# 疾患遺伝子と表現型の相関関係

このミニコースでは、ある疾患と、その関連遺伝子について知られていることをどのように見つけ出すかその方法について学びます。またタンパク質の変異体が引き起こす表現型生化学的、構造的な基礎を説明していきます。

## 課題

このミニコースでは疾患遺伝子とその表現型の相関関係について焦点を当ててみていきます。以下の各ステップでは、文献、発現、構造情報といったNCBIのリソースがどのように疾患遺伝子に関して予想される機能的な情報を得るのにどう役立つのか、紹介していくことにします。

HFE遺伝子の突然変異は、血色素症と関連しています。血色素症の病気について研究しているある研究室では、変 異タンパク質の働きに関する生化学的、構造的な基礎を説明していきたいと思っています。

## 概要

この例題では、以下のような目標が設定されています。

- 1. HFE遺伝子とタンパク質についてわかっていることを見つけ出します。 (Entrez Geneを使います)
- 2. HFE遺伝子に存在する既知のSNPsとその位置を見つけ出します。(dbSNPを使います)
- 3. 血色素症とその遺伝子検査について様々なことを学びます。(OMIMやGene Testsを使います)
- できたら野生型タンパク質、変異型タンパク質の機能に関して、生化学的、構造的な基礎を 説明して いきます。

### Step.1 HFE遺伝子とタンパク質についてわかっていることを見つけ出す(Entrez Geneの利用)

#### ■ Step. 1-1\_

Entrez Geneを用いて "HFE"を検索して下さい。ヒトのHFE遺伝子について一つのエントリが見つかるはずです。 HFEと書かれたリンクをクリックして、その情報を取得してください。

#### ■ Step. 1-2

ヒトゲノム上で、HFE遺伝子の位置や方向はどのようになっていますか?隣接した遺伝子をリストアップしてみて 下さい。 RefSeqのmRNAに注目した場合、HFE遺伝子にはいくつの選択的スプライス転写産物がアノテーションされ ているでしょうか? 選択的スプライス転写産物の間にはどのような違いがありますか? HFEの遺伝子の別名をリ ストアップして下さい。 HFEの遺伝子の変異と関連付けられる表現型にはどのようなものがあるでしょうか?

#### ■ Step. 1-3\_

HFE遺伝子がコードしているタンパク質の名前と機能は何でしょうか? HFEタンパク質に保存されたドメイン領域 にはどのようなものがあるでしょうか?どの細胞分画にHFEタンパク質は局在化されているのでしょうか?

#### ■ Step. 1-4\_

Displayのプルダウンメニューから"Gene Table"を選んで、それぞれのトランスクリプトに関して、エクソンとイ ントロンの位置を求めて下さい。

#### Step.2 HFE遺伝子に存在する既知のSNPsとその位置を見つける

#### ■ Step. 2-1\_

ページ右側の上部にあるLinkメニューから、既知のSNPsのリスト(dbSNPに含まれている)にアクセスするため に"SNP:GeneView"をクリックして下さい。初期設定状態では遺伝子のコード領域にあるSNPが表示されます。 "in gene region"ボタンをクリックすると、遺伝子上流領域あるいはイントロンに存在するような SNPを追加表示する 事が出来ます。

### ■ Step. 2-2\_

今、一番長い血色素症の一番長い遺伝子転写産物であるNM\_000410上にいくつの非同義SNPが確認されているでしょうか?それらのうちいくつがOMIMへとリンクされているでしょうか?以下の解析ではcys282tyr変異に注目していきましょう。

## Step.3 血色素症とその遺伝子検査について様々なことを学ぶ

■ Step. 3-1\_

SNPレポートの中で、どれかひとつのSNP情報にあるOMIMリンクをクリックして下さい。血色素症の臨床兆候は何で しょうか?血色素症と呼ばれる鉄過剰疾患の5つの種類をリストアップして下さい。それらの疾患のうち、HFE遺伝 子の変異と関連しているのはどれでしょうか。 HFE遺伝子の対立遺伝子多型はいくつ報告されているでしょうか? Cys282Tyr変異体と関連している表現型は何でしょうか?

#### ■ Step. 3-2

ページの一番上にある"GeneTests"へのリンクをクリックして下さい。血色素症に関して臨床試験を行っている研 究室をいくつか確認して下さい。では、次にReviewsを参照して下さい。どのHFE遺伝子の対立遺伝子に対して変異 体解析が利用出来るでしょうか? Cys282Tyr変異体によって生じた血色素症の表現型についての説明を一つリスト アップして下さい。

## Step.4 できたら野生型タンパク質、変異型タンパク質の機能に関して、生化学的、構造的な基礎を説明していく

#### ■ Step. 4-1\_

Entrez Geneのページに戻って下さい。タンパク質で一番上にあるNP\_000401をクリックして下さい。そして、 BLinkをクリックして下さい。このタンパク質配列上で保存されたドメインおよび、それらが含まれているデータ ベースを挙げて下さい。

3D structuresと書かれているボタンをクリックして下さい。表示されている結果は、NP\_000401と配列が似ていて、立体構造が既知であるを持つタンパク質のリストになっています。一番初めにエントリーされている1DE4Gは、血色素症タンパク質のG鎖に相当します。(トランスフェリン受容体と複合体を形成します) 1DE4のG鎖と問い合わせのアミノ酸配列とのアライメントを得るため、 1DE4Gの付近にある青いドットをクリックして下さい。

#### ■ Step. 4-2\_

"Get 3D Structure data"をクリックして下さい。これによって、1DE4のG鎖の構造情報と問い合わせアミノ酸配列 との配列アライメントデータがダウンロードされ、Cn3Dによる可視化が可能となります。キーボードの"z"を押し て、ジスルフィド結合(黄褐色の色)の部分を拡大して下さい。それらをダブルクリックして、ジスルフィド結合 を形作るシステイン残基を選択して下さい。別ウィンドウで表示されているアライメントの画面上で、今選択した システイン残基に該当する文字上にマウスを重ねることでアミノ酸番号を表示して下さい。それらの残基のうちの 一つが282番目にあるシステインとなっています。血色素症を引き起こす原因となるチロシンへと変異したのと同 じシステインです。

## これで、あなたも何故C282Y変異体が変化した機能を持っているか簡単に説明できますね

#### 要旨

このミニコースでは、既知のSNPsを含むHFE遺伝子についての情報取得方法や、野生型とCys282Tyr変異型タンパク質の機能に関する生化学的、構造的な基礎の説明方法を示しています。

- 1. HFE遺伝子は、6番染色体上にあり、少なくとも11選択的スプライスによる生成物から成り立っています。
- 2. 今のところ、NP\_000401タンパク質配列上には8つの非同義アミノ酸変異を引き起こすSNPが報告されています。
- 3. Cys282Tyr変異体は血色素症の疾病と関連し、変異している部位は、血色素症の遺伝子検査に用いられています。
- 4. HFEタンパク質は、トランスフェリン受容体とトランスフェリンの相互作用を制御することで鉄吸収をコントロールする働きがあります。しかし、Cys282Tyrの変異体では、この相互作用が制御できず鉄過剰を引き起こします。HFEタンパク質において、免疫グロブリン定常領域に保存されているシステイン282は、ジスルフィド結合の形成に関わっており、チロシンへの突然変異は、タンパク質のフォールディングを変えてしまいます。

## 解答・解説

#### ■ 解答1-1\_

問題に示されたリンクあるいは、NCBIのトップページ右側にあるメニューからEntrez Home (図中赤四角)を選択 し、その次のページからGene (図中赤四角)を選択することで、Entrez Geneのトップ画面に移動します。

S NCBI	National Center for Biotechnology           National Library of Medicine         National	<b>Information</b>
PubMed All Da	tabases BLAST OMIM Books Ta)	Browser Structure
Search All Database	is tor Go	
SITE MAP Alphabetical List	What does NCBI do?	Hot Spots
Resource Guide About NCBI An introduction to	Established in 1988 as a national resource for molecular biology information, NCBI creates public databases, conducts research in computational biology, develops software	<ul> <li>Assembly Archive</li> <li>Clusters of orthologous groups</li> </ul>
GenBank Sequence submission support and software	tools for analyzing genome data, and disseminates biomedical information - all for the better understanding of molecular processes affecting human health and disease. <u>More about NCBI</u>	Coffee Break, Genes & Disease, NCBI Handbook
_iterature databases	Genome Reference Consortium	Entrez Home
PubMed, OMIM, Books, and PubMed Central Molecular	The <u>Genome Reference Consortium</u> (GRC) has been formed to continue the improvement of the human and mouse genome reference assemblies. The goal of the GRC is to fix the small number of loci that may be	▶ EEntrezへの 移動 ▶ Gene expression omnibus (GEO)
Databases Sequences, structures, and axonomy	misrepresented in the reference assembly, fill the remaining gaps, and to produce alternate representations of complex loci.	<ul> <li>Human genome resources</li> </ul>
••••••••••••••••••••••••••••••••••••••		▶ Influenza Virus
Senomic biology The human Jenome, whole	PubMed Central	Map Viewer
enomes, and elated resources	PubMed Central is an archive of biomedical and life sciences journals.	▶ dbMHC
Fools Data mining	<ul> <li>Free full text</li> <li>Over 1,500,000 articles from over 450 journals</li> </ul>	Mouse genome resources
Research at NCBI	Linked to PubMed and fully searchable	My NCBI
⊃eople, projects, and seminars	Use of PubMed Central requires no registration or fee. Access it from any computer with an	ORF finder
Software	Internet connection.	Rat genome resources

S N	CBI	<b>(</b> )	Entrez,	The l	Life Sciences Search Engine	2
ME SEARCH	SITE MAP	PubMed All Data	bases	Human	Genome GenBank Map Viewer	
Sear	ch acro	ss databases			GO Clear H	e
	PubMed	Welcome to the	e Entrez cr	oss-d	latabase search page	
W	and abstr	acts		B	Books: online books	
	PubMed articles	Central: free, full text jo	ournal 🥑	3	OMIM: online Mendelian Inheritance in Man	
W	Site Sea	rch: NCBI web and FTP :	sites 🥥	0	OMIA: online Mendelian Inheritance in Animals	
	Nucleoti	de: Core subset of nucle	otide 🍙		dbGaP: genotype and phenotype	
	EST: Exp	ressed Sequence Tag re	cords 🥑	0	UniGene: gene-oriented clusters of transcript sequences	
(ED-	GSS: Ger	nome Survey Sequence r	ecords 🥥		CDD: conserved protein domain database	
C	Protein:	sequence database	0	-	3D Domains: domains from Entrez Structure	
(11	Genome	: whole genome sequenc	ves 🥹	P	UniSTS: markers and mapping data	
æ	Structur	e: three-dimensional lecular structures	9	0	PopSet: population study data sets	
	Taxonor	ny: organisms in GenBar	nk 😡	(1)	GEO Profiles: expression and molecular abundance profiles	
<u></u>	SNP: sin	Entrez GeneA	D移動 👦	1	GED DataSets: experimental sets of GEO data	
X	Gene: ge	ne-centered information	elm)		Cancer Chromosomes: cytogenetic databases	
(##	Homolo	sene: eukaryoti <mark>Go to Ge</mark>	ne Search Page		PubChem BioAssay: bioactivity screens of chemical substances	
8	GENSAT central n	gene expression atlas o arvous system	f mouse 🥥	00	PubChem Compound: unique small molecule chemical structures	
	Probe: s	equence-specific reagent	s 🥥	0	PubChem Substance: deposited chemical substance records	
	Genome	Project: genome project	ct 🥪	8	Protein Clusters: a collection of related protein sequences	
U	Journals journals Entrez da	:: detailed information ab ndexed in PubMed and o tabases	out the ther 🥥	-	MeSH: detailed information about NLM's controlled vocabulary	
C	NLM Cat and audi	alog: catalog of books, j ovisuals in the NLM collec	ournals, 🥥 tions			

