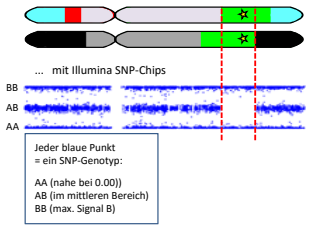
Identifikation der ursächlichen Gene bei rezessiven Erbkrankheiten

1. Grobe Lokalisation



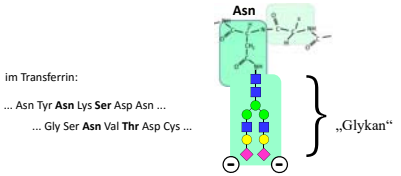
SNPs – auch geeignet für große Case-Control Studien „GWAS“ (genome wide association study)

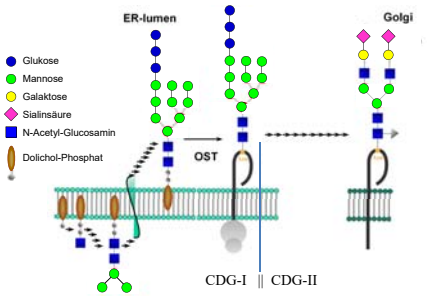
- auch geeignet, wenn kein meßbarer Phänotyp außer Endpunktereignis; geeignet besonders für häufige Variante mit schwachem Effekt

Schwerpunkt Glykoproteine, N-Glykosylierung:

Serum Transferrin: 679 Aminosäuren, 2 Glykosylierungsstellen:

N-Glykosylierung am ... - Asn – X – Ser - ... Asparagin (Asn) in oder ... - Asn – X – Thr - ... X : nicht Pro





Isolektrische Fokussierung (IEF)

Die Ladung eines Proteins in Lösung wird durch den pH bestimmt

- im sauren Bereich: R-COO**H**, R-NH_3^+
- im basischen Bereich: R-COO^-, R-NH_2

Aminosäuren mit potentiell geladene Seitenketten:

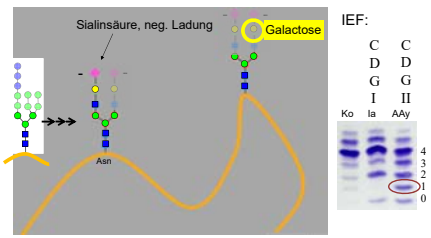
Asparaginsäure, Glutaminsäure,

Lysin, Arginin, Histidin

Cystein, Tyrosin (geben bei basischen pH Proton ab)

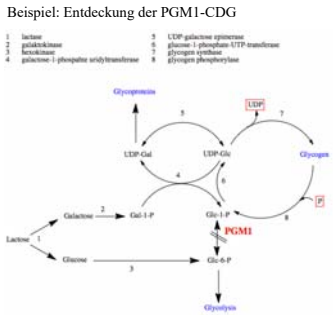
Außerdem: Sialinsäuren am Ende der Glykane

Transferrin-Glykosylierung

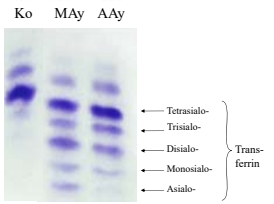


=> Isoelektrische Fokussierung des Transferrins wird genutzt zur Diagnose von Glykosylierungsstörungen

Beispiel: Entdeckung der PGM1-CDG

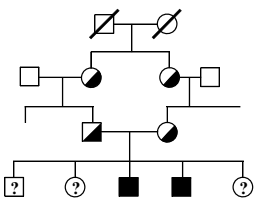


(PGM1-CDG:) In der Isoelektrischen Fokussierung (IEF) von Transferrin zeigte sich eine Mischform CDG-I / II

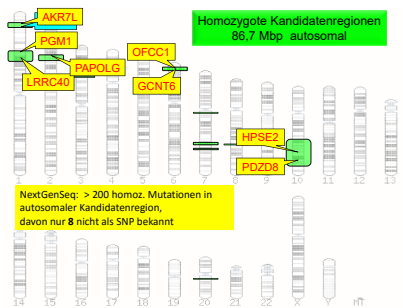


Stammbaum einer Familie mit CDGx

(später PGM1-CDG)



1. Homozygotiemapping
2. Next Generation Sequenzierung



Anreicherung und Sequenzierung von interessanter Region oder Komplettsequenzierung von Patientengenom

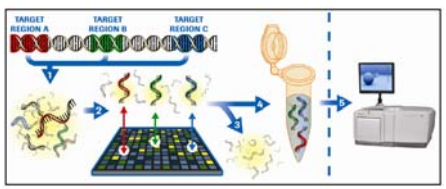
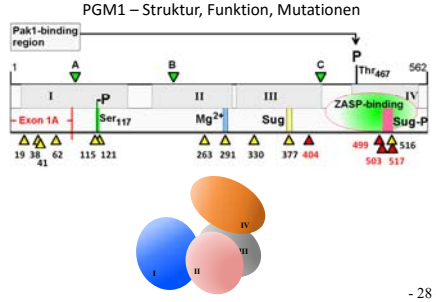


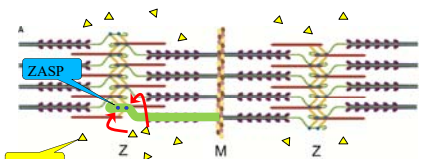
Figure 1: The NimbleGen Sequence Capture Protocol

PGM1 – Struktur, Funktion, Mutationen



Dilatative Kardiomyopathie - ZASP

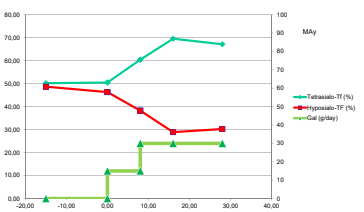
Z band alternately spliced PDZ-containing protein

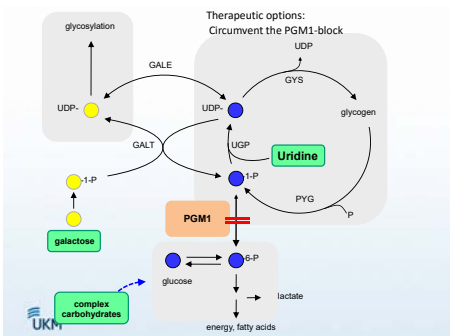
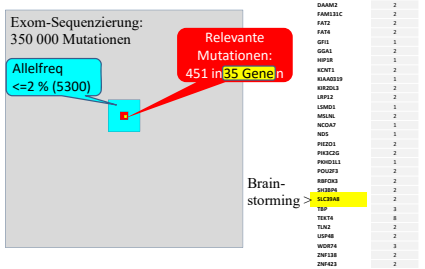


- ZASP Defekt → keine Bindung von PGM1 → DCM

Arimura T, Cardiovasc Res (2009) 83, pp 80-8

Galactose treatment of PGM1-deficiency tends to correct CDG:





Aufspüren des ursächlichen Gens wenn keine Konsanguinität vorliegt