

# OBSAH

## ÚVOD DO MOLEKULÁRNÍ GENETIKY ČLOVĚKA

I. Úvod do molekulární genetiky člověka .....	5
II. Buněčná signalizace .....	75
III. Buněčný cyklus .....	97
IV. Metabolismus a jeho poruchy .....	109

<b>1. MOLEKULÁRNÍ ZÁKLADY DĚDIČNOSTI</b> .....	7
1.1 GENETICKÁ INFORMACE A CENTRÁLNÍ DOGMA MOLEKULÁRNÍ GENETIKY .....	7
1.2 INFORMAČNÍ MAKROMOLEKULY .....	9
1.2.1 DNA .....	9
1.2.2 RNA .....	9
1.2.3 Proteiny .....	11
1.3 PROCESY TOKU GENETICKÉ INFORMACE .....	13
1.3.1 Replikace DNA .....	13
1.3.2 Reparační DNA .....	15
1.3.3 Rekombinace a přestavby DNA .....	17
1.3.4 Transkripce a posttranskripční úpravy mRNA .....	17
1.3.5 Translace, genetický kód a posttranslační úpravy .....	17
1.3.6 Reverzní transkripce .....	22
1.4 STRUKTURA A EXPRESE GENŮ .....	22
1.4.1 Struktura a exprese eukaryontních genů .....	22
1.4.2 Regulace exprese genů u prokaryont – operonový model .....	25
1.4.3 Regulace exprese genů u eukaryont .....	25
1.4.4 Zvláštní případy genové exprese .....	27
1.5 GENOM, TRANSKRIPTOM A PROTEOM .....	28
1.6 MUTACE A VARIABILITA DNA .....	29
<b>2. NÁSTROJE A TECHNIKY GENOVÝCH MANIPULACÍ A ANALÝZY DNA</b> .....	32
2.1 VYUŽITÍ ENZYMŮ MODIFIKUJÍCÍCH DNA .....	32
2.1.1 Restriční endonukleázy .....	32
2.1.2 Další enzymy .....	32
2.2 KLONOVÁNÍ DNA .....	33
2.2.1 Vektory a tvorba rekombinantních molekul DNA .....	33
2.2.2 Knihovny klonů .....	35
2.3 GELOVÁ ELEKTROFORÉZA DNA .....	37
2.4 HYBRIDIZACE DNA .....	38
2.4.1 Princip hybridizačních metod .....	38
2.4.2 Značení sond .....	39
2.4.3 Southernova metoda .....	39
2.4.4 Hybridizační analýza knihoven klonů .....	39
2.4.5 Expresní profilování na DNA čipech .....	43
2.5 AMPLIFIKACE DNA METODOU PCR .....	43
2.6 ALELOVĚ SPECIFICKÁ HYBRIDIZACE A ODVOZENÉ METODY .....	45
2.6.1 Princip alelově specifické hybridizace .....	45
2.6.2 Odvozené metody .....	46
2.6.3 Analýza variability DNA na DNA čipech .....	46
2.7 METODY PRO DETEKCI NEZNÁMÝCH SEKVENČNÍCH ZMĚN V DNA .....	46
2.8 SEKVENOVÁNÍ DNA .....	48
2.9 METODY MOLEKULÁRNÍ CYTOGENETIKY .....	50
2.10 MOŽNOSTI ANALÝZY RNA A PROTEINŮ .....	50
2.11 VYTVÁŘENÍ GENETICKY MODIFIKOVANÝCH ORGANISMŮ A GENOVÁ TERAPIE .....	51
<b>3. LIDSKÝ GENOM A JEHO ANALÝZA</b> .....	53
3.1 STRUKTURA LIDSKÉHO GENOMU .....	53
3.1.1 Organizace genomu do chromozómů .....	53
3.1.2 Typy sekvencí v lidském genomu .....	53
3.2 VARIABILITA LIDSKÉHO GENOMU .....	55
3.2.1 Mutace jako molekulární podstata chorob .....	55
3.2.2 Polymorfismy DNA .....	59
3.3 PROJEKT ANALÝZY LIDSKÉHO GENOMU .....	61
3.3.1 Cíle a význam projektu .....	61
3.3.2 Mapování a sekvenování lidského genomu .....	61
3.3.3 Identifikace genů v genomu a analýza jejich funkce a účasti v chorobách .....	62
3.4 GENOVÁ DIAGNOSTIKA MONOGENNÍCH DĚDIČNÝCH CHOROB .....	63
3.4.1 Principy genové diagnostiky .....	63
3.4.2 Metodické možnosti analýzy variability lidské DNA .....	64
3.4.3 Přímá diagnostika kauzálních mutací .....	65
3.4.4 Nepřímá diagnostika pomocí polymorfismů, informativita rodiny .....	65
3.5 DNA FINGERPRINTING .....	72
3.6 OSTATNÍ APLIKACE MOLEKULÁRNÍ GENETIKY V MEDICÍNĚ .....	72
3.7 POČÍTAČE A INTERNET V MOLEKULÁRNÍ GENETICE .....	73

