

SYLABUS PŘEDMĚTU LÉKAŘSKÁ BIOLOGIE **Všeobecné lékařství – 1. ročník** **akademický rok 2023/2024**

PŘEDNÁŠKY

Buněčná a molekulární biologie (podzimní semestr)

1. Úvod do studia lékařské biologie (O. Slabý)

Milníky v historii buněčné a molekulární biologie a genetiky – od buněčné teorie, Darwina a Mendela po Projekt lidského genomu, preimplantační genetickou diagnostiku a genovou terapii. Lékařská biologie (definice a vymezení). Aplikace poznatků a metod lékařské biologie do klinické medicíny = molekulární medicína (definice, příklady aplikací). Koncept precizní medicíny. Molekulární případové studie.

2. Chemická podstata života – chemické složení buňky, proteiny a jejich funkce (O. Slabý)

Chemické složení buňky a lidského těla. Základní typy chemických vazeb v biomolekulách. Malé chemické látky a makromolekuly v lidském těle a jejich funkce (lipidy, polysacharidy). Proteiny. Struktura proteinů. Primární struktura proteinů – aminokyseliny (typy) a peptidová vazba. Sekundární (α - a β - konformace) a terciární struktura proteinů (význam prostorového uspořádání pro funkce proteinů a pro specifitu jejich interakcí). Kvarterní struktura (proteinové podjednotky). Stabilita proteinů a jejich degradace. Funkce proteinů. Funkce strukturní, enzymové a informační. Protilátky a jejich výroba a využití v medicíně. Základní metody studia proteinů.

3. Architektura a funkce eukaryotické buňky – membránový systém a organely, cytoskeletální systém (O. Slabý)

Strom života. Struktura prokaryotické buňky. Archea. Obecná struktura eukaryotické buňky. Rozdíly mezi prokaryotickou a eukaryotickou buňkou. Rozdíly mezi buňkami živočichů a rostlin. Membránový princip organizace buňky. Molekulární struktura biomembrán. Chemické složky biomembrán (fosfolipidy, membránové proteiny, glykoproteiny, glykolipidy – jejich vlastnosti a funkce). Uspořádání molekul v biomembráně (asymetrie biomembrán, fluidně-mozaikový model). Rozdíly ve složení biomembrán různých organel. Cytoplazmatická membrána. Struktura cytoplazmatické membrány. Membránový transport. Endocytóza a exocytóza. Membránové proteiny – typy a funkce (iontové kanály, receptory, transportní proteiny, povrchové antigeny – ukazatele buněčné identity). Typy buněčných organel, jejich struktura, funkce a vzájemná komunikace. Jádro, jaderná membrána a jaderný transport. Drsné a hladké endoplazmatické retikulum. Syntéza proteinů, lipidů a kompartmentace kalciových iontů. Golgiho aparát. Metabolické funkce a sekreční dráha. Lysozomy. Peroxisomy. Mitochondrie. Struktura a metabolická funkce – syntéza ATP. Cytoskeletální princip organizace buňky. Vlastnosti cytoskeletu, typy cytoskeletálních vláken a jejich složení. Mikrotubuly (molekulární pohyb, molekulární motory, dělicí vřetenko). Mikrofilamenta (tvar buňky a migrace, svalový pohyb, cytokineze). Intermediární filamenta. Příklady chorob spojených s funkční poruchou vybraných organel a složek cytoskeletu.

4. Organizace genomu – nukleové kyseliny, struktura chromozomů, replikace DNA (O. Slabý)

Primární struktura nukleových kyselin. Nukleotidy. Struktura polynukleotidového řetězce. Princip komplementarity. Sekundární (dvoušroubovice) a terciární struktura DNA (nadšroubovicové vinutí). Konformace molekuly DNA (A-, B- a Z-DNA). DNA jako nositelka dědičné informace (experimenty Freda Griffitha a Oswalda Averyho). Prokaryontní a eukaryontní genom (vlastnosti a rozdíly). Prokaryontní genom. Nukleoid a plazmidy. Intracelulární přenos genetické informace. Organizace lidského genomu. Struktura lidského chromozomu. Histony, nukleozomy a kondenzace chromatinu. Modifikace nukleozomů. Geny a mezigenová DNA. Mitochondriální genom. Semikonzervativní replikace DNA (Meselson-Stahlův experiment). Význam replikace DNA pro buněčné dělení. Iniciace replikace a replikační počátky. Asymetrická replikační vidlice. Důvod a mechanismus kontinuální a diskontinuální syntézy DNA. Proteinový aparát zajišťující replikaci DNA. Telomery a telomeráza. Srovnání replikace u prokaryot a eukaryot a logika jejich odlišností. Replikace DNA jako cíl antibiotické a protinádorové léčby.

