

Organismus → výměna energie a informací s okolím → otevřený systém

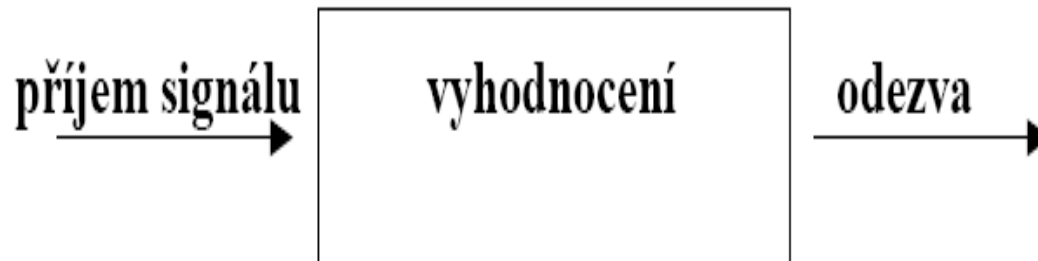


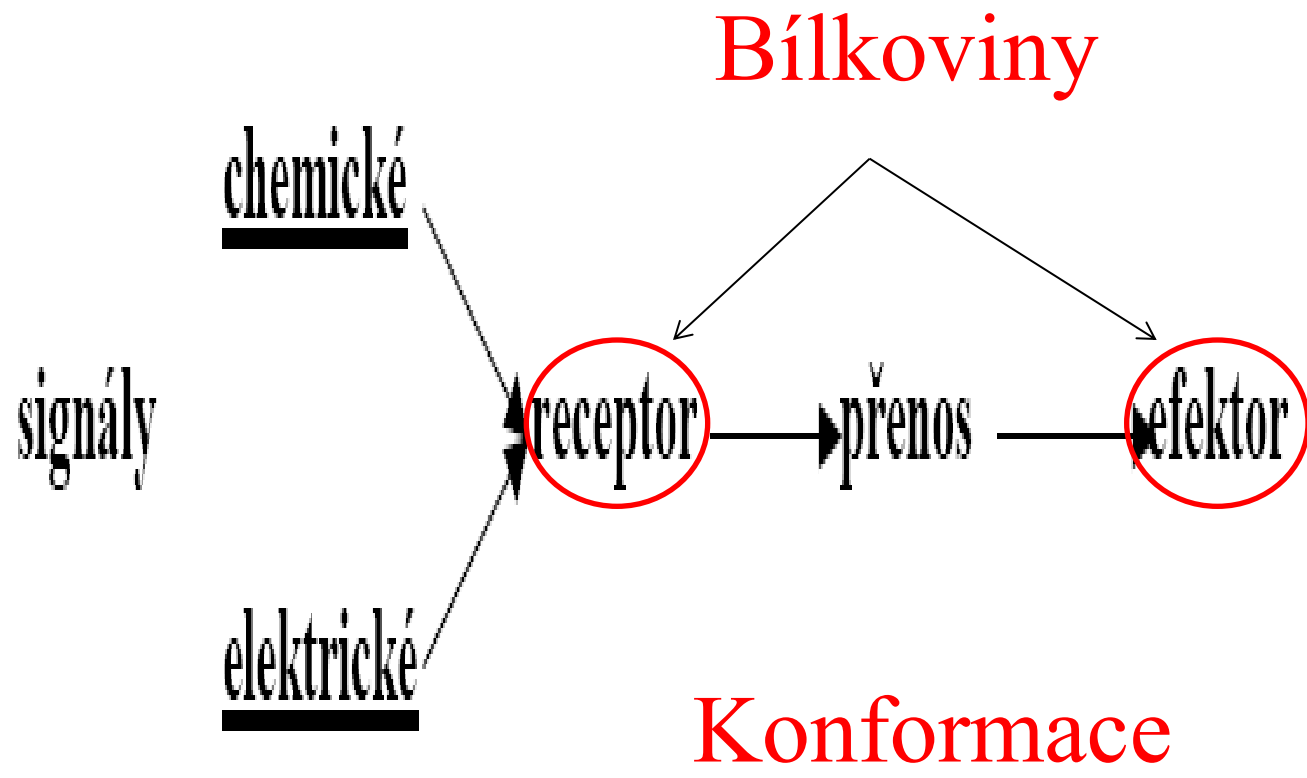
Stálost vnitřního prostředí - homeostáza

Reakce na změny vnějšího prostředí

BIOCHEMIE REGULACE

WIENER – kybernetika





Regulační mechanismy

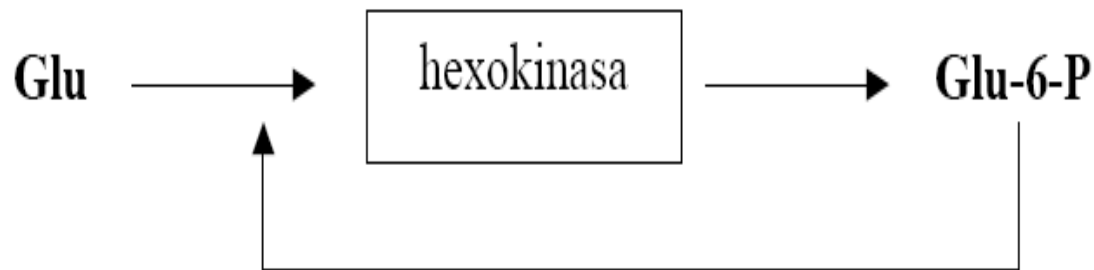
E
V
O
L
U
C
E



Regulace na enzymové úrovni – rychlá odezva

- Michaelisovskou kinetikou – hexokinasa $K_m 10^{-4}$ M
– glukokinasa $K_m 10$ mM

- Inhibicí produktem



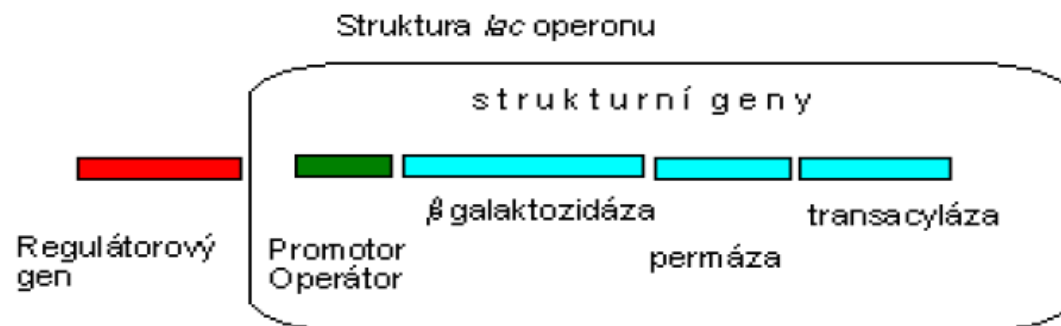
- Zpětnou vazbou – allosterie negativní x pozitivní

- Řídícími enzymy v cyklech – citrátový cyklus - ICDH
– glykolysa PFK

- Kovalentí modifikací – proteasy
– fosforylasa A B
– trombin

Regulace hladiny enzymů v buňce

- **Operon** - skupina strukturních genů
DNA koordinovaně regulovaných
promotorem a operátorem



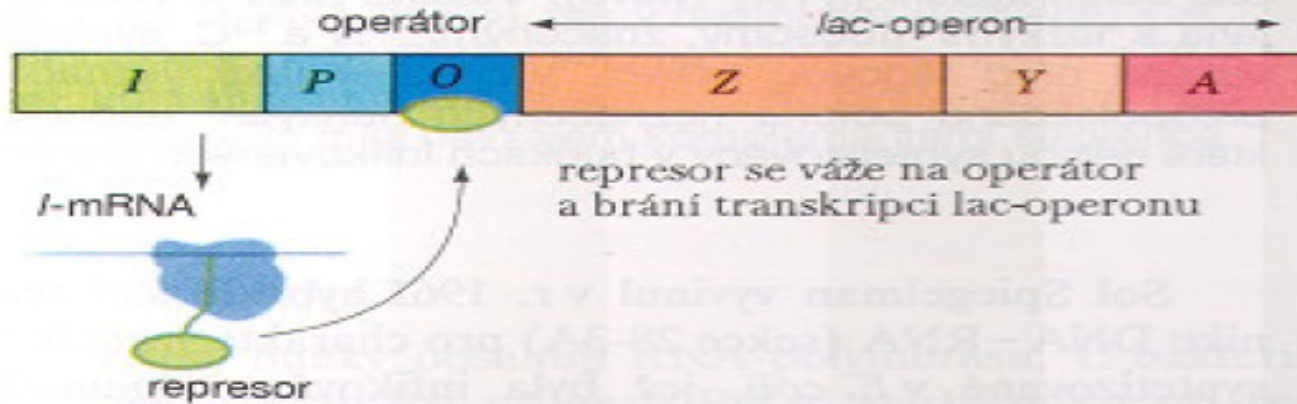
Regulace hladiny enzymů v buňce

- Promotor - oblast poblíž genu, kde se váže RNAPolymerasa
- Regulátorový gen - gen produkující represor
- Operátor - místo vazby represoru

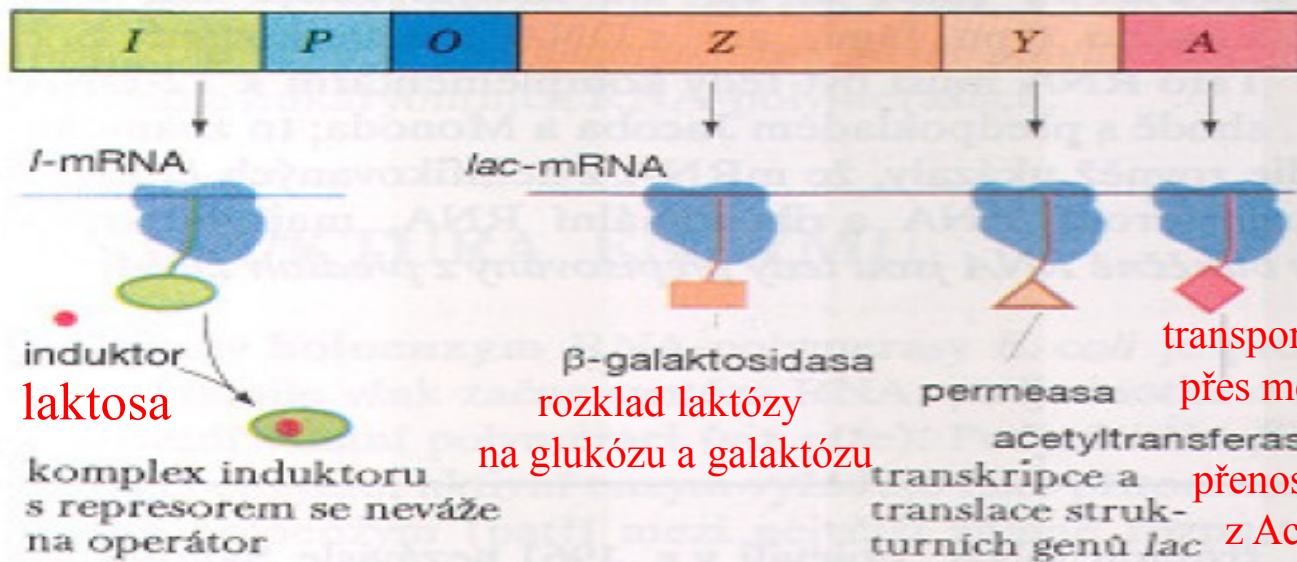
Regulace na úrovni NK – indukce a represe – pomalá odezva

JACOB MONOD (1961) operonový model

(a) bez induktoru

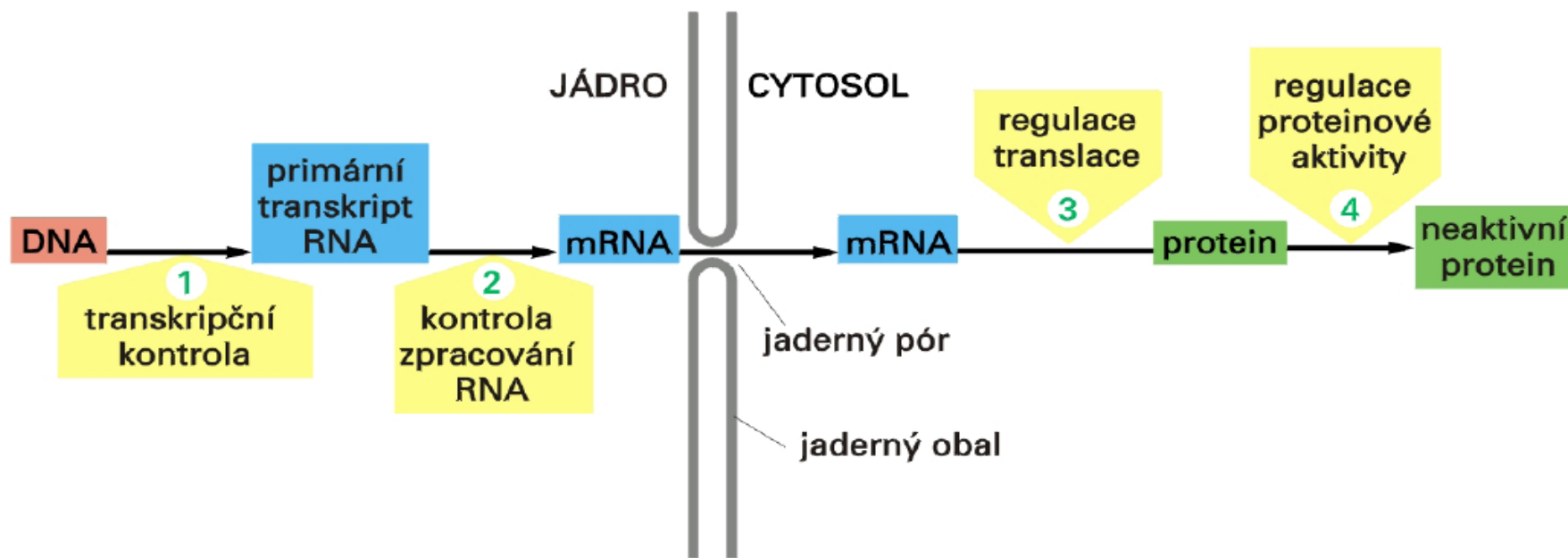


(b) s induktorem



Regulace na úrovni NK – indukce a represe – pomalá odezva

Čtyři kroky, ve kterých může být regulována exprese eukaryontních genů



Prostorové uspořádání

- **Kompartmentace - mitochondrie – β oxidace, citrátový cyklus, respirace**
 - **cytoplasma – glykolýza, syntéza mastných kyselin**
- **Transportní systémy - ATPasa**
 - **karnitinový cyklus**

Humorální regulace

Endokrinní systém – žlázy s vnitřní sekrecí → hormony

BAYLISS, STARLING (1904) - hormony

Chemické složení – NO, AMK, peptidy, bílkoviny, steroidy,
k.arachidonová

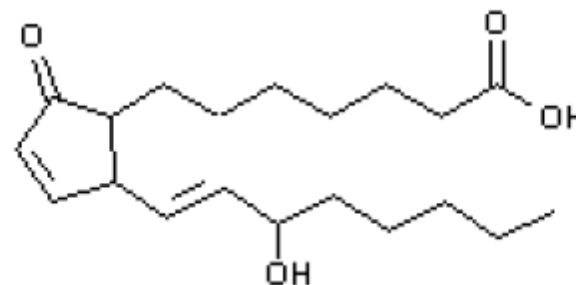
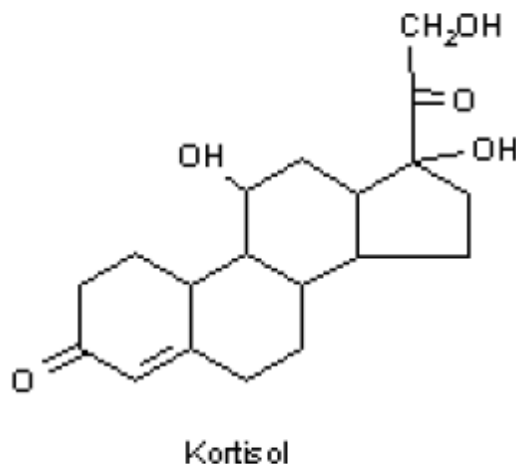
Hormony

- aminokyselinové, peptidové,
steroidní, pocházející z MK



$^+$ H₃N.His.Ser.Glu.Gly.Thr.Phe.Thr.Ser.Asp.Tyr.Ser.
.Lys.Tyr.Leu.Asp.Ser.Arg.Arg.Ala.Gln.Asp.Phe.Val.
.Gln.Trp.Leu.Met.Asn.Thr.COO⁻

Glukagon



Prostaglandin PGA1

Hormony

Působení

- regulace proteosyntesy (pomalé)
- regulace katalytické funkce enzymů (rychlé)
- regulace transportních pochodů (rychlé)

Hormony

Rozdělení :

a) žlázkové hormony - žlázy s vnitřní sekrecí – většina

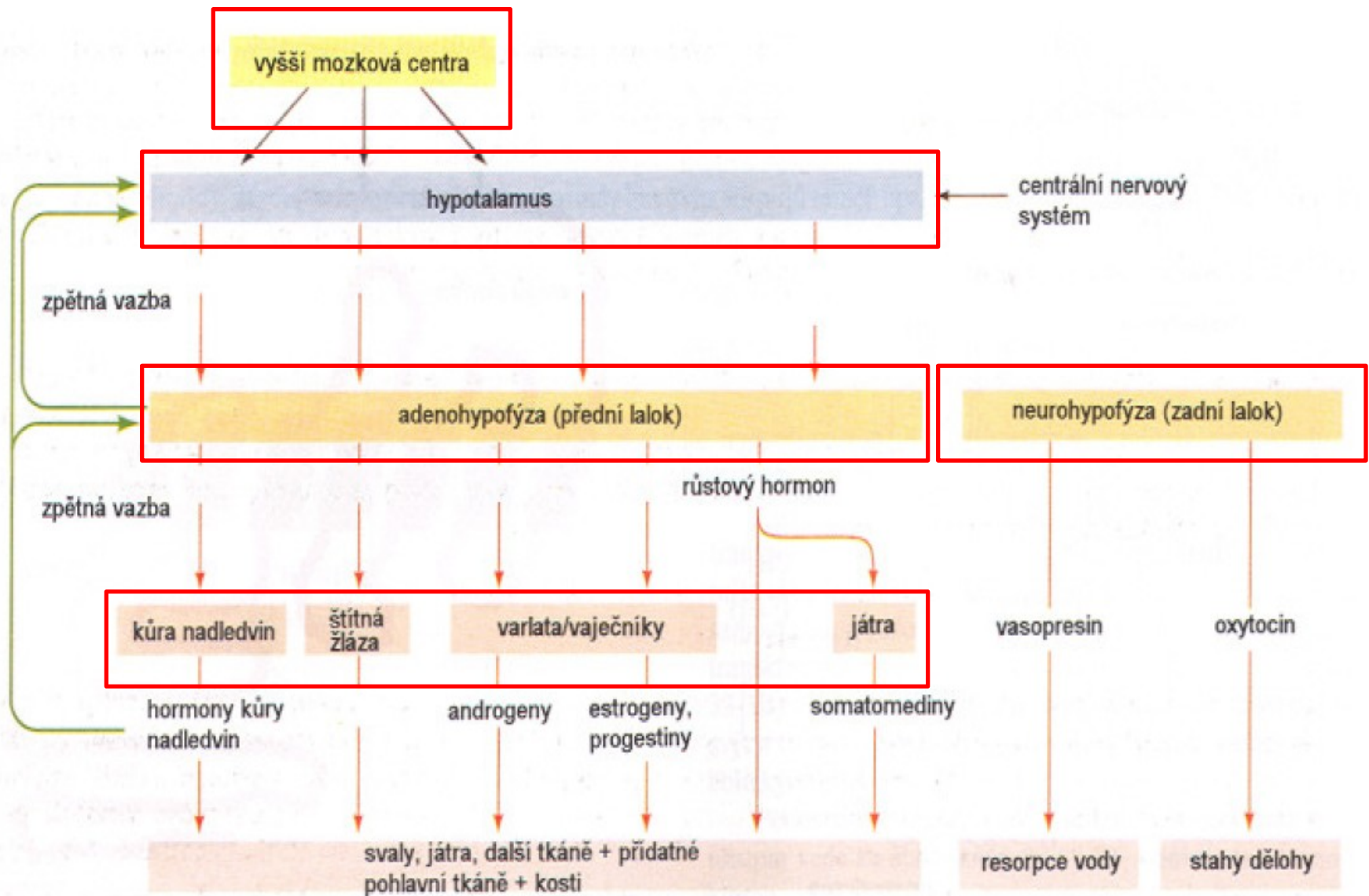
b) neurohormony hypothalamu (liberiny a statiny) a v neurohypofýze (oxytocin a vasopresin)

c) **adenotropní** v adenohypofýze a řídí vylučování vlastních hormonů z jednotlivých endokrinních žláz.

