los insumos agrícolas como fertilizantes y pesticidas que minimizan la pérdida de cultivos. Tomando en cuenta la eficiencia del uso de nutrientes (NUE), factor crucial que denota la capacidad de las plantas para adquirir nutrientes del suelo; se ha demostrado que las plantas utilizan menos del 50% de los fertilizantes químicos convencionales por lo que con el factor nano éste podría optimizarse (Panpatte & Jhala, 2019).

La industria agrícola se podría considerar el sector productivo con mayor importancia en Guatemala. Esta aporta con el 61.5% de las divisas por exportaciones del país y es una gran fuente de trabajo. Alrededor de 1.86 millones de guatemaltecos laboran en el sector agropecuario nacional y la industria genera el 23.85% del Producto Interno Bruto (PIB) del país. El clima en Guatemala es ideal, fortaleciendo la existencia de recursos naturales ricos y abundantes. 51% del territorio nacional tiene vocación forestal, 24% para praderas y pastizales y 12% son tierras de vocación agrícola sin restricciones. A pesar de esto únicamente 36% tiene el uso correcto, 55% se encuentra en sobre uso y el 9% subutilizado (Carrera Cruz, 2001).

Los principales cultivos de Guatemala son el banano, palma de aceite, caña de azúcar, hule, piña, mango, papa, tomate, frijol y café, todos los cuales son exportados. Sin embargo, la agricultura guatemalteca puede mejorar en eficiencia y competitividad. Hasta el momento muestran que este sector es el principal soporte de las actividades económicas nacionales y su mayor dinamizador. Si bien es cierto la agricultura guatemalteca ha crecido en áreas de cultivo y volúmenes de producción no ha crecido necesariamente en productividad y por lo tanto es conveniente que se incremente la inversión en investigación (Corporación para el Desarrollo, la Innovación y Soluciones Estratégicas, S.A., 2012).

Dada la importancia del desarrollo en la industria agronómica y su importancia en la economía del país en desarrollo que es Guatemala, se propone el siguiente estudio para la implementación de la nanotecnología. Los nanofertilizantes son una tecnología emergente en la industria agronómica para aumentar el rendimiento de los cultivos con más eficiencia y menor impacto ecológico. La siguiente investigación propone el estudio del uso del acoplamiento del quitosano a nanotubos de carbono funcionalizados con ácidos carboxílicos para la encapsulación de nutrientes comunes en fertilizantes. La investigación implementará el método de acoplamiento molecular *in silico* para poder analizar las posibles interacciones entre las moléculas y así poder evaluar su potencial de uso en la formulación y diseño de nanofertilizantes.

II. OBJETIVOS

- A. Objetivo general: Predecir maneras de acoplamiento del quitosano a nanotubos de carbono por medio de la química computacional para su uso como nanoportadores de nutrientes en fertilizantes.
- B. Objetivos específicos:
- Predecir el acoplamiento del quitosano a nanotubos de carbono funcionalizados con ácidos carboxílicos para su uso como mecanismo de entrega de nutrientes en plantas y suelos.
 - Evaluar la capacidad encapsuladora de la nanopartícula para acoplar nutrientes y aditivos como el ácido indol-3-butírico, urea e isopentil adenosina.

III. JUSTIFICACIÓN

El uso extensivo de agroquímicos para las producciones masivas ha demostrado tener un impacto nocivo en el medio ambiente; afectando tanto la calidad del suelo como la biodiversidad de los alrededores. Esto demuestra que uno de los mayores desafíos para el desarrollo sostenible es la necesidad de proporcionar suficientes alimentos para la creciente población sin comprometer los recursos limitados de las generaciones futuras (World Commission of Environment y Development 1987). La eficiencia del uso de nutrientes (NUE), factor crucial que denota la capacidad de las plantas para adquirir nutrientes del suelo; se ha demostrado ser menos del 50% de los fertilizantes químicos convencionales por lo que la herramienta de la tecnología podría abordar este problema (Panpatte & Jhala, 2019).

La nanotecnología es una herramienta versátil que puede lograr la seguridad alimentaria y aumentar la productividad de una manera sostenible. Las nanopartículas de quitosano se han utilizado para la descarga lenta de fertilizantes NPK y hormonas de crecimiento vegetal que se han estudiado para diferentes cultivos (León-Silva *et al.*, 2018). La matriz de quitosano en la encapsulación de agroquímicos y materiales genéticos actúa como un reservorio protector para el daño de las biomoléculas por factores ambientales. Estos caracteres protectores hicieron que la matriz de quitosano desempeñara un papel importante en el control de la liberación, actuando como un sistema de entrega eficiente para la transformación de cultivos y la liberación controlada de agroquímicos (Kashyap *et al.*, 2015).

El quitosano es polimérico, biodegradable y exhibe una mayor capacidad de adsorción y bioactividad; este ya está siendo utilizado en la industria para evitar la tendencia a la aglomeración de los nanofertilizantes. Presenta propiedades interesantes como biocompatibilidad, biodegradabilidad y sus productos de degradación no son tóxicos ni inmunogénicos. El quitosano está emergiendo como un agente potencial utilizado para mejorar el mecanismo de defensa de la planta, como promotor del crecimiento, agente antimicrobiano y acondicionador del suelo (Pandey *et al.*, 2018). Desafortunadamente, muchos investigadores informan sobre diversas limitaciones de la aplicación de quitosano en los objetivos antes mencionados debido a sus propiedades, como una gran aglomeración viscosa en contacto con el agua, baja resistencia mecánica, entre otras (Sharmeen *et al.*, 2018).

Este estudio desea predecir por medio de simulaciones computacionales la manera de acoplar el quitosano a nanotubos de carbono como mecanismos de entrega de nutrientes en plantas y suelos para su fin agroquímico. La tecnología de los nanotubos ha demostrado ser útil en la gestión de recursos en el campo agrícola y para los mecanismos de administración de fármacos en las plantas, ayudando a mantener la fertilidad del suelo (Ion *et al.*, 2010).

IV. MARCO TEÓRICO

A. NANOFERTILIZANTES

1. Uso actual

Para un país en desarrollo, la agricultura es un punto fuerte en su economía, siendo una fuente de empleo significativa. En esta industria se acude a los fertilizantes para optimizar la producción, sin embargo, a un costo ecológico como contaminación de recursos de aguas superficiales y subterráneas, baja eficiencia en el uso de insumos, degradación del suelo, deficiencia de multinutrientes en suelo y deterioro de la calidad del material alimentario (Panpatte & Jhala, 2019).

La nanotecnología se ocupa del estudio de estructuras en el rango de tamaño entre 1 y 100 nm y el desarrollo de suministros dentro de ese tamaño. Debido a su pequeño tamaño, las nanopartículas tienen algunas propiedades únicas que brindan las siguientes ventajas en la agricultura: una mayor solubilidad en suspensión, mayor penetración de las cubiertas de las semillas y raíces emergentes subsiguientes, mejor biodisponibilidad de moléculas para los radicales de semillas, proporcionar concentración real y liberación controlada de fertilizantes o plaguicidas en respuesta a determinadas condiciones (Hakeem & Pirzadah, 2020).

Los nanofertilizantes han demostrado ser mucho más efectivos que los fertilizantes debido a su capacidad de rápida asimilación y liberación de nutrientes a las plantas en cantidad óptima. No obstante, es necesario avanzar más para utilizar nanopartículas y así obtener una mejor calidad del suelo y lograr la recuperación de tierras alteradas (Mikkelsen, 2018).

Se han propuesto diferentes clases de nanofertilizantes. La primera siendo fertilizante a nanoescala que consta de nanopartículas que contienen nutrientes y fertilizantes tradicionales con aditivos a nanoescala. Otro tipo sería un fertilizante recubierto a nanoescala; en este los nutrientes y aditivos se encuentran recubiertos o cargados con nanopartículas. Estos llegan a actuar como una membrana que retarda la liberación de nutrientes. Otra forma de éstos podría ser un nanofertilizante poroso que incluya una red de canales que retardan la solubilidad de los nutrientes (Mikkelsen, 2018).

2. Ventajas

Los nanofertilizantes nos permiten tener una mayor área superficial debido a su pequeño tamaño de partícula. Dada esta propiedad, se puede suministrar en más sitios de la planta para ayudar a diferentes procesos metabólicos, lo que resulta en la producción de más fotosintatos. La mayor superficie aumenta la reactividad de los nanofertilizantes con otros compuestos y mejora la absorción y el uso de nutrientes (Singh *et al.*, 2017). El tamaño de partícula de los nanofertilizantes es inferior a 100 nm, también mejora su capacidad de penetración en las plantas desde superficies aplicadas como suelo u hojas, incrementando así la absorción de nutrientes por parte de las plantas. Los nanofertilizantes encapsulados aumentan la disponibilidad de nutrientes para el cultivo durante todo el período de crecimiento y previenen

la pérdida de nutrientes por desnitrificación, volatilización y lixiviación fijando nutrientes en el suelo específicamente especies nitrogenadas (Prasad *et al.*, 2012). Pueden aumentar la eficiencia de los fertilizantes y la proporción de absorción de los nutrientes del suelo en la producción de cultivos y se puede alargar la duración de la liberación de nutrientes (Manjunatha *et al.*, 2016).

3. Desventajas

La facilidad de penetración que tienen los nanofertilizantes se ve comprometida por la tendencia natural de los nanomateriales de aglomerarse. Esta propiedad reduce considerablemente su eficacia y promueve la formación de especies reactivas de oxígeno. Para evitar tales efectos, diferentes productos químicos como quitosano, oleilamina y diferentes tensioactivos han sido utilizados (Pitambará *et al.*, 2019). Por su tamaño y aplicación, pueden entrar en contacto con el cuerpo humano a través de la piel y por las vías respiratoria, gastrointestinal y genital. Además, varios factores físicos y químicos, incluidos el tamaño, la forma, la química de la superficie, la aglomeración, la carga superficial, la estabilidad y el tiempo de almacenamiento, influyen en la toxicidad de las nanopartículas en el medio final (León-Silva *et al.*, 2018)

Por otro lado, Badawy *et al.* (2010) ha propuesto que la estabilidad de las nanopartículas puede ser una función de diversas condiciones ambientales como pH, fuerza iónica, tiempo de almacenamiento y composición de la superficie de fondo.

