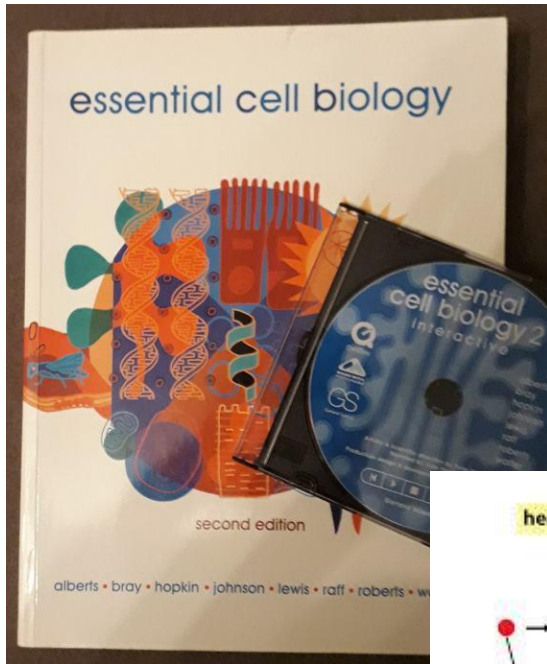


Biologie

vytipovaná doporučená literatura k celému semestrálnímu kurzu podzim 2020:
(aneb co určitě v knihovně na Palackého třídě najdete)



Alberts: Essential cell biology

(velká tlustá – není potřeba studovat vše, anglicky, ale názorná, na některé pasáže super grafika, budete se k ní rádi vracet mnoho let. Je to standart na mnoha anglických univerzitách) super zdroj angličtiny pro Erasmus atd

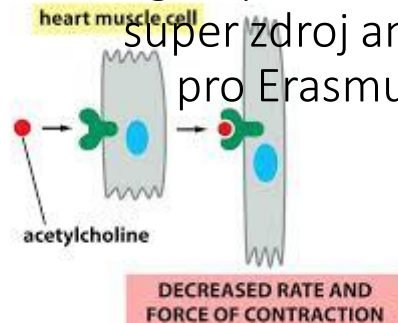
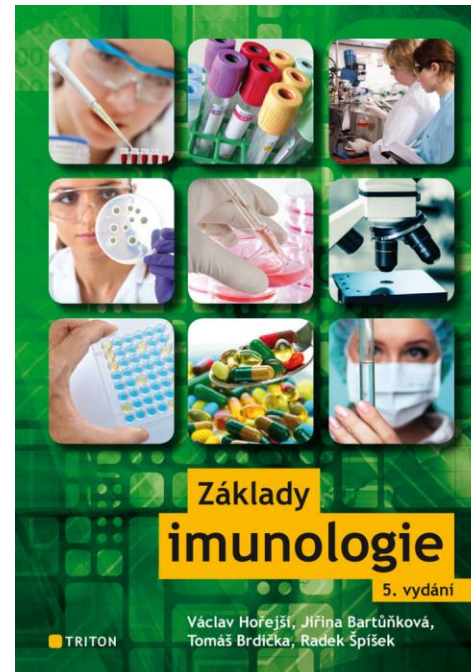


Figure 15-5a, Essential Cell Biology, 6th Edition © Garland Science 2015

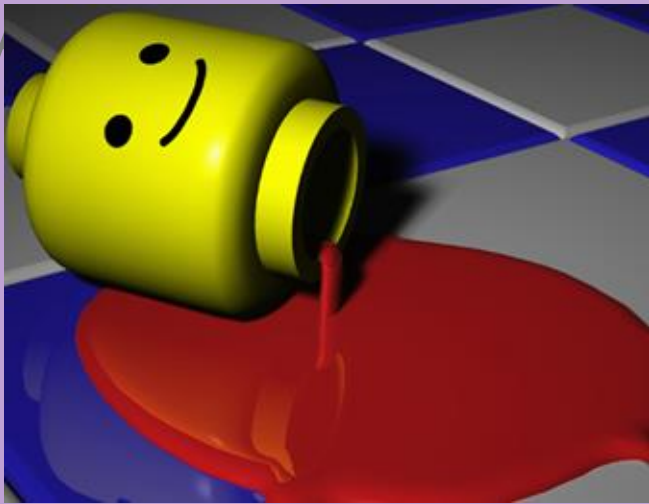
Hořejší: Základy imunologie
Obsáhlá, není potřeba na tento semestr studovat vše, shodně s v mnoha dalších předmětech. Knížka ke které se budete vracet i v praxi celý život



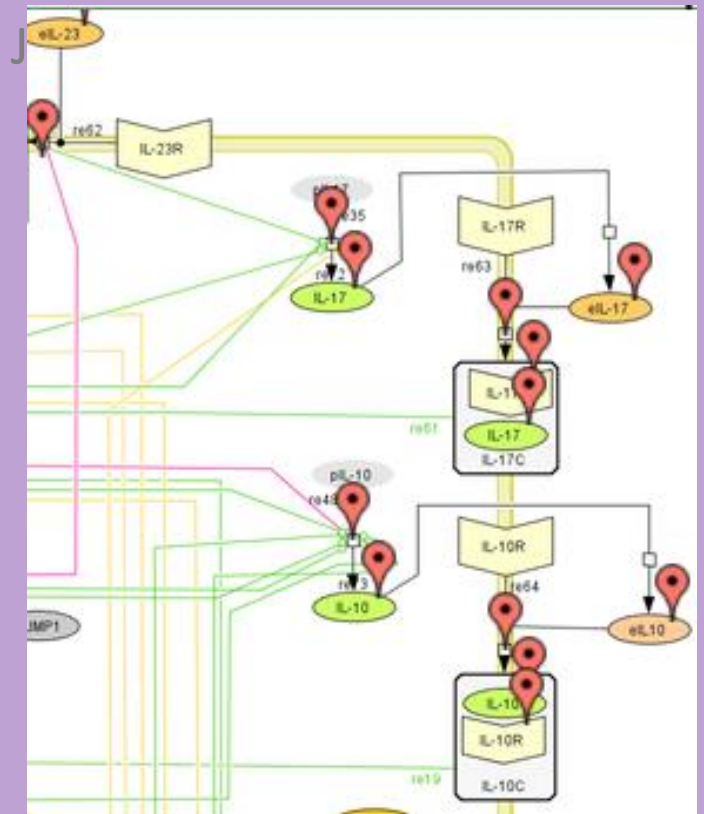
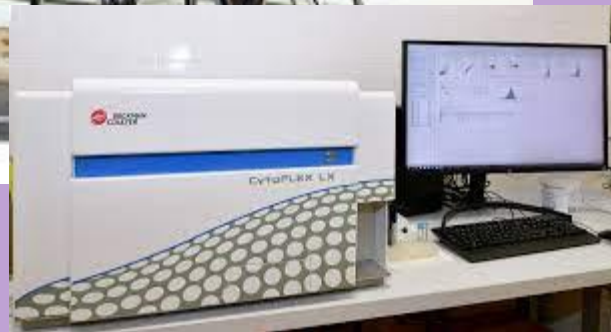
Genetika pro gymnázia
Jan Šmarda 2003
- Dobře a názorně Mendelovy zákony i další mioza, mitosa atd

MODERNÍ METODY a TRENDRY

(poslední předvánoční přednáška z BIOLOGIE)



J. Skopalík
6.12.2021



Oslí můstek 1

- Co potřebuje patogen (např. virus) pro své zmnožení a expanzi z organismu????

Oslí můstek 1

- Co potřebuje virus pro své zmnožení a expanzi z organismu????

Potřebuje a) aerosol b) extracelulární amtrix c) cytosol

Potřebuje a) živou buňku b) mrtvou buňku

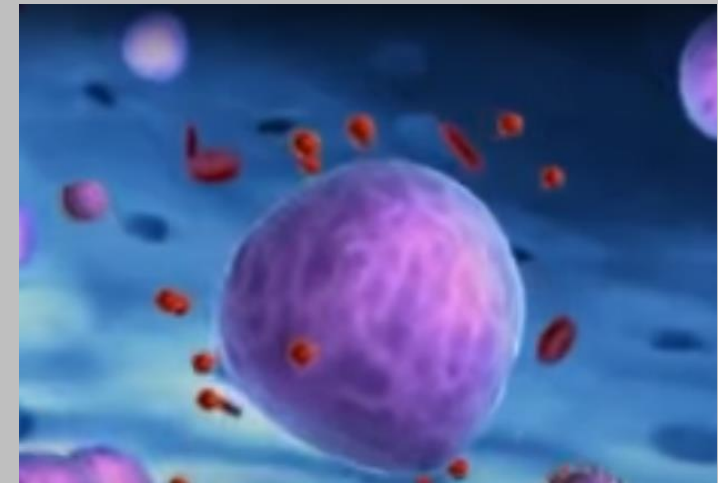
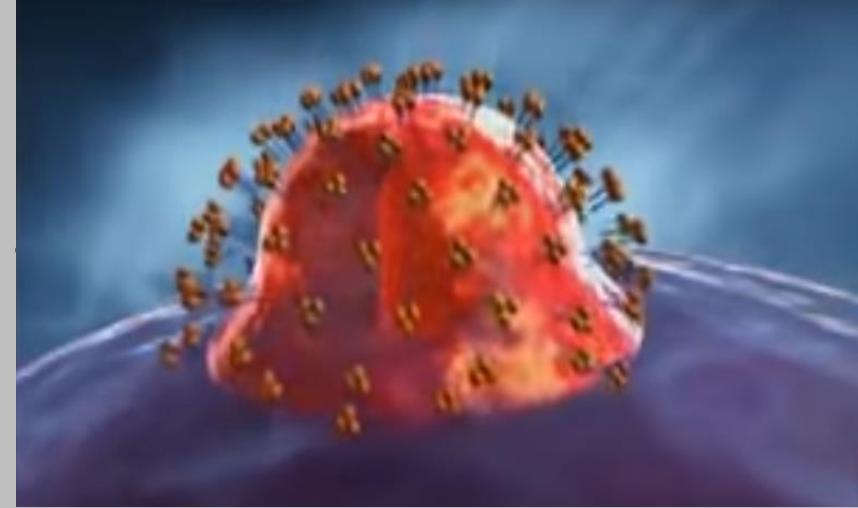
C a A je správně

