

Evaluación computacional de bioactivos de fresa en blancos biológicos de enfermedades crónico-degenerativas

Computational evaluation of strawberry bioactive-molecules in biological targets of chronic degenerative diseases

Victor Alonso Lucas-Rosales¹, Fernanda Naian Arvizu-Moya², Juanita Analin Casas Rivera³, Eduardo Pérez Félix³, Joel Islas Licona³, Dulce María Zarazúa Sánchez⁴, Stephanie Suarez Morales³, Jorge Emmanuel Mejía Benavides³, Erik Díaz Cervantes^{5*}

¹Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta, Guanajuato 36050, México
va.lucasrosales@ugto.mx¹

²Departamento de Ciencias Ambientales, Centro Interdisciplinario del Noreste de la Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato 37975, México
fn.arvizumoya@ugto.mx²

³Departamento de Enfermería y Obstetricia, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato 37975, México

ja.casasrivera@ugto.mx; e.perezfelix@ugto.mx; j.islaslicona@ugto.mx; s.suarezmorales@ugto.mx; je.mejiabenavides@ugto.mx³

⁴Departamento de Agronomía, Centro Interdisciplinario del Noreste de la Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato 37975, México

dm.zarazuasanchez@ugto.mx⁴

⁵Departamento de Alimentos, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato 37975, México

e.diaz@ugto.mx*

Resumen

La fresa (*Fragaria sp.*) es una planta de alta importancia económica en el bajo, principalmente en el municipio de Irapuato, Guanajuato. La principal importancia radica en la comercialización y procesamiento de su fruto, pero considerando los compuestos bioactivos que posee, entre los que destacan polifenoles, se puede hacer uso de dicha planta con fines farmacéuticos. A la fecha, el estudio de los polifenoles de la fresa se basa en el más conocido que es la fisetina, reportándose pruebas experimentales de este contra enfermedades crónico-degenerativas como el cáncer. Desafortunadamente, el mecanismo de acción de este y de algunos otros compuestos bioactivos no ha quedado muy claro, lo cual es necesario comprender para poder desarrollar y soportar científicamente algún nutraceutico basado en la fresa, así como diseñar nuevos compuestos químicos con mejor actividad que los mismo fitoquímicos de *Fragaria sp.* Por lo anterior, en el presente proyecto se plantea la evaluación computacional de los principales bioactivos de la fresa contra una serie de blancos terapéuticos presentes en enfermedades crónico-degenerativas, Alzheimer y Guillain-Barré. Los resultados muestran que los bioactivos de la fresa presentan interacciones favorables con los blancos seleccionados.

.Palabras clave: Fisetina, Alzheimer, Guillain-Barré, Docking.

Introducción

Una enfermedad neurodegenerativa se caracteriza por la degeneración y muerte de las células del sistema nervioso (neuronas), como consecuencia de la acumulación de proteínas anormales en su interior. El Alzheimer, por ejemplo, es una de las enfermedades neurodegenerativas más distinguidas. Esta es provocada por cambios en el cerebro debido a la presencia de un péptido llamado beta-amiloide que se acumula frecuentemente en el lóbulo temporal, donde funge como toxina provocando inflamación y muerte progresiva de neuronas[1]. Asimismo, el síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una forma de polineuropatía que se caracteriza por producir debilidad simétrica de las piernas, pérdida de los reflejos de estiramiento muscular, síntomas sensitivos débiles y disfunción autonómica variable[2].

Por otro lado, las plantas medicinales han sido utilizadas desde épocas ancestrales debido a la presencia de productos naturales que se caracterizan por contener habitualmente una gran variedad de sustancias con posible actividad terapéutica, que se denominan productos bioactivos. Por ejemplo, el Sangregado (*Jatropha*

dioica), una planta originaria de México que pertenece a la familia de las Euforbiáceas (*Euphorbiaceae*), cuyo nombre deriva del griego “iatros” (doctor o sanador) y “trophe” (alimento o nutrición), que hace referencia a sus efectos terapéuticos[3]. La lavanda es también utilizada con estos fines en perfumería y aromaterapia para tratar diversas afecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) tales como insomnio, ansiedad, epilepsia, y para el tratamiento de quemaduras y enfermedades cutáneas. Dichos acontecimientos han llevado a la medicina complementaria a proponer la posibilidad de tratamientos etnomedicamentosos[4].

