

Bioinformática

Trabajo Práctico Final

Alumnos

Rivas, Leandro Matias
Legajo 51274

XXXX, Nicolas
Legajo 5XXXX

Profesor

Yankilevich, Patricio

Fecha de Entrega

23 de noviembre de 2016

Este trabajo se realizó en lenguaje Perl, utilizando su módulo BioPerl. Se instaló localmente Blast, se descargo la base de datos PROSITE y se utilizó aplicaciones EMBOSS.

El trabajó se realizó sobre la plataforma Ubuntu 14.04 LTS.

Este trabajo práctico final consta de 5 ejercicios, los cuales se detallan a continuación, del 1 al 4, cómo deben ejecutarse.

Ejercicio 1.

Se ingresa archivo con formato GenBank y se obtiene 6 archivos con los diferentes orden de lectura en formato Fasta.

```
$ perl e1.pl huntington.gb
```

Luego, ingresando a ncbi.nlm.nih.gov/orffinder se obtuvo el **ORF** correto: forward 2.

Ejercicio 2.a.

Se ingresa archivo Fasta con el orden de lectura correcto y retorna un archivo Blast.

Para ejecución de Blast local

```
$ perl e2alocal.pl f2.fas blastlocal.out
```

Para ejecución de Blast remoto

```
$ perl e2aremote.pl f2.fas blastremote.out
```

Ejercicio 2.b.

Multiple Sequence Alignment (MSA)

```
$ perl e2b.pl ../msa/mas.fas msa.out
```

Ejercicio 3.

Se ingresa archivo blast, un patrón y archivo de salida.

```
$ perl e3.pl blastremote.out protein match.out
```

Ejercicio 4.

Se ingresa archivo GenBank y archivo de salida. Este script utiliza las aplicaciones *getorf* y *patmatmotifs*.

```
$ perl e4.pl huntington.gb hun.modif
```

Ejercicio 5. Trabajo con bases de datos biológicos.

- a) El gen elegido es HTT (Huntingtin). Es un gen relacionado a la enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida de neuronas estriadas. Se cree que es causada por una expansión e inestabilidad de la repetición de un trinucleótido en el gen huntingtin, que se traduce como poliglutamina en el producto proteico. Normalmente el trinucleótido se repite entre 9 a 35 veces. Por arriba de 40 veces se describe como una patología.

Se decidió estudiar este gen debido a su influencia con la enfermedad de Huntington. Es hereditaria, con una posibilidad del 50%. Se manifiesta entre los 35 y 50 años. El defecto genético se encuentra a nivel del cromosoma 4.

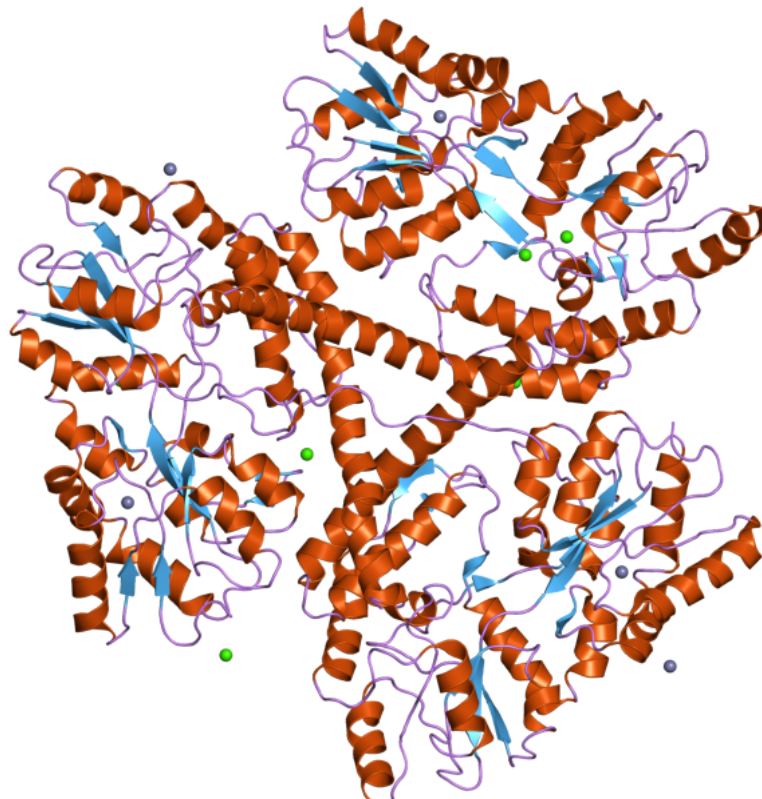


Figura 1. Representación de la estructura molecular de la proteína HTT.

LINK: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3064>

- b) En la base de datos de **Ensembl** entramos el “Gene Tree” que se muestra en la Figura 2.

