



Biotechnologický ústav AV ČR, v. v. i.

IČ: 86652036

Sídlo: Průmyslová 595

252 50 Vestec

Výroční zpráva o činnosti a hospodaření za rok 2016



Dozorčí radou pracoviště projednána dne: 9. 6. 2017

Radou pracoviště schválena dne: 16. 6. 2017

I. Informace o složení orgánů veřejné výzkumné instituce a o jejich činnosti či o jejich změnách

Výchozí složení orgánů pracoviště

Ředitelka pracoviště: **doc. RNDr. Jana Pěkníková, CSc.**

Rada pracoviště pracovala ve složení:

předseda: **doc. RNDr. Jana Pěkníková, CSc.**

místopředseda: **prof. Ing. Jiří Neužil, CSc.**

Členové:

Interní (BTÚ):

RNDr. Cyril Bařinka, Ph.D.

Ing. Jiří Černý, Ph.D.

Ing. Jan Dohnálek, Ph.D.

doc. Ing. Bohdan Schneider, CSc., DSc.

Mgr. Jaroslav Truksa, Ph.D.

Externí:

prof. Ing. Kateřina Demnerová, CSc. (VŠCHT)

prof. Ing. Otomar Linhart, DrSc. (FROV JU)

RNDr. Marek Minárik, Ph.D. (Genomac International, s. r. o.)

RNDr. Jiří Moos, CSc. (Sigma-Aldrich, s. r. o.)

Dozorčí rada pracovala ve složení:

předseda: **RNDr. Miroslav Flieger, CSc. (MBÚ AV ČR, v. v. i.)**

místopředseda: **RNDr. Petr Malý, CSc. (BTÚ AV ČR, v. v. i.)**

členové:

prof. RNDr. Zdena Palková, CSc. (PřF UK)

Ing. Mgr. Jiří Špička, MBA (ÚMG AV ČR, v. v. i.)

RNDr. Karel Zelený, CSc. (M. G. P., s. r. o.)

Informace o činnosti orgánů:

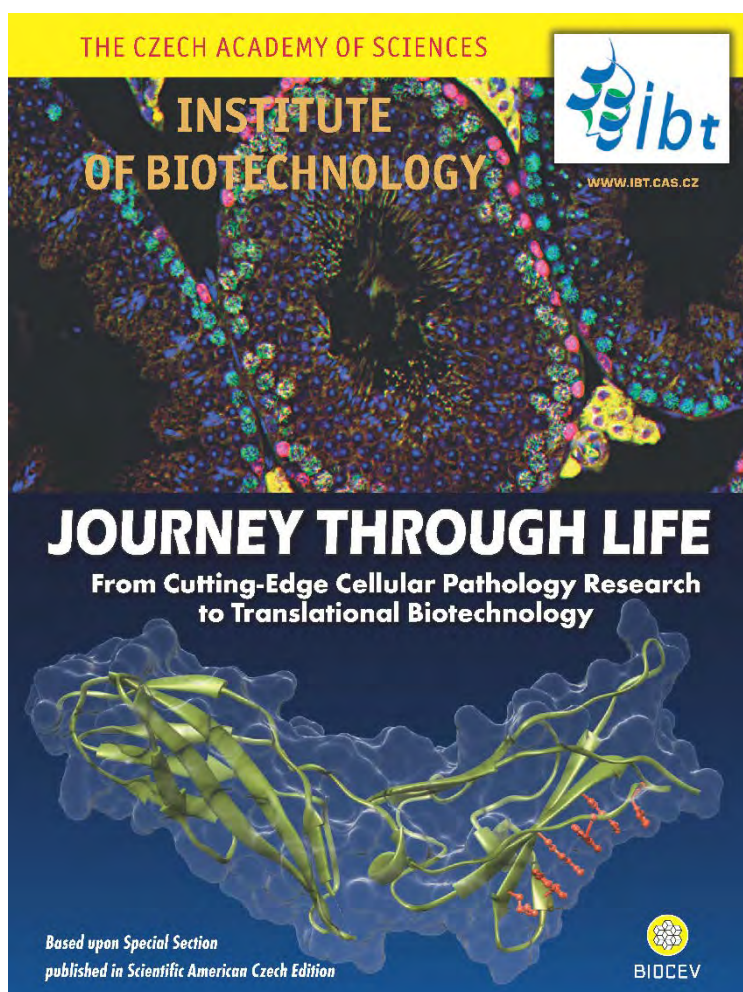
Ředitelka:

1. V roce 2016 se vedení ústavu zaměřilo především na stabilitu ústavu v nových prostorách ve Vestci. Nezbytnou podmínkou bylo navýšení institucionálního rozpočtu, které se realizovalo díky dobrému hodnocení ústavu, a dále zajištění optimálních podmínek pro pracovníky ústavu, tj. maximální využití prostorového a přístrojového vybavení včetně zajištění elektronické knihovny.
2. Kromě institucionálního financování pracovníci získávají finance z grantových agentur (GA ČR, TA ČR, AZV ČR). V roce 2016 ústav podal 6 projektových žádostí v rámci OP VVV, z nichž 4 byly úspěšně schváleny:
 - 2.1. Strukturní dynamika biomolekulárních systémů (ELIBIO)
 - 2.2. Academic TTO
 - 2.3. Česká infrastruktura pro integrativní strukturní biologii pro lidské zdraví (CIISB4HEALTH)
 - 2.4. ELIXIR-CZ: Budování kapacit
3. Ředitelka ústavu v dubnu 2016 odeslala jeden návrh do „Programu podpory perspektivních lidských zdrojů – Mzdová podpora postdoktorandů na pracovištích AV ČR“ - Mgr. A. Doroše, Ph.D. a v září 2016 byl odeslán do stejného programu další návrh – M. Brauna, Ph.D.
4. Na 27. zasedání Rady BTÚ předložila ředitelka návrh na ustavení „Servisní technologické laboratoře“. Vznik nové laboratoře zapadá do celkové vědecké koncepce ústavu, a proto byl odsouhlasen. Ve výběrovém řízení se vedoucím laboratoře stal Ing. L. Werner, Ph.D.
5. Na 29. zasedání Rady BTÚ bylo schváleno ustanovení nové laboratoře: „Laboratoře strukturní bioinformatiky proteinů“. Na základě výběrového řízení se stal vedoucím Ing. J. Černý, Ph.D.
6. Řada problémů projektu BIOCEV se řeší vzájemnou komunikací mezi vedením ústavu (ředitelka a ekonom Ing. J. Škoda), členkou Rady BIOCEV (Dr. G. Pavlínková) a členy Interní vědecké rady BIOCEV (doc. B. Schneider, Ing. J. Dohnálek) a dále i s vedoucími laboratoří na pravidelných schůzkách vedoucích.
7. Ředitelka, vedoucí laboratoří i Rada BTÚ se zodpovědně zabývali projektem „Teaming“, který byl prezentován prof. V. Hořejším, Ing. R. Sedláčkem (ÚMG) a Dr. P. Tomančákem (MPI-CBG) do kterého se měl ústav zapojit. Vzhledem k nejasnostem celého projektu se vedení ústavu nemohlo k uvedenému projektu zodpovědně zavázat. Tento závěr byl předložen Radě BTÚ, která doporučila

vedení ústavu, aby BTÚ nevstupovalo do takto formulovaného projektu, ale podpořila spolupráci ÚMG a MPI-CBG.

8. Ředitelka se aktivně účastnila všech jednání „Koordinačního výboru Smart Brain, s. r. o. a AV ČR“ (Smart Brain, ústav a vedoucí Laboratoře molekulární terapie - prof. J. Neužil), která vedla k pokračování finanční podpory výzkumu jmenované laboratoře a k realizaci testů v preklinických studiích nové protirakovinné látky MitoTam, která je kryta mezinárodním patentem. V návaznosti na tato studia jsou připraveny klinické testy.
9. Ředitelka a vedení ústavu podpořilo podání přihlášek vynálezů, patentů i užitných vzorů.
 - 9.1. Evropské patentové řízení EP15175735.8 „Novel PSMA-specific binding proteins“, které probíhá ve spolupráci s TUM (Technická univerzita Mnichov) bylo v roce 2016 rozšířeno na mezinárodní patent (PCT/EP2016/065993). Předpokládané využití makromolekulárních ligandů, které jsou předmětem vynálezu a které specificky reagují s PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), je určeno pro diagnostiku nádorů prostaty a jejich metastáz v humánní medicíně. (C. Bařinka)
 - 9.2. Byla podána evropská patentová přihláška EP16201594.5 „Compounds for treatment of senescence-related disorders“. Předmětem ochrany je skupina látek, které jsou schopné účinné a selektivní eliminace senescentních buněk z organismu. Senescentní buňky se podílejí na řadě patologických procesů. Očekávané oblasti aplikace vynálezu, zahrnují modulaci řady věkem podmíněných onemocnění, například chronické zánětlivé změny a senescentní podmíněná tumorigeneze. (J. Neužil)
 - 9.3. Ve spolupráci se společností Dyntec, s. r. o. byly v rámci společného projektu financovaného TA ČR v programu EPSILON podány přihlášky užitných vzorů PUV 2016-33254 a PUV 2016-33255. Předmětem ochrany jsou vyvinuté rekombinantní proteiny, které jsou součástí diagnostických souprav a slouží k testování účinnosti polyvalentních vakcín proti enterokokálním infekcím zvířat. Výsledkem spolupráce s Dyntec, s. r. o. je i smlouva o podílu BTÚ na budoucí komercializaci uvedených vakcín. (P. Malý)
 - 9.4. V roce 2016 bylo ve spolupráci s JHU (Johns Hopkins University, Baltimore) připraveno podání patentu týkajícího se nově vyvinutých protilátek specificky rozpoznávajících PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), vhodných k získání *in vivo* diagnostických i terapeutických látek. (C. Bařinka)

10. V roce 2016 se úspěšně začlenily do chodu ústavu dva servisní útvary – „Kvantitativní a digitální PCR“ a „Centrum molekulární struktury“, které vznikly v roce 2015.
11. K posílení Transferu technologií byl ve výběrovém řízení přijat RNDr. S. Sámek, CSc., jako ustavující pracovník budoucí skupiny „Transferu technologií“.
12. Vedení ústavu aktivně podpořilo „Týden vědy“ v listopadu 2016. Dne 8. 11. 2016 proběhl na novém pracovišti ve Vestci Den otevřených dveří. Akce se zúčastnilo 100 návštěvníků. Dále Mgr. J. Truksa, Ph.D. měl dne 9. 11. 2016 přednášku v budově AV ČR na Národní 3, Praha 1: „Hepcidin a jeho úloha v regulaci metabolismu železa“.
13. Ředitelka též iniciovala propagaci ústavu v české verzi časopisu „Scientific American“, kde je speciální sekce o BTÚ (6/2016). Na základě této publikace, byla připravena i anglická verze (Příloha č. 3).



Obrázek 1 Brožura o činnosti ústavu

Rada pracoviště:

Termíny konání Rady Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i.

Rada BTÚ zasedala v roce 2016 čtyřikrát.

14. 4. 2016, 13. 6. 2016, 19. 9. 2016, 31. 10. 2016

Usnesení ze zasedání Rady BTÚ, konaného dne 14. 4. 2016

Rada BTÚ:

1. Souhlasí se Zápisem z 26. zasedání Rady BTÚ, které se konalo 23. 10. 2015.
2. Souhlasí s anotací návrhu projektu „Podpora excelentních výzkumných týmů“, který podává doc. Ing. Bohdan Schneider, CSc. DSc.
3. Souhlasí s anotacemi Grantové agentury ČR veřejné soutěže na podporu standardních, juniorských a mezinárodních projektů s předpokládaným počátkem řešení v roce 2017.
4. Jednomyslně schvaluje ustavení „Servisní technologické laboratoře“ s podmínkou, že její vybudování nebude hrazeno z institucionálních neúčelových prostředků BTÚ. Pro provoz této laboratoře nebudou z institucionálních neúčelových prostředků BTÚ přímo vyčleněny žádné prostředky. Pracovní smlouva J. Štursy a L. Wernera bude na dobu určitou na 3 roky.
5. Jednomyslně schválila návrh projektu „Czech Single Cell Biology Platform for Next Generation Medicine“, který bude podáván na MŠMT – Excelentní výzkum.
6. Jednomyslně schválila návrh projektu „Journey Through Life: From cutting-edge cellular pathology research to translational biotechnology“, který bude podáván na MŠMT – Excelentní výzkum.
7. Souhlasí se změnou adresy sídla BTÚ, Průmyslová 595, 252 50 Vestec a v tomto i se změnou Zřizovací listiny BTÚ.
8. Jednomyslně schvaluje hospodaření BTÚ za rok 2015 a schvaluje rozdělení zisku za rok 2015. Rada jednomyslně schvaluje rozpočet BTÚ a rozpočet sociálního fondu BTÚ na rok 2016.

Usnesení ze zasedání Rady BTÚ, konaného dne 13. 6. 2016

Rada BTÚ:

1. Souhlasí se Zápisem z 27. zasedání Rady BTÚ, které se konalo 14. 4. 2016.
2. Výroční zpráva o činnosti a hospodaření Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i. za rok 2015 byla Radou jednomyslně schválena.

3. Jednomyslně schválila Organizační řád Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i.
4. Jednomyslně schválila Spisový a skartační řád Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i.
5. Jednomyslně schválila Vnitřní mzdový předpis Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i.
6. Jednomyslně schválila anotace návrhu projektu Programu na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu na léta 2015 – 2022.

Usnesení ze zasedání Rady BTÚ, konaného dne 19. 9. 2016

Rada BTÚ:

1. Souhlasí se Zápisem z 28. zasedání Rady BTÚ, které se konalo 13. 6. 2016.
2. Souhlasí s anotací návrhu projektu Mgr. Davida Švece, Ph.D. do „3. veřejné soutěže ve výzkumu, experimentálním vývoji a inovacích programu na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu na léta 2015 – 2022.“
3. Souhlasí s podáním návrhu žádosti o udělení podpory „Fellowship J. E. Purkyně“ Marcusi Braunovi, Ph.D.
4. Souhlasí s anotací a podáním návrhu projektu k Výzvě MŠMT: č. 02_16_018 „Rozvoj výzkumně zaměřených studijních programů na rok 2017.“
5. Souhlasí s anotací a podáním návrhu projektu k Výzvě MŠMT: č. 02_16_017 „Výzkumné infrastruktury pro vzdělávací účely – budování či modernizace na rok 2017.“
6. Jednomyslně souhlasí se Strategií rozvoje BTÚ a doporučuje její realizaci. (příloha č. 4)
7. Jednomyslně doporučuje vedení ústavu, aby BTÚ nevstupovalo do projektu Teaming 2 v jeho současné podobě.
8. Jednomyslně schvaluje ustavení „Laboratoře strukturní bioinformatiky proteinů“.
9. Jednomyslně schvaluje úpravu mzdových tarifů.
10. Jednomyslně schvaluje anotaci návrhu projektu veřejné soutěže programu „INTER-EXCELLENCE“, podprogramu „INTER-TRANSFER“.

Usnesení ze zasedání Rady BTÚ, konaného dne 31. 10. 2016

Rada BTÚ:

1. Jednomyslně schválila text ke spolupráci ÚMG a MPI-CBG.

Dozorčí rada:

Termíny konání Dozorčí rady Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i.:

Dozorčí rada BTÚ zasedala v roce 2016 dvakrát.

6. 6. 2016 a 5. 12. 2016

Usnesení ze zasedání Dozorčí rady, konaného 6. 6. 2016

Dozorčí rada:

1. Schválila navržený program zasedání.
2. Schválila zápis ze zasedání Dozorčí rady konaného dne 25. 11. 2015.
3. Ověřila hlasování per rollam 01/2016 – Změna adresy sídla BTÚ a změna Zřizovací listiny BTÚ. Dozorčí rada vzala na vědomí změnu adresy sídla BTÚ, Průmyslová 595, 252 50 Vestec a změnu Zřizovací listiny BTÚ.
4. Ověřila hlasování per rollam 02/2016 – Hodnocení manažerských schopností ředitelky pracoviště BTÚ za rok 2015. Dozorčí rada souhlasila s hodnocením manažerského působení ředitelky BTÚ.
5. Projednala Výroční zprávu o činnosti a hospodaření BTÚ za rok 2015 a čerpání rozpočtu za rok 2015. Členové dozorčí rady nevznegli žádné připomínky k Výroční zprávě za rok 2015. Dozorčí rada projednala Výroční zprávu o činnosti a hospodaření BTÚ za rok 2015.
6. Souhlasila s návrhem rozpočtu na rok 2016.
7. Schválila předloženou Zprávu o činnosti dozorčí rady Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i. za rok 2015.
8. Schválila firmu A. A. T., s. r. o. jako auditora pro povinný audit BTÚ na rok 2016.
9. J. Škoda informoval Dozorčí radu o aktuálním plnění monitorovacích indikátorů projektu BIOCEV. Dozorčí rada vzala informaci na vědomí.
10. J. Pěkníková informovala Dozorčí radu o činnosti ústavu od posledního zasedání dne 25. 11. 2015.
 - Po více než šestiměsíční přípravě, proběhl 16. 11. 2015 hodnotící den ústavu, v rámci Hodnocení ústavů AV za období 2010 – 2014.
 - Další důležitou a náročnou akcí bylo stěhování celého ústavu do nových prostor BIOCEV, které muselo proběhnout do konce roku 2015.
 - Na základě dopisu předsedy AV ČR byly předloženy podklady pro kontrolu plnění výzkumné činnosti za léta 2014 – 2015 a návrh plánu na rok 2016 – 2017.

- V rámci Strategie AV21 byly podány 2 žádosti na podporu symposií Programu 3 a 5.
- Byl podán a schválen Radou BTÚ návrh na ustavení „Servisní technologické laboratoře.“
- Ústav v rámci rozvoje podává dva projekty Excelence v rámci výzvy MŠMT OP VVV.
- V roce 2016 došlo ke změně Zřizovací listiny ústavu v souvislosti se změnou sídla.
- Na základě dopisu předsedy AV ČR „Zásady postupu pro úpravy finanční podpory pracovišť AV ČR po hodnocení za období 2010 – 2014“ proběhla dne 3. 6. 2016 schůzka s vedením AV ČR a ústavu byla přislíbena požadovaná finanční podpora.

