

Lecția 6. Rolul ingineriei genice la animale în cercetări fundamentale și aplicative

Conținuturi:

1. Importanța transferului de gene la animale
2. OMG- modele de cercetare a proceselor biologice
3. Rolul ingineriei genice la animale în cercetări aplicative



IMPORTANȚA TRANSFERULUI DE GENE LA ANIMALE



Care este scopul transferului de gene la animale?

CERCETĂRI FUNDAMENTALE

- Modele de cercetare a proceselor biologice, a maladiilor umane
- Studiul reglării funcției genelor la animale
- Identificarea și izolarea a noi gene de interes

CERCETĂRI APLICATIVE

- Terapie genică, corectarea unor defecte genetice
- Producerea donatorilor de xenotransplant
- Producerea de compuși terapeutici
- Producerea animalelor cu caractere de valoare economică

**TRANSGENEZA OFERĂ
UNELE AVANTAJE DE STUDIU FAȚĂ DE ALTE MODELE DE STUDIU**

AMG- un animal la care a avut loc o modificare în ADN-ul lui nuclear sau mitocondrial (adiția, deleția sau substituția unei părți din materialul lui genetic sau inserția de ADN străin realizată printr-o intervenție tehnologică umană deliberată) (Ormandy et al., 2011)

De ce este necesar ca transferul de gene să fie realizat la animale?

- ❑ Procesele biologice nu pot fi reproduse în modele *in vitro* (interacțiunea celulă <-> celulă și între țesuturi).
- ❑ Nu toate tipurile de celule pot fi cultivate pe medii de cultură
- ❑ Studii ontogenetice necesită mamifere vii pentru studiul:
 - *fiziologiei implantării embrionului*
 - *interacțiunii maternale-fetale*
 - *fiziologia nașterii*
- ❑ Posibilitatea realizării terapiei genice, xenotransplantare etc.
- ❑ Producerea proteinelor în animale transgenice sunt cost-efective

Exemplificare:

Unele proteine umane complexe, cum ar fi anticorpii monoclonali sau factorii sanguini de coagulare, nu pot fi produse prin ingineria genetica a bacteriilor. Pentru a fi active (mature), proteinele suportă modificări post-tranlaționale, care nu sunt posibile în bacterii (nu conțin enzimele specifice).

Exemple de proteine recombinante umane produse de animalele transgenice: factori sanguini, colagen, fibrinogen, hormoni, hemoglobina, serum-albumina, lactoferina, anticorpi monoclonali, vaccinuri, enzime, factori de creștere etc.

Materialul biologic utilizat în experimentele de inginerie genică la animale include:

A. CELULE EMBRIONARE/ CELULE GERMINALE

□ în rezultatul transferului de gene/alogene în ovule și spermatoizi se obține descendență transgenică, care poate fi utilizată în diverse scopuri.

Exemple:

- obținerea mutațiilor genice pentru a studia structura/funcția genelor/transgenelor
- utilizarea animalelor în scop de donori de transplante

B. CELULE SOMATICE

□ în rezultatul transferului de gene în celule somatice (derivate de la un organism adult tânăr) modificarea genetică va afecta celulele din diferite țesuturi ale animalului dar nu va fi transmisă în descendență.

Exemple:

- terapie genică *ex vivo*
- injectarea ADN în țesutul glandei mamare pentru a testa constructul optimal al transgenei

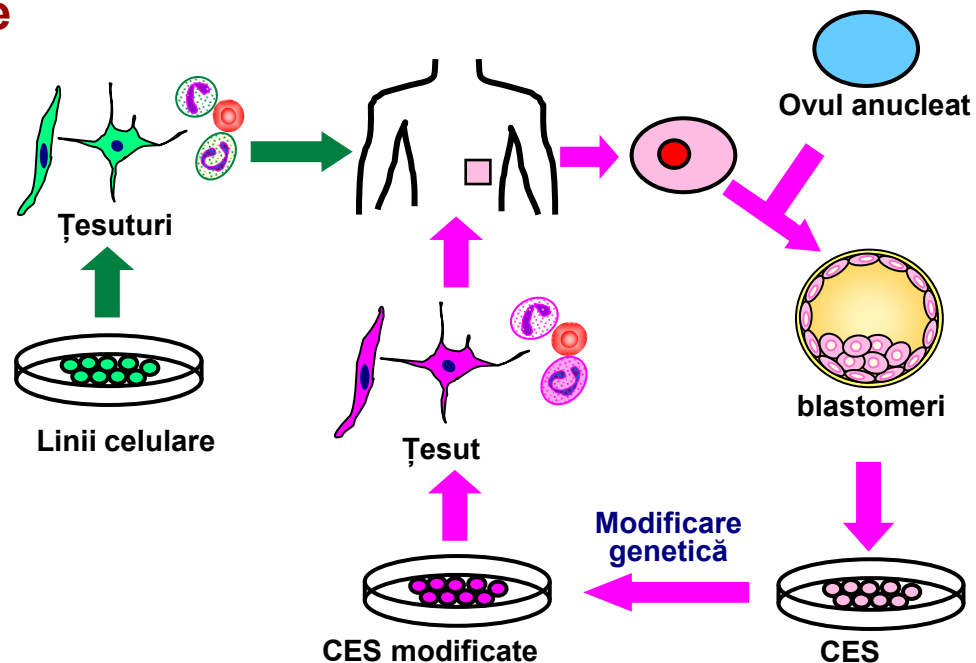
C. CLONE ale ANIMALELOR SUPERIOARE

Exemple:

- menținerea biodiversității genetice – bănci de clone
- utilizarea clonelor pentru testarea medicamentelor sau studiul unor maladii reducând astfel numărul animalelor de experiență
- prin clonare, transplantarea, poate deveni o soluție de succes

Avantajele clonării în scopuri medicale

Tratamentul unor boli prin reprogramarea celulelor epidermei (generând celule pancreatice pentru diabetici, respectiv neuroni pentru bolnavii de Parkinson etc.) și înlocuirea celulelor bolnave cu cele noi.



Obstacole pentru clonarea celulelor adulte:

- (1) Program de dezvoltare ireversibil
- (2) Imprinting (amprentare) genomică,
- (3) Scurtarea telomerelor - apoptoză celulară,
- (4) Acumularea mutațiilor somatice

DEZAVANTAJELE CLONĂRII

- clonarea ar putea reduce patrimoniul genetic al animalelor
- clonarea ar putea avea efecte dezastruoase cu implicații de etică (în cadrul familiei, de exemplu, un copil născut prin clonarea tatălui ar putea fi considerat un frate geaman cu originalul).

Experiențele de transgeneza la animale se efectueaza pe diverse specii, de la nevertebrate până la mamifere

Exemple de nevertebrate:

Artropode: *Drosophila melanogaster*

Moluște: *Haliotis diversicolor suportexta*, *Crassostrea virginica*, *Mulinia lateralis*.

Exemple de vertebrate:

în cazul pestilor: *Salmo salar*, *Cyprinus carpio*, *Carassius auratus*, *Danio rerio*, *Oreochromis niloticus* etc.

a amfibienilor: *Xenopus laevis* și *X. tropicalis*

a păsărilor: *Gallus gallus* și *Coturnix japonica*

a mamiferelor: șoarecii, șobolanii, iepurii, câinii, unele maimue (*Callithrix jacchus*, *Macaco mulatta*), capre, ovine, bovine, porci etc.

2. OMG-modele de cercetare *in vivo*

Similarități în caracteristici biochimice și de dezvoltare

Fiziologic: iepuri, câini, maimuțe, păsări, șobolani, șoareci

Dezvoltare: șoareci, amfibii, păsări, pești, nematode (*C. elegans*)

Genetic: șoareci, șobolani, pești de acvariu (zebrafish), nematode, levuri,



Polidactilie la oameni, șoareci și pasări

Animale transgenice – modele de studiu ale maladiilor ereditare umane

Criteria de bază în cercetarea unei maladii genetice:

- ☐ analize biochimice, histologice, moleculare
- ☐ studii de inginerie genică - clonare
- ☐ terapie genică/ linii celulare
- ☐ Organisme transgenice - model

În scopuri medicale sunt necesare animale transgenice pentru studierea: *oncogenelor, antioncogenelor, a rolului acestor gene în formarea tumorilor, a mecanismelor cancerigenezei și a altor maladii umane.*

Exemple de obiective cu utilizarea AMG:

bovine - obinerea de animale rezistente la encefalopatia spongiforma sau la mastita stafilococica

porcine - obinerea de organe pentru xenotransplantare* la om; model util în studiul deficiențelor de eliberare a hormonului de creștere uman (întâlnite în sindromul Turner, întârzieri de creștere intrauterina), tratarea diabetului sau a unor boli neuro-degenerative umane (boala Parkinson, Huntington etc.)

puii - pot fi modele utile în studiul retinitei pigmentare și a bolii Alzheimer

iepurii și șobolanii - modele pentru studiul unor boli umane etc.

primatele *Macaca mulatta* -model pentru studiul bolii Huntington și *Callitrix jacchus* pentru studiul bolii Parkinson

*Porcul pare a fi animal favorit pentru operațiile de transplant de organe la om prin faptul ca prezintă anatomie, fiziologie și dimensiuni ale organelor asemanatoare omului, iar cheltuielile de întreținere la standarde înalte de igiena, sunt mici. Sunt elaborate strategii de reducere pe termen lung a reacției de respingere hiperacute.

Unele riscuri (sunt mici) asociate transplantării de celule și organe de la animale la om constă în transmiterea unor boli zoonotice grave: encefalopatia spongiforma bovina, retrovirusurii endogeni porcini). Sunt probleme în curs de cercetare.



Șoarecii – cel mai utilizat model de cercetare a mamiferelor

- sunt posibile diverse manipulări genetice (inserții, adiții, deleții ADN)
- timp de gestație scurt (18,5 – 21 zile)
- prolificitate buna, sunt ușor de întreținut,
- sunt obținute și descrise multe linii mutante
- cel mai bine caracterizat mamifer cu caracteristici apropiate cu cele ale organismul uman
- animal de laborator cel mai accesibil pentru studii de genetică biomedicală

Dizavantajele utilizării șoarecilor în cercetări genetice

- genom compartiv mare (este dificil de a fi testat în unele experimente)
- perioadă de gestație lungă în comparație cu nevertebratele; insecte, viermi
- inaccesibilitate de observare/manipulare a embrionului/fătului comparativ cu alte specii vertebrate, în special, păsări
- costisitor (mediile de creștere)

Șoarecii transgenici – modele genetice

În cazul depistării și localizării în genomul uman a unei gene țintă care provoacă o maladie, pot fi create două tipuri de animale modele:

- șoareci cu o transgenă funcțională și
- șoareci cu o gena inactivată/ silențiată

Primul tip de șoareci reprezintă organisme transgenice clasice, în al căror genom este **introdusă o genă umană** responsabilă pentru apariția și dezvoltarea unei anumite boli ereditare.

