

KAMILLA STACH, DANUTA KWIATKOWSKA

Ludzki izoenzym fosfofruktokinazy mięśniowej (PFK-M) i schorzenia związane z jego niedoborem

Human Muscle Phosphofructokinase (PFK-M) and Its Deficiencies

Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Fosfofruktokinaza (PFK; EC: 2.7.1.11), kluczowy enzym glikolizy regulujący szybkość tego procesu w jednym z jego początkowych etapów, katalizuje fosforylację fruktozo-6-fosforanu do fruktozo-1,6-bisfosforanu z udziałem ATP oraz jonów magnezu. Mięśnie szkieletowe są jedyną tkanką, gdzie stwierdza się występowanie tylko jednego izoenzymu typu M. Gen dla PFK-M został sklonowany i całkowicie poznano jego strukturę. Znajduje się na chromosomie 12 (a nie na 1, jak dotąd uważano). Mutacje genu kodującego ludzki izoenzym mięśniowy fosfofruktokinazy są przyczyną schorzenia zwanego glikogenozą typu VII (choroba Tarui). Głównymi objawami są: ograniczona zdolność do intensywnego wysiłku, bolesne skurcze mięśni, hemoliza, czasami hiperurykemia. Znane są cztery podtypy tego schorzenia: klasyczny, późny, niemowlęcy oraz hemolityczny. Do dzisiaj scharakteryzowano molekularne podstawy ponad 15 różnych mutacji oraz kilka przypadków polimorfizmu genu (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 663–668).

Słowa kluczowe: choroba Tarui, glikogenoza typu VII, fosfofruktokinaza.

Abstract

Phosphofructokinase (PFK; EC: 2.7.1.11) is a key enzyme of glycolytic pathway and a very important regulatory site of glycolysis. It catalyses reaction an ATP-dependent phosphorylation of the fructose-6-phosphate to give fructose-1,6-bisphosphate. Only one isoenzyme of PFK (type M) is present in the muscle. PFK-M gene was cloned and assigned to human chromosome 12 (earlier it was thought to be on a 1 chromosome). Mutations in the human phosphofructokinase muscle gene are known to cause myopathy classified as glycogenosis type VII (Tarui disease). Main symptoms of this disorder are: exercise intolerance, pain muscle cramps, hemolysis, and sometimes hyperuricemia. Fourth subtypes of this disease are known: classical, late-onset, infantile and haemolytic forms. Fifteen mutations and some type of gene polymorphism in the PFK-M gene have been reported up to date (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 663–668).

Key words: Tarui disease, glycogenosis type VII, phosphofructokinase.

Fosfofruktokinaza (PFK) jest enzymem powszechnie występującym zarówno w komórkach zwierząt, jak i bakterii oraz roślin. PFK (ATP: D-fruktozo-6-fosfo-1-transferaza; [EC 2.7.1.11.]) katalizuje reakcję fosforylacji fruktozo-6-fosforanu z udziałem ATP, w obecności jonów magnezu, do fruktozo-1,6-bisfosforanu. Jest kluczowym enzymem glikolizy, a jej aktywność podlega regulacji przez cały szereg metabolitów, co ma decydujący wpływ na szybkość tego procesu. W tkankach człowieka oraz innych kręgowców fosfofruktokinaza występuje w postaci trzech izoenzymów, które różnią się od siebie miejscem występowania, sposobem regulacji i kinetyką. Są to: izoenzym A

(określany często jako M, odkryty w mięśniach i sercu), izoenzym B (oznaczany również jako L, z uwagi na jego obecność w wątrobie) oraz izoenzym C (odkryty między innymi w mózgu, fibroblastach, określany w literaturze także jako P lub F) [1].