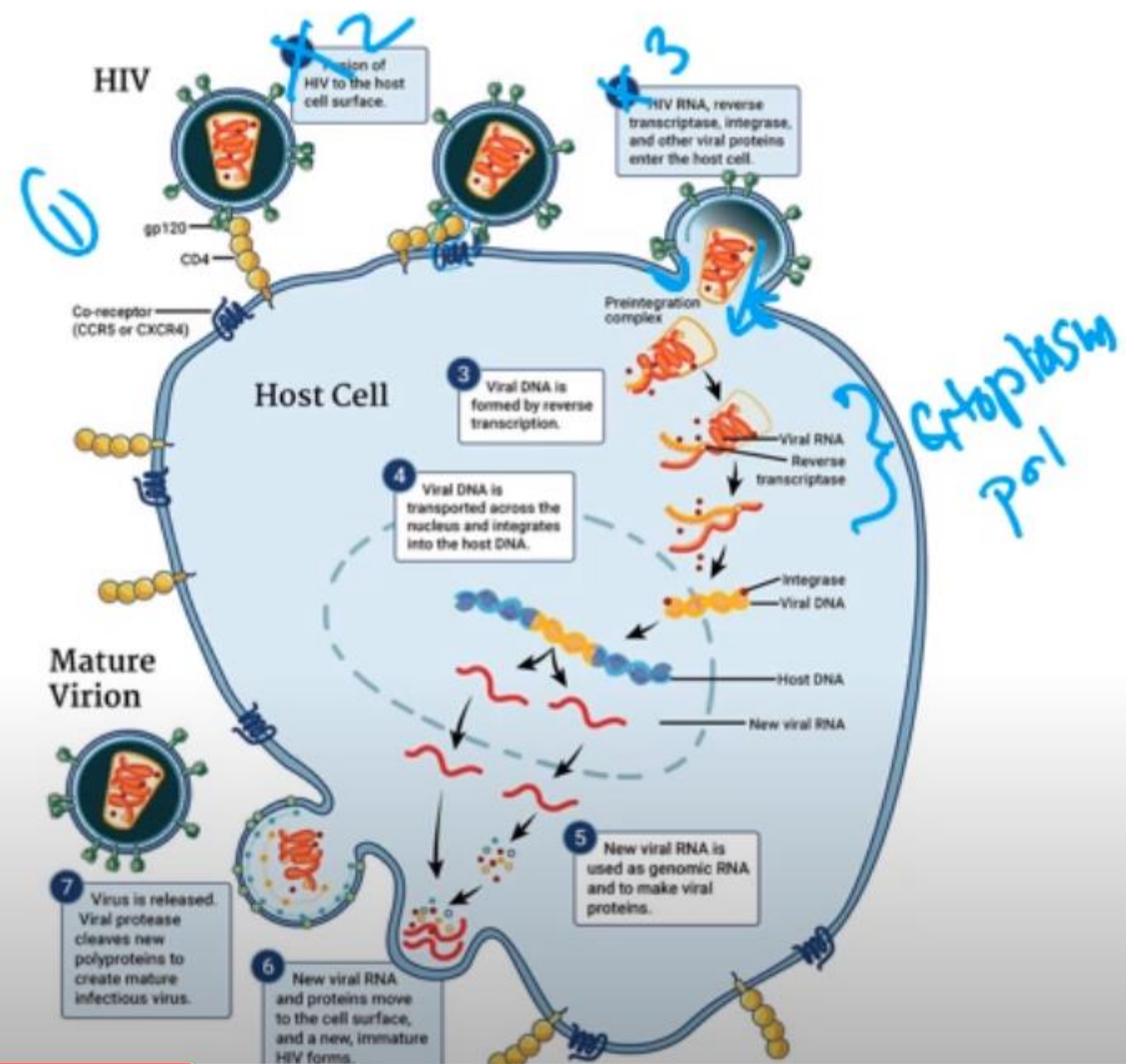
Oslí můstek 1

- Co potřebuje virus pro své zmnožení a expanzi

Potřebuje a) aerosol b) extracelulární matrix c) cytosol

Potřebuje a) živou buňku b) mrtvou buňku



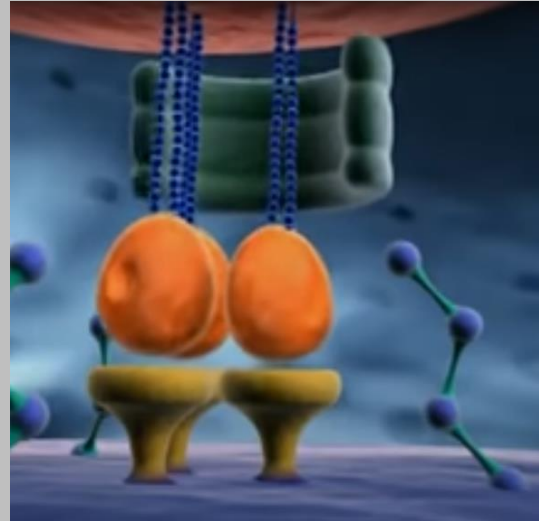


Čili jak zabránit množení virů v těle: počítat si na něj můžeme na několika místech

1) NA VNĚJŠÍ MEMBRÁNĚ :

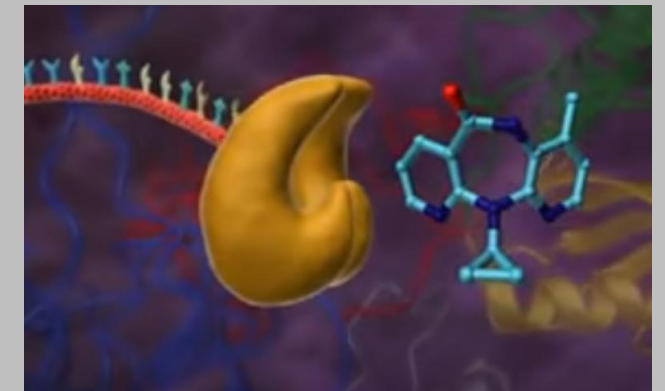
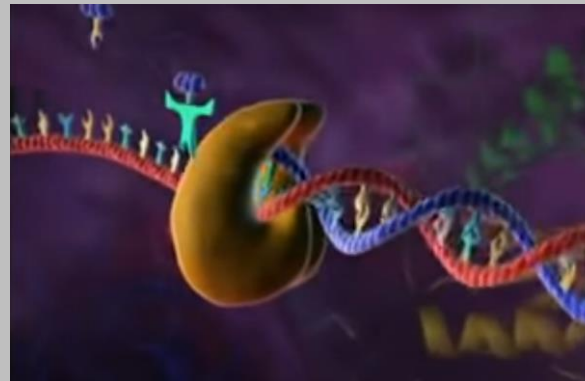
Blocking of VIRUS landing by
FUSION INHIBITORS

analogie měsíční modul



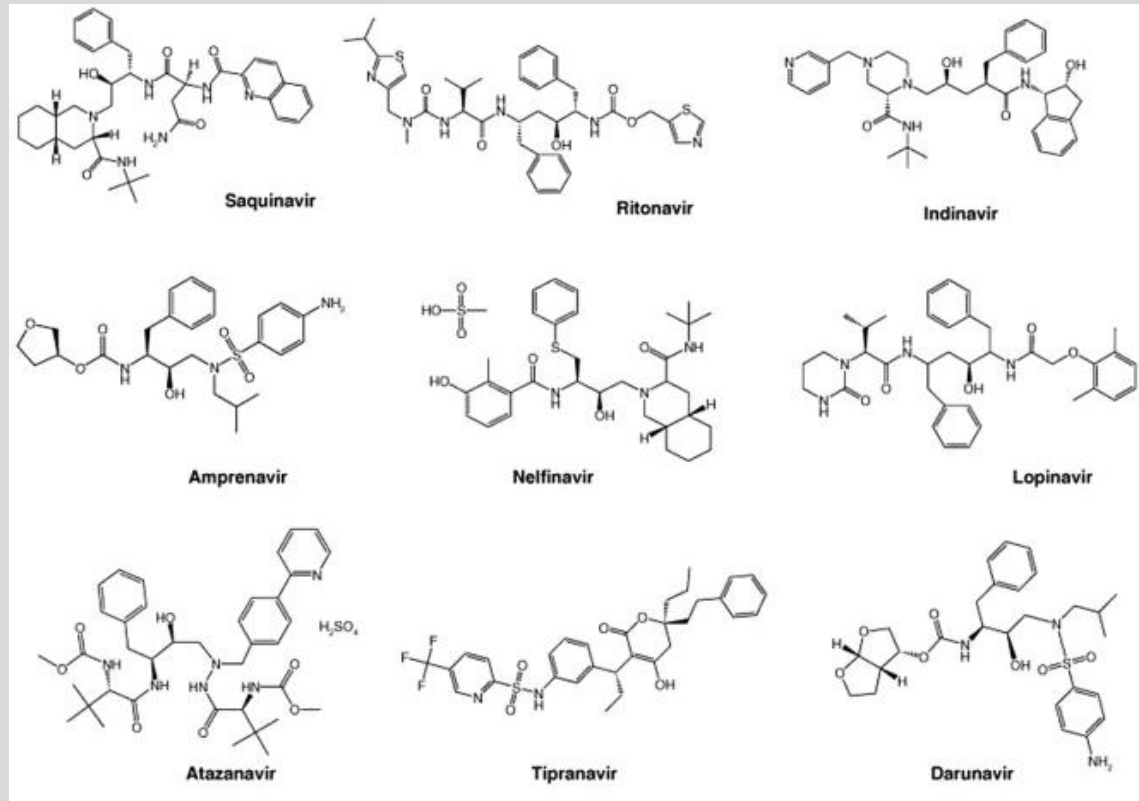
2) V CYTOSOLU V BUŇCE

- **Nucloside inhibitors**
- **NON-nulceoside inhibitors**



3) ZASTAVIT VÝROBU JEHO KAPSIDU uvnitř buňky: Protease inhibitors (against HIV protease is responsible for processing of the gag and gag-pol polyproteins during virion maturation. The activity of this enzyme is essential for capsid finalisation and escape of virion from cell)

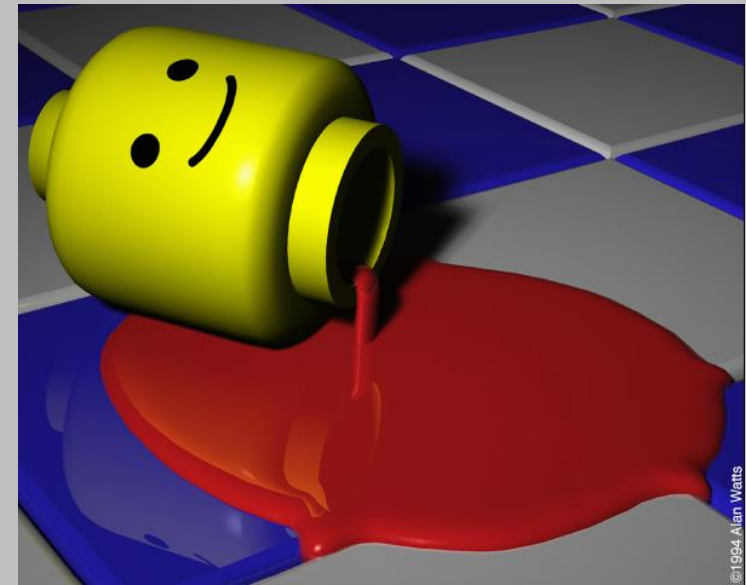
Některé moderní molekuly co „zašpuntují“ konkrétní proteazu :



4) ELIMINOVAT patogen nějakým „lepidlem“ už když je v krvi (makrofágy, IgM a IgG protáletky)



5) Nebo ELIMINOVAT celou buňku ve které se množí (lymfocyty a NK imunitní buňky zařídí zabití buňky Bezpečnou a recyklaci)



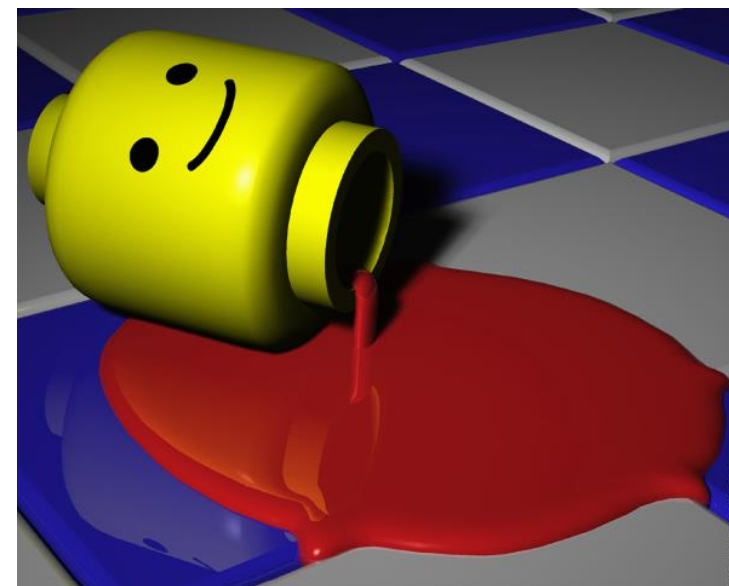
Dnes v přednášce tedy tři úhly pohledu na boj proti „patogenu“

