

Nestabilita repetitivních sekvencí

Dynamické mutace

Mutace je definována jako náhlá, neusměrněná a trvalá změna genetického materiálu. Tuto charakteristiku však nesplňuje typ mutací, které nazýváme **mutacemi dynamickými**. Dynamické mutace jsou spojeny s expanzí nestabilního elementu (většinou opakovaného trinukleotidu), který je amplifikován uvnitř genu, buď v kódující oblasti (**exonu**), nebo v nekodující části, tj. v **promotoru**, nebo v **intronu**. Standardní alely těchto genů jsou polymorfní, tj. mají **variabilní**, většinou malý počet opakování určitého tripletu. Toto opakování může být **zvětšeno** při přenosu genu z generace na generaci až na takový počet, který vede ke změně exprese genu nebo funkce genového produktu, což je spojeno s klinickým postižením. **Amplifikace** (zmnožení) vzniká chybou při replikaci, kdy opakování trinukleotidů způsobí nepřesnost v párování a vznik vychlípeniny dceřiného DNA řetězce a opakovanou replikaci segmentu.

Choroby spojené se zmnožením trinukleotidových opakování

Syndromy spojené s tímto typem mutace jeví odchylky od očekávaného způsobu přenosu, odchylky jako je **anticipace** (paradox Shermanové), což znamená **zhoršování příznaků** z generace na generaci, nebo **zkracování doby nástupu** onemocnění v následných generacích, dále závislost závažnosti onemocnění na rodičovském původu (přenosu) mutace. Závislost expanze trinukleotidů na pohlaví přenášejího rodiče byla popsána u syndromu fragilního X a u myotonické dystrofie, kdy velké zvětšení amplifikátu nastává při přenosu matkou - u fragilního X vede ke změně premutace v plnou mutaci (spojenou s postižením u synů), u myotonické dystrofie k těžkým kongenitálním formám onemocnění. U Huntingtonovy choroby zvětšení elementu při přenosu otcem vede k časnějšímu nástupu choroby.

Dalšími specifiky těchto onemocnění je **homogenita mutací** (naprostá většina mutací je typu amplifikací, klasické mutace se u těchto chorob vyskytují jen výjimečně), somatická variabilita v počtu opakování trinukleotidů v různých tkáních, nejsou známy nové mutace, tj. vznik plné mutace (velkého počtu opakování) je vždy postupný - jedná se o familiární choroby, **závažnost onemocnění závisí na počtu opakování**.

Mezi nejznámější onemocnění spojené s dynamickou mutací patří mutace **fragilního X** (syndrom Martin-Bellové), **Huntingtonova chorea**, **myotonická dystrofie** a **Friedreichova ataxie**.

Existují dvě skupiny dynamických mutací:

1. **Mutace s amplifikací v nekodující - netranslatované oblasti genu** (promotoru, intronu) vede ke změně exprese genu, jako je tomu u syndromu fragilního X (amplifikován triplet CGG v 5' netranslatované oblasti genu FMR1 = Fragile X Mental Retardation 1), u myotonické dystrofie (amplifikován triplet CTG v 3' netranslatované oblasti genu pro proteinkinázu DMPK) a u Friedreichovy ataxie (amplifikován triplet AAG v intronu genu pro mitochondriální protein frataxin)
2. **Amplifikace v exonu** (obvykle triplet CAG) neovlivní transkripci genu, ale vzniklý protein je abnormální (obsahuje polyglutaminový trakt). To je známo u Huntingtonovy choroby (protein huntingtin) a u některých dalších progresivních neurodegenerativních onemocnění (tzv. polyglutaminové poruchy).

Syndrom fragilního X

Syndrom fragilního X (Syndrom fragilního X chromozomu, syndrom Martinův-Bellové) je onemocnění, které dostalo svůj název dle specifické chromozomální abnormality - **fragility** v subterminální části dlouhých ramen X chromozomu (pruh Xq27.3 - **FRAXA**), která se vyskytuje v části buněk za speciálních kultivačních podmínek (malý obsah séra, snížený obsah kyseliny listové v médiu).

Patogeneze

U postižených mentálně retardovaných mužů se v **promotoru** genu **FMR1**, který v této oblasti X chromozomu leží, vyskytuje **amplifikace** (zmnožení) sekvencí trinukleotidů **CCG / CGG**. Tato mutace vzniká z tzv. **premutace** vyskytující se u matek postižených mužů, které mají tuto amplifikaci v menším rozsahu (50-200 kopií). I normální osoby mají určité opakování této sekvence, ale v daleko menší míře než osoby s premutací (6-50 kopií). Přeměna nestabilní premutace v plnou mutaci (tj. zvětšení délky amplifikátu na více než 200 kopií) nastává **pouze při přenosu ženou**, při průchodu elementu spermiogenezi k prodloužení nedochází. **Plná mutace**, tj. zvětšení opakování trinukleotidů nad 200 kopií vede k metylaci tohoto elementu, a protože se nachází v promotoru genu, dochází k zástavě transkripce genu a k **mentální retardaci** a dalším klinickým projevům. Předpokládá se, že ke zvětšení amplifikátu může docházet až v časně embryogenezi (ale je determinováno v

Syndrom fragilního X



Fragilní místo na Xq27.3 u pacienta s X vázanou mentální retardací.

| | |
|-----------------------|---|
| Klinický obraz | mentální retardace, protáhlý obličej, hrubé rysy, velké uši, makroorchidismus |
| Příčina | amplifikace |

Pro syndrom fragilního X je typický protáhlý obličej, velké uši, prominence brady.