



## Estudio de propiedades moleculares del glifosato usando métodos químico-cuánticos computacionales

Study of molecular properties of glyphosate using chemical-quantum computational methods

CHOQUE, RIGOBERTO<sup>1</sup>  
NOGALES, JORGE<sup>1, 2</sup>

FECHA DE RECEPCIÓN: 12 DE MARZO DE 2019

FECHA DE ACEPTACIÓN: 15 DE ABRIL DE 2019

### Resumen

En este trabajo de investigación se realizó un estudio computacional del glifosato calculando detalladamente las propiedades moleculares del mismo. Se logró a través de este trabajo la caracterización del herbicida glifosato, presentado valores de longitudes de enlace y ángulos así como de propiedades químicas de interés en estudios QSAR, de energías y de bioactividad obtenidos por métodos mecánico cuánticos utilizando la mecánica molecular, semiempírico y *ab initio*. Se analizaron los resultados obtenidos al comparar los datos experimentales del glifosato con los obtenidos computacionalmente demostrando una buena correlación. La estructura del glifosato fue trazada usando la interfaz de Hyperchem; esta fue sometida a cálculos de optimización geométrica inicialmente de Mecánica Molecular para

### Abstract

In this research work a computational study of glyphosate was carried out, calculating in detail the molecular properties of it. Through this work, the characterization of the glyphosate herbicide was achieved, presenting values of link lengths and angles as well as chemical properties of interest in QSAR studies, of energies and bioactivity obtained by quantum mechanical methods using molecular, semi-empirical and *ab-initio* mechanics. The results obtained were analyzed by comparing the experimental data of glyphosate with those obtained computationally demonstrating a good correlation. The structure of glyphosate was plotted using the Hyperchem interface; This was subjected to geometric optimization calculations initially of Molecular Mechanics to obtain the most stable struc-

1 Carrera de ciencias químicas.FCPN-UMSA Cota Cota calle 27 campus universitario La Paz - Bolivia  
2Química General e Inorgánica,carrera Química Farmaceutica.FCFB-UMSA.Av.Saavedra 2224 La Paz - Bolivia  
1, 2 jorge.nogales.vera@gmail.com

obtener la estructura más estable, posteriormente todas las estructuras fueron analizadas mediante el método semiempírico PM3 para obtener valores más confiables de energía y geometría. Para el método *ab initio* se usó la base 3-21G. La minimización de la energía de las estructuras se desarrolló por el método Fletcher-Reeves de gradiente conjugado hasta un valor de gradiente RMS (root-mean-square) menor a 0,100 Kcal/(A°mol) o un máximo de 500 ciclos de iteración, el límite de convergencia SCF empleado fue de 0,001 Kcal/mol. Las propiedades moleculares necesarias en QSAR (Relaciones estructura actividad) y la predicción de bioactividad se realizó en el software químico informático Molinspiration. El ordenamiento de los datos numéricos, las gráficas, regresiones y el ANOVA se realizaron en Excel 2015. Los valores encontrados de longitud de enlace resultan muy satisfactorios, se encontró que el estadístico F (0,1574) es menor al valor crítico (2,479) y la P es mayor a 0,05, aceptándose la hipótesis nula, la desviación media absoluta resultó 0,27Å. La regresión dió coeficientes  $r^2$  de 0,89-0,86 y 0,76 para el método semiempírico, mecánica molecular y *ab initio* respectivamente. Para los ángulos, los valores encontrados también son satisfactorios, el estadístico F (0,226) valor crítico (2,43) y la P es mayor a 0,05, desviación media absoluta encontrada fue de 5,02 grados.

#### **PALABRAS CLAVE**

Glifosato, Mecánica molecular, semiempírica, *Ab initio*, Química computacional, herbicida

ture, subsequently all structures were analyzed using the PM3 semi-empirical method to obtain more reliable energy and geometry values. For the *ab initio* method, the 3-21G base was used. The energy minimization of the structures was developed by the Fletcher-Reeves method of conjugate gradient up to a RMS (root-mean-square) gradient value less than 0,100 Kcal / (A°mol) or a maximum of 500 iteration cycles, the SCF convergence limit used was 0,001 Kcal / mol. The molecular properties required in QSAR (Activity structure relationships) and bioactivity prediction were performed in the Molinspiration computer chemo software. The ordering of the numerical data, the graphs, regressions and the ANOVA were performed in Excel 2015. The values found for link length are very satisfactory, it was found that the F statistic (0,1574) is less than the critical value (2,479) and the P is greater than 0.05, accepting the null hypothesis, the absolute mean deviation was 0.27Å. The regression gave  $r^2$  coefficients of 0,89-0,86 and 0,76 for the semi-empirical method, molecular mechanics and *ab initio* respectively. For the angles, the values found are also satisfactory, the statistical F (0,226) critical value (2,43) and P is greater than 0,05, absolute mean deviation found was 5,02 degrees.

#### **KEY WORDS**

Glyphosate, Molecular mechanics, semiempirical, *Ab initio*, Computational chemistry, herbicide

## **INTRODUCCIÓN**

Es innegable que el uso del herbicida glifosato ha incrementado la productividad en la agricultura, pero también se tienen reportes acerca de su potencial actividad cancerígena (Williams, G.M, 2000), de allí la importancia de aumentar los conocimientos de sus propiedades moleculares. La necesidad de conocer a profundidad a este tipo de compuestos, su conformación



y sus propiedades químicas fueron los motivos para el desarrollo del presente trabajo. Para ello hemos estudiado a este compuesto relacionando valores moleculares teóricos calculados por métodos mecánico-cuánticos y computacionales con los valores experimentales disponibles.