También, existe un amplio número de compuestos llamados fitoquímicos o sustancias bioactivas en las frutas, por ejemplo en la fresa, los cuales ayudan a la prevención de enfermedades tales como el cáncer, enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, e incluso la enfermedad de Alzheimer[1].

Complementariamente, los sensores vienen en una amplia variedad, y cada tipo puede realizar diferentes detecciones. Un sensor fibrótico contiene una fibra óptica conectada a una fuente de luz, con el fin de facilitar la detección en espacios reducidos o cuando un perfil pequeño resulta conveniente. La fibra óptica es un medio físico dieléctrico que transporta información en forma de luz, o sea, en ondas electromagnéticas guiadas paralelas al eje de la fibra. Se compone de un núcleo en donde se efectúa la propagación de la luz, una cubierta óptica o revestimiento necesaria para que se lleve a cabo el mecanismo de propagación y uno o más recubrimientos de protección mecánica[5].

Las fibras son hechas de vidrio, consistiendo en silicio o un silicato (SiO_2). El núcleo debe tener un índice de refracción mayor que el revestimiento, para que exista la propiedad de reflexión interna total. Los óxidos de dopados tales como GeO_2 , B_2O_3 y P_2O_5 son adicionados al silicio para obtener la diferencia entre los índices de refracción [6].

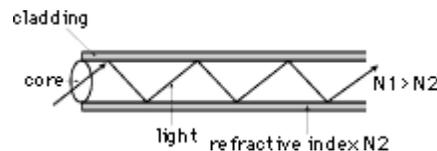


Figura 1. Estructura de la fibra óptica.

El haz de luz queda completamente confinado y se propaga por el núcleo de la fibra con un ángulo de reflexión por encima del ángulo límite de reflexión total, en función de la ley de Snell. La fuente de luz puede ser láser o un LED. Los circuitos de fibra óptica son filamentos de vidrio (compuestos de cristales naturales) o plástico (cristales artificiales), del espesor de un pelo (entre 10 y 300 micrones). Llevan mensajes en forma de haces de luz que realmente pasan a través de ellos de un extremo a otro, donde quiera que el filamento vaya (incluyendo curvas y esquinas) sin interrupción. Las fibras ópticas pueden ahora usarse como los alambres de cobre convencionales, tanto en pequeños ambientes autónomos (tales como sistemas de procesamiento de datos de aviones), como en grandes redes geográficas (como los sistemas de largas líneas urbanas mantenidos por compañías telefónicas).

Adicionalmente, el acoplamiento molecular es un método bioinformático que permite predecir y calcular computacionalmente la mejor interacción entre un ligando y una proteína u otro blanco enfocado principalmente en la energía de interacción de estos mismos. Es empleado principalmente en farmacología para realizar estudios sobre nuevos compuestos con efectos terapéuticos.

Por lo anterior, en este artículo de investigación se han tomado en cuenta las sustancias bioactivas presentes en la fresa (Figura 1), junto con algunos derivados de la lavanda, del Sangregado, herbicidas, opiáceos y derivados de la serotonina, debido a sus parecidos estructurales y de procedencia, para estudiar su interacción molecular con las proteínas G y NF155 que se relacionan con la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Guillain-Barré, respectivamente. De igual forma, se modeló el acoplamiento molecular con una fibra óptica previamente conocida.

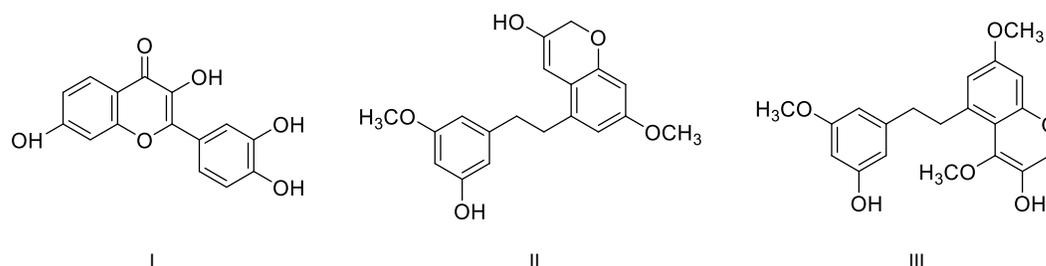


Figura 1. Bioactivos presentes en fresa.

