

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program:
Molekulární biologie a biochemie organismů



Nikola Hrabánková

Nesvalové poškození tkání spojené s mutacemi v myotubularinu MTM1
Non-muscular symptoms associated with MTM1 mutations

Typ závěrečné práce:

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel:

Mgr. Lenka Doubravská Ph.D.

Praha, 2024

Ráda bych vyjádřila své poděkování své školitelce, Mgr. Lence Doubravské, Ph.D., za její trpělivost, ochotu a hodnotné rady. Dále také své rodině a přátelům, kteří mě při psaní práce podporovali.

Prohlašuji, že tuto bakalářskou práci jsem zpracovala samostatně, s využitím uvedené literatury a konzultací se svou školitelkou.

Praha 2024

Abstrakt

Myotubulariny jsou rodina duálně specifických fosfatáz, dělí se na dvě skupiny; aktivní a neaktivní enzymy. Aktivní myotubulariny rozpoznávají a defosforylují fosfoinositidy fosfatidylinositol-3-fosfát (PI3P) a fosfatidylinositol-3,5-bisfosfát (PI(3,5)P₂). Fosfoinositidy jsou součástí různých buněčných membrán, včetně plazmatické membrány a endomembránového systému. Celkově existuje 7 typů fosfoinositidů, které jsou mezi sebou přeměnitelné díky fosfatázám a kinázám. Tyto přeměny jsou důležité pro identifikaci buněčných membrán, protože v každé jeden fosfoinositid zpravidla převažuje. PI3P a PI(3,5)P₂ jsou součástí membrán endozómů a lysozómů a mají klíčovou úlohu v buněčném váčkovém transportu. Myotubulariny ovlivňují funkčnost tohoto transportu. Mutace v genech pro myotubulariny mohou negativně ovlivnit jejich proteinovou strukturu a aktivitu. Závažnost těchto mutací je podložena tím, že defekty několika členů této rodiny jsou spojovány s vážnými genetickými onemocněními, jako jsou X-vázaná centronukleární myopatie (XLMTM) a Charcot-Marie-Tooth syndrom. Prvním objeveným členem myotubularinů byl MTM1, jehož mutace je spojována s X-vázanou centronukleární myopatií. XLMTM je charakterizováno svalovou slabostí a hypotonií, často vedoucí k respiračním problémům. Vedlejší projevy zahrnují neurologické, endokrinologické, imunitní a kardiovaskulární problémy. Důkladné pochopení těchto vedlejších projevů je zásadní pro komplexní léčbu a zlepšení kvality života postižených jedinců.

Klíčová slova: PI3P, PI(3,5P)₂, MTM1, myotubulariny, XLMTM

Abstract

Myotubularins are a family of dual-specific phosphatases, divided into two groups, active and inactive enzymes. Active myotubularins recognize and dephosphorylate the phosphoinositides phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P) and phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate (PI(3,5)P₂). Phosphoinositides are components of various types of cell membranes, including the plasma membrane and the endomembrane system. In total, there are 7 types of phosphoinositides which are interconvertible by phosphatases and kinases. These transformations are important for membrane identification because one type usually predominates in each membrane. PI3P and PI(3,5)P₂ are part of endosomes and lysosomes and both have a key role in cellular vesicle transport. Myotubularins influence the functionality of this transport. Mutations in genes for myotubularins can negatively affect their protein structure and activity. The severity of these mutations is supported by the fact that defects in several members of this family have been associated with serious genetic diseases such as X-linked centronuclear myopathy (XLMTM) and Charcot-Marie-Tooth syndrome. The first myotubularin member discovered was MTM1, whose mutations are associated with X-linked centronuclear myopathy. XLMTM is characterized by muscle weakness and hypotonia, often leading to respiratory problems. Secondary symptoms include neurological, endocrinological, immune, and cardiovascular problems. A thorough understanding of these secondary symptoms is essential for comprehensive treatment and improving the quality of life of affected individuals.

Keywords: PI3P, PI(3,5P)₂, MTM1, myotubularins, XLMTM

Seznam zkratek

AAV	Adeno-associated virus	Vektor na bázi adenoviru
ALT	Alanine transaminase	Alaninaminotransferáza
AST	Aspartate transaminase	Aspartátaminotransferáza
ATP	Adenosine triphosphate	Adenosin trifosfát
BIN1	Bridging Integrator 1	Bridging Integrator 1
Bsep	Bile Salt Export Pump	Žlučová exportní pumpa
C-terminal	Carboxy-terminal	C-koncový
CC	Coiled-coil	Coiled-coil doména
CMT4B1	Charcot-Marie-Tooth disease type 4B1	Charcot-Marie-Tooth syndrom typu 4B1
CMT4B2	Charcot-Marie-Tooth disease type 4B2	Charcot-Marie-Tooth syndrom typu 4B2
CX5R	Conserved sequence motif Cys-Xaa5-Arg	Konzervovaný motiv Cys-Xaa5-Arg
DENN	Differentially Expressed in Normal and Neoplastic cells domain	DENN doména
DHPR	Dihydropyridine receptor	Dihydropyridinový receptor
DNM2	Dynamin 2	Dynamin 2
ER	Endoplasmic reticulum	Endoplazmatické retikulum
ESCRT	Endosomal Sorting Complex Required for Transport	Endozómalní třídící komplexy potřebné pro transport
FYVE	Domain named after Fab1, YOTB, Vac1, and EEA1 proteins	Doména pojmenovaná po proteinech Fab1, YOTB, Vac1, EEA1

GEF	Guanine nucleotide exchange factor	Faktor výměny guaninových nukleotidů
GGT	Gamma-glutamyl transferase	Gama-glutamyltransferáza
GLUT4	Glucose Transporter Type 4	Glukózový transportér typu 4
GTP	Guanosine triphosphate	Guanosin trifosfát
hVPS15	Human vacuolar protein sorting 15	Lidský VPS15
Mdr1	Multidrug Resistance Protein 1	Protein rezistence vůči mnoha lékům 1
MTM1	Myotubularin Myopathy 1	Myotubularin 1
MTMR 1-13	Myotubularin-related 1-13	MTM1 příbuzné myotubulariny
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	Nikotinamidadenindinukleotidfosfát
PH-GRAM	Pleckstrin Homology – Glucosyltransferases, Rab-like GTPase activators and Myotubularin	PH-GRAM doména
PI(3,4,5)P3	Phosphatidylinositol-3,4,5- triphosphate	Fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát
PI(3,4)P2	Phosphatidylinositol-3,4- bisphosphate	Fosfatidylinositol-3,4-bisfosfát
PI(3,5)P2	Phosphatidylinositol-3,5- bisphosphate	Fosfatidylinositol-3,5-bisfosfát
PI(4,5)P2	Phosphatidylinositol-4,5- bisphosphate	Fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát
PI3P	Phosphatidylinositol-3-phosphate	Fosfatidylinositol-3-fosfát
PI4KII α	Phosphatidylinositol 4-kinase type II alpha	Fosfatidylinositol 4-kináza typu II alfa
PI4P	Phosphatidylinositol-4-phosphate	Fosfatidylinositol-4-fosfát

PI5P	Phosphatidylinositol-5-phosphate	Fosfatidylinositol-5-fosfát
PIKfyve	Phosphoinositide kinase, FYVE-type zinc finger containing	Fosfatidylinositol-3-fosfát 5-kináza
PIP	Phosphatidylinositol phosphate	Fosfatidylinositol fosfát
PTP	Protein tyrosine phosphatase	Proteinová tyrosinová fosfatáza
PTP/DUSP	Protein tyrosine phosphatases / Dual-specificity phosphatases	Tyrosinové fosfatázy / Duální specifické fosfatázy
Rab7	Ras-related protein Rab-7	Rab 7
RFP	Red Fluorescent Protein	Červený fluorescenční protein
ROS	Reactive Oxygen Species	Reaktivní formy kyslíku
RyR	Ryanodine receptor	Ryanodinový receptor
SPEG	Striated Muscle Enriched Protein Kinase	V příčně přehované svalovině nabožená kináza SPEG
TCDC	Taurochenodeoxycholic acid	Taurochenodeoxycholová kyselina
TGN	Trans-Golgi Network	Trans-Golgiho síť
VPS34	Vacuolar protein sorting 34	VPS34
XLMTM	X-linked Myotubular Myopathy	X-vázaná myotubulární myopatie

Obsah

1	Úvod	1
2	Myotubulariny	2
2.1	<i>Struktura myotubularinů</i>	2
2.1.1	Hlavní domény	2
2.1.2	Role významných zástupců rodiny myotubularinů	4
3	Membránové fosfoinositidy	7
3.1	<i>Fosfoinositidy jako substrát myotubularinů</i>	9
4	MTM1	10
4.1	<i>Charakteristika genu a proteinu MTM1</i>	10
4.2	<i>Role MTM1 v různých částech buňky</i>	11
4.3	<i>MTM1 a proteinové interakce</i>	12
4.3.1	Interakce s MTMR12	12
4.3.2	Interakce s desminem	13
4.3.3	Interakce se SPEG	13
5	X-vázaná myotubularinová myopatie (XLMTM)	14
5.1	<i>Klinické projevy a průběh nemoci</i>	14
5.2	<i>Mutace způsobující XLMTM</i>	14
5.3	<i>Charakteristiky XLMTM v histologii svalové tkáně</i>	15
5.4	<i>Patogeneze XLMTM</i>	16
5.5	<i>Výzkum léčby a podpůrná péče</i>	18
6	Nesvalová poškození spojená s mutacemi MTM1	19
6.1	<i>Sekundární neurologické problémy</i>	19
6.2	<i>Sekundární endokrinní a metabolické problémy</i>	19
6.3	<i>Sekundární poruchy imunitního systému</i>	20
6.4	<i>Sekundární poruchy kardiovaskulárního systému</i>	21
6.5	<i>Poruchy jater spojené s MTM1 mutacemi</i>	21
7	Závěr	23
8	Použitá literatura	24

1 Úvod

Mutace v genech kódujících enzymy jsou často spojovány s různými genetickými onemocněními (Laporte et al. 2003). Jednou z těchto rodin enzymů jsou myotubulariny. Jde o fosfatázy hrající klíčovou roli v regulaci buněčných procesů defosforylací fosfoinositidů, důležitých lipidových signálních molekul. Lidská rodina myotubularinů se skládá ze 14 genů, jejichž mutace jsou spojovány s různými genetickými chorobami. Tyto nemoci se projevují zejména v neuromuskulárním systému, ale mohou postihovat i další tkáně a orgány (Raess et al. 2017).

Nejvíce zkoumaným, vzácným, ale závažným onemocněním způsobeným mutacemi v genech myotubularinů je X-vázaná centronukleární myopatie (XLMTM), která postihuje zejména mužské jedince. Toto onemocnění je charakterizováno hypotonií a svalovou slabostí (Laporte et al. 1996). Kromě svalových problémů mohou mutace v genu MTM1 způsobovat i řadu nesvalových poškození, ovlivňujících různé orgány v těle, včetně nervového, endokrinního a imunitního systému.

Cílem této práce je úvodem poskytnout vhled do rodiny myotubularinů a do jejich funkce v souvislosti s lipidovými substráty. V hlavní části se práce soustředí na první popsany člen rodiny, myotubularin 1 (MTM1), jeho charakteristické rysy a co způsobují jeho mutace. Zvláštní důraz práce byl kladen na nesvalové projevy MTM1 mutaci, jež se v literatuře objevují výrazně s menší frekvencí než klasické projevy XLMTM, ve snaze ucelit a systematizovat je.

2 Myotubulariny

Myotubulariny jsou velká skupina evolučně konzervovaných proteinů, které patří do skupiny tyrozinových duálně specifických fosfatáz (PTP/DUSP) (Laporte et al. 2003). Duálně specifické fosfatázy tvoří širokou heterogenní skupinu enzymů relevantních v lidských onemocněních. Mají schopnost defosforylovat serin/threonin a tyrozinová rezidua proteinů, stejně jako odstraňovat fosfáty z jiných neproteinových substrátů, včetně signálních lipidů (Pulido a Lang 2019). Myotubulariny jako substrát používají fosfoinositidy (PI) konkrétně fosfatidylinositol-3-fosfát (PI3P) a fosfatidylinositol-3,5-bisfosfát (PI(3,5)P₂) (Alonso et al. 2004; Schaletzky et al. 2003).

Lidská proteinová rodina myotubularinů se skládá ze 14 genů pojmenovaných MTM1 (MyoTubularinová Myopatie) a od něj odvozených MTMR1-13. Právě na MTM1, jeho funkce a fenotypy spojené s mutacemi v jeho sekvenci se bude tato práce soustředit.

Katalyticky aktivní myotubulariny (MTM1, MTMR1-4, MTMR6-8) mají ve vazebném místě pro substrát konzervovaný motiv CX₅R(Cys-Xaa₅-Arg). Dalších šest myotubularinů (MTMR5,9-13) má tento motiv mutovaný; jde o katalyticky neaktivní proteiny, které ale mají potenciál vázat aktivní členy rodiny a regulovat jejich aktivitu (Lorenzo et al. 2006).

2.1 Struktura myotubularinů

Myotubulariny jsou multidoménné proteiny, přičemž všichni členové rodiny obsahují doménu PH-GRAM, fosfatázovou (PTP) s aktivním místem a CC (*Obr. 1*). Někteří členové mají navíc další specifické domény (Laporte et al. 2003).

2.1.1 Hlavní domény

PH-GRAM doména

PH-GRAM – (Pleckstrin Homology – Glucosyltransferases, Rab-like GTPase activators and Myotubularin) váže fosfoinositidy a zajišťuje specifickou lokalizaci myotubularinů v buňce, a je také regulační doménou k fosfatázové aktivitě myotubularinů (Kerk a Moorhead 2010).