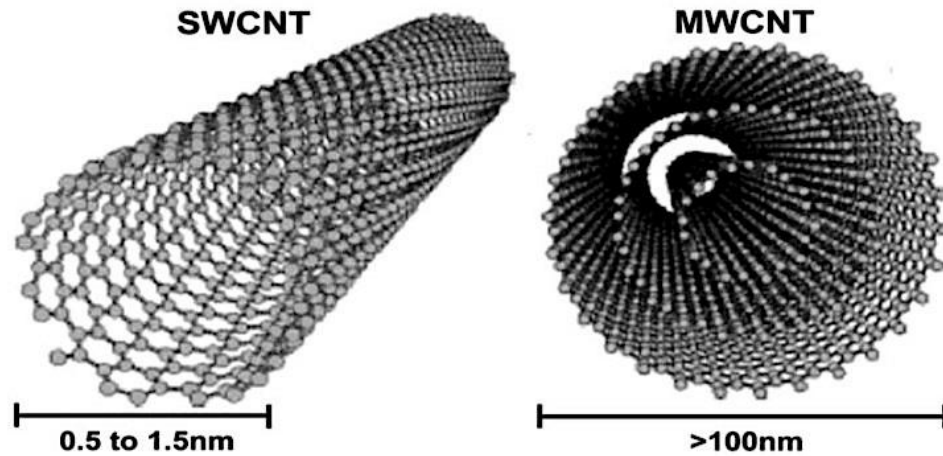
B. NANOTUBOS DE CARBONO (CNT)

1. Estructura y propiedades

Los nanotubos de carbono son estructuras tubulares únicas de diámetro nanométrico y una gran relación longitud/diámetro. Los nanotubos pueden constar desde una, hasta decenas y cientos de capas concéntricas de carbonos con una separación de capas adyacentes de 0.34 nm. En general, los nanotubos de carbono se forman mediante la fusión de bordes de láminas de grafeno y se desarrollan estructuras cilíndricas en forma de tubo (Popov, 2004). Estos tienen alta conductividad térmica y eléctrica, resistencia a la tracción, son altamente flexibles y son buenos emisores de campo de electrones. Estos han demostrado su aplicabilidad en diversos sectores como la electrónica, la medicina y la recolección de energía (Aacharya & Chhipa, 2020).

Los nanotubos de carbono se dividen en nanotubos de carbono unicelulares (SWCNT) y nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNT). Los métodos de funcionalización de los SWCNT y MWCNT se puede dividir en dos categorías: una unión directa de grupos funcionales a la superficie gráfica y el uso de ácidos carboxílicos unidos a nanotubos. La funcionalización mejora drásticamente la reactividad de las paredes laterales de los nanotubos. Se ha demostrado el uso de esta estrategia como una herramienta versátil para la preparación y manipulación de nanotubos de carbono. Los SWCNT funcionalizados han mostrado una solubilidad mejorada en disolventes seleccionados y propiedades eléctricas, mecánicas y ópticas significativamente alteradas (Sun *et al.*, 2002).

Figura 1: Posibles estructuras de nanotubos de carbono



(Ribeiro, Botelho, Costa & Bandeira, 2017)

2. Aplicación en la industria agrícola

Los materiales de nanocarbono son ecológicos y tienen una alta relación superficie/volumen. Tales características los hacen competentes como portadores de nutrientes en el sector agrícola al diseñar nanofertilizantes. Los nanotubos de carbono han demostrado efectos benéficos en la germinación de raíces, brotes y semillas. Se ha planteado la hipótesis de que los MWCNT entran en la cubierta de la semilla al crear nuevos poros y al mismo tiempo mejoran la absorción de agua, lo que respalda la mejora de la biomasa vegetal. La funcionalización también afecta las interacciones en las plantas e influye en el cultivo de manera diferente. Se ha demostrado que después de la exposición continua de nanotubos de carbono multipared durante 20 semanas, las plantas expusieron varios cambios fenotípicos positivos en todos los sistemas de cultivo sin ninguna toxicidad (Lahiani *et al.*, 2018). Los CNT afectan el sistema de fotosíntesis de las plantas, mediante la estimulación de la tasa de transporte de electrones y el rendimiento cuántico fotoquímico del fotosistema hasta en un 12%. Su exposición induce las proteínas relacionadas con la fotosíntesis y suprime las proteínas de estrés oxidativo en la planta (Fan *et al.*, 2018).

3. Funcionalización

Los efectos positivos o negativos observados en los organismos expuestos a los nanomateriales se relacionaron en última instancia con el tamaño, la forma, la concentración y la química de la superficie de la nanopartícula. En el caso de los nanotubos, su naturaleza hidrofóbica e inerte de la superficie es desfavorable para sus varias aplicaciones. Estos son difíciles de dispersar y disolver en agua como en medios orgánicos y son extremadamente resistentes a la humectación. Por lo tanto, se ha optado por técnicas de funcionalización como la “purificación oxidativa” de nanotubos por oxidación en fase líquida o en fase gaseosa. Esta consta de la introducción de grupos carboxílicos y algunas otras funcionalidades portadoras de oxígeno, tales como grupos hidroxilo, carbonilo, éster y nitro en los tubos (Hirsch & Vostrowsky, 2005). Lahiani *et al.* (2016) confirmaron que los nanotubos de carbono con diferentes

morfologías tienen la capacidad de estimular la germinación y el crecimiento celular ya que pueden afectar la absorción de agua en los órganos de las plantas.

C. QUITOSANO

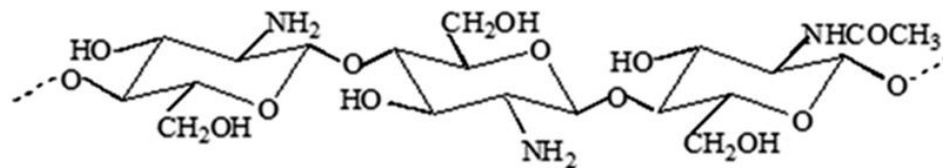
1. Propiedades físicas y químicas

El quitosano es un compuesto de origen natural que tiene potencial en la agricultura con respecto al control de enfermedades de las plantas. La quitina es el segundo polisacárido más abundante del mundo, después de la celulosa. El quitosano es biocompatible, biodegradable y no tóxico, por lo que puede usarse en aplicaciones médicas como biomateriales antimicrobianos y cicatrizantes. También se utiliza como agente quelante debido a su capacidad para unirse con colesterol, grasas, proteínas e iones metálicos. La estructura química de la quitina formada por 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranososa, unida de 1 a 4 y su solubilidad acuosa depende del pH, lo que permite la procesabilidad en condiciones suaves. El quitosano tiene una notable actividad antibacteriana, junto con propiedades antifúngicas, mucoadhesivas, analgésicas y hemostáticas (Ibrahim & El-Zairy, 2015).

El quitosano exhibe una variedad de actividades antimicrobianas, que dependen del tipo de quitosano (nativo o modificado), su grado de polimerización, el hospedador, la composición química y nutritiva de los sustratos y las condiciones ambientales (Hadrami *et al.*, 2010). Su mecanismo de acción consta de la desunión de la pared celular bacteriana cargada negativamente que provoca la ruptura de la célula y por lo tanto, la alteración de la permeabilidad de la membrana. La unión de nanopartículas de quitosano al ADN provoca la inhibición de la replicación del ADN y posteriormente, la muerte celular (Divya *et al.*, 2017).

También se ha demostrado que el quitosano es un excelente eliminador de radicales hidroxilos, H₂O₂ y superóxido de aniones. Esta actividad antioxidante se atribuyó a su contenido de grupos aminohidroxilados y otros grupos sustituyentes (Sun *et al.*, 2007).

Figura 2: Estructura del quitosano



(Fu, Yang & Guo, 2018)

2. Uso en la agronomía

Las capacidades de quelación también se exploran cuando se aplica quitosano a las plantas para prevenir enfermedades porque puede quelar nutrientes y minerales como Fe y Cu, evitando que los patógenos accedan a ellos. Esta propiedad se debe a que el polisacárido puede unirse a las micotoxinas, lo que puede reducir el daño a los tejidos del huésped debido a las toxinas (El Hadrami *et al.*, 2010).

El quitosano se considera un potencial nanoportador y se ha utilizado para la descarga lenta de fertilizantes NPK, hormonas de crecimiento vegetal y se ha estudiado para diferentes cultivos. La matriz de quitosano en la encapsulación de agroquímicos y materiales genéticos actúa como un reservorio protector para las biomoléculas dañadas por factores ambientales. Se ha probado que el quitosano ayuda a evitar pérdidas de agua, reduce la tasa de descomposición y mantiene la firmeza de los frutos (Panpatte & Jhala, 2019).

D. ACOPLAMIENTO MOLECULAR

1. Fundamentos

El acoplamiento molecular es un tipo de modelado bioinformático que implica la interacción de dos o más moléculas para dar sus interacciones más estables. El principal objetivo del acoplamiento molecular es lograr un complejo ligando-receptor con conformación optimizada y con la intención de poseer menos energía libre de unión. La energía libre de enlace neta prevista se revela en términos de varios parámetros: enlace de hidrógeno, energía libre electrostática, energía de torsión, dispersión y repulsión, solvatación, energía interna total y energía del sistema libre (Dar & Mir, 2017). Este es un método computacional utilizado en la investigación de aspectos estructurales, químicos y fisicoquímicos a través de la química computacional y visualizaciones gráficas. El método predice las interacciones no covalentes "correctas" dadas las coordenadas atómicas de dos moléculas. El acoplamiento simula esencialmente la interacción de la superficie de la molécula mediante modelos matemáticos, como descriptores de formas geométricas o mediante una cuadrícula. Alternativamente, puede implicar un tratamiento estático o dinámico de las moléculas (Halperin *et al.*, 2002).

2. Usos en la nanotecnología

El acoplamiento molecular se utiliza ampliamente en los estudios de biomoléculas y sistemas a nanoescala. Por lo tanto, estos métodos computacionales podrían modelar la interacción de nanopartículas y evitar algunos efectos secundarios complejos. El acoplamiento ayuda a determinar la afinidad de unión entre varios ligandos y residuos mediante funciones de puntuación. Esto puede reducir significativamente el tiempo y los recursos en comparación y búsqueda de las interacciones al momento de formulaciones de nanofertilizantes (Marwaha *et al.*, 2020).

