

# Detección de polimorfismos en el gen *GRIN1* del receptor ionotrópico de glutamato activado por NMDA en una población de Bogotá

DIEGO OJEDA<sup>1</sup>  
LEONARDO LAREO<sup>2</sup>  
PAOLA AYALA<sup>3</sup>  
IGNACIO ZARANTE<sup>3</sup>

## Resumen

El receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (iGluR-NMDA) está conformado por tres tipos diferentes de subunidades NR1, NR2A a D y NR3A y B codificadas por los genes *GRIN1*, *GRIN2* y *GRIN3*. Dado que la variabilidad genómica de los *GRIN* está estrechamente asociada con la historia genética de la población analizada, era necesario realizar un estudio detallado del gen *GRIN1* en la población colombiana. Por ello, en este trabajo se identificaron polimorfismos presentes en la región 5'-UTR y en el exón 6 del gen *GRIN1*, en 101 muestras de sangre de cordón umbilical de recién nacidos sanos del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, y se encontró que el polimorfismo A1970G con una frecuencia del alelo menor de 28,21%, no difiere de las poblaciones de caucásicos y nativos americanos. El polimorfismo G1140A, con una frecuencia del alelo menor de 1,49%, no mostró diferencias estadísticamente significativas con la población de Taiwán. El polimorfismo A1160G sólo mostró una forma alélica.

**Palabras clave:** *GRIN1*, N-metil-D-aspartato, polimorfismo, receptor ionotrópico del glutamato.

---

1 Facultad de Ciencias, Carrera de Bacteriología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

2 Facultad de Ciencias, Departamento de Nutrición y Bioquímica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

3 Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 26-01-2009

Revisado: 08-04-2009

Aceptado: 10-06-2009

## Title

Polymorphism detection in gene *GRIN 1* of ionotropic glutamate receptor activated by NMDA of a population from Bogotá

## Abstract

The ionotropic glutamate receptor activated by N-methyl-D-aspartate is composed by three different kinds of subunits NR1, NR2A to D and NR3A and B, which are codified by *GRIN1*, *GRIN2* and *GRIN3* genes. Since the *GRIN* genomic variability is closely related to the genetic history of the studied population, it was necessary to develop a detailed study of the frequency of the polymorphisms of the gene *GRIN-1* in Colombian population. The main goal of this research was to identify polymorphisms present in 5'-UTR region and exon 6 of gene *GRIN1*, among 101 samples of umbilical cord taken on filter paper of healthy newborns at the University Hospital San Ignacio in Bogota. It was found that polymorphism A1970G with minor allele frequencies of 28.21%, doesn't differ significantly from the frequencies in Caucasian and native American populations. Polymorphism G1140A with minor allele frequencies of 1.49% did not show any significant statistic difference with the Taiwan population. Polymorphism A1160G just showed one allelic form, the A allele.

**Key words:** *GRIN1*, ionotropic glutamate receptor; N-methyl-D-aspartate; polymorphism.

## Introducción

El receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (iGluR-NMDA), participa en prácticamente cualquier proceso que ocurra en el sistema nervioso central y el periférico. Dada su diversidad, actúa en muchas funciones neuronales básicas, tales como la transmisión sináptica rápida, la migración neuronal, la proliferación y la excitabilidad, la forma-

ción de la sinapsis, la estabilidad y la potenciación a largo plazo[1,2].

En el sistema nervioso central participa en los procesos de aprendizaje, memoria, plasticidad, diferenciación, migración de la célula neural y apoptosis. Además, en los eventos de índole farmacológica, se ha demostrado su intervención en excitotoxicidad, drogadicción y alcoholismo[3]. El iGluR-NMDA ha sido asociado, y en muchos de los casos confirmado experimentalmente, como un actor fundamental en una gran cantidad de procesos fisiológicos, farmacológicos, patológicos y psiquiátricos. Juega un rol particularmente importante en varias enfermedades neuropsiquiátricas, como la enfermedad de Alzheimer[4], la enfermedad de Huntington[5], la enfermedad de Parkinson[6], la esquizofrenia[7], la epilepsia[8], el dolor crónico[9], la ansiedad[10], las alteraciones depresivas[11] y algunas dependencias a fármacos[12] y al alcohol[13]. También, se ha propuesto su participación en el síndrome de Rett[14-17], el autismo[18, 19] y en el síndrome de muerte infantil súbita[20].

