

Ćwiczenie C05A Geny

Definicja genu Test *cis-trans* Geny człowieka w bazie OMIM

Prof. dr hab. Roman Zieliński

1. Definicja genu

1.1. Definicja genu na przestrzeni lat

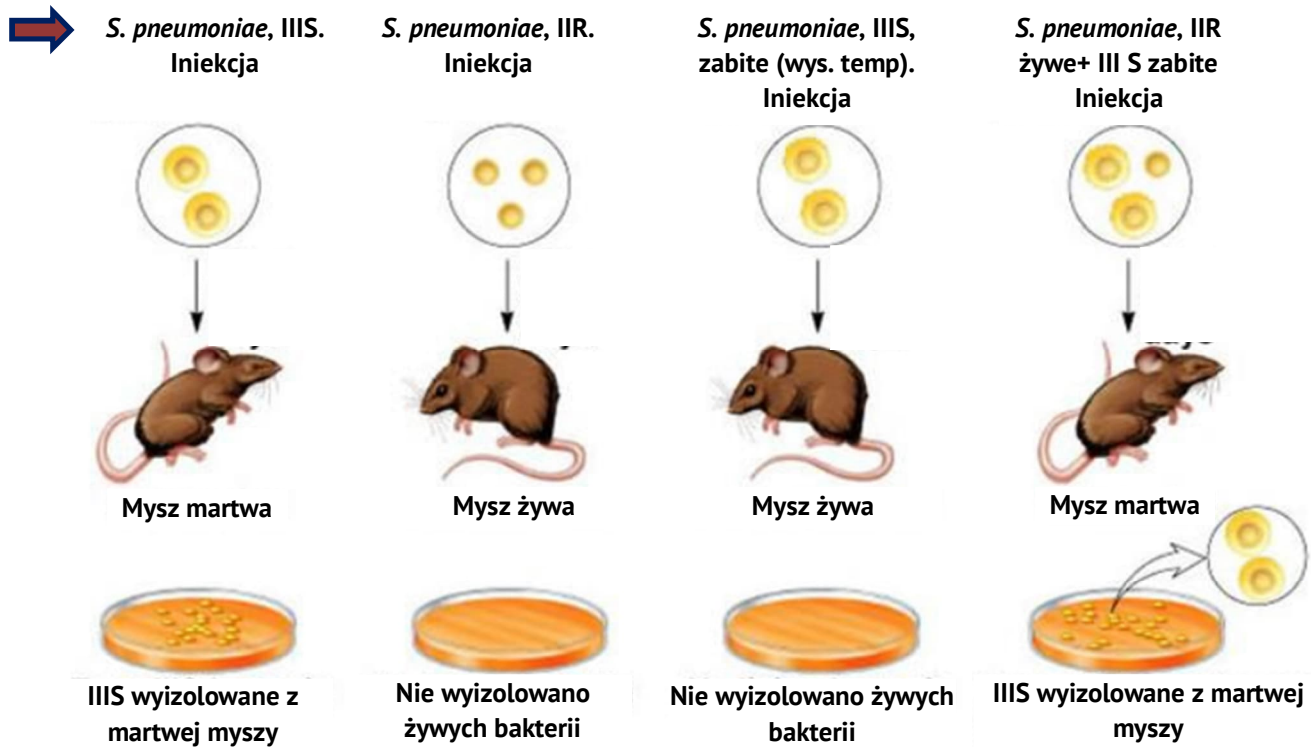
Pojęcie „genu” zostało wprowadzone przez duńskiego botanika Wilhelma Ludwiga Johannsena, który prowadził badania nad jęczmieniem w Carsberg Laboratory. Później rozszerzył on zakres badań na inne gatunki roślin uprawnych (od 1892 Royal Veterinary and Agricultural College). Jego klasyczne prace dotyczą dziedziczenia cech ilościowych u fasoli. Dla Johannsena gen oznaczał pewien punkt obliczeniowy. Na początku XX w. termin „gen” szybko rozpowszechnił się w środowisku naukowym. Początkowo był on pojęciem abstrakcyjnym odnoszącym się do bliżej nieokreślonych czynników dziedzicznych. W drugiej połowie XX w. prace T. Morgana umożliwiły zlokalizowanie genów warunkujących określone cechy na chromosomach muszki owocowej, *D. melanogaster*. Tym samym „gen” stał się czynnikiem fizycznym, punktem na chromosomie, spełniającym następujące kryteria:

- jednostka dziedziczności;
- jednostka rekombinacji;
- jednostka mutacji;
- jednostka odpowiadająca za funkcję.

W latach 40-tych XX w. wykazano, że geny mogą być podzielone na segmenty, które podlegają rekombinacji. Oznaczało to, że geny nie są jedynie punktami na chromosomach, ale mają „długość”, a skoro mają długość to muszą to być długie cząsteczki. Odkrycie DNA, a także eksperymenty wykazujące, że DNA jest materiałem dziedzicznym potwierdziło chemiczną naturę genu. Wykazanie, że DNA jest przepisywane na RNA, a następnie RNA na białko, stały się podstawą hipotezy: jeden gen – jedno mRNA – jedno białko, która często jest nadal przytaczana. Jednakże projekty sekwencjonowania transkryptomów wykazały, że jeden gen może być matrycą dla wielu mRNA, jak również jeden gen może być częścią wielogenowej jednostki transkrypcyjnej.

Obecnie przyjmuje się, że gen to fragment (lub kilka fragmentów) DNA kodujących funkcjonalny produkt (lub kilka produktów): białko lub RNA.