A – Pohled na likvidaci buňky

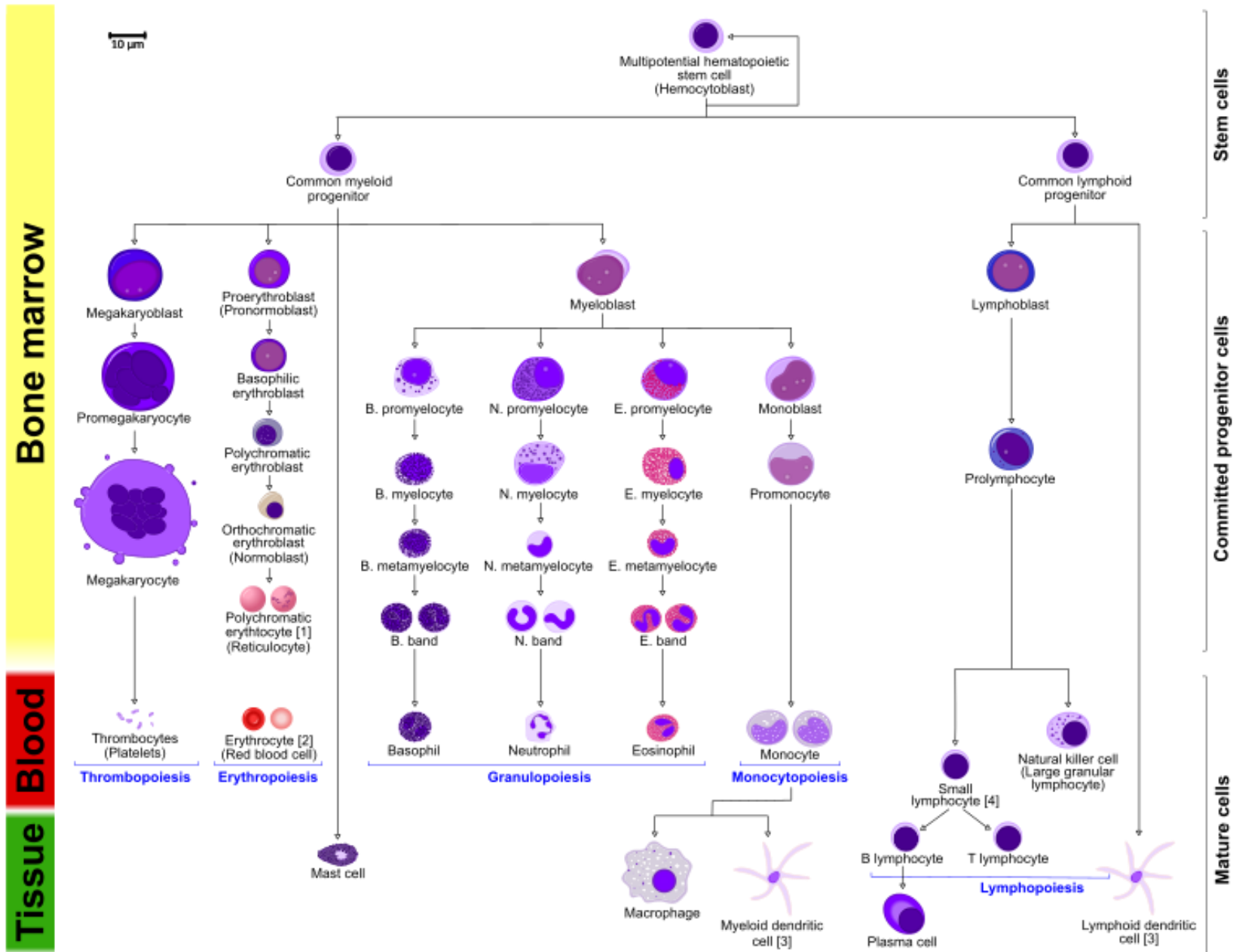
B - Něco o FLOW-CYTOMETRII

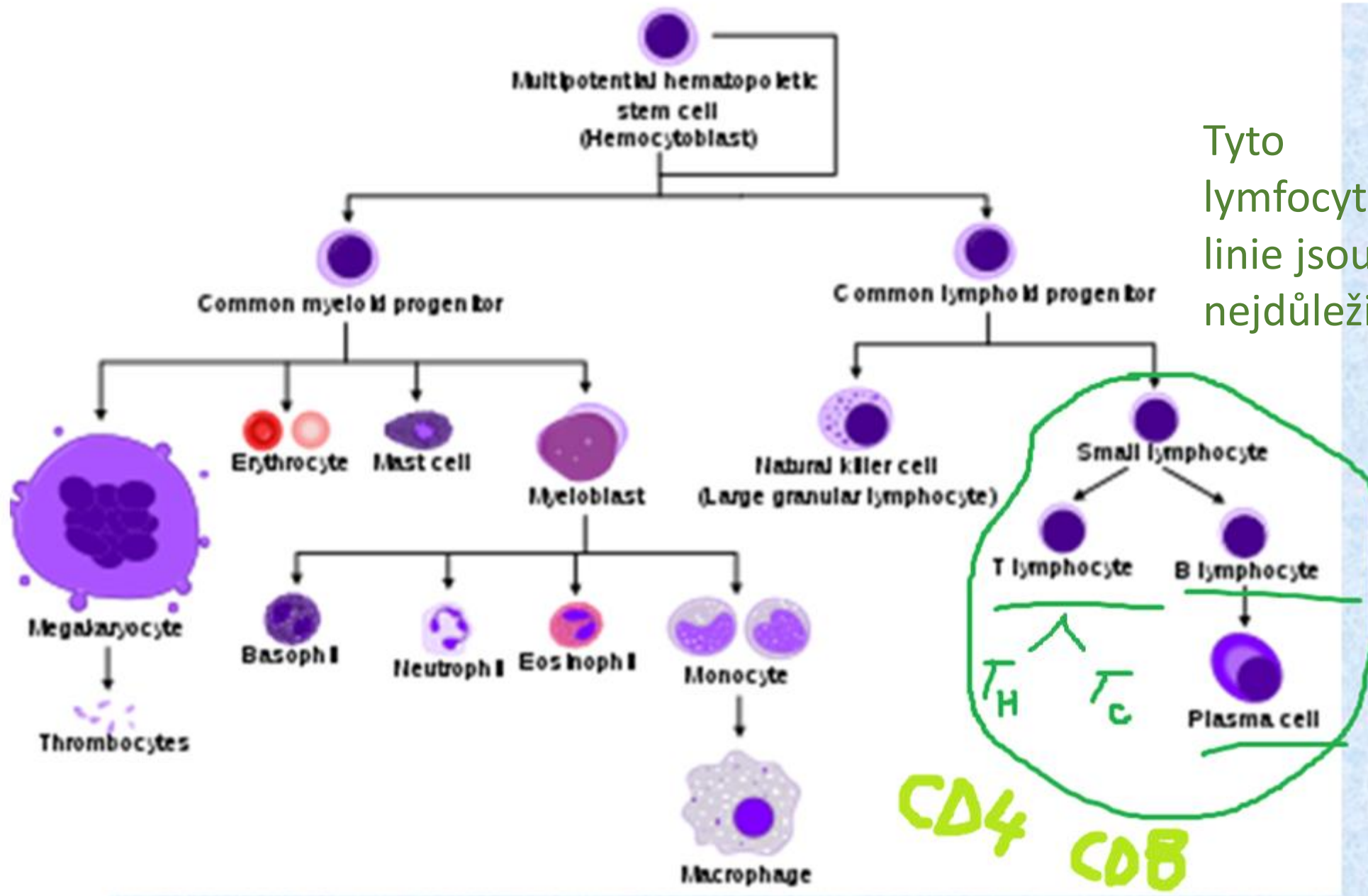
C - Něco o inhibitech (aneb o IN SILICO návrzích léků = „špuntů“)

A – LIKVIDACE BUŇKY



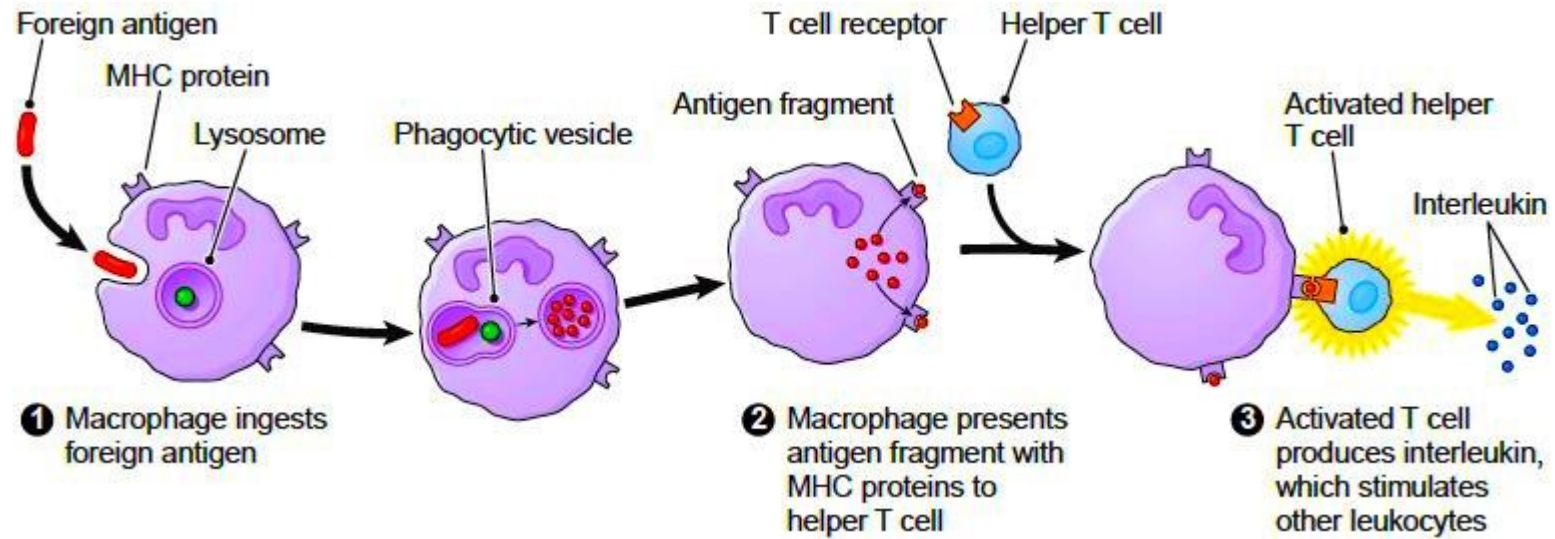
Drobné
opakování
kaskády
geneze
imunitních
buněk