V. METODOLOGÍA

A. INVESTIGACIÓN

Se llevará a cabo una investigación por medio de química computacional de las interacciones no-covalentes posibles entre el quitosano y nanotubos funcionalizados con ácidos carboxílicos. Así mismo se revisará las maneras en que estas moléculas podrán acoplarse a los nutrientes comúnmente utilizados en fertilizantes para analizar cómo juntos se podrían utilizar como nanoportadores de fertilizantes comunes como urea, isopentil adenosina y ácido indolbutírico. Este método nos permitirá calcular la energía libre de enlace entre las moléculas y visualizar cuales son los átomos de las moléculas interaccionando (Rbvi overview, s. f.).

Se estará tratando las interacciones descritas en el siguiente cuadro:

Cuadro 1: Receptores y ligandos a evaluar por acoplamiento molecular

Receptor	Ligando
Nanotubo de carbono abierto funcionalizado	Quitosano
Nanotubo de carbono cerrado funcionalizado	Quitosano
Nanotubo de carbono abierto funcionalizado-quitosano	Urea
Nanotubo de carbono cerrado funcionalizado-quitosano	Urea
Nanotubo de carbono abierto funcionalizado-quitosano	Ácido indol-3-butírico
Nanotubo de carbono cerrado funcionalizado-quitosano	Ácido indol-3-butírico
Nanotubo de carbono abierto funcionalizado-quitosano	Isopentil adenosina
Nanotubo de carbono cerrado funcionalizado-quitosano	Isopentil adenosina
Quitosano	Urea
Quitosano	Ácido indol-3-butírico
Quitosano	Isopentil adenosina

Para la aplicación práctica del acoplamiento molecular requiere un banco de datos para la búsqueda del objetivo con el formato PDB adecuado y una metodología para preparar el ligando como un archivo PDB. De esta manera se sabe que las variables cuantitativas de la experimentación serán los valores de energía libre de enlazamiento de las moléculas y su posicionamiento. Se podrán evaluar de la misma manera, el tipo de enlazamiento no covalente entre las moléculas como una variable cualitativa en forma de puentes de hidrógeno.

El análisis de acoplamiento molecular dará como resultado una puntuación (score). Esta es la suma de las contribuciones de todos los contactos de átomos pesados entre el ligando y las moléculas incluidas en la configuración del sitio de unión. Califica la complementariedad entre el receptor y ligando. Por lo tanto, se plantean las siguientes hipótesis:

- El quitosano y el nanotubo de carbono funcionalizado con ácidos carboxílicos son capaces de formar interacciones no covalentes en forma de puentes de hidrógeno al momento de realizar un análisis de acoplamiento molecular.
- La matriz de quitosano y el nanotubo de carbono funcionalizado es capaz de interactuar de manera no-covalente con los fertilizantes comunes como urea, ácido indolbutírico y isopentil adenosina.

Para la realización de los análisis de acoplamiento molecular se utilizarán dos programas Chimera 1.14, AutoDock Vina 1.1.2o y Avogadro 1.1.1. En Avogadro se realizará la modelación de cada una de las moléculas en formato .pdb para poder procesarlas en Chimera con la herramienta de análisis de unión superficial (Surface/Binding Analysis) AutoDock Vina para obtener la puntuación del acoplamiento e interacciones no covalentes en forma de puentes de hidrógeno. Esto se realizará repetitivamente con las combinaciones descritas previamente hasta encontrar la mejor puntuación. Las moléculas deben clasificarse utilizando la función de puntuación, que estima la energía de enlace libre. Así se determinará las interacciones de las moléculas y si en futuros estudios podrán ser utilizadas juntamente en la formulación de nanofertilizantes.

Este estudio tiene un alcance teórico dadas las limitaciones implicadas por la actual pandemia. Los resultados obtenidos por esta investigación tendrán únicamente valor teórico de manera que se podrán seguir investigando experimentalmente en futuros estudios.

B. PROCEDIMIENTO

Se modelaron cada una de las moléculas (Quitosano, nanotubo de carbono funcionalizado, urea, isopentil adenosina y ácido indolbutírico) analizadas por medio del programa Avogadro y se guardaron optimizadas en un formato PDB. Se procedió a someter el nanotubo de carbono funcionalizado a Chimera con la herramienta AutoDock Vina como receptor y el quitosano como el ligando. Se llevó a cabo el análisis repetitivamente hasta encontrar el punteo (Docking score) más negativo. Esto se almacenó como un archivo PDB para los siguientes análisis. Se sometió a Chimera con la herramienta AutoDock Vina los nutrientes (urea, isopentil adenosina y ácido indolbutírico) como los ligandos y el previo acoplamiento quitosano-nanotubo funcionalizado como receptor (Pettersen, *et al.* 2013). Este análisis se llevó a cabo por medio del programa Chimera para cada uno de los nutrientes repetitivamente hasta encontrar el punteo (Docking score) más negativo.

VI. RESULTADOS

Cuadro 2: Puntuaciones de afinidad de unión entre las moléculas estudiadas y cantidad de puentes de hidrógeno formados

Receptor	Ligando	Puntuación (kj/mol)	Puentes de H (receptor-ligando)
Nanotubo de carbono abierto funcionalizado	Quitosano	8.1	3
Nanotubo de carbono cerrado funcionalizado	Quitosano	11.5	4
Nanotubo de carbono abierto funcionalizado desprotonado	Quitosano	6.2	1
Nanotubo de carbono cerrado funcionalizado desprotonado	Quitosano	24.4	1
Nanotubo de carbono abierto funcionalizado – quitosano	Urea	-2.9	1
Nanotubo de carbono cerrado funcionalizado – quitosano	Urea	-2.7	3
Nanotubo de carbono abierto funcionalizado – quitosano	Ácido indol-3-butírico	-7.1	2
Nanotubo de carbono cerrado funcionalizado – quitosano	Ácido indol-3-butírico	-7.4	2
Nanotubo de carbono abierto funcionalizado – quitosano	Isopentil adenosina	-6.9	3
Nanotubo de carbono cerrado funcionalizado – quitosano	Isopentil adenosina	-7.7	1
Quitosano	Urea	-2	1
Quitosano	Ácido indol-3-butírico	-3.5	2
Quitosano	Isopentil adenosina	-4	2

Cada una de las puntuaciones se obtuvieron por medio del acoplamiento molecular entre el receptor y ligando indicados.

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Al evaluar las posibles interacciones entre el CNT funcionalizado al quitosano se consideran las diferentes terminaciones que el nanotubo podría tener. Ambos nanotubos de carbono analizados tenían una configuración de silla cambiando únicamente su estructura en las extremidades, lo cual no aparentó afectar el acoplamiento. Se debe tomar en cuenta que las interacciones suceden entre los ácidos que funcionalizan la pared del CNT y el quitosano. La diferencia entre las puntuaciones es mínima como se pueden observar en el Cuadro 2, sin embargo, al comparar el CNT más afín al quitosano demostró ser el CNT abierto obteniendo la puntuación más negativa.

El Cuadro 2 muestra cómo la puntuación del acoplamiento entre el CNT abierto y cerrado con el quitosano son valores positivos de 8.1 kJ/mol para el CNT abierto y 11.5 kJ/mol para el CNT cerrado. Esto es consecuencia del tamaño del quitosano y las posibles torsiones que este puede realizar, ya que la puntuación toma en cuenta la energía libre de torsión. Considerando lo previamente mencionado, para la unión de éstos será necesario la aplicación de energía externa para obtener todas las interacciones predichas por el análisis. Las puntuaciones entonces sugieren que, al momento de realizar experimentalmente este estudio, el CNT funcionalizado con ácidos carboxílicos con terminación abierta necesitaría menos energía para interactuar con el quitosano. En las Figuras 1 y 2 se observan los puentes de hidrógeno entre los ácidos carboxílicos y grupos en el quitosano, tales como éter, amina e hidroxilos. Estas interacciones pronostican que el quitosano será liberado gradualmente al ambiente de ser usado en una formulación nanofertilizante.

En la práctica, los fertilizantes son formulados en condiciones ácidas (León-Silva, 2018), tal que los ácidos que funcionalizan las paredes de los CNTs pueden llegar a desprotonarse. Esto nos lleva a simular y analizar esas condiciones *in silico* resultando en los valores positivos de 6.2 kJ/mol para el CNT abierto y 24.4 kJ/mol para CNT cerrado. Estos valores confirman con la puntuación más negativa de energía libre de enlazamiento, la mayor afinidad del CNT abierto funcionalizado al quitosano, que el CNT cerrado funcionalizado. Se observa una disminución en la cantidad de puentes de hidrógeno en este caso, ya que los ácidos han sido desprotonados y los hidrógenos presentes en los grupos hidroxilos en el quitosano son los que están disponibles a interactuar. Esto es evidente al comparar los resultados entre las Figuras 1 y 2 con las Figuras 3 y 4. Por otro lado, al comparar la afinidad según la puntuación de energía entre el CNT abierto funcionalizado por los ácidos protonados con el CNT abierto funcionalizado por los ácidos desprotonados, el que se encuentra en un medio ácido es más favorecido con una puntuación más negativa.

Dadas las limitaciones computacionales, el trabajo fue realizado a microescala, se debe tomar en cuenta que los CNT son más largos y tienen más espacio para interactuar con el quitosano. Así mismo, el quitosano puede ser más largo con más espacio para interactuar con los nutrientes. Aunque sean pocos los puentes de hidrógeno que se formen entre los ácidos carboxílicos en las paredes de los CNT y el ligando, lo óptimo será que quede espacio para acoplar más moléculas de quitosano al momento de realizar el estudio experimentalmente.