Mięsień szkieletowy jest jedyną tkanką, gdzie stwierdza się syntezę tylko jednego typu podjednostek, a mięśniowy izoenzym PFK (PFK-14) jest wtedy tetramerem – A₄. Synteza podjednostek A dominuje w sercu i mózgu. W erytrocytach izoenzym A stanowi około 50% całkowitej aktywności PFK, pozostała aktywność wynika z obecności izoenzymu B. W niektórych tkankach podjednostki A występują w mniejszych ilościach obok pod-

jednostek C lub B, względnie zachodzi synteza trzech rodzajów podjednostek A, B i C [2–4].

U człowieka gen kodujący syntezę podjednostki izoenzymu mięśniowego znajduje się na chromosomie 12 (a nie na 1, jak dotąd uważano), obejmuje 30 kb, składa się z 24 eksonów. Przy 5' końcu znajdują się dwa eksony, które mogą ulegać alternatywnemu składaniu, prowadząc do powstawania trzech typów pierwotnych transkryptów mRNA (ryc. 1) [5–10, 36].

mRNA typu pierwszego charakteryzuje się tym, że ekson 1. jest pominięty, ekson 2. jest bezpośrednio połączony z eksonem 3., natomiast łączący je intron 2. jest usunięty z pierwotnego transkryptu. W mRNA typu drugiego sekwencja intronu 2. pozostaje zachowana. Trzeci typ mRNA różni się znacznie od dwóch pozostałych, gdyż intron 1., ekson 2. i intron 2. zostały usunięte, a ekson 1. jest połączony bezpośrednio z eksonem 3. [5, 7, 9]. Trzeci typ mRNA znaleziono w różnych tkankach, podczas gdy typ pierwszy i drugi w zasadzie tylko w mięśniach. Jedynie w nerce stwierdzono obecność niewielkiej ilości mRNA typu drugiego. Występowanie trzech rodzajów mRNA odpowiedzialnych za syntezę podjednostki mięśniowego izoenzymu PFK różniących się sekwencjami przy 5' końcu może sugerować obecność dwóch promotorów i tkankowo specyficznych czynników transkrypcyjnych [5–7, 9].

Rzadko występujące schorzenie związane z niedoborem mięśniowej PFK opisano po raz pierwszy ponad 35 lat temu w rodzinie japońskiej i od nazwiska odkrywcy nazwano je chorobą Tarui. Głównym objawem był brak tolerancji na ćwiczenia fizyczne [11]. Podobny przypadek w USA opisał dwa lata później Layzer [12]. U osób dotkniętych tym schorzeniem stwierdzono brak aktywności PFK w mięśniach i jedynie 50% aktywności znajdowanej zwykle w erytrocytach. Dzieje się tak dlatego, że w mięśniach PFK jest heterotrimerem złożonym w równych ilościach z podjednostek typu A i B. Aktywność PFK znajdowana w erytrocytach pochodzi więc jedynie od obecnego tam izoenzymu B. Objawami klinicznymi schorzenia, zwanego glikogenezą typu VII lub GSD VII (glycogen storage disease), są: ograniczona zdolność do intensywnego wysiłku, bolesne skurcze mięśni, hemoliza, czasem hiperurykemia i nieznaczna żółtaczka [11–15].

Wśród opisanych przypadków można wyróżnić cztery typy schorzeń: forma klasyczna GSD VIIa, forma późna (late-onset) zwana GSD VIIb, forma dziecięca GSD VIIc oraz hemolityczna GSD VIId.

Pacjenci ze schorzeniem GSD VIIb nie wykazują typowych objawów miopatii w dzieciństwie, chociaż ich zdolność do wykonywania ćwiczeń fi-