1.2. Wykazanie, że geny organizmów to fragmenty DNA



Rys. 1.2a. Doświadczenie Griffith'a wykazujące chemiczną naturę czynnika dziedziczności. *Streptococcus pneumoniae* występuje w dwóch postaciach: szczepu wirulentnego wywołującego śmiertelne zapalenie płuc (S: wytwarza polisacharydową otoczkę) oraz szczepu awirulentnego (R: nie wytwarza otoczki), który nie wywołuje zapalenia płuc. Podanie myszom mieszanki martwego szczepu wirulentnego, S oraz żywego szczepu awirulentnego, R prowadzi do zapalenia płuc i śmierci myszy. Wskazuje to na przekazanie materiału genetycznego warunkującego zapalenie płuc do komórek awirulentnych. Zjawisko pobrania materiału genetycznego ze środowiska nosi nazwę transformacji i często występuje u bakterii.

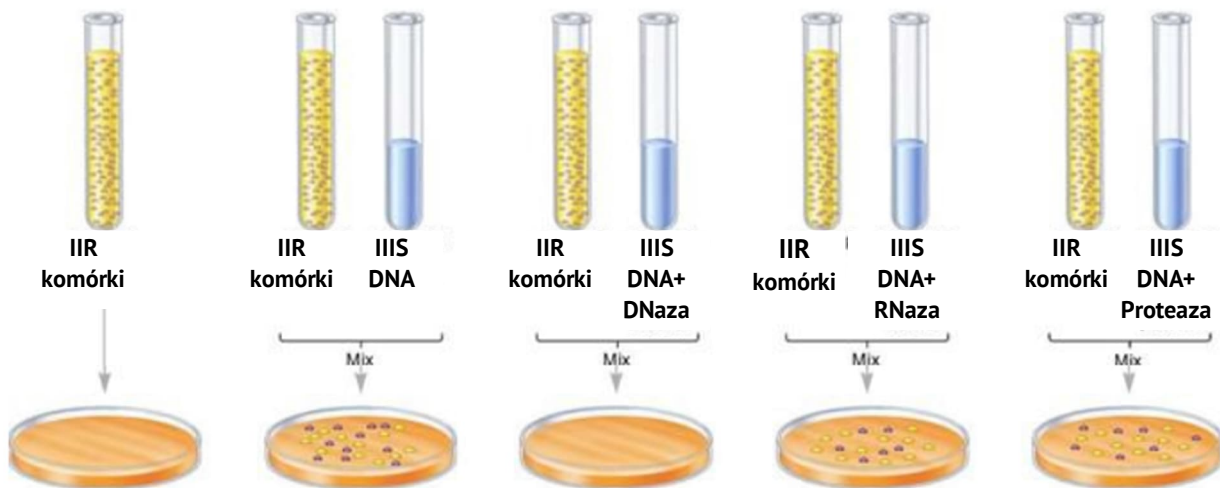


1.2.1. Jak udowodnić, że zmieszanie traktowanego termicznie szczepu IIIS z żywym szczepem IIR prowadzi do transferu materiału genetycznego ze szczepu IIIS do IIR, a nie jest to efekt odzyskania żywotności szczepu IIIS.

1.2.2. Pozbawiony komórek ekstrakt *S. pneumoniae* szczepu IIIS zmieszano z:

- A. RNazą
- B. DNazą
- C. Proteazą.

Która z mieszanin ma zdolność do transformacji szczepu IIR? Proszę uzasadnić.



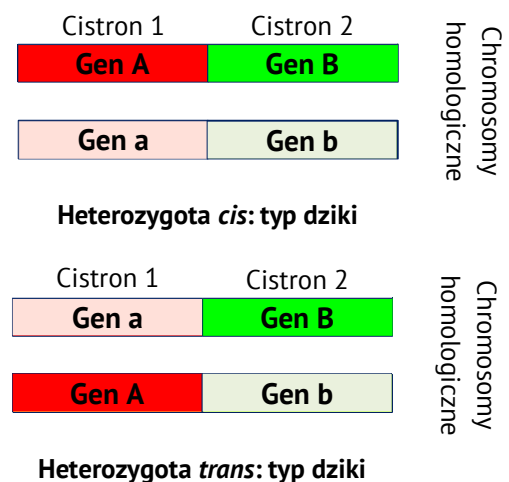
Rys. 1.2b. Doświadczenie Avery'ego wykazujące, że czynnikiem, który prowadził do transformacji komórek awirulentnych w wirulentne był DNA. Obecność DNA z komórek wirulentnych prowadzi do pojawienia się kolonii IIIS. Doświadczenie potwierdza, że materiałem genetycznym (genem) jest DNA.

2. Test cis-trans

Cistron: alternatywne określenie dla genu. Termin podkreśla specyficzne zachowanie genu w teście cis-trans (komplementacji).

2.1. Komplementacja międzygenowa

Jeżeli cecha jest uwarunkowana dwoma genami, to do wytworzenia określonego fenotypu wymagana jest obecność alleli dominujących w obydwu loci. Allele te mogą występować w fazie skupionej (coupling) określanej także jako *cis* lub w fazie rozproszonej (repulsion) określanej także jako *trans* (Rys 2.1). W przypadku dwóch genów niezależnie od układu genów, *cis* lub *trans* heterozygoty względem obu genów odtwarzają typ dziki. Test ten jest wykorzystywany do sprawdzania alleliczności mutantów.



Rys. 2.1a. Test *cis-trans* dla dwóch genów (dwóch cistronów).