S NCBI	Entrez Gene	My NCBI
Search Gene	v for	Go Clear
Entrez Gene	Limits Preview/Index History Clipboard	Details
Home About FAQ Help Gene Handbook	Entrez Gene is a searchable database of g sequence and/or locate News Limit by Chromosomal Region; Sort C	enes, from <u>RefSeq</u> genomes, and defined by d in the NCBI Map Viewer Options. <u>News archives</u>
Statistics	Sample Searches	
Downloads (FTP)	Find genes by	Search text
Mailing Lists	free text	human muscular dystrophy
Gene	partial name and multiple species	transporter[title] AND ("Drosophila melanogaster"[orgn] OR "Mus musculus"[orgn]]
Retsed	chromosome and symbol	(II[chr] OR 2[chr]) AND adh*[sym]
	associated sequence accession number	M11313[accn]
Feedback	gene name (symbol)	BRCA1[sym]
Help Desk	publication (PubMed ID)	11331580[PMID]
Corrections About GeneRIFs	Gene Ontology (GO) terms or identifiers	"cell adhesion"[GO] 10030[GO]
	Genes with variants of dinical significance (under development)	gene and clin[filter]
Related Sites	chromosome and species	Y[CHR] AND human[ORGN]
BLAST	Enzyme Commission (EC) numbers	1.9.3.1[EC]
Entrez Genome		more ways to search.
Genomic Biology	About Entrez Gene	Corrections - Additions - Feedback
GEO HomoloGene Map Viewer OMIM Probe RefSeq UniGene UniSTS	<ul> <li>Entrez Gene Help</li> <li>Erequently Asked Questions</li> <li>Entrez Gener gene-centored information at NCBL Mucleic Acids Res. 2005 Jan 1;33:1054-8.</li> <li>General help on the Entrez search and retrieval system</li> <li>NCBL Handbook Chapter on Entrez Gene (download PDE)</li> <li>Download data via FTP</li> <li><u>View statistics</u> for Entrez Gene</li> </ul>	Report a <u>new gene</u> Report a <u>new gene</u> Report a <u>new splice variant</u> How to add information about function (GeneRIF)     Correct or update a <u>sene record</u> Correct or update a <u>reference sequence</u> Report a <u>publication or GeneRIF error</u> Report a <u>search or display problem</u> Report an <u>FTP problem</u> Make <u>a suggestion</u> for Entrez Gene     Send a question to the NCBI Help Desk
Resources	Standard Entrez Gene functions	Gene-related tools
NIH cDNA Tutorial	Limits: limit search using specific criteria     Preview/Index: view search counts and terms     History: use your search history	Analyze genomic sequence and related transcrip in the region of a gene using <u>Genome Workbenc</u> After you have installed the tool, try the <u>Genome</u> Workbench Totelated Totelated
Entrez	③ <u>Clipboard</u> : temporarily store a list of items	Align an mRNA sequence or sequences to a
Global Search	<ul> <li><u>Details</u>: explain search strategy</li> <li>Mv NCBI: customize data display</li> </ul>	genomic sequence using Splign via this entry for

続いて、上部のテキストボックスに"HFE"と入力し、その右横の"GO"ボタンを押すことで HFEをキーワードにした 検索を実行します。

S NCBI	Ent	rez G	ene		キーワードの	入力 —	
All Databases	PubMed	Nucleotide	Protein	Genome	Structure	OMI	PMC
Search Gene	~	for HFE				Go	Clear

すると下図のように46件もの検索結果が得られます。しかし、Human(Homo Sapiens)に関する結果は2件目のみです。

Search Gene v for HFE Limits Preview/Index History Clipboard Details Display Summary v Show 20 v Sort by Relevance v All: 46 Current Only: 46 Genes Genomes: 42 SNP GeneView: 34 x Items 1 - 20 of 46 Page 1 of 3 Next 1: Hfe Order cDNA clone, Links Official Symbol Hfe and Name: hemochromatosis [ <i>Mus musculus</i> ] Other Aliases: RP23-480B19.9, MGC151121, MGC151123, MR2 Other Designations: OTTMUSP0000000659 Chromosome: 13; Location: 13 15.0 cM Annotation: Chromosome 13, NC_000079.5 (2379571023802680, complement) GenelD: 15216 生物種名が書かれている Order CNIA clone, Links Official Symbol HFE and Name: hemochromatosis [ <i>Homo sapiens</i> ] Other Aliases: HFE1, HH, HLA-H, MGC103790, dJ221C10.10.1 Other Designations: MHC class I-like protein HFE; hemochromatosis protein; hereditary hemochromatosis protein HLA-H
Limits Preview/Index History Clipboard Details Display Summary Show 20 Sort by Relevance All: 46 Current Only: 46 Genes Genomes: 42 SNP GeneView: 34 公 Items 1 - 20 of 46 Page 1 of 3 Next 1: Hfe Order cDNA clone, Links Official Symbol Hfe and Name: hemochromatosis [ <i>Mus musculus</i> ] Other Aliases: RP23-480B19.9, MGC151121, MGC151123, MR2 Other Designations: OTTMUSP00000000659 Chromosome: 13; Location: 13 15.0 cM Annotation: Chromosome 13, NC_000079.5 (2379571023802680, complement) GeneID: 15216 生物種名が書かれている Order cDNA clone, Links Official Symbol HFE and Name: hemochromatosis [ <i>Homo sapiens</i> ] Other Aliases: HFE1, HH, HLA-H, MGC103790, dJ221c10.180.1 Other Designations: MHC class I-like protein HFE; hemochromatosis protein; hereditary hemochromatosis protein HLA-H
Display Summary Show 20 Sort by Relevance All: 46 Current Only: 46 Genes Genomes: 42 SNP GeneView: 34 文 Items 1 - 20 of 46 Page 1 of 3 Next 1: Hfe Order cDNA clone, Links Official Symbol Hfe and Name: hemochromatosis [ <i>Mus musculus</i> ] Other Aliases: RP23-480B19.9, MGC151121, MGC151123, MR2 Other Designations: OTTMUSP00000000659 Chromosome: 13; Location: 13 15.0 cM Annotation: Chromosome 13, NC_000079.5 (2379571023802680, complement) GeneID: 15216 生物種名が書かれている Order cDNA clone, Links Official Symbol HFE and Name: hemochromatosis [ <i>Homo sapiens</i> ] Other Aliases: HFE1, HH, HLA-H, MGC103790, dJ221C10.10.1 Other Designations: MHC class I-like protein HFE; hemochromatosis protein; hereditary hemochromatosis protein HLA-H
All: 46 Current Only: 46 Genes Genomes: 42 SNP GeneView: 34 Items 1 - 20 of 46 Page 1 of 3 Next つrder cDNA clone, Links Official Symbol Hfe and Name: hemochromatosis [ <i>Mus musculus</i> ] Other Aliases: RP23-480B19.9, MGC151121, MGC151123, MR2 Other Designations: OTTMUSP00000000659 Chromosome: 13; Location: 13 15.0 cM Annotation: Chromosome 13, NC_000079.5 (2379571023802680, complement) GenelD: 15216 生物種名が書かれている Order cDNA clone, Links Official Symbol HFE and Name: hemochromatosis [ <i>Homo sapiens</i> ] Other Aliases: HFE1, HH, HLA-H, MGC103790, dJ221C10.10.1 Other Designations: MHC class Hike protein HFE; hemochromatosis protein; hereditary hemochromatosis protein HLA-H
Items 1 - 20 of 46 Page 1 of 3 Next Order cDNA clone, Links Official Symbol Hfe and Name: hemochromatosis [ <i>Mus musculus</i> ] Other Aliases: RP23-480B19.9, MGC151121, MGC151123, MR2 Other Designations: OTTMUSP00000000659 Chromosome: 13; Location: 13 15.0 cM Annotation: Chromosome 13, NC_000079.5 (2379571023802680, complement) GenelD: 15216 生物種名が書かれている Order cDNA clone, Links Official Symbol HFE and Name: hemochromatosis [ <i>Homo sapiens</i> ] Other Aliases: HFE1, HH, HLA-H, MGC103790, dJ221C18.10.1 Other Designations: MHC class Hike protein HFE; hemochromatosis protein; hereditary hemochromatosis protein HLA-H
<ul> <li>■ 1: Hfe Order cDNA clone, Links         Official Symbol Hfe and Name: hemochromatosis [Mus musculus]         Other Aliases: RP23-480B19.9, MGC151121, MGC151123, MR2         Other Designations: OTTMUSP0000000659         Chromosome: 13; Location: 13 15.0 cM         Annotation: Chromosome 13, NC_000079.5 (2379571023802680,         complement)         GenelD: 15216         生物種名が書かれている         Order cDNA clone, Links         Official Symbol HFE and Name: hemochromatosis [Homo sapiens]         Other Aliases: HFE1, HH, HLA-H, MGC103790, dJ221C10.10.1         Other Designations: MHC class I-like protein HFE;         hemochromatosis protein; hereditary hemochromatosis protein HLA-H         H         </li> </ul>
Chromosome: 6; Location: 6p21.3 Annotation: Chromosome 6, NC_000006.10 (2619542726205038) MIM: 235200 GeneID: 3077 3: <u>Hfe</u> Links Official Symbol Hfe and Name: hemochromatosis [ <i>Rattus</i> <i>norvegicus</i> ] Chromosome: 17; Location: 17p11-q11 Annotation: Chromosome X, NC_005120.2 (4029854240315963, complement)

赤四角で囲まれたHFEへのリンクをクリックして詳細情報を取得してください。

🗆 1: HFE hemochro	matosis [ Horno sapiens ]	
GeneID: 3077		updated 27-Jan-2009
Summary		S (1)
Official Symbol	HFE	provided by HGNC
Official Full Name	hemochromatosis	p
onician an Name	hemochromatosis	provided by HGNC
Primary source	HGNC: 4886	
See related	Ensembl: ENSG0000010704;	HPRD: 01993; MIM: 235200
Gene type	protein coding	
RefSeq status	REVIEWED	
Organism	Homo sapiens	
Lineage	Eukarvota: Metazoa: Chorda	ta: Craniata: Vertebrata:
	Euteleostomi; Mammalia; Eu	theria; Euarchontoglires; Primates;
	Haplorrhini; Catarrhini; Homir	nidae; Horno
Also known as	HH; HFE1; HLA-H; MGC10379	0; dJ221C16.10.1; HFE
Summary	The protein encoded by this similar to MHC class I-type pri microglobulin (beta2M). It is regulate iron absorption by re- transferrin receptor with tran hereditary haemochromatosis results from defects in this givariants have been described have been found but their ful determined. [provided by Ref	gene is a membrane protein that is roteins and associates with beta2- shought that this protein functions to gulating the interaction of the sferrin. The iron storage disorder, , is a recessive genetic disorder that ene. At least nine alternatively spliced for this gene. Additional variants I-length nature has not been Seq]
Genomic regions, t	ranscripts, and products	<b>(</b> ) ?
Go to <u>reference seq</u>	uence details	Try our new Sequence Viewer
	NC_000006.10	
26195427		26205038
NH 080410-3 NH 139003-2 NH 139003-2 NH 139003-2 NH 139003-2 NH 139003-2 NH 139003-2 NH 139003-2 NH 139013-2 NH 139003-2 NH 139013-2 NH 139	on - untranslated region	NP_008401.1 isoform 1 precursor NP_628573.1 isoform 4 precursor NP_628573.1 isoform 3 precursor NP_628578.1 isoform 9 precursor NP_628578.1 isoform 7 precursor NP_628578.1 isoform 7 precursor NP_628579.1 isoform 10 precursor NP_628579.1 isoform 11 precursor NP_628579.1 isoform 11 precursor NP_628575.1 isoform 6 precursor

ヒトHFE遺伝子関する情報が示されたページへと移動したと思います。このページではHFE遺伝子に関し、ゲノム上 での位置、遺伝子構造、発現情報、文献情報などさまざまな情報が得られるようになっています。

## ■ 解答1-2\_\_\_

画面を下に少しスクロールすると、遺伝子構造やゲノム上での位置関係についての情報が得られます。



Genomic contextの箇所に注目するとHFE遺伝子がエンジ色で示されており、6番染色体上の順方向の鎖に位置していることが確認できます。また、その前後には青四角で示したHIST1H1C、HIST1H4C という遺伝子が存在することも確認できます。

enomic context			۵ ۵
chromosome: 6; [26153618]	Location: 6p21.3	HFE遺伝子	See HFE in MapViewer
HISTING	HESTENEC +	HFE HIS	LINeC ()

その少し上の"Genomic regions, transcipts, and products"の欄では遺伝子構造が示されています。



図からわかるようにHFE遺伝子には9個の選択的スプライス転写産物が今のところ知られています。1番目のエクソンは皆共通ですが、2番目以降のエクソンに関しては図で示されたように転写産物によってエクソンの使われ方や、またエクソンの長さ自体も異なっていることが確認できます。

HFEの別名(エイリアス)に関しては、画面上部の"summary"内に"also known as"として示されています。

	Haplorrhini; Catarrhini; Hominidae; Homo
Also known as	HH; HFE1; HLA-H; MGC103790; dJ221C16.10.1; HFE
0	The contain encoded by this encodes in a membrane contain.

