

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Lucie Sluková

Reciproké mikrolece a mikroduplikace na lidských chromozomech

Reciprocal microdeletion and microduplication on human chromosomes

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Roman Šolc

Praha, 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 30. dubna 2015

Podpis

Děkuji Mgr. Romanu Šolcovi za trpělivost a ochotu, se kterou pracoval, za svědomité vedení mé práce a zkušenosti, které předal další generaci vědců.

Abstrakt

Nealelická homologní rekombinace (NAHR) zprostředkovaná LCRs (low-copy repeats) produkuje v lidském genomu chromozomové přestavby, mezi něž patří mikrolece a mikroduplikace. Tyto mutace způsobují velké množství syndromů, a proto jsou studovány stejně jako mechanismus jejich vzniku. Studie jsou umožněny rozvojem metod, s jejichž pomocí lze tyto kryptické aberace detekovat, jako je například komparativní genomová hybridizace (CGH). V současné době se často naráží na zrcadlový fenotyp k již popsaným mikrolečným (mikroduplikačním) syndromům a genomovou analýzou se objeví přítomnost reciproké mikroduplikace (mikrolece), která zasáhla gen citlivý na počet svých kopií nebo jiné důležité oblasti v lidském genomu. Příkladem takto postižených chromozomových oblastí (a asociovaných onemocnění) jsou regiony 1q21.1; 5q35.2-3 (Sotosův syndrom); 7q11.23 (Williams-Beurenův syndrom); 16p11.2 až 12.2 a 16p13.11; 17q11.2 (neurofibromatóza typu 1); 17p11.2-12 (CMT1A/HNPP) a 22q11.2 (DiGeorgeův syndrom a VCFS).

Klíčová slova: mikroduplikace; mikrolece; nealelické homologní rekombinace (NAHR); komparativní genomová hybridizace (CGH); zrcadlový fenotyp; reciproké přestavby.

Abstract

Nonallelic homologous recombination (NAHR) mediated by LCRs (low-copy repeats) produces chromosomal rearrangements in the human genome. Those rearrangements include microdeletion and microduplication. Those mutations cause a great number of syndromes and thus are studied along with its genesis. Studies are enabled by the development of methods, which are able to detect those cryptic aberrations, e.g. comparative genomic hybridisation (CGH). Nowadays scientists often come across the mirror phenotype of the already described microdeletion (microduplication) syndromes. The presence of the reciprocal microduplication (microdeletion), which afflicted a gene sensitive to gene dosage or other important region of the human genome, is discovered by a genomic analysis. The examples of those affected chromosomal regions (and associated diseases) are areas 1q21.1; 5q35.2-3 (Sotos syndrome); 7q11.23 (Williams-Beuren syndrome); 16p11.2 až 12.2 a 16p13.11; 17q11.2 (Neurofibromatosis type 1); 17p11.2-12 (CMT1A/HNPP) a 22q11.2 (DiGeorge syndrome and VCFS).

Key words: microduplication; microdeletion; nonallelic homologous recombination (NAHR); comparative genomic hybridisation (CGH); mirror phenotype; reciprocal rearrangements.