5. Stabilita a nestabilita genomu – poškození DNA, mutace, opravy a poruchy oprav DNA (O. Slabý)

Typy poškození DNA. Spontánní mutace v DNA – replikační chyby. Indukované mutace v DNA – fyzikální a chemické mutageny. Principy působení mutagenů na DNA. Bariéry chránící stabilitu genomu. Senzory poškození DNA (ATM a ATR). Nádorový supresor p53. Mechanismy oprav DNA. Opravy špatného párování bází a mikrosatelitová nestabilita. Nukleotidová excizní oprava. Bázové excizní opravy. Oprava dvouřetězcových zlomů DNA. Homologní rekombinace. Nehomologní spojení konců. Chromozomální nestabilita a aneuploidie. Onemocnění spojená s poruchami oprav DNA (xeroderma pigmentosum, Fanconiho anémie, nádorová onemocnění). Opravy DNA jako cíl protinádorové léčby.

6. Genová exprese I – centrální dogma molekulární biologie, struktura genu, transkripce a úpravy RNA (O. Slabý)

Centrální dogma molekulární biologie. Struktura prokaryotického a eukaryotického genu. Typy RNA. Obecné principy transkripce – kódující a templátové vlákno DNA genu, rychlost, chybovost. Průběh transkripce u prokaryot. Průběh transkripce a zpracování RNA u eukaryot. Typy RNA-polymeráz. Posttranskripční úpravy pre-rRNA a pre-tRNA. Posttranskripční úpravy hnRNA (tvorba čepičky, polyadenylace, sestřih). Struktura intronu a mechanismus sestřihu (snRNP, snRNA a spliceozom). Alternativní sestřih a biologický význam intronů. Příklady onemocnění způsobených poruchami sestřihu RNA (spinální muskulární atrofie, tauopatie, nádorová onemocnění). Export z jádra a degradace mRNA. Editace RNA. Reverzní transkripce.

7. Genová exprese II – translace, genetický kód, post-translační modifikace (O. Slabý)

Rozluštění genetického kódu. Genetický kód. tRNA a aminoacyl-tRNA-syntetázy. Interakce kodon-antikodon, kolísavé párování bází. Struktura ribozomu. Průběh translace (iniciace, elongace, terminace). Základní srovnání translace u prokaryot a eukaryot. Maturace a osud proteinů. Signální sekvence polypeptidu, volné a vázané ribozomy a transport proteinů. Molekulové chaperony. Ko- a post-translační modifikace proteinů. Degradace proteinů. Ubikvitin-proteazomová dráha. Inhibitory translace jako antibiotická terapie. Příklady onemocnění způsobených poruchami translace (Diamondova-Blackfanova anemie, nádorová onemocnění, proteinopatie při poruchách degradace proteinů).

8. Regulace genové exprese (O. Slabý)

Regulace genové exprese u prokaryot. Pozitivní a negativní kontrola genové exprese (strategie syntézy adaptivních proteinů). Operonový model a laktózosý operon *E. coli* (Jacobův a Monodův model) jako historický prototyp regulace genové exprese. Tryptofanový operon. Regulace genové exprese u eukaryot – úroveň a obecná charakteristika. Regulace na úrovni transkripce. Transkripční faktory: klasifikace, typy DNA-vazebných domén, vazebná místa, promotory a enhancery. Regulace aktivity transkripčních faktorů. Regulace exprese na post-transkripční úrovni (alternativní sestřih a polyadenylace, nekódující RNA). Regulace na úrovni chromatinu (epigenetické regulace). Buněčná diferenciaci a její kontrola. Poruchy na úrovni regulace genové exprese jako příčina onemocnění (vývojové vady, diabetes, nádorová onemocnění).

