

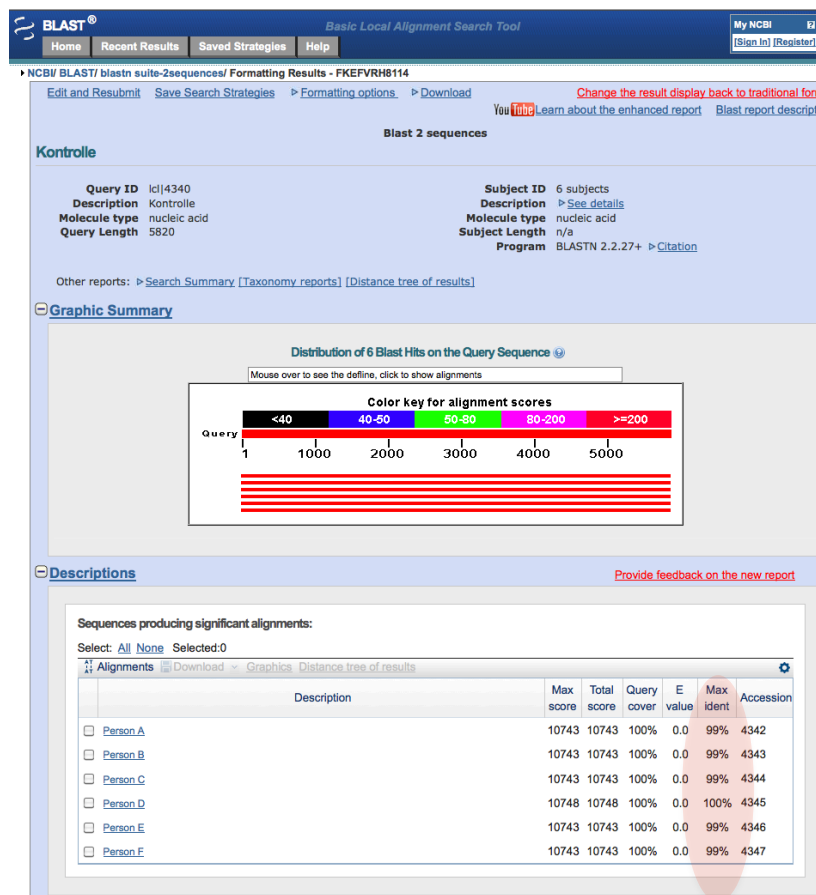
## LÖSUNGEN

### Aufgabe 1

1. Die Symptome der erwachsenen Patienten sind auf einen Vorhofseptumdefekt zurückzuführen, der durch Mutationen im MYH6-Gen verursacht ist. Alle Erwachsene und wahrscheinlich manche der Kinder haben Mutationen im MYH6-Gen.
2. Analyse der DNA-Sequenzen mittels Vergleich zu Referenz-DNA. Analyse der gegebenenfalls abweichender Sequenz (krankheitsrelevante Mutation vs. Genetische Variation) durch Vergleich der Proteinsequenzen.
3. DNA-Sequenzen von allen Beteiligten plus Kontroll-DNA. Information über MYH6-Gen; welche Mutationen bekannt sind.
4. Basenpaar und/oder Aminosäureaustausch an bestimmten Stellen in der Sequenz. Nur die Veränderungen in der Aminosäuresequenz werden als Mutationen gewertet.

### Aufgabe 2

1. Basenpaare sind ausgetauscht; s. Tabelle.





## Person A

Query	1	ATGACCGATGCCAGATGGCTGACTTTGGGGCAGCGGCCAGTACCTCCGCAAGTCAGAG	60
Sbjct	1	ATGACCGATGCCAGATGGCTGACTTTGGTGCAGCGGCCAGTACCTCCGCAAGTCAGAG	60
Query	61	AAGGAGCGTCTAGAGGCCAGACCCGGCCCTTTGACATTCGCACTGAGTGCTTCGTGCCC	120
Sbjct	61	AAGGAGCGTCTAGAGGCCAGACCCGGCCCTTTGACATTCGCACTGAGTGCTTCGTGCCC	120
Query	121	GATGACAAGGAAGAGTTTGTCAAAGCCAAGATTTTGTCCGGGAGGGAGGCAAGGTCATT	180
Sbjct	121	GATGACAAGGAAGAGTTTGTCAAAGCCAAGATTTTGTCCGGGAGGGAGGCAAGGTCATT	180