<b>1. ÚVOD .....</b>	<b>77</b>
<b>2. TYPY BUNĚČNÉ KOMUNIKACE.....</b>	<b>77</b>
2.1. PŘÍMÝM KONTAKTEM .....	77
2.2. VZDÁLENÁ KOMUNIKACE PROSTŘEDNICTVÍM VYLUČOVANÝCH MOLEKUL.....	77
<b>3. STADIA SIGNALIZACE .....</b>	<b>79</b>
3.1. PŘIJETÍ SIGNÁLU A ZACÁTEK PŘENOSU .....	80
3.2. TYPY RECEPTORŮ .....	80
<b>4. DRÁHY PŘENOSU SIGNÁLU .....</b>	<b>86</b>
4.1. PŘENOS SIGNÁLU OD RECEPTORŮ K BUNĚČNÉ ODPOVĚDI.....	86
4.2. DRUŽÍ POSLOVÉ A JEJICH ÚLOHA V PŘENOSU SIGNÁLU .....	87
<b>5. BUNĚČNÉ ODPOVĚDI NA SIGNALIZACI .....</b>	<b>92</b>
5.1. AMPLIFIKACE SIGNÁLU .....	94
5.2. SPECIFITA BUNĚČNÉ SIGNALIZACE.....	94

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMGifs/Genomes/ielorg.html>

<http://www.tigr.org/tdb/>

#### *Databáze SNP*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/index.html>

#### *Databáze mutací v jednotlivých lidských genech s odkazy na další databáze mutací*

<http://www.uwcn.ac.uk/uwcn/mo7/gm00.html>

#### *Přehledy lidských dědičných chorob a fenotypů*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/>

<http://www.geneclinics.org>

#### *Databáze citací a abstraktů publikací z oborů molekulární biologie a medicíny*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/medline.html>

#### *Systém živých organismů, fylogeneze*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/taxonomyhome.html>

<http://phylogeny.arizona.edu/tree>

#### *Databáze restričních enzymů*

<http://rebase.nebi.com/rebase/rebase.html>

## OBSAH

<b>1. CYKLUS BUNĚČNÉHO DĚLENÍ</b> .....	99
1.1. OBECNÉ VLASTNOSTI BUNĚČNÉHO CYKLU .....	99
1.2. KONTROLNÍ BODY BUNĚČNÉHO CYKLU .....	100
1.3. DÉLKA TRVÁNÍ BUNĚČNÉHO CYKLU .....	101
1.4. KLIDOVÉ BUŇKY .....	102
1.5. STIMULACE BUNĚČNÉ PROLIFERACE .....	102
<b>2. BUNĚČNÝ CYKLUS A GENOVÁ EXPRESE</b> .....	103
2.1. ŘÍDÍCÍ SYSTÉM BUNĚČNÉHO CYKLU .....	104
2.2. CYKLIN-DEPENDENTNÍ KINÁZY .....	105
2.3. CYKLINY .....	106
2.4. INHIBITORY CYKLIN-DEPENDENTNÍCH KINÁZ .....	107
<b>3. DEREGLACE BUNĚČNÉHO CYKLU</b> .....	107
<b>4. METODY STUDIA BUNĚČNÉHO CYKLU</b> .....	108

Zpracováno dle N.A. Campbell, J.B. Reece, L.G. Mitchell: *BIOLOGY, Cell Communication, 5<sup>th</sup> Edition, Addison Wesley Longman, Inc. Menlo Park, 1999.*

