

Obsah

Úvod	7
1. BUNĚČNÁ SIGNALISACE (M. Soukupová)	9
1.1. Význam mezibuněčné signalisace	9
1.1.1. Signální látky	9
1.1.2. Ligand, ligand-receptorový komplex, cílová buňka	9
1.1.3. Receptory	10
1.1.4. Typy signalisací	10
1.1.5. Odpověď cílových buněk	11
1.2. Lipofilní signální substance	11
1.2.1. Proteiny nitroibuněčných receptorů	12
1.2.2. Ligand-receptorové nitroibuněčné komplexy	12
1.2.3. Chybný receptorový protein	12
1.3. Lipofóbní signální substance	13
1.3.1. Iontové kanály	13
1.3.2. Receptory spojené s aktivací G proteinů	14
1.3.2.1. Struktura receptorů	14
1.3.2.2. Struktura G proteinů	14
1.3.2.3. Třetí protein ve vztahu R-G-E	14
1.3.3. Receptory s enzymatickou aktivitou	15
1.3.4. Přenos signálu uvnitř buňky, kaskáda fosforylací, integrace signálů	15
1.3.5. Proteinkinázy	15
1.4. Předávání signálů od receptorů, spojených s aktivací G proteinů, k messengerům	15
1.4.1. Funkce G proteinů	15
1.4.2. Stimulace adenylátcyklázy	17
1.4.2.1. cAMP – syntéza a působnost	17
1.4.2.2. cAMP – degradace	17
1.4.2.3. cGMP	17
1.4.3. Stimulace fosfolipázy C – beta	17
1.4.3.1. Inositol-1,4, 5 trifosfát (IP 3)	18
1.4.3.2. Ca ²⁺	18
1.4.3.3. Kalmodulin, Ca ²⁺ /kalmodulinový komplex	19
1.4.3.4. Diacylglycerol	19
1.5. Přenos signálů messengery k cílovým proteinům	20
1.5.1. Cesta cAMP	20
1.5.1.1. A-kináza, její aktivace	20
1.5.1.2. A-kináza, potlačení její činnosti	20
1.5.2. Cesta Ca ²⁺ a C-kinázy, fosfolipidní signalizační cesta	21
1.5.2.1. CaM-kinázy	21
1.5.2.2. C-kináza	21
1.5.3. Součinnost pochodů podmíněných cAMP a Ca ²⁺ messengery	21
1.6. Membránové receptory s enzymatickou aktivitou	22
1.6.1. Receptory s tyrosinkinázovou aktivitou	22
1.6.1.1. SH 2 domény	22
1.6.1.2. Ras proteiny	23
1.6.1.3. Kaskáda serin/threoninových fosforylací, MAP – kinázy	23
1.6.1.4. Vztah onkogenů k tyrosinkinázové signalisaci	24
1.6.2. Receptory s připojenou tyrosinkinázovou aktivitou	24
1.6.3. Receptory s tyrosinfosfatázovou aktivitou	25
1.6.4. Receptory se serin/threoninkinázovou aktivitou	25
1.6.5. Receptory s guanylátcyklázovou aktivitou	25

1.6.6. Notch membránové receptory	25
1.7. Lokální chemické mediátory	25
1.7.1. Růstové faktory	25
1.7.2. Eicosanoidy	25
1.7.3. NO, CO	26
1.7.4. Jiné lokální chemické mediátory	26
1.8. Regulace odpovědi buněk na vazbu ligandu	26
1.8.1. Regulace změnou receptorů	26
1.8.1.1. Regulace změnou množství funkčních membránových receptorů	26
1.8.1.2. Regulace snížením aktivity membránových receptorů	27
1.8.2. Regulace změnou přenosu signálu	27
1.8.2.1. Regulace na různých úrovních přenosu signálu	27
1.8.2.2. Regulace odpovědi cílových buněk na vazbu signálních molekul (amplifikace, odpověď stupňovitá a lineární, odpověď náhlá – typu vše nebo nic)	27
2. Regulace buněčného cyklu	29
2.1. Řídící systém buněčného cyklu	29
2.2. Proteiny řídicího systému a jejich genetická informace	30
2.2.1. Cykliny	30
2.2.2. Cdk protein kinázy (CDK)	30
2.2.3. CDK-cyklín komplexy	31
2.2.4. Geny, účastníci se regulace buněčného cyklu. Protoonkogeny, onkosupresorové geny	32
2.3. Fáze G0	33
2.4. Faktory stimuluji proliferaci buněk	33
2.4.1. Růstové faktory	33
2.4.1.1. Kaskáda přenosu signálu uvnitř buňky vyvolaná růstovými faktory	34
2.4.1.2. Geny časné odpovědi. Myc, fos a jun protoonkogeny	35
2.4.1.3. Geny pozdní odpovědi	35
2.4.2. Ukotvení	35
2.5. Faktory inhibující proliferaci buněk	35
2.5.1. Nedostatek růstových faktorů	35
2.5.2. Kontaktní inhibice	35
2.5.3. Onkosupresorový retinoblastomový Rb gen	36
2.5.4. Onkosupresorový gen TP53	37
2.6. Stárnutí buněk	38
2.7. Apoptóza	39
3. MOLEKULÁRNÍ GENETIKA (F. Soukup)	41
3.1. Chemie nukleových kyselin	41
3.2. DNA	42
3.2.1. Denaturace DNA	43
3.2.2. Metylace DNA	44
3.3. Velikost genomu	44
3.4. Typy DNA	45
3.4.1. Jaderná DNA	45
3.4.2. Mitochromosomální DNA	45
3.5. Replikace DNA	46
3.6. RNA	47
3.7. Centrální dogma	47
3.8. Transkripce	47
3.8.1. Promotor	48
3.8.2. Enhancer	48
3.8.3. Posttranskripční úpravy	48
3.8.4. Reversní transkripce	50
3.9. Translace	50
3.9.1. Genetický kod	50
3.9.2. Ribosomální RNA	51
3.9.3. Transferová RNA	52
3.9.3.1. Kolébková (houpačková) hypotéza	52
3.9.4. Translace	53
3.9.5. Posttranslační úpravy a transport peptidů	53
3.10. Regulace genových funkcí	54
3.10.1. Úroveň DNA	54
3.10.2. Transkripce	54

