

Představujeme pedagogická a vědecko-výzkumná biochemická pracoviště

Katedra biochemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Marie Stiborová a Karel Bezouška

katedra biochemie PřF UK v Praze

Historie

Katedra biochemie je nejmladším pracovištěm chemické sekce PřF UK sídlící v budově chemických kateder pedagogicko-vědeckého areálu na Albertově, v Hlavově ulici č. 2030 (Obr. 1 a 2). Byla založena v r.1953 jako historicky první samostatná katedra biochemie v Československu. Její zaměření se formovalo již během druhé světové války, s potřebou řešit řadu praktických biochemických problematik, zejména výzkumu a vývoje nových léčiv. Jedna z pracovních skupin biochemiků Výzkumného a kontrolního ústavu SPOFA vedená RNDr. Josefem Koštířem (*1907), participující i na vývoji a použití penicilinu na našem území, se stala jádrem budoucí katedry biochemie na PřF UK. Vedením katedry byl pověřen J. Koštíř, jmenovaný v roce 1954 profesorem. Po odchodu profesora Košíře do důchodu byli v dalším období vedoucími katedry Prof. RNDr. PhMr. J. Kocourek, CSc. (*1926), Prof. RNDr. P. Anzenbacher, DrSc. (*1947), Prof. RNDr. M. Tichá, CSc. (*1938) a Prof. RNDr. G. Entlicher, CSc. (*1942). Od r. 2003 vede katedru Prof. RNDr. M. Stiborová, DrSc. (*1950). Absolventy katedry biochemie je řada významných vědeckých osobností, např. Prof. RNDr. H. Illnerová, DrSc. a Prof. RNDr. V. Pačes, DrSc., bývalí předsedové AVČR, a laureát ceny presidenta republiky, Prof. RNDr. V. Hořejší, CSc.

Současné aktivity katedry biochemie PřF UK

Katedra zajišťuje všechny stupně výuky biochemie, v rámci chemické sekce fakulty i v samostatném studijním programu Biochemie, realizovaném v **bakalářské, magisterské i doktorské** formě. Studijní programy jsou koncipovány multidisciplinárně, začleňující chemické, biologické, matematické, fyzikální a biomedicínské disciplíny. Unikátní z hlediska vysokých škol ČR je výuka interdisciplinárních předmětů jako jsou Biochemie jako teoretický základ biomedicíny, Aplikovaná biochemie se zaměřením na konstrukci léčiv, Management biochemie. Pro všechny výše uvedené formy studia stejně tak jako pro **habilitační a profesorská řízení** získala katedra biochemie akreditace MŠMT ČR.

Od akademického roku 2005/2006, kdy poprvé absolvovali studium studenti **Biochemie v bakalářském studijním programu**, jich každoročně úspěšně tuto nejnižší formu studia ukončuje okolo 35-45 studentů. Bakalářské studium je zakončeno státní bakalářskou zkouškou a obhajobou bakalářské práce a získáním titulu Bakalář (**Bc.**).

Magisterský studijní program Biochemie probíhal historicky od založení katedry biochemie v **pětiletem studijním programu** studia. V letech 2003 – 2006 však již ve dvou formách (**pětiletý** a nově zavedený **dvouletý studijní program**). V současnosti je magisterské studium realizováno jako dvouletý navazující **magisterský studijní program Biochemie**. Studium je zakončeno Státní zkouškou a obhajobou diplomové práce a získáním titulu Magistr (**Mgr.**). Počet studentů - absolventů tohoto studijního programu v každém roce je okolo 50 absolventů. Úspěšnost uplatnění absolventů oboru biochemie v doktorském studiu na PřF UK a fakultách jiných (většinou Lékařské fakulty) i jako pracovníků jiných institucí (především Akademie věd ČR) a podniků s praktickými výstupy signalizuje kvalitu absolventů.

Katedra biochemie rovněž realizuje přípravu studentů pro rigorózní řízení k získání kvalifikačního stupně (titulu) **RNDr.** V posledních deseti letech získalo v oboru Biochemie kvalifikační stupeň **RNDr** okolo 120 studentů.

