|  |  |
| --- | --- |
| **Lékařská biologie a genetika (LS) – Genetika 2024/25** | |
| 1. | **Historie genetiky** –od Mendela po projekt mapování lidského genomu (důraz na jména: Mendel, de Vries, Morgan a Bateson, Hardy a Weinberg; Watson a Crick a Franklinová, Okazaki, Mullis a další); významné milníky genetiky (objev procesů, enzymů…); sekvenování DNA a Human Genome Project (HGP) |
| 2. | **Mutace**; definice, příčiny, mutageny; kategorizace mutací, molekulární mechanismy vzniku mutací; příklady reparačních mechanismů; mutace podle typu zasažené buňky (důsledky pro přenos do další generace); mutace vs. polymorfismus |
| 3. | **Typy mutací dle rozsahu** (velikosti zasažené oblasti); od bodových mutací po polyploidie; klinické důsledky, příklady chorob/syndromů |
| 4. | **Typy mutací dle dopadu na primární strukturu proteinu**; vysvětlení na příkladech chorob (srpkovitá anémie, muskulární dystrofie, cystická fibróza aj.) |
| 5. | **Typy mutací dle dopadu na aktivitu/funkci proteinu**; příklady mutací, které jsou za změnu aktivity proteinu zodpovědné (z úhlu typu mutací dle rozsahu a z úhlu typu mutací dle dopadu na primární strukturu proteinu); příklady konkrétních dysfunkcí |
| 6. | **Typy mutací z hlediska polohy mutace v genu** (vyjděte ze struktury typického eukaryotního  protein-kódujícího genu); důsledky a příklady |
| 7. | **Epigenetické změny DNA**; definice pojmu epigenetika, epigenetické mechanismy (včetně RNA interference); význam epigenetických změn; vliv na transkripci; histonový kód |
| 8. | **Karyotyp;** struktura metafázních chromozomů; normální lidský karyotyp, mezinárodní zápis karyotypu a jeho změn (ISCN nomenklatura); indikace k cytogenetickému vyšetření; typy a skupiny lidských chromozomů – skupiny, příprava a hodnocení karyotypu, idiogram, pruhovací techniky, význam metody FISH |
| 9. | **Patologický karyotyp člověka I** – příčiny vzniku **numerických** chromozomových aberací (mitotická a meiotická nondisjunkce, rob translokace); pojem chromozomová mozaika; aneuploidie gamet a důsledky pro potomky – aneuploidní syndromy gonozomů/autozomů; interpretace zápisu abnormálního karyotypu |
| 10. | **Patologický karyotyp člověka II** – příčiny **strukturních** chromozomových aberací a jejich nejběžnější typy; pojem balancovaná/nebalancovaná aberace; klinické důsledky a příklady nejznámějších syndromů (zejména translokace a delece); interpretace zápisu abnormálního karyotypu (nejčastěji používané zkratky) |
| 11. | **Mendelistická genetika;** G. J. Mendel, pojmy – generace P, F1, F2, B1, dominance, recesivita; Mendelovy zákony a podmínky jejich platnosti, limity jejich aplikace; Mendelovy principy v genetice člověka (OMIM) |
| 12. | **Intraalelické interakce;** úplná a neúplná dominance, recesivita, kodominance; příklady – různé znaky a choroby; zpětné (testovací) křížení a jeho význam – limitace u člověka |
| 13. | **Genová vazba**; definice, Morganovy zákony; fáze cis a trans; vyjádření síly vazby (Batesonův a Morganův koeficient); hodnocení síly vazby; výpočet vzdálenosti dvou genů dle četnosti potomků v B1 generaci |
| 14. | **Využití genové vazby** v lékařské genetice (DNA diagnostika), v genetickém mapování – popište způsob konstrukce genetické mapy chromozomu, pojmy: genetická a fyzikální mapa (jednotky) |
| 15. | **Genetická determinace pohlaví**; základní typy, porovnání chromozomu X a Y, PAR oblasti, SRY gen – lokalizace a význam; příklady úplně pohlavně vázaných genů na X a Y; laboratorní určení pohlaví |
| 16. | **Gen SRY**; lokalizace, úloha ve vývoji mužského pohlaví (molekulární mechanismus – sled základních genových regulací, diferenciace gonád člověka); role Leydigových a Sertoliho buněk, AMH; chyba přesmyku SRY |
| 17. | **Kompenzace genové dávky X-vázaných genů u muže a ženy**; Barrovo tělísko (vznik, XIC, gen XIST, počty tělísek); pravidla inaktivace; fenotypová mozaika (příklad); Proč jsou ženy s Turnerovým syndromem fenotypově odlišné od žen s normálním karyotypem? |
| 18. | **Poruchy pohlavního vývoje (intersex)**; gonadální dysgeneze (pohlavní zvrat), testikulární feminizace jako příklad mužského pseudohermafroditismu, chiméra (pravý hermafroditismus), jak vznikají, popis fenotypů; ženský pseudohermafroditismus |