Fosfatázová doména (PTP)

Fosfatázová doména zajišťuje defosforylaci substrátu. Obsahuje zmíněnou konsenzuální sekvenci aminokyselin C(X)₅R nacházející se ve všech aktivních členech rodiny. Enzymatická katalýza byla dobře charakterizována a implikuje tři nezaměnitelné katalytické zbytky. Dva jsou umístěny v katalytickém místě: cystein (nukleofil) váže fosfát a tvoří kovalentní thiofosfátový

intermediát, zatímco arginin asistuje při vázání a katalýze fosfátu a stabilizuje komplex. Třetí nezaměnitelný zbytek, aspartát, je umístěn na flexibilní smyčce obvykle asi 30 zbytků N-terminálně od konsenzuálního místa a je nutný pro uvolnění substrátu (Laporte et al. 2003).

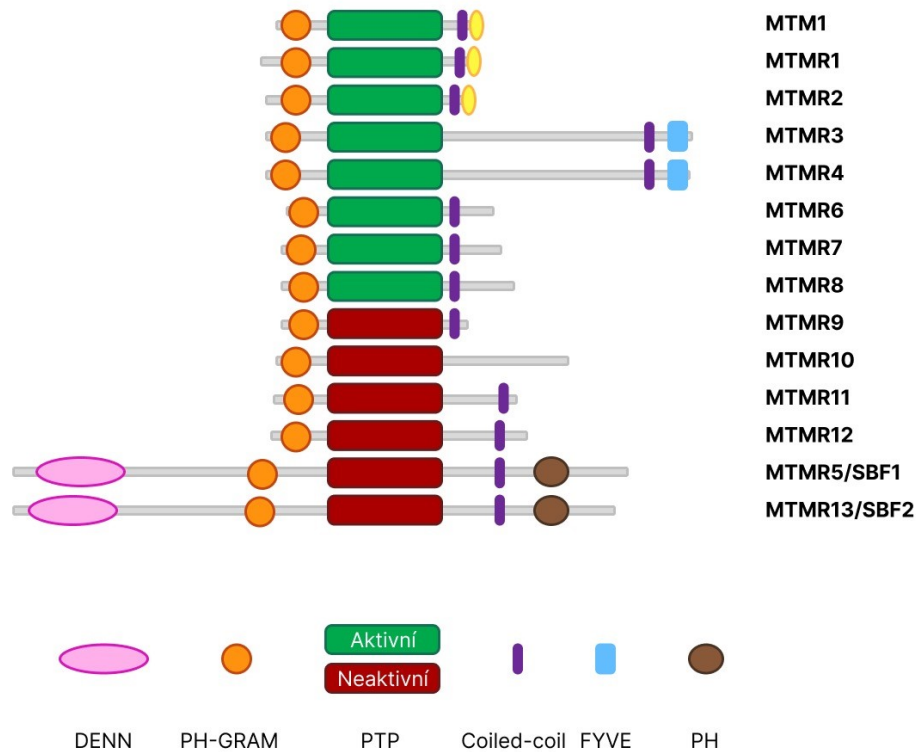
Coiled-coil (CC)

Coiled-coil je doména, která přispívá k dimerizaci homologů myotubularinu. Tato doména se skládá ze dvou amfipatických helixů, které vytvářejí opakující se vzory zbytků heptad 'abcdefg'. V těchto vzorech jsou pozice 'a' a 'd' konzervované jako hydrofobní, což umožňuje vytvoření rozhraní dimerizace mezi dvěma proteiny, zatímco pozice 'e' a 'g' jsou polární a zapojují se do elektrostatických interakcí (Bhattacharyya 2023).

Vedlejší domény

Další domény se nacházejí jen u některých členů rodiny myotubularinů, ale souvisí s membránovým transportem a fosfoinositidy. Například: FYVE doména, která v proteinu EEA1 (časný endozómální antigen 1) rozeznává PI3P, napomáhá rekrutovat proteiny do membrán (Kutateladze 2006). Ovšem FYVE doména přítomná v MTMR3 je atypická a neváže PI3P ani nepomáhá rekrutovat MTMR3 na membrány endozómů, což naznačuje, že její funkce je odlišná od ostatních FYVE doménových proteinů (Lorenzo et al. 2005).

DENN doména u MTMR5/13 interaguje s malými GTPázami a funguje jako Rab-specifický faktor výměny guaninových nukleotidů (GEF). To je další důležitý mechanismus regulace membránového transportu (Marat et al. 2011). U MTMR5 a 13 se vyskytuje také dodatečná PH doména, která váže fosfoinositidy. Tato PH doména v případě MTMR13 váže PI(3,4,5)P₃ (Berger et al. 2006).



Obr. 1 Přehled strukturních domén myotubularinů. Vytvořeno v programu Figma

2.1.2 Role významných zástupců rodiny myotubularinů

Myotubulariny se v buňce nacházejí především v cytoplasmě, kde se díky PH-GRAM doméně dokáží vázat do membránových struktur, jako jsou endozómy, autofagozomy a samotná plazmatická membrána. Myotubulariny hrají významnou roli zejména v membránovém transportu a autofagii. Díky své fosfatázové aktivitě k PI3P a PI(3,5)P₂ také výrazně ovlivňují buněčnou proliferaci, diferenciaci a cytokinezi, jelikož udržují stabilní hladiny těchto fosfoinositidů, což je nezbytné pro mnohé buněčné procesy (Michell et al. 2006; Montagnac a Chavrier 2010). Tyto proteiny jsou vysoce konzervované a mutace v jejich genech jsou příčinou několika neuromuskulárních onemocnění (Raess et al. 2017; Clague a Lorenzo 2005).

MTM1

S MTM1 je spojována X-vázaná myotubulární myopatie (XLMTM), která bude podrobně probírána v kapitole 4 zabývající se MTM1.

MTMR1

MTMR1 je blízkým homologem MTM1. Mutace v genu MTMR1 přispívají k patogenezi dědičných myotonických dystrofií 1 a 2. Narušují normální procesy svalové diferenciaci a regenerace, což vede k progresivní svalové slabosti a dalším myopatickým změnám (Santoro et al. 2010).

MTMR2

MTMR2 je protein přítomný ve všech buňkách. MTMR2 reguluje membránový transport, což je obzvláště důležité v neuronech i Schwannových buňkách, které tvoří myelinové obaly okolo axonů periferních nervů (Bolino et al. 2004). Gen pro MTMR2 se nachází na chromozomu 11q22 (Laporte et al. 2001). Mutace v genu pro MTMR2 jsou příčinou Charcot-Marie-Tooth syndromu 4B1 (CMT4B1) (Bolino et al. 2000).

CMT4B1 je autosomálně recesivně dědičné neuropatické onemocnění, projevující se nástupem svalové slabosti a ztráty citlivosti v dětství, stejně jako výrazně sníženou rychlostí vedení nervových vzruchů (Quattrone et al. 1996). Toto onemocnění je charakterizováno demyelinizací, což je ztráta myelinového obalu okolo periferních nervových vláken a tvorbou myelinových výběžků - nadbytečné smyčky myelinu kolem axonů v periferních nervech (Previtali et al. 2007). Mutace způsobující CMT4B1 často vedou k narušení fosfatázové aktivity proteinu nebo k jeho zkrácení. Ztráta fosfatázové aktivity může vést k nahromadění fosfoinositidů v buněčných membránách (Bolino et al. 2000; Schaletzky et al. 2003).

Akumulace fosfoinositidů vede k rozrušení endocytózy, exocytózy a cytoskeletální dynamiky. Membránový transport je narušen, protože nesprávná hladina fosfoinositidů ovlivňuje formování a fúzi vezikul, které jsou klíčové pro přesun molekul a iontů přes buněčné membrány (Lee et al. 2010). Kromě toho je ovlivněna i dynamika cytoskeletu, což způsobuje jeho abnormální uspořádání, a tím i buněčný tvar, motilitu a dělení (Bolis et al. 2007). Tento komplexní rozvrat buněčných procesů má závažné důsledky pro buněčnou homeostázu a funkčnost, což vede k patologickým změnám charakteristickým pro CMT4B1 (Lee et al. 2010).

MTMR2 má svoji roli i ve spermatogenezi. U jednoho zdokumentovaného případu CMT4B1 pacienta se vyskytla azoospermie (Laporte et al. 2003). Následně bylo při analýze varlat myši s deletovaným genem *Mtmr2* zjištěno, že myši ve věku 3 týdnů vykazovaly v epitelu semenotvorných kanálků ztrátu zárodečných buněk a ve věku 4 měsíců byly mnohé semenotvorné kanálky bez elongovaných spermatid. Spermatidy a spermatocyty byly při větším zvětšení nalezeny v lumen většiny tubulů z mutantních varlat. V normálním myším

varleti nebyly v lumen nalezeny žádné zárodečné buňky kromě plně vyvinutých spermatid ve stadiu VIII epitelového cyklu. Tyto informace naznačují, že adheze mezi Sertoliho a zárodečnými buňkami v epitelu semenotvorného kanálku byla poškozena ztrátou Mtmr2 (Bolino et al. 2004; Mruk a Cheng 2011).

MTMR5 a 13

MTMR5 a MTMR13 jsou katalyticky inaktivní členy rodiny myotubularinů. Oba tyto proteiny mají řadu vedlejších domén, které ostatní členové nemají (*Obr. 1*). MTMR5 i MTMR13 jsou regulátory funkce MTMR2.

MTMR2 interaguje s MTMR5 prostřednictvím coiled-coil domény za tvorby heterodimerů. Prostřednictvím této interakce dochází k subcelulární lokalizaci MTMR2 do blízkosti jádra (Kim et al. 2003). Bylo prokázáno, že MTMR5 je ve vysoké míře exprimován v Sertoliho buňkách semenotvorných kanálků varlat. Mutace v genu MTMR5 je spojována s azoospermii (Firestein et al. 2002).

MTMR13 i MTMR2 vytvářejí homodimery prostřednictvím coiled-coil domén. Homodimery MTMR13 a MTMR2 spolu tvoří tetramer. Katalytická aktivita samotného homodimeru MTMR2 vůči substrátu PI3P je 10krát nižší než aktivita tetrameru MTMR2 a MTMR13 a aktivita samotného homodimeru vůči substrátu PI₃,5P₂ je dokonce 25krát nižší. Z toho vyplývá, že asociace neaktivní fosfatázy MTMR13 s aktivní MTMR2 má zásadní vliv na regulaci fosfatázové aktivity.

MTMR2 a MTMR13 spolu interagují i ve Schwannových buňkách periferních nervů. Mutace v MTMR13 způsobuje stejný fenotyp jako mutace v MTMR2 a to Charcot-Marie-Tooth syndromu 4B2 (Berger et al. 2006).

3 Membránové fosfoinositidy

Jak již bylo uvedeno v úvodní kapitole, myotubulariny obsahují různé typy proteinových domén. Kromě fosfatázové domény zahrnují také PH-GRAM doménu, která váže fosfoinositidy (PI). Tato schopnost jim umožňuje regulovat a zajišťovat správnou funkci membránového transportu.

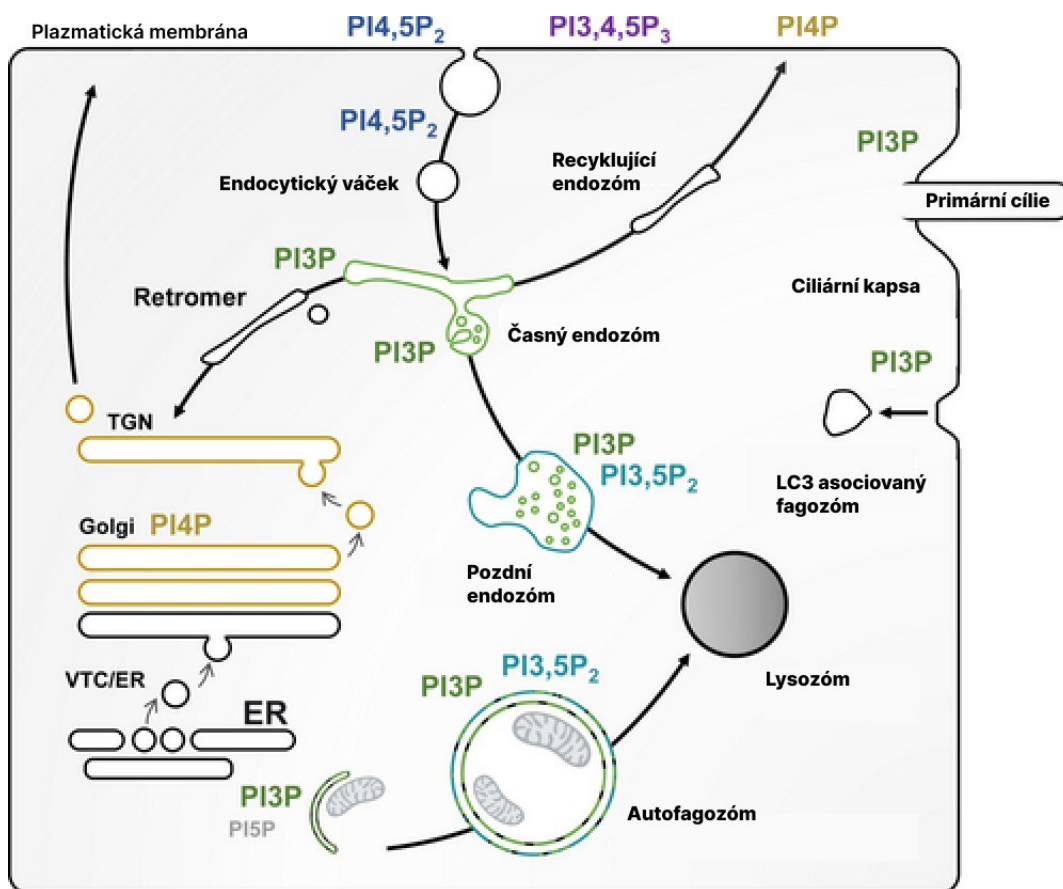
Membránové fosfoinositidy jsou minoritní lipidy přítomné ve všech eukaryotických membránách na cytozolické straně. Jedná se o látky, které lze reverzibilně fosforylovat a jsou odvozeny z derivátů membránových fosfolipidů a fosfatidylinositolu. Jsou charakterizovány svou amfifilní povahou, což znamená, že obsahují polární inositolovou hlavičku a nepolární ocásky z mastných kyselin, které jsou zakotvené v lipidové dvouvrstvě. Inositolová hlavička je orientovaná do cytozolu a slouží jako místo pro vázání PI vazebných domén vnitrobuněčných efektorů (Dickson a Hille 2019).

