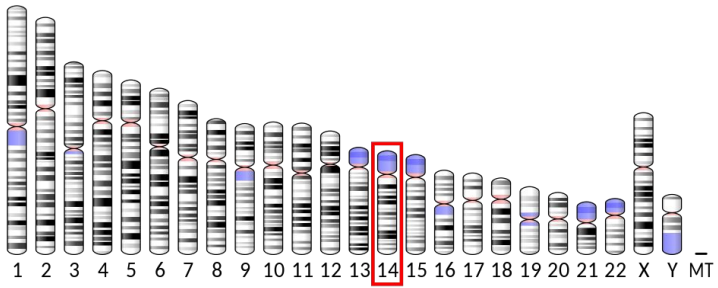
PSEN1 y Alzheimer

Juan Ignacio Cuiule - 158.938-6

Presinilina 1 (PSEN1)

- Es una subunidad de la gamma-secretasa.
- Se encarga de facilitar la proteólisis (separación de otras proteínas en piezas más pequeñas llamados péptidos).
- Tiene un rol en la degradación de la APP (proteína precursora amiloidea) que es precursora del β-amiloide, principal componente de las placas presentes en el tejido cerebral de pacientes que sufren Alzheimer.
- Situada en el cromosoma 14.



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5663

14q24.2 | 73,136,418 bp - 73,223,691 bp

Procesamiento de secuencias

sequence-psen1.gb [INPUT]

Secuencia de mARN de la variante “NM_000021.4” (isoform I-467) en formato Genbank extraída de NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000021.4)

sequence-psen1.fasta [OUTPUT]

Traducción directa de formato Genbank a formato FASTA

psen1-orfs.fasta [OUTPUT]

Secuencias de los ORFs encontrados en la secuencia del mARN de esta variante

Homo sapiens presenilin 1 (PSEN1), transcript variant 1, mRNA

NCBI Reference Sequence: NM_000021.4

FASTA Graphics

Go to:

```
LOCUS       NM_000021              6018 bp    mRNA    linear   PRI 12-JUN-2022
DEFINITION  Homo sapiens presenilin 1 (PSEN1), transcript variant 1, mRNA.
ACCESSION   NM_000021
VERSION     NM_000021.4
KEYWORDS    RefSeq; MANE Select.
SOURCE      Homo sapiens (human)
  ORGANISM  Homo sapiens
            Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi;
            Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini;
            Catarrhini; Hominidae; Homo.
REFERENCE   1  (bases 1 to 6018)
  AUTHORS   Jiang L, Qin Y, Zhao YW, Zeng Q, Pan HX, Liu ZH, Sun QY, Xu Q, Tan
            JQ, Yan XX, Li JC, Tang BS and Guo JF.
  TITLE     PSEN1 G417S mutation in a Chinese pedigree causing early-onset
            parkinsonism with cognitive impairment
  JOURNAL   Neurobiol Aging 115, 70-76 (2022)
   PUBMED   35489321
  REMARK    GeneRIF: PSEN1 G417S mutation in a Chinese pedigree causing
            early-onset parkinsonism with cognitive impairment.
REFERENCE   2  (bases 1 to 6018)
  AUTHORS   Sidor J, Gillette N, Dezi LA, Untiveros G and Strizzi L.
  TITLE     Role of Presenilin-1 in Aggressive Human Melanoma
  JOURNAL   Int J Mol Sci 23 (9), 4904 (2022)
   PUBMED   35563300
  REMARK    GeneRIF: Role of Presenilin-1 in Aggressive Human Melanoma.
            Publication Status: Online-Only
REFERENCE   3  (bases 1 to 6018)
  AUTHORS   Crite M and DiMaio D.
  TITLE     Human Papillomavirus L2 Capsid Protein Stabilizes gamma-Secretase
            during Viral Infection
  JOURNAL   Viruses 14 (4), 804 (2022)
   PUBMED   35458534
  REMARK    GeneRIF: Human Papillomavirus L2 Capsid Protein Stabilizes
            gamma-Secretase during Viral Infection.
            Publication Status: Online-Only
REFERENCE   4  (bases 1 to 6018)
  AUTHORS   Garcia-Pretelt FJ, Suarez-Relevo JX, Aguillon-Nino DF,
            Lopera-Restrepo FJ, Ochoa-Gomez JF and Tobon-Quintero CA.
```

