

**SYLABUS PŘEDMĚTU BIOLOGIE**  
**Zubní lékařství – 1. ročník**  
**akademický rok 2020/2021**

**PŘEDNÁŠKY**

**Podzimní semestr – Biologie I**

***Buněčná a molekulární biologie***

**1. Úvod do studia lékařské biologie (I. Slaninová)**

Pojem lékařská biologie; historie medicínsky významných biologických objevů; buněčná teorie; buňka jako základní prvek života; principy struktury a funkce živých systémů; výjimky z buněčného konceptu – archea; viry. Modelové organizmy. Aplikace poznatků a metod lékařské biologie do klinické medicíny.

**2. Chemická podstata života – chemické složení buňky, proteiny a jejich funkce (I. Slaninová)**

Chemické složení lidského těla, buňky. Základní molekuly života. Biopolymery. Lipidy. Sacharidy. Proteiny. Základní typy chemických vazeb. Peptidová vazba. Struktura proteinů – primární struktura; sekundární struktura; terciární struktura; kvarterní struktura. Funkce proteinů – strukturní proteiny; enzymy; membránové přenašeče a další přenašečové proteiny; membránové receptory a signální proteiny. Adhezní proteiny a glykoproteiny. Příklady onemocnění souvisejících s poruchou funkce proteinů. Stabilita proteinů, degradace proteinů, proteasom. Priony.

**3. Architektura a funkce eukaryotické buňky I – struktura a funkce biomembrán, organely**

*(I. Slaninová)*

Eukaryotická buňka, srovnání s buňkou prokaryotickou. Srovnání živočišných, rostlinných a buněk hub. Buněčné membrány – funkce membrán; struktura membrán a jejich složení (fosfolipidy, steroly, membránové proteiny, glykoproteiny, glykolipidy – jejich vlastnosti a funkce); tekutost membrán. Membránové proteiny – jejich typy (receptory, adhezní proteiny, membránové enzymy, povrchové antigeny – ukazatele buněčné identity, membránové přenašeče) a jejich funkce. Membránový transport – transport bez účasti přenašečů; transport zprostředkovaný membránovými proteiny; iontové kanály; pasivní transport po koncentračním spádu; aktivní transport – přenos proti koncentračnímu spádu. Akvaporiny. Osmóza. Exocytóza a endocytóza.

Organely a jejich funkce. Endoplazmatické retikulum. Golgiho aparát. Lysozomy. Peroxisomy. Mitochondrie. Sekreční dráha a vezikulární transport. Specifika výskytu organel v různých buněčných typech a jejich význam. Patologie organel. Střádací choroby.

**4. Architektura a funkce eukaryotické buňky II – jádro, cytoskelet (I. Slaninová)**

Jádro – organizace jádra. Euchromatin a heterochromatin. Jaderné póry. Jaderný transport. Jadérko. Jaderné receptory. Jaderná lamina. Onemocnění spojená s patologií jádra – laminopatie.

Cytoskelet – vlastnosti cytoskeletu, typy cytoskeletálních vláken a jejich složení. Mikrotubuly – polymerizace a depolymerizace; funkce mikrotubulů při buněčném pohybu (kinocilie); při vnitrobuněčném transportu a separaci chromozomů. Centrozom. Dělicí vřeténko. Molekulární motory. Mitotické jedy, jejich efekt a využití v protinádorové terapii. Mikrofilamenta (aktinová filamenta) – polymerizace a depolymerizace. Funkce mikrofilament při udržování tvaru buňky a buněčné migraci. Mikroklky. Améboidní pohyb. Fagocytóza. Svalový pohyb (aktin a myozin). Cytokineze. Deregulovaná migrace buněk a nádorové metastázy. Intermediární filamenta – typy proteinů, využití v diagnostice nádorů; funkce při udržování soudržnosti buňky a odolnosti k mechanickému poškození. Membránový skelet.