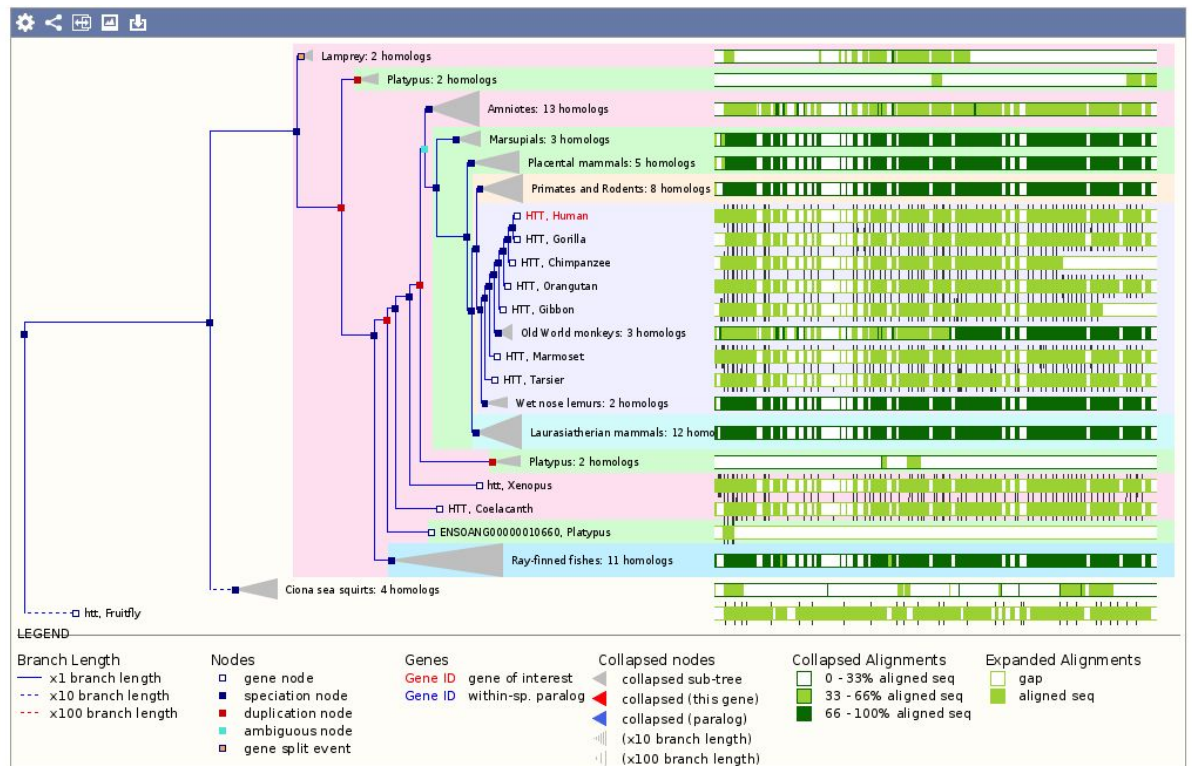


Figura 2. "Gene Tree" obtenida de Ensembl.

En el árbol encontramos los genes homólogos a HTT. Se muestra expandida solo el subárbol que contiene el gen humano (marcado en rojo). Sin embargo, se pueden apreciar la gran cantidad de homólogos que existen. Se puede observar que en la raíz de del árbol encontramos que se ubica en la categoría taxonómica de los animales, plantas y hongos.

Por otra parte, en la base de datos **HomoloGene** se puede encontrar los genes homólogos presentes en la Figura 3.

Genes

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

HTT, *H.sapiens*
 huntingtin
 HTT, *P.troglodytes*
 huntingtin
 HTT, *C.lupus*
 huntingtin
 HTT, *B.taurus*
 huntingtin
 Htt, *M.musculus*
 huntingtin
 Htt, *R.norvegicus*
 huntingtin
 HTT, *G.gallus*
 huntingtin
 htt, *X.tropicalis*
 huntingtin
 htt, *D.rerio*
 huntingtin

Proteins

Proteins used in sequence comparisons and their conserved domain architectures.

NP_002102.4 3144 aa
 XP_517080.4 3343 aa
 XP_536221.2 3130 aa
 XP_002688476.1 3131 aa
 NP_034544.1 3120 aa
 NP_077333.2 3120 aa
 XP_420822.3 3095 aa
 NP_001007904.1 1148 aa
 NP_571093.1 3121 aa

Figura 3. Gene homólogos de HomoloGene.

La información brindada por HomoloGene es mucho más incompleta y compleja de comprender que la que se obtuvo de Ensembl. Solo vemos algunos homólogos de los encontrados en Ensembl, principalmente de la línea de los mamíferos.

c) En Ensembl encontramos 13 formas alternativas de *splicing*.

