

---

# Trabajo práctico final de Bioinformática: Apolipoproteína E

Ignacio Gutierrez  
Emilio Tylson

---

# Alzheimer

- Es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como deterioro cognitivo y pérdida de memoria.
- No se conocen las causas completamente, pero hay algunas hipótesis.
- Tener una copia del alelo 4 del gen APOE representa un factor de riesgo para contraer la enfermedad.

# Apolipoproteína E

- Proteína con 299 aminoácidos de largo
- Transporta lipoproteínas, vitaminas liposolubles y colesterol
- El gen que la sintetiza tiene 3 alelos principales
- El alelo ApoE4 es el asociado al Alzheimer
- Dos tercios de la población con Alzheimer es ApoE4 positivo.

# ORF

- Realización de la traducción de nucleótidos con distintos orf

## ORF 0

GTGGAL\*LDKSGILESYSAPAEVKDVLQPQEPVRSVGGTGMSSG  
ASRKSWDPGNPWPPDWPITGRKMKVLWAALLVTFLAGCQAKV  
EQAVETEPEPELRQQTEWQSGQRWELALGRFWDYLRWVQTL  
EQVQEELLSSQVTQELRALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEE  
TRARLSKELQAAQARLGADMEDVCGRLVQYRGEVQAMLGQST  
EELRVRLASHLRKLRKLLRDADDLQKRLAVYQAGAREGAERGL  
SAIRERLGPLVEQGRVRAATVGSAGQPLQERAQAWGERLRAR  
MEEMGSRTDRDLDEVKEQVAEVRAKLEEQAQQIRLQAEAFQAR  
LKSWFEPLVEDMQRQWAGLVEKVQAAVGTSAAPVPSDNH\*TP  
KPAAMRPHATPCLLPRLSLQRETLSPQPSSWGGP\*FNKDSPS  
FTHQKKKKK

## ORF 1

GQGEPYNWTSLGSLSPQTPQRR\*RTSFPRSR\*EAQSGARG\*AQ  
GPLERAGTLGTPGLQTGQSQAGR\*RFCGLRCWSHSWQDARP  
RWSKRWRQSRSPSCASRPSGRAASAGNWHWWAFGITCAGCR  
HCLSRCRRSCSAPRSPRN\*GR\*WTRP\*RS\*RPTNRNWRNN\*P  
RWRRRRGHGCPRSCRRRRPGWARTWRTCAAWCSTAARCRP  
CSARAPRSCGCASPPTCASCVSGSSAMPMTCRSAWQCTRPGP  
ARAPSAASAPSASAWGPWWNRAACGPPLWAPWPASRYRSGP  
RPGASGCARGWRRWAAGPATAWTR\*RSRWRRCAPSWRSRPS  
RYACRPRPSRPASRAGSSPWWKTCASGPGWWRRCLPWAP  
APPLCPATITERRSLQPCDPTPPRASCLRAACSGRPCRPSRPPG  
VDPSLIKHQVSRIKKKKKK

# BLAST

- Realización de BLAST respecto a base de datos swissprot

## Respecto a proteína de ORF 0

```
P02649.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 617 0.0
Q9GLM7.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 600 0.0
Q9GLM8.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 600 0.0
Q9GJU3.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 597 0.0
Q9GLM6.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 591 0.0
P0DO95.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 563 0.0
P0DKU9.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 562 0.0
P0DKY2.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 548 0.0
A0A0D9S1R0.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags:... 548 0.0
P0DO94.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 545 0.0
P10517.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 543 0.0
P0DKW7.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 524 0.0
P0DOA3.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 514 0.0
P0DKW6.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 503 2e-178
P0DKW8.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E 503 2e-178
Q9GLC0.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 481 7e-170
P08226.2 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 441 3e-154
P0DMM0.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 432 1e-150
Q7M2U7.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 425 3e-147
P0DML8.1 RecName: Full=Apolipoprotein E; Short=Apo-E; Flags: Pre... 421 3e-146
```

# Alineamiento múltiple

STEP 1 - Enter your input sequences

Enter or paste a set of sequences in any supported format:

Or upload a file: [Choose File](#) top10\_matches.fas

STEP 2 - Set your Parameters

The default settings will fulfill the needs of most users.

