

Poruchy genové exprese/Otázky a kazuistiky



Tip: Rozbalte si autorské odpovědi!

Otázky

- Při translaci mRNA o velikosti 2200 bp vznikl produkt o velikosti:**
 - A – 1100 bp
 - B – 494 zbytků aminokyselin
 - C – 196 kDa
 - D – 985 zbytků aminokyselin
- Tkáňově specifické editování mRNA je zajištěno převážně pomocí:**
 - A – mitochondriálně specifických tRNA
 - B – eRNA
 - C – gRNA
 - D – ribosomální RNA (rRNA)
- Posuv čtecího rámce nemůže obvykle vést k této změně:**
 - A – ke vzniku nové čepičky – umístění čepičky na novém místě
 - B – k prodloužení proteinu
 - C – ke změně biologického poločasu proteinu
 - D – ke vzniku nového stop kodonu
- Která odpověď je nesprávná? Jaderná genová exprese je regulována:**
 - A – pomocí Tf
 - B – v promotorové oblasti
 - C – pomocí jaderných receptorů
 - D – zpětnou vazbou podle množství mRNA v mitochondriích

Odpovědi

Otázka 1.

- A – Špatně. Při translaci vzniká polypeptid.
- B – Správně. Jedna aminokyselina je kódována tripletem. Část mRNA je tvořena regiony, které nepodléhají translaci (5' UTS průměrně 100 bp, 3' UTS průměrně 600 bp).
- C – Špatně. Jedna aminokyselina se podílí přibližně 100 Da. Je nepravděpodobné, že např. sacharidy by se podílely na molekulové hmotnosti 75%.
- D – Špatně. Maximální počet aminokyselin v polypeptidu je teoreticky $2200:3 = 733$.

Otázka 2.

- A – Špatně. Mitochondriální tRNA nemají vliv na editování.
- B – Špatně. Žádné eRNA nejsou.
- C – Správně. Specifické gRNA se podílejí na editování rozpoznávací, ukotvovací a polyU sekvencemi.
- D – Špatně. Ribosomální RNA mají jinou funkci při proteosyntéze.

Otázka 3.

- A – Správně. Posuv čtecího rámce vzniká až za signálním místem pro čepičku, obvykle nejdříve v prvním exonu.
- B – Špatně.
- C – Špatně.
- D – Špatně.

Otázka 4.

- A – Špatně. Transkripční faktory se běžně na regulaci genové exprese podílejí.
- B – Špatně. Naopak tato oblast je typická pro regulaci genové exprese.
- C – Špatně. Genová exprese je někdy regulována např. pomocí jaderných hormonálních receptorů.
- D – Správně. Množství mitochondriální mRNA nemá žádný vliv na regulaci jaderné genové exprese.

Kazuistiky

Novorozenec s fokálními křečemi

Pacientka, stáří 4 dny, byla ponechána na novorozeneckém oddělení pro výskyt fokálních křečí. Biochemické vyšetření bylo opakovaně v normě. Při EEG byla zachycena epileptická aktivita. Dětský neurolog nález hodnotil jako benigní fokální novorozeneckou epilepsii. Rozsáhlou rodinnou anamnézou byl zjištěn v rodině častý výskyt epilepsie. U pacientky byla prokázána mutace 283insGT v KCNQ2.

Otázky:

1. Která biochemická vyšetření se míní?
2. Co je biochemickou podstatou hereditární epilepsie?
3. Co znamená zkratka 283insGT a k čemu taková mutace vede?

Odpovědi

1. S-Ca, S-K, S-Na, P-glukosa, S-Mg, P-laktát, S-bilirubin, krevní plyny, pH krve, moč na ketolátky.
2. "Depolarizační válka" mezi draslíkovými a sodíkovými kanály, způsobená např. mutacemi v genech pro alfa podjednotku draslíkových kanálů, např. KCNQ2 (20q13.3), KCNQ1, KCNQ3, HERG (1kr), KCNA1.
3. Inzerce dvou párů nukleotidů do tripletu (kodonu) 283, která vede k posuvu čtecího rámce (vznik polypeptidu s nesmyslnou sekvencí aminokyselin od místa mutace dále a vznik předčasného nebo pozdního stop kodonu).

Pacient s hypotenzí a v metabolickém rozvratu

Pacient, stáří 4 roky, byl přijat na dětské oddělení, protože ztratil vědomí. Při vyšetření byla zjištěna hypotenze, S-K 2,6 mmol/l, pH 7,8 a HCO₃ 52. Nordinův index byl 1,4. Byla zjištěna mutace P124L v CLC-Kb.

Otázky:

1. O jaké onemocnění by se mohlo jednat? A jaké by byly další laboratorní nálezy pro potvrzení diagnózy?
2. Co je to Nordinův index?
3. Co je příčinou tohoto syndromu?
4. Co je to CLC-Kb a co znamená zkratka P124L?

Odpovědi

1. Bartterův syndrom. Opakovaně hypokalemická alkalóza, zvýšené solné ztráty močí, hyperreninémie a hyperaldosteronismus, hyperkalciurie, hyperprostaglandinurie, normomagnesemie.
2. Poměr U-kalcium/U-kreatinin (mmol/mmol).
3. Mutace v genech bílkovin pro transport chloridů nebo draslíku ve vnější nebo vnitřní membráně buněk ledvinných kanálků (např. v tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky): CLC-Kb, ROMK (ATP sensitive inwardly rectifying K⁺ channel), NKCC2 (bumetanid-sensitive Na-K-2Cl cotransporter).
4. Chloridový kanál CLC-Kb patří do rodiny asi 10 chloridových kanálů CLC (voltage-gated chloride channels). K jinému typu chloridových kanálů patří ELG (extracellular ligand-gated) a CFTR. Zkratka P124L znamená záměnu prolinu za leucin na 124. místě polypeptidového řetězce.

