

Nanomateriales transportadores de capsinoides como alternativa para inhibir *Fusarium oxysporum*

Verónica Padrón-Vázquez¹, Vicente González-Rodríguez², Ana Isabel Mireles-Arriaga³, Jorge Emmanuel Mejía-Benavides⁴, Erik Díaz-Cervantes^{1,*}

¹Departamento de Alimentos, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato 37975, Mexico. e.diaz@ugto.mx*

²División de Materiales Avanzados, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, Camino a la Presa de San José, 2055, San Luis Potosí, S. L. P., Mexico.

³Departamento de Agronomía, División de Ciencias de la Vida, Universidad de Guanajuato Campus Irapuato-Salamanca, 36500, Irapuato, Guanajuato, México

⁴Departamento de Enfermería y Obstetricia, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato 37975, Mexico.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es determinar el uso de nanopartículas de dióxido de silicio y liposomas de lecitina de soya, transportadoras de una familia de *Capsinoides*, en la inhibición de *Fusarium oxysporum*. Considerando que dicho hongo comúnmente ataca a *S. lycopersicum* (jitomate). Lo anterior a partir de métodos basados en química computacional, específicamente Docking molecular. Los resultados muestran que el mejor vehículo es la fosfatidilcolina (componente principal de los liposomas de lecitina de soya) transportando la dihidrocapsaicina.

Palabras clave: Dióxido de Silicio, Lecitina de Soya, Capsinoides, *Fusarium oxysporum*, *Solanum lycopersicum*, Liposomas.

ABSTRACT

This work aims to determine the use of silicon dioxide nanoparticles and soy lecithin liposomes, carriers of a family of Capsinoids, in the inhibition of *Fusarium oxysporum*. Considering that said fungus commonly attacks *S. lycopersicum* (tomato). The above methods are based on computational chemistry, specifically Molecular Docking. The results show that the best vehicle is phosphatidylcholine (the main component of soy lecithin liposomes) which transports dihydrocapsaicin.

Key words: Silicon dioxide, Soja-lecithin, Capsinoids, *Fusarium oxysporum*, *Solanum lycopersicum*, liposomes.

INTRODUCCIÓN

La siembra intensiva de algunas especies, sumada al desequilibrio causado por las malas prácticas que el ser humano emplea contra las plagas ha llevado a que algunas de ellas presenten gran importancia para varios cultivos. Entre estas prácticas sobre sale el uso desmedido de insecticidas los cuales regulan las poblaciones de insectos en la naturaleza. Las plagas surgen de alteraciones de tipo ecológico.

Para contrarrestar esta situación, se deben buscar alternativas que no dañen la planta, ecológicas y económicas, que cumplan con buenas prácticas del manejo integrado de plagas (MIP), el diagnóstico fitosanitario cumple un papel fundamental, también la identificación de las especies de plagas que se desea contrarrestar.

Las plagas agrícolas corresponden a animales (insectos, ácaros, babosas, nematodos, roedores, aves, etc.), patógenos y malezas, las cuales afectan los bienes de la especie humana. Implica desde daños menores que reducen la calidad y valor del producto o cultivo.

Uno de los principales bioactivos que se pretende co-adyuven con el control de plagas es la denominada capsaicina. “La *capsaicina* es un alcaloide natural derivado de los chiles que es responsable de su sabor picante. Es un compuesto soluble en grasa (*lipofílicos*) sin olor que se absorbe rápidamente a través de la piel. (Hayman et al., 2008). Es importante destacar que los compuestos bioactivos del chile jugaran un papel importante es en esta investigación.

El chile piquín, como componente del matorral submontano del noreste de México, es una planta anual que también crece y se desarrolla de manera continua en zonas tropicales. Además de los usos culinarios se ha reportado su actividad en problemas cardiovasculares, enfermedades crónicas degenerativas, estimulante, digestiva y colerético, así como su capacidad de reducir los riesgos de contraer cáncer y como bactericida. Ante esta diversidad de aplicaciones y en busca de alternativas que contribuyan a mejorar la calidad de la producción agrícola, se plantea la evaluación de la actividad biológica de extractos etanólicos de frutos de chile piquín (*Capsicum annuum L. var aviculare*) y de capsaicina.

