

OBSAH

1 Úvod (<i>O. Slabý</i>)	7
2 Mendelovská dědičnost a monogenně dědičná onemocnění (<i>O. Slabý, K. Slabá</i>)	8
2.1 Historie	8
2.1.1 Mendelovy experimenty s rostlinnými hybridy	8
2.1.2 Znovuobjevení Mendela, zákony dědičnosti a počátky genetiky	11
2.2 Základní genetická terminologie	12
2.3 Mendelovská dědičnost	13
2.3.1 Monohybridizmus, první a druhý Mendelův zákon.	13
2.3.2 Alelické interakce	15
2.3.3 Dihybridizmus a třetí Mendelův zákon.	16
2.4 Odchytky od Mendelových zákonů	18
2.4.1 Dědičnost vázaná na pohlaví	18
2.4.2 Genové interakce	19
2.4.3 Penetrance a expresivita	21
2.4.4 Mitochondriální dědičnost	21
2.4.5 Genokopie a fenokopie	22
2.4.6 Další faktory	22
2.5 Monogenně dědičná onemocnění a využití Mendelových zákonů v medicíně	23
2.5.1 Genealogická analýza, sestavení rodokmenu	23
2.5.2 Autozomálně dominantní onemocnění	26
2.5.3 Autozomálně recesivní onemocnění	29
2.5.4 Gonozomálně recesivní onemocnění	33
2.5.5 Gonozomálně dominantní onemocnění	35
3 Multifaktoriální dědičnost – dědičnost komplexních (kvantitativních) znaků (<i>I. Slaninová</i>)	38
3.1 Heritabilita (dědivost)	38
3.2 Dvojčecí metoda	40
3.3 Polygenní dědičnost s prahovým efektem	41
3.4 Genomové asociační studie	41
4 Genová vazba (<i>I. Slaninová</i>)	43
4.1 Vazbová skupina, fáze vazby	43
4.2 Chromozomová mapa	45
4.3 Tříbodový test	46
4.4 Studium genové vazby a sestavování chromozomových map u člověka	46
4.5 Využití genové vazby v medicíně	47

5 Genetika populací (<i>I. Slaninová, S. Ševčíková</i>)	49
5.1 Hardy-Weinbergův zákon	49
5.2 Podmínky genetické rovnováhy	51
5.3 Faktory narušující genetickou rovnováhu	52
5.4 Aplikace Hardy-Weinbergova zákona	55
6 Epigenetika (<i>S. Uldrijan</i>)	57
6.1 Epigenetická regulace genové exprese	57
6.1.1 Metylace DNA	58
6.1.2 Modifikace histonů	59
6.2 Genomický imprinting a onemocnění vyvolaná jeho poruchami	61
6.3 Inaktivace chromozomu X	65
7 Imunogenetika (<i>O. Slabý</i>)	66
7.1 Úvod do fungování imunitního systému, základní pojmy	66
7.1.1 Buňky imunitního systému	68
7.1.2 Molekuly imunitního systému	70
7.1.3 Vrozená (nespecifická) imunita	70
7.1.4 Specifická (adaptivní) imunita	72
7.2 Genetika imunoglobulinů a antigenních receptorů	77
7.2.1 Imunoglobuliny	77
7.2.2 Receptory B lymfocytů (BCR)	80
7.2.3 Receptory T lymfocytů (TCR)	81
7.3 Genetika antigenů	82
7.3.1 Hlavní histokompatibilní komplex a prezentace peptidových fragmentů	82
7.3.2 Genetická determinace krevních skupin systému ABO	85
7.3.3 Genetická determinace Rh systému	87
7.4 Imunologická tolerance a genetika transplantací	88
7.5 Genetika imunopatologií	90
8 Nádorové biologie (<i>O. Slabý</i>)	93
8.1 Kancerogeneze.	93
8.2 Geny kritické pro vývoj nádoru	95
8.2.1 Onkogeny	96
8.2.2 Nádorové supresory	97
8.3 Typy genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze	99
8.4 Znaky umožňující vznik maligního nádoru	100
8.4.1 Genomová nestabilita a mutace	102
8.4.2 Nádorový zánět	103
8.5 Získané znaky maligního nádoru	104
8.5.1 Soběstačnost v produkci růstových signálů	105
8.5.2 Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus	108
8.5.3 Neomezený replikační potenciál	110
8.5.4 Poškozená apoptóza	111
8.5.5 Posílení angiogeneze	112
8.5.6 Invazivita a metastazování	114

