

# **Modelo Analógico para los Educadores del Genoma**

## **El Empalme Alternativo "Alternative Splicing": ¿Por qué es importante para las células?**

### **Meta**

Los estudiantes entenderán porqué el proceso de empalme alternativo ("alternative splicing") es importante para las células.

### **Objetivos**

1. Los estudiantes describirán el papel del empalme alternativo en la célula.
2. Los estudiantes repasarán el proceso del empalme alternativo y las secuencias codificadoras usadas para sintetizar (hacer) un producto.

### **Introducción**

El ADN, que es una cadena larga de secuencias codificadoras, se divide en partes. Imagínesse que el ADN es como una cadena larga de perlas, donde cada perla es un gen. Los genes hacen muchas cosas, desde decidir el color de tus ojos y de tu cabello, hasta mantener el funcionamiento de los sistemas de tu cuerpo. ¡Los genes son responsables de casi todo!

Dentro de todos los genes hay exones ("exons"), y muchos de estos genes también tienen intrones ("introns"). Los exones, se copian y se utilizan, como copia original para hacer algo. Pero los intrones, cuando están presentes en un gen, se eliminan porque no hacen productos directamente. Algunos genes harán solamente un producto, y cuando ocurre el proceso de la transcripción, se eliminan todos los intrones, y todos los exones "se pegan" o se unen unos con otros, así como ocurre en el empalme de dos maderos.

Otros genes funcionan diferentemente. ¡Algunos genes pueden hacer muchos productos! En vez de "pegar" todos los exones, los genes usan el proceso de empalme alternativo ("alternative splicing") para "mezclar y emparejar" las opciones y seleccionan solamente algunos de los exones para hacer un producto con ellos. Puede ser que utilice solamente varios exones para hacer un producto, y que deje los otros sin utilizar.

Por ejemplo, si usted tuviese un gen que hacía bocadillos, sus exones podían incluir pan, mantequilla de maní (cacahuete), atún, mayonesa, jalea, pepinillo, pavo, cebolla, y lechuga. Los intrones se podían representar por cosas como bolígrafos, lápices, y palillos. Nadie desea bolígrafos, lápices, o palillos en sus bocadillos, así que éstos se eliminan en seguida. Si el gen no llevó a cabo el empalme alternativo, él podría hacer un bocadillo usando todos y cada uno de estos ingredientes para preparar el bocadillo (pero no los bolígrafos, los lápices, o los palillos- éstos son intrones). Pero, si el gen llevó a cabo el empalme alternativo él podría hacer varios tipos de bocadillos.

Por ejemplo, el gen podría hacer un bocadillo de:

- mantequilla de cacahuete, jalea y pan
- mantequilla de cacahuete, pepinillo y pan
- pavo, cebolla, pepinillo, mayonesa, lechuga y pan
- atún, mayonesa y pan

No importa qué combinación el gen utilice, siempre hace un cierto tipo de bocadillo. Si usted mezcla cualquier combinación de los ingredientes para hacer bocadillos, usted podría hacer diversos tipos de bocadillos. ¡Si pensamos en los productos de los genes (en este caso, bocadillos) como tener diversos trabajos, un solo gen podría hacer cientos o miles de diversos productos, mezclando y emparejando exones, para hacer diversos trabajos! Esto reduciría el número de genes que un organismo necesita para funcionar, y los hace muy versátiles. Esta actividad demostrará el proceso de empalme alternativo.

**Materiales:** Los estudiantes necesitarán:

- un tablero o pizarrón
- lápiz y papel
- pan
- mantequilla de cacahuete
- jalea
- sal
- pepinillo
- cebolla
- lechuga
- mayonesa
- pavo
- atún

## Procedimiento

Dividir a los estudiantes en grupos de tres y asignarles las responsabilidades siguientes:

1. Fotocopiadora
2. ARN Mensajero (ARNm)
3. Fábrica

1. A el estudiante 1 (fotocopiadora) se le dará una lista de ingredientes que incluya: pan, sal, pepinillo, jalea, pan, mantequilla de cacahuete, lechuga, pan, cebolla, y sal. El estudiante consultará con su grupo para decidir qué ingredientes serán necesarios para hacer un bocadillo de mantequilla de cacahuete y jalea. El estudiante recibirá instrucciones para eliminar aquellos ingredientes que los de su grupo piensen que no necesitan para hacer un bocadillo de mantequilla de cacahuete y jalea.

