

Obsah

Předmluva -----	7
7. Molekulární genetika (M. Kohoutová) -----	9
7.1 Úvod do molekulární genetiky -----	9
7.1.1 Nukleové kyseliny -----	9
7.1.2 Replikace DNA -----	12
7.1.3 Geny -----	14
7.1.4 Exprese genetické informace -----	15
7.1.4.1 Transkripce -----	15
7.1.4.2 Translace -----	18
7.1.5 Mimochromosomalní DNA – mitochondriální genom -----	21
7.2 Regulace genové exprese v mnohobuněčném organismu -----	22
7.2.1 Regulace na úrovni DNA -----	23
7.2.2 Regulace na úrovni transkripce -----	23
7.2.2.1 Transkripční faktory -----	23
7.2.2.2 Regulace exprese genu extracelulárními signály -----	25
7.2.2.3 Alternativní transkripce individuálních genů -----	28
7.2.2.4 Regulace transkripce mitochondriálních genů -----	29
7.2.2.5 Kaskádová regulace funkce genů -----	29
7.2.3 Regulace na úrovni translace -----	30
7.2.4 Epigenetické mechanismy -----	31
7.3 Lidský genom -----	32
7.3.1 Jaderný genom -----	33
7.3.1.1 Geny -----	33
7.3.1.2 Mimogenová DNA -----	33
7.3.2 Mitochondriální genom -----	35
7.4 Analýza nukleových kyselin -----	35
7.4.1 Množení DNA -----	35
7.4.1.1 Množení DNA uvnitř hostitelských buněk -----	36
7.4.1.2 Polymerasová řetězová reakce (PCR) -----	41
7.4.2 Hybridizace nukleových kyselin -----	43
7.5 Nestabilita lidského genomu -----	48
7.5.1 Mutace jako zdroj genetických variací -----	48
7.5.2 Rozdělení genových mutací z hlediska změn v sekvenci DNA -----	48
7.5.3 Rozdělení genových mutací z hlediska účinku na genový produkt -----	48
7.5.4 Mutace jako příčina onemocnění -----	50
7.5.5 Mutace v mitochondriálním genomu -----	50
7.5.6 Mutace jako příčina vzniku polymorfismů nukleových kyselin -----	50
7.5.6.1 Jednonukleotidové polymorfismy -----	51
7.5.6.2 Polymorfismus v délce restrikčních fragmentů -----	51
7.5.6.3 Polymorfismus v počtu tandemových repetic -----	53
7.5.7 Frekvence mutací -----	55
7.5.7.1 Detekce frekvence mutací -----	55

7.5.7.2 Riziko opakování mutací u sourozenců	56
7.5.7.3 Vliv věku rodičů na frekvenci mutací	56
7.6 Mutageny a opravné systémy DNA	57
7.6.1 Vliv mutagenů	57
7.6.2 Opravné systémy DNA	62
7.6.2.1 Syndromy podmíněné poruchami reparačních mechanismů	64
7.7 Molekulární a biochemická podstata dědičných chorob	66
7.7.1 Hemoglobin a hemoglobinopatie	67
7.7.1.1 Genetická heterogenita hemoglobinů	67
7.7.1.2 Poruchy struktury hemoglobinu	68
7.7.1.3 Poruchy syntézy hemoglobinu, thalasemie	69
7.7.2 Vrozené odchylky metabolismu	70
7.7.3 Receptory a poruchy jejich funkce	73
7.7.4 Poruchy molekulárního transportu	75
7.7.5 Defekt struktury buněk	77
7.7.6 Onemocnění způsobená dynamickými mutacemi	78
7.7.7 Mitochondriální choroby	79
7.7.8 Prionové choroby	79
7.8 Mapování lidského genomu	80
7.8.1 Genetické mapování	80
7.8.2 Fyzické mapování	81
7.8.2.1 Cytogenetický přístup	81
7.8.2.2 Somatická buněčná hybridizace	81
7.8.2.3 Funkční klonování	83
7.8.2.4 Poziční klonování	83
7.8.3 Projekt lidského genomu	86
7.9 Principy molekulární diagnostiky	87
7.9.1 Nepřímá DNA diagnostika	88
7.9.1.1 Využití polymorfismů DNA k nepřímé DNA diagnostice	89
7.9.2 Přímá DNA diagnostika	91
7.9.2.1 Metody detekce mutací	91
7.9.3 Závěr	99
7.10 Genetické manipulace a genová terapie	99
7.10.1 Přenos genu a jeho využití	100
7.10.2 Genová terapie	101
7.10.2.1 Modifikace somatických buněk	102
7.10.2.2 Způsoby vpravení vektoru s cizím genem do buněk	102
7.10.2.3 Blokáda exprese genu	106
7.10.2.4 Příklady pokusů o genovou terapii	106
7.10.2.5 Další aplikace genetických poznatků a technik v terapii	108
7.11 Biologie a genetika prokaryot a nebněčných forem života	108
7.11.1 Biologie a genetika bakterií	109
7.11.1.1 Buněčná stavba bakterií	109
7.11.1.2 Metabolismus bakterií	115
7.11.1.3 Reprodukce bakterií	115
7.11.1.4 Expresi genů u prokaryot	120
7.11.1.5 Regulace exprese genů u prokaryot	124
7.11.2 Biologie a genetika virů	128
7.11.2.1 Genom virů	129
7.11.2.2 Reprodukce virů	131
8. Genetika onkogeneze (B. Otová)	133
8.1 Mechanismus vzniku nádorové buňky	133
8.2 Charakteristika nádorového růstu v podmírkách <i>in vivo</i>	135
8.3 Charakteristika nádorového růstu <i>in vitro</i>	135
8.3.1 Normální buňky při kultivaci <i>in vitro</i>	135
8.3.2 Nádorové buňky v podmírkách <i>in vitro</i>	136
8.4 Geny s onkogenním potenciálem – protoonkogeny	137
8.4.1 Rousův sarkom – model pro studium onkogenů	138
8.4.2 Úloha protoonkogenů v regulaci buněčného množení	139