d) **tkáňové hormony** v neendokrinních žlázách a působení ve stejné tkáni
erythropoetin (ledviny)

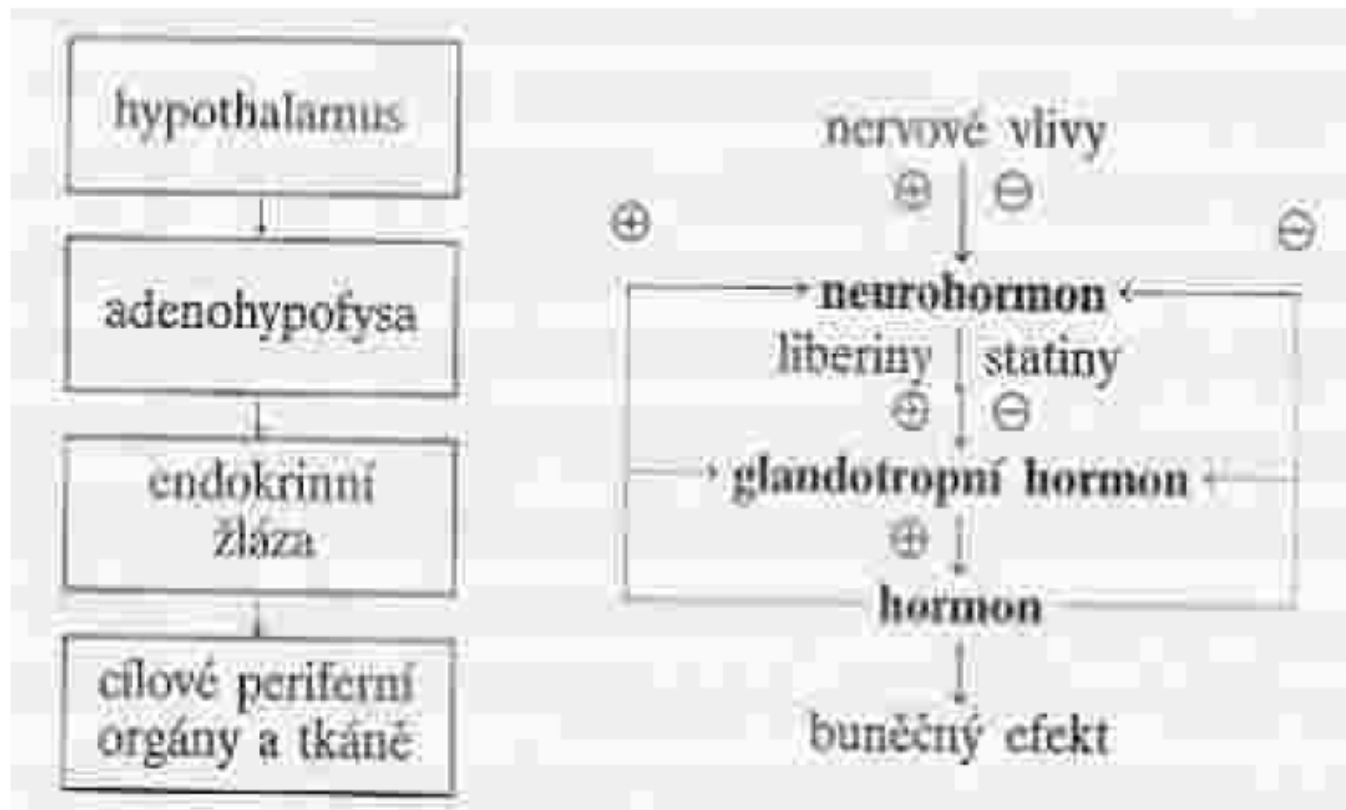
e) **mediátory** - uvolují se z různých buněk
histamin, serotonin

Řízení



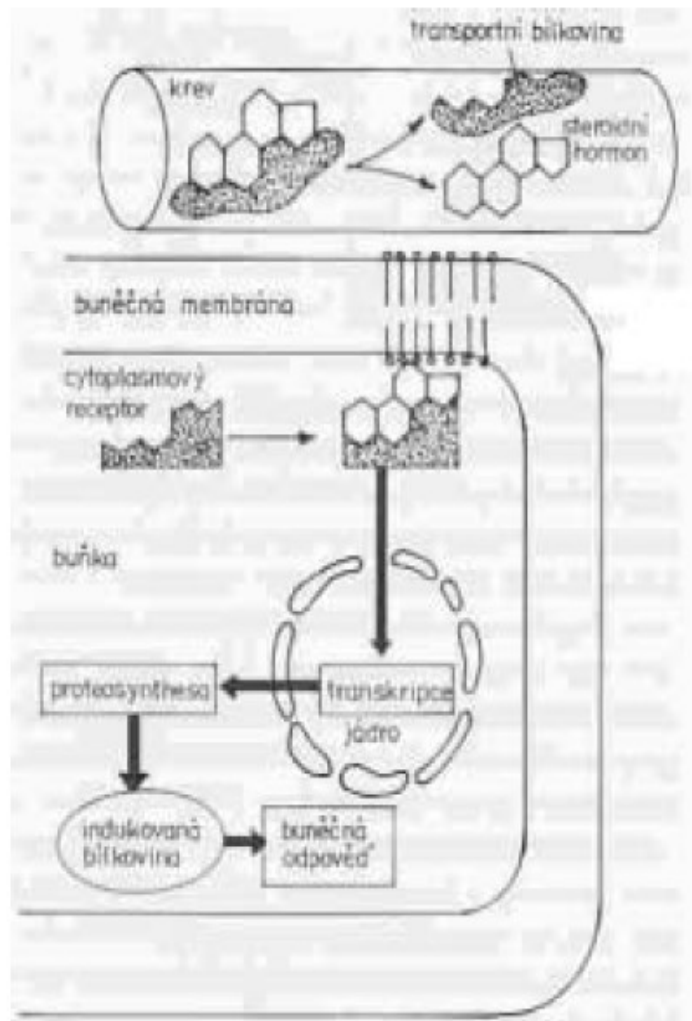
Řízení

CNS

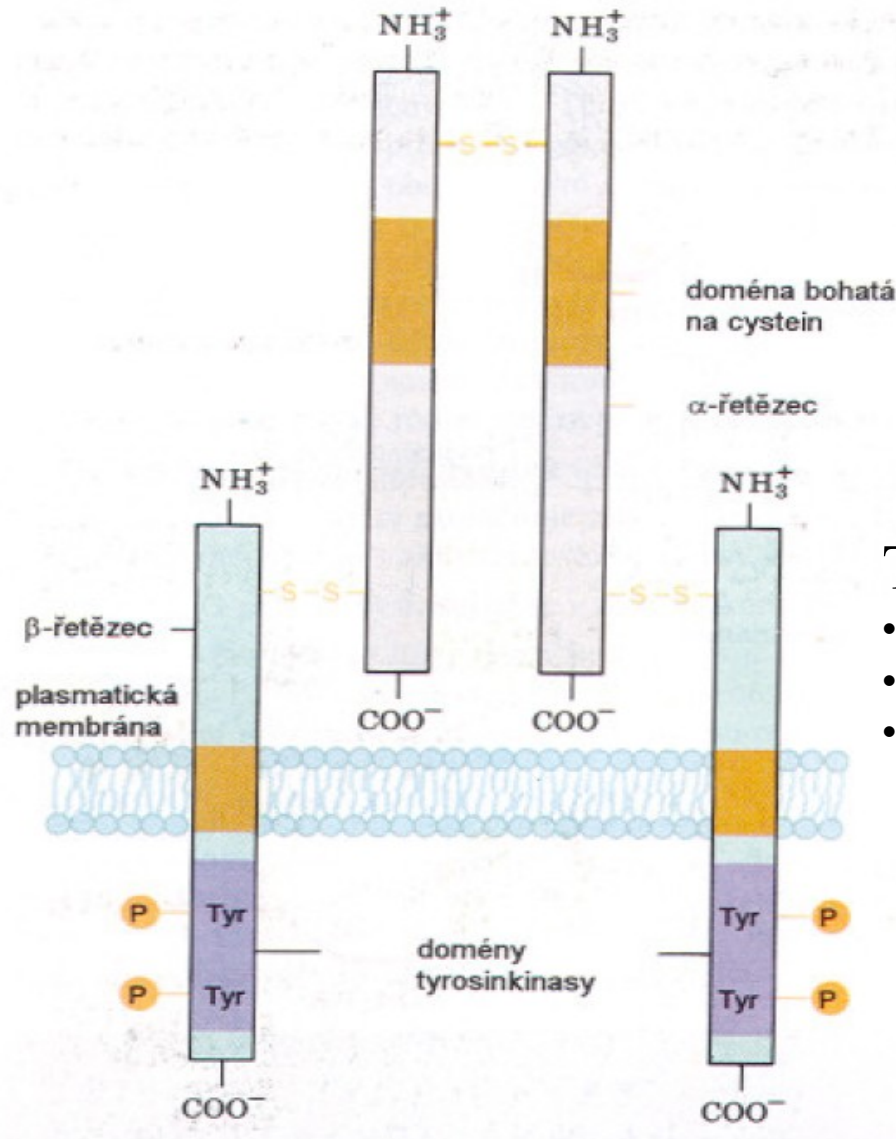


Receptory pro hormony

Steroidy-tyroidní hormony



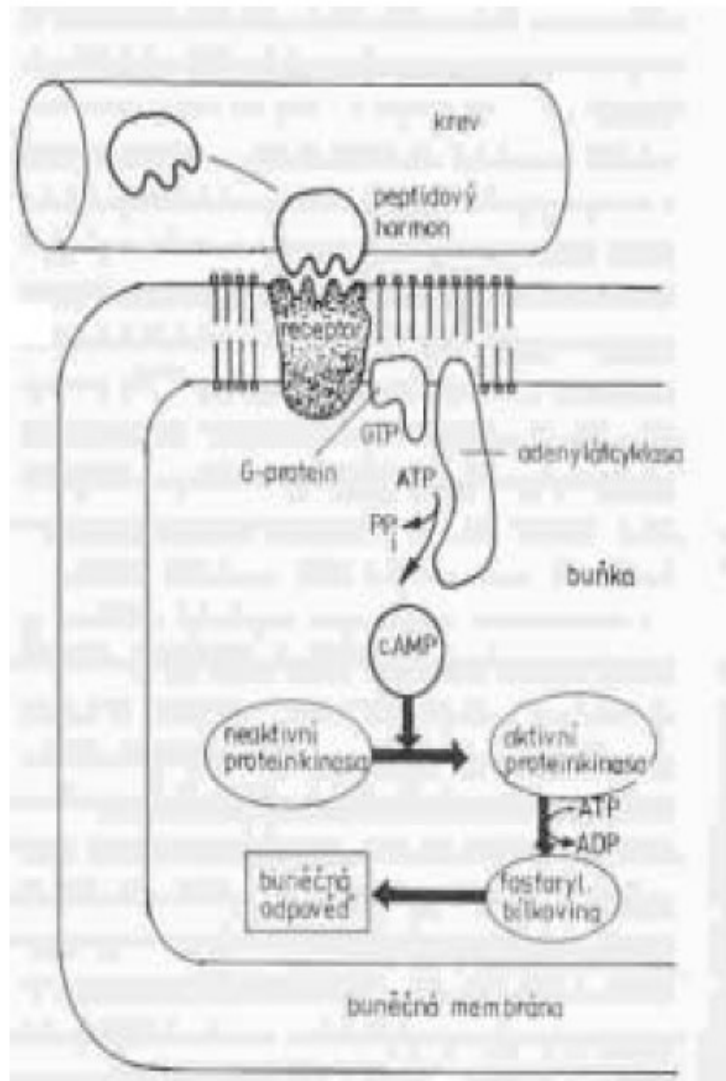
Inzulín



Tyrosinkinasa

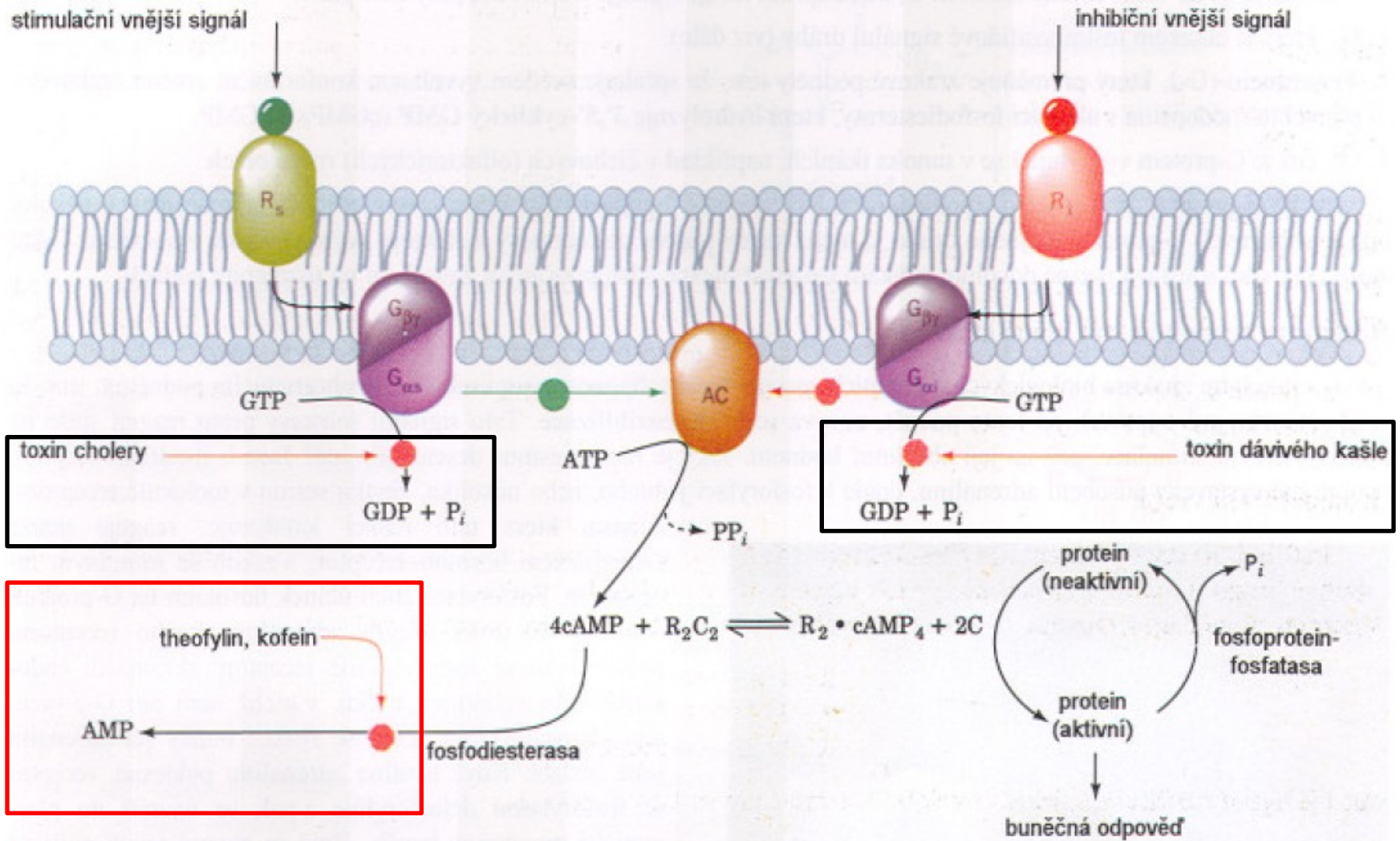
- Navazání inzulínu
- Autofosforylace
- Defosforylace enzymů
 - Glykogenfosforylasa
 - Pyruvátdehydrogenasa
 - H.C. lipasa