Los *liposomas* son vesículas, generalmente de fosfolípidos, que tienen la capacidad de encapsular parte del disolvente en el cual fueron elaborados, así como moléculas de interés biológico: fármacos, principios activos de plantas, ADN, proteínas como la hemoglobina, anticuerpos, entre otras.

La necesidad de utilizar liposomas como forma farmacéutica es porque debido a que sus componentes son inocuos, biodegradables, dan protección y estabilidad a los componentes que encapsulan, se elaboran fácilmente, y tienen la capacidad de transportar y ceder principios activos terapéuticos (Díaz-Cervantez et al., 2009).

La *capsaicina* se usa actualmente para evitar el dolor en el área neurológica, además destaca su uso convencional como antifúngico y entra otros usos. (Moreno et al., 2012)

La siembra de chile habanero en México aumentó en años recientes. La demanda de esta hortaliza a nivel mundial exige la aplicación de nuevas técnicas que permitan mejorar su rendimiento y calidad. (Ramirez et al., 2016) Es de gran importancia mencionar esto debido que esta especie es una de las principales en nuestra investigación

Además de su uso como alimento o condimento, el chile habanero (*Capsicum chinense*) y otros chiles menos picantes son utilizados en medicina, debido a la presencia de unos compuestos denominados

capsaicinoides. Los *capsaicinoides* son compuestos fenólicos, amidas derivadas de ácidos grasos, que tienen entre nueve y 11 átomos de carbono. Como ya se dijo, son responsables del picor de algunos chiles. El 90 por ciento de este picor está dado principalmente por dos *capsaicinoides*: la capsaicina y la *dihidrocapsaicina*.

Las propiedades antioxidantes no sólo deben estudiarse por sus interacciones químico-biológicas, sino por su función en el deterioro oxidativo que afecta a los alimentos, las plantas y sus cultivos.

La nanotecnología (NT) ha surgido como un avance tecnológico-científico que puede transformar sectores de la agricultura proporcionando herramientas novedosas para la detección molecular de estrés biótico y abiótico. Por lo tanto, los liposomas que son compuestos que pueden ayudarnos a combatir las plagas desde la célula contribuyendo a la planta para la reducción de plagas, la *capsaicina* siendo un compuesto antifúngico.

Los *liposomas* al parecerse a las membranas celulares poseen ventajas como el poder contener sustancias tanto hidrosolubles como liposolubles. Poseen una alta afinidad por las membranas celulares por lo que el encapsulamiento de un principio activo generara una mayor absorción y una acción localizada más duradera, cinética lenta y por lo tanto una menor toxicidad, siendo por lo que podrían considerarse como vehículos para liberar en lugares específicos los principios activos precisos. (Sánchez-Acosta, 2010)

Los antioxidantes son sustancias químicas que se caracterizan por impedir o retrasar la oxidación de diversas sustancias principalmente de los ácidos grasos cuyas reacciones se producen tanto en los alimentos como en el organismo humano, en el cual puede provocar alteraciones fisiológicas importantes desencadenantes de diversas enfermedades. (Zamora, 2007).

Un objetivo o diana biológicos es cualquier biomolécula dentro de un organismo vivo al que se dirige y/o se une alguna otra entidad, lo que desencadena un cambio en su comportamiento o función. “Las interacciones complejas y dinámicas entre los ligandos y los receptores conducen a cambios en nuestra percepción sensorial o estado de ánimo”. (Pluskal & Weng, 2018).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio *in silico*

El primer paso que se realizará en el presente proyecto es el modelado de las moléculas de interés, *capsaicina*, *derivados de capsaicina* y sistemas modelo de nanopartículas. De estas últimas se utilizará un modelo finito de la pared de un *liposoma*, así como un fragmento de compuesto de *dióxido de silicio*, para poder evaluar la interacción de dichas moléculas de interés. El modelado mencionado se realizará haciendo uso del software computacional, *Avogadro*

El método seleccionado será, a partir del programa *Molegro Virtual Docker*, (Ferreira-Bitencourt & Azevedo- Filgueira, 2019), MVD (Ferreira-Bitencourt & Azevedo- Filgueira, 2019). Cabe destacar que, el blanco seleccionado se descargará del protein data bank, al cual se le harán correcciones de disolvente, pH y cargas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En las Figura 1 y 2, se observan las moléculas de capsaicina, dihidrocapsaicina, homocapsaicina y la norhidrocapsaicina optimizadas.