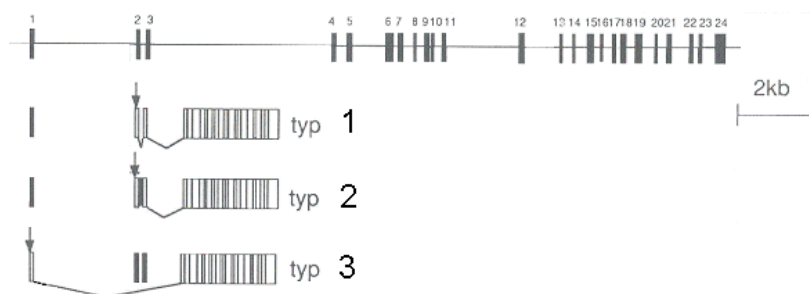
zycznych jest względnie niska. Znaczny postęp choroby obserwujemy w piątej dekadzie życia (średni wiek to 55,3). Wtedy to objawy powodują znaczne utrudnienia w codziennej aktywności chorego [16–18]. Objawy formy GSD VIIc są dla odmiany wykrywalne wkrótce po urodzeniu. Niemowlęta wykazują obniżone napięcie mięśni i umierają zwykle w pierwszym roku życia lub niewiele później [19, 20]. Czwartą formą jest tzw. hemolityczna postać niedoboru mięśniowej PFK. Hemoliza u tych pacjentów jest dość dobrze kompensowana tworzeniem nowych krwinek, jednakże niektórzy pacjenci wykazują wrodzoną hemolityczną anemię niesferocytową [21–24].

Reakcja katalizowana przez PFK w procesie glikolizy jest nieodwracalna. Defekt genetyczny manifestujący się brakiem aktywnej fosfofruktokinazy jest powodem, że zarówno glukoza, która dostała się do komórki, jak i glukoza pochodząca z rozkładu glikogenu nie mogą być źródłem energii w procesie glikolizy w mięśniach. Badania stężenia metabolitów przemiany cukrowej w mięśniach pochodzących z biopsji pacjentów wykazały podniesiony poziom glukozy, glukozo-1,6 fosforanu, glukozo-6-fosforanu i fruktozo-6-fosforanu oraz spadek stężenia fruktozo-1,6-bisfosforanu oraz triozofosforanów.

W pracującym mięśniu ATP ulega rozkładowi do ADP, a zahamowany proces glikolizy uniemożliwia resyntezę ATP z ADP. AMP ulega akumulacji i dalszej degradacji do inozyny i hipoksantyny. Te związki uwalniane w mięśniu szkieletowym są substratami do produkcji kwasu moczowego w wątrobie. Nadprodukcja tego kwasu będąca w pewnym sensie konsekwencją metabolicznego kryzysu w mięśniu jest określana jako hiperurykemia pochodzenia mięśniowego [25–27].

W erytrocytach pacjentów z niedoborem mięśniowej PFK aktywność enzymu wynosi 50% aktywności obserwowanej u osób zdrowych. W krwi czerwonej glikoliza jest jedynym źródłem energii. Znaczne zmniejszenie aktywności prowadzi do obniżonej syntezy ATP, który w krwinkach jest niezbędny między innymi do prawidłowego działania pomp jonowych, warunkujących utrzymanie prawidłowego ciśnienia osmotycznego. Zaburzenia w działaniu pomp jonowych mogą być powodem obrzęku erytrocytów i wzmożonej hemolizy. Obniżenie aktywności PFK w krwinkach prowadzi także do spadku stężenia 2,3 DPG, wzrostu powinowactwa hemoglobiny do tlenu i utrudnionego oddawania tlenu do tkanek, na co organizm może reagować zwiększonym tworzeniem nowych erytrocytów [21, 28, 29].

Nakajima et al. [30] sklonowali gen odpowiedzialny za syntezę ludzkiego mięśniowego izoenzymu PFK i poznali całkowitą jego strukturę.



Ryc. 1. Gen ludzkiej fosfofruktokinazy mięśniowej i możliwości alternatywnego składania [wg 30]; typ 1 – mięsień; typ 2 – mięsień, nerka (bardzo niewiele); typ 3 – mięsień, łożysko wątroba, nerka, żołądek, retikulocyty

Fig. 1. Gene encoding human muscle phosphofructokinase and possibilities of alternative splicing