Inositolový kruh může být fosforylovaný cytoplazmatickými lipidovými kinázami, které přidávají fosfáty na hydroxylové skupiny na pozicích 3,4 a 5. Tím vznikají lipidy s vysokým negativním nábojem. Lipidovými fosfatázami může být fosfát naopak odstraněn. V celku tedy v eukaryotické buňce existuje sedm různých izoform fosfoinositidů, které jsou mezi sebou částečně přeměnitelné právě díky fosfatázám a kinázám (Dickson a Hille 2019; Shewan et al. 2011).

Fosfoinositidy v buněčných membránách hrají klíčovou roli v buněčném růstu, migraci, diferenciaci, endocytóze a vezikulárním transportu, jsou považovány za „naváděcí systém“ buněčných membrán. Formují ZIP kód signálních lipidů určujících, kam se mají vázat buněčné proteiny, nebo kde mají být aktivní. Rozdílné typy fosfoinositidů mají odlišné zastoupení v buněčných membránách. Na každé membráně jeden typ PI převažuje nad ostatními. Například Golgiho aparát (GA) je označován za PI(4)P organelu, naopak PI(3,4,5)P₃ a PI(4,5)P₂ jsou charakteristickými PI plasmatické membrány (Dickson a Hille 2019). Polarizované buňky používají asymetrické rozmístění fosfoinositidů na své plasmatické membráně jako způsob generování a udržování polaritu. Na příklad na špičce rostoucího neuronu najdeme vysokou koncentraci PI(3,4,5)P₃ (Shi et al. 2003).

Právě rozdílné zastoupení fosfoinositidů na membránách a jejich vzájemná přeměna za pomoci kináz a fosfatáz jsou klíčové vlastnosti pro váčkový transport v sekreci i endocytóze (*Obr. 2*). Sekreční dráha začíná v endoplazmatickém retikulu (ER) a pokračuje přes GA, kde se proteiny třídí do váčků pokračujících na plasmatickou membránu nebo do endolysozómálního systému. Hlavní roli zde hraje PI(4)P, který reguluje sekreční dráhy,

ovlivňuje tvorbu a transport sekrečních nosičů a zajišťuje správnou funkci a složení membrán. Endocytická dráha závisí na fosfoinositidech plazmatické membrány $PI(4,5)P_2$ a $PI(4)P$. V klatrinem zprostředkované endocytóze se postupně formuje klatrinový plášť, který soustředí transportované proteiny do jamky. Tento proces je podporován postupnou přeměnou $PI(4,5)P_2$ na $PI3P$, což je charakteristické pro endozómalní systém. Endocytovaný materiál se shromažďuje v raných endozómech, kde probíhá další třídění. Pro endozomy je důležitý hlavně $PI3P$. Obsah endozómu může být buď recyklován na plazmatickou membránu, nebo degradován v lysozómech (Posor et al. 2022).

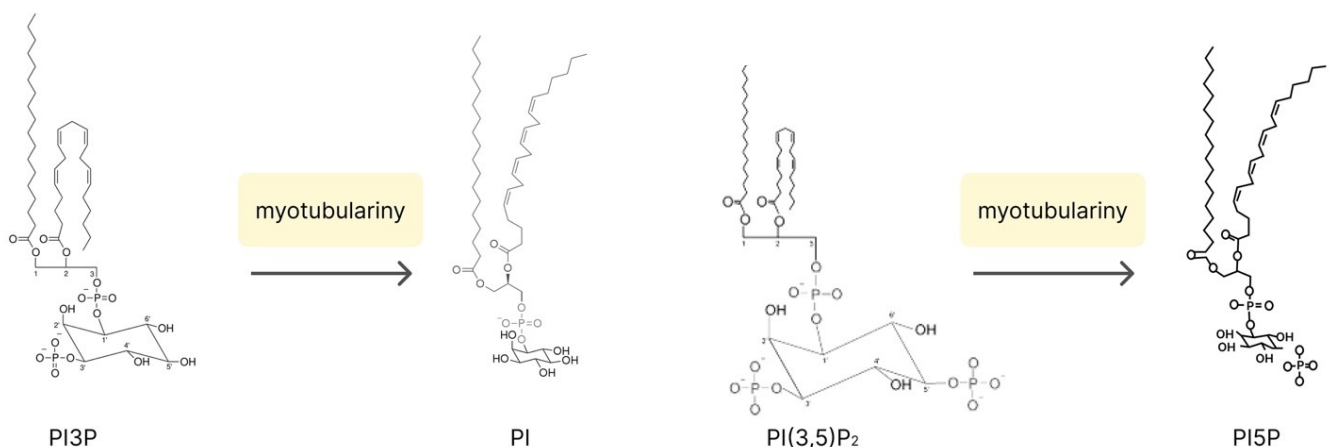


Obr. 2 Znárodnění rozložení fosfoinositidů v membránách savčí buňky a jejich role v dopravě endomembrán, zahrnující endozomy a orgány související s autofagií. $PI(4,5)P_2$ a $PI(3,4,5)P_3$ jsou zobrazeny tmavě modře a fialově a nacházejí se v plazmatické membráně. $PI4P$, znázorněný žlutě, je přítomen v Golgiho aparátu a trans-Golgi síti (TGN). $PI3P$, zobrazený zeleně, se vyskytuje v endocytovaných vezikulech, časných endozómech, pozdních endozómech, autofagozómech, lysozómech a také v primární cílii. $PI(3,5)P_2$ je zobrazen světle modře a nachází se v pozdních endozómech a autofagozómech, zatímco $PI5P$, znázorněný šedě, je lokalizován v endoplazmatickém retikulu (ER) a ve vezikulárně-tubulárních klastrech (VTC). (Nascimbeni et al. 2017)

3.1 Fosfoinositidy jako substrát myotubularinů

Mezi fosfoinositidy, které jsou substrátem pro myotubulariny patří PI(3)P a PI(3,5)P₂ (Alonso et al. 2004; Schaletzky et al. 2003). PI(3)P se nachází na membránách endozómů a na membránách autofagozómů. Funkce PI(3)P v dynamice membrán je dána vazebnými proteiny s doménou rozeznávající specificky tento lipid. Příkladem je již zmíněná FYVE doména nebo PX doména přítomná v regulačních proteinech pro transport jako jsou například sortovací nexiny. Proteiny s těmito motivy slouží jako lešení pro proteiny, které jsou zodpovědné za remodelaci membrán a signální procesy. Jako vzor je uváděn komplex ESCRT zodpovědný za rekrutaci a invaginaci endozómální membrány a receptorových tyrozinkináz (Nascimbeni et al. 2017). Za ekvivalent komplexu ESCRT v autofagii by se dal považovat hVPS34/hVPS15 komplex a hlavně protein ATG14L, který je důležitý pro rekrutování dalších autofagických proteinů na membránu endoplazmatického retikula (Matsunaga et al. 2009).

Druhým substrátem myotubularinů je PI(3,5)P₂, který je charakteristický pro membrány pozdních endozómů, lysozómů a také autofagozómů (Jin et al. 2016). Reguluje štěpení a fúzi endozómů, čímž udržuje endomembránovou homeostázu a zajišťuje výměnu nákladu z váčku. Produkce PI(3,5)P₂ na endozómech způsobuje uvolnění cortactinu, proteinu, který hraje klíčovou roli při buněčné migraci a invazi. Cortactin podporuje polymerizaci a přestavbu aktinových filamentů. Dynamika aktinového cytoskeletu je důležitá pro vezikulární transport, protože zajišťuje strukturu větvených aktinových vláken v endozómální síti (Kirkbride et al. 2011; Dickson a Hille 2019).



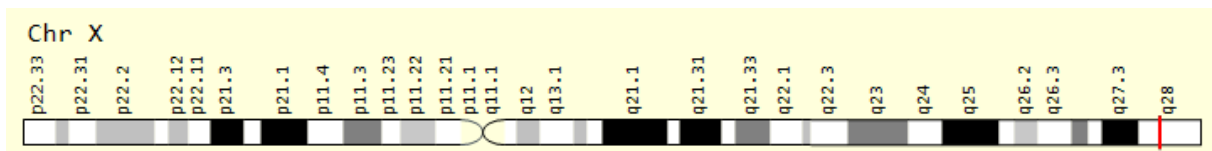
Obr. 3 a) Desoforylace PI3P na PI b) Desoforylace PI(3,5)P₂ na PI5P. Vytvořeno v programu Figma

4 MTM1

Prvním objeveným členem rodiny myotubularinů byl MTM1 identifikovaný díky jeho spojitosti s XLMTM (Laporte et al. 1996). Jde o protein hrající zásadní roli ve fungování buňky, a to hlavně při membránovém transportu a signalizaci (Hnia et al. 2012). MTM1 odstraňuje fosfát ze třetí pozice na inositolu. Přeměňuje tak PI3P na PIP a PI(3,5)P₂ na PI5P (Obr. 3) (Taylor et al. 2000; Schaletzky et al. 2003).

4.1 Charakteristika genu a proteinu MTM1

Gen pro MTM1 je lokalizován na chromozómu X v rozsahu pozic 150,562,653-150,673,143 v lidském referenčním genomu (GRCh38/hg38) (Obr. 4). Je velký 110 491 bází a nachází se na pozitivním řetězci DNA (MTM1 Gene - GeneCards [b.r.]



Obr. 4 Označení pozice genu pro MTM1 na chromozomu X, červená značka (MTM1 Gene - GeneCards [b.r.]

Myotubularin 1 je velký 603 aminokyselin a jeho molekulární hmotnost je 69932 Da (Obr. 5). Jak již bylo řečeno, jde o multidoménný protein skládající se z N-terminální PH-GRAM domény, za ní se nachází katalytická PTP doména, a nakonec coiled-coil doména (Bhattacharyya et al. 2023).

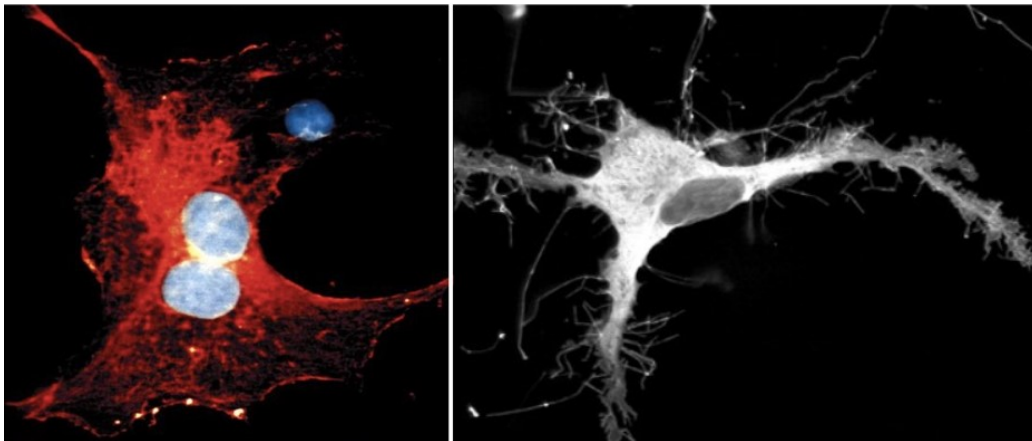


Obr. 5 Struktura proteinu MTM1 (MTM1 Gene - GeneCards [b.r.]

4.2 Role MTM1 v různých částech buňky

MTM1 je všudypřítomný protein. Na proteinové úrovni byl detekovaný například v mozku, plicích, svalech, endokrinních tkáních, játrech, žlučníku a slinivce břišní (Cocanougher et al. 2019). Mutace v MTM1 mohou vést k různým patologickým stavům v širokém spektru orgánových systémů (Biancalana et al. 2003).

V buňce se MTM1 nachází hlavně v cytoplasmě, na plazmatické membráně a endozómech (Taylor et al. 2000; Tsujita et al. 2004; Laporte et al. 2002). Nadměrná exprese myotubularinu 1 v různých buněčných liniích vede ke vzniku velkého množství filopodií, což je příčinou změny tvaru buňky (*Obr. 6*). Tento fenotyp byl pozorován i u enzymaticky neaktivních forem MTM1 vzniklých mutacemi, z čehož vyplývá, že je nezávislý na enzymatické aktivitě proteinu (Laporte et al. 2002).



Obr. 6 Srovnání normální COS buňky (vlevo) a COS buňky s nadměrně exprimovaným MTM1 (vpravo). Je patrná změna tvaru buňky s rozšířenými filopodiemi (Laporte et al. 2002).

Endozómální PI3P je kritická signální molekula nezbytná pro třídění nákladu v endocytické dráze. PI3P je syntetizován lipidovou kinázou hVPS34/hVPS15 a slouží k náboru proteinů obsahujících FYVE doménu na membránu, což je klíčové pro správnou funkci endozómálního systému. Mezi tyto proteiny patří například PIKfyve PI3P 5-kináza, která fosforyluje PI3P za vzniku PI(3,5)P₂ (Sbrissa et al. 2002).

MTM1 se váže na kinázu hVPS34, tato vazba je usnadněna přítomností adaptorového proteinu hVPS15. Kinázový komplex hVps34/hVps15 je aktivován malou GTPázou RAB5 na časných endozómech a RAB7 na pozdních endozómech (Murray et al. 2002; Stein et al. 2005). GTPázy RAB5 a RAB7 hrají klíčovou roli v regulaci syntézy PI3P, přičemž jejich aktivace je nezbytná pro správné fungování kinázového komplexu. RAB5 a 7 i MTM1 se vážou na WD40 doménu hVPS15, avšak vazba není možná současně.

