

# Proteínas 14-3-3 y enfermedades neurodegenerativas: una perspectiva desde la simulación computacional

14-3-3 Proteins and neurodegenerative diseases: a computer simulation perspective

—

Jorge Alfonso Arvayo-Zatarain<sup>1</sup>  
jorgea.arvayo@unach.mx

Claudio Contreras-Aburto<sup>2</sup>  
Clcontreras@uv.mx

Fernando Favela-Rosales<sup>3</sup>  
fernando.fr@zacatecasocc.tecnm.mx

1 FACULTAD DE CIENCIAS EN FÍSICA Y MATEMÁTICAS, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS, TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS, MÉXICO.

2 FACULTAD DE FÍSICA, UNIVERSIDAD VERACRUZANA, XALAPA, VERACRUZ, MÉXICO.

3 DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS, TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO- ZACATECAS OCCIDENTE, ZACATECAS, ZACATECAS, MÉXICO.

Para citar este artículo:

Arvayo Zatarain, J. A. (2022), Contreras Aburto, C. ., & Favela Rosales, F. . Proteínas 14-3-3 y enfermedades neurodegenerativas: una perspectiva desde la simulación computacional. *Espacio I+D, Innovación más Desarrollo*, 11(30). <https://doi.org/10.31644/IMASD.30.2022.a02>

## RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas se definen como el conjunto de padecimientos que afectan a las neuronas del sistema nervioso. Ejemplos de estas enfermedades neurodegenerativas son la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Estas enfermedades provocan problemas con el movimiento y el funcionamiento mental, son debilitantes e incurables. Probablemente, hayas escuchado sobre estos padecimientos, los cuales comúnmente se estudian de manera clínica- experimental y el sector salud realiza esfuerzos por encontrar tratamientos para combatirlas. Estos esfuerzos van encaminados tanto a la investigación experimental como teórica. Adicionalmente, las enfermedades neurodegenerativas también se pueden estudiar utilizando herramientas computacionales. En la actualidad, el supercómputo es un importante aliado en la búsqueda de soluciones a muchos de los problemas que aquejan a nuestra sociedad y, en particular, a problemas relacionados con la salud de las personas. Para aprovechar esta herramienta se ha desarrollado una amplia gama de algoritmos computacionales. Estos algoritmos son la forma en que instruimos a una computadora para que realice un conjunto de tareas con la finalidad de resolver algún problema. Entonces, para poder estudiar el origen molecular de las enfermedades neurodegenerativas desde la perspectiva computacional, se han desarrollado herramientas como la simulación por dinámica molecular. La simulación de dinámica molecular trata de reproducir en una computadora el comportamiento de un sistema, el cual, en este caso, sería un sistema biológico como, por ejemplo, una proteína en el entorno de una membrana cerebral lipídica.

### Palabras clave:

*Enfermedades Neurodegenerativas; Dinámica Molecular; Proteínas.*

— *Abstract*—

Neurodegenerative diseases are defined as the set of ailments that affect the neurons of the nervous system. Examples of these neurodegenerative diseases are Parkinson's Disease, Alzheimer's, and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). These diseases cause mental functionality and movement problems, are weakening and incurable.

You have probably heard about these ailments, which are commonly studied in a clinical - experimental way. The health sector is making several efforts to find a treatment for such diseases. These efforts are focused on both experimental and theoretical research. But neurodegenerative diseases can also be studied by using computational tools.

Nowadays, computers are an essential ally in searching for solutions to many of the issues affecting our society, specifically, problems related to public health. To take advantage of this tool, a vast range of computer algorithms have been developed. These algorithms are the way we want the computer to do the tasks to solve a problem.

To study neurodegenerative disease's molecular origin, tools, such as molecular dynamics simulation, have been developed from a computational perspective. Molecular dynamics simulation aims to mimic a system's behavior on a computer; in this case, the system would be biological, as for instance, a protein in a lipidic brain membrane environment.

**Keywords:**

*Neurodegenerative Diseases; Molecular Dynamics; Proteins.*

Una enfermedad neurodegenerativa es aquella en la que hay muerte celular, lo que provoca desgaste del tejido nervioso. La afectación o muerte de las neuronas puede ser por pequeñas lesiones causadas en cualquier parte del sistema nervioso (Williams, 2002). Algunos ejemplos de las enfermedades neurodegenerativas más comunes son: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crutzfeld-Jakob y enfermedad de Parkinson.

Las enfermedades neurodegenerativas provocan problemas con el movimiento y el funcionamiento mental, son debilitantes e incurables. Además, comparten características como: causa desconocida, origen multifactorial, síntomas iniciales no específicos con múltiples formas de presentación y distintos grados de discapacidad, afectando la calidad de vida de la persona (Amor, Puentes, Baker, & Van der Valk, 2010).