La finalidad de este trabajo es, primero, mostrar si existe una afinidad adecuada de los bioactivos de fresa I-III con las proteínas antes mencionadas. En segundo lugar, se comparó la afinidad de estos bioactivos con la fibra óptica en relación con el resto de los ligandos propuestos. Todo ello con la perspectiva de elaborar futuros fármacos o ligandos basados en los bioactivos de fresa que permitan combatir enfermedades neurodegenerativas, o bien que funjan como sensores.

Metodología

Se seleccionaron como ligandos y moléculas de estudio, proteínas y moléculas pequeñas con la finalidad de probarlos en bioactivos de fresa en blancos biológicos de enfermedades crónico-degenerativas como el Alzheimer y Guillain Barre. Los blancos seleccionados fueron tomados de la base de datos *Protein Data Bank (PDB)*, los cuales fueron los siguientes: NF155 (código PDB: 7OK5)[7] y proteína G (código PDB: 2RH1)[8], el resto de las moléculas se realizaron a través del programa computacional *Avogadro*. Los acoplamientos moleculares entre los blancos seleccionados y los ligandos modelados se realizaron a través del software *MolegroVirtual Docker (MVD)*[9].

Para seleccionar la mejor pose para cada ligando se utilizó el siguiente criterio: se tomó como mejor pose aquella que reporta la menor energía de unión entre todas las poses obtenidas. Respecto a la evaluación de los ligandos se tomaron en cuenta las interacciones con los puentes de hidrógeno e interacciones electrostáticas y estéricas, todas estas interacciones se modelaron en 2D con el software *ChemBio Draw Ultra* (Perkin Elmer, San Bernardino, EE. UU.), lo cual nos permitió una mayor visualización de los resultados obtenidos.

Resultados

Primeramente, se analizó el acoplamiento molecular entre los bioactivos presentes en la fresa contra las dos proteínas ya mencionadas. En la Figura 2 se muestra dicha interacción entre los bioactivos de fresa I, II y III con la proteína G. Se destaca que los tres bioactivos se acoplan en el mismo sitio activo de la macromolécula. Por otro lado, en la Figura 3, se muestran los resultados análogos con la proteína NF155; en este caso las tres moléculas se unen en diferentes sitios activos dentro de la proteína.

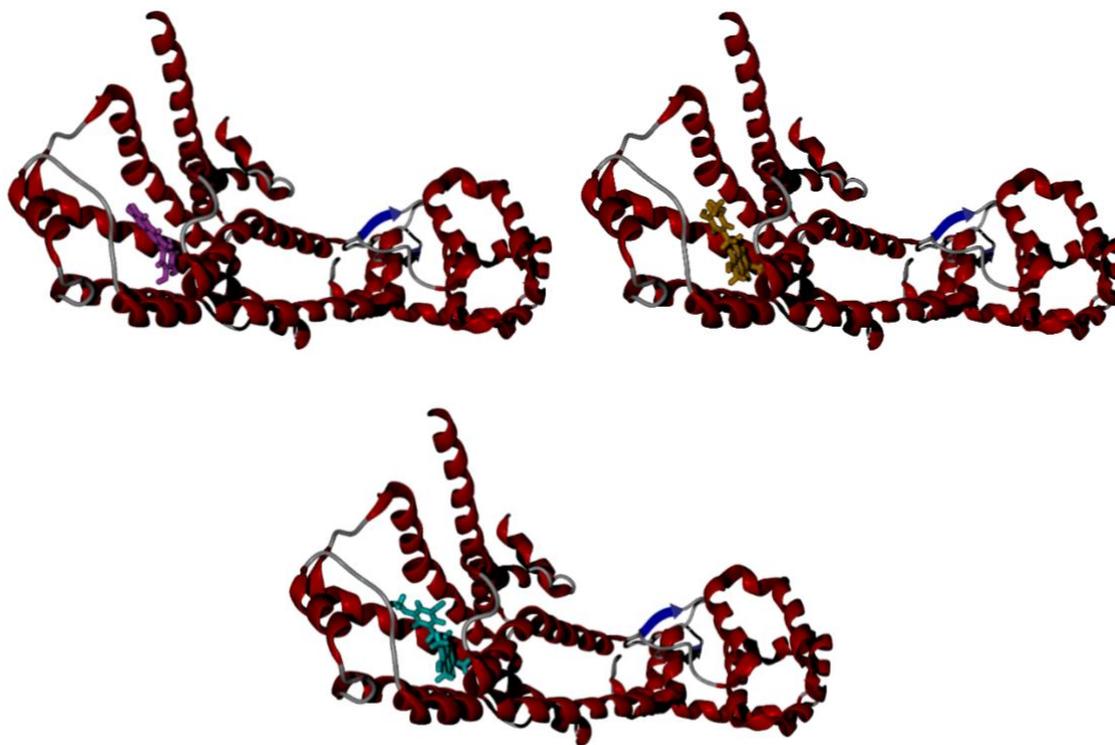
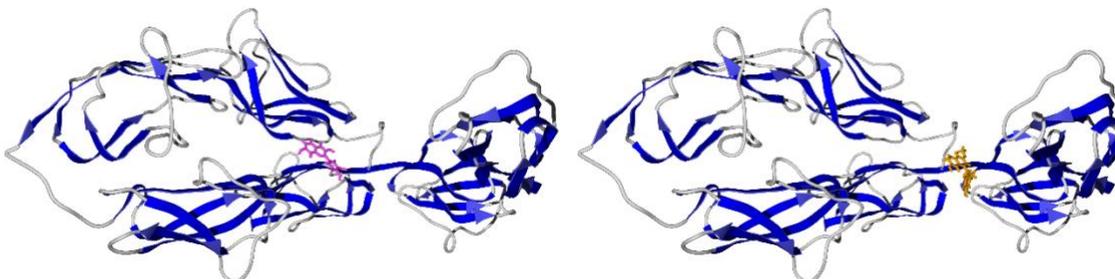


