

Alexanders sjukdom

– en monogen avvikelse

Illustration: Ola Lundström

Många sjukdomar orsakas av mutationer i en gen, antingen i själva den kodande sekvensen eller i de regulatoriska sekvenser som styr hur mycket och när genen uttrycks. De avvikelser som beror på en enda gen kallas monogena avvikelser. Ett stort antal sådana avvikelser är kända, men de flesta är mycket ovanliga.

Uppgift

Den här uppgiften går ut på att analysera proteinsekvenserna hos fem patienter och se om någon eller flera av dem bär på en mutation i GFAP-genen. Uppgiften är relativt enkel och går snabbt att genomföra. Jämförelsen utförs genom att använda ett av de mest vanliga bioinformatiska verktygen för jämförelser av DNA- och protein- sekvenser.

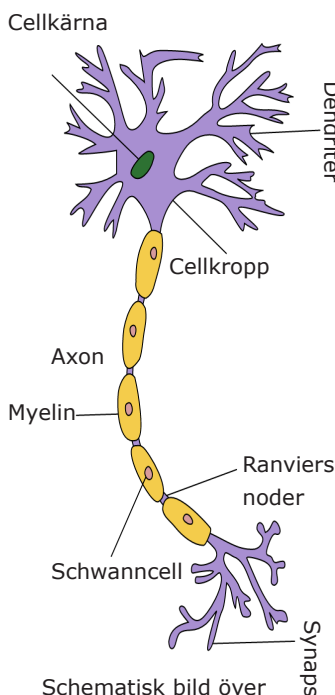
Alexanders sjukdom

Alexanders sjukdom är en allvarlig fortskridande hjärnsjukdom som främst drabbar småbarn. Den vita substansen i hjärnan (myelinet) förändras genom en kraftig inlagring av proteiner i storhjärnans stödjeceller (gliacellerna) med en bildning av så kallade Rosenthalfibrer. Under lång tid har förekomsten av Rosenthalfibrer använts för att bekräfta diagnosen. Sjukdomen orsakas av en skada (mutation) i GFAP (glial fibrillary acidic protein)-genen och finns på den långa armen av kromosom 17. Mutationen gör att hjärnans stödjeceller, gliacellerna, fungerar sämre på grund av den kraftiga bildningen och inlagringen av en defekt variant av GFAP. Detta leder till att gliacellerna inte klarar att stödja hjärnans nervceller och myelinet. Myelin är den vävnad som omger och isolerar alla nervtrådar. Mer information om Alexanders sjukdom finns här: http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/alexanderssjukdom#anchor_4

Vanliga mutationer i den här sjukdomen är aminosyran R i position 79 som har ändrats till C, H eller G och/eller att aminosyran R i position 239 har ändrats till aminosyrorna H eller C.

Utförande

Gå in på sidan <http://www.ebiokit.eu/>. På startsidan (se bild 1 nedan) väljs fliken "Align" högst upp på sidan. På den sida som då öppnas finns en ruta där du ska klistra in alla sekvenser samtidigt, se bild 2. Sekvenserna hittar du sist i detta dokument. Ändra inte på några parametrar. Klicka på "Align".



Schematisk bild över en nervcell. Bildkälla: Wikimedia commons



Bild 1:

MRS

Home Blast Align Status

Search All Databanks for

Welcome!
This is MRS, a search engine for biological and medical databanks. Use it to search well over a terabyte of indexed text.

Usage
Usage of MRS should be straightforward. Just type some search terms in the search field at the top of the window and hit the Search button. More complex queries can be used as well.

New version 6
MRS 6, or M6, is a complete rewrite of MRS.

Feedback
If you have suggestions for improvement, please mail to M.L. Hekkelman. Or even better, use the mailinglist to post and discuss them. You can find the mailinglist at <https://lists.berlios.de/mailman/listinfo/mrs-user>

SOAP access
This MRS server can be accessed using SOAP, the wsdl's are <http://77.235.253.122:18090/mrsws/search/wsdl>
<http://77.235.253.122:18090/mrsws/blast/wsdl>

Open Source
MRS was designed and implemented by Maarten Hekkelman at Boost license. You can find the source code for this version at <ftp://ftp.cmbi.ru.nl/pub/software/mrs/>

Abstract
The biological data explosion of the 'omics' era requires fast and reliably download, store, index, and query flat-file data, despite that these raw data are included. The MRS index is simple concatenation and thus without computational overheads
When using this server or the software, please refer to:
MRS: A fast and compact retrieval system for biological data. Nucleic Acids Research 2005 33(Web Server issue):W766-W768.