[More options...](#) (Click here, if you want to view or change the default settings.)

STEP 3 - Submit your job

☐ Be notified by email (Tick this box if you want to be notified by email when the results are available)

[Submit](#)

```
A0A0D9S1R0.1 -----
NM_001302688 GTGGALLDKSGILESYSAPAEVKDVLPOEPVRSAVGGTGMSSGASRKSWD
P02649.1 -----
P0DKU9.1 -----
P0DKY2.1 -----
P0D094.1 -----
P0D095.1 -----
Q9GJU3.1 -----
Q9GLM6.1 -----
Q9GLM7.1 -----
Q9GLM8.1 -----

A0A0D9S1R0.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQPVETEPETELRPQ
NM_001302688 PGNPWPPDPWITGRKMKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQAVETEPEPELRQQ
P02649.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQAVETEPEPELRQQ
P0DKU9.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQPVESPEPELRQQ
P0DKY2.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQPVETEPETELRPQ
P0D094.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQPVETEPETELRPQ
P0D095.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQPVESPEPELRQQ
Q9GJU3.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQVETEPEPELRQQ
Q9GLM6.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQAVETEPEPELRQQ
Q9GLM7.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQVETEPEPELRQQ
Q9GLM8.1 -----MKVLWAALLVTFLAGCQAKVEQAVETEPEPELRQQ
***** **.*.**** *
```

```
A0A0D9S1R0.1 TEWQSGQPWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSPQVTQELTTLMDET
NM_001302688 TEWQSGQRWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSSQVTQELRALMDET
P02649.1 TEWQSGQRWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSSQVTQELRALMDET
P0DKU9.1 TEWQSGQPWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSSQVTQELTTLMDET
P0DKY2.1 AEWQSGQPWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSPQVTQELTTLMDET
P0D094.1 AEGQSGQPWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSPQVTQELTTLMDET
P0D095.1 TEWQSGQPWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSSQVTQELTTLMDET
Q9GJU3.1 AEWQSGQRWELALGHFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSSQVTQELTALMDET
Q9GLM6.1 AEWQSGQPWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSSQVTQELTALMDET
Q9GLM7.1 AEWQSGQRWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSSQVTQELTALMDET
Q9GLM8.1 AEWQSGQRWELALGRFWDYLRWVQTLSEQVQEELLSSQVTQELTALMDET
:* *** *****:*****:***** :*****
```

# genes/proteinas homologas

- Mas de 65 genes homologos
- En mas de 13 especies distintas
- Grupo taxonómico: Vertebrados

# Alternative Splicing

- Un gen puede expresarse generando mas de un producto génico
- Cada variante de ARN mensajero es consecuencia del splicing
- Los ARN mensajeros producen proteínas isomorfas



# Variantes encontradas

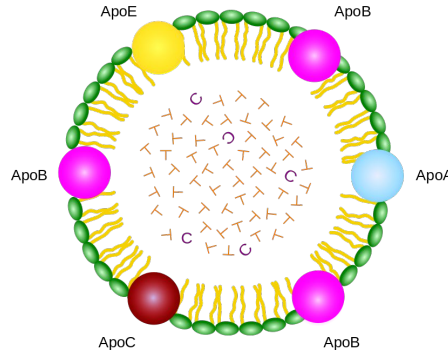
- 5 alternativas de splicing para ApoE
- 2 isoformas según NCBI

# Interacciones

- Mas de 10 interacciones distintas
- Receptor de lipoproteínas de baja densidad
- Proteína TAU
- NS5A (Hepatitis C)

# Funciones

- APOE compone a los Quilomicrones.
- Transporte de triglicéridos a los tejidos como el hígado, riñón y cerebro, y regular el colesterol en sangre
  - Triglicéridos captados en el intestino delgado
  - Transporte por el sistema linfático
  - Transporte a los músculos y tejidos adiposos