Până în prezent la șoareci au fost obținute prin *targeting* numeroase mutații. De exemplu obiectivele unui transfer de oncogene cu diferite elemente reglatoare la șoareci prevăd studiul:

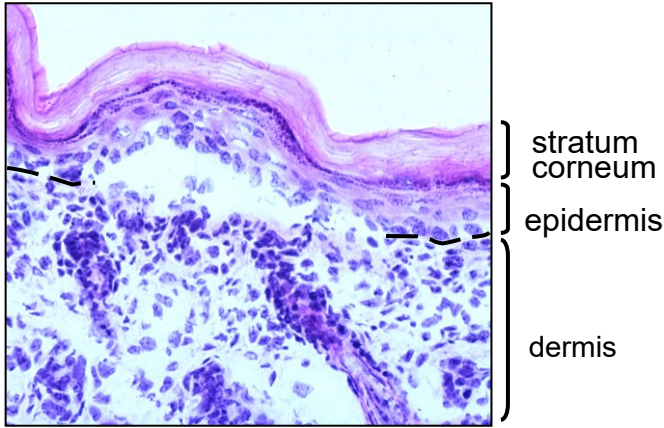
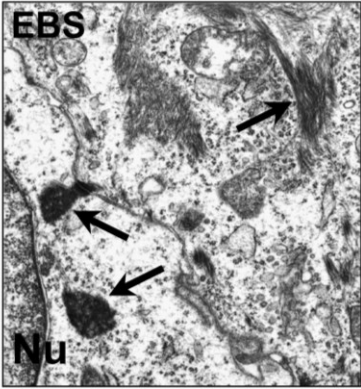
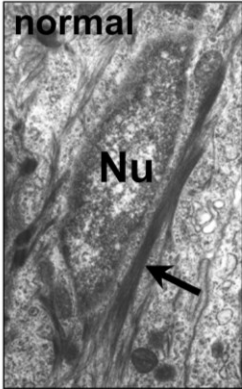
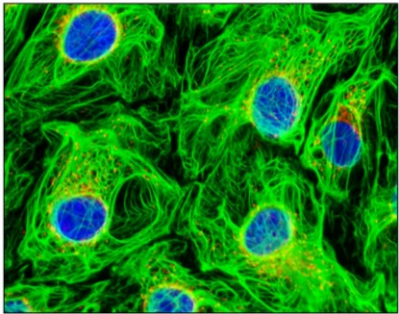
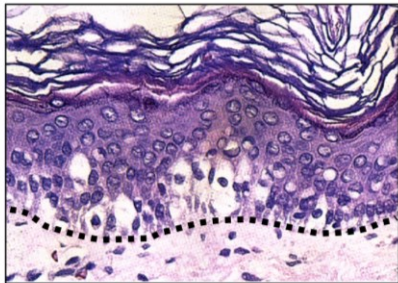
- expresiei genelor în diferite celule și țesuturi;*
- nivelul de expresi a genelor în funcție de numărul de copii în genom;*
- evoluția bolii.*

Al doilea tip de animale-modele reprezintă șoareci la care **este blocată prin *knock-out* gene similare (ortologe) cu cele umane**. Se urmăresc consecințele *knock-out*-lui, studiindu-se astfel funcțiile genei respective.

Au fost inactivate gene care intervin în procesul de creștere, în oncogeneză, în sinteza hormonilor etc.

Exemplu: Epidermolysis Bullosa Simplex (EBS) - afecțiune genetică, pielea este foarte fragilă cu vezicule și eroziuni ca răspuns la traume minore

Este determinată de mutații ale genei KRT5 sau KRT14, sinteza proteinelor numite keratina 5 și keratina 14 cu rol în conferirea rezistenței epidermei. Mutațiile din gena KRT5 sau KRT14 împiedică proteinele de keratina să se adună în rețele puternice, determinând celulele din epidermă să devină fragile și ușor deteriorate.



Mouse Model for Epidermolysis Bullosa Simplex (EBS): **inducible**

Formarea de vezicule a fost indusă pe laba dreaptă prin tratament topic cu un inductor



Mouse Model for Epidermolysis Bullosa Simplex (EBS)

Pentru studiul unor boli umane exista în prezent diverse modele:

- ❑ **șoarece SIDA** - primul șoarece HIV a fost obținut în 1991, iar în prezent exista peste 30 astfel de modele, care exprima proteine HIV-1 și dezvoltă simptome de imunodeficiență asemănătoare cu SIDA la om;
- ❑ **șoarece Alzheimer** - diverse modele pentru patologia amiloidă, pentru preseniline (proteine transmembranare multi-pas care constituie subunitățile catalitice ale complexului protează intramembranară gamma-secretază asociate cu forme precoce ale bolii Alzheimer) etc.
- ❑ **onco-șoarece** (șoarece patentat de Compania DuPont, conține o oncogenă umană activă, fiind introdusă într-un stadiu embrionar timpuriu se asigură prezența genei în toate celulele animalului);
- ❑ **șoarece tânăr** (care trăiește cu 20% mai mult decât cel obișnuit),
- ❑ **super-șoarece** (șoarece de dimensiuni mult mai mari decât cel obișnuit);
- ❑ **modele de șoarece transgenici** pentru studiul angiogenezei (inhibarea angiogenezei pare a fi o cale în noile terapii împotriva cancerului), pentru studiul diabetului etc.

De perspectiva pentru modelarea unor boli umane par să fie și alte două specii: iepurii și șobolanii.

Prin adăugarea sau deleția unor gene din genomul animalelor de experiență se pot obține informații importante despre activitatea acestora în normă și în dezvoltarea unor patologii umane - informații necesare pentru modul de a trata aceste boli.

ELUCIDAREA FUNCȚIILOR ȘI MECANISMELOR DE REGLARE A GENELOR

Metodologii bazate pe strategii de *mutageneză țintită* (*knock-out*, ARN de interferență etc)

Principiul general - genele responsabile pentru un anumit fenotip pot fi identificate prin analiza unor forme mutante a fenotipului determinate de gene inactive

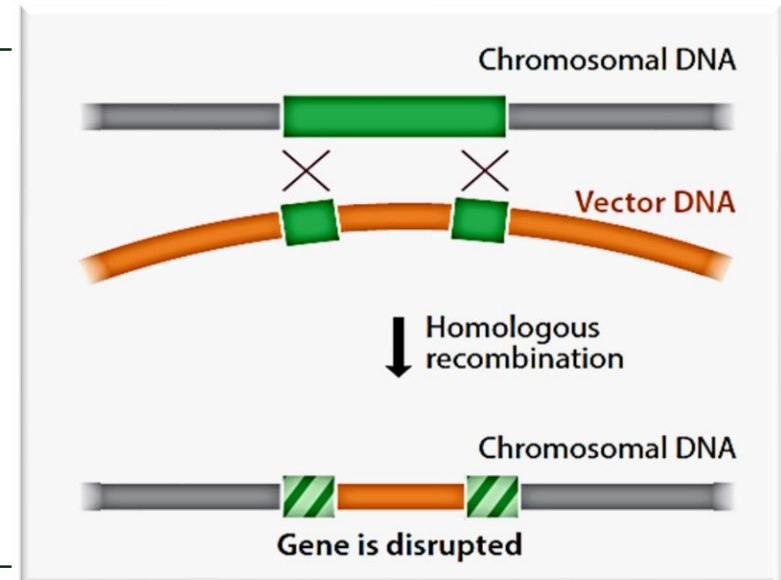
Mutageneză țintită (*knock-out*):

copia normala (N) a unei gene este înlocuita cu o alela mutanta prin procesul numit recombinare omologă.

Se poate obține:

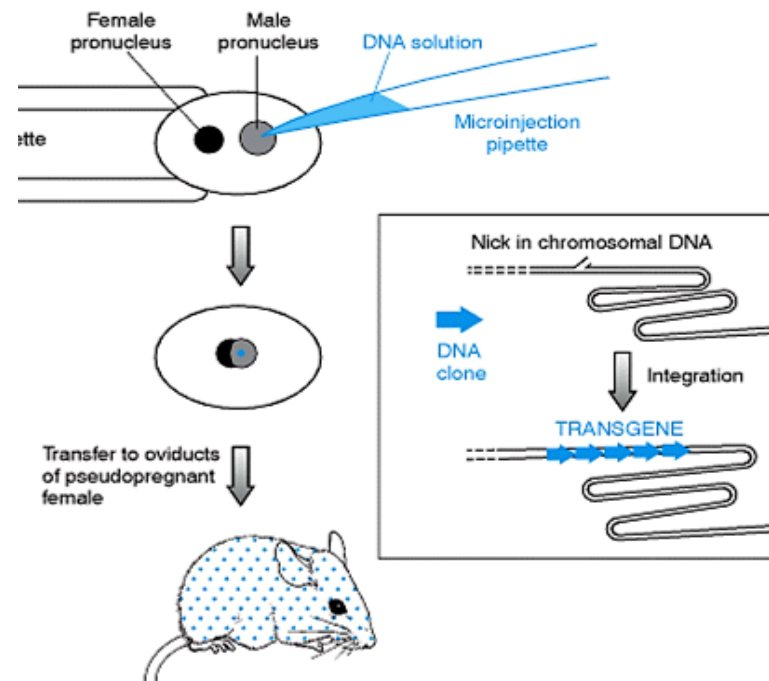
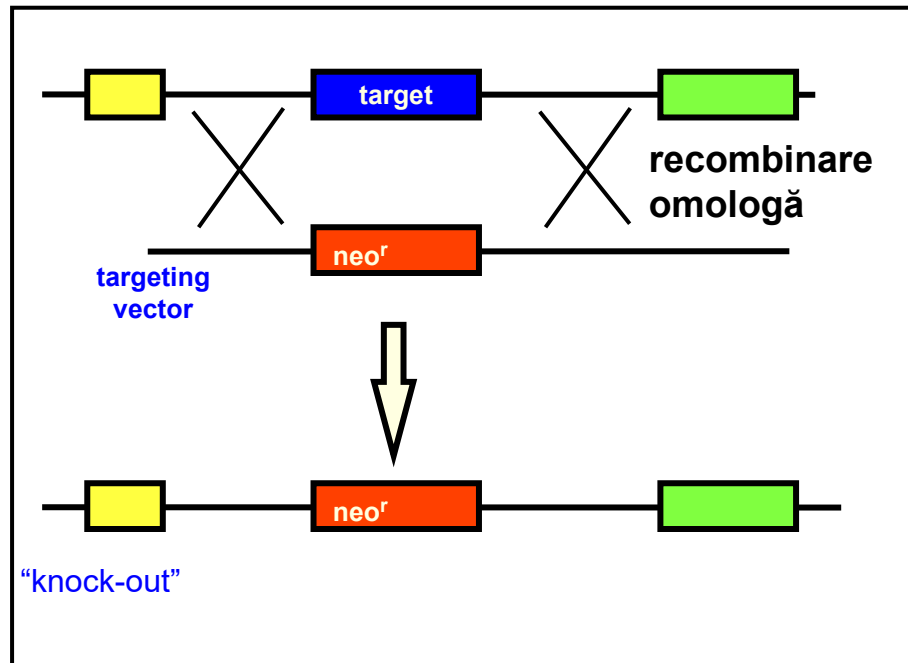
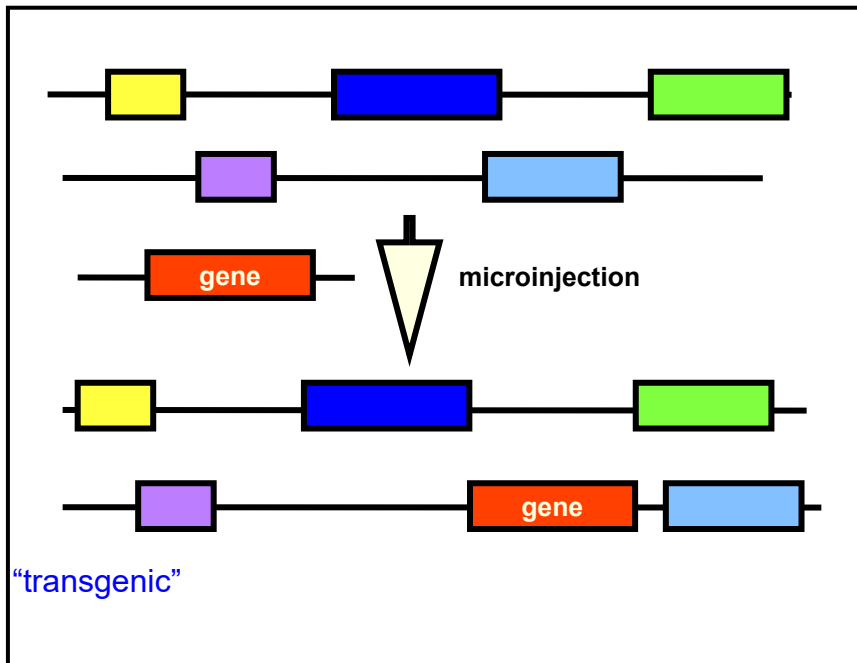
inactivarea (*knock-out*) unei gene, organismul fiind lipsit de produsul de expresie genică, fenotipul exprimă pierderea unei funcții **-loss of function**

obținerea unei funcții (**gain of function**) se poate realiza prin introducerea unei transgene, modificarea structurii unei gene mutante.



