# Koncepční záměr a strategie výzkumné činnosti ÚŽFG na období 2018-2022

## Účel činnosti ÚŽFG

Koncepční záměr a strategie výzkumné činnosti ÚŽFG AV ČR, v. v. i., vychází z jeho zřizovací listiny. Dle článku III Zřizovací listiny je účelem zřízení Ústavu živočišné fyziologie a genetiky Akademie věd České republiky, v. v. i. uskutečňovat vědecký výzkum v oblastech fyziologie a genetiky živočichů, přispívat k využití jeho výsledků a zajišťovat infrastrukturu výzkumu. V rámci své hlavní činnosti ÚŽFG přispívá ke zvyšování úrovně poznání a vzdělanosti a k využití výsledků vědeckého výzkumu v praxi. Získává, zpracovává a rozšiřuje vědecké informace, vydává vědecké publikace (monografie, časopisy, sborníky apod.), poskytuje vědecké posudky, stanoviska a doporučení a provádí konzultační, poradenskou a expertní činnost. Ve spolupráci s vysokými školami uskutečňuje doktorské studijní programy a vychovává vědecké pracovníky. V rámci předmětu své činnosti rozvíjí mezinárodní spolupráci, včetně organizování společného výzkumu se zahraničními partnery, přijímání a vysílání stážistů, výměny vědeckých poznatků a přípravy společných publikací. Pořádá domácí i mezinárodní vědecká setkání, konference a semináře a zajišťuje infrastrukturu pro výzkum, včetně chovu experimentálních zvířat. Úkoly realizuje samostatně i ve spolupráci s vysokými školami a dalšími vědeckými, výzkumnými a odbornými institucemi.

## Současné a budoucí zaměření výzkumné činnosti ÚŽFG

ÚŽFG se v současnosti skládá z 12 laboratoří, tj. organizačních celků pracoviště, jejichž vědecké zaměření lze rozdělit do třech základních okruhů, s přesahy zejména v oblasti praktické aplikace výsledků: **i)** Výzkum biochemických a molekulárně biologických mechanismů uplatňujících se v reprodukční a vývojové biologii **ii)** Výzkum základních fyziologických a molekulárně genetických buněčných mechanismů, se zaměřením na jejich možnou biomedicínskou aplikaci **iii)** Výzkum mechanismů v oblasti evoluční biologie a genetiky, zejména u obratlovců a jejich důsledků pro biodiverzitu, vznik, vývoj a zánik druhů a stabilitu ekosystémů během změn klimatu.

### Okruh i)

#### Laboratoř vývojové biologie

Laboratoř se zaměřuje na stadium genové a proteinové exprese během meiotického zrání oocytů a raného embryonálního vývoje savců. Jako experimentální model využívá prasečí a kravské oocyty a embrya kultivovaná *in vitro*. Výzkumný záměr laboratoře je zaměřen primárně na tři oblasti: 1. Identifikace genů a signálních drah regulujících zrání oocytu a jeho vývojovou kompetenci. 2. Mechanismus embryonální genomové aktivace během preimplantačního vývoje embrya. 3. Molekulární studium role jadérka oocytu v regulaci časného embryonálního vývoje. Studie na prasečích a myších oocytech ukazují, že jadérko je nezbytné pro dokončení meiózy oocytu a další embryonální vývoj. V laboratoři jsou pomocí genomických a proteomických metod jadérka prasečích oocytů a embryí využívána jako model pro studium složení a vlivu této buněčné struktury na vývojovou kompetenci.

#### Laboratoř biochemie a molekulární biologie zárodečných buněk

Laboratoř se zaměřuje na molekulární mechanismy, které regulují fyziologii a patologii oocytů a embryí savců. Samičí/ženská meióza produkuje velkou buňku (vajíčko), připravenou k oplození a podpoře embryonálního vývoje. Jeden z hlavních problémů, které se během meiózy objevují je vysoký výskyt chyb v rozchodu chromozomů. Tyto chromozomové poruchy jsou častější v oocytech a jejich výskyt se dále zvyšuje s věkem matky. Aneuploidie oocytů má závažné důsledky, včetně ztráty těhotenství a vrozených vad. Zmíněnou problematiku řeší laboratoř ve dvou hlavních oblastech výzkumu: 1. Lokalizace translace mRNA ve vajíčku. 2. Řízení aktivity proteinů vázajících RNA při meióze.Porozumění všem těmto dějům na úrovni molekul může přinést nové možnosti v léčbě poruch reprodukce.