| 19. | **Základní kritéria pro rozlišení autozomálně dominantního (AD) typu dědičnosti v rodokmenu**; pravděpodobnosti dědění patogenní alely; příklady chorob a typy mutací, které k nim mohou vést; vysvětlete situaci, kdy dědičná recesivní mutace v TSG vede v rodokmenu k dominantnímu projevu nemoci; nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 20. | **Základní kritéria pro rozlišení autozomálně recesivního (AR) typu dědičnosti v rodokmenu**; pravděpodobnosti dědění patogenní alely; příklady chorob a typy mutací, které k nim mohou vést;  nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 21. | **Základní kritéria pro rozlišení gonozomálně dominantního (GD) typu dědičnosti v rodokmenu**; pravděpodobnosti dědění patogenní alely; příklady chorob a typy mutací, které k nim mohou vést;  nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 22. | **Základní kritéria pro rozlišení gonozomálně recesivního (GR) typu dědičnosti v rodokmenu**; pravděpodobnosti dědění patogenní alely; příklady chorob a typy mutací, které k nim mohou vést;  nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 23. | **Základní kritéria pro rozlišení mitochondriálního typu dědičnosti v rodokmenech**; pojem matroklinní dědičnost; příklad choroby; nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte; **základní kritéria pro rozlišení holandrického typu dědičnosti v rodokmenu;** příklad dědičného znaku; nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 24. | **Dědičnost úplně pohlavně vázaná, dědičnost neúplně pohlavně vázaná**; lokalizace genů; příklady znaků; dědičnost znaků pohlavím podmíněných, ovládaných a ovlivněných (příklady znaků a chorob) |
| 25. | **Genové interakce**; definice, pojmy polymerie vs. pleiotropie; základní typy interakcí – příklady znaků; vysvětlení fenotypu Bombay s využitím genové interakce |
| 26. | **Epistatické geny**; pojem epistáze v současné genetice; kauzální gen (majorgen) a modifikační gen – příklady u člověka (cystická fibróza, nesyndromatická AR hluchota, ALS), souvislost s **neúplnou penetrancí a variabilní expresivitou** |
| 27. | **Genetika komplexních znaků**; polygenní dědičnost, aditivní spolupůsobení genů; role prostředí – multifaktoriální dědičnost; znaky kvantitativní – příklady znaků/chorob; heritabilita; studium dvojčat; dědičnost komplexních znaků |
| 28. | **Obecné rysy kancerogeneze**; získané vlastnosti maligního nádoru (Hallmarks of Cancer); hlavní skupiny genů, v nichž nacházíme defekty; princip klonální selekce; dva modely kancerogeneze; dědičná nádorová predispozice; hereditární nádorová onemocnění – příklady |
| 29. | **Tumor supresorové geny (TSG)**; definice, co kódují (příklady proteinů), význam; Knudsonova teorie dvou zásahů (typy mutací zodpovědné za jejich poškození), ztráta heterozygozity (LOH); příklady TSG a příslušných hereditárních nádorových onemocnění; role p53 |
| 30. | **Protoonkogeny/onkogeny**; definice, co kódují (příklady proteinů), význam; typy mutací vedoucí ke vzniku onkogenů/onkoproteinů s abnormální funkcí; Philadelphský chromozom, jeho vznik  a význam |
| 31. | **Hlavní histokompatibilní komplex (HLA I a HLA II)**; funkce, rozdíly, lokusy, mnohotná alelie a kodominance; význam mnohotné alelie – význam variability vazebných míst (z hlediska odolnosti k infekcím a transplantacím); haplotypy – těsná vazba (klinická aplikace) |
| 32. | **BCR a TCR receptory**; struktura, funkce, rozdíly; typy buněk, které je nesou a imunitní procesy, které jsou jimi spouštěny; principy vzniku variability BCR a TCR (V-(D)-J rekombinace) |
| 33. | **Imunoglobuliny**; nákres struktury Ig, kde a kdy vznikají; princip vytváření diverzity protilátek – přeskupování genových segmentů; izotypový přesmyk – izotypy protilátek; monoklonální protilátky – diagnostické a terapeutické využití |
| 34. | **AB0 krevní systém**; popis alel (mnohotná alelie), vztahy mezi alelami; Co je produktem alel?; pojmy: aglutinogen, aglutinin; inkompatibilita krevních skupin; pojem univerzální dárce a univerzální příjemce krve; Bombay fenotyp; sekretorství ve vztahu k AB0 |
