

Obsah

Předmluva	7
7. Molekulární genetik (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 Mimochromosomální 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 restričních fragmentů	51
7.5.6.3 Polymorfismus v počtu tandemových repetice	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	Hemoglobiny 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 nebuněčných 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	Expresse 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 podmínkách <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 podmínkách <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 – všeho 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