Diferența dintre tehnologia *knock-in* și tehnicile transgenice clasice este că în *knock-in* genă este inserată într-un locus specific, este o inserție „țintită”.

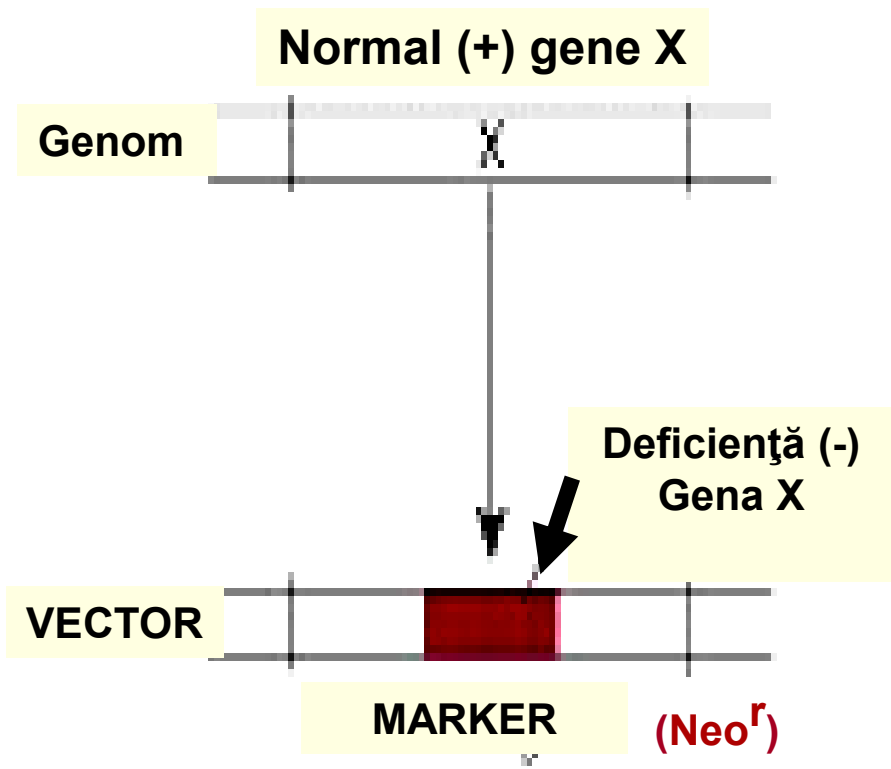
Abordări diferite în obținerea modelului de studiu



Inactivarea genei prin recombinare omologă
Vectorul conține două fragmente de ADN care sunt similare cu capetele genei ce urmează să fie inactivată. Aceste fragmente complementare se pot recombină cu secvența cromozomială a genei țintă. Ca rezultat, gena țintă devine mutantă.



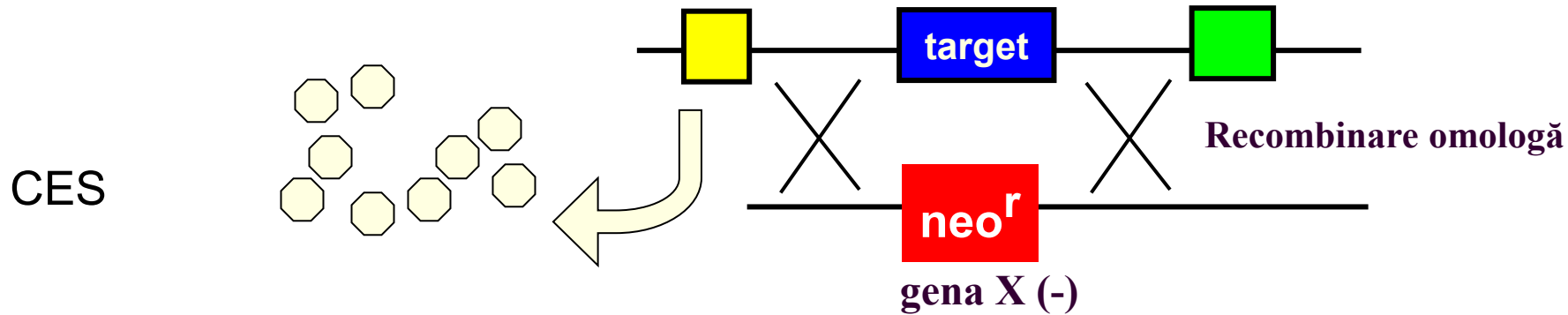
Gene knock-out - mutageneza țintită



Obținerea CES mutante

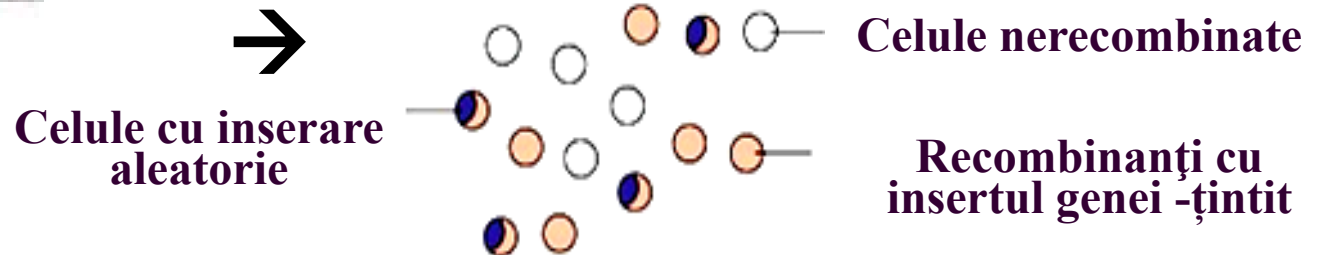
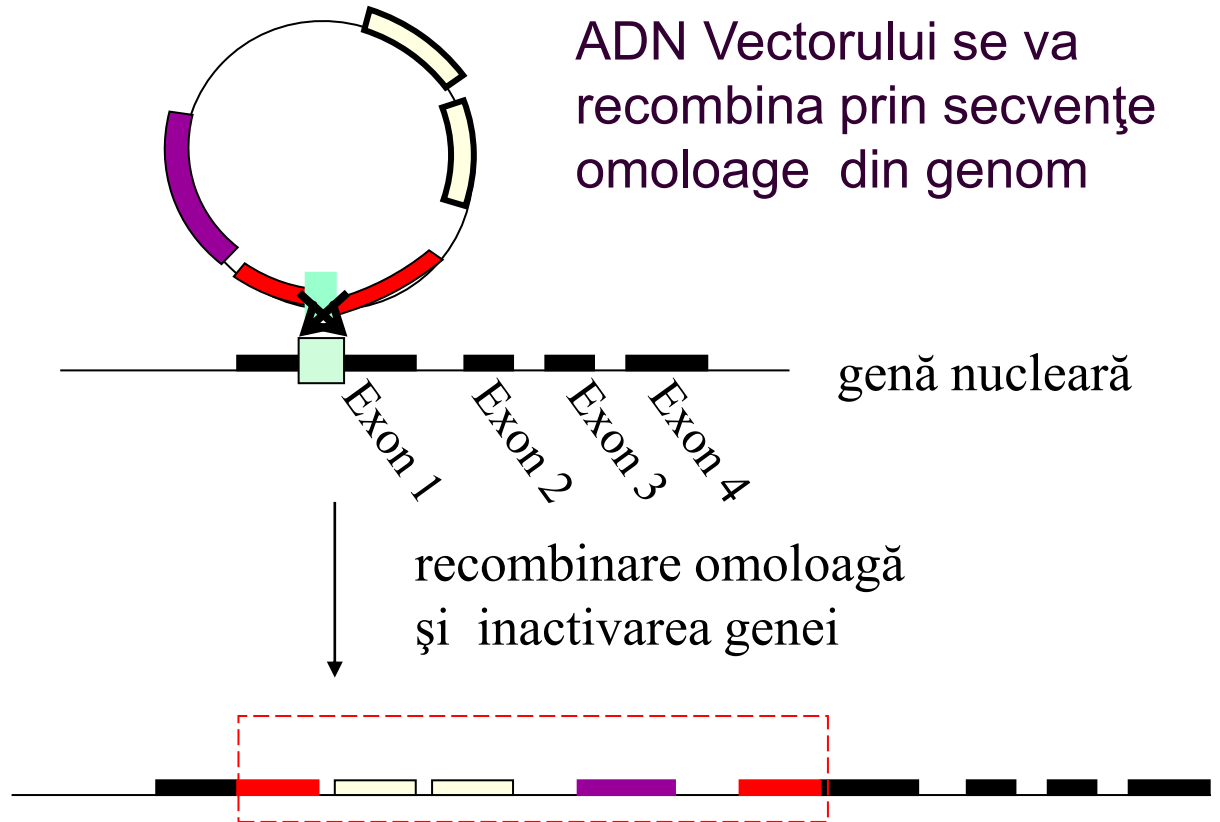
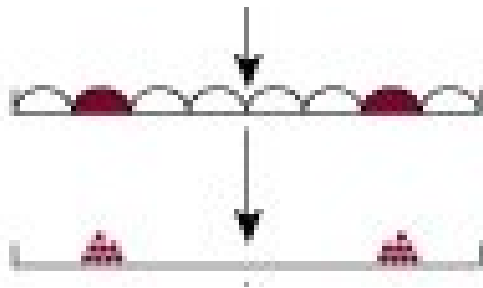
1. izolarea genei X și inserarea ei într-un vector.
2. Inactivarea genei prin inserarea unei gene marker (rezistență la neomicină)

3. Transferul vectorului cu gena X (-) în CES (celule embrionare stem)



Obținerea CES mutante

Cultivarea CES pe medii adiționat cu antibiotic - vor crește numai CES care conțin gena marker de rezistență la neomicină