Actualmente, no existe cura para las enfermedades neurodegenerativas, pero hay tratamientos farmacológicos que ayudan a detener el avance de la enfermedad y a controlar los síntomas. Además, otro punto clave es la rehabilitación con fisioterapia y terapia ocupacional. De esta manera se puede asegurar una mejor calidad de vida del paciente (Research, 2019). En estas enfermedades, muchas veces se ven involucradas ciertas proteínas. Desde la educación media quizá escuchaste hablar de las proteínas, que son macromoléculas formadas por cadenas lineales de aminoácidos y son muy importantes en distintos procesos biológicos (Figura 1, representación de una cadena de aminoácidos).

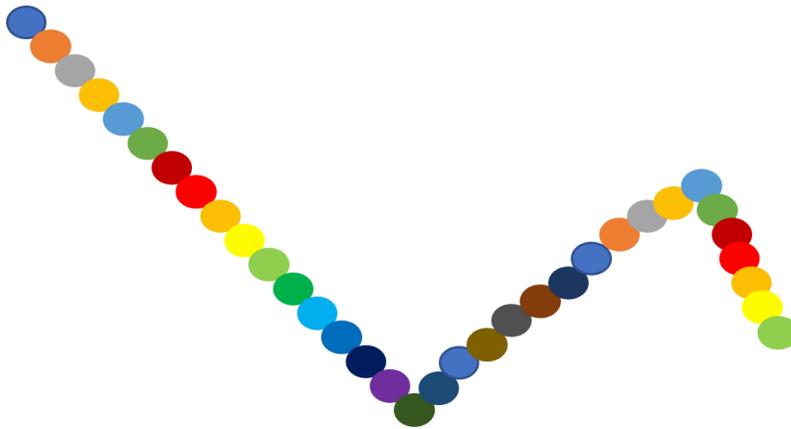


Figura 1. Representación de una cadena de aminoácidos. Fuente: Elaboración propia

Se han realizado esfuerzos en estudios post mortem para mejorar los diagnósticos y detectar marcadores bioquímicos relacionados con estas enfermedades. Un marcador bioquímico se define como cualquier proteína, hormona o cualquier sustancia que se detecta en líquidos corporales o

tejidos. Dentro de los marcadores bioquímicos que se han encontrado, se pueden mencionar a: las proteínas 14-3-3 y la proteína beta-amiloide (Foote & Zhou, 2012).

Entonces, algunas de las proteínas mayormente relacionadas con las enfermedades neurodegenerativas son las proteínas 14-3-3, las cuales son una familia que se expresan mayormente en el cerebro y tienen 7 isoformas (esta palabra se refiere a distintas formas de una proteína) las cuales son:  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ ,  $\zeta$ ,  $\sigma$  y  $\tau/\theta$ . Las proteínas 14-3-3 participan en procesos biológicos como la transducción de señales, apoptosis, desarrollo neuronal y el ciclo celular, además de que se han relacionado con algunas enfermedades neurodegenerativas (Foote & Zhou, 2012).

### ENFOQUE COMPUTACIONAL AL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Como hemos mencionado anteriormente, existen varias maneras de estudiar las enfermedades neurodegenerativas. Una de ellas es desde el punto de vista experimental y otra puede ser desde el punto de vista computacional como, por ejemplo, mediante el método de simulación computacional conocido como de dinámica molecular. La simulación computacional tiene como objetivo reproducir en una computadora el comportamiento de un sistema, en este caso el sistema es biológico. Por ejemplo, podría ser el comportamiento de cierta proteína relacionada con una enfermedad neurodegenerativa. La Figura 2, ilustra que la simulación computacional ocupa un lugar intermedio entre la teoría y el experimento y, por ello, con mucha frecuencia también se le conoce como un experimento computacional con el que se pueden alcanzar con relativa facilidad condiciones que, en el experimento, serían muy difíciles o costosas.

