

# ORVOSI BIOFIZIKA

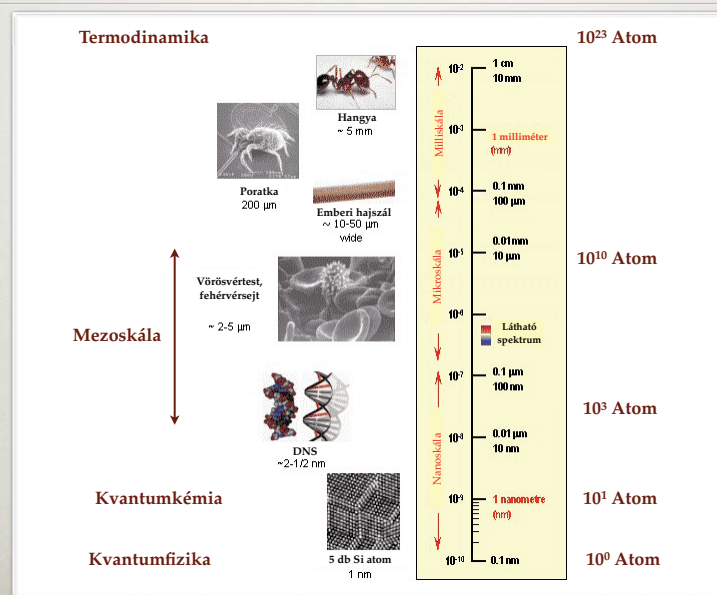
KELLERMAYER MIKLÓS

## TEMATIKA

Bevezetés. Az élő anyag szerkezete.
Sugárzások.
Lumineszcencia
Röntgensugárzás
Radioaktivitás, dozimetria.
Hang, ultrahang.
Biomolekuláris rendszerek vizsgálata.
Termodinamika, transzportfolyamatok.
A vérkeringés és szívműködés biofizikája.
Bioelektromos jelenségek.
Szenzoros működés. A látás és hallás biofizikája.
Izomműködés.
A biológiai mozgás molekuláris alapjai. Biofizikai kutatások az orvostudományban.

Komplexitás

## BIOMOLEKULÁRIS RENDSZEREK MÉRETTARTOMÁNYA



## A TUDOMÁNYOS IGAZSÁG ALAPJA

„bármely igazság próbaköve a **kísérlet**”

Tudományos módszer:

Tudományos lelkiület:

Megfigyelés  
Megfontolás  
Kísérlet

Rácsodálkozás  
Kritikus gondolkodás  
Kérdezés és kételkedés

# A TERMÉSZETTUDOMÁNY ALAPÁLLÍTÁSAI

## >Atomelmélet<

A természet részecskékből áll, amelyek állandó mozgásban vannak, és vonzzák-taszítják egymást.

A természet folyamatai leírhatók a részecskék segítségével.

A természeti törvények statisztikus jellegűek (példa: dobhártya)

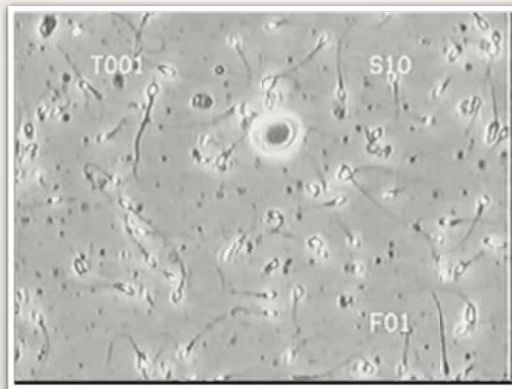
# ORVOSI BIOFIZIKA

Az "élő" folyamatokat  
egyszerűsíti,  
számszerűsíti

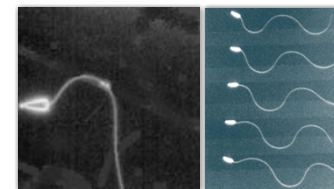
Cél:

Orvosi és biológiai jelenségek, folyamatok fizikai leírása

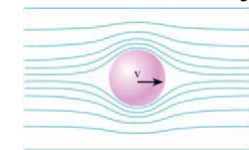
# BIOLÓGIAI JELENSÉG FIZIKAI LEÍRÁSA



# A SPERMATOCITA ÁLTAL ÉRZÉKELT KÖZEGELLENÁLLÁS



Stokes törvény:

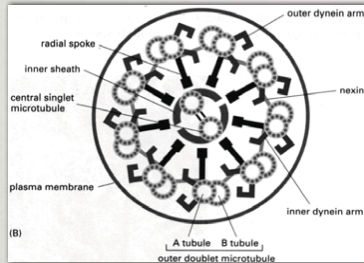


$$F = \gamma = 6r\pi\eta v$$

$$\gamma = 6r\pi\eta = 6 \cdot 1.6 \times 10^{-6} (m) \cdot \pi \cdot 10^{-3} (Pas) = 3 \times 10^{-8} Ns/m$$

$$F = \gamma = 3 \times 10^{-8} Ns/m \cdot 5 \times 10^{-5} m/s = 1.5 \times 10^{-12} N = 1.5 pN$$

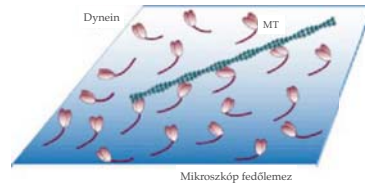
# SPERMATOCITA MOTILITÁS MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSA?



Lépés: 8 nm  
(Minden második  
tubulin alegység  
közötti távolság)

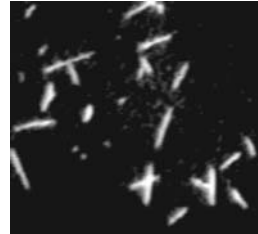


## "In vitro motilitási próba"



Mikroszkóp fedőlemez

Fluoreszcencia mikroszkópia



## Újsághír

Az Eagle Rock középiskola diákja nyerte el az első díjat az április 26-án megrendezett Idaho Falls középiskolai Tudományos Konferencián. Dolgozatával azt akarta bemutatni, mennyire ráhangolódtak az emberek a tudománnyal való handabandázásra és a környezet lerombolásától való félelemre. Elkészített egy felhívást a "dihidrogén monoxid" vegyület betiltására, és ezt követően megvizsgálta, mennyire tudja meggyőzni az embereket, hogy aláírásukkal támogassák.

A betiltás támogatására a következő okokat hozta fel:

1. a vegyület erőteljes izzadást és hányást képes okozni
2. a savas esők egyik fő komponense
3. gáznemű halmazállapotban égési sérüléseket okozhat
4. nagy mennyiségű belélegzése fulladást okoz
5. hozzájárul a természet erőziójához
6. erősen csökkenti az autófékek hatékonyságát
7. kimutatták rákos daganatokban.

A diák 50 embert kért fel a betiltást sürgető felhívás aláírására.

Negyvenhárom (43) aláírta.  
Hat (6) azt mondta, még gondolkodik.

**Egy (1) tudta mindössze, hogy a vízről van szó. . .**

# A VÍZ BIOFIZIKÁJA

## Víz

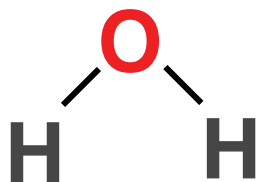
- Egyetlen vegyület, mely a (földi) természetben folyadék
- Egyetlen vegyület, mely a természetben mindhárom halmazállapotban megtalálható
- Szervetlen, de a szerves élet számára létfontosságú



## A VÍZMOLEKULA SZERKEZETE I.

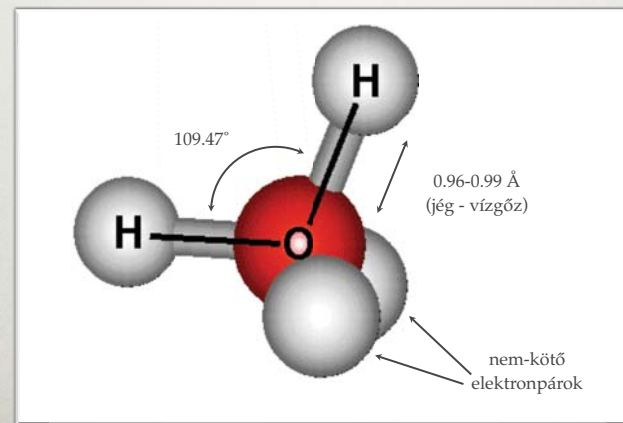
Egyik legkisebb molekula: alig nagyobb, mint egy atom