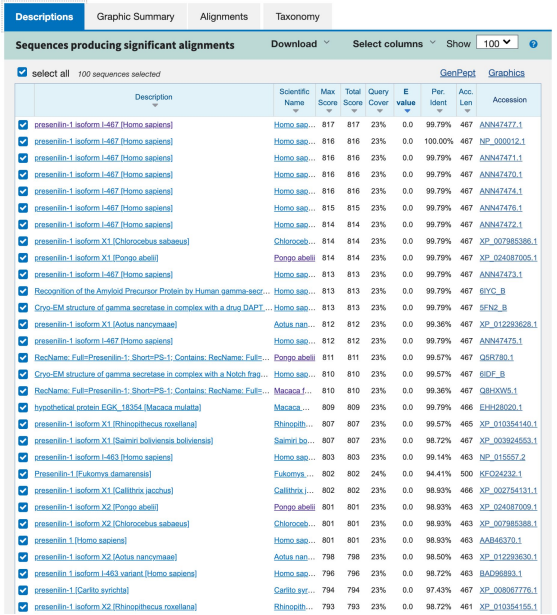
Blast (local)

```
psen1-orfs.fasta [INPUT]

Output del ejercicio anterior que contiene las secuencias de los distintos ORFs
de esta variante.
```

```
psen1-orfs-1-blast.bls [OUTPUT] (sin hits)
psen1-orfs-2-blast.bls [OUTPUT] (sin hits)
psen1-orfs-3-blast.bls [OUTPUT] (múltiples hits)
psen1-orfs-4-blast.bls [OUTPUT] (1 hit)
psen1-orfs-5-blast.bls [OUTPUT] (sin hits)
psen1-orfs-6-blast.bls [OUTPUT] (sin hits)

Resultado de blast local para cada frame
```



Blast (local)

Query= NM_000021 Homo sapiens presenilin 1 (PSEN1), transcript variant 1, mRNA.

Length=2005

Sequences producing significant alignments:	Score (Bits)	E Value	
P49768.1 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; AltName: Full=Pr...	965	0.0	(Homo Sapiens)
Q5R780.1 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; Contains: RecNam...	960	0.0	(Pongo Abelii)
Q8HXW5.1 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; Contains: RecNam...	957	0.0	(Macaca fascicularis)
P79802.1 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; Contains: RecNam...	834	0.0	(Microcebus murinus)
P97887.1 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; AltName: Full=Pr...	812	0.0	(Rattus norvegicus)
Q6RH31.2 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; Contains: RecNam...	811	0.0	(Canis lupus)
P49769.1 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; AltName: Full=Pr...	810	0.0	(Mus musculus)
Q9XT97.1 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; Contains: RecNam...	793	0.0	(Bos taurus)
Q4JIM4.1 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; Contains: RecNam...	707	0.0	(Gallus gallus)
O12976.1 RecName: Full=Presenilin-1; Short=PS-1; AltName: Full=Pr...	641	0.0	(Xenopus laevis)

Pongo abelii

Macaca fascicularis

Lemur

Rattus norvegicus (rata)

Perro

MSA

Partiendo de uno de los outputs del ejercicio anterior (`psen1-orfs-3-blast.bls`)
tomamos 5 hits y hacemos un alineamiento usando clustalw

```
P49768.1.fasta > PSN1_HUMAN              [INPUT]
Q5R780.1.fasta > sp|Q5R780.1|PSN1_PONAB  [INPUT]
Q8HXW5.1.fasta > sp|Q8HXW5.1|PSN1_MACFA  [INPUT]
P79802.1.fasta > sp|P79802.1|PSN1_MICMU  [INPUT]
P97887.1.fasta > sp|P97887.1|PSN1_RAT    [INPUT]
Q6RH31.2.fasta > sp|Q6RH31.2|PSN1_CANLF  [INPUT]
```

```
out-msa [OUTPUT]
```