#### Laboratoř kontroly buněčného dělení

Výzkum laboratoře je zaměřen na: 1. Objasnění mechanismů kontroly buněčného cyklu, které řídí segregaci chromosomů v savčím oocytu a časném embryu. 2. Pochopení vlivu věku matky na segregaci chromosomů a zvýšený výskyt aneuploidie v oocytech. 3. Mechanismy odpovědné za regulaci velikosti buněk a buněčných organel a jak jsou tyto mechanismy spojeny s architekturou tkání a orgánů. Jako modelový systém jsou využívány savčí oocyty a embrya a také tkáňové kultury somatických buněk. Výsledky laboratoře mají význam pro pochopení kontrolních mechanismů segregace chromosomů a patologické důsledky jejich poruch, jako je například Downův syndrom.

#### Laboratoř integrity DNA

Život všech organizmů klade důraz na integritu informace v DNA. Buňky disponují velmi sofistikovanými mechanizmy, které rozpoznávají poškození DNA a indukují její opravu. Cílem laboratoře je pochopení toho, jak poškození DNA a integrity chromozomů přispívá k rozvoji neonkologických chorob, jako je například neplodnost a neurodegenerativní poruchy. 1. V savčích oocytech a časných embryích se laboratoř zaměřuje na mechanismus segregace chromozomů a odpověď na poškození DNA ve formě dvouřetězcového DNA zlomu. 2. Dalším předmětem zájmu je oprava poškození DNA u dědičné neurodegenerace, Huntingtonovy nemoci (HD). Zatímco souvislost poškození DNA se zhoubným bujením je známá a podrobně popsaná, mnohá neurologická onemocnění jsou také spojena s poškozením DNA a poruchami opravných mechanismů, a mechanismus jejich vlivu na rozvoj onemocnění není přesně objasněn. Například u HD je pozorován snížený výskyt nádorových onemocnění, přes pozorované DNA poškození. Studium buněčné odpovědi na poškození DNA za přítomnosti mutovaného huntingtinu by mohlo objasnit tento fenomén a přispět k identifikaci nových diagnostických a terapeutických postupů.

### Okruh ii)

#### Laboratoř buněčné regenerace a plasticity

Hlavním zaměřením laboratoře je biomedicínský výzkum s využitím miniprasete jako velkého zvířecího modelu, včetně vývoje nových transgenních modelů chorob. Výhodou miniprasete je jeho fyziologická a anatomická podobnost člověku, relativně nízké náklady chovu a minimální etické problémy. V současnosti laboratoř studuje zejména dědičnou neurodegeneraci – Huntingtonovu nemoc (HD), míšní poškození, věkem podmíněnou makulární degeneraci (AMD) a nemoci trávicího ústrojí. Transgenní model HD nese kopii mutovaného lidského huntingtinu a umožňuje tak přímé testování bezpečnosti genových terapiích určených lidem na zvířecím modelu. To vedlo např. ke spolupráci firmou uniQure Inc. (Nizozemí). Model míšního poškození vyvinutý ve spolupráci s UCSD San Diego zase slouží k testování buněčných terapií ve spolupráci s firmou Neuralstem Inc. (USA). Podobnost trávicího traktu miniprasete lidskému umožňuje vývoj nových prasečích modelů lidských nemocí zažívací soustavy (stenózy jícnu, stenózy a dehiscence střevních anastomóz) a jejich terapie pomocí moderních chirurgických přístupů (laparoskopie, endoskopie, miniinvazivní chirurgie).

#### Laboratoř aplikovaných proteomových analýz

Laboratoř využívá systémově biologický přístup zaměřený zejména na proteomické techniky ke studiu biologických procesů spojených s nemocemi a stárnutím. V současnosti se zaměřuje zejména na dvě oblasti: 1. Neurobiologii, kde studuje s využitím zvířecích a *in vitro* buněčných modelů Huntingtonovy nemoci patogenní procesy během neurodegenerace a dále procesy řídící diferenciaci nervových kmenových buněk (NSC). 2. Nádorovou biologii, kde studuje mezibuněčnou komunikaci mezi buňkami nádoru a nádorovým stromatem a nádorovou imunologii, s využitím miniprasečího modelu maligního melanomu (Melanoma-bearing Libechov Minipig, MeLiM). Cílem tohoto výzkumu je pochopení patologických mechanismů, nalezení nových diagnostických biomarkerů onemocnění a identifikace možných terapeutických cílů.