Show/hide columns										Filter			
Name	Transcript ID	bp	Protein	Translation ID	Biotype	CCDS	UniProt	RefSeq	Flags				
HTT-001	ENST00000355072.9	13474	3142aa	ENSP00000347184	Protein coding	CCDS43206	P42858	NM_002111 NP_002102	TSL:1	GENCODE basic	APPRIS P1		
HTT-011	ENST00000509618.1	429	112aa	ENSP00000425743	Protein coding	-	H0YA07	-	CDS 5' incomplete		TSL:3		
HTT-007	ENST00000513806.1	432	No protein	-	Processed transcript	-	-	-	TSL:5				
HTT-004	ENST00000502820.1	287	No protein	-	Processed transcript	-	-	-	TSL:3				
HTT-002	ENST00000510626.5	14438	No protein	-	Retained intron	-	-	-	TSL:1				
HTT-006	ENST00000506137.1	781	No protein	-	Retained intron	-	-	-	TSL:3				
HTT-009	ENST00000509751.1	723	No protein	-	Retained intron	-	-	-	TSL:3				
HTT-013	ENST00000512909.1	611	No protein	-	Retained intron	-	-	-	TSL:3				
HTT-010	ENST00000512068.1	401	No protein	-	Retained intron	-	-	-	TSL:3				
HTT-003	ENST00000508321.1	386	No protein	-	Retained intron	-	-	-	TSL:3				
HTT-012	ENST00000509043.1	380	No protein	-	Retained intron	-	-	-	TSL:2				
HTT-005	ENST00000513326.5	373	No protein	-	Retained intron	-	-	-	TSL:2				
HTT-008	ENST00000513639.5	259	No protein	-	Retained intron	-	-	-	TSL:2				

Figura 4. Tabla de transcritos.

Por otra parte, en NCBI encontramos 305 formas alternativas.

