

# Dědičné metabolické poruchy/Patogenetické mechanismy

Dědičné metabolické poruchy (DMP) jsou nemoci vznikající na podkladě genetické mutace. Nejčastěji jsou DMP monogenně mendelovsky dědičné. Největší zastoupení má autosomálně recesivní dědičnost a gonosomálně recesivní dědičnost. Vzácně se tyto poruchy projevují autosomálně dominantní dědičností a gonozomálně dominantní dědičností.

Heterozygoti mívají fenotyp normální.

Enzymy jsou v těle tvořeny ve větším množství než je potřeba a polovina množství pro metabolické pochody postačí.

mutace DNA → změna mRNA → defektní protein (enzym)

## Druhy abnormalit, jimiž mutace narušují tvorbu proteinu

Abnormality můžeme rozdělit na **primární** a **sekundární**. Mezi **primární abnormality** patří poruchy na úrovni transkripce a translace nebo poruchy skládání proteinu se změnami normální prostorové konformace. Dále sem ještě můžeme zařadit poruchy vazby kofaktoru na enzym.

**Sekundární abnormality** se týkají neuskutečnění regulačních interakcí. Jedná se o poruchy regulace transkripce a translace.

## Patogenetické dopady mutací a jejich důsledky

- ztráta funkce
- zesílení funkce – mutace zesílí některou z normálních funkcí proteinu nebo zesílí intenzitu produkce proteinu
- získání nové funkce
- nesprávná exprese proteinu (v místě a čase)

## Důsledky patogenetických mechanismů

1. hromadění substrátu
2. chybění produktu
3. hromadění defektního enzymu
4. tvorba nesprávného produktu bez možnosti pokračovat v metabolické dráze
5. ztráta mnohočetných enzymových aktivit
  - pokud sdílejí 2 či více enzymů společnou podjednotku
  - pokud používají společný kofaktor

Při hromadění substrátu je nutné uvažovat, zda je molekula substrátu malá nebo velká. Malé molekuly (např. phenylalanin) jsou difusně rozptýlené v tělesných tekutinách, snadno přestupují do moči přes filtrační bariéru. Velké molekuly např. glykosaminoglykany (dříve mukopolysacharidy) se hromadí v místě vzniku.

## Enzymové defekty - příklad fenyلكetonurie (PKU)

Fenyلكetonurie (PKU) je mutace genu pro PAH (fenylalaninhydroxylasu), kdy aktivita enzymu je nižší než 1 %. Pro PAH je známo více než 400 alel, nemocní bývají složeni heterozygoti, tj. mají 2 odlišné kauzální mutace. PKU může vzniknout i jinak než mutací pro PAH. Nízké procento všech PKU je způsobeno mutací v genu pro kofaktor PAH – tetrahydrobiopterin.

Za lehčí formu PKU je označována hyperfenylalaninémie. U této formy zachovává mutace jedné nebo obou alel částečnou (reziduální) enzymovou aktivitu PAH, proto se neprojevuje tak těžkými klinickými příznaky jako PKU.