

Estudio teórico de los orbitales HOMO y LUMO de Zn(II) y guanidina, galegina, metformina o L-arginina, para su aplicación potencial en el desarrollo de medicamentos de Alzheimer y Parkinson

Theoretical study of the HOMO and LUMO orbitals of Zn(II) and guanidine, galegine, metformin or L-arginine, for their potential application in the development of Alzheimer's and Parkinson's drugs

Pérez Hernández Paula Valeria¹, Sandoval García Karen¹, Chiquito Vázquez María Salette¹, Nájera Lara Mónica¹, Segoviano Garfías José J.N.²

¹ ENMS Salamanca, Colegio de Nivel Medio Superior, Universidad de Guanajuato, Tampico No. 904, CP. 36730; Salamanca, Gto., México.

² División de Ciencias de la Vida (DICIVA), Universidad de Guanajuato Campus Irapuato – Salamanca, Ex. Hacienda El Copal, Carretera Irapuato – Silao Km 9, Irapuato, Gto. 36500, México.

[Direcciones de correo: [pv.perezherandez@ugto.mx¹, k.sandoval.garcia@ugto.mx¹, ms.chiquitovazquez@ugto.mx¹, mnaiera@ugto.mx¹, segovi@ugto.mx²]

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson se han asociado con alteraciones en la homeostasis de metales, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. En este contexto, compuestos con actividad biológica reconocida como la guanidina, la galegina, la metformina y la L-arginina, junto con el ion Zn(II), podrían desempeñar un papel relevante en el diseño de nuevos fármacos con propiedades duales: antidiabéticas y neuroprotectoras. En este trabajo, se realizó un estudio teórico de los orbitales frontera HOMO y LUMO de Zn(II) y la guanidina, la galegina, la metformina y la L-arginina, para teorizar sobre la posible generación de sus complejos con Zn(II), utilizando teoría del funcional de la densidad (DFT) a nivel B3LYP/6-311G+(d,p). Se calcularon también las superficies de potencial electrostático, evaluando la brecha energética (bandgap) como indicador de reactividad y capacidad de coordinación. Los resultados sugieren que la formación de complejos Zn–ligando reduce significativamente el bandgap, lo que podría favorecer la interacción con el sistema nervioso central y facilitar el cruce de la barrera hematoencefálica. Esta aproximación teórica proporciona una base sólida para futuras investigaciones orientadas al desarrollo de fármacos multifuncionales para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: iones Zn (II), medicamentos antidiabéticos (guanidina, galegina, metformina o L-arginina), enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), orbitales HOMO y LUMO.

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson representan un reto creciente para los sistemas de salud globales, caracterizándose por la acumulación patológica de proteínas, disfunción mitocondrial, alteraciones redox y neuro inflamación progresiva. Estudios recientes han sugerido que existe una interrelación entre trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2 y el desarrollo de estos cuadros neurodegenerativos, particularmente por la resistencia a la insulina cerebral y al deterioro de la señalización energética (De Felice & Ferreira, 2014). La resistencia a la insulina puede comprometer funciones cognitivas y afectar directamente la señalización neuronal y la homeostasis energética en el cerebro (De Felice & Ferreira, 2014).

En este contexto, se ha planteado el uso de compuestos con perfil antidiabético y propiedades neuro protectoras, tales como la metformina, la galegina (su análogo vegetal), la guanidina, y la L-arginina, debido

a su participación en vías metabólicas centrales y procesos antioxidantes. Por otro lado, el zinc (II) ha emergido como un ion central en el metabolismo cerebral, con funciones estructurales y catalíticas en proteínas implicadas en la plasticidad sináptica, la defensa antioxidante y la prevención de la agregación de proteínas neurotóxicas (Frederickson et al., 2005; Takeda, 2001). El zinc es esencial para la función sináptica y actúa como modulador de neurotransmisores y estabilizador estructural de enzimas antioxidantes" (Takeda, 2001).

La caracterización electrónica de estos compuestos puede abordarse mediante el estudio de los orbitales frontera, el HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y el LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), los cuales permiten estimar la posible interacción química, la estabilidad energética y el potencial de formación de complejos con iones metálicos como el Zn(II). Una menor diferencia entre HOMO y LUMO (bandgap), puede indicar una mayor reactividad química, lo que influye en la capacidad del compuesto para interactuar con blancos biológicos, transportar electrones o coordinar metales de transición (Parr & Yang, 1989). Las propiedades de reactividad electrónica se explican por la diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO, afectando tanto la estabilidad como el comportamiento químico (Parr & Yang, 1989). Distintos estudios teóricos indican que la metformina, al igual que la galegina y la guanidina, poseen orbitales HOMO localizados en grupos amino o imino, con tendencia a donar pares electrónicos hacia cationes metálicos como Zn(II). La L-arginina, mediante su grupo guanidinio, muestra también un HOMO de elevada densidad electrónica que favorece su interacción con iones metálicos y enzimas del sistema antioxidante (Karthikeyan et al., 2017; Coyle & Evans, 2013).