9. Buněčná komunikace – obecné principy buněčné signalizace, receptory, signální dráhy (O. Slabý)

Obecné principy buněčné signalizace. Transdukce a formy signálu. Receptory a intracelulární signální dráhy, molekulární přepínače. Intracelulární receptory (např. pro steroidní a thyroïdní hormony). Oxid dusnatý a přímá aktivace intracelulárního enzymu. Povrchové receptory. Receptory spojené s iontovým kanálem. Receptory spojené s G-proteiny (druhý posel, dráha cyklického AMP, dráha fosfolipázy C, vápenaté ionty a kalmodulin). Receptory s enzymovou aktivitou (tyrozinkinázové receptory, aktivace a deaktivace, adaptorové proteiny, růstové faktory a signální dráha MAPK a PI3K). Vzájemné interakce signálních drah (cross-talk). Poruchy buněčné signalizace u lidských onemocnění (příklady).

10. Buněčný cyklus a jeho regulace (S. Uldrijan)

Význam buněčného dělení pro lidský organismus. Fáze buněčného cyklu – G1, S, G2, M. Nedělicí se buňky a fáze G0. Kontrolní body buněčného cyklu a jejich význam. Regulace buněčného cyklu – kinázy závislé na cyklinech (cyklin-dependentní kinázy, CDK) a cykliny. Faktor podporující mitózu (MPF). Inhibitory CDK. Poruchy regulace buněčného cyklu a vznik onemocnění. Význam inhibitorů CDK v léčbě nádorových onemocnění.

11. Buněčné dělení – mitóza a meióza (V. Rotrekl)

Význam mitotického dělení pro lidský organismus – vytvoření dvou geneticky identických buněk. Růst a regenerace. Průběh M-fáze mitotického dělení – profáze, prometafáze, metafáze, anafáze, telofáze. Mitotický aparát (centrozomy a dělicí vřeténko). Centromery chromozomů a kinetochory. Kontrolní bod mezi metafází a anafází mitózy – význam. Mitotická kináza Cdk1, cyklin B, anafázi podporující komplex (APC). Mechanismus separace sesterských chromatid během anafáze. Význam kohezinů, sekurinu a separázy pro soudržnost a oddělení sesterských chromatid. Ubikvitinace sekurinu. Cytokineze. Význam rozchodu sesterských chromatid pro přesné rozdělení replikovaného genetického materiálu. Chyby v mitóze a jejich dopad – mitotické nondisjunkce, chromozomové mozaiky. Numerické aberace chromozomů v nádorových buňkách. Význam meiotického dělení pro tvorbu haploidních buněk – gamet. Jednotlivé fáze a průběh meiózy. Kondenzace chromatinu, párování a rozchod chromozomů během meiózy. Homologní rekombinace (crossing-over). Chyby v meióze (nerovnoměrný crossing-over, nesprávný rozchod chromozomů – nondisjunkce) a jejich dopad na gamety. Gametogeneze. Odlišnosti gametogeneze u žen a mužů. Rozdíly v dopadu poruch meiózy u žen a mužů.

12. Buněčná smrt (I. Slaninová)

Základní typy buněčné smrti (programovaná buněčná smrt, apoptóza, autofagie, nekróza). Průběh a typické znaky apoptózy. Regulace apoptózy. Rodina proteinů BCL2. Funkce kaspáz – proteázy štěpící strukturní a funkční proteiny v buňce a zprostředkující řízený rozpad buňky. Vnitřní dráha apoptózy – signály z vnitřního prostředí buňky (poškození DNA, poruchy regulace buněčného cyklu, poruchy mitochondrií a metabolický stres). Vnější dráha apoptózy – signály z vnějšího okolí buňky (ligandy smrti a receptory smrti). Úloha mitochondrií v apoptóze. Fyziologický význam apoptózy. Rozdíl mezi apoptózou a nekrózou. *Caenorhabditis elegans* jako model pro studium apoptózy. Poruchy regulace programované buněčné smrti v onemocněních (nádorová onemocnění, neurodegenerativní a autoimunitní onemocnění). Význam a využití pro-apoptotických léčiv v léčbě nádorových onemocnění.

