

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Dědičná metabolická onemocnění u psů

Vedoucí bakalářské práce: Ing. *et* Ing. Božena Hosnedlová, Ph.D.

Autor bakalářské práce: Jitka Šolá

České Budějovice, 2016

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jitka ŠOLÁ**

Osobní číslo: **Z13191**

Studijní program: **B4106 Zemědělská specializace**

Studijní obor: **Biologie a ochrana zájmových organismů**

Název tématu: **Dědičná metabolická onemocnění u psů**

Zadávací katedra: **Katedra zootechnických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Dědičně podmíněná metabolická onemocnění představují u psů poměrně početnou skupinu genetických onemocnění a jsou způsobena enzymovým deficitem, dysfunkcí transportního proteinu nebo poruchou jiného proteinu souvisejícího s některou metabolickou dráhou. Většina z nich se dědí autozomálně recesivně, tzn., že lze rozlišit psy zdravé (homozygoty s oběma alelami bez mutace), postižené (homozygoty s oběma alelami mutovanými) a přenašeče (heterozygoty). Přenašeči mohou šířit onemocnění v populaci. Klíčem ke kontrole onemocnění je tedy spolehlivá informace o psech prostých mutace prostřednictvím molekulárně genetické diagnostiky.

Cílem bakalářské práce je zpracovat literární přehled sumarizující dosavadní poznatky o nejvýznamnějších geneticky podmíněných metabolických onemocnění u psů. Bakalářská práce bude zpracována formou rešerše a bude reflektovat recentní poznatky z tuzemských i zahraničních recenzovaných publikací.

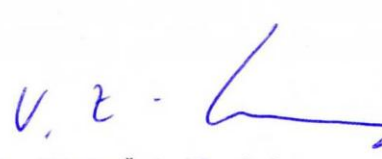
V literární studii uveďte charakteristiku a klinický obraz jednotlivých onemocnění, zmiňte se o jejich genetickém pozadí a o současných možnostech diagnostiky a terapie. V práci se zaměřte zejména na deficit pyruvát dehydrogenáza fosfatázy 1 (PDP1), deficit fosfofruktokinázy (PFKD), deficit pyruvátkinázy (PK Def.), cystinurii, fukosidózu, L-2-HGA acidurii, GM1-gangliosidózu a toxikózu mědi (CT).

Rozsah grafických prací: dle požadavků vedoucího práce
Rozsah pracovní zprávy: 30 - 40 stran
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická
Seznam odborné literatury:


Broeckx B.J., Coopman F., Verhoeven G.E., Van Haeringen W., van de Goor L., Bosmans T., Gielen I., Saunders J.H., Soetaert S.S., Van Bree H., Van Neste C., Van Nieuwerburgh F., Van Ryssen B., Verelst E., Van Steendam K., Deforce D., 2013. The prevalence of nine genetic disorders in a dog population from Belgium, the Netherlands and Germany. *PLoS One*, Sep 19;8(9):e74811.
Brons A.K., Henthorn P.S., Raj K., Fitzgerald C.A., Liu J., Sewell A.C., Giger U., 2013. SLC3A1 and SLC7A9 mutations in autosomal recessive or dominant canine cystinuria: a new classification system. *J Vet Intern Med*, Nov-Dec;27(6):1400-8.
Fieten H., Penning L.C., Leegwater P.A., Rothuizen J., 2014. New canine models of copper toxicosis: diagnosis, treatment, and genetics. *Ann N Y Acad Sci*, May;1314:42-8.
Kondagari G.S., Ramanathan P., Taylor R., 2011. Canine fucosidosis: a neurodegenerative disorder. *Neurodegener Dis*, 8(4):240-51.

Vedoucí bakalářské práce: Ing. et Ing. Božena Hosnedlová, Ph.D.
Katedra zootechnických věd

Datum zadání bakalářské práce: 4. dubna 2016
Termín odevzdání bakalářské práce: 15. dubna 2016


prof. Ing. Miloslav Šoch, CSc., dr. h. c.
děkan

JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA
studijní oddělení
Studentská 1868, 370 05 České Budějovice


doc. Ing. Miroslav Maršálek, CSc.
vedoucí katedry

V Českých Budějovicích dne 4. dubna 2016

Prohlášení

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích

.....

Poděkování

Děkuji paní doktorce Hosnedlové za vedení bakalářské práce, ochotu a cenné rady i připomínky. Také děkuji své rodině za podporu a ohleduplnost.

Abstrakt

Práce pojednává o nejvýznamnějších dědičných metabolických onemocněních u psů. V práci jsou shrnuty základní poznatky o osmi dědičných metabolických poruchách, které zahrnují deficit pyruvát dehydrogenáza fosfatázy 1 (PDP1), deficit fosfofruktokinázy (PFKD), deficit pyruvátkinázy (PK Def.), cystinurii, fukosidózu, L-2-HGA acidurii, GM1-gangliosidózu a toxikózu mědi (CT). U jednotlivých chorob je uvedena základní charakteristika, klinický obraz, genetické pozadí a možnosti současné diagnostiky a léčby. Většina těchto onemocnění má stejné genetické pozadí a klinické projevy jako u člověka, proto slouží psi jako zvířecí modely pro vyvíjení účinných léčebných postupů u lidské populace.

Klíčová slova: Metabolická onemocnění, pes, dědičné poruchy, mutace, autozomálně recesivní dědičnost

Abstract

The thesis deals with the most important inherited metabolic diseases in dogs. The thesis summarizes basic findings about eight inherited metabolic diseases, including pyruvate dehydrogenase phosphatase 1 deficiency (PDP1), phosphofructokinase deficiency (PFKD), pyruvate kinase deficiency (PK Def.), cystinuria, fucosidosis, L-2-HGA aciduria, GM1-gangliosidosis and copper toxicosis (CT). Essential characteristic, clinical view, genetic background and possibilities of current diagnostics and treatment are stated for each disease. Most of these disorders have the same genetic background and clinical symptoms like in the humans, which is why dogs serve as animal models for the development of the therapeutic methods for the human population.

Keywords: Metabolic diseases, dog, inherited disorders, mutation, autosomal recessive inheritance

Obsah

1.	Úvod.....	9
2.	Mutace DNA	11
3.	Dědičnost znaků	12
4.	Přehled vybraných metabolických chorob.....	13
4.1	Deficit pyruvát dehydrogenáza fosfatázy 1 (PDP1)	13
4.1.1	Charakteristika onemocnění.....	13
4.1.2	Význam PDP1 v organismu.....	13
4.1.3	Klinické příznaky nedostatku PDP1.....	14
4.1.4	Genetické pozadí deficitu PDP1	15
4.1.5	Možnosti diagnostiky a léčby deficitu PDP1	15
4.2	Deficit fosfofruktokinázy (PFKD)	16
4.2.1	Charakteristika PFKD.....	16
4.2.2	Funkce fosfofruktokinázy (PFK) a její význam.....	16
4.2.3	Klinický obraz PFKD	18
4.2.4	Genetické pozadí PFKD	19
4.2.5	Současné možnosti diagnostiky a terapie	21
4.3	Deficit pyruvátkinázy (PK Def.).....	21
4.3.1	Charakteristika onemocnění.....	21
4.3.2	Pyruvátkináza a její funkce v organismu	22
4.3.3	Klinický obraz PK Def.	23
4.3.4	Genetické pozadí PK def	24
4.3.5	Současné možnosti diagnostiky a terapie	25
4.4	Cystinurie.....	27
4.4.1	Charakteristika cystinurie	27
4.4.2	Klinický obraz cystinurie	27

4.4.3	Genetické pozadí cystinurie	29
4.4.4	Diagnostika a léčba cystinurie	30
4.5	Fukosidóza.....	31
4.5.1	Charakteristika fukosidózy	31
4.5.2	Klinický obraz fukosidózy	32
4.5.3	Genetické pozadí fukosidózy	33
4.5.4	Možnosti diagnostiky a léčby fukosidózy	33
4.6	L-2-HGA acidurie	36
4.6.1	Charakteristika L-2-HGA	36
4.6.2	Klinické příznaky L-2-HGA	36
4.6.3	Genetická stránka L-2-HGA	37
4.6.4	Možnosti diagnostiky a léčby L-2-HGA	38
4.7	GM1-gangliosidóza.....	39
4.7.1	Charakteristika onemocnění.....	39
4.7.2	Klinické příznaky GM1	40
4.7.3	Genetické pozadí GM1	41
4.7.4	Diagnostika a léčba GM1	41
4.8	Toxikóza mědi (CT).....	42
4.8.1	Charakteristika CT.....	42
4.8.2	Klinický obraz CT	43
4.8.3	Genetické pozadí CT	43
4.8.4	Diagnostika a terapie CT	44
5.	Závěr	46
6.	Seznam literatury a elektronických zdrojů.....	47
6.1	Seznam literatury	47
6.2	Seznam elektronických zdrojů.....	61
6.3	Seznam zdrojů obrázků	63

1. Úvod

Většina metabolických poruch je děděna autozomálně recesivně, takže přenašeč (heterozygot) zůstává klinicky zdravý, ale přenáší mutovanou alelu na své potomky. Pokud dojde ke krytí dvou heterozygotů, narodí se nemocí postižený jedinec (recesivní homozygot). V chovných stanicích by proto měli být kříženi pouze zdraví psi, kteří nezatíží svá štěňata defektní alelou. V současné době je u většiny plemen dostupný genetický test, který podmiňující mutace odhalí a heterozygoty je možné z chovu vyřadit.

Enzymy pyruvát kináza (PK), fosfofruktokináza (PFK) a pyruvát dehydrogenáza fosfatáza 1 (PDP1), které se účastní metabolismu sacharidů, jsou pro organismus nezbytné. Sacharidy představují pro organismy důležitý zdroj energie a chyba při jejich zpracování má vážné důsledky. Deficit glykolytických enzymů (PK, PFK) způsobuje nesnášenlivost fyzické zátěže a specifická léčba dosud nebyla navržena. Deficit PDP1 zapříčiní nízkou aktivitu pyruvátdehydrogenázového komplexu (PDHc), a tím nízkou energetickou výnosnost citrátového cyklu a laktátovou acidózu.

Fukosidóza a GM1-gangliosidóza jsou velmi závažná lysosomální onemocnění (lysosomal storage disease, LSD), při nichž se ukládají nerozložené metabolity v organismu, hlavně ve tkáních nervové soustavy. Tato onemocnění se projevují brzkým nástupem klinických příznaků a mají fatální následky.

Toxikóza mědi (CT) je způsobena chybějícím proteinem MURR1, který odbourává nadbytečnou měď a ta je dále odváděna z těla žlučí. Nejvyšší hromadění mědi bylo prokázáno v játrech. Toxikóze je možné předcházet podáváním zinku, který působí jako antagonist mědi.

Cystinurie je porucha v transportu aminokyseliny cystinu, společně s ornitinem, lysinem a argininem (souhrnně označované zkratkou COLA). Cystin se hromadí v moči, kde je kvůli jejímu kyselému pH špatně rozpustný a tvoří kaménky a krystaly – urolity. Léčba tioproninem pomáhá zvyšovat rozpustnost cystinu v moči a předchází tak urolitiáze.

L-2-HGA je nejčastěji diagnostikována u plemene staffordširský bulteriér a způsobuje ji nedostatek enzymu L-2-hydroxyglutarát dehydrogenázy. Nerozložený L-2-hydroxyglutarát je ve větším množství pro organismus toxický a dochází ke změnám v mozkové tkáni.

2. Mutace DNA

Mutace DNA je změna v řetězci DNA, která bývá spojena poměrně vzácně s chybou při replikaci DNA (mutace spontánní) a hojněji bývá způsobena vlivem vnějších činitelů – mutagenů. Mohou jimi být fyzikální faktory (záření – rentgenové, ultrafialové) a chemické faktory (silná oxidační činidla, látky schopné vmezeřit se do žlábků ve struktuře DNA, alkylační činidla apod.). Uvedené mutageny poškozují genotyp a působí genotoxicky (Rosypal, 2003).

Mutace zůstávají zachované při dělení buněk a přenášejí se tak na potomstvo. Povahu mutace a vliv na postiženého jedince popisuje genotyp a fenotyp. Genotyp je termín, který popisuje mutaci z genetického hlediska a přímo i gen, který mutace postihla. Fenotyp označuje projev mutace u postiženého. Organismus, kterému zůstává fenotyp nezměněný, se nazývá divoká forma (wild type). Organismus, jehož běžný fenotyp ovlivnila mutace, se označuje jako mutant. Jedince zpravidla ovlivní pouze takové mutace, které jsou umístěné v kódující oblasti genu. Mutace v nekódujících nebo intergenních oblastech obvykle nemívají na jedince žádný vliv (Fletcher and Hickey, 2013).

Mutace se podle svého rozsahu dělí na bodové mutace a mutace rozsáhlejších oblastí (gross mutation). Bodové mutace spočívají ve změně jedné samotné báze. Můžeme je rozdělit podle důsledků na kódovaném proteinu na mutace měnící smysl (missense mutation), které jsou spojené se změnou jedné báze kodonu - postihují bázi, která v kodonu stojí na jednom z prvních dvou míst. Výsledná aminokyselina se tudíž změní. Většina proteinů toleruje drobné změny v pořadí aminokyselin, ale pro některé je struktura důležitá a u takových mají škodlivý vliv na funkci a může vznikat mutovaný fenotyp (Snutsad and Simmons, 2009).

Dalším typem jsou nesmyslné mutace (nonsense mutation), které z kodonu kódujícího aminokyselinu vytvoří terminační kodon. Vlivem mutace dochází k předčasnému ukončení translace a výraznému zkrácení celkové délky proteinu. Tento druh mutace má silný vliv na činnost kódovaného proteinu a často způsobuje mutovaný fenotyp. Frameshift mutace jsou výsledkem vložení (inzerce) nebo naopak chybění (delece) bází v řetězci. Pokud není jejich počet násobkem tří, způsobují posun čtecího rámce. Mutace podstatně mění sekvenci aminokyselin, a tím silně ovlivňují kódovaný protein. Způsobují mutovaný fenotyp (Brooker, 2005).

Mutace neměnicí smysl (silent mutation) se týkají třetí báze kodonu a aminokyselina se nemění. Mutace nemá vliv na kódovaný protein. Způsobují variabilitu v úsecích DNA jedinců jednoho druhu. Bodové mutace, které se týkají záměny purinové báze za pyrimidinovou a obráceně se označují jako transverze, a ty, u nichž se prohodí dvě purinové nebo dvě pyrimidinové báze, nazýváme tranzice (Snutsad and Simmons, 2009).

Vedle bodových mutací se rozlišují mutace rozsáhlejších oblastí (gross mutation). Tyto mutace postihují delší úseky DNA a způsobují výrazné změny v řetězci. Často mají vážný dopad na kódovaný protein a projeví se mutovaným fenotypem. Řadíme sem delece, které způsobují ztrátu určitého úseku DNA různé délky. Občas může chybějící část odpovídat celému genu. Inzerce spočívá ve vložení bází navíc do řetězce DNA. Vložené báze obvykle pocházejí z jiné části chromozomu. Počet je jako u delece proměnlivý. Přeskupení (rearrangement mutation) je posledním typem rozsáhlejších mutací. Úseky DNA v genu si vymění pozice s jinými úseky buď ze stejného genu, nebo z genu jiného (Brooker, 2005; Fletcher and Hickey, 2013).

3. Dědičnost znaků

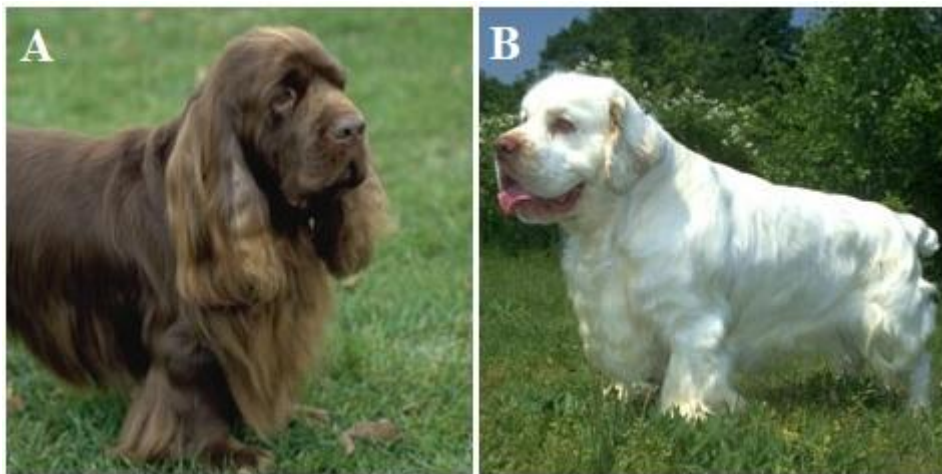
Díky tomu, že se dědičné znaky přenáší pomocí páru alel (A , a) jednoho genu, mohou vznikat kombinace. Jedinec, u kterého je daný znak podmíněn dvěma shodnými alelami (AA , aa), je označován jako homozygot. Heterozygot (Aa) má pár funkčně odlišných alel pro jednu fenotypovou vlastnost. V takovém případě hovoříme o vztahu dominance a recesivity. Často je jedna alela nadřazená (dominantní, A) a překrývá účinky druhé (recesivní, a) alely. V případě úplné dominance dochází u heterozygota (Aa) ke stejnému fenotypovému projevu jako u dominantního homozygota (AA), který má obě alely dominantního charakteru. Možnost uplatnění utlačované alely poskytuje jen recesivní homozygot (aa), u něhož chybí nadřazená alela (Rosypal et al., 2003).

4. Přehled vybraných metabolických chorob

4.1 Deficit pyruvát dehydrogenáza fosfatázy 1 (PDP1)

4.1.1 Charakteristika onemocnění

Deficit enzymu pyruvát dehydrogenáza fosfatázy 1 (Pyruvate dehydrogenase phosphatase 1 deficiency, PDP1) je dědičné metabolické onemocnění postihující psy a člověka. Ze psích plemen jsou jimi sussexšpaněl a clumberšpaněl – Obr. 1A, B (Herrtage and Houlton, 1979; Houlton and Herrtage, 1980). Podle biochemických a genetických analýz je charakter onemocnění u sussexšpaněla velice podobný jako u člověka, a proto je vhodným modelem této metabolické poruchy u lidí (Cameron et al., 2007).



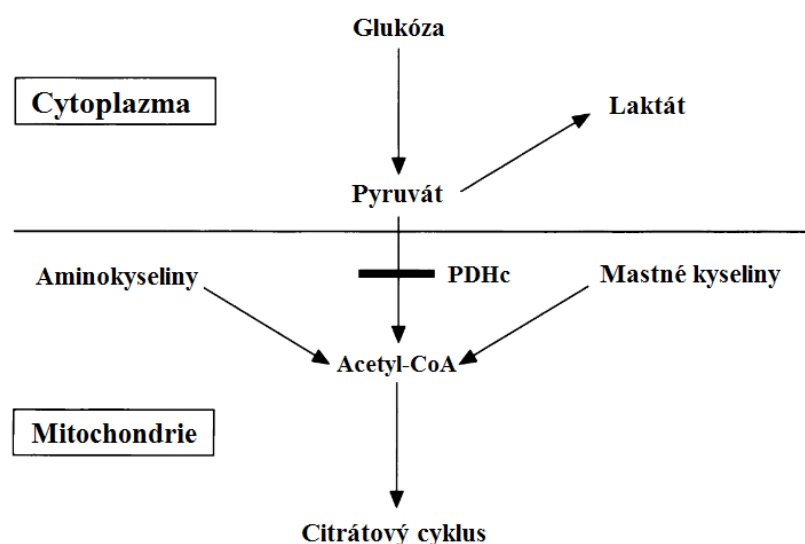
Obr. 1: Plemena predisponovaná k PDP1. Sussexšpaněl (A) a clumberšpaněl (B).