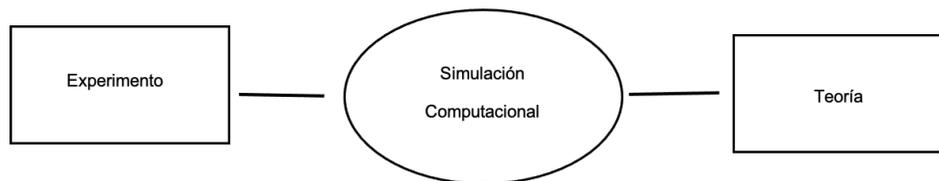


Figura 2. La simulación computacional se encuentra entre el experimento y la teoría. Fuente: Elaboración propia

La dinámica molecular es una técnica en donde las moléculas son descritas como objetos puntuales enlazados que pueden tener carga eléctrica, momento dipolar magnético, entre otras propiedades físicas. Esta técnica describe la evaluación temporal de los enlaces, ángulos de enlaces, torsiones e interacciones modeladas mediante un campo de fuerzas, el cual está representado

por ecuaciones que caracterizan un potencial de interacción (Maldonado Arce, *et al.*, 2016).

A pesar de que existen herramientas computacionales para el estudio de las enfermedades neurodegenerativas y correspondientes sistemas biológicos, como podría ser una membrana cerebral modelo, aún no se ha realizado un estudio de simulación computacional mediante el método de dinámica molecular de una membrana cerebral modelo y su interacción con alguna proteína 14-3-3.

Ahora se describirán brevemente algunas de las enfermedades neurodegenerativas más conocidas, algunos estudios mediante dinámica molecular de estas enfermedades y el rol potencial de las proteínas 14-3-3 en la patogénesis de dichas enfermedades.

La enfermedad de Alzheimer representa una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes (WHO, 2020). La enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente de la demencia senil. Según se ha reportado en Estados Unidos, 5 millones de personas se vieron afectadas con esta enfermedad y a nivel mundial, la cifra era de 25 millones de personas (WHO, 2020). Mientras que, para el caso concreto de México, según datos de Gutiérrez Robledo *et al.*, 800.000 personas padecían Alzheimer en el 2014 (Gobierno de México, 2017).

En la enfermedad de Alzheimer se observan afectadas zonas del cerebro como el hipocampo y zonas relacionadas con las vías olfativas y visuales. Entre los principales síntomas de esta enfermedad se incluyen la pérdida de memoria, aprendizaje deficiente en general y demencia (Cummings & Cole, 2002). Esta enfermedad se caracteriza por dos aspectos patológicos importantes: placas amiloides, que son aquellas formaciones entre los espacios interneuronales de la sustancia gris del cerebro que sirven como depósito del péptido beta-amiloide y nudos neurofibrilares, compuestos por fibrillas entrelazadas en las neuronas, que en el caso del Alzheimer son proteínas formadas de pequeñas fibras entre las neuronas. Se ha reportado que las proteínas 14-3-3 tienen relación con la enfermedad de Alzheimer, basado en su localización cercana a los nudos neurofibrilares y de esta manera ocurre una interacción de las proteínas relacionadas con el desarrollo de la enfermedad (Foote & Zhou, 2012).

Sin embargo, aún no se conocen las causas de la enfermedad de Alzheimer, pero hay varias hipótesis como: los trastornos metabólicos, el déficit de acetilcolina y la acumulación de las proteínas  $\beta$ -amiloide, las proteínas 14-3-3 y los nudos neurofibrilares (Foote & Zhou, 2012). La primera hipótesis relaciona el desarrollo de la enfermedad con desórdenes metabólicos como la hiperglicemia (azúcar alta en sangre) y la resistencia a la insulina (Gualdrón & Ávila, 2007). La segunda hipótesis, el déficit de acetilcolina, es la más antigua sobre el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer; muchos de los tratamientos actuales están basados en esta hipótesis. Esta hipótesis

sugiere que el Alzheimer se origina por la reducción de la acetilcolina, un neurotransmisor (Ferreira-Vieira, Guimaraes, Silva, & Ribeiro, 2016). Por último, surgieron hipótesis que relacionan la acumulación de las proteínas  $\beta$ -amiloide, las proteínas 14-3-3 y los nudos neurofibrilares en el cerebro.

Para estudiar la composición cerebral, cómo es que ésta se relaciona con enfermedades neurodegenerativas y las proteínas relacionadas con estas enfermedades, existen tanto métodos experimentales como computacionales.

La dinámica molecular se puede acompañar con distintos modelos dependiendo de la escala espacial o temporal que nos interese. Para estudiar sistemas que sean biológicamente relevantes sin perder detalles estructurales, los modelos de grano grueso representan una buena alternativa. Estos modelos reducen el número de átomos y, por lo tanto, el costo computacional del sistema. Lo que se hace en un modelo de grano grueso es representar un determinado número de átomos con una pseudo-partícula.

