

6 Appendix

6.1 Einführung in die Genetik

Das Wort Genetik kommt aus dem Griechischen und kann am besten mit Ursprung, Leben und Entstehung umschrieben werden. Aufgabe des Fachgebiets Genetik ist es unter anderem die Entstehung morphologisch hochkomplexer Organismen verstehen zu lernen. Desweiteren ein Ziel der genetischen Forschung die Entstehungsmechanismen von vererbten Erkrankungen zu identifizieren und Wege zu finden diese Krankheiten zu verhindern.

Man unterscheidet in wesentlichen zwei Vererbungstypen, die monogene und die polygene Vererbung. Ist die Weitergabe von Erkrankungen an mehrere Gene gebunden wird dieses als polygene Vererbung bezeichnet. Die meisten Erkrankungen entstehen auf diese Weise. Häufig sind Umweltfaktoren an der Entstehung der Krankheit beteiligt. Bei der monogenen Vererbung ist die Weitergabe einer Erkrankung an ein Gen gebunden. Die Variante wird in diesem Fall entweder autosomal dominant, autosomal rezessiv, x-chromosomal dominant oder x-chromosomal rezessiv vererbt (Müller-Myhsok (1997)).

Dominant vererbte Mutationen führen schon zur Erkrankung, wenn ein Allel verändert ist. Im Gegensatz dazu ist bei rezessiv vererbten Varianten das Vorhandensein von zwei mutierten Allelen zur Entstehung der Erkrankung notwendig. Die Gene von autosomal vererbten Erkrankungen befinden sich, in Gegensatz zum x-chromosomalem Vererbungstyp nicht auf den Geschlechtschromosomen.

Diese verschiedenen Vererbungsmuster wurden von Mendel erstmalig beschrieben und werden deshalb auch als mendelsche Vererbungsmuster bezeichnet.

Die meisten autosomal dominant vererbten Erkrankungen weisen einen späten klinischen Beginn und eine große, auch innerhalb einer Familie bestehende phänotypische Varianz auf. Die Ausprägung einer dominant vererbten Erkrankung kann gelegentlich so gering sein, dass der Eindruck entsteht die Erkrankung habe eine Generation übersprungen, in diesem Fall spricht man von einer inkompletten Penetranz.

Mutationen sind stabile Veränderungen der DNA, die von einer auf die nächste Generation weitergegeben werden kann. Man unterscheidet somatische von Keimzell-Mutationen. Somatische Mutationen werden nicht vererbt, werden jedoch durch Mitose an die Tochterzellen weitergegeben. Sie können stumm bleiben oder krankheitsverursachend sein (Ganten et al. (1997)). Im Gegensatz dazu werden Keimzellmutationen immer an die nächste Generation vererbt. Die meisten Mutationen befinden sich im nichtkodierenden Bereich des Genoms. Häufige auch bei Gesunden vorhandene Mutationen werden als Polymorphismen bezeichnet. Man unterscheidet vier verschiedene Formen von Mutationen.

Bei Punktmutationen wird eine Base in einem Gen ausgetauscht, diese kann verschiedene Folgen haben. Führt der Austausch zur Entstehung eines Stopkodons, so entsteht ein verkürztes Protein (Nonsense-Mutation). Wird das Protein durch den Basenaustausch nicht verändert, so handelt es sich um eine stumme Mutation, da durch den Austausch ein Triplet entsteht, das für die gleiche Aminosäure kodiert. Als Missense-Mutationen werden Mutationen bezeichnet, die zu einem Austausch einer Aminosäure führen.

Deletionen und Insertionen von Basen führen zu einer Veränderung des Leserahmens, dieses hat zur Folge, dass das vom entsprechenden Gen kodierte Protein stark verändert und durch einen vorzeitigen Kettenabbruch verkürzt ist.

Die Neuordnung großer Abschnitte innerhalb eines Genoms kann dazu führen, dass Gene verloren gehen oder kodierende Sequenzen verschiedener Gene zusammengefügt werden, wodurch große Fusionsproteine entstehen.

Die letzte Mutationsform wird als Splice-site-Mutation bezeichnet. Bei dieser Mutationsform liegen die Veränderungen in einem Bereich des Introns, der für das Herausschneiden der intronischen DNA essentiell ist. Diese Veränderungen können somit die Prozessierung der RNA stören, was wiederum zu einem veränderten Genprodukt führt.

Diese aufgrund von Mutationen veränderten Genprodukte können über verschiedene Mechanismen die häufig unbekannt sind eine Krankheit verursachen.