Peptidy



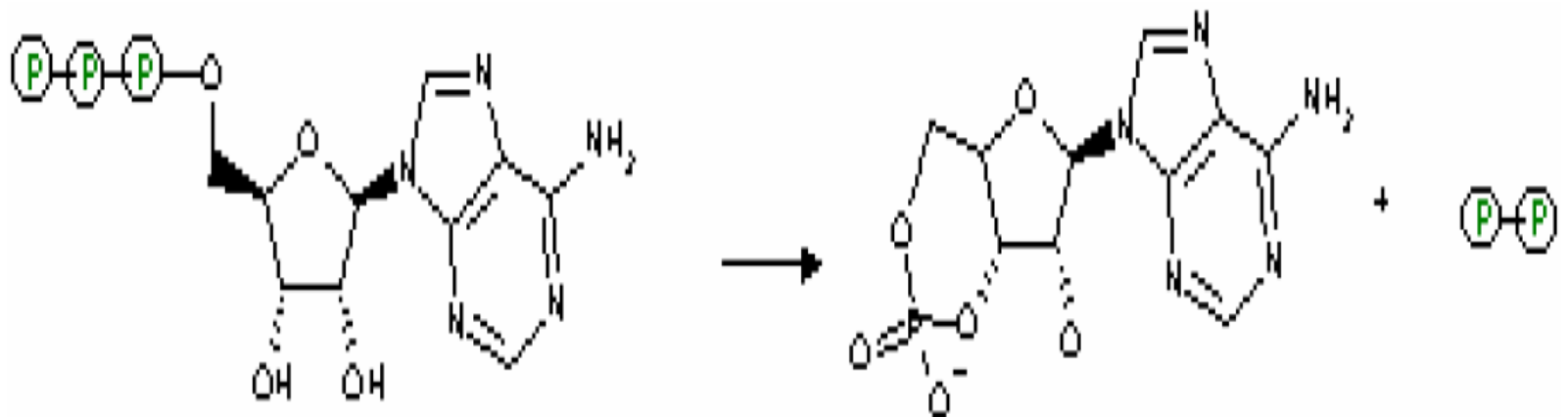
Druží poslové

cAMP



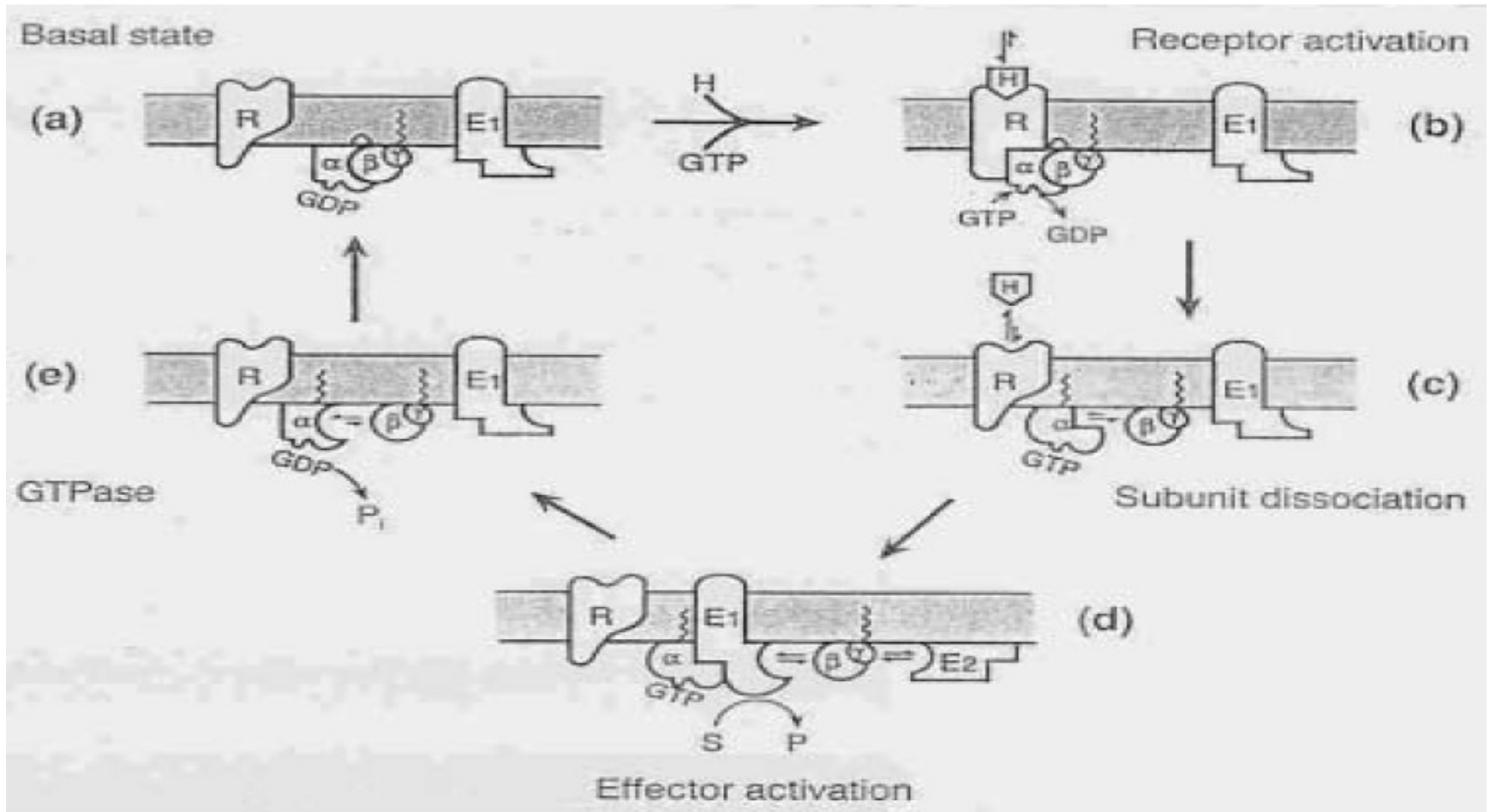


Cílový enzym: aktivace proteinkinasy A

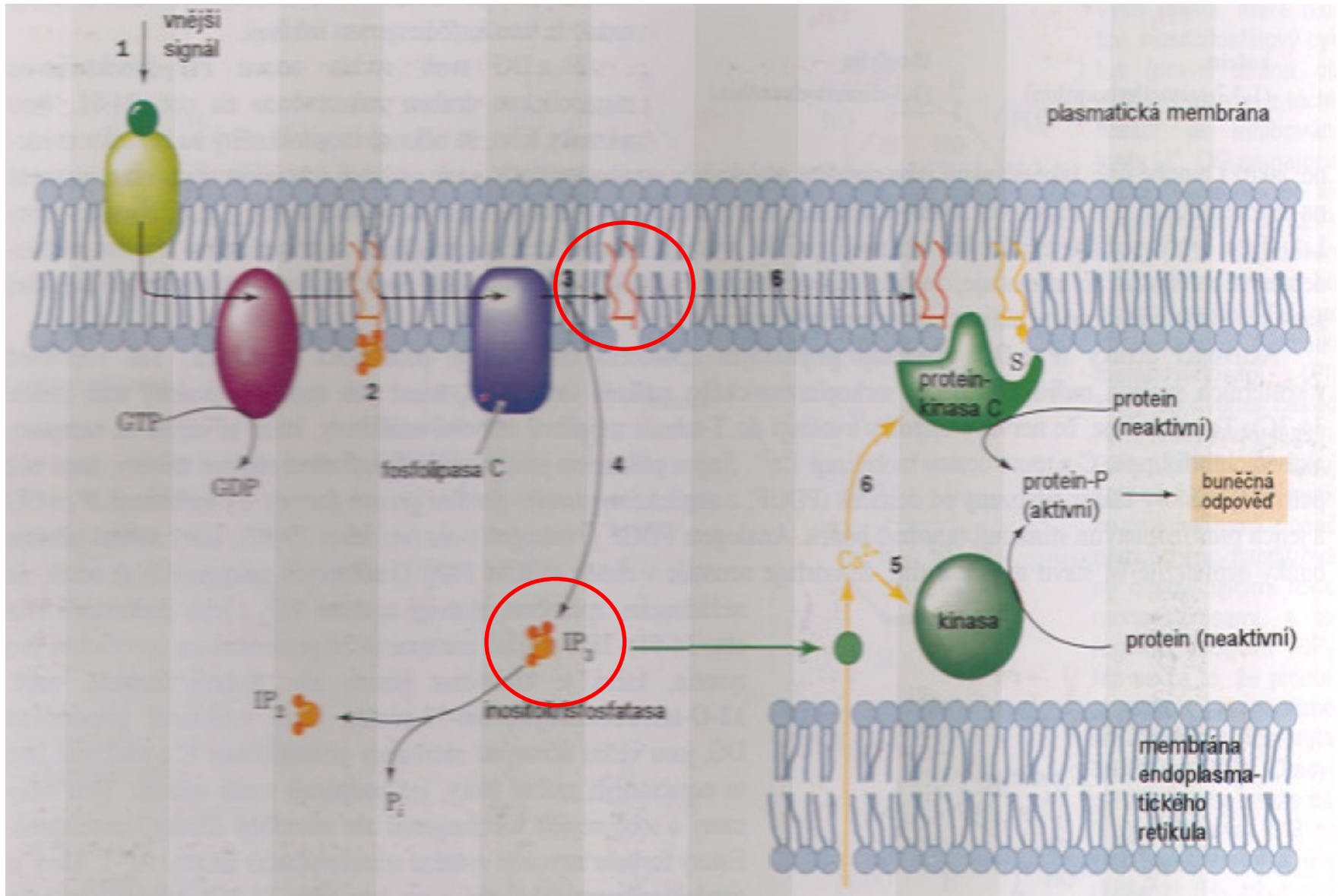


G-proteiny

R J. Lefkowitz a K. Kobilka NC 2012

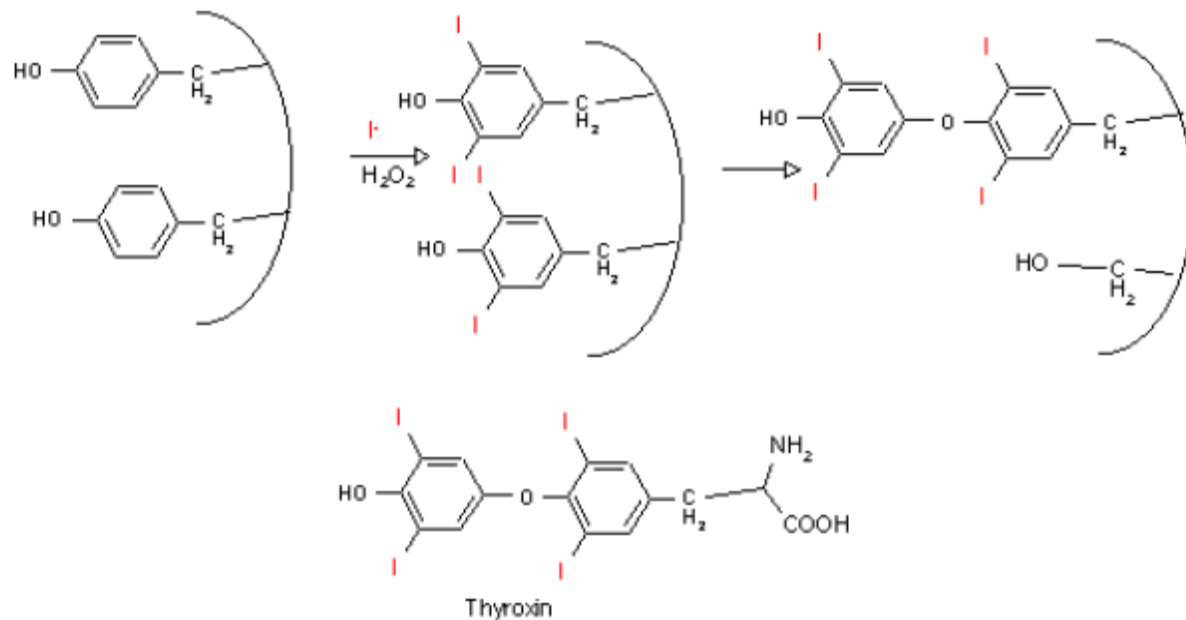


Fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát



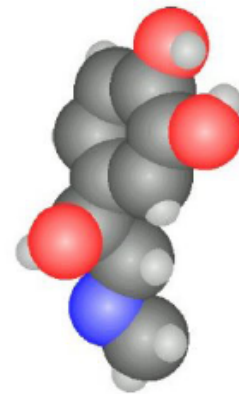
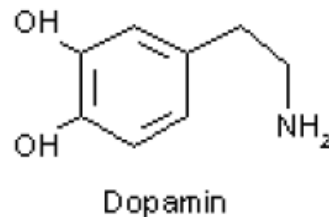
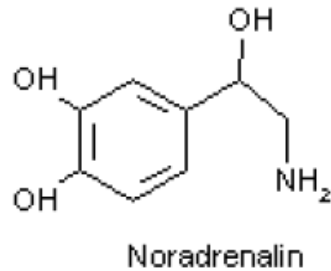
Hormony

- Thyroxin - celková stimulace metabolismu



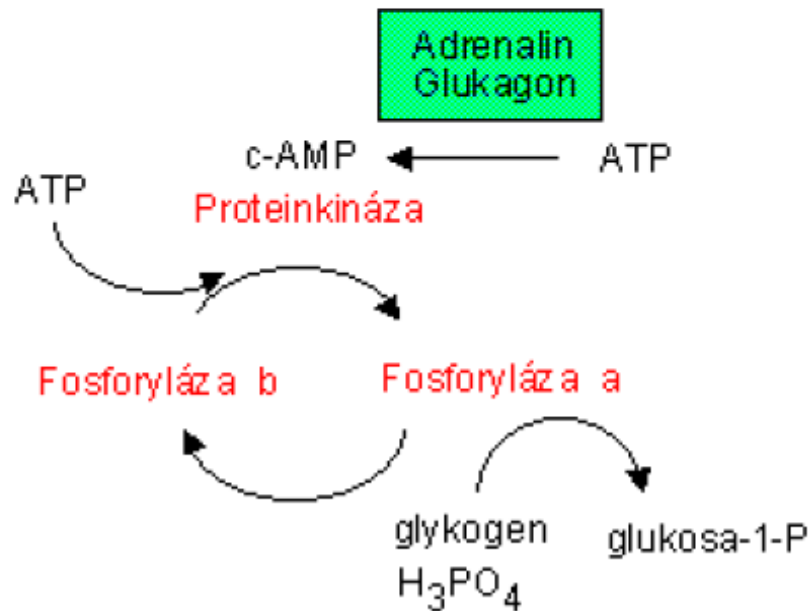
Hormony

- adrenalin, noradrenalin (regulace odbourávání glykogenu ve svalech)
- Tyr → DOPA → dopamin → noradrenalin → adrenalin



Metabolismus sacharidů

- Regulace syntézy a odbourávání glykogenu
 - adrenalin (sval), glukagon (játra)



Hormony

- Inzulin
- Mr 11,5 kDa



Hormony

- Efekt inzulínu
 - Játra: hromadění glukósy uvnitř buněk - syntéza glykogenu
- Efekt glukagonu
 - regulace odbourávání glykogenu v játrech (nízká hladina glukósy stimuluje sekreci glukagonu - fosforolýza, stimulace lipas adipocytů))

Hormony

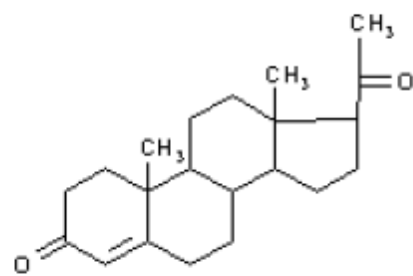
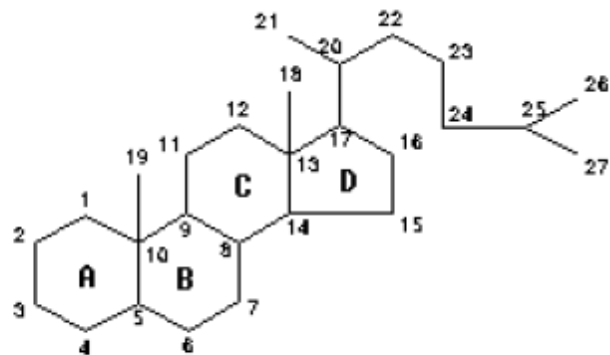
- Diabetes mellitus
 - nízký poměr inzulín/glukagon, hladina glukosy 15 mM, vylučování močí
 - blokování an. glykolýzy, stimulace glukoneogeneze
 - mobilizace tuků, tvorba ketolátek

Hormony

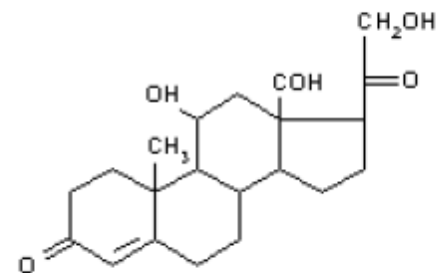
- Steroidní hormony
 - cholesterol → pregnenolon (monooxygenasy mitochondrií)
 - kůra nadledvinek (aldosteron, kortisol)
 - pohlavní žlázy, placenta (progesteron, testosteron, estradiol)

Hormony

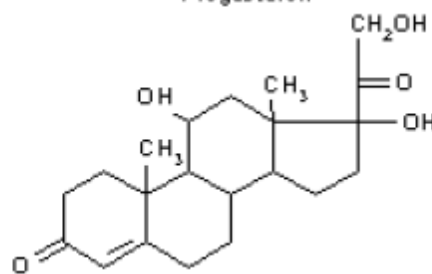
- Steroidní hormony



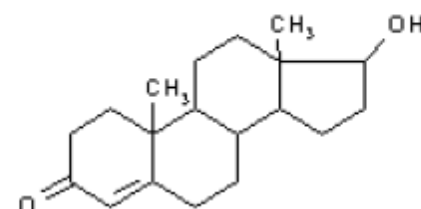
Progesteron



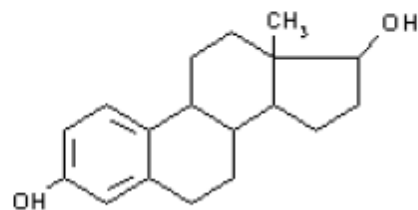
Aldosteron



Kortisol



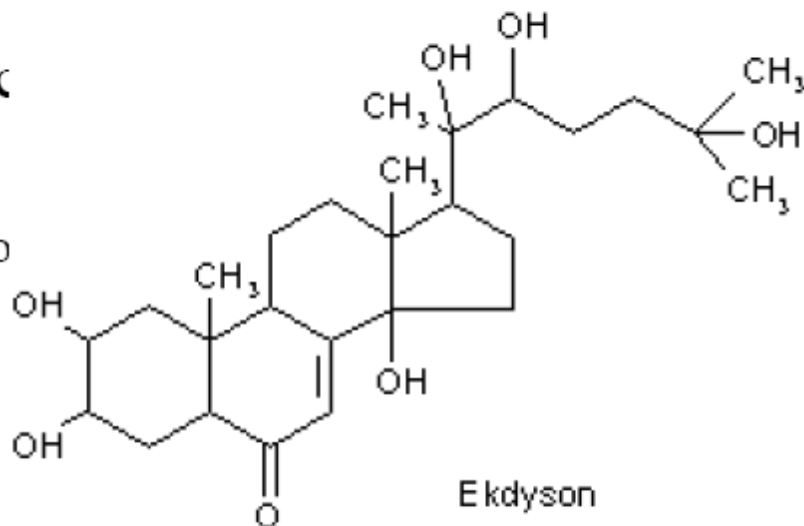
Testosteron



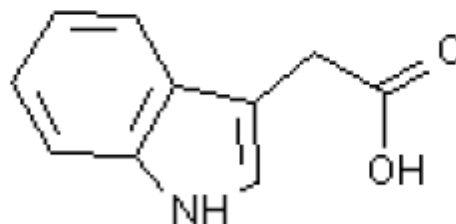
Estradiol

Hormony

- Hormony bezobratlých
- (ekdyson + juvenilní hormon)
- Regulace svlékání a metamorfozy hmyzu

