



El papel del genoma en el neurodesarrollo

The role of the genome in neurodevelopment

Por Mildred Briseida López Ramos

Resumen: El genoma presenta información única que nos diferencia entre especies, e incluso entre individuos. En los humanos, el genoma eucarionte contiene la mayor cantidad de ácido desoxirribonucleico (ADN) y una de sus características principales es que cuenta con material no codificante, cuyas secciones son llamadas intrones; en contraste, las secuencias funcionales que codifican el ácido ribonucleico (RNA) se denominan exones. Los organismos con este tipo de genoma llevan a cabo un proceso llamado corte y empalme (*alternative splicing*) que aumenta la diversidad de las proteínas, pero mientras algunas modificaciones son benéficas, otras pueden traer consigo muchas repercusiones en el neurodesarrollo, lo cual afecta la maduración del sistema nervioso y, por consiguiente, el desarrollo de ciertas funciones cerebrales.

Palabras clave: ADN, diversidad, enfermedades, eucarionte, exones.

Abstract: The genome presents unique information that differentiates us between species, and even between individuals. In humans, the eukaryotic genome contains the largest amount of deoxyribonucleic acid (DNA) and one of its main characteristics is that it has non-coding material, whose sections are called introns; in contrast, the functional sequences that encode ribonucleic acid (RNA) are called exons. Organisms with this type of genome carry out a process called alternative splicing that increases protein diversity, but while some modifications are beneficial, others can have many repercussions on neurodevelopment, affecting the maturation of the nervous system and, consequently, the development of certain brain functions.

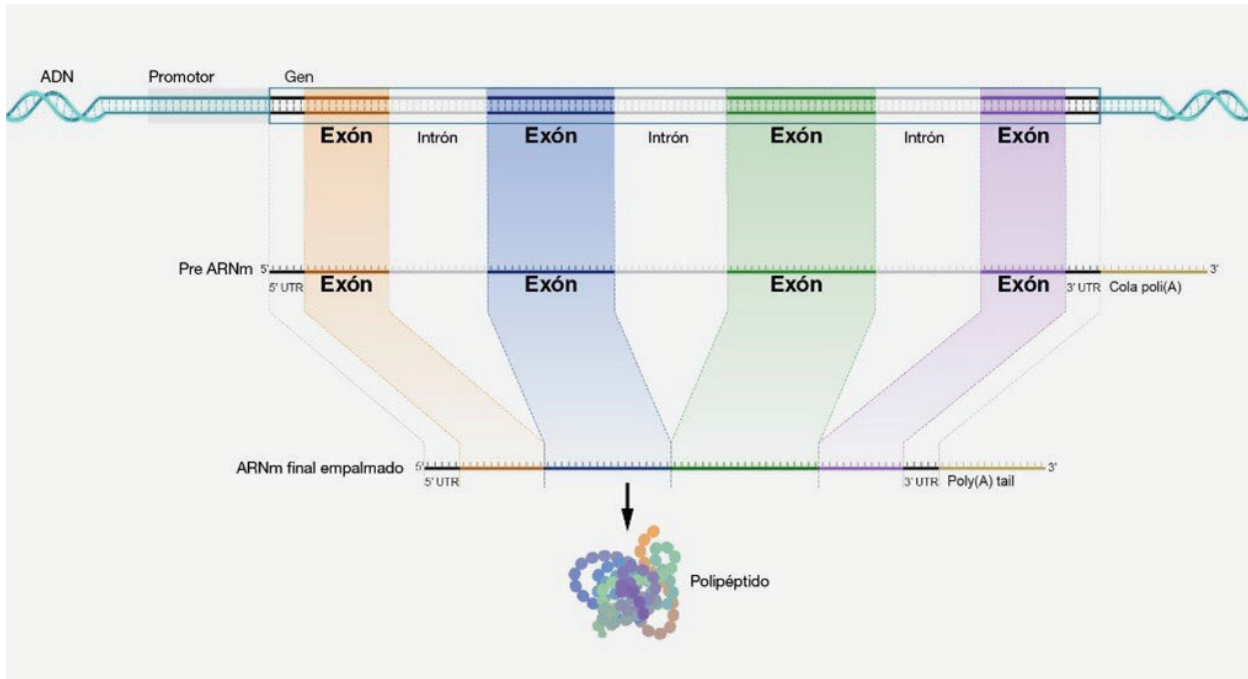
Keywords: DNA, diversity, diseases, eukaryote, exons.

El genoma presenta secuencias codificantes y no codificantes, las primeras son llamadas exones y tienen la información necesaria para generar arn mensajero (ARNM) destinado a las proteínas. Las regiones no codificantes son denominadas

intrones y se consideran ADN basura, aunque estas secuencias conforman 98% del genoma completo de los humanos.

