



Universidad del Sureste Escuela de Medicina

“Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)”

BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA CLÍNICA

Q.F.B.

Alberto Alejandro Maldonado López

PRESENTA:

Juan Pablo Sánchez Abarca

MEDICINA HUMANA

8° SEMESTRE

**27 de MAYO de 2023
Comitán de Domínguez, Chiapas**

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

Los SNP representan la variación genética más común en el genoma humano, y estos cambios de un solo nucleótido, que se encuentran tanto en genes codificantes como no codificantes de proteínas, se clasifican en alteraciones neutrales y funcionales. Mientras que los primeros no tienen impacto biológico, los segundos afectan una variedad de procesos y siempre están asociados con el riesgo de enfermedades multifactoriales. La variabilidad fenotípica individual y la susceptibilidad o resistencia individual a diversas enfermedades reside principalmente en los SNP y, en menor medida, en inserciones, deleciones, repeticiones y/o reordenamientos cromosómicos.

Clasificación funcional de los SNP

Los SNP funcionales se clasifican según la región en la que residen y el efecto que tienen sobre esa región. Los SNP funcionales en promotores de genes codificantes y no codificantes de proteínas se denominan SNP reguladores (rSNP) y SNP regulados por microARN (miR-rSNP). Ambos mutantes afectan la expresión génica. Por otro lado, los SNP funcionales que se encuentran en la estructura del ARNm precursor (pre-ARNm) y el ARNm maduro se denominan SNP de ARN estructural (srSNP), y los srSNP de microARN se denominan miR-srSNP.

Mecanismos de regulación de la expresión genética

La fuerza de la transcripción de un gen que codifica una proteína depende al menos de la unión de los factores de transcripción activados a las regiones reguladoras de la molécula de ADN y del reclutamiento del complejo de ARN polimerasa II activo, que juntos contribuyen a la producción de la proteína ARNm correspondiente. Los factores de transcripción interactúan con otros factores de transcripción o cofactores uniéndose a sitios específicos en el ADN llamados elementos de respuesta (ER) y formando complejos proteína-ADN que permiten el inicio de la transcripción génica.

Los ER son secuencias de ADN de aproximadamente cuatro a 15 pares de bases (pb) 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.

El ADN genómico se encuentra unido con proteínas y forma un complejo nucleoproteínico llamado cromatina. Las regiones del genoma que están organizadas de manera compacta (heterocromatina) están apagadas desde el punto de vista transcripcional. En contraste, las regiones transcripcionalmente activas del genoma presentan una organización más relajada (eucromatina).

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

Los promotores de genes codificantes y no codificantes de proteínas trabajan juntos para controlar la expresión génica. En esta región se encuentran varias secuencias que actúan en cis. En los promotores de genes codificantes, las secuencias cis se encuentran en el promotor basal o en el núcleo del promotor y en regiones cercanas al promotor basal.

Por otro lado, la secuencia de consenso, la estructura y la organización de los promotores de genes no codificantes se conocen poco en comparación con los promotores de genes codificantes. Algunos elementos reguladores que se encuentran en los promotores de ambos genotipos son la caja TATA, una secuencia iniciadora, un elemento que reconoce el factor de transcripción general II B, y más de la mitad de los promotores de miARN están asociados a islas CpG. Varias secuencias cis ubicadas en esta región controlan la unión de varios factores de transcripción transactivadores, transactivadores, etc. Los enlaces cis-trans regulan coordinadamente la expresión génica.

Polimorfismos de secuencias repetidas

Otro tipo de polimorfismos son los de secuencias repetidas, con una mayor aplicación en el diagnóstico genético y son conocidos como VNTR-minisatélites y VNTR-microsatélites o STR (del inglés, short tandem repeats). En ambos casos presentan un número variable de repeticiones en tándem (VNTR del inglés, variable number of tandem repeats).

Los minisatélites son loci que corresponden a secuencias de ADN de unas pocas docenas de nucleótidos que se repiten consecutivamente. El número de estas repeticiones varía entre cromosomas, por lo que el número de repeticiones en tándem puede ser 10 en un cromosoma, 15 en otro, 22 en otro, y así sucesivamente.

Una característica de este tipo de polimorfismo es que cada locus puede tener muchos alelos diferentes (tantos como el número de repeticiones). Sin embargo, tienen la desventaja de que no están distribuidos por todo el genoma y solo pueden usarse para diagnosticar una pequeña

cantidad de enfermedades. El minisatélite VNTR encuentra su mayor aplicación en pruebas de paternidad y protocolos de identificación genética en el ámbito legal. Cuando hablamos de huellas dactilares de ADN, hablamos de este tipo de polimorfismo.

Aplicación de los polimorfismos

El estudio de los polimorfismos tiene muchos usos en medicina, investigación biológica y litigios. En algunos casos, las enfermedades genéticas pueden ser causadas por polimorfismos. De esta forma, los investigadores pueden utilizar polimorfismos como marcadores de enfermedades específicas. Los polimorfismos cercanos al 'gen candidato' se pueden usar para encontrar el gen en sí mismo a través del mapeo genético. Los investigadores buscan polimorfismos que se heredan con la enfermedad y tratan de segmentar estos polimorfismos en regiones más pequeñas del cromosoma. De esta forma, podemos identificar paso a paso las regiones del cromosoma involucradas en la enfermedad y finalmente identificar el gen causante.

Los polimorfismos genéticos se pueden utilizar como marcadores para dilucidar patrones y procesos biológicos específicos. Además, puede construir relaciones familiares. También se puede determinar el grado de mestizaje (flujo de genes) entre diferentes grupos de la misma especie, y esa información se utiliza para identificar poblaciones únicas que pueden ser importantes para la supervivencia de la especie.

La ciencia genómica y los desarrollos tecnológicos subyacentes han permitido el estudio sistemático de los efectos de la variación de la expresión génica en la variación fenotípica interindividual. Se acuñó el término "genética del genoma".

Varios estudios han demostrado que los rSNP, miR-rSNP, srSNP y miR-srSNP ubicados en genes codificantes y no codificantes de proteínas influyen en la expresión génica, el empalme, la estabilidad y el ARNm y contribuyen a la patogenia de varias enfermedades multifactoriales. demostrado ser funcionalmente importante en fisiología. Procesamiento de miARN e interacciones miARN/ARNm.

Es necesario un nuevo entendimiento de la biología de las enfermedades comunes para ligar, de una manera más completa, genotipos individuales a fenotipos complejos.

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., Barnette, 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.