Usnesení ze zasedání Dozorčí rady konaného 5. 12. 2016

Dozorčí rada:

1. Schválila navržený program zasedání Dozorčí rady Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i.
 2. Schválila zápis ze zasedání Dozorčí rady konaného dne 6. 6. 2016.
 3. Aktuální informace o ústavu.
- J. Pěkníková informovala Dozorčí radu o činnosti ústavu od posledního zasedání dne 6. 6. 2016, která se v daném období hlavně zabývala dvěma záležitostmi:
 - 3.1. Strategie rozvoje ústavu, která je daná koncepcí vědy na ústavu (zakotvené v programech výzkumné činnosti na léta 2012 - 2017, v grantových projektech a projektech v BIOCEV. Rozvoj ústavu byl též podpořen podáním dvou projektů Excelence v rámci výzvy MŠMT OP VVV.
 - Dalším důležitým předpokladem strategie rozvoje ústavu jsou finance. Po hodnocení ústavu za období 2010 - 2014 byly institucionální finance vedením AV ČR navýšeny.
 - 3.2. J. Pěkníková informovala o mimořádných schůzkách vedoucích i Rady BTÚ k projektu „Teaming“, který byl prezentován V. Hořejším (ÚMG), R. Sedláčkem (ÚMG) a P. Tomančákem (Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics (MPI-CBG)) do kterého se měl ústav zapojit. Vzhledem k nejasnostem celého projektu se vedení ústavu nemohlo k uvedenému projektu zodpovědně zavázat. Tento závěr byl předložen Radě BTÚ, která se konala dne

19. 9. 2016. Rada BTÚ doporučila vedení ústavu, aby BTÚ nevstupovalo do takto formulovaného projektu, který nezohledňuje všechny aspekty výzkumu a vědecké práce ústavu a má řadu nedořešených ekonomicko-právních implikací. Na mimořádném zasedání Rady BTÚ dne 31. 10. 2016 Rada BTÚ podpořila spolupráci ÚMG a MPI-CBG.

II. Informace o změnách Zřizovací listiny:

V roce 2016 došlo ke změně adresy v Zřizovací listině v souvislosti s přestěhováním BTÚ do nových prostor.

III. Hodnocení hlavní činnosti:

1. Stručná charakteristika vědecké činnosti pracoviště

Cílem činnosti Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i. i nadále zůstává špičkový základní výzkum v oblasti molekulárně biologických věd a výhledový převod biotechnologických metod a molekulárních nástrojů k diagnostice a léčbě patologického stavu buňky do humánní medicíny, případně dalších oblastí lidské činnosti.

Ústav má deset skupin, které jsou zaměřeny na základní výzkum v oblasti neplodnosti, embryopatie, nádorového onemocnění, bioinformatiky, proteinového inženýrství a strukturní biologie a vývoj nových biotechnologických metod a nástrojů na úrovni molekulární, genové, proteinového inženýrství a strukturní biologie k možnému využití v diagnostice a léčbě patologických stavů s potenciální aplikací v klinické praxi.

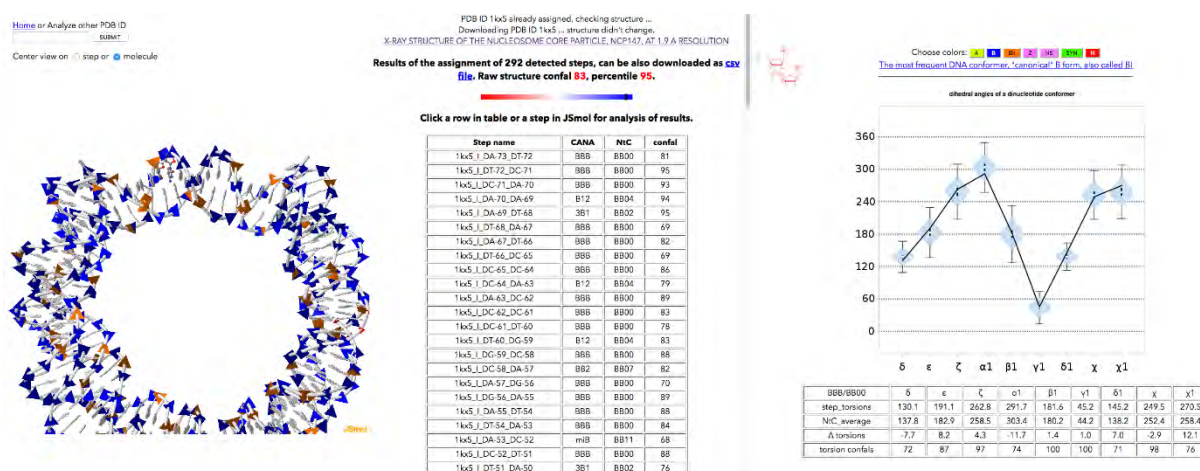
2. Výčet nejdůležitějších výsledků vědecké činnosti

V roce 2016 ústav předložil 54 publikací z toho 6 publikací vzniklo na základě spolupráce mezi skupinami. Přehled publikací je přílohou této zprávy (Příloha č. 1).

Zde je vybráno pět výsledků, podložených publikacemi, které zásadně ovlivňují daný výzkumný obor.

Výsledek 1: Internetový server na automatické přiřazování struktur DNA

DNA zajišťuje přenos genetické informace z generace na generaci. Funkce tohoto univerzálního paměťového média organismů je velmi těsně spojena se strukturou molekul DNA. Na základě analýzy více než půl druhého tisíce struktur DNA jsme vytvořili abecedu stavebních kamenů se dvěma DNA bázemi, takzvaných dinukleotidů. Písmena této „strukturní abecedy“ CANA (Conformational Alphabet of Nucleic Acids) a její detailnější varianta NtC (Nucleotide Conformers) jsou automatickým algoritmem přiřazena jakékoli analyzované struktuře. Uživatel během sekund získá podrobnou a přehlednou informaci o strukturním chování DNA, která ho zajímá. Výsledky analýzy, k níž byly použity statistické a bioinformatické nástroje byly publikovány v prestižním časopise zaměřeném na výzkum nukleových kyselin Nucleic Acids Research. (Skupina B. Schneidera)



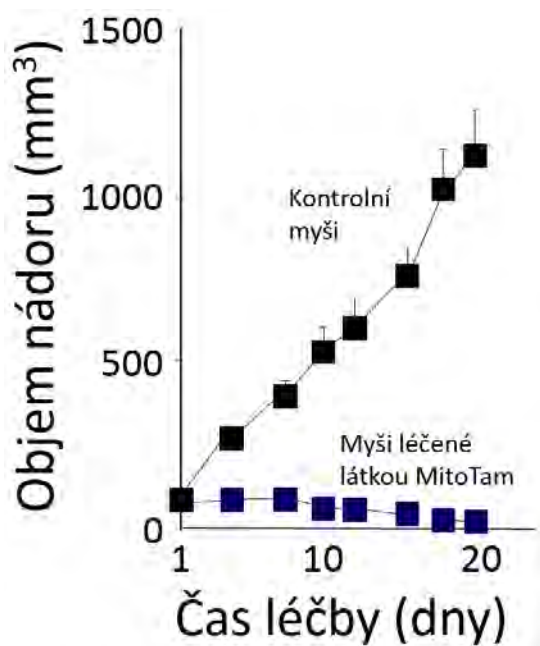
Obrázek 3 Ukázka strukturní analýzy jedné ze struktur DNA na webu dnatco.org

Cerny J, Bozikova P, Schneider B

DNATCO: assignment of DNA conformers at dnatco.org.
Nucleic Acids Research, 44: W284-W287 (2016).

Výsledek 2: Nová látka účinná proti rezistentním nádorům prsu.

Bylo zjištěno, že buňky nádorů s vysokou hladinou onkogenu Her2 obsahují velké množství tohoto proteinu v mitochondriální frakci. Proto jsme připravili novou látku odvozenou od tamoxifenu, která je specificky a selektivně cílená do mitochondrií. Tato látka překvapivě zabíjí účinněji buňky rakoviny prsu s vysokou hladinou Her2 než buňky s jeho nízkou hladinou. Obdobný jev byl pozorován i u myších nádorových modelů. (Skupina J. Neužila)



Obrázek 4 Obrázek ukazuje vliv látky MitoTam na průběh růstu nádoru s vysokou expresí onkogenu HER2

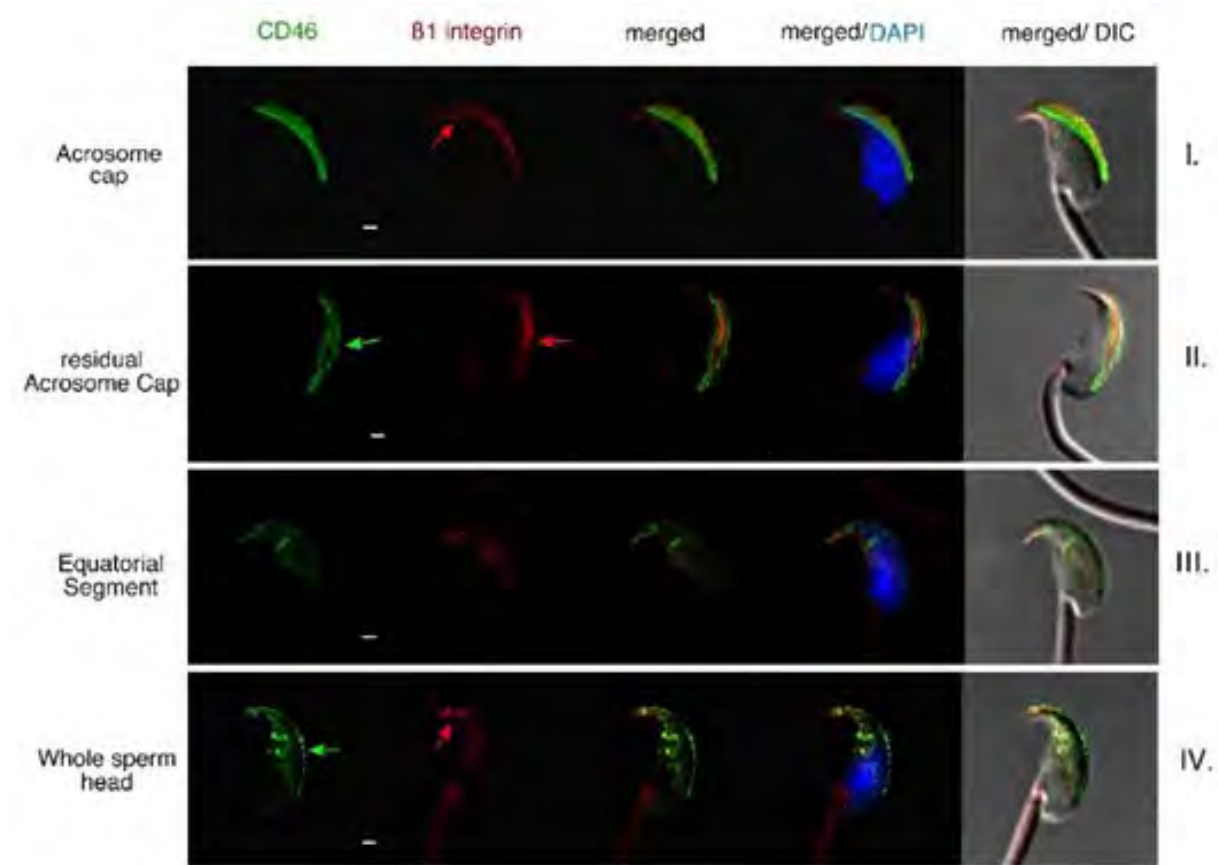
Rohlenova K, Sachaphibulkij K, Stursa J, Bezawork-Geleta A, Blecha J, Endaya B, Werner L, Cerny J, Zobalova R, Goodwin J, Spacek T, Alizadeh Pesdar E, Yan B, Nguyen MN, Vondrusova M, Sobol M, Jezek P, Hozak P, Truksa J, Rohlana J, Dong LF, Neuzil J

Selective Disruption of Respiratory Supercomplexes as a New Strategy to Suppress Her2high Breast Cancer.

Antioxid Redox Signal, 2017 Jan 10;26(2):84-103. Epub 2016 Aug 22.

Výsledek 3: Charakterizace dynamiky CD46 a $\beta 1$ integrinu během akrozomální reakce spermie.

Bylo prokázáno s využitím super-rozlišovací mikroskopie, že v průběhu akrozomální reakce spermie dochází k synchronní dynamické relokační proteinů CD46 a $\beta 1$ integrinu směrem k místu fúze spermie s vajíčkem. Interakce těchto proteinů byla potvrzena proximity ligation assay a navrženo jejich napojení na aktinový cytoskelet. Přesun těchto proteinů se jeví jako důležitý pro úspěšnou interakci mezi spermíí a vajíčkem, adhezi a následnou fúzi gamet a směřuje k využití v diagnostice příčin neplodnosti. (Skupina K. Hortové)



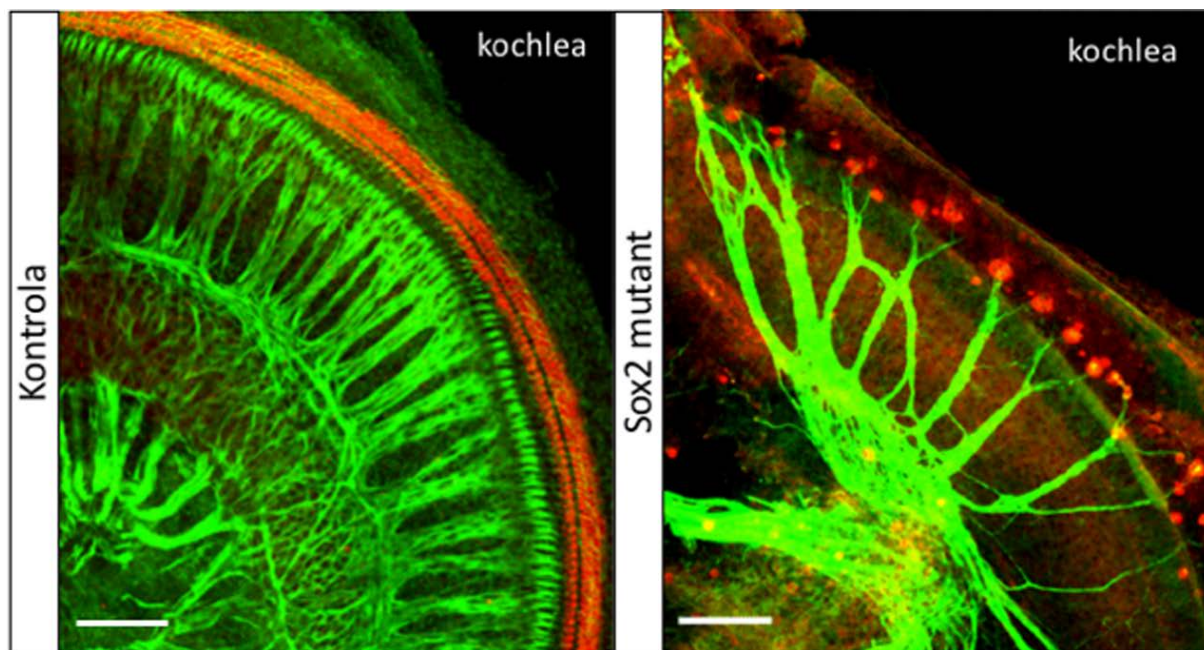
Obrázek 5 Dynamika CD46 and $\beta 1$ integrinu zachycena pomocí STED super-rozlišovací mikroskopie

Frolikova M, Sebkova N, Ded L, Dvorakova-Hortova K

Characterization of CD46 and $\beta 1$ integrin dynamics during sperm acrosome reaction. Scientific Reports, 2016 Sep 26;6: 33714.

Výsledek 4: Neúplná a opožděná delece Sox2 určuje reziduální vývoj a údržbu neurosenzorických buněk ve vnitřním uchu.

Pomocí kondicionální delece Sox2, byla ukázána funkce Sox2 během neurosenzorického vývoje vnitřního ucha. Vlásokové buňky se diferencují pouze v epitelu, ze kterého vznikají neurony i vlásokové buňky. Všechny diferencované neurony, které nemají cílové sensorické buňky, odumírají apoptózou. K diferenciaci neuronů nedochází v nepřítomnosti Sox2. Bylo prokázáno, že Sox2 je nezbytný pro diferenciaci a přežití sensorických buněk i neuronů. (Skupina G. Pavlínkové)



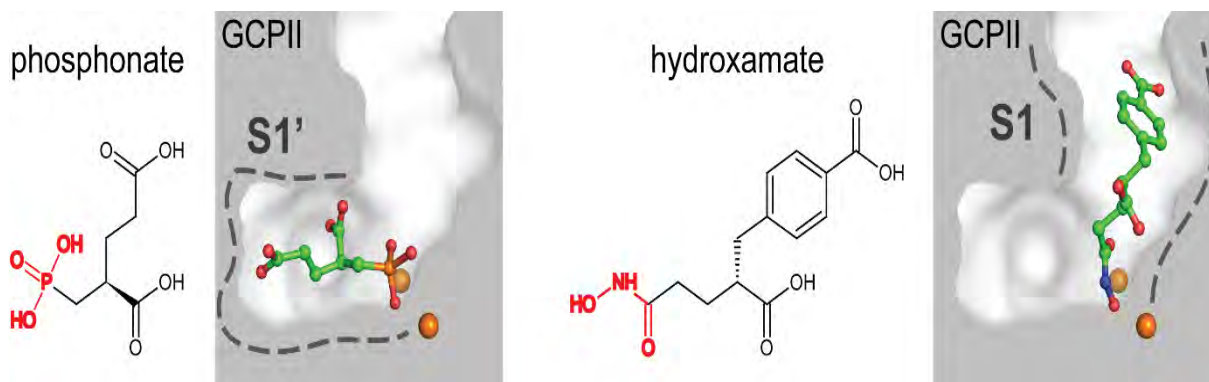
Obrázek 6 Časově specifická delece genu Sox2 vede k zastavení diferenciaci sensorických buněk (označené červeně) a k redukci a dezorganizaci inervace (označené zeleně) neurosenzorických buněk vnitřního ucha. Fotografie jsou pořízené pomocí konfokálního mikroskopu Zeiss.

Dvorakova M, Jahan I, Macova I, Chumak T, Bohuslavova R, Syka J, Fritzsche B, Pavlinkova G

Incomplete and delayed Sox2 deletion defines residual ear neurosensory development and maintenance.
Scientific Reports, 2016, 6:38253.

Výsledek 5: Strukturní charakterizace a biologická aktivita atypických inhibitorů glutamát karboxypeptidasy II odvozených od hydroxamátů.

Glutamát karboxypeptidasa II (GCPII) hraje roli v patologii některých neurodegenerativních chorob. Práce popisuje syntézu a strukturní a funkční charakterizaci nových nanomolárních inhibitorů GCPII. Struktury komplexů GCPII/inhibitor odhalily jedinečný vazebný mód ve vnitřní dutině enzymu. Experimenty *in vivo* prokázaly orální dostupnost a analgetickou aktivitu na potkaním modelu neuropatické bolesti. Inhibitory tak můžou být dále vyvíjeny jako terapeutika pro léčbu neuropatií. (Skupina C. Bařinky)



Obrázek 7 Srovnání vazebného módu „tradičního“ fosfinátového inhibitoru (vlevo) s nově vyvinutým hydroxamátovým inhibitorem (vpravo). Atypické umístění nového inhibitoru ve vazebné dutině GCPII umožňuje provádět širší spektrum modifikací za účelem vylepšení biologických charakteristik původních sloučenin.