NCBI Resources How To																																																						
Gene																																																						
Gene <input type="text" value="htt homo sapiens"/>																																																						
Create RSS Create alert Advanced																																																						
Gene sources																																																						
Genomic																																																						
Mitochondria																																																						
Organelles																																																						
Categories																																																						
Alternatively spliced																																																						
Annotated genes																																																						
Non-coding																																																						
Protein-coding																																																						
Sequence content																																																						
CCDS																																																						
Ensembl																																																						
RefSeq																																																						
RefSeqGene																																																						
Status																																																						
<input checked="" type="checkbox"/> Current																																																						
Chromosome locations																																																						
more...																																																						
Clear all																																																						
Show additional filters																																																						
Tabular 20 per page Sort by Relevance																																																						
Send to:																																																						
Search results																																																						
Items: 1 to 20 of 305																																																						
Showing Current items.																																																						
<table> <tr> <th>Name/Gene ID</th><th>Description</th><th>Location</th><th>Aliases</th><th>MIM</th></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> HTT ID: 3064</td><td>huntingtin [<i>Homo sapiens</i> (human)]</td><td>Chromosome 4, NC_000004.12 (3074510..3243960)</td><td>HD, IT15</td><td>613004</td></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> SLC6A4 ID: 6532</td><td>solute carrier family 6 member 4 [<i>Homo sapiens</i> (human)]</td><td>Chromosome 17, NC_000017.11 (30194319..30235968, complement)</td><td>5-HTT, 5-HTTLPR, 5HTT, HTT, OCD1, SERT, SERT1, hSERT</td><td>182138</td></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> TP53 ID: 7157</td><td>tumor protein p53 [<i>Homo sapiens</i> (human)]</td><td>Chromosome 17, NC_000017.11 (7668402..7687550, complement)</td><td>BCC7, LFS1, P53, TRP53</td><td>191170</td></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> EGFR ID: 1956</td><td>epidermal growth factor receptor [<i>Homo sapiens</i> (human)]</td><td>Chromosome 7, NC_000007.14 (55019032..55207338)</td><td>ERBB, ERBB1, HER1, NISBD2, PIG61, mENA</td><td>131550</td></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> IL6 ID: 3569</td><td>interleukin 6 [<i>Homo sapiens</i> (human)]</td><td>Chromosome 7, NC_000007.14 (22725889..22732002)</td><td>BSF-2, BSF2, CDF, HGF, HSF, IFN-beta-2, IFNB2, IL-6</td><td>147620</td></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> BDNF ID: 627</td><td>brain derived neurotrophic factor [<i>Homo sapiens</i> (human)]</td><td>Chromosome 11, NC_000011.10 (27654893..27722058, complement)</td><td>ANON2, BULN2</td><td>113505</td></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> COMT ID: 1312</td><td>catechol-O-methyltransferase [<i>Homo sapiens</i> (human)]</td><td>Chromosome 22, NC_000022.11 (19941740..19969975)</td><td>HEL-S-98n</td><td>116790</td></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> NFKB1 ID: 4790</td><td>nuclear factor kappa B subunit 1 [<i>Homo sapiens</i> (human)]</td><td>Chromosome 4, NC_000004.12 (102501329..102617302)</td><td>CVID12, EBP-1, KBF1, NF-kB1, NF-kappa-B, NF-kappaB, NFKB-p105, NFKB-p50, NFkappaB, p105, p50</td><td>164011</td></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> AKT1 ID: 207</td><td>AKT serine/threonine kinase 1 [<i>Homo sapiens</i> (human)]</td><td>Chromosome 14, NC_000014.9</td><td>AKT, CWS6, PKB, PKB-ALPHA, PRKBA, PAK, PAK-ALPHA</td><td>164730</td></tr> </table>					Name/Gene ID	Description	Location	Aliases	MIM	<input type="checkbox"/> HTT ID: 3064	huntingtin [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 4, NC_000004.12 (3074510..3243960)	HD, IT15	613004	<input type="checkbox"/> SLC6A4 ID: 6532	solute carrier family 6 member 4 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (30194319..30235968, complement)	5-HTT, 5-HTTLPR, 5HTT, HTT, OCD1, SERT, SERT1, hSERT	182138	<input type="checkbox"/> TP53 ID: 7157	tumor protein p53 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (7668402..7687550, complement)	BCC7, LFS1, P53, TRP53	191170	<input type="checkbox"/> EGFR ID: 1956	epidermal growth factor receptor [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 7, NC_000007.14 (55019032..55207338)	ERBB, ERBB1, HER1, NISBD2, PIG61, mENA	131550	<input type="checkbox"/> IL6 ID: 3569	interleukin 6 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 7, NC_000007.14 (22725889..22732002)	BSF-2, BSF2, CDF, HGF, HSF, IFN-beta-2, IFNB2, IL-6	147620	<input type="checkbox"/> BDNF ID: 627	brain derived neurotrophic factor [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 11, NC_000011.10 (27654893..27722058, complement)	ANON2, BULN2	113505	<input type="checkbox"/> COMT ID: 1312	catechol-O-methyltransferase [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 22, NC_000022.11 (19941740..19969975)	HEL-S-98n	116790	<input type="checkbox"/> NFKB1 ID: 4790	nuclear factor kappa B subunit 1 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 4, NC_000004.12 (102501329..102617302)	CVID12, EBP-1, KBF1, NF-kB1, NF-kappa-B, NF-kappaB, NFKB-p105, NFKB-p50, NFkappaB, p105, p50	164011	<input type="checkbox"/> AKT1 ID: 207	AKT serine/threonine kinase 1 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 14, NC_000014.9	AKT, CWS6, PKB, PKB-ALPHA, PRKBA, PAK, PAK-ALPHA	164730
Name/Gene ID	Description	Location	Aliases	MIM																																																		
<input type="checkbox"/> HTT ID: 3064	huntingtin [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 4, NC_000004.12 (3074510..3243960)	HD, IT15	613004																																																		
<input type="checkbox"/> SLC6A4 ID: 6532	solute carrier family 6 member 4 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (30194319..30235968, complement)	5-HTT, 5-HTTLPR, 5HTT, HTT, OCD1, SERT, SERT1, hSERT	182138																																																		
<input type="checkbox"/> TP53 ID: 7157	tumor protein p53 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (7668402..7687550, complement)	BCC7, LFS1, P53, TRP53	191170																																																		
<input type="checkbox"/> EGFR ID: 1956	epidermal growth factor receptor [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 7, NC_000007.14 (55019032..55207338)	ERBB, ERBB1, HER1, NISBD2, PIG61, mENA	131550																																																		
<input type="checkbox"/> IL6 ID: 3569	interleukin 6 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 7, NC_000007.14 (22725889..22732002)	BSF-2, BSF2, CDF, HGF, HSF, IFN-beta-2, IFNB2, IL-6	147620																																																		
<input type="checkbox"/> BDNF ID: 627	brain derived neurotrophic factor [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 11, NC_000011.10 (27654893..27722058, complement)	ANON2, BULN2	113505																																																		
<input type="checkbox"/> COMT ID: 1312	catechol-O-methyltransferase [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 22, NC_000022.11 (19941740..19969975)	HEL-S-98n	116790																																																		
<input type="checkbox"/> NFKB1 ID: 4790	nuclear factor kappa B subunit 1 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 4, NC_000004.12 (102501329..102617302)	CVID12, EBP-1, KBF1, NF-kB1, NF-kappa-B, NF-kappaB, NFKB-p105, NFKB-p50, NFkappaB, p105, p50	164011																																																		
<input type="checkbox"/> AKT1 ID: 207	AKT serine/threonine kinase 1 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 14, NC_000014.9	AKT, CWS6, PKB, PKB-ALPHA, PRKBA, PAK, PAK-ALPHA	164730																																																		

Figura 5. Formas alternativas según NCBI.

Al buscar razones de esta diferencia entre ambas bases, se encontró que Ensembl, en donde se busco los splicing, realiza las búsquedas solo en base de datos de vertebrados. Es decir, la búsqueda se reduce considerablemente en comparación con NCBI. Ensembl posee páginas complementarias que localizan en otras especies como invertebrados, plantas, bacterias, etc. Por eso, se considera a NCBI como la más precisa de ambas.

- d) En el sitio **UniPort** pudimos ver que la cantidad de interacciones proteína-proteína varía de acuerdo a la base de datos que se tome.

Protein-protein interaction databases	
BioGrid ⁱ	109314. 220 interactions.
DIP ⁱ	DIP-32492N.
IntAct ⁱ	P42858. 354 interactions.
MINT ⁱ	MINT-133355.
STRING ⁱ	9606.ENSPO00000347184.

Figura 6. Interacciones proteína-proteína tomada de UniPort.

Al analizar estas bases vimos que rondan las 270 interacciones. La siguiente figura indica los datos obtenidos en **String**, donde cada línea representa una interacción proteína-proteína con HTT.