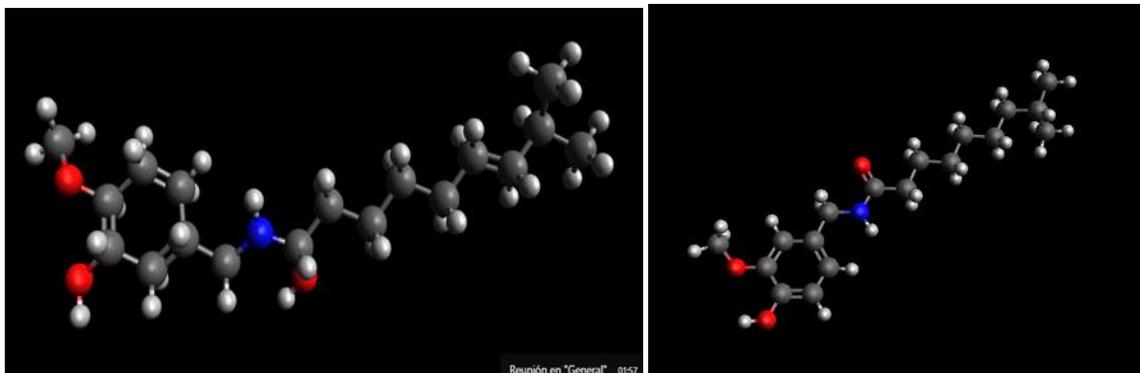


Figura 1. Moléculas de *Capsaicina* y *Dihidrocapsaicina*.

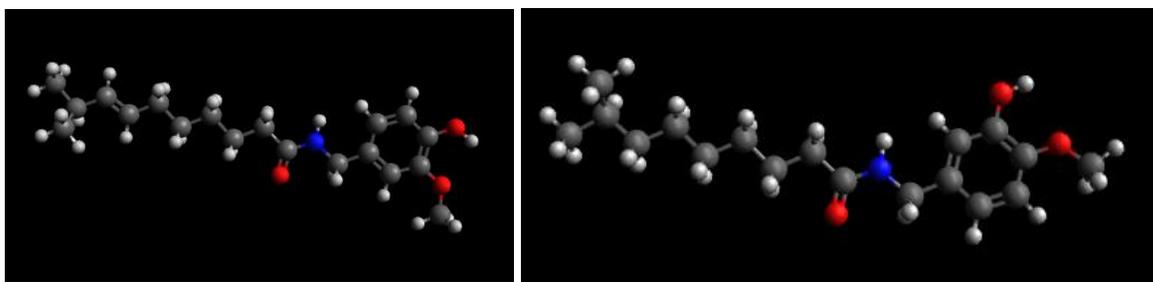


Figura 2. Molécula de la *Homocapsaicina* y la *Norhidrocapsaicina* optimizadas.

Los *liposomas* fueron utilizados para mimetizar membranas celulares. A medida que los estudios avanzaban se encontraron nuevas aplicaciones, entre las que destaca la vehiculización de principios activos en el sector agronómico por su prolongado tiempo de circulación, Su versatilidad los ha convertido en sistemas de gran interés biológico, y en la industria agroalimentaria. (Técnicas de Obtención de *Liposomas*, n.d.)

A continuación, se analizaron los dos principales componentes de los liposomas de lecitina de soya, fosfatidilcolina y fosfadiletanolamina, ver Figura 3. Estas se pusieron a interactuar con las moléculas *capsinoides*.