W celu wyjaśnienia genetycznych podstaw niedoboru mięśniowej PFK określili sekwencję zasad w tym genie u trzech pacjentów cierpiących na chorobę Tarui, pochodzących z niespokrewnionych rodzin japońskich. Pierwszy z pacjentów pochodził z rodziny opisanej przez Tarui [11] i w jego przypadku stwierdzono mutację w obrębie intronu 15., która polegała na zamianie guaniny na tyminę. W wyniku błędnego alternatywnego składania dochodziło do utraty fragmentu obejmującego 75 kb przy 3' końcu eksonu 15., co odpowiadałoby 25. resztom aminokwasowym w łańcuchu polipeptydowym. Biorąc pod uwagę położenie tego fragmentu, można przypuszczać, że jest to domena odpowiedzialna za wiązanie aktywatorów allosterycznych ADP/AMP. Utrata tego fragmentu prowadzi do znacznych zmian konformacyjnych, co uważa się za przyczynę całkowitego braku aktywności enzymu.

W drugim przypadku stwierdzono zastąpienie adeniny przez guaninę przy 5' końcu intronu 19., co prowadzi do nieprawidłowego procesu alternatywnego składania i do całkowitej utraty eksonu 19 (165 kb) [31, 32].

U trzeciego pacjenta znaleziono mutację zmieniającą sens w obrębie eksonu 22. polegającą na zamianie tyminy na adeninę [33].

Dzięki badaniom przeprowadzonym w wielu laboratoriach [14, 15, 17, 34, 35] poznano molekularne podstawy ponad 90 opisanych przypadków niedoboru mięśniowego izoenzymu PFK, jak i przyczyn prowadzących do powstawania polimorfizmu genu u człowieka. Niektóre z nich przedstawiono w tabeli 1.

Przedstawione powyżej mutacje dotyczące genu ludzkiej mięśniowej PFK można zaliczyć do różnych typów. Mogą to być tzw. ciche mutacje polegające na zamianie zasady w kodonie bez zmiany kodowanego aminokwasu, będące jedynie źródłem polimorfizmu genu [5, 6, 15, 17]. Drugi typ to tzw. mutacje zmieniające sens (missens), czyli mutacje punktowe dotyczące zmiany jednej zasady w kodonie, która w końcowym efekcie prowadzi do zastąpienia jednego aminokwasu innym aminokwasem w łańcuchu polipeptydowym [14, 15, 17]. W niektórych przypadkach mutacja

punktowa może zmieniać miejsca przecięcia pierwotnego transkrypty mRNA przy usuwaniu intronów i być przyczyną usunięcia dodatkowo fragmentu lub całego eksonu [5, 13, 32]. Stwierdzono również mutację polegającą na delecji jednej zasady, co prowadzi do zmiany ramki odczytu (frameshift) za miejscem mutacji, powstania tripletu nonsensownego, dając w rezultacie krótszy łańcuch polipeptydowy [15].

Najliczniejszą zbadaną grupą są aszkenazyjscy Żydzi. Najczęściej występującymi mutacjami w tej grupie są: mutacja punktowa w intronie 5. prowadząca do błędu w procesie alternatywnego składania i wycięcie części eksonu 5. z pierwotnego transkrypty oraz delecja cytozyny²⁰⁰³ zmieniająca ramkę odczytu przez powstanie kodonu STOP w odległości 47 zasad od miejsca mutacji. To w efekcie powoduje syntezę łańcucha polipeptydowego krótszego o 16 aminokwasów o nieprawidłowej sekwencji w obszarze C-końca [34].

Obydwie mutacje mogą występować razem w tym samym allelu. Na drugim allelu obserwowano mutację polegającą na zastąpieniu guaniny cytozyną w eksonie 4., co w białku ma odzwierciedlenie w zamianie leucyny na argininę. Jest interesujące, że pacjenci będący nosicielami tego typu mutacji pochodzili głównie z Rosji i Polski [15].

