

ATBC - BIO-INFORMATICA - OPSGEM - GENETICA

# BIO-INFORMATICA

OPSPOREN VAN GENETISCHE MUTATIES BIJ ERFELIJKE  
ZIEKTES

GENETISCHE VARIATIE  
GENETISCHE MARKERS

# OVERZICHT BI2B BIOINFORMATICA

| Week | Onderwerpen theorieles                                                                                                  | Onderwerpen werkcollege                                                                                           |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Introductie, biologische databases                                                                                      | Stamboom analyse, zoeken in OMIM                                                                                  |
| 2    | PCR, primer design, primer eigenschappen                                                                                | Zoeken in NCBI, gen naar mRNA sequentie, primer design                                                            |
| 3    | Gelelektroforese, Sanger sequencing, genstructuur, genetische varianten                                                 | Tools voor primer design en primer analyse, blast resultaten primer analyse, bekende mutaties op het kandidaatgen |
| 4    | Introductie + toepassingen next generation sequencing & third generation sequencing, genome assemblies, genome browsers | Primer design, zoeken naar RP genen in genome browsers                                                            |
| 5    | Genetische markers, mutaties & genetische varianten                                                                     | Targeted next generation sequencing data analyse, weektaak doornemen                                              |
| 6    | Onderzoek doornemen, oefenen met de stof                                                                                | Exome sequencing data analyse                                                                                     |
| 7    | Oefentoets, vragen                                                                                                      | Oefentoets thematoets, weektaak afmaken, vragen                                                                   |

# DOELEN

Na deze week:

- Ken je verschillende typen genetische varianten
- Begrijp je hoe het effect van genetische variatie op pathogeniciteit wordt bepaald
- Weet je wat genetische markers zijn, kan je verschillende markers beschrijven en weet je waar genetische markers voor gebruikt worden

# LEERMIDDELEN

- Pevsner, *Bioinformatics and functional genomics*, third edition, Hoofdstuk 9, pagina 382, 417-419
- Campbell, *Biology*, twelfth edition, Paragraaf 19.2, 19.4
- EMBL-EBI, *What is genetic variation*,  
<https://www.ebi.ac.uk/training/online/courses/human-genetic-variation-introduction/what-is-genetic-variation/types-of-genetic-variation/>

# AGENDA

- Herhaling week 4
- Huiswerk bespreken
- Weektaak 1 t/m 5
- Genetische variatie
- Genetische variatie annoteren
- Databases met genetische variatie
- Genetische markers
- Opdrachten

# HERHALING WEEK 4

- Sequenzen van een genoom:  
DNA fragmenteren    fragmenten amplificeren + sequenzen    reads
- Reads assembleren tot genoom of mappen tegen referentie genoom
- Next generation sequencing (NGS) & third generation sequencing:  
Methodes om met hoge snelheid en hoge throughput parallel DNA te sequencen
- NGS: korte reads (~35 – 150 nt)
- Third generation sequencing: lange reads (~ 20.000 – 200.000 nt)
- Referentie genoom = DNA-sequentie die het genoom van een soort het beste representeert
- Referentie genomen zijn verkregen d.m.v. genome assembly

# AGENDA

- Herhaling week 4
- Huiswerk bespreken
- Weektaak 1 t/m 5
- Genetische variatie
- Genetische variatie annoteren
- Databases met genetische variatie
- Genetische markers
- Opdrachten

## EXTRA OEFENOPDRACHT (HUISWERK)

Teken de structuur van hemoglobine subunit gamma 2 (HBG2) mRNA.  
Geef in je tekening de volgende onderdelen aan (geef ook het getal van de positie):

- Coderende sequentie (CDS)
- Exonen
- Positie translatie start en stop
- Positie 5' en 3' UTR

Teken de structuur aan de hand van de annotatie die je kan vinden over het HBG2 mRNA in de RefSeq database:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM\\_000184.3](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_000184.3)

# AGENDA

- Herhaling week 4
- Huiswerk bespreken
- Weektaak 1 t/m 5
- Genetische variatie
- Genetische variatie annoteren
- Databases met genetische variatie
- Genetische markers
- Opdrachten

# PETRA DIAGNOSTICEREN: WELKE ZIEKTE, WELK GEN, WELKE MU



- Stamboom analyse
- Diagnose erfelijke ziekte Petra

- Kandidaat gen kiezen
- Primer design (handmatig) voor amplificatie van kandidaat gen

- Primer design (m.b.v. tools) voor amplificatie van kandidaat gen
- Uitzoeken van bekende mutaties in het kandidaatgen

Onderzoek naar één enkel kandidaat gen

# PETRA DIAGNOSTICEREN: WELKE ZIEKTE, WELK GEN, WELKE MU



**Week 4**

- Structuur van genen die te maken hebben met Petra's ziekte onderzoeken
- Verdiepen in genetische variatie en de effecten van variatie

**Week 5**

- Genetische variatie onderzoeken in genen die te maken hebben met Petra's ziekte

Onderzoek naar alle genen die te maken hebben met de ziekte van Petra

# AGENDA

- Herhaling week 4
- Huiswerk bespreken
- Weektaak 1 t/m 5
- Genetische variatie
- Genetische variatie annoteren
- Databases met genetische variatie
- Genetische markers
- Opdrachten

Wat is het verschil tussen een **mutatie** en een **genetische variant**?

# MUTATIE VS. VARIANT

## Definities van een mutatie:

“The changing of the structure of a gene, resulting in a variant form that may be transmitted to subsequent generations, caused by the alteration of single base units in DNA, or the deletion, insertion or rearrangement of larger sections of genes on chromosomes.”

“A change in the nucleotide sequence of an organism’s DNA or in the DNA or RNA of a virus.”

# MUTATIE VS. VARIANT

## Definitie van een variant:

“An alteration in the most common DNA nucleotide sequence. The term variant can be used to describe an alteration that may be benign, pathogenic or of unknown significance. The term variant is increasingly being used in place of the term mutation”

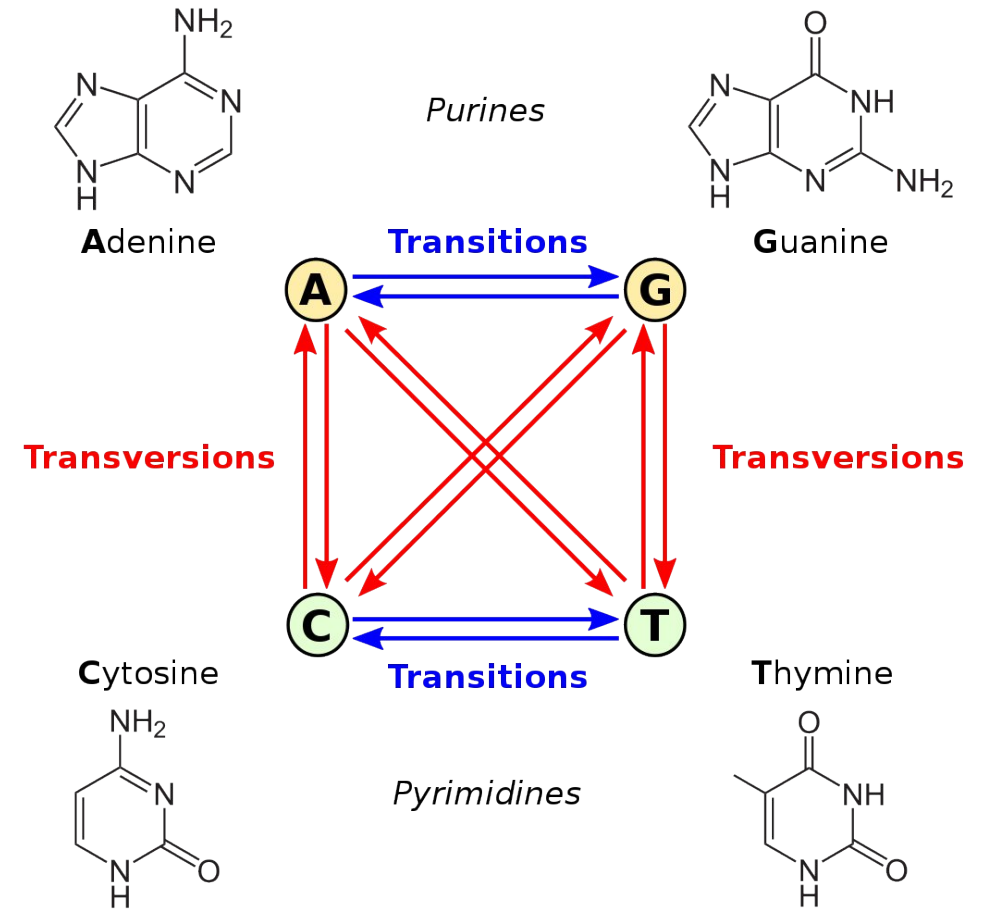
“Differences among individuals in the composition of their genes or other DNA sequences.”

