

Propuesta de Simulación de Secuencia de ARN e Identificación de Codones Responsables de la Síntesis de la Cisteína

José Ángel García Cedillo

4 de junio de 2019

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas como la de Huntington están directamente relacionadas con la expresión o mutación de los codones que dan origen a los aminoácidos cisteína y glutamina. Diversos factores ocasionan daños en la estructura del ARN que promueven las malas traducciones o Algunos Debido a ésto es necesario implementar una herramienta que ayude a procesar los datos de secuencia genética para determinar de manera estadística

Palabras clave: Simulación, ARN, Codones, Farmacogenética, Código *R*.

1. Introducción

Los genes como una base de datos contiene toda la información que nos forma y describe. Los genes están formados por el ARN (Ácido Ribonucleico) y el ADN (Ácido desoxirribonucleico) el cual está encargado de las labores de síntesis de proteínas [9]. El mapa genético incluso nos puede decir lo proclives que somos a padecer ciertas afecciones, físicas o mentales [6]; se conoce una estrecha relación entre las enfermedades físicas y mentales, se conocen variedad de enfermedades médicas que dan como resultado transtornos mentales claramente identificados entre éstas predominan las endocrinológicas, las cardiopatías, las **inmunológicas** y las **neurológicas** [5]. Actualmente México, sólo una de cada cinco personas que enfrenta un problema de salud mental degenerativa o emocional tiene acceso a atención especializada [7] por lo que el país tiene un rezago del 80 por ciento en este ámbito lo cual lo convierte en un problema real que salta a la

vista y que si se deja sin atender puede empeorar. En México se estima que 9.2% de la población ha sufrido enfermedad mentales degenerativas, y que una de cada cinco personas las sufrirá antes de los 75 años [2]. Como antes se mencionó, las desordenes mentales muchas veces son precedidas de anomalías físicas las cuales las desarrollan, ésto es por el desequilibrio neuroquímico o que presentan los pacientes con **esquizofrenia** y **depresión** por decir algunos ejemplos, estas dos enfermedades están relacionadas con la producción anormal de neurotransmisores catecolaminas: dopamina, norepinefrina y epinefrina [4]. Otra de las importantes causas del desarrollo de enfermedades neuronales son las mutaciones al código genético como lo es la enfermedad de Huntington, un trastorno hereditario, que provoca daño debido a la codificación anormal de ADN para el aminoácido glutamina. Las personas sanas tienen entre 15 y 20 “repeticiones” de ADN en esa parte de su código genético, mientras que los portadores del gen de la enfermedad de Hun-

tington poseen más de 36 o incluso hasta 100 [8]. Además se ha ligado a el desarrollo de la enfermedad de Hungtinton, la deficiencia del aminoácido *cisteína* ya que se han encontrado muy pocos niveles de la enzima para la biosíntesis para la cisteína en tejidos de pacientes con la enfermedad [3].

2. Antecedentes

El ARN fue descubierto junto al ADN en 1867, por *Friedrich Miescher*, quien los llamó *nucleína* y los aisló del núcleo celular. El modo de síntesis del ARN en la célula fue descubierto posteriormente por el español Severo Ochoa Albornoz, ganador del Premio Nobel en Medicina en 1959 [9]. El ADN es una macromolécula formada por unidades denominadas nucleótidos, los nucleótidos que forman el ADN sólo pueden ser cuatro: A (adenina), T (timina), C (citosina) o G (guanina). Para que esta información pueda ser utilizada por las células debe transcribirse a una molécula de ARN (ácido ribonucleico). La molécula de ARN se copia fielmente a partir de la molécula de ADN en un proceso llamado transcripción. Existen diferencias químicas entre las moléculas que forman el ADN y el ARN, pero además el código difiere ya que la T del ADN es reemplazada por Uracilo ("U") en el ARN. Se han reportado trabajos en donde se expone el daño al código genéticos por diversas razones, entre las que destacan los rayos ultravioleta, la contaminación, la oxidación y las drogas farmacológicas para tratar enfermedades [10] llegando a provocar problemas secundarios como obesidad provocados debido a los mismos tratamientos farmacológicos. [1].

3. Solución Propuesta

Debido a que ciertas enfermedades neurodegenerativas son causadas por mutaciones en el código genético que llevan a trastornos de sobre expresión o deficiencia de aminoácidos por parte de los codones, es importante simular el RNA de cierta población para crear una herramienta que pueda proce-

sar buscando los codones o la deficiencia de estos.