Novakova Z, Wozniak K, Jancarik A, Rais R, Wu Y, Pavliceck J, Ferraris DV, Havlinova B, Ptacek J, Vavra J, Hin N, Rojas C, Majer P, Slusher BS, Tsukamoto T, Barinka C

Unprecedented binding mode of hydroxamate-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II: structural characterization and biological activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 2016, 59(10): 4539 – 4550.

Pozitivní je nárůst publikací, které vznikly na základě spolupráce mezi laboratořemi v ústavu:

Skupiny: C. Bařinky, B. Schneidera:

- Novakova Z, Cerny J, Choy CJ, Nedrow JR, Choi JK, Lubkowski J, Berkman CE, Barinka C.
Design of composite inhibitors targeting glutamate carboxypeptidase II: the importance of effector functionalities. FEBS Journal, 2016, 283(1): 130 – 143.

Skupiny: B. Schneidera, J. Dohnálka:

- Mikulecky P, Zahradnik J, Kolenko P, Cerny J, Charnavets T, Kolarova L, Necasova I, Pham PN, Schneider B.
Crystal structure of human interferon- γ receptor 2 reveals the structural basis for receptor specificity. Acta Crystallographica. Section D, Structural Biology, 2016 Sep;72(Pt 9): 1017-25.

Skupiny: J. Neužila, B. Schneidera a J. Truksy:

- Rohlenova K, Sachaphibulkij K, Stursa J, Bezawork-Geleta A, Blecha J, Endaya B, Werner L, Cerny J, Zobalova R, Goodwin J, Spacek T, Alizadeh Pesdar E, Yan B, Nguyen MN, Vondrusova M, Sobol M, Jezek P, Hozak P, Truksa J, Rohlana J, Dong LF, Neuzil J.
Selective Disruption of Respiratory Supercomplexes as a New Strategy to Suppress Her2high Breast Cancer. Antioxid Redox Signal. Epub 2016 Aug 22.
- Boukalova S, Stursa J, Werner L, Ezrova Z, Cerny J, Bezawork-Geleta A, Pecinova A, Dong L, Drahota Z, Neuzil J.
Mitochondrial Targeting of Metformin Enhances Its Activity against Pancreatic Cancer. Molecular Cancer Therapeutic, 2016 Dec; 15(12): 2875-2886.

Skupiny J. Neužila a J. Truksy:

- Tomasetti M, Monaco F, Manzella N, Rohlana J, Rohlenova K, Staffolani S, Gaetani S, Ciarapica V, Amati M, Bracci M, Valentino M, Goodwin J, Nguyen M, Truksa J, Sobol M, Hozak P, Dong LF, Santarelli L, Neuzil J.
MicroRNA-126 induces autophagy by altering cell metabolism in malignant mesothelioma. Oncotarget. 2016 Apr 22.
- Rohlenova K, Sachaphibulkij K, Stursa J, Bezawork-Geleta A, Blecha J, Endaya B, Werner L, Cerny J, Zobalova R, Goodwin J, Spacek T, Alizadeh Pesdar E, Yan B, Nguyen MN, Vondrusova M, Sobol M, Jezek P, Hozak P, Truksa J, Rohlana J, Dong LF, Neuzil J.
Selective Disruption of Respiratory Supercomplexes as a New Strategy to Suppress Her2high Breast Cancer. Antioxid Redox Signal. Epub 2016 Aug 22.

3. Výstupy experimentální práce do praxe

Probíhalo řízení mezinárodní patentové přihlášky a podání nových patentových přihlášek a užitečných vzorů:

- V roce 2016 probíhalo preklinické testování a příprava klinického testování látky MitoTam proti rakovině prsu. Tato látka je chráněna českým patentem a probíhá mezinárodní patentové řízení PCT/CZ2014/000035. Testování i patentové řízení probíhá ve spolupráci se soukromým investorem. (J. Neužil)
- Pokračovalo řízení české a mezinárodní patentové přihlášky „Triphenylphosphonium biguanide analogues, their method of preparation and use as drugs“ (PV 2015-227 a PCT/CZ2015/050016). Látka podle této patentové přihlášky je účinná při testech *in vitro* a *in vivo* proti nádoru slinivky břišní a diabetu 2. typu. (J. Neužil)
- V rámci mezinárodního patentového řízení PCT/CZ2013/000137 bylo rozhodnuto o udělení evropského patentu „Polypeptide antagonists of human IL-23 receptor for treatment of autoimmune diseases“. Vazebné proteiny, které jsou předmětem tohoto vynálezu, jsou vhodné jako terapeutické a diagnostické látky pro autoimunitní choroby (psoriáza, Crohnova choroba). V roce 2016 byla podána i další česká patentová přihláška PV 2016-329 „Polypeptidy pro léčbu autoimunitních chorob založenou na blokaci podjednotky p-19 lidského cytokinu IL-23“, která rozšiřuje ochranu o další peptidy zaměřené na autoimunitní choroby. (P. Malý)
- Byla podána evropská patentová přihláška EP16201594.5 „Compounds for treatment of senescence-related disorders“. Vynález popisuje skupinu látek, které jsou schopné účinné a selektivní eliminace senescentních buněk z organismu. Senescentní buňky se podílejí na řadě patologických procesů a očekávané oblasti aplikace vynálezu, proto zahrnují modulaci řady věkem podmíněných onemocnění, jako jsou například chronické zánětlivé změny a senescentní podmíněná tumorigeneze. (J. Neužil)
- Evropské patentové řízení EP15175735.8 „Novel PSMA-specific binding proteins“, které probíhá ve spolupráci s TUM (Technická univerzita Mnichov) bylo v roce 2016 rozšířeno na mezinárodní (PCT/EP2016/065993). Předpokládané využití makromolekulárních ligandů, které jsou předmětem vynálezu a které specificky reagují s PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), je pro značení – diagnostiku nádorů prostaty a jejich metastáz v humánní medicíně. (C. Bařinka)
- V roce 2016 bylo ve spolupráci s JHU (Johns Hopkins University, Baltimore) připraveno podání patentu týkajícího se nově vyvinutých protilátek specificky rozpoznávajících PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), vhodných k získání *in vivo* diagnostických i terapeutických látek. (C. Bařinka)

- Ve spolupráci se společností Dyntec, s. r. o. byly v rámci společného projektu financovaného TA ČR v programu EPSILON podány přihlášky užitečných vzorů PUV 2016-33254 a PUV 2016-33255. Předmětem ochrany jsou vyvinuté rekombinantní proteiny, které jsou součástí diagnostických souprav a slouží k testování účinnosti polyvalentních vakcín proti enterokokálním infekcím zvířat nově vyvinutým společností Dyntec, s. r. o. Výsledkem spolupráce s Dyntec, s. r. o. je i smlouva o podílu BTÚ na budoucí komercializaci uvedených vakcín. (P. Malý)

4. Mezinárodní spolupráce

- BTÚ rozvíjí též mezinárodní spolupráci. Skupina M. Kubisty pořádá mezinárodní kurzy technologie q-RT-PCR spolu s TATAA Biocenter AB. J. Neužil má spolupracující laboratoř v Griffith University, Austrálie, kde též přednáší. I ostatní laboratoře spolupracují s partnery v zahraničí, jak dokumentují předložené publikace.
- Pracovníci ústavu se účastnili 115 zahraničních akcí s aktivní účastí.
- BTÚ navázalo úzkou spolupráci s Weizmann Institute of Science. Dne 30. 8. 2016 navštívili BTÚ dva zástupci WIS a dále také přijal pozvání izraelský velvyslanec v ČR Jeho Excelence Gary Koren.
- **Přehled mezinárodních projektů, které pracoviště řeší v rámci mezinárodních vědeckých programů:**
 1. KONTAKT II (LH), Program – „Objasnění mechanismu asymetrického dělení buněk za pomoci vajíček drápatky jako modelového systému.“ (M. Kubista)
 2. INGO II (LG) INFRA, Program – „Program výzkumu, vývoje a inovací na podporu mezinárodní spolupráce ve výzkumu a vývoji INGO II (LG) INFRA.“ (J. Dohnálek)

5. Významné osobnosti, které ústav navštívily

- Michael Salbaum, PhD., pracující v Pennington Biomedical Research Center, USA, expert v oblasti molekulární genetiky a vývojové biologie.
- Prof. Claudia Kappen, Ph.D., pracující v Pennington Biomedical Research Center, USA, expertka v oblasti molekulární genetiky a vývojové biologie.
- Emmanuel Griessinger, Ph.D., pracující na University of Nice Sophia Antipolis Hematology, Francie, specialista v oblasti výzkumu leukémie.
- Prof. Michael Berridge pracující na Malaghan Institute of Medical Research, Nový Zéland, expert v oblasti biologie rakoviny.

- Doc. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D., pracující na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci - Ústav imunologie, expert v oblasti imunologie se zaměřením na vývoj nových vakcín.

6. Organizace mezinárodních akcí

- TATAA kurzy: Praktické qPCR, příprava vzorků, experimentální design a analýza dat, microRNA kurz, BTÚ, Praha, TATAA Biocenter Švédsko, počet účastníků celkem/z toho ze zahraničí: 85/27 (M. Kubista)
- „XIV. Discussions in Structural Molecular Biology“, Nové Hradky, 17. – 19. 3. 2016, počet účastníků celkem/z toho ze zahraničí: 126/16 (B. Schneider)
- „XXII. Symposium of Immunology and Biology of Reproduction with International Participation“, 26. - 28. 5. 2016, Třešť, počet účastníků celkem/z toho ze zahraničí: 50/10 (J. Pěkníková)
- Konference „Frontiers in targeted modulation of protein function“, 28. - 29. 11. 2016, Centrum BIOCEV, Vestec, počet účastníků celkem/z toho ze zahraničí: 25/11 (B. Schneider)
- Slavnostní otevření a 1. mezinárodní konference BIOCEV, 16. - 17. 6. 2016, Centrum BIOCEV, Vestec, počet účastníků celkem/z toho ze zahraničí: 300/20 (J. Dohnálek, B. Schneider)
- „XXV. Biochemický sjezd“, 13. -16. 9. 2016, Praha, počet účastníků celkem/z toho ze zahraničí: 500/23. (organizace sekce „Biotechnologie“: J. Pěkníková, organizace sekce „Struktura a funkce biomolekul“: J. Dohnálek)
- „24. Cytoskeletální klub“, 18. - 20. 5. 2016, Vranovská Ves, počet účastníků celkem/z toho ze zahraničí: 60/5 (Z. Lánský)

7. Spolupráce s vysokými školami

- BTÚ spolupracuje s Fakultou rybářství a ochrany vod JU (FROV JU), (oba partneři měli řadu společných grantů, J. Pěkníková je členkou VR FROV JU). Ústav dále intenzivně spolupracuje s 1. LF UK v Praze, (oba partneři mají společné granty, J. Neužil), dále s Přírodovědeckou fakultou UK v Praze (oba partneři mají společné granty, V. Jonáková), s VŠCHT (oba partneři mají společné granty, J. Truksa) a dále s LF University Palackého v Olomouci (oba partneři mají společné granty, P. Malý)
- Ve čtyřech grantech GA ČR a grantech AZV ČR MZ ČR probíhala spolupráce s vysokými školami, která končila řadou společných publikací.
- 10 pracovníků (RNDr. K. Hortová, Ph.D., Ing. J. Dohnálek, Ph.D., Ing. P. Kolenko, Ph.D., prof. Ing. J. Neužil, CSc., doc. RNDr. J. Pěkníková, CSc., RNDr. P. Postlerová, Ph.D., doc. Ing. B. Schneider, CSc., DSc., Ing. O. Šimoník, Mgr. R. Šindelka, Ph.D., RNDr. Z. Lánský, Ph.D.) přednášelo na

vysokých školách. Pracovníci odpřednášeli 318 hodin. Dvě pracovnice (doc. V. Jonáková, doc. J. Pěkníková) jsou členkami Oborových rad na fakultách. Vědečtí pracovníci oponovali též řadu disertačních, diplomových a bakalářských prací. Na ústavu se školí v bakalářském programu 11, v magisterském 5 a v doktorském 38 studentů, v roce 2016 přibýlo 19 nových studentů. V roce 2016 obhájili 2 studenti doktorskou práci, 5 studentů magisterskou a 1 student bakalářskou práci.

- Ústav se účastnil na sekundárním vzdělávání – dne 19. - 26. 6. 2016 probíhal „Týden vědy na Jaderce“ (středoškolská výuka). Představení principů vědecké práce studentům středních škol formou mikrokonference. (Ing. P. Kolenko, Ph.D., Ing. J. Stránský, Ing. L. Švecová)
- Dne 15. 11. 2016 probíhala „Noc na Jaderce“ – představení proteinové krystalografie přednáškou a praktickou ukázkou výsledků. (Ing. J. Stránský, Ing. L. Švecová)

8. Popularizační činnost

- Ústav se aktivně účastnil „Týdne vědy“. Dne 8. 11. 2016 proběhl v nových prostorách ve Vestci Den otevřených dveří. Ústav navštívilo 100 návštěvníků. V rámci „Týdne vědy“ dne 9. 11. 2016 prezentoval ve Velkém sále na Národní AV ČR Mgr. J. Truksa, Ph.D. – přednášku na téma „Hepcidin a jeho úloha v regulaci metabolismu železa.“
- Dne 22. 6. 2016 pořádalo BTÚ odbornou exkurzi pro studenty gymnázia J. Heyrovského. Třiceti studentům byly populární formou představeny technologie, metodika a projekty strukturního studia biologických molekul. (Skupina J. Dohnálka)
- Reportáž v hlavním večerním zpravodajství Události ČT1 dne 2. 12. 2016 s názvem Nadějný český výzkum. (Skupina K. Hortové)
- Webový článek rozšířené reportáže pro události ČT 1 dne 5. 12. 2016 s názvem „Nanodiamanty proti cukrovce a klíč pro léčbu mužské neplodnosti.“ (Skupina K. Hortové)
- Článek na hlavním webu PřF UK dne 19. 12. 2016 s názvem „Nová cesta k diagnostice neplodnosti?“ (Skupina K. Hortové)
- Příspěvky vědecké činnosti za celý ústav BTÚ byly zaslány k publikování do odborného časopisu Scientific American v české verzi. (6/2016)

IV. Hodnocení další a jiné činnosti:

- Předmětem jiné činnosti BTÚ jsou poradenská činnost, testování, měření, analýzy a kontroly v oborech vědecké činnosti pracoviště. Tato činnost umožňuje efektivněji využít přístrojové kapacity. Hospodářský výsledek z jiné činnosti činil za rok 2016 po zdanění 485 983,13 Kč a bude použit na podporu hlavní činnosti.
- BTÚ nemá další činnost.

V. Informace o opatřeních k odstranění nedostatků v hospodaření a zpráva, jak byla splněna opatření k odstranění nedostatků uložená v předchozím roce:

- Nedostatky nebyly shledány (viz zpráva auditora).



Obrázek 8 Laboratoře v BIOCEVu



VI. Finanční informace o skutečnostech, které jsou významné z hlediska posouzení hospodářského postavení instituce a mohou mít vliv na její vývoj:¹⁾

Hospodaření ústavu z hlediska finančních zdrojů a vynaložených nákladů za rok 2016

Struktura finančních zdrojů	v procentech	v Kč
Státní	86,30	110 696 468,00
Nestátní	13,70	17 568 805,00
Státní: institucionální	50,97	56 418 308,00
účelové	0,00	0,00
z ostatních resortů	49,03	54 278 160,00
Zdroje: badatelská činnost	87,20	111 850 465,00
ostatní činnost	12,80	16 414 808,00
Základní: tržby (za výrobky, zboží a služby)	3,82	4 905 503,00
ostatní výnosy	8,97	11 509 305,00
zdroje SR (vč. transferů z různých kapitol SR)	86,30	110 696 468,00
ostatní zdroje (tuzemské a zahraniční)	0,90	1 153 997,00

Rozbor nákladů	v procentech	v Kč
Náklady celkem	100,00	127 672 862,00
Průměrné měsíční náklady (kumulativně od poč. r.)		10 639 405,17
Náklady: osobní	54,00	68 941 551,00
věcné	46,00	58 731 311,00
Osobní náklady na 1 pracovníka		726 159,16
Věcné náklady na 1 pracovníka		618 615,03
Celkové náklady na 1 pracovníka		1 344 774,19
Energetická náročnost (podíl na celkových nákladech)	3,55	4 534 014,00
Náklady na energie na 1 pracovníka		47 756,63
Materiálová náročnost (podíl na celkových nákladech)	17,94	22 908 681,00
Materiálové náklady na 1 pracovníka		241,296,41
Cestovné celkem (podíl na celkových nákladech)	1,88	2 395 346,00
Cestovné na 1 pracovníka		25 230,10
Hospodářský výsledek		
Zisk (+); ztráta (-) (podíl na celkových nákladech)	0,46	592 411,00

¹ Údaje požadované dle § 21 zákona 563/1991 Sb., o účetnictví, ve znění pozdějších předpisů.

VII. Předpokládaný vývoj činnosti pracoviště:²⁾

1. Podpora výzkumu na ústavu

Ústav se bude dále stabilizovat na novém pracovišti a bude pokračovat v plnění koncepčního plánu rozvoje BTÚ v letech (2016 - 2017) zaslaného vedení Akademie. Bude pokračovat v plnění grantových projektů, monitorovacích indikátorů projektu BIOCEV a úkolů plynoucích se zapojením do Strategie AV21.

• Výzkum bude směřován:

- na studium patologického stavu buňky, tj. zjištění příčin tohoto stavu, profilování exprese vybraných genů, detekce změn v lokalizaci a modifikaci vybraných proteinů a identifikaci dalších molekul, které souvisí s indukci patologie;
- na vypracování nových postupů pro prevenci a vytvoření nových metod a diagnostik pro monitorování průběhu onemocnění a nástrojů k molekulární terapii příslušného patologického stavu;
- na výzkum nových biotechnologicky, diagnosticky a lékařsky důležitých biomolekul, proteinů a nukleových kyselin a jejich konstruování nejmodernějšími technikami molekulární biologie a proteinového inženýrství. Struktury, stability a aktivity zkoumaných látek budou analyzovány komplexními biofyzikálními metodami, spektrometricky a krystalograficky. Pochopení struktur studovaných biomolekul a jejich vzájemného působení, je pomůžka modifikovat, aby se zlepšil jejich žádoucí účinek, a aby mohly být použity pro diagnostiku nemocí, jako léčiva či jako pokročilé materiály.