8.5	Tumor-supresorové geny -----	142
8.5.1	Retinoblastom -----	143
8.5.2	Tumor-supresorový gen <i>TP53</i> -----	144
8.6	Mutátorové geny -----	145
8.7	Polygenní model vzniku nádorového onemocnění -----	147
8.8	Hereditární a sporadický výskyt nádorů -----	147
8.8.1	Karcinom prsu -----	149
8.8.2	Hereditární adematózní polypóza -----	150
8.8.3	Li-Fraumeni syndrom -----	151
8.9	Poradenství, preventivní opatření -----	151
8.10	Vrozené dispozice vzniku nádorů -----	152
8.11	Genomický imprinting -----	153
8.12	Mutagenní faktory vnějšího prostředí a vznik nádorů -----	154
8.12.1	Chemické látky -----	154
8.12.2	Fyzikální vlivy -----	154
8.12.3	Biologické vlivy -----	155
8.13	Stárnutí organismu a výskyt nádorů -----	156
8.14	Imunitní systém a nádorová onemocnění -----	156
8.14.1	Neoantigeny -----	157
8.14.2	Kvantitativně změněná exprese antigenů u nádorových buněk -----	157
8.14.3	Diferenciační antigeny -----	158
8.14.4	Protinádorová imunita -----	158
8.15	Strategie genové terapie maligních nádorů -----	159
9.	Genetické řízení vývoje organismu (F. Liška) -----	161
9.1	Východisko a teorie vývoje -----	161
9.2	Úloha genomu -----	161
9.3	Základem vývojových procesů je chování buněk -----	162
9.4	Řízení chování buněk během vývoje -----	162
9.4.1	Signální kaskády -----	163
9.4.2	Signální molekuly -----	163
9.4.3	Úloha transkripčních faktorů -----	165
9.4.4	Příklady transkripčních faktorů -----	165
9.4.5	Trvalá modifikace aktivity genomu cílových buněk -----	165
9.5	Buněčná proliferace -----	166
9.5.1	Kmenové buňky -----	166
9.6	Patterning neboli vývoj uspořádanosti -----	168
9.6.1	Stochastická determinace -----	169
9.6.2	Patterning pomocí koncentračního gradientu -----	169
9.6.3	Reakčně – difúzní mechanismus -----	170
9.6.4	Molekulární hodiny -----	172
9.6.5	Migrace -----	173
9.7	Diferenciace -----	173
9.7.1	Klonování -----	174
9.7.2	Hierarchická posloupnost diferenciace -----	174
9.7.3	Buněčná smrt -----	174
9.8	Hox geny -----	175
9.9	Určení pohlaví u člověka -----	176
9.10	Příklady mechanismů vzniku genetických vývojových vad u člověka -----	179
9.10.1	Achondroplázie – všechno moc škodí (bonus: lekce z mikroevoluce) -----	179
9.10.2	Klinické syndromy spojené s mutací SHH (Sonic hedgehog) -----	180
10.	Vrozené vývojové vady (VV), Teratogeneze (D. Křenová) -----	182
10.1	Typy a popis VV -----	183
10.2	Dělení vývojových vad podle příčin -----	183
10.3	Vrozené vady vzniklé na podkladě expozice vlivům prostředí -----	184
10.3.1	Dělení exogenně vzniklých vývojových vad podle typů teratogenů -----	185
10.3.2	„Teratogenní expozice“ -----	186
10.3.3	Hodnocení možného teratogenního rizika léků -----	186
10.3.4	Příklady léků s potencionálně teratogenním účinkem -----	187
10.3.5	Primární prevence vzniku lékově podložené VV -----	187

11. Interakce genů a prostředí (ekogenetika, xenogenetika) (O. Šeda)	-----	191
11.1 Nástroje ekogenetiky a ekogenomiky	-----	191
11.2 Farmakogenetika a farmakogenomika	-----	193
11.2.1 Farmakogenetické interakce	-----	193
11.2.2 Metody farmakogenomiky	-----	194
11.3 Amplichip	-----	195
11.3.1 Komplikující faktor - heterogenita	-----	196
11.3.2 Význam experimentálních farmakogenetických modelů	-----	197
11.3.3 Využití farmakogenomiky ve vývoji nových léčiv	-----	199
11.4 Nutrigenetika a nutrigenomika	-----	199
11.4.1 Nutrigenomika a její definice	-----	200
11.4.2 Nástroje nutriční genomiky	-----	200
11.4.3 Nutrigenetické interakce	-----	201
11.4.4 Perspektiva: individualizovaná výživa	-----	202