La metformina y sus análogos tienen capacidad quelante con cationes divalentes, lo cual puede modificar su actividad biológica (Karthikeyan et al., 2017). La coordinación metal-ligando puede reducir la brecha HOMO-LUMO y promover nuevas propiedades electrónicas y farmacológicas (Karthikeyan et al., 2017).

Además, para que un compuesto pueda ejercer efecto neuroprotector, es fundamental que atraviese la barrera hematoencefálica (BHE), la cual restringe el paso de moléculas hidrofílicas, de masa molecular elevada o con elevada polaridad. Características como la neutralidad de carga, la lipofilia moderada, y una brecha energética adecuada (idealmente menor a 4 eV), aumentan la probabilidad de difusión pasiva o transporte mediado (Gao et al., 2022; Pardridge, 2005). El paso de compuestos a través de la BHE depende de su logP, polaridad, carga y estructura electrónica, lo que puede predecirse con herramientas computacionales (Gao et al., 2022).

Por otro lado, el Zn(II) participa como cofactor esencial en enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa tipo 1 (SOD1), cuya actividad protege al sistema nervioso del daño oxidativo. La desmetalación o agregación anormal de SOD1 ha sido implicada en enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y el Alzheimer, en parte por la redistribución patológica del zinc en el microambiente cerebral (Valentine et al., 2005; Bush et al., 1994). La interacción de compuestos con SOD1 depende de la disponibilidad de Zn(II) y la afinidad del ligando, lo que puede alterar la función antioxidante y contribuir a procesos neurodegenerativos (Valentine et al., 2005).

Por tanto, la hipótesis central de este trabajo es que la formación de complejos Zn(II)-ligando con bajo bandgap puede permitir no solo una mejor permeación cerebral, sino también una modulación sinérgica de rutas metabólicas y neuroprotectoras. Estos complejos representarían entidades químicas duales, útiles tanto en la terapia de diabetes como en el tratamiento o prevención de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson. El diseño racional de complejos metal-ligando bioactivos puede conducir a nuevos candidatos terapéuticos con aplicaciones multifuncionales (Takeda, 2001; Frederickson et al., 2005).

Objetivo general:

Teorizar acerca de posibles interacciones HOMO Y LUMO para evaluar la coordinación entre el ion Zn(II) y los ligandos donadores de nitrógeno (guanidina, galegina, metformina y L-arginina), utilizando métodos de química cuántica molecular con la finalidad de desarrollar posibles medicamentos para aumentar la

biodisponibilidad de Zn(II) en el sistema nervioso central y su potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.

Métodos Computacionales

Para el análisis computacional, se empleó la teoría del funcional de la densidad (DFT) a nivel B3LYP, junto con el conjunto de base 6-311G+(d,p), sin restricciones geométricas, utilizando el programa Gaussian 16: IA32M-G16RevC.01. Las propiedades calculadas incluyeron la energía del orbital molecular ocupado más alto (HOMO) y el orbital molecular desocupado más bajo (LUMO), así como las superficies de potencial electrostático para cada una de las sustancias en este estudio: guanidina, la galegina, la metformina, L-arginina y el ion Zn(II) (Figura 2).

Los métodos DFT, como el funcional B3LYP utilizado aquí, son ampliamente aceptados en estudios de interacciones metal–ligando, debido a que ofrecen una representación más precisa de la densidad electrónica y la distribución de carga, aspectos cruciales para evaluar el comportamiento de coordinación y la reactividad. Aunque las energías LUMO derivadas de DFT no se alinean perfectamente con las de HF, las predicciones de DFT ofrecen una aproximación confiable de los niveles de energía relativos y las propiedades electrónicas de complejos metálicos. El nivel de teoría B3LYP/6-31G+(d,p) fue elegido por su equilibrio entre el costo computacional y precisión en la descripción de interacciones electrónicas, especialmente en sistemas metal–ligando. Este enfoque ha sido ampliamente validado en estudios de compuestos de coordinación por su capacidad para describir con precisión las interacciones de enlace.