Los hallazgos de la farmacología, de los estudios post mórtem, de las intervenciones clínicas y los modelos animales, indican que los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) pueden desempeñar un papel importante en la esquizofrenia, puesto que la dis-

minución en la función del iGluR-NMDA se puede relacionar en su fisiopatología[21, 22].

Además, el receptor tiene un sitio de unión específico y no competitivo para la fenciclidina, la MK-801 y la ketamina. Los cambios de comportamiento inducido por la fenciclidina simulan los observados en pacientes esquizofrénicos, incluyendo tanto los síntomas positivos como los negativos[23]. Con certeza se conoce que los medicamentos bloqueadores del NMDA, diseñados para el tratamiento de la neurotoxicidad, producen movimientos o ataques prolongados, induciendo psicosis en los pacientes[23], lo que afirma también la relación del receptor con la esquizofrenia.

El iGluR-NMDA es un complejo macromolecular multimérico, conformado por diferentes subunidades denominadas NR1, NR2A-D y NR3A y B[24]. Estas subunidades están codificadas por los genes *GRIN1*, *GRIN2* y *GRIN3*. Se ha detectado que algunos polimorfismos en el gen *GRIN1*, localizado en el cromosoma 9q34.3 de este receptor, presentan asociación con la esquizofrenia y se acepta la asociación de éstos con el déficit de atención e hiperactividad, aunque no se conoce el efecto sobre el iGluR-NMDA[25-28].

Por otro lado, dado que la variabilidad genómica de los *GRIN* está es-

trechamente asociada con la historia genética de la población analizada, se hace necesario realizar un estudio detallado del gen *GRIN1* en la población bogotana sana. Por ello, el objetivo principal de este trabajo fue identificar polimorfismos presentes en la región 5'-UTR y en el exón 6 del gen *GRIN1* en el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato en una población colombiana sana. Esto se realiza utilizando técnicas estándar de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) y electroforesis, en muestras de sangre de cordón umbilical de recién nacidos sanos, tomadas en papel de filtro.

## Material y métodos

### Población de estudio

Se estudiaron muestras de 101 recién nacidos sanos del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá. La población tuvo como origen los niños del estudio de malformaciones congénitas que sirven de control sano de dicho estudio.

### Extracción de ADN

La extracción de ADN se realizó a partir de muestras de sangre de cordón umbilical (niños recién nacidos) en papel de filtro Schleicher &

Schuell®. Se extrajo por el método modificado de Polski *et al.*[29], el cual utiliza el reactivo Chelex-100® (Bio Rad Laboratories). Se visualizó la calidad del ADN en geles de agarosa al 1,5% en solución tampón TBE 1X.

### Amplificación de ADN

Para la amplificación de las regiones seleccionadas, se utilizaron los iniciadores descritos por Hung *et al.*[30] y Martucci *et al.*[31], y los diseñados empleando los programas Primers3[32] y Web Primer (tabla 1). La reacción de PCR se llevó a cabo en un volumen final de 20 µl que contenía entre 20 y 50 ng de ADN, 10 mM de HCl, 50 mM de KCl, 2,5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 4 mM de cada deoxinucleótido trifosfato, 5 µM de cada uno de los iniciadores y 5 unidades de Taq polimerasa.

La PCR se realizó en un termociclador Biorad® con un programa que consiste en una desnaturalización ini-

cial a 95°C, seguida por 35 ciclos a 95°C por 20 segundos, 60°C para los de 5'UTR y 60,5°C para el exón 6 por 20 segundos, 72°C por 20 segundos y una extensión final a 72°C por cinco minutos.