## **5. Organizace genomu – nukleové kyseliny, struktura chromozomů, replikace DNA**

*(I. Slaninová)*

Typy nukleových kyselin a jejich funkce – DNA, mRNA, rRNA, tRNA, další typy RNA. Struktura nukleových kyselin – primární struktura; sekundární struktura; dusíkaté báze; princip komplementarity bází; dvoušroubovice DNA. Rozdíly ve struktuře DNA a RNA. Objev struktury DNA. Watson a Crick. Struktura chromozomu. Chromatin. Histony. Nukleosom. Kondenzace chromozomu. Gen. Replikace DNA – DNA polymeráza. Helikáza. Primáza. Primer. 3'a 5'konec. Vedoucí a opožďující se „řetězec“. Okazakiho fragmenty. Replikační počátek. Replikační vidlice. Replikační bublina. Rozdíly mezi genetickou informací prokaryot a eukaryot, rozdíl v mechanismu replikace jejich DNA. Topoizomerázy. Telomery, telomeráza. Experimenty Freda Griffitha a Oswalda Averyho. Meselson-Stahlův experiment. Modifikace nukleozomů. Geny a mezigenová DNA. Mitochondriální genom. Replikace DNA jako cíl antibiotické a protinádorové léčby.

## **6. Stabilita a nestabilita genomu – poškození DNA, mutace, opravy a poruchy oprav DNA**

*(I. Slaninová)*

Typy poškození DNA; typy genových mutací – substituce, adice, delece; posunové mutace. Somatické a germinální mutace; Spontánní mutace; chyby replikace; indukované mutace–mutageny; principy působení mutagenů na DNA; UV záření a vznik tyminových dimerů; mechanismy oprav DNA – base excision repair (BER), nucleotide excision repair (NER), mismatch repair (MR), translézní oprava DNA; mechanismy oprav jednořetězcových a dvouřetězcových zlomů v DNA; onemocnění spojená s mutacemi v genech pro opravy DNA (xeroderma pigmentosum, Fanconioho anémie, nádorová onemocnění). Senzory poškození DNA (ATM a ATR).

## **7. Genová exprese I – centrální dogma molekulární biologie, struktura genu, transkripce, genetický kód, translace** *(I. Slaninová)*

Genetická informace – struktura prokaryontního a eukaryontního genu. Geny kódující proteiny. Geny kódující RNA. Exprese genů. Introny a exony. Transkripce a tvorba RNA. Kódující a templátové vlákno DNA. RNA-polymerázy. sestřih RNA. Polycistronická RNA, operon. Reverzní transkripce.

Translace a syntéza proteinů. Mechanismus translace. tRNA a aminoacyl-tRNA-syntetáza. Ribozom. Kodon. Antikodon. Genetický kód. Start kodon, stop kodony. Kolísavé párování bází. Syntéza proteinů na volných ribozomech a na ribozomech vázaných na endoplazmatické retikulum. Rozdíly v translaci prokaryot a eukaryot.

### **8. Genová exprese II – Regulace genové exprese, buněčná diferenciaci (I. Slaninová)**

Molekulové chaperony. Inhibitory translace jako antibiotická terapie.

Regulace genové exprese u prokaryot. Pozitivní a negativní kontrola genové exprese (strategie syntézy adaptivních proteinů). Operonový model a laktózoový 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). Příklady onemocnění způsobených poruchami transkripce a translace. Ubikvitinace a degradace proteinů.

### **9. Buněčná komunikace – obecné principy buněčné signalizace, receptory, signální dráhy (I. Slaninová)**

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 (I. Slaninová)**

Význam buněčného dělení pro lidský organismus; fáze buněčného cyklu – G1, S, G2, M; nedělící se buňky a fáze G0. Kontrolní body buněčného cyklu a jejich význam. Regulace buněčného cyklu – kinázy závislé na cyklinech (cyklin-dependentní kinázy, CDK). Cykliny. Faktor podporující mitózu (MPF – mitosis promoting factor). Inhibitory CDK. Poruchy regulace buněčného cyklu a vznik onemocnění. Význam inhibitorů CDK v léčbě nádorových onemocnění. Buněčný cyklus – příprava na mitotické buněčné dělení; Regulace buněčného cyklu – mitogenní signalizace (růstové faktory a další stimuly). Pozitivní regulátory buněčného cyklu (proto-onkogeny), negativní regulátory buněčného cyklu (nádorové supresory) – jejich příklady a funkce.