Resultado del alineamiento múltiple con esas secuencias

```
PileUp

MSF:  469  Type: P    Check:  7246   ..

Name: sp|P79802.1|PSN1_MICMU oo  Len:  469  Check:  3354  Weight:  23.0
Name: sp|Q6RH31.2|PSN1_CANLF oo  Len:  469  Check:  2707  Weight:  30.7
Name: PSN1_HUMAN oo  Len:  469  Check:  2043  Weight:  0.1
Name: sp|Q8HXW5.1|PSN1_MACFA oo  Len:  469  Check:  2592  Weight:  7.6
Name: sp|Q5R780.1|PSN1_PONAB oo  Len:  469  Check:  2102  Weight:  7.6
Name: sp|P97887.1|PSN1_RAT oo  Len:  469  Check:  4448  Weight:  30.7

sp|P79802.1|PSN1_MICMU      MTELPAPLSY FQNAQMSEDN HLSNTVRSQN DNREQQDHGD RRRLGNPEPL
sp|Q6RH31.2|PSN1_CANLF      MTELPAPLSY FQNAQMSEDN HLSNTVRSQN DSREQHSS.E RRRRGNPEPL
PSN1_HUMAN                  MTELPAPLSY FQNAQMSEDN HLSNTVRSQN DNRERQEHND RRSLGHPEPL
sp|Q8HXW5.1|PSN1_MACFA      MTELPAPLSY FQNAQMSEDN HLSNTVRSQN DNRERQEHND RRSLGHPEPL
sp|Q5R780.1|PSN1_PONAB      MTELPAPLSY FQNAQMSEDN HLSNTVRSQN DNRERQEHND RRSLGHPEPL
sp|P97887.1|PSN1_RAT        MTEIPAPLSY FQNAQMSEDS HSS.SVRSQN DNQERQQHHD RQRLDNPESI


sp|P79802.1|PSN1_MICMU      SNGRPQGN.S GPVVERDEEE DEELTLKYGA KHVIMLFVPV TLCMVVVVAT
sp|Q6RH31.2|PSN1_CANLF      SNGRPQGS.S HQVVEQDDEE DEELTLKYGA KHVIMLFVPV TLCMVVVVAT
PSN1_HUMAN                  SNGRPQGN.S RQVVEQDEEE DEELTLKYGA KHVIMLFVPV TLCMVVVVAT
sp|Q8HXW5.1|PSN1_MACFA      SNGRPQGN.S RQVVEQDEEE DEELTLKYGA KHVIMLFVPV TLCMVVVVAT
sp|Q5R780.1|PSN1_PONAB      SNGRPQGS.S RQVVEQDEEE DEELTLKYGA KHVIMLFVPV TLCMVVVVAT
sp|P97887.1|PSN1_RAT        SNGRPQSNFT RQVIEQDEEE DEELTLKYGA KHVIMLFVPV TLCMVVVVAT
```

Blast output

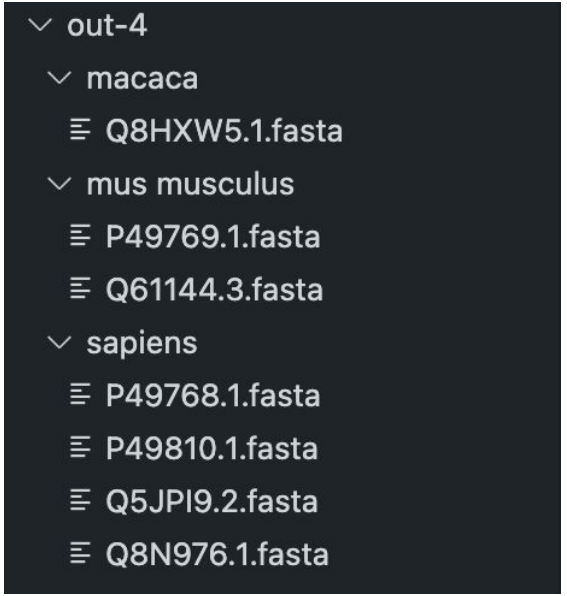
Partiendo del resultado blast del orfs 3 (psen1-orfs-3-blast.bls) y de un patrón de búsqueda guarda secuencias fasta de los hits que cumplan con el patrón

```
psen1-orfs-3-blast.bls  [INPUT]
<patrón de búsqueda> [INPUT]

ej: perl ex4.pm ./out-blast/psen1-orfs-3-blast.bls "Macaca"
```

```
out-4/<patron de búsqueda>/... [OUTPUT]

En caso de encontrar hits que cumplan con el patrón crea una carpeta con ese nombre donde deja archivos fasta que representan la secuencia de cada uno de los hits
```



EMBOSS

Usa los programas “getorf” y “patmatmotifs” de EMBOSS para encontrar los orfs y hacer un análisis de dominio.

```
sequence-psen1.fasta  [INPUT]
```

Recibe la secuencia en formato fasta

```
out-5/orgs.fasta [OUTPUT]
out-5/ex5.patmatmotifs [OUTPUT]
```

Un archivo con los distintos orfs encontrados y otro con el análisis de dominios de las secuencias obtenidas.

Genes Homólogos

Ensembl: 203 secuencias en primates, roedores, laurasiterios y placentarios.