A nivel mundial la agricultura ha logrado incrementos productivos notables, acompañados de una creciente obtención de alimentos, impulsada por el uso de insumos para el control de malezas, plagas y enfermedades así como también de fertilizantes. Los últimos 50 años del siglo XX y lo que va del siglo XXI se caracterizan por una fuerte dependencia de los agroquímicos como elementos fundamentales en el control de las adversidades en los cultivos. El desarrollo de diferentes herbicidas a partir de la década de 1940 ha dado lugar a la idea de que el control químico es una herramienta que posibilita la erradicación de malezas, convirtiéndose desde entonces en el método principal utilizado por los productores agropecuarios. (Villalba, 2009)

China es el principal productor y exportador de glifosato en el mundo con una producción estimada de 850,000 Ton por año para comienzos de 2010 y exportaciones promedio del orden de 300,000 Ton anuales; los principales destinos de exportación América del norte, del sur y Malasia. (Cirbián, 2011)

En 2014, Bolivia importó 12 millones de toneladas de glifosato, herbicida usado en el país para los cultivos de soja, debido a que en 2004 se autorizó el uso de la semilla transgénica. (Cirbián, 2015)

Más de un millón de toneladas de agroquímicos ingresan a Paraguay anualmente. Son fertilizantes, secantes, insecticidas y funguicidas que se aplican en más de 3 millones de hectáreas empleadas en el cultivo de soja y otros granos que exporta. Además, un porcentaje del producto importado se reformula y se exporta de nuevo, principalmente a Bolivia, según datos proveídos por el SENAVE (Servicio Nacional de Calidad y Sanidad Vegetal y de Semillas); entre esos químicos existen varios prohibidos en otros puntos del mundo por los daños que pueden provocar a la salud humana y al medio ambiente, como el glifosato, el paraquat, 2,4D, el acefato, entre otros. (Ladaga, 2015)

## DESCRIPCIÓN MOLECULAR DEL GLIFOSATO

El **glifosato** (N-fosfonometil-glicina,  $C_3H_8NO_5P$ , CAS 1071-83-6) es un herbicida de amplio espectro, desarrollado para la eliminación de hierbas y de arbustos, en especial los perennes. El glifosato es un aminofosfonato y un análogo del aminoácido natural glicina. El nombre es la contracción de glicina, fosfo- y -ato, partícula que designa a la base conjugada de un ácido. Fue descubierta su actividad herbicida en 1970 por John E. Franz, trabajando en Monsanto. Por su hallazgo, en 1990 Franz recibió la National Medal of Technology en 1987, y la Medalla Perkin en Química Aplicada. (Stong, 1990)

En la tabla 1 se resumen algunas de sus propiedades :

**Tabla 1. Propiedades físicas y químicas del Glifosato**

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Nombre IUPAC</b>                   | N-(fosfonometil) glicina   |
| <b>Otros nombres</b>                  | N-(fosfonometil)glicina-isopropilamina (1:1)<br>2- [(fosfonometil) amino] ácido acético<br>sal de isopropilamina de N(-fosfonometil) glicina |
| <b>Nombre común</b>                   | Glifosato (E-ISO, F-ISO, )   |
| <b>Formula</b>                        | $C_3H_8NO_5P$  |
| <b>Propiedades físicas y químicas</b> |  |
| <b>Densidad</b>                       | 1.704 kg/m <sup>3</sup> ; 0,001704 g/cm <sup>3</sup>   |
| <b>Punto de fusión</b>                | 184,5 °C (458 K)   |
| <b>Punto de ebullición</b>            | 187 °C (460 K)   |
| <b>Solubilidad en agua</b>            | 1.01 g/100 mL (20 °C)  |
| <b>PH</b>                             | 4.4-4.9  |
| <b>DL<sub>50</sub></b>                | 10.537 mg · kg <sup>-1</sup> rata oral<br>7.500 mg kg <sup>-1</sup> rata piel  |

Esta información corresponde al Glifosato No. CAS 1071-83-6

### Bioquímica y Mecanismo de acción del glifosato

El glifosato mata las plantas interfiriendo con la síntesis de los aminoácidos fenilalanina, tirosina y triptófano. Lo hace inhibiendo la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS). (Steinrücken, 1980)

Parrot (1995) estableció que el crecimiento se detiene a las pocas horas de la aplicación, las hojas tardan días en volverse amarillas. La EPSPS sólo es sintetizada por plantas y algunos microbios, pero no por mamíferos, por lo que este mecanismo de acción no les afecta. Como se mencionó el glifosato actúa inhibiendo la 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), enzima responsable de la formación de los aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina y triptófano. El shikimato (anión del ácido shikímico) es el precursor clave y común en la biosíntesis de todos los aminoácidos aromáticos y del triptófano que resulta de la ciclación de un ácido heptónico. La EPSPS cataliza la reacción entre shikimato-3-fosfato (S3P) y fosfoenolpiruvato (PEP) para formar ESP y fosfato. Los aminoácidos aromáticos se utilizan también para formar metabolitos secundarios como los folatos, las ubiquinonas y las naftoquinonas. La ruta del proceso bioquímico del shikimato no se encuentra en animales. (Alibhai, 2001)

Solomon (2007) afirma que se utiliza en erradicación de cultivos ilícitos de amapola, coca y otras plantas usadas en la fabricación de estupefacientes. Y también como herbicida en los cultivos de soja, que ha sido manipulada genéticamente para no ser afectada por esta sustancia.

Según Felsot (2000) la EPSPS es codificada por el núcleo celular y transportada al cloroplasto a través de un péptido de transporte, y es en el cloroplasto donde participa de la ruta metabólica del ácido shikímico.

En esta vía se emplea un 20 por ciento del carbono fijado durante la fotosíntesis. Esta enzima asociada a la síntesis de tres aminoácidos esenciales cromáticos: fenilalanina, tirosina y triptófano; también está relacionado a la síntesis de compuestos aromáticos como ligninas, alcaloides, flavonoides, ácidos benzoicos y hormonas vegetales; puesto que los aminoácidos sintetizados son precursores de estos compuestos secundarios. (Perez, 2007)

Ya en el cloroplasto, la EPSPS enlaza primero una molécula de shikimato-3-fosfato (S3P) inmediatamente después una molécula de PEP se enlaza al sitio activo de la enzima. La EPSPS cataliza entonces una reacción de condensación para producir 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato; queda claro que PEP no presenta afinidad por EPSPS a menos que una molécula de S3P se enlace primero. (Perez, 2007)

Podemos representar el mecanismo de acción de la 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato, así:



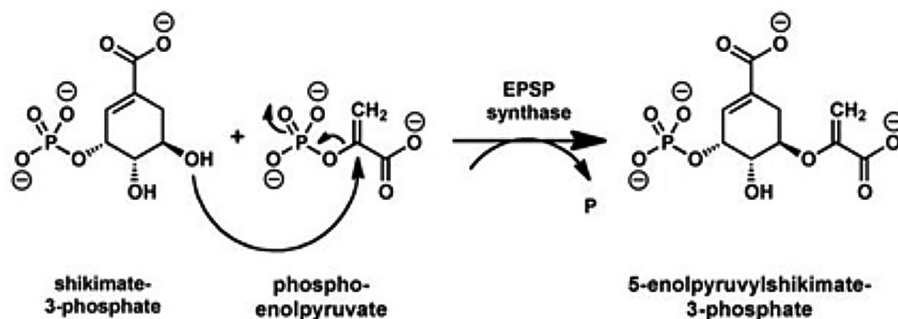
Donde:

Enzima: 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintetasa

S3P: Shikimato-3-fosfato

PEP: fosfoenolpiruvato

EPSP: 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato



Históricamente, la Química Computacional surge como una evolución de la Química Teórica con el objetivo de investigar el comportamiento de la materia a nivel molecular mediante ordenadores (Sanchez, 2000); en otras palabras, la Química Computacional es sinónimo de modelización molecular. Más concretamente, la implementación y aplicación de las técnicas de la Química Computacional nos permite investigar múltiples propiedades y comportamientos moleculares como son:

- La geometría molecular en un sentido amplio, además de distancias y ángulos de enlace, es posible caracterizar la forma y tamaños relativos de todo tipo de moléculas y macromoléculas.

- La energía de todo tipo de especies químicas, incluyendo intermedios, estados de transición, estados excitados, etc. Es posible, además, estimar distintos tipos de magnitudes termodinámicas tanto en fase gas como en fases condensadas.
- La reactividad química de una especie es un ejemplo de propiedad genuinamente química que puede cuantificarse en forma de índices de reactividad con la ayuda de la Química Computacional.

Además, la Química Computacional es capaz de determinar la geometría y estabilidad relativa de intermedios y estados de transición de reacción, es decir, caracteriza los mecanismos de reacción. Más aún dispone de herramientas sofisticadas para el cálculo de todo tipo de magnitudes cinéticas como constantes de velocidad, efectos cinéticos isotópicos, secciones eficaces de reacción, factores de efecto túnel, etc. (Sanchez, 2000)

### Métodos de la Mecánica Molecular (MM)

MM es un método muy rápido para determinar geometría, energías moleculares, espectros vibracionales y entalpías de formación de moléculas estables en su estado basal. Debido a su gran velocidad de cálculo, es ampliamente usado para moléculas grandes, tal como aquellas de importancia biológica y farmacéutica, que están actualmente fuera del alcance de los métodos más intensivos de orbitales moleculares. MM es un método empírico, que involucra un gran número de parámetros, extraídos de medidas experimentales, llamados, colectivamente, parámetros de campo de fuerza. El mayor reto de MM es encontrar cuando uno o más de los parámetros necesarios para resolver un problema no son conocidos. Debido a que los métodos MM son parametrizados usando datos de moléculas en su estado basal, no son útiles (igual que los métodos semiempíricos) para el modelamiento de química en estados de transición, como sí lo hacen los métodos *ab initio*. (Suarez, 2000)

En este método, la energía se deriva de una serie de contribuciones individuales como la energía de **tensión**, de **torsión**, de **flexión**, de **repulsión** e interacciones **no enlazantes**.

Todos los parámetros que se emplean en mecánica molecular son calculados por medio de métodos cuánticos o con métodos experimentales, y se denomina **campo de fuerzas**. Según la modelización que se quiera hacer, existen diversos campos de fuerza, unos más genéricos que otros. Por ejemplo, el OPLS fue desarrollado para ácidos nucleicos y proteínas y cuenta con un tratamiento de las interacciones no enlazantes más exacto que el AMBER, otro campo de fuerzas algo más antiguo. En este tema no hay que poseer unos conocimientos matemáticos desorbitados para poder desarrollar un campo de fuerzas, por lo que hay bastantes campos desarrollados por las mismas empresas que comercializan los programas, aunque los campos clásicos cuentan con más prestigio, al estar ampliamente reconocidos durante bastantes años. (Suarez, 2000)

## Métodos Semiempíricos (SE)

Los métodos semiempíricos (SE) son métodos químico cuánticos, es decir, obtienen la energía y orbitales moleculares, pero lo hacen simplificando los cálculos HF o DFT al remplazar valores esperados de la función de onda o de funcionales de la densidad electrónica por formas paramétricas ajustadas estadísticamente empleando grandes conjuntos de datos experimentales (geometrías moleculares y calores de formación) y/o datos teóricos generados por métodos *ab initio* o DFT. (Suarez, 2000)

De esta manera, los cálculos SE son casi tan rápidos como los cálculos MM hasta el punto que es posible realizar cálculos SE en sistemas de miles de átomos. (Suarez, 2000)

Las desventajas que presentan los métodos puramente cuánticos hacen que su uso en sistemas factibles a pie de laboratorio sea muchas veces descabellado, tanto por el tiempo como por la potencia del ordenador requerido. Es por ello que para poder explicar de manera teórica algunos resultados experimentales se requiere únicamente **exactitud química**, es decir, un margen de error de algunas Kcal/mol, no de  $10e-12$  eV como puede ser en aplicaciones teóricas. Para ello, lo primero que se planteó fue el simplificar los métodos cuánticos allí donde se pudiera hacer, surgiendo de esta forma los métodos semiempíricos. (Suarez, 2000)

A un nivel fundamental, estos métodos simplifican las integrales que aparecen durante el cálculo, haciendo cero algunas y sustituyendo otras por funciones analíticas en las que aparecen parámetros, estos parámetros se obtienen para cada átomo en cuestión por medio de procedimientos experimentales ó bien por medio de cálculos cuánticos de alto nivel, el resultado es que, aparte de incluir efectos reales que los *ab-initio* tendrían que calcular o aproximar, el ahorro de tiempo y de almacenamiento de integrales desciende dramáticamente hasta un 50% ó más. (Suarez, 2000)

Otros problemas relativos al manejo de integrales también quedan eliminados al sustituir la mayoría de éstas por expresiones fácilmente resolubles en el ordenador. Los métodos más usados a la hora de la verdad suelen ser el AM1 y el PM3, desarrollados por el profesor Dewar, aunque aún perviven otros más antiguos como el CNDO, el INDO y el MINDO/3. Todos ellos dan resultados satisfactorios cuando se trata de obtener calores de formación, energías de conformaciones e incluso análisis de reacciones químicas, siempre con cuidado en este último caso, ya que los parámetros que emplean estos programas son para átomos en su estado fundamental, no en un estado excitado o en un estado de transición.