8.5.7	Deregulace buněčné energetiky	116
8.5.8	Únik před imunitním systémem	117
8.6	Normální a nádorová tkáň, nádorové mikroprostředí	118
8.7	Personalizovaná léčba a koncept precizní onkologie	119
9	Základní techniky buněčné a molekulární biologie (J. Šána, O. Slabý)	126
9.1	Restrikční endonukleázy a gelová elektroforéza	127
9.1.1	Restrikční endonukleázy	127
9.1.2	Gelová elektroforéza nukleových kyselin	128
9.1.3	Restrikční mapy	128
9.1.4	Polymorfismus délky restrikčních fragmentů	130
9.2	Hybridizační metody studia nukleových kyselin	132
9.2.1	Southernův přenos	132
9.2.2	Fluorescenční in situ hybridizace	132
9.2.3	Komparativní genomová hybridizace (CGH) a array-CGH	134
9.3	Polymerázová řetězová reakce	134
9.3.1	Polymerázová řetězová reakce v reálném čase	136
9.3.2	Reverzní transkripce a studium genové exprese	139
9.4	Stanovení sekvence DNA	140
9.4.1	Sangerovo sekvenování	140
9.4.2	Sekvenování nové generace	141
9.4.3	Základní aplikace sekvenování nové generace	143
9.5	Genetické inženýrství	144
9.5.1	Klonování DNA	144
9.5.2	Editace genomu – CRISPR/Cas9	146
9.5.3	Transgenní zvířata	148
10	Genová terapie (O. Slabý)	152
10.1	Obecné principy genové terapie	153
10.2	Nevirová genová terapie	155
10.3	Genová terapie s použitím virových vektorů	156
10.3.1	Retroviry	157
10.3.2	Lentiviry	160
10.3.3	Adeno-asociované viry (AAV)	161
10.3.4	Adenoviry	162
10.3.5	Bezpečnost virové genové terapie	163
10.4	Utlumení genů pomocí oligonukleotidové terapie	164
10.5	Genová editace	164
10.6	Klinické testování přípravků genové terapie	165
11	Lidský mikrobiom (D. Šmajš, J. Bosák)	166
11.1	Obecné funkce lidského mikrobiomu	166
11.2	Kožní mikrobiom	167
11.3	Mikrobiom ústní dutiny	168
11.4	Gastrointestinální mikrobiom	169
11.5	Základní metody studia mikrobiomu	172

12 Kmenové buňky a tkáňové inženýrství (V. Rotrekl)	174
12.1 Kmenové buňky – obecný úvod	174
12.1.1 Počátky poznání kmenových buněk	175
12.1.2 Definice a základní vlastnosti kmenových buněk	176
12.1.3 Schopnost proliferace	176
12.1.4 Schopnost diferenciaci	177
12.1.5 Progenitory a prekursori	178
12.2 Výskyt kmenových buněk a jejich diferenciaci v průběhu ontogeneze	179
12.2.1 Determinanty osudu kmenových buněk	179
12.2.2 Morfogeny v řízení osudu kmenových buněk	182
12.2.3 Syntetické matrice a umělé mikroprostředí	182
12.2.4 Mezibuněčné interakce v řízení osudu kmenových buněk	183
12.3 Kmenové buňky v medicíně	184
12.3.1 Mezenchymální kmenové buňky v medicíně	184
12.3.2 Pluripotentní kmenové buňky v medicíně	186
12.4 Organoidy	190
12.5 Od buněk a organoidů k orgánům aneb cesta od 2D ke 3D tkáňovým kulturám	191
12.6 Výroba orgánů v chimerních zvířatech	192
13 Úvod do ontogeneze člověka (P. Krejčí, V. Rotrekl)	194
13.1 Úvod do vývojové biologie	194
13.2 Polarizace embrya	196
13.2.1 Ustavení os embrya	197
13.2.2 Plasticita embrya	198
13.3 Epigenetické mechanismy v časném vývoji	200
13.3.1 Aktivace embryonálního genomu	200
13.3.2 Inaktivace chromozomu X	201
13.4 Morfogeneze	202
13.4.1 Buněčné mechanismy morfogeneze	202
13.4.2 Hlavní morfo-genetické procesy	204
13.4.3 Gastrulace	205
13.4.4 Prvotní zvíře	207
13.4.5 Molekulární mechanismy morfogeneze	207
13.4.6 Morfogeneze končetiny	211
14 Evoluční biologie (I. Slaninová)	215
14.1 Evoluční teorie	215
14.2 Vznik života na Zemi	215
14.3 Charles Darwin – darwinizmus	218
14.4 Význam fosilií	220
14.5 Evoluční mechanismy	220
14.6 Molekulární evoluce	220
14.7 Vývoj člověka	224
14.8 Evoluce primátů	224
14.9 Evoluce moderního člověka <i>Homo sapiens</i>	225