Bild 2:

MRS

Home Blast Align Status

Search All Databanks for

Enter two or more protein sequences in *FastA* format

```
>Normal GFAP
MERRRITSAARRSYVSSGEMVGGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRAS
ERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSAR
LEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIH
EEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
```

Align

Resultatet bör se ut som i bild 3 (se nästa sida).

Fråga: Vilken/vilka av patienterna bär på en mutation som kan orsaka Alexanders sjukdom?

Vanligtvis görs sekvenseringen på DNA men i uppgiften har sekvenserna översatts till aminosyror för enkelhets skull.



Bild 3 visar en del av resultatet:

MRS

Home Blast Align Status

Search for

Show menu

Enter two or more protein sequences in *FastA* format

```
>Normal GFAP
MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRAS
ERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSAR
LEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIH
EEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
```

Align

hide colours show unwrapped

Normal GFAP	MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
1patient	MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
2patient	MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
3patient	MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
4patient	MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
5patient	MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA

Normal GFAP	GFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
1patient	GFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
2patient	GFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
3patient	GFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA
4patient	GFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQDETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNA

Aminosyrasekvenser

>Normal GFAP

```
MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVD-
FSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQL-
RAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQ-
DETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEV-
RELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSK-
FADLTDAARNAELLRQAKHEANDYRRQLQSLTCDLESLRGTTNESLERQM-
REQEERHVREAASYQEALARLEEEGQSLKDEMARHLQEYQDLLNVKLALDIE-
IATYRKLEGEENRITIPVQTFNSNLQIRETSLDTKSVSEGHLKRNIVVKTVMRD-
GEVIKESKQEHKDVM
```

>1patient

```
MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVD-
FSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLAQNKALAAELNQL-
RAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQ-
DETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEV-
RELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIHTQYEAMASSNMHEAEWYRSK-
FADLTDAARNAELLRQAKHEANDYRRQLQSLTCDLESLRGTTNESLERQM-
REQEERHVREAASYQEALARLEEEGQSLKDEMARHLQEYQDLLNVKLALDIE-
IATYRKLEGEENRITIPVQTFNSNLQIRETSLDTKSVSEGHLKRNIVVKTVMRD-
GEVIKESKQEHKDVM
```



>2patient

MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVD-
FSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDHFASYIEKVRFLQNNKALAAELNQL-
RAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQ-
DETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEV-
RELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEICTQYEAMASSNMHEAEEWYRSK-
FADLTDAARNNAELLRQAKHEANDYRRQLQSLTCDLESLRGTNESLERQM-
REQEERHVREAASYQEALARLEEEGQSLKDEMARHLQEYQDLLNVKLALDIE-
IATYRKLEGEENRITIPVQTFSNLQIRETSLDTKSVSEGHKRNIVVKTVMERD-
GEVIKESKQEHKDVM

>3patient

MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVD-
FSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLQNNKALAAELNQL-
RAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQ-
DETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEV-
RELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEEWYRSK-
FADLTDAARNNAELLRQAKHEANDYRRQLQSLTCDLESLRGTNESLERQM-
REQEERHVREAASYQEALARLEEEGQSLKDEMARHLQEYQDLLNVKLALDIE-
IATYRKLEGEENRITIPVQTFSNLQIRETSLDTKSVSEGHKRNIVVKTVMERD-
GEVIKESKQEHKDVM

>4patient

MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVD-
FSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDRFASYIEKVRFLQNNKALAAELNQL-
RAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQ-
DETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEV-
RELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEEWYRSK-
FADLTDAARNNAELLRQAKHEANDYRRQLQSLTCDLESLRGTNESLERQM-
REQEERHVREAASYQEALARLEEEGQSLKDEMARHLQEYQDLLNVKLALDIE-
IATYRKLEGEENRITIPVQTFSNLQIRETSLDTKSVSEGHKRNIVVKTVMERD-
GEVIKESKQEHKDVM

>5patient

MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLLGPGTRLSLARMPPPLPTRVD-
FSLAGALNAGFKETRASERAEMMELNDCFASYIEKVRFLQNNKALAAELNQL-
RAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDLATVRQKLQ-
DETNLRLAEENLAAYRQEADEATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEV-
RELQEQLARQQVHVELDVAKPDLTAALKEICTQYEAMASSNMHEAEEWYRSK-
FADLTDAARNNAELLRQAKHEANDYRRQLQSLTCDLESLRGTNESLERQM-
REQEERHVREAASYQEALARLEEEGQSLKDEMARHLQEYQDLLNVKLALDIE-
IATYRKLEGEENRITIPVQTFSNLQIRETSLDTKSVSEGHKRNIVVKTVMERD-
GEVIKESKQEHKDVM