Tanto los métodos puramente cuánticos como los semiempíricos comparten un problema que, si bien no es tanto en un laboratorio de química normal, sí que lo es cuando entramos en uno de bioquímica: El tamaño de las biomoléculas (varios miles de átomos) hace que un *ab-initio* se colapse por el propio algoritmo de integración o de cálculo ó que un semiempírico alcance el





infinito en tiempo de cálculo o se colapse también. El desarrollo de procedimientos aún menos costosos fue necesario para poder comenzar a estudiar el comportamiento de las macromoléculas en disolución y de su interacción con ligandos como fármacos o inhibidores. La respuesta a esta solicitud fueron los métodos de mecánica molecular. En ellos, la única teoría que se emplea es la mecánica clásica, ya que trata a los átomos como bolas de una masa determinada y a los enlaces como muelles. Al tener que resolver ecuaciones muchísimo más simples, el ahorro de tiempo es aún mayor que en los semiempíricos, posiblemente un 70-80%, sin contar que no almacenan integrales. (Suarez, 2000)

## Parámetros QSAR relación estructura actividad

**Log P :** El coeficiente de partición octanol-agua logP se utiliza en estudios QSAR y el diseño racional de fármacos como una medida de la hidrofobicidad molecular. La hidrofobicidad afecta la absorción del fármaco, la biodisponibilidad, las interacciones hidrofóbicas fármaco-receptor, el metabolismo de las moléculas, así como su toxicidad. LogP se ha convertido también en un parámetro clave en estudios del destino ambiental de los productos químicos. (Pliska, 1996)

**TPSA :** El área de superficie polar molecular (PSA) es un parámetro muy útil para la predicción de propiedades de transporte de fármacos. El área de superficie polar se define como la suma de superficies de átomos polares (generalmente oxígenos, nitrógenos e hidrógenos unidos) en una molécula. Se ha demostrado que este parámetro se correlaciona muy bien con la absorción intestinal humana, la permeabilidad de las monocapas de Caco-2 y la penetración de la barrera hematoencefálica. (Clarke, 1999)

**GPCR :** La estructura de siete hélices transmembrana de un receptor acoplado a proteína G. Los receptores acoplados a proteína G (GPCR), también conocidos como receptores de dominio de transmeta siete (pasa), receptores 7TM, receptores heptahelicos, receptor serpentina y receptores ligados a proteína G (GPLR), constituyen una gran familia de receptores de proteína que detectan moléculas fuera de la célula y activan las vías de transducción de señales internas y, en última instancia, las respuestas celulares. Al unirse a las proteínas G, se llaman receptores de siete transmembrana porque atraviesan la membrana celular siete veces. (Latorraca, 2016)

## MATERIALES Y METODO

Se recopilaron datos experimentales disponibles del glifosato, en particular se buscaron los datos de los parámetros moleculares de interés, es decir de longitudes de enlace, de ángulos e información espectroscópica. Posteriormente se trabajó con los programas computacionales bajo plataforma windows, utilizado para realizar la totalidad de los cálculos teóricos. Todos los cálculos mencionados se realizaron en un cluster instalado en el departamento de Química Teórica del Instituto de Investigaciones Químicas IIQ dependiente de la carrera de ciencias Químicas de la FCPN UMSA que posee 4 computadoras con procesador Intel core i7 en un entorno Windows, se em-



plearon los programas de modelado molecular Hyperchem 8.0.10 y el programa químico informático molinspiration de la web.

La estructura del glifosato fue trazada usando la interfaz de Hyperchem; esta fue sometida a cálculos de optimización geométrica inicialmente de Mecánica Molecular para obtener la estructura más estable, posteriormente todas las estructuras fueron analizadas mediante el método semiempírico PM3 para obtener valores más confiables de energía y geometría. Para el método *ab initio* se usó la base 3-21G.

Las geometrías moleculares optimizadas fueron consideradas como la conformación con el mínimo de energía porque los modos vibracionales fueron calculados al mismo nivel de teoría y se observa que todas las frecuencias de las estructuras fueron positivas (números reales) por tanto se confirma que corresponden a mínimos verdaderos en la superficie de energía potencial SEP del sistema. La minimización de la energía de las estructuras se desarrolló por el método Fletcher-Reeves de gradiente conjugado hasta un valor de gradiente RMS (root-mean-square) menor a 0,100 Kcal/(Å<sup>3</sup>mol) o un máximo de 500 ciclos de iteración, el límite de convergencia SCF empleado fue de 0,001 Kcal/mol.

Las energías de los orbitales HOMO y LUMO medidos en (ev) de cada molécula fueron calculados una vez terminada la optimización geométrica aplicando los algoritmos del Hyperchem. Los mapeos moleculares de los potenciales electrostáticos se obtuvieron usando la opción plot molecular properties del menú compute de este programa y posteriormente fueron analizados.