### Corte con enzimas de restricción

Los productos amplificados se digirieron adicionando dos unidades de enzima (tabla 1), las cuales se obtuvieron empleando el programa Rebase[33], 10 µl del producto de PCR y 2 µl de solución tampón de digestión 10X, y se incubaron de acuerdo con la temperatura correspondiente a cada enzima. Los productos se visualizaron en geles de poliacrilamida 30:1 al 12%.

### Análisis de la información

Se calcularon las frecuencias alélicas por el método de conteo de alelos. El análisis estadístico para evaluar la desviación genotípica del equilibrio de Hardy-Weinberg, se realizó

**Tabla 1**  
**Iniciadores y su correspondiente enzima para su polimorfismo específico en el gen *GRIN1***

Sitio	Polimorfismo		Secuencia del iniciador	Enzima
Exón6	A1970G	Forward	3'-GACGATGCTGCCACTGTATA-5'	HpaII
		Reverse	5'-CGGTGATGTTCCCTTCTCG-3'	
5'-UTR	G1140A	Forward	3'-TGTGACCCCTGIGGGCACAT-5'	BsaJI
		Reverse	5'-TACCCATCCCCTCTGGTCCACAC-3'	
5'-UTR	A1160G	Forward	3'-TGTGACCCCTGIGGGCACAT-5'	HpaII
		Reverse	5'-TTCACACCCTCAGCTTCCGC-3'	

con el programa Genepop DOS versión 3.4 ([http://genepop.curtin.edu.au/genepop\\_op1.html](http://genepop.curtin.edu.au/genepop_op1.html)). Las frecuencias entre poblaciones se compararon con el programa EpiCalc 1.02. Todos los estadísticos de prueba se utilizaron con un nivel de confianza del 95%. Se calculó la distancia genética de Nei (1972) y se agrupó con el algoritmo UPGMA utilizando el programa NTSYS versión 2.01.

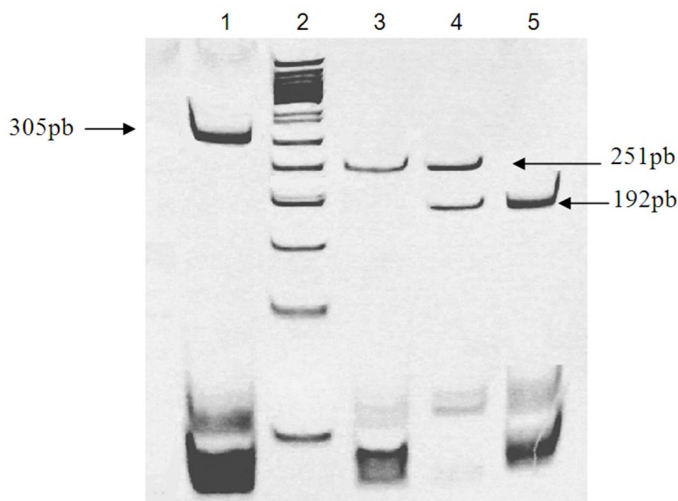
## Resultados y discusión

El polimorfismo A1970G ubicado en el exón 6 genera un cambio silencioso en el codón P284P (34). Para el genotipo AA, siendo éste el normal, se obtienen dos fragmentos: uno de 251 pb y otro de 54 pb. La secuencia que tiene el cambio del nucleótido (GG) genera tres fragmentos de 192

pb, 59 pb y 54 pb. Para la identificación de los diferentes genotipos, las bandas de 251 pb y 192 pb, que se visualizan en un gel de poliacrilamida 30:1 al 12%, como se observa en la figura 1.

Las frecuencias genotípicas y alélicas de la población estudiada se observan en la tabla 2.