Figura 2. Acoplamiento molecular entre los bioactivos I (rosa), II (naranja) y III (verde) con la proteína G (rojo).

Los resultados energéticos para ambos casos se muestran en la Tabla 1. En el caso del acoplamiento con la proteína G, el bioactivo III presenta el menor valor de energía, lo cual significa que es la interacción óptima. Sin embargo, el bioactivo II presenta la mejor eficiencia de acoplamiento. Se destaca la existencia de interacciones no covalentes (enlaces de hidrógeno, electrostáticas y estéricas) para los tres bioactivos.

En el caso del acoplamiento con la proteína NF155 el bioactivo II es quien presenta menor energía de acoplamiento y mejor eficiencia de ligando, por tanto, se considera como la molécula con mejor interacción ligando-proteína. Asimismo, los enlaces de hidrógeno y las interacciones estéricas se mantienen casi igual en comparación con el análisis para la proteína G; aunque es importante destacar la disminución notoria de las interacciones electrostáticas, llegando a ser nulas para el caso del bioactivo II.



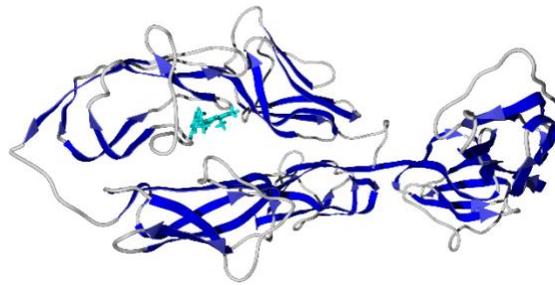


Figura 3. Acoplamiento molecular entre los bioactivos I (rosa), II (naranja) y III (verde) con la proteína NF155 (azul).

