



# Universidad del sureste licenciatura de Medicina Humana

Biología molecular en la clínica

Q.F.B Alberto Alejandro Maldonado  
López

- Polimorfismos de un solo  
nucleótido

Grado: 8vo Grupo: A

Carlos Alexis Espinosa Utrilla

## Polimorfismos de un solo nucleótido

El polimorfismo es conocido como el cambio frecuente en el código genético del ADN, estos pueden tener un efecto perjudicial o favorable ya que algunos polimorfismos aumentan el riesgo de ciertos tipos de cáncer esto por sus mutaciones frecuentes. La gran mayoría de los SNP"s poseen dos alelos los cuales están representados por una sustitución de base por otra , en este tipo de alelos se clasifican en el alelo principal o silvestre , y alelo raro esto debido a que los seres humanos son diploides , un individuo puede tener uno de tres genotipos , homocigotos para el alelo más frecuente , heterocigoto u homocigoto para el alelo menos frecuente, de igual forma los SNP funcionales se pueden clasificar de acuerdo a la región donde se ubican y al efecto que ejercen sobre estos , los SNP promotores de genes son los que codifican las proteínas y no codificantes se denominan SNP reguladores de los micro RNA respectivamente ambas variantes tienen efectos en la expresión genética de igual forma los SNP funcionales localizados en las estructuras de los mRNA precursores se denominan SNP RNA estructurales mientras que los srSNP de los micro RNA se denominan miR-srSNP que afectan a la traducción , el corte y empalme de la estructura .

Los mecanismos de regulación de la expresión genética hace mención a los mecanismos celulares que controlan el perfil espaciotemporal de un gen , esto puede actuar a nivel de la transcripción, un gen que codifica a una proteína al menos de la unión de los factores de transcripción activados a regiones reguladoras en las moléculas de ADN y del reclutamiento del complejo activo de la polimerasa II del ARN ya que esto determinan la frecuencia de la síntesis del ARNm y que los factores de transcripción son proteínas que al unirse a sitios específicos del ADN , los denominados elementos de respuesta que pueden interactuar con múltiples factores transcripcionales o con cofactores para formar un complejo de proteínas y DNA que permite la iniciación de la transcripción del gen , ya que los estudios de los polimorfismos tienen muchas aplicaciones en la área de la medicina humana en algunos casos en las enfermedades genéticas pueden ser causadas por polimorfismo , de esta forma los investigadores

pueden usar el polimorfismo como marcadores de ciertas enfermedades genéticas .

Los polimorfismos localizados cerca de un gen candidato, pueden ser usados para hallar el gen por sí mismo a través de un mapeo genético. En este proceso el investigador está en búsqueda de polimorfismos que son heredados junto con la enfermedad, tratando de delimitar estos polimorfismos en regiones más y más pequeñas del cromosoma.

Los rSNP y miR-rSNP dentro de las enfermedades complejas genéticas que , han sido identificados en el genoma humano, sin embargo, el número de miR-rSNP localizados en los genes no codificantes no ha sido reportado, a través de la modificación de la afinidad de unión para el factor de transcripción NF- $\kappa$ B, y confiere susceptibilidad para desarrollar artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Por otro lado, los rSNP -376G/A, -308G/A y -238G/A del gen *TNF*, el cual codifica para el factor de necrosis tumoral alfa, llevan a una mayor expresión de mRNA y proteína, y aumentan el riesgo de desarrollar diversas enfermedades crónicas inflamatorias y auto inmunitarias.

El análisis de los determinantes genéticos de las variaciones de la expresión genética es la identificación de las variantes genéticas relacionadas con la expresión genética supone retos muy particulares y inherentes a la complejidad de todos los mecanismo de regulación transcripcional ya que la indentificación de las expresión genética entre los individuos es un reto muy complejo por que se debe intentar esclarecer la posible influencia de factores epigeneticos que participan en la fisiopatología de enfermedades complejas específicas. En este casos se tiene que analizar los niveles de transcripción de cada alelo , y la cuantificación de los ARNm específicos de los alelos .

El ARNm purificado del tejido se utiliza como un molde para una amplificación del ADN con la presencia de oligonucleótidos específicos para cada uno de los marcadores , un cociente de expresión entre los alelos diferentes a uno sugiere la presencia de un rSNP en desequilibrio de ligamento con el SNP del transcrito , pero no excluye la posibilidad de que las diferentes sean de origen epigenetico.

En estudios de páncreas dirigidos a analizar la susceptibilidad genética a la diabetes tipo I se ha encontrado que los alelos clase I de la región de las secuencias repetitivas de número variable en tándem de la insulina/IGF-2 se asocian con incrementos del nivel de expresión cuando se comparan con los alelos de la clase III. El método de cuantificación de ARNm específico de alelo se ha aplicado en la evaluación de 129 genes, de los cuales 18% mostró diferencias alélicas de expresión en líneas linfoblastoides humanas. Una desventaja importante en este caso es que el SNP marcador debe estar presente cuando menos en el transcrito primario y es posible que una gran parte de los rSNP no se acompañe de un marcador de este tipo.

De igual forma las ciencias genómicas subyacentes han hecho de esto posible los múltiples estudios del efecto de la variación de la expresión genética en la variación fenotípica entre las personas, esto debido a la complejidad de los mecanismo de la regulación transcripcional ya que esto se debe a casi todas las líneas linfoblastoides que no representan la diversidad de la expresión genética en los diferentes tejidos y que se utilizan diferentes plataformas de microarreglos y diversos métodos estadísticos para analizar los datos pero el objetivo principal es que emplean un número reducido de los individuos en virtud de los costos elevados para estas patologías.

## Fuentes

Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet* 2003;33(Suppl):228-237.

Frodsham AJ, Hill AV. Genetics of infectious diseases. *Hum Mol Genet* 2004;13:R187-194.

International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-1320.

Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001;409:928-33.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304-51.

RamírezBelloJ, VargasAlarcónG, Tovilla-ZárateC, FragosoJM. Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory SNP (rSNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases. *Gac Med Mex*. 2013;149:220-8.

Saiki RK, Scharf S, Faloona F, et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985;230:1350-1354.

Lander ES, Linton LM, Birren N, et al; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.

International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-945.

Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. Creation of human tumor cells with defined genetic elements. *Nature* 1999;400:464-468.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2007/in073h.pdf>

[http://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM\\_153\\_2017\\_2\\_238-250.pdf](http://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_238-250.pdf)

<https://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v51s3/a11v51s3.pdf>