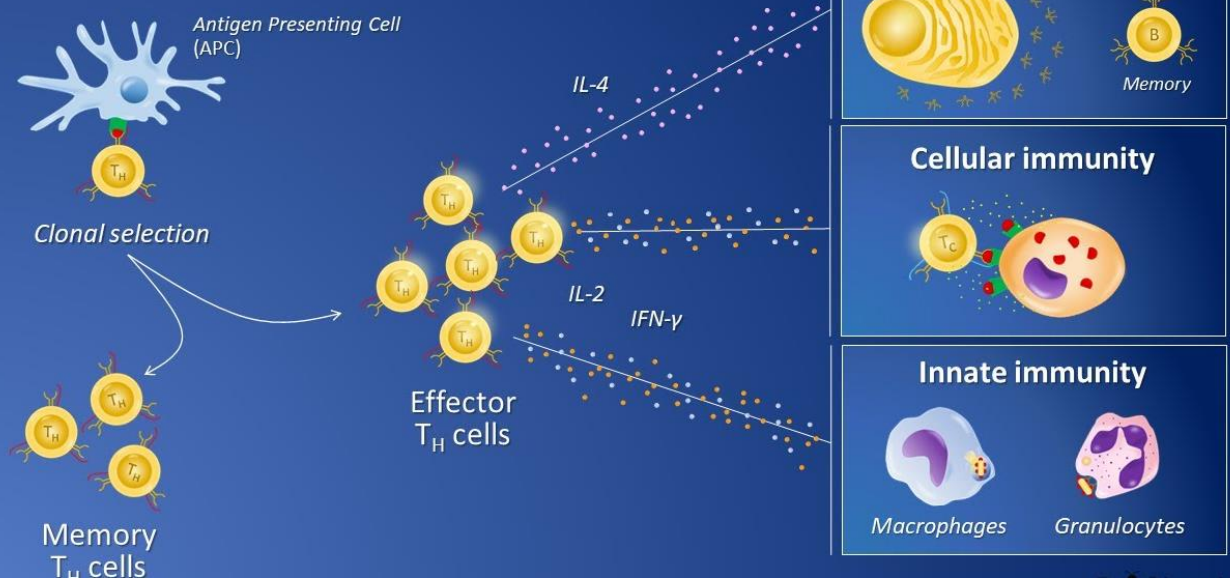


Tyto
lymfocytové
linie jsou
nejdůležitější

T - lymfocyty

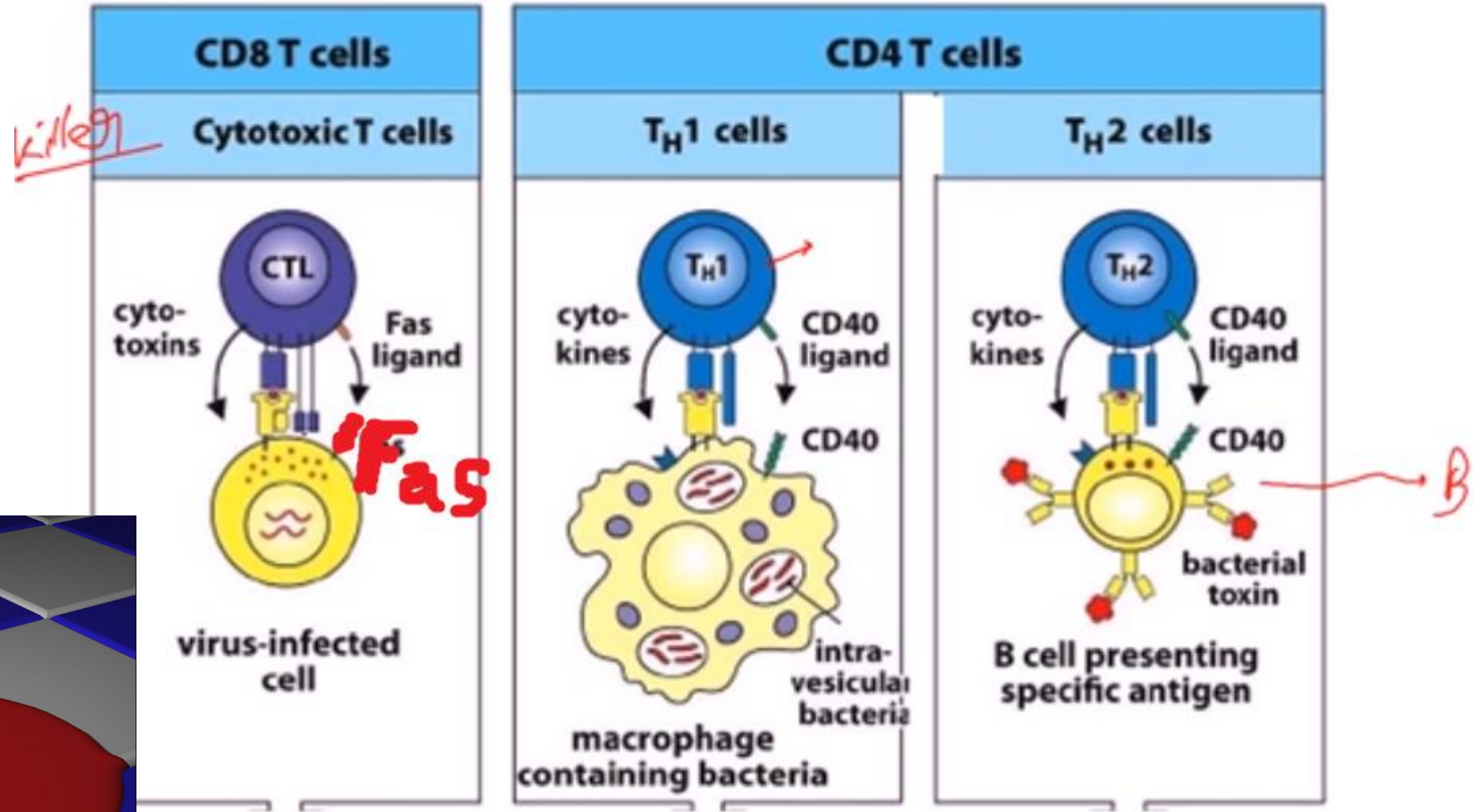


T Helper lymphocytes (T_H) play a central role in the immune response

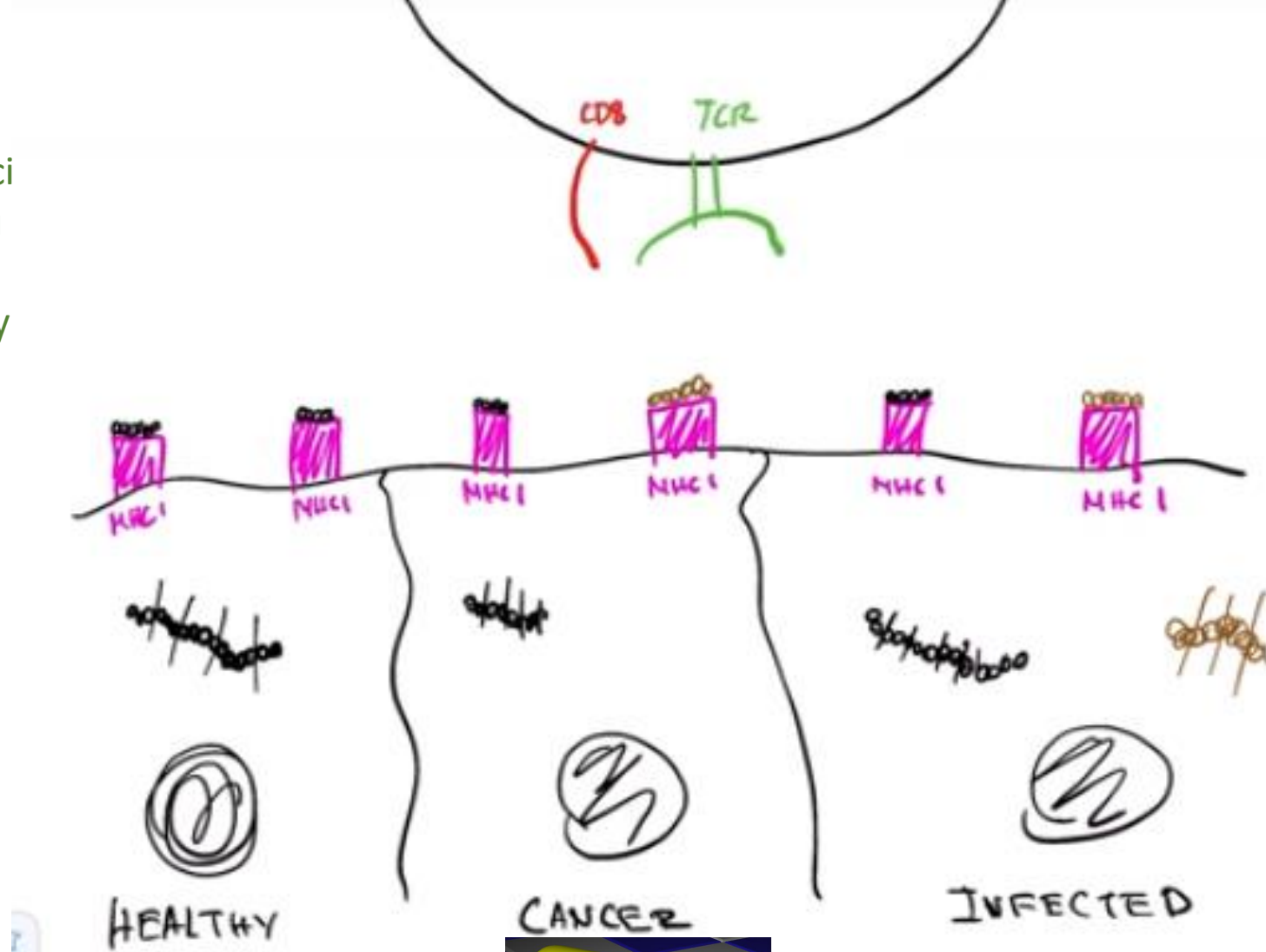


Jak víte už z předcházejících přednášek, CD8 T lymfocyt umí rozeznat patologickou buňku a T-lymfocyt díky „sepnutí“ FAS ligandu nastartuje

Existují i jiné T lymfocyty ale ty nemají přímo „zabíjecí schopnost“ (paměťové)

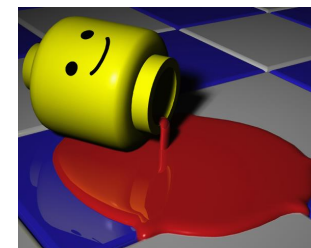
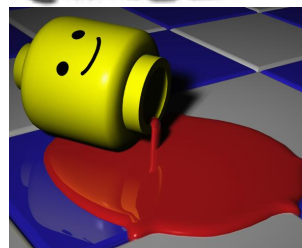


CD8 T lymfocyt ještě na jiné ilustraci (všimni si na videu klíčového signálu prezentovaného na MHC I ligandu a kooperaci CD8 a TCR makromolekuly při startu „zabíjení“ patologické buňky

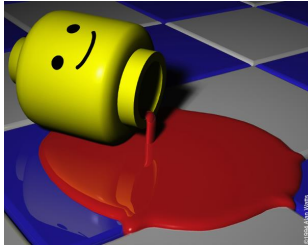
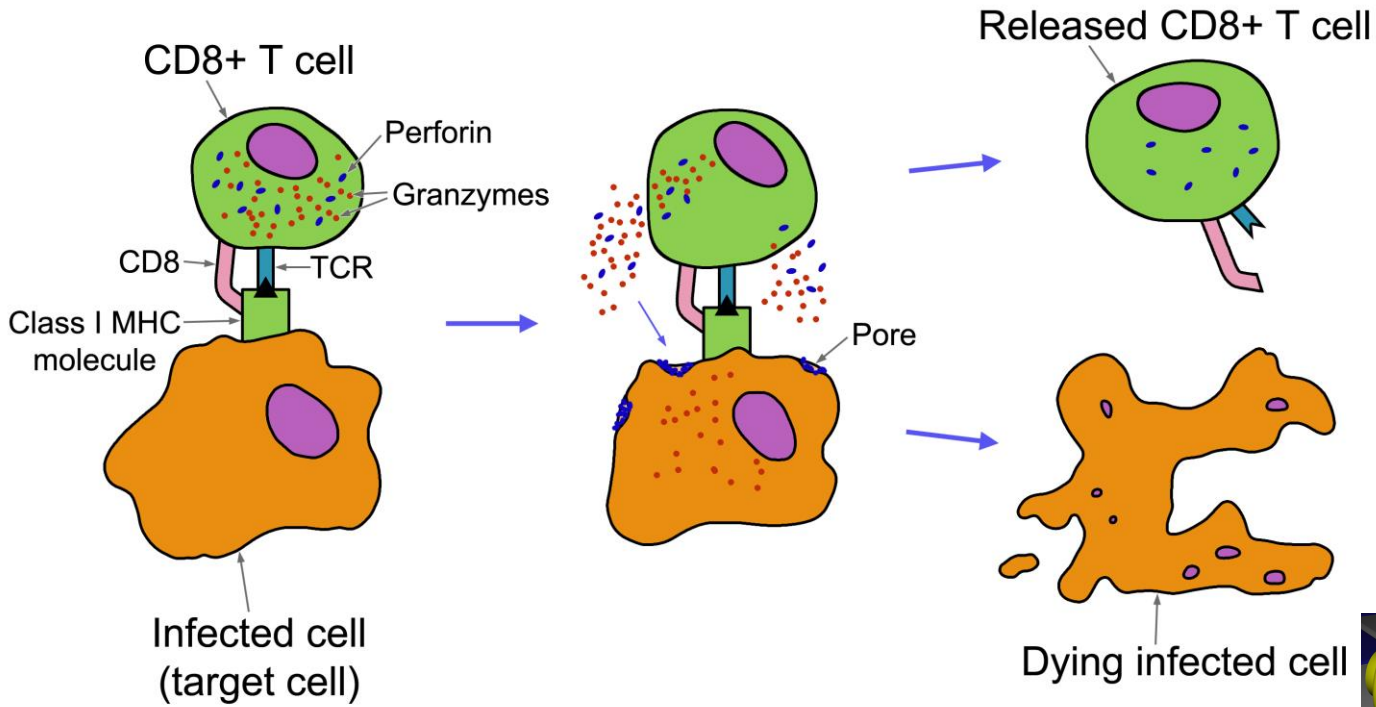


VIDEO ZDE

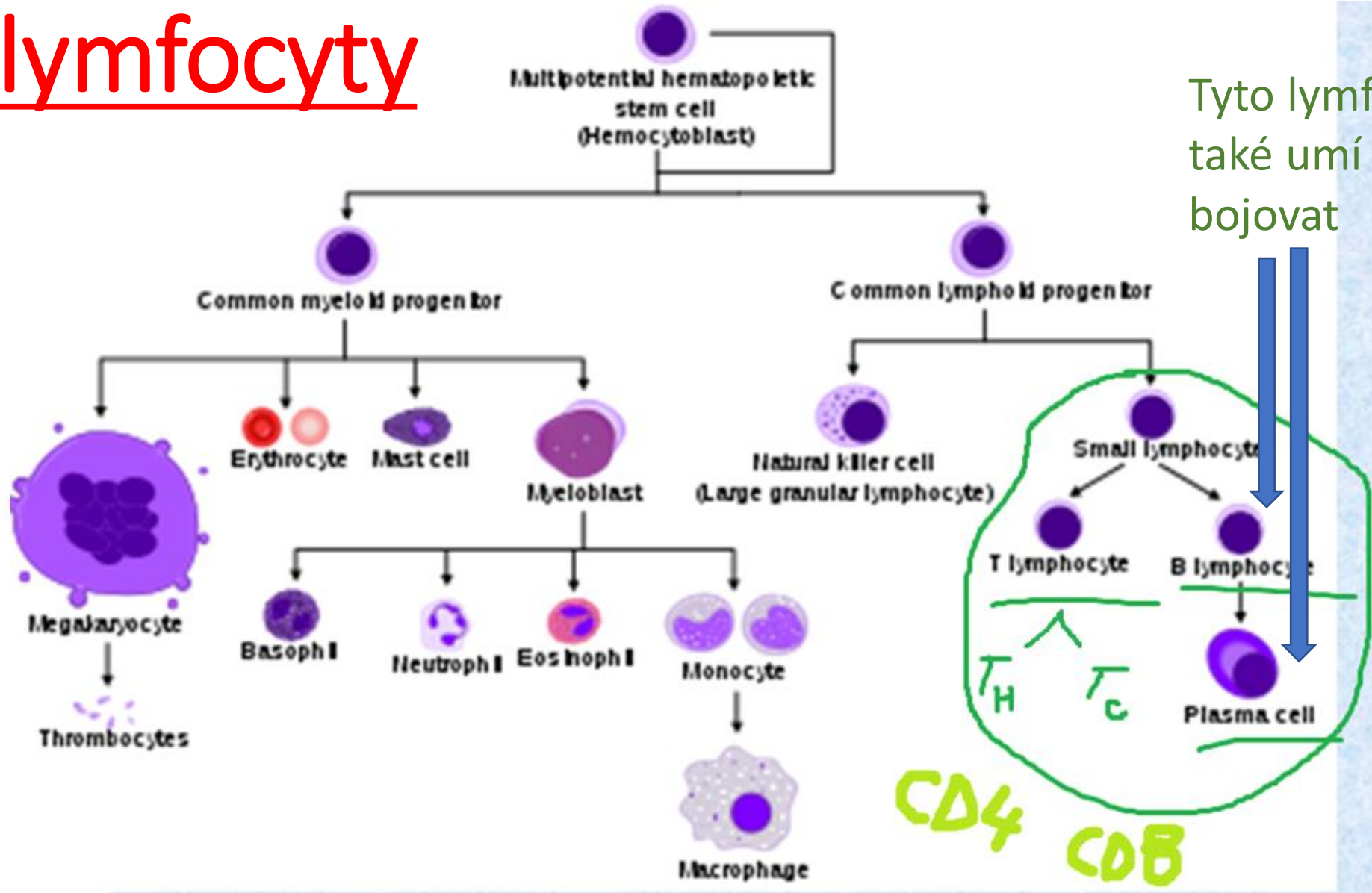
[Cytotoxic T Cells and T Helper Cells - Bing video](#)

