



**Nombre del alumno:**

**Morales Argüello Gabriela Guadalupe**

**Nombre del docente: Q.F.B. Alberto Alejandro  
Maldonado López**

PASIÓN POR EDUCAR

**Tema: Polimorfismos de un solo nucleótido**

**Materia: Biología molecular en clínica**

**Grado y grupo: 8° B**

Comitán de Domínguez Chiapas a 27 de Mayo de 2023

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

Se describe que los SNP's se presentan uno cada 200 pares de bases en el genoma humano. Basados en ello, se esperaría que existieran 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 les conoce como "no sinónimos" ya que este tipo de SNP's afecta directamente la función de la proteína. Otro tipo de SNP's son los llamados "sinónimos o silenciosos" los cuales no alteran la conformación del gen; sin embargo, se ha descrito que algunos de estos polimorfismos pueden tener consecuencias funcionales por algún tipo de mecanismo aún desconocido. Un dato interesante de los SNP's es que, a diferencia de otro tipo de 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 cuanto a las 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 (modulando la unión de factores de transcripción), en intrones (modulando la estabilidad de la proteína), en sitios de "splicing" (sitios donde ocurre la eliminación de intrones y unión de exones) o en regiones intragénicas. Los haplotipos, los cuales están compuestos por un conjunto de SNP's a lo largo de un mismo cromosoma que son heredados como una unidad. La diferencia entre un haplotipo y los SNP's individuales, es que los alelos en los haplotipos son asignados a un cromosoma. Por lo que cada individuo tendrá dos haplotipos para un fragmento del genoma, representados por los cromosomas tanto de papá como de mamá. Los haplotipos son de gran utilidad, porque nos proporcionan información acerca de la recombinación, la cual es el intercambio físico del ADN durante la meiosis. Esta información 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, conocido como desequilibrio de ligamiento, que puede ser entendido como una asociación entre los SNP's.

También se hace de mención los polimorfismos de secuencias repetidas, con una mayor aplicación en el diagnóstico genético y son conocidos como VNTR- minisatélites (que son loci que corresponden a secuencias de ADN de unas pocas decenas de nucleótidos repetidas en tándem. El número de dichas repeticiones varía de cromosoma a cromosoma, de forma que en un cromosoma el número de repeticiones en tándem puede ser de 10, en otro de 15, en otro de 22, etc.) y VNTR-microsatélites o STR (son por excelencia los polimorfismos anónimos utilizados en el diagnóstico genético. Corresponden a la repetición en tándem de secuencias de entre 2 y 5 nucleótidos), estos presentan dos características que los hacen ideales para su uso. En primer lugar, están distribuidos de forma casi homogénea por todo el genoma y en segundo, presentan un número elevado de alelos con frecuencias similares entre sí, de forma que la probabilidad de que un individuo sea heterocigoto es muy elevada.

Los estudios de asociación permiten identificar genes relacionados con distintas enfermedades; a partir de esto han surgido pruebas directas e indirectas para el estudio de genes candidatos. 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. Esto sugiere que una fracción considerable del genoma (3.5 %) está integrada por elementos funcionales no codificantes, muchos de los cuales pueden intervenir en la regulación de la expresión genética, que esta se refiere a los mecanismos celulares que controlan el perfil espaciotemporal del producto funcional de un gen, la organización del ADN genómico en cromatina es fundamental en la regulación de la expresión genética. 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 factores que afectan la transcripción también pueden catalogarse como factores en cis, como aquellos que ejercen su efecto en la misma cadena de ADN y cerca del gen en cuestión.

Los elementos de respuesta afectan la transcripción en cis tanto los efectos en trans surgen de un gen o factor adicional y los efectos en trans pueden originarse por factores no genéticos, como estímulos ambientales (drogas, patógenos, enfermedades) o bien variaciones genéticas afectando el proceso.