• Zapojení ústavu do Strategie AV21:

Ústav je zapojen do programu „Kvalitní život ve zdraví a nemoci – společenská výzva pro 21. století“, který je koordinován FGÚ, podprogramem „Včasná diagnostika a léčba pacientů – cesta ke zdraví člověka“ v rámci Strategie AV21. Cíle programu bude ústav naplňovat realizací dvou akcí, které organizuje „Discussions in Structural Molecular Biology“, Nové Hrady a „Symposium of Immunology and Biology of Reproduction with International Participation“, Třešť.

Na zasedání Rady BTÚ byl předložen návrh na ustavení „Servisní technologické laboratoře“, která by měla být bonusem nejen pro Biotechnologický ústav, ale i Akademii věd v rámci zapojení do tzv. Preklinického testování, v kterém jsou zapojeny ústavy AV (ÚMG, FGÚ, ÚŽFG). Tento řetězec významným dílem přispěl k přenosu biotechnologií z laboratoří

² Údaje požadované dle § 21 zákona 563/1991 Sb., o účetnictví, ve znění pozdějších předpisů.

do praktického využití v medicíně. Ustavení laboratoře zapadá do myšlenky Strategie AV21 a má podporu vedení Akademie.

„Servisní technologická laboratoř“ bude zapojena do nového programu Strategie AV21 týkající se preklinického testování.

- **Rovnoměrný rozvoj:**

Je plánován soustavný rovnoměrný rozvoj BTÚ tak, aby bylo dosaženo stanovených cílů. Vedení ústavu v rámci strategie rozvoje BTÚ bude připravovat vznik nových skupin, které doplní stávající strukturu ústavu. Podle ekonomických možností bude přispívat na rozvoj skupin, aby mohly plnit své vědecké záměry, narůstající publikační aktivitu a grantovými projekty přispívat k rozvoji ústavu.

- **Podpora mezinárodních akcí:**

Vedení ústavu bude nadále podporovat akce s mezinárodní účastí pořádané pracovníky ústavu „Discussion in Structural Molecular Biology“, Nové Hrady a „Symposium of Immunology and Biology of Reproduction with International Participation“, Třešť.

- **Organizační změny**

V roce 2016 byla ustavena „Laboratoř strukturní bioinformatiky proteinů“, zapadající do dlouhodobé koncepce ústavu a „Servisní technologická laboratoř“, která napojením na preklinické pracoviště v Krči přispěla a bude se i nadále zabývat přenosem výsledků do praxe.

2. Členství ve sdružení BIOCEV, z. s. p. o. a v projektu BIOCEV

BTÚ bude nadále aktivně zapojen do sdružení BIOCEV z. s. p. o. a všech akcí, které budou přispívat k rozvoji projektu BIOCEV.

3. Propagace ústavu

Pozornost ústavu bude i nadále věnována propagaci. Vedení ústavu připravilo a domluvilo prezentaci ústavu v Scientific American, která se realizovala v roce 2016, a iniciovalo vytvoření anglické verze. Ústav se zúčastní akcí v rámci „Týdne vědy“, Dne otevřených dveří, včetně vybraných přednášek. Bude se podílet i na dalších akcích, které přispějí k propagaci skupin, ústavu a Akademie věd.

4. Spolupráce s vysokými školami

Pracovníci ústavu jsou zapojeni do Oborových rad na různých fakultách a externě zde přednášejí, v této činnosti budou pokračovat. Spolupráce s vysokými školami bude pokračovat v rámci společných projektů, ústav bude nadále otevřen pro nové studenty (bakalářské, magisterské studium,

postgraduální výchova), kteří budou získávat zkušenosti ve strukturní biologii, patologii buňky i biologických technologiích.

5. Spolupráce v rámci CzechBio - asociace biotechnologických společností ČR, z. s. p. o.

BTÚ bude aktivně spolupracovat se sdružením CzechBio, s jeho jednotlivými členy bude vyhledávat možné spolupracovníky pro realizaci projektů (TA ČR, MPO) a patentů i jiných výsledků výzkumu.

6. Mimopracovní aktivity

Ústav bude nadále podporovat oddechovou aktivitu pracovníků (plavání, divadla a jiné).

VIII. Aktivity v oblasti ochrany životního prostředí:³⁾

Výzkum v Biotechnologickém ústavu AV ČR, v. v. i. se mimo jiné dlouhodobě orientuje i na otázku zjišťování vlivu vybraných polutantů životního prostředí na reprodukci savců. Výstupy výzkumu mohou mít dopad i do legislativy, týkající se znečištění životního prostředí.

Biotechnologický ústav AV ČR, v. v. i. se podílí na třídění odpadu, sběru a recyklaci nebezpečných odpadů.

IX. Aktivity v oblasti pracovněprávních vztahů: ⁴⁾

Zaměstnanci se účastnili řady jazykových kurzů, školení a seminářů. Ústav přispíval na obědy zaměstnanců formou stravenek a přispíval i na zdravotní péči v Krčském areálu. V roce 2016 pokračovala podpora kultury prostřednictvím předplatného na divadelní představení a bylo zajištěno předplatné na vstup do Plaveckého stadionu v Podolí.

BTÚ vytváří vhodné pracovní podmínky pro zaměstnávání cizinců, mladých vědeckých pracovníků a ve spolupráci se Střediskem společných činností AV ČR, v. v. i. pomáhá řešit otázku jejich ubytování (ubytovna v Krči).

³ Údaje požadované dle § 21 zákona 563/1991 Sb., o účetnictví, ve znění pozdějších předpisů.

⁴ Údaje požadované dle § 21 zákona 563/1991 Sb., o účetnictví, ve znění pozdějších předpisů.

X. Poskytování informací podle zákona č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím⁵⁾

1. Počet podaných žádostí o informace:

byla podána celkem jedna žádost o poskytnutí informace

žádost byla písemně vyřízena

2. Počet vydaných rozhodnutí o odmítnutí žádosti:

žádné

3. Počet podaných odvolání proti rozhodnutí:

žádné

4. Opis podstatných částí každého rozsudku soudu:

žádný rozsudek nebyl vynes

5. Výsledky řízení o sankcích za nedodržování zákona:

žádná řízení o sankcích nebyla vedena

6. Další informace vztahující se k uplatňování zákona:

žádné

razítko

BIOTECHNOLOGICKÝ ÚSTAV
AV ČR, v. v. i.
Průmyslová 595
252 50 Vestec

podpis ředitelky



Přílohy výroční zprávy:

Příloha č. 1: Přehled publikací skupin v ústavu v roce 2016

Příloha č. 2: Účetní závěrka a zpráva o jejím auditu

Příloha č. 3: Brožura o ústavu: „Journey Through Life“

Příloha č. 4: Strategie rozvoje Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i.

Příloha č. 5: Seznam zkratk

⁵ Údaje požadované dle §18 odst. 2 zákona č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím, ve znění pozdějších předpisů.

Seznam publikací ústavu v roce 2016:

Laboratoř biomolekulárního rozpoznávání – Bohdan Schneider

1. **Mikulecky P, Zahradník J, Kolenko P, Cerny J, Charnavets T, Kolarova L, Necasova I, Pham PN, Schneider B.** Crystal structure of human interferon- γ receptor 2 reveals the structural basis for receptor specificity. *Acta Crystallogr D Struct Biol.* 2016 Sep;72(Pt 9):1017-25.
2. Novakova Z, **Cerny J**, Choy CJ, Nedrow JR, Choi JK, Lubkowski J, Berkman CE, Barinka C. Design of composite inhibitors targeting glutamate carboxypeptidase II: the importance of effector functionalities. *FEBS J.* 2016, 283(1): 130 – 143.
3. **Biedermannova L, Schneider B.** Hydration of proteins and nucleic acids: Advances in experiment and theory. A review. *Biochim Biophys Acta.* 2016 May 27;1860 (9):1821-1835.
4. **Cerny J, Bozikova P, Schneider B.** DNATCO: assignment of DNA conformers at dnatco.org. *Nucleic Acids Res.* 2016 Jul 8;44 (W1):W284-7.
5. Rohlenova K, Sachaphibulkij K, Stursa J, Bezawork-Geleta A, Blecha J, Endaya B, Werner L, **Cerny J**, Zabalova R, Goodwin J, Spacek T, Alizadeh Pesdar E, Yan B, Nguyen MN, Vondrusova M, Sobol M, Jezek P, Hozak P, Truksa J, Rohlena J, Dong LF, Neuzil J. Selective Disruption of Respiratory Supercomplexes as a New Strategy to Suppress Her2high Breast Cancer. *Antioxid Redox Signal.* Epub 2016 Aug 22.
6. Taherkhani M., Armentano A., **Cerny J.**, Müller-Dethlefs. Threshold ionization spectroscopic investigation of supersonic jet-cooled, laser-desorbed Tryptophan. *Chemical Physics Letters*; 657; 142-147.
7. Boukalova S, Stursa J, Werner L, Ezrova Z, **Cerny J**, Bezawork-Geleta A, Pecinova A, Dong L, Drahota Z, Neuzil J. Mitochondrial Targeting of Metformin Enhances Its Activity against Pancreatic Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2016 Dec; 15(12):2875-2886.

Laboratoř inženýrství vazebných proteinů - Petr Malý

1. Maly J, Stanek O, Frolik J, Maly M, Ennen F, Appelhans D, Semeradtova A, Wrobel D, Stofik M., Knapova T, **Kuchar M**, Stastna LC, Cermak J, Sebo P, **Maly P.** Biocompatible Size-Defined Dendrimer-Albumin Binding Protein Hybrid Materials as a Versatile Platform for Biomedical Applications. *Macromol Biosci.* 2016 Apr;16(4):553-66.

2. Zadavec P, **Mareckova L**, **Petrokova H**, Hodnik V, Perisić Nanut M, Anderluh G, Strukelj B, **Maly P**, Berlec A. Development of Recombinant *Lactococcus lactis* Displaying Albumin-Binding Domain Variants against Shiga Toxin 1 B Subunit. *PLoS One*. 2016 Sep 8;11(9):e0162625.

Laboratoř strukturní biologie – Cyril Bařinka

1. Conway RE, Rojas C, Alt J, **Novakova Z**, Richardson SM, Rodrick TC, Fuentes JL, Richardson NH, Attalla J, Stewart S, Fahmy B, **Barinka C**, Ghosh M, Shapiro LH, Slusher BS. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-mediated laminin proteolysis generates a pro-angiogenic peptide. *Angiogenesis*. 2016 Oct;19(4):487-500.
2. Dannoon S, Ganguly T, Cahaya H, Geruntho JJ, Galliher MS, Beyer SK, Choy CJ, Hopkins M, Regan M, Blecha J, **Skultetyova L**, Drake CR, Jivan S, **Barinka C**, Jones EF, Berkman CE, VanBrocklin HF. Structure-Activity Relationship of (18)F-Labeled Phosphoramidate Peptidomimetic Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted Inhibitor Analogues for PET Imaging of Prostate Cancer. *J Med Chem*. 2016 Jun 23;59(12):5684-94.
3. **Novakova Z**, Wozniak K, Jancarik A, Rais R, Wu Y, **Pavlicek J**, Ferraris D, **Havlinova B**, **Ptacek J**, Vavra J, Hin N, Rojas C, Majer P, Slusher BS, Tsukamoto T, **Barinka C**. Unprecedented Binding Mode of Hydroxamate-Based Inhibitors of Glutamate Carboxypeptidase II: Structural Characterization and Biological Activity. *J Med Chem*. 2016 May 26; 59(10):4539-50.
4. Bumba L, Masin J, Macek P, Wald T, Motlova L2, Bibova I, Klimova N, Bednarova L, Veverka V, Kachala M, Svergun DI, **Barinka C**, Sebo P. Calcium-Driven Folding of RTX Domain β -Rolls Ratchets Translocation of RTX Proteins through Type I Secretion Ducts. *Mol Cell*. 2016 Apr 7; 62(1):47-62.
5. **Barinka C**, **Ptacek J**, Richter A, **Novakova Z**, Morath V, Skerra A. Selection and characterization of Anticalins targeting human prostate-specific membrane antigen (PSMA). *Protein Eng Des Sel*. 2016 Mar; 29(3):105-15.
6. **Novakova Z**, Cerny J, Choy CJ, Nedrow JR, Choi JK, Lubkowski J, Berkman CE, **Barinka C**. Design of composite inhibitors targeting glutamate carboxypeptidase II: the importance of effector functionalities. *FEBS J*. 2016, 283(1): 130 – 143.

Laboratoř struktury a funkce biomolekul – Jan Dohnálek

1. Mikulecky P, Zahradník J, **Kolenko P**, Cerny J, Charnavets T, Kolarova L, Necasova I, Pham PN, Schneider B. Crystal structure of human interferon- γ receptor 2 reveals the structural basis for receptor specificity. *Acta Crystallogr D Struct Biol*. 2016 Sep;72(Pt 9):1017-25.
2. **Fejfarova K**, Kadek A, Mrazek H, Hausner J, Tretyachenko V, **Koval' T**, Man P, **Hasek J**, **Dohnalek J**. Crystallization of nepenthesin I using a low-pH crystallization screen. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*. 2016 Jan;72(Pt 1):24-8.
3. Agirre J, Ariza A, Offen WA, Turkenburg JP, Roberts SM, McNicholas S, Harris PV, McBrayer B, **Dohnalek J**, Cowtan KD, Davies GJ, Wilson KS. Three-dimensional structures of two heavily N-glycosylated *Aspergillus* sp. family GH3 b-D-glucosidases. *Acta Cryst*. (2016). D72, 254–265.
4. **Koval' T**, Østergaard LH, Lehmbeck J, Nørgaard A, Lipovova P, **Duskova J**, **Skalova T**, **Trundova M**, **Kolenko P**, **Fejfarova K**, **Stransky J**, **Svecova L**, **Hasek J**, **Dohnalek J**. Structural and Catalytic Properties of S1 Nuclease from *Aspergillus oryzae* Responsible for Substrate Recognition, Cleavage, Non-Specificity, and Inhibition. *PLoS One*. 2016 Dec 30;11(12):e0168832.
5. **Dohnálek J**, McAuley KE, Brzozowski AM, Østergaard PR, Svendsen A, Wilson KS. Stabilization of Enzymes by Metal Binding: Structures of Two Alkalophilic *Bacillus Subtilises* and Analysis of the Second Metal-Binding Site of the Subtilase Family. Chapter in *Understanding enzymes; Function, Design, Engineering and Analysis*, Pan Stanford Publishing, ed. A. Svendsen, 2016, 203-266, ISBN 789814669320.
6. Malý M, **Dušková J**, Østergaard LH, **Stránský J**, **Švecová L**, **Kolenko P**, **Dohnálek J**. Optimalizace parametrů zpracování difrakčních dat oxidázy z *Microdochium nivale*. In *Proceedings of SSCSSP6*, pp. 5-9, ISBN 978-80-01-06072-8.
7. **Stránský J**, **Švecová L**, **Kolenko P**, **Dohnálek J**. Analýza vlivu expozice na difrakční data a model struktury protein. In *Proceedings of SSCSSP6*, pp. 10-15. ISBN 978-80-01-06072-8.

Laboratoř strukturních proteinů – Zdeněk Lánsky

1. Braun M, **Lansky Z**, Hilitski F, Dogic Z, Diez S. Entropic forces drive contraction of cytoskeletal networks. *Bioessays*. 2016 May;38(5):474-81.

2. Jirku M, **Lansky Z**, Bednarova L, Sulc M, Monincova L, Majer P, Vyklicky L, Vondrasek J, Teisinger J, Bousova K. The characterization of a novel S100A1 binding site in the N-terminus of TRPM1. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016 Sep;78: 186-93.
3. Braun M, Diez S, **Lansky Z**. Cell Biology: Kinesin-14 Backsteps to Organize Polymerizing Microtubules. *Curr Biol.* 2016 Dec 19;26(24):R1292-R1294.

Laboratoř molekulární terapie – Jiří Neuzil

1. Tomasetti M, Monaco F, Manzella N, **Rohlena J, Rohlenova K**, Staffolani S, Gaetani S, Ciarapica V, Amati M, Bracci M, Valentino M, Goodwin J, Nguyen M, Truksa J, Sobol M, Hozak P, Dong LF, Santarelli L, **Neuzil J**. MicroRNA-126 induces autophagy by altering cell metabolism in malignant mesothelioma. *Oncotarget.* 2016 Apr 22.
2. **Rohlenova K, Neuzil J, Rohlena J**. The role of Her2 and other oncogenes of the PI3K/AKT pathway in mitochondria. *Biol Chem.* 2016 Jul 1; 397(7):607-15.
3. Berridge MV, McConnell MJ, Grasso C, **Bajzikova M, Kovarova J, Neuzil J**. Horizontal transfer of mitochondria between mammalian cells: beyond co-culture approaches. *Curr Opin Genet Dev.* 2016 May 21; 38:75-82.
4. **Vanova K, Boukalova S**, Gbelcova H, Muchova L, **Neuzil J**, Gurlich R, Ruml T, Vitek L. Heme oxygenase is not involved in the anti-proliferative effects of statins on pancreatic cancer cells. *BMC Cancer* 2016; 16:309.
5. Endaya BB, Lam PY, Meedeniya AC, **Neuzil J**. Transcriptional profiling of dividing tumor cells detects intratumor heterogeneity linked to cell proliferation in a brain tumor model. *Mol Oncol.* 2016 Jan; 10(1):126-37.
6. Tomasetti M, Amati M, **Neuzil J**, Santarelli L. Circulating epigenetic biomarkers in lung malignancies: From early diagnosis to therapy. *Lung Cancer.* 2016 Jun 2. pii: S0169-5002(16)30350-6.
7. Yan B, Dong LF, **Neuzil J**. Mitochondria: An intriguing target for killing tumour-initiating cells. *Mitochondrion* 26, 86-93, 2016.
8. Moudra A, **Hubackova S**, Machalova V, Vancurova M, Bartek J, Reinis M, Hodny Z, Jonasova A. Dynamic alterations of bone marrow cytokine landscape of myelodysplastic syndromes patients treated with 5-azacytidine. *Oncoimmunology.* 2016 May 13; 5(10):e1183860.
9. Klanova M, **Andera L**, Brazina J, Svadlenka J, **Benesova S**, Soukup J, Prukova D, Vejmelkova D, Jaksa R, Helman K, Vockova P, Lateckova L, Molinsky J, Maswabi BC,

- Alam M, Kodet R, Pytlik R, Trneny M, Klener P. Targeting of BCL2 Family Proteins with ABT-199 and Homoharringtonine Reveals BCL2- and MCL1-Dependent Subgroups of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2016 Mar 1; 22(5):1138-49.
10. **Rohlenova K**, Sachaphibulkij K, Stursa J, Bezawork-Geleta A, **Blecha J**, Endaya B, Werner L, Cerny J, **Zobalova R**, Goodwin J, Spacek T, Alizadeh Pesdar E, Yan B, Nguyen MN, **Vondrusova M**, Sobol M, Jezek P, Hozak P, Truksa J, **Rohlena J**, Dong LF, **Neuzil J**. Selective Disruption of Respiratory Supercomplexes as a New Strategy to Suppress Her2high Breast Cancer. *Antioxid Redox Signal*. Epub 2016 Aug 22.
 11. **Boukalova S**, Stursa J, Werner L, **Ezrova Z**, Cerny J, Bezawork-Geleta A, Pecinova A, Dong L, Drahota Z, **Neuzil J**. Mitochondrial Targeting of Metformin Enhances Its Activity against Pancreatic Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2016 Dec; 15(12):2875-2886.
 12. Bezawork-Geleta A, Dong L, **Rohlena J**, **Neuzil J**. The Assembly Factor SDHAF2 Is Dispensable for Flavination of the Catalytic Subunit of Mitochondrial Complex II in Breast Cancer Cells. *J Biol Chem*. 2016 Oct 7; 291(41):21414-21420. Epub 2016 Sep 1.
 13. Endaya B, Cavanagh B, Alowaidi F, Walker T, de Pennington N, Ng JM, Lam PY, Mackay-Sim A, **Neuzil J**, Meedeniya AC. Isolating dividing neural and brain tumour cells for gene expression profiling. *J Neurosci Methods*. 2016 Jan 15; 257:121-33.