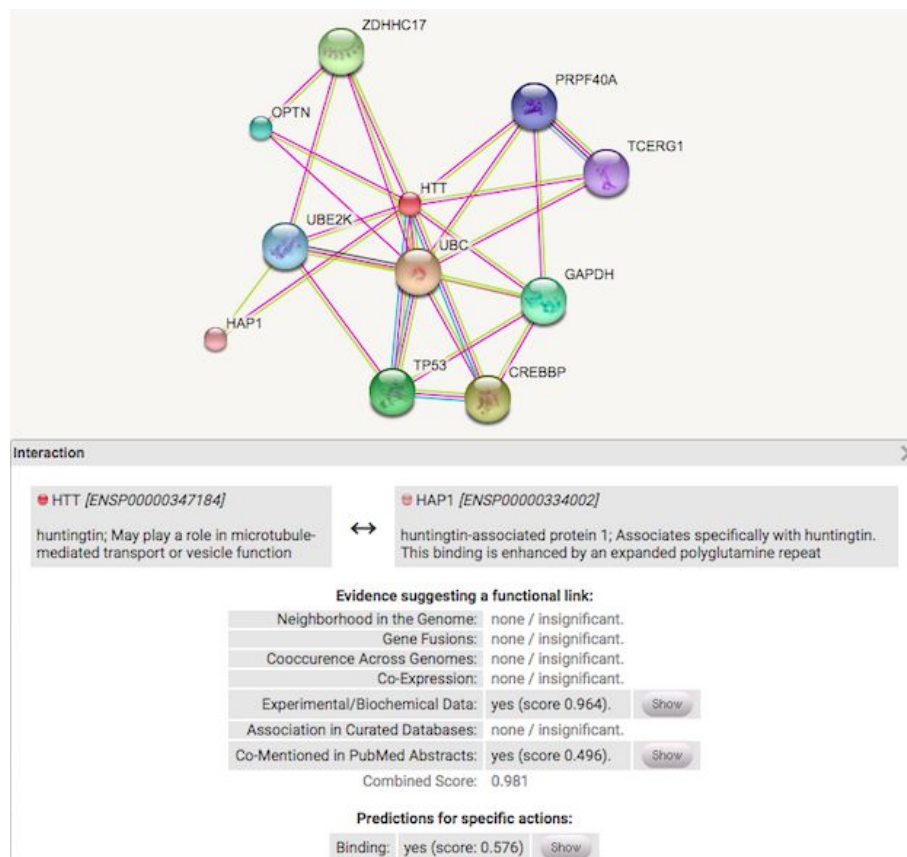


Figura 7. Interacción de HTT con otras proteínas.

En NCBI vemos que HTT interactúa con 312 proteínas.

Interactions						
Items 1 - 25 of 312 << First < Prev Page 1 of 13 Next > Last >>						
Products	Interactant	Other Gene	Complex	Source	Pubs	Description
NM_002111.4	NP_002750.1	EIF2AK2		BIND	PubMed	PKR interacts with huntingtin mRNA.
NP_002102.2	NP_005154.1	AKT1		BIND	PubMed	Huntingtin is serine-phosphorylated by Akt.
NP_002102.2	NP_150634.1	CASP1		BIND	PubMed	Huntingtin interacts with caspase 1. This interaction was modeled on a demonstrated interaction between human huntingtin and caspase 1 from an unspecified species.
NP_002102.2	P42575	CASP2		BIND	PubMed	Htt interacts with caspase 2.
NP_002102.2	NP_004337.2	CASP3		BIND	PubMed	Huntingtin interacts with caspase 3. This interaction was modeled on a demonstrated interaction between human Huntingtin and caspase 3 from an unspecified species.
NP_002102.2	NP_001217.2	CASP6		BIND	PubMed	Htt interacts with caspase 6.
NP_002102.2	NP_203125.1	CASP7		BIND	PubMed	Htt interacts with caspase 7.
NP_002102.2	NP_203519.1	CASP8		BIND	PubMed	Htt interacts with caspase 8.
NP_002102.2	NP_004371.1	CREBBP		BIND	PubMed	CBP interacts with htt. This interaction was modeled on a demonstrated interaction between CBP and htt from unspecified species.
NP_002102.2	NP_004371.1	CREBBP		BIND	PubMed	Htt interacts with CBP.
NP_002102.2	NP_001319.1	CTBP1		BIND	PubMed	Huntingtin interacts with CTBP.
NP_002102.2	NP_001356.1	DLG4		BIND	PubMed	Huntingtin interacts with PSD-95.
NP_002102.2	NP_002077.1	GRB2		BIND	PubMed	HDP interacts with Grb2.
NP_002102.2	NP_817084.1	HAP1		BIND	PubMed	Huntingtin interacts with HAP1.
NP_002102.2		HAP1		BIND	PubMed	Htt interacts with Hap1.
NP_002102.2		HAP1		BIND	PubMed	Htt interacts with HAP1. This interaction was modeled on a demonstrated interaction between human Htt and Rat HAP1.
NP_002102.2	NP_005329.3	HIP1		BIND	PubMed	HIP1 interacts with HD.
NP_002102.2		HSPA4		BIND	PubMed	Htt interacts with HSP70.
NP_002102.2	NP_002102.2	HTT		BIND	PubMed	Htt interacts with itself to form oligomers.
NP_002102.2	NP_002437.2	MAP3K10		BIND	PubMed	MLK2 SH3 domain interacts with Huntingtin
NP_002102.2	NP_006302.2	NCOR1		BIND	PubMed	HD interacts with N-CoR.
NP_002102.2	NP_068815.2	OPTN		BIND	PubMed	FIP-2 carboxy-terminus interacts with Huntingtin in perinuclear vesicular structures.
NP_002102.2	NP_065855.1	PACIN1		BIND	PubMed	huntingtin interacts with PACIN1.
NP_002102.2	AAC27506.1	PRPF40A		BIND	PubMed	Huntingtin interacts with HYPA
NP_002102.2	NP_036404.1	PRPF40B		BIND	PubMed	Huntingtin interacts with HYPC