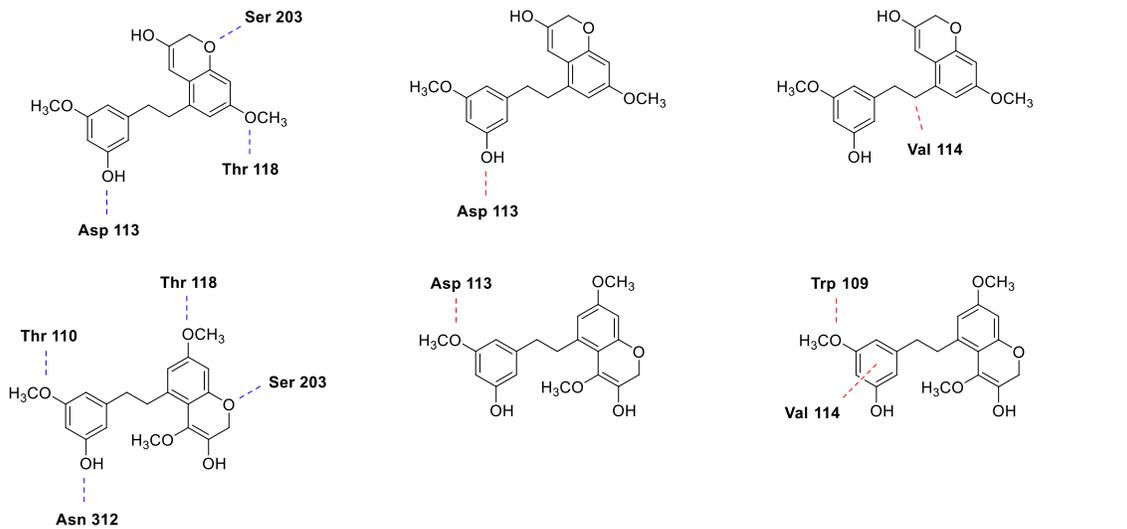
Tabla 1. Valores del acoplamiento molecular (kcal/mol) entre los bioactivos I-III y las proteínas G y NF155 en kcal/mol

Blanco	Molécula	Energía	Eficiencia	Enlaces de hidrógeno	Interacción electrostática	Van der Waals
Proteína G (PDB: 2RH1)	Bioactfresa2	-139.8	-5.8	-1.3	0.2	105.5
	Bioactfresa3	-144.0	-5.5	-2.9	0.7	76.2
	Bioactfresa1	-111.8	-5.3	-12.2	-2.1	62.5
NF155 (PDB: 7OK5)	Bioactfresa2	-123.8	-5.2	-3.2	0.0	72.6
	Bioactfresa1	-113.3	-4.4	-2.0	0.1	67.6
	Bioactfresa3	-90.7	-4.3	-11.2	-0.4	71.0

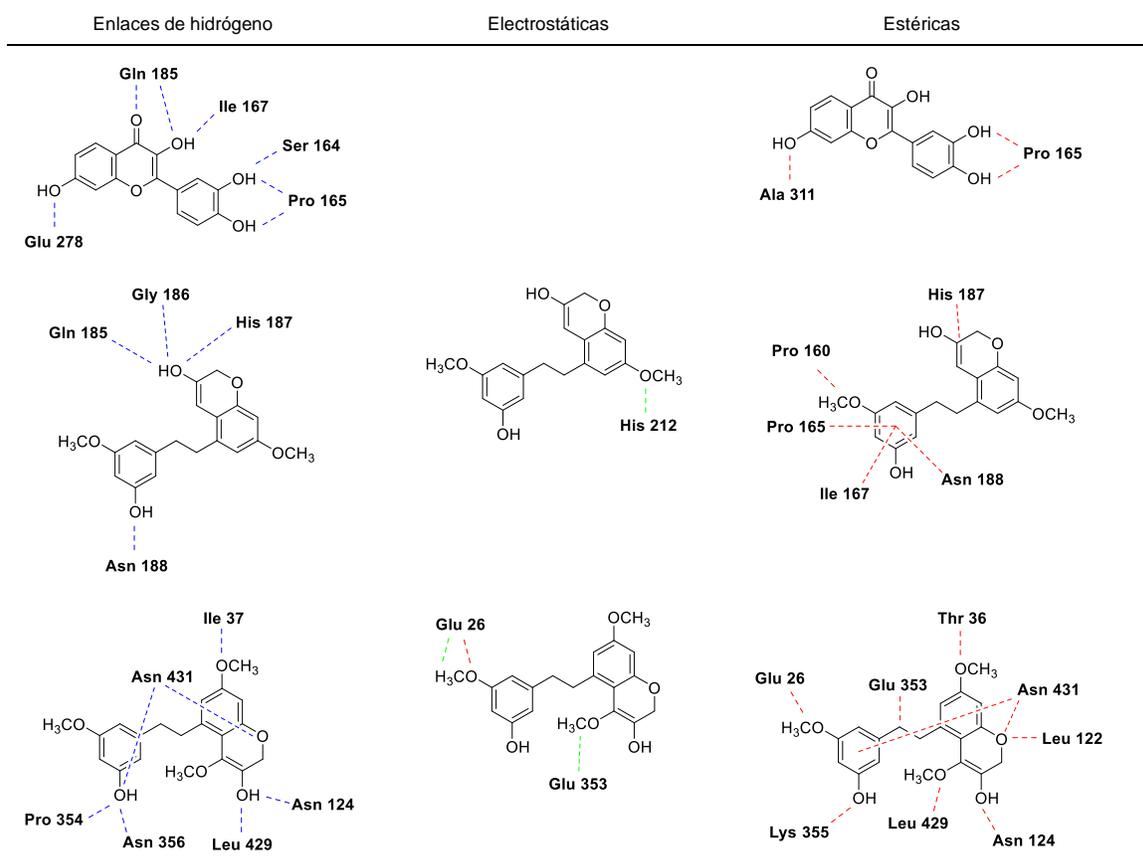
Como complemento cualitativo, en la Tabla 2, se muestran las interacciones no covalentes entre los bioactivos I-III respecto a la proteína G y la NF155. En todos los casos la interacción atractiva principal se debe a los enlaces de hidrógeno debidos a la presencia de átomos electronegativos. La mayoría de las interacciones electrostáticas son repulsivas, salvo algunas pocas que son atractivas. El número de interacciones estéricas es, en general, menor para el acoplamiento con la proteína G en relación con la proteína NF155, la cual presenta mayor tensión estérica en los sitios activos. Importante destacar, como se comentó en la discusión de la Tabla 1, la ausencia de interacciones electrostáticas del bioactivo I cuando se une a la proteína NF155.

