

Befund PKP2 Plakophilin_zur Morphogenese d.Herzens

PKP2 plakophilin 2 [*Homo sapiens*]

GeneID: 5318 updated 06-May-2007

Plakophilin – Zellarchitektur und Morphogenese des Herzens, Zusammenhalt von Zellen

Plakophiline sind Proteine der Armadillo-Familie, die eine Funktion während der Embryonalentwicklung und im adulten Organismus aufweisen. Mutationen in Genen, die für diese Proteine kodieren, führen häufig zu Krankheiten. In dieser Arbeit wird der Phänotyp von Plakophilin 2-defizienten Mausembryonen untersucht, welche Probleme in der **Morphogenese des Herzens und dessen Stabilität** aufzeigen. Feine Risse in der Herzwand in den Tagen 10.5-11 der Embryogenese führen zu Blutfluss in die Perikardialhöhle und resultieren in embryonalem Tod. In Abwesenheit von Plakophilin 2 löst sich das Zytoskelett-bindende Protein Desmoplakin aus den Zellverbindungen der Kardiomyozyten und bildet Aggregate im Zytoplasma. Im Gegensatz dazu bleiben Zellverbindungen der Epithelien unverändert. Die molekulare Analyse des betroffenen Gewebes lässt eine essentielle Rolle für Plakophilin 2 in der **Organisation der Zellverbindungen im Herz** ableiten. Besonderen Wert bekamen diese Untersuchungen, als es gelang, die erarbeiteten Zusammenhänge mit einer Krankheit beim Menschen zu koppeln. Beachtlicherweise wurden bei mehr als 25% der an Arrhythmogener-Rechts-Ventikulärer-Kardiomyopathie (ARVC) erkrankten Menschen, Mutationen im Gen für Plakophilin 2 gefunden.

<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/grossmann-katja-susann-2005-10-25/HTML/>

die die Zellen des Herzmuskels stützen und zusammenhalten“, so Franke. Da er bereits ein Mitglied dieser Molekülfamilie in der Haut gefunden hatte, erhielt das neu entdeckte die Nummer zwei.

Plakophilin-2 gehört zu einer Gruppe von Molekülen, die für die Innenarchitektur der einzelnen Zelle und für die Verbindung zwischen den Zellen wichtig sind. Werner Franke und seine Mitarbeiter hatten diese Proteine nicht nur in den als „Desmosomen“ bezeichneten Verbindungen zwischen Zellen der Haut und der Deckgewebe innerer Organe nachgewiesen, sondern auch in größeren Strukturen im Herzen, die die Herzmuskelzellen aneinander koppeln. Dort machen Moleküle, die typisch für Desmosomen sind, bis zu 90 Prozent der Zellkontaktfläche aus. Ähnlich wie ein Druckknopf setzt sich das Desmosom aus zwei Hälften zusammen, die je von einer Nachbarzelle beigesteuert werden. Bestimmte Proteine des Desmosoms durchziehen die Zellmembran und ragen an der Außenseite der Zelle heraus, wo sie eng mit ihrem Gegenstück, dem halben Desmosom der Nachbarzelle, verbunden sind.

Ein Herz ohne Halt

Die fatalen Konsequenzen, die ein Fehler im Gen für Plakophilin-2 im Herzen haben kann, sollten allerdings noch mehrere Jahre verborgen bleiben. Erst Katja Grossmann vom Max-

Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin deckte sie 2004 auf. Mit der Unterstützung der Heidelberger Forscher untersuchte die Doktorandin im Labor von Professor Walter Birchmeier genetisch veränderte Mäuse, denen das Gen für Plakophilin-2 fehlte.

Diese Tiere starben noch vor der Geburt – am zehnten Tag der Embryonalentwicklung im Mutterleib. Mikroskopische Untersuchungen ihrer Herzen zeigten, dass die Verankerungsplatten ohne Plakophilin-2 defekt waren und ihr Hauptbestandteil, Desmoplakin, ungeordnet zwischen den Muskelfasern lag. Dadurch fehlten den Zellen die Stabilität und die festen Verbindungen untereinander. Beim Versuch des Herzmuskels, sich zusammenzuziehen und Blut in den Körperkreislauf zu pumpen, traten massive Störungen auf, das Blut lief schlichtweg aus den Herzkammern aus. Untersuchungen einige Jahre zuvor hatten ähnliches gezeigt: Mäuse sterben noch vor der Geburt buchstäblich an gebrochenem Herzen, wenn ihnen das Gen für Plakoglobin fehlt.

Als Professor Ludwig Thierfelder von diesem Befund an Mäusen erfuhr, wurde er hellhörig. Ein genetisch verursachter Herzmuskelschaden? Die Ergebnisse erinnerten den Herzspezialisten, der ebenfalls im Max-Delbrück-Centrum arbeitet, an eine Serie von Befunden, die einige Jahre zuvor Aufsehen erregt hatten. Damals wurden mehrere Familien mit einer auffälligen Erbkrankheit untersucht, deren Träger besonders wolliges Haar hatten

Metasystemischer Befund:

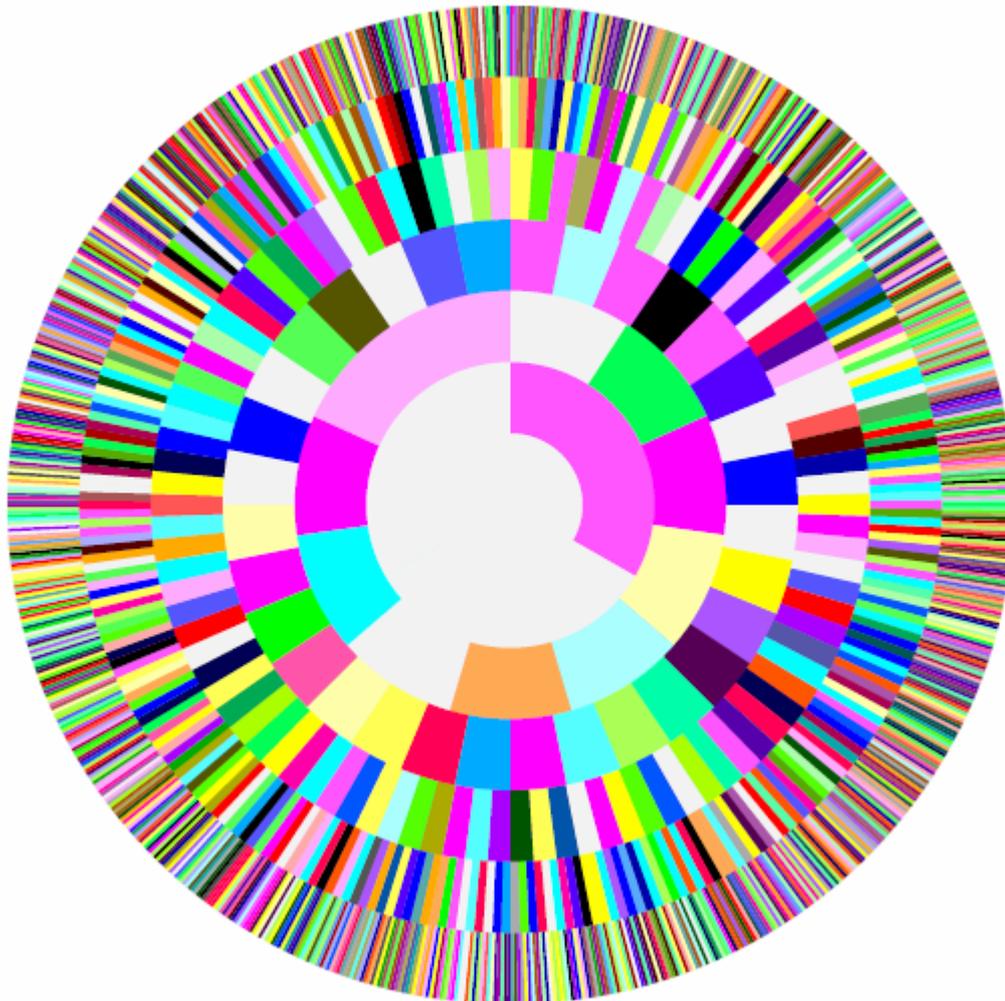
Hypothese:

Da die zentrale Funktion des Moleküls sein Beitrag zur Morphogenese des Herzens zu sein scheint, würde man von einem stimmigen Komprimierungs-Algorithmus erhoffen dürfen, dass die Struktur **ACA-09 "Form"** signifikant am Gesamtbild des Farbkreises PerZan der "Condensed Values" beteiligt ist.

iso 2b

Sequenz: PKP2b_all_d_kreis - 24.05.2007 PerZan

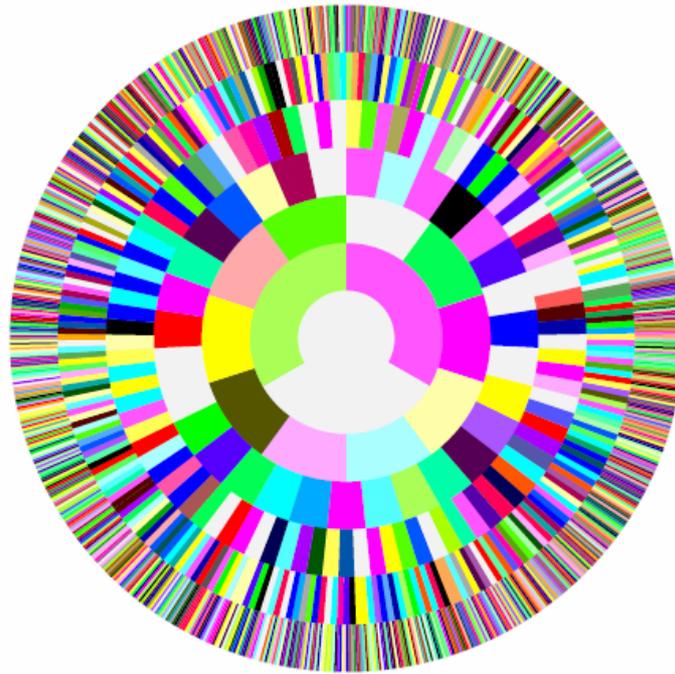
Codon: #0001 ACA Thr *09



iso 2 a

Sequenz: PKP 2a_all_d_kreis - 24.05.2007 PerZan

Codon: #0003 GAC Asp *28



Ergebnis:

In beiden Isoformen nimmt das Struktur-Äquivalent **ACA-09-Form einen signifikant breiten Raum ein.**

In den dem Kern n nachfolgenden Leveln n-1 ist dies der Bereich von 0 – 3 h , in den Folgeleveln n-3 und n-4 ebenfalls deutlich überproportional im 1.Drittel der Sequenz vertreten.