

Ejemplo comparación de resultados predictores in silico

Cambio de estudio KNG1 c.1100A>G (chr3:186743709 A/G o NM_000893.4: c.1100A>G)

Exón 10 e intrones adyacentes:

```
ttcaagttattggatgcatttgaacctctgagttgtctttoaattttaaatattgtctgt
tcttttaaataaacaaccacagatgtcaggaaaaagtcttaactttgtcaactgggtgctc
cactttttaaaaatgattgaatgataacatcatattaactgcgttttactatacttacag
AGTCACTAAGGTCCTGCCAGTACAAGGGTCGACCCCAAGGCGAGGGCAGAGCCAGCA
TCTGAGAGGGAGGTCTCTTGACCAATGGGCAGAATCTTCAC
tccaggcacatagcccacaccacctctgccagcaaccttgagaggaaggacaagaagaaa
gatgggatagaattttaaatagagaagaatgccattttatcactctgcctctgggtgaaat
aaagatcagtcttgatgttctaaactctaatcaccagtggtctcctttcagccctaccat
```

El cambio se encuentra en primera línea del exón 10 (la **a** en color granate).

Se va a obtener los resultados que produce analizar esta variable con los diferente predictores y ver cuál de ellos es más preciso.

NetGene2

Donor splice sites, direct strand										Donor splice sites, direct strand									
-----										-----									
No donor site predictions above threshold.										No donor site predictions above threshold.									
Donor splice sites, complement strand										Donor splice sites, complement strand									
-----										-----									
pos 3'->5'	pos 5'->3'	phase	strand	confidence	5'	exon	intron	3'		pos 3'->5'	pos 5'->3'	phase	strand	confidence	5'	exon	intron	3'	
178	284	0	-	0.68	AGGTGACTCT	^GTAAGTATAG				178	284	1	-	0.83	AGGCGACTCT	^GTAAGTATAG			
102	360	1	-	0.54	AGTTGACAAG	^GTAAGACTTT				102	360	1	-	0.54	AGTTGACAAG	^GTAAGACTTT			
Acceptor splice sites, direct strand										Acceptor splice sites, direct strand									
-----										-----									
No acceptor site predictions above threshold.										No acceptor site predictions above threshold.									
Acceptor splice sites, complement strand										Acceptor splice sites, complement strand									
-----										-----									
pos 3'->5'	pos 5'->3'	phase	strand	confidence	5'	intron	exon	3'		pos 3'->5'	pos 5'->3'	phase	strand	confidence	5'	intron	exon	3'	
391	71	0	-	0.00	TTTCACCCAG	^AGGCAGAGTG				391	71	0	-	0.00	TTTCACCCAG	^AGGCAGAGTG			
318	144	0	-	0.76	TCCTCTCAAG	^GTTGCTGGCA				318	144	0	-	0.75	TCCTCTCAAG	^GTTGCTGGCA			
307	155	2	-	0.17	TTGCTGGCAG	^AGGTGGTTGG				307	155	2	-	0.17	TTGCTGGCAG	^AGGTGGTTGG			
305	157	1	-	0.07	GCTGGCAGAG	^GTGGTTGGGG				305	157	1	-	0.07	GCTGGCAGAG	^GTGGTTGGGG			

Splice Site Prediction by Neural Network (NNSplice)


Donor site predictions for 10.42.1.119.572593.0 :					Donor site predictions for 10.42.2.148.572606.0 :					La presencia de la mutación debilita el sitio <i>acceptor</i> , lo que podría afectar al <i>splicing</i> .
Start	End	Score	Exon	Intron	Start	End	Score	Exon	Intron	
Acceptor site predictions for 10.42.1.119.572593.0 :					Acceptor site predictions for 10.42.2.148.572606.0 :					
Start	End	Score	Intron	Exon	Start	End	Score	Intron	Exon	
160	200	0.43	tgcgttttactatacttac	agagtcacctaaggtcctgcga	160	200	0.40	tgcgttttactatacttac	agagtcgcctaaggtcctgcga	

Spliceman

Point mutation	Wildtype (wt)	Mutation (mt)	L1 distance	Ranking (L1)
gagtc(a/g)cctaa	tcacct	tcgcct	29391	70%

CRYP-SKIP

Human Splicing Finder

 No significant impact on splicing signals.

No significant impact on splicing signals.