13. Buňky a tkáň – mezibuněčné spoje, buněčné adheze, extracelulární matrix (O. Slabý)

Princip tkáňového uspořádání buněk (cytoskelet a extracelulární matrix). Typy tkání a jejich specifika, souvislost vlastností tkání s obsahem a složením extracelulární matrix. Pojivové tkáně a extracelulární matrix. Organizace, struktura a tvorba kolagenu. Elastiny. Molekulové spojení extracelulární matrix a cytoskeletu (fibronektin, integriny). Proteoglykanový agregát. Epitely a mezibuněčné spoje. Polarizace epitelu a bazální membrána. Typy mezibuněčných spojů (těsné, adhezní a mezerové spoje, desmozomy a hemi-desmozomy) a adhezní molekuly účastnící se těchto spojů (kadheriny, integriny, imunoglobuliny, selektiny). Přechodné mezibuněčné interakce. Onemocnění spojená s poruchou mezibuněčných interakcí a interakcí buněk s extracelulární matrix.

Genetika, genomika a molekulární medicína (jarní semestr)

14. Základy genetiky I – úloha genetiky v medicíně, Mendelovy zákony, autozomální a gonozomální dědičnost, chromozomální poruchy (O. Slabý)

Základní genetická terminologie. Princip dominance a recesivity. Mendelovská dědičnost. Monohybridismus. Dihybridismus. Interakce nealelních genů. Monogenně děděná onemocnění. Autosomálně recesivní onemocnění (fenylketonurie, cystická fibróza, srpkovitá anémie). Autosomálně dominantní onemocnění (polycystická choroba ledvin, Huntingtonova choroba). Gonosomálně recesivně dědičná onemocnění (hemofilie typ A a B, Duchennova muskulární dystrofie). Gonosomálně dominantně dědičná onemocnění (rachitis). Intermediární dědičnost (dominance a kodominance, penetrance a expresivita, uniparentální izodisomie, genomový imprinting). Chromozomální poruchy. Chromozomální aneuploidie (numerické aberace chromozomů) - Downův sy, Edwardsův sy, Patauův sy, Klinefelterův sy a Turnerův sy. Strukturální aberace chromozomů.

15. Základy genetiky II – multifaktoriální dědičnost, genová vazba, populační genetika

(I. Slaninová)

Multifaktoriální dědičnost. Multifaktoriální determinace znaku. Dědivost. Dvojčecí metoda. Model prahového efektu. Příklady multifaktoriálně podmíněných chorob. Genová vazba. Mapování genů. Asociační analýza. LOD skóre. Populační genetika. Teorie alelových četností (Hardyho-Weinbergova rovnováha). Přírodní výběr (selekce). Mutačně-selekční rovnováha. Příbuzenské křížení (inbred). Náhodný genetický posun (drift). Asortativní párování. Migrace. Geografické rozdíly v distribuci alel. Klinický případ (cystická fibróza, srovnání přístupu populační a molekulární genetiky).

16. Lidský genom (O. Slabý)

Historie projektu lidského genomu. Informační obsah lidského genomu (velikost genomu, velikost genomů příbuzných genomu lidskému, počet genů). Architektura lidského genomu (kódující a nekódující sekvence, repetitivní sekvence). Encyklopedie elementů DNA (ENCODE). Dynamický genom: mobilní genetické elementy. Regulační architektura lidského genomu (topologicky asociované domény). Mitochondriální genom člověka. Variabilita genomu (polymorfismy a genové varianty).

17. Epigenetika – interakce genů a prostředí (S. Uldrijan)

Epigenetika – základní mechanismy regulace genové exprese na úrovni buněk. Mechanismus metylace DNA – metyltransferázy. Dopad metylace DNA a acetylace histonů na intenzitu exprese genů. Post-translační modifikace histonů. Genomický imprinting a umlčení maternální nebo paternální alely genu. Příklady onemocnění související s poruchami genomického imprintingu. Ovlivnění exprese genů RNA interferencí. Epigenetická inaktivace chromozomu X u žen.