HH, HFE1, HLA-A, MGC103790, dJ221C16.10.1といった名前で呼ばれていることが確認できます。

HFE遺伝子の変異に関連した表現型は画面中央付近の"Phenotypes"の欄に示されています。

#### Phenotypes

Hemochromatosis
MIM: 235200
Porphyria variegata
MIM: 176200

これらからHFE遺伝子の変異は血色素症と異型ポルフィリン症に関連していることがわかります。より詳細な疾患 に関する情報はMIM番号で示されたOMIMへのリンクをクリックすることで得られます。

#### ■ 解答1-3\_

HFE遺伝子がコードするタンパク質に関する情報は画面中央部分のGeneral protein informationや Gene Ontology の部分にその概要が示されています。まず名前ですが名前はGeneral protein informationの箇所から hemochromatosis protein (血色素症タンパク)、MHC class I-like protein HFE (MHCクラスI様タンパクHFE)、 hereditary hemochromatosis protein HLA-H(遺伝子性血色素症タンパクHLA-H)などと呼ばれていることが確認で きます。

General protein information	1 2
Preferred Names	
hemochromatosis protein	
Names	
hemochromatosis protein	
MHC class I-like protein HFE	
hereditary hemochromatosis protein HLA-H	

また機能としては、その上のGene Ontologyのfunctionから「鉄イオンの結合」があることがわかります。その下のProcessから抗原処理、抗原提示や鉄イオン輸送に関連することも確認できます。

Ontology		Provided by
unction		Evidence
ron ion binding		IEA
Process	Ev	idence
intigen processing and presentation	IEA	
ntigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class I	IEA	
ellular iron ion homeostasis	TAS	PubMed
ellular response to iron ion starvation	IEA	
emale pregnancy	IEA	
iormone biosynthetic process	IEA	
mmune response	IEA	
on transport	IEA	
ron ion homeostasis	IEA	
ron ion transport	TAS	PubMed
rotein complex assembly	TAS	PubMed
eceptor-mediated endocytosis	TAS	PubMed
component	Ev	idence
AHC class I protein complex	IEA	
ipical part of cell	IEA	
:ytoplasm	TAS	PubMed
ntegral to plasma membrane	TAS	PubMed
nembrane	IEA	
lasma membrane	TAS	PubMed

HFE遺伝子がコードするタンパク質に含まれるドメインは、NCBI Reference Sequence (RefSeq)の mRNA and Protein(s)に示されています。

VIII 000410.5 MP	000401.1 hemochromat	osis protein isoform 1 precursor
Description	Transcript Variant: This va isoform.	ariant (1) encodes the longest
Source sequence(s)	AF115265,A3249337,U913	28
Consensus CDS	CCDS4578.1	
	Note	This CCDS ID represents the longest isoform encoded by the HFE gene. This isoform contains both a Class I Histocompatibility antigen (MHC_I) and an Immunoglobulin constant region (IGc) domain.
UniProtKB/TrEMBL	B2CKL0	
UniProtKB/Swiss-	030201	
Prot		
conserved Domains (2	summary sdeenee	tên temuşadahulin damain
	Location:223-298 Blast Score:169	constant region subfamily; members of the IGc subfamily are components of immunoglobulins, T-cell receptors, CD1 cell surface glycoproteins, secretory glycoproteins A/C, and Major Histocompatibility Complex (MHC) class I/II
	pfam00129 Location:27-202	MHC_I; Class I Histocompatibility antigen, domains alpha 1 and 2
	Blast Score:331	
NM 139003.2 NP	620572.1 hemochromat	osis protein isoform 3 precursor
NM 139003.2 »NP Description	620572.1 hemochromat Transcript Variant: This va segment of the coding reg resulting in a shorter prot	tosis protein isoform 3 precursor ariant (3) lacks an internal in-frame jion, as compared to variant 1, ein (isoform 3).
NM 139003.2 »NP Description Source sequence(s)	620572.1 hemochromat Transcript Variant: This va segment of the coding reg resulting in a shorter prot AF149804,AJ249335,U913	tosis protein isoform 3 precursor ariant (3) lacks an internal in-frame gion, as compared to variant 1, ein (isoform 3). 28
NM 139003.2 >NP Description Source sequence(s) UniProtKB/Swiss- Prot	620572.1 hemochromat Transcript Variant: This vi segment of the coding reg resulting in a shorter proto AF149804,AJ249335,U913 030201	tosis protein isoform 3 precursor ariant (3) lacks an internal in-frame jion, as compared to variant 1, ein (isoform 3). 28
NM 139003.2 >NP Description Source sequence(s) UniProtKB/Swiss- Prot Conserved Domains (2	620572.1 hemochromat Transcript Variant: This vi segment of the coding reg resulting in a shorter prote AF149804,AJ249335,U913 Q30201 ) summary	tosis protein isoform 3 precursor ariant (3) lacks an internal in-frame pion, as compared to variant 1, ein (isoform 3). 28
NM 139003.2 >NP Description Source sequence(s) UniProtKB/Swiss- Prot Conserved Domains (2	620572.1 hemochromat Transcript Variant: This vi segment of the coding reg resulting in a shorter prote AF149804,AJ249335,U913 Q30201 ) summary Cod00098 Location:107-192 Blast Score:175	IGC; Immunoglobulin domain constant region subfamily are compared to variant 1, ein (isoform 3). 28 IGC; Immunoglobulin domain constant region subfamily members of the IGC subfamily are components of immunoglobulins, T-cell receptors, CD1 cell surface glycoproteins, secretory glycoproteins, A/C, and Major Histocompatibility Complex (MHC) class I/I

図中赤で示されたconserved domainの欄に各転写産物ごとに含まれるドメインが示されています。この遺伝子では、免疫グロブリン関連のサブファミリやMHCクラスI組織適合抗原ドメインなどが含まれていることが確認できます。

またタンパク質の細胞内での局在情報は、Gene OntologyのComponentの箇所から原形質膜などに存在することが読み取れます。

## ■ 解答1-4\_

画面上部の"Display"横のプルダウンメニューから"Gene Table"を選んでください。

ay Full Report	1	🖌 Show 20 💌 Sort by Relevance 💌 Send to 💌
I: 1 Full Report Summary	1	nes: 1 SNP GeneView: 1
1: H ASN.1		apiens ]
neID XML		updated 27-Jan-2009
umn Gene Table		\$ 2
of Books Links		provided by HGNC
Offic Conserved Doma Genome Links	ain Links	provided by HGNC
Pri GENSAT Links GEO Profile Link HomoloGene Lin Nucleotide Links R Nucleotide NIH o EST Links	s ks DNA clone links	000010704; HPRD:01993; MIM:235200
GSS Links	Jone miks	mai Chandata: Craniata: Vertebrata:
9-	Euteleostomi; M Haplorrhini; Cat	armalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; armini; Hominidae; Homo
Also known as	HH; HFE1; HLA-	H; MGC103790; dJ221C16.10.1; HFE
Summary	The protein end similar to MHC of microglobulin (b regulate iron ab transferrin rece hereditary haen results from def variants have b have been foun determined. For	coded by this gene is a membrane protein that is class I-type proteins and associates with beta2- eta2M). It is thought that this protein functions to sorption by regulating the interaction of the ptor with transferrin. The iron storage disorder, nochromatosis, is a recessive genetic disorder that fects in this gene. At least nine alternatively spliced een described for this gene. Additional variants d but their full-length nature has not been puided by Rofeoral

すると、下図のような遺伝子構造を詳細に表示した画面へと移動します。

Genomic regi	ons, transcript	s, and products				3
						Try our new Sequence Viewer
81.63 84.33 84.33 84.33 84.33 84.33 84.33 84.33	[26195427] 19414-2 19434-2 19444-2	NC_00	0006.10	[2520553 0' %.0000 %.000 %.0000 %.0000 %.000 %.000 %.000 %.000 %.000 %.000	8) 101.1 isoform 1 pres 173.1 isoform 3 pres 178.1 isoform 3 pres 178.1 isoform 3 pres 178.1 isoform 3 pres 179.1 isoform 18 pre 188.1 isoform 18 pre 175.1 isoform 18 pres 175.1 isoform 6 pres	wrian <u>CCD54578-1</u> wrian <u>CCD54579-1</u> wrian <u>CCD54579-1</u> wrian <u>CCD54580-1</u> wrian <u>CCD54580-1</u> wrian <u>CCD54583-1</u> wrian <u>CCD54582-1</u> wrian
MRNA NM 000410.3 NM 139004.2 NM 139009.2 NM 139009.2 NM 139007.2 NM 139010.2 NM 139010.2 NM 139010.2 NM 139010.2	bp exons 2222 6 1946 5 1904 5 2153 6 1958 5 1916 5 1916 5 1682 4 1406 3 1180 6	Protein NP 000401.1 NP 620573.1 NP 620572.1 NP 620576.1 NP 620577.1 NP 620577.1 NP 620579.1 NP 620575.1	aa exons 348 6 256 5 242 5 325 6 260 5 246 5 168 4 76 3 334 6			
Exon informati NM 000410.3	ion: lenath: 2222	bp. number of	exons: 6			
NP 000401.1	length: 348 a	a, number of e	xons: 6			
EXON		Coding EXON		INTRON		
coords	length	coords	length	coords	length	
<u>62 - 297</u>	236 bp	222 - 297	76 bp	<u>298 - 3621</u>	3324 bp	
3622 - 3885	264 bp	<u>3622 - 3885</u>	264 bp	<u>3886 - 4094</u>	209 Bp	
4095 - 4370 5466 - 5741	270 pp	<u>4095 - 4370</u> 5466 - 5741	276 bp	<u>4371 - 5405</u> 5742 - 5900	1095 bp	
5900 - 6013	114 hn	5900 - 6013	114 hn	6014 - 6966	953 hn	
6967 - 8022	1056 bp	6967 - 7007	41 bp	0000	100 Op	

