

Homología de proteínas que codifican para neurotransmisores en el modelo aviar (*Gallus gallus*) como modelo para estudios de neurobiología

Luis Fernando Reséndiz-Nava¹, Gerardo M. Nava²

¹ Instituto Politécnico Nacional,
UPIIG,
México

² Universidad Autónoma de Querétaro,
Facultad de Química,
México

gerardomnava@gmail.com, luisfer_r@outlook.com

Resumen. Los neurotransmisores son biomoléculas encargadas de la comunicación entre neuronas y receptores celulares. Cambios en los niveles de producción de neurotransmisores han sido asociados con enfermedades psicológicas (bajos niveles de serotonina y dopamina provocando depresión) y enfermedades del tracto gastrointestinal (valores altos de dopamina y serotonina en mucosa de pacientes con colitis ulcerosa). Algunos modelos animales comúnmente utilizados en estudios neurobiológicos son el ratón (*Mus musculus*), rata (*Rattus norvegicus*), pez cebra (*Danio rerio*) y aves (*Columba livia*). El objetivo del presente trabajo fue documentar y justificar el uso del modelo aviar *Gallus gallus* para estudios neurobiológicos. Este modelo animal es de bajo costo, fácil mantenimiento, alojamiento y manipulación, además es un modelo de doble propósito en donde los resultados pueden impactar las investigaciones biomédicas y de seguridad alimentaria. Se realizó un estudio bioinformático donde se analizaron secuencias de proteínas asociadas a síntesis y recepción de neurotransmisores en los modelos humano, ratón, rata, pez cebra y aves. Se identificaron genes y proteínas responsables de la síntesis de triptófano hidroxilasa (TPH1), receptores adrenérgicos (ADRA), de dopamina (DRD1) y muscarínico de acetilcolina (CHRM3). Los resultados del presente análisis revelaron un alto porcentaje de homología entre las proteínas de pollo y el ser humano; por ejemplo, TPH1 = 86.43%, DRD1 = 81.33%, ADRA = 76.87%, CHRM3 = 79.87%. Estos resultados resaltan la importancia del modelo aviar para estudios de la biología de la síntesis y regulación de neurotransmisores.

Palabras clave: *Gallus gallus*, modelo animal, neurotransmisores, proteínas, dopamina, serotonina.

Homology of Proteins that Code for Neurotransmitters in the Avian Model (*Gallus gallus*) as a Model for Neurobiology Studies

Abstract. Neurotransmitters are biomolecules responsible for communication between neurons and cell receptors. Changes in the levels of neurotransmitter

production have been associated with psychological diseases (low levels of serotonin and dopamine causing depression) and diseases of the gastrointestinal tract (high values of dopamine and serotonin in the mucosa of patients with ulcerative colitis). Some animal models commonly used in neurobiological studies are the mouse (*Mus musculus*), rat (*Rattus norvegicus*), zebrafish (*Danio rerio*) and birds (*Columba livia*). The objective of this work was to document and justify the use of the avian model *Gallus gallus* for neurobiological studies. This animal model is low cost, easy to maintain, house and handle, and is a dual-purpose model where the results can impact biomedical and food safety research. A bioinformatics study was carried out where protein sequences associated with the synthesis and reception of neurotransmitters were analyzed in human, mouse, rat, zebrafish and bird models. Genes and proteins responsible for the synthesis of tryptophan hydroxylase (TPH1), adrenergic receptors (ADRA), dopamine (DRD1) and muscarinic acetylcholine (CHRM3) were identified. The results of the present analysis revealed a high percentage of homology between chicken and human proteins; for example, TPH1 = 86.43%, DRD1 = 81.33%, ADRA = 76.87%, CHRM3 = 79.87%. These results highlight the importance of the avian model for studies of the biology of neurotransmitter synthesis and regulation.

Keywords: *Gallus gallus*, animal model, neurotransmitters, proteins, dopamine, serotonin.

1. Introducción

El sistema nervioso es uno de los principales tejidos responsables de mantener la homeostasis en el cuerpo humano, produciendo respuestas celulares a los cambios en las condiciones internas y externas del cuerpo. El principal componente del sistema nervioso son las neuronas, células capaces de procesar y transmitir información. La comunicación entre neuronas se logra gracias a los neurotransmisores, biomoléculas que se unen a receptores celulares específicos para generar una respuesta en una célula objetivo [1]. Los receptores de neurotransmisores son proteínas encontradas a nivel membranal en la célula objetivo, cuando un neurotransmisor se une a un receptor provoca cambios en la actividad de la neurona postsináptica, liberando más neurotransmisores y continuando la comunicación neuronal [2].