3.10.2.1. Regulace transkripce	56
3.11. Genetické inženýrství	56
3.11.1. Restriční endonukleasy	56
3.11.2. Polymorfismus délky restričních fragmentů (RFLP)	57
3.11.2.1. Southernův přenos	57
3.11.2.2. DNA fingerprinting	58
3.11.3. Genové banky a genové knihovny	58
3.11.4. Genová amplifikace	59
3.11.5. Sekvenování DNA	59
3.11.6. DNA diagnostika	59
3.11.6.1. Nepřímé metody	61
3.11.6.2. Přímé metody	61
3.11.7. Genová terapie	61
4. MUTACE (F. Soukup)	63
4.1. Klasifikace mutací	63
4.2. Spontánní bodové mutace	63
4.2.1. Záměny jednotlivých basí	63
4.2.2. Změny většího počtu basí	64
4.2.2.1. Konverse genů	65
4.2.2.2. Cross-over uvnitř genu	65
4.2.3. Změny počtu basí	65
4.3. Reparační procesy	66
5. FENOGENETIKA (F. Soukup)	68
5.1. Základní předpoklady a pojmy	68
5.1.1. Hybridizační pokus	68
5.2. Alelní interakce	69
5.3. Dihybridismus	69
5.4. Odchyłky od Mendelových pravidel	70
5.4.1. Interakce nealelních genů	70
5.4.2. Polygenní dědičnost	71
5.4.2.1. Zjednodušený model	71
5.4.2.2. Polygenní dědičnost s prahovým efektem	72
5.4.3. Dědičnost pohlavně vázaná	72
5.5. Jiné odchyłky od Mendelových pravidel	73
5.5.1. Penetrance	73
5.5.2. Expresivita	73
5.5.3. Fenokopie	73
5.5.4. Genokopie (heterogenie)	73
6. GENEALOGIE (F. Soukup)	74
6.1. Genealogické schéma	74
6.2. Typické rodokmeny jednoduše dědičných znaků	75
6.2.1. Autosomálně dominantní – AD	75
6.2.2. Autosomálně recesivní – AR	75
6.2.3. Gonosomálně dominantní – GD	75
6.2.4. Gonosomálně recesivní – GR	75
6.3. Polygenní dědičnost – PD	76
6.4. Genealogická analýza	77
6.5. Odhad vazby v genealogickém materiálu	77
6.6. Dvojčecí metoda	77
7. LOKALIZACE A VAZBA GENŮ (F. Soukup)	79
7.1. Vazba genů	79
7.1.1. Odhady rekombinačního zlomku	79
7.2. Genetické mapování a genetické mapy	80
7.2.1. Vztah mezi rekombinačním zlomkem a mapovou vzdáleností	80
7.3. Fysické mapování	81
7.3.1. Metody s nízkým stupněm rozlišení	81
7.3.1.1. Hybridomová technika	81
7.3.1.2. FISH metoda	82
7.3.2. Metody s vysokým stupněm rozlišení	82

8. POPULAČNÍ GENETIKA (F. Soukup)	83
8.1. Zákonitost Castle-Hardy-Weinbergova (C-H-W)	83
8.1.1. Populační polymorfismus	84
8.1.2. C-H-W rovnováha pro dva geny	84
8.1.3. Odhad genových frekvencí	84
8.1.4. X vázané geny a geny s mnohotnou alelí	84
8.2. SELEKCE	84
8.2.1. Selektce proti homozygotům	85
8.2.2. Selektce proti oběma typům homozygotů	85
8.2.3. Selektce proti heterozygotům	86
8.3. MUTACE	86
8.3.1. Indukované mutace	86
8.3.2. Mutačně-selekční rovnováha	87
8.4. INBRED	87
8.4.1. Inbred a jeho míry	87
8.4.2. Příbuzenské sňatky	88
8.4.3. Inbred v populaci	89
8.4.3.1. Genetická zátěž populace	89
8.5. STRUKTURA POPULACÍ	89
8.5.1. Genový drift	89
8.5.2. Wahlundův rozptyl	91
9. GENETIKA EVOLUCE	92
9.1. Vznik života	92
9.2. Evoluční teorie	92
9.2.1. Vývoj života	92
9.3. Základní genetické mechanismy evoluce	93
9.3.1. Mutace	93
9.3.2. Genové duplikace	93
9.3.3. Selektce	93
9.3.4. Genový drift	94
9.4. Rasa	94
9.4.1. Rasy člověka	94
9.5. Druh	95
9.5.1. Reprodukční izolace	95
9.6. Molekulární evoluce	95
9.7. Evoluce člověka	96
9.7.1. Paleontologické nálezy	96
9.7.2. Cytogenetika	96
9.7.3. Molekulární genetika	96
9.7.4. Homínisace	97
9.8. Genetická budoucnost člověka	97
9.8.1. Eufenika	97
9.8.2. Eugenika	97