



**UNIVERSIDAD DEL SURESTE**

**Facultad de Medicina**

**Materia:**

**Biología Molecular en la clínica**

**Q.F.B. Alberto Alejandro Maldonado López**

**POLIMORFISMO DE UN SOLO NUCLEÓTIDO**

**Presenta:**

**Fátima Andrea López Álvarez**

**8\* B**

**Lugar y fecha**

**Comitán de Domínguez Chiapas a 27 de mayo de 2023**

## **POLIMORFISMO DE UN SOLO NUCLEÓTIDO**

El polimorfismo se refiere a una serie de fenotipos alternativos normales y comunes, a la ocurrencia de alelos múltiples en un locus, donde al menos dos alelos aparecen con una frecuencia  $>1\%$  en la población general. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) son el tipo de variación más común entre individuos y su vinculación con enfermedades es motivo de investigación intensa.

El promotor de genes codificantes de proteínas y no codificantes regula de manera coordinada la expresión génica. En esta región se encuentran diversas secuencias que actúan en cis. En los promotores de genes codificantes, las secuencias cis se encuentran en el promotor basal o núcleo del promotor y en la región próxima al promotor basal.

La mayoría de las enfermedades comunes tiene un origen multifactorial, es decir, surgen como resultado de la interacción de múltiples variantes genéticas y diversos factores ambientales, razón por la cual no siguen patrones hereditarios mendelianos y se les denomina enfermedades "complejas".

La proporción del genoma que codifica a proteínas representa sólo 1.5%; empero, se ha calculado que alrededor de 5% del genoma es funcionalmente importante dado que su secuencia está conservada debido a una fuerte selección. El estudio de la expresión génica a escala genómica ha sido un avance crucial para establecer que la variación de la expresión génica entre una persona y otra es un fenómeno común y que se vincula con un fenotipo.

La regulación de la expresión génica se refiere a los mecanismos celulares que controlan el perfil espaciotemporal del producto funcional de un gen. 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 correspondiente.

El ADN genómico se encuentra unido con proteínas y forma un complejo nucleoproteínico llamado cromatina la modulación diferencial de la compactación del ADN genera diferentes fenotipos heredables, sin cambio alguno en la secuencia del gen blanco de esta modulación, lo cual se conoce como epigenética.

Los elementos de respuesta (y sus variantes polimórficas) afectan la transcripción en cis. Por otro lado, los efectos en trans surgen de un gen o factor adicional, Los efectos en trans pueden originarse por factores no genéticos, como estímulos ambientales. La identificación de variantes genéticas relacionadas con la variación de la expresión genética supone retos muy particulares inherentes a la complejidad de los mecanismos de regulación transcripcional.

Determinar la secuencia de bases de un fragmento de ADN es sin duda uno de los avances más importantes en el campo de la medicina ya que gracias a ello se conoce que el genoma humano contiene entre 30,000 y 35,000 genes, la variabilidad fenotípica, la susceptibilidad o la resistencia a enfermedades se debe principalmente a polimorfismos de nucleótido sencillo y en menor proporción a inserciones, deleciones, secuencias repetidas y/o arreglos cromosómicos, lo cual expresa alteraciones genéticas que son grandes reorganizaciones cromosómicas, lo que promueve la aparición de mutaciones, ya sea por errores en los diferentes procesos genéticos como en los ambientales.

El polimorfismo es considerado cuando la frecuencia de unos de sus alelos en la población es superior a 1%, los estudios se basan en tratar de explicar el origen de las poblaciones y así reconstruir la historia evolutiva, se tiene también gran participación en la medicina forense y en las investigaciones de enfermedades multigénicas, la ecogenética define las bases genéticas de las diferencias individuales a al exposición a los factores ambientales y la farmacogenética se centra en las diferencias individuales a los tratamientos farmacológicos.

El polimorfismo de nucleótido sencillo se caracteriza por tener dos alelos los que se representan por una sustitución de base por otra lo que condiciona a que los humanos presenten uno de los tres genotipos, pueden estar presentes en regiones codificantes y provocar un cambio de aminoácidos 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.

Polimorfismo de secuencias repetidas son conocidos como VNTR minisatélites o microsatélites o STR, corresponden a secuencias de ADN de unas pocas decenas de nucleótidos repetidas en tándem, son por excelencia los polimorfismos anónimos utilizados en el diagnóstico genético, los estudios de asociación permiten identificar genes relacionados con distintas enfermedades, los estudios indirectos de asociación genética

difieren de las pruebas directas porque el estudio de los SNP's no son probados directamente, pues este tipo de estudios se basa en un análisis de ligamiento genético el cual utiliza "marcadores neutrales". A partir de las pruebas indirectas existen dos estrategias que han sido utilizadas para identificar los genes y los polimorfismos que están implicados con el desarrollo de ciertas enfermedades.

La secuenciación del ADN es la prueba de oro para la detección de nuevos polimorfismos, pero resulta muy costosa, por lo que se han desarrollado diferentes métodos para realizar este tipo de escaneo.

- D/TGGE (Geles de electroforesis en gradiente desnaturizante/térmico) Analiza el polimorfismo a través de la estabilidad, a distintas condiciones desnaturizantes o a diferentes temperaturas del DNA amplificado.
- SSCP (Polimorfismo de conformaciones de cadena sencilla) Técnica basada en el análisis del polimorfismo a través de las diferencias conformacionales de fragmentos de DNA de cadena sencilla.
- DHPLC (Cromatografía líquida de alta resolución) La técnica es una variante del análisis heteroduplex.
- Secuenciación por hibridación Cuando se conoce la secuencia de un fragmento de ADN, es posible colocar un juego de oligonucleótidos cortos representando el fragmento completo de ADN o "chip" de ADN.

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), ambas variantes afectan la expresión génica. Por otro lado, 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.

El estudio de los polimorfismos tiene muchas aplicaciones en medicina, investigaciones biológicas y procesos jurídicos, los investigadores pueden usar los polimorfismos como marcadores de ciertas enfermedades, Los polimorfismos genéticos pueden ser usados como marcadores para ayudar a esclarecer ciertos patrones y/o procesos biológicos; además, pueden establecer parentescos.

## Referencias:

- Bello, j. R., & Morales, M. J. (2017). Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales. *Permanyer*, 238-250.
- Caratachea, M. A. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias Ismael Cosío Villegas*, 213-221.
- Romano, J. H., Barnetche, J. M., & Garduño, V. V. (2009). Polimorfismos reguladores y su participación en la patogenia de enfermedades complejas en la era posgenómica. *Salud Pública en México*, 455-462.