# VERSCHILLENDE TYPEN GENETISCHE VARIATIE

- Single nucleotide variants (SNVs) & single nucleotide polymorphisms (SNPs)
- Insertion & deletion (indels)
- Structural variation

# SINGLE NUCLEOTIDE VARIANT (SNV)

- Één enkele nucleotide in het DNA verandert
- Ref: ATCG**G**GGCCATG
- Alt: ATCG**A**GGGCGCATG
- Purine: A & G
- Pyrimidine: T & C
- Verschillende typen substituties:
  - Transitions
  - Transversions



<https://en.wikipedia.org/wiki/Transversion>, 04-12-2021

# VERSCHIL SNP & SNV

Single nucleotide polymorphism (SNP)

- Uitgesproken als “snip”
- Subtype van een SNV
- Een SNP is een SNV die in minstens 1% van een populatie voorkomt

# SYNONYMOUS VS NON-SYNONYMOUS SNV

**Synonymous SNVs:** aminozuur verandert niet

|     |     |                          |
|-----|-----|--------------------------|
| ref | CTT | codeert voor een leucine |
| alt | CTC | codeert voor een leucine |

**Non-synonymous SNV:** aminozuur verandert wel

|     |     |                             |
|-----|-----|-----------------------------|
| ref | CTT | codeert voor een leucine    |
| alt | ATT | codeert voor een isoleucine |

# INSERTION & DELETION - INDEL

- Insertie of deletie van een aantal nucleotiden in het DNA
- Kunnen 1 tot enkele honderden bp lang zijn
- Kunnen frameshift veroorzaken, maar kunnen ook in-frame zijn
- Inserties en deleties in het DNA noemen we “indels”

# INSERTION & DELETION - INDEL

## Insertie

Ref     ACTGACGCATGCATCATGCATGC  
Alt     ACTGACGCATG**GTA**CATCATGCATGC

## Deletie

Ref     ACTGACGCATGCATCATGCATGC  
Alt     ACTGACG **- -** TGCATCATGCATGC

# STRUCTURAL VARIATION

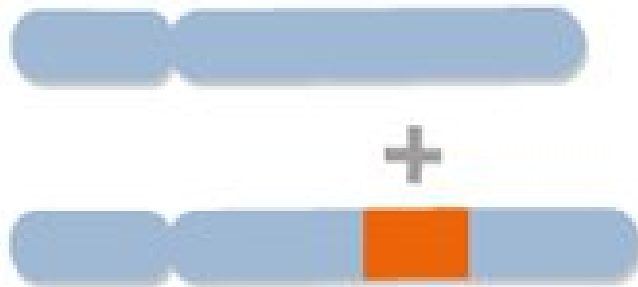
Genetische variatie betreft een groter stuk DNA

5 typen:

- Inversion
- Translocation
- Duplication
- Insertion
- Deletion

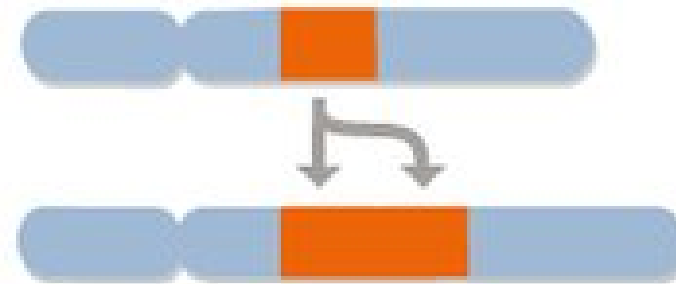
# STRUCTURAL VARIATION

Insertion



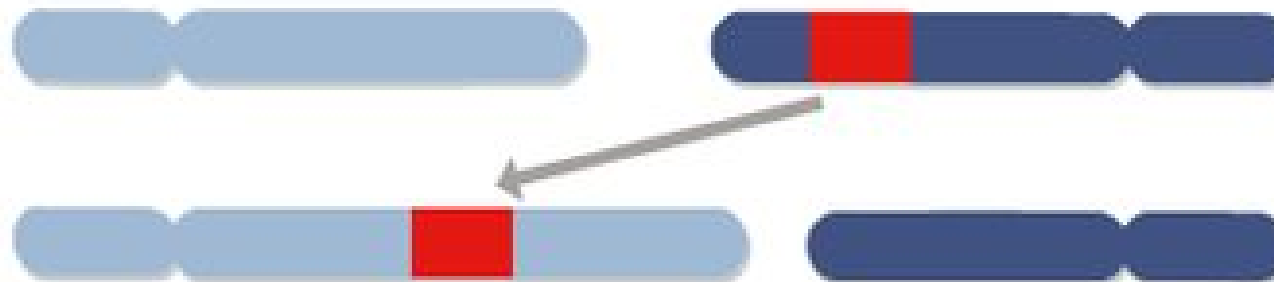
DNA is added to a chromosome

Duplication



Large section of DNA is repeated within the same chromosome

Translocation



DNA is removed from one chromosome and added to another

# STRUCTURAL VARIATION

Inversion



DNA sequence is  
reversed end to end

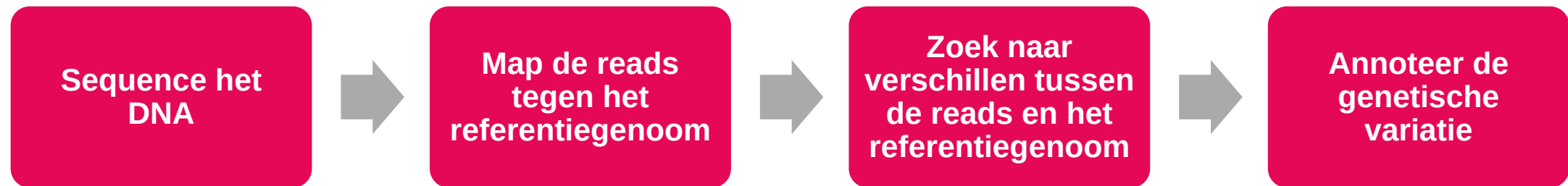
Deletion



DNA is removed from a  
chromosome

# HOE KOM JE ACHTER GENETISCHE VARIATIE?

Stappen:



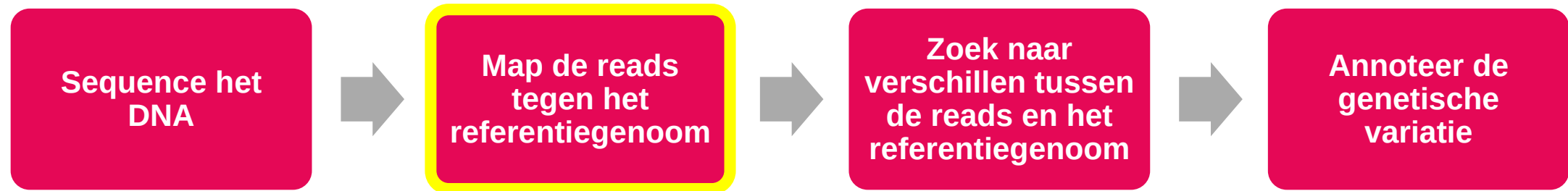
Referentie genoom

Reads



# HOE KOM JE ACHTER GENETISCHE VARIATIE?

Stappen:



Referentie genoom

Reads



# WEEKTAAK 5: TARGETED GENOME SEQUENCING

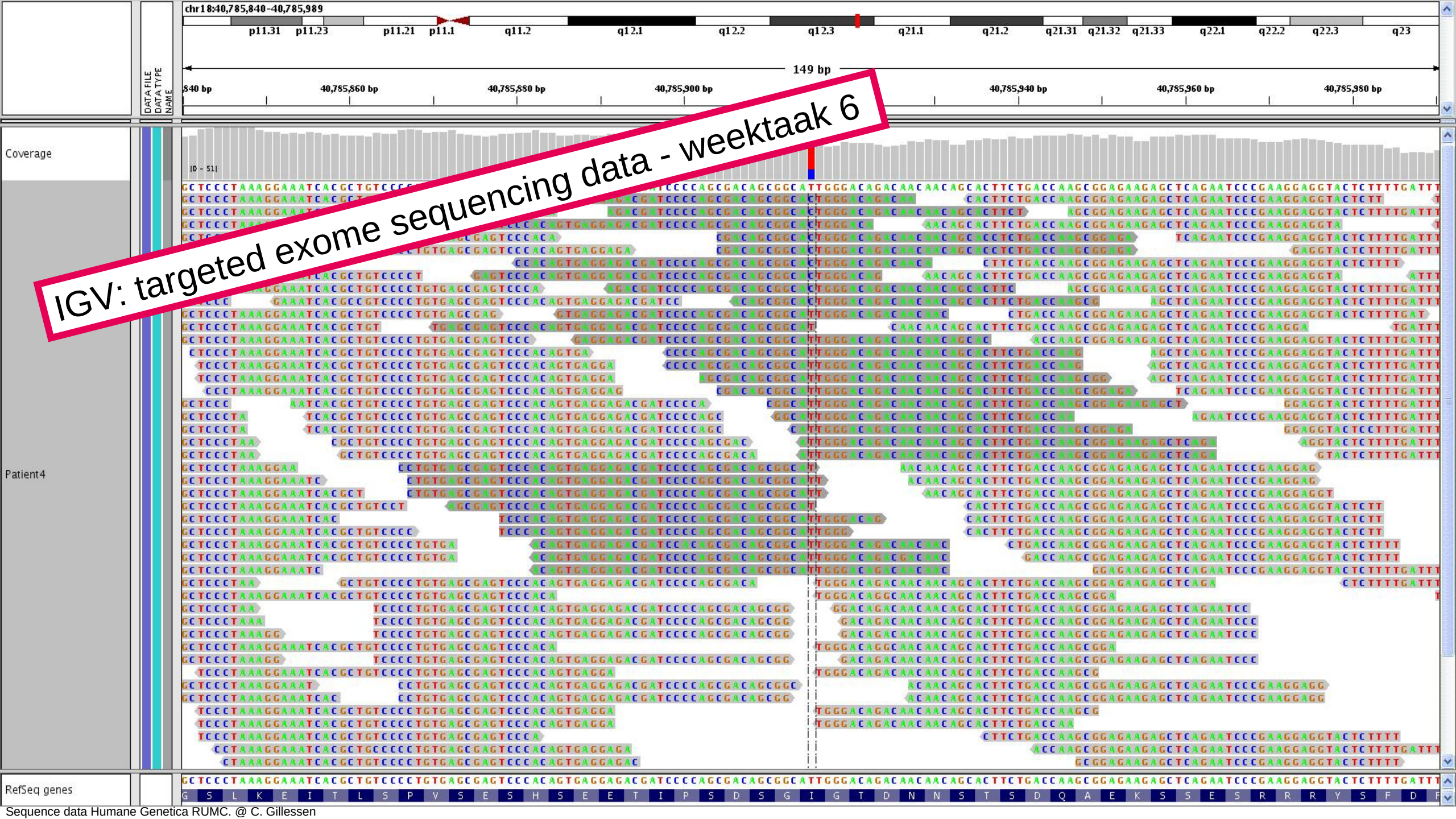
- 111 bekende RP genen gesequenced, reads van 50 bp lang
- Gemiddelde coverage van elk exon was 26x
- **Gemiddelde coverage:** het gemiddelde aantal reads dat mapped tegen een bepaalde referentie sequentie

Referentie genoom

ATCGCGGCACCTGTCGTGTGTAGAACCTAACTAACGACCTTTATCGTATGCATCCA

Reads

ATCGCGGCA GTCGTGTGTAG GTATGCATCCA  
GCGGCACCT GACGACCTTTA  
CCTGTCGTGTG  
ATCGTATGCAT



IGV: targeted exome sequencing data - weektaak 6

Coverage

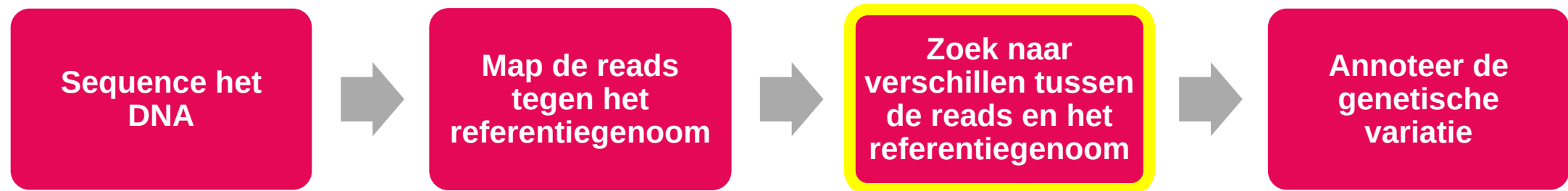
Patient4

RefSeq genes

Sequence data Humane Genetica RUMC. @ C. Gillissen

# HOE KOM JE ACHTER GENETISCHE VARIATIE?

Stappen:



Referentie genoom

Reads





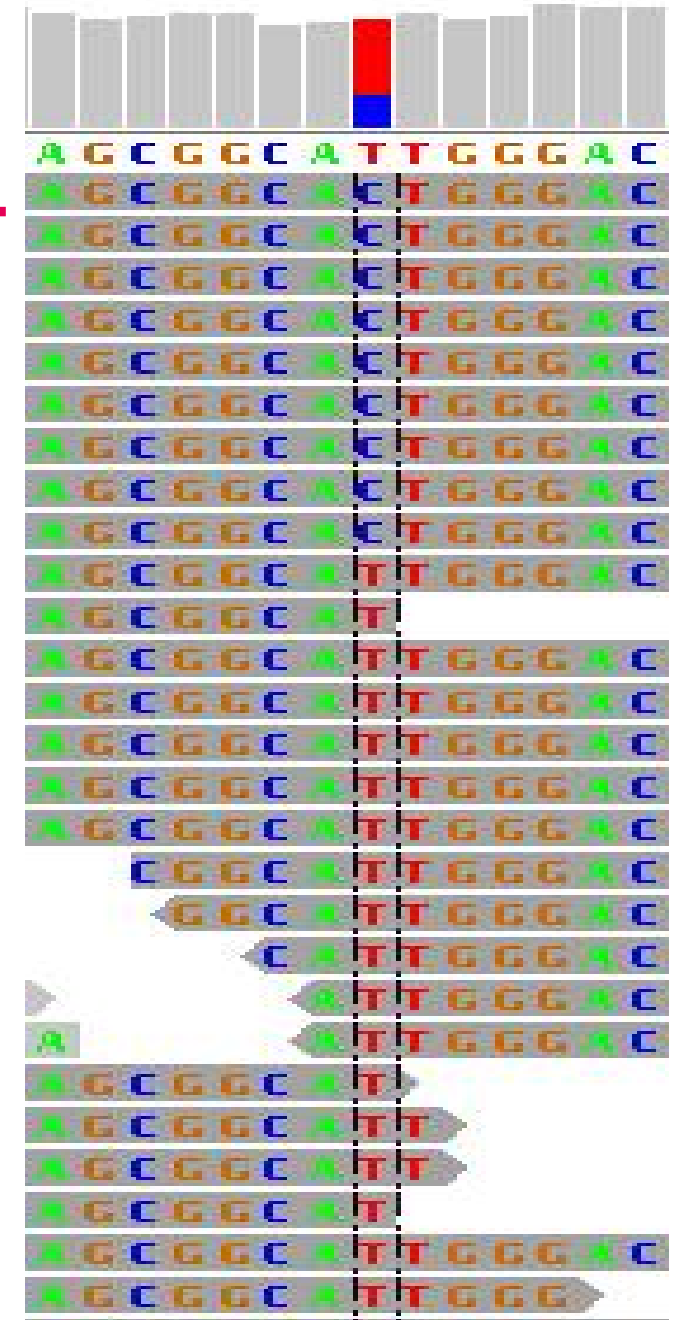
# GENETISCHE VARIATIE: HOMOZYGOOT VS. HETEROZYGOOT

Hoeveel reads verwacht je met een bepaalde variant als deze homozygoot is?

En heterozygoot?

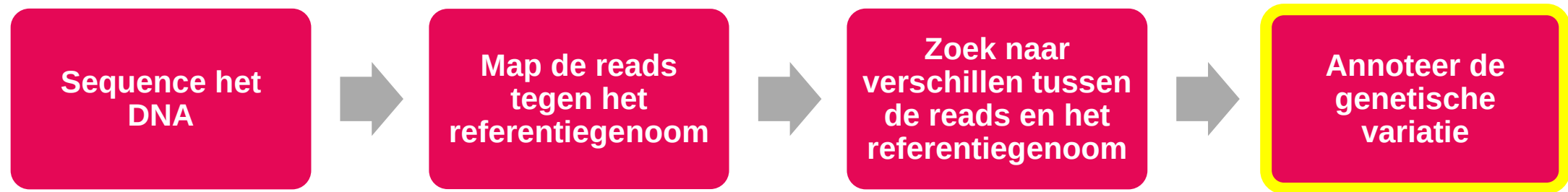
Een positie wordt gezien als heterozygoot als de frequentie van de niet-referentie allel tussen 20%-80% ligt.

Waarom is dit percentage niet precies 50%?



# HOE KOM JE ACHTER GENETISCHE VARIATIE?

Stappen:



Referentie genoom

Reads



# AGENDA

- Herhaling week 4
- Huiswerk bespreken
- Weektaak 1 t/m 5
- Genetische variatie
- Genetische variatie annoteren
- Databases met genetische variatie
- Genetische markers
- Opdrachten

# VARIANT ANNOTATIE

Variant annotatie: het toewijzen van informatie aan DNA varianten.

Helpt om de genetische variatie te interpreteren.

# VARIANT ANNOTATIE

Voorbeelden van annotatie:

- Positie in gen of intergene regio
- Effect van een variant op eiwit
- Sequentie conservatie
- Minor Allele Frequency (MAF)

# VARIANT ANNOTATIE

Voorbeelden van annotatie:

- Positie in gen of intergene regio
- Effect van een variant op eiwit
- Sequentie conservatie
- Minor Allele Frequency (MAF)

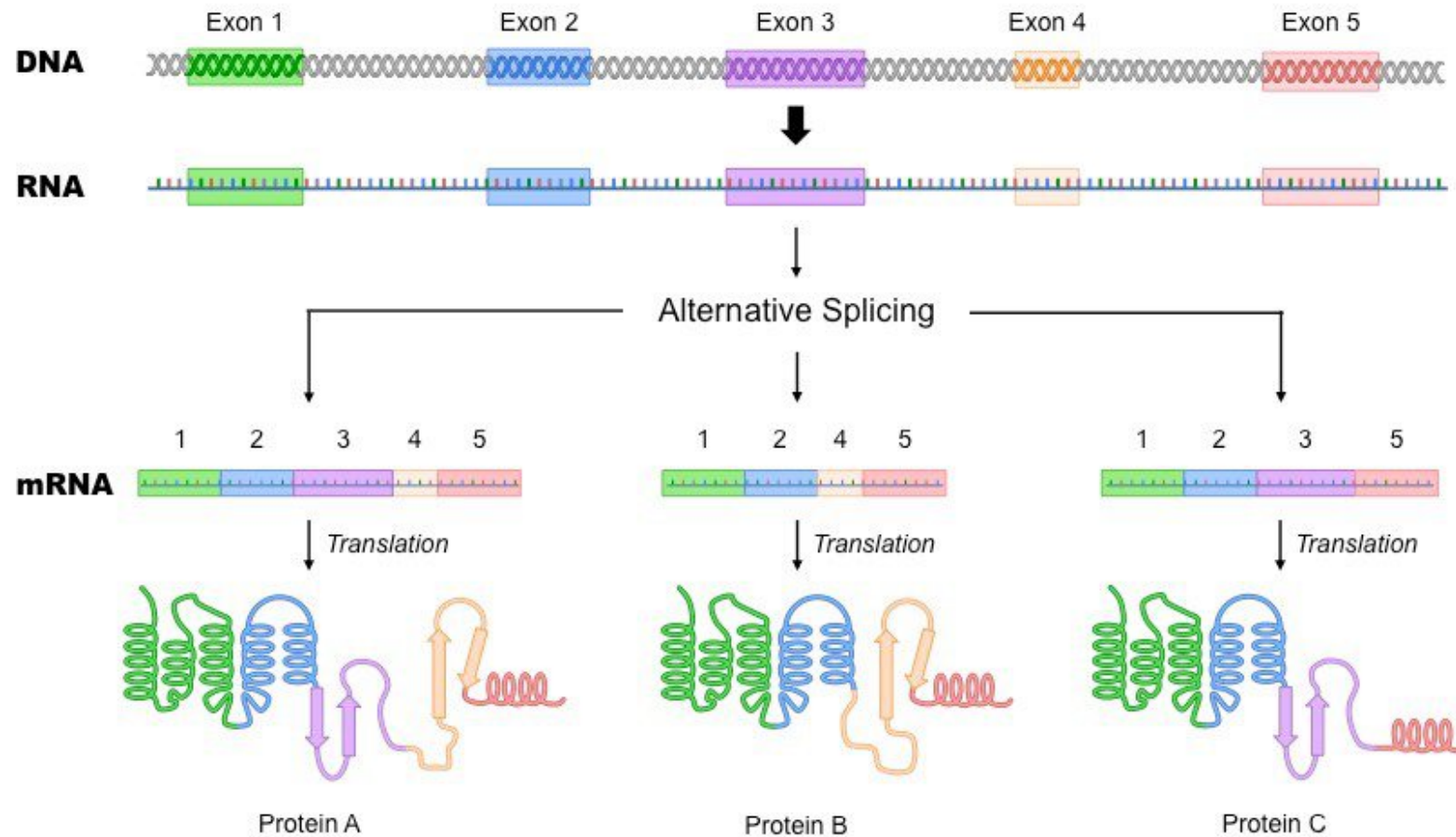
# WAAR VERWACHT JE EEN PATHOGENE VARIANT?

?