Las propiedades moleculares necesarias en QSAR (Relaciones estructura actividad) y la predicción de bioactividad se realizó en el software químico informático Molinspiration que ofrece una amplia gama de herramientas de software para la manipulación y procesamiento de moléculas, incluidas SMILES y SDfile, normalización de moléculas, generación de tautómeros, fragmentación de moléculas, cálculo de varias propiedades moleculares necesarias en QSAR, modelado molecular y diseño de fármacos, representación de moléculas de alta calidad, herramientas de bases de datos moleculares que soportan subestructuras y búsquedas de similitud. Molinspiration también admite detección virtual basada en fragmentos, predicción de bioactividad y visualización de datos. Las herramientas de Molinspiration están escritas en Java, por lo tanto se pueden usar prácticamente en cualquier plataforma de computadora.

Los datos experimentales fueron tomados de la base de datos en la página de Entidades Químicas de interés Biológico ChEBI que es una base de datos entidades moleculares centrada en pequeños componentes químicos. El término de entidades moleculares se refiere a cualquier producto natural o de síntesis usado para intervenir en el proceso de organismos vivos.

Todos los datos obtenidos se almacenan en un archivo de salida para la molécula denominado archivo log que contiene cada cálculo aplicado; las estructuras se guardan con extensión.hin. El ordenamiento de los datos numéricos y las gráficas, las regresiones y el ANOVA se realizaron en Excel 2015.

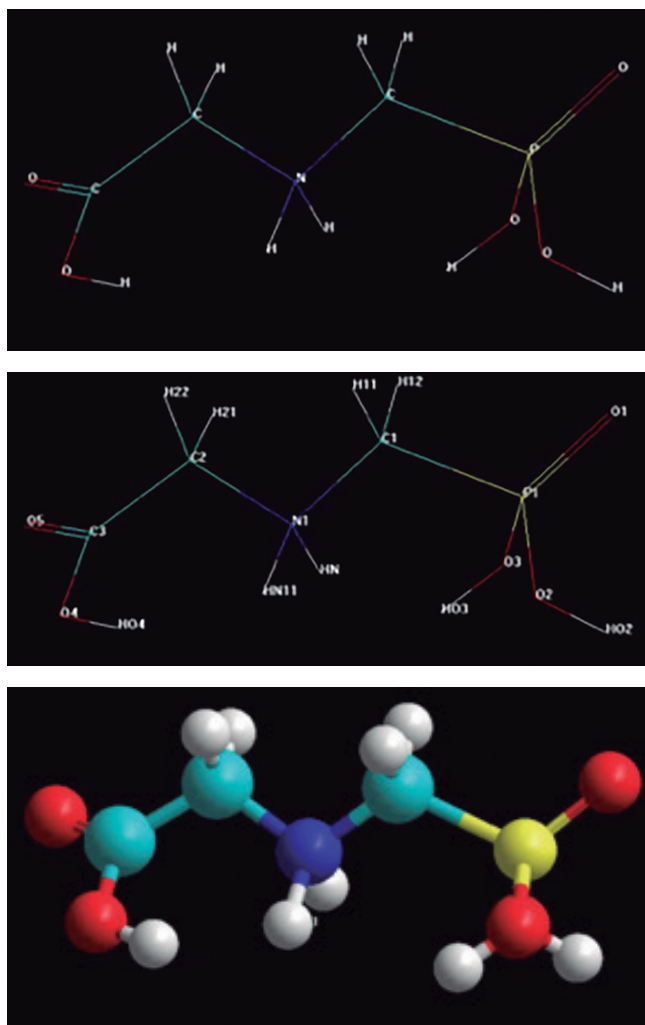
## RESULTADOS

Los resultados obtenidos se presentan en las tablas siguientes, en las cuales se han incluido datos experimentales para realizar comparaciones. En la tabla 2 se observan las longitudes de enlace en Amstrong, en la tabla 3 los ángulos de enlace, en la tabla 4 algunas propiedades moleculares de interés químico y en la tabla 5 datos de interés biológico mostrando su bioactividad.

Las figuras 1, 2 y figura 3 muestran la geometría de la molécula optimizada por los métodos mecanocuánticos, se observan la numeración de los átomos de manera convencional y su representación con esferas.

### Estructura Optimizada del Glifosato

Figuras 1,2,3 Estructura Optimizadas del Glifosato



Fuente : obtenido por optimización semiempírica y *ab initio*.Hyperchem 8.0.10

**Tabla 2. Longitudes de enlace (Å) en el glifosato**

| Longitudes de enlace en Armstrong                                     | Modelo Experimental | Modelo ideal | Mecánica Molecular MM+ | Modelo mecano cuántico Semiempírico | Modelo mecano cuántico <i>Ab initio</i> |
|---|---------------------|--------------|------------------------|-------------------------------------|---|
| P1-O1   | 1,47 Å              | 1,48 Å       | 1,60 Å                 | 1,44 Å                              | 1,53 Å                                  |
| P1-O2   | 1,46 Å              | 1,61 Å       | 1,68 Å                 | 1,68 Å                              | 1,64 Å                                  |
| P1-O3   | 1,52 Å              | 1,61 Å       | 1,68 Å                 | 1,65 Å                              | 1,61 Å                                  |
| P1-C1   | 1,75 Å              | 1,82 Å       | 1,79 Å                 | 1,89 Å                              | 1,84 Å                                  |
| O2-HO2  | 0,95 Å              | 0,96 Å       | 0,94 Å                 | 0,94 Å                              | 0,96 Å                                  |
| O3-HO3  | 0,95 Å              | 0,96 Å       | 0,94 Å                 | 0,94 Å                              | 0,99 Å                                  |
| O4-C3   | 1,27 Å              | 1,34 Å       | 1,33 Å                 | 1,33 Å                              | 1,32 Å                                  |
| O4-HO4  | 0,95 Å              | 0,96 Å       | 0,97 Å                 | 0,97 Å                              | 1,00 Å                                  |
| O5-C3   | 1,22 Å              | 1,20 Å       | 1,20 Å                 | 1,21 Å                              | 1,19 Å                                  |
| C1-N1   | 1,45 Å              | 1,46 Å       | 1,45 Å                 | 1,51 Å                              | 1,49 Å                                  |
| C1-H11  | 1,11 Å              | 1,08 Å       | 1,11 Å                 | 1,10 Å                              | 1,07 Å                                  |
| C1-H12  | 1,11 Å              | 1,09 Å       | 1,11 Å                 | 1,10 Å                              | 1,08 Å                                  |
| C2-C3   | 1,52 Å              | 1,50 Å       | 1,51 Å                 | 1,53 Å                              | 1,53 Å                                  |
| C2-N1   | 1,50 Å              | 1,46 Å       | 1,44 Å                 | 1,54 Å                              | 1,50 Å                                  |
| C2-H21  | 1,11 Å              | 1,09 Å       | 1,11 Å                 | 1,11 Å                              | 1,07 Å                                  |
| C2-H22  | 1,11 Å              | 1,08 Å       | 1,11 Å                 | 1,11 Å                              | 1,08 Å                                  |
| N1-HN   | 1,02 Å              | 1,00 Å       | 1,02 Å                 | 1,00 Å                              | 1,01 Å                                  |
| N1H-N11   | 1,02 Å              | 1,01 Å       | 1,38 Å                 | 1,35 Å                              | 1,58 Å                                  |
| Desviación media 0.27 Å ; ANOVA 1 factor F=0.1574 , F crítico = 2.479 |                     |              |                        |                                     |   |