## Person B

Query	1501	GAGTACAAGAAGGAGGGCATTGAGTGGACATTCATTGACTTTGGCATGGACCTGCAGGCC	1560
Sbjct	1501	GAGTACAAGAAGGAGGGCATTGAGTGGACATTCATTGACTTTGGCATGGACCTGCAGGCC	1560
Query	1561	TGCATTGACCTCATCGAGAAGCCCATGGGCATCATGTCCATCCTGGAGGAGGAGTGCATG	1620
Sbjct	1561	TGCATTGACCTCATCGAGAAGCCCATGGGCATCATGTCCATCCTGGAGGAGGAGCGCATG	1620
Query	1621	TTCCCCAAGGCCACTGACATGACCTTCAAGGCCAAGCTGTACGACAACCACCTGGGCAAG	1680
Sbjct	1621	TTCCCCAAGGCCACTGACATGACCTTCAAGGCCAAGCTGTACGACAACCACCTGGGCAAG	1680

## Person C

Query	1561	TGCATTGACCTCATCGAGAAGCCCATGGGCATCATGTCCATCCTGGAGGAGGAGTGCATG	1620
Sbjct	1561	TGCATTGACCTCATCGAGAAGCCCATGGGCATCATGTCCATCCTGGAGGAGGAGTGCATG	1620
Query	1621	TTCCCCAAGGCCACTGACATGACCTTCAAGGCCAAGCTGTACGACAACCACCTGGGCAAG	1680
Sbjct	1621	TTCCCCAAGGCCACTGACATGACCTTCAAGGCCAAGCTGTACGACAACCACCTGGGCAAG	1680
Query	1681	TCCAACAATTTCCAGAAGCCACGCAACATCAAGGGGAAGCAGGAAGCCCACTTCTCCCTG	1740
Sbjct	1681	TCCAACAATTTCCAGAAGCCACGCAACATCAAGGGGAAGCAGGAAGCCCACTTCTCCCTG	1740

## Person D = Kontrolle

## Person E

Query	2101	CTGGAGGGCATCCGCATCTGCAGGAAGGGCTTCCCCAACCGCATCCTCTACGGGGACTTC	2160
Sbjct	2101	CTGGAGGGCATCCGCATCTGCAGGAAGGGCTTCCCCAACCGCATCCTCTACGGGGACTTC	2160
Query	2161	CGGCAGAGGTATCGCATCCTGAACCCAGTGGCCATCCCTGAGGGACAGTTTCATTGATAGC	2220
Sbjct	2161	TGGCAGAGGTATCGCATCCTGAACCCAGTGGCCATCCCTGAGGGACAGTTTCATTGATAGC	2220
Query	2221	AGGAAGGGGACAGAGAAGCTGCTCAGCTCTCTGGACATTGATCACAACCAAGTACAAGTTT	2280
Sbjct	2221	AGGAAGGGGACAGAGAAGCTGCTCAGCTCTCTGGACATTGATCACAACCAAGTACAAGTTT	2280



## Person F

```

Query 1561 TGCATTGACCTCATCGAGAAGCCCATGGGCATCATGTCCATCCTGGAGGAGGAGTGCATG 1620
          |||
Sbjct 1561 TGCATTGACCTCATCGAGAAGCCCATGGGCATCATGTCCATCCTGGAGGAGGAGTGCATG 1620

Query 1621 TTCCCAAGGCCACTGACATGACCTTCAAGGCCAAGCTGTACGACAACCACCTGGGCAAG 1680
          |||
Sbjct 1621 TTCCCAAGGCCACTGACATGACCTTCAAGGCCAAGCTGTACGACAACCACCTGGGCAAG 1680

Query 1681 TCCAACAATTTCCAGAAGCCACGCAACATCAAGGGGAAGCAGGAAGCCCACTTCTCCCTG 1740
          |||
Sbjct 1681 TCCAACAATTTCCAGAAGCCACGCAACATCAAGGGGAAGCAGGAAGCCCACTTCTCCCTG 1740

```

Personen	Alter	Symptome	Unterschiede in der DNA-Sequenz relativ zu Kontrolle
A	44 Jahre	Ja	G>T Austausch an der Position 30
B	42 Jahre	Ja	T>C Austausch an der Position 1615
C	46 Jahre	Ja	A>G Austausch an der Position 1628
D	12 Jahre	Nein	Kein Unterschied
E	2 Jahre	Nein	C>T Austausch an der Position 2161
F	3 Jahre	Nein	A>G Austausch an der Position 1628

2. Richtiger Leserahmen ist einer der mit Methionin (M) anfängt und erst am Ende (nach einem längeren Stück Sequenz, je nach Proteinlänge) einen Stopp-Kodon hat. Für MYH6 ist es 5'3' Frame 1.