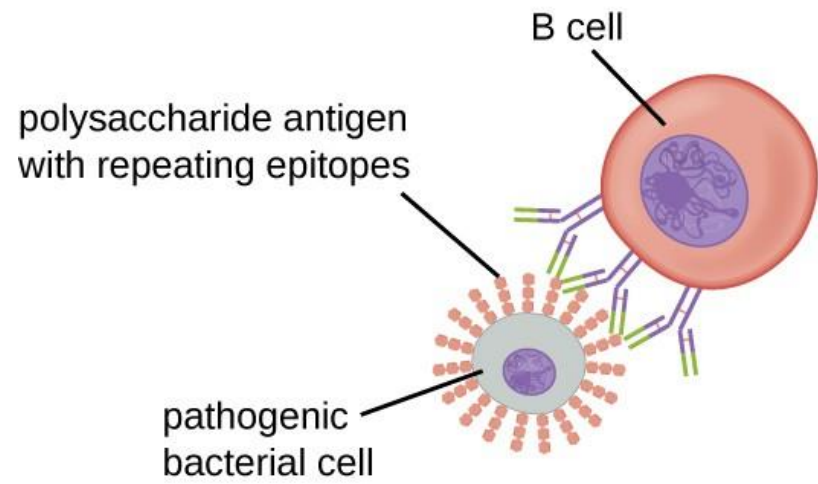


Učebnicové schema

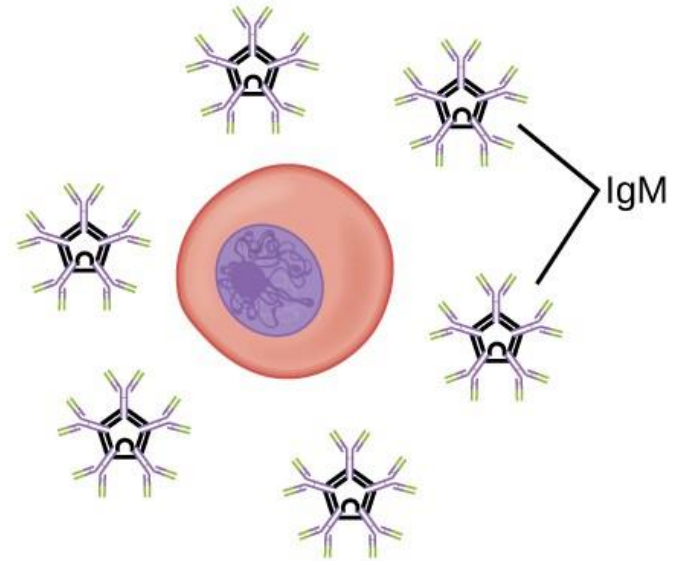


B - lymfocyty





**T cell-independent
B cell activation**



activation of B cell and
secretion of pentameric IgM



Poznámka bokem:

„DO NOT EAT ME“ signal molecules

CD47 and CD200

Lymfocyty – někdy fungují a zabíjí tělu vlastní věci lépe než chceme

Antigen		
	Co-stimulation	No Co-stimulation
Infectious agent	Protective immunity	Recurrent infection
Innocuous substance	Allergy	No Allergy
Grafted organ	Rejection	Acceptance
Self organ	Autoimmunity	Self tolerance
Tumor	Tumor immunity	Cancer

Figure 1.32 Janeway's Immunobiology, Bed. (© Garland Science 2012)

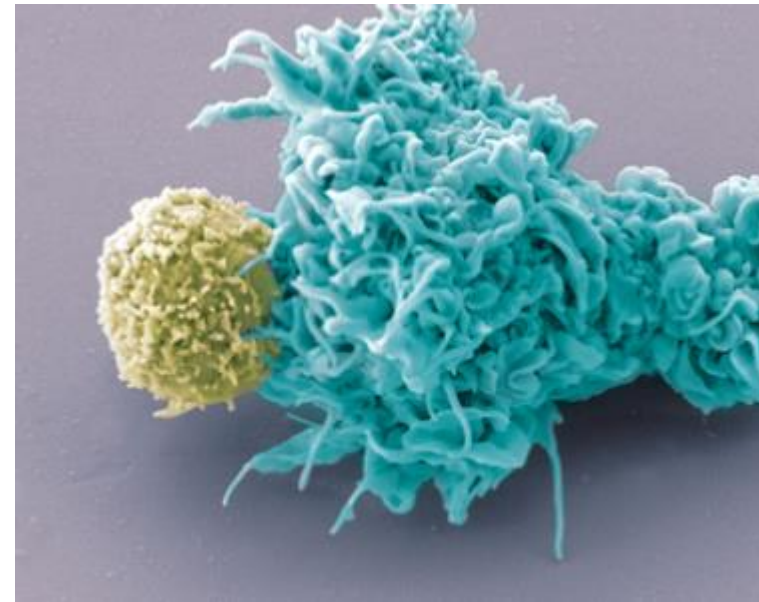
Poznámak na závěr: BOJ LYMFOCYTŮ s PATOGENY je poměrně těžké zkoumat a fotit, ale moderní mikroskopy to umožňují

Boj Makrofágu a bakterie zblízka vyfocen mikroskopem



macrophage bacterium c4d

Stimulace T lymfocytu dendritickou buňkou (antigen prezentující buňka pro aktivaci T lymfocytu)



T lymph. / dendritic cell

B - FLOW CYTOMETRY

- Mikroskopi je krásná, ale není možné každý kousek pacientova těla pomalu prohlížet pod mikroskopem a dělat statistiku jaké a kolik lymfocytů je tam nachystáno nebo jaké a kolik již interaguje s patogenem nebo cancer cell.

Flow Cytometry (česky průtoková cytometrie) is a technique used to detect **and measure physical and chemical characteristics of a population of cells or particles** (například odběr 5 ml krve, nebo biopsie z mízních uzlin). A vyšetření a statistika je hotova v rámci minut ! U mnoha onemocnění jde totiž o čas. U mnoha zase musíme sledovat každý den opakovaně (např akutní leukemické stavy)

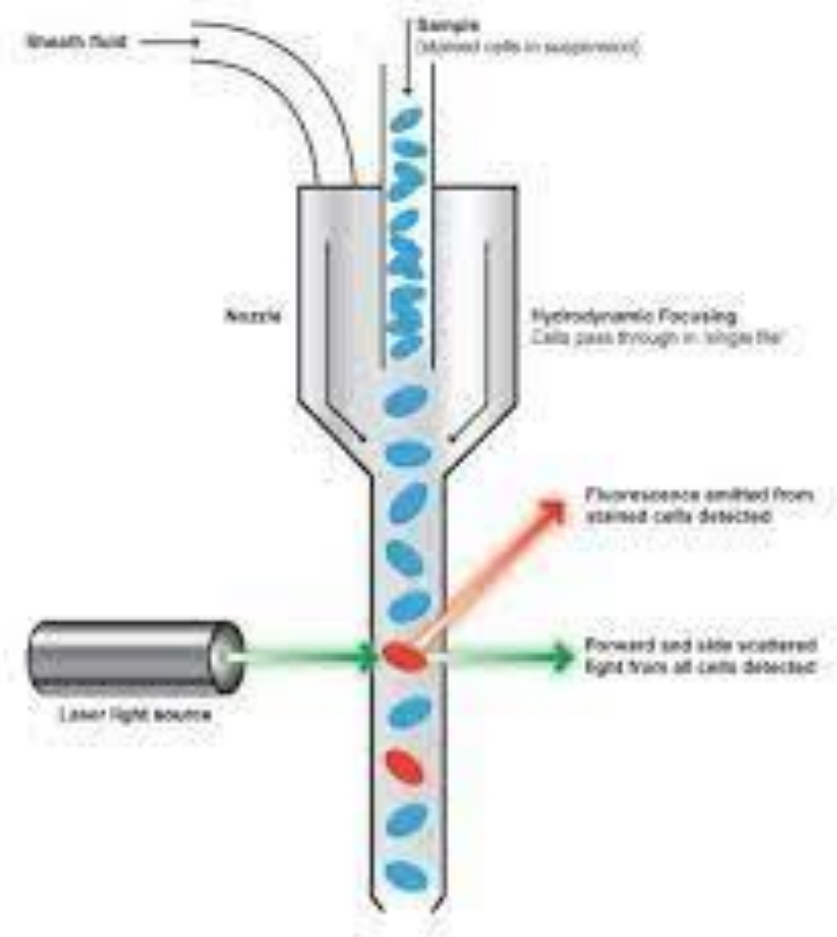
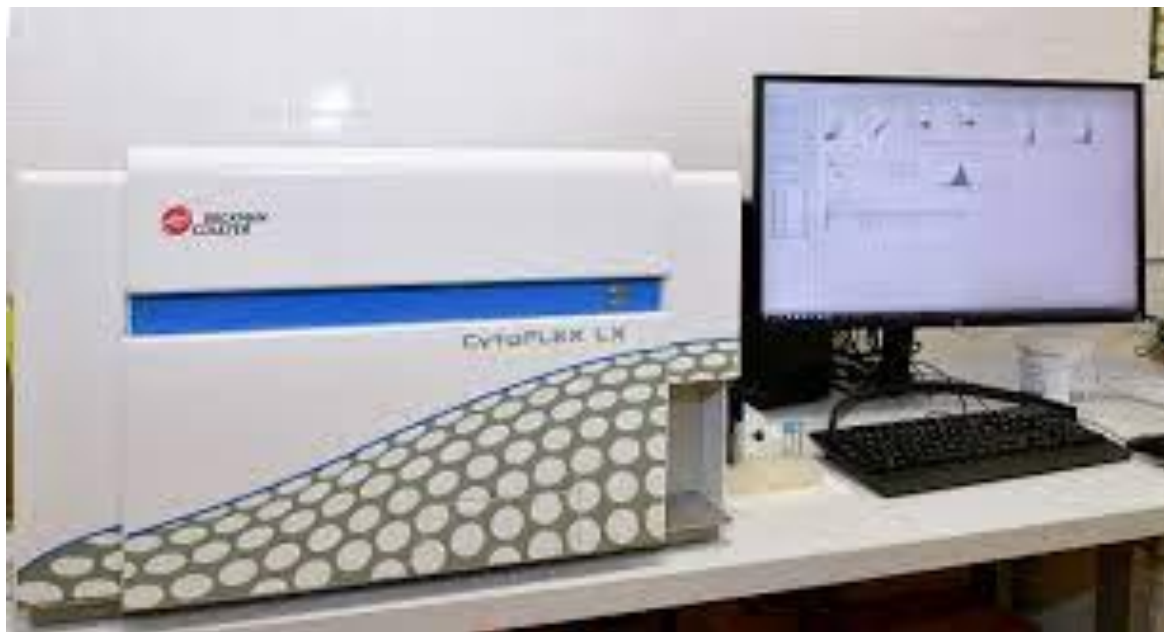
Buňky jsou po té promíchány a naředěny v nosném roztoku (podobné pH jako fyziologický roztok) a pak hnány speciální tryskou přes laser a detektor – vše extrémně jená mechanika řízená počítačem.