Figura 8. Interacciones obtenidas de NCBI.

- e) Para encontrar información sobre las funciones moleculares en las cuales interviene la proteína se encontró en <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTT&keywords=htt>. Allí se pudo ver que las principales funciones que realiza son las siguientes:

GO ID	Qualified GO term	Evidence	PubMed IDs
GO:0002039	p53 binding	IPI	10823891
GO:0005102	receptor binding	IEA	
GO:0005515	protein binding	IPI	7477378
GO:0005522	profilin binding	IPI	18573880
GO:0008134	transcription factor binding	IBA	
GO:0034452	dynactin binding	IPI	18922795
GO:0042802	identical protein binding	IPI	22119730
GO:0044325	ion channel binding	IDA	12873381
GO:0045505	dynein intermediate chain binding	IDA	20515468
GO:0048487	beta-tubulin binding	IDA	11870213

Figura 9. Tabla de funciones moleculares.

i) **p53 binding**: interactúa selectiva y no covalentemente con uno de la familia de proteínas p53.

ii) **receptor binding**: interactúa selectiva y no covalentemente con uno o más sitios

específicos en un receptor molecular, una macromolécula que está sometida a una hormona, neurotransmisor, droga o intracelular mensajera para iniciar un cambio en la función de la célula.

iii) **protein binding**: interactúa selectiva y no covalentemente con cualquier proteína o proteína compleja (complejidad de 2 o más proteínas que posiblemente no incluyan otras moléculas no proteicas).

iv) **profilin binding**: interactúa selectiva y no covalentemente con profilina, proteína actin-binding que forma un complejo con G-actin y previene que realice la polimerización para formar F-actin.

v) **transcription factor binding**: interactúa selectiva y no covalentemente con un factor de transcripción, cualquier proteína requerida para iniciar o regular la transcripción.

vi) **dynactin binding**: interactúa selectiva y no covalentemente con cualquier parte de un complejo dinactina (*dynactin is a large protein complex that activates dynein-based motor activity*).

vii) **identical protein binding**: interactúa selectiva y no covalentemente con una proteína idéntica o varias.

viii) **ion channel binding**: interactúa de forma selectiva y no covalente con uno o más sitios específicos en un canal iónico, un complejo proteico que atraviesa una membrana y forma un canal lleno de agua a través de la bicapa de fosfolípidos permitiendo el transporte selectivo de iones por su gradiente electroquímico.

ix) **dynein intermediate chain binding**: Interacción selectiva y no covalente con una cadena intermedia del dineína complejo.

x) **beta-tubulin binding**: Interacción selectiva y no covalente con la proteína constituyente de los microtúbulos beta-tubulin.

También el sitio brinda los componentes moleculares, los cuales se muestran a continuación.