La cuantificación de ARNm específico de alelo requiere el conocimiento previo de la presencia de al menos un SNP en el transcrito que permita identificar el ARNm producido a partir de cada cromosoma. El ARNm purificado del tejido se utiliza como molde para una amplificación de ADN con oligonucleótidos específicos para cada marcador. 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. Una vez que los estudios de asociación u otros métodos reconocen la presencia de uno o más rSNP en regiones reguladoras vinculadas con susceptibilidad a enfermedades comunes, es necesario validar su función reguladora, dentro de sus avances más recientes en el estudio funcional de rSNP es el análisis por haplochip, que consiste en cuantificar la carga específica de polimerasa II de ARN fosforilada para cada alelo, que es una medida relativa de la actividad transcripcional, la ventaja de este método figura el hecho de que pueden usarse como marcadores SNP en cualquier región del ADN sin restricción hasta una distancia de 2 kb del sitio de iniciación de la transcripción, incluidos los propios rSNP causantes de la actividad transcripcional diferencial.

### **Estructura y función de los promotores de genes codificantes y no codificantes de proteínas**

Regulará de manera coordinada la expresión genética, encontrándose diferentes secuencias como las cis encontrándose en el promotor basal o en el núcleo del promotor y en la región próxima al promotor basal.

Algunos reguladores en el promotor son los genes de la caja TATA, factores que reconocen la transcripción general II B, la secuencia iniciadora. Las secuencias cis en las islas CpG regularan la transcripción que actúan como trans, en cuanto la unión cis-trans regulara la expresión génica de manera coordinada.

Teniendo en cuenta los nuevos poliformismos, la secuencia de ADN es la prueba o gold estándar para la detección de nuevos polimorfismos pero es demasiado costosa por lo cual se han implementado métodos que cumplen similar la función o el escaneo como:

Geles de electroforesis en gradiente desnaturalizante/ térmico (D/TGGE), el cual analiza el polimorfismo a través de la estabilidad, a distintas condiciones desnaturalizantes o a diferentes temperaturas del DNA amplificado. Polimorfismo de conformaciones de cadena sencilla (SSCP), siendo una técnica basada en el análisis del polimorfismo a través de las diferencias conformacionales de fragmentos de DNA de cadena sencilla. Secuenciación por hibridación, que se trata de 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. Debido a que se conoce la secuencia de los oligonucleótidos en cada posición, se puede inferir la secuencia de ADN de una prueba de ADN marcada con fluorescencia, analizando el patrón de hibridación.

### **Discriminación alélica**

No existe el método ideal; los usados actualmente emplean cuatro mecanismos generales para llevar a cabo la discriminación alélica: hibridación alelo-específica, ligación de oligonucleótidos alelo-específicas, incorporación de oligonucleótidos alelo-específica y corte enzimático alelo-específico.

El estudio de los polimorfismos genéticos va en aumento. A partir de los datos generados del estudio de los polimorfismos se han logrado entender parcialmente los mecanismos de susceptibilidad a ciertas enfermedades. En los últimos años se están desarrollando nuevas metodologías para identificar los polimorfismos funcionales que afecten o regulen la expresión genética. Pese a las limitaciones actuales, este tipo de estudios ha recibido gran apoyo, ya que diversas agencias financian grandes consorcios multidisciplinarios e internacionales para la realización de este tipo de análisis. De esta manera se reduce el costo para mejorar el uso del nuevo conocimiento del genoma humano y con ello revelar las bases fisiopatológicas de las enfermedades complejas.

Comprender el efecto biológico de los alelos de los SNP en diferentes genes asociados con diversas enfermedades permitirá definir correctamente su influencia en la susceptibilidad, la gravedad y la actividad de las diferentes enfermedades multifactoriales humanas, y además contribuirá a identificar individuos que responderán o no a ciertos medicamentos o terapias biológicas.

## **Bibliografía**

Caratachea, M. C. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *medigraphic*, 213-221.

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. *GACETA MÉDICA DE MÉXICO*, 238-248.

Romano, J. H., Barnetche, J. M., & Garduño, V. V. (2009). Poliformismos reguladores y su participación en la patogenia de enfermedades complejas en la era posgenómica. *Salud Pública de México*, 456-460.