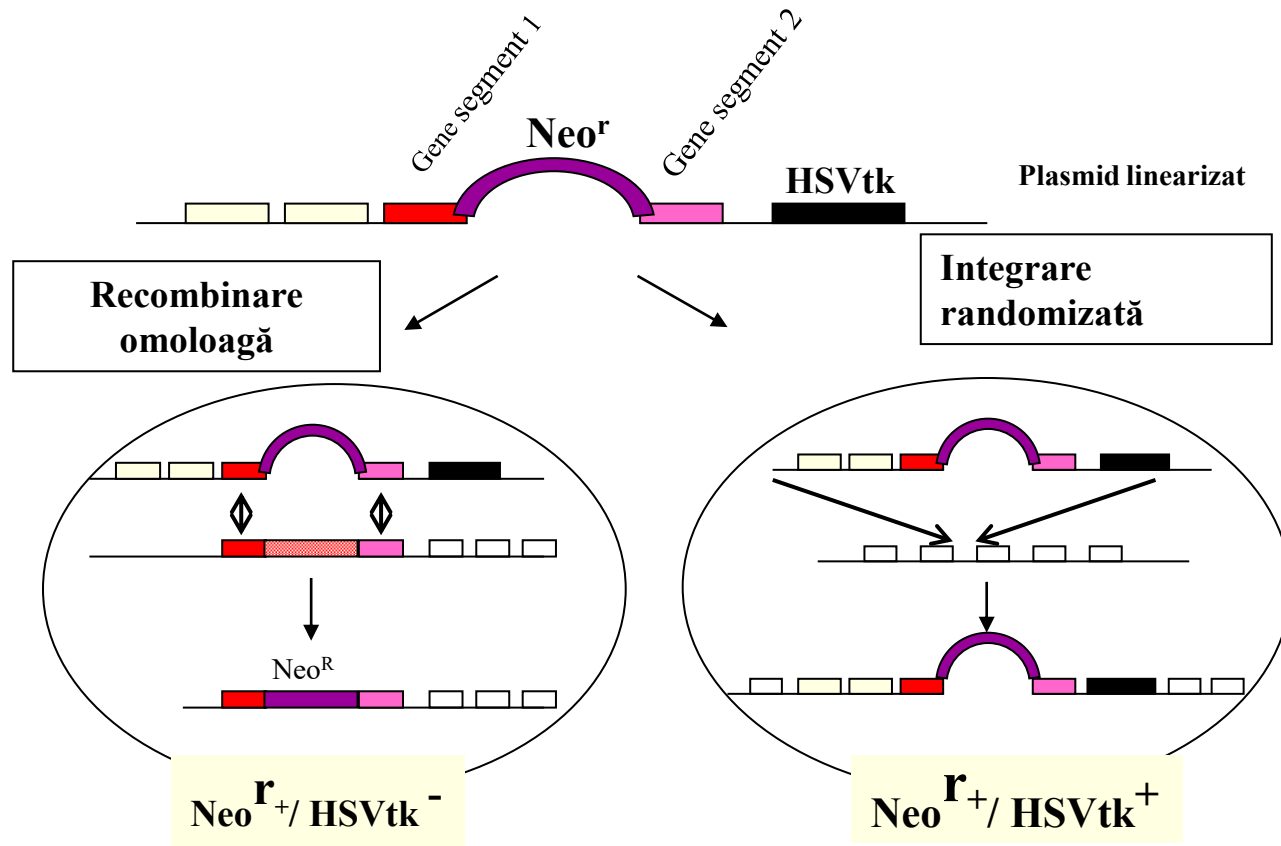
Problemă: ? Recombinarea aleatorie neomologă este foarte frecventă

Soluție:

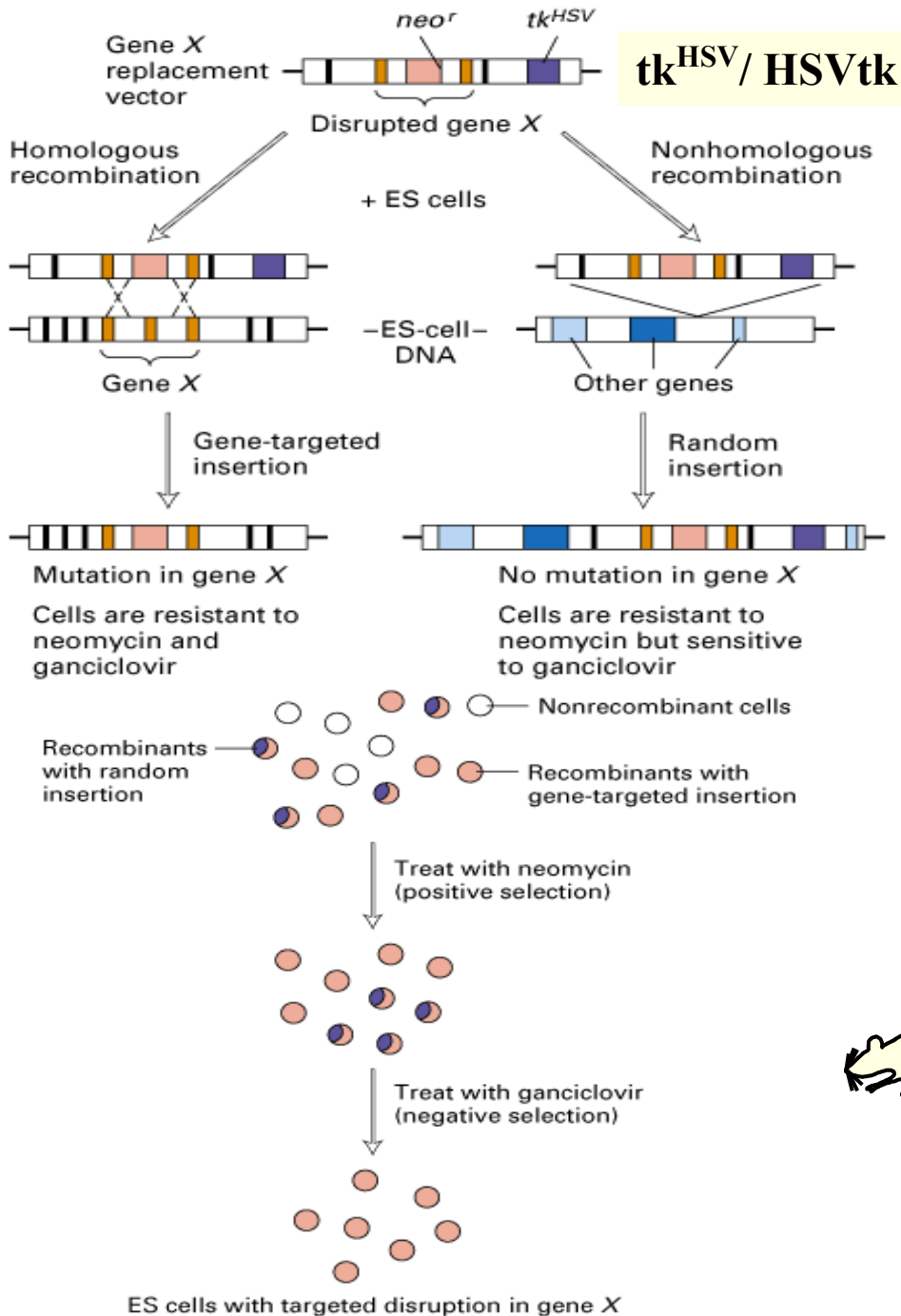
Construcția unor vectori de înlocuire (*knock-out construct*) cu 2 gene marker

- 1) **Neo^R** gena flankată de două **segmente ale genei țintă** și
- 2) **gena HSVtk**, care convertește gancyclovir într-un compus toxic pentru celulele care conțin aceasta genă - **HSVtk+**

CES sunt selectate pentru integrarea segmentului Neo^R și neintegrarea secvenței HSVtk (Neo^{R+} / HSVtk⁻) rezistență la **gancyclovir**

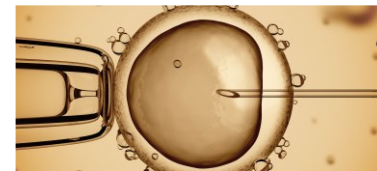
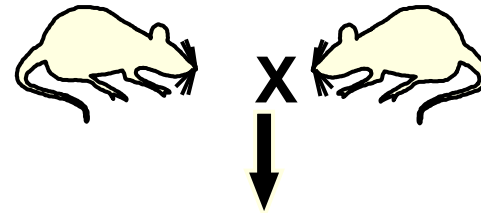


(a) Formation of ES cells carrying a knockout mutation



Obținerea CES mutante

- 1-obținerea constructului genic *knock-out*
- 2- inserția direcționată a constructului genic în celule CES
- 3-selecția CES mutante
- 4 – transgeneza mediată de CES



CES cu gena mutantă



himeri

Generalizare – obținerea animalelor *knock-out*

- **CES sunt izolate din blastociști**
- **Alelele mutante ale genei țintă sunt introduse în CES**
- **Selecția CES care conțin constructul *knock-out*. Deoarece recombinarea non-omologă are loc de 1000 -10000 de ori mai frecvent decât cea omologă este necesară selecția pozitivă (pentru gena *neo*) și negativă (pentru gena HSVtk).**
- **CES cu gena țintă inactivată sunt transferate în embrioni de șoarece pentru a genera descendenți *knock-out*.**
- **obținerea animalelor mutante homozigote pentru gena studiată (*transgeneza mediată de CES*)**

Diferite modele *knock-out* :

knock-out conventional, țesut – specific, țesut - specific **cu** control temporal

3. ROLUL INGINERIEI GENETICE LA ANIMALE ÎN CERCETĂRI APLICATIVE

- ❑ Corectarea unor defecte genetice- terapie genică
- ❑ Producerea de compuși terapeutici
- ❑ Producerea donatorilor de xenotransplant
- ❑ Producerea animalelor cu caractere de valoare economică

TERAPIA GENICA (TG) în „corectarea” sau tratarea unor boli

„Terapie genetică” - tehnică care permite corectarea unei boli genetice prin introducerea unei gene funcționale într-un organ în scopul compensării prezenței unei gene endogene inactive/cu funcție afectată.

Aportul ingineriei genetice în corectarea sau tratarea unor boli la om poate fi semnificativ. Prima încercare de TG la om (1989) a demonstrat posibilitatea de transfer a genelor cu ajutorul retrovirusurilor la 5 pacienți cu melanom. După 1989 s-au făcut peste 1000 de încercări de terapie genică la om (majoritatea în SUA), pentru transferul genelor sanatoase în celulele bolnave, fiind utilizați vectori virali.

Se apelează la **Terapia genică** în cazul unor boli umane la care nu există alte opțiuni de tratament, în special pentru **boli monogenice** și mai puțin pentru boli complexe, **poligenice**.

Tehnici *ex vivo* de terapie genică sunt explorate în **terapia cancerului**. Se urmărește: stimularea sistemului imunitar în lupta cu celulele tumorale; blocarea oncogenelor și activarea antioncogenelor; sensibilizarea celulelor tumorale la unele toxine („otrăvirea” tumorilor prin transferul în tumori a unor gene „sinucigăse”) etc.

Exemplu de aplicare a TG în tratarea mucoviscidozei sau fibroza chistica (boala monogenica ce afecteaza cca 1/2500 din nou-nascuți). Cauza bolii este o mutație (o deleție) a genei **CFTR** care codifică o proteină transmembranară cu funcție în transportul de ioni (Cl/Na). Boala consta în inflamarea progresiva a cailor bronho-pulmonare și a altor organe, fapt ce duce la insuficiența respiratorie severa și la moartea indivizilor afectați, într-un procent ridicat, pâna la vârsta de 30 de ani.