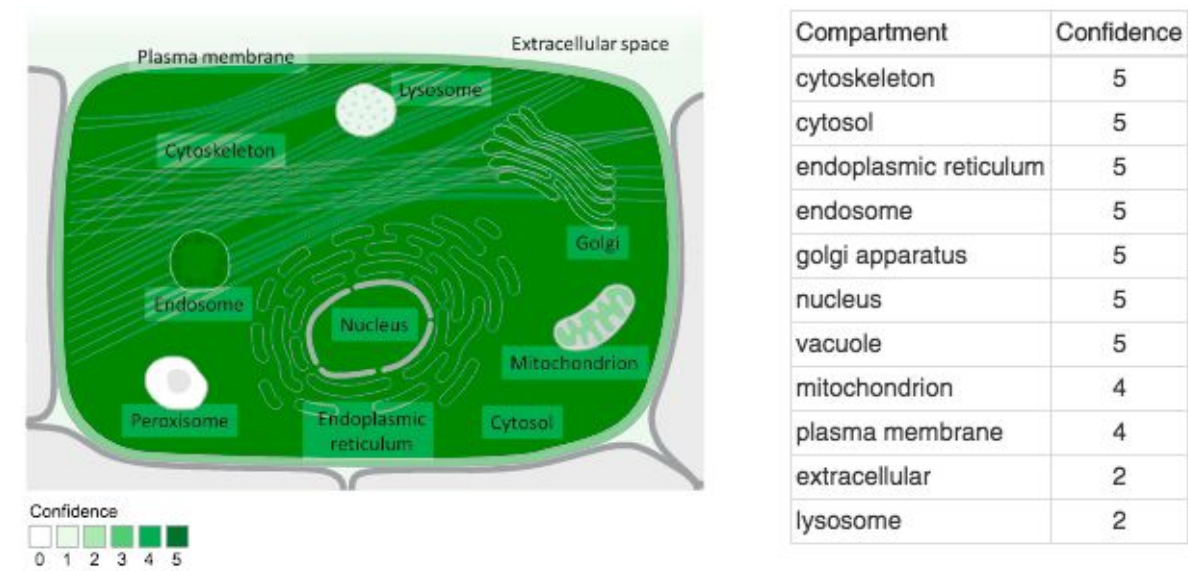


Figura 10. Componentes celulares (COMPARTMENTS).

GO ID	Qualified GO term	Evidence	PubMed IDs
GO:0005634	nucleus	IDA	12783847
GO:0005654	nucleoplasm	IDA	
GO:0005737	cytoplasm	IDA	7748555
GO:0005770	late endosome	IDA	17704510
GO:0005776	autophagosome	IDA	17704510
GO:0005783	endoplasmic reticulum	IDA	17704510
GO:0005794	Golgi apparatus	IDA	15837803
GO:0005814	centriole	IDA	21985783
GO:0005829	cytosol	IDA	20515468
GO:0014069	postsynaptic density	IEA	
GO:0030136	clathrin-coated vesicle	IEA	
GO:0030424	axon	IDA	7748555
GO:0030425	dendrite	IDA	7748555
GO:0030659	cytoplasmic vesicle membrane	IDA	7748555
GO:0043025	neuronal cell body	IEA	
GO:0043234	protein complex	IDA	18922795
GO:0071598	neuronal ribonucleoprotein granule	IEA	

Figura 11. Gene Ontology (GO) - Tabla de componentes celulares del gen HTT.

En cuanto a los procesos biológicos (brindados por Gene Ontology) en los que influye se encontraron los siguientes:

- i) Organización de Golgi
- ii) Desarrollo en sistema nervioso central
- iii) Aprendizaje vocal
- iv) Desarrollo de órganos animales
- v) Transporte de RNA mensajero
- vi) Proceso apoptótico
- vii) Regulación de la actividad de la proteína fosfatasa tipo 2A
- viii) Establecimiento de la orientación del mitótico

- f) Para la obtención de los pathways, se ingresó al sitio **KEGG**. Realizando la búsqueda aquí, se obtuvo un solo resulta, el cual se detalla a continuación.