### **11. Buněčné dělení – mitóza a meióza (I. Slaninová)**

Mitóza význam. Fáze mitózy – profáze; prometafáze; metafáze; anafáze; telofáze. Mitotický aparát. Centromery a kinetochory chromozomů. Kontrolní bod mitózy. Mitotická kináza Cdk1, cyklin B, anafázi podporující komplex (APC – anaphase promoting complex). Mechanismus separace sesterských chromatid během anafáze. Význam kohezinů, securinu a separázy. Cytokineze. Chyby v mitóze a jejich důsledky – mitotické nondisjunkce, chromozomové mozaiky; numerické aberace chromozomů v nádorových buňkách.

Meióza – význam. Fáze meiózy; párování a rozchod chromozomů během meiózy. Homologní rekombinace. Crossing-over. Gametogeneze. Odlišnosti gametogeneze u žen a mužů. Genetické důsledky meiózy. Chyby v meióze a jejich dopad na gamety.

## **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. Vnitřní dráha apoptózy a signály, které ji vyvolávají. Vnější dráha apoptózy a signály, které ji vyvolávají. Ligandy smrti. 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 – rakovina, neurodegenerativní a autoimunitní onemocnění. Význam a využití proapoptotických léčiv v léčbě nádorových onemocnění.

## **13. Buňky tvořící tkáň – mezibuněčné spoje, buněčné adheze, extracelulární matrix**

(I. Slaninová)

Princip tkáňového uspořádání buněk (cytoskelet a extracelulární matrix). Typy tkání a jejich specifika. Pojivové tkáně a extracelulární matrix. Organizace, struktura a tvorba kolagenu. 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 hemidesmozomy) a adhezní molekuly účastníci se těchto spojů (kadheriny, integriny, imunoglobuliny, selektiny). Přechodné mezibuněčné interakce. Onemocnění spojená s poruchou mezibuněčných interakcí a interakcí buněk s extracelulární matrix.

## **Jarní semestr – Biologie II**

### ***Genetika, genomika a molekulární medicína***

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

Gen – význam a funkce. Lokus genu. Alela. Genotyp. Fenotyp. Znak. Mendelovy zákony. Johan Gregor Mendel. Genealogie. Zásady sestavení rodokmenu. Vzájemné vztahy mezi alelami – recesivita, dominance, kodominance; intermediární dědičnost. Monohybridismus. Dihybridismus. Interakce nealelních genů. Homozygot; heterozygot. Monogenní dědičnost. Autozomální dědičnost. Gonozomální dědičnost – X-vázané geny. Y-vázané geny. Hemizygot. Baarovo tělísko – kondenzace chromozomu X u žen. Penetrance a expresivita. Uniparentální izodisomie. Genomový imprinting. Chromozomální poruchy. Chromozomální aneuploidie (Downův sy, Edwardsův sy, Patauův sy, Klinefeleterův sy a Turnerův sy). Strukturní aberace chromozomů. Genová dávka.

#### **15. Základy genetiky II – multifaktoriální dědičnost, genová vazba, populační genetika (I. Slaninová)**

Multifaktoriální dědičnost. Multifaktoriální determinace znaku. Kvantitativní znaky a polygenní dědičnost. Dědivost (heritabilita). 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). Panmixie (náhodné křížení). Faktory narušující genetickou rovnováhu populací – selekce, mutace. Náhodný genetický posun (drift). Asortativní párování. Migrace. Geografické rozdíly v distribuci alel. Příklady onemocnění.

#### **16. Lidský genom a metody jeho studia (I. Slaninová)**

Historie projektu lidského genomu. Informační obsah lidského genomu (velikost genomu, velikost genomů příbuzných genomů 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). Metody studia lidského genomu. Cílená identifikace variant. Metody založené na PCR. Kapilární sekvenace. DNA čipy. Komparativní genomová hybridizace. Restrikční enzymy. Elektroforetické metody. Hybridizační metody. Amplifikace DNA (PCR). Metody identifikace mutací. Klasifikace variant. Molekulární případové studie.