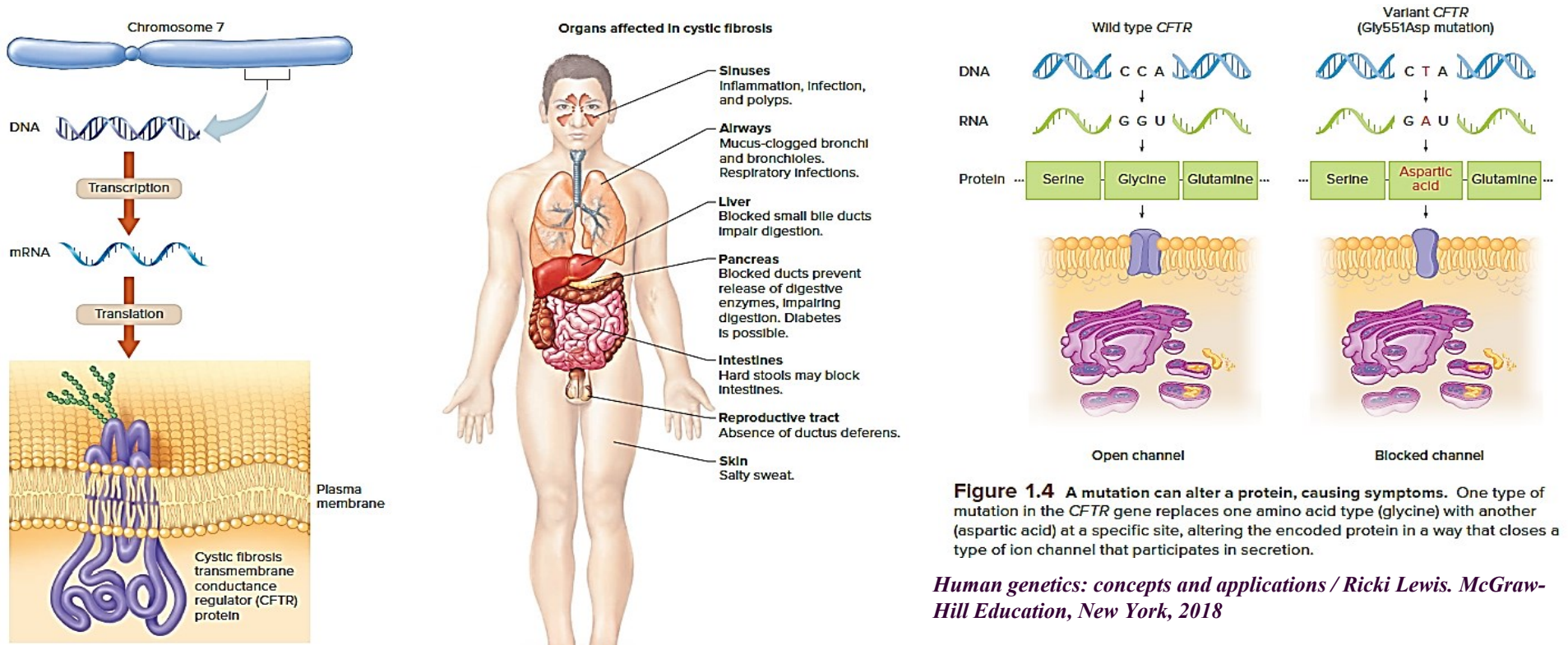


Figure 1.4 A mutation can alter a protein, causing symptoms. One type of mutation in the *CFTR* gene replaces one amino acid type (glycine) with another (aspartic acid) at a specific site, altering the encoded protein in a way that closes a type of ion channel that participates in secretion.
Human genetics: concepts and applications / Ricki Lewis. McGraw-Hill Education, New York, 2018

În experiențe *in vitro* pe celule epiteliale bolnave s-a observat că transferul genei CFTR a condus la eliminarea tulburărilor în diferențele de potențial membranar și de transport al ionilor.
În studii *in vivo* de transfer al genei CFTR (cu ajutorul adenovirusurilor), în celulele pulmonare la șoarece, proteina CFTR a fost sintetizată câteva săptămâni de către celulele epitelului respirator. Astfel de încercări *in vivo* s-au efectuat și la om (2012), gena fiind transferată pacienților prin intermediul adenovirusurilor în aerosoli. Când ADN viral s-a inserat în epiteliul nazal s-a înregistrat o reducere semnificativă a inflamației (efect local), dar nu s-a reușit transferul genei în celulele epitelului pulmonar, de ex.

Exemplu: terapia genica (TG) în tratarea infecției și bolii cu virusul HIV

Human Immunodeficiency Virus (virusul imunodeficienței umane), reprezintă două specii de Lentivirus din subgrupul retrovirusurilor, HIV-1 și HIV-2, care cauzează la om sindromul imunodeficienței dobândite, SIDA.

Eficiența terapiei actuale a infecției și bolii cu **HIV** este limitată datorită:

- ❑ necunoașterii mecanismelor moleculare declanșate de infecția cu HIV
- ❑ ratei mare a mutațiilor virale și rezistenței la medicamente

TG are ca obiectiv inhibarea replicării virusului HIV și blocarea evoluției infecției spre stadiul de boală. Mai multe posibilități:

- crearea prin **TG** a unor populații de celule ale gazdei - rezistente la infecție - care să se multiplice, similar unor clone naturale de celule ale organismului. Acest deziderat a fost denumit drept „*imunizare intracelulară*”
- utilizarea **TG** pentru eliminarea selectivă din organism a celulelor infectate cu ajutorul unor toxine-țintă sau prin creșterea răspunsului imun al organismului față de virusul HIV.

De ex. obținerea unui vaccin cu ADN viral recombinant (inserția de gene anti-HIV în genomul celulei).

Siturile principale pentru replicarea **HIV** sunt structurile limfoide sau cele mieloide: limfocitele CD4+, macrofagele, monocitele. Deoarece celulele stem pluripotente generează atât celule de origine limfoidă, cât și meloidă, toate celulele-gazdă pentru HIV pot deveni rezistente sau refractare la replicarea acestuia cu condiția ca genele antivirale să poată fi transferate eficient în celulele stem.

În 2011 s-au obținut și pisici GFP pentru a identifica tratamente împotriva HIV (SIDA), virusul imunodeficienței feline (FIV) fiind înrudit cu HIV.

ANIMALE TRANSGENICE – PRODUCERE DE COMPUȘI TERAPEUTICI

Raționament

Clonarea genelor pentru proteine umane în celulele bacteriene este un proces instabil, din cauza mutațiilor care au loc în celulele bacteriene și este costisitor. Sinteza microbiologică a proteinelor umane are și alte dezavantaje :

- *anumite proteine, datorită complexității lor nu se sintetizează în bacterii;*
- *celulele bacteriene nu au complexul enzimatic (specific eucariotelor) pentru modificările posttranslaționale (fosforilare, glicolizare) ale proteinelor sintetizate;*
- *unele tulpini bacteriene utilizate drept gazde pentru clonare produc cantități mari de proteaze care distrug proteinele sintetizate;*

Obținerea unor animale transgenice, al căror sânge sau lapte ar fi o sursă de proteine umane reprezintă una din preocupările majore ale specialiștilor din ingineria genetică.

Producerea medicamentelor pe baza proteinelor umane se realizează în următoarele etape:

- se creează construcții genetice cu gene umane și se testează pe animale de laborator;
- se obțin animale transgenice;
- din laptele produs de animale se extrag proteine umane pentru producerea preparatelor farmaceutice.

Spre exemplu, două vaci transgenice pot asigura tot mapamondul pe un an cu factorul VIII, producând 6 kg produs / 6.000 litri, 15-20 vaci transgenice – cu factorul IX; 500 de vaci transgenice pot asigura cantitatea necesară de fibrinogen (3 tone / an); o singură oaie transgenică de la care se obține 35g produs / litru de lapte, produce în doi ani și jumătate 5 kg de α_1 -antitripsină.

Au fost obținute animale transgenice (iepuri, oi, porci, capre) care secretă în lapte interleukină, somatotropină, γ -interferon, somatostatină, lactoferină, urokinază, unele imunoglobuline.

Proteine recombinant produse de iepuri transgenici

(Wang et al., 2013)

Proteina	Promotorul	Nivelul proteinei exprimate	Referințe
α 1-antitripsina umană	ADN α 1-antitripsina umană	1 g/L în plasmă	Massoud et al., 1991
α -glucozidaza umană	α s1-cazeina bovină N-acetil- β -glucozaminil	8 g/L ND	Bijvoet et al., , 1999 Jongen et al., 2007
Inhibitorul C1 uman	ND	ND	Koles et al., 2004
Factorul VIII uman de coagulare	PAZ șoarece PAZ șoarece PAZ iepure PAZ iepure	ND 0,005-0161 g/L 0,0000003 g/L ND	Hiripi et al., 2003 Chrenek et al., 2007 Rodriguez et al., 1995 Massoud et al., 1996
Eritropoietina umană	β -lactoglobulina bovină PAZ iepure PAZ iepure	0,5 g/L ND 60-178 UI/L	Korhonen et al., 1997 Aguirre et al., 1998 Mikus et al., 2004
SOD extracelulară umană	PAZ șoarece PAZ șoarece	3 g/L 0,000012 g/L	Strömqvist et al., 1997 Limonta et al., 1995
Hormonul de creștere uman	PAZ șobolan PAZ șobolan	0,5-1,0 g/L 0,010 g/L	Lipinski et al., 2003 Lipinski et al., 2012
Interleukina-2 umană	β -cazeina de iepure α s1-cazeină bovină	0,0005 g/L 1 g/L	Buhler et al., 1990 Brem et al., 1994
Factorul de creștere uman insulin-like	α s1-cazeină bovină α s1-cazeină bovină	0,3 g/L 0,678 g/L	Wolf et al, 1997 Zinovieva et al., 1998
Factorul β de creștere a nervilor la om	α s1-cazeină bovină Adenoviral	0,25 g/L 0,346 g/L	Coulibaly et al., 1999 Xiao et al., 2008
Activatorul plasminogen tisular (tPA) uman	α s1-cazeină bovină	0,00005 g/L	Riego et al., 1993
Chimozinul bovin	α s1-cazeină bovină	1,5 g/L	Brem et al., 1995
Hormonul de stimulare foliculară bovin	α s1-cazeină bovină	0,1 g/L	Coulibaly et al., 2002
Gonadotropina corionică ecvină	PAZ iepure	0,022 g/L	Galet et al., 2001
Calcitonina de somon	β –lactoglobulina ovină	2,1 g/L	McKee et al., 1998
Proteina C umană	PAZ șoarece	0,0000001-0,0000003 g/L	Dragin et al., 2005
Fosfataza alcalină nespecifică de țesut	PAZ umană	ND	Bodrogi et al., 2006
Lactoferina umană	Adenoviral	2,3 g/L	Han et al., 2008
Interferon beta uman	ND	2,2-7,2 x 10 ⁷ IU/L	Khodarovich et al., 2008
Antitrombina umană	Adenoviral	4,8 g/L	Yang et al., 2012

ND – ne-disponibil; SOD – superoxid-dismutază; PAZ – proteina acidă din zer

Sunt trei aprobări pentru proteinele umane terapeutice produse de AMG

- ❑ capre producătoare de ATryn1® [antitrombină-III SERPINC1], aprobată pentru tratarea deficienței ereditare de antitrombină de Comisia Europeană în 2006 și de FDA în 2009
- ❑ iepuri care produc Ruconest™ [Rhucin® în afara Uniunii Europene (SERPING1)], aprobat pentru tratarea angioedemului ereditar în 2014
- ❑ pui care produc Kanuma™ [lipază A, tip acid lizozomal (LIPA)] în ouă, aprobate în 2015, pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu deficit de lipază acidă lizozomală

Alison L. Genetic Engineering of Livestock: The Opportunity Cost of Regulatory Delay. Annual Review of Animal Biosciences. Vol. 9:453-478 2021

FDA [US Food and Drug Administration] <https://www.fda.gov/>

Domeniul de aplicare a autorității de reglementare a FDA este foarte larg. Responsabilitățile FDA sunt strâns legate de cele ale mai multor alte agenții guvernamentale. Misiune - protejarea sănătății publice prin asigurarea siguranței, eficacității și securității medicamentelor de uz uman și veterinar, produselor biologice, dispozitivelor medicale, asigurarea siguranței aprovizionării cu alimente, cosmetice și alte produse etc.

