

Universidad del Sureste

Licenciatura en Medicina Humana

Biología Molecular Clínica

"Polimorfismos de un solo nucleótido"

Q.F.B. Alberto Alejandro Maldonado López

José Luis Gordillo López

8º "A"

El ADN de todas las especies de organismos conocidas tiene la misma estructura química; sin embargo, cada organismo es completamente diferente a otro; la diferencia se debe al orden de las bases nitrogenadas en la molécula de ADN. Los organismos de una misma especie comparten secuencias en su molécula de ADN, pero aún dentro de la misma especie existen variaciones entre individuos. Organismos de una misma especie compartirán regiones de su secuencia hasta en más de 99%, lo que les confiere características similares; más aún, los familiares cercanos tendrán secuencias con mayor parecido entre ellos, pero nunca serán iguales, lo que define la variabilidad genética intra e interespecies. En el caso del ADN humano, las secuencias que contienen a los genes son poco variables dentro de la especie; no obstante, el resto de la secuencia es muy propenso a la variabilidad y, debido a que hay millones de pares de bases por molécula de ADN y un alto porcentaje de ésta no codifica para una proteína, cada persona tiene una secuencia de ADN única, lo que permite identificarlo tan sólo por el orden de sus pares de bases. Estas secuencias variables se denominan polimorfismos. Existen dos tipos de polimorfismos genéticos: los que muestran cambio de un solo nucleótido por sustitución de bases y los que implican cambios en el tamaño de la secuencia; esto puede deberse a inserciones o deleciones de secuencias de ADN, o bien a la repetición de bases (o combinación de bases) de manera continua en un segmento del ADN. Esta variabilidad es un proceso biológico común, ya que 30% de la secuencia de ADN es altamente repetitivo, lo que permite establecer patrones genéticos específicos para identificar individuos, es decir, para establecer una huella genética o huella de ADN (ADN fingerprinting).

Los polimorfismos se distinguen técnicamente de las mutaciones por su frecuencia. Las diferentes formas de los polimorfismos que comúnmente le llamamos "alelos" son más frecuentes que las mutaciones, esto es, en una frecuencia mayor al 1%. La gran mayoría de los SNP's deben de tener dos alelos los cuales están representados por una sustitución de base por otra. Este tipo de alelos se clasifican en alelo principal o "silvestre" y mutante, la clasificación es basada en la frecuencia observada en las poblaciones. Debido a que son diploides, un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u homocigoto para el alelo menos frecuente.

En el primer artículo se describen que los SNP's cada uno presentan 200 pares de bases en el genoma humano. Basados en ello, existen aproximadamente 6 millones de SNP's en el genoma humano, muchos de los cuales ya han sido descritos en el dbSNP. Los SNP's pueden estar presentes en regiones codificantes y provocar un cambio en un aminoácido;

a este tipo de SNP's los conocemos como "no sinónimos". Puesto que este tipo de SNP's afecta directamente la función de la proteína, el artículo no mencionaba que muchos investigadores han centrado su atención en estudios de asociación genética en este tipo de variaciones.

También, existen variaciones funcionales que pueden producir alguna enfermedad o susceptibilidad a ésta, pueden estar localizados en la región promotora del gen, influenciando la actividad transcripcional del gen que es modulan la unión de factores de transcripción, en intrones que, a su vez, modulan la estabilidad de la proteína, en sitios de "splicing" que son los sitios donde ocurre la eliminación de intrones y unión de exones o en regiones intragénicas.

Otro tipo de SNP's son los llamados "sinónimos" o silenciosos los cuales no alteran la conformación del gen. En el artículo se ha descrito que algunos de estos polimorfismos pueden tener consecuencias funcionales por algún tipo de mecanismo aún desconocido.

Según su localización en el genoma: los SNP's se clasifican en: iSNP, si están localizados en regiones intrónicas; cSNP, en regiones codificantes (exones); rSNP, en regiones reguladoras, y gSNP, localizados en regiones intergenómicas. Los cSNP pueden estar representados por SNP's sinónimos (sSNP) o no sinónimos (nsSNP). (CARATACHEA, 2007).

Los SNP's es que, a diferencia de otros marcadores como los microsatelitales, presentan una tasa menor de mutación por lo que son de gran ayuda en estudios de genética de poblaciones para tratar de explicar fenómenos biológicos como la evolución de la raza humana

En el segundo artículo nos habla sobre otra clasificación y nos dice: Los SNP funcionales se clasifican de acuerdo a la región donde se ubican y al efecto que ejercen sobre ella. Los SNP funcionales de los promotores de genes codificantes de proteínas y no codificantes se denominan SNP reguladores (rSNP) y SNP reguladores de los microRNA (miR-rSNP), respectivamente. (Ramírez-Bello, 2017).

