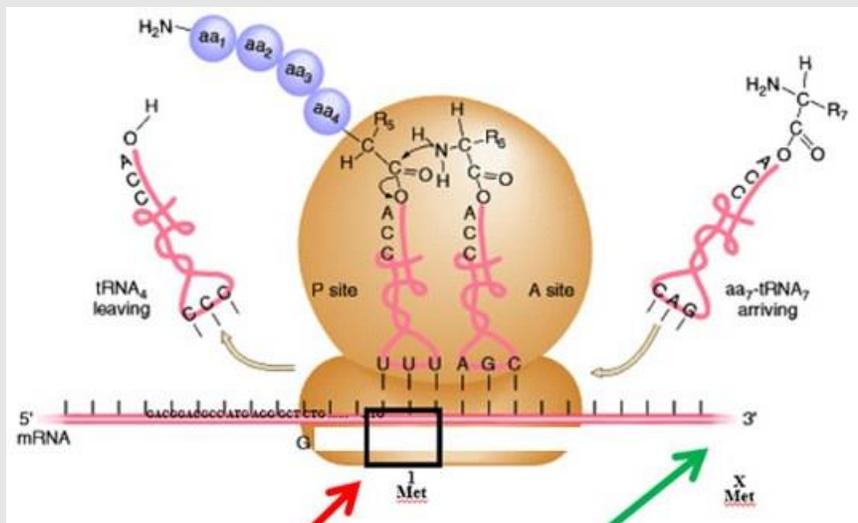


Biología Molecular

LOST IN TRANSLATION: ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE LAS VARIACIONES QUE AFECTAN AL CODÓN DE INICIACIÓN DE LA TRADUCCIÓN EN EL GENOMA HUMANO



Yannick Harper Narcía

Dr. Jose Miguel Culebro Ricaldi

La traducción es un proceso complejo que involucra diferentes elementos y pasos. Brevemente, se construye el complejo de preiniciación formado por la subunidad pequeña del ribosoma, por el ARNt que transporta la metionina y por varios factores de iniciación. Luego, este complejo de preiniciación se lleva a un ARNm en su capuchón terminal 5' para iniciar un proceso de exploración de 5' a 3' para encontrar un sitio de inicio de la traducción (TIS), cuyo componente principal es el codón AUG de iniciación. La secuencia que flanquea el codón de iniciación es importante para que el complejo de preiniciación reconozca AUG como un codón de iniciación. La secuencia consenso GCC(A/G)CCagosto, también conocida como la secuencia de Kozak.

La traducción es un proceso biológico clave que probablemente no ha recibido la debida atención, particularmente en el contexto de las patologías. Por lo tanto, es bastante normal encontrar informes de mutaciones identificadas en pacientes con diferentes enfermedades que afectan el codón de iniciación de muchos genes diferentes que aún mantienen el cambio de sentido erróneo previsto. Este fenómeno se debe al simple análisis de la secuencia primaria, cuando las consecuencias de este tipo de variaciones se consideran como un simple cambio de nucleótidos en lugar de considerar posibles truncamientos o disrupciones del marco de lectura traduccional.

Muchos predictores de efectos variantes ampliamente utilizados, como SIFT o PolyPhen, se basan principalmente en el nivel de conservación de aminoácidos. Estos predictores realizan un alineamiento de secuencias múltiples de la familia de proteínas afectadas para estimar los posibles cambios de aminoácidos que podrían ocurrir.

sin efectos deletéreos para cada puesto. No obstante, las variaciones que afectan a los codones de iniciación pueden impedir la traducción del TIS canónico y, en consecuencia, rara vez se producirá un cambio de la primera metionina.

Una comparación de predicciones basadas en un residuo de aminoácido y nuestro método puede producir dos resultados: acuerdo y desacuerdo. Acuerdo significa que se obtuvo la misma predicción aplicando métodos completamente diferentes. Un ejemplo de acuerdo se

puede encontrar para la variación rs748970009 (ATG/ATA) que afecta la transcripción canónica del RPA2gene. Por un lado, los codones de iniciación alternativos encontrados por el análisis están en las posiciones 2 y 25, cambiando así el marco de lectura. Aunque MAF no está disponible, estas características parecen indicar una variación no viable. Por otro lado, SIFT y PolyPhen encuentran metioninas en la familia de proteínas que coincidenla afectada, indicando alta conservación. En consecuencia, también predicen la variación como perjudicial (SIFT) y posiblemente dañina (PolyPhen).

Un desacuerdo significa que las predicciones de diferentes métodos son contradictorias, por ejemplo, la variación rs11681642 (ATG/ACG) que afecta a la transcripción ENST00000234396. SIFT y PolyPhen predicen esta variación como "perjudicial-baja confianza" y "posiblemente dañina", respectivamente. La razón es que la metionina afectada se conserva en la familia de proteínas. Sin embargo, el alto MAF (0.37) parece indicar viabilidad.