18. Imunogenetika (O. Slabý)

Specifická a nespecifická imunita. Součásti imunitního systému (lymfatické orgány, lymfocyty, T- a B-buňky, buněčná a humorální odpověď). Imunoglobuliny. Vznik rozmanitosti protilátek. Organizace imunoglobulinových lokusů v lidském genomu. Přestavby genových segmentů imunoglobulinů při diferenciaci B lymfocytů. Receptor T lymfocytů (TCR). Struktura TCR a interakce s hlavním histokompatibilním komplexem (MHC). Genomická organizace komplexu

MHC. Genetické poruchy imunitního systému (imunodeficity – absence B-buněčné (humorální) imunity, absence T-buněčné imunity, úplná absence B- i T-buněčné imunity, autoimunitní onemocnění).

19. Nádorová biologie I – kancerogeneze a základní znaky maligního nádoru (O. Slabý)

Klasifikace nádorů (benigní a maligní nádory, primární nádor a metastáza). Nádor jako komplexní tkáň. Proces kancerogeneze (chemická, fyzikální a biologická) a maligní transformace. Nádorové supresory a onkogeny. Znaky podmiňující vznik nádoru. Genomová nestabilita. Hereditární a sporadické nádory. Klonální model vývoje nádoru. Sekvenční model kancerogeneze (Vogelsteinův model). S nádorem asociovaný zánět. Získané znaky maligního nádoru (Weinbergův a Hanahanův model). Soběstačnost v produkci růstových signálů, necitlivost k negativním regulátorům buněčného cyklu, poškození apoptózy, neomezený replikační potenciál (aktivace telomerázy), neoangiogeneze, tvorba metastáz, deregulace energetického metabolismu, únik před imunitním systémem.

20. Nádorová biologie II – využití poznatků nádorové biologie v diagnostice a léčbě (O. Slabý)

Základní principy farmakologické protinádorové léčby (chemoterapie, cílená léčba). Monoklonální protilátky a nízkomolekulární inhibitory. Molekulární klasifikace nádorů a individualizace léčby. Příklad karcinomu plic a kolorektálního karcinomu. Koncept precizní onkologie. Nádorový genom. Klasifikace variant v nádorovém genomu. Variabilita nádorového genomu. Molekulárně onkologické indikační komise (Molecular Tumor Boards) a příklad z kliniky dětské onkologie. Molekulární případové studie.

21. Genová terapie (O. Slabý)

Co je to genová terapie. Kandidátní choroby genové terapie. Historické vzestupy a pády genové terapie. Typy genové terapie (zárodečné vs. somatické buňky, *in vivo* vs. *ex vivo* genová terapie). Základní strategie genové terapie (navýšení produktu cílového genu, umlčení cílového genu, oprava cílového genu – editace). Metody dopravení DNA do tkáně. Virové vektory (retroviry, lentiviry, adenoviry, adeno-asociované viry, srovnání, výhody a nevýhody). Ideální vektor. Příprava léčivých přípravků genové terapie (laboratoř, průmysl). Jak se liší genová terapie od konvenčních léčivých přípravků? Příklady schválených přípravků genové terapie (Glybera, Strimvelis, T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem).

22. Genomika bakterií a virů (D. Šmajš)

Pojem genom, transkriptom a proteom. Přehled moderních metod celogenomové sekvenace. Fylogenetická příbuznost organismů. Mutace, jejich fixace, mutační rychlost. Negativní, neutrální a pozitivní selekce. Plasticita genomů. Redukce bakteriálních genomů během adaptace na hostitele. Genetická diverzita genomů. Mechanismy genetické rekombinace. Regulace alternativního přepisu genomu. Antigenní variace proteomu. Struktura, reprodukce a rekombinace virů (DNA viry, RNA viry, bakteriofágy). Viroidy a priony. Rozšíření virů v přírodě. Fylogeneze a základní klasifikace virů. Replikace virů a patogeneze. Transdukce. Vývoj virových vektorů pro genovou a nádorovou terapii. Mechanismy interferonové odpovědi na virovou infekci. Retroviry. Viry jako nástroje pro studium buněk.

23. Lidský mikrobiom (D. Šmajš)

Mikrobiom. Symbióza lidského těla s mikroorganismy – množství mikroorganismů a orgány osídlené mikroorganismy. Význam složení mikrobiomu pro lidské zdraví a metabolismus.