Una vez que el estudiante haya seleccionado los ingredientes, ellos pasarán la lista de ingredientes al estudiante designado como ARN mensajero.

Nota: Este estudiante representa la fotocopiadora que está situada en la biblioteca. El estudiante tachará los "exones" que no son necesarios para hacer el producto final (el MC&J). Esta primera actividad demostrará cómo la fotocopiadora copia solamente "exones" útiles, y envía al ARN mensajero apagado hacia la fábrica para hacer el producto final. En términos celulares, el estudiante pasará por el proceso de empalme alternativo seleccionando "exones", segmentos del ADN para copiarlos en ARNm.

2. El estudiante 2 (ARN mensajero) llevará la lista de ingredientes al estudiante 3 (Fábrica). Como el estudiante 2 es el ARN mensajero, puede pegar la lista de ingredientes en frente, de tal manera que la fábrica pueda "leer" el mensaje.

3. El estudiante 3 (la fábrica) hará un bocadillo que incluya TODOS los ingredientes en la lista. Este estudiante hará un bocadillo de mantequilla de cacahuete y jalea. ¡Se ha creado el bocadillo de MC&J!

Nota: La fábrica sigue siempre su receta. Incluso si la receta es incorrecta, la fábrica no lo sabe, y hace el producto final incorrectamente.

## Aplicación y Discusión

Los productos de la célula tienen un trabajo. En este caso, hay otra célula que, de hecho, sirve los almuerzos empacados. Si usted tuviera una célula defectuosa, que no eliminó los "intrones" que continuaron enviando bocadillos defectuosos hacia las células que empacan bocadillos, nadie hubiera querido comprar los almuerzos que vienen empacados porque los bocadillos estarían malos. ¡El vendedor de almuerzos empacados sería despedido de su trabajo! Entonces, las células deben eliminar los intrones antes de que los exones sean usados para hacer el bocadillo de MC&J. Además, si el vendedor de almuerzos empacados tuviera pedidos de bocadillos de atún, y la fotocopidora (el estudiante 1) olvidó tachar "jalea," se hará el bocadillo incorrecto (producto). ¡Esto también haría infeliz al vendedor de almuerzos empacados! Una máquina fotocopidora y una fábrica que funcionen apropiadamente son muy importantes para una célula.

### Una aplicación práctica del empalme alternativo

Los investigadores han estado estudiando las proteínas (o los bocadillos) producidas por diversas neuronas en nuestros cuerpos. Las células conocidas como "neuronas" llevan información importante alrededor de nuestros cuerpos, incluyendo las señales de dolor. Las neuronas están distribuidas por todo nuestro cuerpo; ellas componen nuestro cerebro, y se encuentran en los nervios a lo largo de nuestra espina dorsal (columna vertebral). Estas neuronas envían señales a una velocidad muy rápida. Piense acerca de cuando usted se ha quemado accidentalmente su dedo. Parece que el dolor que su dedo siente no tarda ningún tiempo en alcanzar a su cerebro, y su cerebro en decir "¡AY!" y enviar una señal de regreso al dedo provocando su movimiento.

Una proteína en particular, llamada e37b, se produce a través del sistema nervioso, y es responsable de ser un mensajero- transmisor del dolor. Si hay bastantes mensajeros e37b, una señal de dolor se transmite por todo el cuerpo. Sin embargo, los investigadores descubrieron que otra forma de e37 se puede producir a través de empalme alternativo, y esta proteína se llama e37a.

El proceso de empalme alternativo genera la proteína e37a después de que ha ocurrido una lesión. La presencia de la nueva proteína e37a afecta cuán fácilmente una persona puede sentir dolor, y puede hacer que las lesiones sean **más** dolorosas. ¿Por qué usted piensa que nuestros

cuerpos producen una proteína que hace que nuestras lesiones duelan *más*? Las personas todavía están estudiando esto, pero pensamos que las lesiones llegan a ser más dolorosas para que usted no las empeore.