Doktorský studijní program Biochemie byl do roku 2008 na katedře biochemie realizován ve tříleté formě, nyní je akreditován ve formě čtyřleté. Studium je zakončeno obhajobou doktorské disertační práce. I počet absolventů tohoto nejnáročnějšího studijního programu na katedře biochemie, je úctyhodný. Ročně je na katedře úspěšně obhájeno v průměru okolo 10 doktorských disertačních prací (**Ph.D.**). Kvalitu **absolventů doktorského studijního programu** ilustruje úspěšnost absolventů v soutěžích mladých vědeckých pracovníků organisovaných firmou Sigma-Aldrich (každoročně jsou v soutěži úspěšní 2-4 studenti katedry biochemie), firmou Beckman (cenu získal absolvent doktorského studia P. Man) a Francouzským velvyslanectvím (cenu v soutěži získaly absolventky doktorského studia M. Mikšanová a L. Bořek-Dohalská)

Doktorský studijní program je zaměřen na badatelskou činnost studentů v laboratořích katedry biochemie i spolupracujících institucí v ČR i zahraničí (např. MBÚ a ÚOCHB AVČR, Karl-Ruprechtsuniversität v Heidelbergu, Univerzita Luise Pasteura ve Štrasburgu).

Pro prohloubení interdisciplinarity badatelské činnosti **doktorského studijního programu Biochemie** je výchova studentů realizována též ve spolupráci pracovníků katedry biochemie (školicitelů) s badatelskými týmy a laboratořemi jiných kateder PřF UK a AV ČR, ve vědecko-pedagogických centrech. Takovým centrem je např. ustavené společné pracoviště,

akademické konsorcium, vytvořené mezi katedrou biochemie PřF UK (laboratoře Prof. Bezoušky a Prof. Stiborové) a Mikrobiologickým ústavem AV ČR (laboratoře Prof. Křena a Doc. Havlíčka), „Centrum molekulárních interakcí a biotransformací léčiv“. Další obdobné centrum je ve stadiu ustanovení „Centrum radiofarmak a genotoxicity“, společné pracoviště katedry biochemie (laboratoř Prof. Stiborové), katedry organické chemie (laboratoř Doc. Lešetického a Doc. Smrčka) a pracovníků Výzkumného ústavu jaderné chemie v Řeži. K dalšímu prohloubení multidisciplinarity a moderního zaměření doktorského studia jistě přispěje i úspěšné získání doktorského projektu GAČR, který začal být řešen v letošním roce pod názvem „Příprava, biotransformace a optimalizace látek s protinádorovými a antimikrobiálními účinky“. Na řešení tohoto projektu participuje kromě 12 vybraných studentů doktorského studia též několik zkušených vědeckých a pedagogických pracovníků z MBÚ AV ČR a dále pracovníci naší partnerské vysoké školy – VŠCHT v Praze.

Pracovníci katedry biochemie participují rovněž na realizaci **doktorských studijních programů na dalších pracovištích v ČR i v zahraničí**. V ČR se především jedná aktivní členství v **Oborových komisích biochemie a biochemie a lékařské chemie, v komisích pro Státní doktorské zkoušky a obhajoby Doktorských disertačních prací** na jiných fakultách Univerzity Karlovy či jiných VŠ (1. Lékařská fakulta UK, Farmaceutická fakulta UK, Masarykova Univerzita Brno, Mendelova Univerzita Brno, VŠCHT Praha, Přírodovědecká fakulta a Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc) a v zahraničí (Univerzita Komenského v Bratislavě, Karl-Ruprechtsuniversität Heidelberg, Pasteurova Univerzita ve Strassbourgu). V kooperaci s **Karl-Ruprechtsuniversität v Heidelbergu a Pasteurovy Univerzity ve Štrasburgu** jsou **společně školeni studenti doktorského studia**. Touto formou již absolvovalo na 6 studentů, např. Arlt – školitelka prof. Stiborová (ČR-SRN), Chalupský – školitel prof. Entlicher (ČR-Francie), Bartík – školitel prof. Entlicher (ČR-Francie). V současnosti je ve dvoustranné přípravě studentů doktorského studijního programu Biochemie (ČR–Francie) školená jedna studentka (Martínková – školitelka prof. Stiborová).