Pacjenci pochodzący z Włoch, Kanadyjczycy pochodzenia francuskiego i Szwajcarzy są nosicielami mutacji punktowej zmieniającej sens w obrębie eksonów 4., 6., 8. i 22. [14, 17]. Interesujący jest fakt, że w rodzinach Żydów aszkenazyjskich zaobserwowano zamianę guaniny znajdującej się w obrębie eksonu 4. w pozycji 163 na tyminę (w białku odpowiednio Arg→Leu), podczas gdy u pacjentów pochodzących z Włoch stwierdzono zamianę tejże guaniny na cytozynę (w białku: Arg→Pro) [15, 14].

Mutacje w obszarach wysoce konserwatywnych mają niewątpliwie poważne konsekwencje wynikające z tego, że miejsca te są zwykle bezpośrednio zaangażowane w proces katalizy lub wiązanie efektatorów. Glicyna 209 jest aminokwasem zachowanym we wszystkich poznanych PFK. Zastąpienie jej asparaginanem obserwowane u Kanadyjczyków

Tabela 1. Molekularne podstawy niedoboru PFK typu M [wg 33 oraz 35]**Table 1.** Molecular basis of human muscle PFK deficiencies [based on 33 and 35]

Lp (No.)	Exon/intron (Exon/intron)	Zmiana nukleotydu (Nucleotide change)	Zmiana aminokwasu (Amino acid change)	Oczekiwana struktura (Expected structure)	Pochodzenie pacjenta (Ethnic background)	Piśmiennictwo (References)
1	E 4	G116 → T	Arg39→ Leu	mutacja zmieniająca sens	Aszkenazyjczycy	15
2	E 4	G116 → C	Arg39→ Pro	mutacja zmieniająca sens	Włochy	14
3	I 5	G → a	defekt splicingu	delecja 26 aa	Aszkenazyjczycy	13
4	E 6	G299 → A	Arg→ Gln	mutacja zmieniająca sens	Szwajcaria	17
5	I 6	A → c	defekt splicingu	delecja 4 aa	Włochy	14
6	E 8	G626 → A	Gly209→ Asp	mutacja zmieniająca sens	Francuzi kanadyjscy	17
7	E 13	G1127 → A	insercja 156 aa	mutacja zmieniająca sens	Szwecja	37
8	I 15	G → t	defekt splicingu	delecja 25 aa	Japonia	32
9	E 18	A1628 → C	Asp543→ Ala	mutacja zmieniająca sens	Włochy	14
10	I 19	G → a	defekt splicingu	delecja 55 aa	Japonia	31
11	E 22	DC2003	ramka odczytu	wycięcie	Aszkenazyjczycy	15
12	E 22	G2058 → T	Trp686→ Cys	mutacja zmieniająca sens	Japonia	33
13	E 22	G2087 → A	Arg696→ His	mutacja zmieniająca sens	Szwajcaria	17
14	E 6	C282 → T	R95 → X	mutacja zmieniająca sens	Aszkenazyjczycy	18
15	I 2 zmiana na starcie transkrypcji	G→ t		polimorfizm	Szwajcaria	17
16	E 6	G246 → A	Thr82→ Thr	polimorfizm	Szwajcaria	17
17	E 6	C306 → T	Ala102→ Ala	polimorfizm	Aszkenazyjczycy	15
18	E 7	C516 → T	Thr172→ Thr	polimorfizm	multietniczne	6 i 32
19	E 24	T2334 → G	Ala778→ Ala	polimorfizm	Aszkenazyjczycy	15

pochodzenia francuskiego powoduje zmiany w obszarze centrum katalitycznego enzymu. Arginina 39 leży w wysoce konserwatywnym obszarze będącym częścią centrum wiążącego ATP. Zmianę argininy 39. na lizynę wykryto w rodzinach żydowskich [34]. O mutacjach prowadzących do utraty 25 aminokwasów leżących w obszarze centrum allosterycznego wiążącego AMP, znajdujących w rodzinach pochodzących z Japonii, opisanych przez Nakajima et al. [7] wspomniano powyżej.