ANIMALELE TRANSGENICE – DONORI DE XENOTRANSPLANT

Xenotransplant – transplant de origine animală, reprezintă un obiectiv intens studiat în medicină.

În opinia mai multor chirurghi, xenotransplanturile ar putea constitui o soluție temporară până la găsirea unui organ uman. De ex. în experiențe realizate în 1984, o fetiță a trăit 20 de zile cu inima unui babuin, iar un alt bolnav a trăit cu un rinichi transplantat de la babuin 9 luni.

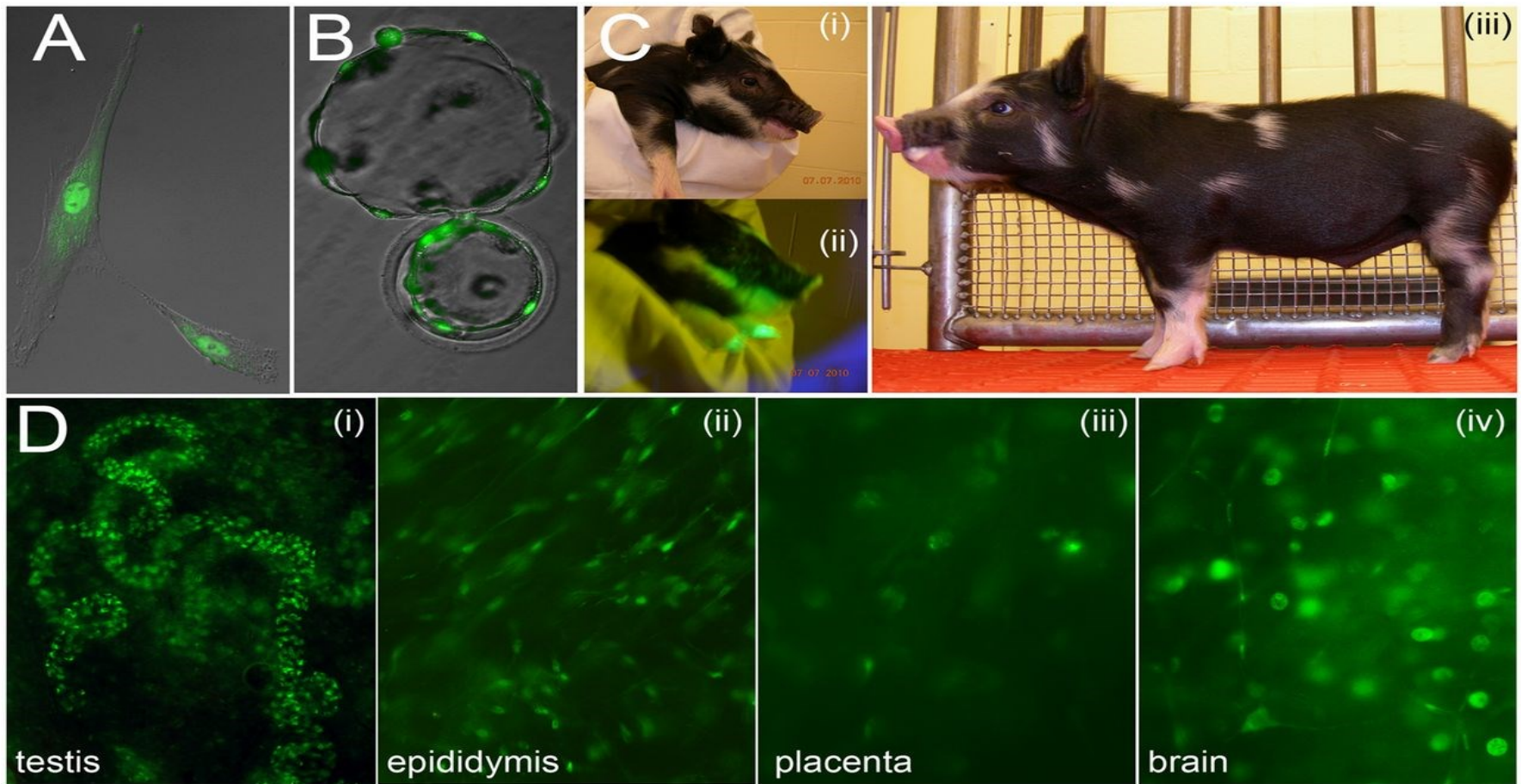
O soluție pentru a evita respingerea transplantului - crearea porcilor transgenici, la care prin *knock-out* sunt inactivate genele histocompatibilității ale porcilor și în locul acestora sunt introduse gene umane ale histocompatibilității.

În mai multe țări, după anii 2000, s-au crescut porci transgenici (GFP marker de localizare pe cromozomi) pentru studiul posibilităților de transplantare de organe la om în scop de regenerare a celulelor fotoreceptor oculare, a celulelor neuronale din creier, pentru medicina regenerativă *via* celule stem, pentru studiul unor boli etc. Au fost obinui porci GFP în SUA (2000), în Coreea (2002), Taiwan (2006), China (2008) Japonia (2009).

ANIMALELE TRANSGENICE – DONATORI DE SÂNGE UMAN

O realizare remarcabilă în transgeneza la animale ar fi obținerea animalelor modificate genetic donatoare de sânge oamenilor.

Au fost creați **porci transgenici sănătoși cu o genă himeră** umană alcătuită din: elemente reglatoare ale genei β -globina; gena α_1 -globina; gena β^A -globina. În urma expresiei acestei construcții genetice în celulele sanguine ale porcilor se sintetizează **hemoglobina umană** care are aceleași proprietăți chimice ca și hemoglobina sintetizată în organismul uman. Hemoglobina umană poate fi purificată ulterior de hemoglobina porcilor prin metode de cromatografie. Rezultatele obținute demonstrează, în principiu, posibilitatea înlocuirii sângelui uman folosit pentru transfuzii, cu hemoglobina umană obținută prin transgeneză la animale.



Among its many functions, the ubiquitin–proteasome system regulates substrate-specific proteolysis during the cell cycle, apoptosis, and fertilization and in pathologies such as Alzheimer’s disease, cancer, and liver cirrhosis.

A) Donor cell fibroblast expressing the PSMA1-GFP fusion protein; note the accumulation of GFP fluorescence in the nucleus. (B) Hatching in vitro blastocyst on day 6, obtained by nuclear transfer from the donor cell fibroblast line shown in A. (C) Minnesota miniature pig cloned from fetal fibroblasts expressing GFP-labeled proteasomes, the founder of the PSMA1-GFP line. (C, i and ii) Sequential photographs of the head taken with conventional (i) and black light (ii) illumination. (C, iii) The whole body photographed at 2 wk of age. (D) PSMA1-GFP fluorescence in various tissues collected from newborn positive clones. Prominent green fluorescence is seen in the spermatogonia within the newborn seminiferous tubules (D, i), in the principal cells of the epididymis (D, ii), in the placental cell nuclei (D, iii), and in the nuclei and axons of some of the neurons in the brain (D, iv).

Edward L. Miles, Transgenic pig carrying green fluorescent proteasomes

2013 <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1220910110>

INGINEREA GENICĂ ÎN PRODUCEREA ANIMALELOR CU CARACTERE DE VALOARE ECONOMICĂ

❑ **Animale transgenice cu o productivitate înaltă și o calitate ameliorată a producției.**

S-a realizat transferul genei pentru hormonul uman de creștere (HGH „human growth hormone”) la diferite specii de animale de fermă (porci, oi, iepuri). AMG cu gena HGH au o capacitate de a valorifica mai bine furajele și cresc mai rapid. Păsările transgenice au un randament înalt de asimilare a hranei, un conținut redus de grăsimi și colesterol în ouă și o carne de calitate superioară.

❑ **Animale transgenice în industria laptelui.** Din conținutul total de proteine din lapte 80% constituie **cazeinele** (α -S₁cazeină, α -S₂ cazeină, β -cazeină, κ -cazeină etc.) sintetizate de alele multiple (circa 20). Calitatea și cantitatea de cașcaval produs depinde de tipul de cazeine din lapte. Laptele cu varianta de κ -cazeina are un timp de coagulare și de închegare a cașcavalului mai mic, cantitatea produsă de cașcaval este mai mare, iar cașcavalul este mai gustos.

Au fost create oi transgenice cu gena himozinei (necesar în producerea cașcavalului cu cheag tare), de la vitele cornute mari. De la o singură oaie în perioada unei lactații, se poate obține 30 grame de ferment, cantitate necesară pentru a precipita cazeina în 300.000 kg de lapte, din care se obține 30 tone de cașcaval. O altă perspectivă în industria laptelui - obținerea prin transgeneză a animalelor care produc **lapte fără lactoză**. Laptele fără lactoză - un produs căutat pe piață de persoanele alergice. Transgeneza se realizează prin expresia genei lactazei sau inactivarea genei pentru fermentul α -lactalbumină (catalizator al sintezei lactozei) în celulele glandei mamare la animale.

❑ **Animale transgenice producătoare de lapte „cu componente umane”.** Conținutul de β -lactoglobulină în laptele de vacă este cu mult mai mare decât în laptele uman și poate provoca alergii la copii sugari. Prin *knock-out-ul* genei pentru β -lactoglobulină se pot obține vaci transgenice care nu secretă în lapte această proteină.

O proteină de care depinde valoarea nutritivă a laptelui este lactoferina. Pe baza lactoferinei se prepară diferite medicamente, suplimente alimentare. Gena umană pentru lactoferină a fost transferată la vaci.

- ❑ **Pisici hipoalergenice**, la care s-a blocat gena ce codifica proteina Fel d1, un alergen major (2011).
- ❑ **Viermi de matase transgenici**, care produc în coconii lor procologen uman de tipul III (2002).
- ❑ **Țânțari transgenici „rezistenți la malarie”** - țânțarilor masculi din specia *Aedes aegypti* (purtatori ai virusului *febrei Dengue*), li s-a inserat o gena letala cu scopul reducerii (cu 80%) populației de țânțari (2010).
- ❑ **Pești transgenici** – somoni care produc hormoni de creștere tot anul, pești mai rezistenți la frig etc.

Somonul AquAdvantage cu creștere rapidă este singurul AMG aprobat pentru a fi utilizat în alimentație, fiind comercializat.

”GloFish” -peștele zebra, *Danio rerio*, modificat genetic prin inserția genei GFP – folosit ca senzor ecologic, își schimbă culoarea în prezența poluanților. **GloFish a început să fie comercializat în SUA în 2003 ca pește ornamental. Animal transgenic aprobat de US FDA pentru a fi ”utilizat” de către om; există variante ale genei *gfp* și de aceea și culorile acestui pește pot varia de la galben fluorescent, la roșu fluorescent,**



Alison L. Genetic Engineering of Livestock: The Opportunity Cost of Regulatory Delay. Annual Review of Animal Biosciences. Vol. 9:453-478 2021

Genetically Engineered Animals: From Lab to Factory Farm, 2019.