Los resultados también demuestran cómo al evaluar las interacciones entre la matriz de CNT-quitosano y los nutrientes (urea, ácido indolbutírico y isopentil adenosina), obtenemos valores negativos. Esto dispone que las interacciones simuladas ocurren espontáneamente por sus funciones de energía libre de enlazamiento negativas. A través de las Figuras 3-8 se observa un denominador común en su poca interacción con el quitosano, formando puentes de hidrógeno con los ácidos en las paredes de los CNT evaluados y no con el quitosano. Ya en solución, éstos deben ser capaces de interactuar con el CNT o el quitosano, sin embargo; lo ideal sería que los ácidos en la pared del CNT interactúen con la máxima cantidad de moléculas de quitosano y este sea el que

interactúe con los nutrientes. Por consiguiente, se realizaron acoplamiento adicionales (Fig 9, 10 y 11) demostrando la capacidad del quitosano a interactuar con estas moléculas para proponer el sistema encapsulador de nutrientes orgánicos en nanofertilizantes. En todas las figuras se observa que todos los nutrientes forman puentes de hidrógeno con el quitosano y de ser así, los puentes de hidrógeno permitirían la liberación gradual del nutriente. Ahora bien, al analizar las puntuaciones de cada uno de los acoplamiento realizados, se observa en el Cuadro 2 cómo cada una de estas tienen un valor negativo confirmando la afinidad receptor-ligando y la espontaneidad de las interacciones. Se observó que el nutriente que demostró mejor afinidad al quitosano fue la molécula de isopentil adenosina por su puntuación más negativa. Ésta formó dos puentes de hidrógeno (Figura 11) entre grupos hidroxilo presentes en ambos ligando y receptor.

Aunque en las imágenes únicamente se visualizan los puentes de hidrógeno como interacciones no covalentes, el acoplamiento molecular toma en cuenta todo tipo de interacción intramolecular presentados en el valor de la puntuación obtenida. No obstante, la formación de puentes de hidrógeno entre grupos presentes en los receptores y los ligandos favorece la proposición de estos sistemas como encapsuladores para la formulación de nanofertilizantes. Consecuentemente, se considera que el acoplamiento del quitosano a CNTs funcionalizados con ácidos carboxílicos son buenos candidatos para transportar nutrientes orgánicos en nanofertilizantes.

VIII. CONCLUSIONES

El análisis de acoplamiento molecular demostró cómo el uso de los nanotubos de carbono funcionalizados con ácidos carboxílicos con quitosano, muestran ser una propuesta para su uso al formular nanofertilizante. Como transportador se predice que el quitosano acoplado a nanotubos de carbono funcionalizados, es capaz de formar enlaces por medio de puentes de hidrógeno e interactuar con los nutrientes orgánicos como la urea, ácido indol-3-butírico e isopentil adenosina favorablemente según la energía obtenida.

IX. RECOMENDACIONES

Al momento de evaluar si se cumple lo propuesto de manera experimental, se propone realizar los enlaces no covalentes con el orden en el que se realizó el análisis de acoplamiento molecular. De esta manera se podría asegurar que el nanotubo de carbono funcionalizado ha atraído la máxima cantidad de moléculas de quitosano y así lograr atraer más moléculas de nutriente.

De la misma manera, para seguir explorando las interacciones entre las moléculas estudiadas, se propone utilizar métodos computacionales con mayor precisión como dinámica molecular.

Además, se recomienda realizar pruebas de toxicidad tanto para los seres humanos como para el medio ambiente para verificar que estas sustancias acopladas no tengan efectos adversos en cualquiera de los previamente mencionados.

X. BIBLIOGRAFÍA

Aacharya, R., & Chhipa, H. (2020). Nanocarbon fertilizers: Implications of carbon nanomaterials in sustainable agriculture production. En *Carbon Nanomaterials for Agri-Food and Environmental Applications* (pp. 297-321). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819786-8.00015-3>

Badawy, A. M. E., Luxton, T. P., Silva, R. G., Scheckel, K. G., Suidan, M. T., & Tolaymat, T. M. (2010). Impact of environmental conditions (Ph, ionic strength, and electrolyte type) on the surface charge and aggregation of silver nanoparticles suspensions. *Environmental Science & Technology*, 44(4), 1260-1266. <https://doi.org/10.1021/es902240k>

Carrera Cruz, J. (2001). Situación actual y perspectivas de la agricultura en Guatemala. Universidad Rafael Landívar.

Corporación para el Desarrollo, la Innovación y Soluciones Estratégicas, S.A. (2012). Impacto social y económico del sector agrícola guatemalteco sobre la economía nacional. Agrequima.

Dar, A. M., & Mir, S. (2017). Molecular docking: Approaches, types, applications and basic challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 08(02). <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000356>

Divya, K., Vijayan, S., George, T. K., & Jisha, M. S. (2017). Antimicrobial properties of chitosan nanoparticles: Mode of action and factors affecting activity. *Fibers and Polymers*, 18(2), 221-230. <https://doi.org/10.1007/s12221-017-6690-1>

El Hadrami, A., Adam, L. R., El Hadrami, I., & Daayf, F. (2010). Chitosan in plant protection. *Marine Drugs*, 8(4), 968-987. <https://doi.org/10.3390/md8040968>

Fan, X., Xu, J., Lavoie, M., Peijnenburg, W. J. G. M., Zhu, Y., Lu, T., Fu, Z., Zhu, T., & Qian, H. (2018). Multiwall carbon nanotubes modulate paraquat toxicity in *Arabidopsis thaliana*. *Environmental Pollution*, 233, 633-641. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.116>

Fu, J., Yang, F., & Guo, Z. (2018). The chitosan hydrogels: from structure to function. *New Journal Of Chemistry*, 42(21), 17162-17180. doi: 10.1039/c8nj03482f

Hakeem, K. R., & Pirzadah, T. B. (Eds.). (2020). *Nanobiotechnology in agriculture: An approach towards sustainability*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-39978-8>

Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 47(4), 409-443. <https://doi.org/10.1002/prot.10115>

Hirsch, A., & Vostrowsky, O. (2005). Functionalization of carbon nanotubes. En A. D. Schlüter (Ed.), *Functional Molecular Nanostructures* (Vol. 245, pp. 193-237). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/b98169>

Ibrahim, H. M., & El-Zairy, E. M. R. (2015). Chitosan as a biomaterial—Structure, properties, and electrospun nanofibers. En V. Bobbarala (Ed.), *Concepts, Compounds and the Alternatives of Antibacterials*. InTech. <https://doi.org/10.5772/61300>

InverDesa. (s. f.). 388. Agricultura para el desarrollo de Guatemala. Recuperado 15 de septiembre de 2020, de <https://www.inversionydesarrollo.net/columnas-de-opinion/item/1021-388-agricultura-para-el-desarrollo-de-guatemala.html>

Ion, A. C., Ion, I., Culetu, A., & Gherase, D. (2010). Carbon-based nanomaterials. Environmental applications. Romania. Univ. Politehn., 38, 129–132.

Kashyap, P. L., Xiang, X., & Heiden, P. (2015). Chitosan nanoparticle based delivery systems for sustainable agriculture. *International Journal of Biological Macromolecules*, 77, 36–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.02.039>

Lahiani, M. H., Dervishi, E., Ivanov, I., Chen, J., & Khodakovskaya, M. (2016). Comparative study of plant responses to carbon-based nanomaterials with different morphologies. *Nanotechnology*, 27(26), 265102. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/27/26/265102>

Lahiani, M. H., Nima, Z. A., Villagarcia, H., Biris, A. S., & Khodakovskaya, M. V. (2018). Assessment of effects of the long-term exposure of agricultural crops to carbon nanotubes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(26), 6654-6662. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01863>

León-Silva, S., Arrieta-Cortes, R., Fernández-Luqueño, F., & López-Valdez, F. (2018). Design and production of nanofertilizers. En F. López-Valdez & F. Fernández-Luqueño (Eds.), *Agricultural Nanobiotechnology* (pp. 17-31). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-96719-6_2

Manjunatha, S. B., Biradar, D. P., & Aladakatti, Y. (2016). Nanotechnology and its applications in agriculture. *Journal of Farming Sciences*, 29(1), 1-13.

Marwaha, T. K., Madgulkar, A., Bhalekar, M., & Asgaonkar, K. (2020). Molecular docking, synthesis, and characterization of chitosan-graft-2-mercaptobenzoic acid derivative as potential drug carrier. *Journal of Applied Polymer Science*, 49551. <https://doi.org/10.1002/app.49551>

Mikkelsen, R. (2018). Nanofertilizer and Nanotechnology: A quick look. *Better Crops with Plant Food*, 102(3), 18-19. <https://doi.org/10.24047/BC102318>

Ministerio de agricultura ganadería y alimentación |. (s. f.). Recuperado 16 de septiembre de 2020, de <https://www.maga.gob.gt/>

- Pandey, P., Verma, M., & De, N. (2018). Chitosan in agricultural context—A review. *7*, 87–96.
- Panpatte, D. G., & Jhala, Y. K. (2019). Nanotechnology for agriculture: Crop production & protection. Springer Singapore : Imprint: Springer. <https://link.springer.com/10.1007/978-981-32-9374-8>
- Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE. UCSF (2013) Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem.* 2004 Oct;25(13):1605-12.
- Pitambar, Archana, & Shukla, Y. M. (2019). Nanofertilizers: A recent approach in crop production. En D. G. Panpatte & Y. K. Jhala (Eds.), *Nanotechnology for Agriculture: Crop Production & Protection* (pp. 25-58). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9374-8_2
- Popov, V. (2004). Carbon nanotubes: Properties and application. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 43(3), 61-102. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2003.10.001>
- Prasad, T. N. V. K. V., Sudhakar, P., Sreenivasulu, Y., Latha, P., Munaswamy, V., Reddy, K. R., Sreepasad, T. S., Sajanalal, P. R., & Pradeep, T. (2012). Effect of nanoscale zinc oxide particles on the germination, growth and yield of peanut. *Journal of Plant Nutrition*, 35(6), 905-927. <https://doi.org/10.1080/01904167.2012.663443>
- Rbvi overview. (s. f.). Recuperado 28 de septiembre de 2020, de <https://www.cgl.ucsf.edu/Overview/index.html>
- Ribeiro, B., Botelho, E., Costa, M., & Bandeira, C. (2017). Carbon nanotube buckypaper reinforced polymer composites: a review. *Polímeros*, 27(3), 247-255. doi: 10.1590/0104-1428.03916
- Sharmeen, S., Rahman, A. F. M. M., Lubna, M. M., Salem, K. S., Islam, R., & Khan, M. A. (2018). Polyethylene glycol functionalized carbon nanotubes/gelatin-chitosan nanocomposite: An approach for significant drug release. *Bioactive Materials*, 3(3), 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.03.001>
- Singh , M. D., Chirag , G., Prakash, P. O., & Mohan , M. H. (2017). Nano-Fertilizers is a New Way to Increase Nutrients Use Efficiency in Crop Production. *International Journal of Agriculture Sciences*. *International Journal of Agriculture Sciences*, 9(7), 3831-3833.
- Sun, T., Zhou, D., Xie, J., & Mao, F. (2007). Preparation of chitosan oligomers and their antioxidant activity. *European Food Research and Technology*, 225(3-4), 451-456. <https://doi.org/10.1007/s00217-006-0439-1>
- Sun, Y.-P., Fu, K., Lin, Y., & Huang, W. (2002). Functionalized carbon nanotubes: Properties and applications. *Accounts of Chemical Research*, 35(12), 1096-1104. <https://doi.org/10.1021/ar010160v>

World Commission on Environment and Development. (1987). Report of the World Commission on Environment and Development: Our Common Future.