Parece que hay un sitio críptico de *splicing* dentro del propio exón, pero el cambio de interés (la primera **a** en minúsculas detrás de las mayúsculas, que indican el exón) no lo toma en consideración, por lo que no debe considerar que tenga algún efecto en el *splicing*.

SVM-BPfinder

seq_id	agez	ss_dist	bp_seq	bp_scr	y_cont	ppt_off	ppt_len	ppt_scr	svm_scr			
wt	13	84	gttttacta		-2.79016445267	0.430379746835	79	0	0	-5.5522707		
wt	13	75	tacttacag		0.0976018488259	0.4	70	0	0	-3.8617006		
wt	13	67	gagtcacct		0.398298836351	0.403225806452	62	0	0	-3.2365351		
wt	13	62	acctaaggt		-0.646052658735	0.385964912281	57	0	0	-3.3345312		
mut	13	84	gttttacta		-2.79016445267	0.430379746835	79	0	0	-5.5522707		
mut	13	75	tacttacag		0.0976018488259	0.4	70	0	0	-3.8617006		
mut	13	62	gcctaaggt		0.0881503408367	0.385964912281	57	0	0	-3.0470561		

Desaparece un BP en la secuencia mutante a causa de la mutación, pero como tiene puntuación negativa no se tendrá en cuenta.

Variant Effect Predictor tool

ENST00000447445.1:c.1100A>G	3:186743709-186743709	G	missense_variant	KNG1	ENSG00000113889	Transcript	ENST00000287611.8	protein_coding	11/11	1392	1208	403	H/R	CAC/CGC	-
ENST00000447445.1:c.1100A>G	3:186743709-186743709	G	non_coding_transcript_exon_variant	AC068631.1	ENSG00000197099	Transcript	ENST00000354642.4	lncRNA	3/7	307	-	-	-	-	-

ESEfinder

Solo se obtiene una predicción con puntuación positiva en las matrices de 3'. Sin embargo, las puntuaciones prácticamente no cambian en la secuencia mutante, por lo que no se tendrá en cuenta:

166 (-296)	ttactatacttacagAGTCACCTAAGGTCC	-27.98930	166 (-296)	ttactatacttacagAGTCACCTAAGGTCC	7.36730	166 (-296)	ttactatacttacagAGTCACCTAAGGTCC	-26.23430	166 (-296)	ttactatacttacagAGTCACCTAAGGTCC	7.20280
166 (-296)	ttactatacttacagAGTCGCCTAAGGTCC	-24.55400	166 (-296)	ttactatacttacagAGTCGCCTAAGGTCC	7.32660	166 (-296)	ttactatacttacagAGTCGCCTAAGGTCC	-22.57190	166 (-296)	ttactatacttacagAGTCGCCTAAGGTCC	7.17930

No hay cambios en los ESE.

EX-SKIP

Seq	PESS (count)	FAS-ESS hex2 (count)	FAS-ESS hex3 (count)	IIE (count)	IIE (sum)	NI-ESS trusted (count)	NI-ESS all (sum)	PESE (count)	RESCUE -ESE (count)	EIE (count)	EIE (sum)	NI-ESE trusted (count)	NI-ESE all (sum)	ESS (total)	ESE (total)	ESS/ESE (ratio)
wt	0	2	1	12	137.0951	4	-7.9512	6	6	23	258.3890	32	48.5089	19	67	0.28
mut	0	2	1	12	137.0951	4	-7.9512	6	6	22	234.2740	32	47.6951	19	66	0.29

Allele mut has a higher chance of exon skipping than allele wt.

HOT-SKIP

ttcaagttattggatgcatttgaacctctgagtttgtctttcattttaaatattgtctgttcttttaaataaacaaccac
agatgtcaggaaaaagtcttaccttgtcaactgggtgctccactttttaaaaatgattgaatgataacatcatattaact
gcgttttactatacttacagAGTCACCTAAGGTCTCTGCGAGTACAAGGGTCGACCCCCAAGGCAGGGGCAGAGCCAGCA
TCTGAGAGGGAGGTCTCTTGACCAATGGGCAGAATCTTCACTccaggcacatagccccaaccacctctgccagcaacctt
gagaggaaggacaagaagaagatgggatagaatttaaatagagaagaatgccattttatcactctgcctctgggtgaaa
taaagatcagtccttgatgttctaactctaattcacagtgggtctcctttcagccctacccat