このページでは赤四角で囲んだ領域で、エクソン、イントロンの位置情報が表形式で示されていて、それを読むこ とで位置がbp単位で得られます。

## 解答・解説2

■ 解答2-1\_\_\_

画面右側のリンクメニューからSNP:GeneViewをクリックして、既知SNP情報へと移動してください。

ochron	natosis [ Homo sapiens ]		🏠 Entrez Gen	e Home
		updated 27-Jan-2009	Table Of C	ontents
ymbol	HFE	provided by <u>HGNC</u>	Summary Genomic re transcripts. Genomic co Riblicarcob	gions, intext
Name	hemochromatosis	provided by HGNC	HIV-1 prote	y ein interaction: s
ource	HGNC: 4886		General ge	ne information
lated	Ensembl: ENSG0000010704; HPRD: 01993; M	IM:235200	information	l
e type	protein coding		Reference : Related Se	Sequences
status	REVIEWED		Additional L	inks
anism	Homo sapiens		Links	Explain
neage	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vi Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarcho Haplorrhini; Catarrhini; Hominidae; Homo	artebrata; ntoglires; Primates;	Order cDNA Books CCDS Conserved	olone Domains
wn as	HH; HFE1; HLA-H; MGC103790; dJ221C16.10	.1; HFE	Genome	_
imary	The protein encoded by this gene is a memb similar to MHC class I-type proteins and assu- microglobulin (beta2M). It is thought that the regulate iron absorption by regulating the int transferrin receptor with transferrin. The iron hereditary haemochromatosis, is a recessive results from defects in this gene. At least ni variants have been described for this gene. have been found but their full-length nature determined. [provided by RefSeq]	rane protein that is ociates with beta2- is protein functions to eraction of the a storage disorder, genetic disorder that ne alternatively spliced Additional variants has not been	GEO Prome Homologer Map Viewel Nucleotide OMIM PubChem S Full text in Probe Protein PubMed PubMed (G SNP	s r Compound Substance PMC MIM) eneRIF)
ions, tr	ranscripts, and products	\$ 2	SNP: Gene	view
ce seq	uence details	Try our new Sequence Viewer	Taxonomy UniSTS AceView	

SNP linked to Gene	la hre × 🔇							
+ → C ☆	tp//www.ncbi.r	im.nih.gov/S	NP/sinp,ref.c	gi?iocusid=3077			E I	D- F-
こちらのブックマーク バーにブッ	ウマークを認知すると利	お申にページにアク	セスできます。				🗀 70%	ものブックマーク
	Single Nu	cleotide	Polymon	phism	A BOOKS SNP			Î
Fabilita Hatreada	Search for !	SNP on NCBI	Reference A	ssembly	a books one			
Search Entrez SNP		✓ for		Go				
BUILD 129	SNP linked	to Gene HF	E(genelD:	3077) Via Contig	Annotation			
Have a question about dcSNP? Try searching the SNP FAQ Archive!	Send rs# on	i all gene mod	els to Batch 🤇	Query Download	all rs# to file. #	22		
Go	Gene Mode	I (MKNA al	ignment) in	formation from	genome sequer	nce	1	
CENTRAL	I otal ge	ne model (co	ontig mRIVA	transcript):	2) Cantin	Contin Labol	List SND	- I
HUMAN VARIATION	NM 000410 3	char strand )	JP 000401 1	forward	NT 007592.14	contig Laber	c. currently shown	
Search, Annotate,	NM 000410 3	phas strand ]	JP 000401 1	forward	NW 922984 1	Celera	View on GeneMo	del
Submit HCH	NM 000410 3	what strand ]	JP 000401 1	forward	NW 001838974 1	HuRef	View on on GeneMo	del
Submit Batch Data	NM 139003 2	nhas strand ]	JP 620572 1	forward	NT 007592 14	reference	View on GeneMo	del
with Clinical Impact	NM 139003.2	phas strand ]	JP 620572 1	forward	NW 922984 1	Celera	View inp on GeneMo	del
SNP SUBMISSION	NM 139003.2	plase strand ]	JP 620572 1	forward	NW 001838974 1	HuRef	View on GeneMo	del
DOCUMENTATION	NM 139004 2	phas strand ]	JP 620573 1	forward	NT 007592 14	reference	View on GeneMo	del
SEARCH RELATED SITES	NM 139004 2	obst strand ]	JP 620573 1	forward	NW 922984 1	Celera	View on on GeneMo	del
	NM 139004.2	nhat strand ]	JP 620573 1	forward	NW 001838974 1	HuRef	View on GeneMo	del
	NM 139006.2	plat strand ]	JP 620575 1	forward	NT 00759214	reference	View snp on GeneMo	del
	NM 139006.2	plus strand ]	JP 620575 1	forward	NW 922984 1	Celera	View snp on GeneMo	del
	NM 139006.2	plat strand ]	JP 620575 1	forward	NW 001838974.1	HuRef	View inp on GeneMo	del
	NM 139007.2	obst strand ]	JP 620576 1	forward	NT 007592 14	reference	View on GeneMo	del
	NM 139007.2	plus strand 1	JP 620576 1	forward	NW 922984 1	Celera	View snp on GeneMo	odel
	NM 139007.2	olus strand ]	JP 620576 1	forward	NW 001838974 1	HuRef	View ann on GeneMo	del
	NM 139008.2	obst strand ]	JP 620577.1	forward	NT 007592 14	reference	View snp on GeneMo	del.
	NM 139008.2	plus strand ]	IP 620577.1	forward	NW 922984 1	Celera	View mp on GeneMo	del
	NM 139008.2	plus strand ]	IP 620577 1	forward	NW 001838974 1	HuRef	View snp on GeneMo	odel
	NM 139009.2	plas strand ]	JP 620578 1	forward	NT 00759214	reference	View snp on GeneMo	odel
	NM 139009.2	plus strand ]	JP 620578 1	forward	NW 922984 1	Celera	View snp on GeneMo	sdel
	NM 139009.2	ohas strand ]	JP 620578 1	forward	NW 001838974 1	HuRef	View on GeneMo	del
	NM 139010.2	plat strand ]	JP 620579 1	forward	NT 007592 14	reference	View mp on GeneMo	del
	NM 139010.2	obst strand )	JP 620579 1	forward	NW 922984 1	Celera	View mp on GeneMo	del
	NM 139010.2	plus strand )	JP 620579 1	forward	NW 001838974 1	HuRef	View snp on GeneMo	del
	NM 139011 2	what strand ]	JP 620580 1	forward	NT 007592 14	reference	View on on GeneMa	viel
	1149 127911.6	have an unit 1	14_V60.060.1	TO WARD	114_007.226.14	reference	THE REPORT OF STREET	Del y

初期状態では、	コー	ド領域上のSNPのみが	(cSNP)	が表示されています。
---------	----	-------------	--------	------------

http://www	ncbi.nim.n	in.gov/S	restand, ref.	cgino cus	10=3077						•	Ľ
ブックマークを追加	1162500	ページにアク	セスできます。								🗀 ₹Ø	他の
NM_139	9010.2 plas	strand	TP_620579.	1 forward	1 1	NW	922984.1	Celera	View	r sop on	GeneM	ode
NM_13	9010.2 pðar	strand)	NP_620579	1 forward		NW	001838974	1 HuRef	View	no que s	GeneM	ed
NIM_139	9011.2 plas	strand	TP_620580	1 forward		NT_0	07592 14	reference	View	top on	GeneM	01
NM_139	9011.2 pba	strand	MP_620580	1 forward		NW	922984.1	Celera	View	a unb cu	GeneM	25
NM_139	9011.2 pha	strand ]	NP_620580	1 forward		NW	001838974	1 HuRef	View	no que v	GeneM	23
Inclus	de clinically	associat	ed Oin gene	e region (	OcSNP (	has f	requency O	double hit [	efresh			
8	jene mode	ı	Contig Lal	el C	ontig	n	uma	protein r	uma ori	entation	transc	ń
(contig r	nRNA tra	nscript):	reference	NT_0	07592.14	NM_0	00410.3 NP	000401.1	forv	vard	plus sta	iar
-				-						Color	Legend	
-					_			() () () () () () () () () () () () () (		· 323004.3	Nogostor	
Radian	Contig	mRNA	dbSNP rs#	Hetero-	Validadi	- 10	Clinically	Function	dbSNP	Protein	Codon	A
Region	position	pos	cluster id	zygosity	Yangach	m 5D	Associated	Function	allele	residue	pos	
eccon_1	16945920	161						start codon				1
exon_2	16949347	264	1/2242956	ND.	8	H		missense	¢	The [T]	2	3
								coming	т	Met	2	
		1000	- 	1000 C	in and the second s		1	reference		100]		ł
			-17500AC	0.138	ALC: NO	н		missense	G	(D)	E.	é
	16949430	347	CT/22042			-					_	Ī
	16949430	347	11/220552			+		coning	0	IL. INI	1	
	16949430	347	11/20042					contig reference	C	He [H]	Ľ.	-
	16949430 16949436	347 353	m1800730	0.014	67X			contig reference missense	C T	Ha [H] Cys [C]	1	0 10
	16949430 16949436	353	m1800730	0.014	192			contig reference missense contig reference	C T A	Has [H] Cys [C] Ser [S]	1 1 1	101 01 101
exon_4	16949430 16949436 16951197	347 353 810	m122242	0.014 ND	1953 1955	н		contig reference missense contig reference missense	C T A T	Hu [H] Cys [C] Ser [S] De [I]	1 1 1 2	10 10 10 10
exton_4	16949430 16949436 16951197	347 353 810	n1800730 n4986950	0.014 ND	1923 1923	н		contag reference missense contag reference missense contag reference	C T A T C	Ha [H] Cys [C] Ser [S] De [I] Thr [T]	1 1 2 2	NO 10 10 10 01 10
exon_4	16949430 16949436 16951197 16951392	347 353 810 1005	n122252 n1200730 n4986950 n1200562	0.014 N.D. 0.024	895 895	H		contag reference missense contag reference missense contag reference missense	C T A T C A	Has [H] Cys [C] Ser [S] De [I] Thr [T] Tyr [Y]	1 1 2 2 2	10 10 10 10 10 01
	16949430 16949436 16951197 16951392	347 353 810 1005	m1800730 m4986950 m1800562	0.014 ND 0.024	673 774 673	н		contag reference missense contag reference missense contag reference missense contag reference	C T A T C A G	His (H) Cys (C) Ser (S) Ile (I) Thr (T) Tyr (Y) Cys (C)	1 1 2 2 2 2 2	10 10 10 10 10 10 0V 10
exon_4	16949430 16949436 16951197 16951392 16952684	247 353 810 1005 1126	m1800730 m1800730 m1800562 m35201683	0.014 N D 0.024 0.053	173 173 173	н		contag reference missense contag reference missense contag reference missense contag reference synonymous	C T T C A G T	Har (H) Cys (C) Ser (S) De (I) Thr (T) Tyr (Y) Cys (C) Tyr (Y)	1 1 2 2 2 2 2 3	10 10 10 10 10 10 10 10 10 10

"in gene region"ボタンをクリックし、refreshボタンをクリックすることで、上流やイントロン上に存在するSNP も表示されるようになります。(画面上黄色の領域など)

Tachude clinically accoria	ted Oin gene region	0 oSMD	has frequency	O double nit rofroe	h
include cinically associa	ed On gene region C	COINE	O has mequency	C double mr relies	a j

o Gene Kaltve	0							-		-
\$ http://www	w.ncbi.nlm.nih.gov	SNP/snp.mf.cg?pho	o se ReFal	Elocusid=30	78mma=NM,00041	038ctg	-NT_007	592146	orot 🕨 🖸	- 1
「ービジックマークを通	加すると物単にページに	7012228834.							රාජාග 🗀	7:07
	16946733	102020323 0.011			intron	A/G				
	16947078	m62625324 0.021			intron	C/T				
	16947141	0.499	184K	₽H	intron	A/C				
	16947349	ti9366637 0.439	24	ΨH	intron	C/T				
	16947587	1807207 N.D.			intron	NC				
	16947587	058213179 N.D.			intron	-/T				
	16947589	t157437008 N.D.			intron	G/T				
	16947591	ri56275179 N.D.			intron	C/G				
	16947599	rt60292295 N.D.			intron	-/G				
	16947656	ri62625325 0.049			intron	C/T				
	16948014	rs62625326 0.011			intron	C/G				
	16948134	m62625327 0.011			intron	NC				
	16948276	ri61472021 N.D.			intron	C/T				
	16948280	ri62625329 0.011			intron	C/G				
	16948435	rs62625330 0.081			intron	A/G				
	16948521	m34555420 0.212	×		intron	G/T				
	16948632	ri62396165 0.260			intron	C/G				
	16948644	m2858994 N.D.			intron	A/T				
	16948703	m13196986 0.419	195	1	intron	C/T				
	16948728	r#60226664 N.D.			intron	C/T				
						-				
	16948950	rib6267433 N.D.			infron	(AAA)				
	16949135	m56361031 N.D.			intron	A/G				
	16949137	1156305635 N.D.			intron	A/G				
	16949254	rs2227837 0.474	8		intron	C/T				
exton_2	16949347 264	n2242956 N.D.	12	H	missense	C	Thr [T]	2	35	
	8	S 41	1		contig	-	Met		-	
	S		1		reference		[M]	1	-	
	16249430 347	m1722245 0.138	-	H	missense	G	Asp [D]	1	63	
					contig	с	His [H]	1	63	
	16949436 353	121800730 0.014	100		mastense	T	Cys (C)	T.	65	
	And the second second				contig	1	Con 191	-	25	
					reference.	n .	out of		-	
intron_	2 16949587	ti2071303 0.500	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	₽H	intron	A/G			1	
intron_	3 16950099	rs2227838 0.284	×		intron	C/T				
	16950398	±1807208 0.117	100		intron	A/G				
	16950421	rs2032451 0.143	100		intron	AC				