Tabla 2. Interacciones no covalentes* entre los bioactivos I-III y los residuos de aminoácidos de las proteínas G y NF155

Proteína G (PDB: 2RH1)		
Enlaces de hidrógeno	Electrostáticas	Estéricas



NF155 (PDB: 7OK5)



*La primera fila, para cada proteína, corresponde al bioactivo I, la segunda fila al bioactivo II y la tercera al bioactivo III.

Además del acoplamiento ligando-proteína, se estudió la viabilidad de unión ligando-fibra, cuyos resultados se muestran en la Tabla 2. Se analizó una amplia lista de moléculas para comparar los valores energéticos de unión y comparar respecto a los bioactivos I-III. Como se muestra en la tabla, la molécula con mejor eficiencia de ligando es la serina con un valor de -7.7 kcal/mol. El bioactivo I es quien presenta mejor eficiencia de ligando, seguido del bioactivo II (-4.3) y finalizando con el bioactivo III (-4.1 kcal/mol). Siguiendo el análisis

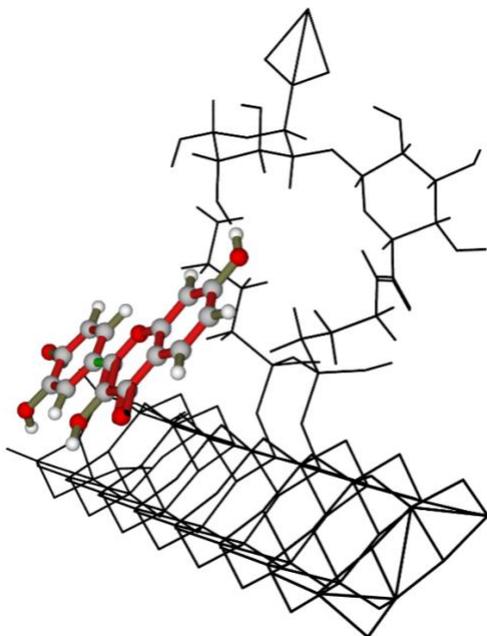
según la eficiencia de ligando, las moléculas que peor se acoplan a la fibra son los alcaloides opiáceos: codeína, morfina y heroína.