Exemple de AMG pentru hrana și alte utilizări agricole

Species	Transgene	Origin	Trait/goal	Year
Cattle	Lysozyme (<i>LYZ</i>), lactotransferrin (<i>LTF</i>)	Human	Milk composition, animal health, mastitis resistance	2002, 2011
	Prion protein (<i>PRNP</i>)	Knockout	Animal health	2007
	β -, κ -Casein (<i>CSN2</i> , <i>CSN3</i>)	Bovine	Milk composition	2003
	Omega-3 fatty acid desaturase fat-1 (<i>fat-1</i>)	Nematode	Milk composition	2012
	β -Casein (<i>CSN2</i>) miRNA	Bovine	Milk composition	2012
	Lysostaphin (<i>lss</i>)	Bacterial	Mastitis resistance	2005
	Sp110 nuclear body protein (<i>Sp110</i>)	Murine	Bovine tuberculosis resistance	2015
	Myostatin (<i>MSTN</i>) shRNA	Knockout	Increased muscle yield	2012
Chicken	Subgroup A avian leukosis virus envelope glycoprotein	Viral	Disease resistance	1989
	Influenza A virus polymerase shRNA	Viral knockout	Disease resistance	2011
	β -Galactosidase (<i>lacZ</i>)	Bacterial	Animal health	2003
Carp	Growth hormone (<i>GHI</i>)	Mouse-human	Growth rate	2005
	Lactotransferrin (<i>LTF</i>)	Human	Disease resistance	2004
Catfish	Cecropin-B (<i>CecB</i>)	Insect	Disease resistance	2002
Goat	Lysozyme (<i>LYZ</i>)	Human-bovine	Animal health	2006
	Stearoyl-CoA desaturase (<i>Scd</i>)	Bovine-rat	Milk composition	2004
	Lactoferrin (<i>LTF</i>)	Human	Prophylactic treatment	2008
	Defensin β 103A (<i>DEFB103A</i>)	Human	Milk composition	2013
	Myostatin (<i>MSTN</i>) shRNA	Knockout	Increased muscle yield	2013
	Prion protein (<i>PRNP</i>) shRNA	Knockout	Animal health	2006
	Omega-3 fatty acid desaturase fat-1 (<i>fat-1</i>)	Nematode	Milk composition	2018
Pig	Phytase (<i>appA</i>)	Murine- <i>Escherichia coli</i>	Feed uptake, decreased phosphorus in manure	2001
	Growth hormone (<i>GHI</i>), growth hormone-releasing hormone (<i>GHRH</i>), insulin-like growth factor 1 (<i>IGF1</i>)	Human/murine-porcine/human	Growth rate	1989, 1990, 1999
	SKI proto-oncogene (<i>SKI</i>)	Chicken	Muscle development	1992
	Lysozyme (<i>LYZ</i>)	Human	Piglet survival	2011
	Delta(12)-fatty-acid desaturase FAD2-like (<i>LOC110785100</i>)	Spinach	Meat composition	2004

Species	Transgene	Origin	Trait/goal	Year
	Foot-and-mouth disease virus (FMDV) antiviral small hairpin RNAs (shRNAs)	FMDV Knockout	FMDV resistance	2015
	Uncoupling protein 1 (<i>Ucp1</i>)	Murine	Enhanced thermoregulation	2017
	Classical swine fever virus (CSFV) antiviral small hairpin RNAs (shRNAs)	CSFV knockout	CSF resistance	2018
Sheep	Growth hormone (<i>GH</i>), growth hormone-releasing hormone (<i>GHRH</i>)	Murine/ovine-ovine/bovine/human	Growth rate	1989, 1998
	Insulin-like growth factor 1 (<i>IGF1</i>), keratin intermediate filament type II (<i>KRT2.10</i>)	Murine-ovine, ovine	Wool growth	1996, 1998
	Visna-maedi virus envelope protein (<i>env</i>), rev protein (<i>rev</i>)	Viral	Disease resistance	1994
	Omega-3 fatty acid desaturase fat-1 (<i>fat-1</i>)	Nematode	Meat composition	2013
	Prion protein (<i>PRNP</i>)	Knockout	Animal health	2001
	Immunoglobulin α and κ chains against phosphorylcholine	Murine	Disease influenza resistance	1991
Salmon	Growth hormone 1 (<i>gh1</i>)	Piscine	Growth rate	1992
	Lysozyme (<i>lyz2</i>)	Piscine	Animal health	2011
	Liver-type antifreeze protein (<i>wflAFP-6</i>)	Piscine	Cold tolerance	1999
Tilapia	Growth hormone 1 (<i>gh1</i>)	Piscine	Growth rate	1998
Trout	Follistatin (<i>fst</i>)	Piscine	Muscle development	2009

Alison L. Et al. Genetic Engineering of Livestock: The Opportunity Cost of Regulatory Delay. Annual Review of Animal Biosciences. Vol. 9:453-478, 2021 <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-animal-061220-023052>

În prezent, puțin se cunoaște despre genele care influențează creșterea animalelor, eficiența creșterii, adaptarea mediului, compoziția cărnii, laptelui sau ouălor sau rezistența la bolile animalelor.

Progresul în secvențierea genomurilor animale asigură cercetările transgenezei sau editarea genomului la animale. Au fost secvențiate genomuri de **pui, porcine, bovine, capră, ovine, somon**. Aceste date sunt utilizate pentru a implementa selecția genomică (selecția animalelor de elită) la scară mare.

Editarea genomului permite modificarea fără a insera neapărat material transgenic. Editarea genomului oferă o abordare eficientă pentru a introduce variații genetice utile în programele de creștere a animalelor prin inactivarea țintită a funcției genelor și/sau prin introgresia alelelor.

Cercetătorii au produs deja mai multe animale de fermă prin editarea genomului pentru aplicații de cercetare biomedicală, precum și în scopuri agricole.

Exemple de animale care nu poartă secvențe străine de ADN:

- porci *knockout* CD163 rezistenți la virusul sindromului reproductiv și respirator PRRS
- oi, capre și bovine *knockout* a genei pentru miostatine, cu un randament crescut de mușchi slab/fără grăsimi;
- ovine *knockout* FGF5 cu lungimea lânii și productivitate crescută
- prin substituții de alele intraspecifice au fost obținute vaci de lapte fără coarne datorită substituției la locusul POLLED și prin inserții intraspecifice de gene au fost obținute bovine cu rezistență crescută la tuberculoză din cauza inactivării genei bovine SLC11A1(NRAMP1).

Exemple de animale cu genomul editat și care conțin ADN transgenic de la o altă specie:

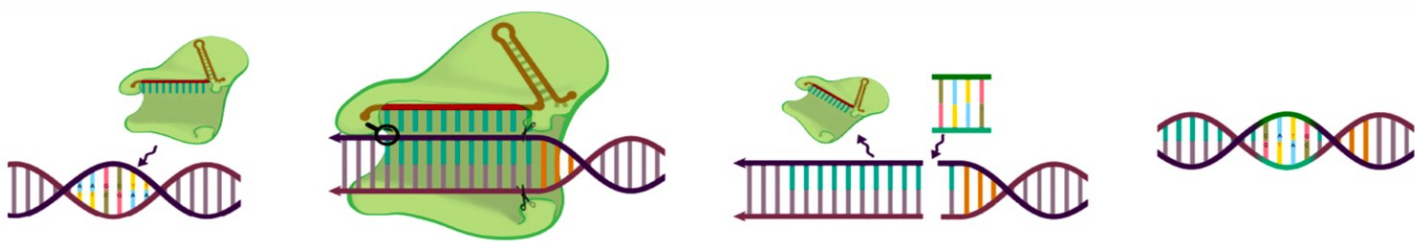
porcii domestici (*Sus scrofa*) care poartă o alelă ortolog RELA de la fococele africane (*Phacochoerus africanus*), pentru îmbunătățirea rezistenței la pesta porcină africană (PPA) și **porcii** rezistenți la virusul pestei porcine clasice purtând microARN antiviral (hairpin RNAs).

Alison L. et al. 2021

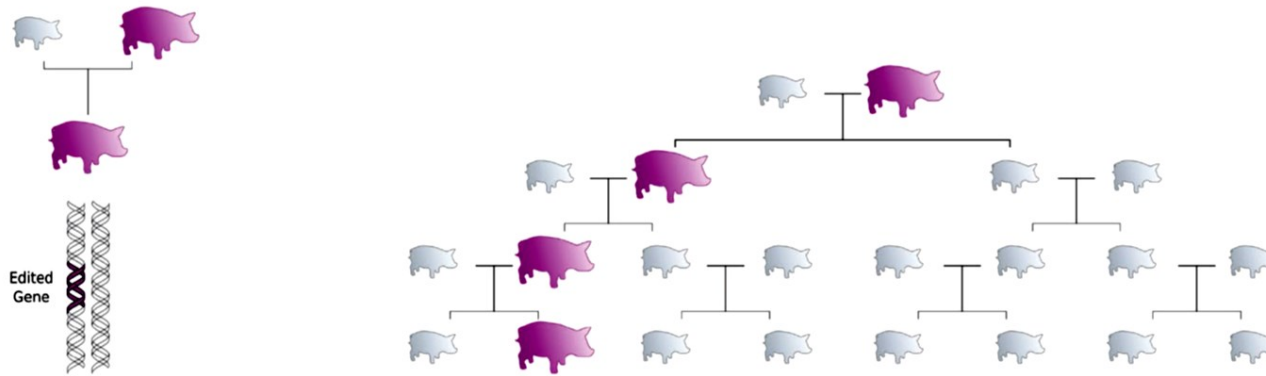
<https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-animal-061220-023052>

Phacochoerus africanus - porc alergător, sau facocer este un membru sălbatic a familiei de porci Suidae, răspândit în pășuni, savane și regiuni păduroase din Africa.



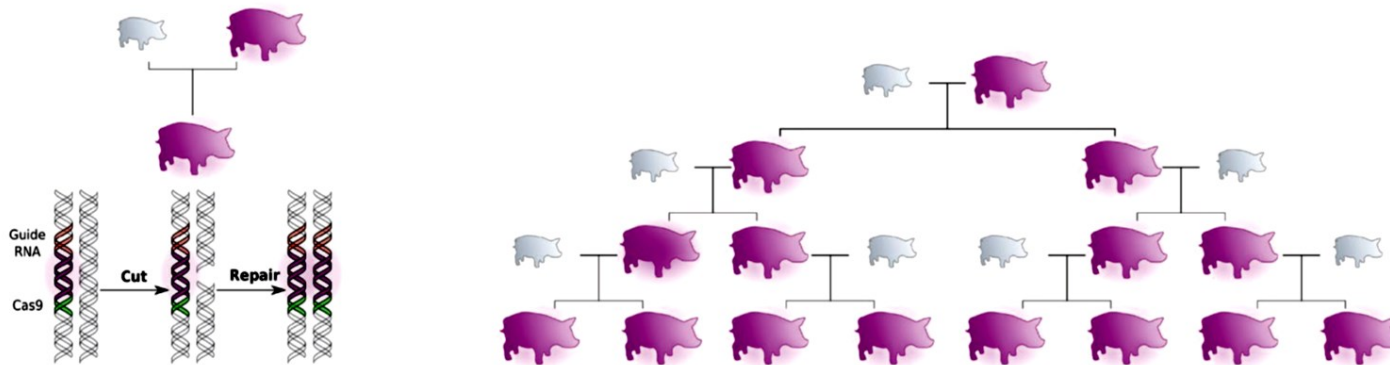


a



b

Genetically Engineered Animals: From Lab to Factory Farm, **2019**.