Oxigén:  $2s^2p^4$



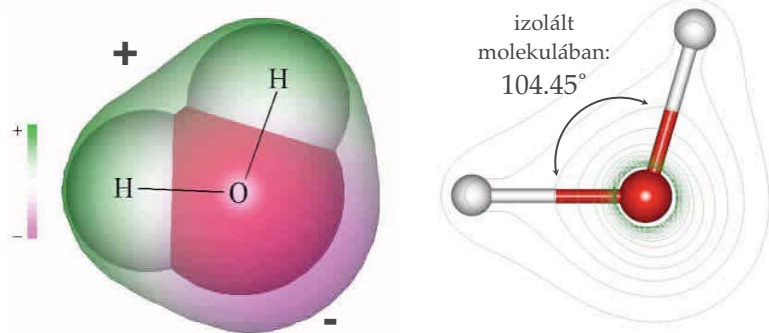
## A VÍZMOLEKULA SZERKEZETE II.

- Tetraéder szerkezet
- $sp^3$  hibridizáció (Hibridizáció: azonos főkvantumszámú, de különböző szimmetriájú állapotok kombinációja)



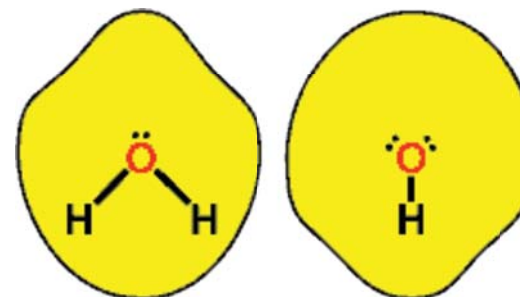
## A VÍZMOLEKULA SZERKEZETE III.

Nagy állandó dipólmomentum



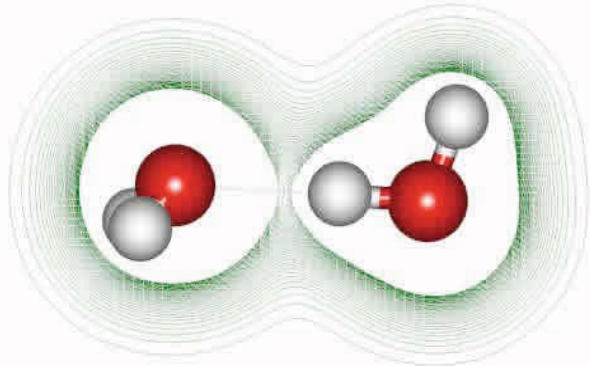
## A VÍZMOLEKULA SZERKEZETE IV.