#### Laboratoř molekulární morfogeneze

Znalost vývojových procesů je klíčová pro objasnění původu a diversifikace liniově specifických struktur během evoluce savců, ale i pro pochopení vzniku vývojových abnormalit. Laboratoř se zaměřuje na základní morfogenetické procesy během organogeneze, zejména na formování obličeje a končetin. Studuje nové molekuly a unikátní role známých molekul během proliferace, adheze, migrace a diferenciace buněk. Zvláštní zájem je věnován vývoji tvrdých tkání, včetně zubů (odontogeneze) a kostí (osteogeneze). Spolu s rostoucí dlouhověkostí lidské populace se i výskyt problémů spojených s poruchami tvrdých tkání, jako je například osteoporóza a ztráta zubů, stává vážným medicínským a vědeckým problémem. Laboratoř používá in vivo, ex vivo a in vitro přístupy na experimentálních modelech: myší, prasat, slepic a embryí chameleonů k objasnění základních vývojových mechanismů. Cílem je přispět k recentnímu poznání v základním a biomedicínském výzkumu, s praktickými aplikacemi v tkáňových náhradách a regenerativní medicíně.

#### Laboratoř neurobiologie a patologické fyziologie

Laboratoř neurobiologie a patologické fyziologie se zabývá výzkumem molekulárních základů rozvoje široké škály nemocí a selektovaných znaků. 1. Přispívá k výzkumu psychiatrických onemocnění a multifunkčních poruch, jako je schizofrenie, Alzheimerova nemoc, mírná kognitivní porucha, závislost na alkoholu, ADHD a věkem podmíněná makulární degenerace, zejména s využitím genově asociačních studií a pomocí identifikace genů, které zvyšují náchylnost k těmto chorobám. Identifikované varianty pak mohou poskytnout informace o možných léčebných a preventivních postupech. 2. Laboratoř dále studuje vnímání chuti mastných kyselin a jeho vztah k rozvoji obezity a agenezi zubů podmíněné poruchami příslušných vývojově důležitých genů. 3. Zkoumá toxický vlivu nanočástic v prostředí. 4. Zabývá se výzkumem a diagnostikou Lymské boreliózy. Protože se laboratoř věnuje širokým mezioborovým tématům, spolupracuje s řadou dalších výzkumných i klinických institucí.

#### Laboratoř anaerobní mikrobiologie

Laboratoř studuje již přes 40 let anaerobní mikroorganismy v zažívacím traktu člověka a hospodářských zvířat. Střevní mikrobiom hraje nenahraditelnou úlohu při zpracování živin a produkci metabolitů prospěšných pro hostitele, stimuluje imunitní systém a brání rozmnožení patogenů. V současnosti je střevní mikrobiom považován za samostatný orgán, s individuálním vývojem a evolucí. Hraje také roli v mnoha civilizačních chorobách, např. obesitě, diabetu, ulcerativní kolitidě, Crohnově nemoci a rakovině trávicího traktu. Zdá se také, že přispívá i k chorobám, které nejsou přímo spojeny s trávicím traktem, jako např. autismus, Alzheimerova nemoc (tzv. střevně-mozková osa). Laboratoř používá dva přístupy ke studiu mikrobiálních ekosystémů: klasický mikrobiologický, s izolací, kultivací a popisem nových mikroorganismů a molekulární, kdy je mikrobiální diverzita studována v celkovém vzorku, bez potřeby izolace a kultivace.