El valor de  $\chi^2$  al cuadrado para la población de Bogotá fue de 0,0155. Para la misma población, la frecuencia del alelo G es de 28,21%; no mostró diferencia estadísticamente significativa con las poblaciones de caucásicos y nativos americanos, y difiere significativamente con las poblaciones de Ubaté, Colombia, de afroamericanos, de asiáticos y de alemanes (tabla 3).



**Figura 1.** Amplificación y corte del segmento correspondiente al polimorfismo A1970G (exón 6). (1) Fragmento sin digerir 305 pb. (2) Marcador de peso molecular 50 pb. (3) Genotipo AA. (4) Genotipo AG. (5) Genotipo GG.

**Tabla 2**  
**Frecuencias genotípicas y alélicas encontradas en el exón 6 polimorfismo A1970G para la población de Bogotá**

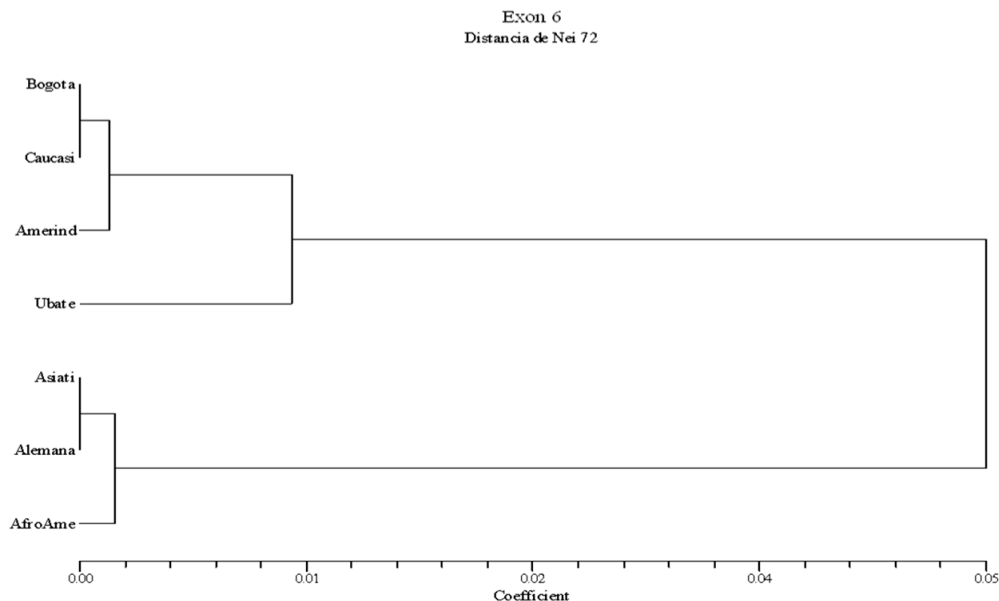
	Genotipos			Total
	AA	AG	GG	
Número de individuos	47	51	3	<b>101</b>
Frecuencias genotípicas	<b>0,47</b>	<b>0,5</b>	<b>0,03</b>	<b>1</b>
	Alelo			
Frecuencias alélicas	0,7178	A		
	0,2822	G		

**Tabla 3**  
**Frecuencia del alelo menor (A) del polimorfismo A1970G en la población de Bogotá y su significancia, comparada con las diferentes poblaciones**

Frecuencia del alelo menor (G) y número de personas					
Polimorfismo	Población	n	Total		p
			alelo menor G	alelo mayor A	
A1970G	Bogotá	<b>101</b>	<b>28,21%</b>	<b>71,79%</b>	
	Ubaté, Colombia (35)	91	17,	82,42%	0,013
	Asiática	5	0	100%	0,04
	Caucásica	110	28,6%	71,40%	0,924
	Alemana	46	<0,1	99,90%	0,000000
	Afroamericana	17	5,9%	94,10%	0,002
	Nativa americana	6	25%	75,00%	0,55

En el dendrograma, estas relaciones se observan en dos conglomerados. En uno se relaciona la población de Bogotá con la de caucásicos, la de nativos americanos y la de Ubaté. Un segundo conglomerado se forma con las poblaciones de asiáticos, alemanes y afroamericanos, y se observa la diferencia significativa tan grande que se tiene con estas poblaciones (figura 2).