Xing, Y., Chen, F., & Lai, S. (2017). Influence of chitosan-based coatings on the physicochemical properties and pectin nanostructure of Chinese cherry. *Postharvest Biology and Technology*, 133, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.postharvbio.2017.06.010>

XI. ANEXOS

La siguiente serie de imágenes muestran una representación gráfica del acoplamiento obtenido indicando los posibles puentes de hidrógeno (■) a formar:

Figura 3: Acoplamiento de CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos con quitosano

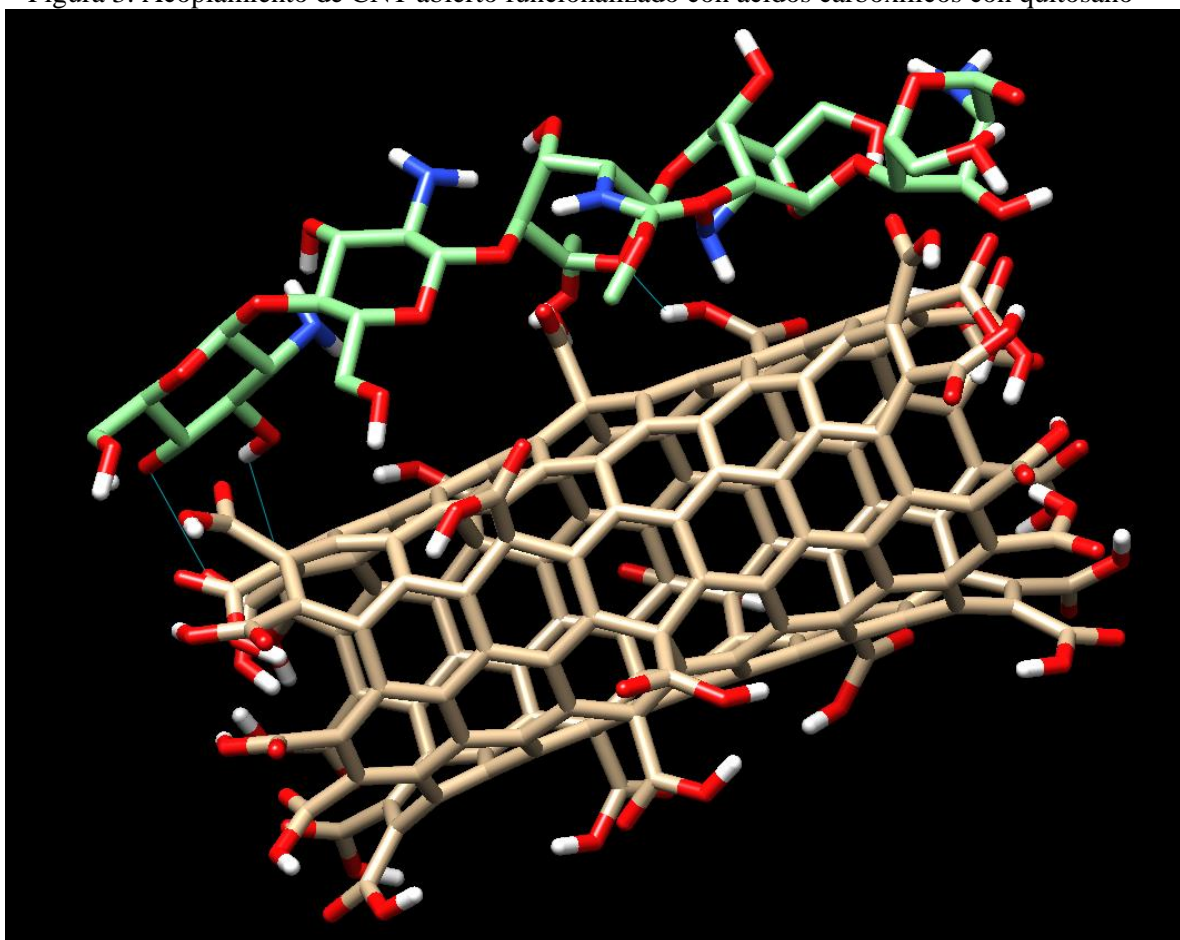


Figura 4: Acoplamiento de CNT funcionalizado con ácidos carboxílicos cerrado con quitosano

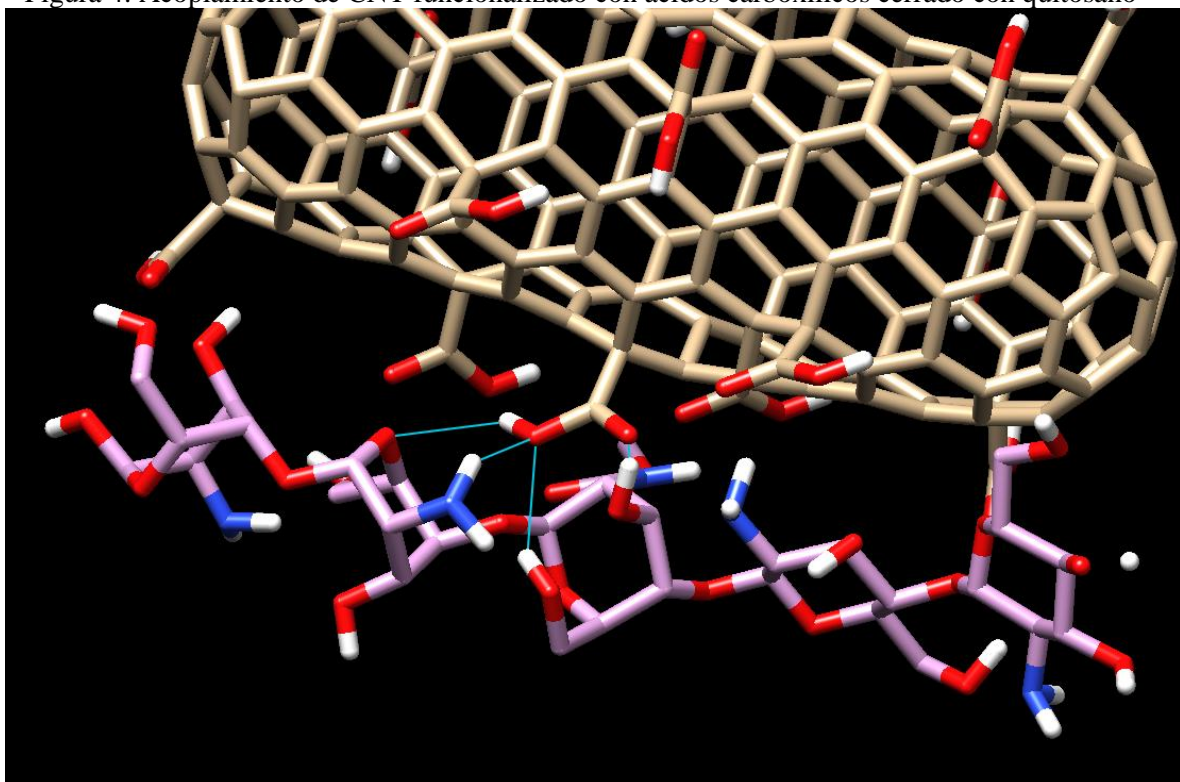


Figura 5: Acoplamiento de quitosano con CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos desprotonados.

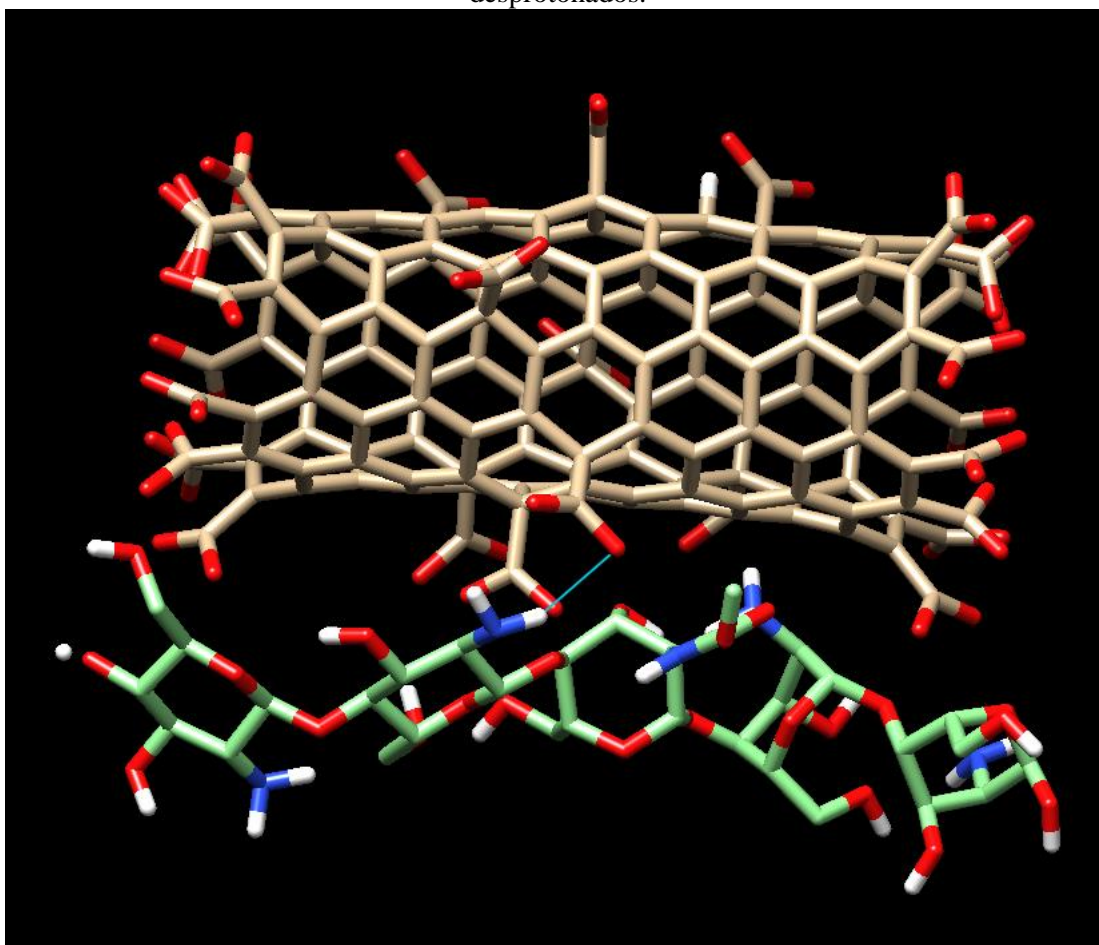


Figura 6: Acoplamiento de quitosano con CNT cerrado funcionalizado con ácidos carboxílicos desprotonados.

