

Hipertrofična kardiomiopatija: od mutacije do funkcionalne analize defektne bjelančevine

Pavel Capek, Jiri Vondrasek, Jiri Skvor, Radim Brdicka

Cilj Analizirati genezu hipertrofične kardiomiopatije na većoj kohorti pacijenata s gledišta molekularne genetike i napraviti funkcionalnu analizu 3D molekularnog modela defektne miozin-7 bjelančevine *in silico*.

Postupci Istraživanje je uključilo 153 pacijenata s dijagnosticiranom hipertrofičnom kardiomiopatijom iz različitih dijelova Češke. Uzorci DNA analizirani su za mutacije na eksonima 21 i 22 gena *MYH7*, koji je bio povezan s velikim nakupljanjem mutacija. 3D model ljudskog miozina-7 napravljen je uz pomoć rendgenske strukture školjkina miozina S1 bez nukleotida kao strukturalnog predloška. Napravili smo *de novo* predviđanje mutantnih peptida i peptida „divljeg tipa“ koji obuhvaćaju područje od 769.-788. aminokiseline u bjelančevini miozin-7.

Rezultati Promjene Arg⁸⁷⁰His i Asp⁷⁷⁸Val na aminokiselinama pronađene su u 2 rodbinski nepovezana pacijenta s teškim oblikom hipertrofične kardiomiopatije. Varijacija Asp⁷⁷⁸Val odabrana za daljnje 3D molekularno modeliranje *in silico*. Mutacija zamjene Asp-a Val-om ne mijenja samo karakter interakcijskog uzorka s drugim aminokiselinama ili ionima nego Val, s obzirom da je mala hidrofobna aminokiselina, može potpuno promijeniti stabilnost područja.

Zaključak Smještaj mutacije na genu *MYH7* i promjene u sastavu aminokiselina mogu imati ključan negativni utjecaj na ishod bolesti u pacijenata s hipertrofičnom kardiomiopatijom. Osim toga, mutacija koja mijenja naboj aminokiseline vjerojatnije će utjecati na funkciju bjelančevine nego konzervativna mutacija.