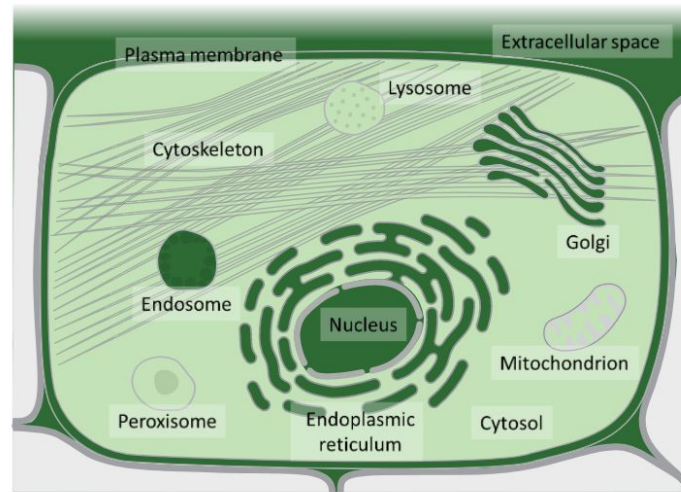


# Funciones particulares

- Unión con Beta-amiloide:
- Actividad molecular estructural
- Transporte de lípidos
- Unión proteica
- Unión con fosfolípidos

# Locación

- Espacio extracelular
- Membrana
- Nucleo



Confidence



# Pathway

- Asociado a placas seniles y los ovillos neurofibrilares, que son depósitos extracelulares de beta-amiloide en la sustancia gris del cerebro
- Los beta-amiloide (Abeta) tiene varios efectos patógenos en células y en las organelas
- Los Abeta activan a las enzimas Caspasa que se encargan de la muerte celular programada
- Abeta también ayuda a la hiperfosforilación (mecanismo de la regulación de la mitosis), degradando las estructuras neuronales.
- Mutaciones en proteína amiloidea precursora (APP), presenilina 1 (PS1) y 2 (PS2) y la Apolipoproteína E (APOE), está asociado a un incremento de péptidos Abeta.

# SNP

- Los alelos rs429358 y el rs7412, nombrados como APOE- $\epsilon$ 2, APOE- $\epsilon$ 3 y APOE- $\epsilon$ 4.

rs429358	rs7412	Name
C	T	$\epsilon$ 1
T	T	$\epsilon$ 2
T	C	$\epsilon$ 3
C	C	$\epsilon$ 4

- La herencia de APOE- $\epsilon$ 4 mas variaciones (SNP) presentes en otras partes del genoma aumentan el riesgo de Alzheimer.
  - Rs2373115 en GAB2
  - Heredar el alelo rs1799724 (T) , aparentemente incrementa el riesgo de Alzheimer en APOE- $\epsilon$ 4 y está asociado con alteraciones los niveles de concentración Abeta42
  - Una variación de POLD1, mas la presencia de APOE- $\epsilon$ 4, dobla las probabilidades de la enfermedad.

Gracias por su  
atención



# Referencias

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/348>

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM\\_001302688.1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001302688.1)

<https://www.omim.org/entry/107741?search=alzheimer&highlight=alzheimer>

<http://amigo.geneontology.org/amigo/search/ontology?q=APOE>

<http://www.uniprot.org/uniprot/P02649>

<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APOE&keywords=apolipoprotein>

<https://reactome.org/content/detail/R-HSA-174646>

[http://www.genome.jp/dbget-bin/www\\_bget?ko:K04524](http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ko:K04524)

<https://www.snpedia.com/index.php/APOE>

<https://www.snpedia.com/index.php/APOE-%CE%B54>

<https://www.snpedia.com/index.php/Rs429358>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=APOE%5Bgene%5D>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=APOE++rs429358>

<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APOE#location>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494374?dopt=Abstract>