Badania w wielu laboratoriach wykazały, że mutacje wykrywane w niedoborze mięśniowego typu PFK występują w eksonach: 4., 6., 8., 13., 18. i 22. Zaobserwowano ponadto 4 mutacje zmieniające sens w obszarze intronów [5, 13, 14, 31], które mogą być przyczyną nieprawidłowego alternatywnego składania. Schorzenie dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Intensywność objawów zależy od rodzaju mutacji obszaru, który został nią do-

tknięty oraz od tego, czy pacjent jest homo-, czy heterozygotą. Interesujące jest, że wszystkie opisane dotąd mutacje dotyczyły genu odpowiedzialnego za syntezę mięśniowego izoenzymu PFK. Genetycznie uwarunkowanych niedoborów innych izoenzymów PFK jak dotąd nie stwierdzono. Użycie technik biologii molekularnej pozwoliło wyjaśnić przyczyny i mechanizmy schorzenia związanego z niedoborem mięśniowej PFK. Zarówno w tym przypadku, jak i w innych chorobach genetycznych trudno mówić o skutecznej terapii farmakologicznej. Pacjentom z GSD typu VII zaleca się unikanie wysiłku fizycznego, który może powodować ból i doprowadzić do uszkodzenia nerek. W niektórych wypadkach pomaga wysokobiałkowa i niskowęglowodanowa dieta. W przyszłości najprawdopodobniej będzie można szukać pomocy w rozwijającej się terapii genowej, lecz jest to chyba przyszłość dosyć odległa.

Piśmiennictwo

- [1] Dunawy GA, Kasten TP, Sebo T, Trapp R: Analysis of the phosphofructokinase subunits and isoenzymes in human tissues. *Biochem J* 1988, 251, 677–683.
- [2] Vora S, Seaman C, Durham S, Piomelli S: Isozymes of human phosphofructokinase: Identification and subunit characterization of a new system. *Proc Nat Acad Sci* 1980, 77, 62–66.