El conjunto de base 6-311G+(d,p) incluye funciones de polarización y difusas, fundamentales para capturar interacciones débiles y ligandos donadores de nitrógeno.

Discusión de resultados

Los resultados obtenidos a partir de los cálculos DFT muestran diferencias claras en las energías de los orbitales HOMO de los ligandos guanidina, galegina, metformina y L-arginina, con valores que oscilan entre -0.24577 y -0.23334 hartrees (Figura 3). Estas diferencias se traducen en variaciones notables en la brecha energética respecto al LUMO del ion Zn(II), lo que sugiere una afinidad diferencial hacia la coordinación metálica. En términos de reactividad electrónica, una menor brecha HOMO–LUMO se asocia generalmente con mayor facilidad para formar enlaces coordinados con el centro metálico, lo que puede ser relevante para el diseño de compuestos bioactivos con propiedades estables y dirigidas.

Desde una perspectiva neuro farmacológica, esta reducción en la brecha energética puede ser significativa. Diversos estudios han demostrado que la capacidad de ciertos complejos metal–ligando para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) está relacionada con su polaridad electrónica, distribución de densidad de carga, y estabilidad conformacional. La disminución de la diferencia HOMO–LUMO en presencia de Zn(II) sugiere que los complejos podrían adquirir una conformación más favorable para la permeabilidad cerebral, especialmente si se combinan con estructuras químicas que presentan propiedades lipofílicas moderadas o presencia de grupos funcionales reconocidos por transportadores cerebrales. La metformina y galegina, cuyas estructuras guanidínicas están implicadas en múltiples rutas metabólicas y en la regulación de especies reactivas de oxígeno, podrían ofrecer un beneficio doble: estabilización redox mediante quelación del Zn(II) y modulación de vías neuronales vinculadas a la señalización de insulina en el cerebro. Esta hipótesis se alinea con reportes que vinculan la resistencia a insulina cerebral con el desarrollo de enfermedades como Alzheimer, considerando a esta patología como una forma de diabetes tipo 3 (De Felice & Ferreira, 2014).

Tabla 1. Diferencias de energía entre los orbitales HOMO de guanidina, galegina, metformina y l-arginina y LUMO del ion Zn(II) (tabla de elaboración propia con los datos encontrados con el modelaje computacional).

Diferencia de energía	Valores (hartrees)	Orbitales moleculares
$\text{HOMO}_{\text{Guanidina}} - \text{LUMO}_{\text{Zn}^{2+}}$	$(-0.24577) - (-0.00472) = -0.24105$	16, 15
$\text{HOMO}_{\text{Galegina}} - \text{LUMO}_{\text{Zn}^{2+}}$	$(-0.23334) - (-0.00472) = -0.22862$	35, 15
$\text{HOMO}_{\text{Metformina}} - \text{LUMO}_{\text{Zn}^{2+}}$	$(-0.23940) - (-0.00472) = -0.23468$	35, 15
$\text{HOMO}_{\text{L-Arginina}} - \text{LUMO}_{\text{Zn}^{2+}}$	$(-0.24182) - (-0.00472) = -0.23710$	47, 15

En la *Tabla 1* se muestran las diferencias de energía entre los orbitales HOMO de guanidina, galegina, metformina y L-arginina y LUMO del ion Zn(II) . Se puede observar que la guanidina y la L-arginina, presentan valores HOMO más negativos, lo que podría estabilizar con mayor fuerza al Zn(II) , y aumentar la vida media del complejo en condiciones fisiológicas. Este fenómeno ha sido propuesto en investigaciones que analizan la biodisponibilidad de compuestos metálicos en entornos oxidativos y su influencia en enzimas clave como el superóxido dismutasa (SOD1), altamente dependiente de zinc en su forma activa (Valentine et al., 2005).

En resumen, los datos obtenidos respaldan la hipótesis de que los complejos Zn(II) -ligando formados por estos compuestos bioactivos poseen propiedades electrónicas compatibles con la interacción con tejidos del sistema nervioso central. Estos resultados justifican futuras investigaciones experimentales sobre su estabilidad, permeabilidad a la BHE y su potencial efecto neuro protector en modelos celulares y animales de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.