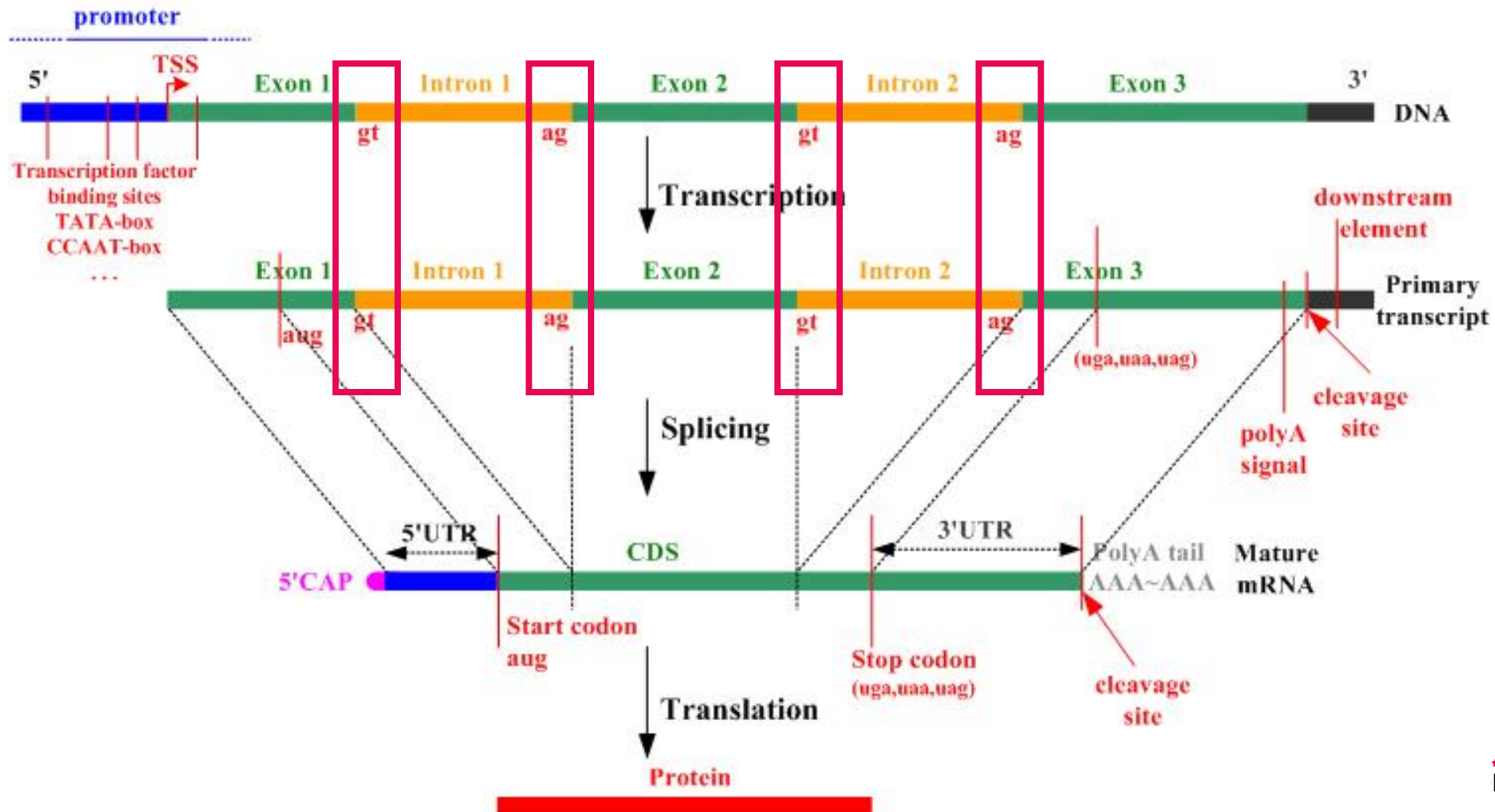
- Intron
- Coderend exon
- Niet-coderend exon
- Splice site
- UTR
- Promotor regio
- Niet-coderende regio (intergenic DNA)

?

# ALTERNATIVE SPLICING

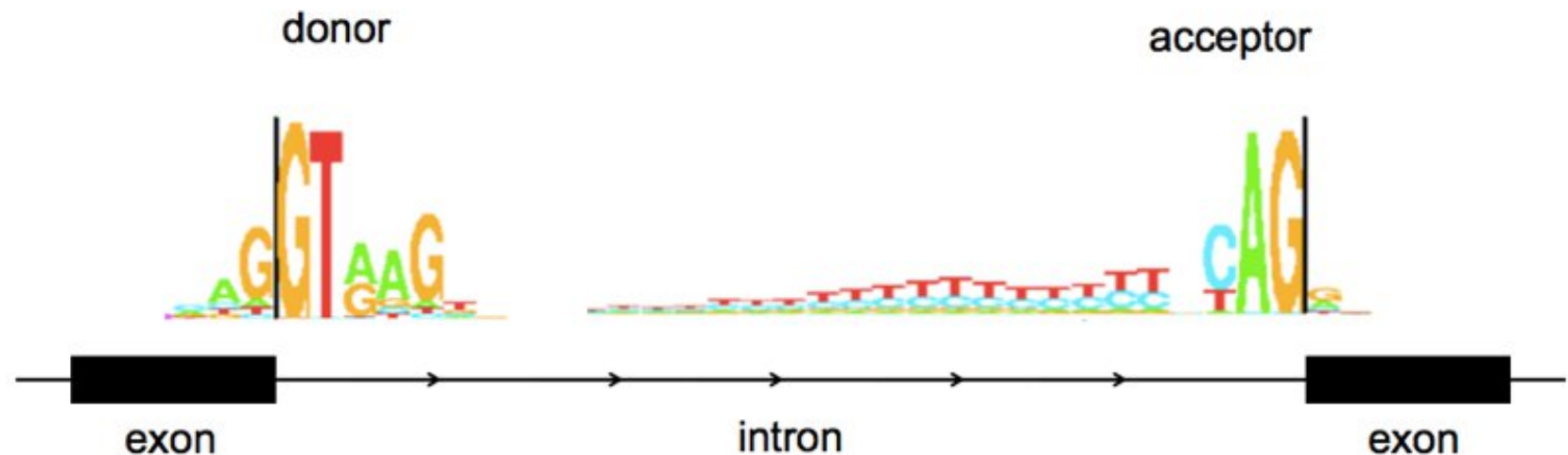


# WAT ZIJN SPLICE SITES?



# CANONICAL SPLICE SITES

- Splice sites: regions aan de 5' en 3' kant van intronen waar het spliceosome de introns spliced
- Meest voorkomende splice site sequenties (> 99% van de splice sites):
  - Donor site: GT
  - Acceptor site: AG



# VARIANT ANNOTATIE

Voorbeelden van annotatie:

- Positie in gen of intergene regio
- Effect van een variant op eiwit
- Sequentie conservatie
- Minor Allele Frequency (MAF)

# VOORSPELLEN EFFECT VARIANT

SIFT, PolyPhen en Mutpred voorspellen:

- Het effect van een variant op de structuur van een eiwit
- Het effect van een variant op de functie van een eiwit
- Eventuele pathogeniciteit van de variant

# VARIANT ANNOTATIE

Voorbeelden van annotatie:

- Positie in gen of intergene regio
- Effect van een variant op eiwit
- Sequentie conservatie
- Minor Allele Frequency (MAF)

# SEQUENTIE CONSERVATIE

Waarom is het interessant om naar sequentie conservatie te kijken wanneer we varianten annoteren?