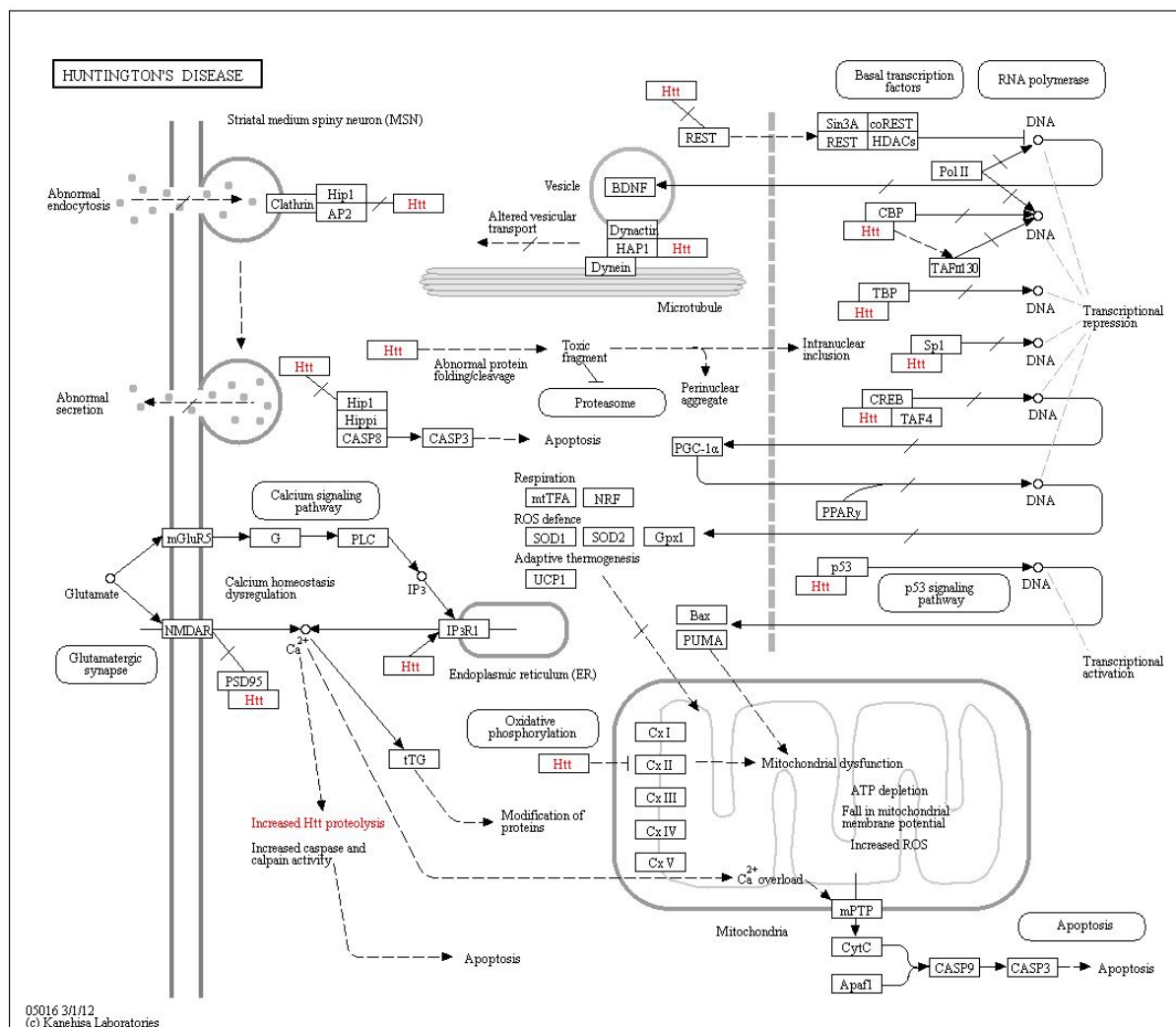


Figura 12. Pathway provista por KEGG.

La enfermedad de Huntington (HD) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante que afecta principalmente a las neuronas del estriado mediano espino (MSN). Los síntomas son coreiformes, movimientos involuntarios, cambios de personalidad y demencia. HD es causada por una expansión repetitiva de CAG en el IT15gene, lo que resulta en un largo tramo de poliglutamina cerca de la amino-terminal de la HD proteína huntingtin (Htt). El Htt mutante (mHtt) tiene efectos tanto en el citoplasma como en el núcleo. En el citoplasma, mHtt de longitud completa puede interferir con el transporte vesicular BDNF en los microtúbulos. Esta proteína mutante también puede conducir a una endocitosis y secreción anormales en las neuronas, debido a que la Htt normal forma un complejo con las proteínas Hip1, clatrina y AP2 que están implicadas en la endocitosis. Además, el mHtt afecta a la señalización de Ca^{2+} sensibilizando InsP3R1 a la activación por InsP3, estimulando la actividad de NMDAR y desestabilizando el manejo de Ca^{2+}

mitocondrial. El mHtt cambia su ubicación al núcleo, donde forma inclusiones intranucleares. Se cree que la toxicidad nuclear es causada por la interferencia con la transcripción génica, lo que conduce a la pérdida de la transcripción de moléculas neuroprotectoras tales como BDNF. Mientras que mHtt se une a p53 y aumenta los niveles de p53 nuclear, así como la actividad p53 transcripcional. La p53 aumentada media la disfunción mitocondrial.

- g) Para este inciso se buscaron variantes genéticas que produce la enfermedad de Huntington en la base de datos de SNP por medio de NCBI, entre la que encontramos la variante llamada **rs82334** (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=82334). La consecuencia de esta variación de acuerdo a NCBI es el "intron_variant", que el sitio *sequenceontology* lo define como una variante de la transcripción que ocurre dentro de un intrón.

rs82334 [Homo sapiens]

CCCGCTGAAGCGTCCAGCAGCTTCA[A/C]CCAGGCCGTTTTCCTTCATTGCTAG

Chromosome: 4:3223644

Gene: HTT (GeneView)

Functional Consequence: intron variant

Validated: by 1000G,by 2hit 2allele,by cluster,by frequency

Global MAF: C=0.2841/1423

HGVS: NC_000004.11:g.3225371A>C, NC_000004.12:g.3223644A>C,
NG_009378.1:g.153970A>C, NM_002111.6:c.7631+84A>C, NM_002111.7:c.7631+84A>C,
XM_005247964.1:c.7577+84A>C, XM_005247965.1:c.6911+84A>C

[PubMed](#)

Figura 13. descripción de rs82334 de [ncbi.nlm.nih.gov/snp](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp).

No se pudo encontrar en la fuente información relacionada a la frecuencia o grupo étnico al que afecta.

Enlaces

Lista de enlaces consultados para la realización de este trabajo.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3064>
- <http://www.informatics.jax.org/marker/MGI:96067>
- http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Compara_Tree?collapse=36218844%2C36218829%2C36219027%2C36218890%2C36219062%2C36218885%2C36219060%2C36218942%2C36219001%2C36218933%2C36219036%2C36218959;db=core;g=ENSG00000197386;r=4:3074681-3243959
- http://www.kegg.jp/kegg-bin/search_pathway_text?map=map&keyword=htt&mode=1&viewImage=true
- http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Compara_Tree?db=core;g=ENSG00000197386;r=4:3074681-3243959
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene?LinkName=gene_homologene&from_uid=3064