Laboratoř reprodukční biologie – Kateřina Hortová

1. **Capkova J**, **Kubatova A**, **Ded L**, Tepla O, **Peknicova J**. Evaluation of the expression of sperm proteins in normozoospermic and asthenozoospermic men using monoclonal antibodies. *Asian J Androl*. 2016 Jan-Feb; 18(1):108-13.
2. Bosakova Z, Tockstein A, Adamusova H, Coufal P, **Sebkova N**, **Dvorakova-Hortova K**. Kinetic analysis of decreased sperm fertilizing ability by fluorides and fluoroaluminates: a tool for analyzing the effect of environmental substances on biological events. *Eur Biophys J*. 2016 Jan; 45(1):71-9.
3. **Manaskova-Postlerova P**, **Cozlova N**, **Dorosh A**, Sulc M, Guyonnet B, **Jonakova V**. Acrosin inhibitor detection along the boar epididymis. *Int J Biol Macromol*. 2016 Jan; 82: 733-9.
4. Jankovicova J, **Frolikova M**, **Sebkova N**, Simon M, Cupperova P, Lipcseyova D, Michalkova K, Horovska L, Sedlacek R, Stopka P, Antalikova J, **Dvorakova-Hortova K**. Characterization of tetraspanin protein CD81 in mouse spermatozoa and bovine gametes. *Reproduction*. 2016 Dec; 152(6):785-793. Epub 2016 Sep 27.

5. **Frolikova M, Sebkova N, Ded L, Dvorakova-Hortova K.** Characterization of CD46 and $\beta 1$ integrin dynamics during sperm acrosome reaction. *Sci Rep.* 2016 Sep 26; 6:33714.
6. **Bukovsky A.** Involvement of blood mononuclear cells in the infertility, age-associated diseases and cancer treatment. *World J Stem Cells.* 2016 Dec 26; 8(12): 399-427.

Laboratoř molekulární patogenetiky – Gabriela Pavlínková

1. **Bohuslavova R, Dodd N, Macova I,** Chumak T, Horak M, Syka J, Fritzscht B, **Pavlinkova G.** Pax2-Islet1 Transgenic Mice Are Hyperactive and Have Altered Cerebellar Foliation. *Mol Neurobiol.* 2016 Feb 3. [Epub ahead of print].
2. **Dvorakova M,** Jahan I, **Macova I,** Chumak T, **Bohuslavova R,** Syka J, Fritzscht B, **Pavlinkova G.** Incomplete and delayed Sox2 deletion defines residual ear neurosensory development and maintenance. *Sci Rep.* 2016 Dec 5; 6:38253.
3. Chumak T, **Bohuslavova R, Macova I, Dodd N,** Buckiova D, Fritzscht B, Syka J, **Pavlinkova G.** Deterioration of the Medial Olivocochlear Efferent System Accelerates Age-Related Hearing Loss in Pax2-Is11 Transgenic Mice. *Molecular Neurobiology,* 2016 May; 53(4):2368-83.

Laboratoř nádorové rezistence – Jaroslav Truksa

1. Tomasetti M, Monaco F, Manzella N, Rohlena J, Rohlenova K, Staffolani S, Gaetani S, Ciarapica V, Amati M, Bracci M, Valentino M, Goodwin J, Nguyen M, **Truksa J,** Sobol M, Hozak P, Dong LF, Santarelli L, Neuzil J. MicroRNA-126 induces autophagy by altering cell metabolism in malignant mesothelioma. *Oncotarget.* 2016 Apr 22.
2. Frydlova J, Prikryl P, **Truksa J,** Falke LL, Du X, Gurieva I, Vokurka M, Krijt J. Effect of Erythropoietin, Iron Deficiency and Iron Overload on Liver Matriptase-2 (TMPRSS6) Protein Content in Mice and Rats. *PLoS One.* 2016 Feb 4;11(2):e0148540.
3. Rohlenova K, Sachaphibulkij K, Stursa J, Bezawork-Geleta A, Blecha J, Endaya B, Werner L, Cerny J, Zabalova R, Goodwin J, Spacek T, Alizadeh Pesdar E, Yan B, Nguyen MN, Vondrusova M, Sobol M, Jezek P, Hozak P, **Truksa J,** Rohlena J, Dong LF, Neuzil J. Selective Disruption of Respiratory Supercomplexes as a New Strategy to Suppress Her2high Breast Cancer. *Antioxid Redox Signal.* Epub 2016 Aug 22.

Laboratoř genové exprese – Mikael Kubista

1. **Korenkova V**, Slyskova J, **Novosadova V**, Pizzamiglio S, **Langerova L**, Bjorkman J, Vycital O, Liska V, Levy M, Veskrna K, Vodicka P, Vodickova L, **Kubista M**, Verderio P. The focus on sample quality: Influence of colon tissue collection on reliability of qPCR data. *Sci Rep*. 2016 Jul 7;6:29023.
2. Honsa P, Valny M, Kriska J, Matuskova H, Harantova L, Kirdajova D, **Valihrach L**, **Androvic P**, **Kubista M**, Anderova M. Generation of reactive astrocytes from NG2 cells is regulated by sonic hedgehog. *Glia*. 2016 Jun 24. doi: 10.1002/glia.23019. [Epub ahead of print].
3. Conrad S., Azizi H., Hatami M., **Kubista M.**, Bonin M., Hennenlotter J., Sievert K.D., Skutella T. Expression of Genes Related to Germ Cell Lineage and Pluripotency in Single Cells and Colonies of Human Adult Germ Stem Cells. Hindawi Publishing Corporation Stem Cells International Volume 2016, Article ID 8582526.
4. Åman P, Dolatabadi S, **Svec D**, Jonasson E, Safavi S, Andersson D, Grundevik P, Thomsen C, Ståhlberg A.. Regulatory mechanisms, expression levels and proliferation effects of the FUS-DDIT3 fusion oncogene in liposarcoma. *J Pathol*. 2016 Apr; 238 (5):689-99.
5. Tlapakova T, Nguyen TM, Vegrichtova M, **Sidova M**, Strnadova K, Blahova M, Krylov V. Identification and characterization of *Xenopus tropicalis* common progenitors of Sertoli and peritubular myoid cell lineages. *Biol Open*. 2016 Sep 15;5(9):1275-82.
6. Björkman J, **Svec D**, Lott E, **Kubista M**, Sjöback R. Differential amplicons (Δ Amp)-a new molecular method to assess RNA integrity. *Biomol Detect Quantif*. 2016 Jan; 6: 4–12.
7. Dzamba D, **Valihrach L**, **Kubista M**, Anderova M. The correlation between expression profiles measured in single cells and in traditional bulk samples. *Sci Rep*. 2016 Nov 16; 6:37022.
8. Gorges TM, Kuske A, Röck K, Mauermann O, Müller V, Peine S, Verpoort K, **Novosadova V**, **Kubista M**, Riethdorf S, Pantel K. Accession of Tumor Heterogeneity by Multiplex Transcriptome Profiling of Single Circulating Tumor Cells. *Clin Chem*. 2016 Nov; 62(11):1504-1515.
9. Virant-Klun I, Ståhlberg A, **Kubista M**, Skutella T. MicroRNAs: From Female Fertility, Germ Cells, and Stem Cells to Cancer in Humans. *Stem Cells Int*. 2016: 3984937.
10. Hensler M, Vancurova I, Becht E, Palata O, Strnad P, Tesarova P, Cabinakova M, **Svec D**, **Kubista M**, Bartunkova J, Spisek R, Sojka L. Gene expression profiling of circulating

tumor cells and peripheral blood mononuclear cells from breast cancer patients. *Oncoimmunology*. 2016 Apr; 5(4): e1102827.

THE CZECH ACADEMY OF SCIENCES

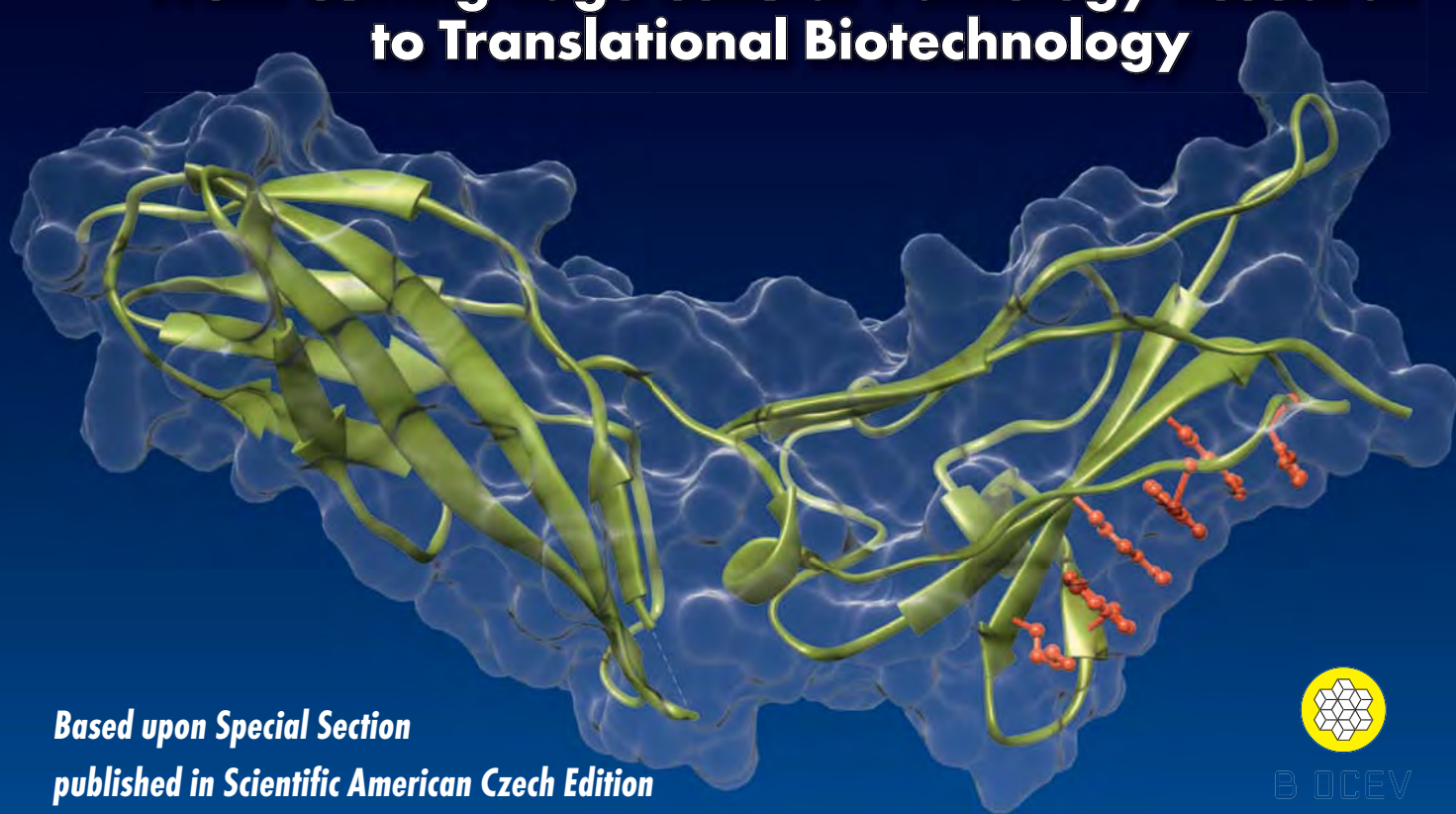


WWW.IBT.CAS.CZ

INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY

JOURNEY THROUGH LIFE

**From Cutting-Edge Cellular Pathology Research
to Translational Biotechnology**



*Based upon Special Section
published in Scientific American Czech Edition*



DČEV



In Partnership with Universities

The Institute contributes to education of students from the Czech Republic and abroad at all levels of university studies. The students learn experimental techniques and methodologies of scientific research while working in the laboratories under the guidance of experienced researchers and preparing their bachelor's, master's or doctor's thesis. Leading researchers lecture at a number of Czech and foreign universities. The IBT study programs are prepared in cooperation with the following Czech universities: Charles University, University of Chemistry and Technology Prague, Czech Technical University, Czech Agricultural University, the University of South Bohemia in České Budějovice. Approximately 15 undergraduate and 30 graduate students are currently working at IBT.

The IBT PhD program is part of the Postgraduate Studies in Biomedicine, associating Charles University and many institutes of the Czech Academy of Sciences. The PhD program also takes advantage of the curricula offered by the University of Chemistry and Technology. The individual study courses are organized by the respective sectoral councils. The studies must be completed with a state examination and dissertation defense at the respective university.



CONTACTS:
**Institute of Biotechnology
CAS, v. v. i.**

**Průmyslová 595
252 50 Vestec
Czech Republic**

Tel.: +420 325 873 700

Fax: +420 325 873 710

e-mail: btu-office@ibt.cas.cz

For a Healthier Life

The Institute of Biotechnology of the Czech Academy of Sciences, v. v. i. (IBT) is a very young institution; it was established in 2008. During its brief existence it has already achieved a number of remarkable results. It focuses on basic research in molecular biological sciences at the highest level, with prospective transfer of biotechnological methods and molecular tools to diagnose and treat pathological condition of the cell into human and veterinary medicine, or into other key areas of human activity.

Let's Join Forces

A key place in the development of the Institute is held by its involvement in project BIOCEV, a joint project of six institutes of the Czech Academy of Sciences (Institute of Molecular Genetics, Institute of Biotechnology, Institute of Microbiology, Institute of Physiology, Institute of Experimental Medicine and Institute of Macromolecular Chemistry) and two faculties of Charles University (Faculty of Science and First Faculty of Medicine), whose objective is to establish and maintain scientific centers of excellence in biotechnology and biomedicine.

Funding was provided by the European Regional Development Fund through the Research and Development for Innovation Operational Program.

The Institute participated in preparation of the project, the implementation part of which was completed at the end of 2015.

**BIOCEV**

Biotechnology and Biomedicine Centre of the Academy of Sciences and Charles University in Vestec

In the New Place toward New Goals

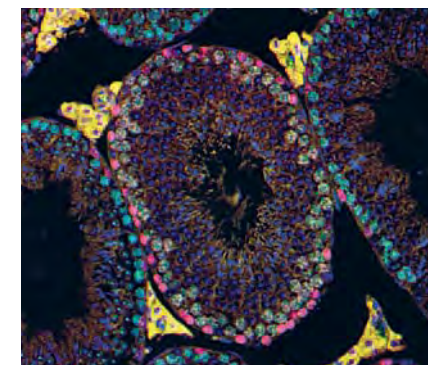
The Institute moved to a new building in the BIOCEV Center in Vestec in January 2016 and is involved in two of the five research programs of the Center. We want

to take full advantage of this opportunity and produce highest-quality scientific results, which will be transferred into clinical practice.



The new seat of IBT

Research Program 1: Development of Therapeutic and Diagnostic Procedures



Histology of mouse testes.

The unifying elements of research program 1 are the study of pathological conditions in the cell, identification of causes of these conditions, changes in expression profiling of selected genes, detection of changes in the localization and modification of selected proteins, and identification of other molecules related to induction of the pathology.

The objective of the program is to develop new procedures for disease prevention and to prepare new methods for disease monitoring and diagnostics and tools for molecular therapy of associated pathologies.

Research Program 2: Structural Biology and Protein Engineering

The aim of program 2 is to investigate novel biotechnologically, diagnostically, and medically relevant biomolecules, proteins and nucleic acids that can be constructed using methods of molecular biology and protein engineering.

Understanding the structures of the studied molecules and their mutual interactions will

help to modify their biological activities, making them useful in diagnostics or as drugs or advanced materials.



The structure of the interferon gamma receptor 2

The Institute Is Responsible for Two Core Facilities in the BIOCEV Centre



The two facilities are the Center for Molecular Structure, and Quantitative and Digital PCR.

The Center of Molecular Structure provides a comprehensive approach to the study of the spatial structure, function and biophysical properties of biological molecules.

Quantitative and digital PCR specializes in providing real-time PCR (RT-qPCR) services and courses.



Assoc. Prof. Jana Pěkníková, Ph.D.
Director of IBT CAS, v. v. i.

Plasticity of Tumor Cells and Treatment of Tumors

The working group under the leadership of Jiří Neuzil (Laboratory of Molecular Therapy) together with their Czech colleagues and an international team published, in the prestigious journal *Cell Metabolism* (IF 17.565), an article demonstrating that cancer cells without mitochondrial DNA (mtDNA) show tumor growth delay and that re-emergence of tumors is associated with acquisition of mtDNA from the host cells, resulting in partial restoration of the mitochondrial function.

The results indicate that the horizontal transfer of mtDNA from the host cells to tumor cells with compromised respiratory functions leads to restoration of breathing and of tumor growth. As well, these results suggest the pathophysiological processes to overcome mtDNA damage, and show a high plasticity of the malignant cells.

It was shown that vitamin E derivatives targeted to mitochondria kill tumor cells. Some of these substances prepared and tested by the group are protected by national and international patents. One such substance is in clinical testing as a potential therapeutic for the treatment of selected tumors.