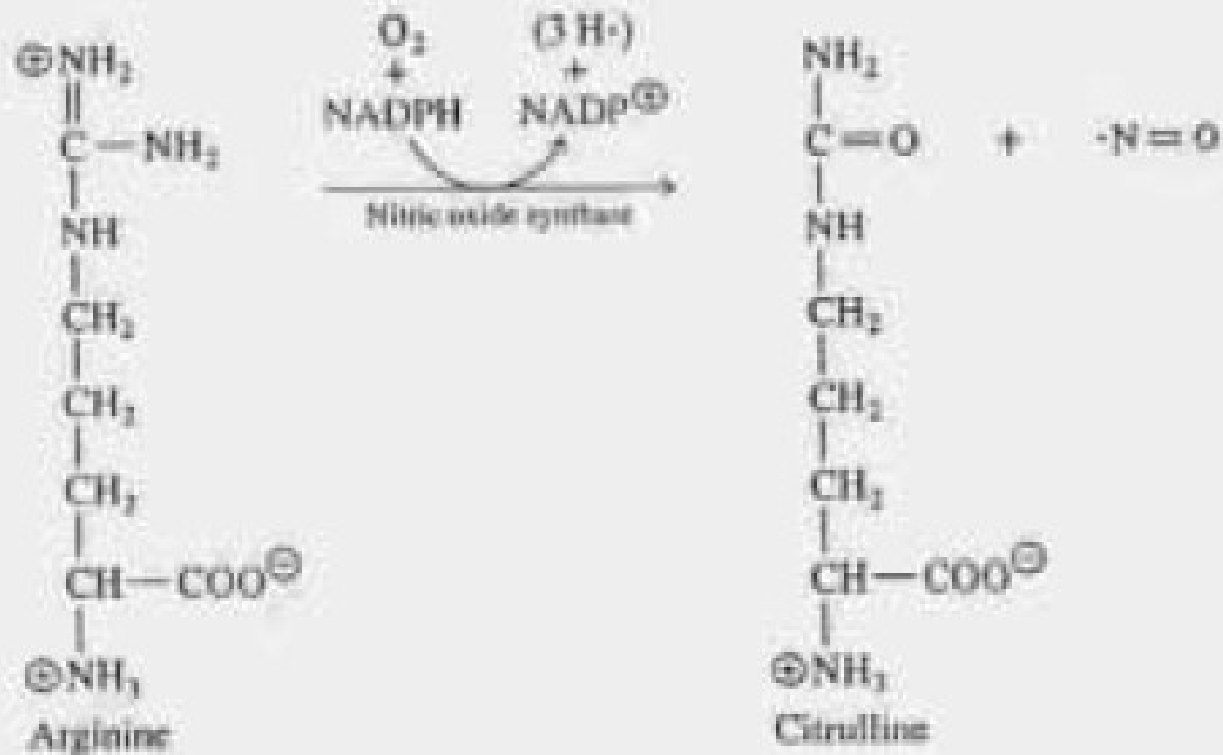


- rostlinné hormony
- Mechanismus – aktivace plasmatické H⁺-ATPasy



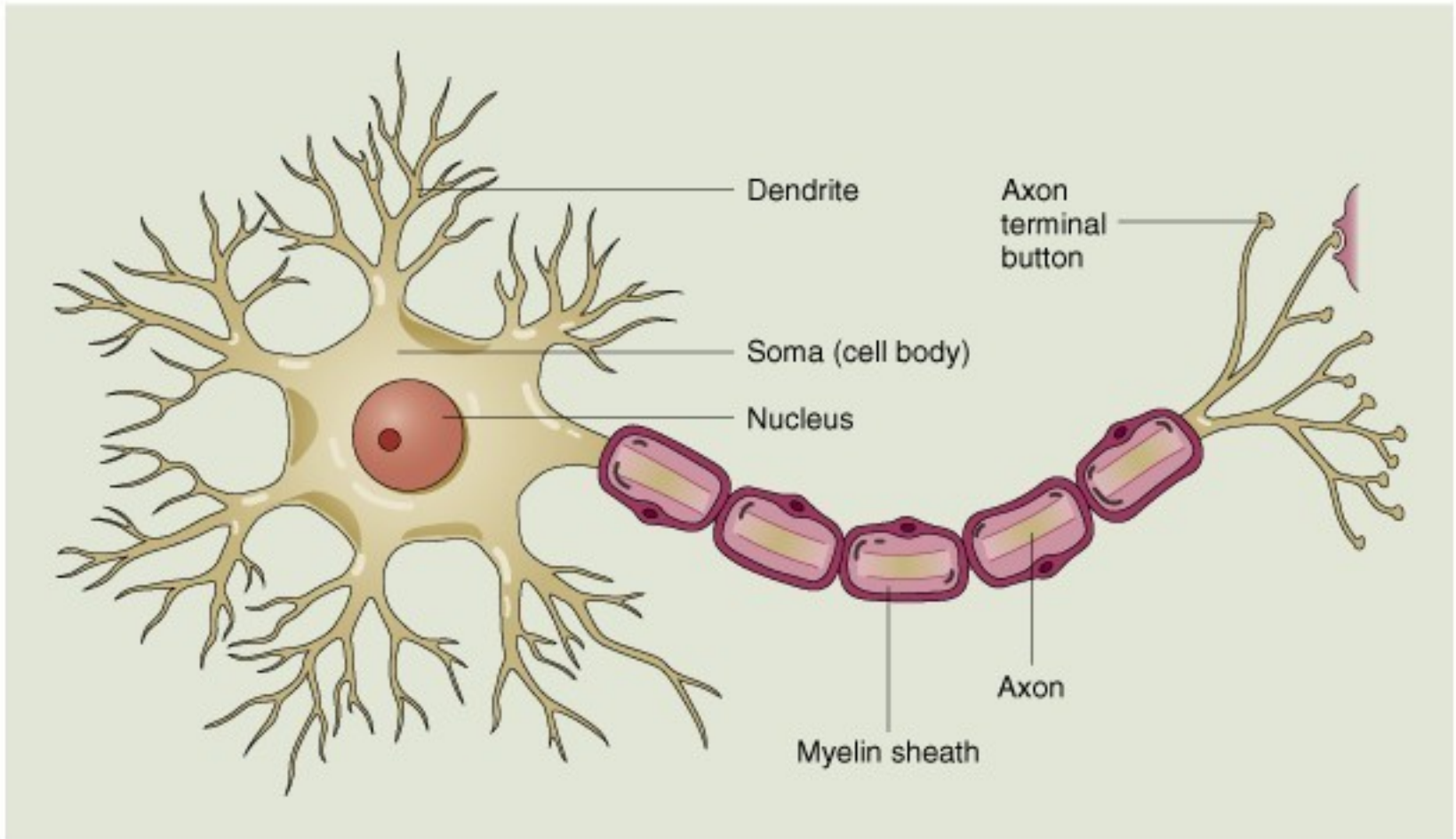
·NO jako hormon

R.F. Furchgott L.J Ignarro F. Murad NC 1998



Nervový vzruch

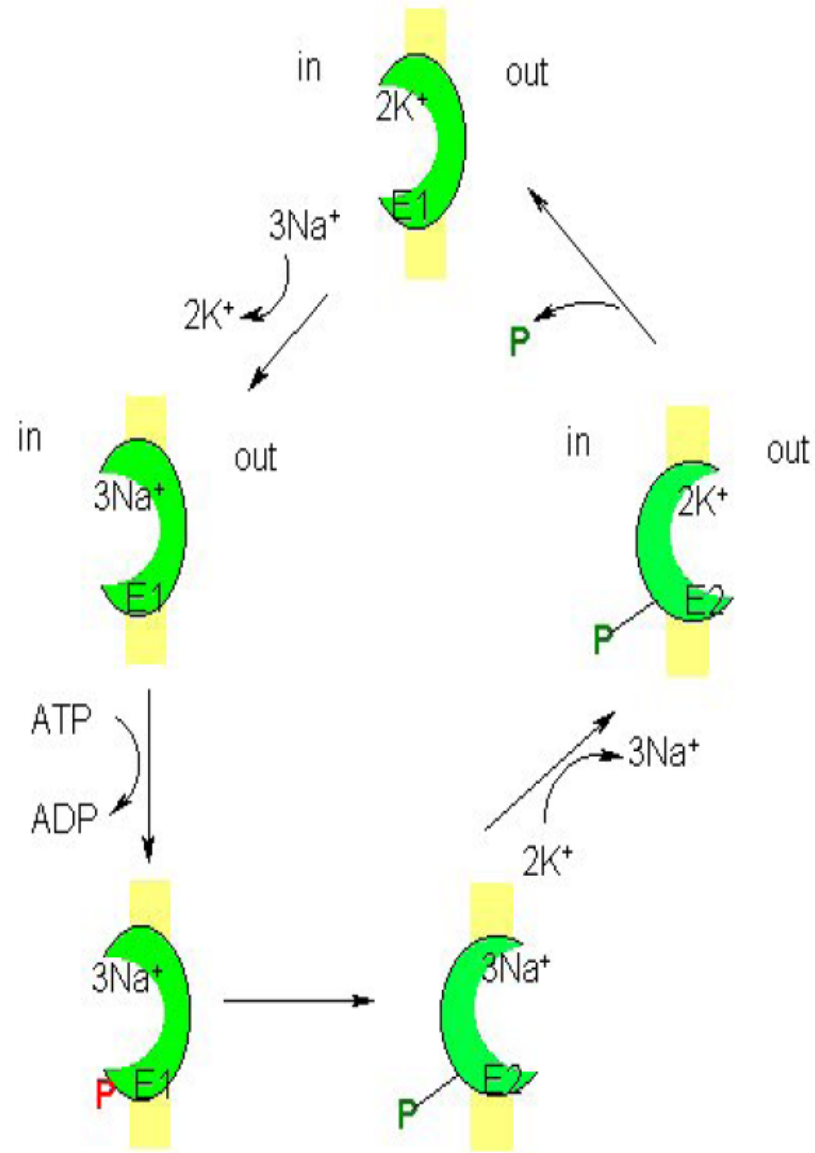
Neuron



- ATPasa, $\text{Na}^+ \text{-K}^+$

Uvnitř K^+ 139 mM
 Na^+ 12 mM

Vně K^+ 9 mM
 Na^+ 145 mM

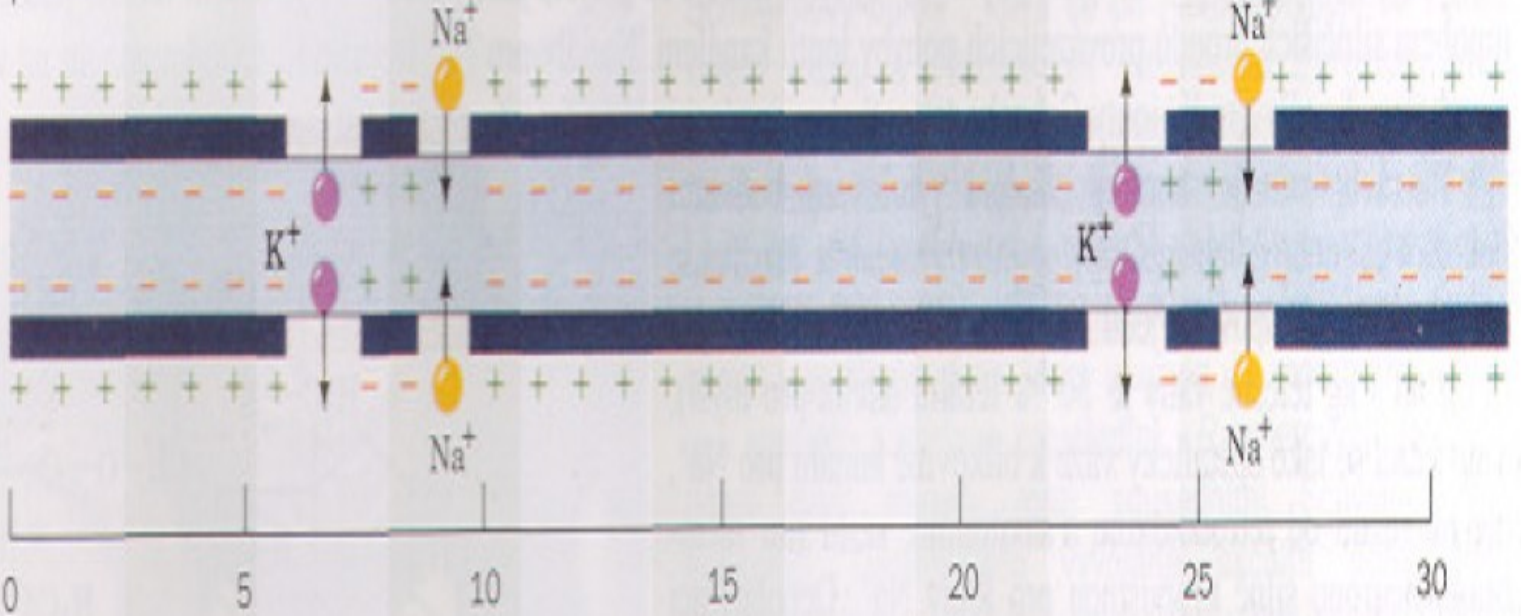


membránový potenciál, mV

+40
0
-40
-80

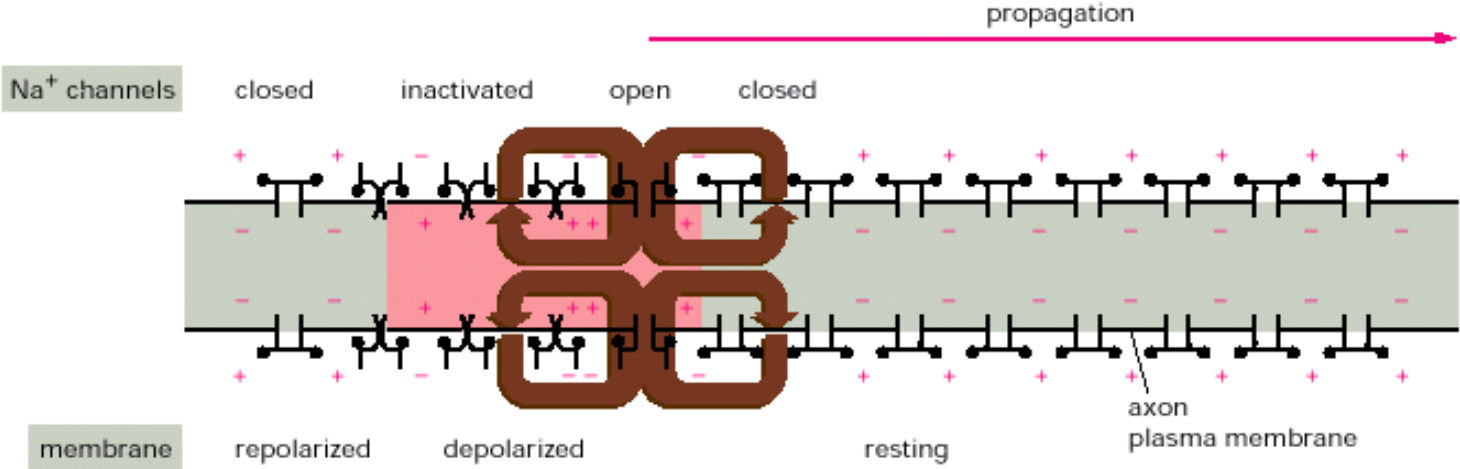
10 ms

minimální
refrakterní
období

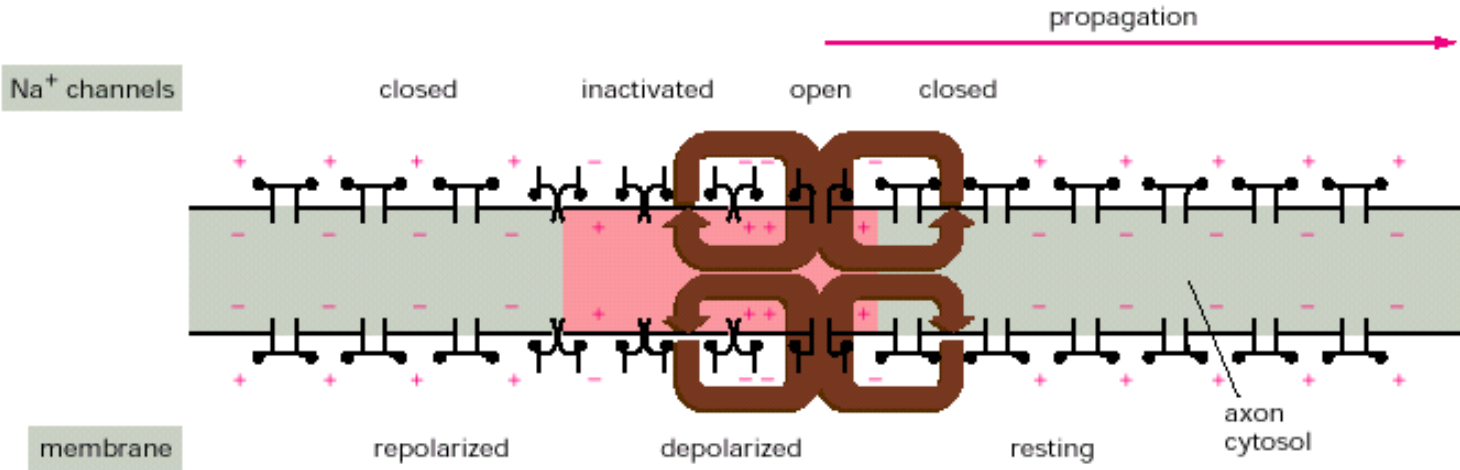


20/m² – 10 m/s

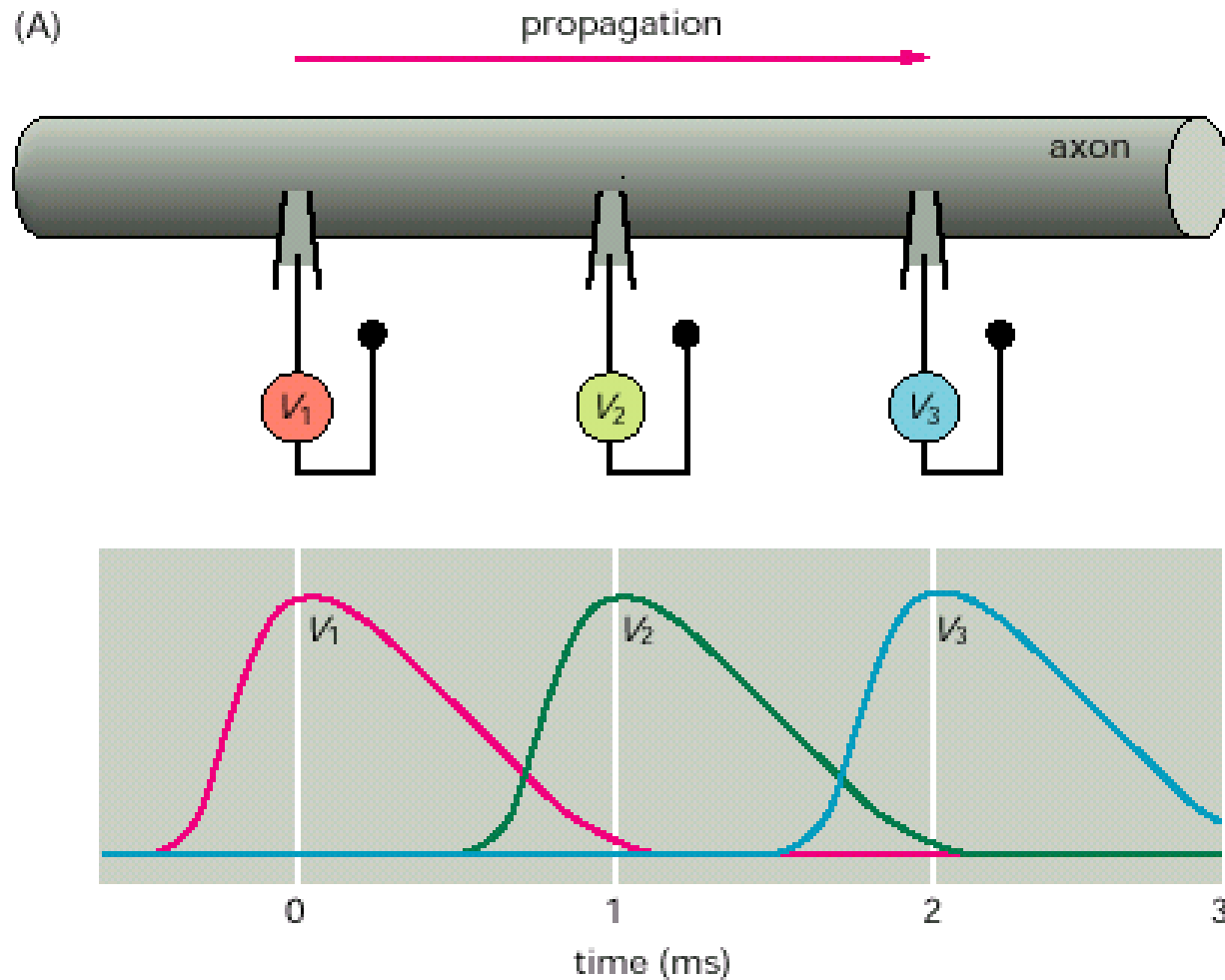
instantaneous view at $t = 0$



instantaneous view at $t = 1$ millisecond



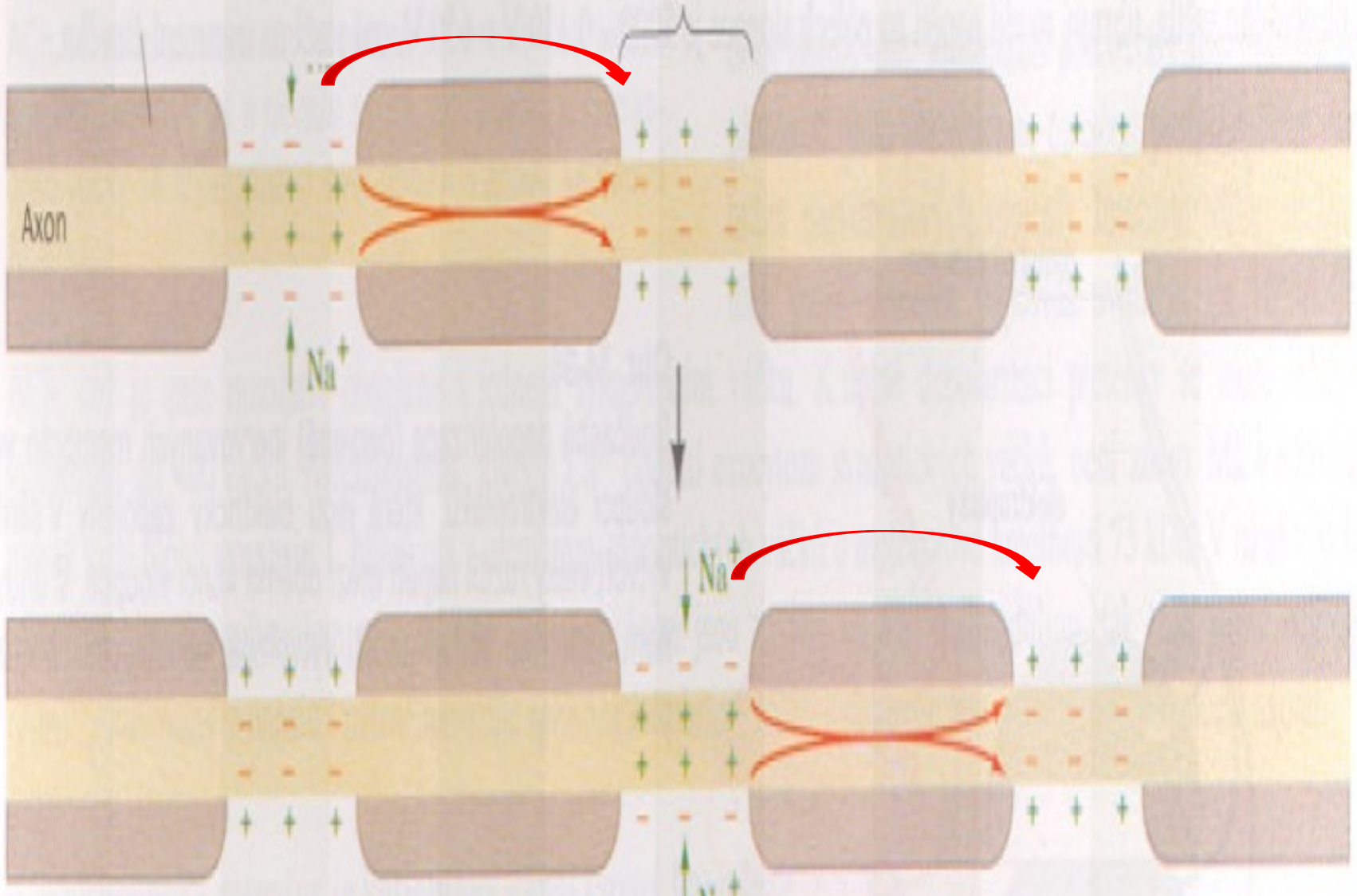
Vedení nervového vzruchu

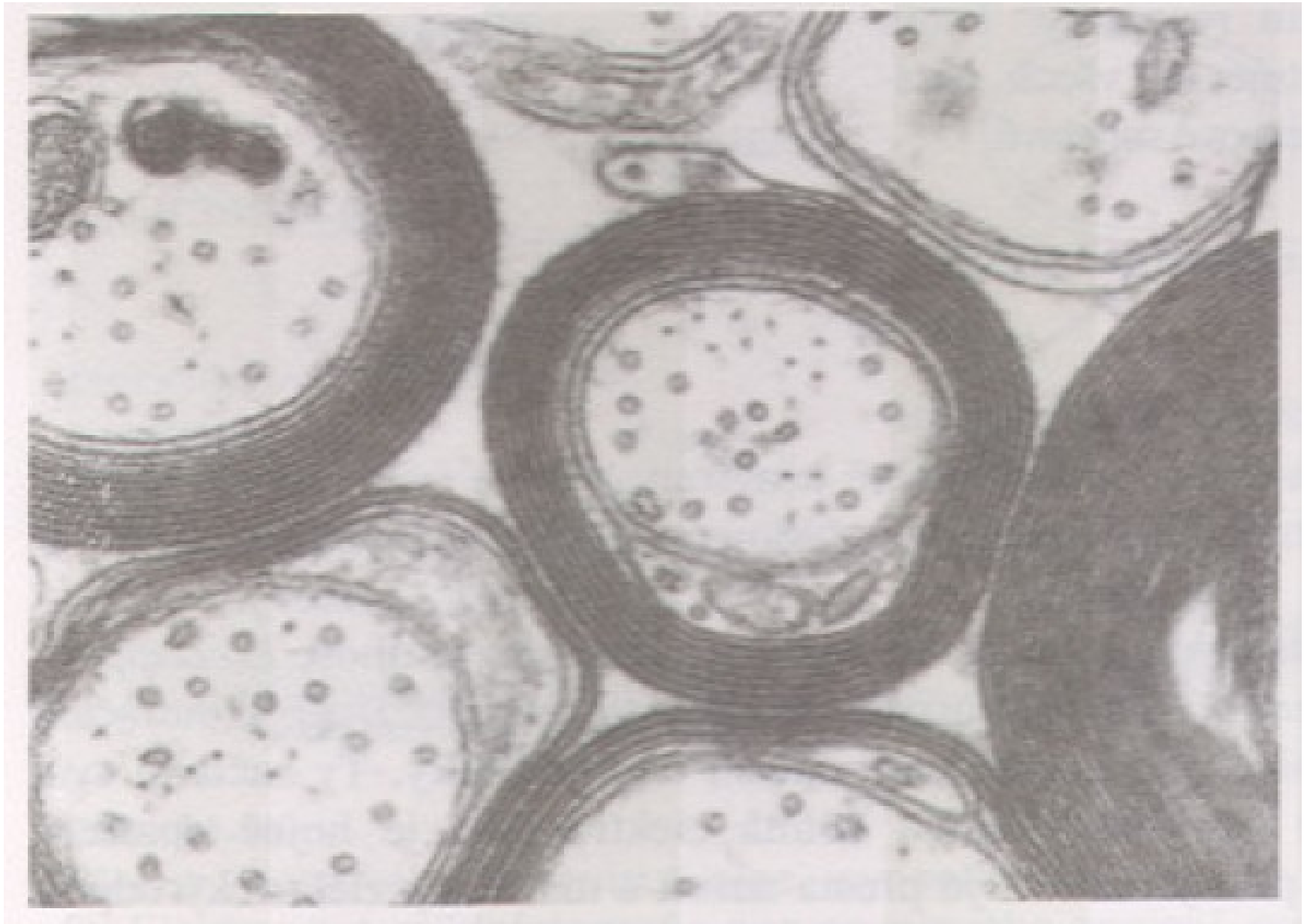


myelinová pochva

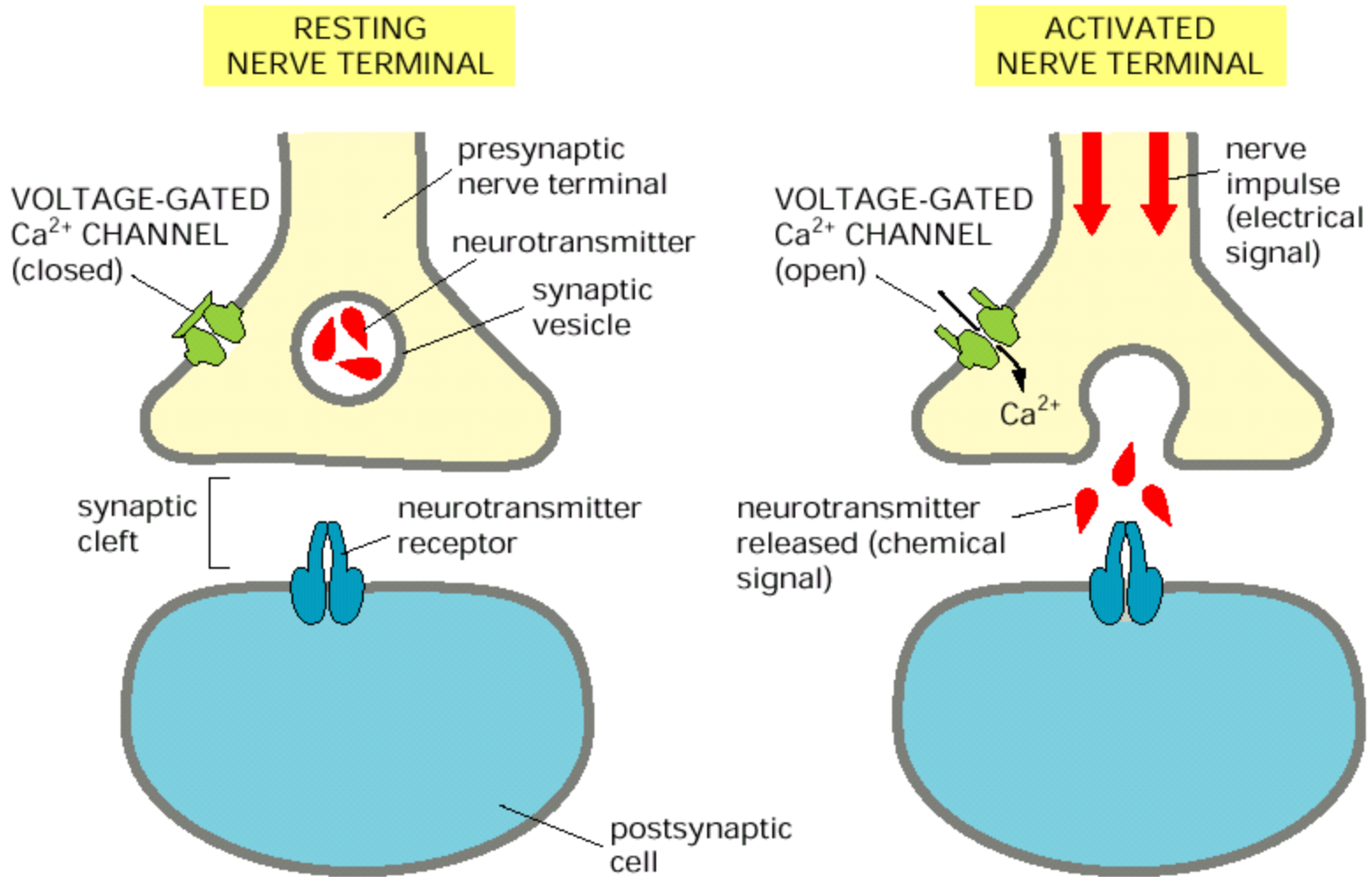
Ranvierův zářez

$10^4/m^2 - 100\text{ m/s}$

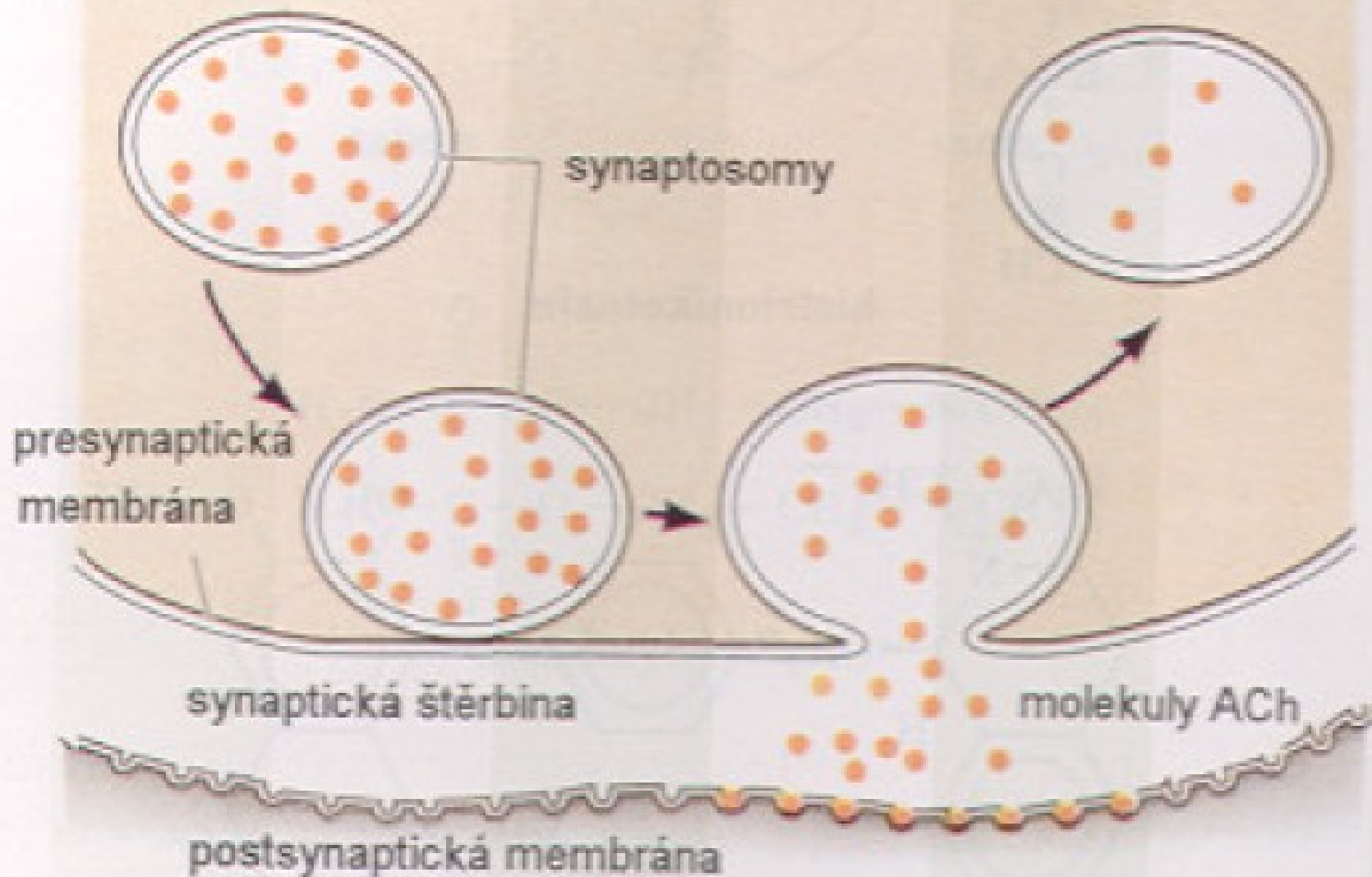




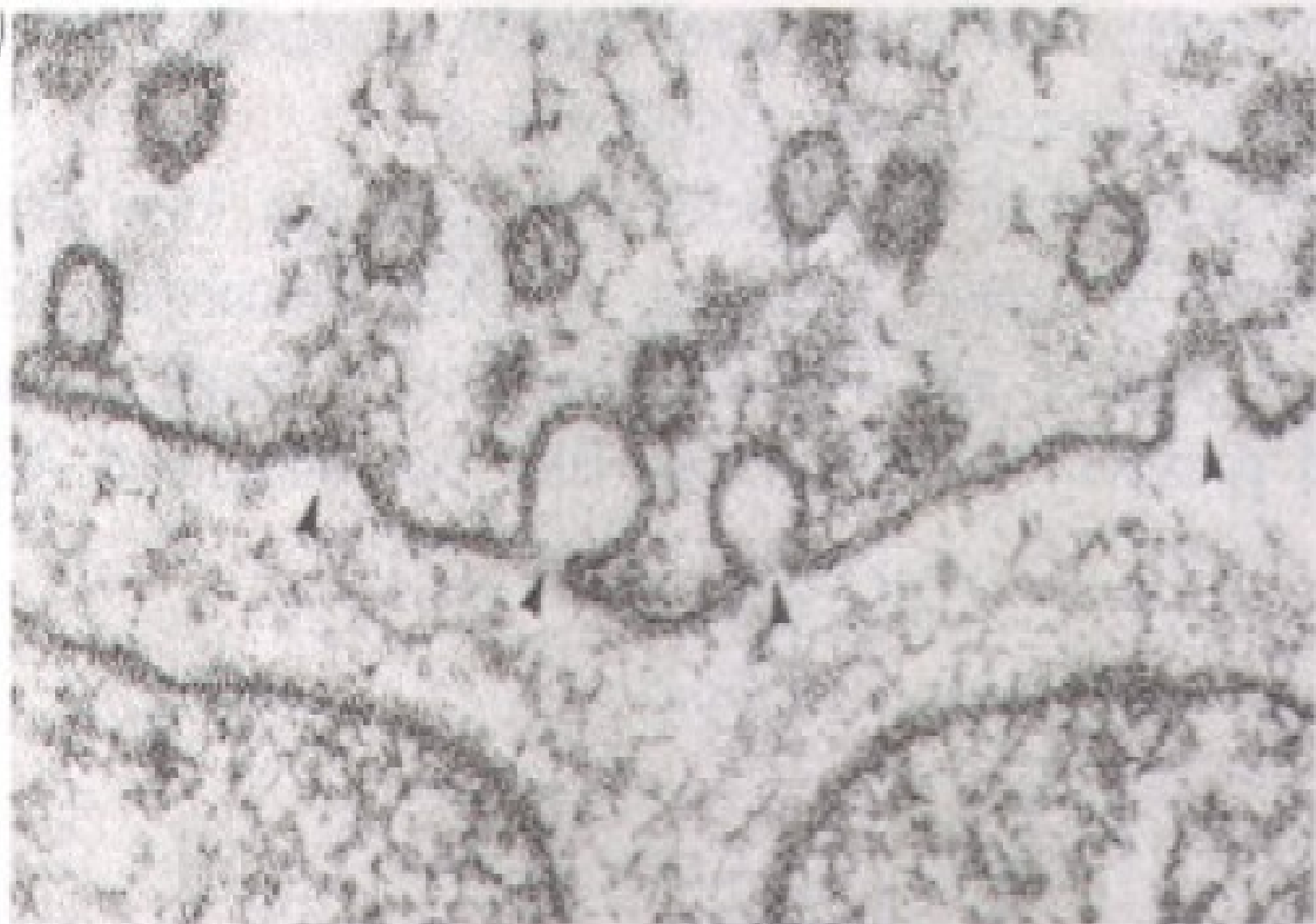