Hladina endozómálního PI3P je regulována prostřednictvím koordinované syntézy a degradace. Tento proces je řízen specifickým komplexem mezi lipidovou fosfatázou MTM1 a lipidovou kinázou hVPS34/hVPS15. Například nadbytek MTM1 vede ke změnám morfologie endozómů a k sníženému množství PI3P. To způsobuje ztrátu FYVE doménou zprostředkovaného vázání proteinů a narušení celého endozómálního transportu. To vše směřuje k možnému závěru, že na časných a pozdních endozómech je syntéza a degradace PI3P koordinovaná a sekvenčně regulovaná (Cao et al. 2007).

Při endocytické recyklaci se membrána vrací z endozómálních kompartmentů na plazmatickou membránu nebo do trans-Golgiho sítě (TGN). Jak již bylo zmíněno v kapitole o fosfoinositidech, plazmatická membrána je bohatá na PI4P a PI(4,5)P₂, membrána TGN především na PI4P a membrána endozómů na PI3P. Recyklace z endozómu na plazmatickou membránu nebo do TGN musí být spojena s přeměnou identity membrány z PI3P na PI4P. Přeměna PI3P na PI4P vyžaduje MTM1, který defosforyluje PI3P na PI a PI4KII α kinázu, která fosforyluje PI na PI4P. Při absenci MTM1 recyklační endozóm není schopen fúze s plazmatickou membránou, což pravděpodobně přispívá k patologii XLMTM viz další kapitola (Ketel et al. 2016; Posor et al. 2022).

4.3 MTM1 a proteinové interakce

4.3.1 Interakce s MTMR12

Jak již bylo zmíněno, neaktivní členové rodiny myotubularinů mohou interagovat s aktivními členy a regulovat jejich aktivitu. MTMR12 je adaptorový protein, který je sekvenčně homologní s MTM1, ale neobsahuje katalytický motiv CX₅R – je tedy neaktivní. MTMR12 tvoří s MTM1 heterodimer (Nandurkar et al. 2001). Tvorba tohoto komplexu je nezbytná pro zajištění stability MTM1 a normálního fungování kosterního svalstva; zdá se, že u některých mutací MTM1 vedoucích k XLMTM jsou interakce s MTMR12 narušeny.

Bylo prokázáno, že utlumení exprese MTMR12 u *Danio rerio* (Dánio pruhované) vedlo k defektům kosterního svalstva a zhoršené motorické funkci. Následná analýza ukázala patologické změny zahrnující centrální nukleaci, dezorganizované triády, hypotrofii myofibril a stočené membránové struktury, které se podobají těm pozorovaným u XLMTM. Pozorované abnormality spojené s deficitem MTMR12 se zdají být způsobeny hlavně ztrátou funkce MTM1. Nadměrná exprese MTM1 zlepšila defekty kosterního svalstva pozorované u rybích embryí s delecí MTMR12, zatímco nadměrná exprese katalyticky neaktivního MTMR12 mírně zlepšila svalovou patologii u embryí s delecí MTM1.

Tyto výsledky naznačují, že hlavní funkcí MTMR12 je stabilizace MTM1 a jeho správné fungování v kosterním svalstvu nikoliv jeho vliv na subcelulární lokalizaci MTM1, jak se myslelo dříve (Gupta et al. 2013).

4.3.2 Interakce s desminem

Desmin je specificky svalový protein a důležitá podjednotka intermediálních filament v srdečních, hladkých a kosterních svalech. Je předpokládáno, že hraje klíčovou roli při udržování strukturální a mechanické integrity svalového kontraktálního systému (Paulin a Li 2004). MTM1 reguluje stavbu intermediálních filament nezávisle na svojí enzymatické aktivitě. Bylo tak prokázáno v buňkách kosterní svaloviny nikoliv v buňkách svaloviny srdeční. Potlačením nebo úplným vyloučením exprese MTM1 došlo k rozpadům komplexu MTM1-desmin. Rozpad těchto komplexů vedl k agregaci desminu a navíc k abnormální lokalizaci, morfologii a dynamice mitochondrií v buňkách kosterních svalů (Hnia et al. 2011).

4.3.3 Interakce se SPEG

SPEG (kináza obohacená v příčně pruhované svalovině) je protein kináza hrající důležitou roli ve vývoji, funkci a udržování srdečních a kosterních svalů (Luo et al. 2021). Stejně jako myotubularin 1 tvoří komplex s desminem, tvoří komplex také se SPEG. V lidském genomu jsou geny pro desmin a SPEG v tandemovém uspořádání, což naznačuje koordinovanou regulaci těchto dvou proteinů. Interakce SPEG–MTM1 hraje klíčovou roli v organizaci sarkoplazmatického retikula a pozičním uspořádání organel a jader v kosterní svalovině (Agrawal et al. 2014).

5 X-vázaná myotubularinová myopatie (XLMTM)

Jak již bylo dříve uvedeno X-vázaná myotubularinová myopatie je onemocnění způsobené mutací genu pro myotubularin 1. Jedná se o vzácné, ale závažné vrozené onemocnění, které je charakterizováno hypotonií a svalovou slabostí. Postihuje především muže - 1/50000 novorozenců, ženy jsou pak heterozygotními přenašečkami. Bylo identifikováno více než 245 různých mutací genu MTM1, které způsobují ztrátu funkce a ovlivňují všechny domény proteinu (Kušíková et al. 2023).

5.1 Klinické projevy a průběh nemoci

Hlavním projevem XLMTM je svalová slabost. Až u 80 % postižených jedinců se jedná o těžkou svalovou slabost. V neonatálním stádiu se projevuje polyhydramnií (nadbytek plodové vody) a sníženou pohyblivostí plodu. U novorozenců se pak setkáváme se svalovou slabostí, hypotonií, a hlavně respiračním selháním. Motorické milníky jsou značně opožděné a většina jedinců nedosáhne samostatné chůze. Postižení jedinci se zřídka kdy dožívají dospělosti. Odhaduje se, že 25 % chlapců zasažených těžkou formou XLMTM umírá v prvním roce života.

U 20 % jedinců se jedná o mírnou, nebo středně těžkou formu s vyšší šancí na dožití se dospělosti. Většina vyžaduje ventilátorovou podporu nebo gastrostomické sondy (Dowling et al. 1993).

5.2 Mutace způsobující XLMTM

Jak již bylo zmíněno, myotubulariny se skládají z PH-GRAM domény, která napomáhá interakcím s PIP na membránách, vlastní fosfatázové domény a coiled-coil domény, která usnadňuje homo/hetero dimerizaci. Mutace v každé z těchto domén narušují funkci proteinu a způsobují XLMTM s různou závažností tohoto dědičného onemocnění.

Bylo provedeno srovnání 13 různých mutací zařazených do čtyřech skupin viz *tabulka č. 1*. Všechny mutované formy MTM1 nebyly schopny tvořit stabilní komplexy substrát-enzym. Některé vykazovaly silnější vazbu na hydrolyzovatelnou fosfátovou skupinu substrátu, což naznačuje neefektivní defosforylaci. I mutace vzdálené od katalytického místa měly trvalé negativní účinky na funkci proteinu. Snížená exprese mutantů ve srovnání s kontrolním MTM1 byla spojena hlavně s vážným fenotypem XLMTM.

U mutantů C444Y, A389D, G402R, W346S, L470P nebylo ani možné změřit jejich fosfatázovou aktivitu. Jedná se o „missense“ mutace, kdy dojde k záměně aminokyseliny, které způsobují destabilizaci proteinu. Mutace MTM1 také ovlivňují jeho schopnost vázat se na desmin. Vazebná oblast pro desmin je uvnitř katalytické domény, ale mimo místo fosfatázové

aktivity. Mutace W230C a I264S způsobily neschopnost udržovat vodíkové vazby s desminem a to vedlo k nestabilitě komplexu.

Některé mutace, jako R220T a G378E, nebyly schopné tvořit stabilní komplexy s PI3P, což vedlo k úplné ztrátě katalytické aktivity. Mutace R220T se nachází mimo katalytické místo, ale stále významně ovlivňuje schopnost proteinu vázat se na substrát. Mutace G378E mění konzervovanou část katalytického motivu, což způsobuje závažné narušení fosfatázové funkce MTM1. Tyto zjištění ukazují, jak i mutace vzdálené od aktivního místa mohou mít kritické dopady na celkovou funkci proteinu (Bhattacharyya et al. 2023).

Skupina	Druh mutace	Doména	Závažnost projevu
Mutace s dokumentovaným závažným fenotypem onemocnění	C444Y	Fosfatázová doména	Závažný
	I264S	Fosfatázová doména	Závažný
	A389D	Fosfatázová doména	Závažný
Mutace, které jsou podle několika bioinformatických nástrojů předpovězeny jako škodlivé	R220T	Fosfatázová doména	-
	W230C	Fosfatázová doména	Závažný
	I65N	PH-GRAM	Střední
Mutace v reziduích, která jsou hotspots ¹ pro mutace v XLMTM	R69S	PH-GRAM	Závažný
	G402R	Fosfatázová doména	Závažný
	W346S	Fosfatázová doména	Mírný
Mutace v reziduích, která jsou strukturálně nebo funkčně důležitá pro MTM1	G378E	Fosfatázový motiv	Závažný
	L470P	Fosfatázová doména	Závažný
	1502K	Fosfatázová doména	Závažný
	R564H	Coiled-coil	-

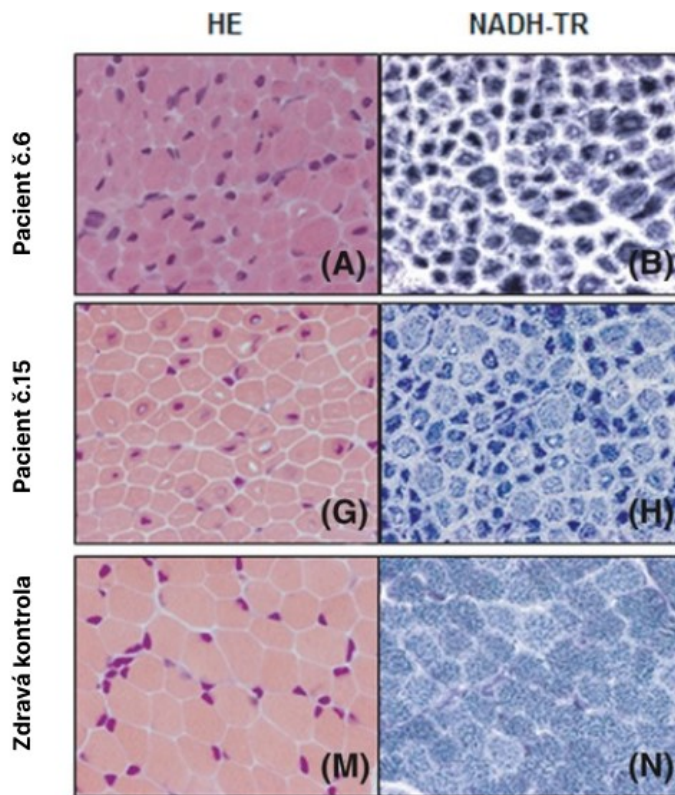
Tabulka 1 Přehled MTM1 mutací pacientů s XLMTM v kontextu zásahu do funkce jednotlivých domén. Převzato (Bhattacharyya et al. 2023)

5.3 Charakteristiky XLMTM v histologii svalové tkáně

XLMTM je charakteristická změnami ve stavbě svalového vlákna, které jsou zjistitelné biopsií. Biopsie ukazuje hypotrofii vláken a vysoké množství vláken s velkými centrálně umístěnými jádry neobvyklého tvaru (*Obr. 7*). Právě tento neobvyklý vzhled jader odlišuje degenerativní poruchy jako je například Duchennova svalová dystrofie od vrozených centronukleárních myopatií (Dowling et al. 2009). Množství satelitních buněk, které jsou

¹ Hotspots označují specifické oblasti genu MTM1, kde dochází k častým mutacím spojených XLMTM. Tyto mutace způsobují významné strukturální a funkční změny proteinu myotubularinu, což vede k různým formám onemocnění.

zodpovědné za růst, homeostázu a opravu svalových vláken, je u pacientů s XLMTM značně snižené (Shichiji et al. 2013).



Obr. 7 Obrázek ukazuje patologické změny ve svaích pacientů s XLMTM ve srovnání s normálními zdravými svaí. U pacientů 6 a 15 jsou patrné výrazné změny ve svalových vlákních. Hematoxylin/eosin (HE) barvení (obrázky A a G) odhaluje značnou variabilitu velikosti vláken a přítomnost četných hypotrofičických myofibril s centrálně umístěnými jádry, což je znakem patologického stavu. V kontrastu s tím kontrolní vzorek zdravého jedince (obrázek M) vykazuje normální svalová vlákna bez této variability a centrálních jader. Další rozdíly jsou zřejmé při barvení stanovujících oxidativní aktivitu NADH-TR (nikotinamidadenin dinukleotid tetrazolim reduktáza) (obrázky B a H). U pacientů je pozorována zvýšená aktivita oxidativních enzymů v centrální části některých svalových vláken a bledý halo signál v oblastech pod sarkolemou, což není přítomno ve zdravém kontrolním vzorku (obrázek N), kde je aktivita enzymů rovnoměrně rozložena a bez bledého halo. Převzato (Shichiji et al. 2013).