4.1.2 Význam PDP1 v organismu

Pyruvát dehydrogenáza fosfatázy 1 plní u savců důležitou metabolickou roli tím, že aktivuje pyruvát dehydrogenázový komplex (PDHc). Tento enzymový komplex je složen z mnoha kopií tří enzymů – pyruvát dehydrogenázy (E_1),

dihydrolipoyltransacetylázy (E_2) a dihydrolipoyldehydrogenázy (E_3) a pěti koenzymů v mitochondriích buněk (Obr. 2). Hlavní funkcí enzymů PDHc je, že oxidační dekarboxylací mění v několika krocích pyruvát, který je produktem glykolýzy, na oxid uhličitý CO_2 a acetylkoenzym A (acetyl-CoA), který vstupuje do citrátového cyklu. V citrátovém cyklu se acetyl-CoA využívá k produkci energie ve formě adenosin-5'-trifosfátu – ATP (Voet and Voetová, 1995; Nelson and Cox, 2008).

Enzym PDP se vyskytuje ve dvou izoformách PDP1 a PDP2, které lze považovat za strukturálně podobné, ale liší se distribucí ve tkáních. Izoenzym PDP1 se projevuje především v mitochondriích ve svalstvu a je citlivý na vápenaté kationty Ca^{2+} . PDP2 převažuje v játrech a adipocytech, kde se vyskytuje úměrně koncentraci hořečnatých kationtů Mg^{2+} (Huang et al., 1998).



Obr. 2: Hlavní funkce pyruvát dehydrogenázového komplexu (PDHc). PDHc je komplex mitochondriálních enzymů, které mění pyruvát na acetyl-CoA (Brown et al., 1994).

4.1.3 Klinické příznaky nedostatku PDP1

Pyruvát se kvůli nedostatku PDP1 nemůže přeměňovat na acetyl-CoA, a tak se metabolizuje na laktát (Obr. 2). Nadbytek laktátu v organismu může vyvolat laktátovou acidózu (Brown et al., 1989). Mezi typické příznaky deficitu PDP1 u psů

patří nesnášenlivost fyzické zátěže a po zatížení organismu může dojít až ke kolapsovým stavům (Cameron et al., 2007). První klinické příznaky se u psů objevují již během prvního roku života. Abramson et al. (2004) popsali poprvé i příznaky neurologického charakteru, které byly dříve známé pouze u člověka.

4.1.4 Genetické pozadí deficitu PDP1

Deficit enzymu PDP1 je podmíněn autozomálně recesivní dědičností. Způsobuje ho nesmyslná mutace genu *PDP1* (pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 1, katalytická podjednotka 1 pyruvát dehydrogenáza fosfatázy), který byl lokalizován u psa na chromozomu 29 (NCBI, 2016¹). Konkrétní mutace u sussex a clumberšpanělů je substituce na pozici 754. Cytosin v kodonu CAA se mutací přemění na thymin a v mRNA pak vzniká stop kodon UAA. Vzniklý protein PDP1 je následkem toho o 286 aminokyselin kratší a tedy nestabilní (Cameron et al., 2007).

4.1.5 Možnosti diagnostiky a léčby deficitu PDP1

Mutaci v genu *PDP1* lze detekovat pomocí metody PCR-RFLP. PCR produkt má velikost 1097 bp. Normální sekvence (u nepostíženého homozygota, *PP*) nepodléhá štěpení restričním enzymem *AfIII*, homozygot s mutací (*pp*) je detekován po rozštěpení fragmenty 926 a 171 bp, a heterozygotního přenašeče (*Pp*) charakterizují fragmenty 1097, 926 a 171 bp (Cameron et al., 2007).

Spolehlivým ukazatelem je měření koncentrace pyruvátu a laktátu v krvi psa v klidu a po zátěži (Shelton, 2010).

Pro onemocnění deficiencie enzymu PDP1 u psů se ještě nepodařilo sestavit konkrétní léčbu, ale postiženým by při včasném nasazení mohla pomoci ke zmírnění příznaků ketogenní dieta. Tato dieta obsahuje velký podíl tuků a nízký obsah sacharidů. Díky ketonům, které se mohou metabolizovat v mozku bez využití PDHc, se sníží metabolismus sacharidů a produkce laktátu, což by mohlo vést k prevenci laktátové acidózy (Wexler et al., 1997; Abramson et al., 2004).

4.2 Deficit fosfofruktokinázy (PFKD)

4.2.1 Charakteristika PFKD

Deficit fosfofruktokinázy (Phosphofructokinase deficiency, PFKD) je dědičné metabolické onemocnění, které bylo popsáno poprvé u člověka v roce 1965 (Tarui et al., 1965). PFKD je řazen mezi glykogenózy (glykogen střeďává onemocnění, glycogen storage disease, GSD), u člověka se tento typ onemocnění přesněji nazývá glykogenóza VII (Brown and Brown, 1968). Deficit PFK postihuje anglického špringršpaněla (Giger et al., 1986), vipeta (Gerber et al., 2009) a amerického kokršpaněla (Smith et al., 1996), u kterých byla potvrzena stejná mutace, a německého křepeláka s mutací odlišného typu (Hillström et al., 2011) – Obr. 3A, B, C a D.



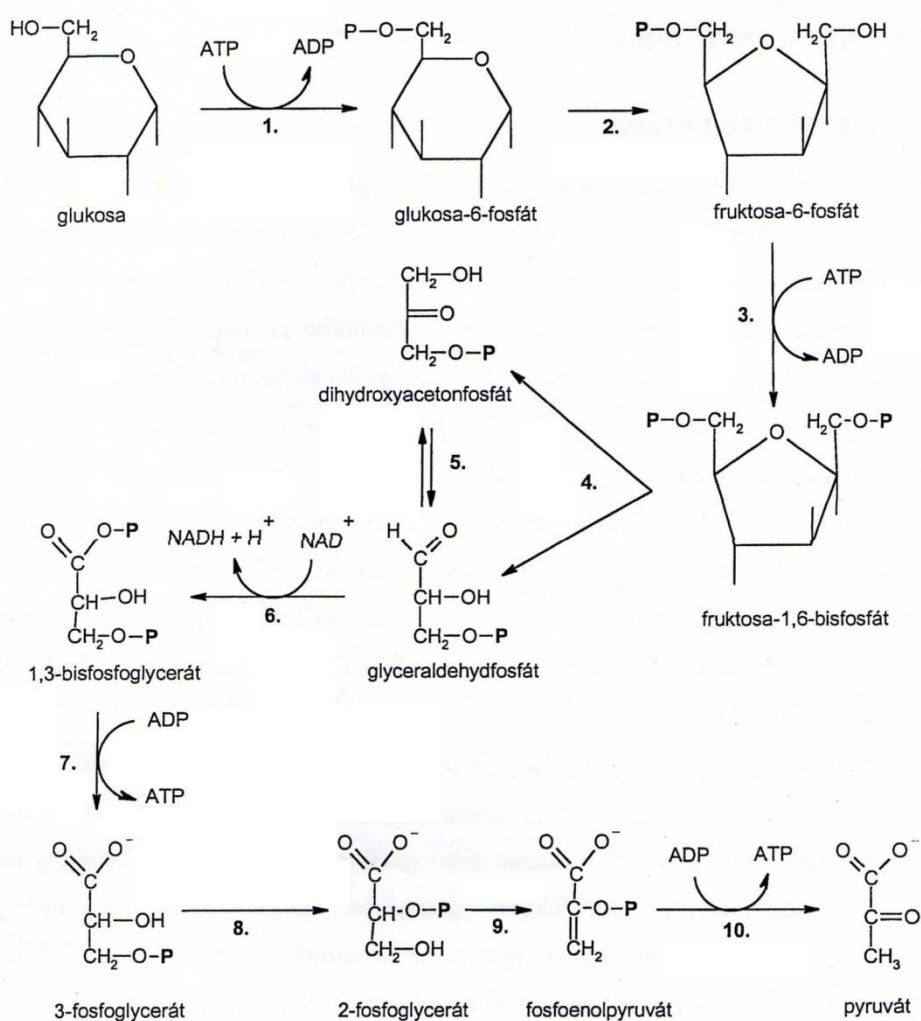
Obr. 3: Plemena predisponovaná pro deficit PFK. Anglický špringršpaněl (A), vipet (B), americký kokršpaněl (C) a německý křepelák (D).

4.2.2 Funkce fosfofruktokinázy (PFK) a její význam

Fosfofruktokináza (PFK) je enzym, který zastává významnou regulační roli v metabolismu sacharidů při glykolýze (Obr. 4). Glykolýzou se označuje několik po sobě jdoucích procesů, které se odehrávají v cytoplazmě buněk. Do glykolýzy vstupuje molekula glukózy, která se fosforyluje na glukóza-6-fosfát (G6P) pomocí hexokinázy. Glukóza-6-fosfát je pak přeměněna na fruktóza-6-fosfát (F6P) a dále se fosforyluje za přítomnosti PFK na fruktóza-1,6-bisfosfát (FBP). FBP je pak rozštěpena na dva tříuhlíkaté cukry (triózy), které se dále metabolizují na 1,3-bisfosfoglycerát (1,3-BFG), ze kterého vedlejší cestou vzniká

2,3-bisfosfoglycerát (2,3-BFG). Výsledkem glykolýzy jsou dvě molekuly pyruvátu, které jsou dále přeměněny na dva acetyl-CoA vstupující do citrátového cyklu (McMurry, 2007; Hames and Hooper, 2011).

Při glykolýze se spotřebovávají při prvních reakcích dvě molekuly ATP a při dalších reakcích vznikají čtyři nové molekuly ATP. Energetický zisk glykolýzy tedy činí dvě molekuly ATP na jednu molekulu rozložené glukózy (Hames and Hooper, 2011). ATP je hlavní energetickou složkou erytrocytů, které díky němu mohou přežít v krevním oběhu několik měsíců (Harvey, 2006).



Obr. 4: Schéma glykolýzy. Enzym fosfofruktokináza katalyzuje reakci č. 3, při níž se fruktóza-6-fosfát fosforyluje na fruktózu-1,6-bisfosfát (Špička, 2004).

V savčím organismu se vyskytuje fosfofruktokináza v podobě homo- nebo heterotetramerů, které se skládají ze tří typů podjednotek závisících na typu buňky: svalová (muscle type, M-PFK), jaterní (liver type, L-PFK) a trombocytární (platelet type, P-PFK). V červených krvinkách zdravého dospělého psa je přibližně 80 % podjednotek M-PFK a zbytek tvoří P-typ. PFK se v erytrocytech nachází v podobě M/P tetramerů a homotetramerech M_4 (Vora et al., 1985a). Ve svalové tkáni se vyskytují výhradně M-PFK podjednotky - M_4 homotetramery. Každý nahodilý tetramer s sebou nese různý izoenzym (enzym se stejnou funkcí a odlišnou stavbou), který je odlišný fyzikálně chemickými, kinetickými a regulačními vlastnostmi (Vora et al., 1985b; Harvey et al., 1992; Mhaskar et al., 1992).

4.2.3 Klinický obraz PFKD

PFKD spočívá u psa v nedostatečné aktivitě enzymu M-PFK v červených krvinkách a kosterním svalstvu. Celková aktivita enzymu dosahuje u nemocného pouze 8–22 % v porovnání se zdravým jedincem (Giger and Harvey, 1987). M-PFK je pak v červených krvinkách nahrazena P-typem a ve svalstvu převládá L-typ PFK (Vora et al., 1985a). Životnost červených krvinek u postižených psů je značně zkrácená (Vora et al., 1980).

Při nedostatku enzymu fosfofruktokinázy, která je důležitým regulačním prvkem průběhu glykolýzy, dochází v organismu ke glykolytickému bloku. Snižuje se produkce ATP a důležitých meziproduktů glykolýzy, které jsou potřebné i v jiných metabolických drahách (Harvey et al., 1992). 2,3-BFG například ovlivňuje afinitu kyslíku k hemoglobinu, což dále působí na regulaci kyslíku, který přenáší červené krvinky. Nízká koncentrace 2,3-DPG vyvolá zvýšení afinity kyslíku k hemoglobinu v erytrocytech, zvýšení pH a hypoventilace. Ve svalech se hromadí F6P a G6P, která stimuluje tvorbu glykogenu a ten se pak ve svalech ukládá (Giger and Harvey, 1987; Harvey et al., 1990; Giger et al., 1992).

První příznaky bývají patrné v průběhu prvních měsíců života štěněte. Mezi hemolytickými krizemi pes nevykazuje viditelné příznaky, jen zřídka je pozorovatelný úbytek svalové hmoty. Příznaky spojené s hemolytickou krizí jsou svalová slabost, letargie, svalová intolerance, lehká hepatosplenomegalie (současné zvětšení jater a sleziny), změna zbarvení sliznic (světlé nebo ikterické) a zvýšení

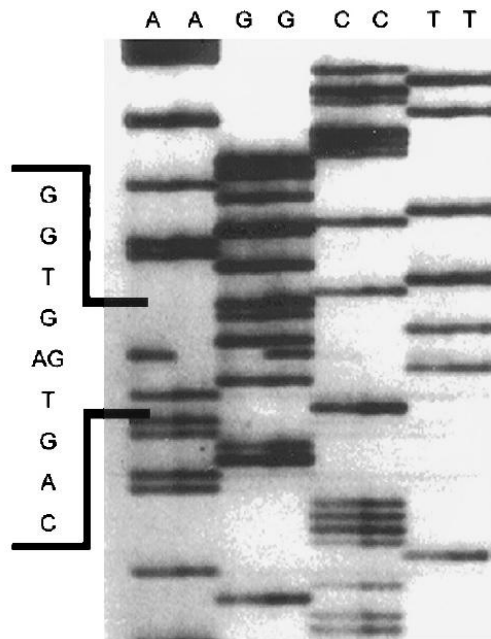
tělesné teploty až na 41 °C (Giger and Harvey, 1987; Hillström et al., 2011). Často se objevuje také pigmenturie s přítomností barviva bilirubinu (bilirubinurie) a hemoglobinu v moči (hemoglobinurie). Hemoglobinurie se ve spojení s intravaskulární hemolýzou a zvýšeným odbouráváním erytrocytů nemusí vždy projevit (Harvey and Smith, 1994).

4.2.4 Genetické pozadí PFKD

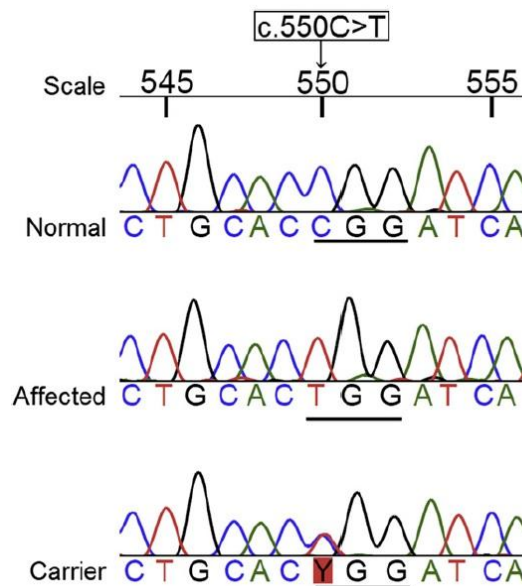
Onemocnění je podmíněno autozomálně recesivní dědičností, proto se PFKD projeví jen u recesivních homozygotů a heterozygoti zůstávají zdraví, ale mohou přenášet mutovanou alelu na své potomky (Giger et al., 1986).

Deficit PFK způsobuje u anglických špringršpanělů bodová nesmyslná (nonsense) mutace genu *PFKM* (phosphofruktokinase, muscle) na předposledním exonu 21 chromozomu 27 (NCBI, 2016²), která změní guanin na adenin (Obr. 5). Výsledkem je terminační kodon UAG místo kodonu pro tryptofan (UGG) a ukončení translace. Výsledný protein je o 40 aminokyselin kratší než u zdravých jedinců, což odpovídá přibližně 5 % délky celého proteinu. Ten je nestabilní a podléhá rychle degradaci (Smith et al., 1996).

U německých křepeláků vyvolává onemocnění mutace měnící smysl (missense mutation) v genu *PFKM* na chromozomu 27 v exonu 8 (Obr. 6). Dochází ke změně jedné báze – C na T, a tím ke vzniku aminokyseliny tryptofanu (UGG, Trp) místo původního argininu (CGG, Arg). Substituce bází a změna aminokyseliny Arg není na pozici 184 tolerována, a proto dochází pod vlivem mutace ke ztrátě funkčnosti výsledného proteinu (Inal Gultekin et al., 2012b).



Obr. 5: Sekvenační gel znázorňující mutaci *PFKM* u anglického špringršpaněla. První sloupec u každého páru ukazuje sekvenci bází postiženého jedince a druhý sekvenci zdravého jedince. Mutace spočívá v záměně A za G a vede ke vzniku stop kodonu TAG (Smith et al., 1996).



Obr. 6: Chromatogram sekvence genomické DNA úseku exonu 8 genu *PFKM* u německého křepeláka. Je porovnávána sekvence zdravého psa (Normal), postiženého (Affected) a přenašeče – heterozygota (Carrier). Bodová mutace je znázorněna šipkou a pozměněný kodon je zvýrazněn podtržením (Inal Gultekin et al., 2012b).

4.2.5 Současné možnosti diagnostiky a terapie

V současné době je možné odhalit PFKD několika způsoby. U anglických špringršpanělů a amerických kokršpanělů, u nichž je známa mutace, se může použít sekvenování DNA nebo metoda AS-PCR (Allele specific polymerase chain reaction; Alelově specifická polymerázová řetězová reakce) (Smith et al., 1996). U křepeláků je vhodné použít test založený na metodě PCR-RFLP (Polymerase chain reaction - Restriction fragment length polymorphism; Polymerázová řetězová reakce - Polymorfismus délky restrikčních fragmentů), která je doporučována pro screening rozšíření choroby v populacích (Inal Gultekin et al., 2012b). Mahler (1969) uvádí i možnost měření aktivity enzymu a vyšetření přítomnosti enzymu pomocí imunologického testu.

Podle dostupné literatury je možné předcházet hemolytickým krizím tak, že se postižený pes bude vyhýbat činnostem, které vyžadují nadměrnou fyzickou zátěž a lapání po dechu, a situacím, kdy by se mohl pes rozrušit a vyčerpat se hlasitým štěkáním (Hillström et al., 2011). Specifická léčba deficitu fosfofruktokinázy však ještě nebyla vyvinuta.