Fuente: Datos obtenidos por optimización geométrica mecanocuántico del glifosato con Hyperchem v8.0.10. Los datos experimentales fueron tomados de la base de datos ChEBI <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebid=27744>

**Tabla 3. Angulos en grados (°) entre tres átomos en el Glifosato**

| Ángulos entre tres átomos | Modelo Experimental | Modelo ideal | Modelo mecano cuántico Semiempírico | Mecánica Molecular MM+ | Modelo mecano cuántico <i>Ab initio</i> |
|---------------------------|---------------------|--------------|-------------------------------------|------------------------|---|
| O1-P1-O2                  | 114,5°              | 109,5°       | 115,7°                              | 108,8°                 | 115,6°                                  |
| O1-P1-O3                  | 112,1°              | 109,5°       | 115,5°                              | 108,9°                 | 116,3°                                  |
| O1-P1-C1                  | 108,6°              | 109,5°       | 115°                                | 109,2°                 | 116,6°                                  |
| O2-P1-O3                  | 111,4°              | 109,4°       | 103,5°                              | 109,6°                 | 106,2°                                  |
| O2-P1-C1                  | 101,2°              | 109,4°       | 98°                                 | 109,7°                 | 94,9°                                   |
| P1-O2-HO2                 | 114,5°              | 106,9°       | 117,5°                              | 104,5°                 | 121°                                    |
| O3-P1-C1                  | 108,4°              | 109,5°       | 107°                                | 110,6°                 | 104,5°                                  |
| P1-O3-HO3                 | 112°                | 106,8°       | 118,4°                              | 104,8°                 | 113,3°                                  |
| P1-C1-N1                  | 109,7°              | 109,5°       | 118,5°                              | 112,2°                 | 109,2°                                  |

|  |        |        |        |        |        |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| P1-C1-H11  | 112,1° | 109,5° | 105,4° | 109,6° | 110,6° |
| P1-C1-H12  | 112,1° | 109,4° | 106,2° | 107,5° | 109,4° |
| C3-O4-HO4  | 125,7° | 120°   | 110,3° | 109,4° | 112,8° |
| O4-C3-O5   | 125,7° | 120°   | 114,2° | 122,8° | 124,7° |
| O4-C3-C2   | 118,9° | 120°   | 122,2° | 111,7° | 115,6° |
| O5-C3-C2   | 115,4° | 120°   | 123,5° | 125,4° | 119,6° |
| N1-C1-H11  | 112,1° | 109,5° | 109,9° | 110,8° | 107,9° |
| N1-C1-H12  | 112,2° | 109,5° | 110,4° | 108,8° | 110°   |
| C1-N1-C2   | 118,8° | 109,4° | 108,8° | 113,8° | 111,8° |
| C1-N1-HN   | 108,8° | 109,3° | 108,2° | 108,2° | 107,8° |
| C1-N1-C2   | 118,8° | 109,4° | 108,8° | 113,8° | 111,8° |
| C1-N1-HN   | 108,8° | 109,5° | 108,2° | 108,2° | 108°   |
| C1-N1-HN11   | 108,9° | 109,5° | 114°   | 109,7° | 110,2° |
| H11-C1-H12   | 98,2°  | 109,5° | 105,3° | 107,7° | 109,6° |
| C3-C2-N1   | 109,9° | 109,4° | 113,1° | 111,7° | 113°   |
| C3-C2-H21  | 112,1° | 109,4° | 109,6° | 106,7° | 108°   |
| C3-C2-H22  | 112,1° | 109,5° | 107,3° | 110,9° | 109,4° |
| N1-C2-H21  | 112,1° | 109,4° | 110,6° | 109°   | 110°   |
| N1-C2-H22  | 112,1° | 109,5° | 110,2° | 110,9° | 106,4° |
| C2-N1-HN   | 108,9° | 109,5° | 107,3° | 107,9° | 111°   |
| C2-N1-HN11   | 108,9° | 109,5° | 111,7° | 108,8° | 110,5° |
| H21-C2-H22   | 98,3°  | 109,5° | 105,5° | 107,3° | 110°   |
| HN-N1-HN11   | 101,2° | 109,5° | 106,4° | 108,2° | 104,8° |
| Desviación media 5.02° ; ANOVA 1 factor F=0.226, F crítico =2.43 |        |        |        |        |        |

Fuente: Datos obtenidos por optimización geométrica mecanocuántico del glifosato con Hyperchem v8.0.10. Los datos experimentales fueron tomados de la base de datos ChEBI <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=27744>