5.4 Patogeneze XLMTM

Ve zdravém svalu je pro iniciaci svalové kontrakce nutný akční potenciál přenášený motorickými nervy. Spřažení excitace-kontrakce, tedy přenosu signálu ze sarkolemy (plazmatické membrány svalových buněk) k aktin-myozinovému aparátu, je zprostředkován sekundárními posly konkrétně ionty vápníku. Buňky svalového vlákna mají vysoké množství uloženého vápníku v sarkoplazmatickém retikulu (SR) a jsou schopné ho vypouštět a navracet zpět právě na základně akčního potenciálu. K překonávání prostorových limitů, které vznikají

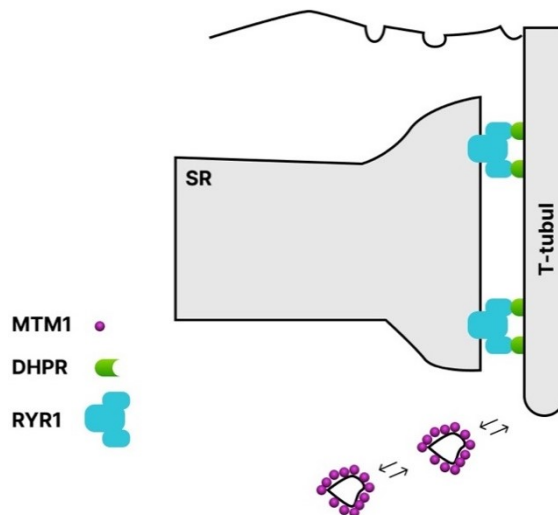
při použití vápníku jako sekundárního posla, napomáhá vysoce specializovaná struktura nazývaná triáda (Al-Qusairi a Laporte 2011).

Triáda je spojení tzv. T-tubulů s terminálními cisternami sarkoplazmatického retikula, které umožňuje přenos signálů ze sarkolemy k zásobárnám vápníku. T-tubuly jsou vychlípeniny plazmatické membrány, které vedou z povrchu buňky hluboko do jejího nitra a tvoří rozsáhlou síť propojených tubulů. Tato síť umožňuje efektivní šíření elektrického signálu z motorického neuronu do celého svalového vlákna (Rossi et al. 2008).

T-tubuly jsou triádami spojeny se SR, což je specializovaná forma endoplazmatického retikula, která obsahuje velké zásoby Ca^{2+} a obklopuje myofibrily ve svalových buňkách (Kelly 1969). Při elektromechanickém spřažení dochází k uvolnění acetylcholinu z terminálu motorického neuronu a generaci akčního potenciálu v sarkolemě. Tento membránový potenciál putuje systémem T-tubulů a je rychle přenesen do celého SR prostřednictvím kontaktních míst (Flucher et al. 1994). Následně je uvolněn Ca^{2+} a dochází ke kontrakci svalu. V kosterních svalech napětově řízený kalciový kanál DHPR (dihydropyridinový receptor) umístěný v membráně T-tubulů interaguje s RyR (ryandinovým receptorem) v membráně SR. Akční potenciál indukuje změny konformace DHPR, což vede k aktivaci RyR a uvolňování Ca^{2+} ze SR do cytozolu. Uvolněný Ca^{2+} se pak váže na troponinový komplex, což iniciuje sérii reakcí vedoucích k posunu aktin-myozinového aparátu a následné svalové kontrakci (Heiny 2001).

Přesný mechanismus funkce myotubularinu 1 ve svalových buňkách zatím nebyl plně objasněn (*Obr. 8*). Studie na myších prokázaly, že nedostatek MTM1 vede ke sníženému počtu triád a abnormálně orientovaným T-tubulům. Špatná funkce myotubularinu 1 vede k abnormální výměně vápníku, což naznačuje, že tento protein hraje přímou roli ve správné funkci spřažení excitace-kontrakce (Al-Qusairi et al. 2009).

Studie zaměřené na kontraktální funkce svalu a inhibici myostatínu, ukazují, že hlavní příčinou svalové slabosti u XLMTM je právě deficit spřažení excitace-kontrakce (Lawlor et al. 2011). Nedostatek myotubularinu 1 dále může vést k náhodnému vyplavování vápníku ve svalových buňkách, což narušuje normální svalovou funkci. Toto náhodné vyplavování vápníku je pravděpodobně důsledkem dysfunkce v regulaci vápníkových kanálů v sarkoplazmatickém retikulu a způsobuje neadekvátní svalové kontrakce. I tento mechanismus přispívá k celkové svalové slabosti pozorované u XLMTM (Kutchukian et al. 2019).



Obr. 8 Model triády v kosterním svalu. MTM1, označený fialovou barvou, má roli v regulaci lipidového prostředí. DHPR, označený zeleně, je kalciový kanál na membráně T-tubulů zapojený do přenosu signálu. RYR1, označený modře, je kalciový kanál na sarkoplazmatickém retikulu odpovědný za uvolňování kalcia do cytoplazmy. Upraveno (Al-Qusairi a Laporte 2011).

5.5 Výzkum léčby a podpurná péče

Léčba XLMTM je pouze podpurná a velmi komplexní. Zahrnuje tým specialistů v dlouhodobé péči o pacienty s neuromuskulárními poruchami včetně pneumologa, neurologa, fyzioterapeuta a klinického genetika. Součástí týmu bývají také ortodontisté, oftalmologové a ortopedové, kteří řeší specifické komplikace související s myopatií, jako je například skolióza nebo oftalmoplegie. Pacienti s XLMTM jsou pravidelně monitorováni, pro včasný záchyt vážnějších komplikací, jako je třeba nutnost zavedení plicní ventilace tracheostomií (Dowling et al. 1993).

V současné době není žádná schválená terapie, která by nemoc mírnila. Ve fázi klinických studií se nachází první experimentální genová terapie zprostředkovaná adenovirovým nosičem, podávaná ve formě intravenózní jednorázové infuze. Pod kontrolou desminového promotoru dodává funkční lidský gen MTM1 do kosterních svalových buněk. U skupiny 17 chlapců došlo k významným zlepšením – nezávislosti na ventilátoru, nebo samostatné chůzi. Mezi vedlejší účinky terapie patří gastrointestinální, respirační a srdeční poruchy. U 4 účastníků došlo k úmrtí po cholestatické dysfunkci jater. Klinická studie byla prozatím pozastavena pro zkoumání rizik (Lawlor et al. 2023; Astellas Gene Therapies 2023).

6 Nesvalová poškození spojená s mutacemi MTM1

Tato kapitola se bude věnovat nesvalovým poškozením spojeným s mutacemi v genu pro MTM1. Jak již bylo zmíněno, mutace v MTM1 mají hlavní projev v kosterní svalovině navzdory expresi tohoto proteinu v téměř všech tkáních a buňkách. Postupně se objevují i fenotypy MTM1 mutací spojené s dalšími orgány, a to nejen u lidí přímo postižených XLMTM, ale i u přenašeček této mutace. Heterozygotní přenašečky mohou být buď úplně asymptomatické, nebo projevovat znaky XLMTM s různými symptomy, které u mužů s XLMTM nejsou pozorovány. Přenašečky mutací se spíše dožívají dospělosti, a proto u nich bylo prokázáno širší spektrum patologických změn a klinických příznaků.

6.1 Sekundární neurologické problémy

Myotubularin 1 hraje zásadní roli v regulaci hladiny PI3P. PI3P je nezbytný k tvorbě fagoforu – prekursoru autofagozómu. Autofagie je proces degradace buněčných struktur, který je důležitým zdrojem energie v obdobích vývoje a nutričního stresu (Glick et al. 2010). Při narušení autofagie dochází k hromadění ubiquitinovaných proteinů, poškozených mitochondrií a zvýšené hladině LC3-II a p62, jakožto markerů autofagozómů značících poruchu autofagického toku (Fetalvero et al. 2013).

Narušení autofagie vlivem mutace v MTM1 má významné dopady na neurologické problémy spojené hlavně se svalovou slabostí a neurodegenerací (Deneubourg et al. 2022). U ženských nositelek mutace pro MTM1 byla pozorována progresivní svalová slabost. V případě 29leté ženy nositelky mutace MTM1R224X byla od 5 let sledována slabost dolních končetin zhoršující se s věkem. Ve věku 8 let se objevila slabost obličejových svalů. Dále jí byla diagnostikována skolióza ve 13 letech a dva roky před popisem případu inkontinence moči (Sutton et al. 2001).

6.2 Sekundární endokrinologické a metabolické problémy

Mutace v MTM1 mohou mít významný vliv na metabolismus glukózy a inzulínovou signalizaci, což může přispět k poruchám jako je například inzulínová rezistence (Chaussade et al. 2003). Inzulínová rezistence je stav, kdy buňky nereagují správně na inzulín, což vede k vyšší hladině glukózy v krvi (Freeman et al. 2024).

PI3P molekuly, které se podílejí na transportu váčků a regulaci endozómálních drah, jsou nezbytné i pro správné směřování váčků obsahujících GLUT4. Tyto váčky jsou směřovány do odpovídajících endozómálních kompartmentů citlivých na inzulín. GLUT4 je transmembránový protein, který transportuje glukózu z extracelulárního prostoru do buňky

(Huang a Czech 2007). Inzulin stimuluje translokaci GLUT4 na plazmatickou membránu, což zvyšuje příjem glukózy. Po ukončení stimulace inzulinem je GLUT4 přemístěn zpět do cytozolu z plazmatické membrány. Tato dráha je klíčová pro správnou homeostázu glukózy (Watson a Pessin 2007; Bryant et al. 2002).

Myotubularin 1, jakožto PI3P fosfatáza, přímo ovlivňuje tuto signální dráhu. Při zvýšené expresi myotubularinu 1 došlo k snížení inzulinem stimulované translokace GLUT4 na plazmatickou membránu, což vedlo k poklesu příjmu glukózy. Naopak mutace v MTM1 vedla ke zvýšení hladiny PI3P a ke zvýšenému příjmu glukózy bez ovlivnění inzulinové odpovědi, což také narušuje glukózovou homeostázu a přispívá k inzulinové rezistenci (Chaussade et al. 2003).

6.3 Sekundární poruchy imunitního systému

Neutrofilů jsou typ bílých krvinek tvořící důležitou část nespecifického imunitního systému. Jsou první linií obrany organismu proti infekčním patogenům, jako jsou například bakterie. Zásadní pro jejich funkci je schopnost být rekrutován do místa infekce, rozpoznat a fagocytovat mikroby a viry a poté je zabít pomocí různých cytotoxických mechanismů (Mayadas et al. 2014). Mezi tyto mechanismy patří produkce reaktivních kyslíkových radikálů, uvolňování antimikrobiálních peptidů a vylučování jejich jaderného obsahu, což vede k tvorbě neutrofilních extracelulárních pastí (NETů), které zachytávají a neutralizují patogeny (Papayannopoulos 2018).

Produkce volných radikálů (ROS) je zprostředkována enzymem NADPH oxidázou, která se skládá ze dvou integrálních membránových podjednotek gp91phox a p22phox a tří cytozolických regulačních podjednotek p40phox, p47phox, p67phox (Bedard a Krause 2007). P40phox obsahuje PX doménu díky které interaguje s PI3P. PI3P hraje důležitou roli v regulaci aktivity NADPH oxidázy prostřednictvím své vazby na p40phox (Ellson et al. 2001). Mechanismus regulace aktivity NADPH oxidázy skrze PI3P zatím není známý.

Myotubularin 1 je klíčový regulátor PI3P v časném endozómu, což ho staví do přímé souvislosti s produkcí ROS ve fagozómech. Snížení exprese MTM1 vedlo ke zvýšení hladiny PI3P ve fagozómu a zvýšené produkci ROS. Nadměrná exprese MTM1 naopak způsobila vymizení PI3P z fagozómu a došlo tedy i k snížení produkce ROS (Song et al. 2017). Mutace vedoucí ke ztrátě funkce MTM1 mohou tedy navodit zvýšenou hladinu PI3P ve fagozómu a zvýšenou produkci ROS, což může mít za následek hyperaktivní odpověď imunitního systému.

6.4 Sekundární poruchy kardiovaskulárního systému

Mutace v genu pro MTM1 způsobují vážné kardiovaskulární poruchy jako je například arytmie nebo dilatační kardiomyopatie. Myotubularin 1, jak již bylo zmíněno, hraje roli v organizaci transverzálních tubulů a homeostáze Ca^{2+} v kardiomyocytech. Spolu s BIN1 (Bridging Integrator 1), který funguje jako proteinové lešení a DNM2 (Dynamin 2), který reguluje membránové štěpení, přispívají k udržení strukturální integrity a funkci srdečních buněk. Mutace nebo dysfunkce těchto proteinů mohou vést k narušení srdeční funkce a rozvoji kardiomyopatie (Perdreau-Dahl et al. 2023). Podobný fenotyp má i mutace genu pro SPEG, který také interaguje s myotubularinem 1. Ovšem spojitost mezi mutací MTM1 s dysfunkcí SPEG zatím nebyla řádně prokázána (Agrawal et al. 2014).

6.5 Poruchy jater spojené s MTM1 mutacemi

Při klinických studiích léčby XLMTM za pomoci AAV8 virové genové terapie v rámci studie ASPIRO (viz kapitola o XLMTM) došlo ke smrti čtyř chlapců v důsledku selhání jater. Tyto tragické události vedly k hlubšímu zkoumání vlivu mutací MTM1 na jaterní funkce.

Endozómální transport je zásadní pro správnou funkci hepatocytů při produkci a sekreci žluči. Bez efektivního endozómálního transportu by nebyly transportéry žlučových solí a dalších látek správně umístěny na apikální membránu hepatocytů. Mezi tyto transportéry patří například BSEP (žlučová exportní pumpa) a MDR1 (Mnohočetná léková rezistence 1). Nesprávné umístění transportérů na apikální membránu hepatocytů by vedlo k poruchám tvorby a vylučování žluči, a tím k problémům, jako je cholestáza (onemocnění charakterizované poruchami toku žluči, způsobující vnitrojaterní akumulaci toxických žlučových kyselin) (Ellis et al. 2018; Strautnieks et al. 1998).