### Okruh iii)

#### Laboratoř genetiky ryb

Činnost laboratoře je zaměřena zejména na tyto okruhy: 1. Studium klonálního rozmnožování a polyploidie v evoluční biologii ryb, případně dalších nižších obratlovců. Laboratoř se zabývá detailním popisem takového modelu k obecnému porozumění, jak klonální obratlovci vznikají, jak je udržována dynamika a soužití klonálních a sexuálních jedinců a jakou hrají evoluční roli v přírodních populacích. Laboratoř používá modelovou skupinu ryb rodu *Cobitis*, analyzuje poznatky o druhové a hybridní rozmanitosti, jejich způsobu rozmnožování, (sperm-dependentní pohlavní parasitizmus), používá experimentálního modelování tohoto rozmnožování v chovech, dále se zabývá molekulární fylogeografií a fylogenií těchto forem s recipročním a polyfyletickým původem, včetně schopnosti měnit hostitelský druh, na kterém parazitují. 2. Dále se laboratoř zabývá významnou rolí mezidruhových hybridizací a polyploidizací v evoluci několika linií těchto ryb. Podařilo se experimentálně vytvořit klonální a polyploidní ryby prostým křížením, bez buněčné manipulace, prokázat klonální rozmnožování a vysvětlit vznik polyploidie jakou kauzální následek mezidruhového křížení a vyřazení konzervativního mechanismu meiózy. Jedná se o první takový úspěšný experiment mezidruhovou hybridizací, po dlouhých 80 letech od popisu prvního klonálního obratlovce na světě.

3. Další významnou aktivitou laboratoře je ve spolupráci s kolegy z Fakulty rybářství a ochrany vod Jihočeské university studium hybridní a ploidní diverzity jeseterů pomocí genetických metod, kde byla zrekonstruována ploidní řada jedinců jeseterů od úrovně 120 po 520 chromozómů a v této souvislosti se začala intenzivně zabývat průzkumem genomů archaických forem ryb (kostlínů, dvojdyšných).

4. Nově se laboratoř zaměřuje na problematiku transpozonů v genomech ryb a jejich úloze při speciačních událostech (sekavci, lososovití). Laboratoř je intenzivně zapojena do Programu národních genových zdrojů (kapr, lín, síhové, pstruzi, jeseteři) a NATURA 2000 (sekavci, hrouzci, vranky) analýzou genetických parametrů linií a populací, pro kterou má Laboratoř akreditaci MZe.

#### Laboratoř evoluční genetiky savců

Výzkumné aktivity laboratoře se zaměřují na genetickou a fenotypovou variabilitu a evoluci savců. Pozornost je věnována jak volně žijícím, tak i modelovým druhům. V prvním případě jde o popis genetické a morfologické proměnlivosti a systematických vztahů drobných savců Palearktické a Afrotropické zoogeografické oblasti, zatímco ve druhém je využívána myš domácí (*Mus musculus*) jakožto evoluční model, především její poddruhy M*. m. musculus* a *M. m. domesticus*, které v Evropě vytvářejí úzkou hybridní zónu. Cílem je objasnit mechanismy podílející se na vzniku prezygotických i postzygotických reprodukčních bariér (včetně tzv. „speciačních genů“) a lokalizovat části genomu, které tyto bariéry naopak prolamují (tzv. „antispeciační geny“). K tomuto účelu jsou studovány jak ekologické, etologické a fyziologické rozdíly mezi oběma poddruhy (preference sexuálního partnera, agresivita, zvládání stresových situací, explorace a disperze, produkce a profily androgen vázajících proteinů, hlavních močových proteinů, steroidních hormonů atd.), tak procesy utvářející charakter hybridní zóny. Dynamika této zóny je studována v rozsáhlé oblasti od Baltského moře po Alpy s cílem odlišit náhodné procesy (kolonizační historie, lidská činnost, lokální geografické bariéry, náhodný genetický posun) od deterministických (přírodní výběr), a to pomocí velkého množství molekulárních markerů (SNP, alozymy, mikrosatelity, sekvence) a specifických analýz (exprese genů, proměnlivost počtu genových kopií). Vzhledem ke způsobu utváření hybridní zóny se snažíme tyto údaje doplnit i o fylogeografické mapování západního Palearktu s cílem odhalit podíl jednotlivých haploskupin na jejím vzniku.