Seznam použitých zkratk

ACC	<i>acetyl-CoA carboxylase</i>	acetyl-koenzym-A karboxyláza
AHR	<i>allelic homologous recombination</i>	alelická homologní rekombinace
AMP	<i>adenosine monophosphate</i>	adenosinmonofosfát
AMPK	<i>AMP-activated protein kinase</i>	AMP-aktivovaná proteinkináza
ASD	<i>autism spectrum disorder</i>	autistické spektrum poruch
ATP	<i>adenosine triphosphate</i>	adenosintrifosfát
ATP2A1	<i>ATPase, Ca²⁺ transporting, cardiac muscle, fast twitch 1</i>	gen kódující část transportního systému (vápník, ATPáza) v srdečním svalu
BAC	<i>bacterial artificial chromosome</i>	bakteriální arteficiální chromozom
BCR	<i>breakpoint cluster region</i>	
BPs	<i>breakpoints</i>	body zlomu
CALS	<i>café au lait spots</i>	skvrny barvy bílé kávy
CES	<i>cat eye syndrome</i>	syndrom kočičího oka
CMT	<i>Charcot–Marie–Tooth disease, neuropathy</i>	Charcot-Marie-Toothova choroba, neuropatie
CGH	<i>comparative genomic hybridization</i>	komparativní genomová hybridizace
CNVs	<i>copy number variants</i>	variace počtu kopií
DCC	<i>decatenation checkpoint</i>	místo dekatenačního zlomu
DDR	<i>DNA damage response</i>	
DG	<i>DiGeorge syndrome</i>	DiGeorgeův syndrom
dHj	<i>double Holliday junction</i>	dvojitá Hollidayova struktura (spojení)
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>	deoxyribonukleová kyselina
DSB	<i>double-strand break</i>	dvouřetězcové zlomy DNA
DSN	<i>Dejerine–Sottas neuropathy</i>	Dejerine-Sottasova neuropatie (syndrom)
ELN	<i>elastin</i>	gen kódující prekurzor elastinu
FISH	<i>fluorescence in situ hybridization</i>	fluorescenční in situ hybridizace
GADP1	<i>ganglioside induced differentiation-associated protein 1</i>	
GJA5	<i>gap junction protein, alpha 5</i>	gen kódující konexin 40 (kDa)
GJA8	<i>gap junction protein, alpha 8</i>	gen kódující konexin 50 (kDa)
HNPP	<i>hereditary neuropathy with liability to pressure palsy</i>	dědičné neuropatie odpovědné za ochrnutí (tlakovou obrnu)
HS3ST3B1	<i>heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 3B1</i>	heparansulfát-sulfotransferáza
CHD1L	<i>chromodomain helicase DNA binding protein 1-like</i>	gen účastnící se remodelace chromatinu

CHDs	<i>congenital heart defects</i>	vrozené vady srdce
LBCs	<i>lymphoblast cell lines</i>	buněčná linie lymfoblastů
LCRs	<i>low-copy repeats</i>	
LD	<i>learning disabilities</i>	porucha učení
MCA	<i>multiple congenital anomalies</i>	mnohočetné vrozené anomálie
MEPS	<i>minimum efficient processing segment</i>	
MR	<i>mental retardation</i>	mentální retardace
MSX2	<i>msh homeobox 2</i>	kóduje transkripční represor v kraniofaciální morfogenezi
NAHR	<i>nonallelic homologous recombination</i>	nealelická homologní rekombinace
NCV	<i>nerve conduction velocity</i>	rychlost nervového vedení
NDE1	<i>nudE neurodevelopment protein 1</i>	protein pro nervový vývoj
NF1	<i>neurofibromatosis type 1</i>	onemocnění neurofibromatóza typu 1
NF1	<i>neurofibromin 1</i>	gen pro neurofibromin 1
NHEJ	<i>nonhomologous end-joining</i>	spojování nehomologních konců DNA
NSD1	<i>Nuclear receptor Set Domain containing protein 1</i>	
NTAN1	<i>asparagine-specific N-terminal amidase</i>	N-terminální asparagin amidázu
PLK1	<i>polo-like kinase 1</i>	
PMP22	<i>peripheral myelin protein 22</i>	periferní myelinový protein 22
PRDM9	<i>PR domain-containing protein 9</i>	
PRKAB2	<i>protein kinase, AMP-activated, beta 2 non-catalytic subunit</i>	gen kódující β -2 izoformu jedné z podjednotek AMPK
RNA	<i>ribonucleic acid</i>	ribonukleová kyselina
SDs	<i>segmental duplications</i>	segmentové duplikace
SLC34A1	<i>solute carrier family 34 (type II sodium/phosphate cotransport), member 1</i>	
SUZ12; SUZ12P	<i>suppressor of zeste 12; pseudogene</i>	gen a jeho pseudogen
SVAS	<i>supravalvular aortic stenosis syndrome</i>	supravalvulární aortální stenóza
TAR	<i>trombocytopenia absent radius</i>	syndrom zahrnující trombocytopenii (nesrážlivost krve) a zkrácení či chybění radiální kosti
TUFM	<i>Tu translation elongation factor, mitochondrial</i>	mitochondriální elongační faktor
VCFS	<i>velocardiofacial syndrome</i>	velokardiofaciální syndrom
WBS	<i>Williams-Beuren syndrome</i>	Williams-Beurenova syndromu