Por otro lado, si centramos el análisis solo en el valor de energía, los bioactivos I-III se acoplan en excelente medida a la fibra en comparación con el resto de las moléculas. Se puede observar que el bioactivo III presenta la menor energía de acoplamiento (-106.1 kcal/mol), le siguen el bioactivo II (-102.5 kcal/mol) en tercer lugar y el bioactivo I (-99.5 kcal/mol) en quinto lugar. En segundo lugar, se encuentra el fentanilo (-102.7 kcal/mol) y en cuarto lugar la piretrina (-99.7 kcal/mol). Es importante destacar que, dados estos resultados, resulta interesante corroborar experimentalmente dichos acoplamientos de tal forma que la fibra modelada pueda fungir como sensor a los bioactivos I-III. También, es interesante analizar la viabilidad de construir un sensor para la detección de fentanilo, que, en primera instancia, presenta buena afinidad por la fibra.

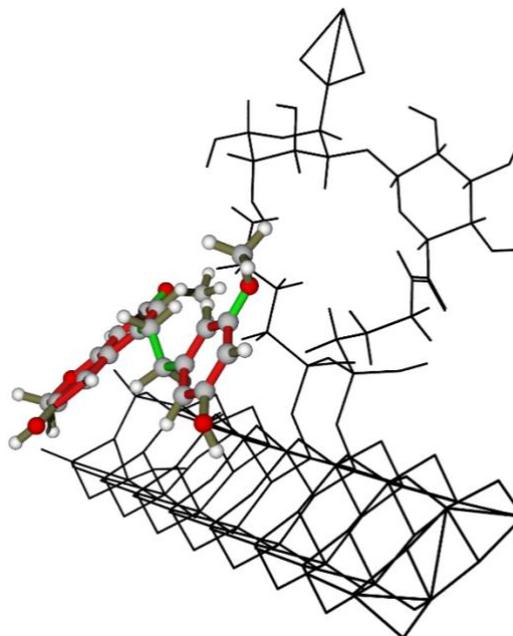
Tabla 3. Valores del acoplamiento molecular (kcal/mol) entre los bioactivos I-III y diferentes moléculas con la fibra óptica

Molécula	Energía	Eficiencia
Serina	-53.7	-7.7
Tirosina	-73.9	-5.7
Serotonina	-72.4	-5.6
Glifosato	-55.1	-5.5
Geraniol	-60.4	-5.5
Linalool	-59.2	-5.4
Nicotina	-61.7	-5.1
Carbamato	-76.8	-5.1
Borneol	-55.6	-5.1
Melatonina	-85.8	-5.0
Alcanfor	-53.1	-4.8
Captopril	-65.9	-4.7
Bioactfres1	-99.5	-4.7
DAPHNANE	-86.5	-4.6
Bioactfres2	-102.5	-4.3
Cariofileno	-63.7	-4.2
Captano	-67.7	-4.2
Piretrina	-99.7	-4.2
Bioactfresa3	-106.1	-4.1
Cocaína	-89.4	-4.1
Fentanilo	-102.7	-4.1
LSD	-94.8	-4.0
Codeína	-86.0	-3.9
Morfina	-82.2	-3.9
Heroína	-94.7	-3.5

A)



B)



C)

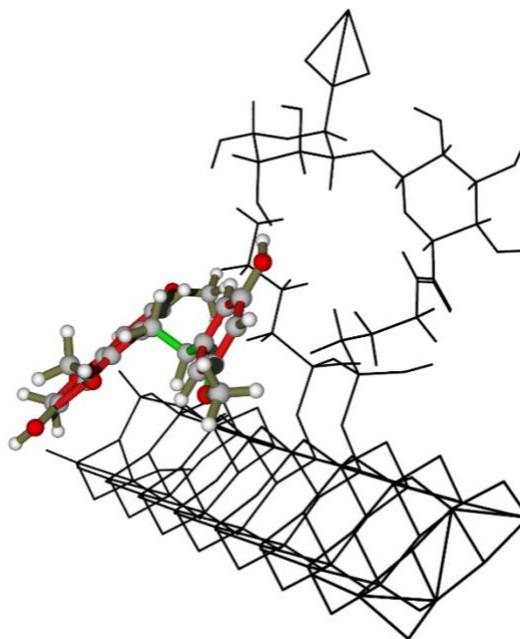


Figura 4. Acoplamiento molecular entre los bioactivos I (A), II (B) y III (C) con la fibra óptica (estructura tubular en negro).

Como complemento, en la Figura N, se muestran de manera gráfica las uniones entre los bioactivos I-III y la fibra. Se puede apreciar que las tres moléculas prefieren la unión en el mismo sitio de la fibra, donde se destacan interacciones tanto con la fibra como con el grupo funcionalizado. Lo cual refuerza la importancia de la funcionalización de la fibra utilizada.