Wanneer een sequentie over de tijd **goed geconserveerd** is gebleven, is het **waarschijnlijk belangrijk voor de functie** van het DNA/eiwit

Wanneer er een **mutatie** plaatsvindt in een **geconserveerde sequentie**, is de **kans groter** dat het **effect** heeft op de **functie** van het DNA/eiwit

# SEQUENTIE CONSERVATIE

Tool om conservatie te voorspellen: phyloP

**Positieve score:** meet conservatie

- langzamere evolutie dan verwacht
- van deze plekken in het DNA is voorspeld dat ze geconserveerd zijn

**Negatieve score:** meet acceleratie

- snellere evolutie dan verwacht
- van deze plekken in het DNA is voorspeld dat ze snel evolueren

# VARIANT ANNOTATIE

Voorbeelden van annotatie:

- Positie in gen of intergene regio
- Effect van een variant op eiwit
- Sequentie conservatie
- Minor Allele Frequency (MAF)

# MINOR ALLELE FREQUENCY (MAF)

MAF:

De frequentie van de tweede meest voorkomende allel in een populatie.

frequentie =  $\frac{\text{allel met bepaalde variant}}{\text{alle gescreende varianten}}$

# MINOR ALLELE FREQUENCY (MAF)

rs6048 [*Homo sapiens*]

Variant type: SNV  
Alleles: A>G [\[Show Flanks\]](#)  
Chromosome: X:139551121 (GRCh38)  
X:138633280 (GRCh37)  
Canonical SPDI: NC\_000023.11:139551120:A:G  
Gene: F9 ([Varview](#))  
Functional Consequence: missense\_variant,coding\_sequence\_variant  
Clinical significance: protective,benign  
Validated: by frequency,by alfa,by cluster  
MAF: G=0.278342/82603 ([ALFA](#))  
G=0.013514/2 (Vietnamese)  
A=0.125/1 (Siberian)  
G=0.134357/280 (HGDP Stanford)  
**G=0.145695/550 (1000Genomes)**  
G=0.150323/233 (HapMap)  
G=0.194444/21 (Qatari)

Minor allel G heeft een frequentie van 14.6% in het 1000Genomes project:

Van de onderzochte allelen in een populatie is op positie X:139551121 (GRCh38) in het genoom 550x een G gevonden

# PATHOGENICITEIT VAN EEN VARIANT

Al deze vormen van annotatie helpen om iets te kunnen zeggen over de pathogeniciteit van een variant.

Een variant kan:

- goedaardig (benign) zijn
- ziekteverwekkend (pathogenic) zijn
- of er is nog niks over bekend (unknown significance)

# AGENDA

- Herhaling week 4
- Huiswerk bespreken
- Weektaak 1 t/m 5
- Genetische variatie
- Genetische variatie annoteren
- Databases met genetische variatie
- Genetische markers
- Opdrachten

# WAAR ZIJN GENETISCHE VARIANTEN TE VINDEN?

Databases om genetische varianten te zoeken:

- OMIM – allelic variants
- NCBI dbSNP
- NCBI ClinVar
- NCBI Gene – genomic regions, transcripts, products

# VOORBEELD OMIM – ALLELIC VARIANTS

## .0013 HEMOPHILIA B

F9, GLU27LYS

This variant has been designated factor IX Seattle-3.

[Chen et al. \(1989\)](#) studied 5 patients with severe hemophilia B ([306900](#)) and detectable factor IX antigen that showed altered reactivity to a specific polyclonal antibody fraction or monoclonal anti-factor IX antibody. By the PCR technique, they identified a single base transition in each of the 5 families. Three different mutations were identified: factor IX Seattle-3 showed a G-to-A transition in exon 2, changing the codon for glu27 to lys; factor IX Durham showed a G-to-A transition in exon 4, changing the codon for gly60 to ser; and factor IX Seattle-4 showed a G-to-A transition in exon 8, changing arg248 to gln in exon 8. 

# VOORBEELD DBSNP

Varianten uit OMIM terugvinden in dbSNP:

- GLU27LYS: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs387906475>
- GLY60SER: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs137852233>
- ARG248GLN: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs137852249>

# VOORBEELD DBSNP

☐ rs387906475 [*Homo sapiens*]

1.

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Variant type:           | SNV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Alleles:                | G>A,C [Show Flanks]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Chromosome:             | X:139530843 (GRCh38)<br>X:138613002 (GRCh37)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Canonical SPDI:         | NC_000023.11:139530842:G:A,NC_000023.11:139530842:G:C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gene:                   | F9 (Varview)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Functional Consequence: | coding_sequence_variant,missense_variant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Clinical significance:  | pathogenic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Validated:              | by frequency,by alfa,by cluster                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| MAF:                    | A=0./0 (ALFA)<br>C=0.00023/3 (TOMMO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| HGVS:                   | NC_000023.11:g.139530843G>A, NC_000023.11:g.139530843G>C, NC_000023.10:g.138613002G>A,<br>NC_000023.10:g.138613002G>C, NG_007994.1:g.5108G>A, NG_007994.1:g.5108G>C, NM_000133.4:c.79G>A,<br>NM_000133.4:c.79G>C, NM_000133.3:c.79G>A, NM_000133.3:c.79G>C, NM_001313913.2:c.79G>A,<br>NM_001313913.2:c.79G>C, NM_001313913.1:c.79G>A, NM_001313913.1:c.79G>C, XM_005262397.4:c.79G>A,<br>XM_005262397.4:c.79G>C, XM_005262397.1:c.79G>A, XM_005262397.1:c.79G>C, NP_000124.1:p.Glu27Lys,<br>NP_000124.1:p.Glu27Gln, NP_001300842.1:p.Glu27Lys, NP_001300842.1:p.Glu27Gln, XP_005262454.1:p.Glu27Lys,<br>XP_005262454.1:p.Glu27Gln |

# VOORBEELD NCBI GENE

F9 in NCBI Gene:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2158>

Ga naar “Genomic regions, transcripts, and products” voor meer informatie over de locatie van het gen, de structuur, transcripten en varianten.

# VOORBEELD CLINVAR

- Varianten uit OMIM terugvinden in ClinVar:
- GLU27LYS: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/10570/>
- GLY60SER: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/10579/>
- ARG248GLN: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/10602/>

# VOORBEELD CLINVAR

## NM\_000133.4(F9):c.79G>A (p.Glu27Lys)

**Interpretation:** Pathogenic

**Review status:** ☆☆☆☆ no assertion criteria provided

**Submissions:** 1

**First in ClinVar:** Apr 4, 2013

**Most recent Submission:** Apr 4, 2013

**Last evaluated:** Apr 1, 1989

**Accession:** VCV000010570.1

**Variation ID:** 10570

**Description:** single nucleotide variant

### Variant details

Conditions

Gene(s)

### NM\_000133.4(F9):c.79G>A (p.Glu27Lys)

**Allele ID:** 25609

**Variant type:** single nucleotide variant

**Variant length:** 1 bp

**Cytogenetic location:** Xq27.1

**Genomic location:** X: 139530843 (GRCh38) [GRCh38](#) [UCSC](#)  
X: 138613002 (GRCh37) [GRCh37](#) [UCSC](#)

### HGVS:

| Nucleotide                                                                           | Protein                   | Molecular consequence |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| <a href="#">NM_000133.4:c.79G&gt;A</a> <a href="#">MANE SELECT</a> <a href="#">?</a> | NP_000124.1:p.Glu27Lys    | missense              |
| <a href="#">NM_001313913.2:c.79G&gt;A</a>                                            | NP_001300842.1:p.Glu27Lys | missense              |
| <a href="#">NC_000023.11:g.139530843G&gt;A</a>                                       |                           |                       |

[... more HGVS](#)

**Protein change:** E27K

**Other names:** F9, GLU27LYS

# AGENDA

- Herhaling week 4
- Huiswerk bespreken
- Weektaak 1 t/m 5
- Genetische variatie
- Genetische variatie annoteren
- Databases met genetische variatie
- Genetische markers
- Opdrachten

# GENETISCHE MARKERS

- Genetische markers zijn variabele DNA-sequenties die dienen als herkenningspunten in het genoom
- Bevinden zich meestal op bekende posities en kunnen worden gebruikt om genetische eigenschappen te traceren
- Kan gebruikt worden om een individu of soort te identificeren
- Kan beschreven worden als de variatie die wordt geobserveerd

# GENETISCHE MARKERS

Voorbeelden van genetische markers:

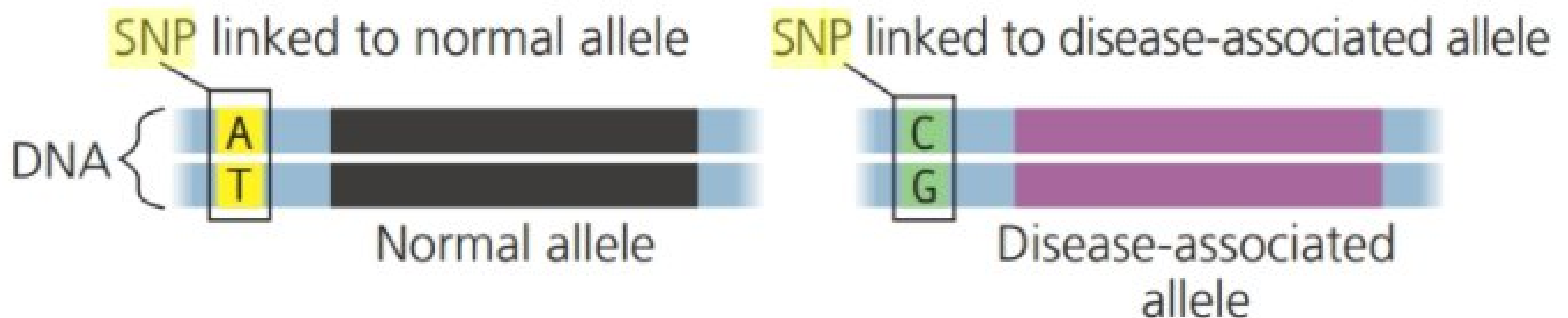
- SNPs
- Microsatellieten

Markers kunnen gebruikt worden om bijvoorbeeld:

- Humane evolutie te bestuderen
- Ziektegenen te identificeren
- Genen te identificeren die onze gevoeligheid voor ziekten, toxins of medicijnen beïnvloeden

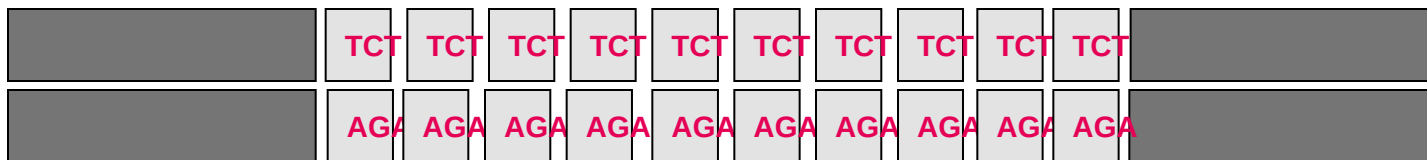
# SNP ALS GENETISCHE MARKER: EEN VOORBEELD

- Een specifieke SNP is geïdentificeerd in alle mensen met een bepaalde ziekte
- SNP draagt zelf niet bij aan de ziekte, maar de nabijheid van de SNP naast het ziekteverwekkende gen is een indicatie voor het hebben van de ziekte
- Deze SNP kan bijvoorbeeld als marker worden gebruikt wanneer de SNP en het ziekteverwekkende gen altijd samen overerven (ze zijn “linked”)

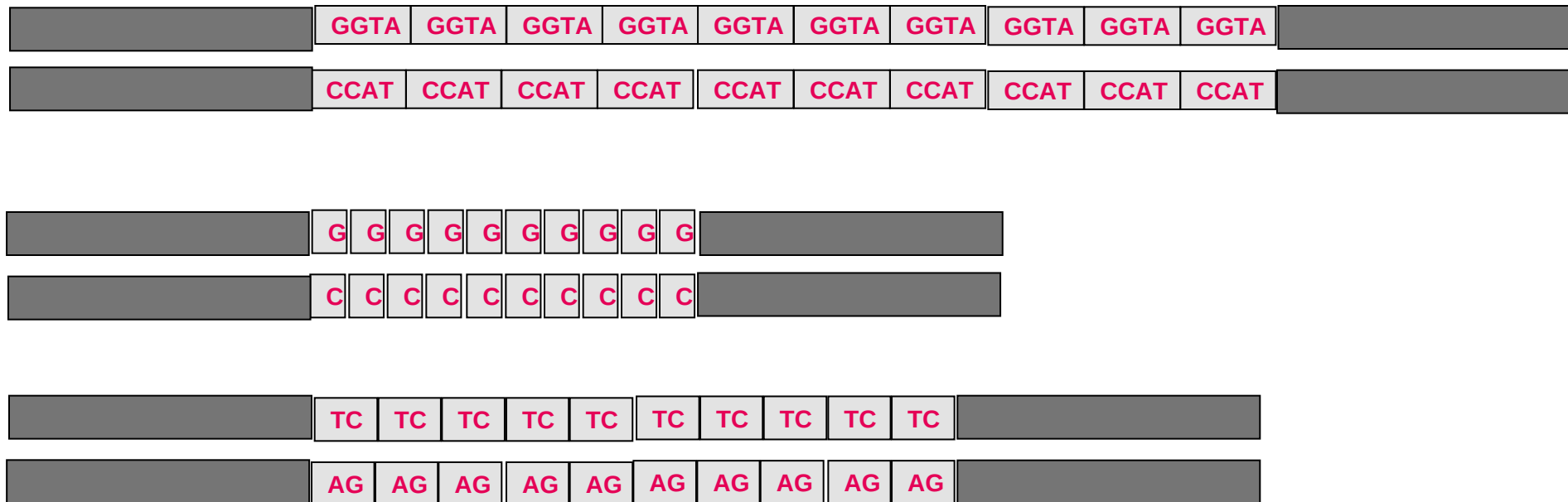


# MICROSATELLIET

- DNA sequentie bestaande uit simpele repeat units
- Bestaan uit 5-50 repeat units
- Repeat units kunnen 1-10 bp lang zijn
- Ook wel STR (short tandem repeats) of SSR (simple sequence repeats) genoemd
- Komen veel voor in niet-coderende delen van het DNA