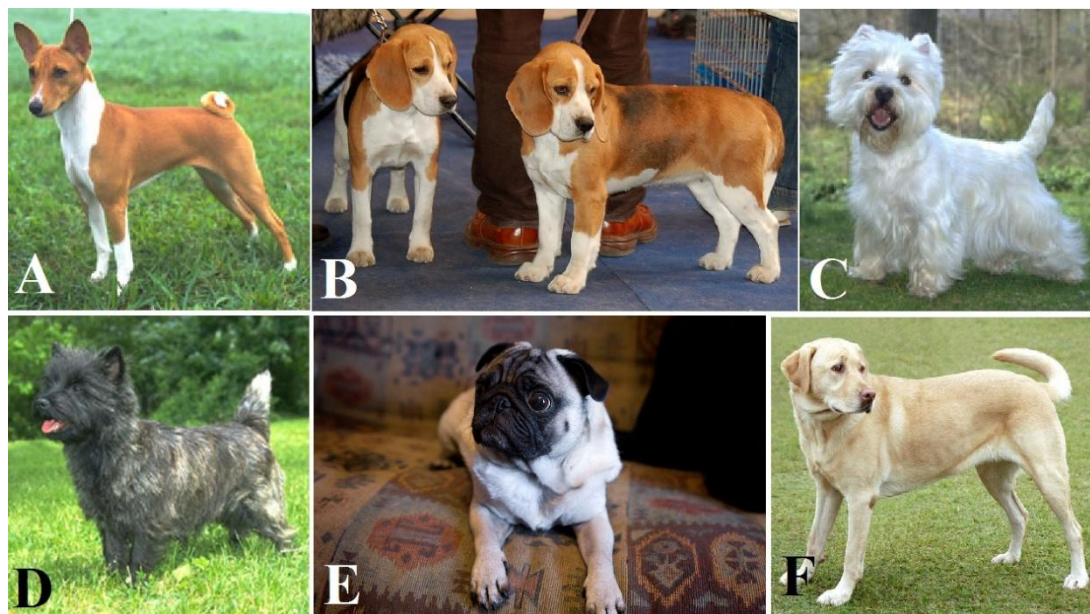
4.3 Deficit pyruvátkinázy (PK Def.)

4.3.1 Charakteristika onemocnění

Deficit pyruvátkinázy (Pyruvate kinase deficiency, PK Def.) je dědičné metabolické onemocnění, které bylo poprvé potvrzené v roce 1961 u dítěte (Valentine et al., 1961). V lidské populaci je považováno za poměrně časté onemocnění s frekvencí výskytu 1 : 20000 (Beutler and Gelbart, 2000). Deficit PK byl prokázán i u několika kočičích plemen (Grahn et al., 2012).

U psů se vyskytuje u plemen basenji (Searcy et al., 1971), bígl (Prasse et al., 1975), west highland white teriér (Juvet et al., 2013) a cairn teriér (Schaer et al., 1992). Deficit PK byl prokázán také u mopsa a labradorského retrívra (Inal Gultekin et al., 2012a) – Obr. 7A–F.

Pyruvátkináza u zdravého psa plemene basenji má podobné vlastnosti jako u člověka, a proto se předpokládá, že by basenji mohl být vhodným modelem tohoto onemocnění u člověka (Black et al., 1975; Standerfer et al., 1975).



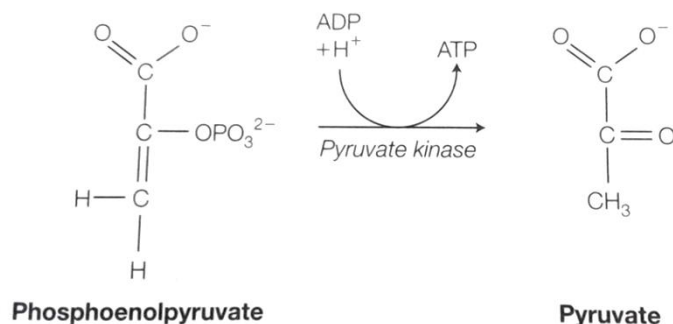
Obr. 7: Plemena predisponovaná pro deficit PK. Basenji (A), bigl (B), west highland white teriér (C), cairn teriér (D), mops (E) a labradorský retrívr (F).

4.3.2 Pyruvátkináza a její funkce v organismu

Pyruvátkináza (PK) je enzym, který je potřebný v glykolytické metabolické dráze. Účastní se nevratné poslední reakce glykolýzy (Obr. 8), kdy využívá volnou energii vznikající při hydrolýze fosfoenolpyruvátu. Syntetizuje se molekula ATP za současného vzniku pyruvátu (Voet and Voetová, 1995).

Pyruvátkináza se vyskytuje u savců ve čtyřech izoformách – PKM1, PKM2, PKR a PKL, ale jejich označení se v literatuře různí. Tkáně mohou vylučovat i více než jednu formu PK, jednotlivé buňky však obvykle tvoří pouze jeden druh (Imamura and Tanaka, 1972; Cardenas and Dyson, 1978). PKM1 se objevuje ve tkáních s vysokou zátěží, jakými jsou např. srdeční svalovina, kosterní svalovina a mozková tkáň. PKL je izoforma převažující v játrech a v menší míře je zastoupena v ledvinách. PKR se vyskytuje pouze v červených krvinkách. Isoforma PKM2 se

nachází v embryonálních tkáních a byla prokázána v rakovinných buňkách (Israelsen and Vander Heiden, 2015).



Obr. 8: Poslední nevratná reakce glykolýzy. Do reakce vstupuje fosfoenolpyruvát, ze kterého se v přítomnosti PK odštěpuje fosfátová skupina a vzniká jedna molekula ATP a pyruvát (Hames and Hooper, 2011).

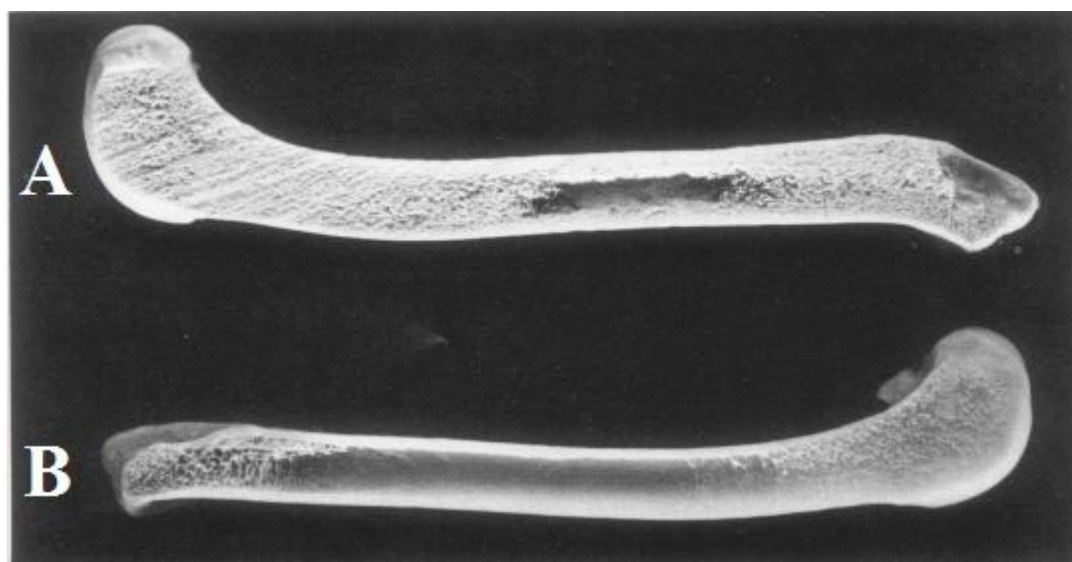
4.3.3 Klinický obraz PK Def.

Klinickým příznakem deficitu PK je hemolytická anémie a s ní související zkrácená životnost červených krvinek, zvýšené množství jejich vývojových stádií (retikulocyty) v periferní krvi a hromadění železa v těle (hemosideróza). Postiženým psům se zhušťuje kostní tkáň (osteoskleróza) a kosti se stávají lámavější a křehčí (Obr. 9). Bylo prokázáno i hematologické onemocnění myelofibróza, které je typické pouze pro psy s PK deficiencí a nikoliv pro člověka a kočky (Harvey, 1996; Inal Gultekin et al., 2012a; Juvet et al., 2013).

Psi, kteří trpí deficitem PK, špatně snášejí fyzickou zátěž, mají opožděný růst, bledě zbarvené sliznice. Často se objevuje zrychlená srdeční činnost (tachykardie) a může docházet ke zvětšení sleziny – tzv. splenomegalii (Searcy et al., 1979; Juvet et al., 2013). Juvet et al. (2013) uvádí i možné zvětšení jater (hepatomegalie) u tří případů west highland white teriérů.

Ačkoli heterozygot zůstává bez příznaků a je potenciální přenašeč, může mít aktivitu PK v červených krvinkách jen 50 %, zatímco u homozygota se aktivita drží v normálních hodnotách, nebo je mírně zvýšená. Ve zralých erytrocytech se normálně vyskytuje pouze R izoenzym, který u postižených psů chybí a je zastoupen

M2-typem PK (Inaba and Maede, 1989; Chapman and Giger, 1990). Přítomnost M2 izoenzymu zkracuje testy celkové aktivity PK v erytrocytech a výrazně zkracuje jejich životnost. Retikulocyty vykazují výrazně vyšší aktivitu PK, a proto nález normálních nebo mírně zvýšených hodnot společně s prokázanou retikulocytózou napovídá právě tomuto onemocnění (Smith and Agar, 1975; Whitney et al., 1994).



Obr. 9: Porovnání stehenních kostí (femurů) basenji psů. Femur A představuje kost postiženého psa a vážnou osteosklerózu v dřeňové dutině kosti a femur B patřil zdravému jedinci (Searcy et al., 1979).

4.3.4 Genetické pozadí PK def

Deficit pyruvát kinázy je autozomálně recesivní onemocnění způsobené u predisponovaných plemen psů odlišnými mutacemi (Hlavac et al., 2012). U všech plemen je mutace lokalizována na genu *PKLR* (pyruvate kinase, liver and RBC), který leží na chromozomu 7 (NCBI, 2016³).

U cairn teriérů a west highland white teriérů, kteří jsou blízce příbuznými plemeny, byla prokázána stejná mutace, a sice inserce 6 bp (bázový pár, base pair) na exonu 10 (Skelly et al., 1999). U plemene basenji dochází ke ztrátě (delece) jednoho páru bází v exonu 5 (Whitney et al., 1994). Labradorské retrívry postihuje nesmyslná mutace (nonsense mutation) v podobě záměny jedné báze v exonu 7, kde se místo aminokyseliny glutaminu (CAA, Gln) vytvoří terminační kodon UAA

(Obr. 10A). Mutace vede ke zkrácení výsledného proteinu R-PK o více než 300 aminokyselin, a tím i k nízké stabilitě a nefunkčnosti (Inal Gultekin et al., 2012a).

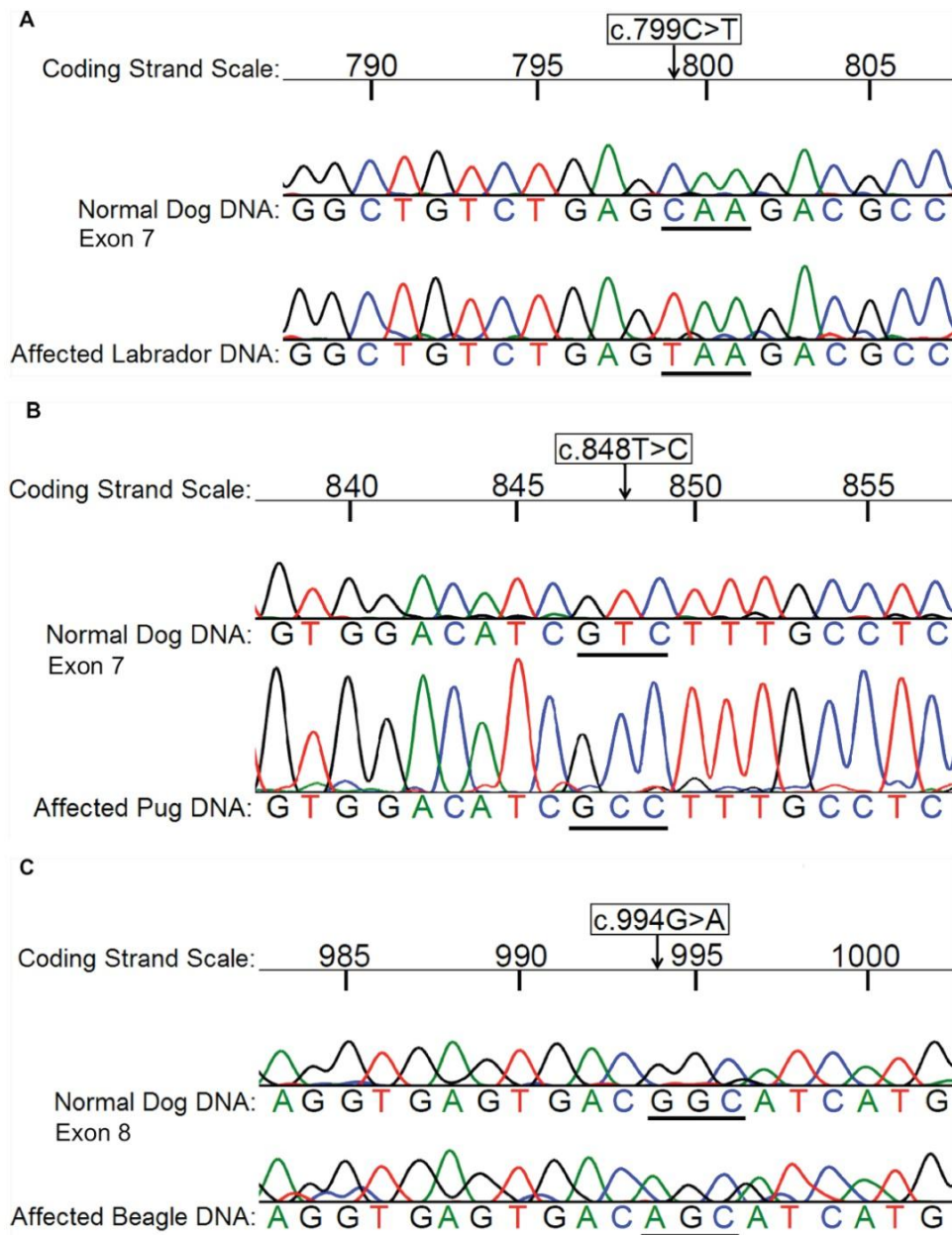
U mopsů onemocnění způsobuje missense mutace na exonu 7, kde dochází rovněž k substituci (Obr. 10B), která vyvolá změnu aminokyseliny valinu (GTC, Val) na alanin (GCC, Ala). Na pozici 283 není však u savců tato záměna tolerována. U bíglů nastává podobná situace (Obr. 10C), kdy mutace spočívá opět v záměně jedné báze a místo glycinu (GGC, Gly) se objevuje serin (AGC, Ser). I na této pozici je přítomnost jiné aminokyseliny nepřijatelná (Inal Gultekin et al., 2012a).

Předpokládá se, že inserce u west highland white teriérů a missense mutace u bíglů a mopsů nezpůsobuje tak vážné problémy jako delece u plemene basenji a nonsense mutace u labradorů, u nichž těžká anémie usmrtí psa většinou před dosažením pátého roku života. Postižení bíglové a mopsi se mohou dožít až devíti let (Giger et al., 1991; Inal Gultekin et al., 2012a).

4.3.5 Současné možnosti diagnostiky a terapie

U predisponovaných plemen je deficit PK podmíněn různými mutacemi, proto se nedá použít u všech psů jednotný test k potvrzení tohoto onemocnění. V současné době již jsou u mnoha plemen mutace objasněny, takže jsou k dispozici DNA testy pro různá plemena (Harvey, 2006). Používají se metody polymerázové řetězové reakce (Polymerase chain reaction, PCR) a polymorfizmu délky restričních fragmentů (Restriction fragment length polymorphism, RFLP) (Whitney and Lothrop, 1995).

K diagnostice tohoto onemocnění se využívá i test teplotní stability enzymu. Aktivita PK v hemolyzovaných vzorcích krve postižených psů prudce klesá při pokojové teplotě, protože M2 izoenzym, který je v erytrocytech v nadbytku, není teplotně stabilní (Harvey et al., 1990). Test zahrnuje zahřívání části hemolyzátu na teplotu 50 °C po dobu jedné hodiny a následně se změří aktivita zbylého enzymu (Standerfer et al., 1974).



Obr. 10: Chromatogram sekvence DNA exonu 7 a 8 genu *PKLR* u labradorského retrívra (A), mopse (B) a bígla (C). Je zobrazeno pořadí bází u zdravého psa (Normal Dog DNA) a u postiženého (Affected DNA). Místo mutace je označeno šipkou a změna kodonu je zvýrazněna podtržením (Inal Gultekin et al., 2012a).

V současné době není vyvinuta žádná specifická léčba deficitu PK. Psi se mohou chronickým anémiím přizpůsobit a krevní transfúze jsou pak zapotřebí jen výjimečně. Léčba glukokortikoidy může pomoci odstraňovat erythrocyty s nedostatkem PK, ale často vyvolává nežádoucí účinky (Harvey, 2006).

Transplantace kostní dřeně může mít léčebný účinek (Zaucha et al., 2001), ale přináší s sebou problém najít vhodného dárce, dále vysokou úmrtnost, náročnou doprovodnou léčbu a především vysoké finanční náklady, a proto ji většina majitelů odmítá. V roce 2012 vyzkoušeli poprvé Trobridge et al. u plemene basenji léčbu kmenovými buňkami (stem cells), která by mohla pomoci i lidským pacientům.

4.4 Cystinurie

4.4.1 Charakteristika cystinurie

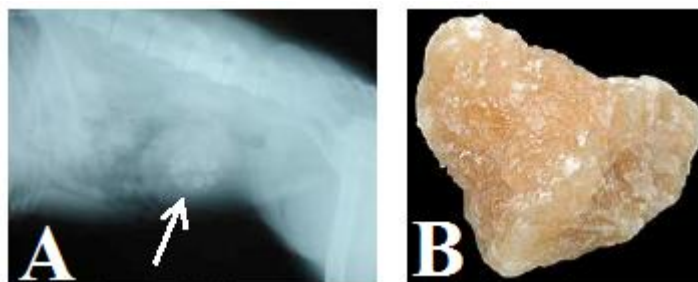
Cystinurie je jedna z prvních popsáných vrozených metabolických onemocnění u člověka a dalších živočišných druhů. V České republice se u člověka považuje za časté metabolické onemocnění s frekvencí výskytu 1 : 5600 (Hyánek, 1991). Podle veterinárních laboratorních analýz je tímto onemocněním postiženo celosvětově více než 60 psích plemen (Osborne et al., 1999). Onemocnění postihuje vzácně i kočky (Mizukami et al., 2015) a bylo potvrzeno také u psů hřivnatých ze zoologických zahrad i u volně žijících v Brazílii (Bovee et al., 1981).