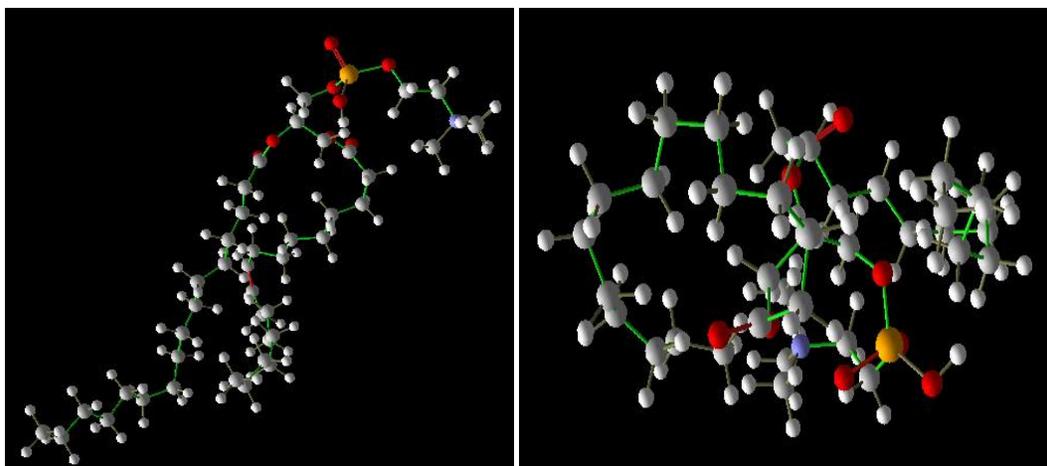


Figura 3. Podemos observar las moléculas de *Fosfatidilcolina* y *Fosfadiletanolamina*.

Después de modelar todas las moléculas necesarias para interactuar en nuestra simulación en *Molegro Virtual*, pasaremos a nuestra parte de simulación computacional y veremos como interactuaron las moléculas y cuales son más afines con las proteínas.

La Tabla. 1 muestra todos los resultados de las moléculas de interés, con los modelos de dióxido de silicio, liposomas y la cutinasa de *F. oxysporum*.

Dióxido de silicio	Hbond	Electro	Energy	LE1	VdW
Ibuprofeno	0.00	0.00	-61.46	-4.10	0.00
Capsaicina	0.00	0.00	-74.16	-3.37	0.00
Dihidrocapsaicina	0.00	0.00	-77.11	-3.51	0.00
Homocapsaicina	0.00	0.00	-74.88	-3.26	0.00
Nordihidrocapsaicina	0.00	0.00	-75.52	-3.43	0.00

Cutinasa de <i>F. oxysporum</i>	HBond	Electro	Energy	LE1	VdW (LJ12-6)
co-cristal	-6.37	0.00	-53.82	-6.73	-15.62
Homocapsaicina	-2.25	0.06	-118.52	-5.15	-36.40
Nordihidrocapsaicina	-5.15	-0.38	-108.50	-4.93	-33.24
Capsaicina	-3.23	-0.10	-112.95	-5.13	-38.24
Dihidrocapsaicina	-2.97	-2.00	-114.80	-5.22	-24.33

Fosfatidilcolina	HBond	Electro	Energy	LE1	VdW
Homocapsaicina	0.00	0.00	-77.04	-3.35	0.00
Homodihidrocapsaicina	0.00	0.00	-78.35	-3.41	0.00
Capsaicina	0.00	0.00	-80.53	-3.66	0.00
Dihidrocapsaicina	0.00	0.00	-84.63	-3.85	0.00

Fosfatidiletanolamina	Hbond	Electro	Energy	LE1	VdW
Homocapsaicina	0.00	0.00	-75.03	-3.26	0.00
Homodihidrocapsaicina	0.00	0.00	-66.23	-2.88	0.00
Capsaicina	0.00	0.00	-70.29	-3.20	0.00
Dihidrocapsaicina	0.00	0.00	-65.26	-2.97	0.00

Tabla 1. Resultados de interacciones no covalentes de los capsinoides con modelos de nanopartículas y el blanco seleccionado de *F. oxysporum*.

La tabla 1 nos muestra, a partir de los valores de la eficiencia del ligando (LE), que la dihidrocapsaicina tiene mejor preferencia a adsorberse en el dióxido de silicio y en la fosfatidilcolina, contraste con la homocapsaicina que tiene preferencia a la fosfatidiletanolamina. Esto nos indica de manera general, que puede ser exergónica la absorción de dichos compuestos en poros de nanopartículas de dióxido de silicio y en superficies de liposomas, siendo esta una primera aproximación de dicha interacción.