1.1. Patologías asociadas a la alteración en los niveles de neurotransmisores

La serotonina es uno de los principales neurotransmisores que ayudan a mantener la homeostasis en el cuerpo humano, es principalmente sintetizado en células encontradas dentro del tracto gastrointestinal. Es de gran importancia mantener la homeostasis en este sistema, valores elevados de serotonina (33.5 células positivas a serotonina por mm de mucosa) encontrados en mucosa intestinal de pacientes con enfermedad celiaca pueden provocar una respuesta autoinmune en el cuerpo [3].

La dopamina, norepinefrina y epinefrina forman parte de un grupo denominado catecolaminas, sintetizados a partir de la tirosina. La dopamina presenta distintos tipos de receptores que van desde el D1 hasta el D5, siendo el D4 uno de los receptores que solo puede ser encontrado en la capa de la mucosa intestinal.

Se ha encontrado que tanto la dopamina como la serotonina son responsables de la movilidad intestinal, por lo que la regulación de su producción es de suma importancia

(se producen 10 nmol de dopamina cada minuto en órganos del sistema digestivo) [4] [5]. La norepinefrina y epinefrina son de suma importancia en el cuerpo y se ha encontrado evidencia de como un desbalance de estas está presente en la enfermedad de Crohn y en colitis ulcerosa, donde se encontraron niveles bajos de norepinefrina en la mucosa intestinal inflamada de pacientes con la enfermedad de Crohn [6].

2. Modelo *Gallus gallus*

El uso de aves en estudios científicos ha sido ampliamente documentado en diversos estudios a través de los años, llevando a descubrimientos valiosos en favor de la salud humana, como la distinción inicial de las células T y las células B, descubrimiento hecho en el sistema inmunológico de pollos [7]. En México las Normas Oficiales en materia de Salud Animal, para estudios de experimentación científica, a resaltar son las siguientes: NOM-062-ZOO-1999: uso y mantenimiento de animales de laboratorio, NOM-029-ZOO-1995: instalaciones y laboratorios para análisis en materia zoonosanitaria, NOM-033-SAG/ZOO-2014: métodos de sacrificio animales domésticos y silvestres.

En el uso de animales para estudios científicos siempre se debe considerar el valor del objetivo del estudio, minimizar el sufrimiento de los animales involucrados y la evaluación de metodologías alternas [8]. Existen ciertas ventajas que permiten que el modelo aviar *Gallus gallus* sea viable para la realización de estudios, entre los cuales destacan su bajo precio, la facilidad de manipulación del ave. En estudios neurobiológicos se ha utilizado el pollo para estudiar los mecanismos celulares y posibles terapias para el Alzheimer, gracias a la homología existente entre la proteína precursora amiloidea humana y la del pollo [9].

Estudios similares apuntan al pollo como un modelo viable para la investigación de enfermedades del sistema nervioso como la retinosis pigmentaria y para estudios de neurotoxicidad [10] [11]. Los pollos han sido utilizados para estudios científicos desde hace ya bastante tiempo, como modelo animal genético en los tiempos de Mendel [12], más recientemente su estudio como modelo de obtención de anticuerpos en huevos se hizo popular, gracias a que presentaba una alternativa más ética que el desangrado animal [13].

Sin embargo, algunos autores han sugerido que las discrepancias entre los resultados obtenidos de modelos animales como el pollo y las pruebas clínicas en humanos, podrían deberse a que los experimentos con animales no reflejan con precisión la respuesta del cuerpo humano a distintos tratamientos [9].

3. Homología de proteínas entre modelos animales

Se realizó un estudio bioinformático para identificar y comparar los genes y las proteínas que codifican para los neurotransmisores en los modelos humano, ratón, rata, pez cebra y aves. Los análisis de secuencias se realizaron con datos depositados en el UniProt (www.uniprot.org) y GenBank del NCBI. Se utilizaron como punto de partida las proteínas humanas de referencia revisadas y depositadas en UniProt.

Tabla 1. Porcentajes de homología de proteínas asociadas a síntesis de neurotransmisores y receptores.