U člověka byly rozlišeny tři formy onemocnění – cystinurie typu I, typu II a typu III. U typu I je porušen transport COLA v ledvinách a tenkém střevě. U heterozygotů (přenašečů) se onemocnění nijak neprojevuje. U typu II je střevní transport cystinu značně oslabený. Zvýšené množství cystinu v moči se průkazněji objeví u homozygotů než u heterozygotů. U cystinurie typu III je slabě snížená absorpce COLA ve střevě. Nositelé typu III vykazují nepatrně zvýšené množství cystinu a lyzinu v moči (Rosenberg et al., 1966; Milliner, 1990). Typ I je způsoben mutací genu *SLC3A1* (solute carrier family 3 member 1). Typy II a III souvisí s mutací genu *SLC7A9* (solute carrier family 7 member 9) (Leclerc et al., 2002; NCBI, 2016^{10,11}).

4.4.2 Klinický obraz cystinurie

Cystinurie je porucha v transportu aminokyselin cystinu, ornitinu, lysinu a argininu (souhrnně označované jako COLA) v ledvinách a střevě. V ledvinách

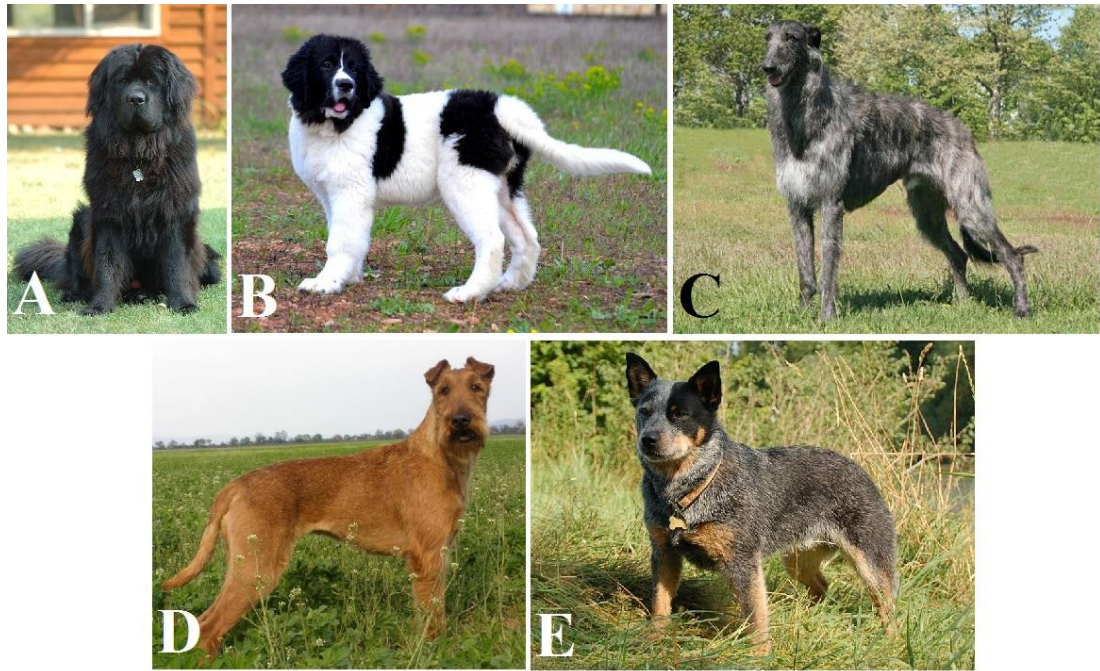
nedochází k reabsorpci cystinu a ten se pak hromadí v moči. Kvůli kyselému pH moči je cystin málo rozpustný a snadno tvoří v močovém traktu krystalky a kaménky (Obr. 11). Tvorba močových kamenů, které pak brání průchodu moči, je označována jako urolitiáza (Dent and Rose, 1951; Thier et al., 1965).



Obr. 11: Cystinurie u psa. Rentgenový snímek močového měchýře (A) u psa postiženého cystinurií a cystinový urolit (B).

Klinické příznaky jsou snadněji rozpoznatelné u psů než u fen, a to vzhledem ke složitějšímu uložení močových cest. V záhybech močového traktu dochází rychleji ke snížení průchodnosti vedoucí až k úplnému ucpání močovými kameny. Při průchodu kamének močovými cestami psa může dojít k poranění sliznice a moč může obsahovat i pouhým okem viditelnou krev. Výsledkem bývají bakteriální infekce a záněty močového měchýře (Bovee, 1986; Tichá, 2006).

Podle různých klinických projevů a genetických studií byla psí cystinurie původně dělená na typ I a nontyp I. Cystinurie typu I je častější a vyskytuje se u novofundlandského psa a landseerů – Obr. 12A, B (Henthorn et al., 2000). Tato forma onemocnění postihuje obě pohlaví a má těžší průběh, kdy dochází k silnému vylučování COLA močí. Nontyp I cystinurie byl nalezen u mastifů, skotských jeleních psů (deerhound) a irských teriérů (Obr. 12C, D). První příznaky onemocnění se objevují u nevykastrovaných psů později a aminokyseliny COLA se nevylučují do moči v takové míře jako u novofundlandců u typu I. Genetické pozadí formy nontyp I zůstává neobjasněné. Možnost vazby na X chromozom byla vyloučena, ale předpokládá se, že choroba závisí na hladině testosteronu (Casal et al., 1995; Giger et al., 2011).



Obr. 12: Plemena psů, která postihuje cystinurie. Typ-I u novofundlandského psa (A) a landseera (B), nontyp-I u deerhonda (C) a irského teriéra (D) a typ-IIA, který byl potvrzen u australského honáckého psa (E).

4.4.3 Genetické pozadí cystinurie

Cystinurii způsobují mutace genů *SLC3A1* - solute carrier family 3 (amino acid transporter heavy chain), member 1 na chromozomu 10 a *SLC7A9* - solute carrier family 7 (amino acid transporter light chain, bo, + system), member 9 na chromozomu 1 (NCBI, 2016^{4,5}). Mutace způsobí zkrácení nebo úplnou nefunkčnost výsledného proteinu rBAT (neutral and basic amino acid transport protein, transportní protein aminokyselin s neutrálním a bazickým charakterem), který je významný ve střevě a v ledvinách (Palacín, 1994).

Novofundlandské psy postihuje nonsense mutace v exonu 2, která mění cytosinovou bázi na thyminovou, v důsledku čehož vzniká místo argininu (CGA, Arg) stop kodon (UGA). Charakter onemocnění u novofundland'anů je podobný jako u člověka, proto by toto plemeno mohlo sloužit jako model pro cystinurii typu I u lidí (Henthorn et al., 2000).

Podle Bronse et al. (2013) cystinurii u labradorských retrívrů podmiňuje delece jednoho páru bází v exonu 1 genu *SLC3A1* (Obr. 13A). V kodonu pro glycin

(GGC, Gly) chybí guaninová báze, a proto se předčasně ukončí čtecí rámec a výsledný protein se zkrátí. U australského honáckého psa byla zjištěna delece šesti bází v exonu 6 genu *SLC3A1* (Obr. 13B), která odstraní ze sekvence první dva ze tří po sobě jdoucích threoninů (ACC, Thr). U trpasličího pinče byla zaznamenána missense mutace - substituce jedné báze v exonu 9 genu *SLC7A9*, která přemění aminokyselinu glycin na arginin.

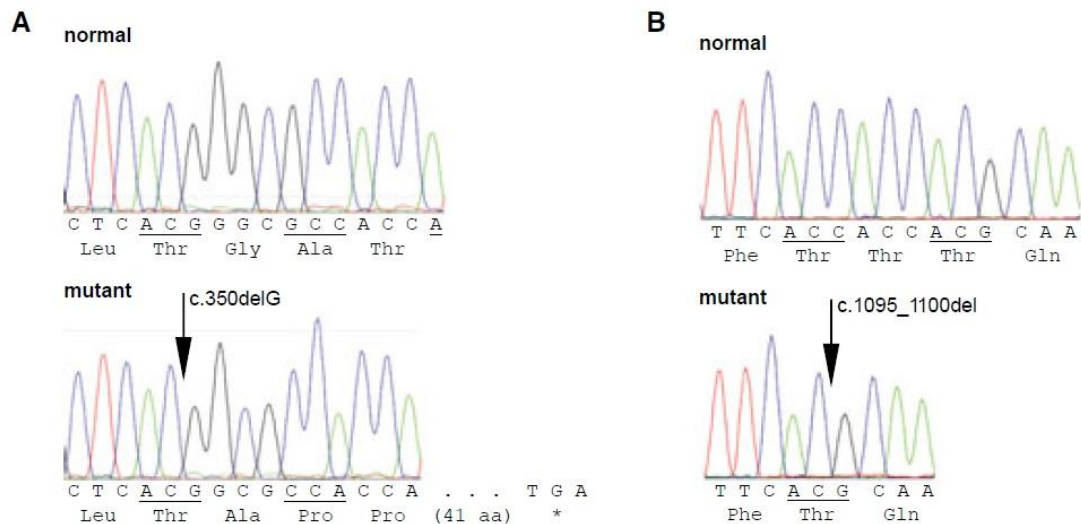
Brons et al. (2013) navrhli nové rozdělení forem cystinurie u psů na typ I-A, typ II-A, typ II-B a typ III a nově určili, že u typu II-A a II-B je dědičnost autozomálně dominantní (Tab. 1).

Tab. 1: Nový klasifikační systém cystinurie podle Bronse et al. (2013) založený na nových poznacích (AR = autozomálně recesivní, AD = autozomálně dominantní)

	Typ I-A	Typ II-A	Typ II-B	Typ III
Dědičnost	AR	AD	AD	Závislý na pohlaví
Gen	<i>SLC3A1</i>	<i>SLC3A1</i>	<i>SLC7A9</i>	Neurčen
Postižené pohlaví	Psi i feny	Psi i feny	Psi i feny	Nevykastrovaní dospělí psi
Androgenní závislost	Ne	Ne	Ne	Ano
Plemeno	Novofundlandský pes Landseer Labrador	Australský honácký pes (Obr. 12E)	Trpasličí pinč	Mastif Deerhound Irský teriér

4.4.4 Diagnostika a léčba cystinurie

Cystinurie je u psů diagnostikovatelná metodou PCR a následným sekvenováním DNA (Brons et al., 2013) nebo denaturační vysokotlakou kapalinovou chromatografií (Denaturing high-performance liquid chromatography, DHPLC) (Matos et al., 2006).



Obr. 13: Chromatogramy znázorňující mutace genu *SLC3A1*. Horní chromatogramy zobrazují normální sekvence a spodní jsou mutované. Chromatogram A patří labradorskému retrievrovi – delece guaninové báze v místě označeném šipkou a B patří australskému honáckému psovi – delece 6 bp (chybí dva ze tří threoninů) označená šipkou (Brons et al., 2013).

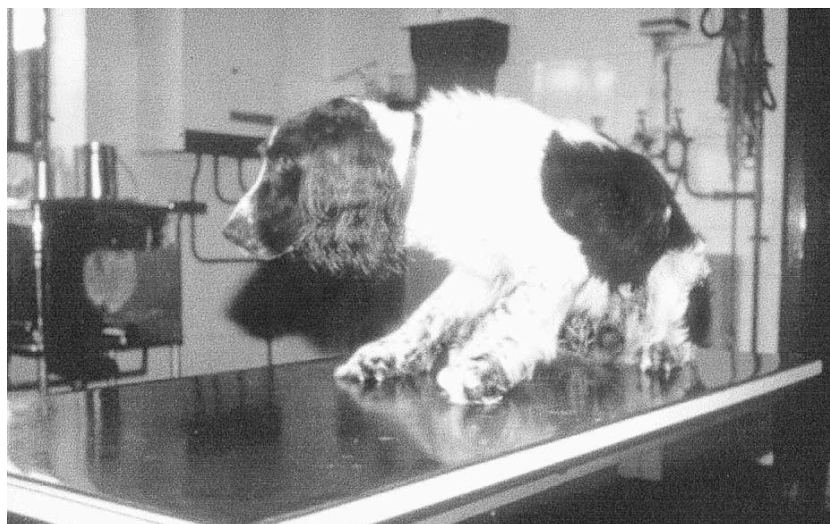
Cystinovou urolitiázu lze u psů léčit nasazením tioproninu, který se v těle naváže na cystin. Umožní tak lepší rozpustnost cystinu a brání opakované tvorbě cystinových krystalů – urolitů (Hoppe and Denneberg, 2001).

4.5 Fukosidóza

4.5.1 Charakteristika fukosidózy

Fukosidóza je vážné dědičné onemocnění, které je způsobeno nedostatkem lysozomálního enzymu α -L-fukosidasy. Toto vzácné onemocnění bylo prokázáno u člověka i u psů. Patří do skupiny lysozomálních onemocnění (lysosomal storage disease, LSD), při kterých se ve tkáních ukládají látky, které by při dostatku uvedeného enzymu normálně podléhaly svému dalšímu metabolickému rozkladu. Řadí se do LSD podskupiny glykoproteinózy (Skelly and Franklin, 2002).

Postihuje anglické špringršpaněly (Obr. 14), kteří jsou u tohoto onemocnění vhodným modelem pro vyvíjení účinných léčebných postupů u lidské populace (Bielicki et al., 2000). U člověka byla nemoc rozdělena na dva typy, přičemž první typ má těžší a rychlejší průběh. Klinické příznaky přicházejí už kolem šesti měsíců věku dítěte. Nemocné děti umírají většinou před dosažením deseti let věku. Druhý typ, který je v lidské populaci více častý, mívá lehčí průběh a nemocný se může dožít i 40 let (Benešová et al., 2005).



Obr. 14: Anglický špringršpaněl (stáří 18 měsíců) postižený fukosidózou. Pes trpěl úzkostí a byl u něho prokázán úbytek kosterního svalstva. Na levé přední končetině je patrná vada kloubů prstů, které jsou zahnuté (Skelly and Franklin, 2002).

4.5.2 Klinický obraz fukosidózy

Klinické příznaky fukosidózy se u psů objevují nejčastěji ve stáří 4–8 měsíců, ale nálezy v mozku jsou rozpoznatelné už brzy po narození psa (Kondagari et al., 2011a). U psů s fukosidózou je značný nedostatek enzymu α -L-fukosidasy (forma I i II) v mozku a míše, ale u dalších sedmi lysozomálních enzymů byla prokázána zvýšená druhotná produkce po propuknutí onemocnění (Abraham et al., 1984).

Kvůli chybějícímu enzymu α -L-fukosidase se nerozložené glykokonjugáty obsahující fukózu hromadí ve tkáních organismu a ukládají se v tělních orgánech, hlavně v mozku a nervové tkáni (Benešová et al., 2005).

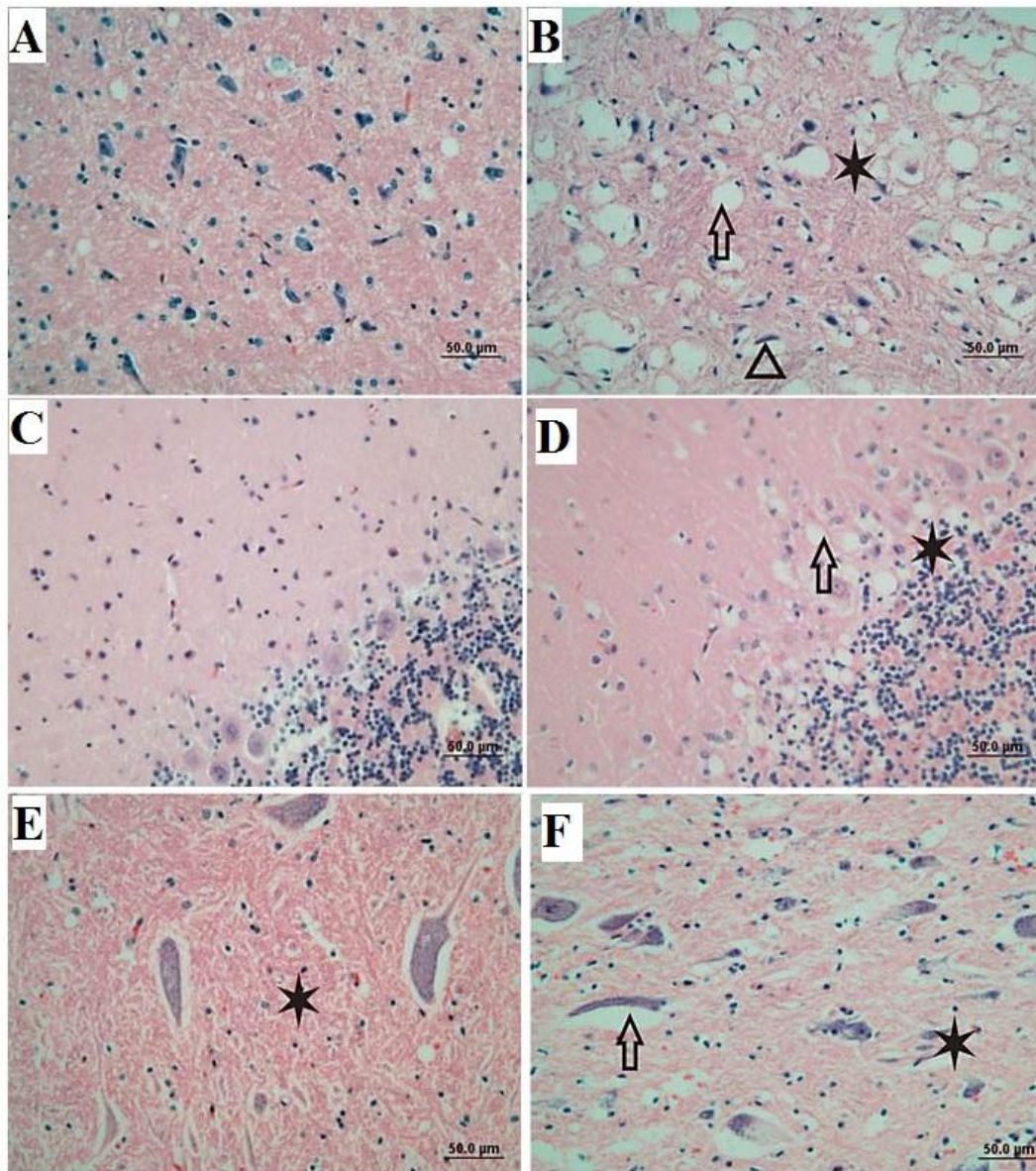
V neuronech a gliových buňkách se tvoří váčky s nerozloženým materiálem (vakuoly, Obr. 15) slabě od dvou měsíců věku, pokročilejší vakuolizace je patrná ve čtyřech měsících a nejsilnější nalezneme u psů v pokročilém stadiu nemoci, kde dochází i k úbytku neuronů. V počátečních stádiích nemoci se objevuje demyelinizace a tvorba mikroglíí v nervové tkáni. Příznaky fukosidózy jsou neurologického charakteru a jsou jimi hypermetrie (porucha ovládní antagonistických svalů), ztráta schopnosti koordinace pohybů, ztráta již naučeného chování a postupné zhoršování příznaků s letálními následky. Smrt nastává nejčastěji mezi třetím a čtvrtým rokem života (Skelly et al., 1996, Kondagari et al., 2011b).