Better Drugs to Treat Psoriasis

The team of Petr Malý (Laboratory of Ligand Engineering) has been involved in preparation of new types of small binding proteins called recombinant ligands. If we prepare a small binding protein so that it binds to the cell surface receptor and elicits an inhibitory or stimulatory reaction, we can use this protein very efficiently in the development of new-generation therapeutics. The advantage of recombinant ligands lies in their easy preparation from bacterial cultures, high stability, structural resistance, and relatively simple possibility of modification.

The prepared REX ligands are protected by a Czech patent, which is currently being extended to an international patent.

Towards New Life

Fertilization is a highly specialized interaction between gametes that culminates in the formation of a zygote and development of a new individual. The sperm-egg interactions in mammals consist of series of specialized and regulated events that initially involve egg-induced activation of the sperm and ultimately result in reciprocal sperm-induced activation of the egg. Sperm motility, metabolism, capacitation and acrosome reaction are modulated by factors associated with the egg, its non-cellular or cellular components and fluids, present in both male and female reproductive tracts. Sperm proteins and the glycoprotein envelope of the egg (zona pellucida) take also part in this highly specific interactions between gametes.

Let Men Be Fertile!

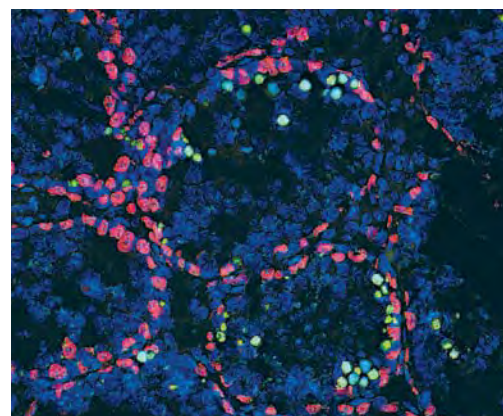
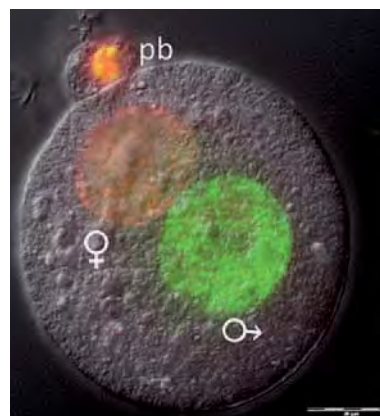
The Laboratory of Reproductive Biology focuses on studying and characterization of molecular mechanism of fertilization including sperm maturation (capacitation, acrosome reaction, composition of seminal fluid), sperm-egg interaction during fertilization as well as development of specific tools (monoclonal antibodies) for detection of male infertility. At the same time, the

group is involved in characterization of reproductive parameters modified due to Diabetes mellitus and selected environmental factors. This research area includes, beside others, identification of epigenetic mechanisms participating in changes in gametogenesis connected to gene expression. The outcome of this research led already to several prototypes and commercial kits production, serving as tools for identification of sperm parameters in Centres of Assisted Reproduction.

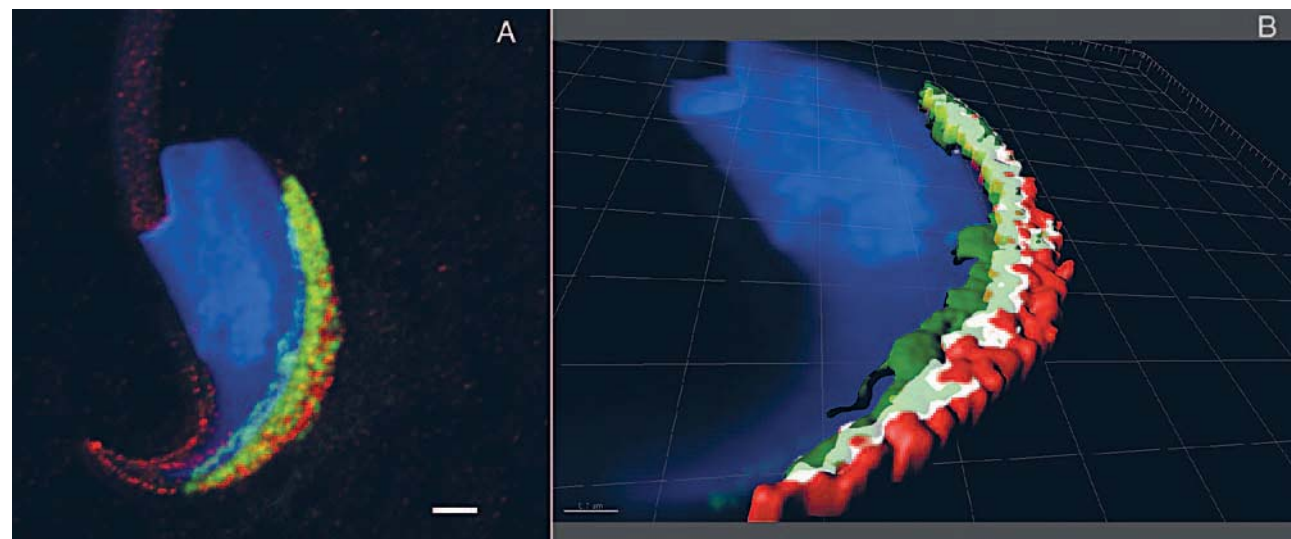


Head:
Kateřina Hortová, Ph.D.

Mouse embryo: Male and female pronuclei stained with antibody against H4K12ac histone modification (green) and 5mC DNA methylation (red) show transfer of specific epigenetic marks coming exclusively from sperm (green), and take an active part in the early embryogenesis (Vieweg and Dvorakova-Hortova K. et al. *Clinical Epigenetics*, 2015).

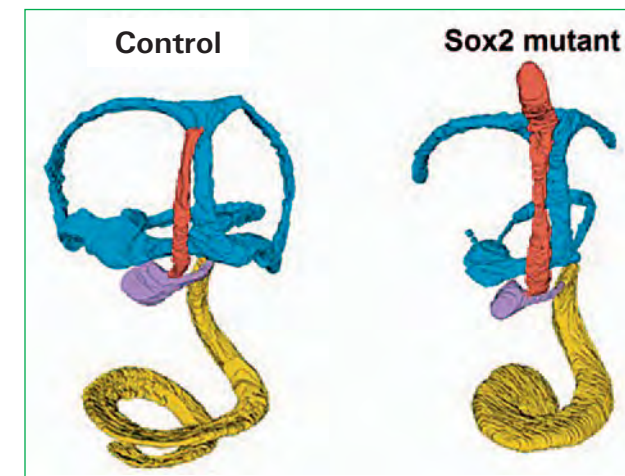


Mouse testis: Evaluation of apoptosis (green) by TUNEL assay after the exposure of individuals to environmental factors (Elzeinova et al., *Exp Toxicol Pathol.*, 2013).



Detection of proteins CD46 (green) and $\beta 1$ integrin (red) in mouse sperm head by super-resolution STED microscopy (A), Co-localization lines of selected proteins (white) analyzed by Imaris software (B). The scale bar indicates 0.7 micrometers. Nucleus (blue). (Frolíkova et al., *Sci Rep.*, 2016)

To Enjoy the Future World of Sounds



Comparison of inner ear development with a partial deletion of transcription factor Sox2 using a transgenic mouse model (Dvorakova M et al., 6:38253, *Scientific Reports* 2016).

In one of our projects we focus on the analyses of transcriptional regulation in neurosensory embryonic development. We aim to identify genes and signaling pathways that are necessary for the development of specific cell types of the inner ear. This is a critical step for our understanding of pathophysiological processes in hearing disorders associated with the death of hair cells, supporting cells and neurons, and with loss of neuronal contacts. Approximately 71 million Europeans suffer hearing impairment or loss.

We use mouse transgenic mutants to analyze interactions and cooperation of transcription factors, ISLET1, SOX2, and bHLH neurosensory specification factors in the development of neural and sensory lineages in the inner ear.



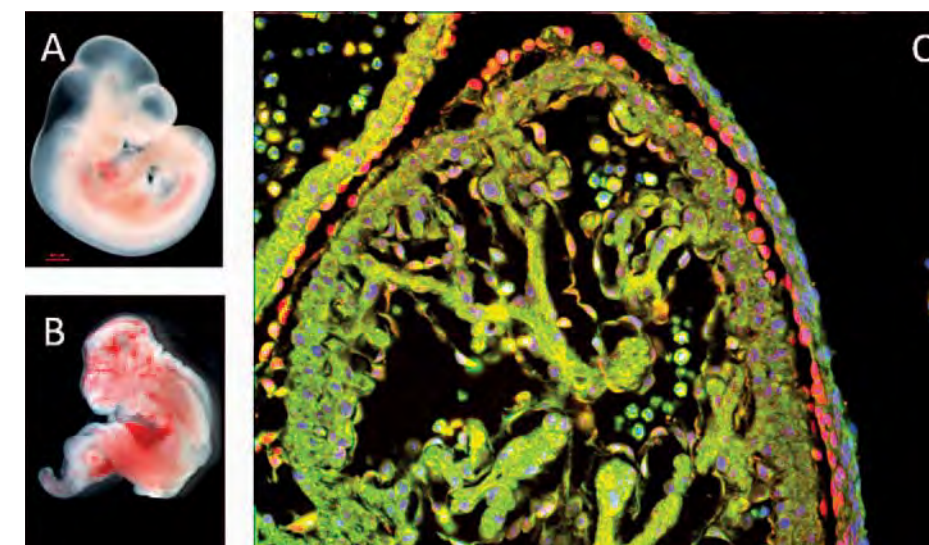
Head:
Gabriela Pavlínková, Ph.D.

Reducing the Risk of Congenital Defects

Diabetes mellitus during pregnancy can have a negative impact on the fetus development. Insufficiently managed hyperglycemia of mother during the first trimester increases the risk of congenital defects and spontaneous abortions. Neural tube defects, caudal regression and cardiovascular defects are the most frequent congenital defects. Clinical tests have shown that the most frequent birth defects in diabetic embryopathy are cardiovascular defects, particularly atrioventricular defects, hypoplastic left heart and

transpositions of large vessels. In addition, the risk of cardiovascular diseases and diabetes is increased in children and adults that had been exposed to unfavorable conditions during embryonic development, a process called fetal programming. Laboratory of Molecular Pathogenetics focuses on the identification of genetic factors that may, in combination with maternal diabetes environment, influence embryonic and fetal development and thus increase the risk of cardiovascular defects and functional changes

of the heart. We have used gene expression profiling methods and an animal model to identify changes in signal pathways important for the morphogenesis and maturation of the fetal heart that are related to the crucial step in heart development – septation. We have demonstrated then a mutation of transcription factor called hypoxia-inducible factor 1 alpha results in an increased risk for cardiovascular defects in diabetic embryopathy. We have shown that the combination of gene mutation and teratogenic diabetic environment alters signaling pathways, increases the risk of diabetic embryopathy, and induces changes in the process of fetal programming.



Changes in embryonic development exposed to diabetic environment. (A) A normal development and (B) a diabetic embryopathy. (C) Immunohistochemical staining of expressed genes that induce changes in the morphogenetic process during heart development.

To Intervene Accurately and Efficiently



Head:
Prof. Jiří Neuzžil, Ph.D.

Cancer pathologies are a growing problem in industrial countries in spite of the unprecedented effort of many scientists around the world. This very frustrating perspective is caused by an extraordinary plasticity of tumor cells, i.e. their capability to escape the treatment, overcome adverse situations and utilize alternative sources of energy. It is not becoming clear that it is unrealistic to cure cancer with drugs that target a single signaling pathway or one gene. It is therefore necessary to find a common intervention 'point' that could not be mutated in cancer cells and that would be 'universal' (and selective) for a number of tumor types. Mitochondrial respiration appears to be such an 'Achilles' heel' of cancer.

New Small Molecules

Our group focuses on a new approach to cancer therapy, when we focus on new small molecules that we design and that affect mitochondrial respiration. We refer to these substances as „mitocans“ (from „mitochondria“ and „cancer“). These agents are

very efficient (and, at the same time, selective for tumor cells) also against highly recalcitrant tumors, such as pancreatic cancer, high-Her2-high breast cancer or triple-negative breast tumors. One of the substances we designed (that are protected by international patents) is now entering clinical tests.

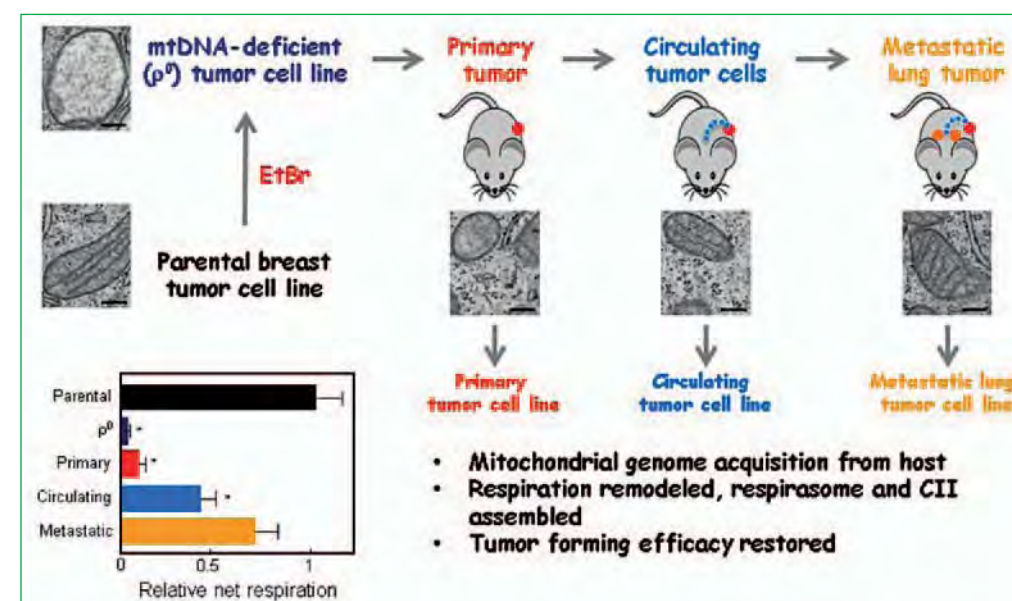
Verified by Experiments

Our research on horizontal transfer of mitochondria in experimental animals further corroborates the notion that mitochondrial respiration is an appropriate molecular target for treatment of neoplastic pathologies. We discovered that cancer cells with strongly damaged mitochondrial DNA (mtDNA), when grafted into experimental mouse, form tumors only after restoring their mitochondrial respiration. This process involves trafficking of mitochondria with DNA from the surrounding, stromal cells. As the cancer cells cannot form tumors before restoring respiration, it is obvious that respiration is essential for formation and pro-

gression of tumors. It is consistent with the above mentioned proposition that respiration is a plausible target for treatment of tumor diseases. We are currently studying the molecular mechanisms and regulation of horizontal intercellular transfer of mitochondria and utilization of this novel phenomenon for development of new approaches to cancer therapy.

MORE TO EXPLORE:

Tan A et al. (2015) *Cell Metab* 21, 81–94.



Treating Tumors!

Cancer is the second most frequent cause of death in developed countries. A timely and accurate diagnosis and appropriate therapy are crucial for a successful treatment. Despite enormous progress in tumor diagnosis and treatment it is evident that a many patients do not respond adequately to the therapy or they do respond but the tumor gradually develops resistance and the treatment becomes ineffective. Tumor resistance is one of the fundamental problems of cancer therapy as most patients do not die from the primary tumor but from the secondary tumors that show resistance to the used anti-cancer drugs. One of the possible causes of tumor resistance may be a special type of tumor cells called tumor-initiating cells, or also cancer stem cells. The cells show the characteristics of stem cells, and substantial resistance to anticancer drugs.

Let's Use All Weapons

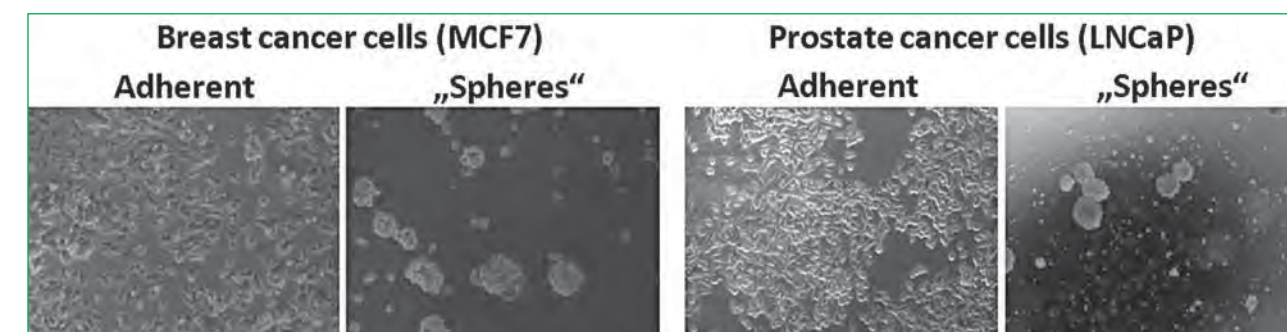
Laboratory of Tumor Resistance focuses on biology and characterizing of tumor-initiating cells. We mostly use the model of so-called „spheres“ in our laboratory, when the cancer cells are grown in a special medium and grow as small „microtumors“, i.e. three-dimensional structures that exhibit an increased number of tumor-initiating cells, and thus permit to study their various characteristics. Our research goals include characterization of molecules that are involved in drug resistance – such as expression and regulation of the so-called ABC-transport proteins, and also finding characteristic features of those cells that can be used

in diagnosis and prognosis of tumor diseases.

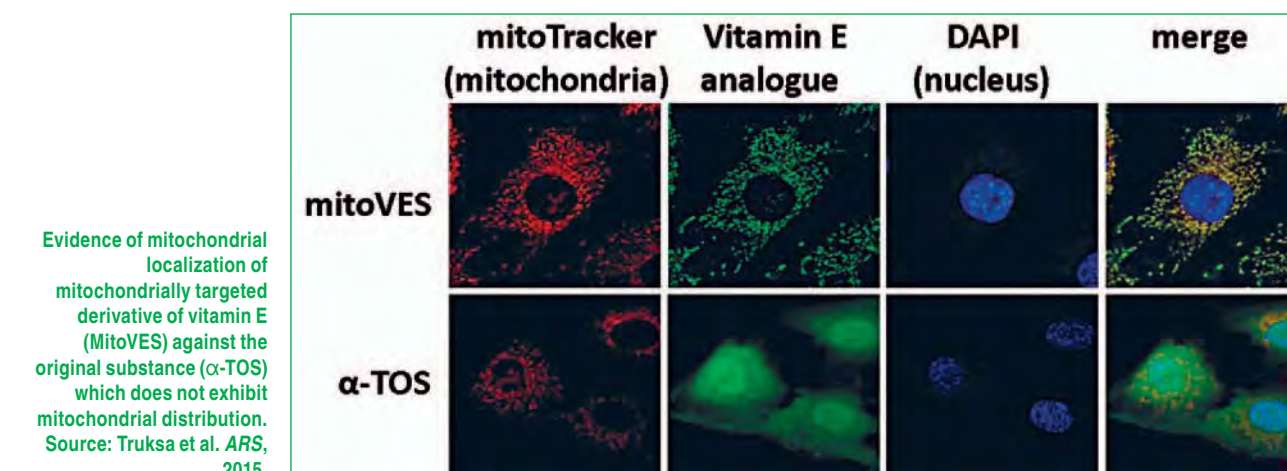
The group also focuses on developing and testing new anticancer drugs that are targeted into mitochondria such as mitochondrially targeted vitamin E succinate (MitoVES), and also monitoring of transfer of mitochondria among cells, both in collaboration with the Laboratory of Molecular Therapy. Further research topic of the laboratory represents iron metabolism and its alterations in the tumor-initiating cells and possible use of iron metabolism-related genes in diagnosis or treatment of cancer.