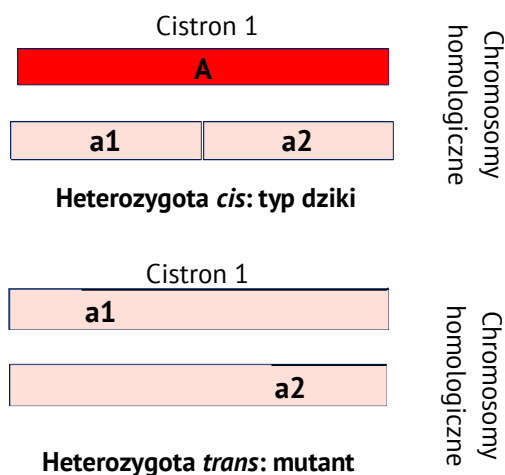
2.2. Komplementacja wewnątrzgenowa

W przypadku mutacji w jednym genie (cistronie), ich pozycja, *cis* lub *trans* ma wpływ na fenotyp heterozygoty. Jeżeli mutacje w genie są w układzie *trans*, powstanie fenotyp zmutowany. Natomiast mutacje w układzie *cis* pozwalają odtworzyć typ dziki, mimo, iż są to mutacje w obrębie jednego genu.



2.3. Test *cis-trans* u *E. coli*

Osiem niezależnie wyizolowanych mutantów *E. coli*, które nie były w stanie rosnąć bez histydyny w pożywce (his-), analizowano we wszystkich możliwych kombinacjach heterozygot *cis* i *trans* (częściowe diploidy). Wszystkie heterozygoty *cis* były zdolne do wzrostu na pożywce bez histydyny. Heterozygoty *trans* były dwójakiego typu: zdolne do wzrostu bez histydyny oraz mutanty nie wykazujące takiej zdolności. W tabeli przedstawiono wyniki uzyskane dla heterozygot *trans*. Plus 1 oznacza zdolność do wzrostu na pożywce bez histydyny, 0 – brak takiej zdolności. Ilu genów dotyczą mutacje? Które mutanty dotyczą jednego genu?



Rys. 2.1b. Test *cis-trans* dla jednego genu (jednego cistronu).

Tabela 2.3. Wzrost mutantów <i>trans E. coli</i> na pożywce bez histydyny								
Mutant	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0	0	1	1	1	1	1	1
2		0	1	1	1	1	1	1
3			0	0	1	1	1	1
4				0	1	1	1	1
5					0	0	1	1
6						0	1	1
7							0	0
8								0

3. Geny człowieka w bazie OMIM

3.1. Charakterystyka OMIM

➔ OMIM jest bazą zidentyfikowanych genów ludzkich. Baza zawiera informacje o położeniu genu na chromosomie, funkcji genu oraz charakterystykę chorób związanych z mutacjami w genach. Baza została utworzona w 1960 r., wersja online w 1985 r.



OMIM®

Online Mendelian Inheritance in Man®

An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated December 30, 2021

Search OMIM for clinical features, phenotypes, genes, and more...

Advanced Search : OMIM, Clinical Synopses, Gene Map

Need help? : Example Searches, OMIM Search Help, OMIM Video Tutorials

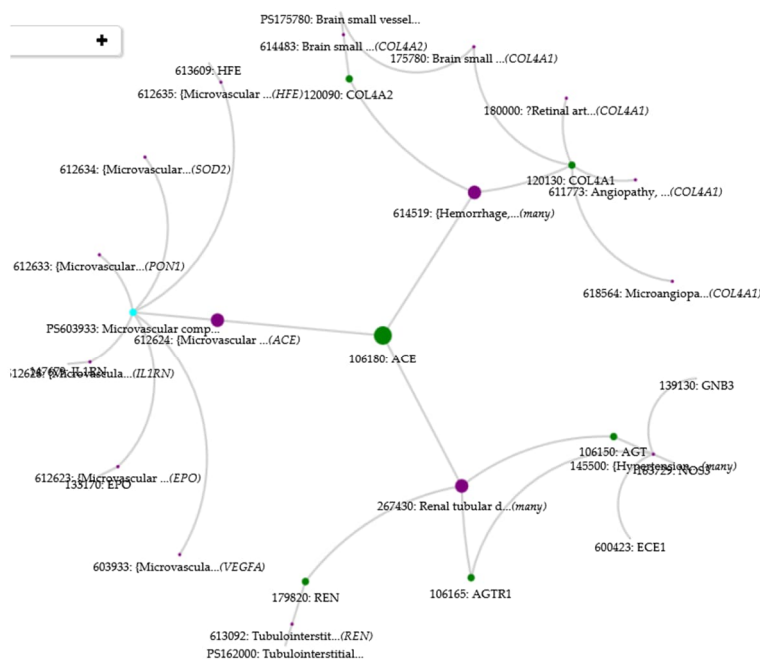
Mirror site : <https://mirror.omim.org>

Rys. 3.1a. Zrzut ekranu dla strony startowej bazy OMIM.

Dane z 30 grudnia 2021 r. podają, że w bazie zgromadzono opisy 16 648 genów, w tym:

- 15 813 genów zlokalizowanych na autosomach,
- 748 genów sprzężonych z X,
- 50 genów sprzężonych z Y,
- 37 genów zlokalizowanych w mtDNA.