van der Waals sugár:  $\sim 3.2 \text{ \AA}$   
Nem gömb alakú

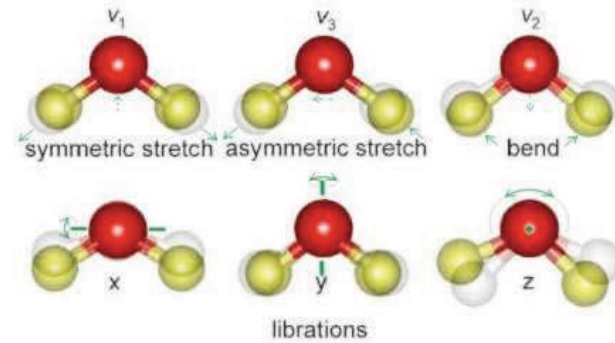


## A VÍZMOLEKULA SZERKEZETE V.

Víz dimér:  
H-kötés a proton és nem-kötő elektronpár között



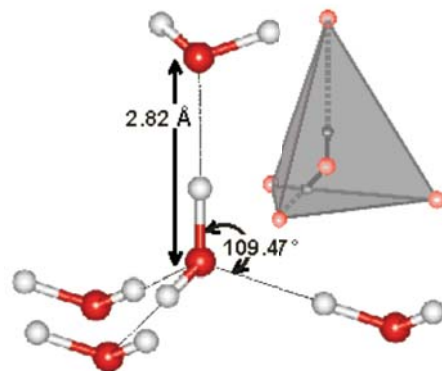
## A VÍZMOLEKULA FORGÓ-REZGŐ MOZGÁSA



Abszorpció az infravörös, vörös tartományban ->  
természetes vizek "kék" színe

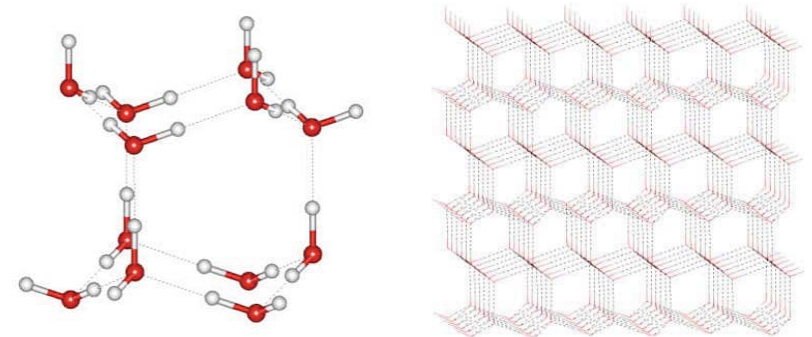
## HIDROGÉNKÖTÉS VÍZBEN

Víz pentamer kialakulása



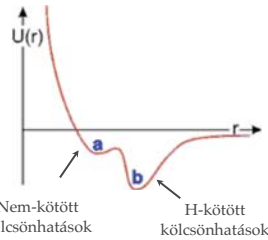
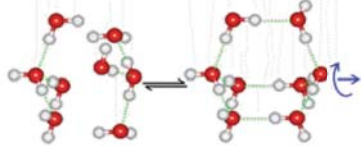
## A JÉG SZERKEZETE

- 9 módosulat
- Közöséges jég: hexagonális szerkezet
- Koordinációs szám: 4 (minden molekula 4 másikat koordinál)
- Interstitium: elférne benne egy vízmolekula



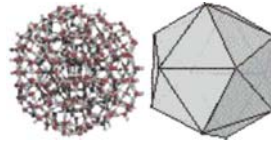
## A CSEPPFOLYÓS VÍZ SZERKEZETE

H-híd: kohézió + tasztítás  
Cluster képződés: biciklo-oktamer



Clusterekből hálózat:  
280 molekulából  
ikozaéder szerkezet

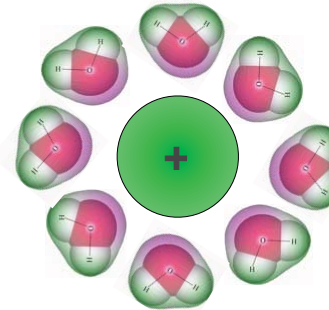
(ikozaéder: 20 azonos egyenlő oldalú háromszöggel határolt szabályos téridom)



Térbeli hálózatos szerkezet:  
magyarázhatja a víz anomális tulajdonságait

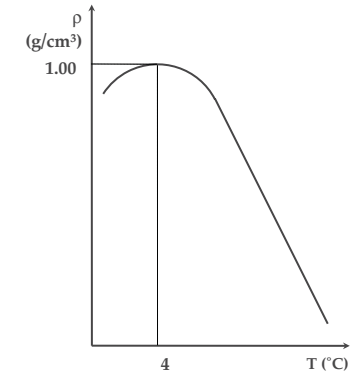
## A VÍZ FIZIKAI TULAJDONSÁGAI I.

Nagy dipólmomentum:  
Jó oldószer  
Elektrolit oldatok



Mikrohullámú sütő!