macrophage bacterium c4d



Typická průtokový cytometr



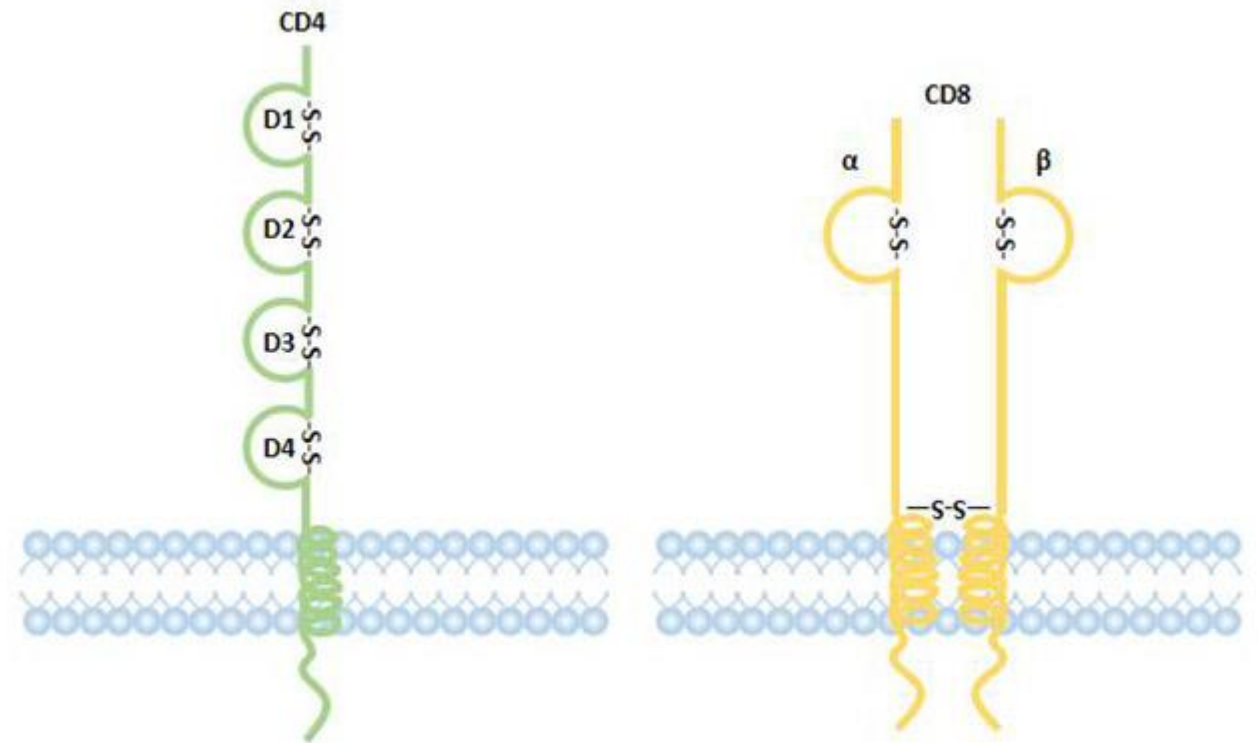
Zopakovali jsme si před chvílí, že například dva různé typy T-lymfocytů mají tyto dva různé markery na svém povrchu

CD4

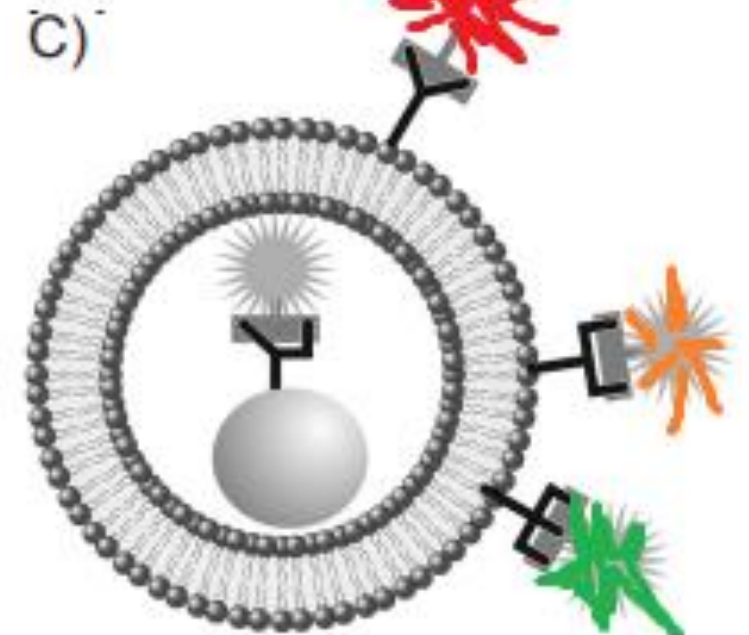
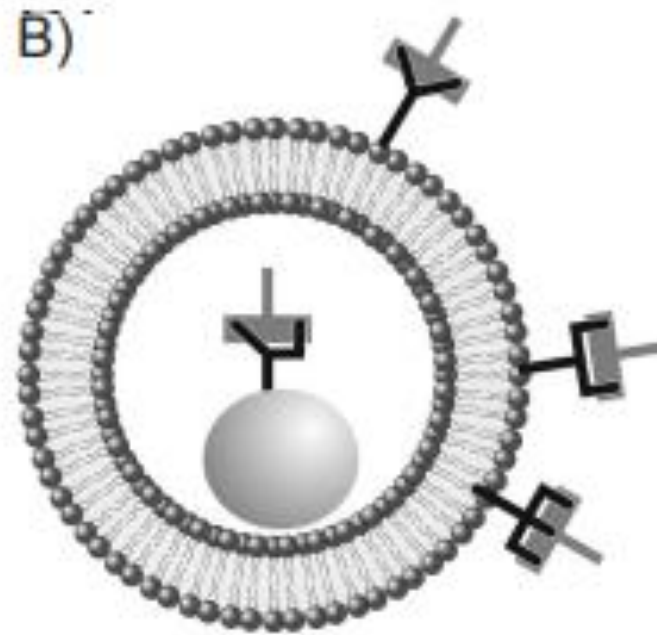
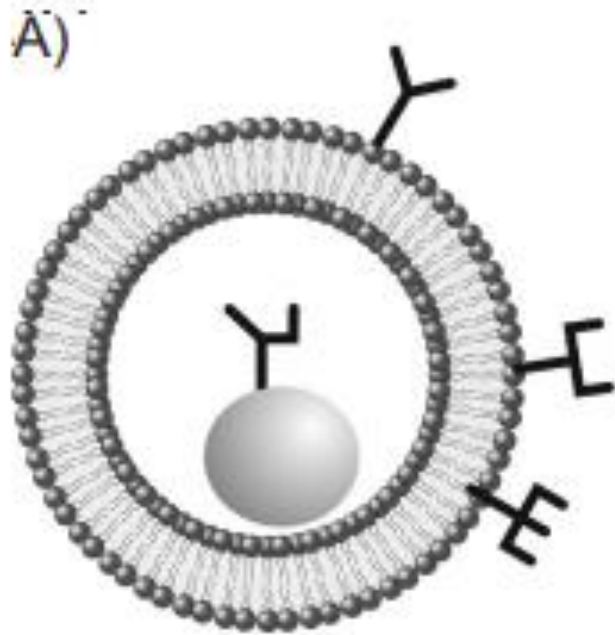
CD4 is a T helper cell marker, which is a single chain transmembrane protein.

CD8

CD8 is a cytotoxic T cell marker, a heterodimer formed by the linkage of α and β chains by disulfide bonds, and the extracellular structure is an IgSF member. The cytoplasmic region of CD8 molecule can be combined with p56lck kinase to participate in signal transduction.



Povrchový znak CD8 nebo CD 4 lze dobře využít k „nabarvení“ a identifikaci buňky:

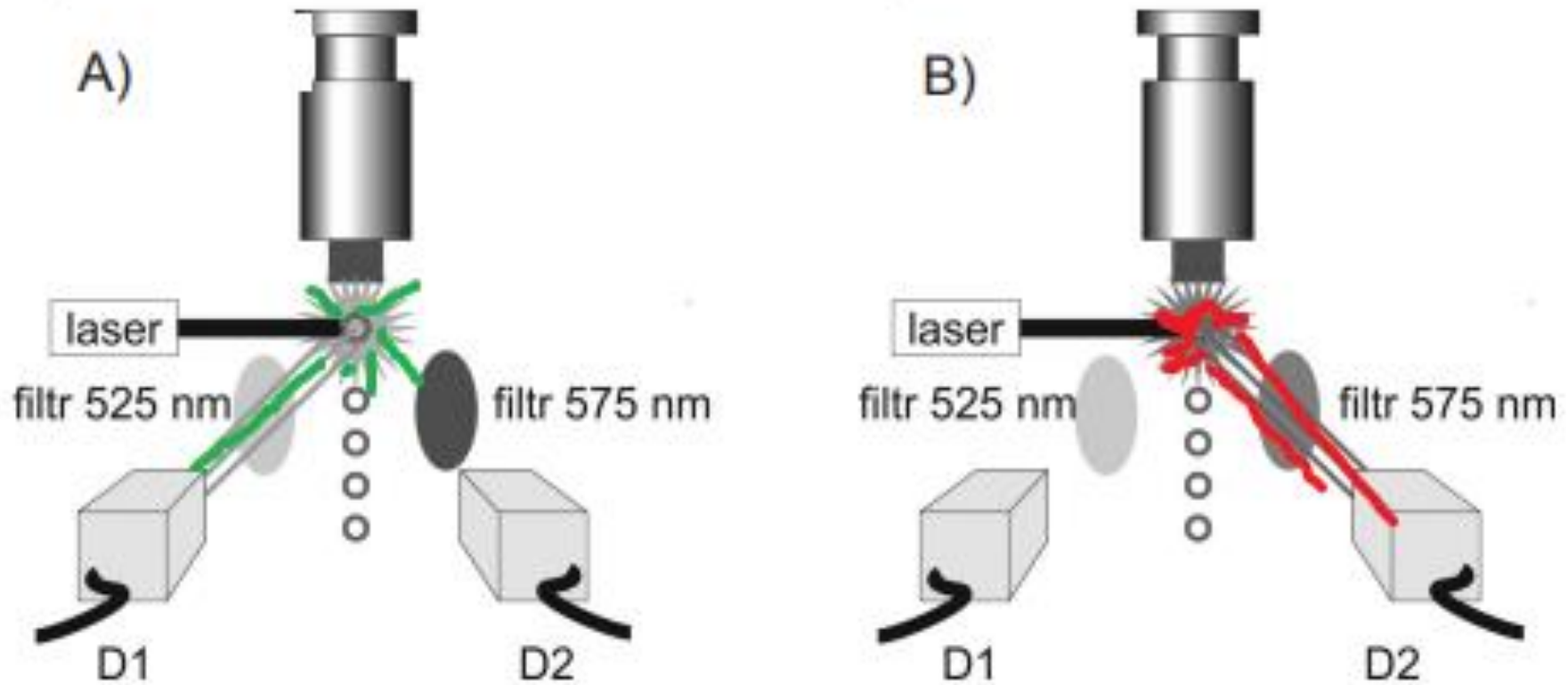


Povrchá mol.

Protilátka

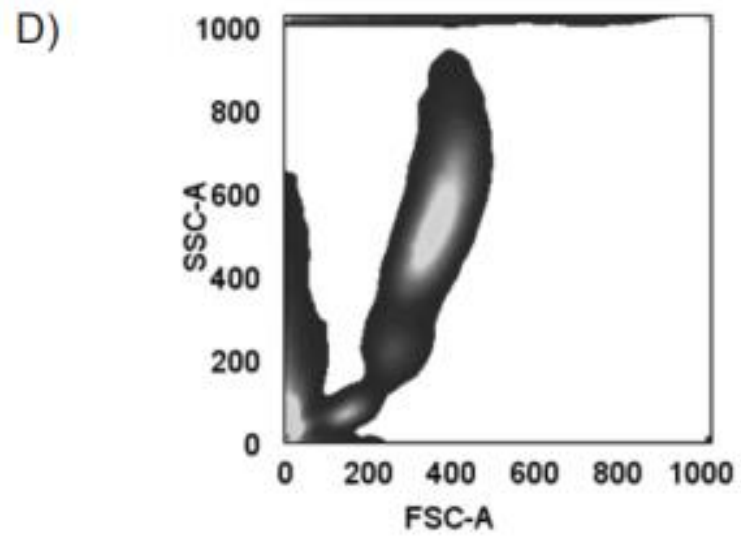
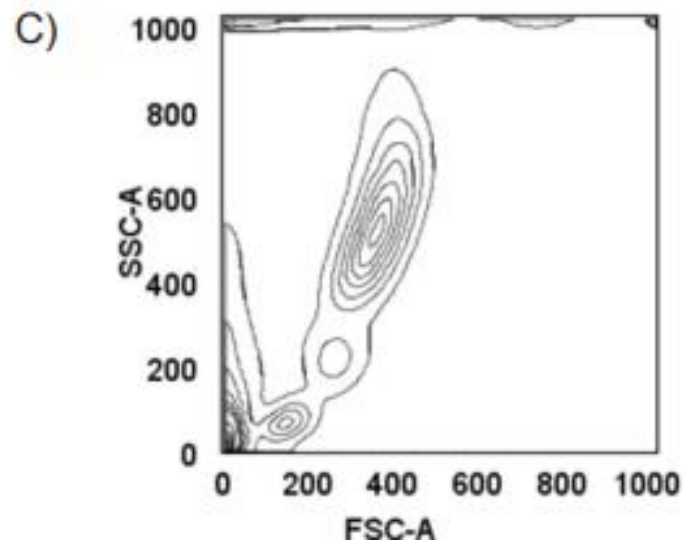
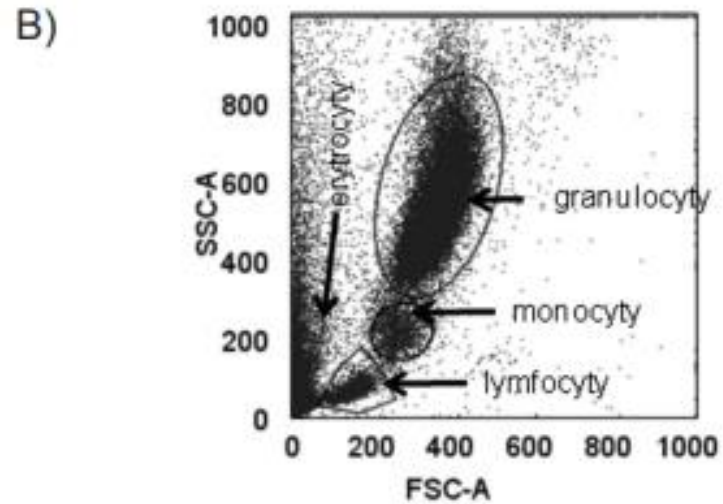
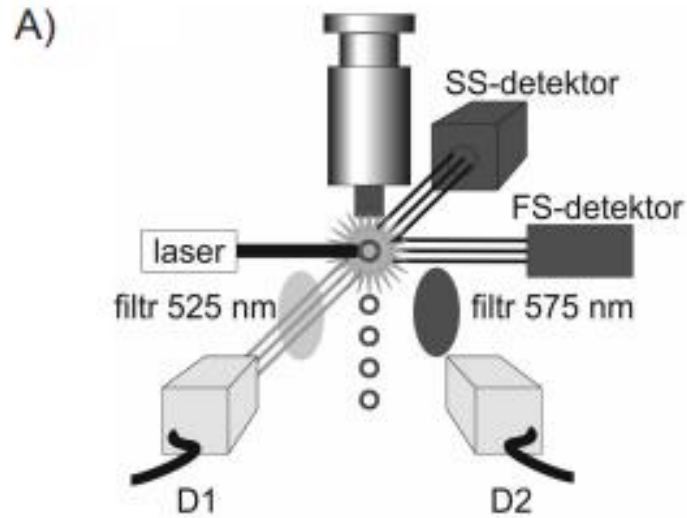
Protilátka+Fluo