Odczytując dane dotyczące fenotypów w OMIM należy pamiętać, że gen nie wywołuje choroby. Gen pełni istotne funkcje w organizmie. Dla przykładu, gen ACE koduje enzym ACE (kininaza II = dipeptydylo karboksypeptydaza) konwertujący angiotensynę I do angiotensyny II. Angiotensyna II reguluje ciśnienie krwi oraz równowagę elektrolitową. Istnieją także dane wskazujące, że allel D genu ACE sprzyja wzrostowi mięśni i lepszemu przystosowaniu do długotrwałego wysiłku, co jest korzystne w niektórych dyscyplinach sportowych. Mutacje w genie ACE prowadzą do istotnych zaburzeń



Rys. 3.1b. Sieć powiązań dla genu ACE.

ANGIOTENSIN I-CONVERTING ENZYME, PLASMA LEVEL OF, INCLUDED

ANGIOTENSIN I-CONVERTING ENZYME, BENIGN SERUM INCREASE, INCLUDED
IgA NEPHROPATHY, PROGRESSION TO RENAL FAILURE IN, SUSCEPTIBILITY TO, INCLUDED

ANGIOTENSIN I-CONVERTING ENZYME, TESTICULAR, INCLUDED

Nazwa genu, opis

HGNC Approved Gene Symbol: **ACE**

Lokalizacja: Chromosom 17, ramię długie, prążek 23.2

Cytogenetic location: 17q23.3

Genomic coordinates (GRCh38): 17:63,477,060-63,498,372 (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Położenie w genomie, sekwencja całego genomu GRCh38, dalej koordynaty wskazujące na zakres sekwencji, które obejmują gen.

Location	Phenotype <small>Clinical Synopses</small>	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
17q23.3	Renal tubular dysgenesis	267430	AR	3
	[Angiotensin I-converting enzyme, benign serum increase]			3
	{Microvascular complications of diabetes 3}	612624		3
	{Myocardial infarction, susceptibility to}			3
	{SARS, progression of}			3
	{Stroke, hemorrhagic}	614519		3

PheneGene Graphics



Fenotypy związane z mutacjami w genie.

Sposób dziedziczenia, tu autosomalny recesywny, dotyczy fenotypu 26430, dla pozostałych fenotypów nie określono.

TEXT

Rys. 3.1c. Zrzut ekranu dla wyszukiwań dla genu ACE.

3.2. Funkcja wybranych genów człowieka na podstawie bazy NCBI i OMIM



3.2.1. Proszę wejść na stronę NCBI (nucleotide) i odszukać następujące sekwencje.

- A. NM_005653.5
- B. X54089
- C. MG995340
- D. AY135648

Dla każdej sekwencji proszę podać:

- Nazwę genu/fragmentu DNA oraz gatunek, z którego pochodzi (nazwa łacińska i polska).
- Długość sekwencji.
- Czy sekwencja zawiera introny? Proszę uzasadnić.

3.2.2. Dla genu zdeponowanego w bazie NCBI pod numerem NM_005653.5 proszę podać następujące informacje korzystając z bazy OMIM.

- A. Lokalizację cytogenetyczną.
- B. Długość całego genu.
- C. Liczbę egzonów.
- D. Mutacje związane z ryzykiem chorób. Proszę podać, której choroby dotyczą mutacje oraz jaka jest korelacja pomiędzy mutacją a wystąpieniem choroby.

3.2.3. Sekwencje homologiczne

Dla genów opisanych numerami akcesyjnymi B, C i D w zadaniu 3.2.1. proszę znaleźć w bazie NCBI sekwencje homologiczne u człowieka, a następnie scharakteryzować je na podstawie OMIM.

- Dla każdej z sekwencji 3.2.1 B, C i D proszę wykonać analizę BLAST. W tym celu proszę otworzyć rekord sekwencji w bazie NCBI.
- Po prawej stronie, w punkcie „Analyse this sequence” proszę wejść w pozycję „Run BLAST”, proszę zaznaczyć parametry zgodnie z rysunkiem 4.2.2.
- Proszę odczytać nazwę i symbol genu otrzymanej sekwencji. Jeżeli jest ich więcej proszę uwzględnić pierwszą z nich.
- Proszę nazwę (symbol) otrzymanej sekwencji wprowadzić do OMIM.
- Dla otrzymanej sekwencji ludzkiej proszę podać:
 - ▶ Nazwę i symbol genu.
 - ▶ Lokalizację genu na chromosomach.
 - ▶ Czy zidentyfikowano choroby związane z mutacjami w genie. Jeżeli tak to proszę podać nazwę i sposób dziedziczenia.

BLASTN programs search nucleotide databases using a

Enter Query Sequence

Enter accession number(s), gi(s), or FASTA sequence(s) [?](#) [Clear](#)

X54089.1 ←

Query subrange [?](#)

From

To

Or, upload file No file selected. [?](#)

Job Title

Enter a descriptive title for your BLAST search [?](#)

Align two or more sequences [?](#)

Choose Search Set

Database Standard databases (nr etc.): rRNA/ITS databases Genomic + transcript databases

Human RefSeqGene sequences(RefSeq_Gene) ← [?](#) Proszę wybrać bazę Hunan RefSeq...

Exclude Optional Models (XM/XP) Uncultured/environmental sample sequences

Limit to Optional Sequences from type material

Entrez Query Optional [YouTube](#) [Create custom](#)

Enter an Entrez query to limit search [?](#)

Program Selection

Optimize for

Highly similar sequences (megablast)

More dissimilar sequences (discontiguous megablast)

Somewhat similar sequences (blastn) ← Proszę wybrać blastn (somehow similar sequences).

Choose a BLAST algorithm [?](#)

Search database Human RefSeqGene sequences(RefSeq_Gene) using Blastn (Optimize for s

Show results in a new window

Rys. 3.2.3. Parametry dla programu BLAST.

