



La hipótesis Arginina-Biguanida: una nueva propuesta del mecanismo de acción de la metformina.

Daniela Treviño-Almaguer^a, Bryan Alejandro Espinosa-Rodríguez^a, Mónica Azucena Ramírez-Cabrera^a, Robert Winkler^b, Elvira Garza-González^c, Luis Fernando Méndez-López^{d*}, Isaías Balderas-Rentería^{a*}

^aLaboratorio de Farmacología Molecular y Modelos Biológicos, Facultad de Ciencias Químicas, UANL, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

^bDepartamento de Biotecnología y Bioquímica, CINVESTAV Unidad Irapuato, Irapuato, Guanajuato, México.

^cDepartamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina/Hospital Universitario Dr. Jose Eleuterio González, UANL, Monterrey, Nuevo León, México.

^dFacultad de Nutrición y Salud Pública, UANL, Monterrey, Nuevo León, México.

*Dr. Luis Fernando Méndez López: luis.mendezlop@uanl.edu.mx; Dr. Isaías Balderas Rentería: isaias.balderasrn@uanl.edu.mx

Palabras clave: Metformina, Biguanidas, L-Arginina, Quimioinformática, Bioinformática

Introducción

Las biguanidas son un grupo de fármacos relacionados estructuralmente derivados de la galegina, un producto natural extraído de la planta *Galega officinalis*. Actualmente, la metformina es la única biguanida que se utiliza luego de que, en los años 70s, se retiraran del mercado a la buformina y fenformina por su elevado riesgo en el desarrollo de acidosis láctica. En los últimos años, la metformina ha demostrado una gran complejidad en su mecanismo de acción con acciones metabólicas y epigenéticas reportadas que van más allá de sus efectos antidiabéticos. Sin embargo, las descripciones actuales del mecanismo de acción de la metformina son todavía incompletas. Por este motivo, empleando un enfoque totalmente estructural, se planteó una propuesta de hipótesis sustentándola con estudios biomédicos, denominada la hipótesis arginina-biguanida, en la que la metformina, y las biguanidas en general, podrían actuar en la célula a través de la modulación del metabolismo de ciertos metabolitos endógenos estructuralmente relacionados como, por ejemplo, L-arginina, L-citrulina, creatina, entre otros.

Metodología

En primer lugar, se creó una base de datos que incluía a las tres biguanidas, así como diversos metabolitos endógenos, estructuralmente relacionados a estas. Para probar la hipótesis arginina-biguanida, de manera preliminar, se emplearon distintas herramientas computacionales quimioinformáticas y bioinformáticas. A través de las herramientas quimioinformáticas se evaluaron los siguientes aspectos: 1) Comparación fisicoquímica de las biguanidas y los metabolitos endógenos empleando Swiss ADME¹; 2) Comparación de la similitud estructural a nivel 2D y 3D, empleando el Score Matrix Service de PubChem²; 3) Predicción de dianas biológicas basada en la estructura empleando Swiss Target Prediction³. A través de la bioinformática se comparó el modo de unión de las biguanidas contra los metabolitos endógenos y sus dianas biológicas correspondientes, empleando AutoDock 4.2⁴.

Resultados y discusión

Los resultados de la comparación fisicoquímica entre las biguanidas y los metabolitos endógenos, al analizarse mediante un análisis de agrupamiento jerárquico empleando al Log P y al área superficial polar topológica como parámetros, mostraron que la metformina estaba relacionada a la creatina, L-ornitina, ácido L-aspártico, carbamoil fosfato, dimetilarginina asimétrica,

dimetilarginina simétrica, L-arginina, y L-citrulina.

Esta relación a nivel fisicoquímico se volvió a observar luego de los análisis de similitud 2D y 3D, donde la metformina y buformina demostraron una similitud moderada cuando se compararon con la creatina, L-arginina, cadaverina, ácido L-aspártico, espermidina, y L-ornitina. Estas observaciones se sustentaron, posteriormente, en la predicción de dianas biológicas basada en estructura de las diferentes biguanidas, donde la herramienta Swiss Target Prediction predijo la posible unión de las biguanidas a diferentes isoformas de la óxido nítrico sintasa y anhidrasa carbónica cuyos sustratos para la primera incluyen a la L-arginina, dimetilarginina asimétrica y simétrica; y para la segunda se incluyen diferentes poliaminas.

Finalmente, se llevaron a cabo simulaciones de acoplamiento molecular empleando AutoDock 4.2.6 con el objetivo de comparar los distintos modos de unión entre las biguanidas y los distintos metabolitos endógenos incluidos en la base datos, empleando sus dianas biológicas correspondientes. Los resultados de las simulaciones demostraron que, en algunas circunstancias, la afinidad estimada de las biguanidas dentro de las distintas dianas evaluadas era comparable o incluso mayor que la de sus sustratos correspondientes. Al analizar el modo de unión de las biguanidas y los sustratos, se pudieron observar conformaciones estructurales comparable en algunos casos.

Conclusiones

En definitiva, la elucidación completa del mecanismo de acción de la metformina ha ganado relevancia debido a las diferentes actividades terapéuticas que demostrado en los últimos años. En el presente estudio, se sustentó mediante evidencia computacional, que las biguanidas, especialmente la metformina, actúan como antagonistas de la L-arginina y/o algunos de sus metabolitos relacionados al modular sus objetivos correspondientes en un mecanismo de acción cruzado dependiente de la estructura.

Participación de los autores

DTA: análisis computacional; BAER: análisis computacional y marco teórico; MARC: análisis estadístico; RW: análisis de datos; EGG: análisis de datos; LFML: marco teórico; IBR: marco teórico.

Referencias

1. Daina, A.; Oliver M & Vincent Z. Sci. Rep. **2017**, 7, 1-13
2. Kim, S. et.al. PubChem. **2021**, 49 (D1), D1388–D1395
3. Daina, A.; Oliver M & Vincent Z. Nucleic Acid Res. **2019**, 47, W357-W364
4. Morris, G. M. et.al. J. Computational Chemistry, **2010**, 30, 2785-2791