# MICROSATELLIET

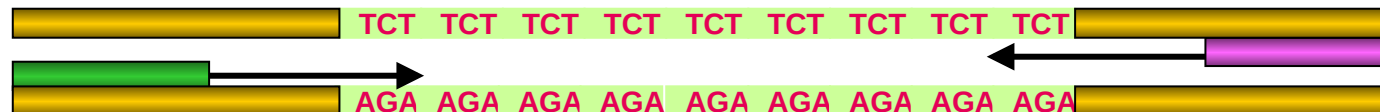


# HOE ANALYSEER JE MICROSATELLIET MARKERS?

## Stappen:

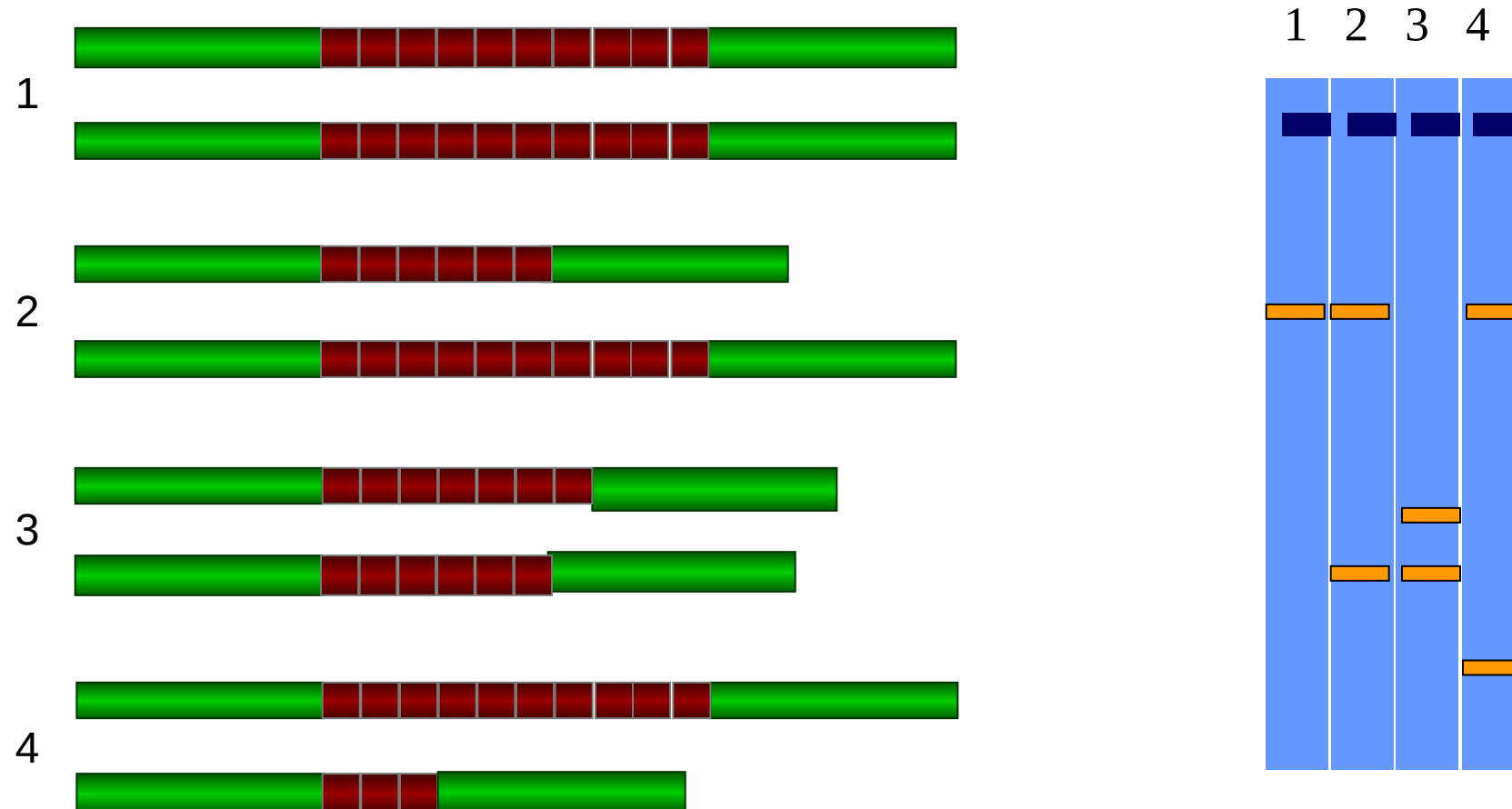
1. Amplicifeer m.b.v. PCR het aantal repeats in het DNA
2. Gebruik primers (~ 20 nt elk) op het DNA naast de repeat regio

.....CAGCCCGTAAATGTATCCATCATTAGCTTTCGATAAAGACCATCT CTCTCT CTCTCT CTC TCTCT CT CTCTGTGAAACCCAGTTGAATTAGAATTTTGAATT.....  
.....GTCGGGCATTTACATAGGTAGTAATCGAAAGCTATTTCTGTAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGACACTTTGGTCACTTAATCTTAAACTTAA.....



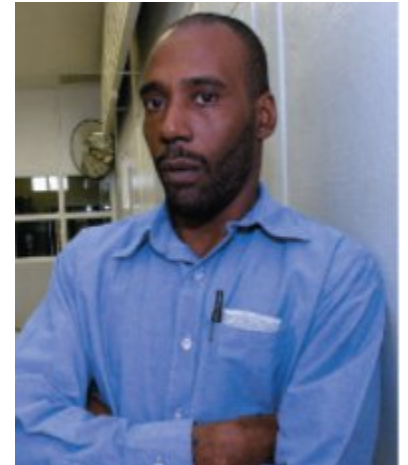
# HOE ANALYSEER JE MICROSATELLIET MARKERS?

## 3. Scheidt vervolgens de PCR producten met gel electroforese



# MICROSATELLIET IN FORENSISCH ONDERZOEK: VOORBEELD

- In 1984 was Earl Washington ter dood veroordeeld voor de moord op Rebecca Williams
- In 2000 microsatelliet marker analyse gedaan om zijn onschuld te bewijzen
- Uit de analyse kwam dat de markers overeen kwamen met Kenneth Tinsley (die al in de gevangenis zat voor een ander vergriep)



| Source of sample | STR marker 1 | STR marker 2 | STR marker 3 |
|------------------|--------------|--------------|--------------|
| Semen on victim  | 17,19        | 13,16        | 12,12        |
| Earl Washington  | 16,18        | 14,15        | 11,12        |
| Kenneth Tinsley  | 17,19        | 13,16        | 12,12        |

# AGENDA

- Herhaling week 4
- Huiswerk bespreken
- Weektaak 1 t/m 5
- Genetische variatie
- Genetische variatie annoteren
- Databases met genetische variatie
- Genetische markers
- Opdrachten

# OPDRACHT

Het PSEN2 gen wordt in verband gebracht met de ziekte van Alzheimer. In de OMIM database is de volgende informatie te vinden over de locatie van dit gen:

|                       | 1       | 2                            | 3                         |
|-----------------------|---------|------------------------------|---------------------------|
| Cytogenetic location: | 1q42.13 | Genomic coordinates (GRCh38) | 1:226,870,593-226,903,828 |

Wat betekenen 1, 2 en 3?

# OPDRACHT

Het volgende wordt gezegd over de genstructuur van PSEN2:

Levy-Lahad et al. (1996) determined that the AD4 gene contains 12 exons, including 10 coding exons. The first 2 exons encode the 5-prime untranslated region. +

Teken de genstructuur; dat houdt in: exonen, intronen, 5' UTR en 3' UTR.

# OPDRACHT

Over één van de varianten in het PSEN2 gen staat het volgende in de OMIM database:

.0003 ALZHEIMER DISEASE, FAMILIAL, 4

PSEN2, ASP439ALA

rs63750110 ▼

RCV000009395...

In a patient with early-onset (age 52 years) Alzheimer disease (AD4; 606889) who was heterozygous for the E2/E3 isoforms of apolipoprotein E (107741.0001/ 107741.0015), Lleo et al. (2001) identified a heterozygous A-to-C transversion in exon 12 of the PSEN2 gene, resulting in an asp439-to-ala (D439A) substitution in the C-terminal portion of the protein. Haplotype analysis indicated a maternal origin, but the patient's mother was deceased and had been adopted, precluding familial analysis. Six asymptomatic sibs did not carry the mutation. Lleo et al. (2001) suggested that the mutation may alter the endoproteolytic processing of the protein. +

- Wat voor type variant is dit? En is deze non-synonymous of synonymous?
- Wat betekenen de onderstreepte begrippen?

# BRONNEN

- Pevsner, *Bioinformatics and functional genomics*, Wiley-Blackwell, third edition
- Campbell, *Biology*, Pearson, twelfth edition
- EMBL-EBI, *What is genetic variation*,  
<https://www.ebi.ac.uk/training/online/courses/human-genetic-variation-introduction/what-is-genetic-variation/types-of-genetic-variation/>, geraadpleegd op 04-12-2021
- National Human Genome Research Institute, Human Genomic Variation,  
<https://www.genome.gov/about-genomics/educational-resources/fact-sheets/human-genomic-variation>, geraadpleegd op 04-12-2024

# VERANTWOORDING

- In deze uitgave is géén auteursrechtelijk beschermd werk opgenomen
- Alle teksten © Ingrid Paffen en © Emma Vos / HAN tenzij expliciet externe bronnen zijn aangegeven
- Screenshots op basis van eigen werk auteur en/of vernoemde sites
- Eventuele images zijn opgenomen met vermelding van bron