3.2.4. Analiza sekwencji o numerze akcesyjnym NG_050621 w bazie NCBI.

- A.** Proszę podać nazwę gatunkową organizmu, z którego pochodzi sekwencja, długość sekwencji, nazwę genu, symbol genu oraz lokalizację peptydu sygnałowego.
- B.** Korzystając bazy OMIM proszę podać dla genu z punktu A lokalizację chromosomową z uwzględnieniem położenia na ramieniu chromosomu (proszę podać słownie, o które ramię a. chodzi) oraz nazwę jednostki chorobowej związanej z mutacjami w genie.
- C.** Korzystając z danych zawartych w OMIM proszę podać jakie jest prawdopodobieństwo, że w potomstwie heterozygotycznych rodziców w omawianym genie, wystąpi choroba z punktu C. Proszę uzasadnić.
- D.** Na podstawie rekordu NCBI oraz OMIM proszę podać: liczbę egzonów w genie, lokalizację polipeptydu sygnałowego, liczbę wariantów allelicznych oraz elementy genu (egzony/introny i ich numer), które zmienione są w wariantach allelicznych.

Odpowiedzi

1. Definicja genu

1.2. Wykazanie, że geny organizmów to fragmenty DNA

1.2.1. Jak udowodnić, że zmieszanie traktowanego termicznie szczepu IIS z żywym szczepem IIR prowadzi do transferu materiału genetycznego ze szczepu IIS do IIR, a nie jest to efekt odzyskania żywotności szczepu IIS.

- Należy mieszać wyizolowane DNA ze szczepu IIS z żywymi kulturami szczepu IIR. Kolonia IIS różni się typem wzrostu od IIR, zatem możemy sprawdzić analizując morfologię. Ponadto mieszaninę można wprowadzić do myszy. Jeżeli wywoła zapalenie płuc to znaczy, że doszło do transformacji szczepu IIR w IIS.
- Ponieważ wprowadzanym czynnikiem był DNA, oznacza to, że DNA powoduje transformację.
- W przypadku gdyby wirulencja wynikała z odzyskania żywotności przez szczep IIS, samo DNA nie byłoby w stanie wywołać przekształcenia IIR w IIS.

1.2.2. Pozbawiony komórek ekstrakt *S. pneumoniae* szczepu IIS zmieszano z:

- A. RNazą
- B. DNazą
- C. Proteazą.

Która z mieszanin ma zdolność do transformacji szczepu IIR? Proszę uzasadnić.

- Mieszanina A i C. W obu tych mieszaninach jest DNA, który jest czynnikiem wywołującym transformację. W mieszaninę B DNA zostało zdegradowane przez DNazę i dlatego nie ma ona zdolności do transformacji.

2. Test cis-trans

2.3. Test *cis-trans* u *E. coli*

Osiem niezależnie wyizolowanych mutantów *E. coli*, które nie były w stanie rosnąć bez histydyny w pożywce (*his*-), analizowano we wszystkich możliwych kombinacjach heterozygot *cis* i *trans* (częściowe diploidy). Wszystkie heterozygoty *cis* były zdolne do wzrostu na pożywce bez histydyny. Heterozygoty *trans* były dwojakiego typu: zdolne do wzrostu bez histydyny oraz mutanty nie wykazujące takiej zdolności. W tabeli przedstawiono wyniki uzyskane dla heterozygot *trans*. Plus 1 oznacza zdolność do wzrostu na pożywce bez histydyny, 0 – brak takiej zdolności. Ilu genów dotyczą mutacje? Które mutanty dotyczą jednego genu?

Tabela 1.2.3. Wzrost mutantów <i>trans E. coli</i> na pożywce bez histydyny								
Mutant	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0	0	1	1	1	1	1	1
2		0	1	1	1	1	1	1
3			0	0	1	1	1	1
4				0	1	1	1	1
5					0	0	1	1
6						0	1	1
7							0	0
8								0

- Wyniki dotyczą mutantów *trans*. W tym układzie mutacje w obrębie jednego genu nie odtwarzają fenotypu dzikiego (zdolność do wzrostu bez histydyny), natomiast w obrębie dwóch genów fenotyp typu dzikiego jest odtworzony. Tym samym jeżeli heterozygoty *trans* np. dla mutantów 1 i 2 dają 0 oznacza to, że dotyczą jednego genu.
- Mutacje dotyczą 4 genów.
- Mutacje w obrębie jednego genu:
 - ▶ Mutanty 1 i 2
 - ▶ Mutanty 3 i 4
 - ▶ Mutanty 5 i 6
 - ▶ Mutanty 7 i 8

3. Geny człowieka w bazie OMIM

3.2. Funkcja wybranych genów człowieka na podstawie bazy OMIM

3.2.1. Proszę wejść na stronę NCBI (nucleotide) i odszukać następujące sekwencje. Dla każdej sekwencji proszę podać:

- Nazwę genu/fragmentu DNA oraz gatunek, z którego pochodzi (nazwa łacińska i polska).
- Długość sekwencji.
- Czy sekwencja zawiera introny? Proszę uzasadnić.

A. NM_005653.5

- ▶ Czynniki transkrypcyjny *CP2 (TFCP2)*, *Homo sapiens*, człowiek rozumny.
- ▶ 3 807 bp.
- ▶ Nie zawiera, gdyż jest to sekwencja cDNA otrzymanego z mRNA, czyli introny zostały wycięte.