3. Einzelne Aminosäuren sind ausgetauscht; s. Tabelle.

Descriptions

Legend for links to other resources: UniGene GEO Gene Structure Map Viewer PubChem BioAssay

Sequences producing significant alignments:

Accession	Description	Max score	Total score	Query coverage	E value	Max ident	Links
23904	Person A	3945	3945	100%	0.0	100%	
23905	Person B	3940	3940	100%	0.0	99%	
23906	Person C	3944	3944	100%	0.0	99%	
23907	Person D	3945	3945	100%	0.0	100%	
23908	Person E	3941	3941	100%	0.0	99%	
23909	Person F	3944	3944	100%	0.0	99%	

Alignments

## Person A

Kein Unterschied zur Kontrolle

## Person B





Query	361	GNMKFKQKQREEQAEPDGTEDADKSAYLMGLNSADLLKGLCHPRVKVGNEYVTKGQSVQQ	420
Sbjct	361	GNMKFKQKQREEQAEPDGTEDADKSAYLMGLNSADLLKGLCHPRVKVGNEYVTKGQSVQQ	420
Query	421	VYYSIGALAKAVYEKMFNWMVTRINATLETKQPRQYFIGVLDIAGFEIPDFNSFEQLCIN	480
Sbjct	421	VYYSIGALAKAVYEKMFNWMVTRINATLETKQPRQYFIGVLDIAGFEIPDFNSFEQLCIN	480
Query	481	FTNEKLQQFFNHHMFVLEQEEYKKEGIEWTFIDFGMDLQACIDLIEKPMGIMSILEEECM	540
Sbjct	481	FTNEKLQQFFNHHMFVLEQEEYKKEGIEWTFIDFGMDLQACIDLIEKPMGIMSILEEERM	540
Query	541	FPKATDMTFKAKLYDNHLGKSNNFQKPRNIKGKQEAHFSLIHYAGTVDYNILGWLEKNKD	600
Sbjct	541	FPKATDMTFKAKLYDNHLGKSNNFQKPRNIKGKQEAHFSLIHYAGTVDYNILGWLEKNKD	600

## Person C

Query	481	FTNEKLQQFFNHHMFVLEQEEYKKEGIEWTFIDFGMDLQACIDLIEKPMGIMSILEEECM	540
Sbjct	481	FTNEKLQQFFNHHMFVLEQEEYKKEGIEWTFIDFGMDLQACIDLIEKPMGIMSILEEECM	540
Query	541	FPKATDMTFKAKLYDNHLGKSNNFQKPRNIKGKQEAHFSLIHYAGTVDYNILGWLEKNKD	600
Sbjct	541	FPRATDMTFKAKLYDNHLGKSNNFQKPRNIKGKQEAHFSLIHYAGTVDYNILGWLEKNKD	600
Query	601	PLNETVVALYQKSSLKMATLFSSYATADTGDSGKSKGGKKKGSSSFQTVSALHRENLNKL	660
Sbjct	601	PLNETVVALYQKSSLKMATLFSSYATADTGDSGKSKGGKKKGSSSFQTVSALHRENLNKL	660

## Person E

Query	661	MTNLRTHPHFVRCIIPNERKAPGVMNDPLVMHQLRCNGVLEGIRICRKGFPPNRILYGDF	720
Sbjct	661	MTNLRTHPHFVRCIIPNERKAPGVMNDPLVMHQLRCNGVLEGIRICRKGFPPNRILYGDF	720
Query	721	RQRYRILNPVAIPEGQFIDSRKGTEKLLSSLDIDHNQYKFGHTKVFFKAGLLGLLEEMRD	780
Sbjct	721	WQRYRILNPVAIPEGQFIDSRKGTEKLLSSLDIDHNQYKFGHTKVFFKAGLLGLLEEMRD	780
Query	781	ERLSRIITRMQAQARGQLMRIEFKKIVERRDALLVIQWNIRAFMGVKNWPWMKLYFKIKP	840
Sbjct	781	ERLSRIITRMQAQARGQLMRIEFKKIVERRDALLVIQWNIRAFMGVKNWPWMKLYFKIKP	840