- [3] **Vora S:** Isozymes of human phosphofructokinase: biochemical and genetic aspects. *Isozymes Curr Top Biol Med Res* 1983, 11, 3–23.
- [4] **Nakajima H, Noguchi T, Yamasaki T, Kono T, Tanaka T, Tarui S:** Cloning of human muscle phosphofructokinase cDNA. *FEBS Lett* 1987, 223, 113–116.
- [5] **Nakajima H, Yamasaki T, Noguchi T, Tanaka T, Kono N, Tarui T:** Evidence for alternative RNA splicing and possible alternative promoters in the human muscle phosphofructokinase gene at the 5' untranslated region. *Biochem Biophys Res Com* 1990a, 166, 637–641.
- [6] **Sharma PM, Reddy GR, Vora S, Babior BM, McLachlan A:** Cloning and expression of a human muscle phosphofructokinase cDNA. *Gene* 1989, 77, 177–83.
- [7] **Nakajima H, Kono N, Yamasaki T, Hamaguchi T, Hotta K, Kuwajima M, Noguchi T, Tanaka T, Tarui S:** Tissue specificity in expression and alternative RNA splicing of human phosphofructokinase-M and L-genes. *Biochem Biophys Res Com* 1990c, 173, 1317–1321.
- [8] **Vora S, Durham S, Martinville B, George DL, Franske U:** Assignment of the human gene for muscle type phosphofructokinase (PFKM) to chromosome 1 (region cen-q32) by using somatic cell hybrids and monoclonal anti-M antibody. *Somat Cell Genet* 1982, 8, 95–104.
- [9] **Yamasaki T, Nakajima H, Kono N, Hotta K, Yamada K, Imai E, Kuwajima M, Noguchi T, Tanaka T, Tarui S:** Structure of the entire human muscle phosphofructokinase – encoding gene: a two promoter system. *Gene* 1991, 104, 277–282.
- [10] **Mhaskar Y, Armour G, Dunaway G:** Alteration of the levels of the M-type 6-phosphofructo-1-kinase mRNA isoforms during neonatal maturation of heart, brain and muscle. *Moll Cell Biochem* 2000, 214, 81–87.
- [11] **Tarui S, Okuno G, Ikura YT, Tanaka Y, Suda M, Nishikawa M:** Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle. A new type of glycogenosis. *Biochem Biophys Res Com* 1965, 19, 517–523.
- [12] **Layzer RB, Rowland LP, Ranney HM:** Muscle phosphofructokinase deficiency. *Arch Neurol* 1967, 17, 512–523.
- [13] **Raben N, Sherman JB, Miller F, Mena H, Plotz P:** A 5' splice junction mutation leading to exon deletion in an Ashkenazic Jewish family with phosphofructokinase deficiency (Tarui disease). *J Biol Chem* 1993, 268, 4963–4967.
- [14] **Tsujino S, Servidei S, Tonin P, Shanske S, Azan G, DiMauro S:** Identification of three novel mutations in non-Ashkenazi Italian patients with muscle phosphofructokinase deficiency. *Am J Hum Genet* 1994, 54, 812–819.
- [15] **Sherman JB, Raben N, Nicastrì C, Argov Z, Nakajima H, Adams EM, Eng CM, Cowan TM, Plotz PH:** Common mutations in the phosphofructokinase-M gene in Ashkenazi Jewish patients with glycogenosis VII– and their population frequency. *Am J Hum Genet* 1994, 55, 305–313.
- [16] **Argov Z, Barash V, Soffer D, Sherman J, Raben N:** Late-onset muscular weakness in phosphofructokinase deficiency due to exon5/intron5 junction point mutation: a unique disorder or the natural course of this glycolytic disorder? *Neurology* 1994, 44, 1097–1100.
- [17] **Raben N, Exelbert R, Spiegel R, Sherman JB, Nakajima H, Plotz P, Heinisch J:** Functional expression of human mutant phosphofructokinase in yeast: genetic defects in French Canadian and Swiss patients with phosphofructokinase deficiency. *Am J Hum Genet* 1995, 56, 131–141.
- [18] **Servidei S, Bonilla E, Diedrich RG, Kornfeld M, Oates JD, Davidson M, Vora S, DiMauro S:** Fatal infantile form of muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology* 1986, 36, 1465–1470.
- [19] **Vasconcelos O, Sivakumar K, Dalakas MC, Quezado M, Nagle J, Leon Monzon M, Dubnick M, Gajdusek DC, Goldfarb LV:** Nonsense mutation in the phosphofructokinase muscle subunit gene associated with retention of intron 10 in one of the isolated transcripts in Ashkenazi Jewish patients with Tarui disease. *Proc Natl Acad Sci* 1995, 92, 10322–10326.
- [20] **Amit R, Bashan N, Abarbanel JM, Shapira Y, Sofer S, Moses S:** Fatal familial glycogen storage disease: multisystem phosphofructokinase deficiency. *Muscle Nerve* 1992, 15, 455–458.
- [21] **Etienne J, Kahn A, Boivin P, Bernard JF, Goudemand M:** Hereditary hemolytic anemia with erythrocyte phosphofructokinase deficiency: studies of some properties of erythrocyte and muscle enzyme. *Hum Genet* 1976, 31, 83–91.
- [22] **Tani K, Fujii H, Takegawa S, Miwa S, Koyama W, Imanaka A, Imanaka F, Kuramoto A:** Two cases of phosphofructokinase deficiency associated with congenital hemolytic anemia found in Japan. *Am J Hematol* 1983, 14, 165–174.
- [23] **Tani K, Fujii H, Miwa S, Imanaka F, Kuramoto A, Ishikiwa H:** Phosphofructokinase deficiency associated with congenital nonspherocytic hemolytic anemia and mild myopathy: biochemical and morphological studies on the muscle. *Tohoku J Exp Med* 1983, 141, 287–293.
- [24] **Nakagawa C, Mineo I, Kaido M, Fujimura H, Shimizu T, Hamaguchi T, Nakajima H, Tarui S:** A new variant case of muscle phosphofructokinase deficiency, coexisting with gastric ulcer, gouty arthritis, and increased hemolysis. *Muscle Nerve* 1995, 3, 39–44.
- [25] **Kono N, Mineo I, Shimizu T, Hara N, Yamada Y, Nonaka K, Tarui S:** Increased plasma uric acid after exercise in muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology* 1986, 36, 106–108.
- [26] **Sharma PM, Reddy R, Babior BM, McLachlan A:** Alternative splicing of the transcript encoding the human muscle isoenzyme of phosphofructokinase. *J Biol Chem* 1990, 265, 9006–9010.
- [27] **Mineo I, Kono N, Hara N, Shimizu T, Yamada T, Kawachi M, Kiyokawa H, Wang YL, Tarui S:** Myogenic hyperuricemia. A common pathophysiological feature of glycogenosis types III, V, and VII. *N Eng J Med* 1987, 317, 75–80.
- [28] **Shimizu T, Kono N, Kiyokawa H, Yamada Y, Hara N, Mineo I, Kawa M, Nakajima H, Wang YL, Tarui S:** Erythrocyte glycolysis and its marked alterations by muscular exercise in type VII glycogenosis. *Blood* 1988, 71, 1130–1134.