El polimorfismo G114A ubicado en la región 5'-UTR, fue reportado por Hung *et al.*[30] en pacientes esquizofrénicos de Taiwán. Las muestras se amplificaron y se logró conseguir un fragmento de 248 pb. Para el genotipo GG, siendo éste el normal, se tienen dos fragmentos: uno de 197 y otro de 51 pb. La secuencia que tiene el cambio del nucleótido (AA), es decir



**Figura 2.** Dendrograma del polimorfismo A1970G ubicado en el exón 6.

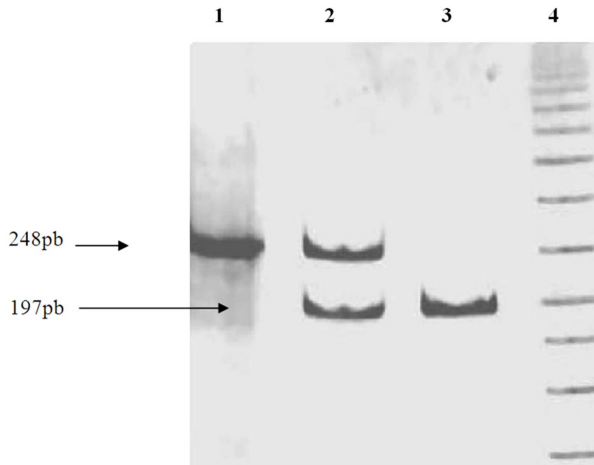
homocigoto para el polimorfismo, no genera corte, por lo cual se obtiene un solo fragmento de 248 pb. Para la identificación de los diferentes genotipos, son suficientes las bandas de 248 y 197 pb que se visualizaron en un gel de poliacrilamida 30:1 al 12%, como se observa en la figura 3.

En Taiwán, la frecuencia del alelo menor fue de 2,1% en pacientes esquizofrénicos y de 5,3% en los controles. Para la población colombiana las frecuencias alélicas, tanto del alelo mayor como las del menor, son 98,51% y 1,49%, respectivamente (tablas 4 y 5). El valor de  $\chi^2$  al cuadrado para la población de Bogotá fue de 1,00, lo que se ajusta a los valores es-

perados para una población en equilibrio Hardy-Weinberg. Al comparar los datos obtenidos, se observó que no existe diferencia estadísticamente significativa con la población de Taiwán. Además, es interesante saber que, según la literatura citada, no existe otro estudio que reporte este polimorfismo.

### **5'-UTR polimorfismo A1160G**

Este polimorfismo evaluado sólo mostró una forma alélica, el alelo A, posiblemente por el tamaño de la muestra o porque no es polimórfico en esta población. Dados los resultados con los restantes polimorfismos, se podría asegurar que no es polimórfico en esta población.



**Figura 3.** Amplificación y corte del segmento correspondiente al polimorfismo G1140A (5'-UTR). (1) Fragmento sin digerir 248 pb. (2) Genotipo GA, heterocigoto. (3) Genotipo GG. (4) Marcador de peso molecular.

**Tabla 4**  
Frecuencias genotípicas y alélicas encontradas en la región 5'-UTR polimorfismo G1140A para la población de Bogotá

	Genotipos			Total
	GG	GA	AA	
Número de individuos	98	3	0	101
Frecuencias genotípicas	0,97	0,03	0	1
	Alelo			
Frecuencias alélicas	0,9851 0,0149	G A		

**Tabla 5**  
Frecuencia del alelo menor (A) del polimorfismo G1140A en la población de Bogotá y su significancia, comparada con las diferentes poblaciones

Polimorfismo	Frecuencia del alelo menor (A) y número de personas				P
	Población	n	Total		
			alelo menor	alelo mayor	
			A	G	
G1140A	Bogotá	101	1,49%	98,51%	0,211
	Taiwán	189	3,71%	96,29%	

## Conclusiones

Se estandarizó la extracción de ADN de muestras de sangre de cordón umbilical en papel de filtro Schleicher & Schuell®, y se obtuvo un método rápido, simple, de bajo costo y que reduce el riesgo de contaminación, debido a la escasa manipulación de las muestras durante la extracción.