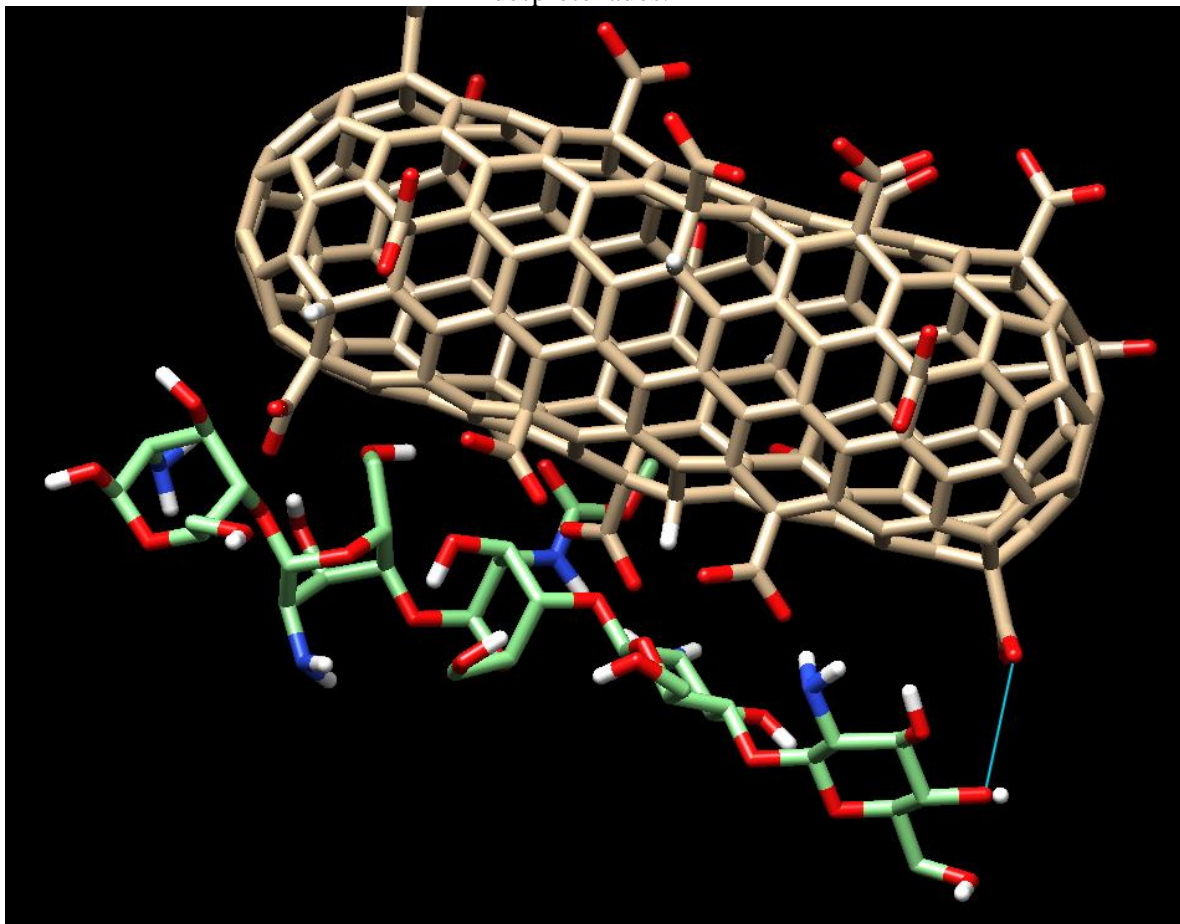


Figura 7: Acoplamiento de CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos – quitosano con urea

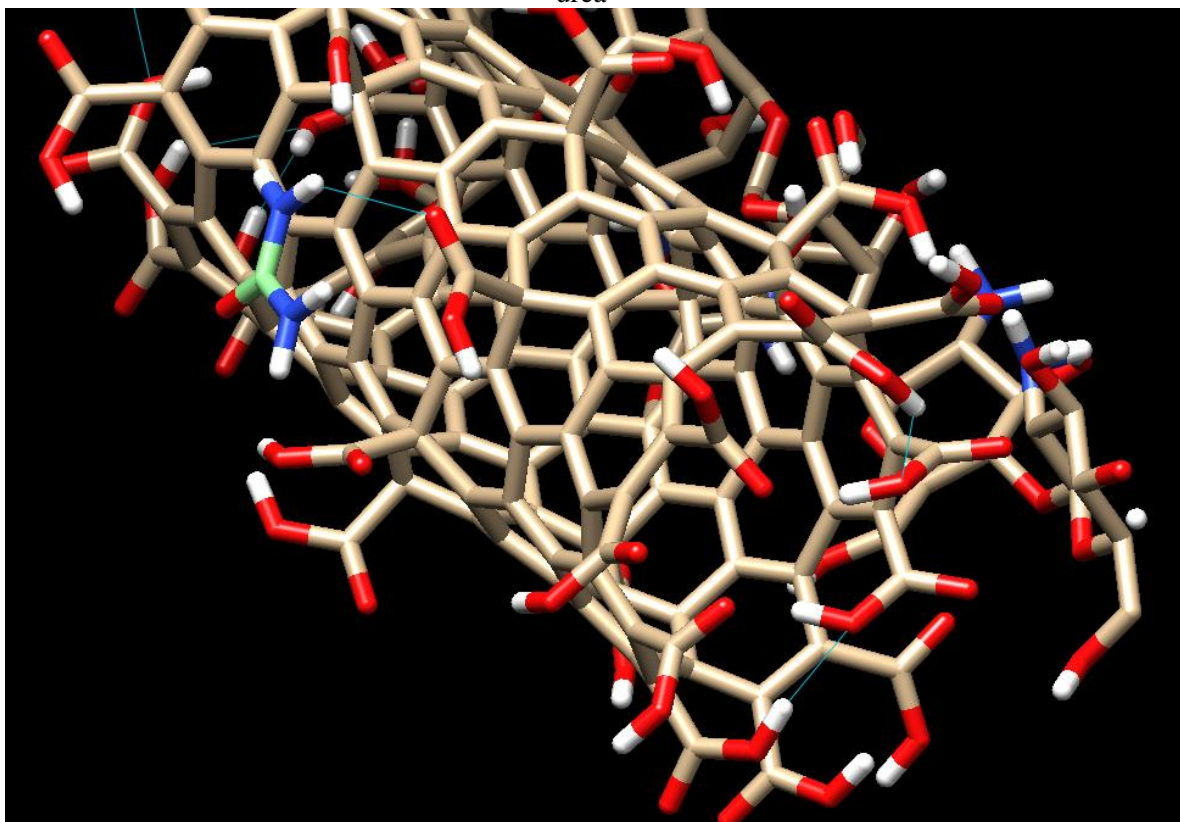


Figura 8: Acoplamiento de CNT cerrado funcionalizado con ácidos carboxílicos – quitosano con urea

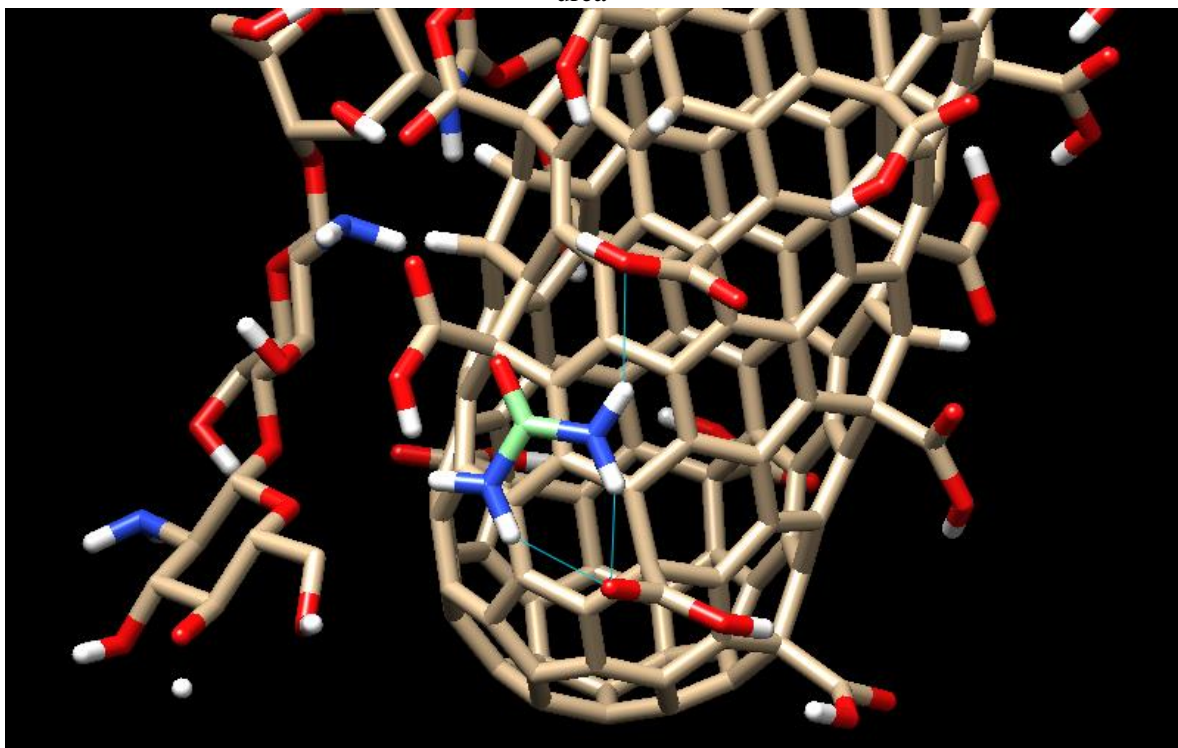


Figura 9: Acoplamiento de CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos – quitosano con ácido indol-3-butírico