Pracovníci katedry biochemie (Prof. Entlicher, Prof. Tichá, Prof. Stiborová, Prof. Bezouška, Doc. Hudeček, Doc. Hodek) jsou pravidelně jmenováni **členy komisí pro habilitační a profesorská řízení** nejen na PřF UK, ale i dalších fakultách UK a jiných vysokých školách v ČR (1. Lékařská fakulta UK, Farmaceutická fakulta UK, Masarykova Univerzita Brno, Mendelova Univerzita Brno, VŠCHT Praha, Přírodovědecká fakulta a Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc) a v zahraničí (Univerzita Komenského v Bratislavě, Karl-Ruprechtsuniversität Heidelberg, Universität Wuppertal).

Vědecké zaměření katedry biochemie PřF UK

Vědecko-výzkumná činnost katedry biochemie je realizována v několika strategických výzkumných směrech, speciálně zaměřených na biochemii a inženýrství proteinů, glykoproteidů a glykolipidů, na molekulární modelování, molekulární působení protinádorových léčiv a vývoj jejich nových typů, enzymologii hemových enzymů (cytochromů P450 a peroxidasy) v metabolismu léčiv, toxikantů a karcinogenů, na studium proteas lidských pathogenů. V několika směrech je výzkum zaměřen na jeho použití v medicíně [problematika výzkumu rakoviny a její terapie (imunoterapie, chemoterapie – konstrukce nových typů protinádorových léčiv), problematiku AIDS (vývoj nových anti-HIV léčiv), výzkum a vývoj biomateriálů pro endoprotézy, prevence a léčení infarktu myokardu] a v ochraně životního prostředí (fotosynthesa). Stěžejní badatelská činnost je realizována v laboratořích jako jsou **Laboratoř architektury proteinů** (Prof. Bezouška), **Laboratoř molekulární karcinogeneze a vývoje léčiv** (Prof. Stiborová) a **Laboratoři proteas lidských pathogenů** (Doc. Konvalinka). Dalšími směry jsou: biochemické aspekty biomateriálů pro endoprotézy (Prof. Entlicher), biochemie fertilisace (Prof. Tichá), biochemie fotosyntetických pigment-proteinových komplexů (Prof. Sofrová), membránové lipidy a buněčná signalizace (Doc. Novák) a enzymologie (Doc. Ryšlavá).

Rozvoj vědecko-výzkumných směrů pěstovaných katedrou biochemie ilustruje počet publikací členů katedry v renomovaných vědeckých periodikách. Dnešní databáze skýtají možnost seznámit se s touto rozsáhlou publikační činností členů katedry, a to především v časopisech s **IF**.

Rozvoj vědecko-výzkumných směrů pěstovaných katedrou biochemie a její odborný kredit (včetně aplikace grantových projektů a její úspěšnosti) jsou ilustrovány grantovými projekty řešenými pracovníky katedry biochemie za poslední pět let (**2004-2009**), kdy je ročně řešeno okolo 8 grantů GAČR, 2 granty GAAV, 1 grant grantové agentury Ministerstva zemědělství ČR, 1-2 granty grantové agentury MPO ČR, 1 grant grantové agentury MŽP ČR, 5 grantů GAUK, 1 grant IGA Ministerstva zdravotnictví ČR, 2 výzkumná centra MŠMT ČR a 1-2 výzkumné záměry, MŠMT ČR. Extrémně významnou skutečností pro **vědeckou činnost katedry biochemie**, její odborný kredit a ekonomické zabezpečení je **úspěšnost pracovníků katedry** v jejich začlenění a získání **finančních prostředků** v právě rámci **Výzkumných center MŠMT ČR [MSM0505 Centrum cílených terapeutik** (pracovníci laboratoře Prof. Bezoušky a laboratoře Prof. Stiborové) a **MSM0506 Centrum nových antivirotik a neoplastik** (pracovníci laboratoře Doc. Konvalinky)] a **Výzkumných záměrů MŠMT ČR [MSM0021620808 Molekulárně biologické, genetické a epigenetické faktory**

vzniku a rozvoje modelových tumorů dospělého věku (pracovníci laboratoře Prof.. Stiborové a laboratoře Prof. Bezoušky) a **MSM0021620813** Molekulární základy dětských nádorových onemocnění a léčebné aplikace (pracovníci laboratoře Prof. Stiborové)].