Synapse



(b)



(a)



Imunochemie

ZÁKLADNÍ ÚKOLY IMUNITNÍHO SYSTÉMU

- OBRANA PROTI PATOGENŮ
- ODSTRAŇOVÁNÍ ABNORMÁLNÍCH BUNĚK
(NÁDOROVÝCH, POŠKOZENÝCH,
INFIKOVANÝCH...)

BUŇKY IMUNITNÍHO SYSTÉMU:

RŮZNÉ TYPY BÍLÝCH KRVINEK (LEUKOCYTŮ):

MONOCYTY, MAKROFÁGY, GRANULOCYTY,
LYMFOCYTY...

Vznikají z kmenových buněk
(kostní dřeň a brzlík)

ZBRANĚ IMUNITNÍHO SYSTÉMU:

NK-buňky (zabíjejí infikované a nádorové buňky)

T-lymfocyty (několik typů)

Fagocyty (fagocytují - požírají mikroby)

Protilátky (B –lymfocyty)

Komplement (40 plazmatických bílkovin)

- *Přitahují a stimulují fagocyty*
- *Váží a lyzují buňky*
- *Spouští zánětlivou reakci*

Imunitní odpověď

- Buněčná imunita – T-lymfocyty
- Humorální imunita – B-lymfocyty

T(hymus)- LYMFOCYTY:

VZNIKAJÍ V BRZLÍKU

ROZEZNAVAJÍ HLAVNĚ FRAGMENTY
(VNITROBUNĚČNÝCH) PROTEINŮ NA
POVRCHU JINÝCH BUNĚK

ÚČEL: DETEKCE BUNĚK INFIKOVANÝCH
“SKRYTÝMI” INTRACELULÁRNÍMI PARAZITY
(např. VIRY)

ZNIČENÍ INFIKOVANÝCH BUNĚK

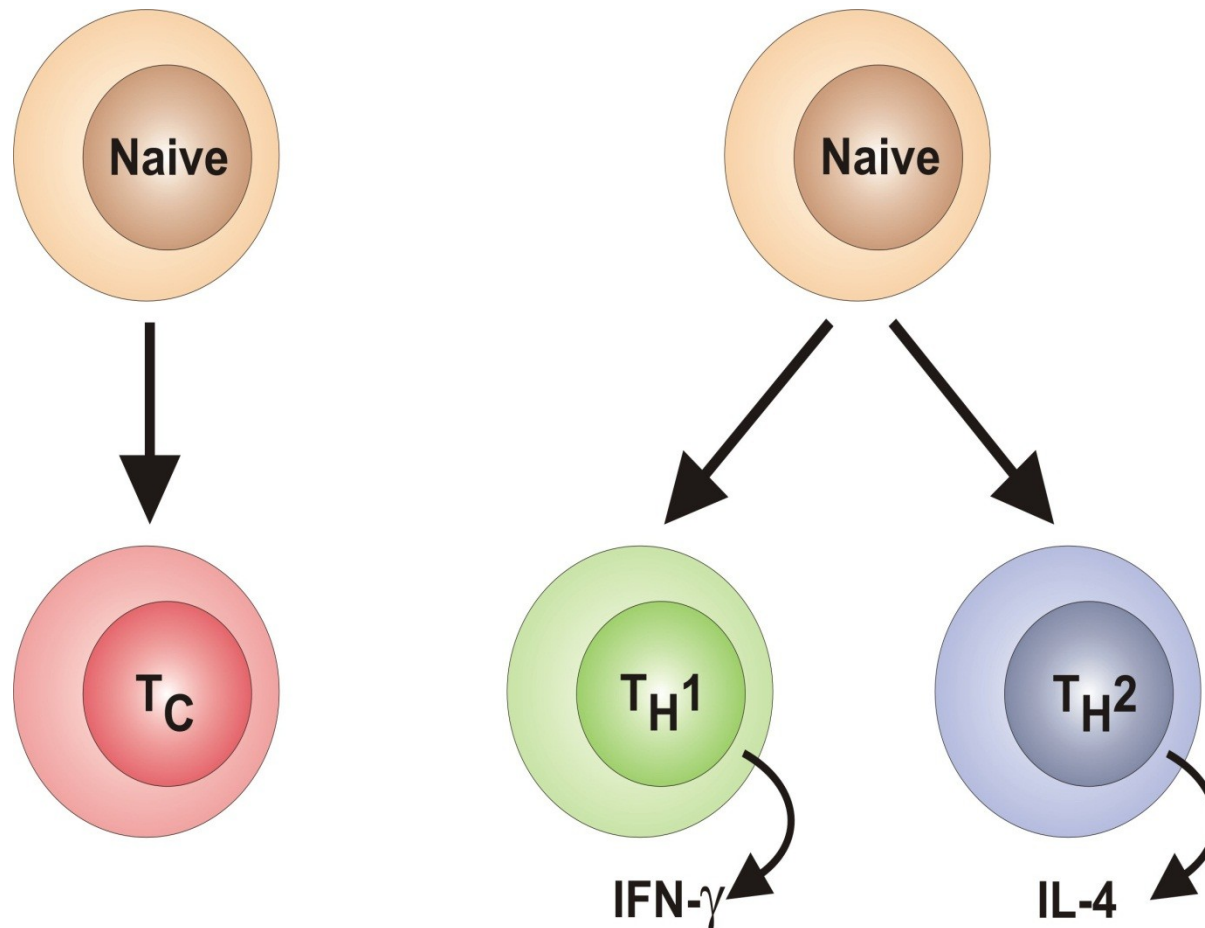
T LYMFOCYTY:

T_C - CYTOTOXICKÉ
(ZABÍJEJÍ INFIKOVANÉ BUŇKY, ABY SE NESTALY
ZDROJEM INFEKCE)

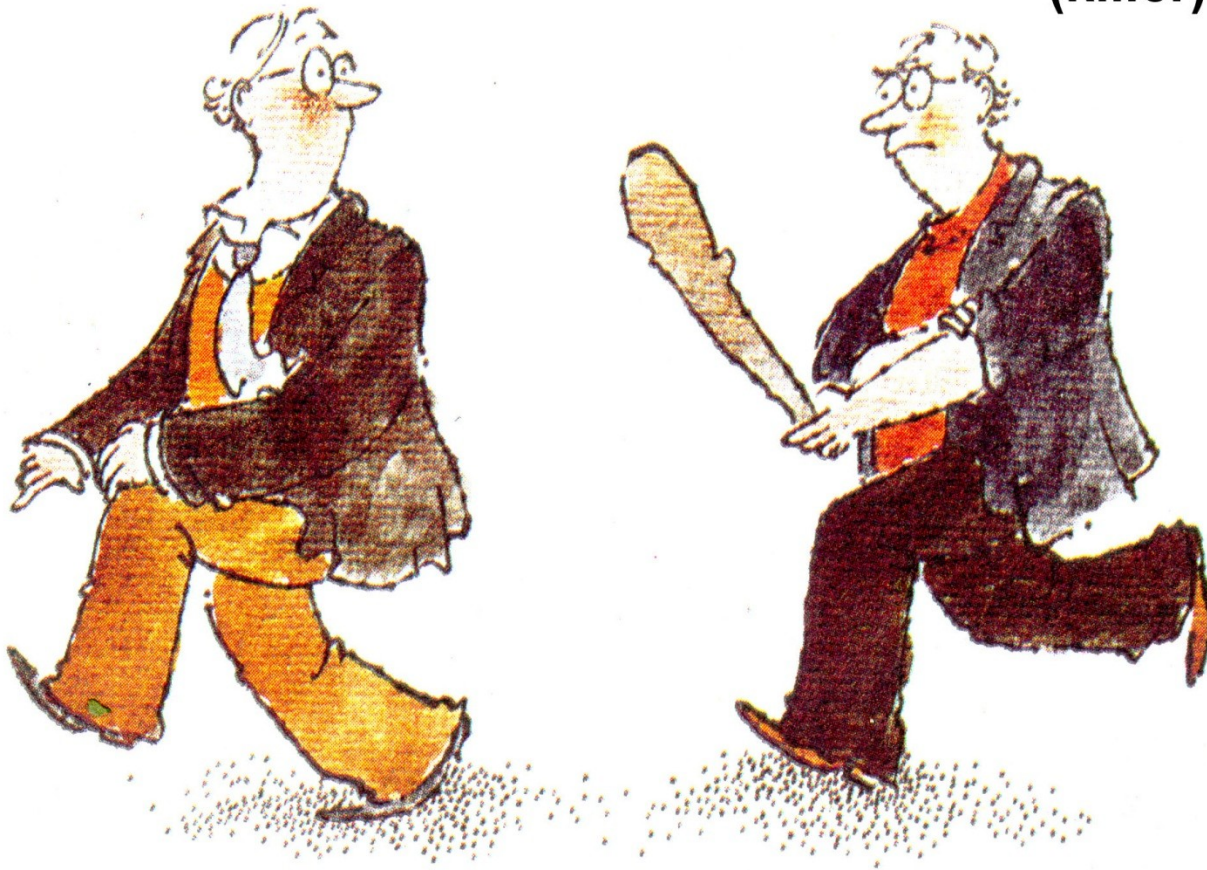
T_{H1} - POMOCNÉ TYPU 1
(POMÁHAJÍ VYVOLÁVAT ZÁNĚT)

T_{H2} - POMOCNÉ TYPU 2
(POMÁHAJÍ JINÝM BUŇKÁM (B LYMFOCYTŮM)
DĚLAT PROTILÁTKY)

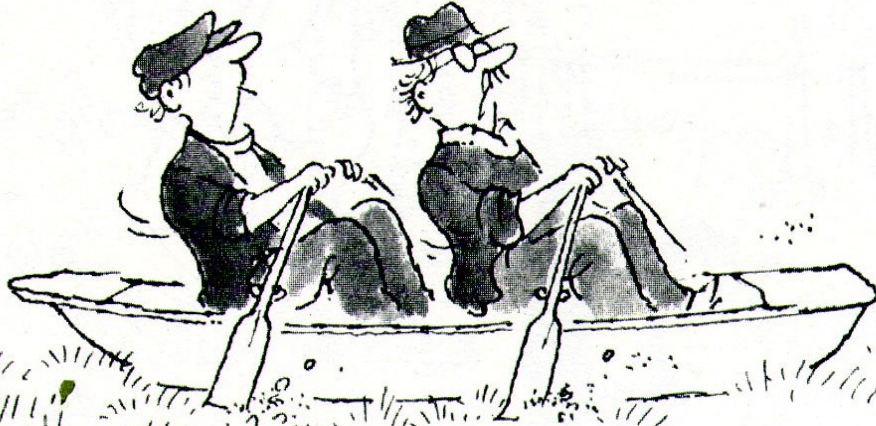
T LYMFOCYTY: DŮLEŽITÉ FUNKČNÍ SUBPOPULACE



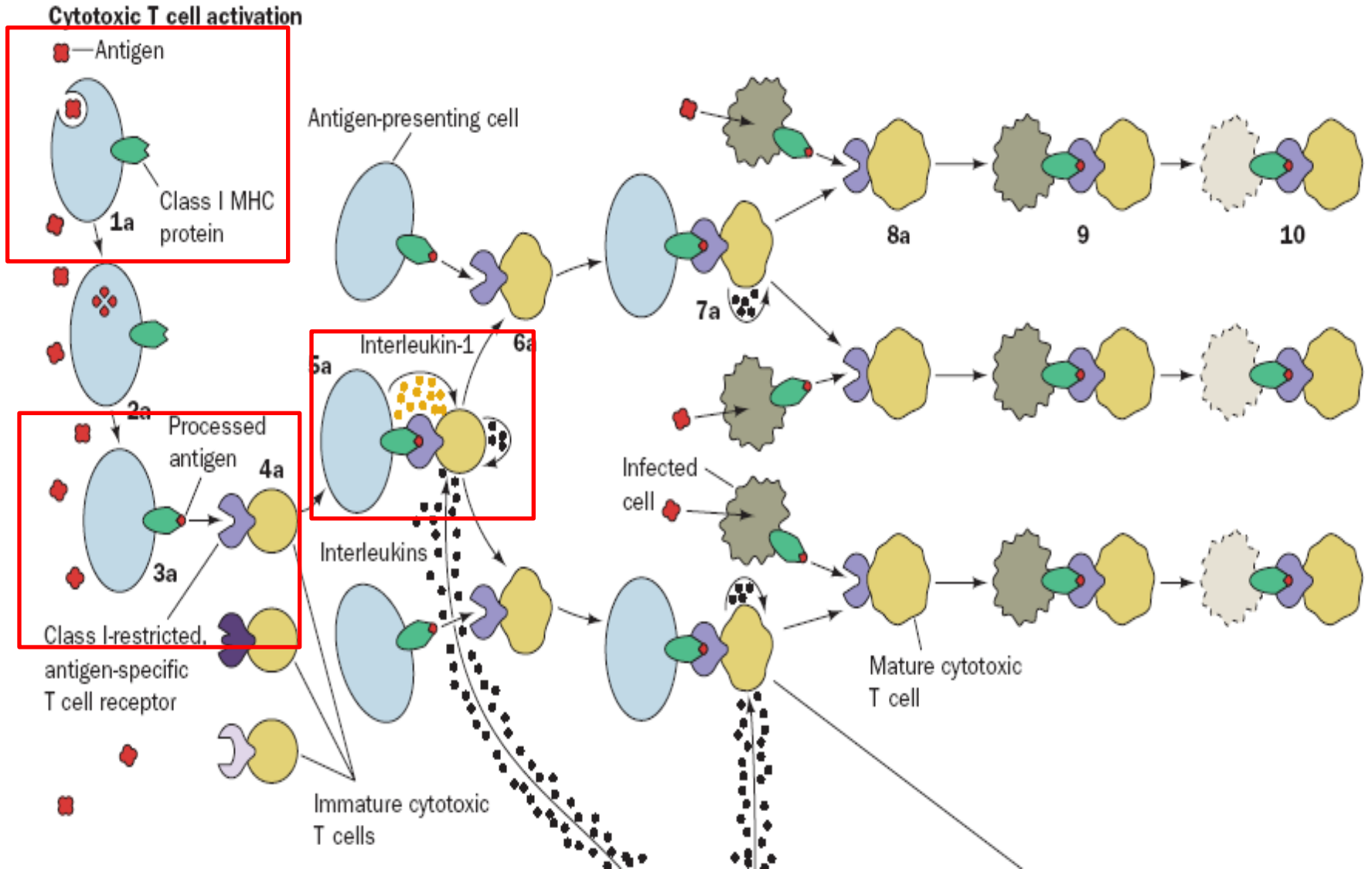
T_c
(killer)



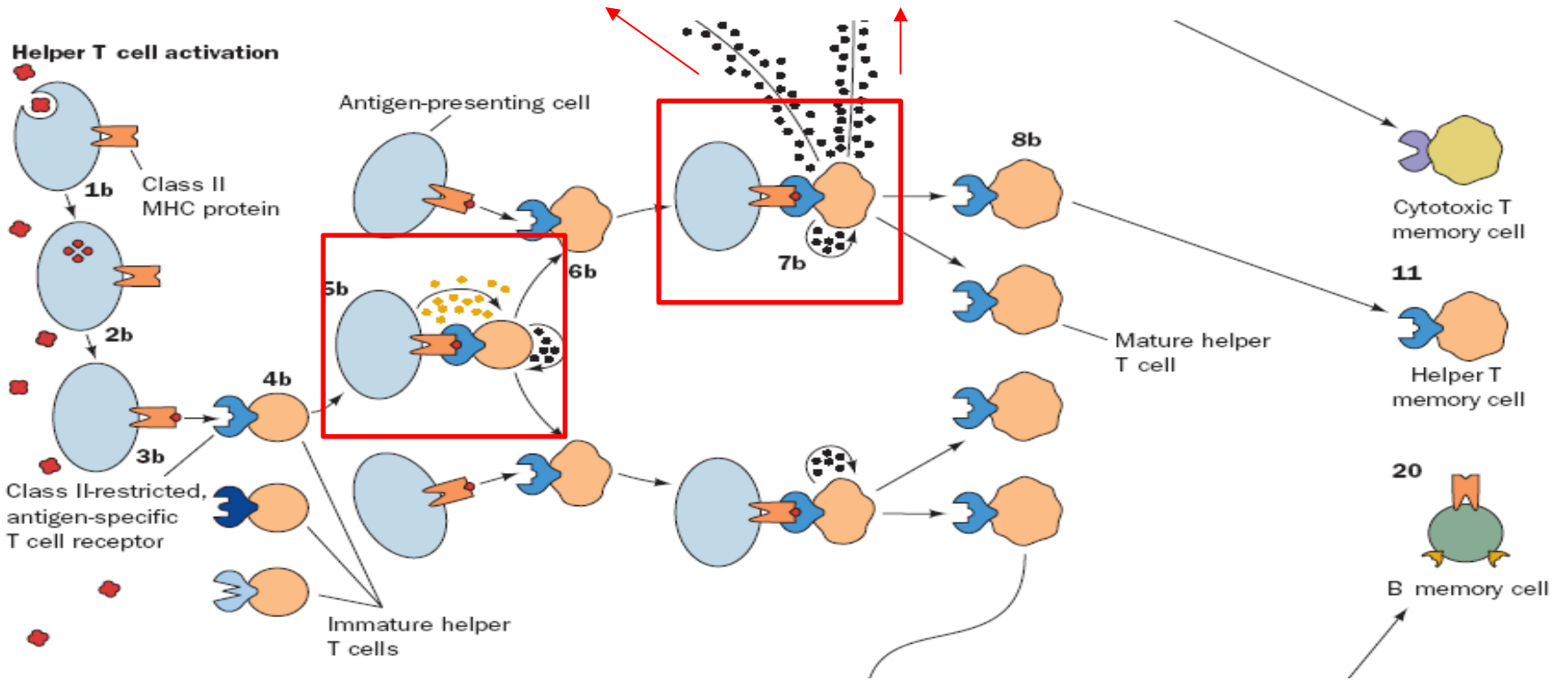
T_H $T_C (B)$



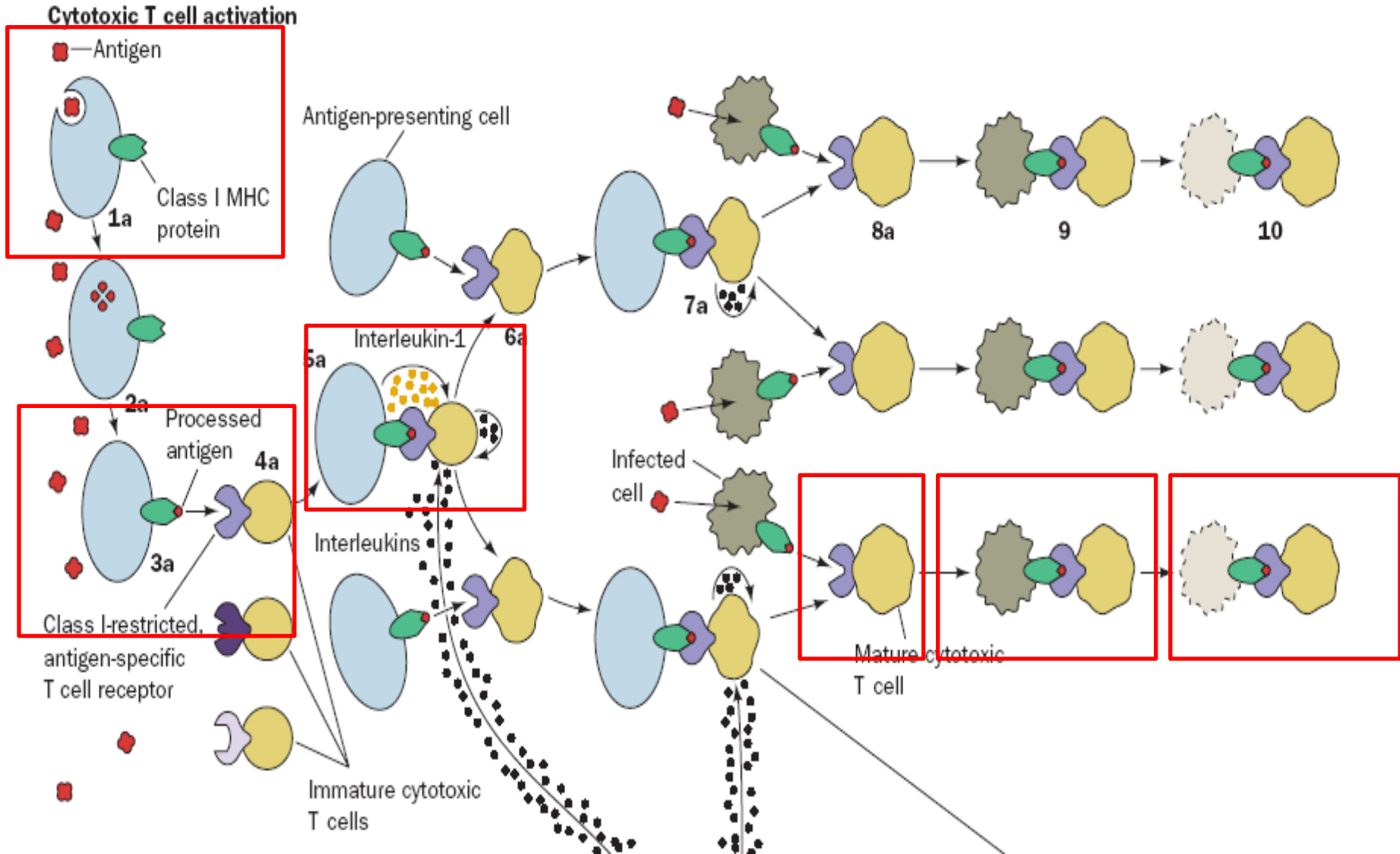
Funkce T_C



Funkce T_H1



Funkce T_C



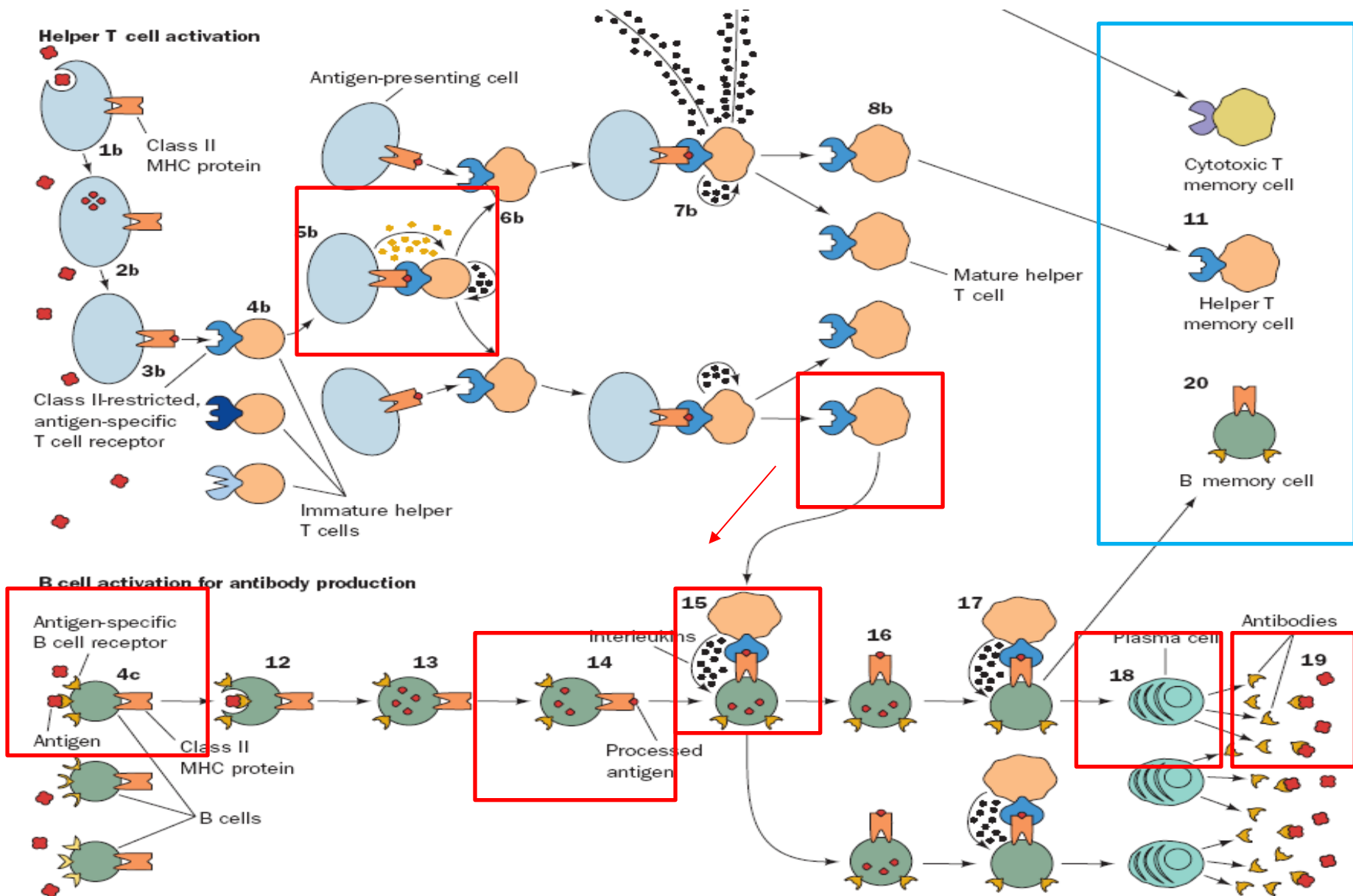
B(ones)- LYMFOCYTY:

VZNIKAJÍ V KOSTNÍ DŘENI

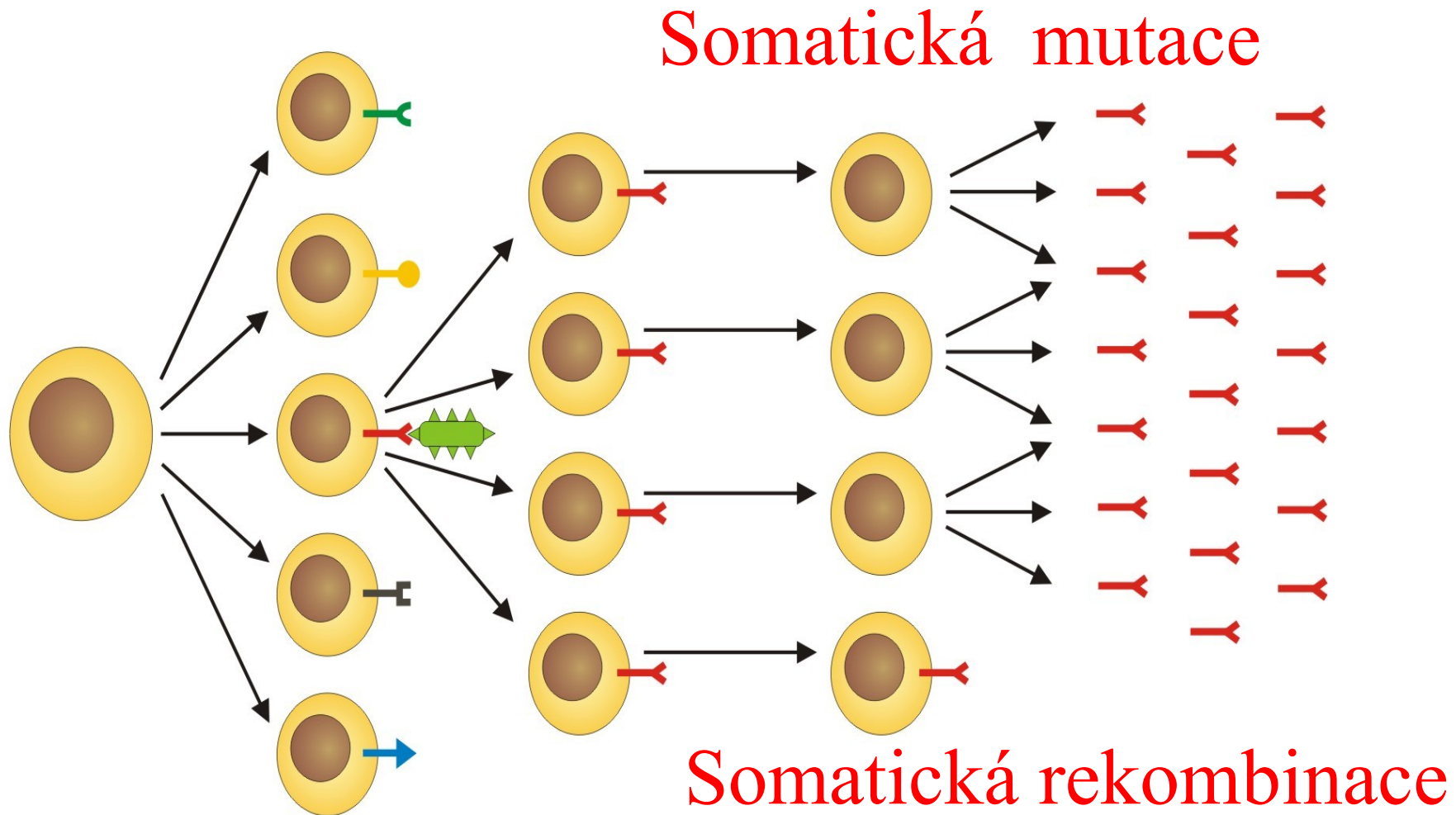
VYRÁBĚJÍ PROTILÁTKY (VĚTŠINOU ZA
VYDATNÉ POMOCI T-LYMFOCYTŮ)

OZNAČENÍ INFIKOVANÝCH BUNĚK

Funkce T_H2



VZNIK REPERTOÁRU B LYMFOCYTŮ



VZNIK REPERTOÁRU B LYMFOCYTŮ

segment	IgH	Igκ	Igλ
V	~ 100	~ 70	~ 30
D	~ 50	—	—
J	9	5	9

$$\text{IgH } 100 \quad 50 \quad 9 = 45\,000$$

$$\text{Igκ a Igλ } 70 \quad 5 + 30 \quad 9 = 620$$

$$45\,000 \quad 620 = 27\,900\,000$$

TABLE 35-2 Isotypes of Human Immunoglobulins

Class	Heavy Chain	Light Chain	Subunit Structure	Molecular Mass (kD)
IgA ^b	α	κ or λ	(α ₂ κ ₂) _n J ^a (α ₂ λ ₂) _n J ^a	360–720
IgD	δ	κ or λ	δ ₂ κ ₂ δ ₂ λ ₂	160
IgE	ε	κ or λ	ε ₂ κ ₂ ε ₂ λ ₂	190
IgG ^b	γ	κ or λ	γ ₂ κ ₂ γ ₂ λ ₂	150
IgM	μ	κ or λ	(μ ₂ κ ₂) ₅ J (μ ₂ λ ₂) ₅ J	950

Ig G(D,E)

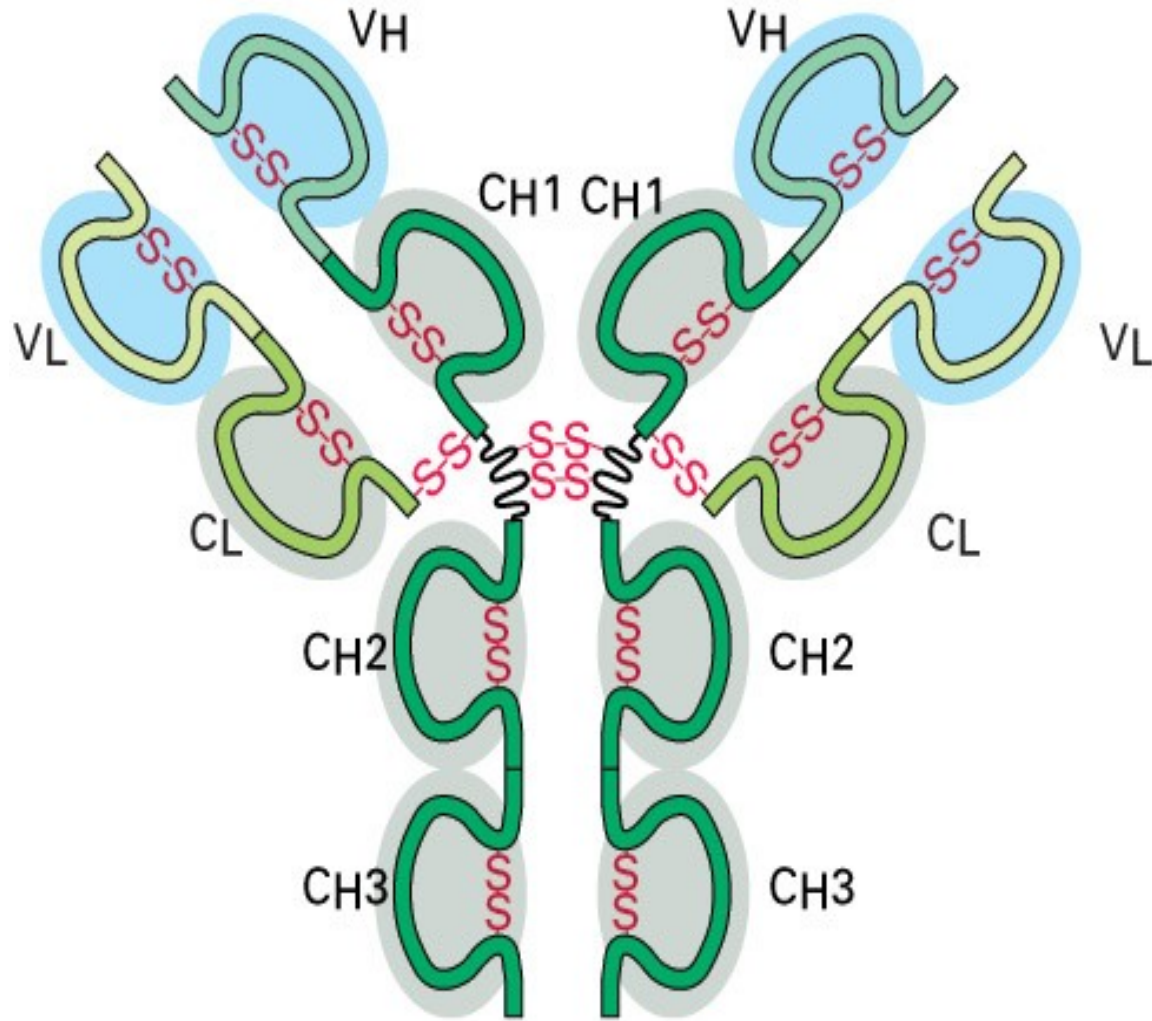


Figure 24-32. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Ig M

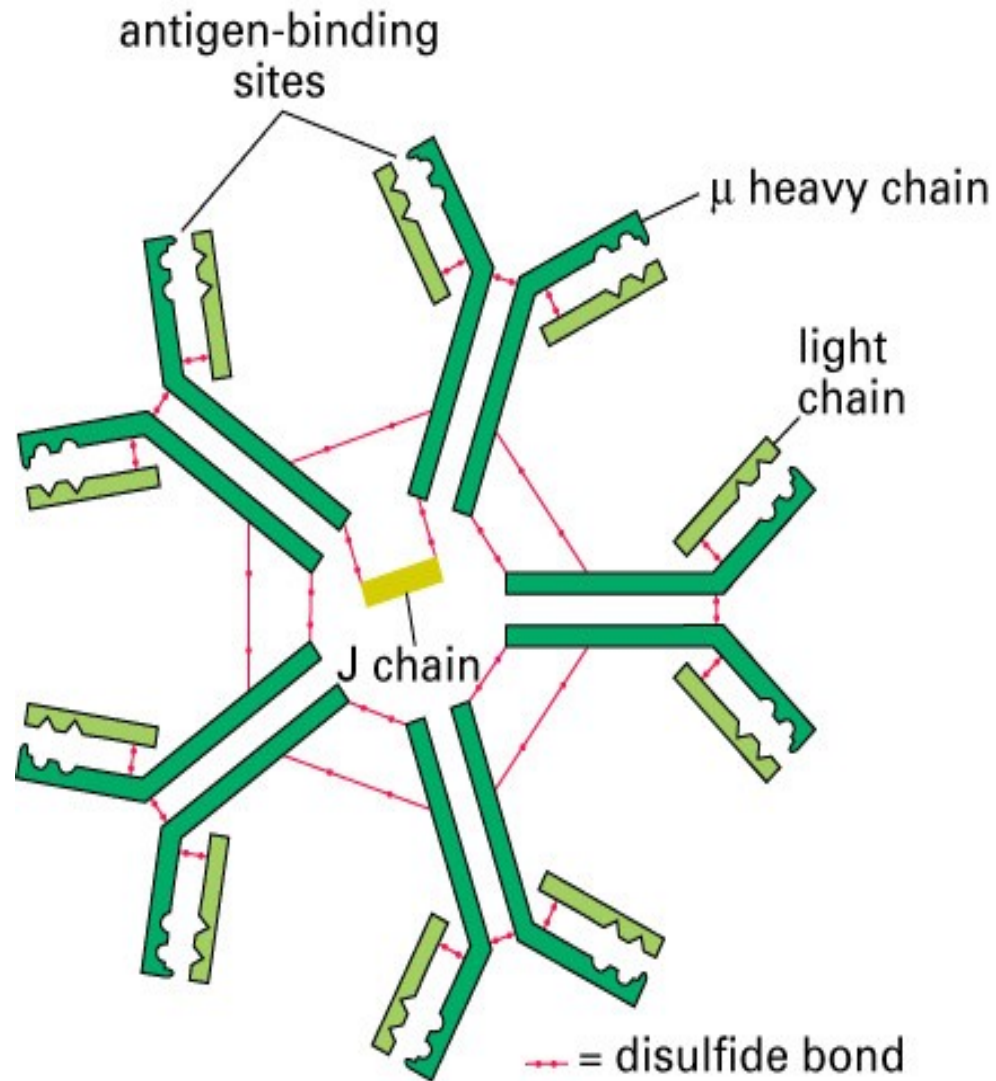
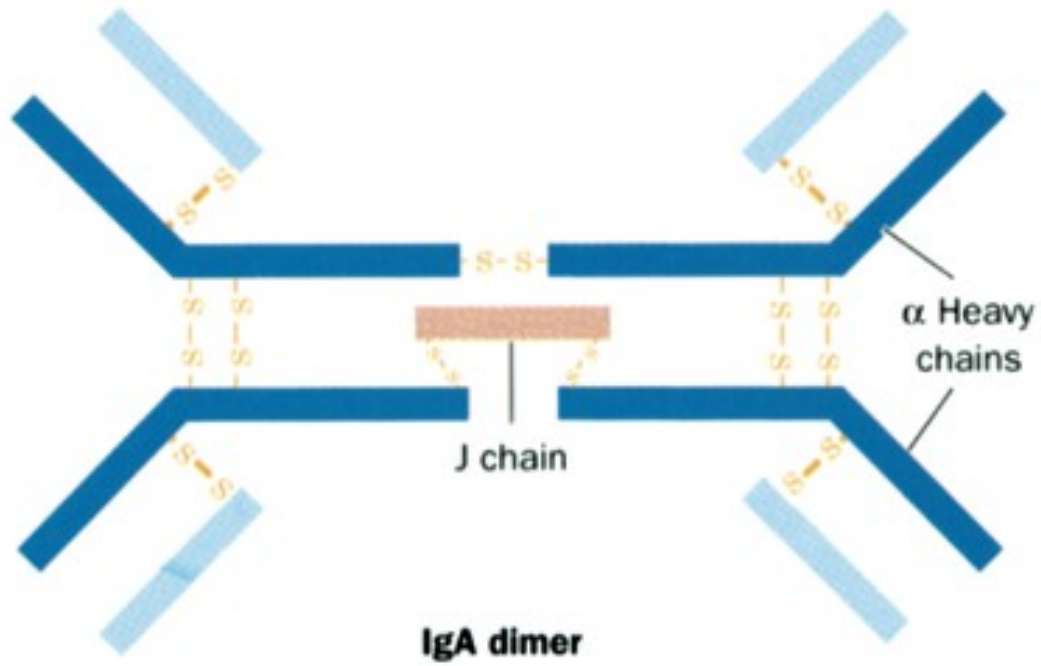


Figure 24-23. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Ig A



PROTILÁTKY:

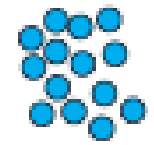
OBALÍ MIKROORGANISMY A ZNEMOŽNÍ
JIM NASEDNOUT NA BUŇKY

OBALENÉ MIKROORGANISMY JSOU
„CHUTNĚJŠÍ“ PRO FAGOCYTY
(POŽÍRAČE MIKROBŮ)

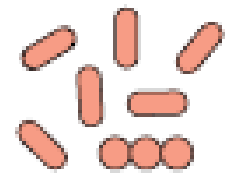
foreign molecules



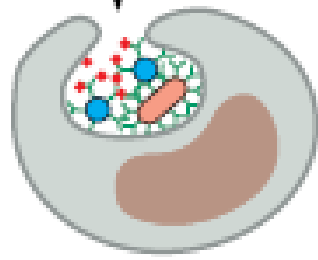
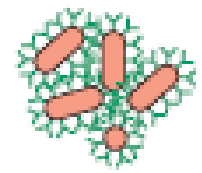
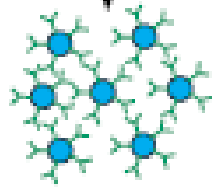
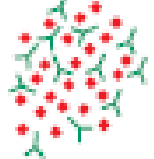
viruses



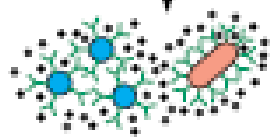
bacteria



ANTIBODIES FORM AGGREGATES



antibody and antigen aggregates are ingested by phagocytic cells



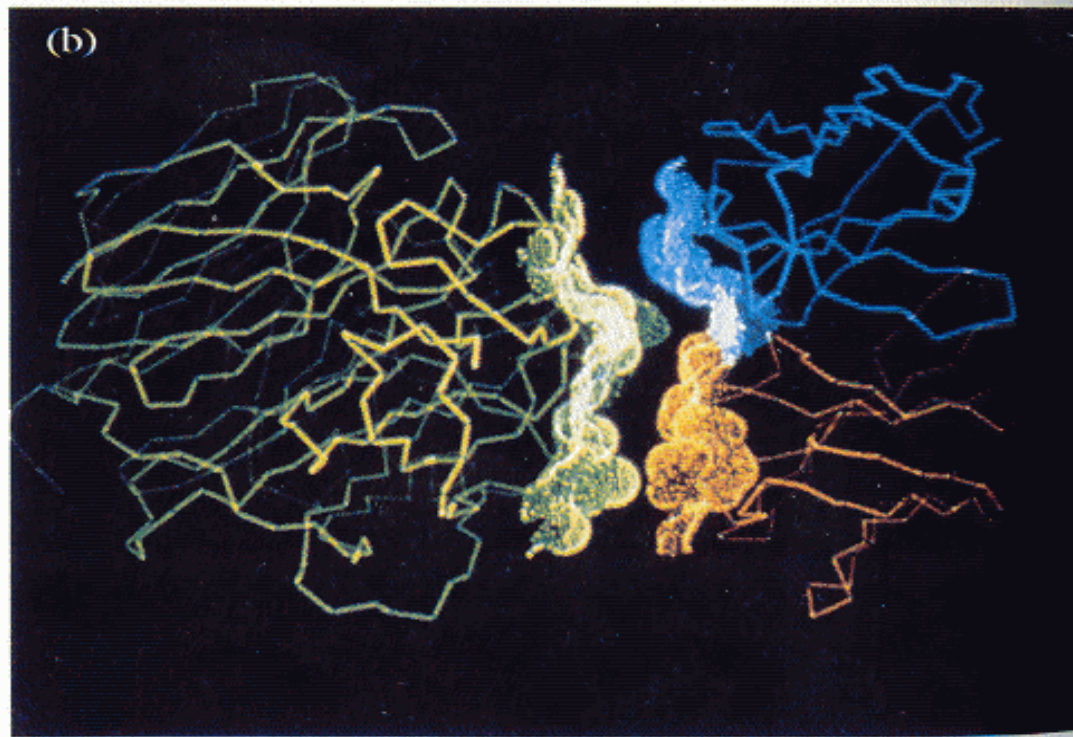
special proteins in blood kill antibody-coated bacteria or viruses

komplement

ANTIGENY

Anti = proti (řecky)

gen = od *gegnomai* tvořit



Makromolekulární látky přirozeného nebo umělého původu, které organismus rozpozná jako cizí (nevlastní). Po vpravení do vhodného (komplementárního) organismu, antigeny stimulují tvorbu protilátek, lymfokinů, regulačních a výkonných T-lymfocytů, čímž se navodí imunitní odpověď.



Antigen je většinou užíván ve významu kompletního antigenu

HAPTÉN nemůže vyvolat imunitní odpověď,
ale může reagovat s těmito buňkami a protilátkami,
které vznikly po interakci imunogenu s imunokomplementární
buňkou.