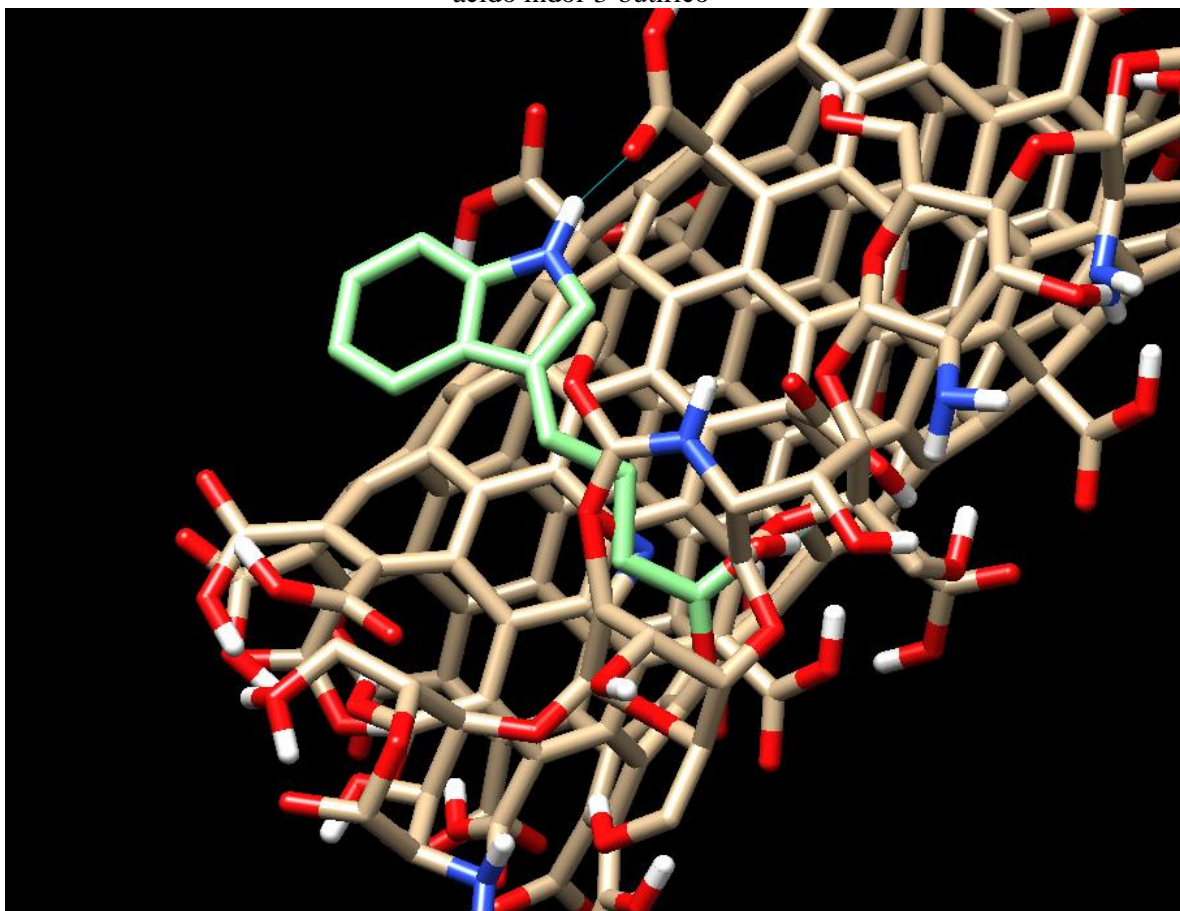


Figura 10: Acoplamiento de CNT cerrado funcionalizado con ácidos carboxílicos– quitosano con ácido indol-3-butírico

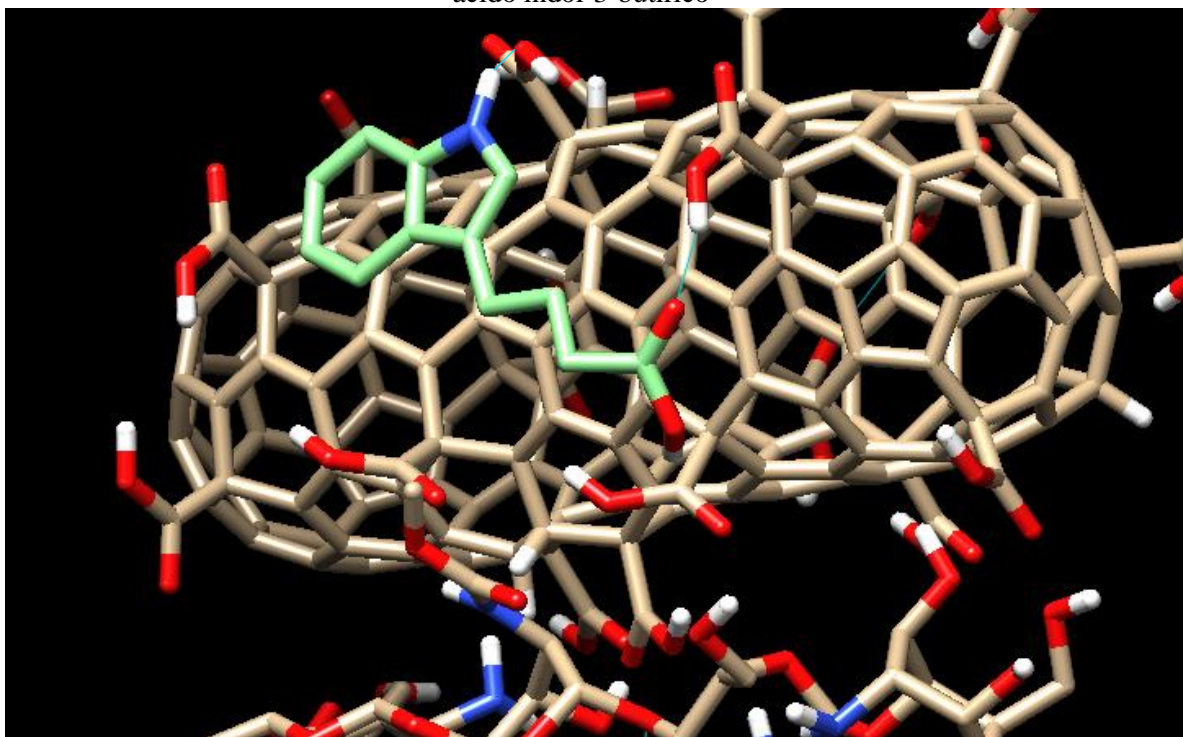


Figura 11: Acoplamiento de CNT abierto funcionalizado con ácidos carboxílicos – quitosano con isopentil adenosina

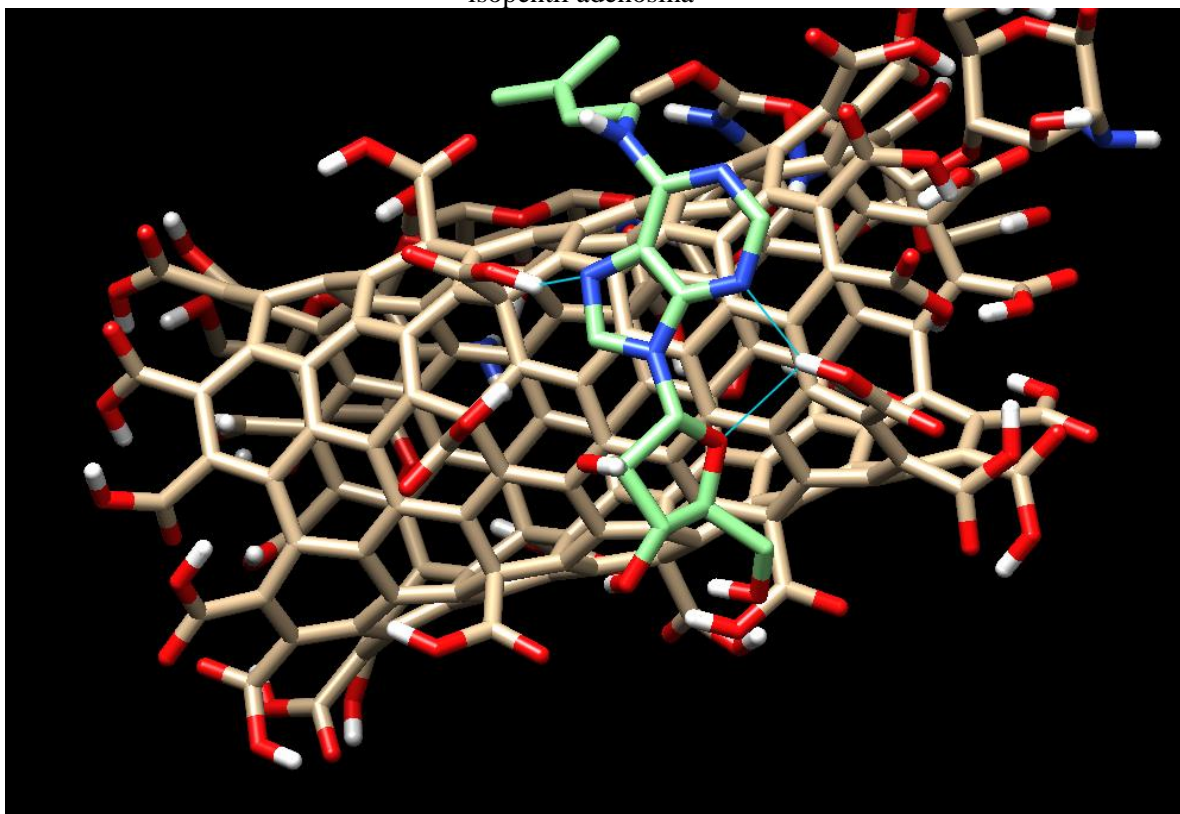


Figura 12: Acoplamiento de CNT cerrado funcionalizado con ácidos carboxílicos – quitosano con isopentil adenosina