El polimorfismo A1970G, ubicado en el exón 6, difiere significativamente con las poblaciones de Ubaté, Colombia, de afroamericanos, de asiáticos y de alemanes, y no difiere de las poblaciones de caucásicos y de nativos americanos. Con respecto al polimorfismo G1140A, ubicado en la región 5'-UTR, no mostró diferencia estadísticamente significativa con la población de Taiwán. El poder encontrar el polimorfismo G1140A ubicado en la región 5'-UTR, en la población de Bogotá es de gran interés, primero, por ser la segunda población estudiada en la que se reporta y, segundo, porque existe la posibilidad de que éste pueda, de alguna manera, ser candidato para asociarse con alguna o varias de las enfermedades con las cuales se relaciona el receptor ionotrópico del glutamato activado por NMDA, por ubicarse en la región promotora del gen *GRIN1*. El polimorfismo A1160G, ubicado en la región 5'-UTR, evaluado en la población de Bogotá, sólo mostró una forma alélica, el alelo A.

Se recomienda aumentar el tamaño de la muestra para aumentar la probabilidad de poder encontrar otra forma alélica del polimorfismo A1160G. Este estudio abre las puertas para establecer asociaciones entre las frecuencias encontradas en población sana y las muestras de pacientes con enfermedades como enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia, entre otras.

## Bibliografía

1. Sugiura N, Patel RG, Corriveau RA. N-methyl-D-aspartate receptors regulate a group of transiently expressed genes in the developing brain. *J Biol Chem.* 2001;276:14257-63.
2. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11:327-35.
3. Albarracín S, Lareo L. Modelo integrador para las rutas de señalización diferencial del receptor ionotrópico de glutamato. *Revista Ciencias de la Salud* (Bogotá, Colombia). 2007;5:92-105.
4. Sze Chun-I, Bi H, Kleinschmidt-Demasters BK, Filley CM, Martind LJ. N-methyl-D-aspartate receptor subunit proteins and their phosphorylation status are altered selectively in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2001;182:151-9.
5. Davies S, Ramsden DB. Huntington's disease. *J Clin Pathol Mol Pathol.* 2001; 54:409-13.

6. Dunnett SB, Bjorklund A. Prospects for a new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. *Nature*. 1999;399:A32-9.
7. Hong CJ, Yu Y, Lin CH, Cheng CY, Tsai SJ Association analysis for NMDA receptor subunit 2B (GRIN2B) genetic variants and psychopathology and clozapine response in schizophrenia. *Psych Gen*. 2001;11:219-22.
8. Mathern G, Pretorius J, Kornblum H, Mendoza D, Lozada A, Leite JP. *Human hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients*. *Brain*. 1997;120:1937-59.
9. Wei F, Wang G, Kerchner G, Kim SJ, Sue HM, Chen ZF. Genetic enhancement of inflammatory pain by fore-brain NR2B overexpression. *Nature Neurosci*. 2001;4:164-9.
10. Bergink V, Van Megen H, Westenberg H. Glutamate and anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:175-83.
11. Paul IA, Skolnick P. *Glutamate and depression: clinical and preclinical studies*. *Ann NY Acad Sci*. 2003;1003:250-72.
12. Turchan J, Maj M, Przewlocka B. The effect of drugs of abuse on NMDAR1 receptor expression in the rat limbic system. *Drug Alcohol Depend*. 2003;72:193-6.
13. Siggins G, Martin G, Roberto M, Nie Z, Madamba S, De Lecea L. *Glutamatergic transmission in opiate and alcohol dependence*. *Ann NY Acad Sci*. 2003;1003:196-211.
14. Wenk G, Naidu L, Casanova M, Kitt CA, Moser H. Altered neurochemical markers in Rett's syndrome. *Neurol*. 1991;41:1753-6.
15. Wenk G. Rett syndrome: Evidence for normal dopaminergic function. *Neuropediatr*. 1996;27:256-9.
16. Wenk G. Rett syndrome: Neurobiological changes underlying specific symptoms. *Prog Neurobiol*. 1997;51:383-39.
17. Johnston M, Jeon OH, Pevsner J, Blue ME, Naidu S. Neurobiology of Rett syndrome: a genetic disorder of synapse development. *Brain Develop*. 2001;23:S206-13.
18. Purcell A, Jeon O, Zimmerman A, Blue ME, Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurol*. 2001;57:1618-28.
19. Carlsson M. Hypothesis: Is infantile autism a hypoglutamic disorder? Relevance of glutamate-serotonin interactions for pharmacotherapy. *J Neural Transm*. 1998;105:525-35.
20. Machaalani R, Waters K. NMDA receptor 1 expression in the brainstem of human infants and its relevance to the sudden infant death syndrome (SIDS). *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:1076-85.
21. Coyle JT. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry*. 1996;3:241-53.
22. Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:165-79.
23. Kandel E. Disorders of thought: schizophrenia. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. *Principles of Neu-*