4.5.3 Genetické pozadí fukosidózy

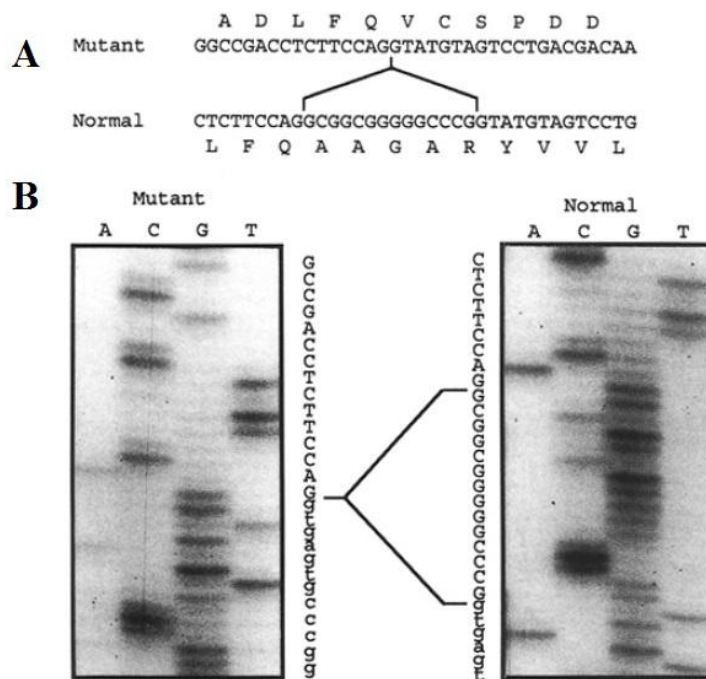
Fukosidóza je stejně jako většina ostatních lysozomálních onemocnění podmíněna autozomálně recesivní dědičností (Skelly and Franklin, 2002). Pomocí metody PCR a následného sekvenování objasnili Occhiodoro and Anson (1996) genetické pozadí nemoci. Jedná se o delecii posledních 14 párů bází genu *FUCA1* (fucosidase, alpha-L- 1, tissue) v exonu 1 (Obr. 16), která představuje frameshift mutaci a předčasně ukončuje translaci terminačním kodonem na následujícím exonu 2. Výsledný protein α -L-fukosidasa I, která řídí metabolismus fukózy, je zkrácený a tudíž nefunkční (Abraham et al., 1984; NCBI, 2015⁶).

4.5.4 Možnosti diagnostiky a léčby fukosidózy

Lysozomální onemocnění se dají odhalit testem suché krevní kapky (Dried Blood Spot), kde je měřena aktivita lysozomálních enzymů. Tato metoda představuje jednoduchou a výhodnou možnost sledování počtu nemocných v populacích psů (Sewell et al., 2012). Mutace, která způsobuje fukosidózu, je již známa, díky čemuž byl vyvinut speciální genetický test založený na metodě PCR (Holmes et al., 1998).



Obr. 15: Změny v mozkové tkáni a míše psa postiženého fukosidózou. Porovnání stavby thalamu (A, B), mozečku (C, D) a míchy (E, F) u zdravého psa staršího tří let (A, C, E) a psa s fukosidózou (B, D, F) v pokročilých stadiích nemoci. Šipky označují vakuoly, hvězdy označují gliozu (B, E, F) a prázdné košíčkové buňky mozečku (D), trojúhelník v obr. B značí rozpadající se neuron (Kondagari et al., 2011b).



Obr. 16: Mutace DNA způsobující fukosidózu. Sekvence DNA (A) před mutací (Normal) a po delecí 14 bp (Mutant). V genomické DNA (B) je znázorněn chybějící úsek bází na rozhraní kódující oblasti označené velkými písmeny a intronové oblasti značené malými písmeny (Occhiodoro and Anson, 1996).

Moderní a dobře snášenou léčbu fukosidózy u psů objevil Kondagari et al. (2011c) – Enzyme replacement therapy (ERT). Jedná se o intracisternální injekční aplikaci psí α -L-fukosidasy, která byla syntetizována ve vaječnicích čínského křečička. Včasná léčba prokazatelně snížila množství ukládaných fukosylových glykokonjugátů v oblastech centrální nervové soustavy, v lymfatických uzlinách a játrech. Tento objev byl velkým pokrokem v léčbě fukosidózy, neboť do té doby se spoléhalo jen na transplantaci kostní dřeně, která nebyla tak úspěšná a nesla s sebou vysoké riziko pro pacienty.

4.6 L-2-HGA acidurie

4.6.1 Charakteristika L-2-HGA

L-2-hydroxyglutarová acidurie (L-2-HGA) je vzácné neurometabolické onemocnění a patří do skupiny organických acidurií (Jovic et al., 2014). Postihuje člověka a psy. Poprvé ji diagnostikoval Duran et al. (1980) u pětiletého chlapce. Abramson et al. (2003) zdokumentovali první případy L-2-HGA u stafordširských bulteriérů (Obr. 17), u kterých se příznaky onemocnění projevily během prvního roku života psa. Výskyt onemocnění byl potvrzen i u west highland white teriéra (Garosi et al., 2005) a u dvou fen yorkširského teriéra (Sanchez-Masian et al., 2012).

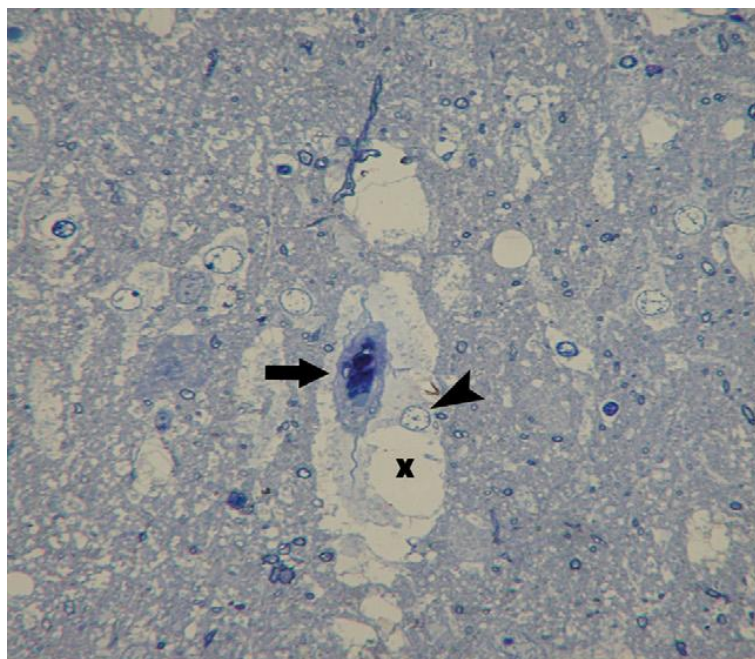


Obr. 17: Stafordširský bulteriér. Jedním z predisponovaných plemen k L-2-HGA je stafordširský bulteriér.

4.6.2 Klinické příznaky L-2-HGA

L-2-HGA se projevuje u psů podobně jako u člověka. Ve většině případů se jedná o záchvaty, ataxii, ztuhlost svalů, špatnou orientaci v prostoru a zhoršenou pohyblivost. Ve všech případech jsou vyšetřením dokázány abnormálně zvýšené koncentrace L-2-hydroxyglutarátu v plazmě, moči a mozkomíšním moku (Abramson et al., 2003).

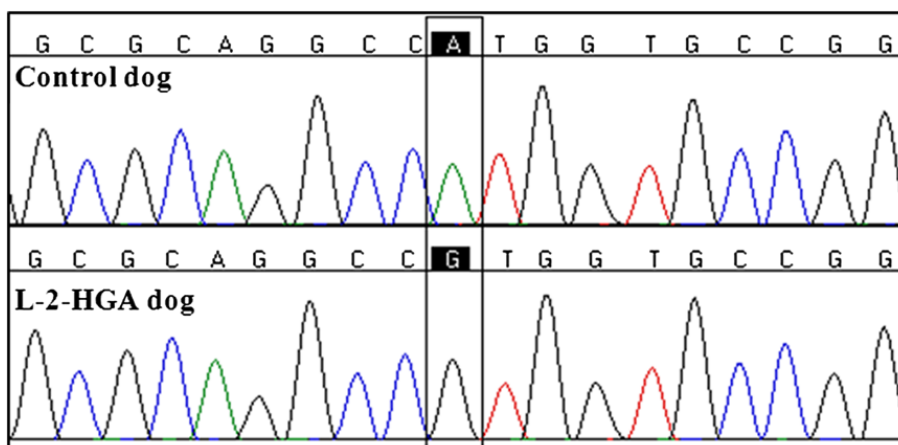
Enzym L-2-hydroxyglutarát dehydrogenáza katalyzuje přeměnu L-2-hydroxyglutarátu na α -ketoglutarát. Shromažďování L-2-hydroxyglutarátu je pro organismus toxické. Akumulace způsobuje u člověka leukoencefalopatii - změny v bílé hmotě mozkové a zvýšenou pravděpodobnost vzniku nádorových onemocnění mozku (Van Schaftingen et al., 2009). U psů byly objeveny Scurrellem et al. (2008) mikroskopické změny v šedé hmotě mozkové v astrocytech (Obr. 18).



Obr. 18: Změny v mozkové kůře vyvolané L-2-HGA. Nitrobuněčná vakuola (x) uvnitř astrocytu (symbol ►) spojená s krevní cévou (symbol ➡) v mozkové kůře (Scurrell et al., 2008).

4.6.3 Genetická stránka L-2-HGA

L-2-HGA je podmíněna autozomálně recesivní dědičností (Jovic et al., 2014). U stafordširských bulteriérů ji způsobuje mutace genu *L2HGDH* (L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase), a sice dvojitá substituce v exonu 10 tvořená dvěma substitucemi, které odděluje jeden thymin (Penderis et al., 2007). Gen *L2HGDH* leží na chromozomu 8 a kóduje L-2-hydroxyglutarát dehydrogenázu (NCBI, 2015⁷). U yorkširských teriérů byla zjištěna tranzice adeninu na guanin (Obr. 19) v exonu 1 (Farias et al., 2012).



Obr. 19: Úsek DNA genu *L2HGDH* exonu 1 u yorkššírského teriéra. Chromatogram ukazuje L-2-HGA mutaci - tranzici A na G (Farias et al., 2012).

4.6.4 Možnosti diagnostiky a léčby L-2-HGA

L-2-hydroxyglutarová acidurie je u psů odhalitelná metodou kvantifikace organických kyselin a aminokyselin (Organic and amino acid quantification), u níž se ve výsledcích objeví zvýšené množství L-2-HG v moči, mozkomíšním moku a krevní plazmě (Abramson et al., 2003). L-2-HGA lze prokázat také magnetickou rezonancí, která ukáže změny v mozkové tkáni postiženého psa.

Léčba této vzácné dědičné poruchy metabolismu dosud nebyla výzkumy objevena u člověka ani u psa. Fenobarbituráty pomohou snížit agresivitu postiženého psa a mohou pozastavit vývoj dalších klinických příznaků a demence (Farias et al., 2012), ale specifická léčba vyvinuta nebyla. U člověka byla vyzkoušena léčba riboflavinem u šestnáctiletého chlapce, kterému se během dvouleté léčby zlepšily motorické funkce a snížilo se množství L-2-HG v moči (Yilmaz, 2009).

4.7 GM1-gangliosidóza

4.7.1 Charakteristika onemocnění

GM1-gangliosidóza (GM1) je vážné metabolické onemocnění, které je způsobeno nedostatkem enzymu β -galaktosidázy ve tkáních organismu. Kvůli nedostatku enzymu dochází k selhávání procesu štěpení p-nitrofenyl- β -D-galaktopyranosidu a GM1-gangliosidu (Okada and O'Brien, 1968). Nerozložený GM1-gangliosid a další příbuzné glykokonjugáty se masivně ukládají ve tkáních, především v oblastech centrální nervové soustavy a v periferních nervech (Brunetti-Pierri and Scaglia, 2008). Stejně jako fukosidóza se řadí mezi lysozomální onemocnění - LSD (Jolly and Walkley, 1997).

Postihuje japonské plemeno shiba (Yamato et al., 2000), portugalské vodní psy (Wang et al., 2000), aljašské husky (Müller et al., 2001) - Obr. 20A–C, anglické špringršpaněly (Alroy et al., 1985) a nečistokrevné bigly (Rodriguez et al., 1982). Postižení psi fungují jako model pro lidské onemocnění, protože se genetická i biochemická stránka GM1 a klinické příznaky podobají případům u lidí (Suzuki et al., 1995).

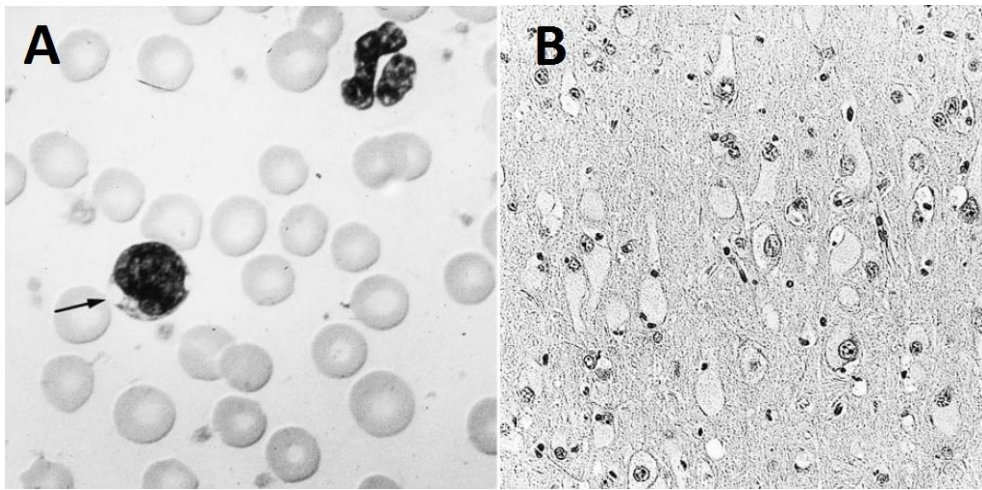
U domácích zvířat byla prokázána i u některých plemen ovcí (Skelly et al., 1995), skotu (Sheahan et al., 1978) a koček (Baker et al., 1986).



Obr. 20: Predisponovaná plemena ke gangliosidóze. Shiba (A), portugalský vodní pes (B) a aljašský husky (C), který není uznán jako čisté plemeno a byl vyšlechtěn speciálně jako saňový pes.

4.7.2 Klinické příznaky GM1

Při gangliosidóze u plemene aljašský husky byly v experimentu nejvíce patrné změny v centrální a periferní nervové soustavě a také v lymfatických tkáních. Postižená bývá většina neuronů mozku, míchy a ganglií v periferní nervové soustavě. Dochází ke zvětšení neuronů, v jejichž cytoplazmě byly nalezeny různě velké váčky (vakuoly) naplněné nerozloženým materiálem (Obr. 21B). Vakuoly byly nalezeny taktéž v lymfocytech a makrofázích (Obr. 21A), které se podílejí na udržení imunitního systému psa (Müller et al., 2001).



Obr. 21: Patologické nálezy ve vzorcích aljašských husky s GM1. V krevním nátěru (A) je šipkou označený lymfocyt s vakuolizovanou cytoplazmou. Mozkové neurony (B) jsou zvětšené a obsahují nerozložený materiál v různě velkých váčkách (Müller et al., 2001).

Při gangliosidóze dochází u psů podobně jako u člověka ke změnám v bílé a šedé hmotě mozkové, ke zvětšování neuronů a také ubývání myelinu. Postupná demyelinizace zhoršuje přenosy vzruchů a vyvolává neurologické projevy onemocnění (Müller et al., 2001).

První klinické projevy onemocnění přicházejí obvykle od pátého měsíce věku. Jsou jimi úbytky hmotnosti, ztráta rovnováhy, zakrslý růst, kulhání, ataxie, třes. Později se přidává ztráta posturálních reakcí, třes hlavy, svalová křečovitost v končetinách, přehnané reakce na zvuk a dotek. Kolem 11–12 měsíců věku přestává

pes reagovat na zvuky, ubývá na hmotnosti, zhoršují se svalové křeče a může být agresivní. Ve 12.–15. měsíci se objevuje letargie a otupělost. Smrt přichází nejčastěji kolem 14. měsíce věku (Yamato et al., 2003; Brunetti-Pierri and Scaglia, 2008).

4.7.3 Genetické pozadí GM1

GM1 je jako většina ostatních lyzozomálních onemocnění podmíněno autozomálně recesivní dědičností. U různých plemen je GM1 způsobena odlišnými mutacemi genu *GLB1* (galactosidase, beta 1; β -1-galaktosidasa), který leží na chromozomu 23 (NCBI, 2016⁸).

U portugalského vodního psa se vyskytuje mutace měnící smysl (missense mutation) na pozici 200 v exonu 2, která mění výslednou aminokyselinu z argininu (CGC, Arg) na histidin (CAC, His) (Wang et al., 2000). GM1 u shiby způsobuje delece jedné báze cytosinu na pozici 1668 v exonu 15. Jedná se o frameshift mutaci, která zkrátí výsledný protein o 69 aminokyselin (Yamato et al., 2002).

Ve studii Broeckx et al. (2013) zkoumali výskyt mutovaných alel devíti genetických chorob, z nichž jedna byla GM1, u 70 různých plemen psů z Belgie, Nizozemska a Německa. Výsledkem bylo, že u žádného ze 476 vzorků krve nebyla nalezena mutovaná alela gangliosidózy.

4.7.4 Diagnostika a léčba GM1

Gangliosidóza je diagnostikovatelná metodou MALDI TOF MS (Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry), která rychle odhalí nahromaděný GM1 v mozkomíšním moku psa. Mozkomíšní mok je odebrán subokcipitální punkcí (Sato et al., 2011). Vyšetření sekvenováním DNA se provádí ze vzorku krve a díky známé mutaci, která způsobuje gangliosidózu, je spolehlivě odhalitelná. GM1 se dá také prokázat chromatografií na tenké vrstvě (Thin-layer chromatography, TLC) vzorku mozkomíšního moku (Izumi et al., 1993). Snímkování magnetickou rezonancí (MRI) odhalí změny v bílé hmotě mozkové (Hasegawa et al., 2012).

V současné době není u psů vyvinuta specifická léčba GM1. Satoh et al. (2006) podávali nemocné shibě prednisolon, ale v porovnání s neléčenými psy v témže stadiu GM1 nebylo pozorováno žádné zlepšení. Léčba glukokortikoidy tedy není účinná. Metoda nahrazení enzymu (Enzyme replacement therapy) byla úspěšně vyzkoušena u lidských pacientů (Condori et al., 2016) a mohla by představovat účinný způsob léčby všech lysozomálních onemocnění.