Por ejemplo, imagine que mientras usted estaba afuera corriendo y jugando fútbol, usted da un traspie y se cae, y se tuerce su tobillo. Muy pronto, su tobillo le comienza a doler. El dolor es causado por el daño que usted le hizo a su tobillo cuando dio un traspie, pero se siente incluso peor porque su cuerpo está produciendo la proteína e37a. Como su tobillo le duele tanto, usted tiene que sentarse fuera por el resto del partido de fútbol. Si su tobillo no le hubiera dolido tanto, usted se hubiera sentido tentado a levantarse y a continuar jugando, y dañaría su tobillo aún más.

Así que llevemos el ejemplo de la lesión y la proteína de e37a un poco más lejos. Cuando usted regresa a casa, del campo de fútbol, su tobillo todavía le duele. La primera cosa que usted hace es sacar una botella de píldoras para aliviar el dolor, como Tylenol®, Advil®, Excedrin®, o lo que sea que le ayude a quitarse el dolor. ¿Alguna vez se ha preguntado cómo trabajan estas píldoras para el dolor? Ellas bloquean (o inhiben) a los mensajeros del dolor. Su tobillo aún le está doliendo, pero el mensaje de dolor no se está transmitiendo, o al menos no con tanta intensidad como antes.

Los científicos se sienten esperanzados de que su descubrimiento de cómo el cuerpo utiliza el empalme alternativo para hacer e37a, será útil para el manejo del dolor. Si los científicos pudieran hacer una droga que pudiera bloquear a e37a, esa droga podría ser altamente eficaz para controlar el dolor de lesiones serias. ¡Imagine que desaparezca todo el dolor! El manejo del dolor es importante, particularmente, en el campo de la medicina, porque algunas enfermedades y lesiones son tan severas, que la única manera de detener el dolor es suministrándole al paciente la morfina.

La morfina hace que el dolor se remita (o se detenga), pero también afecta a otras neuronas, no solo a las que transmiten el dolor. La morfina afecta la manera de hablar, de pensar, y de poder moverse (de pararse, de caminar, etc...). Si alguien está tomando morfina, no puede funcionar normalmente. ¡Si pudiéramos encontrar una droga que al menos pudiera bloquear a la proteína e37a, el dolor se podría detener sin padecer todos los efectos secundarios!

Si aplicamos nuestra analogía del bocadillo a nuestro anterior ejemplo del fútbol, e37a y e37b son dos bocadillos diferentes. Cuando usted está

corriendo mientras juega fútbol, su cuerpo está haciendo el bocadillo e37b, que es un bocadillo de mantequilla de cacahuate y pepinillo. Su cuerpo utilizaría el bocadillo de mantequilla de cacahuate y pepinillo para transmitir pequeñas cantidades de dolor. Por otra parte, cuando usted se cae y se tuerce el tobillo, su cuerpo cambia el modo de producción y comienza a producir un bocadillo de mantequilla de cacahuate y lechuga en lugar del otro. ¡El bocadillo de mantequilla de cacahuate y de lechuga es la proteína de e37a, y está transmitiendo mucho dolor! ¡Como científicos, si pudiéramos encontrar una manera de evitar que su cuerpo utilice el proceso de empalme alternativo para hacer el bocadillo de mantequilla de cacahuate y lechuga, o si pudiéramos "dañar" el bocadillo de tal manera que no pueda enviar señales de dolor, tendríamos una gran droga para remitir el dolor!

### **Evaluación**

1. ¿Qué demuestra la actividad del bocadillo? Describa la actividad usando los siguientes términos: transcripción (máquina fotocopidora), ARNm, lugar de la traducción (fábrica), empalme alternativo y secuencias codificadoras.
2. Explique (en términos de hacer bocadillos) cómo los científicos están utilizando el empalme alternativo como alternativa para entender el dolor y para crear drogas que lo bloqueen.