B. X54089.1

- ▶ Gen leghemoglobiny, *Medicago sativa*, lucerna siewna.
- ▶ 2 358 bp.
- ▶ Tak, zawiera introny, ponieważ jest to sekwencja genomowego DNA Eukariota. Geny Eukariota zawierają introny.



C. MG995340

- ▶ Gen *KatG*, *Mycobacterium tuberculosis*, prątek gruźlicy.
- ▶ 2 223 bp.
- ▶ Nie zawiera. Jest to sekwencja DNA organizmu Prokariota. U Prokariota geny nie zawierają intronów.



D. AY135648

- ▶ Gen *Hox*, gen homeobox, podobny do *HOX11L1* człowieka, *Branchiostoma floridae*, lancetnik z Florydy.
- ▶ 38 796 bp.
- ▶ Tak, zawiera introny, ponieważ jest to sekwencja genomowego DNA Eukariota. Geny Eukariota zawierają introny.

Rys. 3.3.1D. *Branchiostoma floridae*, lancetnik (górn), półprzezroczyste ciało. Nie jest kręgowcem, ale posiada strunę grzbietową i należy do strunowców podobnie jak kręgowce. Niegdyś uważany za najbliższego krewnego kręgowców. Obecnie uważa się, że bliżej spokrewnione z kręgowcami są ostonice, Tunicata (dół). Są to zwierzęta morskie o dwubocznej symetrii i obecności struny grzbietowej w okresie larwalnym. Posiadają charakterystyczną osłonkę zbudowaną z tunicyny, niestrawnego węglowodanu, który pełni rolę szkieletu zewnętrznego.

3.2.2. Dla genu zdeponowanego w bazie NCBI pod numerem NM_005653.5 (punkt 3.2.1. A) proszę podać następujące informacje na podstawie bazy OMIM.

- Gen oznaczony numerem NM_005653.5 to czynnik transkrypcyjny CP2 (TFCP2). W bazie należy wpisać CP2, TFCP2 lub obie nazwy. Poszukiwany gen znajduje się na pierwszym miejscu wyszukiwań. Należy otworzyć rekord i odczytać żądane dane z informacji w nagłówki i w tekście.

1: * 189889. **TRANSCRIPTION FACTOR CP2; TFCP2**
 LBP1C, INCLUDED
 Cytogenetic location: 12q13.12-q13.13, Genomic coordinates (GRCh38): 12:51,093,655-51,1
 Matching terms: cp2, factor, tfcp2, transcription
 ▶ Links

2: * 612133. **TRANSCRIPTION FACTOR NFE4; NFE4**
 p14-NFE4, INCLUDED
 Cytogenetic location: 7q22.1, Genomic coordinates (GRCh38): 7:102,973,429-102,988,852
 Matching terms: cp2, factor, tfcp2, transcription
 ▶ Links

A. Lokalizacja cytogenetyczna.

- Chromosom 12, ramię długie, prążek 13.12 do 13.13.

B. Długość całego genu.

- 30 kb. Informacja jest podana w punkcie „gene structure”.

C. Liczba egzonów.

- 15.

D. Mutacje związane z ryzykiem chorób. Proszę podać jakiej choroby dotyczą mutacje oraz jaka jest korelacja pomiędzy mutacją a wystąpieniem choroby.

- Informacje znajdują się w punkcie „Molecular Genetics”.
- Dane dotyczące związku mutacji z chorobami są sprzeczne.

- ▶ Substytucja G do A (tranzycja guaniny do adeniny, allele A) w regionie 3', który nie podlega translacji może być związana ze zmniejszonym ryzykiem choroby Alzheimera (Lambert et al. 2000).

- ▶ W populacji francuskiej i brytyjskiej wykazano niższą częstość allele A w populacjach z chorobą Alzheimera Taylor et al. 2001).

* 189889

TRANSCRIPTION FACTOR CP2; TFCP2

Alternative titles; symbols

ALPHA-GLOBIN TRANSCRIPTION FACTOR CP2
 LATE SV40 FACTOR; LSF

Other entities represented in this entry:

LBP1C, INCLUDED
 LBP1D, INCLUDED

HGNC Approved Gene Symbol: **TFCP2**

Cytogenetic location: 12q13.12-q13.13 *Genomic coordinates (G:*
(from NCBI)

TEXT

▶ **Cloning and Expression**

▼ **Gene Function**

3.2.3. Sekwencje homologiczne

Dla genów opisanych numerami akcesyjnymi B, C i D w zadaniu 3.2.1 proszę znaleźć w bazie NCBI sekwencje homologiczne u człowieka, a następnie scharakteryzować je na podstawie OMIM.

- Dla każdej z sekwencji 3.2.1 B, C i D proszę wykonać analizę BLAST. W tym celu proszę otworzyć rekord sekwencji w bazie NCBI.
- Po prawej stronie, w punkcie „Analyse this sequence” proszę wejść w pozycję „Run BLAST”, proszę zaznaczyć parametry zgodnie z rysunkiem 4.2.2.
- Proszę odczytać nazwę i symbol genu otrzymanej sekwencji. Jeżeli jest ich więcej proszę uwzględnić pierwszą z nich.
- Proszę nazwę (symbol) otrzymanej sekwencji wprowadzić do OMIM.
- Dla otrzymanej sekwencji ludzkiej proszę podać następujące informacje.

- ▶ Nazwę i symbol genu.
- ▶ Lokalizację genu na chromosomach.
- ▶ Czy zidentyfikowano choroby związane z mutacjami w genie. Jeżeli tak to proszę podać nazwę i sposób dziedziczenia.