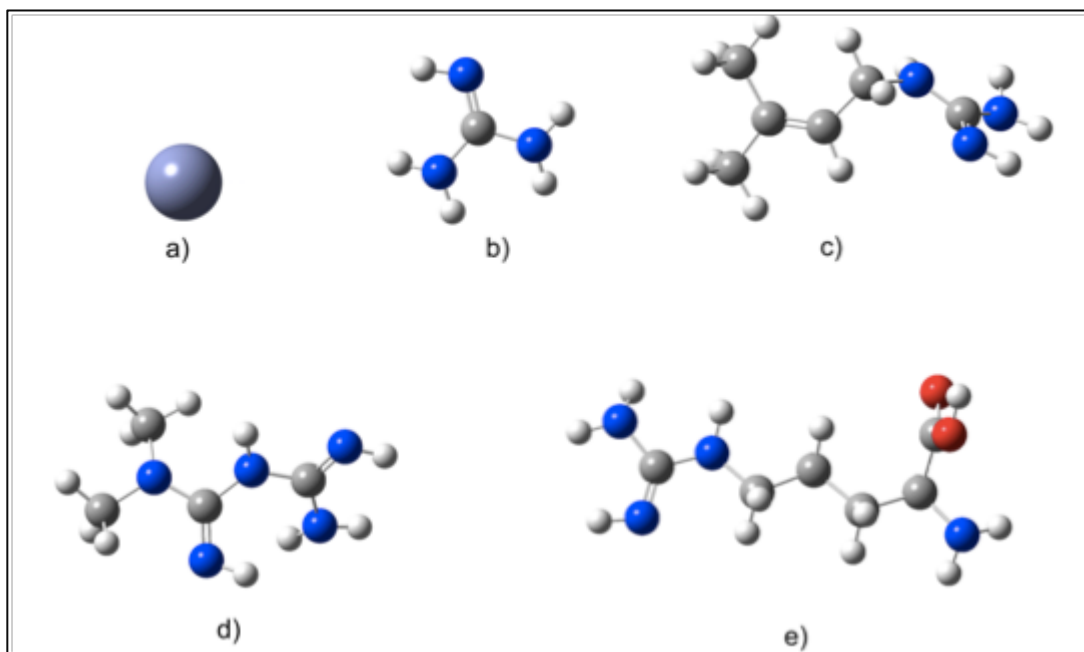


Figura 1. Geometrías optimizadas de **a)** ion zinc(II), **b)** guanidina, **c)** galegina, **d)** metformina, **e)** L-arginina. (En esta figura 3D de elaboración propia, mediante el modelaje computacional, se representa un átomo diferente: la esfera lila corresponde al Zn (II), las esferas grises representan los átomos de carbono, las esferas azules corresponden a los átomos de nitrógeno, las esferas blancas a hidrógenos y las esferas rojas son oxígenos, respectivamente).