4.8 Toxikóza mědi (CT)

4.8.1 Charakteristika CT

Toxikóza mědi (Copper toxicosis, CT) je vážné metabolické onemocnění, které spočívá v akumulaci mědi v jaterní tkáni (Obr. 23D). Hromadění mědi v hepatocytech vede k chronickému zánětu jater a později i k cirhóze jater (Klomp et al., 2003). Množství vstřebávané mědi v gastrointestinálním traktu se však u postižených psů nezvyšuje (Hyun and Filippich, 2004; Horák, 2007). U člověka byla prokázána nemoc s obdobnými příznaky – Wilsonova choroba. U psů se vyskytuje především u bedlingtonských teriérů – Obr. 22 (Kelly et al., 1984). Thornburg et al. (1986) prokázali podobné příznaky jako u dědičné toxikózy mědi i u west highland white teriérů a dobrmanů, ale k potvrzení diagnózy by bylo potřeba dalších výzkumů. U labradorských retrívrů byl prokázán chronický zánět jater související s mědí (copper-associated chronic hepatitis), ale genetické pozadí choroby ještě nebylo objasněno (Hoffmann et al., 2006).

Měď je důležitým mikroprvkem pro mnoho organismů, ale její metabolismus musí být v těle přísně regulován, protože i mírně zvýšené množství může být toxické. Nejdůležitější kroky, při nichž se měď zpracovává, probíhají v játrech (Fieten et al., 2012) a nadbytek je odváděn žlučí, čemuž napomáhá ATPáza ATP7B – ATPase copper transporting beta (Cater et al., 2006).



Obr. 22: Bedlingtonský teriér. Plemeno psa, u něhož byla potvrzena CT.

4.8.2 Klinický obraz CT

Věk při nástupu projevů CT ovlivňuje plemeno psa, množství přijímané mědi v potravě a pitné vodě, u fen gravidita a laktace (Fieten et al., 2014). Nejčastěji propuká u dospělých psů ve věku 2–6 let (Obr. 23A). První klinické příznaky toxikózy u psa jsou problémy s příjmem potravy. Následuje nechutenství a zvracení, které vyvolají snížení hmotnosti (Horák, 2007). V pokročilejším stadiu nemoci se přidávají žloutenka, jaterní encefalopatie, ascites (uvolnění tekutiny v břišní dutině) a akutní jaterní zánět (Obr. 23B, C), při kterém se může uvolnit do oběhu velké množství mědi a nastává hemolytická krize. Toxikóza se však na rozdíl od Wilsonovy choroby u člověka neprojevuje Kayser-Fleischerovým prstencem kolem oční duhovky, přestože ho způsobuje zvýšené množství mědi v těle (Owen and Ludwig, 1982; Fieten et al., 2014).

4.8.3 Genetické pozadí CT

Toxikóza mědi je způsobena mutací – chromozomální delecí 39,7 kilobází (kb) na exonu 2 genu *COMMD1* – copper metabolism domain containing 1 (dříve známý jako gen *MURR1*), která vede k úplné absenci důležitého proteinu MURR1 (NCBI, 2015⁹). V důsledku nepřítomnosti proteinu dochází k extrémnímu ukládání mědi v hepatocytech (Klomp et al., 2003). CT je podmíněna u bedlingtonských teriérů autozomálně recesivní dědičností (Johnson et al., 1980).



Obr. 23: Fena labradorského retrívra postížená toxikózou mědi. Onemocnění se projevilo čtyři týdny od vrhu štěňat (A). Zažloutlá bělima oka feny je důkazem zánětu jater (B). Na játrech je zjevná makronodulární cirhóza (C). Histologický obraz jaterního vzorku ukazuje hepatocyty naplněné mědí - černá granula (D). Měď byla naměřena v množství $2210 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ dwl}$ (Fieten et al., 2014)

4.8.4 Diagnostika a terapie CT

U bedlingtonských teriérů je onemocnění odhalitelné DNA testem nebo biopsií jater, kdy se určuje obsah přítomné mědi ve vzorku (Horák, 2007). U ostatních plemen je možné jen histologické vyhodnocení vzorku z biopsie jaterní tkáně, protože kauzální mutace dosud nebyly objasněny. U bedlingtonských teriérů byly stanoveny průměrné hodnoty množství mědi u zdravých psů na méně než $440 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ vysušené jaterní tkáně (dry weight liver, dwl). Pro potvrzení toxikózy překračují hodnoty $800 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{ dwl}$, některé zdroje uvádí dokonce až $1000 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{ dwl}$ (Coronado et al., 2003).

Současná léčba toxikózy je možná *D*-penicilaminem, který se řadí mezi cheláty a je schopný na sebe vázat měď a odvádět ji z těla pryč. Léčba s sebou může nést riziko nežádoucích účinků, jako jsou nevolnost a zvracení. U bedlingtonských teriérů se doporučuje celoživotní léčba *D*-penicilaminem. Další možností terapie je

omezení příjmu mědi potravou (Fieten et al., 2014). Množství mědi se dá také snížit podáváním zinku, který dokáže redukovat vstřebávání mědi v trávicím traktu (Horák, 2007).

5. Závěr

Dědičná metabolická onemocnění u psů stejně jako u člověka způsobují zdravotní komplikace a neumožňují prožít plnohodnotný život. Přenašeči mutovaných alel by měli být z chovů co nejrychleji vyřazeni, aby se předešlo dalšímu rozšiřování onemocnění. Díky zvířecím modelům byla již na několik onemocnění vyvinuta léčba i pro lidskou populaci.

Bakalářská práce může dál sloužit jako studijní materiál. Přehled informací o jednotlivých chorobách přibližuje problematiku chovatelům i laické veřejnosti.

6. Seznam literatury a elektronických zdrojů

6.1 Seznam literatury

- ABRAHAM, D., W. F. BLAKEMORE, A. DELL, M. E. HERRTAGE, J. JONES, J. T. LITTLEWOOD, J. OATES, A. C. PALMER, R. SIDEBOTHAM, a B. WINCHESTER. The enzymic defect and storage products in canine fucosidosis. *Biochemical Journal* [online]. 1984, **222**(1), 25-33 [cit. 2016-03-24]. ISSN 1470-8728.
- ABRAMSON, C. J., S. R. PLATT a G. D. SHELTON. Pyruvate dehydrogenase deficiency in a Sussex spaniel. *Journal of Small Animal Practice* [online]. 2004, **45**(3), 162-165 [cit. 2016-03-27]. ISSN 0022-4510.
- ABRAMSON, C. J., S. R. PLATT, C. JAKOBS, N. M. VERHOEVEN, R. DENNIS, L. GAROSI a G. D. SHELTON. L-2-Hydroxyglutaric Aciduria in Staffordshire Bull Terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 2003, **17**(4), 551-556 [cit. 2016-03-28]. ISSN 0891-6640.
- ALROY, J., U. ORGAD, A. A. UCCI, S. H. SCHELLING, K. L. SCHUNK, C. D. WARREN, S. S. RAGHAVAN a E. H. KOLODNY. Neurovisceral and skeletal GM1-gangliosidosis in dogs with beta-galactosidase deficiency. *Science* [online]. 1985, **229**(4712), 470-472 [cit. 2016-03-17]. ISSN 1095-9203.
- BAKER, C. G., W. F. BLAKEMORE, A. DELL, A. C. PALMER, P. R. TILLER a B. G. WINCHESTER. GM1 gangliosidosis (type 1) in a cat. *Biochemical Journal* [online]. 1986, **235**(1), 151-158 [cit. 2016-03-17]. ISSN 1470-8728.
- BENEŠOVÁ, E., M. MARKOVÁ, P. LIPOVOVÁ a B. KRÁLOVÁ. Fukosidasy a oligosacharidy obsahující fukosu. *Chemické Listy* [online]. 2005, **99**, 324-329 [cit. 2015-10-10]. ISSN 1213-7103.
- BEUTLER, E. a T. GELBART. Estimating the prevalence of pyruvate kinase deficiency from the gene frequency in the general white population. *Blood* [online]. 2000, **95**(11), 3585-3588 [cit. 2016-03-06]. ISSN 1528-0020.
- BIELICKI, J., V. MULLER, M. FULLER, J. J. HOPWOOD a D. S. ANSON. Recombinant Canine α -Fucosidase: Expression, Purification, and Characterization. *Molecular Genetics and Metabolism* [online]. 2000, **69**(1), 24-32 [cit. 2015-11-24]. ISSN 1096-7192.

- BLACK, J. A., CH. J. CHERN a M. B. RITTENBERG. Canine erythrocyte pyruvate kinase. I. Properties of the normal enzyme. *Biochemical Genetics* [online]. 1975, **13**(5), 331-339 [cit. 2016-03-16]. ISSN 1573-4927.
- BOVEE, K. C. Canine Cystine Urolithiasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* [online]. 1986, **16**(2), 211-215 [cit. 2016-03-23]. ISSN 0195-5616.
- BOVEE, K. C., M. BUSH, J. DIETZ, P. JEZYK a S. SEGAL. Cystinuria in the maned wolf of South America. *Science* [online]. 1981, **212**(4497), 919-920 [cit. 2016-03-22]. ISSN 1095-9203.
- BROECKX, B. J. G., F. COOPMAN, G. E. C. VERHOEVEN, W. VAN HAERINGEN, L. van de GOOR, T. BOSMANS, I. GIELEN, J. H. SAUNDERS, S. S. A. SOETAERT, H. VAN BREE, CH. VAN NESTE, F. VAN NIEUWERBURGH, B. VAN RYSSSEN, E. VERELST, K. VAN STEENDAM, D. DEFORCE. The prevalence of nine genetic disorders in dog population from Belgium, the Netherlands and Germany. *PLoS ONE* [online]. 2013, **8**(9), e74811 [cit. 2016-03-28]. ISSN 1932-6203.
- BRONS, A. K., P. S. HENTHORN, K. RAJ, C. A. FITZGERALD, J. LIU, A. C. SEWELL a U. GIGER. *SLC3A1* and *SLC7A9* Mutations in Autosomal Recessive or Dominant Canine Cystinuria: A New Classification System. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 2013, **27**(6): 1400-1408 [cit. 2015-12-06]. ISSN 0891-6640.
- BROOKER, R. J. *Genetics: analysis & principles*. 2nd ed. Boston: McGraw-Hill, 2005. ISBN 0-07-111098-4.
- BROWN, B. I. a D. H. BROWN. The glycogen storage diseases: Types I, III, IV, V, VII, and unclassified glycogenoses. *Carbohydrate metabolism and its disorders* [online]. Vol. 2. New York: Academic Press, 1968, s. 124-150 [cit. 2016-03-03]. ISBN 9780122149016.
- BROWN, G. K., L. J. OTERO, M. LEGRIS a R. M. BROWN. Pyruvate dehydrogenase deficiency. *Journal of Medical Genetics* [online]. 1994, **31**(11), 875-879 [cit. 2016-03-27]. ISSN 1468-6244.
- BROWN, G. K., R. M. BROWN, R. D. SCHOLEM, D. M. KIRBY a H-H. M. DAHL. The Clinical and Biochemical Spectrum of Human Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 1989, **573**(1), 360-368 [cit. 2016-03-27]. ISSN 0077-8923.

- BRUNETTI-PIERRI, N. a F. SCAGLIA. GM1 gangliosidosis: Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Molecular Genetics and Metabolism* [online]. 2008, **94**(4): 391-396 [cit. 2015-12-06]. ISSN 1096-7192.
- CAMERON, J. M., M. C. MAJ, V. LEVANDOVSKIY, N. MACKAY, G. D. SHELTON a B. H. ROBINSON. Identification of a canine model of pyruvate dehydrogenase phosphatase 1 deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* [online]. 2007, **90**(1), 15-23 [cit. 2016-03-26]. ISSN 1096-7192.
- CARDENAS, J. M. a R. D. DYSON. Mammalian pyruvate kinase hybrid isozymes. *Journal of Experimental Zoology* [online]. 1978, **204**(3), 361-367 [cit. 2016-03-09]. ISSN 0022-104x.
- CASAL, M. L., U. GIGER, K. C. BOVEE a D. F. PATTERSON. Inheritance of cystinuria and renal defect in Newfoundlands. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [online]. 1995, **207**(12), 1585-1589 [cit. 2016-03-23]. ISSN 0003-1488.
- CATER, M. A., S. L. A. FONTAINE, K. SHIELD, Y. DEAL a J. F. B. MERCER. ATP7B Mediates Vesicular Sequestration of Copper: Insight Into Biliary Copper Excretion. *Gastroenterology* [online]. 2006, **130**(2), 493-506 [cit. 2015-11-27]. ISSN 0016-5085.
- CONDORI, J., W. ACOSTA, J. AYALA, V. KATTA, A. FLORY, R. MARTIN, J. RADIN, C. L. CRAMER a D. N. RADIN. Enzyme replacement for GM1-gangliosidosis: Uptake, lysosomal activation, and cellular disease correction using a novel β -galactosidase. *Molecular Genetics and Metabolism* [online]. 2016, **117**(2), 199-209 [cit. 2016-03-17]. ISSN 1096-7192.
- CORONADO, V. A., D. DAMARAJU, R. KOHIJOKI a D. W. COX. New haplotypes in the Bedlington terrier indicate complexity in copper toxicosis. *Mammalian Genome* [online]. 2003, **14**(7), 483-491 [cit. 2015-11-27]. ISSN 0938-8990.
- DENT, C. E. a G. A. ROSE. Aminoacid metabolism in cystiuria. *Quarterly Journal of Medicine* [online]. 1951, **20**(79), 205-219 [cit. 2016-03-22]. ISSN 0033-5622.
- DURAN, M., J. P. KAMERLING, H. D. BAKKER, A. H. VAN GENNIP, S. K. WADMAN, M. M. BINNS, N. M. VERHOEVEN, E. O'DRISCOLL a S. R. PLATT. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: an inborn error of metabolism? *Journal of Inherited Metabolic Disease* [online]. 1980, **3**(1), 109-112 [cit. 2015-11-15]. ISSN 0141-8955.

- FARIAS, F. H. G., R. ZENG, G. S. JOHNSON, G. D. SHELTON, D. PAQUETTE a D. P. O'BRIEN. A *L2HGDH* initiator methionine codon mutation in a Yorkshire terrier with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *BMC Veterinary Research* [online]. 2012, **8**(1), 124-128 [cit. 2016-03-25]. ISSN 1746-6148.
- FIETEN, H., L. C. PENNING, P. A. J. LEEGWATER a J. ROTHUIZEN. New canine models of copper toxicosis: diagnosis, treatment, and genetics. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2014, **1314**(1), 42-48 [cit. 2015-11-27]. ISSN 0077-8923.
- FIETEN, H., P. A. J. LEEGWATER, A. L. WATSON a J. ROTHUIZEN. Canine models of copper toxicosis for understanding mammalian copper metabolism. *Mammalian Genome* [online]. 2012, **23**(2), 62-75 [cit. 2015-11-27]. ISSN 0938-8990.
- FLETCHER, H. a G. HICKEY. *Genetics*. 4th ed. New York, NY: Garland Science, 2013, 380 p. BIOS instant notes. ISBN 04-156-9314-4.
- GAROSI, L. S., J. PENDERIS, J. F. MCCONNELL a C. JAKOBS. L-2-hydroxyglutaric aciduria in a west highland white terrier. *Veterinary Record* [online]. 2005, **156**(5), 145-147 [cit. 2016-03-24]. ISSN 0042-4900.
- GERBER, K., J. W. HARVEY, S. D'AGORNE, J. WOOD a U. GIGER. Hemolysis, myopathy, and cardiac disease associated with hereditary phosphofructokinase deficiency in two Whippets. *Veterinary Clinical Pathology* [online]. 2009, **38**(1), 46-51 [cit. 2016-03-28]. ISSN 0275-6382.
- GIGER, U. a J. W. HARVEY. Hemolysis caused by phosphofructokinase deficiency in English springer spaniels: seven cases (1983-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association* [online]. 1987, **191**(4), 453-459 [cit. 2016-03-02]. ISSN 0003-1488.
- GIGER, U., A. K. BRONS, C. A. FITZGERALD, J. SLUTSKY, K. RAJ, V. STORA, A. C. SEWELL a P. S. HENTHORN. Updates on cystinuria and Fanconi syndrome: Amino acidurias in dogs. In: *Proceedings of the 2014 American College of Veterinary Internal Medicine Forum* [online]. Denver, 2011, s. 4-7 [cit. 2016-04-05].
- GIGER, U., B. F. SMITH, C. B. WOODS, D. F. PATTERSON a H. STEDMAN. Inherited phosphofructokinase deficiency in an American cocker spaniel. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [online]. 1992, **201**(10), 1569-1571 [cit. 2016-03-03]. ISSN 0003-1488.

- GIGER, U., G. D. MASON a P. WANG. Inherited Erythrocyte Pyruvate Kinase Deficiency in a Beagle Dog. *Veterinary Clinical Pathology* [online]. 1991, **20**(3), 83-87 [cit. 2016-03-16]. ISSN 0275-6382.
- GIGER, U., M. P. REILLY, T. ASAKURA, C. J. BALDWIN a J. W. HARVEY. Autosomal recessive inherited phosphofructokinase deficiency in English springer spaniel dogs. *Animal Genetics* [online]. 1986, **17**(1), 15-23 [cit. 2016-02-28]. ISSN 0268-9146.
- GRAHN, R. A., J. C. GRAHN, M. C. T. PENEDO, Ch. R. HELPS a L. A. LYONS. Erythrocyte Pyruvate Kinase Deficiency mutation identified in multiple breeds of domestic cats. *BMC Veterinary Research* [online]. 2012, **8**(207), 1-10 [cit. 2016-03-09]. ISSN 1746-6148.
- HAMES, D. a N. HOOPER. *Biochemistry*. 4th ed. New York: Garland Science, 2011. ISBN 978-041-5608-459.
- HARVEY, J. W. a J. E. SMITH. Haematology and clinical chemistry of english springer spaniel dogs with phosphofructokinase deficiency. *Comparative Haematology International* [online]. 1994, **4**(2), 70-75 [cit. 2016-03-02]. ISSN 0938-7714.
- HARVEY, J. W. Congenital erythrocyte enzyme deficiencies. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* [online]. 1996, **26**(5), 1003-1011 [cit. 2016-03-09]. ISSN 0195-5616.
- HARVEY, J. W. Pathogenesis, laboratory diagnosis, and clinical implications of erythrocyte enzyme deficiencies in dogs, cats, and horses. *Veterinary Clinical Pathology* [online]. 2006, **35**(2), 144-156 [cit. 2016-03-03]. ISSN 1939-165X.
- HARVEY, J. W., G. J. KOCIBA a D. J. PETEYA. Utilization of an Enzyme Heat Stability Test and Erythrocyte Glycolytic Intermediate Assays to Assist in the Diagnosis of Canine Pyruvate Kinase Deficiency. *Veterinary Clinical Pathology* [online]. 1990, **19**(2), 55-58 [cit. 2016-03-16]. ISSN 0275-6382.
- HARVEY, J. W., M. B. CALDERWOOD MAYS, K. E. GROPP a F. J. DENARO. Polysaccharide Storage Myopathy in Canine Phosphofructokinase Deficiency (Type VII Glycogen Storage Disease). *Veterinary Pathology* [online]. 1990, **27**(1), 1-8 [cit. 2016-04-01]. ISSN 0300-9858.
- HARVEY, J. W., M. G. PATE, Y. MHASKAR a G. A. DUNAWAY. Characterization of phosphofructokinase-deficient canine erythrocytes. *Journal of Inherited Metabolic Disease* [online]. 1992, **15**(5), 747-759 [cit. 2016-02-29]. ISSN 1573-2665.