**Tabla 4. Propiedades Moleculares**

|                               | <b>Modelo mecano cuántico<br/>Semiempírico</b> | <b>Modelo mecano cuántico<br/><i>Ab initio</i></b> |
|-------------------------------|--|--|
| Energía total a 298K          | -551,89 Kcal                                   | -588,00 Kcal                                       |
| Energía libre AG <sup>a</sup> | -55,129 Kcal/mol                               | -58,793Kcal/mol                                    |
| Entropía AS 298K              | 0,111 Kcal/mol/deg                             | 0,1026 Kcal/mol/deg                                |
| Calor de formación            | -200,8 Kcal/mol                                |  |
| Energía de enlace             | -1729,6 Kcal/mol                               |  |
| Capacidad calorífica          | 0,04525 Kcal/mol/deg                           | 0,0399 Kcal/mol/deg                                |
| Momento dipolar               | 4,098 Debyes                                   | 1,885Debyes  |
| Energía HOMO                  | -10,37 ev                                      | -11,49 ev  |
| Energía LUMO                  | -0,36 ev                                       | +4,00 ev   |
| Energía de hidratación        | -26,35 Kcal/mol                                | -25,06 Kcal/mol                                    |
| Superficie o área aprox.      | 323,40 Å <sup>2</sup>                          | 305,08 Å <sup>2</sup>                              |

|                        |                       |                       |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Superficie o área grid | 326,24 Å <sup>2</sup> | 320,14 Å <sup>2</sup> |
| volumen                | 485,68 Å <sup>3</sup> | 474,87 Å <sup>3</sup> |
| Polarizabilidad        | 10,58 Å <sup>3</sup>  | 10,58 Å <sup>3</sup>  |
| Refractividad          | 30,79 Å <sup>3</sup>  | 30,79 Å <sup>3</sup>  |

Fuente: Datos obtenidos por optimización geométrica mecanocuántico del glifosato con Hyperchem v8.0.10. las casillas vacías el método no calcula esos parámetros.

**Tabla 5. Propiedades de bioactividad**

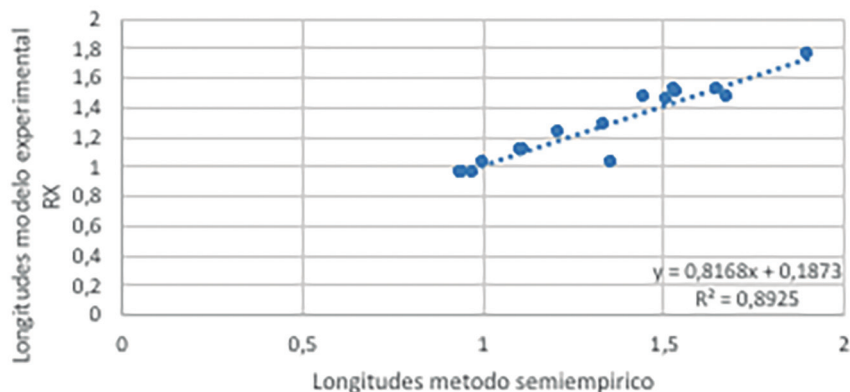
|  |        |
|--|--------|
| Log P                                    | -2,84  |
| TPSA                                     | 106,85 |
| Receptores acoplados a proteína G (GPCR) | -0,66  |
| Modulador de canal iónico                | 1,13   |
| Inhibidor de la cinasa                   | -1,03  |
| Ligando del receptor nuclear             | -0,74  |
| Inhibidor de proteasa                    | 0,92   |
| Inhibidor de enzima                      | 1,03   |

Fuente: Datos calculados con el software mecánico cuántico molinspiration, se utilizó el código smiles del glifosato de pubchem, disponible en la web.

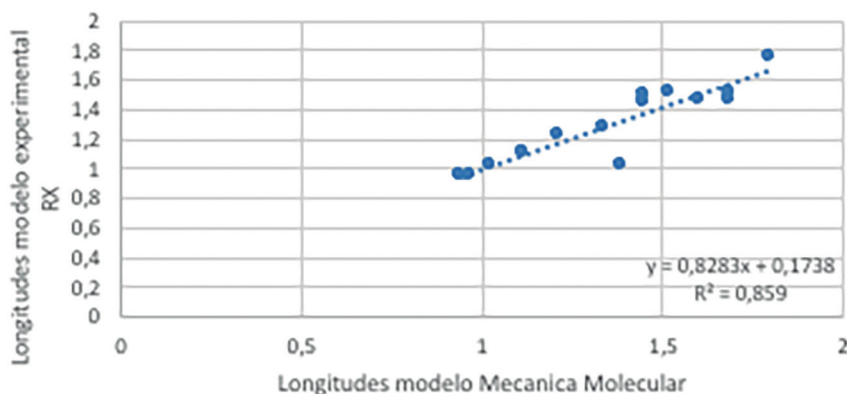
Los valores encontrados de longitud de enlace resultan muy satisfactorios ya que se planteó inicialmente la hipótesis nula de que las medias de las longitudes de enlace en todos los modelos eran iguales, una vez realizada el ANOVA de un factor se encontró que el estadístico F (0,1574) es menor al valor crítico (2,479) y la P es mayor a 0,05, aceptándose la hipótesis nula, además la desviación media absoluta encontrada es pequeña 0,27Å.

Una manera de visualizar más fácilmente la excelente correlación obtenida se muestra en las figuras 4) 5) y 6) en las cuales se representan los resultados calculados versus los experimentales, con coeficientes  $r^2$  de 0,89, 0,86 y 0,76 para el método semiempírico, mecánica molecular y *ab initio* respectivamente.

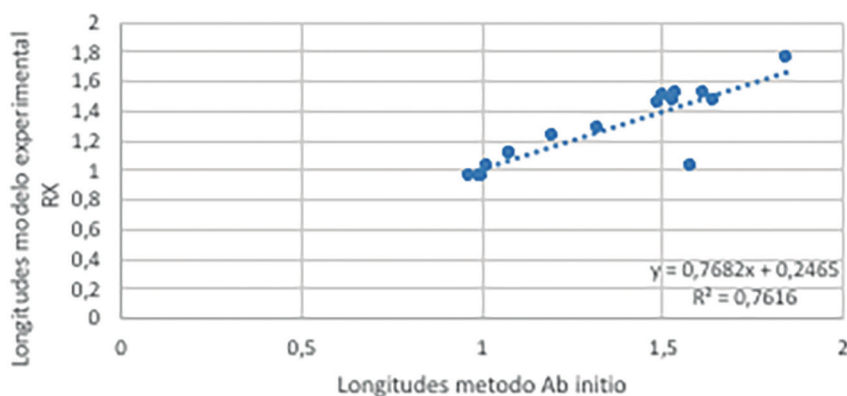
**Figura 4 Longitudes de enlace en Armstrong método semiempírico vs. modelo experimental**