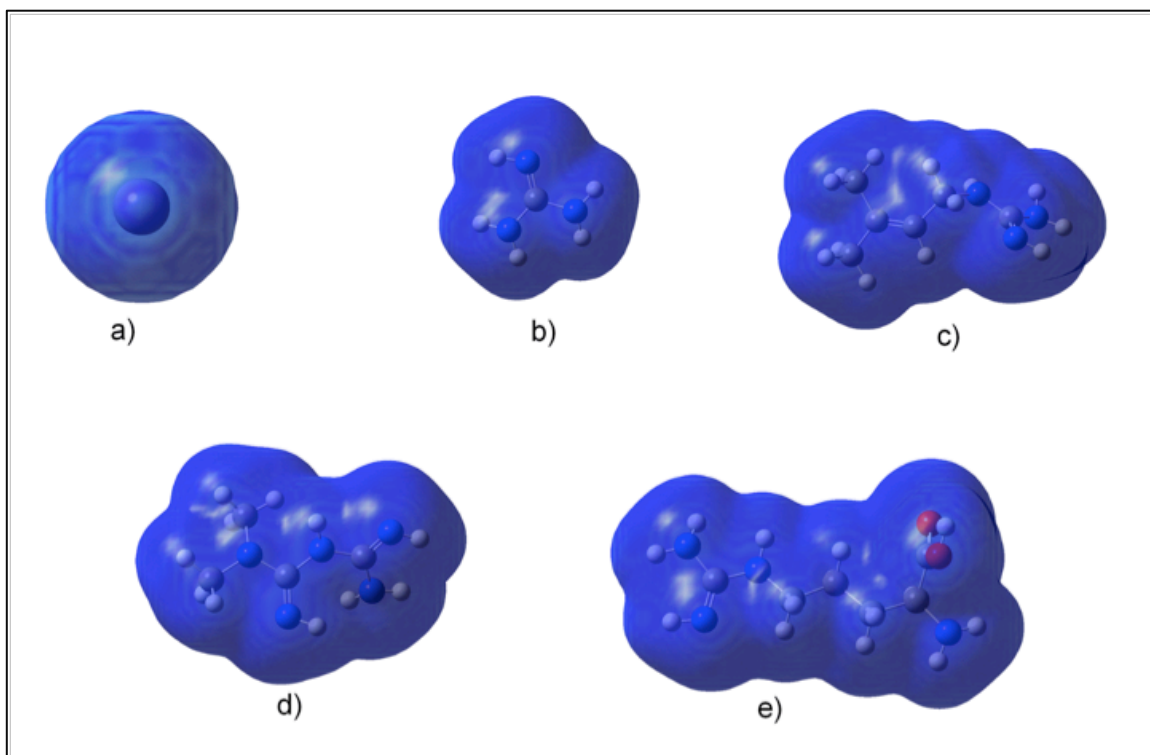


Figura 2. Mapas de potencial electrostático para **a)** ion zinc(II), **b)** guanidina, **c)** galegina, **d)** metformina, **e)** L-arginina (figura de elaboración propia mediante modelaje computacional Gaussian 16)

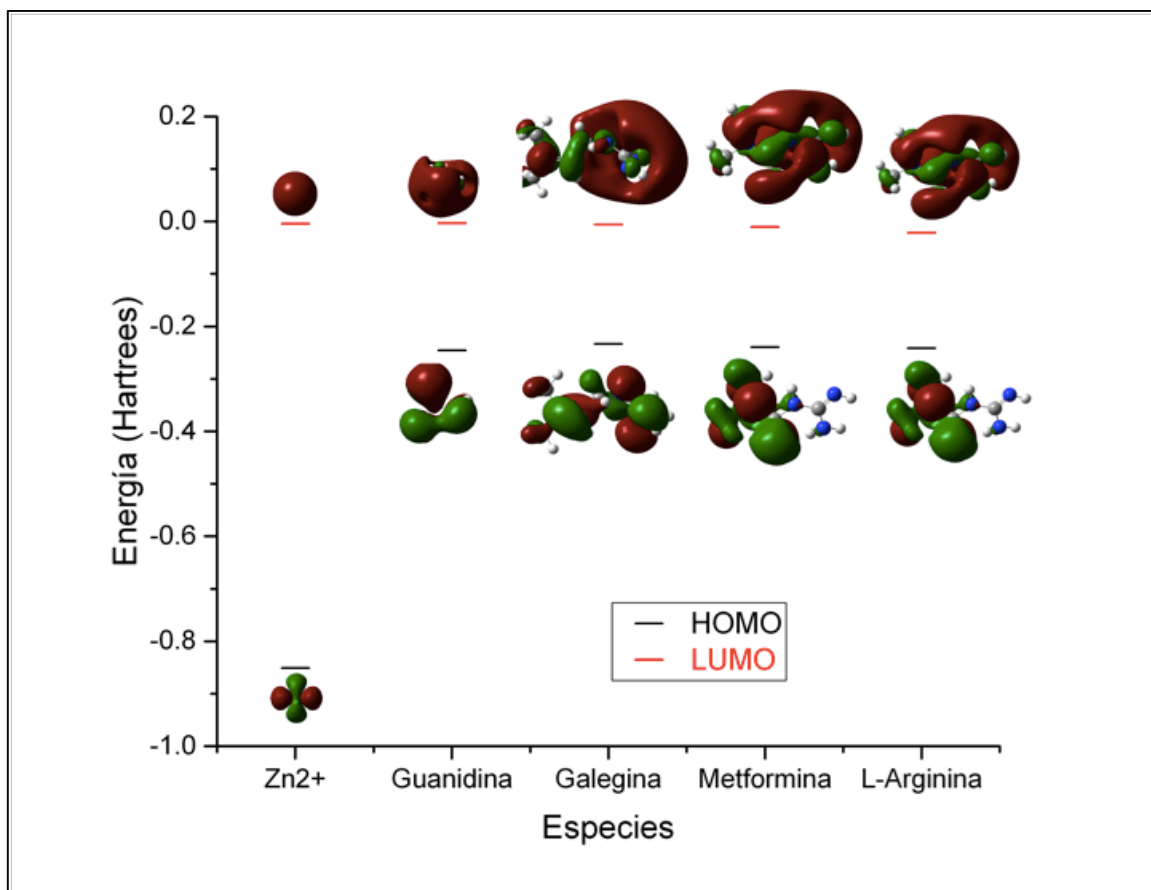


Figura 3. Representación gráfica de las separaciones de los orbitales HOMO y LUMO y la forma de los orbitales para el ion zinc(II), guanidina, galegina, metformina y L-arginina (figura de elaboración propia mediante modelaje computacional Gaussian 16)