Studie provedená na zvířecím modelu *Danio rerio* s deletovaným *Mtm1* zaznamenala poruchy jaterních funkcí. Jedním z prvních ověřených zjištění bylo abnormální hromadění lipidů v hepatocytech, což naznačuje jaterní steatózu. Dále byla při zkoumání složení žlučových solí nalezena zvýšená hladina taurochenodeoxycholové kyseliny (TCDCa), která je spojována s jaterní toxicitou. Byla pozorována dilatace žlučovodů, ztráta komplexity žlučového stromu a také ztráta exprese kanalikulárních transportérů. Při přímé vizualizaci struktury žlučových kanálků u mladých rybek s delecí *Mtm1* byly nalezeny narušené a fragmentované kanalikuly², které byly méně četné a měly méně mikroklků. Exprese transportéru na transkripční úrovni změněna není, ovšem jejich buněčná lokalizace za pomoci PI3P a GTPázy Rab11 ano. U

² Kanalikuly jsou malé kanálky, které transportují žluč v játrech. V kontrolních rybkách jsou dlouhé a nepřerušované, v rybkách s deletovaným *Mtm1* jsou fragmentované. Tvoří menší, nesouvislé úseky, což narušuje jejich funkci.

mladých ryb s deletovaným Mtm1 je Rab11 (marker recyklačních endosomů) rozptýlena v cytoplazmě v agregátech, zatímco u normálních jedinců se Rab11 nachází hlavně okolo kanalikulů. Narušení transportního komplexu Rab11 může být možným mechanismem vedoucím ke snížení exprese genových transportérů. Poškození kanálek spolu s nedostatkem transportérů poukazuje na nezbytnost Mtm1 pro tvorbu a udržování této klíčové struktury (Karolczak et al. 2023).

U lidí s mutacemi v MTM1 jsou komplikace jaterních funkcí různé. Hlavní jaterní abnormalitou projevující se obzvláště u starších pacientů (5-10%) bývá hepatická pelióza (v játrech se vyskytují abnormální dutiny vyplněné krví), která je pro pacienty mnohdy fatální (Herman et al. 1999). Další hepatobiliární onemocnění byla hlášena u 7-17% pacientů s XLMTM a mohou se projevovat jako žloutenka, hepatomegalie (zvětšení jater), pruritus (svědění kůže) a již zmíněná cholestáza (Molera et al. 2022).

V klinické studii 12 pacientů s XLMTM ve věku od 1 měsíce do 18 let mělo 8 pacientů středně těžký fenotyp a 4 těžký fenotyp. U poloviny případů se vyskytly hepatobiliární poruchy. U sedmi z 12 pacientů se projevila abnormální struktura jater a u pěti žlučové kameny. Hepatická pelióza se objevila u 2 pacientů a u jednoho došlo k spontánnímu krvácení z jater (D'Amico et al. 2021). Další studie zahrnující pět pacientů s XLMTM zaměřená na jaterní fenotypy ukázala, že dochází ke zvyšování hladin jaterních enzymů. První pacient vykazoval příznaky cholestázy ve věku 7,5 měsíců. Testy ukázaly zvýšené hladiny celkového i přímého bilirubinu³, žlučových kyselin a normální hodnoty běžně měřených jaterních enzymů využívaných pro hodnocení jaterní funkce a diagnostiku jako je aspartátaminotransferáza (AST), gama-glutamyltransferáza GGT a alaninaminotransferáza (ALT). U druhého pacienta se také projevila cholestáza ve věku 8 měsíců se zvýšenými hodnotami hladiny bilirubinu, žlučových kyselin a GGT. U ostatních pacientů se rovněž objevila cholestáza se zvýšenou hladinou bilirubinu a žlučových kyselin; u jednoho byly hladiny enzymů normální, zatímco u dvou z nich byly zvýšené hladiny ALT a u jednoho z nich i hladina AST. Zajímavé je, že u 4 z 5 pacientů se cholestáza objevila po styku s infekčním agens jako je například respirační infekce nebo očkování (Molera et al. 2022). Tyto studie prokázaly, že hepatobiliární obtíže jsou nezávislé na věku i vážnosti fenotypu pacienta (D'Amico et al. 2021).

³ Celkový bilirubin je součtem frakce nepřímého (nekonjugovaný navázaný na albumin a ve vodě nerozpustný) a přímého (konjugovaný s kyselinou glukuronovou a ve vodě rozpustný) bilirubinu.

7 Závěr

Tato bakalářská práce se zaměřuje na MTM1 a jeho vliv na různé buněčné procesy. Byla zdůrazněna významnost MTM1 v defosforylaci fosfoinositidů PI3P a PI(3,5)P2, což je klíčové pro správný průběh membránového transportu a dalších buněčných funkcí. V práci jsou také zmíněny genetické choroby spojené s mutacemi v dalších myotubularinech, které vedou k širokému spektru patologických stavů.

Detailní zaměření na MTM1 a X-vázanou myotubulární myopatii (XLMTM) odhalilo komplexní roli tohoto proteinu v buňce, zejména při regulaci endozómalního transportu a homeostázy vápníku. Byla popsána různá nesvalová poškození způsobená mutacemi v MTM1, včetně neurologických, endokrinologických, imunitních a kardiovaskulárních problémů.

I přes pokroky v porozumění funkcím MTM1, je o nesvalových poškozeních způsobených jeho mutacemi stále nedostatek poznatků. Nejvíce se ví o jaterních komplikacích, které zahrnují hepatickou peliózu, cholestázu a další poruchy jaterních funkcí. Studie ukazují, že mutace v MTM1 mohou vést k vážným jaterním onemocněním, což bylo potvrzeno i klinickými studiemi genové terapie pro XLMTM.

Budoucí výzkum by měl směřovat k hlubšímu pochopení svalových i nesvalových poškození spojených s mutacemi v MTM1 a dalších myotubularinech. Získané poznatky mohou přispět k vývoji nových terapeutických strategií, které by mohly zlepšit kvalitu života pacientů trpících těmito vzácnými genetickými onemocněními.

8 Použitá literatura

AGRAWAL, Pankaj B., Christopher R. PIERSON, Mugdha JOSHI, Xiaoli LIU, Gianina RAVENSCROFT, Behzad MOGHADASZADEH, Tiffany TALABERE, Marissa VIOLA, Lindsay C. SWANSON, Göknur HALILOĞLU, Beril TALIM, Kyle S. YAU, Richard J.N. ALLCOCK, Nigel G. LAING, Mark A. PERRELLA a Alan H. BEGGS, 2014. SPEG Interacts with Myotubularin, and Its Deficiency Causes Centronuclear Myopathy with Dilated Cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics* [online]. **95**(2), 218–226. ISSN 0002-9297. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajhg.2014.07.004

*ALONSO, Andres, Joanna SASIN, Nunzio BOTTINI, Ilan FRIEDBERG, Iddo FRIEDBERG, Andrei OSTERMAN, Adam GODZIK, Tony HUNTER, Jack DIXON a Tomas MUSTELIN, 2004. Protein Tyrosine Phosphatases in the Human Genome. *Cell* [online]. **117**(6), 699–711. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2004.05.018

*AL-QUSAIRI, Lama a Jocelyn LAPORTE, 2011. T-tubule biogenesis and triad formation in skeletal muscle and implication in human diseases. *Skeletal Muscle* [online]. **1**, 26. ISSN 2044-5040. Dostupné z: doi:10.1186/2044-5040-1-26

AL-QUSAIRI, Lama, Norbert WEISS, Anne TOUSSAINT, Céline BERBEY, Nadia MESSADDEQ, Christine KRETZ, Despina SANOUDOU, Alan H. BEGGS, Bruno ALLARD, Jean-Louis MANDEL, Jocelyn LAPORTE, Vincent JACQUEMOND a Anna BUJ-BELLO, 2009. T-tubule disorganization and defective excitation-contraction coupling in muscle fibers lacking myotubularin lipid phosphatase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **106**(44), 18763–18768. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0900705106

ASTELLAS GENE THERAPIES, 2023. *ASPIRO: A Phase 1/2/3, Randomized, Open-Label, Ascending-Dose, Delayed-Treatment Concurrent Control Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AT132, an AAV8-Delivered Gene Therapy in X-Linked Myotubular Myopathy (XLMTM) Patients* [online]. Clinical trial registration NCT03199469. B.m.: clinicaltrials.gov [vid. 2024-01-01]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03199469>

*BEDARD, Karen a Karl-Heinz KRAUSE, 2007. The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews* [online]. **87**(1), 245–313. ISSN 0031-9333, 1522-1210. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00044.2005

BERGER, Philipp, Imre BERGER, Christiane SCHAFFITZEL, Kristian TERSAR, Benjamin VOLKMER a Ueli SUTER, 2006. Multi-level regulation of myotubularin-related protein-2 phosphatase activity by myotubularin-related protein-13/set-binding factor-2. *Human Molecular Genetics* [online]. **15**(4), 569–579. ISSN 1460-2083, 0964-6906. Dostupné z: doi:10.1093/hmg/ddi473

BHATTACHARYYA, Teerna, 2023. Structural rationale to understand the effect of disease-associated mutations on Myotubularin.

BHATTACHARYYA, Teerna, Avishek GHOSH, Shailya VERMA, Padinjat RAGHU a Ramanathan SOWDHAMINI, 2023. Structural rationale to understand the effect of disease-associated mutations on Myotubularin. *Current Research in Structural Biology* [online]. **5**, 100100. ISSN 2665-928X. Dostupné z: doi:10.1016/j.crstbi.2023.100100

BIANCALANA, Valérie, Olivier CARON, Sabina GALLATI, Frank BAAS, Wolfram KRESS, Giuseppe NOVELLI, Maria D'APICE, Clotilde LAGIER-TOURENNE, Anna BUJ-BELLO, Norma B. ROMERO a Jean-Louis MANDEL, 2003. Characterisation of mutations in 77 patients with X-linked myotubular myopathy, including a family with a very mild phenotype. *Human Genetics* [online]. **112**(2), 135–142. ISSN 0340-6717, 1432-1203. Dostupné z: doi:10.1007/s00439-002-0869-1

BOLINO, Alessandra, Annalisa BOLIS, Stefano Carlo PREVITALI, Giorgia DINA, Simona BUSSINI, Gabriele DATI, Stefano AMADIO, Ubaldo Del CARRO, Dolores D. MRUK, Maria Laura FELTRI, C. Yan CHENG, Angelo QUATTRINI a Lawrence WRABETZ, 2004. Disruption of Mtmr2 produces CMT4B1-like neuropathy with myelin unfolding and impaired spermatogenesis. *The Journal of Cell Biology* [online]. **167**(4), 711. Dostupné z: doi:10.1083/jcb.200407010

BOLINO, Alessandra, Maria MUGLIA, Francesca Luisa CONFORTI, Eric LEGUERN, Mustafa A.M. SALIH, Domna-Maria GEORGIU, Kyproula CHRISTODOULOU, Irena HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, Paola MANDICH, Angelo SCHENONE, Antonio GAMBARDELLA, Franco BONO, Aldo QUATTRONE, Marcella DEVOTO a Anthony P. MONACO, 2000. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nature Genetics* [online]. **25**(1), 17–19. ISSN 1061-4036, 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/75542

*BOLIS, Annalisa, Paola ZORDAN, Silvia COVIELLO a Alessandra BOLINO, 2007. Myotubularin-Related (MTMR) Phospholipid Phosphatase Proteins in the Peripheral Nervous System. *Molecular Neurobiology* [online]. **35**(3), 308–316. ISSN 1559-1182. Dostupné z: doi:10.1007/s12035-007-0031-0

*BRYANT, Nia J., Roland GOVERS a David E. JAMES, 2002. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* [online]. **3**(4), 267–277. ISSN 1471-0072. Dostupné z: doi:10.1038/nrm782

CAO, Canhong, Jocelyn LAPORTE, Jonathan M. BACKER, Angela WANDINGER-NESS a Mary-Pat STEIN, 2007. Myotubularin Lipid Phosphatase Binds the hVPS15/hVPS34 Lipid Kinase Complex on Endosomes. *Traffic* [online]. **8**(8), 1052–1067. ISSN 1398-9219, 1600-0854. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0854.2007.00586.x

*CLAGUE, Michael J. a Óscar LORENZO, 2005. The Myotubularin Family of Lipid Phosphatases. *Traffic* [online]. **6**(12), 1063–1069. ISSN 1398-9219, 1600-0854. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0854.2005.00338.x

COCANOUGH, Benjamin T., Lauren FLYNN, Pomi YUN, Minal JAIN, Ruhi VASAVADA, Jason WITTENBACH, Sabine DE CHASTONAY, Sameer CHHIBBER, A. Micheil INNES, Linda MACLAREN, Tahseen MOZAFFAR, Andrew E. ARAI, Sandra DONKERVOORT,

Carsten G. BÖNNEMANN a A. Reghan FOLEY, 2019. *Data from: Adult MTM1-related myopathy carriers: classification based on deep phenotyping* [online]. 28. září 2019. B.m.: Dryad. [vid. 2024-08-01]. Dostupné z: doi:10.5061/DRYAD.116N37M

D'AMICO, Adele, Antonella LONGO, Fabiana FATTORI, Michele TOSI, Luca BOSCO, Maria Beatrice CHIARINI TESTA, Maria Giovanna PAGLIETTI, Claudio CHERCHI, Adelina CARLESI, Irene MIZZONI a Enrico BERTINI, 2021. Hepatobiliary disease in XLMTM: a common comorbidity with potential impact on treatment strategies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. **16**(1), 425. ISSN 1750-1172. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-021-02055-1

*DENEUBOURG, Celine, Mauricio RAMM, Luke J. SMITH, Olga BARON, Kritarth SINGH, Susan C. BYRNE, Michael R. DUCHEN, Mathias GAUTEL, Eeva-Liisa ESKELINEN, Manolis FANTO a Heinz JUNGBLUTH, 2022. The spectrum of neurodevelopmental, neuromuscular and neurodegenerative disorders due to defective autophagy. *Autophagy* [online]. **18**(3), 496–517. ISSN 1554-8635. Dostupné z: doi:10.1080/15548627.2021.1943177