Z hlediska udržení a dobudování špičkových technologií biochemického a biomedicínického výzkumu zavedených na katedře v 90. letech 20. století byl v období poslední dekády **obnoven přístrojový park a doplněn o nová investiční zařízení** jako jsou ultracentrifuga, sekvenátor aminokyselin, analytická ultracentrifuga, tři systémy HPLC, spektrofluorometr, tři spektrofotometry, systémy pro elektroforesy, hlubokomrazicí boxy a další. V rámci hraničních směrů s jinými obory, zejména buněčnou a molekulární biologii, je katedra vybavena i zařízením pro práci s **buněčnými kulturami** („flow-box“, inkubátory, autokláv, přístroje pro RT-PCR), tedy v oblasti, na kterém výzkumná práce katedry dříve absentovala, která je však vzhledem k rozvoji biochemických a biomedicínických disciplín nezbytná (rekombinantní exprese proteinů, mechanismus molekulárního působení léčiv, studium genetické pre-dispozice populace a ochrana proti civilizačním chorobám – nádorová onemocnění, kardiovaskulární choroby, AIDS). Některé z laboratoří katedry biochemie jsou uvedeny na obrázcích 3-8. Nově bylo pracoviště vybaveno zařízením pro **studium molekulárního působení genotoxikantů na DNA** (přístrojový park pro metodu ³²P-postlabeling včetně investičního celku pro měření radioaktivity „Instant Imager“). Tohoto zařízení využívá i katedra organické a jaderné chemie a tvoří základ pro „Centrum radiofarmak a genotoxicity“, pracovního celku tvořeného členy obou kateder fakulty. Všechna zařízení byla pořízena nejen z investičních prostředků přidělených katedře od PŘF UK, ale především z financí získaných pracovníky katedry z Výzkumných center, Výzkumných záměrů a jiných grantů.

Nejvýznamnější výsledky současného výzkumu

Ačkoliv je badatelská činnost katedry biochemie široká a přináší skutečnou plejádu nových originálních vědeckých výsledků, chtěli bychom podtrhnout pouze několik nejvýznamnějších z nich: (i) Odhalení rostlinných produktů, aristolochových kyselin, jako příčiny intesticiálních nefropatií a nádorových onemocnění močových cest (Nefropatie vyvolána čínskými bylinami, Balkánská endemická nefropatie) a molekulárního mechanismu vývoje těchto chorob, (ii) Poznání nových funkcí sacharidových složek glykoproteinů a jejich využití v přípravě biomimetik pro protinádorovou imunoterapii, (iii) Poznání mechanismu působení protinádorového léčiva ellipticinu využitelného v přípravě chemoterapeutik nové

generace. Výsledky z těchto oblastí jsou uvedeny především v následujících vybraných publikacích:

- 1) Arlt V.M., Stiborová M., vom Brocke J., *et al.*: Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the etiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Carcinogenesis*, 28, 2253 (2007).
- 2) Stiborová M., Frei E., Arlt V. M, Schmeiser H.H.: Metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid, a risk factor for Balkan endemic nephropathy *Mutat. Res., Rev. Mutat. Res.*, 658, 55 (2008).
- 3) Stiborová M., Frei E., Schmeiser H.H.: Biotransformation enzymes in development of renal injury and urothelial cancer cause by aristolochic acid. *Kidney Int.*, 73, 1209-1211 (2008).
- 4) Schmeiser H.H., Stiborova M., Arlt V.M.: Chemical and molecular basis of the carcinogenicity of *Aristolochia* plants. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 12, 141-148 (2009).
- 5) Martínek V., Sklenář J., Šulc M., Bezouška K., Frei E., Stiborová M.: Protection against radicals formed from xenobiotics: a novel role for carbohydrate moieties in glycoproteins? *FEBS J.*, 272(S1), 422 (2005).
- 6) Plíhal O., Sklenář J., Hofbauerová K., *et al.*: Large propeptides of fungal beta-N-acetylhexosaminidases are novel enzyme regulators that must be intracellularly processed to control activity, dimerization, and secretion into the extracellular environment *Biochemistry*, 46, 2719 (2007).
- 7) Ettrich R., Kopecký V. Jr, Hofbauerová K., Baumruk V., Novák P., Pompach P., Man P., Plíhal O., Kutý M., Kulik N., Sklenář J., Ryšlavá H., Kren V, Bezouška K.: Structure of the dimeric N-glycosylated form of fungal beta-N-acetylhexosaminidase revealed by computer modeling, vibrational spectroscopy, and biochemical studies. *BMC Struct. Biol.* 7, 32-44 (2007).
- 8) Bojarová P., Kreněk K., Wetjen K., Adamiak K., Pelantová H., Bezouška K., *et al.*: Synthesis of LacdiNAc-terminated glycoconjugates by mutant galactosyltransferase--a way to new glycodrugs and materials. *Glycobiology*. 2009 19, 509-517 (2009).
- 9) Stiborová M., Sejbál J., Bořek-Dohalská L., *et al.*: The anticancer drug ellipticine forms covalent DNA adducts, mediated by human cytochromes P450, through metabolism to 13-hydroxyellipticine and ellipticine N^2 -oxide. *Cancer Res.*, 64, 8374 (2004).
- 10) Stiborová M., Arlt V.M., Henderson C.J., *et al.*: Role of hepatic cytochromes P450 in bioactivation of the anticancer drug ellipticine: studies with the hepatic

NADPH:cytochrome P450 reductase null mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 226, 318 (2008).

Výhled do budoucnosti

Předpokládaný rozvoj katedry biochemie PřF UK do budoucnosti vychází ze stávajících trendů vývoje biochemie jako moderního oboru stojícího na kritickém průsečíku mnoha dalších oborů současného bádání specifikovaných s ohledem na konkrétní finanční, materiálové a lidské zdroje. Strategickým směrem rozvoje katedry je vytvoření katedry jako dynamicky fungující špičkové „vědecké školy“ (součásti Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy požímané jako „Research University“ resp. „University“ dle amerických standardů).

S rozvojem tohoto cíle souvisí zvýšení interdisciplinárního a mezinárodního rámce činnosti katedry v pedagogické i vědecké činnosti. Konkrétně jde o další zvýšení propojení badatelské činnosti katedry se špičkovými pracovišti PřF UK, jiných vysokých škol, Akademie věd ČR, s centry zřizovanými nyní z prostředků EU i u nás (Biotechnologické centrum ve Vestci u Prahy s účastí UK jako jednoho z partnerů), a pracovišti obdobného charakteru v zahraničí – jde o trend zdůrazňovaný mj. i současným vedením Akademie věd ČR resp. jejím novým předsedou prof. Drahošem. Dále pak o realizaci časově vymezených stáží (výměn) vědecko-pedagogických pracovníků i studentů s těmito pracovišti v rámci evropských a mezinárodních programů mobility studentů a vědeckých pracovníků. Pro oba časově rozdílně dimenzované záměry existují optimální předpoklady, dané tradičně vysokou úrovní činností katedry, která je též oceňována řadou tuzemských i zahraničních institucí. Další informace o současném stavu rozvoje katedry biochemie UK PřF a dalších perspektivách klíčových výzkumných směrů na katedře i ve spolupracujících laboratořích lze nalézt na webových stránkách katedry <https://portal.natur.cuni.cz/chemie/biochemie>.



Obr.1 Katedra biochemie PřF UK se nachází v historické budově Českého chemického ústavu na Albertově, slavnostně otevřeného za osobní účasti císaře Františka Josefa I během jeho návštěvy v Praze v roce 1905.