- [29] **Vora S, DiMauro S, Spear D, Harker D, Danon MJ:** Characterization of the enzymatic defect in late-onset muscle phosphofructokinase deficiency. New subtype of glycogen storage disease type VII. *J Clin Invest* 1983, 80, 1479–1485.
- [30] **Nakajima H, Hamaguchi T, Yamasaki T, Tarui S:** Phosphofructokinase deficiency: recent advances in molecular biology. *Muscle & Nerve* 1995, Suppl 3, 28–34.
- [31] **Hamaguchi T, Nakajima H, Noguchi T, Ono A, Kono N, Tarui S, Kuwajima M, Matsuzawa Y:** A new variant of muscle phosphofructokinase deficiency in a Japanese case with abnormal RNA splicing. *Biochem Biophys Res Com* 1994, 202, 444–449.
- [32] **Nakajima H, Kono N, Yamasaki T, Hotta K, Kawachi M, Kuwajima M, Noguchi T, Tanaka T, Tarui S:** Genetic defect in muscle phosphofructokinase deficiency. Abnormal splicing of the muscle phosphofructokinase gene due to a point mutation at the 5'-splice site. *J Biol Chem* 1990b, 265, 9392–9395.
- [33] **Hamaguchi T, Nakajima H, Noguchi T, Nakagawa C, Kuwajima M, Kono N, Tarui S, Matsuzawa Y:** Novel missense mutation (W686C) of the phosphofructokinase-M gene in a Japanese patient with a mild form of glycogenosis VII. *Hum Mutat* 1996, 8, 273–275.
- [34] **Raben N, Sherman JB:** Mutations in muscle phosphofructokinase gene. *Human Mutation* 1995, 6, 1–6.
- [35] **Vorgerd M, Karitzky J, Ristow M, Van Schaftingen E, Tegenthoff M, Jerusalem F, Malin JP:** Muscle phosphofructokinase deficiency in two generations. *J Neurol Sci* 1996, 141, 95–99.
- [36] **Nakajima H, Raben N, Hamaguchi T, Yamasaki T:** Phosphofructokinase deficiency; past, present and future. *Curr Mol Med* 2002, 2, 197–212.
- [37] **Nicols RS, Rudolphi O, Ek B, Exelbert R, Plotz PH, Raben N:** Glycogenosis type VII (Tarui disease) in a Swedish family: two novel mutations in muscle phosphofructokinase gene (PFK-M) resulting in intron retentions. *Am J Hum Genet* 1996, 59, 59–65.

Adres do korespondencji:

Kamilla Stach
Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej
AM we Wrocławiu
ul. Chalubińskiego 10
tel. 071 784 13 79

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.12.2003 r.

Po recenzji: 18.12.2003 r.

Zaakceptowano do druku: 6.01.2004 r.

Received: 5.12.2003

Revised: 18.12.2003

Accepted: 6.01.2004