Conclusión

En este trabajo se ha estudiado el acoplamiento molecular entre los bioactivos I-III presentes en la fresa en relación con las proteínas G y NF155 relacionadas con las enfermedades neurodegenerativas Alzheimer y Guillemin, respectivamente. Asimismo, se estudió la interacción entre algunas moléculas biológicamente activas, junto con los bioactivos I-III, con la fibra funcionalizada FIBRA-APTES, con la finalidad de comparar la efectividad de la unión ligando-fibra. Se destaca una buena interacción de los bioactivos I-III con las proteínas, así como con la fibra. Esto sugiere la posibilidad de probar experimentalmente dichos resultados, así como modelar la posibilidad de la unión fibra-ligando-proteína con el objetivo de crear nuevos sensores capaces de detectar metabolitos, o bien proteínas, relacionados con enfermedades neurodegenerativas. Por último, se destaca también la buena unión entre el fentanilo y la fibra, lo cual puede llevar a la potencial construcción de sensores sensibles a dicha molécula.

Bibliografía/Referencias

1. Sari Motlagh, R.; Quhal, F.; Mori, K.; Miura, N.; Aydh, A.; Laukhtina, E.; Pradere, B.; Karakiewicz, P.I.; Enikeev, D. V.; Deuker, M.; et al. The Risk of New Onset Dementia and/or Alzheimer Disease among Patients with Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Urol.* **2021**, *205*, 60–67, doi:10.1097/JU.0000000000001341.
2. Shahrizaila, N.; Lehmann, H.C.; Kuwabara, S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* **2021**, *397*, 1214–1228, doi:10.1016/S0140-6736(21)00517-1.
3. Agustina, R.-M.; Dealmy, D.-G.; Verónica, B.-R.; Jolanta, E.M.; Hady, K.; Ansoumane, K.; Sergio, A.R.G.; Jesús, R.R.A.; José, C.T.-C. *Jatropha dioica*, an Aztec plant with promising pharmacological properties: A systematic review. *African J. Pharm. Pharmacol.* **2020**, *14*, 169–178, doi:10.5897/AJPP2020.5147.
4. Martínez-Navarrete, N.; del Mar Camacho Vidal, M.; José Martínez Lahuerta, J. Los compuestos bioactivos de las frutas y sus efectos en la salud. *Act. Dietética* **2008**, *12*, 64–68, doi:10.1016/S1138-0322(08)75623-2.
5. Loyez, M.; Hassan, E.M.; Lobry, M.; Liu, F.; Caucheteur, C.; Wattiez, R.; DeRosa, M.C.; Willmore, W.G.; Albert, J. Rapid Detection of Circulating Breast Cancer Cells Using a Multiresonant Optical Fiber Aptasensor with Plasmonic Amplification. *ACS Sensors* **2020**, *5*, 454–463, doi:10.1021/acssensors.9b02155.
6. Tong, K.; Chen, L.; Yang, L.; Du, X.; Yang, Y. Energy Transport of Photocatalytic Carbon Dioxide Reduction in Optical Fiber Honeycomb Reactor Coupled with Trough Concentrated Solar Power. *Catalysts* **2021**, *11*, 829, doi:10.3390/catal11070829.
7. Chataigner, L.M.P.; Gogou, C.; den Boer, M.A.; Frias, C.P.; Thies-Weesie, D.M.E.; Granneman, J.C.M.; Heck, A.J.R.; Meijer, D.H.; Janssen, B.J.C. Structural insights into the contactin 1 – neurofascin 155 adhesion complex. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 6607, doi:10.1038/s41467-022-34302-9.
8. Li, H.; Fischle, W.; Wang, W.; Duncan, E.M.; Liang, L.; Murakami-Ishibe, S.; Allis, C.D.; Patel, D.J. Structural Basis for Lower Lysine Methylation State-Specific Readout by MBT Repeats of L3MBTL1 and an Engineered PHD Finger. *Mol. Cell* **2007**, *28*, 677–691, doi:10.1016/j.molcel.2007.10.023.
9. Yang, J.; Chen, C. GEMDOCK: a generic evolutionary method for molecular docking. *Proteins* **2004**, *55*, 288–304.