- Dla otrzymanej sekwencji ludzkiej proszę podać:

- ▶ Nazwę i symbol genu.
- ▶ Lokalizację genu na chromosomach.
- ▶ Czy zidentyfikowano choroby związane z mutacjami w genie. Jeżeli tak to proszę podać nazwę i sposób dziedziczenia.

B. X54089.1, Gen leghemoglobiny, *Medicago sativa*, lucerna siewna.

- Wynik poszukiwania sekwencji homologicznych u człowieka.

Sequences producing significant alignments		Download	New
select all 9 sequences selected		GenBank	Graph
	Description	Scientific Name	Max Score
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens spermatogenesis associated 16 (SPATA16), RefSeqGene on chromosome 3	Homo sapiens	50.9
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens laminin subunit alpha 5 (LAMA5), RefSeqGene on chromosome 20	Homo sapiens	50.0
<input type="checkbox"/>

- Pierwszą sekwencją jest *SPATA16*, gen związany ze spermatogenezą.
 - ▶ Białko związane ze spermatogenezą, *SPATA16*.
 - ▶ Chromosom 3, ramię długie, prążek 26.31.
 - ▶ Tak, zaburzenie spermatogenezy typu 6, dziedziczenie recesywne, autosomalne.

SPERMATOGENESIS-ASSOCIATED PROTEIN 16; SPATA16*Alternative titles; symbols*

NYD-SP12

HGNC Approved Gene Symbol: **SPATA16****Cytogenetic location:** **3q26.31** **Genomic coordinates (GRCh38):** **3:172,889,356-173,141,234** (from NCBI)**Gene-Phenotype Relationships**

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
3q26.31	?Spermatogenic failure 6	102530	<u>AR</u>	<u>3</u>

PheneGene Graphics ▾ ?

C. MG995340, gen *KatG*, *Mycobacterium tuberculosis*.

• Wyniki poszukiwania sekwencji homologicznych za pomocą BLAST.

Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per Ident	Acc. Len	Accession
<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2 (SHANK2), RefSeqGene on chromosome 11	Homo sapiens	47.3	47.3	1%	0.015	83.72%	663941	NG_042866.1

• Otrzymujemy jedną sekwencję, powtórzone domeny SH3.

- ▶ Wielokrotnie powtórzone domeny typu ankyryn (rodzina białek, która pośredniczy w wiązaniu białek integralnych błony komórkowej z powtórzeniami spektrynowymi stanowiącymi element cytoszkieletu), SH3, SHANK2.
- ▶ Chromosom 11, ramię długie, prążek 13.3 do 13.4.
- ▶ Tak, zwiększone ryzyko autyzmu w przypadku wystąpienia mutacji w stanie heterozygotycznym.

CORTACTIN-BINDING PROTEIN 1; CORTBP1**HGNC Approved Gene Symbol:** **SHANK2****Cytogenetic location:** **11q13.3-q13.4** **Genomic coordinates (GRCh38):** **11:70,467,853-71,252,723** (from NCBI)**Gene-Phenotype Relationships**

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
11q13.3-q13.4	{Autism susceptibility 17}	613436		<u>3</u>

PheneGene Graphics ▾ ?

D. AY135648, gen *Hox* u lancetnika.

• Wyniki poszukiwania sekwencji homologicznych za pomocą BLAST.

Sequences producing significant alignments		Download	New	Select columns	Show	1	
select all 3 sequences selected		GenBank	Graphics	Distance tree of results	Me		
Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Acc. Len
<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens T cell leukemia homeobox 1 (TLX1), RefSeqGene on chromosome 10	Homo sapiens	169	169	0%	3e-38	76.19%	13486
<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens hemicentin 1 (HMCN1), RefSeqGene on chromosome 1	Homo sapiens	90.6	90.6	0%	3e-14	80.18%	463403
<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens THADA armadillo repeat containing (THADA), RefSeqGene on chromosome 2	Homo sapiens	50.0	50.0	0%	0.022	93.75%	372211

• Wybieramy pierwszą sekwencję, gen homeobox *TLX1*.

- ▶ Gen typu homeobox 1, *TLX1*.
- ▶ Chromosom 10, ramię długie, prążek 24.31.
- ▶ Tak, ale na skutek translokacji pomiędzy chromosomem 10 i 14 lub 7 i 10 dochodzi do aktywacji transkrypcyjnej obszaru 10.24 odpowiedzialnego za wystąpienie ostrej białaczki związanej z limfocytami T.

* 186770

T-CELL LEUKEMIA, HOMEBOX 1; **TLX1**

Alternative titles; symbols

HOMEBOX 11; HOX11
T-CELL LEUKEMIA 3 GENE; TCL3

HGNC Approved Gene Symbol: **TLX1**

Cytogenetic location: **10q24.31** *Genomic coordinates (GRCh38):* **10:101,130,772-101,137,788** (from NCBI)

TEXT

▼ Cloning and Expression

Up to 7% of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is accompanied by a translocation involving 10q24 as a breakpoint, either t(10;14)(q24;q11) or t(7;10)(q35;q24). The gene adjacent to the 10q24 region is transcriptionally activated after translocation to the proximity of either TCRD (see 186810) at chromosome 14q11 or TCRB (see 186930) at chromosome 7q35 (see CYTOGENETICS). Kennedy et al. (1991) cloned HOX11, a gene adjacent to the breakpoint on chromosome 10q24, from a T-ALL cell line carrying the translocation t(7;10)(q35;q24). The deduced 342-amino acid protein has an N-terminal glycine- and proline-rich domain, followed by a putative

3.2.4. Analiza sekwencji o numerze akcesyjnym NG_050621 w bazie NCBI

A. Proszę podać nazwę gatunkową organizmu, z którego pochodzi sekwencja, długość sekwencji, nazwę genu, symbol genu oraz lokalizację peptydu sygnałowego.