- HASEGAWA, D., O. YAMATO, Y. NAKAMOTO, T. OZAWA, A. YABUKI, K. ITAMOTO, T. KUWABARA, M. FUJITA, K. TAKAHASHI, S. MIZOGUCHI, H. ORIMA. Serial MRI Features of Canine GM1 Gangliosidosis: A Possible Imaging Biomarker for Diagnosis and Progression of the Disease. *The Scientific World Journal* [online]. 2012, **2012**, 1-10 [cit. 2016-03-19]. ISSN 1537-744x.
- HENTHORN, P. S., J. LIU, T. GIDALEVICH, J. FANG, M. L. CASAL, D. F. PATTERSON a U. GIGER. Canine cystinuria: polymorphism in the canine *SLC3A1* gene and identification of a nonsense mutation in cystinuric Newfoundland dogs. *Human Genetics* [online]. 2000, **107**(4), 295-303 [cit. 2016-03-23]. ISSN 1432-1203.
- HERRTAGE, E. a J. HOULTON. Collapsing Clumber spaniels. *Veterinary Record* [online]. 1979, **105**(14), 334-334 [cit. 2016-03-26]. ISSN 0042-4900.
- HILLSTRÖM, A., H. TVEDTEN, A. ROWE a U. GIGER. Hereditary Phosphofructokinase Deficiency in Wachtelhunds. *Journal of the American Animal Hospital Association* [online]. 2011, **47**(2), 145-150 [cit. 2016-02-28]. ISSN 0587-2871.
- HLAVAC, N. R. C., L. A. LACERDA, F. O. CONRADO, P. S. HÜNNING, M. SEIBERT, F. H. D. GONZÁLEZ a U. GIGER. Hemolytic anemia caused by hereditary pyruvate kinase deficiency in a West Highland White Terrier dog. *Archivos de medicina veterinaria* [online]. 2012, **44**(2), 195-200 [cit. 2016-03-15]. ISSN 0301-732x.
- HOFFMANN, G., T. S. G. A. M. INGH, P. BODE a J. ROTHUIZEN. Copper-Associated Chronic Hepatitis in Labrador Retrievers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 2006, **20**(4), 856-861 [cit. 2015-11-28]. ISSN 0891-6640.
- HOLMES, N. G., T. ACHESON, E. R. RYDER a M. M. BINNS. A PCR-based Diagnostic Test for Fucosidosis in English Springer Spaniels. *The Veterinary Journal* [online]. 1998, **155**(2), 113-114 [cit. 2016-04-15]. ISSN 1090-0233.
- HOPPE, A. a T. DENNEBERG. Cystinuria in the Dog: Clinical Studies during 14 Years of Medical Treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 2001, **15**(4), 361-367 [cit. 2016-03-28]. ISSN 0891-6640.
- HORÁK, P. Toxikóza mědí u bedlington teriérů. *Svět psů* [online]. 2007, **07**(3), 68-69 [cit. 2015-11-28]. ISSN 1211-2976.
- HOULTON, J. a M. HERRTAGE. Mitochondrial myopathy in the Sussex spaniel. *Veterinary Record* [online]. 1980, **106**(9), 206-206 [cit. 2016-03-26]. ISSN 0042-4900.

- HUANG, B., R. GUDI, P. WU, R. A. HARRIS, J. HAMILTON a K. M. POPOV. Isoenzymes of Pyruvate Dehydrogenase Phosphatase: DNA-DERIVED AMINO ACID SEQUENCES, EXPRESSION, AND REGULATION. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 1998, **273**(28), 17680-17688 [cit. 2016-03-26]. ISSN 0021-9258.
- HYÁNEK, J. (1991) Cystinurie. In: *Dědičné metabolické poruchy*. pp. 53–58. Praha, Avicenum.
- HYUN, Ch. a L. J. FILIPPICH. Inherited copper toxicosis with emphasis on copper toxicosis in Bedlington terriers. *Journal of Experimental Animal Science* [online]. 2004, **43**(1), 39-64 [cit. 2016-04-06]. ISSN 0939-8600.
- CHAPMAN, B. L. a U. GIGER. Inherited erythrocyte pyruvate kinase deficiency in the West Highland white terrier. *Journal of Small Animal Practice* [online]. 1990, **31**(12), 610-616 [cit. 2016-03-09]. ISSN 1748-5827.
- IMAMURA, K. a T. TANAKA. Multimolecular forms of pyruvate kinase from rat and other mammalian tissues. I. Electrophoretic Studies. *The Journal of Biochemistry* [online]. 1972, **71**(6), 1043-1051 [cit. 2016-03-09]. ISSN 1756-2651.
- INABA, M. a Y. MAEDE. Inherited persistence of immature type pyruvate kinase and hexokinase isozymes in dog erythrocytes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry* [online]. 1989, **92**(1), 151-156 [cit. 2016-03-09]. ISSN 1096-4959.
- INAL GULTEKIN, G., K. RAJ, P. FOUREMAN, S. LEHMAN, K. MANHART, O. ABDULMALIK a U. GIGER. Erythrocytic Pyruvate Kinase Mutations Causing Hemolytic Anemia, Osteosclerosis, and Secondary Hemochromatosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 2012a, **26**(4), 935-944 [cit. 2016-03-09]. ISSN 0891-6640.
- INAL GULTEKIN, G., K. RAJ, S. LEHMAN, A. HILLSTRÖM a U. GIGER. Missense mutation in *PFKM* associated with muscle-type phosphofructokinase deficiency in the Wachtelhund dog. *Molecular and Cellular Probes* [online]. 2012b, **26**(6), 243-247 [cit. 2016-03-02]. ISSN 0890-8508.
- ISRAELSEN, W. J. a M. G. VANDER HEIDEN. Pyruvate kinase: Function, regulation and role in cancer. *SEMINARS IN CELL & DEVELOPMENTAL BIOLOGY* [online]. 2015, **43**(1), 43-51 [cit. 2016-03-13]. ISSN 1084-9521.

- IZUMI, T., T. OGAWA, H. KOIZUMI a Y. FUKUYAMA. Normal developmental profiles of CSF gangliotetraose-series gangliosides from neonatal period to adolescence. *Pediatric Neurology* [online]. 1993, **9**(4), 297-300 [cit. 2016-03-17]. ISSN 0887-8994.
- JOHNSON, G. F., I. STERNLIEB, D. C. TWEDT a P. S. GRUSHOFF. Inheritance of copper toxicosis in Bedlington terriers. *American Journal of Veterinary Research* [online]. 1980, **41**(11), 1865-1866 [cit. 2015-11-27]. ISSN 0002-9645.
- JOLLY, R. D. a S. U. WALKLEY. Lysosomal Storage Diseases of Animals: An Essay in Comparative Pathology. *Veterinary Pathology* [online]. 1997, **34**(6), 527-548 [cit. 2016-03-17]. ISSN 0300-9858.
- JOVIC, N., A. KOSAC a K. KOPRIVSEK. L-2-hydroxyglutaric aciduria: A case report. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* [online]. 2014, **142**(5-6), 337-341 [cit. 2015-11-13]. ISSN 0370-8179.
- JUVET, F., U. GIGER, I. BATTERSBY, P. MENAUT, H. M. SYME a C. T. MOONEY. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency in three West Highland white terriers in Ireland and the UK. *Irish Veterinary Journal* [online]. 2013, **66**(1), 12-17 [cit. 2016-03-06]. ISSN 2046-0481.
- KELLY, D. F., S. HAYWOOD a A. M. BENNETT. Copper toxicosis in Bedlington Terriers in the United Kingdom. *Journal of Small Animal Practice* [online]. 1984, **25**(6), 293-298 [cit. 2016-04-01]. ISSN 0022-4510.
- KLOMP, A. E. M, B. VAN DE SLUIS, L. W. J. KLOMP a C. WIJMENGA. The ubiquitously expressed MURR1 protein is absent in canine copper toxicosis. *Journal of Hepatology* [online]. 2003, **39**(5), 703-709 [cit. 2015-11-27]. ISSN 0168-8278.
- KONDAGARI, G. S., B. M. KING, P. C. THOMSON, P. WILLIAMSON, P. R. CLEMENTS, M. FULLER, K. M. HEMSLEY, J. J. HOPWOOD a R. M. TAYLOR. Treatment of canine fucosidosis by intracisternal enzyme infusion. *Experimental Neurology* [online]. 2011c, **230**(2), 218-226 [cit. 2015-11-24]. ISSN 0014-4886.
- KONDAGARI, G. S., J. YANG a R. M. TAYLOR. Investigation of cerebrocortical and cerebellar pathology in canine fucosidosis and comparison to aged brain. *Neurobiology of Disease* [online]. 2011a, **41**(3), 605-613 [cit. 2015-11-16]. ISSN 0969-9961.

- KONDAGARI, G. S., P. RAMANATHAN a R. TAYLOR. Canine Fucosidosis: A Neuroprogressive Disorder. *Neurodegenerative Diseases* [online]. 2011b, **8**(4), 240-251 [cit. 2015-11-16]. ISSN 1660-2862.
- LECLERC, D., M. BOUTROS, D. SUH, Q. WU, M. PALACIN, J. R. ELLIS, P. GOODYER a R. ROZEN. *SLC7A9* mutations in all three cystinuria subtypes. *Kidney International* [online]. 2002, **62**(5), 1550-1559 [cit. 2015-12-06]. ISSN 0085-2538.
- MAHLER, R. Glycogen storage disease. *Journal of Clinical Pathology* [online]. 1969, **22**(2), 32-41 [cit. 2016-03-02]. ISSN 1472-4146.
- MATOS, A. J. F., C. MASCARENHAS, P. MAGALHAES a J. P. PINTO. Efficient Screening of the Cystinuria-Related C663T Slc3a1 Nonsense Mutation in Newfoundland Dogs by Denaturing High-Performance Liquid Chromatography. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* [online]. 2006, **18**(1), 102-105 [cit. 2015-11-24]. ISSN 1040-6387.
- MCMURRY, J. *Organická chemie*. Vyd. 1. V Brně: VUTIUM, 2007. Překlady vysokoškolských učebnic. ISBN 978-80-214-3291-8.
- MHASKAR, Y., J. W. HARVEY a G. A. DUNAWAY. Developmental changes of 6-phosphofructo-1-kinase subunit levels in erythrocytes from normal dogs and dogs affected by glycogen storage disease type VII. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry* [online]. 1992, **101**(3), 303-307 [cit. 2016-02-28]. ISSN 0305-0491.
- MILLNER, D. S. Cystinuria. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [online]. 1990, **19**(4), 889-907 [cit. 2016-03-22]. ISSN 0889-8529.
- MIZUKAMI, K., K. RAJ a U. GIGER. Feline cystinuria caused by a missense mutation in the *SLC3A1* gene. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 2015, **29**(1), 120-125 [cit. 2016-03-22]. ISSN 1939-1676.
- MÜLLER, G., S. ALLDINGER, A. MORITZ, A. ZURBRIGGEN, N. KIRCHHOF, A. SEWELL a W. BAUMGARTNER. GM1-gangliosidosis in Alaskan Huskies: Clinical and Pathologic Findings. *Veterinary Pathology* [online]. 2001, **38**(3), 281-290 [cit. 2016-03-16]. ISSN 0300-9858.
- NELSON, D. L. a M. M. COX. *Lehninger principles of biochemistry*. 5. ed. New York: W. H. Freeman, 2008. ISBN 978-142-9208-925.

- OCCHIODORO, T. a D. S. ANSON. Isolation of the canine α -L-fucosidase cDNA and definition of the fucosidosis mutation in English Springer spaniels. *Mammalian Genome* [online]. 1996, **7**(4), 271-274 [cit. 2016-10-13]. ISSN 1432-1777.
- OKADA, S. a J. S. O'BRIEN. Generalized Gangliosidosis: Beta-Galactosidase Deficiency. *Science* [online]. 1968, **160**(3831), 1002-1004 [cit. 2015-11-29]. ISSN 0036-8075.
- OSBORNE, C. A., S. L. SANDERSON, J. P. LULICH, J. W. BARTGES, L. K. ULRICH, L. A. KOEHLER, K. A. BIRD a L. L. SWANSON. Canine Cystine Urolithiasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* [online]. 1999, **29**(1), 193-211 [cit. 2016-03-23]. ISSN 0195-5616.
- OWEN, C. A. a J. LUDWIG. Inherited copper toxicosis in bedlington terriers. *The American Journal of Pathology* [online]. 1982, **106**(3), 432-434 [cit. 2016-04-06]. ISSN 0002-9440.
- PALACÍN, M. A new family of proteins (rBAT and 4F2hc) involved in cationic and zwitterionic amino acid transport: a tale of two proteins in search of a transport function. *Journal of Experimental Biology* [online]. 1994, **196**(1), 123-137 [cit. 2016-03-23]. ISSN 1477-9145.
- PENDERIS, J., J. CALVIN, C. ABRAMSON, C. JAKOBS, L. PETTITT, M. M. BINNS, N. M. VERHOEVEN, E. O'DRISCOLL, S. R. PLATT a C. S. MELLERSH. L-2-hydroxyglutaric aciduria: characterisation of the molecular defect in a spontaneous canine model. *Journal of Medical Genetics* [online]. 2007, **44**(5), 334-340 [cit. 2015-11-15]. ISSN 1468-6244.
- PRASSE, K. W., D. CROUSER, E. BEUTLER, M. WALKER a W. D. SCHALL. Pyruvate kinase deficiency anemia with terminal myelofibrosis and osteosclerosis in a beagle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [online]. 1975, **166**(12), 1170-1175 [cit. 2016-03-06]. ISSN 0003-1488.
- RODRIGUEZ, M., J. O'BRIEN, R. GARRET a H. POWELL. Canine GM1 Gangliosidosis: An Ultrastructural and Biochemical Study. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* [online]. 1982, **41**(6), 618-629 [cit. 2016-03-19]. ISSN 0022-3069.
- ROSENBERG, L. E., S. DOWNING, J. L. DURANT a S. SEGAL. Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 1966, **45**(3), 365-371 [cit. 2016-03-22]. ISSN 1558-8238.
- ROSYPAL, Stanislav. *Nový přehled biologie*. 1. vyd. Praha: Scientia, 2003, 797 s. ISBN 80-718-3268-5.

- SANCHEZ-MASIAN, D. F., R. ARTUCH, J. MASCORT, C. JAKOBS a G. SALOMONS, A. ZAMORA, M. CASADO, M. FERNANDEZ, A. RECIO a A. LUJAN. L-2-hydroxyglutaric Aciduria in Two Female Yorkshire Terriers. *Journal of the American Animal Hospital Association* [online]. 2012, **48**(5), 366-371 [cit. 2016-03-24]. ISSN 0587-2871.
- SATOH, H., O. YAMATO, T. ASANO, M. YONEMURA, D. HAGESAWA, H. ORIMA a T. ARAI. Cerebrospinal fluid biomarkers showing neurodegeneration in dogs with GM1 gangliosidosis: Possible use for assessment of a therapeutic regimen. *Brain Research* [online]. 2006, **1133**(2007), 200-208 [cit. 2016-03-17]. ISSN 0006-8993.
- SATOH, H., T. YAMAUCHI, M. YAMASAKI, Y. MAEDE, A. YABUKI, H.-S. CHANG, T. ASANUMA a O. YAMATO. Rapid detection of GM1 ganglioside in cerebrospinal fluid in dogs with GM1 gangliosidosis using matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* [online]. 2011, **23**(6), 1202-1207 [cit. 2016-03-17]. ISSN 1040-6387.
- SCURRELL, E., E. DAVIES, E. BAINES, G. B. CHERUBINI, S. PLATT, W. BLAKEMORE, A. WILLIAMS a S. SCHÖNIGER. Neuropathological Findings in a Staffordshire Bull Terrier with l-2-Hydroxyglutaric Aciduria. *Journal of Comparative Pathology* [online]. 2008, **138**(2-3), 160-164 [cit. 2015-11-15]. ISSN 0021-9975.
- SEARCY, G. P., J. B. TASKER a D. R. MILLER. Animal model of human disease: pyruvate kinase deficiency. *The American Journal of Pathology* [online]. 1979, **94**(3), 689-692 [cit. 2016-03-09]. ISSN 0002-9440.
- SEARCY, G. P., D. R. MILLER a J. B. TASKER. Congenital Hemolytic Anemia in the Basenji Dog Due to Erythrocyte Pyruvate Kinase Deficiency. *The Canadian Journal of Comparative Medicine* [online]. 1971, **35**(1), 67-70 [cit. 2016-03-06]. ISSN 0316-5957.
- SEWELL, A. C., M. E. HASKINS a U. GIGER. Dried blood spots for the enzymatic diagnosis of lysosomal storage diseases in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology* [online]. 2012, **41**(4), 548-557 [cit. 2015-11-20]. ISSN 0275-6382.
- SHEAHAN, B. J., W. J. C. DONNELLY a T. D. GRIMES. Ocular pathology of bovine GM1 gangliosidosis. *Acta Neuropathologica* [online]. 1978, **41**(2), 91-95 [cit. 2016-03-17]. ISSN 0001-6322.

- SHELTON, G. D. INVITED REVIEW: Routine and specialized laboratory testing for the diagnosis of neuromuscular diseases in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology* [online]. 2010, **39**(3), 278-295 [cit. 2016-03-28]. ISSN 0275-6382.
- SCHAER, M., J. W. HARVEY, M. CALDERWOOD-MAYS a U. GIGER. Pyruvate kinase deficiency causing hemolytic anemia with secondary hemochromatosis in a Cairn terrier. *Journal of the American Animal Hospital Association* [online]. 1992, **28**(3), 233-239 [cit. 2016-03-06]. ISSN 0587-2871.
- SKELLY, B. J., D. R. SARGAN, M. E. HERRTAGE a B. G. WINCHESTER. The molecular defect underlying canine fucosidosis. *Journal of Medical Genetics* [online]. 1996, **33**(4), 284-288 [cit. 2016-03-24]. ISSN 1468-6244.
- SKELLY, B. J., M. WALLACE, Y. R. RAJPUROHIT, P. WANG a U. GIGER. Identification of a 6 base pair insertion in West Highland White Terriers with erythrocyte pyruvate kinase deficiency. *American Journal of Veterinary Research* [online]. 1999, **60**(9), 1169-1172 [cit. 2016-03-15]. ISSN 0002-9645.
- SKELLY, B. J., M. JEFFREY, R. J. M. FRANKLIN a B. G. WINCHESTER. A new form of ovine GM1-gangliosidosis. *Acta Neuropathologica* [online]. 1995, **89**(4), 374-379 [cit. 2016-03-17]. ISSN 0001-6322.
- SKELLY, B. J. a R. J. M. FRANKLIN. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *Journal of veterinary internal medicine* [online]. 2002, **16**(2), 133-141 [cit. 2015-10-17]. ISSN 1939-1676.
- SMITH, B. F., H. STEDMAN, Y. RAJPUROHIT, P. S. HENTHORN, J. H. WOLFE, D. F. PATTERSON a U. GIGER. Molecular Basis of Canine Muscle Type Phosphofructokinase Deficiency. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 1996, **271**(33), 20070-20074 [cit. 2016-02-28]. ISSN 0021-9258.
- SMITH, J. E. a N. S. AGAR. The effect of phlebotomy on canine erythrocyte metabolism. *Research in Veterinary Science* [online]. 1975, **18**(3), 231-236 [cit. 2016-03-09]. ISSN 0034-5288.
- SNUSTAD, D. a M. J. SIMMONS. *Genetika*. Vyd. 1. Překlad Jiřina Relichová. Brno: Masarykova univerzita, 2009. ISBN 978-80-210-4852-2.
- STANDERFER, R. J., J. W. TEMPLETON a J. A. BLACK. Anomalous pyruvate kinase deficiency in the Basenji dog. *American Journal of Veterinary Research* [online]. 1974, **35**(12), 1541-1543 [cit. 2016-03-16]. ISSN 0002-9645.