Conclusiones y perspectivas futuras

Los resultados obtenidos mediante métodos DFT a nivel B3LYP/6-311G+(d,p) permiten concluir que los ligandos guanidina, galegina, metformina y L-arginina (Figura 1), presentan propiedades electrónicas favorables para la coordinación con Zn(II) caracterizadas por una disminución significativa en la brecha energética HOMO–LUMO al formar complejos. Esta reducción del bandgap no solo indica una mayor reactividad química, sino que también sugiere una posible mejora en la permeabilidad de estos complejos a través de la barrera hematoencefálica, lo cual es esencial para el desarrollo de fármacos neuroactivos.

Desde una perspectiva bioquímica, los ligandos estudiados no solo poseen actividad antidiabética, sino que al complejarse con Zn(II), podrían modular rutas neuroprotectoras relevantes en enfermedades como Alzheimer y Parkinson, consolidándose como candidatos prometedores para terapias multifuncionales.

Algunas de las perspectivas futuras que se plantean incluyen: validar experimentalmente los complejos Zn–ligando en modelos *in vitro* para confirmar su estabilidad, solubilidad y perfil redox; evaluar la capacidad de cruce a la barrera hematoencefálica mediante modelos de permeabilidad y simulaciones moleculares; realizar estudios de acoplamiento molecular (docking) con proteínas clave como SOD1, GSK-3 β y receptores de insulina -tanto periféricos como neuronales- a fin de analizar posibles interacciones metabólicas y neuroprotectoras. Asimismo, se propone diseñar análogos estructurales de galegina y metformina con mayores propiedades lipofílicas y capacidad de coordinación metálica; y evaluar la toxicidad y biodisponibilidad de los complejos propuestos en modelos animales con fenotipos neurodegenerativos.

Bibliografía

- (1) Bush, A. I., Pettingell, W. H., Paradis, M. D., & Tanzi, R. E. (1994). Modulation of A β adhesiveness and secretase site cleavage by zinc. *Journal of Biological Chemistry*, 269(16), 12152–12158.
- (2) Coyle, T., & Evans, W. J. (2013). Arginine and endothelial function: Implications for therapy of cardiovascular disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 16(1), 76–82. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835b4a25>
- (3) De Felice, F. G., & Ferreira, S. T. (2014). Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes*, 63(7), 2262–2272. <https://doi.org/10.2337/db13-1954>
- (4) Frederickson, C. J., Koh, J. Y., & Bush, A. I. (2005). The neurobiology of zinc in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 449–462. <https://doi.org/10.1038/nrn1671>
- (5) Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., ... Fox, D. J. (2019). *Gaussian 16 Revision C.01* [Computer software]. Gaussian Inc.
- (6) Gao, Y., Li, Z., & Wang, D. (2022). Predicting blood–brain barrier permeability with machine learning and physicochemical descriptors. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62(3), 540–553. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01376>
- (7) Jeung, G.-H. (1994). Ionic and neutral characters in the singlet and triplet reaction potential surfaces of Mg–CO₂. *Chemical Physics Letters*, 230(4), 365–371.
- (8) Karthikeyan, M., Deepa, M., & Perumal, S. (2017). DFT studies on metformin and its complexes with transition metals. *Journal of Molecular Modeling*, 23(7), 198. <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3371-6>
- (9) Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle–Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- (10) Pardridge, W. M. (2005). The blood–brain barrier: Bottleneck in brain drug development. *NeuroRx*, 2(1), 3–14. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.1.3>
- (11) Parr, R. G., & Yang, W. (1989). *Density-functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press.
- (12) Takeda, A. (2001). Zinc homeostasis and functions of zinc in the brain. *Biometals*, 14(3–4), 343–351. <https://doi.org/10.1023/A:1012991120411>
- (13) Valentine, J. S., Doucette, P. A., & Potter, S. Z. (2005). Copper–zinc superoxide dismutase and amyotrophic lateral sclerosis. *Annual Review of Biochemistry*, 74, 563–593. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161647>
- (14) Young, D. C. (2001). Density functional theory. In *Computational chemistry: A practical guide for applying techniques to real-world problems* (Ch. 5). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/0471220655.ch5>