#### **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. Priony.

### **18. Imunogenetika (O. Slabý)**

Specifická a nespecifická imunita. Součásti imunitního systému (lymfatické orgány, lymfocyty, T- a B-buňky, buněčná a humorální odpověď). Immunoglobuliny. 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 (I. Slaninová)**

Klasifikace nádorů. Benigní a maligní nádory. Primární nádor. Metastáza. Karcinogeny. Klonální původ nádorů. Vlastnosti maligní nádorové buňky. Variabilita nádorového genomu. Signální dráhy a jejich aktivace. Typické znaky nádorové buňky. Růstové a inhibiční signály. Senescence. Kontaktní inhibice. Telomery a telomeráza. Apoptóza. Hypoxie. Deregulace energetického metabolismu. Angiogeneze. Tvorba metastáz. EMT (epithelial-mesenchymal transition). Nádor jako komplexní tkáň. Model nádorových kmenových buněk. Kmenové buňky nádorů. Buněčný klon. Nádory a diferenciaci; diferenciacní terapie. Únik před imunitním systémem. Genetická predispozice k nádorovým onemocněním. Familiární a hereditární nádory – Li-Fraumeni syndrom, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, familiární adenomatózní polypóza, retinoblastom.

### **20. Nádorová biologie II – onkogeny a nádorové supresory, onkogenní viry (I. Slaninová)**

Protoonkogen, onkogen. Tumor supresorový gen. Růstové faktory. Receptorové tyrosin kinázy; aktivace receptoru; nereceptorové tyrosin kinázy. B-Raf a maligní melanom. Funkce proteinu Ras. B-Raf a maligní melanom. Transkripční faktory. Amplifikace genu myc. Rb protein; fosforylace Rb. Sporadický a familiární retinoblastom; teorie dvou zásahů; bod restrikce. Protein p53; p53 a odpověď na buněčný stres. zástava buněčného cyklu indukovaná p53; p53 a Mdm2; p53 a apoptóza; mechanismy ztráty funkce p53 v nádorové buňce Li-Fraumeni syndrom. Onkogenní retroviry; virus Rousova sarkomu (RSV); onkogenní DNA viry.

### **21. 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.

### **22. Využití poznatků molekulární biologie a genetiky v medicíně (I. Slaninová)**

Základní principy farmakologické protinádorové léčby (chemoterapie, cílené léčba). Monoklonální protilátky. Rekombinantní vakcíny; rekombinantní proteiny. Inhibitory kináz. Malé bioaktivní molekuly. Racionální návrh inhibitorů. Molekulární klasifikace nádorů a

individualizace léčby. Perzonalizovaná medicína, Farmakogenetika, cílená terapie – příklady. Koncept precizní medicíny.

Preinplantační dg a terapie. Animální modely (*in vivo*, transgenní organizmy – knockin, knockout, zvířecí modely nemocí).

### **23. Genová terapie (I. Slaninová)**

definice genové 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. Genové transportní systémy. Virové vektory (retroviry, lentiviry, adenoviry, adeno-asociované viry, srovnání, výhody a nevýhody). Ideální vektor. Genová terapie sebevražednými geny. Genová chirurgie. Příklady schválených přípravků genové terapie (Glybera, Strimvelis, T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem).

### **24. Lidský mikrobiom (I. Slaninová)**

prof. MUDr. David Šmajs, Ph.D.

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

### **25. Kmenové buňky a tkáňové inženýrství (V. Rotrekl)**

základní charakteristiky kmenových buněk; mechanismus sebeobnovy kmenových buněk dělením; základní typy kmenových buněk podle schopnosti diferenciacce – 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; dediferenciacce a transdiferenciacce buněk – indukované pluripotentní kmenové buňky (iPS cells); principy a metody tkáňového inženýrství; syntetické a biologické buněčné nosiče; aplikace a perspektivy tkáňového inženýrství v medicíně

### **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 chromozómu Y. Evoluce člověka. Fylogeneze primátů. Od lidoopů k člověku. Vznik moderního člověka. Australopitékové. Vývoj rodu Homo.

**POVINNÁ 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. 2020

doc. MUDr. Iva Slaninová, Ph.D.  
Garant předmětu