Buňky s nabarveným znakem CD8 nebo CD 4 pak nalejeme do průtokového cytometru a počítač už rychle počítá kolik je kterých:

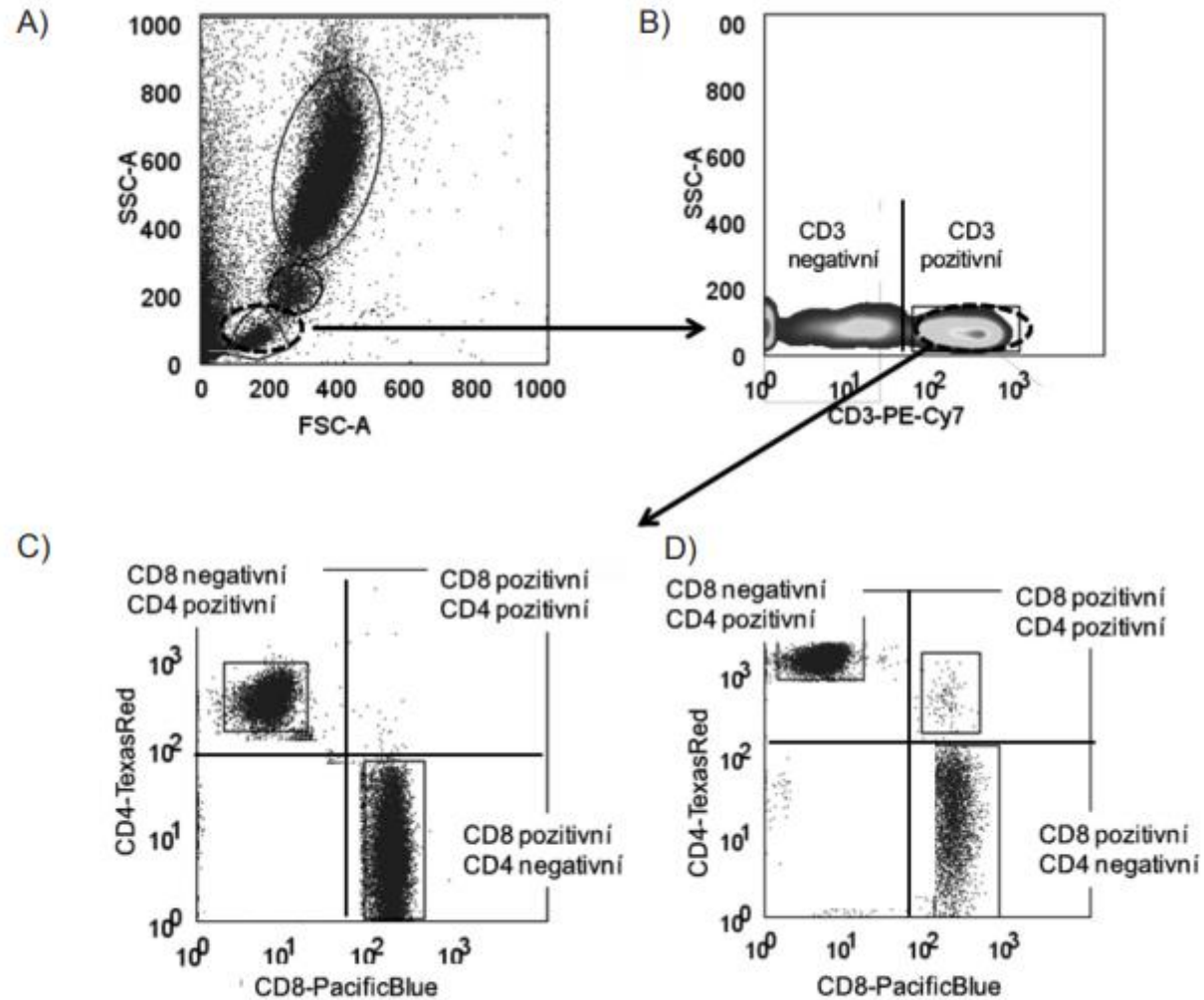


Obr. 3.14.2. Základní princip fluorescenčního modu průtokového cytometru – suspenze buněk je protlačována velmi ma-

Moderní multiparametrické cytometry



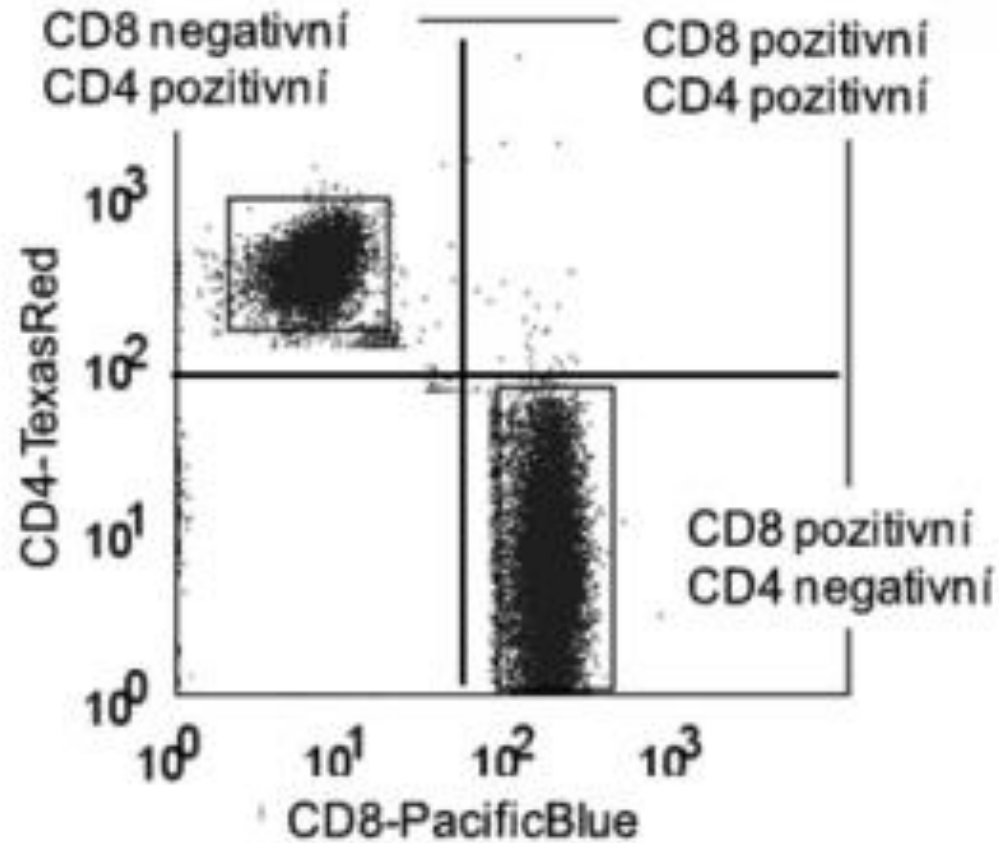
Tak může vypadat výsledek vyšetření pacientovy krve:



Obr. 3.14.5. Postupná analýza vzorku od globálního scatter-plotu k detailní analýze subpopulace T-lymfocytů. **A)** Rozdělení leukocytů na základě velikosti a granularity buněk. **B)** Zagatování T-lymfocytů na základě CD3 znaku. **C)** rozlišení CD4+ a CD8+ T-lymfocytů, fyziologicky standardní situace. **D)** CD4+ a CD8+ a „double pozitivní“ T-lymfocyty u pacienta s počínající lymfoblastickou leukémií (důsledek narušeného vývoje T-lymfocytů).

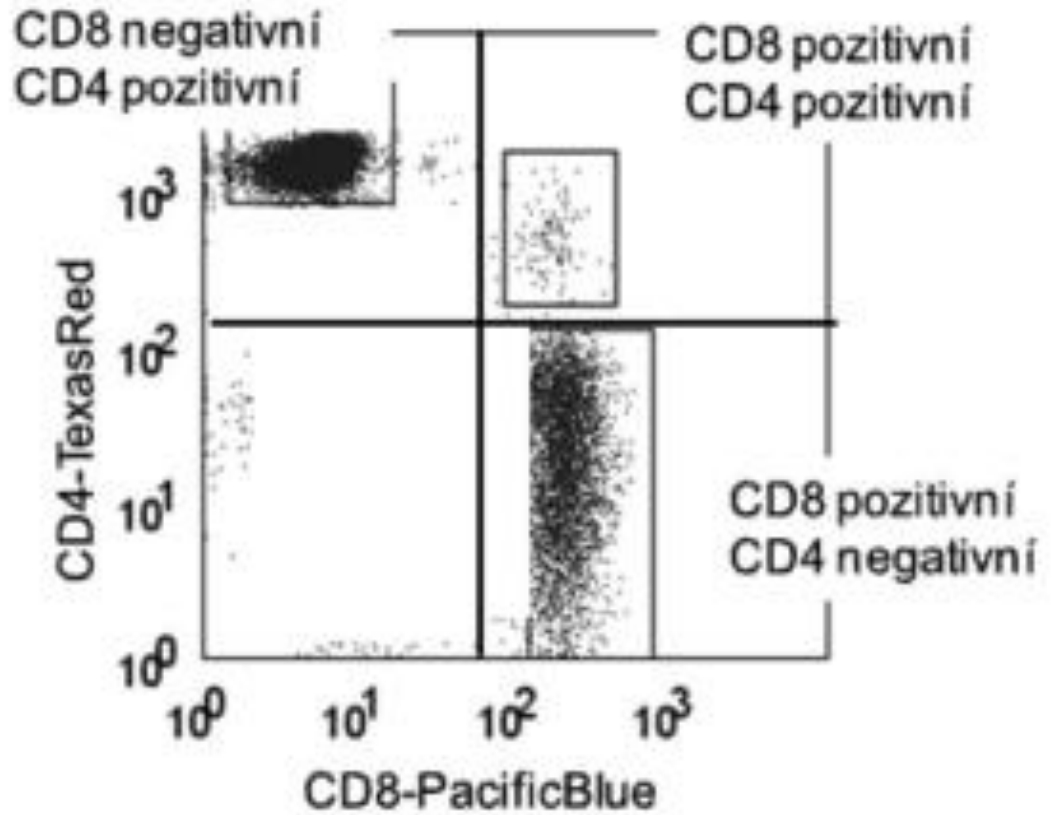
Najdete rozdíl ????????????????????