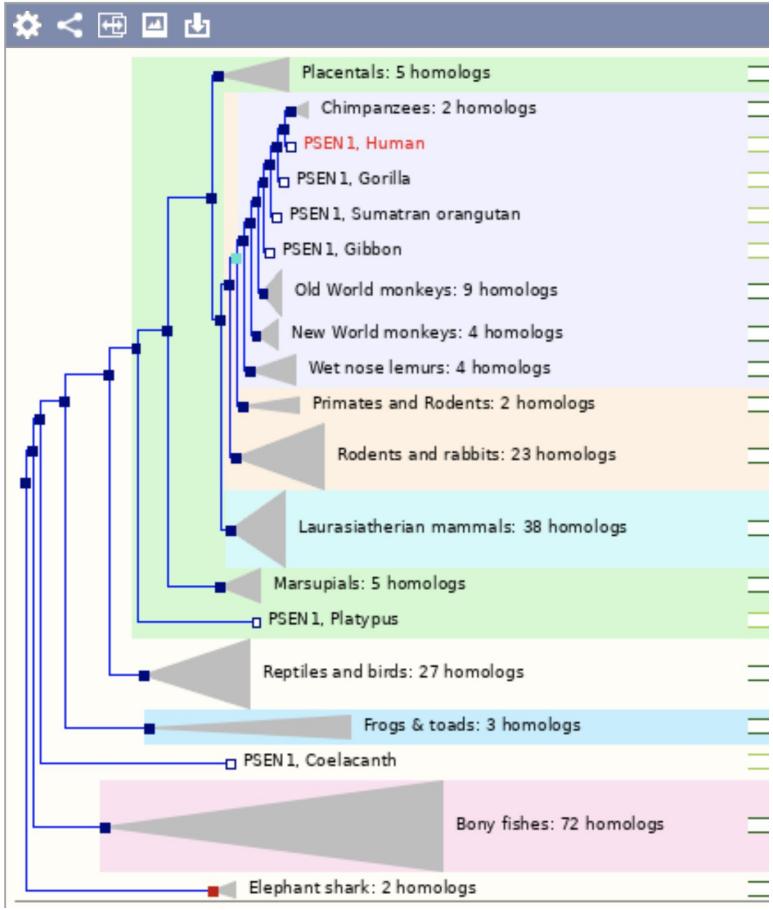
HomoloGene: 14 ocurrencias en distintas especies.

HomoloGene:7186. Gene conserved in Eukaryota

Genes

Genes identified as putative homologs of one another during the construction of HomoloGene.

PSEN1, *H.sapiens*
presenilin 1
PSEN1, *P.troglodytes*
presenilin 1
PSEN1, *M.mulatta*
presenilin 1
PSEN1, *C.lupus*
presenilin 1
PSEN1, *B.taurus*
presenilin 1
Psen1, *M.musculus*
presenilin 1
Psen1, *R.norvegicus*
presenilin 1
PSEN1, *G.gallus*
presenilin 1
psen1, *X.tropicalis*
presenilin 1
psen1, *D.rerio*
presenilin 1
sel-12, *C.elegans*
sel-12
PS2, *A.thaliana*
PS2
PS1, *A.thaliana*
PS1
Os03g0603700, *O.sativa*
Os03g0603700