## Person F

Query	481	FTNEKLQQFFNHHMFVLEQEEYKKEGIEWTFIDFGMDLQACIDLIEKPMGIMSILEEECM	540
Sbjct	481	FTNEKLQQFFNHHMFVLEQEEYKKEGIEWTFIDFGMDLQACIDLIEKPMGIMSILEEECM	540
Query	541	FPKATDMTFKAKLYDNHLGKSNNFQKPRNIKGKQEAHFSLIHYAGTVDYNILGWLEKNKD	600
Sbjct	541	FPRATDMTFKAKLYDNHLGKSNNFQKPRNIKGKQEAHFSLIHYAGTVDYNILGWLEKNKD	600
Query	601	PLNETVVALYQKSSLKMATLFSSYATADTGDSGKSKGGKKKGSSSFQTVSALHRENLNKL	660
Sbjct	601	PLNETVVALYQKSSLKMATLFSSYATADTGDSGKSKGGKKKGSSSFQTVSALHRENLNKL	660



4. Nicht alle; Person A hat eine stille Mutation => keine Veränderung auf der Proteinebene.

Personen	Alter	Symptome	Unterschiede in der DNA-Sequenz relativ zu Kontrolle	Unterschiede in der Proteinsequenz relativ zu Kontrolle
A	44 Jahre	Ja	G>T Austausch an der Position 30	Kein Unterschied
B	42 Jahre	Ja	T>C Austausch an der Position 1615	Austausch Cystein zu Arginin an der Position 539 (C539R)
C	46 Jahre	Ja	A>G Austausch an der Position 1628	Austausch Lysin zu Arginin an der Position 543 (K543R)
D	12 Jahre	Nein	Kein Unterschied	Kein Unterschied
E	2 Jahre	Nein	C>T Austausch an der Position 2161	Austausch Arginin zu Tryptophan an der Position 721 (R721W)
F	3 Jahre	Nein	A>G Austausch an der Position 1628	Austausch Lysin zu Arginin an der Position 543 (K543R)



## Übung II

### Aufgabe 1:

1. Beide Mutationen befinden sich in der hochkonservierten Motor-Domäne. Innerhalb dieser Domäne findet ATP-Hydrolyse statt, die eine Konformationsänderung des Myosins verursacht und dadurch die Bindung zu Aktin beeinflusst. Die ATP-Hydrolyse ist die treibende Kraft für die Muskelkontraktion.
2. Ja, aus diversen Spezies, z B Spinne, Huhn.
3. Man benötigt die Information darüber, wie ähnlich die Sequenzen der verglichenen Proteine sind. Generell kann man davon ausgehen, dass Sequenzen die >30% identisch sind, ähnliche Struktur haben werden. Außerdem sollen die Aminosäuren deren Position man analysieren möchte, konserviert sein.

In diesem besonderen Fall, nehmen wir die Struktur Nr 4A7F. Es ist die Struktur des Komplexes von Aktin, Tropomyosin und Myosin und zeigt auch die Bindungsflächen zwischen den Proteinen. Diese Struktur stammt aus dem Modellorganismus *Dictyostelium discoideum* (einzelliger Schleimpilz) und wurde in 2012 publiziert <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22817895>.

4. Die Aminosäuren C539, K543 und R721 in der menschlichen MYH6 entsprechen den Aminosäuren C463, K467 und Y633 in der Myosin IE – Sequenz des Pilzes. Die zwei ersten Aminosäuren sind konserviert.