## ■ 解答2-2\_\_\_\_

ひとつ画面を戻り、NM\_000410 (デフォルト) についてのSNP情報を詳細に見てみましょう。

Inclus g (contig 1	de clinically gene mode mRNA tra	associati l nscript):	ed Oin gene Contig Lah reference	region ( nel Co <u>NT_0</u> (	ontig 07592.14 N	nas f m M_0	requency O rna 100410.3 <u>NP</u>	double hit protein i	refresh mrna ori forv	<b>entation</b> vard	<b>transc</b> plus str	ript snj rand 6,	count
					_			T	2	S Color J	Legend		
Region	Contig position	mRNA pos	dbSNP rs# cluster id	Hetero- zygosity	Validation	3D	Clinically Associated	Function	dbSNF allele	Protein residue	Codon pos	Amino acid pos	PubMed
exon_1	16945920	161						start codon				1	1
exon_2	16949347	264	12242956	N.D.	18 H	l		missense	С	The [T]	2	35	
								contig reference	т	Met [M]	2	<u>35</u>	
	16949430	347	rs1799945	0.138	az H			missense	G	Asp [D]	1	63	
	-							contig reference	с	His [H]	1	<u>63</u>	
	16949436	353	a1800730	0.014	3×			missense	т	Cys [C]	1	65	
								contig reference	A	Ser [S]	1	65	
exon_4	16951197	810	104986950	N.D.	≫≍ H	1		missense	т	lle [I]	2	217	
	1							contig reference	с	Thr [T]	2	217	
	16951392	1005	1800.562	0.024	₩× H			missense	A	Tyr [Y]	2	282	
								contig reference	G	Cys [C]	2	282	
exon_6	16952684	1186	rs35201683	0.053	×			synonymous	т	Tyr [Y]	3	342	
								contig reference	с	Tyr [Y]	3	342	

画面よりデフォルトの設定では6個のコード領域に含まれているSNPが表示されていることがわかります。(1SNPに つき2行で表示されている)その中で、赤く表示された非同義置換のSNPが5個あることも確認できます。

次にOMIMへのリンクがあるデータを表示させて見ましょう。デフォルトの設定では表示されていないのでまず、 OMIMを含む診療関連データと対応の取れているデータを表示させることが可能なオプションを用いてこれらのSNPs を表示させて見ましょう。

☑ Include clinically associated ○in gene region ⊙cSNP ○has frequency ○double hit refresh

SNPs一覧の上にある箇所から"Include clinically assocciated"横のチェックボックスをクリックして "refresh"ボタンを押し、診療関連データと対応の取れているデータを表示させてください。

Region	Contig position	mRNA pos	dbSNP rs# cluster id	Hetero- zygosity	Validation	3D	Clinically Associated	Function	dbSNP allele	Protein residue	Codon pos	Amino acid pos	PubMed
exon_1	16945920	161						start codon				1	
exon_2	16949347	264	152242956	N.D.	2 H			missense	С	Thr [T]	2	35	
								contig reference	т	Met [M]	2	<u>35</u>	
	16949400	317	r:28934889	0.011		Ţ	×	missense	A	Met [M]	1	53	
							X	contig reference	G	Val [V]	1	<u>53</u>	
	16949418	335	n:28934890	N.D.			×	missense	A	Met [M]	1	59	
							x	contig reference	G	Val [V]	1	<u>59</u>	
	16949430	347	r:1799945	0.138	8% H			missense	G	Asp [D]	1	63	
	İ					Ĩ		contig reference	с	His [H]	1	63	
	16949436	353	rs1800730	0.014	*×			missense	т	Cys [C]	1	65	
								contig reference	A	Ser [S]	I .	65	
	16949520	437	n:28934597	N.D.			*	missense	C	Arg [R]	1	93	°
							×.	contig reference	G	Gly [G]	1	<u>93</u>	
	16949557	474	1328934596	ND			*	missense	C	The [T]	2	105	
							×	contig reference	т	Ile [I]	2	105	
exon_3	16949833	541	1228934595	N.D.			X	missense	C	His [H]	3	127	
							×	contig reference	A	Gin [Q]	3	127	
exon 4	16951197	810	r#4986950	N.D.	<i>*</i> ≪ H			missense	т	lle [I]	2	217	
								contig reference	с	Thr [T]	2	217	
	16951392	1005	m1800562	0.024	<i>™</i> H			missense	A	Tyr [Y]	2	282	)
								contig reference	G	Cys [C]	2	282	
exon_6	16952684	1186	r#35201683	0.053	×	Γ		synonymous	т	Tyr [Y]	3	342	
								contig	с	Tyr [Y]	3	342	

"Clinically Assocciated"欄にヒトの形をしたOMIMへのリンクがあるものが5つあることも確認できます。

## 解答・解説3

## ■ 解答3-1\_

SNP情報の表中に"Clinically Assocciated"欄のヒトの形をしたOMIMへのリンクのどれかをクリックしてください。血色素症に関するOMIMへと移動します。一番上までスクロールしてみてください。はじめのdescriptionのところにこの病気に関する概要が示されており、下に詳細な情報が記述されています。



Descriptionの記述によると、血色素症は肝硬変、糖尿病、皮膚へのメラニン色素沈着、心不全などを引き起こし ます。またこの疾患は、6p21.3上のHFE遺伝子変異により引き起こされる古典的な血色素症(HFE)、1q21上の hemojuvelin(HJV)遺伝子変異によるもの、若年型血色素症と呼ばれる19q13上の遺伝子(HAMP)変異によるもの (HFE2)、7q22上の遺伝子(TFR2)変異によるもの(HFE3)、2q32上の遺伝子(SLC40A1)変異によるもの(HFE4)の5 種類が知られています。それらの疾患のうち、HFEと呼ばれる古典的な血色素症が6p21.3上のHFE遺伝子における変

HFE遺伝子の対立遺伝子多型についてはこのページの中央よりやや上部の Allelic variantsに記載されています。

異と関連しています。

	MAT. × D	
+ + C +	tp://www.ncbi.nlm.nlh.gow/entrec/dispornim.cg?d=2352008a=235200_Alle1cVariant0005	► 0- F-
25507907-0 11-1279	ロークを通知すると特徴にパージにアクセスできます。	ご その他のヴックマーク
	to / / www.ncbi.nlm.nih.gov/antnet/dispontine.cgP16=2552002.4481cVariant0005 PR-DELIBUT&201881CA-DCPDC2DE34, ALLELIC VARIANTS tradede examples DOD1 HEMOCHROMATOSIS [HFE, CYS282TYR ] PORPHYRIA CUTANEA TARDA, SUSCEPTIBILITY TO, INCLUDED PORPHYRIA CUTANEA TARDA, SUSCEPTIBILITY TO, INCLUDED PORPHYRIA VARIEGATA, SUSCEPTIBILITY TO, INCLUDED PAROCHROMATOSIS, JUVENILE, DIGENEC, INCLUDED ALZHEINER DISEASE, SUSCEPTIBILITY TO, INCLUDED TRANSFERRIN SERUM LEVEL QUANTITATIVE TRAIT LOCUS, INCLUDED TRANSFERRIN SERUM LEVEL QUANTITATIVE TRAIT LOCUS, INCLUDED Drakegmith et al. (2002) used a numbering system beginning from the first amino acid of the mature p 22 amino acids of the signal sequence, so that C282 of the immature protein is C260 of the mature p Hemochromatosis In patients with hemochromatosis, <u>Fader et al. (1995)</u> identified an 945G-A transition in the HFE gene to as HLA-H or '2DNA 24'), resulting in a cys282-to-tyr (C282Y) subtitution. This missense mutation conserved residue involved in the intramelocular field for bridging of MHC class I protein, and could i structure and function of this protein. Using an allele-specific oligonucleotide-ligation acids of the of the c323) carried the mutation, a carrier frequency of 10/155 = 6.48. One hundred forty-sight of 178 HH homocygous for this mutation, a carrier frequency of 10/155 = 6.48. One hundred forty-sight of 178 HH homocygous for this mutation, a were heterozygous, and 21 carried only the normal allele. These num patients, with S38 of cases related to C282Y homocygosity. Juscemptade et al. (1995) provided convincing evidence that the C282Y mutation in homocygous form in	Content of the second sec
References Contributions Creation Date Edd History Clinical Synopsis Gene map Entre: Central Synopsis Entre: Central	cause of hemochromatosis. In studies in Australia, patients properly characterized at the genotypic a showed homozygosity for the C282Y substitution. Irrespective of haplotype, all Hit heterozygotes were heterozygotes, and all homozygous normal controls were cys/cys homozygotes. The presence of a siz patients contrasted with the data of <u>Fader et al</u> (1996), who reported a lower frequency of the mutal (1996) suggested that different clinical criteria for the diagnosis of HH may account for the difference be as homogeneous as previously believed. They noted that a key question is why there is a variation loading in HH that is haplotype-related when the mutation is identical in all haplotypes tested. Januari hypothesized that the HEE locus is the primary HH locus, but that there are likely to be other ther infinite disequilibrium present in all populations and spanning at least 45 Mb distal of D6S265. Journole et al (1996) commented on the significance of the C282Y mutation on the basis of a group affected individuals who had been under study in France for more than 10 years and identified by str Homozygosity for the C282Y mutation and the H63D mutation (2550010002). I was homozygous for and 2 were heterozygous for H63D. These results corresponded to an allelic frequency of for the disease, which is sightly lower than generally estimated. In contrast, the H63D allelic frequency of for the disease, which is sightly lower than generally estimated. In contrast, the H63D allelic frequency of for the disease, which is sightly lower than generally estimated. In contrast, the H63D allelic frequency of Start H3D variant was not clear.	Inter Inc. gene a the ingle mutation in all tion. Jacwinska stal e, or that HH may not in severity of iron sea and 1(1965) ed modifying genes a region of linkage of 65 unrelated ingent criteria. compound the HS3D mutation: the HS3D mutation: the HS3D mutation: the HS3D mutation: the S202 and 5.4% for sed coortrols, whereas if about 1 per 1,000 y was nearly the same by). While the matosis, the 1933 controls, 121 free C282Y and all C282Y these discussions and the same y). and all C282Y



現在OMIMでは11種類のHFE遺伝子に関連する多型が記述されており、 Cys282Tyr変異は、その一番目に記載されています。表現型としては血色素症となっています。