El proceso por el cual se generan copias de ADN en ARN se denomina transcripción (Figura1). Durante esta

acción, el ARN es una molécula muy grande, compuesta por intrones y exones, estos últimos son la parte codificante del ARNm maduro, que agrupa los aminoácidos para generar proteínas (Svetlov y Nudler, 2013).

Figura 1. Proceso de transcripción

Fuente: Institute Human..., 2022.

CORTE Y EMPALME EN EL DESARROLLO

El proceso que elimina los intrones de RNA primario también tiene la función de aumentar la diversidad de las proteínas que son expresadas en el organismo. La mayoría de los genes que tienen varios exones pasan por esto, lo que nos permite tener proteínas de diferentes tamaños y funciones.

Algunos genes tienen exones alternativos de forma natural y contienen terminaciones de codón prematuras, conocidas como *poison exons* (PE). Los PE juegan un papel importante en la expresión específica de ciertos tejidos, así como en el desarrollo y regulación de la expresión de los genes. Muchas proteínas de unión a RNA incluyen factores de corte y empalme que les ayudan a autorregularse, ya que unen sus transcritos para aumentar el corte y empalme de PE y, por consiguiente, inducir la generación de codones de terminación prematuros y así minimizar los niveles de proteína (Carvill y Mefford, 2020).

Muchas investigaciones tratan de dilucidar el papel que tiene el corte y empalme en el desarrollo neuronal, por ejemplo, se ha utilizado la secuenciación de ARN responsable de la cantidad de proteínas en el cerebro humano, con el fin de identificar exones

previamente no caracterizados de 191 genes relacionados con la epilepsia, y en estos se han encontrado varios PE (Steward et al., 2019).

POISON EXONS Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES

La adición de PE aberrantes ha sido asociada con enfermedades neurológicas, puesto que en ausencia de una variación genética específica, como la doble desactivación de las proteínas de unión a ARN neuronales, Nova 1 y 2, en ratones conduce a convulsiones espontáneas generalizadas. Además, estudios en ratones de tipo salvaje han demostrado que durante las convulsiones inducidas por pilocarpina (fármaco parasimpaticomimético y



LOS *POISON EXONS* JUEGAN UN PAPEL IMPORTANTE EN EL DESARROLLO Y REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES

alcaloide), la Nova está mal localizada en el citoplasma y una pequeña cantidad de transcritos tienen una mayor inclusión de PE, los cuales son el objetivo de la degradación del ARN mensajero y la vía esta mediada por mutaciones terminadoras (Eom et al., 2013).

Estos hallazgos sugieren que la Nova es importante para mantener estabilidad neurológica después de las convulsiones, en parte por la regulación de inclusión/exclusión de PE, que prevalece en ciertos tipos de cáncer algunos PE tienen efectos supresores de tumores y otros se correlacionan con una supervivencia deficiente (Thomas et al., 2020).

El proceso de corte y empalme es crucial en la evolución de eucariontes, porque ayuda a regular la expresión genética, así como a crear una mayor diversidad de proteínas. Algunos genes presentan *poisson exons*, los cuales son fundamentales en la expresión genética. Por lo tanto, un mayor entendimiento y detección de PE nos provee de mejores oportunidades para resolver enfermedades no diagnosticadas relacionadas con el desarrollo neurológico, así como entender mejor los mecanismos y desarrollar enfoques terapéuticos únicos en el futuro. 

Referencias

- Carvill, Gemma L. y Heather C. Mefford, (2020). "Poison exons in neurodevelopment and disease", en *Current Opinion in Genetics & Development*, vol. 65, pp.98–102. Doi: 10.1016/j.gde.2020.05.030.
- Eom, Taesun et al. (2013). "NOVA-dependent regulation of cryptic NMD exons controls synaptic protein levels after seizure", en *eLife*. Doi: 10.7554/elife.00178.
- National Human Genome Research Institute (2022). *Intron*. <<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Intron>>.
- Steward, Charles A. et al. (2019). "Re-annotation of 191 developmental and epileptic encephalopathy-associated genes unmasks de novo variants in SCN1A", en *NPJ Genomic Medicine*, vol. 4, núm. 1. Doi: 10.1038/s41525-019-0106-7>.
- Svetlov, Vladimir y Evgen Nudler (2013). "Basic mechanism of transcription by RNA polymerase II", en *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, vol. 1829, núm.1, 20–28. <<https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2012.08.009>>.
- Thomas, James D. et al. (2020). "RNA isoform screens uncover the essentiality and tumor-suppressor activity of ultraconserved poison exons", en *Nature Genetics*, vol. 52, núm. 1, 84–94. Doi: 10.1038/s41588-019-0555-z.



Mildred Briseida López Ramos es alumna de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma del Estado de México.