Considerando la interacción con la cutinasa del hongo, es claro que todas presentan menor interacción que la molécula co-cristalizada, pero aun así la diferencia no es tan significativa ($< 1\text{kcal/mol}$). De los capsinoides, la dihidrocapsaicina es la que presenta mejor interacción con dicho blanco, lo cual indica que tentativamente, aplicando un extracto crudo de chile habanero, la dihidrocapsaicina podría propiciar la inhibición de *F. oxysporum*.

CONCLUSIÓN

Se determinó el uso de nanopartículas de dióxido de silicio y liposomas de lecitina de soya, como posibles transportadoras de una familia de *Capsinoides*. A su vez, se corroboró el uso de capsinoides como posibles inhibidores de la cutinasa de *Fusarium oxysporum*; considerando que dicho hongo comúnmente ataca a *S. lycopersicum* (jitomate). Lo anterior a partir de métodos basados en química computacional, específicamente Docking molecular. Finalmente, los resultados muestran que el mejor vehículo es la fosfatidilcolina (componente principal de los liposomas de lecitina de soya) transportando la dihidrocapsaicina.

BIBLIOGRAFÍA

- Andueza-Noh, R. H., Latournerie-Moreno, Luis, Moran-Vázquez, N., Cervantes-Ortiz, F., & Mendoza-Elos, Mariano. Rangel-Lucio, J. A. (2017). Respuesta fisiológica de la semilla de chile habanero (*Capsicum chinense* Jacq.) al almacenamiento. *Acta Universtaría*, 22–29.
- Coronado, M., Salvador, V., Gutiérrez, R., Vázquez, M., & Radilla, C. (2015). Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Revista Chilena Nutricion*, 42, 206–212.
- Díaz-Cervantez, E., Durán-Castro, E., & Universidad de Guanajuato. (2009). Encapsulamiento en liposomas de algunos principios activos de la Damiana (*Turnera diffusa* L. = *Turnera aphrodisiaca* ward = *Turnera diffusa* Wild. var. *Aphrodisiaca*). *Investigación Científica*.
- Ferreira-Bitencourt, G., & Azevedo- Filgueira, W. (2019). Molegro Virtual Docker for Docking (pp. 149–167).
- Gameros, P. C. S. (2018). El pelo: generalidades y enfermedades más comunes. *Revista de La Facultad de Medicina*, 61, 48–56.
- Hayman, M., Kam, P., & Universidad de Sídney en el Royal Prince Alfred Hospita. (2008). Capsaicina: Una revisión de su farmacología y aplicaciones clínicas. *El Seveir*, 19, 338–343.
- Hrnandez, I., Rossani, G., & Susanibar, J. (2018). Inducción de crecimiento y restauración del folículo piloso con factores de crecimiento autólogos en patología no cicatriz del cuero cabelludo. 44(2), 151–160.
- Juaréz-Rendon, K., Rivera-Sánchez, G., Reyes-López, M., García-Ortiz, J., Bocanegra-García, V., & Altamirano-García, M. (2017). Alopecia areata. Actualidad y perspectivas. *Arch Argent Pediatr*, 115, 404–411.
- Moreno, S., Salcedo, M. S. M., Cárdenas, Á. M. L., Hernández, P., & Núñez, G. M. A. (2012). Efecto antifúngico de capsaicina y extractos de chile piquín (*Capsicum annum* l. var *aviculare*) sobre el crecimiento in vitro de *Aspergillus flavus*. *Polibotanica Mexico*, 34, 191–204.
- Pluskal, T., & Weng, J.-K. (2018). NATural product modulators of human sensations and mood: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Chem Soc Rev*, 47, 1565–1902.
- Ramirez, H., Mendoza, J., Vazquez, M. E., & Zermeno, A. (2016). La prohexadiona de calcio (P-CA): una alternativa hormonal viable en chile habanero. *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*, 7(3), 631–641.
- Ruiz, N., Lara, F., & Estévez, M. (2011). El Chile Habanero: su origen y usos. In *Comunicaciones Libres* (Vol. 70, pp. 70–78).
- Sánchez-Acosta, L. (2010). Encapsulamiento de Extractos de Damiana de California en Liposomas Multilaminares y Laminares. Universidad de Guanajuato.
- Técnicas de obtención de liposomas. (n.d.).
- Zamora, D. (2007). ANTIOXIDANTES: MICRONUTRIENTES EN LUCHA POR LA SALUD. *Revista Chilena Nutricion*, 34(1), 17–26.