■ 解答3-2

OMIMページの一番上にある"GeneTests"へのリンクをクリックしてください。



## 血色素症の遺伝子検査に関する情報が得られます。

Home Page	About GeneTests	<b>eeve</b> Reviews	Laboratory Directory	Clinic Directory	Educational Materials
Funded b National 3	y the Institutes of Healt	h		INTER	Tests
				GINLIG	
The resu	It of your search (b	elow) includes a group of re	lated disorders with	n your search term	in bold or an
alphabeti results, s	cal listing of the ind see Interpreting You	ividual entries that match ye ar Search Results.	our search term. Fo	or more information	about search
		005000		-	
Search F	Result for OMIM#	235200		1	
Search I	colated Hereditary F	iemochromatosis	(Lesearch) Reviews	Resources	
Search I HFE-Asso sclaimer: ( ormation p pect of a la	GeneTests does not in rovided by laboratorie aboratory's work.	femochromatosis Testing idependently verify as and does not warrant any	Contact GeneTests	Resources Copyright@ All Right@ University of Wa Terms	1993-2009, Reserved shington, Seattle of Use
Search I HFE-Ass sclaimer: ( ormation p pect of a la	Result for OMIM# ociated Hereditary F GeneTests does not in rovided by laboratorie aboratory's work. National I National Human (	temochromatosis Testing idependently verify as and does not warrant any anding Support Library of Medicine, NIH comore Research Institute, NIH	Contact GeneTests	Copyright@ All Rights University of Was Terms Sponsoring Instit University of Washin Seattle, Washin	1993-2009, Reserved shington, Seattle of Use ution ngton ton
Search I HFE-Ass sclaimer: ( ormation p pect of a la	Result for OMIM# ociated Hereditary F GeneTests does not in rovided by laboratorie aboratory's work. Result National Human (	temochromatosis Testing independently verify as and does not warrant any anding Support Library of Medicine, NEH Genome Research Institute, NEH	Contact GeneTests	Copyright All Rights University of Wa Sponsoring Instit University of Washing Seattle, Washing	1993-2009, Reserved shington, Seattle of Use ution ngton ton

たとえば、Testing(画面上赤四角)をクリックすると遺伝子検査を行っている機関の情報を得ることができます。

	ーク バーにブックマークを追加	かすると簡単にページにアクセスできます。					その他のフ
lome Page	About GeneTests	GENEReviews	Laboratory Directory	Clin Direct	ic ory	Educ Mat	ationa erials
unded Jationa	I by the al Institutes of He associated Here	ealth editary Hemochromato	sis	G	ENE	Te	sts
		Select all clinical I	aboratories				
Labora	tories offering clini	cal testing:	Analysis of the entire coding region: Sequence analysis	Analysis of the entire coding region: Mutation scanning	Targeted mutation analysis	Prenatal diagnosis	Carrier
ARUP La Molecula Salt Lak	aboratories ar Genetics Laborato e City, UT	ry					
Elaine L Pinar Ba	yon, PhD; Rong Mao, ayrak-Toydemir, MD,	, MD; Edward R Ashwood, MD; PhD					
Acibade Acibade Istanbu	m Healthcare Group m Genetic Diagnostic I, Turkey	Center					
Ender A	Itiok, MD, PhD						
Baylor C Medical Houstor	College of Medicine Genetics Laboratorie n, TX	15					
Christin Jun Wor	e M Eng, MD, FACMG ng, PhD; Sau W. Che	; William E O'Brien, PhD; Lee- rung, PhD					
Beaumo Molecula Royal O	nt Hospital, Royal O ar Pathology Laborat ak, MI	ak tory					
Domnita	Crisan, MD, PhD						
BioLab s Molecula Klatovy,	spol. s.r.o. ar Biology Laboratory , Czech Republic	e.					
Frantise BloodCe Moleculi	k Musil, MUDr Inter of Wisconsin ar Diagnostics Labor.	atory					
Milwauk	ee, WI				•		
Daniel B	Bellissimo, PhD	Modicino					
Center I Boston,	for Human Genetics	nic ului id			•	•	
Aubrey	Milunsky, MD, DSc ; J	eff Mark Milunsky, MD					
Burc Mo Istanbu Ozdal P	lecular Genetics Diag I, Turkey tlik, Dr. MD: Vedat Kr	jnostic and Research Laborator	Ŷ				
CGB Lat	poratory Inc						

一つ画面を戻ってReview(画面上青四角)sをクリックすることでHFE遺伝子に関する遺伝子検査についての概要を知ることができます。



画面1/4程の箇所付近にある"Molecular Genetic Testing"の項目では、HFE遺伝子のどの多型を検査できるかが示されています。

> C		× (0)				
	thttp://w	www.ncbi.nlm.ni	h.gov/bookshelf/br.	fogi?book≂gen	s∂≓hemochn	omatosis 🕨 🗗 🖌
5のブックマーク パ	(ーにブックマークも	に見たかすると物理に、	ページにアクセスできます。			🗀 その他のブックマ
reviewer(s).	•	x 10001 W	92 - 64			
Molecular (	genetic test	ting: Clinical	methods			
+ Targ	geted muta	tion analysis	. <u>Targeted mutatio</u>	<u>n analysis</u>		
for t	the two know	wn disease-ca	using alleles in the	HFE gene		
(p.c	282Y and p.	H63D) is avail	able on a clinical ba	asis (Feder		
with	1990], ADU	re either homo	avantes for the p.(	r ongin C282V		
muta	ation or com	pound hetero;	zvaotes for the p.C	282Y and		
p.H6	63D mutation	is.	.,,			
Note	a: Mast clinic	al laboratorio	s de pet reutinely t	act for the		
565	C allele beca	use it annear	s to account for on	llv 196 of		
indiv	viduals affec	ted clinically (	Mura et al 1999] a	nd its		
clinic	cal significar	nce is currentl	y unclear.			
2		81 85 C.S				
+ Seq	uence anal	ysis. Testing	to identify other m	utant		
allel	AC SCADDED			14 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
Gildi	es associate	d with AFE-H	HC is available in a	limited		
num	ber of clinica	al and researc	HC is available in a h laboratories ( <u>Bart</u>	limited ton et al		
num 1999	ber of clinica ].	al and researc	HC is available in a h laboratories ( <u>Bart</u>	limited ton et al		
num <u>1999</u> <u>Table 1</u> sum	nber of clinica 9]. Anmarizes <u>mol</u> a	al and researc al and researc ecular genetic	HC is available in a h laboratories <u>(Bart</u> <u>testing</u> for this dis	limited ton et al corder.		
num <u>1999</u> <u>Table 1</u> sum	es associate ober of clinica 9]. mmarizes <u>mol</u>	al and researc	HC is available in a h laboratories ( <u>Bart</u> <u>testing</u> for this dis	limited ton et al corder.		
num <u>1999</u> <u>Table 1</u> sum Table 1. <u>Mo</u>	es associate ober of clinica 9]. nmarizes <u>mole</u> olecular Ger	a with <i>NEE</i> -HB al and researc ecular genetic netic Testing	HC is available in a h laboratories <u>(Bart</u> <u>testing</u> for this dis <b>Used in <i>HFE</i>-HHC</b>	limited t <u>on et al</u> corder.		
num 1991 Table 1 sum Table 1. <u>Mc</u>	ober of clinica 9]. hmarizes <u>mole</u>	a with MEE-HB al and researc ecular genetic netic Testing <u>Mutation</u>	HC is available in a h laboratories [ <u>Bart</u> <u>testing</u> for this dis Used in HFE-HHC Detection Rate	limited ton et al corder.	Î	
num 1991 Table 1 sum Table 1. <u>Mc</u>	nmarizes <u>mol</u>	a with MEE-HB al and researc ecular genetic netic Testing <u>Mutation</u> % of	HC is available in a h laboratories <u>(Bart</u> <u>testing</u> for this dis <b>Used in HFE-HHC</b> Detection Rate	limited ton et al corder. Test		
Table 1. Mc Table 1. Mc Test Method	olecular Ger Mutations Detected	ecular genetic netic Testing <u>Mutation</u> % of Individuals	HC is available in a h laboratories ( <u>Bart</u> <u>testing</u> for this dis Used in <i>HFE</i> -HHC Detection Rate Genotype	limited ton et al corder. Test Availability		
num 199 Table 1 sum Table 1. <u>Mc</u> Test Method	Mutations Detected	ecular genetic netic Testing Mutation % of Individuals with HHC	HC is available in a h laboratories <u>(Bart</u> <u>testing</u> for this dis Used in HFE-HHC Detection Rate <u>Genotype</u>	ton et al corder. Test Availability		
Table 1 sum Table 1 sum Table 1. <u>Mc</u> Test Method	es associate iber of clinica 9]. mmarizes <u>mol</u> olecular Ger Mutations Detected	Mutation Mutation Mutation 96 of Individuals with HHC 1, 2	HC is available in a h laboratories [ <u>Bart</u> <u>testing</u> for this dis Used in HFE-HHC Detection Rate <u>Genotype</u>	Test Availability		
Table 1 sum Table 1 sum Table 1. Mg Test Method	Mutations Detected	Mutation Mutation 9% of Individuals with HHC 1, 2 ~60%-90%	HC is available in a h laboratories [ <u>Bart</u> <u>testing</u> for this dis Used in HFE-HHC Detection Rate <u>Genotype</u> p.C282Y/p.C282Y	limited ton et al corder. Test Availability		
Table 1 sum Table 1 sum Table 1. Mc Test Method	Mutations HFE mutations	Mutation 9b of Individuals with HHC 1, 2 ~60%-90% 3%-8%	HC is available in a h laboratories ( <u>Bart</u> <u>testing</u> for this dis Used in HFE-HHC Detection Rate <u>Genotype</u> p.C282Y/p.C282Y p.C282Y/p.H63D	Test Availability		
Table 1 sum Table 1 sum Table 1. Mc Test Method Targeted mutation analysis	Mutations Detected HFE mutations: p.C282Y, p.H63D	Mutation 9% of Individuals with HHC 1, 2 ~60%-90% 3%-8% ~1%	HC is available in a h laboratories [ <u>Bart</u> <u>testing</u> for this dis Used in HFE-HHC Detection Rate <u>Genotype</u> p.C282Y/p.C282Y p.C282Y/p.H63D p.H63D/p.H63D <sup>3</sup>	Test Availability Clinical		
Table 1 sum Table 1 sum Table 1. Mc Test Method Targeted mutation analysis	Mutations Detected HFE mutations: p.C282Y, p.H63D HFE	Mutation 9b of Individuals with HHC 1, 2 ~60%-90% 3%-8% ~1%	HC is available in a h laboratories [ <u>Bart</u> <u>testing</u> for this dis Used in HFE-HHC Detection Rate <u>Genotype</u> p.C282Y/p.C282Y p.C282Y/p.H63D p.H63D/p.H63D <sup>3</sup>	Test Availability Clinical		

赤四角で囲んだ表の記述から282残基目のCys/Tyr変異、および63残基目のHis/Asp変異に対する検査が可能なことがわかります。

282残基目のCys/Tyr変異に関する表現型は随所に記載が見られます。この変異により鉄の代謝異常が起こり貯蔵鉄 増加による血色素症を引き起こします。

## 解答・解説4

## ■ 解答4-1\_

ブラウザのバックボタンを用いてEntrez Geneの画面に戻り、タンパク質のアミノ酸配列で一番上に書かれている NP\_000401をクリックしてください。



続いて表示された画面上部のLinksプルダウンメニューからBLinkをクリックしてください。



さらに、Conserved Domain Database hitsをクリックしてドメイン情報を取得してください。

		Results: 1 - 100 Next Page Last
% hits		reset selection
	348 aa	
blink	<u>uminutuninutuninut</u>	SCORE ACCESSION Length Protein Description
		Conserved Domain Database hits
٠		1870 P60018 348 RecName: Full=Hereditary hemoc
٠		1870 NP_001009101 348 hemochromatosis protein [Pan t



CDDに含まれるcd00098とpfamに含まれるpfam00129の二つのドメインがこの配列上に確認できます。



NP\_000401と配列が似ていて、立体構造が既知であるを持つタンパク質を調べるために、ブラウザのバックボタン を用いて戻り、画面上部の3D structuresボタンをクリックしてください。(この機能はなくなってしまったため、昔の画面を用いて流れを解説します。)