**Figura 5. Longitudes de enlace en Amstrong modelo mecánica molecular vs. modelo experimental**



**Figura 6. Longitudes de enlace en Amstrong modelo *Ab initio* vs. modelo experimental**



Fuente : obtenido por optimización MM+ ; Semiempirica y *ab initio* con Hyperchem 8.0.10

Figuras 4,5,6 Gráficos que muestran la correlación existente entre valores de longitudes de enlace obtenidos por métodos computacionales con los valores experimentales de RX \*

### \*ChEBI base de datos web de DRX

En el caso de los ángulos entre tres átomos, los valores encontrados en grados resultan muy satisfactorios ya que la hipótesis nula de que las medias de los ángulos en todos los modelos eran iguales se verificó, una vez realizada el ANOVA de un factor se encontró que el estadístico F (0,226) es menor al valor crítico (2,43) y la P es mayor a 0,05, aceptándose la hipótesis nula, además la desviación media absoluta encontrada fue de 5,02 grados.

En la tabla 4 se presentan valores de energías calculadas por los métodos mecano cuánticos semiempirico y *ab initio*, se observan por ejemplo energía

total a 298K energía libre  $AG^a$ , entropía AS 298K, calor de formación, energía de enlace capacidad calorífica, momento dipolar, energía HOMO, energía LUMO y energía de hidratación; completando la tabla con parámetros de interés en el ámbito QSAR (relación cuantitativa estructura actividad).

La tabla 5 detalla los valores calculados de bioactividad con el software mecano cuántico molinspiration, se utilizó el código smiles del glifosato de pubchem, disponible en la web. También de interés en los estudios cuantitativos de la relación estructura actividad QSAR

## DISCUSIÓN

Se realizó un estudio computacional del glifosato calculando detalladamente las propiedades moleculares del mismo. Se logró a través de este trabajo la caracterización del herbicida glifosato, presentado valores de longitudes de enlace y ángulos así como de propiedades químicas de interés en estudios QSAR, de energías y de bioactividad obtenidos por métodos mecano cuánticos utilizando la mecánica molecular, semiempírico y *ab initio*.

Se analizaron los resultados obtenidos al comparar los datos experimentales del glifosato con los obtenidos computacionalmente demostrando una buena correlación. Por lo tanto se concluye que el método computacional basado en la mecánica cuántica resulta adecuado para el estudio de este tipo de sustancias.

## REFERENCIAS

- Alibhai, M. F. (2001). "Closing down on glyphosate inhibition with a new structure for drug discovery". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98: 2944.
- Chang CY, Peng YC, Hung DZ, Hu WH, Yang DY, Lin TJ. (1999). "Clinical impact of upper gastrointestinal tract injuries in glyphosate-surfactant oral intoxication". *Hum Exp Toxicol*; 18:475-8.
- Cirbián, F. (2011). "Glifosato: Argentina y EEUU lideran los mercados receptores". *TodoAgro*. Recuperado de: <http://www.todoagro.com.ar/noticias/nota.asp?nid=14781>
- Cirbián, F. (2015). "Compra de agroquímicos aumenta 424% en 13 años". *Agro Negocios*. Recuperado de: <http://agronegocios.com.bo/compra-de-agroquimicos-aumenta-424-en-13-anos/>
- Clark, D. E. (1999). "Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 1. Prediction of intestinal absorption". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 88 (8): 807-14.
- Felsot A. (2000). "Herbicide tolerant genes. Part 2: Giddy 'bout Glyphosate". *Agric Environ News*, (175): 6-14.
- Ladaga, M. (2015). "A más soja, más importación de agroquímicos". Recuperado de: <http://www.agroquimicospy.com/assets/media/a-mas-soja-mas-importacion-de-agroquimicos.pdf>
- Latorraca, Naomi R.; Venkatakishnan, A. J. & Dror, Ron O. (2016). "GPCR Dynamics: Structures in Motion. [Dinámica RAPG: estructuras en movimiento]". *Chem. Rev. American Chemical Society*, 117: 139-155.
- Parrot F, Bredy R, Favarel-Garrides JC. (1995). "Glyphosate herbicide poisoning: use of a routine amino acid analyzer apparatus to be a rapid method for determining glyphosate and its metabolite in biological fluids". *Clin Toxicol*. 33(6): 695-8.
- Perez, J. A.; Polge, P. K.; Colquhoun, J. & Mallory, C. A. (2007). "Investigating the mechanism of glyphosate resistance in *Lolium multiflorum*". *Planta*, 226(2):395-404.
- Pliska, V; Testa B & Van De Waterbeemd H. (1996). *Lipophilicity in Drug Action and Toxicology*. Nueva York, Ed. John Wiley & Sons Ltd. pp. 439 pages.
- Sánchez R, A. (2000). "Química Computacional". U.Málaga, pp 80-82.
- Suárez, D. (2000). "Objetivos y características de la Química Computacional". *Bol Grupo Español carbón*, pp 23-33.



- Solomon, K.R.; Anadón, A.; Carrasquilla, G.; Cerdeira, A.L.; Marshall, J. & Sanin, L. H. (2007). "Coca and poppy eradication in Colombia: environmental and human health assessment of aerially applied glyphosate". *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 190. pp. 43-125. ISBN 978-0-387-36900-6.
- Steinrücken, H.C.; Amrhein, N. (1980). "The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvylshikimic acid-3-phosphate synthase". *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 94 (4): 1207-12.
- Stong, C. (1990). "People: Monsanto scientist John E. Franz wins 1990 Perkin Medal for applied chemistry", *The Scientist*, 4 (10): 28.
- Villalba A. (2009). "Ciencia, Docencia y Tecnología". *Ciencia, Docencia y Tecnología* N° 39, Año XX, (169-186).
- Williams, G. M.; Kroes, R. & Munro, I. C. (2000). "Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans". *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 31(2): 117-165.