DICKSON, Eamonn J. a Bertil HILLE, 2019. Understanding phosphoinositides: rare, dynamic, and essential membrane phospholipids. *The Biochemical journal* [online]. **476**(1), 1–23. ISSN 0264-6021. Dostupné z: doi:10.1042/BCJ20180022

DOWLING, James J., Michael W. LAWLOR a Soma DAS, 1993. X-Linked Myotubular Myopathy. In: Margaret P. ADAM, Jerry FELDMAN, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. *GeneReviews®* [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle [vid. 2024-06-25]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1432/>

DOWLING, James J., Andrew P. VREEDE, Sean E. LOW, Elizabeth M. GIBBS, John Y. KUWADA, Carsten G. BONNEMANN a Eva L. FELDMAN, 2009. Loss of Myotubularin Function Results in T-Tubule Disorganization in Zebrafish and Human Myotubular Myopathy. *PLoS Genetics* [online]. **5**(2), e1000372. ISSN 1553-7390. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pgen.1000372

ELLIS, Jillian L., Kevin E. BOVE, Erin G. SCHUETZ, Daniel LEINO, C. Alexander VALENCIA, John D. SCHUETZ, Alexander MIETHKE a Chunyue YIN, 2018. Zebrafish abcb11b mutant reveals novel strategies to restore bile excretion impaired by bile salt export pump deficiency. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. **67**(4), 1531–1545. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1002/hep.29632

ELLSON, Chris, Stéphanie GOBERT-GOSSE, Karen ANDERSON, Keith DAVIDSON, Hediye ERDJUMENT-BROMAGE, Paul TEMPST, Jan THURING, Matthew COOPER, Ze-Yi LIM, Andrew HOLMES, Piers GAFFNEY, John COADWELL, Edwin CHILVERS, Phill HAWKINS a Len STEPHENS, 2001. PtdIns(3)P regulates the neutrophil oxidase complex by binding to the PX domain of p40phox. *Nature cell biology* [online]. **3**, 679–82. Dostupné z: doi:10.1038/35083076

FETALVERO, Kristina M., Yenyen YU, Margaret GOETSCHKES, Guiqing LIANG, Reginald A. VALDEZ, Ty GOULD, Ellen TRIANTAFELLOW, Sebastian BERGLING, Joseph LOUREIRO, John EASH, Victor LIN, Jeffrey A. PORTER, Peter M. FINAN, Kenneth

WALSH, Yi YANG, Xiaohong MAO a Leon O. MURPHY, 2013. Defective Autophagy and mTORC1 Signaling in Myotubularin Null Mice. *Molecular and Cellular Biology* [online]. **33**(1), 98–110. ISSN 0270-7306. Dostupné z: doi:10.1128/MCB.01075-12

FIRESTEIN, Ron, Peter L. NAGY, Megan DALY, Phil HUIE, Marco CONTI a Michael L. CLEARY, 2002. Male infertility, impaired spermatogenesis, and azoospermia in mice deficient for the pseudophosphatase Sbf1. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. **109**(9), 1165–1172. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI12589

FLUCHER, B E, S B ANDREWS a M P DANIELS, 1994. Molecular organization of transverse tubule/sarcoplasmic reticulum junctions during development of excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Molecular Biology of the Cell* [online]. **5**(10), 1105–1118. ISSN 1059-1524, 1939-4586. Dostupné z: doi:10.1091/mbc.5.10.1105

FREEMAN, Andrew M., Luis A. ACEVEDO a Nicholas PENNING, 2024. Insulin Resistance. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [vid. 2024-08-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>

*GLICK, Danielle, Sandra BARTH a Kay F. MACLEOD, 2010. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *The Journal of pathology* [online]. **221**(1), 3–12. ISSN 0022-3417. Dostupné z: doi:10.1002/path.2697

GUPTA, Vandana A., Karim HNIA, Laura L. SMITH, Stacey R. GUNDRY, Jessica E. MCINTIRE, Junko SHIMAZU, Jessica R. BASS, Ethan A. TALBOT, Leonela AMOASII, Nathaniel E. GOLDMAN, Jocelyn LAPORTE a Alan H. BEGGS, 2013. Loss of Catalytically Inactive Lipid Phosphatase Myotubularin-related Protein 12 Impairs Myotubularin Stability and Promotes Centronuclear Myopathy in Zebrafish. *PLoS Genetics* [online]. **9**(6), e1003583. ISSN 1553-7404. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pgen.1003583

HEINY, Judith A., 2001. 54 - Excitation-Contraction Coupling in Skeletal Muscle. In: Nicholas SPERELAKIS, ed. *Cell Physiology Source Book (Third Edition)* [online]. San Diego: Academic Press, s. 911–926 [vid. 2024-07-21]. ISBN 978-0-12-656976-6. Dostupné z: doi:10.1016/B978-012656976-6/50146-3

HERMAN, Gail E, Milton FINEGOLD, Wei ZHAO, Beatrice DE GOUYON a Aida METZENBERG, 1999. Medical complications in long-term survivors with X-linked myotubular myopathy. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS*. **134**(2).

HNIA, Karim, Helene TRONCHÈRE, Kinga K. TOMCZAK, Leonela AMOASII, Patrick SCHULTZ, Alan H. BEGGS, Bernard PAYRASTRE, Jean Louis MANDEL a Jocelyn LAPORTE, 2011. Myotubularin controls desmin intermediate filament architecture and mitochondrial dynamics in human and mouse skeletal muscle. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. **121**(1), 70–85. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI44021

*HNIA, Karim, Ilaria VACCARI, Alessandra BOLINO a Jocelyn LAPORTE, 2012. Myotubularin phosphoinositide phosphatases: cellular functions and disease pathophysiology. *Trends in Molecular Medicine* [online]. **18**(6), 317–327. ISSN 14714914. Dostupné z: doi:10.1016/j.molmed.2012.04.004

HUANG, Shaohui a Michael P. CZECH, 2007. The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metabolism* [online]. **5**(4), 237–252. ISSN 1550-4131. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmet.2007.03.006

CHAUSSADE, Claire, Luciano PIROLA, Stéphanie BONNAFOUS, François BLONDEAU, Stefano BRENZ-VERCA, Hélène TRONCHÈRE, Fiorella PORTIS, Sandro RUSCONI, Bernard PAYRASTRE, Jocelyn LAPORTE a E. VAN OBBERGHEN, 2003. Expression of Myotubularin by an Adenoviral Vector Demonstrates Its Function as a Phosphatidylinositol 3-Phosphate [PtdIns(3)P] Phosphatase in Muscle Cell Lines: Involvement of PtdIns(3)P in Insulin-Stimulated Glucose Transport. *Molecular Endocrinology* [online]. **17**(12), 2448–2460. ISSN 0888-8809, 1944-9917. Dostupné z: doi:10.1210/me.2003-0261

*JIN, Natsuko, Michael J. LANG a Lois S. WEISMAN, 2016. Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate: Regulation of cellular events in space and time. *Biochemical Society transactions* [online]. **44**(1), 177–184. ISSN 0300-5127. Dostupné z: doi:10.1042/BST20150174

KAROLCZAK, Sophie, Ashish R. DESHWAR, Evangelina ARISTEGUI, Binita M. KAMATH, Michael W. LAWLOR, Gaia ANDREOLETTI, Jonathan VOLPATTI, Jillian L. ELLIS, Chunyue YIN a James J. DOWLING, 2023. Loss of Mtm1 causes cholestatic liver disease in a model of X-linked myotubular myopathy. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. **133**(18) [vid. 2024-07-16]. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI166275

KELLY, Douglas E., 1969. The fine structure of skeletal muscle triad junctions. *Journal of Ultrastructure Research* [online]. **29**(1), 37–49. ISSN 0022-5320. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-5320(69)80054-7

*KERK, David a Greg BG MOORHEAD, 2010. A phylogenetic survey of myotubularin genes of eukaryotes: distribution, protein structure, evolution, and gene expression. *BMC Evolutionary Biology* [online]. **10**, 196. ISSN 1471-2148. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2148-10-196

KETEL, Katharina, Michael KRAUSS, Anne-Sophie NICOT, Dmytro PUCHKOV, Marnix WIEFFER, Rainer MÜLLER, Devaraj SUBRAMANIAN, Carsten SCHULTZ, Jocelyn LAPORTE a Volker HAUCKE, 2016. A phosphoinositide conversion mechanism for exit from endosomes. *Nature* [online]. **529**(7586), 408–412. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature16516

KIM, Soo-A, Panayiotis O. VACRATSI, Ron FIRESTEIN, Michael L. CLEARY a Jack E. DIXON, 2003. Regulation of myotubularin-related (MTMR)2 phosphatidylinositol phosphatase by MTMR5, a catalytically inactive phosphatase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **100**(8), 4492–4497. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0431052100

KIRKBRIDE, Kellye C, Bong Hwan SUNG, Seema SINHA a Alissa M WEAVER, 2011. Cortactin. *Cell Adhesion & Migration* [online]. **5**(2), 187–198. ISSN 1933-6918. Dostupné z: doi:10.4161/cam.5.2.14773

KUŠÍKOVÁ, Katarína, Andrea ŠOLTÝSOVÁ, Andrej FICEK, René G. FEICHTINGER, Johannes A. MAYR, Martina ŠKOPKOVÁ, Daniela GAŠPERÍKOVÁ, Miriam KOLNÍKOVÁ, Karoline ORNIG, Ognian KALEV, Serge WEIS a Denisa WEIS, 2023. Prognostic Value of Genotype–Phenotype Correlations in X-Linked Myotubular Myopathy and the Use of the Face2Gene Application as an Effective Non-Invasive Diagnostic Tool. *Genes* [online]. **14**(12), 2174. ISSN 2073-4425. Dostupné z: doi:10.3390/genes14122174

KUTATELADZE, T, 2006. Phosphatidylinositol 3-phosphate recognition and membrane docking by the FYVE domain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* [online]. **1761**(8), 868–877. ISSN 13881981. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbailip.2006.03.011

KUTCHUKIAN, Candice, Peter SZENTESI, Bruno ALLARD, Ana BUJ-BELLO, Laszlo CSERNOCH a Vincent JACQUEMOND, 2019. Ca²⁺-induced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in myotubularin-deficient muscle fibers. *Cell Calcium* [online]. **80**, 91–100. ISSN 0143-4160. Dostupné z: doi:10.1016/j.ceca.2019.04.004

*LAPORTE, J., F. BEDEZ, A. BOLINO a J.-L. MANDEL, 2003. Myotubularins, a large disease-associated family of cooperating catalytically active and inactive phosphoinositides phosphatases. *Human Molecular Genetics* [online]. **12**(suppl 2), R285–R292. ISSN 0964-6906, 1460-2083. Dostupné z: doi:10.1093/hmg/ddg273

LAPORTE, J., L. J. HU, C. KRETZ, J. L. MANDEL, P. KIOSCHIS, J. F. COY, S. M. KLAUCK, A. POUSTKA a N. DAHL, 1996. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nature Genetics* [online]. **13**(2), 175–182. ISSN 1061-4036. Dostupné z: doi:10.1038/ng0696-175

*LAPORTE, Jocelyn, François BLONDEAU, Anna BUJ-BELLO a Jean-Louis MANDEL, 2001. The myotubularin family: From genetic disease to phosphoinositide metabolism. *Trends in genetics : TIG* [online]. **17**, 221–8. Dostupné z: doi:10.1016/S0168-9525(01)02245-4

LAPORTE, Jocelyn, Francois BLONDEAU, Anne GANSMULLER, Yves LUTZ, Jean-Luc VONESCH a Jean-Louis MANDEL, 2002. The PtdIns3P phosphatase myotubularin is a cytoplasmic protein that also localizes to Rac1-inducible plasma membrane ruffles. *Journal of Cell Science* [online]. **115**(15), 3105–3117. ISSN 0021-9533. Dostupné z: doi:10.1242/jcs.115.15.3105

LAWLOR, Michael W., Benjamin P. READ, Rachel EDELSTEIN, Nicole YANG, Christopher R. PIERSON, Matthew J. STEIN, Ariana WERMER-COLAN, Anna BUJ-BELLO, Jennifer L. LACHEY, Jasbir S. SEEHRA a Alan H. BEGGS, 2011. Inhibition of Activin Receptor Type IIB Increases Strength and Lifespan in Myotubularin-Deficient Mice. *The American Journal of Pathology* [online]. **178**(2), 784–793. ISSN 0002-9440. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajpath.2010.10.035

LAWLOR, Michael W., Benedikt SCHOSER, Marta MARGETA, Caroline A. SEWRY, Karra A. JONES, Perry B. SHIEH, Nancy L. KUNTZ, Barbara K. SMITH, James J. DOWLING, Wolfgang MÜLLER-FELBER, Carsten G. BÖNNEMANN, Andreea M. SEFERIAN, Astrid BLASCHEK, Sarah NEUHAUS, A. Reghan FOLEY, Dimah N. SAADE, Etsuko TSUCHIYA,

Ummulwara R. QASIM, Margaret BEATKA, Mariah J. PROM, Emily OTT, Susan DANIELSON, Paul KRAKAU, Suresh N. KUMAR, Hui MENG, Mark VANDEN AVOND, Clive WELLS, Heather GORDISH-DRESSMAN, Alan H. BEGGS, Sarah CHRISTENSEN, Edward CONNER, Emma S. JAMES, Jun LEE, Chanchal SADHU, Weston MILLER, Bryan SEPULVEDA, Fatbardha VARFAJ, Suyash PRASAD a Salvador RICO, 2023. Effects of gene replacement therapy with resamirigene bilparvovec (AT132) on skeletal muscle pathology in X-linked myotubular myopathy: results from a substudy of the ASPIRO open-label clinical trial. *eBioMedicine* [online]. **99**, 104894. ISSN 2352-3964. Dostupné z: doi:10.1016/j.ebiom.2023.104894