#### Laboratoř molekulární ekologie

Hlavním předmětem výzkumu laboratoře je odpověď živočichů na změny klimatu (primárně v období od poslední doby ledové) pomocí metod NGS a dalších molekulárně fylogenetických přístupů. 1. Na příkladu norníka rudého (*Myodes glareolus*, známého také jako *Clethrionomys glareolus*) se podařilo ukázat, že existují populace tohoto lesního hraboše, které mají původ v takzvaných „severních“ refugiích, to znamená v glaciálních refugiích, která existovala výrazně severněji než tradičně známá refugia ve Středomoří, s největší pravděpodobností na lokalitách s místně příznivějším klimatem v oblastech pro lesní druhy jinak neobyvatelných (například v údolích Karpat). Řešené projekty se snaží identifikovat klíčové geny zodpovědné za ekologické adaptace, které norníkům v severních refugiích umožnily v takových podmínkách přežít. Dalšími výzkumnými tématy jsou: 2. Ochranářská genetika, fylogeografie a molekulární systematika žab a hadů. 3. Fylogeografie a interakce historického a antropogenního toku genů u kaprovitých ryb. 4. Evoluční genetika holarktických perlooček *Daphnia*.

## Koncepce dlouhodobého odborného rozvoje pracoviště

**Oblastmi, kde má ÚŽFG dlouhodobě silnou pozici a mezinárodní renomé je zejména studium vývojové biologie obratlovců, základní a aplikovaný výzkum buněčných a genových terapií, výzkum mikrobiomu a jeho vlivu na zdraví hostitele a studium genetické diverzity a ekologie společenství obratlovců. Základem dlouhodobé koncepce rozvoje pracoviště je snaha o cílený rozvoj a podporu výzkumu ve výše uvedených okruzích. Již v současnosti probíhá rozdělování institucionální podpory laboratořím částečně na základě velikosti laboratoře a částečně na jejich odborné výkonnosti. Hlavním nástrojem pro uskutečňování a kontrolu cílů této koncepce je proto pravidelné hodnocení jednotlivých týmů a cílená institucionální podpora úspěšných laboratoří. Základem hodnocení bude především odborná publikační činnost ve formě článků v odborných časopisech a citovanost vzniklých prací dle databází Web of Science a SCOPUS, úspěšnost v získávání cílené podpory a aktivity ve spolupráci s aplikační sférou a v závislosti na stádiu akademické kariéry též organizační činnost v životě vědecké obce.**

**Plánované zřízení mezinárodního odborného poradního sboru umožní vedení ÚŽFG získat poradní hlas a zpětnou vazbu pro plánování dlouhodobějších strategických aktivit.**

**Kromě přímé podpory jednotlivých týmů se vedení ÚŽFG zaměří na celkovou podporu personálního rozvoje pracoviště, podporu transferu znalostí a spolupráce s aplikační sférou a rozvoj infrastruktury ústavu v návaznosti na potřeby jednotlivých týmů.**

### Personální zajištění rozvoje ústavu

Vedoucími laboratoří ÚŽFG jsou převážně mezinárodně uznávaní vědečtí pracovníci, doplnění v nedávné době mladšími pracovníky se zkušenostmi ze zahraničních pracovišť. To by mělo zajistit kontinuitu a kvalitu směřování jednotlivých laboratoří. ÚŽFG bude dále podporovat vytváření nových laboratoří, pokud budou svou orientací vhodně zapadat do celkové koncepce ústavu (V současnosti např. jednáno o rozšíření ÚŽFG o 13 laboratoř „Laboratoř signalizace růstových faktorů“ pod vedením Dr. Pavla Krejčího). Pracovníci ústavu se podílejí na vědecké pregraduální a postgraduální výchově, formou přednášek na partnerských vysokých školách (např. UK, VŠCHT, ČZU, MU, OU) a jako školitelé doktorandů, kteří pracují na svých dizertačních tématech v laboratořích ústavu. Tato práce je kritická pro vyhledávání a získávání talentovaných mladých vědeckých pracovníků. Je plánováno znovuzavedení Interní grantové agentury ÚŽFG, zaměřené na podporu mladých vědeckých pracovníků (studentů magisterského a doktorského studia a postdoktorandů).