| 35. | **Krevní skupiny (antigeny) AB0 a Rh** – porovnání: geny, rozdíly (označení alel, vztahy mezi alelami, chemická povaha antigenu, rozdíl mezi protilátkami proti antigenům A/B a Rh); inkompatibilita Rh faktoru matky a plodu (rizika, řešení) |
| 36. | **Genetika populací**;pojmy: populace, populační genetika, genofond; četnosti alel a četnosti genotypů (vysvětlení vzorců); Hardy-Weinbergův zákon a ideální podmínky jeho platnosti; genetický drift |
| 37. | **Využití četností alel v genetickém poradenství**; analýza rodokmenu s využitím údajů o frekvenci výskytu nemoci v populaci; výjimky z Hardy-Weinbergova principu; heterozygotní výhoda, inbreeding, dynamická rovnováha alel v populaci |
| 38. | **Hemoglobin**; struktura a funkce; místa vazby O2 a CO2 ve vztahu k Hb; typy Hb a místa vzniku; globinové geny – jejich organizace a regulace genové exprese během ontogeneze; role molekulárního chaperonu AHSP |
| 39. | **Kvalitativní hemoglobinopatie** – vysvětlení; typy mutací vedoucí ke změnám hemoglobinu (HbS, HbE, HbC); **srpkovitá anémie** – genetická podstata, patofyziologie, výskyt, projevy, léčba a její komplikace; heterozygotní výhoda |
| 40. | **Kvantitativní hemoglobinopatie** – vysvětlení; **α talasémie**, vztah počtu poškozených alel s projevy nemoci, pojem nerovnoměrný crossing over; **β talasémie**,příčiny – typy mutací; patofyziologie, význam procesu nonsense mediated decay; složení heterozygoti v malarických oblastech |
| 41. | **Farmakogenetika**; vymezení pojmů, pojem ADME; zúčastněné proteiny a co ovlivňuje jejich polymorfismy, metabolismus xenobiotik (2 fáze); personalizovaná medicína – individualizace farmakoterapie |
| 42. | **Rodina enzymů Cytochrom P450 (CYP)**; polymorfismus genů CYP – význam pro metabolismus léků; Warfarin (jak funguje, alelická heterogenita VKOR a CYP2C9 a její vliv na účinek warfarinu); léková interakce |
| 43. | **Repetitivní sekvence v lidském genomu – příčina lidských chorob**; přehled typů repetic, STR, příčina expanze trinukleotidových repetic; obecné rysy progresivních neurodegenerativních onemocnění způsobených expanzí trinukleotidových repetic; pojmy premutace a genetická anticipace; příklady chorob |
| 44. | **Genetika a molekulární biologie neurodegenerativních onemocnění způsobených expanzí trinukleotidových repetic**; více o nemocech: Huntingtonova choroba, FRAXA, FRAXE; pojmy premutace a genetická anticipace |
| 45. | **PCR – polymerázová řetězová reakce**; definice, princip (průběh cyklu), potřebné chemikálie  a přístrojové vybavení, vizualizace produktu, elektroforéza, interpretace; RT-PCR (reverzní transkripce + PCR – smysl použití); kvantitativní PCR, využití |
| 46. | **Využití PCR v DNA diagnostice**;vysvětlete na příkladech: Huntingtonova chorea (expanze repetic STR), neurofibromatóza (nepřímá DNA diagnostika), cystická fibróza (delece v exonu), hemofilie B (inzert); stanovení pohlaví a vyšetření mikrodelecí chromozomu Y |
| 47. | **Repetitivní sekvence v lidském genomu – jejich využití v DNA diagnostice**; typy repetic, STR – definice, význam, využití jako genetických markerů (v DNA diagnostice, ve forenzní medicíně); **Základní metody sekvenování DNA a jejich principy** |
| 48. | **Přímá a nepřímá DNA diagnostika** – vysvětlení rozdílu; porovnání metod sekvenování DNA vs. PCR; pojem genetický marker a role síly vazby při stanovení rizika choroby; interpretace výsledků elektroforézy u rodiny s výskytem dědičné choroby; informativní a neinformativní výsledek vyšetření |
| 49. | **Genealogie a tvorba rodokmenu**; symboly a pravidla sestavování; význam rodokmenu  v genetickém poradenství; příbuzenské křížení a jeho důsledky; koeficient příbuznosti (r) a koeficient inbreedingu (F) – vysvětlení na příkladu bratranec x sestřenice (riziko tohoto vztahu) |
| 50. | **Genetická prognóza**; pravděpodobnosti přenosu patogenních alel z rodičů na potomky u základních typů dědičnosti; stanovení prognózy (kdy stačí základní genealogické schéma, kdy je potřeba DNA diagnostika); genetické jevy narušující základní schéma výskytu nemoci v rodokmenu (penetrance, expresivita, de novo mutace) |