			Structure	Pu
Ge	nome	Nucleotide	3D-Domains	Bo
Ge	nome	Nucleotide	SD-Domains	

2rr/L4D       WERCO       #FRUC #FRUC #FRUC #FRUCAD @ 2rr #00       AM799         @ R5 • @ With Comparison of the state of the st	ij4504377 view - Nicrosoft Internet Explorer					501
Control       Contro       Control       Control	テイル(1) 編集(1) 表示(2) お気に入り(3) ワール(1) へ	11719				
Http://www.rcbininn.hgov/uutia/birk.cgi?bid=45043778ali#38pd=18cut=100       Pitchin       Structure       PubMed       Taxonomy         Genome       Nucleotide       3D-Domains       Books       Heip         uery: ei(4504377, hemochromatosis protein isofores 1 prescursor [Homo sapien] atachime ei: 10208318, 112053064, 10965806, 833232308, 00748052, 57114069, 38502807, 29709343, 22854810, 0250786, 15115850, 14100038, 11194315, 2497915, 2370111, 2088551, 1190180, 1469790         Get Gn3D Now!       Show stantical       Common Tree       Taxonomy Report       3D structures       CDD-Search       Gillet       Run BLAST         66 BLAST hits to 6 unique species Sort by taxona my proximity       Archaes       O ther Eukaryotas       Isseet Press       New search by GE #504377       De         146 aa       Stoler       Fest       New search by GE #504377       De         1512       108456       Statusto Fest       New search by GE #504377       De         152       108456       Statusto Fest       New search by GE #504377       De         1512       108456       Statusto Fest       New search by GE #504377       De         152       108456       Statusto Fest       New search by GE #504377       De         1512       108456       Statusto Fest       New search by GE #504377       De         152       108476 </th <th>3 辰5 • 🜍 · 💌 😰 🏠 🔎 枝常 👷 89</th> <th>uchn 🚱 🍰•</th> <th>🎍 🖻 • 🗖</th> <th>. 3</th> <th></th> <th></th>	3 辰5 • 🜍 · 💌 😰 🏠 🔎 枝常 👷 89	uchn 🚱 🍰•	🎍 🖻 • 🗖	. 3		
BLAST         Protein         Structure         PubMed         Taxonomy           Genome         Nucleotide         3D-Domains         Books         Help           uery: cid504572 hemochromatosis protein isoform 1 precursor [Homo sopiens]         atchine ci: 112000210, 112053064, 100650506, 002740052, 571140592, 385020007, 20709343, 22854010, 2020706, 15115850, 14100020, 11090100, 1460700           Get Ga3D Nord'         Shew identical         Beat hits         Common Tree         Taxonomy Report         3D structures         CDD-Search         Gilist         Run BLAST           G6 BLAST hits to 6 unique species Sort by taxonomy proximity         Image: Common Tree         Taxonomy Report         3D structures         CDD-Search         Gilist         Run BLAST           G6 BLAST hits to 6 unique species Sort by taxonomy proximity         Image: Common Tree         Taxonomy Report         New search by GE 4504377         Se           State         Scone / P ACCESSION         Gi         PhotEin DESCRIPTION         Fill         Fill         State	1.2.(2) ahttp://www.ncbinlm.nih.gov/sutils/blink.ogi?pid=45	043778all=08pdb=18cut	=100	CALCULATION.		- 🛃 84
BLAST         Protein         Structure         Publied         Taxonomy           Genome         Nucleotide         3D-Domains         Books         Heip           usry: ei(5594377 hemochromatosis protein isoform 1 precursor [Homo sapiens] atchine e: 112083018, 112083064, 109658050, 83322650, 80748052, 57114069, 38502807, 20709343, 22854810, D250708, 1511588,0 14100030, 11094315, 2407015, 2370111, 2080551, 1190180, 1469700         Get Gn3D Mone!           Get Gn3D Mone!         Taxonomy Report         3D structures         CDD-Search         GI ist         Run BLAST           66 BLAST hits to 6 unique species Sort by taxonomy proximity         0         Archaee         0         Genore Config         Data         Yiruses         O Other Eukaryotae           Geop only         Cut-Off         100         Select Peset         New search by GI: 4594377         Ge           1512         IBIA 333322         Chain A, The Grystal Structure Of H-2dd Mth Class I In Coaplex With Transferrin Rec 525         IBIA 333322         Chain A, The Grystal Structure Of H-2dd Mth Class I In Coaplex With 525         IBIA 333322         Chain A, The Grystal Structure Of H-2dd Mth Class I In Coaplex With 526         ISIZ 1000 Thin C, These Structure Of Ha/2dWt Coaplexed With Transferrin Rec 527         ISIZ 1000 Thin C, These Structure Of Ha/2dWt Coaplexed With A Teacefor Co 531         ISIZ 1000 Thin C, These Structure Of Ha/2dWt Coaplexed With Teansferrin Rec 531         ISIZ 1000 Thin C, These Structure Of Ha/2dWt Coaplexed With Teaceras						
Open Nucleon         Books         Help           uery: sild50/3772 hemochromatosis protein isoform 1 precursor [Homo sapiens] latchine e: 112083818, 112053064, 1096585070, 109658506, 83323630, 80748852, 547114059, 38502807, 29709343, 22854019, 0250706, 15115850, 11190315, 2470715, 2370111, 2088551, 1890180, 1467700         Gent Construction of the second se	S NCRI	BLAST	Protein	Structure	PubMed	Taxonomy
uerr eld504377 hemackromatosis protein isoform 1 precursor [Homo sapion]         atchine ci 112006318, 1120050064, 100550670, 100568506, 832326509, 80746952, 57114059, 38502807, 29709343, 22854810, 2250786, 161156020, 11094315, 2479715, 2370111, 2098551, 1990100, 1460780         Get Gn2D Nom!         Show identical       Best hits       Common Tree       Taxonomy Report       3D structures       CDD-Search       GI list       Run BLAST         B6 BLAST hits to 6 unique species Sert by taxonomy proximity       0       Archaea       0       Bacteria       159       Metazoa       0       Fungi 0       Plants 2       Viruses 0       Other Eukaryotae         eep only       w Cut=Off 100       Select       Reset       New search by GE 4504377       0p         148 as       Stonserved Domain. Rutabase hits       1012       101269       1012647       1012647       0p         1512       101647       S3315200       Chain A. The Crystal Structure 0f H=2dd Whc Class 1 Major Histocompaid Pation       1012667       1012647       10126	S NUBI	Genome	Nucleotide	3D-Domains	Books	Help
66 BLAST hits to 6 unique species Sort by taxonamy proximity         • Archaea       • Bacteria       159       Metazoa       • Fungi       • Plants       2       Viruses       • Other Eukaryotae         • eep only       • Cut-Off       100       Select       Reset       New search by GE 4504377       Go         148       • Cut-Off       100       Select       Reset       New search by GE 4504377       Go         148       • Cut-Off       100       Select       Reset       New search by GE 4504377       Go         148       • Cut-Off       100       Select       Reset       New search by GE 4504377       Go         148       • Store       1000       Chain G. Hemochromatoris Protein Hfe Complexed With Transferrin Rec         1512       1000       1000       Chain G. Hemochromatoris Protein Hfe Complexed With Transferrin Rec         1512       1114       38313225       Chain G. Crystal Structure Of He Murine Class I Major Histocompation         1512       12010       3122434       Chain D. Crystal Structure Of He All 101       With Sare Nucleocompation Hemochromatoris Protein Hfe Complexed With A Telemerate         1512       12010       3122432       Chain D. Crystal Structure Of He First Class He Masu And Tat-TI8         152       12010       3122432	Achine et 112083318, 112053064, 109658670, 10 250706, 15115850, 14100030, 11094315, 249791 <u>Get Gn3D Non</u> Show identical Best hits Common Tree	09658506, 833236 5, 2370111, 2080 Taxonomy Report	30, 80748852, 551, 1890180, 3D strue	57114069, 38502 1469790 tures CDD-S	807. 29709343.	22854810.
Score P ACCESSION         Cli         PROTEIN DESCRIPTION           Conserved Domain Outbace hits         Score P ACCESSION         PROTEIN DESCRIPTION           Conserved Domain Outbace hits         Score P ACCESSION         PROTEIN DESCRIPTION           Conserved Domain Outbace hits         Score P ACCESSION         PROTEIN DESCRIPTION           Conserved Domain Outbace hits         Score P ACCESSION         PROTEIN DESCRIPTION           Conserved Domain Outbace hits         Score P ACCESSION         PROTEIN DESCRIPTION           Conserved Domain Outbace hits         Score P ACCESSION         PROTEIN DESCRIPTION           Score P ACCESSION         Score P ACCESSION         PROTEIN DESCRIPTION           Conserved Domain Outbace hits         Score P ACCESSION         PROTEIN DESCRIPTION           Score P ACCESSION         Score P ACCESSION         PROTEIN DESCRIPTION           Score P ACCE P ACCESSION         Core P ACCE P ACCESSI	6 BLAST hits to 6 unique species Sort by 1 Archaea 0 Bacteria 159 Metazoa 0 Fun	axonomy proximity gi 0 Plants 2 \	( /iruses 0 Oth	er Eukaryotae		
48 as       SCORE P ACCESSION GI PHOTEIN DESCRIPTION         Enserved Damain Database hits       Issibility         101       IDEAG SERVED Chain G. Hemochromatosis Protein Hfe Complexed With Transferrin Rec         152       18114 3391323 Chain A. The Crystal Structure Of H=2dd Whc Class I In Complex With         1502       18704 4245604 Chain D. Crystal Structure Of H=2dd Whc Class I Major Histocompation         1502       18710 4245604 Chain D. Crystal Structure Of His-Al101 With Clars Nucleocompid Pet         1502       12700 13258522 Chain A. Crystal Structure Of His-Al101 With Clars Nucleocompid Pet         1502       12700 13258023 Chain D. Crystal Structure Of His-Al402 Complexed With A Telomerase         1503       12702 1327808 Chain D. Crystal Structure Of His-Tax Petide Bound To Human Cla         151       12702 1322808 Chain D. Crystal Structure Of His-Tax Petide Bound To Human Cla         152       240710 324492812 Chain A. The Complex Setween Tcr A& And Human Class I Who Hua-2 With A Setored         153       127421 132402812 Chain A. The Complex Setween Tcr A& And Human Class I Who Hua-2 With A Setored         153       12847 3012114 Chain F. Directed Kei Mt Class I Molecule         154       12847 3012114 Chain F. Directed Kei Mt Class I Molecule         155       12846 Structure Of His-2785 Complexed With The Self-Pee         156       12844 245565 Chain A. Structure Of His-28785 Complexed With The Self-Pee <td< td=""><td>eep only Cut-Off 100</td><td>Select Reset</td><td></td><td>New search by</td><td>GE 4504377</td><td>Go</td></td<>	eep only Cut-Off 100	Select Reset		New search by	GE 4504377	Go
100 Additional and a state of the second state	502         132700           502         1370A           501         26010           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127930           433         127940           433         127940           433         127940           433         127940           433         127940           433         103740           433         103740           433         132749           433         132749           433         132749           433         132749           433         132749           433         132749           433         132749           433         132749           433         132749 <th>44425504 Chain 71535522 Chain 92278888 Chain 92278888 Chain 92478888 Chain 82427805 Chain 82427805 Chain 82427805 Chain 82427805 Chain 82788189 Chain 82788189 Chain 82788180 Chain 82788180 Chain 8278820 Chain 8258868 Chain 85585888 Chain 85585888 Chain 85585888 Chain 85585888 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 855858 Chain 8558588 Chain 855858 Chain 855858 Chain 855858 Chain 855858 Chain 855858 Chain 855858 Chain 8558588 Chain 855858 Chain</th> <th>D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str A. The Complex A. Crystai Str A. Crystai Str A. Crystai Str A. Crystai Str J. Crystai Str D. Human Zinc- A. Him-B4405 C D. Crystai Str A. Human Class D. Crystai Str A. L3&amp; Crystai</th> <th>uctures Of The N ucture Of Hia-Al ucture Of Hia-Al ucture Of Hia-Al ucture Of The Fi ucture Of HiV-1 ( Between Tcr AS ucture Of Hia-S2 ucture Of Hia-S2 Alpha-2-Glycopre Cample Company Alpha-2-Glycopre Cample Company Alpha-2-Glycopre Cample Company 1 Histocompath ucture Of Hia-AS 1 Histocompath ucture Of Rat Mi ucture Of Rat Mi</th> <th>Jurine Class I 101 With Sars 402 Complexed Tax Feptide B And Human Class Tas Feptide B And Human Class 1785 Complexed 17 Cell Recept ass I Molecule 17 Cell Recept ass I Molecule 1785 Complexed 101 Recomplexed 101 National Self Complexed I Incomp Deminant Self Complexed Al Incomp Dilly Antigen Information 18-6</th> <th>Major Histocompat Wouldecompid Pept With A Telomerase -Cell Receptor Co Mamu And Tat-Till ound To Human Clia s 1 Mhc Hia-A2 Wi With The Self-Pep or Cdr2 Residues n Of Three Immuno exed With Aiterad Major Histocompat With The Glucagon Ligand Eefgraygf aplex With Fab- H A2.1 (HLA-A2.1 Hu</th>	44425504 Chain 71535522 Chain 92278888 Chain 92278888 Chain 92478888 Chain 82427805 Chain 82427805 Chain 82427805 Chain 82427805 Chain 82788189 Chain 82788189 Chain 82788180 Chain 82788180 Chain 8278820 Chain 8258868 Chain 85585888 Chain 85585888 Chain 85585888 Chain 85585888 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 8558588 Chain 855858 Chain 8558588 Chain 855858 Chain 855858 Chain 855858 Chain 855858 Chain 855858 Chain 855858 Chain 8558588 Chain 855858 Chain	D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str D. Crystai Str A. The Complex A. Crystai Str A. Crystai Str A. Crystai Str A. Crystai Str J. Crystai Str D. Human Zinc- A. Him-B4405 C D. Crystai Str A. Human Class D. Crystai Str A. L3& Crystai	uctures Of The N ucture Of Hia-Al ucture Of Hia-Al ucture Of Hia-Al ucture Of The Fi ucture Of HiV-1 ( Between Tcr AS ucture Of Hia-S2 ucture Of Hia-S2 Alpha-2-Glycopre Cample Company Alpha-2-Glycopre Cample Company Alpha-2-Glycopre Cample Company 1 Histocompath ucture Of Hia-AS 1 Histocompath ucture Of Rat Mi ucture Of Rat Mi	Jurine Class I 101 With Sars 402 Complexed Tax Feptide B And Human Class Tas Feptide B And Human Class 1785 Complexed 17 Cell Recept ass I Molecule 17 Cell Recept ass I Molecule 1785 Complexed 101 Recomplexed 101 National Self Complexed I Incomp Deminant Self Complexed Al Incomp Dilly Antigen Information 18-6	Major Histocompat Wouldecompid Pept With A Telomerase -Cell Receptor Co Mamu And Tat-Till ound To Human Clia s 1 Mhc Hia-A2 Wi With The Self-Pep or Cdr2 Residues n Of Three Immuno exed With Aiterad Major Histocompat With The Glucagon Ligand Eefgraygf aplex With Fab- H A2.1 (HLA-A2.1 Hu