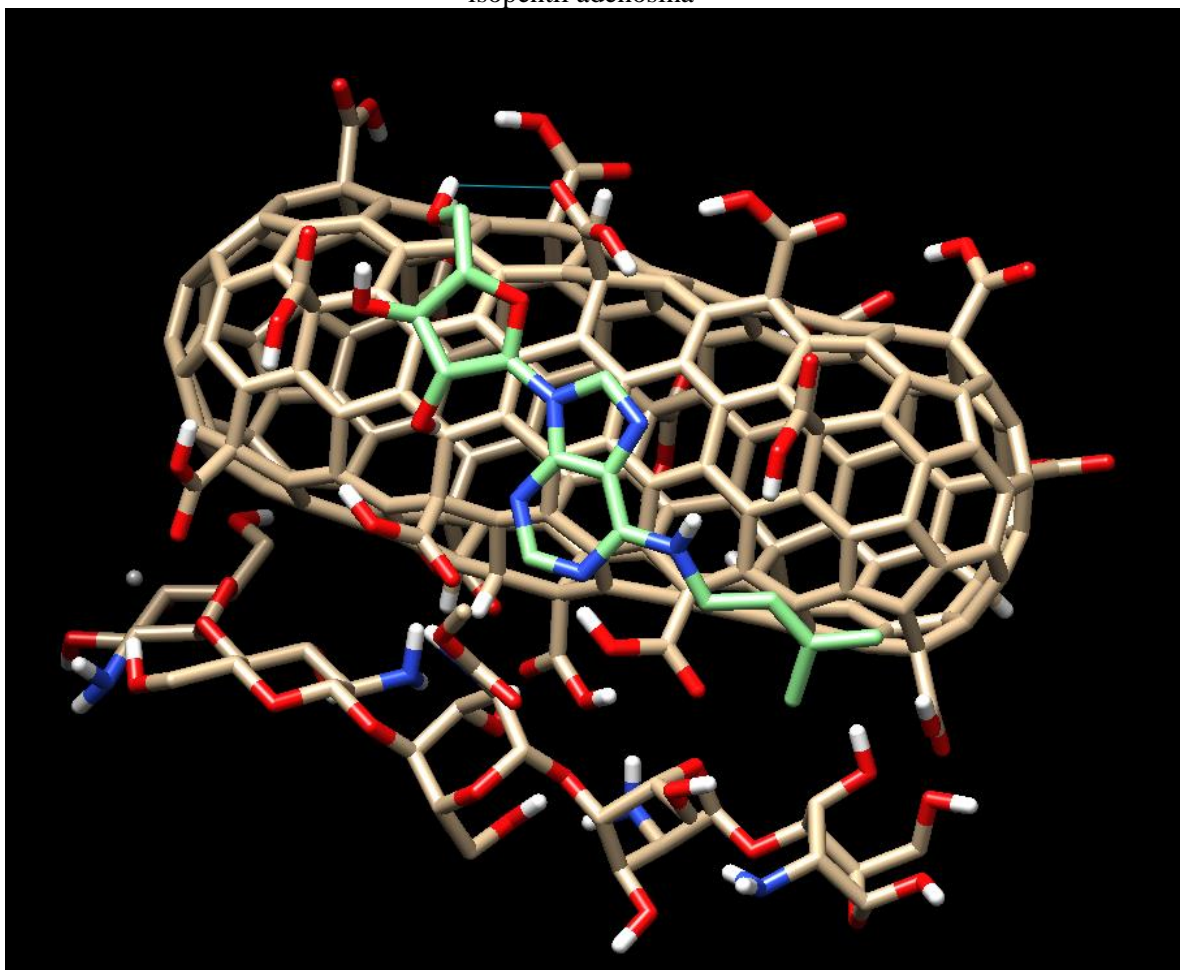


Figura 13: Acoplamiento de quitosano con urea

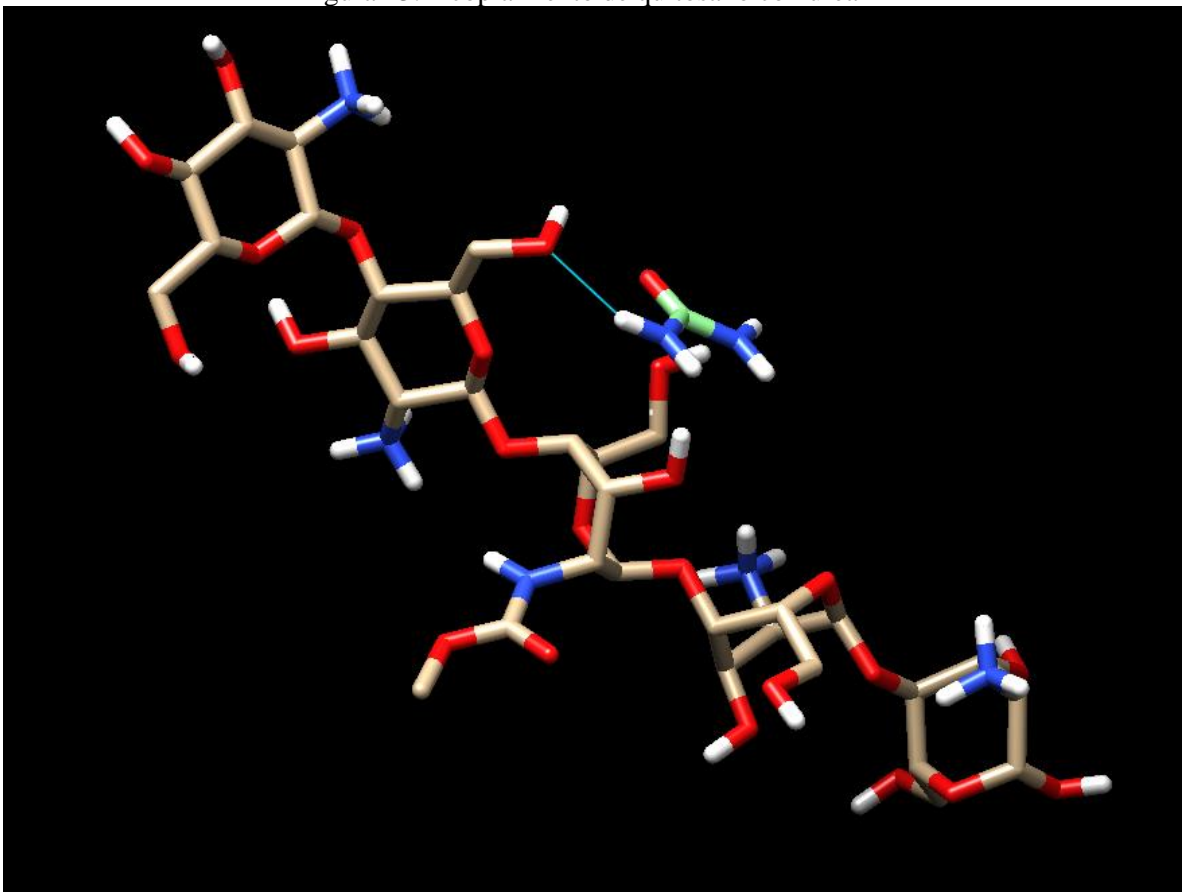


Figura 14: Acoplamiento de quitosano con ácido indol-3-butírico

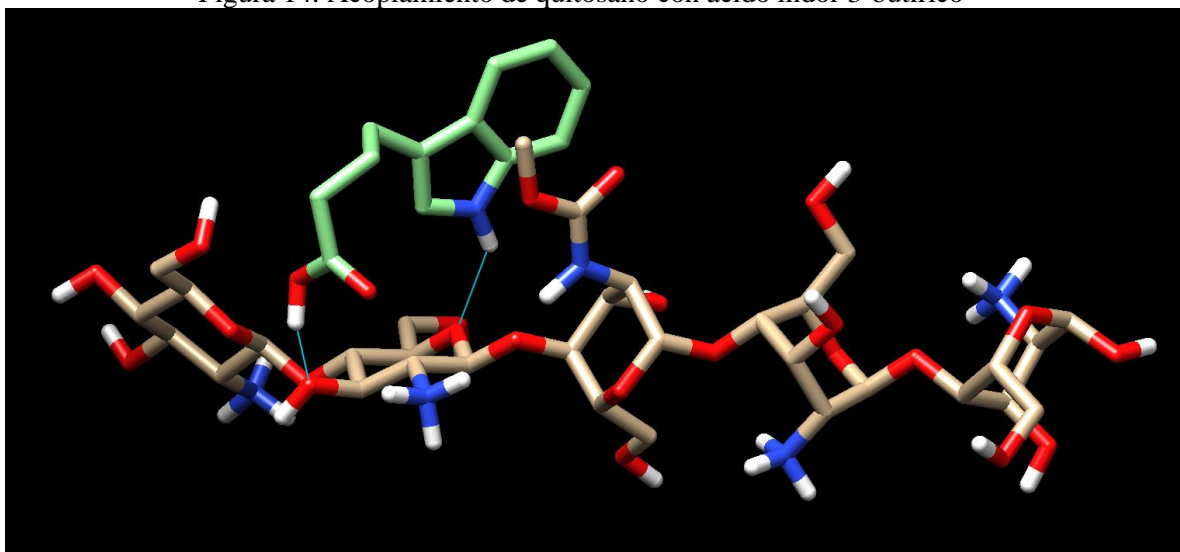


Figura 15: Acoplamiento de quitosano con isopentil adenosina