6.2 Verzeichnis der Tabellen

- Tab. 1.1 Genloci der autosomal dominanten Form der DCM
- Tab. 1.2 Genloci der x-chromosomal rezessiven Form der DCM
- Tab. 2.1 Charakteristika der Primerpaare für die SSCP- Analyse im kodierenden Bereich des MYBPC3- Gens
- Tab. 2.2 Charakteristika der Primerpaare für die SSCP- Analyse im kodierenden Bereich des α -Tropomyosin-Gen
- Tab. 3.1.1 Mutationen im *MYBPC3* im untersuchten Patientenkollektiv
- Tab. 3.1.2 Homologievergleich zwischen der Proteinsequenz des MybPC3 von Mensch, Maus und Huhn.
- Tab. 3.1.3 Homologievergleich zwischen der Proteinsequenz des MybPC3 von Mensch, Maus und Huhn.
- Tab. 3.1.4 Homologievergleich zwischen der Proteinsequenz des MybPC3 von Mensch, Maus und Huhn.
- Tab. 3.2.1 Im Rahmen dieser Arbeit identifizierte Polymorphismen im *MYBPC3*-Gen.
- Tab. 3.2.2 Darstellung der beobachteten und erwarteten Genotypverteilung und der Allelfrequenzen des Polymorphismus im Exon 6, 4229 A>G; S236G.
- Tab. 3.2.3 Darstellung der beobachteten und erwarteten Genotypverteilung und der Allelfrequenzen des Polymorphismus im Exon 7, 4825 C>T; T262T.
- Tab. 3.2.4 Darstellung der beobachteten und erwarteten Genotypverteilung und der Allelfrequenzen des Polymorphismus im Exon 12, 6396 G>A ; R326Q.
- Tab. 3.2.5 Darstellung der beobachteten und erwarteten Genotypverteilung und der Allelfrequenzen des Polymorphismus IVS 12-24, C>T.
- Tab. 3.2.6 Darstellung der beobachteten und erwarteten Genotypverteilung und der Allelfrequenzen des Polymorphismus IVS 21+38, A>T.
- Tab. 3.2.7 Darstellung der beobachteten und erwarteten Genotypverteilung und der Allelfrequenzen des Polymorphismus IVS 23+8, C>G.
- Tab. 3.2.8 Darstellung der beobachteten und erwarteten Genotypverteilung und der Allelfrequenzen des Polymorphismus IVS 33-66, C>T.
- Tab. 3.2.9 Darstellung der beobachteten und erwarteten Genotypverteilung und der Allelfrequenzen des Polymorphismus IVS 33-91, G>A.

6.3 Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1.1 Schematische Darstellung der Sarkomerproteine
- Abb. 1.2 Schematische Darstellung der Komponenten des Kardiomyozyten
- Abb. 2.1 Schematische Darstellung des Prinzips der SSCP-Analyse (nach Grompe et al. (1993))
- Abb. 3.1.1 SSCP-Analyse des Exons 17
- Abb. 3.1.2 Rückwärtssequenzierung des Exons 17 von Patient 400
- Abb. 3.1.3 SSCP-Analyse des Exons 24
- Abb. 3.1.4 Rückwärtssequenzierung des Exons 24 von Patient 1404
- Abb. 3.1.5 Verdau des Exons 17 mittels *HgaI*
- Abb. 3.1.6 Stammbaum der Familie des Patienten 1404
- Abb. 3.1.7 SSCP-Analyse des Exons 26
- Abb. 3.1.8 Rückwärtssequenzierung des Exons 26 von Patient 1205
- Abb. 3.1.9 Verdau des Exons 26 mittels *AatII*
- Abb. 3.1.10 Stammbaum der Familie des Patienten 1205
- Abb. 3.1.11 SSCP-Analyse des Exons 27
- Abb. 3.1.12 Rückwärtssequenzierung des Exons 27 von Patient 942
- Abb. 3.2.1 SSCP-Analyse des Exon 6, bei 4°C
- Abb. 3.2.2 RFLP-Analyse des Exons 7 mittels *HpaII*
- Abb. 3.2.3 SSCP-Analyse des Exon 12
- Abb. 3.2.4 RFLP-Analyse des Exons 13 mittels *EaeI*
- Abb. 3.2.5 SSCP-Analyse des Exon 21
- Abb. 3.2.6 SSCP-Analyse des Exon 23
- Abb. 3.2.7 RFLP-Analyse des Exons 34 mit *NlaIII*
- Abb. 3.2.8 SSCP-Analyse bei Raumtemperatur
- Abb. 4.1 Struktur des Sarkomers
- Abb. 4.2 Schematische Darstellung des MyBPC3 mit seinen Bindungsstellen