CHEMICKÉ VLASTNOSTI IMUNOGENU:

IMUNOGEN

PROTEINY, POLYPEPTIDY

POLYSACHARIDY

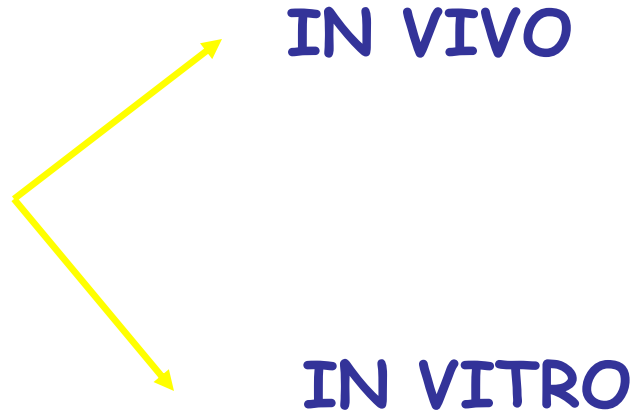
NUKLEOPROTEINY

Čisté **lipidy** jsou zpravidla jen **haptény**, ale v komplexech s proteiny nebo polysacharidy se stávají dobrými imunogeny. Imunogenovou aktivitu mohou mít všechny biopolyméry, které jsou přítomné v živých systémech, ale i syntetické anebo polosyntetické (konjugované) antigeny. Schopnost vyvolat imunitní odpověď není stejně silná. Nejsilnější **proteiny**, potom **polysacharidy** a jejich komplexy.

želatina
(slabý imunogen
malý počet
determinantních
skupin

albumin
(silný imunogen)
dostatečný počet
determinatních skupin

REAKCE ANTIGENŮ



IN VIVO REAKCE

IN VITRO REAKCE

- prospěšná (vznik imunity)
 - škodlivá (imunopatologická)
 - indiferentní (neodpovídá)
- jsou základem imunochemických metod

Základem reakcí je **vznik biospecifické vazby** mezi vazebnými místy protilátky a determinantními skupinami antigenu za vzniku protilátkově-antigenních **komplexů** (imunokomplexů), při interakcích antigenu a protilátky se uplatňují stejné nekovalentní interakce jako např. enzym-substrát, hormon-receptor h.

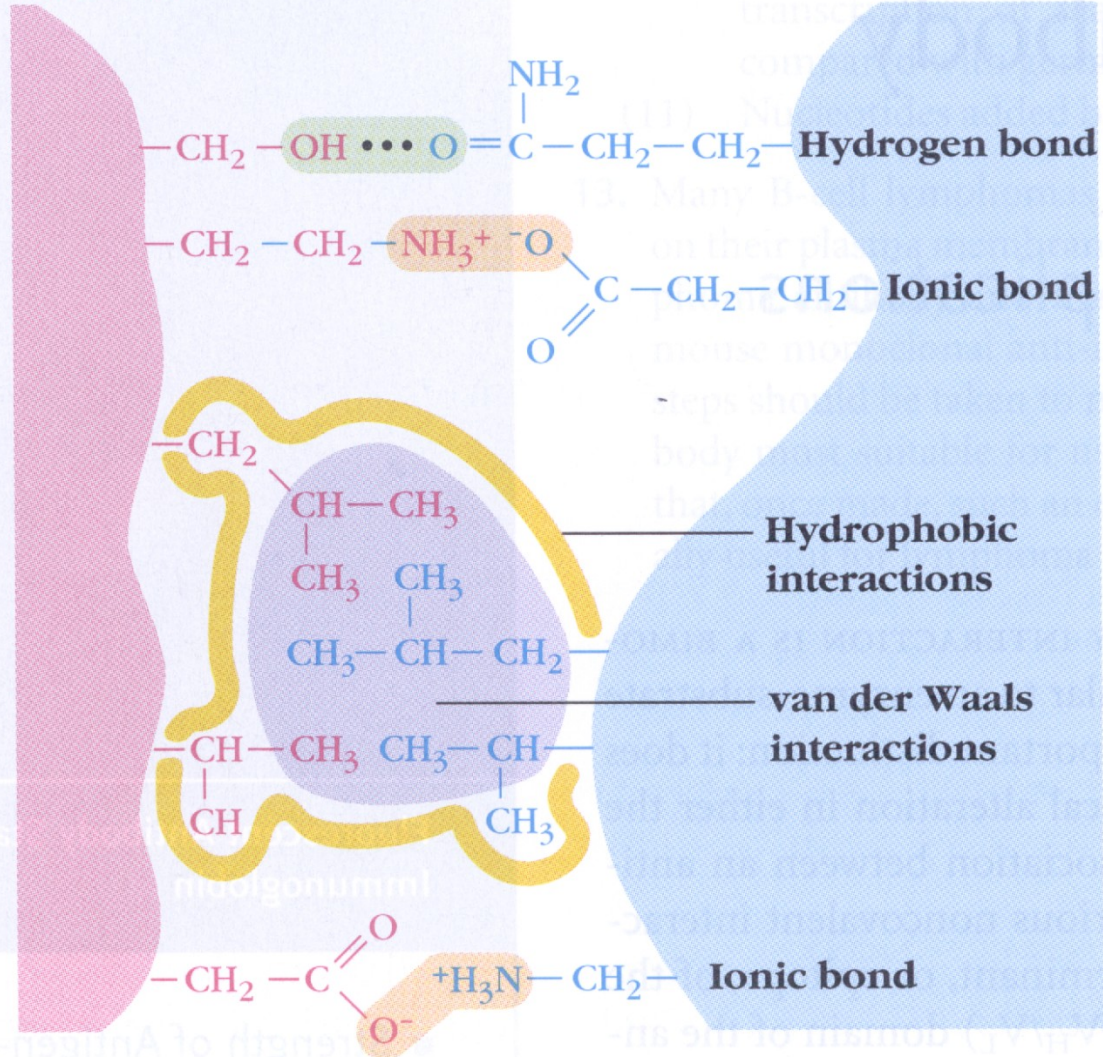
ROZDÍL: protilátky nemění strukturu antigenu irreverzibilně

SÍLY, KTERÉ SE UPLATŇUJÍ PŘI VAZBĚ ANTIGENU S PROTIŁÁTKOU

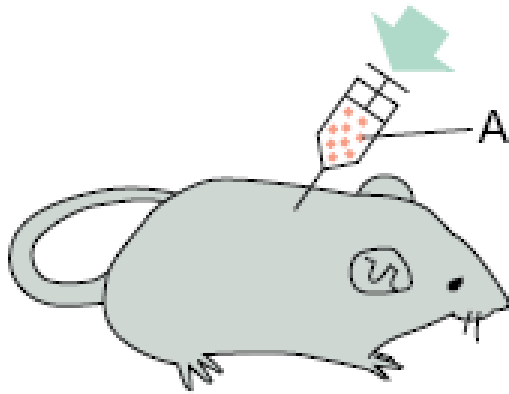
- VODÍKOVÉ VAZBY
- NEPOLÁRNÍ HYDROBÓBNÍ INTERAKCE
- COULOMBOVY SÍLY
- VAN DER WAASOVY SÍLY
- LONDONOVY DISPERZNÍ PŘITAŽLIVÉ SÍLY
- STÉRICKÉ ODPUDIVÉ SÍLY

ANTIGEN

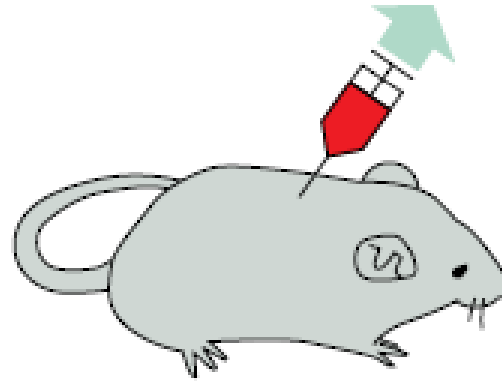
ANTIBODY



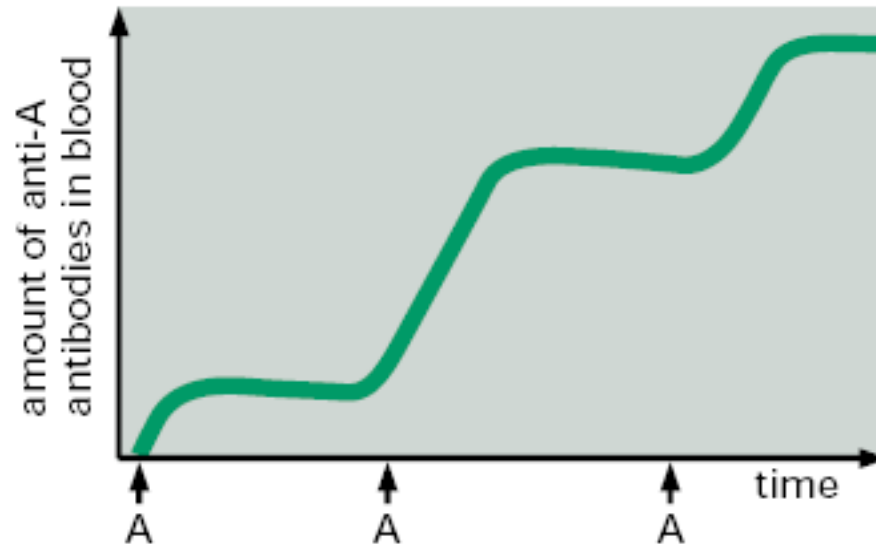
Příprava polyklonálních protilátek



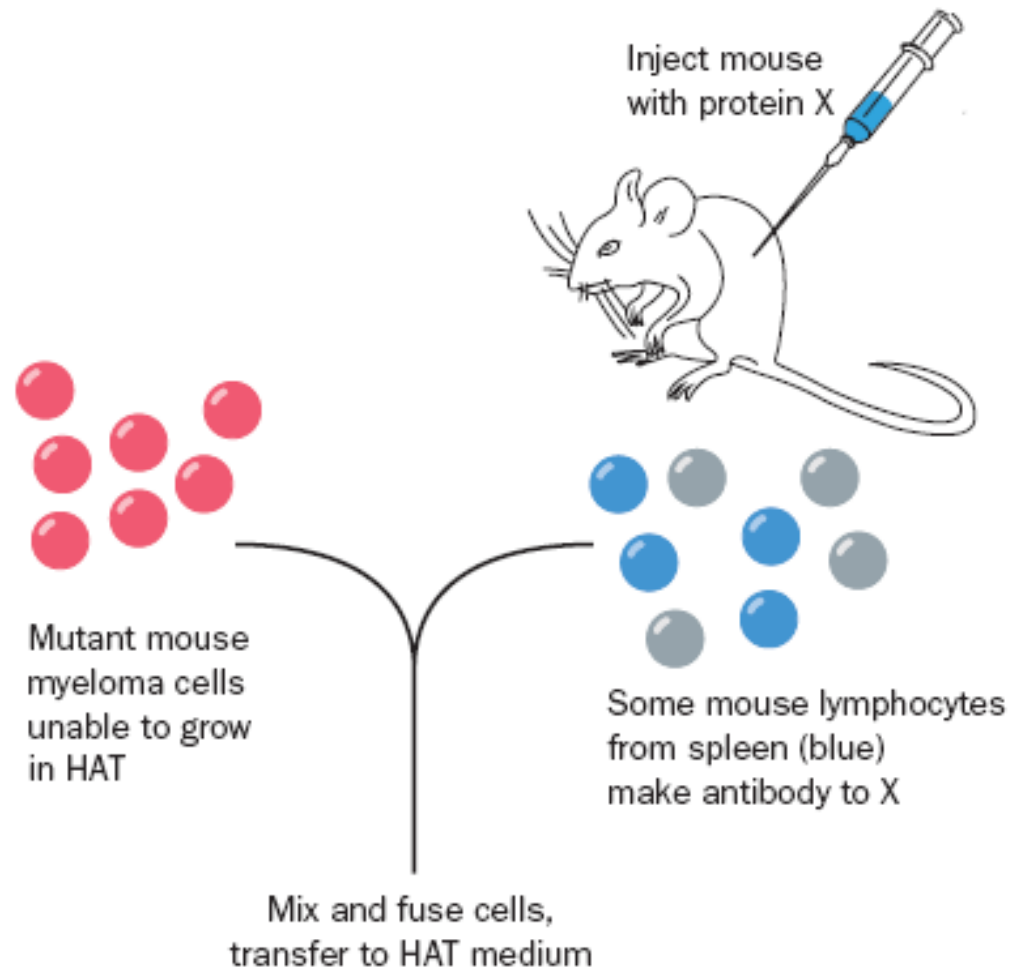
inject antigen A



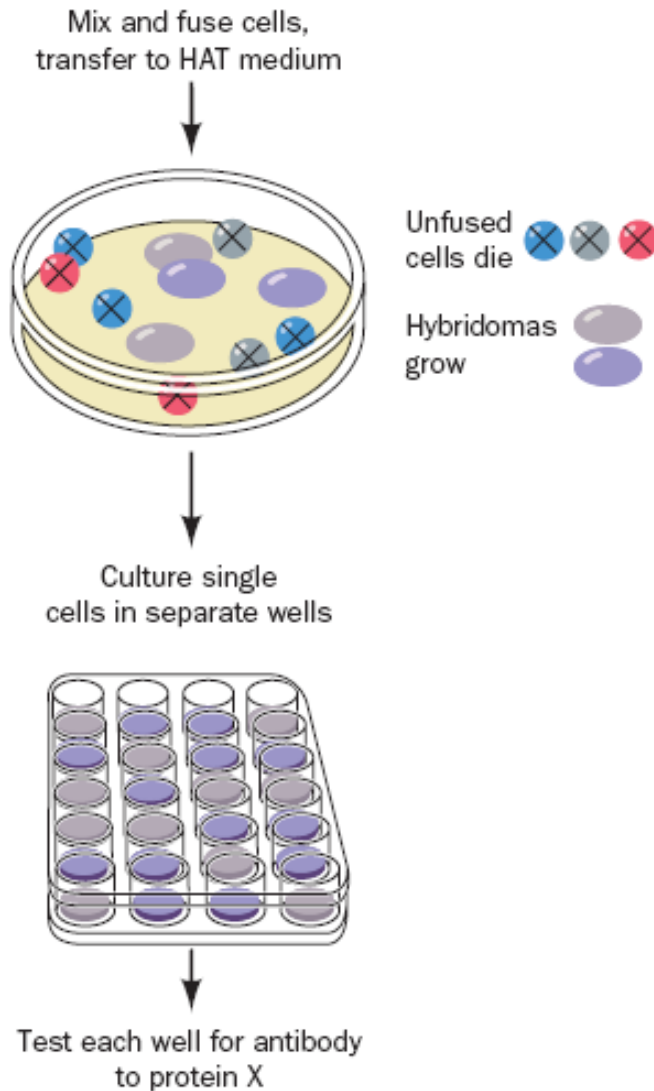
take blood later



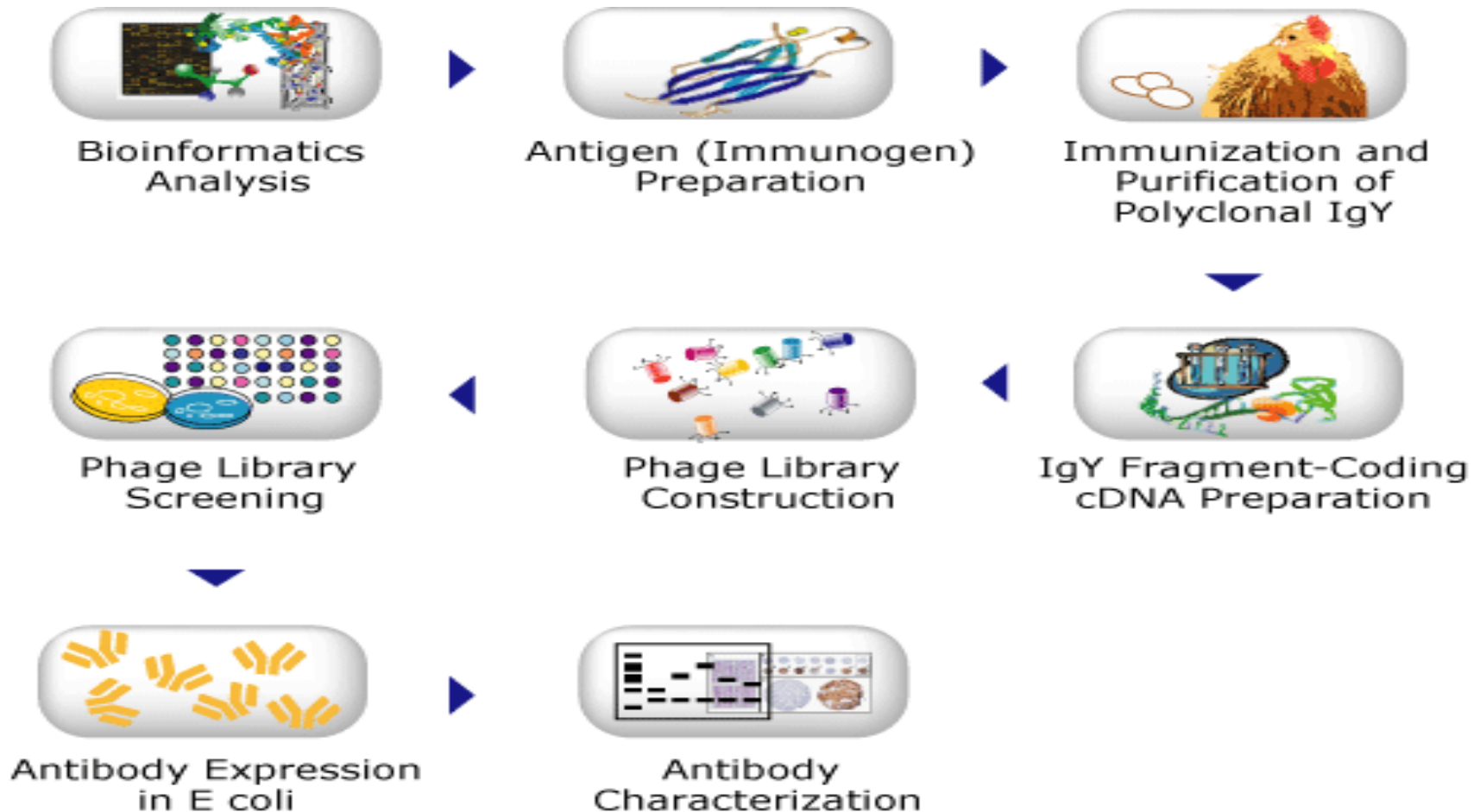
Příprava monoklonálních protilátek



Příprava monoklonálních protilátek

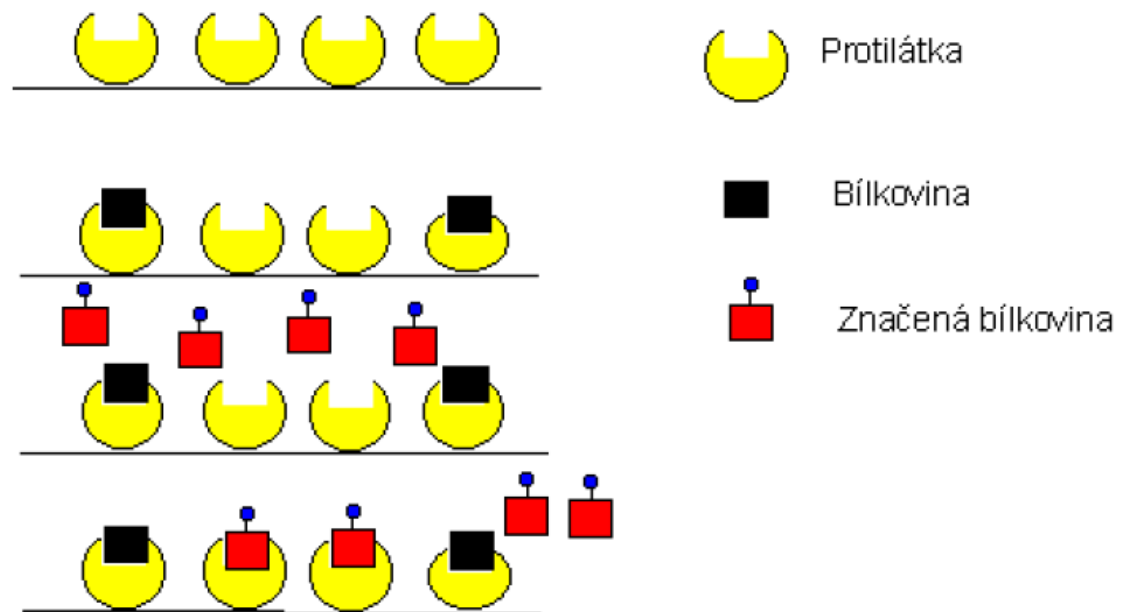


Příprava rekombinantních protilátek



Imunochemické metody

- RIA
(radioimunoanalýza)



Imunochemické metody

- (ELISA- enzyme linked immunosorbent assay)