4. Metodología

Mediante el código se definen los bloques básicos, los nucleótidos como **A,U,G,C**; uracilo en vez de timina ya que se usa el RNA pues el codón que codifica para cistina es "UGC". Después se crea la secuencia con mil bases nitrogenadas al azar y finalmente se crea un substring para buscar cuantas veces se presenta el codón.

```
library(parallel)

bases = c("A", "U", "G", "C")
codonesCist = c("UGC")
repeticiones = 30
poblacion = 10
min = 17

cluster <- makeCluster(detectCores() - 1)
clusterExport(cluster, "bases")
clusterExport(cluster, "codonesCist")
clusterExport(cluster, "poblacion")
Datos<- data.frame()

clusterExport(cluster, "minimo")
for (m nimo in 1:min) {
  cuantosCist <- 0
  Resultados <- parSapply (cluster, 1:
    poblacion, function(r) {
      secuencia <- paste(sample(
        bases, 1000,
        replace = TRUE), collapse
        = "")
      enfermos<- 0 #mayor <- 0
      cuantosCist <- 0
      for (minimo in 1:min){
        for(i in 1:(nchar(
          secuencia) - 2)){
          (codon = substring(
            secuencia, i, i +
```

```

26         2))
27         (esUGC = codon %n%
28           codonesCist)
29         if(esUGC){
30             cuantosCist = (
31               cuantosCist + 1)
32             }
33         }
34         return((
35             cuantosCist
36         ))
37         if(cuantosCist > 34){
38             enfermos = (enfermos +
39               1)}
40     }
41     })
42
43 Datos<- rbind (Datos, Resultados)
44
45 print(Datos)
46 plot(Datos)

```

5. Resultados

No se encontró el modelo para contar con la herramienta, las gráficas arrojan datos confusos.

6. Conclusiones

Se debe seguir trabajando para desarrollar el contador de codones de manera eficaz

7. Trabajo a Futuro

Utilizar de manera inversa para identificar el codón para glutamina por encima de 36 repeticiones, indicaría un síntoma de padecer Huntington. Además existen muchos paquetes para procesar éste tipo de datos de manera mas elegante, se buscará aprender a usarlos.

Referencias

- [1] Carlos Prieto Jesus Sainz Benedicto Crespo-Facorro. "altered gene expression in antipsychotic-induced weight gain". Journal: npj Schizophrenia, Abril 2019. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656420/>.
- [2] Corina Benjet. "día mundial para la prevención del suicidio. sin salud mental no hay salud". Artículo web: Agencia Informativa Conacyt, 2015. URL <http://conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/2913-dia-internacional-para-la-prevencion-del>
- [3] Risheng Xu M. Scott Vandiver Jiyoung Y. Cha Adele M. Snowman Solomon H. Snyder Bindu D. Paul, Juan I. Sbodio. "cystathionine-lyase deficiency mediates neurodegeneration in huntington's disease". Nature N509, 96-100pp, March 2014. URL <https://www.genome.gov/For-Patients-and-Families/Genetic-Disorders>.
- [4] Marco Castellani. "el desequilibrio neuroquímico de la esquizofrenia". Artículo en la web: Infosalus, 2014. URL <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-desequilibrio-neuroquimico-esquizofrenia.html>.
- [5] Lic. María Paz Richard Muñoz Dr. Juan Martín Sandoval De Escurdia. "la salud mental en México". Reporte del Servicio de Investigación y Análisis, Cámara de Diputados, 2005. URL <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/SaludMentalMexico.pdf>.
- [6] National Human Genome Research Institute. "genetic disorders". Página Web: Genetic Disorders, 2018. URL <https://www.genome.gov/For-Patients-and-Families/Genetic-Disorders>.
- [7] Arturo Sánchez Jiménez. "México, con rezago en atención de la salud mental del

80 %: Inprf". Artículo en la Web: Periódico La Jornada, Febrero 2019. URL <https://www.jornada.com.mx/ultimas/2019/02/26/en-mexico-1-de-cada-5-con-problemas-mentales-recibe-atencion-inprf-670.html>.

- [8] Daniela Montesarchio Antonio Giordano Concetta Giancola Mariarosa A.B.Melone Marco Caterino, Tiziana Squillaro. "huntingtin protein: A new option for fixing the huntington's disease countdown clock". Journal of Neuropharmacology, Volume 135, Junio 2018. URL <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.009>.
- [9] María Estela Raffino. "arn". Página Web: Concepto.de, 2018. URL <https://concepto.de/arn/>.
- [10] Elisabeth J. Wurtmann and Sandra L. Wolin. rna under attack: Cellular handling of rna damage". Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2009, 44(1), 34–49pp. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656420/>.