- Gatunek: ***Homo sapiens***.
- Długość: **9 864 bp**.
- Nazwa: **Peroksydaza glutationowa 4**.
- Symbol genu: **GPX4**.
- Polipeptyd sygnałowy: 5119-5193.

Homo sapiens glutathione peroxidase 4 (GPX4), RefSeq 19

NCBI Reference Sequence: NG_050621.1

[FASTA](#) [Graphics](#)

Go to:

LOCUS	NG_050621	9864 bp	DNA	linear	PRI 14-DEC-2022
DEFINITION	Homo sapiens glutathione peroxidase 4 (GPX4), RefSeqGene on chromosome 19.				
ACCESSION	NG_050621				
VERSION	NG_050621.1				
KEYWORDS	RefSeq; RefSeqGene.				
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 9864)				
AUTHORS	Sneddon AA, Wu HC, Farquharson A, Grant I, Arthur JR, Rotondo D, Choe SN and Wahle KW.				
TITLE	Regulation of selenoprotein GPx4 expression and activity in human endothelial cells by fatty acids, cytokines and antioxidants				

B. Korzystając bazy OMIM proszę podać dla genu z punktu A lokalizację chromosomową z uwzględnieniem położenia na ramieniu chromosomu (proszę podać słownie, o które ramię chodzi) oraz nazwę jednostki chorobowej związanej z mutacjami w genie.

- Lokalizacja chromosomowa: **19p13.3: chromosom 19, ramię krótkie, prążek 13.3**.
- Choroba: Spondylometaphyseal dysplasia, Sedaghatian type: **dysplazja kręgowo-przynasadowa typu sedaghackiego**.

C. Korzystając z danych zawartych w OMIM proszę podać jakie jest prawdopodobieństwo, że w potomstwie heterozygotycznych rodziców w omawianym genie, wystąpi choroba z punktu C. Proszę uzasadnić.

- 25%.
- Dysplazja dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny (oznaczenie AR w OMIM), co oznacza, że heterozygoty są zdrowe, ale są nosicielami zmutowanego genu dysplazji.
- Chorują tylko homozygoty recesywne, które występują z prawdopodobieństwem 25% w potomstwie dwóch heterozygot.

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
19p13.3	Spondylometaphyseal dysplasia, Sedaghatian type	250220	AR	3

D. Na podstawie rekordu NCBI oraz OMIM proszę podać: liczbę egzonów w genie, lokalizację polipeptydu sygnałowego, liczbę wariantów allelicznych oraz elementy genu (egzony/introny i ich numer), które zmienione są w wariantach allelicznych.

- Liczba egzonów 7 zarówno w NCBI jak i OMIM.
- Polipeptyd sygnałowy: 5119-5193.
- 3 warianty alleliczne, 0001, 0002, 0003.
 - ▶ Wariant 0001 dotyczy intronu 4 - dwie mutacje, transycja i delecja. Delecja prowadzi do opuszczenia egzonu 5 podczas obróbki.
 - ▶ Wariant 0002 dotyczy intronu 4 – delecja 5 bp. Wariant jest opisany c588-8_588-4del, a więc jest identyczną mutacją jak delecja w wariantcie 0001. W wariantcie 0001 podano, że jest to intron 4, stąd wariant 0002 również dotyczy intronu 4.


► Wariant 0003 dotyczy egzonu 3 – transwersja.

Table View

ClinVar


.0001 SPONDYLOMETAPHYSEAL DYSPLASIA, SEDAGHATIAN TYPE

GPX4, IVS4, G-A, +5

In a deceased female infant with the Sedaghatian type of spondylometaphyseal dysplasia (SMDS; 250220), [Smith et al. \(2014\)](#) identified compound heterozygosity for 2 mutations in the GPX4 gene: the first was a G-to-A transition in **intron 4** (c.587+5G-A), inherited from her unaffected mother, and the second was a de novo **5-bp deletion in intron 4** (c.588-8_588-4del). Functional analysis using a minigene system in HEK cells demonstrated that the first mutation causes splicing out of part of exon 4, whereas the deletion causes skipping of exon 5; both mutations result in a frameshift predicted to cause premature termination of the protein. 

.0002 SPONDYLOMETAPHYSEAL DYSPLASIA, SEDAGHATIAN TYPE

GPX4, IVS4, 5-BP DEL, -8

For discussion of the 5-bp deletion in the GPX4 gene (c.588-8_588-4del) that was found in compound heterozygous state in a deceased female infant with the Sedaghatian type of spondylometaphyseal dysplasia (SMDS; 250220) by [Smith et al. \(2014\)](#), see 138322.0001. 

.0003 SPONDYLOMETAPHYSEAL DYSPLASIA, SEDAGHATIAN TYPE

GPX4, TYR127TER

In the unaffected first-cousin Turkish parents of a male infant with the Sedaghatian type of spondylometaphyseal dysplasia (SMDS; 250220) who was originally reported by [Aygün et al. \(2012\)](#) and who died at 4 months of age due to respiratory insufficiency, [Smith et al. \(2014\)](#) identified heterozygosity for a **c.381C-A transversion in exon 3 of the GPX4 gene**, resulting in a tyr127-to-ter (Y127X) substitution. No DNA was available from the affected child. 