How gene editing combined with gene drive system could drive a trait through a herd of animals, from Gonen et al 2017... (a) Inheritance with genome editing and (b) inheritance with genome editing with gene drives

Concluzii generale

- ✓ Animalele modificate genetic au fost raportate pentru prima dată în 1985, dar până în prezent a fost aprobat doar un singur AMG în calitate de aliment MG - somonul AquAdvantage.
- ✓ Sunt trei aprobări pentru proteinele umane terapeutice produse de AMG: capre producătoare de ATryn1® [antitrombină-III SERPINC1)], iepuri care produc Ruconest™ aprobat pentru tratarea angioedemului ereditar și pui care produc Kanuma™ [lipază A, tip acid lizozomal (LIPA)] în ouă, aprobate pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu deficit de lipază acidă lizozomală.
- ✓ Un număr mic de animale transgenice sunt folosite pentru a testa funcția și reglarea genelor (cu excepția studiilor de xenotransplantare).
- ✓ Există nenumărate cauze pentru lipsa de progrese mari în obținerea și utilizarea AMG: probleme tehnice, structura industriilor zootehnice, lipsa finanțării și investițiilor publice în cercetare, obstacolele de reglementare și preocuparea față de opinia publică.
- ✓ Editarea genelor/genomului până în prezent a vizat trăsăturile ce țin de sănătatea și bunăstarea animalelor, calitatea produsului și randamentul - **obiective comune cu cele ale programelor tradiționale de reproducere și selecție**. Similar altor abordări de inginerie genetică, posibilitatea ca amelioratorii de animale vor folosi **editarea genomului** în programele comerciale de ameliorare genetică a animalelor de fermă, va depinde foarte mult de deciziile globale privind cadrul de reglementare.

Baza de date a genomului șoarecelui (MGD; <http://www.informatics.jax.org>) este resursa genetică și genomică a organismului model pentru șoarecele de laborator. MGD este sursa autorizată pentru seturile de date biologice de referință privind genele la șoarece, funcțiile genelor, fenotipurile și modelele de boli umane dezvoltate la șoareci. MGD este sursa principală pentru nomenclatura oficială a genelor, alelelor și variantelor de șoarece, bazată pe liniile directe stabilite de *Comitetul internațional pentru nomenclatura standardizată pentru șoareci*.

<http://www.informatics.jax.org/>



Mouse Genome Informatics



Search ▾ Download ▾ More Resources ▾ Submit Data Find Mice (IMSR) Analysis Tools Contact Us Browsers

Keywords, Symbols, or IDs (exact phrase) ▾ **QuickSearch**

Type your search here

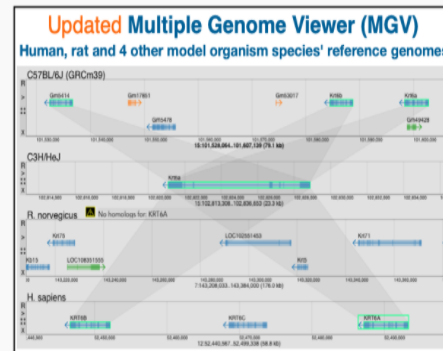
Or use topic specific search and analysis tools:

- Genes
- Phenotypes & Mutant Alleles
- Human-Mouse: Disease Connection
- Gene Expression Database (GXD)
- Recombinase (cre)
- Function
- Strains, SNPs & Polymorphisms
- Vertebrate Homology
- Mouse Models of Human Cancer
- Batch Data and Analysis Tools
- Nomenclature

****NEW: MOUSE RESOURCES FOR COVID-19 RESEARCH****

MGI is the international database resource for the laboratory mouse, providing integrated genetic, genomic, and biological data to facilitate the study of human health and disease.

[About Us](#) [MGI Publications](#) [Cite Us](#)



https://www.alliancegenome.org/gene/MGI:1917258#transgenic-alleles

Ace2
Mus musculus
 MGI:1917258

Summary

Orthology

Function - GO Annotations

Pathways

Phenotypes

Disease Associations

Alleles and Variants

Transgenic Alleles

Transgenic Alleles

Species	Allele Symbol	Transgenic Construct	Expressed Components	Knock-Down Targets	Regulatory Regions	Has Disease Annotations	Has Phenotype Annotations
<i>Mus musculus</i>	Gt(ROSA)26Sor ^{tm1(Ace2)Spo}		Ace2 (Mmu)				
<i>Mus musculus</i>	Gt(ROSA)26Sor ^{tm1.1(Ace2)Spo}		Ace2 (Mmu)				

Showing 1 - 2 of 2 rows per page

Download

Models

Model Name	Experimental Condition	Associated Human Diseases	Associated Phenotypes	Modifier	Source
Ace2 ^{em1(ACE2)Yowa} /Ace2 ^{em1(ACE2)Yowa} [background:] C57BL/6- Ace2 ^{em1(ACE2)Yowa}		COVID-19	- abnormal circulating cytokine level - abnormal pulmonary alveolus epithelial cell morphology ▼ Show All 8		MGI
Ace2 ^{tm1Pngr/?} [background:] involves: 129P2/OlaHsd * C57BL/6		congestive heart failure	- abnormal cardiovascular system physiology - abnormal cytokine level ▼ Show All 15		MGI

Goog | Wee | seve | Librar | Mode | BIO is | W Privat | Taking | Micr | Gene | Librar | Curs | (88) U | (1,00 | Free C | Issue | W Insula | U x | + | - | □ | ×

← → ↻ | Not secure | genome-euro.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway?hgsid=1149272685_6QVzLduniUkkhR3Rlfar4WEmoa9&redirect=manual&source=genome.ucsc.edu | ☆ | P | ⋮

Apps | Gmail | Maps | YouTube | Introduction to cell... | easystats - GitHub | Genotyping, epigen... | Plant Genes, Geno... | Free Online OCR - c... | Reading list

UNIVERSITY OF CALIFORNIA SANTA CRUZ Genomics Institute UCSC **Genome Browser Gateway**

Home Genomes Genome Browser Tools Mirrors Downloads My Data Projects Help About Us

Browse/Select Species **Find Position**

POPULAR SPECIES

Human Mouse Rat Zebrafish Fruitfly Worm Yeast

Enter species, common name or assembly ID

Can't find a genome assembly?

REPRESENTED SPECIES

Human Chimp Bonobo Gorilla Orangutan Gibbon Green monkey Crab-eating macaque Rhesus Baboon (anubis) Baboon (hamadryas) Proboscis monkey Golden snub-nosed monkey Marmoset

Human Assembly
Dec. 2013 (GRCh38/hg38)

Position/Search Term
Enter position, gene symbol or search terms
Current position: chrX:15,560,138-15,602,945

GO

Human Genome Browser - hg38 assembly [view sequences](#)

UCSC Genome Browser assembly ID: hg38
Sequencing/Assembly provider ID: Genome Reference Consortium Human GRCh38.p12 (GCA_000001405.27)
Assembly date: Dec. 2013 initial release; Dec. 2017 patch release 12
Assembly accession: GCA_000001405.27
NCBI Genome ID: 51 (Homo sapiens (human))
NCBI Assembly ID: 5800238 (GRCh38.p12, GCA_000001405.27)
BioProject ID: PRJNA31257

Search the assembly:

- By position or search term: Use the "position or search term" box to find areas of the genome associated with many different attributes, such as a specific chromosomal coordinate range; mRNA, EST, or STS marker names; or keywords from the GenBank description of an mRNA. [More information](#), including sample queries.
- By gene name: Type a gene name into the "search term" box, choose your gene from the drop-down list, then press "submit" to go directly to the assembly location associated with that gene. [More information](#).
- By track type: Click the "track search" button to find Genome Browser tracks that match specific selection criteria. [More information](#).

Homo sapiens
(Graphic courtesy of CBSE)

UCSC Genome Browser Gateway
<https://www.youtube.com/watch?v=5zc9sqd4SD4&t=10s>

IIHG Intro to the UCSC Genome Browser | Part 3 of 5
<https://www.youtube.com/watch?v=1MQGgn-6ABk>

2020: BioProiecte
Date ale secvențierii depuse în NCBI GenBank
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject>

BLAST

GBrowse

Databases
Interactions
CRISPR
Bioinformatics
Orthologs
cDNAs
Stocks

Resources

ON
OFF

RNA-Seq

GO
PHENOTYPE
ANATOMY
DISEASE
MORE

Vocabularies

ImageBrowse

FIELD DATA
X M L
sequence

Batch Download

<http://flybase.org/>

FAST-TRACK YOUR PAPER

FLY BOARD

NEWS

COMMUNITY

MEETINGS

COURSES

COMMUNITY ADVOCACY

QuickSearch Human Disease Expression GO Phenotype References

Simple Orthologs Protein Domains Gene Groups Data Class

Species: include non-Dmel species **Search**

Enter text:

Note: Wild cards (*) can be added to your search term

Commentary [See all commentaries](#)
Enhanced Orthology data in FlyBase



Mar 30, 2016. As of the FB2016_02 release, FlyBase has incorporated orthology data from the DRSC Integrative Ortholog Prediction Tool (DIOPT). The DIOPT dataset integrates ortholog predictions for eight model organisms from ten individual tools. This approach provides a streamlined method for comparison of orthology predictions originating from different algorithms based on sequence homology, phylogenetic trees, and functional similarity.... [\(More\)](#)

<https://vectorbase.org/vectorbase/app/>

vectorbase.org/vectorbase/app/

Release 53 21 Jul 2021

Site search, e.g. AGAP004730 or "reductase" or "binding protein"

My Strategies Searches Tools My Workspace Data About Help Conta

Search for...

expand all | collapse all

Filter the searches below...

- Genes
- Organisms
 - Organisms: Genome Info and Stats
- Genomic Sequences
- Genomic Segments
- ESTs
- Metabolic Pathways
- Compounds

Overview of Resources and Tools

Take a Tour Getting Started Search Strategies Genome Browser Transcriptional Resources MapVE

Take a Tour

Introduction to VEuPathDB beta sites

We are excited to announce that VectorBase and VEuPathDB are now one bioinformatics resource center. See the press release for more.

VEuPathDB beta is available for early community review. Please explore the site and contact us with feedback. Click here to return to the beta site.

Search for...

Overview of Resources and Tools

This website requires cookies & limited processing of your personal data in order to function properly. By clicking any link on this page you are giving your consent

<https://wormbase.org/#012-34-5>

wormbase.org/#012-34-5

Welcome to WormBase - need help?

WormBase Version: WS281 | Founding member of ALLIANCE of GENOME RESOURCES

My WormBase (0) | Login | For Developers | Contact Us

Search directory... for a gene

Submit Data Micropublication ParaSite

Explore Worm Biology
facilitating insights into nematode biology

control what you see on the page skip tutorial

Page Content

- News
 - SimpleMine Update, BioType, GO term, RNAi clone and more Mon, 27 Aug 2017
 - We have added new data feeds to SimpleMine, a batch download tool for essential gene information. Users can now access biotype, GO term, and RNAi clones through this simple web interface. We also Thu, 10 Aug 2017
 - Accessing the WormBase FTP site Thu, 10 Aug 2017
 - You may have noticed that many browsers such as Chrome, Firefox, etc. no longer support the File Transfer Protocol (FTP) to access files on remote servers. However, programs such as FileZilla offer Wed, 04 Aug 2017
 - WormBase is hiring at OICR, Software Developer 1 Wed, 04 Aug 2017
 - WormBase is hiring a Software Developer 1 to be located at the Ontario Institute for Research in vibrant downtown Toronto! Join a small and flexible team pushing the limits of a ground breaking Wed, 04 Aug 2017
- My WormBase
 - My Favorites
 - My Library

Gene name changes

Below are changes in gene names since the previous release WS280. Gene name changes for each release since WS252 are archived [here](#).

Genes with new primary names

Show 10 entries	Search	Save table
New primary name	Gene ID	Sequence
amdh-1	WBGene0020436	TAT21.1
bud-13	WBGene0001142	

Questions, Feedback & Help