Así, por ejemplo, se puede citar el estudio realizado en 2017 por Ingólfsson *et al.*, en donde utilizaron el modelo de grano grueso conocido como Martini, para desarrollar y examinar un modelo de una membrana cerebral lipídica como la ilustrada en la Figura 3, y esta fue comparada con una membrana plasmática de mamíferos. Las diferencias composicionales entre las membranas mostraron influencia complementaria sobre muchas de las propiedades de la bicapa.

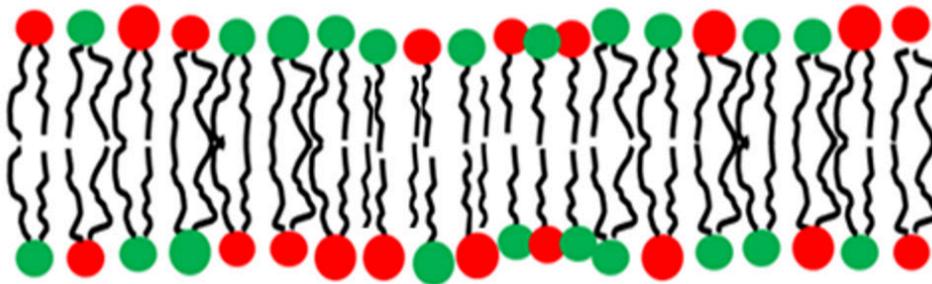


Figura 3. Representación de una membrana biológica. En color rojo y verde se señalan las cabezas hidrofílicas, mientras que en negro las colas hidrofóbicas. Fuente: Elaboración propia

Ahora bien, siguiendo con las enfermedades neurodegenerativas más comunes se encuentra la enfermedad de Parkinson, la cual es progresiva y uno de sus síntomas son temblores, los cuales empiezan de manera casi imperceptible, pero posteriormente ocasionan daños como:

- Rigidez
- Alteración del equilibrio
- Afectaciones en el habla y en la escritura
- Disminución en el movimiento de la persona afectada.

Esta enfermedad se caracteriza por la demencia provocada por cuerpos de Lewy, que son agregaciones anormales de proteínas que contribuyen al desarrollo de la enfermedad y la pérdida del neurotransmisor dopamina. Las proteínas 14-3-3 se relacionan con la enfermedad debido a su localización respecto a otras proteínas que también están relacionadas con el desarrollo de ella y a la unión con dichas proteínas. Se ha observado que esta enfermedad es causada por la muerte gradual de las neuronas que producen dopamina. Este último es un mensajero químico, que al disminuir ocasiona una anomalía en la actividad del cerebro, lo que conlleva al desarrollo de la enfermedad de Parkinson (Foote & Zhou, 2012).

También se ha reportado que la  $\beta$ -amiloide y  $\alpha$ -sinucleína, las cuales son proteínas intrínsecamente desordenadas, están estrechamente relacionadas con las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. Para el estudio de estas proteínas y enfermedades, se han utilizado tanto técnicas experimentales como computacionales, por ejemplo, Coskuner-Weber & Uversky (2018) reportaron que se pueden emplear mutaciones sin sentido en simulaciones computacionales para así poder estudiar de una mejor manera la relación que existe entre la enfermedad de Parkinson y las proteínas  $\beta$ -amiloide y  $\alpha$ -sinucleína.

En otro estudio, Herrera (2008) reportó mediante simulación computacional, la relación que existe entre la interacción de  $\alpha$ -sinucleína y dopamina. Las cuales, como se mencionó anteriormente, tienen relación con la enfermedad de Parkinson. En este trabajo se empleó la técnica de dinámica molecular con el campo de fuerza conocido como Amber99. Dentro de los resultados del estudio, se sugiere que los ligandos de la dopamina se unen en un extremo c terminal de la proteína  $\alpha$ -sinucleína.

Otra de las enfermedades neurodegenerativas más comunes es la enfermedad de Crutzfeldt-Jakob, la cual ocasiona disminución del movimiento y pérdida de la función mental. Los tipos de esta enfermedad son 3 y se mencionan a continuación:

- De tipo esporádico que ocurre en situaciones desconocidas.
- De tipo familiar
- Y por último la forma adquirida.

La enfermedad de Crutzfeldt-Jakob puede estar relacionada con otras enfermedades como: enfermedades hereditarias humanas muy poco frecuentes (como por ejemplo el insomnio familiar mortal). En un artículo, reportado por Shamsir & Darby (2005), se menciona que estas enfermedades están relacionadas a una mutación en el codón 178 (secuencia de 3 nucleótidos de ADN o ARN), pero que se diferencian una a la otra mediante un polimorfismo en el codón 129. Usando dinámica molecular, dichos autores investigaron el efecto de la mutación en el codón 178 y el polimorfismo en el codón 129.