表示されている結果は、既知の立体構造を持つタンパク質の中で問い合わせ配列と類似のもののリストになっています。一番初めにエントリーされている1DE4Gは、血色素症タンパク質のG鎖に相当します。(トランスフェリン受容体と複合体を形成します)

1DE4のG鎖と問い合わせのアミノ酸配列とのアライメントを得るため、 1DE4Gの付近にある青いドットをクリック して下さい。

🗿 gi 4504377 view – Microsoft Internet H	ixplorer			
ファイル(E) 編集(E) 表示(V) お気に入り(A)	ツール① ヘルプ(日)			<b></b>
😋 🛒 - 🐑 - 😰 😭 🔎 t	標本 🥎 お気に入り	\varTheta 🙆 🖁	🖌 💌 • 🔜 💰 🛍	
アドレス(D) () http://www.ncbinlm.nih.gov/sutils/b	link.cgi?pid=4504377&a	all=0&pdb=1&cut=10	10	- 🛃 移動
U Archaea U Bacteria 159 Ivetaz	oa v Fungi v	Plants Z Vin	ises U Other Eukaryo	tae 🔨
Koop oply	ef 100		New search hy GI	
Salact Reset			4504377 Go	
Select reset				
				_
348				
SCORE	P ACCESSION 0	PROTEIN	DESCRIPTION	
Conserv	ed Donain Databa	se hits	PLOOMIT LIGH	w
1517	1DE4G 698	0500 Chain G,	Hemochromatosis Prote	in Hfe Cc
<u>525</u>	1011A 385	31929 Chain A,	The Crystal Structure	Of H-2dc
	1S7TD 4843	5604 Chain D,	Crystal Structures Of	The Muri
<u></u> <u>502</u>	<u>1X70A</u> 7353	35522 Chain A,	Crystal Structure Of	HIa-A1101
502	28CKD 8813	12434 Chain D.	Crystal Structure Of	HIA-A2402
501	20700 3327	8888 Chain D,	Conflicting Selective	Forces #
433	12VSD 11053	10733 Chain D.	Crystal Structure Of	the First
400	24770 8240	7912 Chain D.	Crystal Structure Of	HUV-1 Ta
494	20.186 11886	7272 Chain A	The Complex Retween T	or AS Anc
434	10004 6273	18169 Chain A.	Crystal Structure Of	HIA-82709
489	2F54F 3303	2174 Chain F.	Directed Evolution Of	Human T
487	1KJMA 2757	3699 Chain A.	Tap-A-Associated Rat	Mhc Class
486	2855A 6746	4061 Chain A.	Crystal Structures An	d Kir3dl1
486	10SFA 673	0545 Chain A,	Structure Of A6-Tcr B	ound To F
	1S7XJ 4842	5646 Chain J.	Crystal Structures Of	The Muri
485	2A83A 8554	14074 Chain A,	Crystal Structure Of	HIa-B2705
485	1ZAGD 724	16026 Chain D,	Human Zinc-Alpha-2-GI	vcoprotei
483	1SYVA 5655	3738 Chain A,	HIA-84405 Complexed T	o The Dom
483	1W72D 5698	66888 Chain D,	Crystal Structure Of	Hla-Alime
481	3HLAA 23	Chain A.	Human Class I Histoco	spatibili
480	1E030 1335	13545 Chain D,	trystal Structure Of	Kat Minor
4/3	201 7H 11050	1025 Chain H	Who Class I Natural W	at ant H-2
4/6	20120 11000	russ charn h.	mile orass i natural M	
The second se				
inttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cblast/cbla	ist.cgi?master_gi=4504	3776neighb		۲ <b>۲</b>

アライメント結果が別画面に表示されます。

ANCBI Sequence Alignment Visua	lization Service	Alignment detail -	Microsoft Internet Exp	lorer 🔲 🗖 🔯
ファイル(E) 編集(E) 表示(V) お気に)	くり(A) ツール(D) ヘル	<b>プ田</b>		11
🔇 🕫 - 🜔 - 🗷 📓 🏠	🔎 検索 🧙 約束(	279 🚱 🎯 🖏	🛛 • 🔜 🛃 🛍	
アドレス(1) 🗃 http://www.ncbinlmnih.gov.	/Structure/cblast/cblast	cei?master_ei=45043778n	eighbor_gi=6980500	💌 🛃 184b
	Relat	ed Str		
Query: hemochromato [gi: 4504377] Structure: 1DE4 Chain G Reference: [MIMDB] [Pubh Get 3D Structure d	osis protein isoform , Hemochromatos //ecl] atato: Viev	n 1 precursor [Hom is Protein Hie Corr v in Cn3D	o sapiens] plexed With Transferr (To display structure	in Receptor
E-value = 7e	-168, Bit score = 58	38, Aligned length =	275, Sequence Identity	y = 100%
<u>si 4504877</u> 23 RLLRSMS <u>10E4 G</u> 1 RLLRSMS	10 20 LHYLFMGASEODLGLSLF	30 40 1* 1 EALGYYDDOLFYFYDHESP EALGYYDDOLFYFYDHESP	50 60 * RVEPRTPWYSSRISSONWLOL RVEPRTPWYSSRISSONWLOL	70 80 505LKG4DHWFTVDF 102 505LKG4DHWFTVDF 80
<u>si 4504877</u> 103 VIIMENH 1054 <u>G</u> \$1 VIIMENH	30 100 NHSKESHTLOVILGCEMO NHSKESHTLOVILGCEMO	110 120 EDNSTEGYWK YGYDGODHL EDNSTEGYWK YGYDGODHL	130 140 .EFCPDTLDWRAAEPRAWPTKL EFCPDTLDWRAAEPRAWPTKL	150 160 
<u>el 4504377</u> 183 LERDCPA <u>1064 C</u> 161 LERDCPA	170 180 DLOOLLELCRGVLDOOVP	190 200 PLVKYTHHYTSSYTTLRCP PLVKYTHHYTSSYTTLRCP	210 220 *	230 240 AKEFEPKDVLPNGDG 262 AKEFEPKDVLPNGDG 240
<u>#1 4504377</u> 283 TYOCUIT 10E4 G 241 TYOCUIT	250 260 	270 GLDOPLIVIW 287 GLDOPLIVIW 275		
				L <sub>S</sub>
¢				
▲ ページでエラーが発生しました。				インターネット

■ 解答4-2\_\_\_

アライメント画面内でGet 3D Structure dataボタンをクリックしてください。

Query:	hemochromatosis protein isoform 1 precursor [Homo sapiens] [gi: <u>4504377]</u>
Structure:	1DE4 Chain G, Hemochromatosis Protein Hfe Complexed With Tr
Reference:	[MMDB] [PubMed]
Ge	et 3D Structure data :::: View in Cn3D 🛛 🗹 (To display st

この際、Cn3Dがインストールされていない場合には正しく表示することができないのでまずCn3Dをインストールす る必要があります。インストールされている人はこの部分は読み飛ばしてください。まず、To display structure, download Cn3Dと書かれた箇所をクリックします。

🛛 🗹 (To display structure, download	( <u>Cn3D</u> )	
-------------------------------------	-----------------	--

続いて表示されたNCBI StructureのページからCn3Dをダウンロードします。画面上部のDownloadをクリックしま す。



するとインストールするコンピュータのOSを聞かれますので、該当するOSの部分をクリックし、その先はOSごとに 書かれた指示に従ってCn3Dをインストールしてください。



インストールが正常にできているとGet 3D Structure dataボタンをクリックすると、下図のようなワイヤーモデルで立体構造が示された画面とSequence/Alignment Viewerが立ち上がります。



ワイヤーモデルの中を"z"ボタンを使ってズームインしたり、あるいはマウスを使って回転させていくと、画像中 水色で丸く囲んだ箇所に黄褐色で示されたジスルフィド結合(S-S結合)が認められます。



そのジスルフィド結合をマウスでダブルクリックすると残基が画面上黄色くなり、 Sequence/Alignment Viewerの 方でも該当する残基が黄色くハイライトされます。



Sequence/Alignment Viewer上で問い合わせ配列である2行目の配列上(gi 4504377)で黄色くなっている残基(シス テイン"C")にマウスを重ねると左下にそのポジションが表示されます。これをいくつかのジスルフィド結合を作 っているシステイン上で繰り返すと、その中のひとつに 282番と表示されるものがあります。



血色素症を引き起こす原因となるチロシンへと変異したのと同じシステインです。これにより、正常なNP\_000401 配列上では282番目のアミノ酸はジスルフィド結合を形成しており、これがチロシンへと変わることで立体構造の 形成に重要な役割をするジスルフィド結合が形成できなくなり、構造が大きく変化することがわかります。

原文更新日: 2005年6月7日 日本語版更新日: 2006年1月31日

All Rights Reserved, Copyright(C) 1997-2006 Japan Science and Technology Agency(JST)