### *Auto-anotace rukopisu:*

Genetická informace - procesy toku genetické informace - struktura a exprese genů - nástroje a metody analýzy DNA a genových manipulací - klonování - lidský genom a jeho analýza - genová diagnostika monogenních dědičných chorob - typy buněčné signalizace - proces přenosu signálu v buňkách - signalizační dráhy - buněčné odpovědi na signalizaci - buněčný cyklus a jeho fáze - kontrolní body buněčného cyklu - stimulace buněčné proliferace - geny zahrnuté do regulace buněčného cyklu - metody studia buněčného cyklu - metabolismus buňky - dědičné poruchy metabolismu - příklady dědičných poruch metabolismu - farmakogenetika a ekogenetika - možnosti léčby vrozených poruch metabolismu

<b>1. ÚVOD</b> .....	111
<b>2. METABOLISMUS-CELKOVÝ PŘEHLED</b> .....	112
2.1. PROCESY URČENÉ K ZÍSKÁVÁNÍ ENERGIE .....	112
2.2. PROCESY ZAJIŠŤUJÍCÍ SYNTÉZU TKÁNÍ .....	113
2.3. LÁTKOVÁ A ENERGETICKÁ STRÁNKA METABOLISMU .....	114
2.3.1. <i>Energetika chemických změn</i> .....	114
2.4. CHEMICKÁ KINETIKA, RYCHLOST CHEMICKÝCH REAKCÍ. ENZYMY .....	117
<b>3. PORUCHY METABOLISMU</b> .....	118
3.1. PORUCHY METABOLISMU DĚDIČNĚ .....	120
3.1.1. <i>Etiologie dědičných poruch metabolismu</i> .....	120
Monogenní poruchy metabolismu .....	120
Dědičné poruchy metabolismu způsobené mutací mitochondriálního genomu .....	121
3.1.2. <i>Rozdělení dědičných poruch metabolismu z různých hledisek</i> .....	123
<b>4. NĚKTERÉ PŘÍKLADY DĚDIČNÝCH PORUCH METABOLISMU</b> .....	128
4.1. HYPERFENYLALANINÉMIE-FENYLKETONURIE (PKU) .....	128
4.1.1. <i>PKU-klinická charakteristika</i> .....	128
4.1.2. <i>PKU-léčba</i> .....	130
4.1.3. <i>Neonatální screening u variant PKU</i> .....	130
4.1.4. <i>Molekulární biologie a korelace genotypu/fenotypu</i> .....	130
4.1.5. <i>Maternální hyperfenylalaninémie (PKU)</i> .....	131
4.2. TAY-SACHSOVA CHOROBA .....	131
4.2.1. <i>Tay-Sachsova choroba-klinická charakteristika</i> .....	131
4.2.2. <i>Tay-Sachsova choroba-strukturální a biochemické abnormality</i> .....	132
4.2.3. <i>Tay-Sachsova choroba-molekulární biologie a genetické varianty</i> .....	132
4.3. KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLASIE-ADRENOGENITÁLNÍ SYNDROM (CAH) .....	132
4.3.1. <i>CAH-klinická charakteristika</i> .....	132
4.3.2. <i>CAH-biochemie a fenotypy</i> .....	132
4.3.3. <i>CAH-genetika a molekulární biologie</i> .....	134
<b>5. FARMAKOGENETIKA A EKOGENETIKA</b> .....	135
5.1. PŘÍKLADY GENETICKY DETERMINOVANÝCH REAKCÍ NA FARMAKA .....	135
5.1.1. <i>Deficience glukóza-6-fosfát dehydrogenázy</i> .....	136
5.1.2. <i>Maligní hypertermie</i> .....	136
5.1.3. <i>Plicní choroby a ekogenetika</i> .....	136
<b>6. MOŽNOSTI LÉČBY VROZENÝCH PORUCH METABOLISMU</b> .....	137
6.1. LÉČBA NA ÚROVNI KLINICKÝCH FENOTYPŮ .....	137
6.2. LÉČBA NA METABOLICKÉ ÚROVNI .....	138
6.3. LÉČBA NA ÚROVNI DYSFUNKČNÍHO PROTEINU .....	138
<b>7. ZÁVĚR</b> .....	139