LEE, Hyun Woo, Youngrim KIM, Kihoon HAN, Hyun KIM a Eunjoon KIM, 2010. The Phosphoinositide 3-Phosphatase MTMR2 Interacts with PSD-95 and Maintains Excitatory Synapses by Modulating Endosomal Traffic. *Journal of Neuroscience* [online]. **30**(16), 5508–5518. ISSN 0270-6474, 1529-2401. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.4283-09.2010

LORENZO, Óscar, Sylvie URBÉ a Michael J. CLAGUE, 2005. Analysis of phosphoinositide binding domain properties within the myotubularin-related protein MTMR3. *Journal of Cell Science* [online]. **118**(9), 2005–2012. ISSN 0021-9533. Dostupné z: doi:10.1242/jcs.02325

LORENZO, Óscar, Sylvie URBÉ a Michael J. CLAGUE, 2006. Systematic analysis of myotubularins: heteromeric interactions, subcellular localisation and endosomelated functions. *Journal of Cell Science* [online]. **119**(14), 2953–2959. ISSN 0021-9533. Dostupné z: doi:10.1242/jcs.03040

LUO, Shiyu, Samantha M. ROSEN, Qifei LI a Pankaj B. AGRAWAL, 2021. Striated Preferentially Expressed Protein Kinase (SPEG) in Muscle Development, Function, and Disease. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(11), 5732. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22115732

MARAT, Andrea L., Hatem DOKAINISH a Peter S. MCPHERSON, 2011. DENN Domain Proteins: Regulators of Rab GTPases. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **286**(16), 13791–13800. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.R110.217067

MATSUNAGA, Kohichi, Tatsuya SAITOH, Keisuke TABATA, Hiroko OMORI, Takashi SATOH, Naoki KUROTORI, Ikuko MAEJIMA, Kanae SHIRAHAMA-NODA, Tohru ICHIMURA, Toshiaki ISOBE, Shizuo AKIRA, Takeshi NODA a Tamotsu YOSHIMORI, 2009. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nature Cell Biology* [online]. **11**(4), 385–396. ISSN 1476-4679. Dostupné z: doi:10.1038/ncb1846

MAYADAS, Tanya N., Xavier CULLERE a Clifford A. LOWELL, 2014. The multifaceted functions of neutrophils. *Annual Review of Pathology* [online]. **9**, 181–218. ISSN 1553-4014. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-pathol-020712-164023

*MICHELL, Robert H., Victoria L. HEATH, Mark A. LEMMON a Stephen K. DOVE, 2006. Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate: metabolism and cellular functions. *Trends in Biochemical Sciences* [online]. **31**(1), 52–63. ISSN 09680004. Dostupné z: doi:10.1016/j.tibs.2005.11.013

MOLERA, Cristina, Tinatin SARISHVILI, Andrés NASCIMENTO, Irakli RTSKHILADZE, Gema MUÑOZ BARTOLO, Santiago FERNÁNDEZ CEBRIÁN, Justo VALVERDE FERNÁNDEZ, Beatriz MUÑOZ CABELLO, Robert J. GRAHAM, Weston MILLER, Bryan SEPULVEDA, Binita M. KAMATH, Hui MENG a Michael W. LAWLOR, 2022. Intrahepatic Cholestasis Is a Clinically Significant Feature Associated with Natural History of X-Linked Myotubular Myopathy (XLMTM): A Case Series and Biopsy Report. *Journal of Neuromuscular Diseases* [online]. **9**(1), 73–82. ISSN 2214-3599. Dostupné z: doi:10.3233/JND-210712

MONTAGNAC, Guillaume a Philippe CHAVRIER, 2010. Abcission accomplished by PtdIns(3)P. *Nature Cell Biology* [online]. **12**(4), 308–310. ISSN 1476-4679. Dostupné z: doi:10.1038/ncb0410-308

*MRUK, Dolores D. a C. Yan CHENG, 2011. The myotubularin family of lipid phosphatases in disease and in spermatogenesis. *The Biochemical journal* [online]. **433**(2), 253–262. ISSN 0264-6021. Dostupné z: doi:10.1042/BJ20101267

MTM1 GENE - GENECARDS, [b.r.]. MTM1 Gene - GeneCards | MTM1 Protein | MTM1 Antibody. *MTM1 Gene - GeneCards* [online] [vid. 2024-04-03]. Dostupné z: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MTM1>

MURRAY, James T., Christina PANARETOU, Harald STENMARK, Marta MIACZYNSKA a Jonathan M. BACKER, 2002. Role of Rab5 in the Recruitment of hVps34/p150 to the Early Endosome. *Traffic* [online]. **3**(6), 416–427. ISSN 1600-0854. Dostupné z: doi:10.1034/j.1600-0854.2002.30605.x

NANDURKAR, Harshal, Kevin CALDWELL, J WHISSTOCK, Meredith LAYTON, EA GAUDET, FA NORRIS, P MAJERUS a Cathriona MITCHELL, 2001. Characterization of an adapter subunit to a phosphatidylinositol (3)P 3-phosphatase: Identification of a myotubularin-related protein lacking catalytic activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **98**, 9499–504. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.171306098

*NASCIMBENI, Anna Chiara, Patrice CODOGNO a Etienne MOREL, 2017. Phosphatidylinositol-3-phosphate in the regulation of autophagy membrane dynamics. *The FEBS Journal* [online]. **284**(9), 1267–1278. ISSN 1742-4658. Dostupné z: doi:10.1111/febs.13987

*PAPAYANNOPOULOS, Venizelos, 2018. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews. Immunology* [online]. **18**(2), 134–147. ISSN 1474-1741. Dostupné z: doi:10.1038/nri.2017.105

PAULIN, Denise a Zhenlin LI, 2004. Desmin: a major intermediate filament protein essential for the structural integrity and function of muscle. *Experimental Cell Research* [online]. **301**(1), Cytoskeleton Special Review Issue, 1–7. ISSN 0014-4827. Dostupné z: doi:10.1016/j.yexcr.2004.08.004

PERDREAU-DAHL, Harmonie, David B. LIPSETT, Michael FRISK, Fatemeh KERMANI, Cathrine R. CARLSON, Andreas BRECH, Xin SHEN, Anna BERGAN-DAHL, Yufeng HOU,

Tomi TUOMAINEN, Pasi TAVI, Peter P. JONES, Marianne LUNDE, J. Andrew WASSERSTROM, Jocelyn LAPORTE, Nina D. ULLRICH, Geir CHRISTENSEN, J. Preben MORTH a William E. LOUCH, 2023. BIN1, Myotubularin, and Dynamin-2 Coordinate T-Tubule Growth in Cardiomyocytes. *Circulation Research* [online]. **132**(11), e188–e205. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321732

*POSOR, York, Wonyul JANG a Volker HAUCKE, 2022. Phosphoinositides as membrane organizers. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* [online]. **23**(12), 797–816. ISSN 1471-0080. Dostupné z: doi:10.1038/s41580-022-00490-x

*PREVITALI, Stefano C., Angelo QUATTRINI a Alessandra BOLINO, 2007. Charcot–Marie–Tooth type 4B demyelinating neuropathy: deciphering the role of MTMR phosphatases. *Expert Reviews in Molecular Medicine* [online]. **9**(25), 1–16. ISSN 1462-3994. Dostupné z: doi:10.1017/S1462399407000439

PULIDO, Rafael a Roland LANG, 2019. Dual Specificity Phosphatases: From Molecular Mechanisms to Biological Function. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **20**(18) [vid. 2023-11-26]. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20184372

QUATTRONE, A., A. GAMBARDELLA, F. BONO, U. AGUGLIA, A. BOLINO, A. C. BRUNI, M. P. MONTESI, R. L. OLIVERI, M. SABATELLI, O. TAMBURRINI, P. VALENTINO, C. VAN BROECKHOVEN a M. ZAPPIA, 1996. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. *Neurology* [online]. **46**(5), 1318–1324. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/wnl.46.5.1318

*RAESS, Matthieu A., Sylvie FRIANT, Belinda S. COWLING a Jocelyn LAPORTE, 2017. WANTED – Dead or alive: Myotubularins, a large disease-associated protein family. *Advances in Biological Regulation* [online]. **63**, 49–58. ISSN 22124926. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbior.2016.09.001

ROSSI, Daniela, Virginia BARONE, Emiliana GIACOMELLO, Vincenza CUSIMANO a Vincenzo SORRENTINO, 2008. The Sarcoplasmic Reticulum: An Organized Patchwork of Specialized Domains. *Traffic* [online]. **9**(7), 1044–1049. ISSN 1600-0854. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0854.2008.00717.x

SANTORO, Massimo, Anna MODONI, Marcella MASCIULLO, Teresa GIDARO, Aldobrando BROCCOLINI, Enzo RICCI, Pietro Attilio TONALI a Gabriella SILVESTRI, 2010. Analysis of MTMR1 expression and correlation with muscle pathological features in juvenile/adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and in myotonic dystrophy type 2 (DM2). *Experimental and Molecular Pathology* [online]. **89**(2), 158–168. ISSN 00144800. Dostupné z: doi:10.1016/j.yexmp.2010.05.007

SBRISSA, Diego, Ognian C. IKONOMOV a Assia SHISHEVA, 2002. Phosphatidylinositol 3-Phosphate-interacting Domains in PIKfyve: BINDING SPECIFICITY AND ROLE IN PIKfyve ENDOMEMBRANE LOCALIZATION *. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **277**(8), 6073–6079. ISSN 0021-9258, 1083-351X. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M110194200

*SHEWAN, Annette, Dennis J. EASTBURN a Keith MOSTOV, 2011. Phosphoinositides in Cell Architecture. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [online]. **3**(8), a004796. ISSN 1943-0264. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a004796

SHI, Song-Hai, Lily Yeh JAN a Yuh-Nung JAN, 2003. Hippocampal Neuronal Polarity Specified by Spatially Localized mPar3/mPar6 and PI 3-Kinase Activity. *Cell* [online]. **112**(1), 63–75. ISSN 0092-8674, 1097-4172. Dostupné z: doi:10.1016/S0092-8674(02)01249-7

SHICHIJI, Minobu, Valérie BIANCALANA, Michel FARDEAU, Jean-Yves HOGREL, Makiko OSAWA, Jocelyn LAPORTE a Norma Beatriz ROMERO, 2013. Extensive morphological and immunohistochemical characterization in myotubular myopathy. *Brain and Behavior* [online]. **3**(4), 476–486. ISSN 2162-3279. Dostupné z: doi:10.1002/brb3.147

SCHALETZKY, Julia, Stephen K. DOVE, Benjamin SHORT, Oscar LORENZO, Michael J. CLAGUE a Francis A. BARR, 2003. Phosphatidylinositol-5-Phosphate Activation and Conserved Substrate Specificity of the Myotubularin Phosphatidylinositol 3-Phosphatases. *Current Biology* [online]. **13**(6), 504–509. ISSN 09609822. Dostupné z: doi:10.1016/S0960-9822(03)00132-5

SONG, Zhi Min, Leïla BOUCHAB, Elodie HUDIK, Romain LE BARS, Oliver NÜSSE a Sophie DUPRÉ-CROCHET, 2017. Phosphoinositol 3-phosphate acts as a timer for reactive oxygen species production in the phagosome. *Journal of Leukocyte Biology* [online]. **101**(5), 1155–1168. ISSN 0741-5400, 1938-3673. Dostupné z: doi:10.1189/jlb.1A0716-305R

*STEIN, Mary-Pat, Canhong CAO, Mathewos TESSEMA, Yan FENG, Elsa ROMERO, Angela WELFORD a Angela WANDINGER-NESS, 2005. Interaction and Functional Analyses of Human VPS34/p150 Phosphatidylinositol 3-Kinase Complex with Rab7. In: *Methods in Enzymology* [online]. B.m.: Academic Press, GTPases Regulating Membrane Targeting and Fusion, s. 628–649 [vid. 2024-07-08]. Dostupné z: doi:10.1016/S0076-6879(05)03055-7

STRAUTNIEKS, Sandra S., Laura N. BULL, Alexander S. KNISELY, Samuel A. KOCOSHIS, Niklas DAHL, Henrik ARNELL, Etienne SOKAL, Karine DAHAN, Sarah CHILDS, Victor LING, M. Stuart TANNER, Amir F. KAGALWALLA, Antal NÉMETH, Joanna PAWLOWSKA, Alastair BAKER, Giorgina MIELI-VERGANI, Nelson B. FREIMER, R. Mark GARDINER a Richard J. THOMPSON, 1998. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature Genetics* [online]. **20**(3), 233–238. ISSN 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/3034

SUTTON, I. J., J. B. WINER, A. N. NORMAN, S. LIECHTI-GALLATI a F. MACDONALD, 2001. Limb girdle and facial weakness in female carriers of X-linked myotubular myopathy mutations. *Neurology* [online]. **57**(5), 900–902. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.57.5.900

TAYLOR, G. S., T. MAEHAMA a J. E. DIXON, 2000. Myotubularin, a protein tyrosine phosphatase mutated in myotubular myopathy, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3-phosphate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **97**(16), 8910–8915. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.160255697

*TSUJITA, Kazuya, Toshiki ITOH, Takeshi IJUIN, Akitsugu YAMAMOTO, Assia SHISHEVA, Jocelyn LAPORTE a Tadaomi TAKENAWA, 2004. Myotubularin Regulates the Function of the Late Endosome through the GRAM Domain-Phosphatidylinositol 3,5-Bisphosphate Interaction. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **279**(14), 13817–13824. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M312294200

WATSON, Robert T. a Jeffrey E. PESSIN, 2007. GLUT4 translocation: the last 200 nanometers. *Cellular Signalling* [online]. **19**(11), 2209–2217. ISSN 0898-6568. Dostupné z: doi:10.1016/j.cellsig.2007.06.003