- ral Science*. New York: Elsevier Press; 1991;866.
24. Hawkins LH, Chazot PL, Stephenson FA. Biochemical evidence for the co-association of three N-methyl-D-aspartate (NMDA) R2 subunits in recombinant NMDA receptors. *J Biol Chem*. 1999;274:27211-8.
  25. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. *Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia*. *Cell*. 1999;98:427-36.
  26. Olney JW, Newcomer JW, Faber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1999;33:523-33.
  27. Begni S, Moraschi S, Bignotti S. Association between the G1001C polymorphism in the *GRIN1* gene promoter region and schizophrenia. *Biol Psychiatr*. 2003;53:617-9.
  28. Adams J, Crosbie J, Wigg K, Ickowicz A, Pathare T, Roberts W, *et al*. Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A (*GRIN2A*) gene as a positional candidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in the 16p13 region. *Mol Psych*. 2004;9:494-9.
  29. Polski JM, Kimzey S, Percival RW, Grosso LE. Rapid and effective processing of blood specimens for diagnostic PCR using filter paper and Chelex-100. *J Clin Pathol Mol Pathol*. 1998; 51:215-7
  30. Hung CC, Chen HY, Chen CH. Systematic mutation analysis of the human glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 1 gene (*GRIN1*) in schizophrenic patients. *Psychiatr Genet*. 2002;12:225-30.
  31. Martucci L, Wong AHC, Trakalo J. N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (*GRIN1*) in schizophrenia: TDT and case-control analyses. *Am J Med Gen*. 2003;119B:24-7.
  32. Rozen S, Skaletsky HJ. Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. In: Krawetz S, Misener S, editors. *Bioinformatics methods and protocols: methods in molecular biology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2000. p. 365-86. Fecha de consulta: 5 de diciembre de 2008. Disponible en: <http://frodo.wi.mit.edu>.
  33. Roberts RJ, Vincze T, Posfai J, Macelis D. REBASE- enzymes and genes for DNA restriction and modification. *Nucl Acids Res*. 2007;35:D269-70. Fecha de consulta: 5 de diciembre de 2008. Disponible en: <http://rebase.neb.com/rebase/rebase.html>.
  34. Rice SR, Niu N, Berman DB, Heston LL, Sobell L. Identification of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and other sequence changes and estimation of nucleotide diversity in coding and flanking regions of the NMDAR1 receptor gene in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*. 2001;6:274-84.
  35. Villegas V, Zarante I, Lareo L. Estudio preliminar de los polimorfismos del gen *GRIN-1* del receptor NMDA en una población sana colombiana. *Universitas Scientiarum*. 2006;11:49-60.