Head:
Jaroslav Truksa, Ph.D.



Tumor cells of breast cancer (MCF7) and prostate cancer (LNCaP) in culture, grown as adherent cells and as „spheres“





From Healthy Cells to Healthy Organisms



Head:
Prof. Mikael Kubista, Ph.D.

Laboratory of Gene Expression is Europe's leading academic laboratory specialized in high-throughput gene expression profiling and single-cell analysis using quantitative PCR in real time (qPCR). We are working on several basic research projects in the field of developmental biology and stem cells, and also on applied projects in the fields of cancer and neurological research. We also develop methods and applications for nucleic acid analysis and are also interested in the area of standardization. The laboratory is equipped with unique devices for single cell collection from suspension – CellCelector (ALS, Germany), and for high-throughput analysis of gene expression – Biomark (Fluidigm, U.S.).

Frogs as a Model of Development

We use *Xenopus laevis* as a model organism in our developmental biology projects to explore the following phenomena:

- the role of nitric oxide signaling in early development
- the function of nitric oxide in regeneration and wound healing
- localization of maternal mRNAs, miRNAs and proteins in the egg and their distribution among blastomeres in the early development.

We collaborate with University of Notre Dame, USA; and Whitehead Institute, MIT, USA.



Two-days-old embryo of *Xenopus laevis* as a model organism for developmental biology

For Restoring the Nerve Cells

In the field of neural regeneration we use the mouse and rat models to study:

- gene expression changes in glial cells during brain development and after ischemic brain damage
- gene expression changes in glial cells during aging
- gene expression changes in glial cells during aging in the mouse model of Alzheimer disease
- astrocytic subpopulation identified by single-cell gene expression analysis
- identification of new markers for astrocytes.

We collaborate with the Institute of Experimental Medicine, Czech Academy of Sciences.

To Cure Cancer More Efficiently

In the field of cancer research:

- we evaluate a panel of markers for the profiling and characterization of circulating tumor cells to guide treatment.
- we investigate functional and molecular markers of DNA repair and miRNAs in tumor and healthy tissue from a group of patients with colorectal carcinoma.

Collaborating institutions: AdnaGen; TATAA Biocenter; First Faculty of Medicine, Charles University; Institute of Experimental Medicine, Czech Academy of Sciences.



Picking individual cells in prostate cancer with the help of CellCelector

Molecules of Life

For many people, the word „molecule“ represents only a dim memory of high school chemistry. Although molecules form the material world around us, and actually also our physical selves, we rarely ponder how the individual molecules give rise to something so incredibly complex, such as the human body. We can view biomolecules as nanoscopic biological systems or machines that can arrange themselves into larger organized entities and thus create the living matter. However, the living matter is not a static object. It is changing constantly due to the activity of the biomolecules that are clustering in mutual interactions, transforming themselves chemically, producing new molecules and decomposing the old ones, including themselves. It is essential in all these processes that the molecules can correctly recognize each other.

What Makes Biomolecules So Interesting for Research?

Despite the tremendous progress in the field of molecular biology made in the last few decades, we are still at the threshold of a detailed understanding of how biomolecular processes work. Research and development in this field has the potential to bring entirely new materials, pharmaceuticals, and other applications. In our lab, we study two types of biomolecules, proteins and DNAs. With proteins, we use methods of so-called directed evolution to search for proteins that will bind with high specificity to so-called cytokines, molecules of the innate immune system. Such proteins have potential diagnostic or therapeutic applications. Regarding DNA, we are interested in its basic structural characteristics, which are important for understanding and possibly influencing the ge-

Investment that Pays off

To keep up with the world in our fields of research, we must apply the most advanced experimental and computational approaches. In this respect, it is a great advantage that our laboratory is a part of a newly built BIOCEV center, equipped with top-notch devices and technologies. Since today's science is international, it is also necessary to collaborate with leading domestic and foreign institutions in our field.

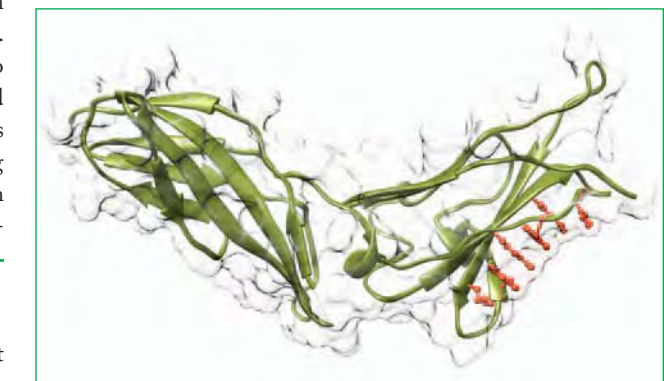
From Basic Research to Practical Application

The study of biomolecules is in many ways a fascinating intellectual activity. However, we as scientists are well aware that satisfying our desire for knowledge is not the main motivation for supporting science from the societal perspective. Instead, this motivation arises from the practical outcomes of science. Therefore, in our laboratory we are studying biomolecular systems where one can suppose that a detailed knowledge about them, their properties and possible modifications would lead to the development of new diagnostic, therapeutic or biotechnological preparations. Currently, we devote most of our attention to designing and further exploring molecules that would block the biological activities of cytokines,

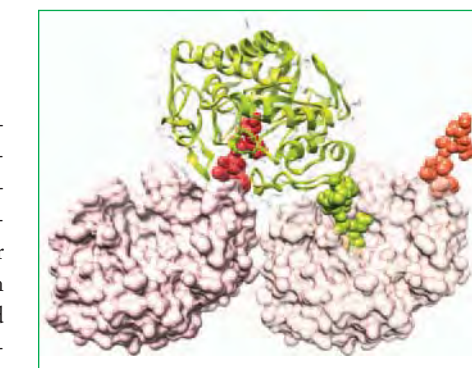


Head:
Assoc. Prof. Bohdan Schneider, Ph.D.

netic processes. Since both proteins and DNAs developed in aqueous environment during evolution, we are also interested to learn as much as possible about their interactions with water and dissolved ions.



In our lab, we succeeded in solving the previously unknown structure of interferon gamma receptor 2. Main chain of the protein is shown in green, the white area indicates the surface of the protein molecule. Side chains of the amino acid motif that stabilizes the receptor molecule are highlighted in red. The structure has been deposited in the Protein Data Bank under the code 5eh1.



Old yellow enzyme is an enigmatic class of flavoproteins which can mediate their activity by defined and reversible aggregation. Figure shows sterical blocking of the active site of XdpB, one of Old yellow enzymes, PDB netry 5epd.

already mentioned above, which, if disregulated, can cause serious autoimmune diseases such as psoriasis and Crohn's disease.

Tailor-made Proteins



Head:
Petr Malý, Ph.D.

Proteins form the basic structural and metabolic components of every living organism and affect its state in health or disease. Protein engineering deals with structure-function studies of particular proteins and this includes targeted modifications of protein molecules leading to an improvement of their properties such as higher specificity of intermolecular interactions, an increased binding affinity to the chosen molecular target, or a generated blocking function. The Laboratory of Ligand Engineering is focused not only on the “molecular design”, represented by in-silico modeling and by molecular modifications of proteins or their particular domains using gene-fusion approaches, but also on the generation and characterization of novel binding proteins selected from high-complex collections of ligand molecules, so-called combinatorial protein libraries.

For Better Diagnostics

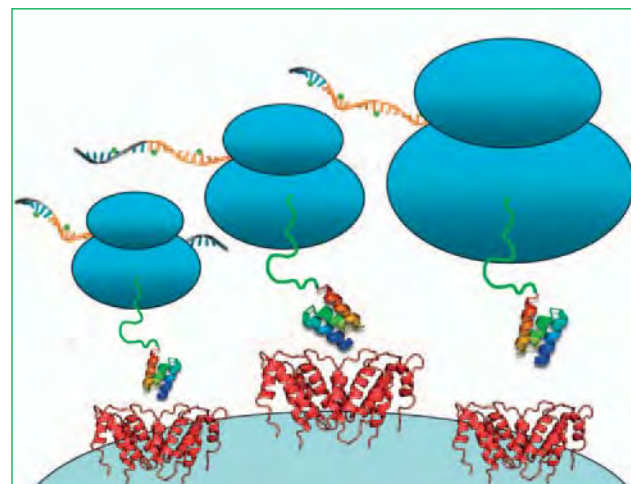
Recently we have established a model of three-helix bundle of albumin-binding domain (ABD) of streptococcal protein G as a master scaffold for the generation of high-complex combinatorial library of a theoretical complexity of up to 100 trillion variants. Protein of interest serves as a molecular target for the selection of high-affinity binding proteins that are further characterized for their specificity,

biochemical properties as well as biophysical parameters such as thermal stability, binding kinetics or the ability to form multi-mers. During several past years, the established ABD model has been used for the selection and characterization of high-affinity protein variants binding human interferon gamma, but also for the generation of binders targeting human prostate cancer serum oncomarkers important for more-complex in vitro diagnostics.

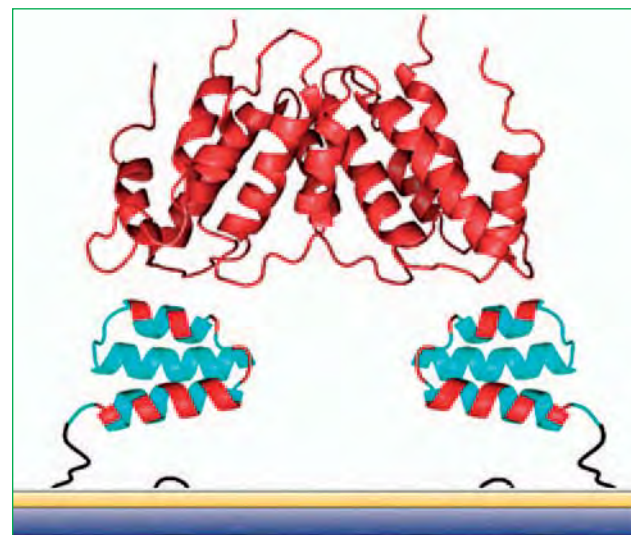
NO to Autoimmune Diseases!

Inhibitory binding proteins targeted to human IL-23 cytokine (called ILP binders) and IL-23 receptor (REX binders) are of a special value as they block the binding of the cytokine to cell-surface receptors, leading to the suppression of signaling cascade into T lymphocyte nucleus and a subsequent secretion

of several pro-inflammatory modulators playing a critical role in the development of several autoimmune diseases. These ligands are patented as promising alternatives to commonly used antibodies and might be useful for the development of topical anti-psoriatic drugs.



Based on a genetic information carried by the particular messenger RNA, ribosome complexes produce the corresponding protein variant binding to the immobilized protein target. The bound ribosome complexes are dissociated and the released genetic information carried by the RNA is, after the reverse transcription to DNA, identified by sequencing.



The generated binding proteins can be immobilized to the surface of a microfluidic chip and serve as high-affinity capture proteins for serum diagnostics of tested individuals.

Biological Functions Lie in Three-dimensional Organization of Atoms of Bio-molecules and in Their Interactions

The tools of single crystal X-ray diffraction help us describe structure of biological molecules at atomic detail and explain principles of function of proteins. In the Laboratory of structure and function of biomolecules we apply crystallography mainly in studies of previously unknown enzymes and receptors. We analyze our targets at atomic detail and elucidate properties of proteins with practical application. The results are applicable in drug development (inhibition of retroviruses, fungal diseases, cancer), in immunology (immune system receptors) and in processing of food and hazardous substances (enzymatic treatment and protection of food, degradation of warfare agents).



Head:
Jan Dohnálek, Ph.D.

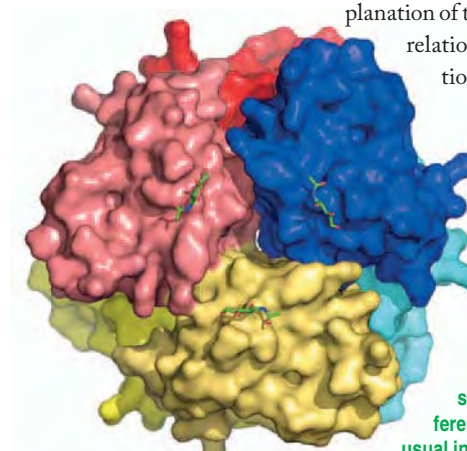
Innate Defense against Diseases

Protein interactions play a crucial role in the human immune system. Upon contact a cell of the innate immune system has to recognize the normal cell of the organism from a virus-infected or cancer cell. Interactions between the cell surface receptors and their ligands are determinant in this process. If receptors of a natural

killer cell send signals to their mother cell to destroy the enemy, a complex of proteins is secreted causing a rapid degradation of the contacted cell. In collaboration with the Faculty of Science of the Charles University and with the Institute of Microbiology CAS we determined the structure and the related properties of several C-type lectin-like ligands and receptors of natural killer cells: mouse C-1rb, mouse NKR-P1A, and human LLT1. These studies are aimed at determination of the interaction details and then utilization of the new knowledge for human health.

Against other human pathogens

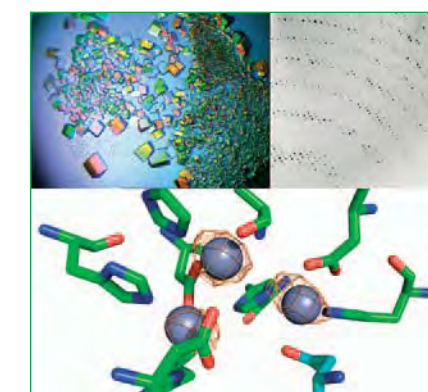
Enzymes secure a dramatically increased efficiency of the necessary chemical reactions using the exact arrangement of the key chemical groups. Plants utilize nucleases of type I for non-specific cleavage of nucleic acids in tissue development and apoptotic functions. In collaboration with the Institute of Plant Molecular Biology, Biology Centre CAS and with the University of Chemistry and Technology Prague we determined the structure of the tomato multifunctional nuclease 1 with anticancer effects and explained its stability and principles of specificity. Similar enzymes are used also by human pathogens such as Legionella and Leishmania. We want to contribute to the fight against some major diseases by explanation of their structure-function relationship and role in infection.



The crystal structure of the extracellular part of the LLT1 ligand of human natural killer cell receptor. Molecular surface of a complex of three protein dimers is shown, each dimer is in different shades of one color. The usual interaction interfaces of the dimers are oriented into the hexamer interior and glycosylation chains of this protein are exposed to the exterior of the hexamer. The first unit of N-acetylglucosamine is represented by sticks.

Importance of research infrastructures and international collaboration

Our laboratory significantly contributed to the establishment of the Centre of Molecular Structure BIOCEV, now part of an Instruct center. It collaborates with the European infrastructure Instruct, the University of Oxford and the University of York. Our studies also include new enzymes for biotechnologies in collaboration with Novozymes A/S in Copenhagen.



the surrounding amino acid residues are represented by sticks and the net represents a contour of electron density corresponding to the signal of the anomalous scattering of zinc at a given wavelength of X-rays and identifies the element and its coordinates.



Metalohydrolases as Targets for Tumor Diagnosis and Therapy



Head:
Cyril Bařinka, Ph.D.

Our laboratory studies metalohydrolases, especially the family of histone deacetylases and M28 proteases (e.g., prostate-specific membrane antigen – PSMA). Mutations or aberrant expression of these enzymes are associated with neoplastic malignancies as well as a number of neurological disorders, including e.g. Alzheimer's disease, schizophrenia, and amyotrophic lateral sclerosis. Our research activities are aimed at two main objectives: (i) to understand the role of the studied metalohydrolases in physiological and pathological processes, and (ii) to develop reagents that specifically recognize target proteins and can be used for diagnostic and/or therapeutic purposes.

A Wide Range of Experimental Approaches

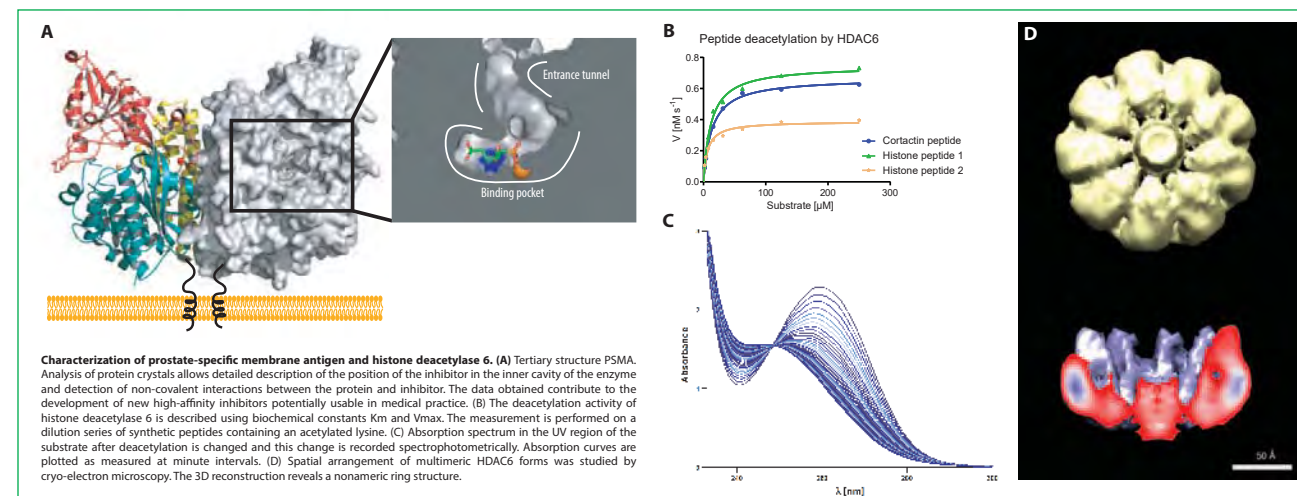
To achieve the first objective, we use a broad spectrum of experimental approaches involving the production of recombinant proteins in diverse heterologous expression systems (bacterial, yeast, insect, and mammalian cell cultures), their purification and subsequent biochemical, biophysical and structural characterization. We use modern methods of molecular biology to modify the structure of naturally occurring proteins and monitor the impact of the mu-

tation on their function. Enzyme activity and substrate specificity are studied by high-performance liquid chromatography, or fluorescent techniques using peptide microarrays. Biophysical characterization includes, e.g., differential scanning calorimetry, circular dichroism or surface plasmon resonance. The primary tool for studying the three-dimensional structure of the studied proteins and their interactions with newly developed reagents include then electron microscopy and X-ray crystallography.