Pacientka s kolorektálním karcinomem

Pacientka, stáří 52 let, byla vyšetřena ambulantně pro únavu, subfebrilie, gastrointestinální potíže a opakovaný nález příměsí čerstvé krve a někdy hlenu ve stolici. Při rektoskopii byla provedena ze suspektního ložiska tumoru biopsie. Biopstický vzorek byl vyšetřen histologicky (adenokarcinom) a molekulárně geneticky na přítomnost mutací v K-ras genu (substituce v pozici 2 kodonu 12, GGT→GCT).

Otázky:

1. Která další laboratorní vyšetření by byla vhodná pro monitorování pacientky?
2. Co je to gen K-ras a jaký je jeho význam?
3. Jaký důsledek má uvedená bodová mutace?

Odpovědi

1. Např. CEA, FW (sedimentace erytrocytů), proteiny akutní fáze.
2. Bodové mutace v K-ras genu jsou sdruženy s mnohastupňovým procesem rozvoje kolorektálního karcinomu. Genová exprese K-ras vede k syntéze p21ras proteinu, který je nezbytnou součástí buněčných signálních kaskád. Funkčně souvisí s cytoplazmatickými receptory. Bodové mutace v exonu 1 (kodony 12 a 13) a exonu 2 (kodon 61) K-ras genu inhibují GTPasovou aktivitu p21ras proteinu a tím přispívají k nekontrolované proliferaci a maligní transformaci střevních buněk.
3. Jedná se o bodovou substituci, která vede k záměně jedné aminokyseliny za jinou, v tomto případě Gly12Ala. Tato substituce aminokyselin vede ke snížení GTPasové aktivity RAS proteinu (výsledkem je pomalá inaktivace signálu GTP-RAS, která vede k nadměrné buněčné odpovědi na receptorový signál).

Pacientka s jaterní cirhózou

Pacientka, stáří 55 let, navštívila svého rodinného lékaře pro trvalý pocit slabosti, letargii, ztrátu libida a bolesti kloubů. Před půl rokem u ní byl diagnostikován diabetes mellitus. Při fyzikálním vyšetření byla zjištěna hepatomegalie a hyperpigmentace kůže. Na EKG byly známky kardiomyopatie. Byla provedena biochemická vyšetření a biopsie jater. DNA byla izolována z periferních leukocytů a vyšetřena na přítomnost mutace C282Y v genu HLA-H (HFE).

Otázky:

1. Jaké biochemické testy by bylo vhodné vyšetřit? Jaké histologické vyšetření bylo provedeno na bioptickém preparátu?
2. O jaké onemocnění se jedná a jak se léčí?
3. Co je příčinou tohoto onemocnění?
4. Co znamená zkratka C282Y?

Odpovědi

1. Sérum: AST 1,1 ukat/l, ALT 0,9 ukat/l, Fe 60 umol/l, ferritin 630 ug/l, transferin 2,57 g/l. Barvení preparátu na přítomnost železa.
2. Hereditární hemochromatóza. Léčí se řízenou venepunkcí a Desferalem.
3. Nadměrné ukládání iontů Fe do tkání. Příčinou jsou mutace v genu HFE dříve označovaného jako HLA-H. Proteinový produkt tohoto genu vykazuje homologii k proteinům HLA I. třídy, včetně vazby k β 2-mikroglobulinu. Za fyziologických podmínek obsazuje HFE protein receptory pro transferin na povrchu buněk a tím reguluje přechod komplexu iontů železa a transferinu do buňky. Mutace HFE genu C282Y v homozygotním uspořádání byla nalezena v 85% případů dědičné hemochromatózy. Druhý protein, jehož chybná nadprodukce je zřejmě spojena s projevy hemochromatózy, je produktem genu SFT (stimulator of Fe transport).
4. Záměna cysteinu za tyrosin v místě 282. kodonu příslušného polypeptidu.

Odkazy

Související články

- Genová exprese
- Řízení genové exprese a proteosyntézy u eukaryot
- Transkripce
- Translace

*Další kapitoly z knihy **MASOPUST, J., PRŮŠA, R.: Patobiochemie metabolických drah:***

- **Výživa:** Energetický metabolismus a jeho poruchy • Poruchy výživy • Vyšetření stavu výživy
- **Sacharidy:** Poruchy metabolismu glukózy • Glykogenózy
- **Lipidy:** Poruchy lipidového metabolismu
- **Jiné:** Poruchy ureageneze • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové
- **Voda, stopové prvky a minerály:** Sodík • Draslík
- **Otázky a kazuistiky:** Poruchy metabolismu glukózy • Poruchy výživy • Voda • Acidobazická rovnováha • Bilirubin • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové • Glykogenózy • Poruchy metabolismu lipidů • Eikosanoidy • Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin • Poruchy genové exprese

Zdroj

- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 1999. 182 s. s. 214–218. ISBN 80-238-4589-6.