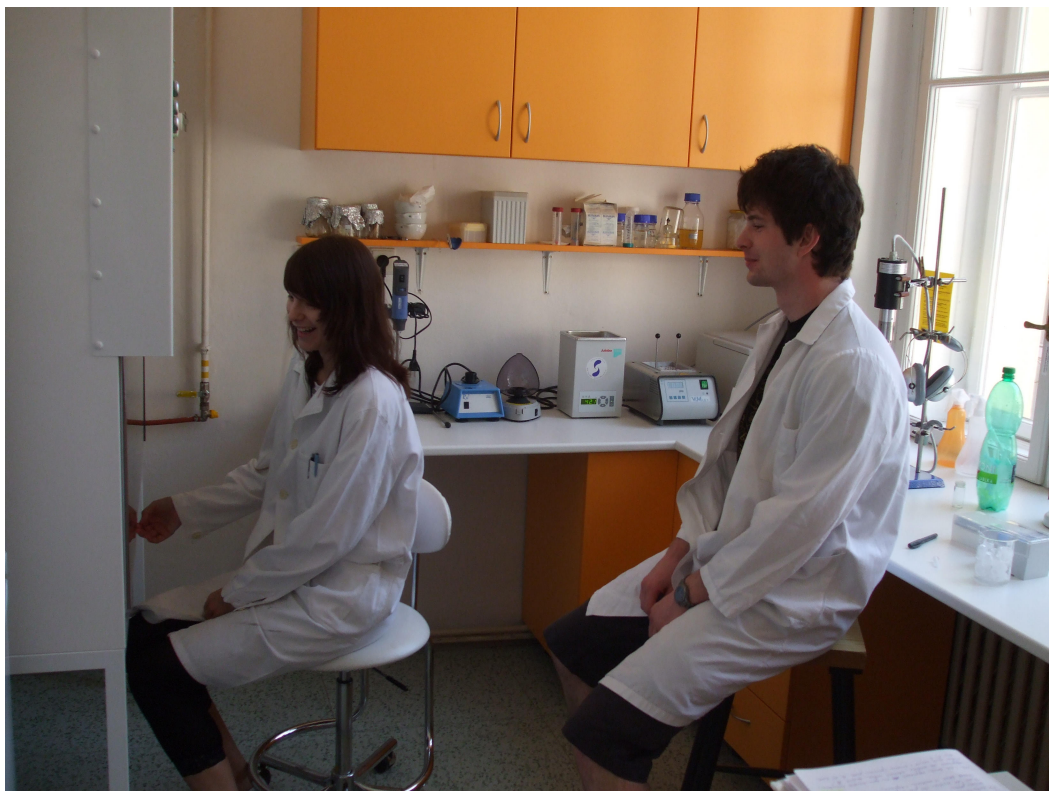
Obr.2 Slavnostní schodiště – vstup na katedru biochemie a posluchárna Josefa Koštíře nazvaná podle zakladatele katedry.



Obr. 3 Laboratoř pro praktická cvičení studentů na katedře biochemie PřF UK.



Obr. 4 Laboratoř praktických cvičení po zaplnění studenty. Zaujetí řady mladších kolegů při práci je evidentní.



Obr.5. Práce studentů ve specializovaných laboratořích vyžaduje velkého soustředění. Na obrázku ukázka péče o eukaryotické buňky v laboratoři tkáňových kultur.



Obr. 6 Práce na složitých přístrojích vyžaduje nejen „zaškolení“ studentů, ale občas i bdělý pedagogický dohled (Pavel Hanč připravuje vzorek proteinu pro sekvenční analýzu na sekvenátoru proteinů pod dohledem Mgr. Ondřeje Vaňka).



Obr.7 Mezi nejsložitější přístroje na katedře biochemie patří analytická ultracentrifuga Beckman-Coulter. Na obrázku příprava vzorku Mgr. Ondřejem Vaňkem.



Obr. 8 Bez kombinace s počítačovou technikou by nebyl moderní biochemický experiment myslitelný. Studenti v laboratoři prof. Stiborové během zpracování experimentálních dat.