Recognize and Cure

We use the knowledge garnered through our basic-research oriented studies to develop tools (i.e. small molecules or macromolecules) that can be used as research reagents or in clinical practice. Such translational research is performed in collaboration with research centers and industrial partners in the Czech Republic and abroad. In collaboration with our foreign colleagues, we for example solved three-dimensional structures of several dozen PSMA complexes with small-molecule inhibitors

and our data laid foundations for the structure-assisted development of the next generation compounds. Together with the Technical University of Munich we have recently filed a European patent application describing the development of high-affinity macromolecules targeting PSMA that can be used for prostate cancer imaging. In conclusion, in our projects we aim at crossing the boundaries of the basic research and translate our findings into practical biomedical applications.



Providing Cell's Shape and Movement

Structural proteins that form the basis of cytoskeletal networks provide rigidity to the cellular content and are able to generate mechanical forces. This role of the cytoskeleton is essential for a wide variety of key cellular processes, such as, cell division, cell motility or morphogenesis (Civelekoglu-Scholey & Scholey 2010; Abu Shah & Keren 2013). Mechanical forces are generated in two basic ways: by cytoskeletal filaments that grow and shrink, and by proteins that bind to the cytoskeletal filaments and are able to move these filaments, such as, for example, molecular motors. How do these individual elements of the cytoskeleton cooperate to generate coherent behavior of the cytoskeletal networks and ensure the correct course of the cellular processes is not fully understood.

We Understand Increasingly Complex Systems

To answer these questions we use a bottom-up research strategy, increasing the level of complexity of the investigated systems. We isolate individual cytoskeletal proteins, the individual elements of the cytoskeletal complexes, which we combine in vitro and investigate their self-assembly. We explore such reconstituted system down to single molecule level using advanced biophysical methods. We employ optical microscopy enabling the visualiza-

tion of single molecules (Joo et al. 2008), and optical tweezers enabling manipulation of single molecules and the measurement of mechanical forces (Moffitt et al. 2008). We combine our experimental approach with mathematical modeling, which provides quantitative understanding of the molecular mechanisms underlying the examined cytoskeletal system.



Head:
Zdeněk Lánský, Ph.D.

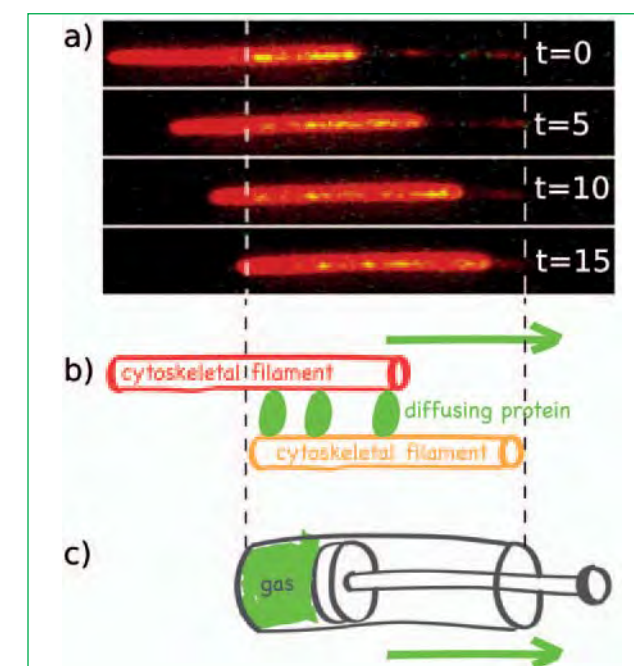
The Principle of Motion Discovered

Recently, using this approach, we showed that the relative movement of cytoskeletal filaments can be driven by a force analogous to pressure that drives the piston in a gas-filled cylinder (Lansky et al. 2015). We found that cytoskeletal proteins, which are confined in the space between cytoskeletal filaments, in which they move by diffusion (Braun et al. 2011), generate pressure similarly to gas particles enclosed in a cylinder. We quantified this „protein pressure“ and demonstrated that it is high enough to move cytoskeletal filaments relative to each other and could thus be relevant for the rearrangement of the cytoskeleton during the cell cycle. Our approach thus enables a detailed understanding of the interplay of the individual components that generate mechanical forces inside the cell, gradually gaining a comprehensive understanding of the cellular processes driven by cytoskeletal networks.

MORE TO EXPLORE:

<https://www.biocev.eu/en/programme/structural-biology-and-protein-engineering/structural-proteins-and-their-complexes/>

The relative movement of cytoskeletal filaments propelled by the pressure of diffusing proteins. a) Micrographs of two cytoskeletal filaments at time $t = 0$ to 15 minutes. One filament (dim red) is firmly attached to the substrate and its ends are indicated by white dashed lines. The second filament (bright red) moves along the attached filament. The force driving this movement is generated by cytoskeletal proteins ASE1 (green), which are diffusing in the space between the filaments. b) Schematic illustration of the experiment presented in panel a). c) Macroscopic analogy of the experiment in panel a), diffusing particles of gas generate pressure in the closed space of the cylinder. This pressure manifests itself as the movement of the piston.





Centre of Molecular Structure



Head:
Frédéric Vellieux, Ph.D.

The Centre of Molecular Structure (CMS) encompasses several laboratories providing a complex approach to studies of three-dimensional structure, function and biophysical properties of biological molecules. Together with core facilities in CEITEC, CMS is a part of Czech Infrastructure for Integrative Structural Biology (CIISB), national affiliated centre of INSTRUCT (European Integrated Structural Biology Infrastructure).

CMS provides expertise, measurements and assistance in the following areas:

- crystallisation of biological molecules
- single crystal x-ray diffraction
- crystal structure solution
- microcalorimetric techniques for monitoring of interactions and stability (ITC, DSC)
- determination of parameters of molecular interactions (SPR)
- interaction analysis of biomolecules by micro-scale thermophoresis technique (MST)
- determination of protein primary sequence on microgram scale and of arrangement of disulphide bridges (FTMS)
- characterisation of post-translational modifications
- tertiary and quaternary structure mapping.



Bruker Daltonics 15T-Solarix XR FT-ICR ultra-high resolution mass spectrometer at the CMS, with electrospray and MALDI ion sources, coupled to an Agilent Technologies 1200 HPLC system.



Bruker D8 Venture diffractometer with a high-flux liquid Gallium MetalJet D2 X-ray source, Photon II detector and Kappa goniometer. This is also equipped with an ISX motorized stage for in-situ X-ray diffraction experiments, enabling screening of diffraction properties in crystallization trays.

Quantitative and Digital PCR

The IBT qPCR Core Facility is one of Europe's leading academic service providers specialized in high-throughput gene expression analysis using real-time quantitative PCR (qPCR). It is the best equipped and experienced laboratory for nucleic acid analysis in the Czech Republic offering services on the unique and powerful microfluidic high-throughput BioMark™ System from Fluidigm. It uses integrated fluidic circuits known as dynamic arrays for gene expression analysis, genotyping analysis and digital array technology for absolute quantification of PCR targets and copy number variation analysis. 9,216 reactions can be processed in a single run.

Our aim is to make state-of-the-art qPCR technologies and know-how related to nucleic acids analysis available to academic researchers on attractive conditions. We contribute to clients' workflow from extraction of samples, to qPCR, data analysis and any downstream applications. We have separate laboratories for extraction, pre-PCR, PCR, and post-PCR to eliminate any risk for contaminations. We also offer academic researchers the possibility to perform their own experiments at our facility. We also support the Prague TATAA Biocenter in real-time PCR courses.



Head:
Lucie Langerová



Core facility Genecore and its equipment for nucleic acid analysis including BioMark, loading stations, qPCR instruments and robotic liquid handling

Service Technology Laboratory



Head:
Lukáš Werner, Ph.D.

The Service Technology Laboratory (STL) is a section within Core Facility department of the Institute of Biotechnology in BIOCEV. Our laboratory was founded as a member of preclinical Test Sites in the CAS and we are primarily oriented to medicinal chemistry and preclinical development. Our experience comprises preparation of various Test Items including process optimization and initial scale-up. Good Laboratory Practice (GLP) certification of prepared compounds is an option for GLP part of pre-clinical development. Synthetic work is offered either on contract basis or as a part of academic collaboration. STL laboratory can also assist with formulation development as well as with chemical and physical stability studies including sub visible particles analysis. Our laboratory is frequently involved in both study design and evaluation. If required, we can also assist with composing of patent applications and documentation for the State Institute for Drug Control. STL is also very much opened for academic collaboration in the area of synthetic organic chemistry and SAR studies.





Strategie rozvoje Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i. 2017-2022

1. Krátká historie a současnost

Prvního ledna 2008 Akademie věd České republiky založila novou vědeckou instituci Biotechnologický ústav AV ČR, v. v. i. (BTÚ) jejíž primární náplní byl soustředěný biotechnologicky orientovaný aplikovaný výzkum a vývoj.

Začátky ústavu nebyly jednoduché, většina skupin byla nově ustavena, upřesňovala se jejich vědecká náplň, ústav měl omezené finanční možnosti, růst ústavu byl v krčském areálu prostorově omezen, přesto napomáhal ustavení a rozvoji nových skupin. Pracovníci ústavu na základě intenzivní vědecké práce prokázali, že jsou schopni publikovat ročně kvalitní publikace v mezinárodních odborných časopisech s narůstajícím impakt faktorem. Ústav prokázal nejen životaschopnost, ale i kontinuální růst se zvyšující se produktivitou vědeckých výsledků. Toto se odrazilo na pozitivním hodnocení ústavu v rámci „Hodnocení ústavů AV ČR za léta 2010-2015“.

Pro rozvoj ústavu je zásadní jeho zapojení do centra BIOCEV (www.biocev.eu) společného projektu šesti ústavů Akademie věd ČR (Ústav molekulární genetiky, Biotechnologický ústav, Mikrobiologický ústav, Fyziologický ústav, Ústav experimentální medicíny a Ústav makromolekulární chemie) a dvou fakult Univerzity Karlovy v Praze (Přírodovědecká fakulta a 1. lékařská fakulta), jehož cílem je realizace vědeckého centra excelence v oblastech biotechnologií a biomedicíny. Finance byly poskytnuty z Evropského fondu regionálního rozvoje, prostřednictvím Operačního programu Výzkum a vývoj pro inovace.

Ústav se podílel na přípravě projektu, který byl v realizační části ukončen ke konci roku 2015. V lednu 2016 se ústav přestěhoval a začal pracovat v nové budově centra BIOCEV ve Vestci.

Ústav, jehož náplní je v současné době **špičkový základní výzkum v oblasti molekulárně biologických věd a výhledový převod biotechnologických metod a molekulárních nástrojů k diagnostice a léčbě patologického stavu buňky do humánní medicíny, případně dalších důležitých oblastí lidské činnosti**, je zapojen do dvou z pěti výzkumných programů centra BIOCEV (Program 3 a 5).

Ústav má nyní deset skupin, jejichž aktivity pokrývají dva základní směry výzkumu v ústavu a to oblast výzkumu od patologie lidských onemocnění k proteinovému inženýrství a strukturní biologii:

A. Vývoj terapeutických a diagnostických nástrojů

Spojujícím článkem pěti výzkumných skupin je studium patologických podmínek buňky, identifikace příčin tohoto stavu, expresní profil vybraných genů, role signálních molekul v detekci změn v lokalizaci a modifikaci vybraných proteinů a identifikace dalších molekul ve vztahu k patologii.

V praktické aplikaci se jedná o vývoj nových metod a nástrojů k diagnostice monitorování onemocnění a vývoj nástrojů molekulární terapie, jako je vývoj, testování a aplikace nových terapeutik.

B. Strukturní biologie a proteinové inženýrství

Cílem pěti skupin je výzkum nových biotechnologicky, diagnosticky a lékařsky důležitých biomolekul, proteinů a nukleových kyselin, které jsou připravovány metodami molekulární biologie a proteinového inženýrství.

V praktické aplikaci pochopení struktury studovaných molekul a jejich vzájemných interakcí pomůže změnit jejich biologické aktivity a mohou být použity jako diagnostika onemocnění, léčiva, nebo pokročilé materiály.

C. Servisní laboratoře a infrastruktury

Ústav odpovídá za dvě servisní pracoviště v rámci BTÚ i centra BIOCEV a jedno servisní pracoviště uvnitř ústavu.

Jedná se o „Centrum molekulární struktury“, které je členem České infrastruktury pro strukturní biologii, a plnohodnotným centrem evropské infrastruktury pro strukturní biologii Instruct. Toto začlenění je součástí strategie rozvoje přístrojového vybavení a expertízy pracoviště v oblasti strukturních a biofyzikálních technik.

Druhé servisní pracoviště je „Kvantitativní a digitální PCR“, které se řadí mezi přední evropské pracoviště, které se specializují na poskytování real-time PCR (qPCR) služeb a kurzů. Jedná se o jedno z nejlépe vybavených pracovišť v České republice. Nově byla ustavena „Servisní technologická laboratoř“, která zajišťuje realizace syntézy látek, jejich izolaci, identifikaci a purifikaci pro preklinické testy a první fáze klinických studií.

2. O co usilujeme?

- Chceme vytvořit dlouhodobě stabilní Biotechnologický ústav AV ČR, v. v. i. (BTÚ), který bude nadále orientován na základní výzkum v oblasti molekulárně biologických věd na špičkové úrovni a výhledově na převod biotechnologických metod a molekulárních nástrojů k diagnostice a léčbě patologického stavu buňky do humánní medicíny.
- Chceme vytvořit ústav rozeznatelný v mezinárodním měřítku s kvalitními vědeckými výsledky a aplikacemi využívanými v praxi.
- Chceme významnou mírou ovlivnit převod biotechnologických výsledků laboratoří do praxe k úplné aplikaci v humánní medicíně.
- Chceme se aktivně účastnit přípravy transformace akademických pracovišť v BIOCEV-u po roce 2020, aby probíhalo v souladu s touto Strategií rozvoje ústavu.

3. Jak toho dosáhneme?

Výše uvedeného cíle lze dosáhnout důslednou aktivní činností vedení ústavu, v součinnosti s Radou BTÚ a vedoucími laboratoří, kteří budou podporovat, iniciovat a zajišťovat následující aktivity:

- stabilizace ústavu, zajištění podmínek k realizaci vědecké činnosti (to je Plán činnosti jednotlivých laboratoří na určité roky (KAV), projekty v centru BIOCEV a plnění získaných grantových projektů)
- podpora výzkumu, který bude založen na úzké spolupráci badatelských týmů, a to jak v rámci České republiky, tak i v zahraničí
- podpora výzkumu s prokazatelnou mezinárodní excelencí a národní relevancí
- zvyšování vědecké úrovně, důslednou vnitřní evaluací vědeckých pracovníků a skupin s dopadem na jejich institucionální financování
- zakládání nových skupin s podporou pro začínající mladé skupiny
- podpora aplikací výsledků vědy do praxe s pomocí nově vzniklého pracoviště transferu technologií v BTÚ a zapojením „Servisní technologické laboratoře“ do nového programu Strategie AV21: „Komplexní preklinické pracoviště pro testování látek v režimu správné laboratorní praxe (SLP)“
- aktivní účast ústavu v transformaci, diskuze s vedením jednotlivých akademických pracovišť participujících v centru BIOCEV a příprava transformace akademických pracovišť centra BIOCEV.

4. Předpoklady

- Nezbytným předpokladem pro rozvoj Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i. jsou špičkové vědecké výsledky, které budou přenášeny do praxe.
- Dalším nezbytným předpokladem jsou finanční podmínky. Na základě velmi dobrého hodnocení ústavu v rámci „Hodnocení ústavu AV za léta 2010-2015“ bylo BTÚ přislíbeno navýšení institucionálních financí, nutných k zajištění činnosti ústavu, pokrytí závazků v rámci centra BIOCEV, i specifických finančních požadavků na ústav v důsledku přesunu pracoviště mimo Prahu. Kromě toho ústav využívá i jiné zdroje financování a to z grantových agentur. Nezanedbatelná je také finanční podpora výzkumu jedné skupiny soukromým dárcem. Dalším potenciálním zdrojem financí je možný budoucí prodej patentových práv na nové protirakovinné látky a jiné léčebné preparáty a postupy.

Biotechnologický ústav osm let po založení prokazuje, že je velice dynamickou institucí a **má v současné době všechny předpoklady k dalšímu rozvoji, jako významná vědecká instituce s vlastní identitou** (společenská relevance ústavu, zapojení studentů a přednášejících na VŠ, postavení v národním a mezinárodním kontextu, udržitelnost a jasnou strategii a záměry do budoucnosti).

Strategie rozvoje Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i.:

- J. Pěkníková, 24. 5. 2016, doplněná o připomínky vedoucích
- Odsouhlasená Radou BTÚ 19. 9. 2016

Seznam zkratek

1. LF UK v Praze: 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

AV ČR: Akademie věd České Republiky

AZV ČR: Agentura pro zdravotnický výzkum České republiky

BIOCEV: Biotechnologické a biomedicínské centrum Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci

BTÚ: Biotechnologický ústav AV ČR, v. v. i.

FGÚ: Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.

FROV JU: Fakulta rybářství a ochrany vod Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

GA ČR: Grantová agentura České republiky

JHU: Univerzita Johnse Hopkinse (Johns Hopkins University)

MPI - CBG: Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics

MPO: Ministerstvo průmyslu a obchodu

MŠMT: Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy

MZ ČR: Ministerstvo zdravotnictví České republiky

OP VVV: Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

PCR: Polymerázová řetězová reakce

PřF UK: Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze

PSMA: Prostate Specific Membrane Antigen

TA ČR: Technologická agentura ČR

TATAA: TATAA Biocenter AB

TTO: Technology Transfer Offices

TUM: Technická univerzita Mnichov

UK: Univerzita Karlova

ÚMG: Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

ÚŽFG: Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i.

VŠCHT: Vysoká škola chemicko – technologická v Praze

WIS: Weizmann Institute of Science