- STANDERFER, R. J., M. B. RITTENBERG, Ch. J. CHERN, J. W. TEMPLETON a J. A. BLACK. Canine erythrocyte pyruvate kinase. II. Properties of the abnormal enzyme associated with hemolytic anemia in the basenji dog. *Biochemical Genetics* [online]. 1975, **13**(5), 341-351 [cit. 2016-03-16]. ISSN 1573-4927.
- SUZUKI, Y., H. SAKARUBA a A. OSHIMA. B-Galactosidase deficiency (β -galactosidosis): G_{m1} -gangliosidosis and Morquio B disease. In: SCRIVER, C. R., A. L. BEAUDET, W. S. SLY a D. VALLE, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* [online]. 2. New York: McGraw-Hill, 1995, s. 2785-2823 [cit. 2016-03-28].
- ŠPIČKA, J. *Biochemie*. 1. vyd. České Budějovice: Jihočeská univerzita, Zemědělská fakulta, 2004. ISBN 80-704-0683-6.
- TARUI, S., O. GIICHI, Y. IKURA, T. TANAKA, M. SUDA a M. NISHIKAWA. Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle. A new type of glycogenosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. 1965, **19**(4), 517-523 [cit. 2016-02-25]. ISSN 0006-291x.
- THIER, S. O., S. SEGAL, M. FOX, A. BLAIR a L. E. ROSENBERG. Cystinuria: Defective Intestinal Transport of Dibasic Amino Acids and Cystine*. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 1965, **44**(3), 442-448 [cit. 2016-03-22]. ISSN 0021-9738.
- THORNBURG, L. P., D. SHAW, M. DOLAN, M. RAISBECK, S. CRAWFORD, G. L. DENNIS a D. B. OLWIN. Hereditary Copper Toxicosis in West Highland White Terriers. *Veterinary Pathology* [online]. 1986, **23**(2), 148-154 [cit. 2015-11-27]. ISSN 0300-9858.
- TICHÁ, V. Cystinurie – dědičně podmíněná metabolická porucha psů. *Veterina-Info.cz* [online]. [cit. 2015-11-15]. Dostupné z: <http://www.veterina-info.cz/odborne-clanky/cystinurie-dedicne-podminena-metabolicka-porucha-psu-231.html>
- TROBRIDGE, G. D., B. C. BEARD, R. A. WU, Ch. IRONSIDE, P. MALIK a H. P. KIEM. Stem Cell Selection In Vivo Using Foamy Vectors Cures Canine Pyruvate Kinase Deficiency. *PLoS ONE* [online]. 2012, **7**(9), e45173 [cit. 2016-03-16]. ISSN 1932-6203.
- VALENTINE, W. N., K. R. TANAKA a S. MIWA. A specific erythrocyte glycolytic enzyme defect (pyruvate kinase) in three subjects with congenital non-spherocytic hemolytic anemia. *Transactions of the Association of American Physicians* [online]. 1961, (74), 100-110 [cit. 2016-03-06]. ISSN 0066-9458.

- VAN SCHAFTINGEN, E., R. RZEM a M. VEIGA-DA-CUNHA. L-2-Hydroxyglutaric aciduria, a disorder of metabolite repair. *Journal of inherited metabolic disease* [online]. 2009, **32**(2), 135-142. [cit. 2016-03-01]. ISSN 1573-2665.
- VOET, D. a J. G. VOET. *Biochemie*. 1. vyd. Praha: Victoria Publishing, 1995. ISBN 80-856-0544-9.
- VORA, S., L. CORASH, W. K. ENGEL, S. DURHAM, C. SEAMAN a S. PIOMELLI. The molecular mechanism of the inherited phosphofructokinase deficiency associated with hemolysis and myopathy. *Blood* [online]. 1980, **55**(4), 629-635 [cit. 2016-02-25]. ISSN 0006-4971.
- VORA, S., R. OSKAM a G. E. STAAL. Isoenzymes of phosphofructokinase in the rat. Demonstration of the three non-identical subunits by biochemical, immunochemical and kinetic studies. *Biochemical Journal* [online]. 1985b, **229**(2), 333-341 [cit. 2016-04-04]. ISSN 0264-6021.
- VORA, S., U. GIGER, S. TURCHEN a J. W. HARVEY. Characterization of the enzymatic lesion in inherited phosphofructokinase deficiency in the dog: An animal analogue of human glycogen storage disease type VII. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 1985a, **82**(23), 8109-8113 [cit. 2016-02-25]. ISSN 1091-6490.
- WANG, Z. H., B. ZENG, H. SHIBUYA, G. S. JOHNSON, J. ALROY, G. M. PASTORES, S. RAGHAVAN a E. H. KOLODNY. Isolation and characterization of the normal canine beta-galactosidase gene and its mutation in a dog model of GM1-gangliosidosis. *Journal of inherited metabolic disease* [online]. 2000, **23**(6), 593-606 [cit. 2016-03-16]. ISSN 0141-8955.
- WEXLER, I. D., S. G. HEMALATHA, J. MCCONNELL, N. R. M. BUIST, H-H. M. DAHL, S. A. BERRY, S. D. CEDERBAUM, M. S. PATEL, D. S. KERR. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. *Neurology* [online]. 1997, **49**(6), 1655-1661 [cit. 2016-03-27]. ISSN 1526-632X.
- WHITNEY, K. M. a C. D. Jr LOTHROP. Genetic test for pyruvate kinase deficiency of Basenjis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [online]. 1995, **207**(7), 918-921 [cit. 2016-03-16]. ISSN 0003-1488.
- WHITNEY, K. M., S. A. GOODMAN, E. M. BAILEY a C. D. Jr LOTHROP. The molecular basis of canine pyruvate kinase deficiency. *Experimental Hematology* [online]. 1994, **22**(9), 866-874 [cit. 2016-03-09]. ISSN 0301-472X.

- YAMATO, O., D. ENDOH, A. KOBAYASHI, Y. MASUOKA, M. YONEMURA, A. HATAKEYAMA, H. SATOH, M. TAJIMA, M. YAMASAKI a Y. MAEDE. A novel mutation in the gene for canine acid β -galactosidase that causes GM1-gangliosidosis in Shiba dogs. *Journal of Inherited Metabolic Disease* [online]. 2002, **25**(6), 525-526 [cit. 2016-03-17]. ISSN 1573-2665.
- YAMATO, O., Y. MASUOKA, M. YONEMURA, A. HATAKEYAMA, H. SATOH, A. KOBAYASHI, M. NAKAYAMA, T. ASANO, T. SHODA, M. YAMASAKI, K. OCHIAI, T. UMEMURA a Y. MAEDE. GM1 gangliosidosis in shiba dogs. *Veterinary Record* [online]. 2000, **146**(17), 493-496 [cit. 2016-03-16]. ISSN 0042-4900.
- YAMATO, O., Y. MASUOKA, M. YONEMURA, A. HATAKEYAMA, H. SATOH, A. KOBAYASHI, M. NAKAYAMA, T. ASANO, T. SHODA, M. YAMASAKI, K. OCHIAI, T. OMEMURA a Y. MAEDE. Clinical and Clinico-Pathologic Characteristics of Shiba Dogs with a Deficiency of Lysosomal Acid β -Galactosidase: A Canine Model of Human GM1 Gangliosidosis. *Journal of Veterinary Medical Science* [online]. 2003, **65**(2), 213-217 [cit. 2015-11-29]. ISSN 0916-7250.
- YILMAZ, K. Riboflavin treatment in a case with l-2-hydroxyglutaric aciduria. *European Journal of Paediatric Neurology* [online]. 2009, **13**(1), 57-60 [cit. 2016-03-25]. ISSN 1090-3798.
- ZAUCHA, J. M., C. YU, C. D. Jr LOTHROP, R. A. NASH, G. SALE, G. GEORGES, H-P. KIEM, G. P. NIEMEYER, M. DUFRENSE, Q. CAO a R. STORB. Severe canine hereditary hemolytic anemia treated by nonmyeloablative marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [online]. 2001, **7**(1), 14-24 [cit. 2016-03-16]. ISSN 1083-8791.

6.2 Seznam elektronických zdrojů

- ¹ PDP1 pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 1 [*Canis lupus familiaris* (dog)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2016-02-20]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/477941>
- ² PFKM phosphofructokinase, muscle [*Canis lupus familiaris* (dog)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2016-03-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/403849>

- ³ PKLR pyruvate kinase, liver and RBC [*Canis lupus familiaris* (dog)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2016-01-20]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/490425>
- ⁴ SLC3A1 solute carrier family 3 (amino acid transporter heavy chain), member 1 [*Canis lupus familiaris* (dog)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2016-03-01]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/403700>
- ⁵ SLC7A9 solute carrier family 7 (amino acid transporter light chain, bo,+ system), member 9 [*Canis lupus familiaris* (dog)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2016-03-01]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/484601>
- ⁶ FUCA1 fucosidase, alpha-L- 1, tissue [*Canis lupus familiaris* (dog)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2015-11-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/403929>
- ⁷ L2HGDH L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase [*Canis lupus familiaris* (dog)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2015-11-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/480316>
- ⁸ GLB1 galactosidase, beta 1 [*Canis lupus familiaris* (dog)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2016-03-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/403873>
- ⁹ COMMD1 copper metabolism (Murr1) domain containing 1 [*Canis lupus familiaris* (dog)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2015-03-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/403590>
- ¹⁰ SLC3A1 solute carrier family 3 member 1 [*Homo sapiens* (human)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2016-04-04]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6519>
- ¹¹ SLC7A9 solute carrier family 7 member 9 [*Homo sapiens* (human)] - Gene - NCBI. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2016-04-04]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11136>

6.3 Seznam zdrojů obrázků

- Obr. 1 (A) Clumber Spaniel. *Dog Breeds - Types Of Dogs - American Kennel Club* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: <http://cdn.akc.org/akcdoglovers/clumberThumb.jpg>
- (B) Sussex Spaniel. *Dog Breeds - Types Of Dogs - American Kennel Club* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: <http://cdn.akc.org/akcdoglovers/SussexThumb.jpg>
- Obr. 2 BROWN, G. K., L. J. OTERO, M. LEGRIS a R. M. BROWN. Pyruvate dehydrogenase deficiency. *Journal of Medical Genetics* [online]. 1994, **31**(11), 875-879 [cit. 2016-03-27]. ISSN 1468-6244.
- Obr. 3 (A) English Springer Spaniel. *Vetstreet.com, Leading Pet Care and Health Resource* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: <http://www.vetstreet.com/dogs/english-springer-spaniel>
- (B) Whippet. *Dog Breeds - Types Of Dogs - American Kennel Club* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: http://cdn.akc.org/akcdoglovers/whippet_163X140.jpg
- (C) American Cocker Spaniel. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/aa/AmericanCockerSpaniel_wb.jpg
- (D) Wachtelhund. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/13/Plochacz_niemiecki_pl.jpg
- Obr. 4 ŠPIČKA, J. *Biochemie*. 1. vyd. České Budějovice: Jihočeská univerzita, Zemědělská fakulta, 2004. ISBN 80-704-0683-6.
- Obr. 5 SMITH, B. F., H. STEDMAN, Y. RAJPUROHIT, P. S. HENTHORN, J. H. WOLFE, D. F. PATTERSON a U. GIGER. Molecular Basis of Canine Muscle Type Phosphofructokinase Deficiency. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 1996, **271**(33), 20070-20074 [cit. 2016-02-28]. ISSN 0021-9258.
- Obr. 6 INAL GULTEKIN, G., K. RAJ, S. LEHMAN, A. HILLSTRÖM a U. GIGER. Missense mutation in *PFKM* associated with muscle-type phosphofructokinase deficiency in the Wachtelhund dog. *Molecular and Cellular Probes* [online]. 2012b, **26**(6), 243-247 [cit. 2016-03-02]. ISSN 0890-8508.

- Obr. 7 (A) Basenji. *Dog Breeds - Types Of Dogs - American Kennel Club* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: <http://cdn.akc.org/akcdoglovers/basenjiThumb.jpg>
- (B) Bígl. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/fc/Baegle_dwa.jpg/1024px-Baegle_dwa.jpg
- (C) West Highland White Terrier. *Dog Breeds - Types Of Dogs - American Kennel Club* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: <http://cdn.akc.org/akcdoglovers/westieThumb.jpg>
- (D) Cairn terrier. *Dog Breeds - Types Of Dogs - American Kennel Club* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: <http://www.akc.org/dog-breeds/cairn-terrier/>
- (E) Mops. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/d6/Clara_the_pug_%282009%29.jpg/1024px-Clara_the_pug_%282009%29.jpg
- (F) Labradorský retrívr. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/26/YellowLabradorLooking_new.jpg
- Obr. 8 HAMES, D. a N. HOOPER. *Biochemistry*. 4th ed. New York: Garland Science, 2011. ISBN 978-041-5608-459.
- Obr. 9 SEARCY, G. P., J. B. TASKER a D. R. MILLER. Animal model of human disease: pyruvate kinase deficiency. *The American Journal of Pathology* [online]. 1979, **94**(3), 689-692 [cit. 2016-03-09]. ISSN 0002-9440.
- Obr. 10 (A–C) INAL GULTEKIN, G., K. RAJ, P. FOUREMAN, S. LEHMAN, K. MANHART, O. ABDULMALIK a U. GIGER. Erythrocytic Pyruvate Kinase Mutations Causing Hemolytic Anemia, Osteosclerosis, and Secondary Hemochromatosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 2012a, **26**(4), 935-944 [cit. 2016-03-09]. ISSN 0891-6640.
- Obr. 11 (A, B) Cystinuria. *Veterinary Genetic Assurance* [online]. [cit. 2016-03-28]. Dostupné z: <http://www.vetga.com.au/k9diseaselist/k9diseaselist.html>
- Obr. 12 (A) Newfoundland dog. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a5/Newfoundland_dog_Smoky.jpg/800px-Newfoundland_dog_Smoky.jpg

(B) Landseer. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/9d/Landseer_chiot_3_mois.jpg/800px-Landseer_chiot_3_mois.jpg

(C) Scottish Deerhound. *Animals Encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: http://elelur.com/data_images/dog-breeds/scottish-deerhound/scottish-deerhound-01.jpg

(D) Irský teriér. *Světpejsků.cz - katalog psů, atlas psů, psi seznamka, plemena psů* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: <http://www.svetpejsku.cz/soubory/plemena/irsky-terier-1.jpg>

(E) Australský honácký pes. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f6/Australian_Cattle_Dog_Chessie.jpg/800px-Australian_Cattle_Dog_Chessie.jpg

Obr. 13 **(A, B)** BRONS, A. K., P. S. HENTHORN, K. RAJ, C. A. FITZGERALD, J. LIU, A. C. SEWELL a U. GIGER. *SLC3A1* and *SLC7A9* Mutations in Autosomal Recessive or Dominant Canine Cystinuria: A New Classification System. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 2013, **27**(6): 1400-1408 [cit. 2015-12-06]. ISSN 0891-6640.

Obr. 14 SKELLY, B. J. a R. J. M. FRANKLIN. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *Journal of veterinary internal medicine* [online]. 2002, **16**(2), 133-141 [cit. 2015-10-17]. ISSN 1939-1676.

Obr. 15 **(A-F)** KONDAGARI, G. S., P. RAMANATHAN a R. TAYLOR. Canine Fucosidosis: A Neuroprogressive Disorder. *Neurodegenerative Diseases* [online]. 2011b, **8**(4), 240-251 [cit. 2015-11-16]. ISSN 1660-2862.

Obr. 16 **(A, B)** OCCHIODORO, T. a D. S. ANSON. Isolation of the canine α -L-fucosidase cDNA and definition of the fucosidosis mutation in English Springer spaniels. *Mammalian Genome* [online]. 1996, **7**(4), 271-274 [cit. 2016-10-13]. ISSN 1432-1777.

Obr. 17 Staffordshire Bull Terrier. *Vetstreet.com, Leading Pet Care and Health Resource* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: <http://www.vetstreet.com/dogs/staffordshire-bull-terrier>

- Obr. 18 SCURRELL, E., E. DAVIES, E. BAINES, G. B. CHERUBINI, S. PLATT, W. BLAKEMORE, A. WILLIAMS a S. SCHÖNIGER. Neuropathological Findings in a Staffordshire Bull Terrier with 1-2-Hydroxyglutaric Aciduria. *Journal of Comparative Pathology* [online]. 2008, **138**(2-3), 160-164 [cit. 2015-11-15]. ISSN 0021-9975.
- Obr. 19 FARIAS, F. H. G., R. ZENG, G. S. JOHNSON, G. D. SHELTON, D. PAQUETTE a D. P. O'BRIEN. A *L2HGDH* initiator methionine codon mutation in a Yorkshire terrier with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *BMC Veterinary Research* [online]. 2012, **8**(1), 124-128 [cit. 2016-03-25]. ISSN 1746-6148.
- Obr. 20 (A) Shiba. *PetGuide / Dogs, Cats and Pet Information* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: <http://petguide.com.vsassets.com/wp-content/uploads/2013/02/shiba-inu-1.jpg>
- (B) Portuguese Water Dog. *Vetstreet.com, Leading Pet Care and Health Resource* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: <http://www.vetstreet.com/dogs/portuguese-water-dog>
- (C) Alaskan Husky. *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Alaskan_husky#/media/File:K%C5%99%C3%AD%C5%BEenec_husky_-_alaskan._Neuznan%C3%A9_plemeno.jpg
- Obr. 21 (A, B) MÜLLER, G., S. ALLDINGER, A. MORITZ, A. ZURBRIGGEN, N. KIRCHHOF, A. SEWELL a W. BAUMGARTNER. GM1-gangliosidosis in Alaskan Huskies: Clinical and Pathologic Findings. *Veterinary Pathology* [online]. 2001, **38**(3), 281-290 [cit. 2016-03-16]. ISSN 0300-9858.
- Obr. 22 Bedlington Terrier. *Vetstreet.com, Leading Pet Care and Health Resource* [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z: <http://www.vetstreet.com/dogs/bedlington-terrier>
- Obr. 23 (A–D) FIETEN, H., L. C. PENNING, P. A. J. LEEGWATER a J. ROTHUIZEN. New canine models of copper toxicosis: diagnosis, treatment, and genetics. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2014, **1314**(1), 42-48 [cit. 2015-11-27]. ISSN 0077-8923.