### Transfer znalostí, spolupráce s aplikační sférou a popularizace vědy

Ústav bude nadále podporovat jak přenos získaných znalostí do praxe, tak jejich šíření formou popularizačních aktivit. Nedávno vytvořené aplikační a projektové oddělení slouží jako podpora vědeckým pracovníkům v získávání a administraci projektů podpory výzkumu, ale i pro administraci smluvního výzkumu a spolupráci s komerční sférou. Pracovníci Laboratoře genetiky ryb poskytují expertní služby, například zapojením do Programu národních genových zdrojů (kapr, lín, síhové, pstruzi, jeseteři) a NATURA 2000 (sekavci, hrouzci, vranky) analýzou genetických parametrů linií a populací, pro kterou má Laboratoř akreditaci Ministerstva zemědělství. Laboratoře Centra PIGMOD spolupracují se soukromou sférou na vývoji a preklinickém testování genových terapií (např. spolupráce s firmou uniQure, Nizozemsko). Tyto aktivity budou nadále rozvíjeny, s cílem uplatnit výsledky výzkumu a co nejefektivněji je přenést do praktického využití.

Ústav bude pokračovat v podpoře popularizace vědy, ať již formou účasti na celoakademických aktivitách jako je Týden vědy a techniky AV ČR, během kterého ÚŽFG pravidelně pořádá Dny otevřených dveří, přednášek členů ústavu během Týdne mozku a redakční i publikační účastí na vydávání popularizačního časopisu AV ČR Živa, tak i samostatně organizovanou přednáškovou činností (např. přednášky určené pacientům a členům rodin postižených Huntingtonovou nemocí).

### Rozvoj infrastruktury ústavu

V rámci operačního projektu VaVpI ExAM byly v areálů ÚŽFG v Liběchově vybudovány nové laboratoře, chirurgické sály a chovná zařízení pro experimentální miniprasata. Tato infrastruktura je využívána zejména třemi laboratořemi centra PIGMOD, Laboratoří buněčné regenerace a plasticity, Laboratoří integrity DNA a Laboratoří aplikovaných proteomových analýz pro biomedicínský základní a aplikovaný výzkum, včetně spoluprací s aplikační sférou.

V současnosti probíhá za podpory AV ČR rozšíření prostor v Krčském areálu ÚŽFG, využívaných Laboratoří anaerobní mikrobiologie.

Dlouhodobějším záměrem je přesun Brněnských laboratoří ÚŽFG (Laboratoř molekulární morfogeneze a Laboratoř neurobiologie a patologické fyziologie) do nové budovy Sdružení moravských pracovišť AV ČR.

ÚŽFG disponuje moderním přístrojovým vybavením, včetně průtokových cytometrů a buněčných a chromozomových sorterů, konfokálního mikroskopu pro zobrazení živých buněk a hmotnostních spektrometrů pro proteomické a metabolomické studie. Do budoucna je plánován další rozvoj a udržování přístrojového vybavení a technického zázemí na špičkové úrovni za využití akademických i účelových zdrojů, včetně mezinárodních programů. Důraz bude kladen zejména na potřeby excelentních týmů v rámci ÚŽFG, ale pro účelné využití získaného vybavení bude ústav podporovat spolupráci s výzkumnou i aplikační sférou na národní a mezinárodní úrovni.

### Účast v platformě Strategie AV21

Akademie věd České republiky v roce 2014 schválila novou platformu pro koordinaci výzkumných programů jednotlivých pracovišť AV ČR, s cílem řešit aktuální problémy a výzvy, Strategii AV21. Motem této iniciativy je „Špičkový výzkum ve veřejném zájmu“ a ÚŽFG se do ní zapojila účastí v programu **Potraviny a Biodiverzita –** projektem **Molekulární technologie pro šlechtění zvířat, produkci, zpracování a využití potravin živočišného původu (Ing. Jan Kopečný, DrSc*.)*,** programu **Preklinika**, zaměřeném na testování nových léčiv a terapií v režimu správné laboratorní praxe (SLP) – projektem **Studie toxicity včetně toxikokinetických studií slibných chemických látek na modelových zvířatech (MVDr. Štefan Juhás, PhD)**, programu **QUALITAS – Kvalitní život ve zdraví a nemoci (RNDr. Petr Šolc, PhD) a programu ROZE projektem genetická charakteristika českých plemen kapra obecného (RNDr. Vlastimil Šlechta, CSc.)**.

Ústav plánuje využít zapojení jednotlivých laboratoří do programů Strategie AV21 k další podpoře spolupráce napříč pracovišti AV ČR.

Dne:

Ing. Michal Kubelka, CSc. prof. Ing. Petr Ráb, DrSc., dr. h. c.

ředitel ÚŽFG AV ČR, v. v. i. předseda Rady ÚŽFG AV ČR, v. v. i.