Formování lidského mikrobiomu v prvních letech života, změny mikrobiomu v průběhu života. Narušení mikrobiomu a jeho souvislost s onemocněními – bakteriální vaginóza, onemocnění trávicího traktu, Crohnova choroba, kožní onemocnění. Projekt lidského mikrobiomu (The Human Microbiome Project) – metody celogenomové sekvenace metodou WGS (whole genome shotgun sequencing). Sekvenace 16S rRNA. Principy a metody klasifikace prokaryotických organismů na základě genomu a ribozomální RNA. Mikrobiální společenstva.

24. Kmenové buňky a tkáňové inženýrství (V. Rotrekl)

Základní charakteristiky kmenových buněk. Mechanismus sebeobnovy kmenových buněk dělením. Základní typy kmenových buněk podle schopnosti diferenciaci – totipotentní, pluripotentní, multipotentní, oligopotentní, unipotentní kmenové buňky a jejich vlastnosti. Typy kmenových buněk podle zdroje – embryonální, fetální a dospělé (tkáňové, orgánové) kmenové buňky. Vztah normálních a nádorových kmenových buněk. Progenitorové buňky. Symetrické a asymetrické buněčné dělení. Určení diferenciačních směrů kmenových buněk. Struktura a funkce „niche“ kmenových buněk. Kmenové buňky a buněčná terapie. Etika a legislativa ve výzkumu kmenových buněk. Perspektivy ve výzkumu a použití kmenových buněk v léčbě; dediferenciaci a transdiferenciaci buněk – indukované pluripotentní kmenové buňky (iPS cells). Principy a metody tkáňového inženýrství. Syntetické a biologické buněčné nosiče. Aplikace a perspektivy tkáňového inženýrství v medicíně.

25. Úvod do ontogeneze člověka (pre- a postnatální vývoj) (V. Rotrekl)

Základní stádia vnitroděložního vývoje savců; základní principy a mechanismy regulující vývoj savců – genetické a negenetické mechanismy; epigenetické změny v DNA po oplození a parentální genetický imprinting; aktivace embryonálního genomu – degradace transkriptů oocyty a spuštění exprese embryonálních genů; načasování a molekulární mechanismy aktivace embryonálního genomu; polarizace embrya – morfologické a funkční odlišení dělicích se buněk časného embrya; asymetrické dělení buněk; geny řídící časnou polarizaci embrya; ustavení tří tělních os embrya; implantace embrya do děložní stěny; epigenetická inaktivace chromozomu X u žen; gastrulace a organogeneze; specifikace, indukce a patterning (formování) orgánů; růst; základní rodiny morfogenů – velká pětka, význam gradientu morfogenů při embryonálním vývoji; úloha Wnt/ β -kateninové dráhy při vývoji a předozadní polarizaci embrya, vývojové abnormality způsobené poruchami Wnt/ β -kateninové dráhy; úloha Shh (Sonic Hedgehog) při vývoji kostí končetin a vývoji prstů; úloha FGF (fibroblastových růstových faktorů) při vývoji skeletu; skeletální dysplazie; základní transkripční faktory regulující embryonální vývoj.

26. Evoluční biologie (I. Slaninová)

Co je a co není evoluční biologie. Vznik života na Zemi. Evoluční mechanismy (přírodní výběr, pohlavní výběr, mutace, genetický drift, migrace). Druh a speciace. Evoluce genů. Evoluce chromozomu Y. Evoluce člověka. Fylogeneze primátů. Od lidoopů k člověku. Vznik moderního člověka. Australopitékové. Vývoj rodu Homo.

POVINNÁ LITERATURA:

SLABÝ, Ondřej, a kol.: **Lékařská biologie I. Buněčná a molekulární biologie**, 1. vydání. Brno: Masarykova univerzita, 2022. 268 stran. ISBN 9788028000608

SLABÝ, Ondřej, a kol.: **Lékařská biologie II. Genetika a molekulární medicína**, 1. vydání. Brno: Masarykova univerzita, 2023. 227 stran. ISBN 9788028003388

DOPORUČENÁ LITERATURA:

Alberts, B., et al.: **Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky**, 2. vydání, Espero Publishing 2004. ISBN-10: 80-902906-2-0

D. Peter Snustad, Michael J. Simmons. **Genetika**. Brno, 2017. ISBN 9788021086135

V Brně dne 1.9. 2023

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
přednosta ústavu