Download ▾ GenPept Graphics	
Chain C, Structure Of The Actin-Tropomyosin-Myosin Complex (Rigor Atm 3)	
Sequence ID: <a href="#">pdbj4A7F1C</a> Length: 697 Number of Matches: 1	
<a href="#">▶ See 8 more title(s)</a>	
Range 1: 6 to 680 <a href="#">GenPept</a> <a href="#">Graphics</a> <a href="#">Next Match</a> <a href="#">Previous Match</a>	
Score	Expect Method Identities Positives Gaps
439 bits(1128) 3e-134	Compositional matrix adjust. 260/701(37%) 391/701(55%) 41/701(5%)
Query 83	KFDKIDMAMLTFLHEPAVLNFKERYAAWMIYTSGLFCVTVPYKWLVPYNAEVVAAY 142
Sbjct 6	K + + D +L + E A + NL R + + IYTY G ++ NP+K L +Y + AY 65
Query 143	RGKRSEAPPHIPISDNAYQYMLTDRENQSLITGESGAGKTVMTRKVIQYFASIAAIG 202
Sbjct 66	G + + E PPH+++++AY+ M +ENQ ++I+GESGAGKT +K+++Q+ +++ 123
Query 203	DRGKDNANANKGTLEDQIIQANPALEAFGNKACTVMDNSRFGCKFIRIHFGATGKLSA 262
Sbjct 124	-----NQSPNGERISKMLLDSNPLLEAFGNKATLRNDNSRFGKYMENQFNAVGPSPIGG 177
Query 263	DIETYLLEKSRVIFQLKAERNYHIFYQILSNKKPELLDMLVTNNPYDYAFVSQ-GEVSV 321
Sbjct 178	I YLLEKSRV+ + ER++HIFYQ+L LD L +T N Y + + + G V 237
Query 322	ASIDDSSEELMATDSAFDVLGFTSEKAGVYKLTGAIMHYGNMKF----KQKQREEQAEPD 377
Sbjct 238	++IDDS E A + LG ++ + + + AI+H GN+ F +Q+ + 297
Query 378	GTEADAKSAYLMGLNSADLLKGLCHPRVKVG----NEYVTGQSQVQVYYSIGALAKAVY 433
Sbjct 298	T+ +A + + L LC+ + G E ++ Q YS ALAKA+Y 357
Query 434	EKMFMNMVTRINATLETQKQPROFYIGVLDIAGFIFDFNSFEQLCINPTNEKIQPFNNH 493
Sbjct 358	E++FNN+V++IN + + IG+LDI GFE+ F NSFEQL INF NEKLQO F 417
Query 494	MFVLEQEYKKEGIEWTFIDFGMDLQACIDIE-KPMGINSILEECMFPRATDMTFKAK 552
Sbjct 418	DQEY +EGIEW I++ + C +LIE KP+G++S+L+E C+ K+TD TF 476
Query 553	LY-----DNHLGKSNFQKPRNKGQEAHFSLIHYAGTVDYNILGWLEKNKDPLNETVV 607
Sbjct 477	+ + HL +S K R+I + F L HYAG V Y++ G+L+KNKD L ++ 532
Query 608	ALYQKSSSLKMATLFSYATADTGDSGSKGKGGKSSFTQVSALHRENKLMTNLRRT 667
Sbjct 533	+ Q SS L+ LF D+ K + GS F R +N L+T L 580
Query 668	HPHFVRCIIPNERKAPGVMDNPLVMHQLRCNGVLEGIRICRKGFPNRIYGFDRORYRIL 727
Sbjct 581	SPHYVRCIKSNDNKQAGVIDEDRVRHQVRYLGLLENVVRRAQFAGRIEYTRFYNNRYKML 640
Query 728	NPVAIPEGQFIDSRKTEKLLSSLDIDHNQYKFGHTKVFFK 768
Sbjct 641	P +++ TE +L +ID + + G TKVF + 680



## Aufgabe 2:

1. Alpha-Helix und beta-Faltblatt
2. Noch nicht ganz. Beide mutierten Aminosäuren sind grösser als die wild-typischen. Cystein-Seitenkette zeigt nach innen; Austausch zu Arginin könnte die Struktur auseinander schieben.

Lysin zeigt nach außen. Arginin an dieser Stelle würde theoretisch nicht stören, außer, wichtige intermolekulare Interaktionen würden an dieser Stelle stattfinden.

Das Arginin 721 im menschlichen MYH6 entspricht Tyrosin 633 im Schleimpilz-Myosin. Auch mit Tyrosin an dieser Stelle bleibt die Funktion des Proteins erhalten, man könnte demnach vermuten, dass auch Tryptophan an dieser Stelle nicht stören sollte.

3. Man kann eine sehr wahrscheinliche Vorhersage machen: diese Mutationen stören die Interaktion zwischen Myosin und Aktin, und damit die Funktion des kontraktilen Apparates. Weitere biochemische Experimente wären jetzt nötig um die Vorhersage zu bestätigen.

## Zusammenfassung

Nicht jede Veränderung der DNA Sequenz führt zwangsläufig zu Veränderungen auf der Proteinebene. Verschiedene Mutationen beeinflussen die Struktur eines Proteins auf verschiedene Weise. Einige Bereiche der Proteinstruktur sind für die Funktion des Proteins wichtiger als andere. Mutationen die eine Veränderung dieser Bereiche hervorrufen, hindern das korrekte Ausführen der Funktion des Proteins und führen so zur Entstehung von Krankheiten.