Especie	Porcentaje de homología			
	TPH1	DRD1	ADRA	CHRM3
<i>Homo sapiens</i>	100%	100%	100%	100%
<i>Rattus norvegicus</i>	91.2%	91.2%	92.7%	91.7%
<i>Mus musculus</i>	89.5%	91.7%	91.9%	91.7%
<i>Gallus gallus</i>	86.4%	81.3%	76.9%	79.9%
<i>Columba livia</i>	87.3%	82.0%	77.4%	79.2%
<i>Danio rerio</i>	78.3%	75.7%	59.1%	63.4%

4. Conclusiones

Los neurotransmisores son biomoléculas que, por su asociación con trastornos mentales y enfermedades gastrointestinales, han cobrado gran relevancia en las últimas décadas. El estudio bioinformático de homología de proteínas relacionadas con la síntesis y recepción de neurotransmisores en *Gallus gallus* realizado en este trabajo reveló altos porcentajes de homología entre las proteínas del pollo y del humano con valores de TPH1 = 86.43%, DRD1 = 81.33%, ADRA = 76.87%, CHRM3 = 79.87%. Estos resultados confirman la viabilidad del modelo *Gallus gallus* como posible alternativa en estudios neurobiológicos y la conexión intestino cerebro.

Referencias

- Hyman, S. E.: Neurotransmitters. *Current Biology*, vol. 15, no. 5, pp. R154–R158 (2005) doi: 10.1016/j.cub.2005.02.037
- Nestler, E. J., Kenny, P. J., Russo, S. J., Schaefer, A.: Nestler, Hyman & Malenka's molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience. Fourth edition, New York, McGraw Hill (2020)
- Di-Sabatino, A., Giuffrida, P., Vanoli, A., Luinetti, O., Manca, R., Biancheri, P., Corazza, G. R.: Increase in neuroendocrine cells in the duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology*, vol. 109, no. 2, pp. 258–269 (2014) doi: 10.1038/ajg.2013.426
- Chen, Y., Xu, J., Chen, Y.: Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients*, vol. 13, no. 6, p. 2099 (2021) doi: 10.3390/nu13062099
- Eisenhofer, G., Áneman, A., Friberg, P., Hooper, D., Fändriks, L., Lonroth, H., Mezey, E.: Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 82, no. 11, pp. 3864–3871 (1997) doi: 10.1210/jcem.82.11.4339
- Magro, F., Vieira-Coelho, M. A., Fraga, S., Serrão, M. P., Veloso, F. T., Ribeiro, T., Soares-da-Silva, P.: Impaired synthesis or cellular storage of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine in human inflammatory bowel disease.

Digestive diseases and sciences, vol. 47, no. 1, pp. 216–224 (2002) doi: 10.1023/a:1013256629600

7. Cooper, M. D., Peterson, R. D., South, M. A., Good, R. A.: The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken. *The Journal of experimental medicine*, vol. 123, no. 1, pp. 75–102 (1966) doi: 10.1084/jem.123.1.75
8. Hendriksen, C. F.: The ethics of research involving animals: a review of the London: Nuffield council on bioethics report from a three Rs Perspective. *Alternative to Laboratory Animal*, vol. 33, no. 6, pp. 659-662 (2005)
9. Mileusnic, R., Rose, S.: The chick as a model for the study of the cellular mechanisms and potential therapies for Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 2010, p. e180734 (2010) doi: 10.4061/2010/180734
10. Burt, D. W., Morrice, D. R., Lester, D. H., Robertson, G. W., Mohamed, M. D., Simmons, I., Inglehearn, C. F.: Analysis of the RDD locus in chicken: a model for human retinitis pigmentosa. *Molecular Vision*, vol. 9, pp. 164–170 (2003)
11. Dodgson, J. B., Romanov, M. N.: Use of chicken models for the analysis of human disease. *Current Protocols in Human Genetics*, Chapter 15, vol. 40, no. 1, pp. 15.5.1–15.5.12, (2004) doi: 10.1002/0471142905.hg1505s40
12. Bateson, W., Saunders, E., R. Punnett, R. C.: Royal Society. Reports to the Evolution committee. Report II. experimental studies in the physiology of heredity. Experiment whith Poultry (1904) <http://archive.org/details/RoyalSociety.ReportsToTheEvolutionCommittee.ReportIi.Experimental>
13. Klemperer, F.: Ueber natürliche Immunität und ihre Verwerthung für die Immunisirungstherapie. *Archiv Für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, vol. 31, no. 4, pp. 356–382 (1893) doi: 10.1007/BF01832882