Zdravý



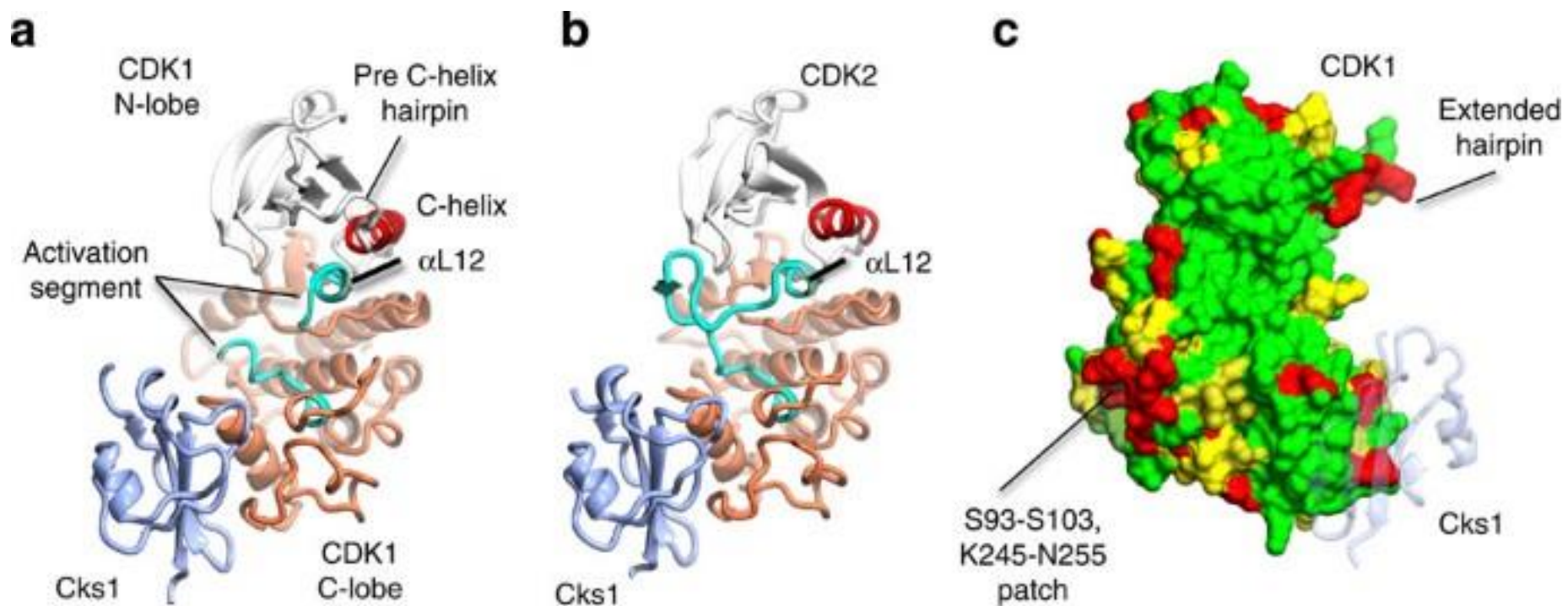
Nemocný:

D)



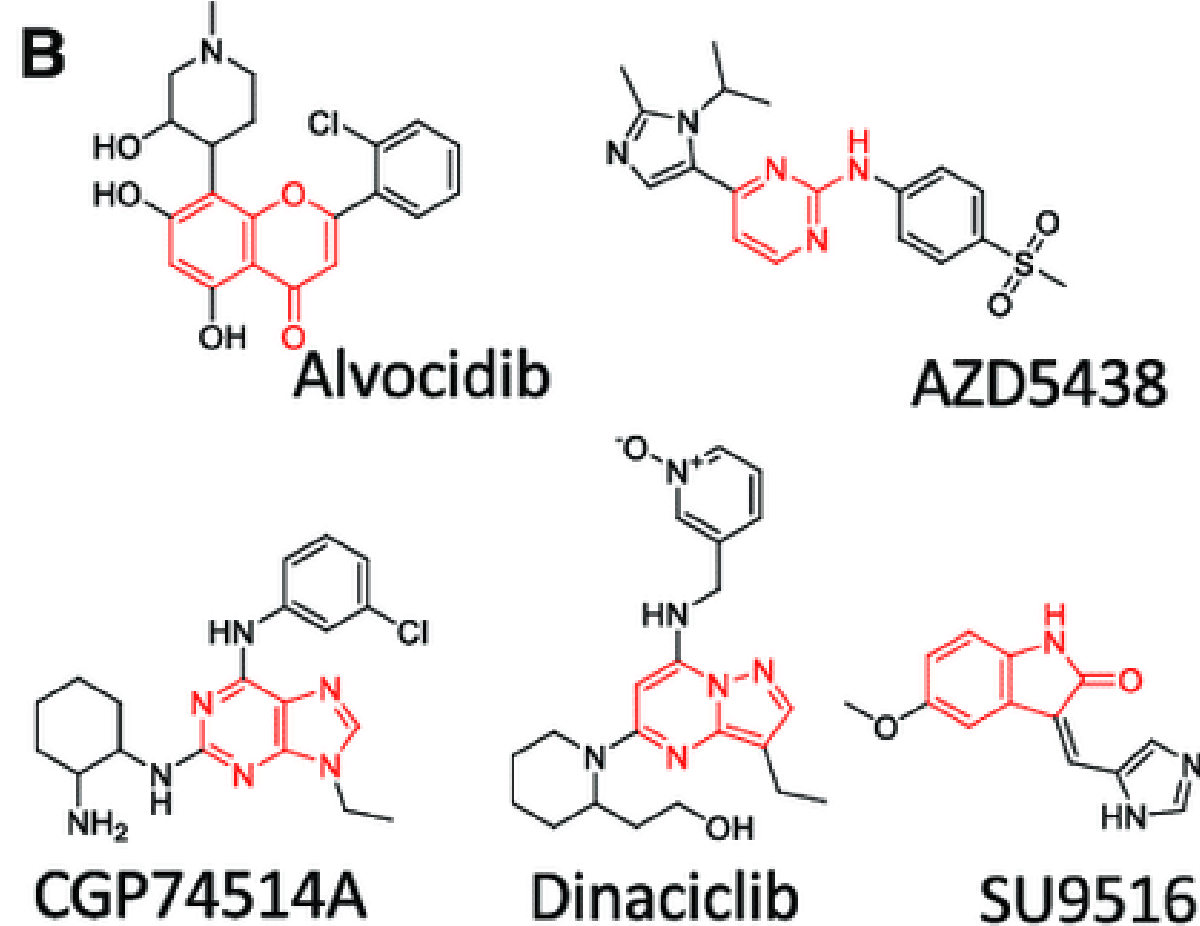
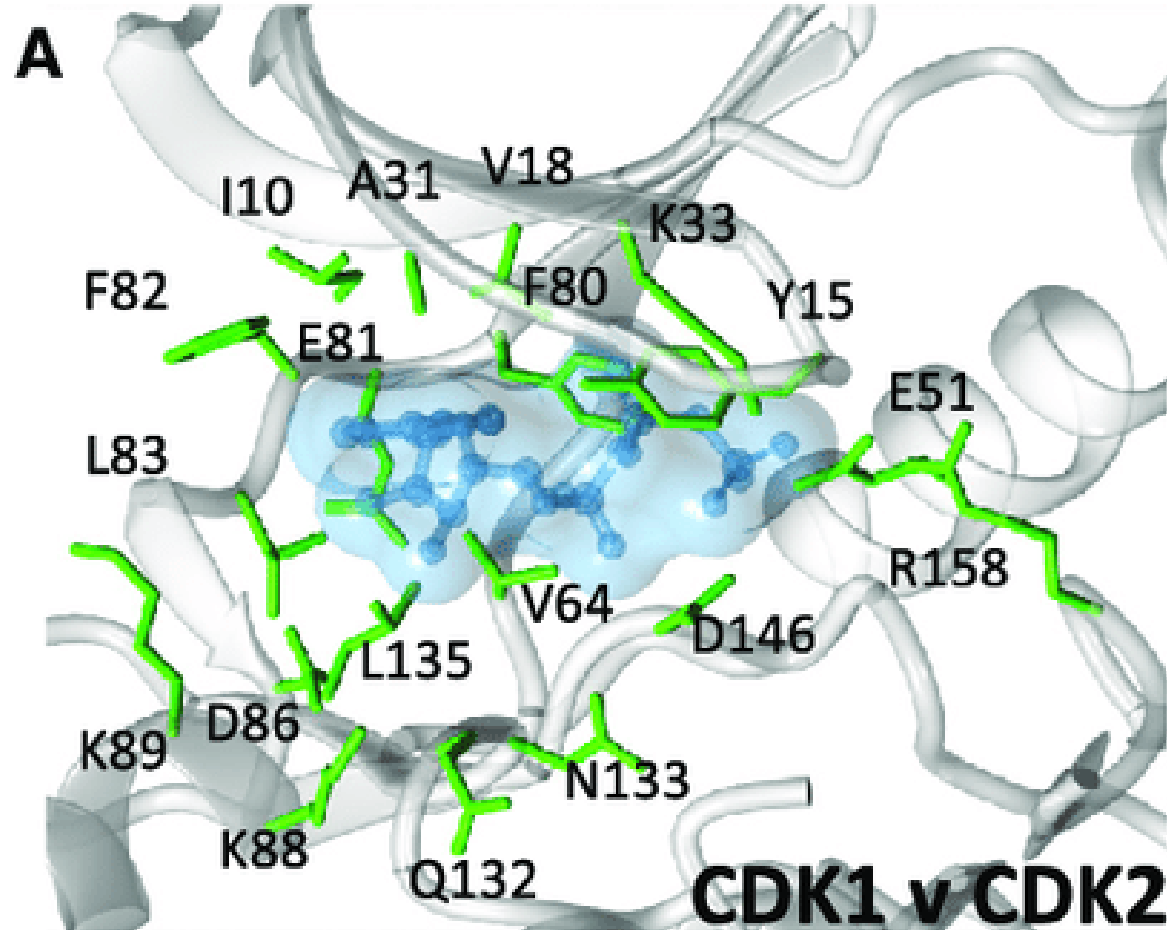
C – IN SILICO návrhy léčiv

Nejdříve je potřeba do počítače nahrát 3D strukturu atomů tvořících enzym:



A přesně zjistit kde je tzv. AKTIVNÍ MÍSTO enzymu

Pak pomoci počítače zkoušíme hledání (dokování) specifických inhibitorů do modelu enzymu.



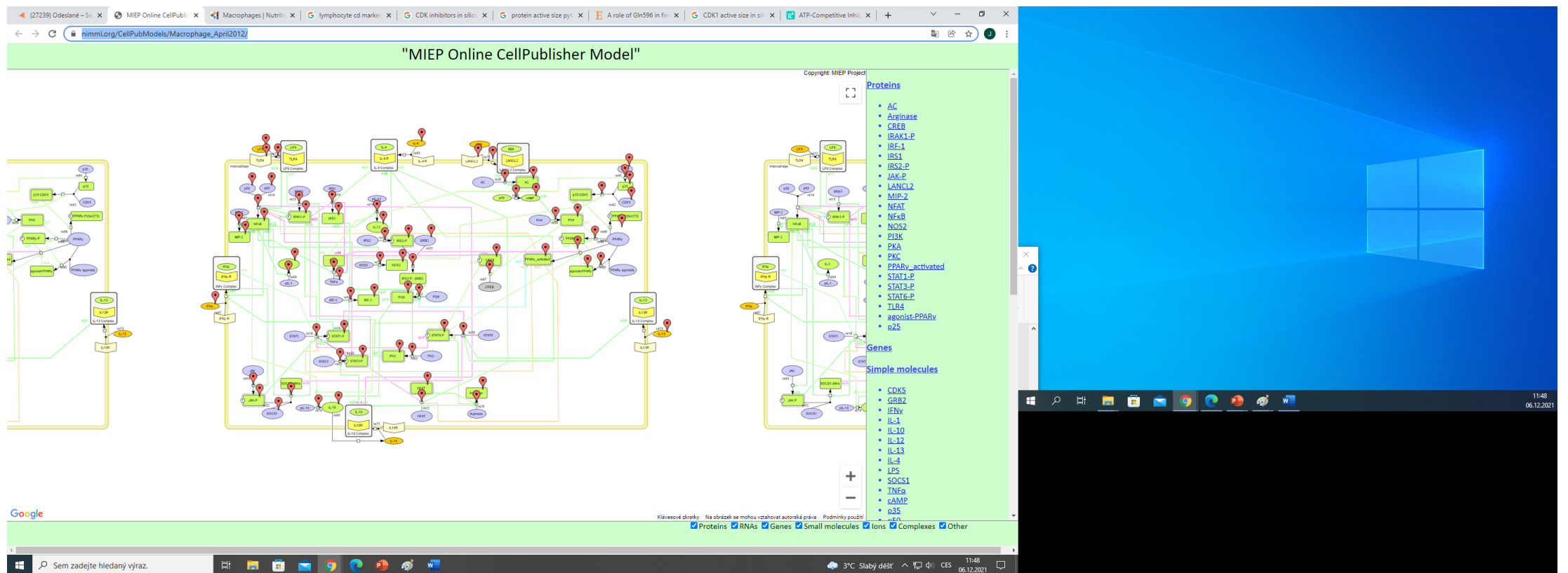
- Ten který „sedne“ nejlépe a „zašpuntuje“ aktivní místo natrvalo je ideální pro použití a testování na zvířatech a pak na klinické studie.
- Není to samozřejmě lehký proces. Neboť řada perfektní „špuntu“ se ukáže jako nebezpečná pro řadu jiných životně důležitých enzymů, třeba zastavuje nebo zpomaluje enzym P450 v játrech a to je průšvih a proto musíme testovat a hledat jiné makromolekuly pro zašpuntování.

Celý obor počítačového simulování se jmenuje IN SILICO PHARMACOLOGY

Více přehledově např na

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1978274/>

IN SILICO modely se začínají používat také na modelování sady interakcí imunitních buněk v konkrétním případě nemoci :
tzv. Kinetické Modely interakcí buněk



https://nimml.org/CellPubModels/Macrophage_April2012/