Variantes

missense:
- rs63750592
- rs17125721

intronic:
- rs3025786
- rs165932

rs17125721

Current Build 155
Released April 9, 2021

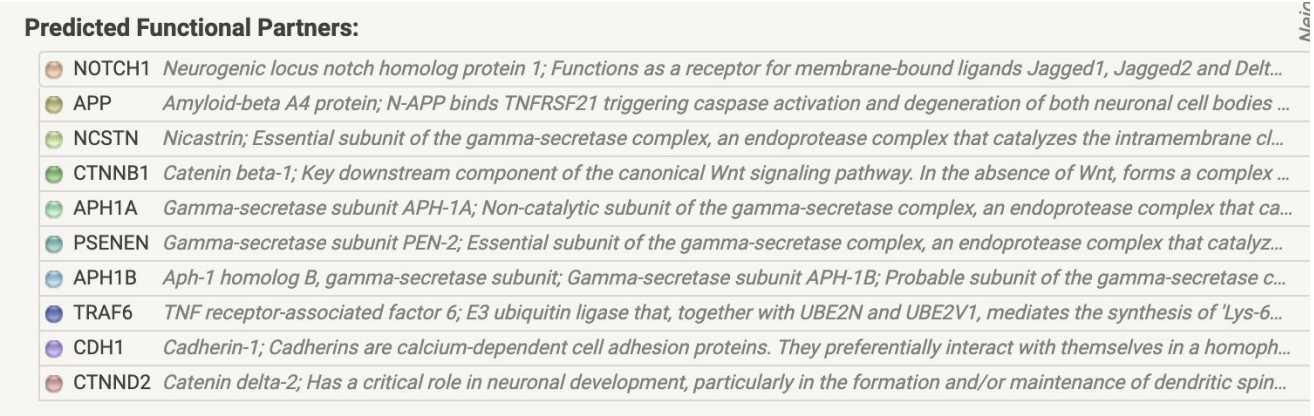
Organism	*Homo sapiens*	**Clinical Significance**	Reported in ClinVar
Position	chr14:73206470 (GRCh38.p13)	**Gene : Consequence**	PSEN1 : Missense Variant
Alleles	A>G	**Publications**	13 citations LitVar 97
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation		
Frequency	G=0.012226 (3236/264690, TOPMED) G=0.014607 (3664/250846, GnomAD_exome) G=0.018355 (4080/222280, ALFA) (+ 18 more)	**Genomic View**	See rs on genome

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	222280	A=0.981645	G=0.018355
European	Sub	192276	A=0.980252	G=0.019748
African	Sub	4996	A=0.9950	G=0.0050
African Others	Sub	176	A=0.994	G=0.006
African American	Sub	4820	A=0.9950	G=0.0050
Asian	Sub	6400	A=1.0000	G=0.0000
East Asian	Sub	4550	A=1.0000	G=0.0000
Other Asian	Sub	1850	A=1.0000	G=0.0000
Latin American 1	Sub	804	A=0.993	G=0.007
Latin American 2	Sub	974	A=0.997	G=0.003
South Asian	Sub	282	A=1.000	G=0.000

Interacción con otras proteínas

Buscando en uniprot vemos la interacción proteína a proteína en distintas bases de datos.

En BioGRID hay **196 interacciones** registradas mientras que en NCBI aparecen más **(265)** porque incluye otras bases además de BioGrid



En STRING vemos una predicción de interacciones basadas en las funciones que cumplen las distintas proteíneas.

APP - NCSTN - APH1A - PSENEN - APH1B
Son proteínas principalmente relacionadas con la gamma-secretasa

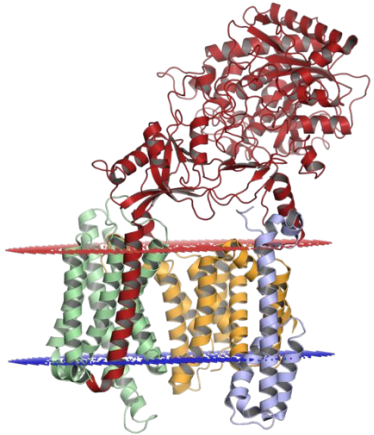
https://string-db.org/network/9606.ENSP00000326366

Componente celular

Gamma-secretase complex

The γ-secretase complex: from structure to function - PMC

Membrana de Golgi



Procesos biológicos

- Smooth endoplasmic reticulum calcium ion homeostasis: incrementa la concentración de iones de calcio en el retículo endoplasmático
- Notch receptor processing, ligand-dependent
- Amyloid-beta formation: generación de beta-amiloide por escisión de la APP
- Positive regulation of amyloid fibril formation
- Astrocyte activation involved in immune response (célula encontrada en el sistema nervioso que participa en el almacenamiento de energía, la modulación de sinapsis y reparación de tejidos, entre otras cosas)

Función molecular

Adhesión y comunicación celular

- Beta-catenin binding (β-catenin está involucrada en la adhesión celular y en transcripción genética)
- Growth factor receptor binding (intercellular signaling)
- Cadherin binding
- Endopeptidase activity
- Cell adhesion molecule binding
- Signaling receptor binding
    - binding de uno o más puntos específicos en una molécula receptora que se combina con alguna hormona, neurotransmisor, droga o mensajero intracelular para iniciar un cambio en el funcionamiento de una célula.

Pathways

- Notch signaling pathway: sistema de señalización celular altamente conservado que controla el destino celular. Mayormente estudiado en la producción de células nerviosas en un proceso de inhibición lateral que permite que células individuales expresen un grupo de genes que indiquen a las células adyacentes que expresen un grupo distinto.

- Wnt signaling: vía conservada evolutivamente que regula aspectos cruciales de la diferenciación celular, la organogénesis durante el desarrollo embrionario.

Gracias