Respecto a la misma enfermedad, puede estar relacionada con otras enfermedades hereditarias humanas muy poco frecuentes, como el kuru y el insomnio familiar mortal. Finalmente, se ha observado que existe una variante de la enfermedad de Crutzfeldt-Jakob que desencadena en la enfermedad de las vacas locas (Will *et al.*, 1996).

### CONCLUSIONES

Dentro de los diferentes estudios que se han efectuado sobre las enfermedades neurodegenerativas, algunos han sido mediante técnicas experimentales y algunos otros con técnicas computacionales, como la simulación de dinámica molecular o el Monte Carlo. Por ejemplo, mediante simulaciones computacionales se han estudiado proteínas y ligandos relacionados con enfermedades neurodegenerativas.

A pesar de los estudios antes mencionados, aún no se ha realizado un estudio de simulación computacional mediante el método de dinámica molecular de una membrana cerebral modelo y su interacción, por ejemplo, con alguna proteína 14-3-3 relacionada con enfermedades neurodegenerativas. La disponibilidad en la actualidad de recursos tanto teóricos como computacionales permiten que podamos realizar estudios de, por ejemplo, la interacción de la isoforma 14-3-3 tau con una membrana cerebral modelo. Actualmente nos encontramos desarrollando este tipo de estudio.

## REFERENCIAS

- Amor, S., Puentes, F., Baker, D., & Van der Valk, P. (2010).** Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*, *129*(2), 154–169. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x
- Coskuner- Weber, O., & Uversky, V. N. (2018).** Insights into the Molecular Mechanisms of Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases with Molecular Simulations: Understanding the Roles of Artificial and Pathological Missense Mutations in Intrinsically Disordered Proteins Related to Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(2). doi:10.3390/ijms19020336
- Cummings, J. L., & Cole, G. (2002).** Alzheimer disease. *The Journal of the American Medical Association*, *287*(18), 2335–2338. doi:10.1001/jama.287.18.2335
- Ferreira- Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., & Ribeiro, F. M. (2016).** Alzheimer’s disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropharmacology*, *14*(1), 101–115. doi:10.2174/1570159x13666150716165726
- Foote, M., & Zhou, Y. (2012).** 14-3-3 proteins in neurological disorders. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, *3*(2), 152–164.
- Gobierno de México. (2017).** Género y Salud en Cifras, Vol. 15 Num. 1. Enero - Abril 2017 | Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva | Gobierno | gob.mx. Retrieved January 12, 2021, from <https://www.gob.mx/salud/cnegsr/documentos/genero-y-salud-en-cifras-vol-15-num-1-enero-abril-2017?state=published>
- Gualdrón, A. J., & Ávila, V. Á. (2007).** Insulin and Alzheimer disease: type 3 diabetes? *Revista de La Facultad de Medicina*.
- Herrera, F. E. (2008).** Computational approaches to the investigation of proteins involved in Parkinson’s Disease. PhD thesis
- Ingólfsson, H. I., Carpenter, T. S., Bhatia, H., Bremer, P.-T., Marrink, S. J., & Lightstone, F. C. (2017).** Computational lipidomics of the neuronal plasma membrane. *Biophysical Journal*, *113*(10), 2271–2280. doi:10.1016/j.bpj.2017.10.017
- Maldonado Arce, A. D., Contreras Aburto, C., Favela Rosales, F., Arvayo Zatarain, J. A., & Urrutia Bañuelos, E. (2016).** MÉTODOS DE SIMULACIÓN COMPUTACIONAL EN BIOLOGÍA. *Epistemus. Revista de Estudios En Música, Cognición y Cultura*, *10*(21), 84–92. doi:10.36790/epistemus.v10i21.38
- Research, J. (2019).** ¿Qué es una enfermedad neurodegenerativa? | *JPND*. Retrieved January 11, 2021, from <https://www.neurodegenerationresearch.eu/es/que-es-una-enfermedad-neurodegenerativa/>
- Shamsir, M. S., & Dalby, A. R. (2005).** One gene, two diseases and three conformations: molecular dynamics simulations of mutants of human

prion protein at room temperature and elevated temperatures. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 59(2), 275–290.

**WHO.** (2020, September 21). Dementia. *Who*. Retrieved January 10, 2021, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

**Will, R. G., Ironside, J. W., Zeidler, M., Cousens, S. N., Estibeiro, K., Alperovitch, A., ... Smith, P. G.** (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *The Lancet*, 347(9006), 921–925. doi:10.1016/S0140-6736(96)91412-9

**Williams, A.** (2002). Defining neurodegenerative diseases. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 324(7352), 1465–1466.