Los SNP funcionales localizados en la estructura de los mRNA precursores (pre-mRNA) y los mRNA maduros se denominan SNP RNA estructurales (srSNP), mientras los srSNP de los microRNA se denominan miR-srSNP. la variabilidad genética lo complementan los haplotipos, los cuales están compuestos por un conjunto de SNP's a lo largo de un mismo cromosoma que son heredados como una misma unidad. Pero, existe una diferencia

fundamental entre un haplotipo y los SNP's individuales, es que los alelos en los haplotipos son asignados a un cromosoma. Prácticamente cada individuo tendrá dos haplotipos para un fragmento del genoma, representados por los cromosomas paterno y materno. Estos haplotipos son de gran utilidad, ya que proporcionan información acerca de la recombinación, la cual es el intercambio físico del ADN durante la meiosis. La información obtenida de este, es importante, ya que nos permite localizar mutaciones que pueden ser causantes de alguna enfermedad mediante métodos de análisis de ligamiento, además de tener un profundo efecto sobre la extensión de asociaciones estadísticas entre la presencia de dos SNP's en el genoma, que hace desequilibrio de ligamiento. Este desequilibrio de ligamiento puede ser entendido como una asociación entre los SNP's; es decir, los conocimientos del genotipo en un SNP pueden predecir el genotipo de otro SNP si la asociación, este es, alta entre estos dos SNP's.

Y, el tercer artículo nos habla sobre: La regulación de la expresión genética se refiere a los mecanismos celulares que controlan el perfil espaciotemporal del producto funcional de un gen. La regulación puede actuar a nivel de la transcripción (mecanismos de regulación transcripcional) o de manera postranscripcional. (Hernández-Romano, 2009)

La intensidad de la transcripción de un gen que codifica a una proteína depende, al menos, de la unión de factores de transcripción activados a regiones reguladoras en la molécula de ADN y del reclutamiento del complejo activo de la polimerasa II de ARN, que en conjunto determinan la frecuencia de síntesis del ARNm. Los factores de transcripción son proteínas que, al unirse a sitios específicos del ADN, los denominados elementos de respuesta (ER), pueden interactuar con otros factores transcripcionales o con cofactores para formar un complejo de proteínas y DNA que permite la iniciación de la transcripción del gen. Los ER son secuencias de ADN de aproximadamente cuatro a 15 pares de bases de longitud cuya secuencia casi siempre presenta algunas variaciones. Diferentes familias de factores transcripcionales reconocen distintos ER. Los cambios sutiles en la secuencia de un ER pueden inducir cambios en la afinidad con la que se une el factor transcripcional correspondiente y modificar así los niveles de transcripción. En los vertebrados, los ER pueden encontrarse en tres tipos de regiones reguladoras conocidas. Los que componen al promotor suelen localizarse dentro de las primeras 1 000 pb en la región 5' del inicio de la transcripción; otros pueden situarse a grandes distancias de dicho sitio en estructuras conocidas como enhancers, que pueden incrementar la frecuencia de inicio desde el promotor con el que se relacionan, así como en los silencers (o silenciadores), que pueden

reducir o suprimir la transcripción.¹⁵ Las mutaciones en los ER de cualquiera de estos tres tipos de regiones reguladoras en el genoma (rSNP) pueden modificar la transcripción e influir en el fenotipo del individuo.

Conclusión

Después de todo lo mencionado, eh llegado a la conclusión que un polimorfismo de nucleótido único (SNP) es una variante genómica en la posición de una base única en el ADN. Existen muchos tipos de clasificación y cada uno de ellos con diferentes funciones como son: rSNP, los miR-rSNP, los srSNP y los miR-srSNP localizados en genes codificantes de proteínas y no codificantes en la fisiopatología de diversas enfermedades multifactoriales, afectando la expresión génica, el corte y empalme, la estabilidad, el procesamiento de los mRNA y miRNA, y la interacción de miRNA/mRNA. A su vez, los sSNP y nsSNP afectan la estructura. Los científicos estudian si los SNP en un genoma influyen en la salud, la enfermedad, la respuesta a los fármacos y otros rasgos.