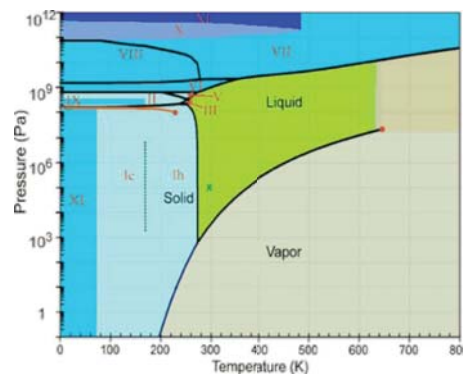
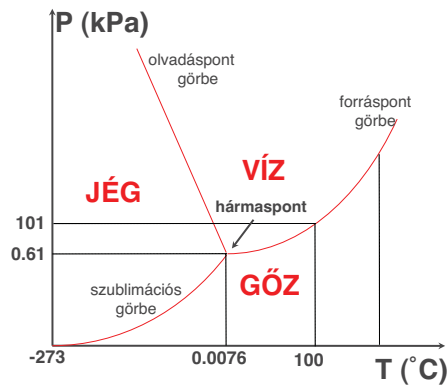
Anomális sűrűség-  
hőmérséklet függvény



Élet a befagyott tóban!

## A VÍZ FIZIKAI TULAJDONSÁGAI II. FÁZISDIAGRAM

- Fázisgörbe: két fázis egyensúlyban
- Fázisgörbék közötti terület: egyetlen fázis van jelen
- Metszéspont: hármaspont



## HIDRATÁCIÓ

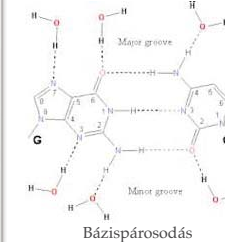
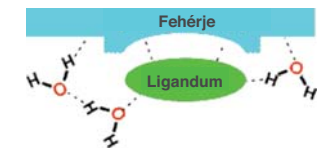
- Elektrolit oldatok
- Nem elektrolit oldatok, apoláros molekula: hidrofób hidratáció
- Fehérje hidratáció  
Szerkezet fenntartás  
Polarizált "multilayer"
- Nukleinsavak  
Bázispárok

Mikrogyöngy exklúzió víz multilayerrel?

2 μm latex gyöngyök

víz

Nafion polimer



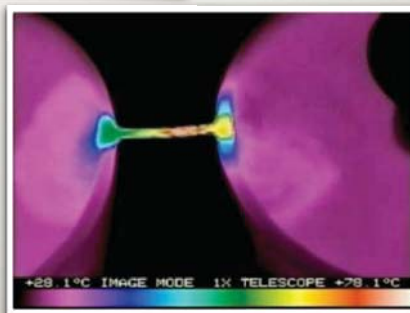
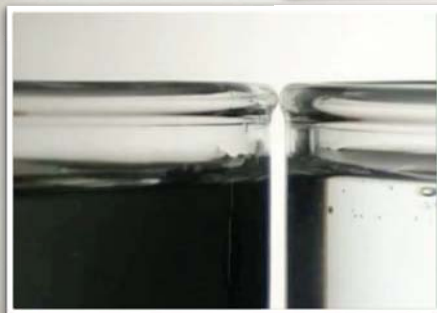
Víz  
"multilayer"



## “FLOATING WATER BRIDGE”



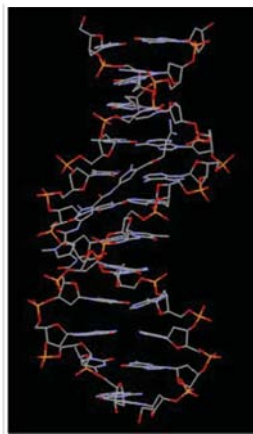
5 kV



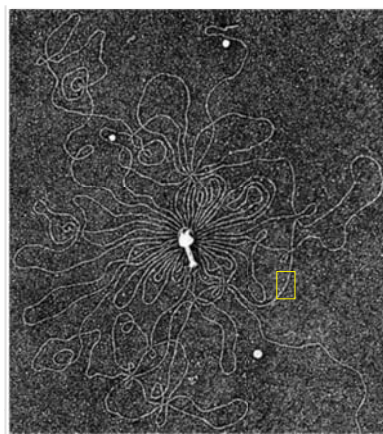
Elmar Fuchs, Wetsus

# MAKROMOLEKULÁK

## A BIOLÓGIAI MAKROMOLEKULÁK HATALMAS MOLEKULÁK

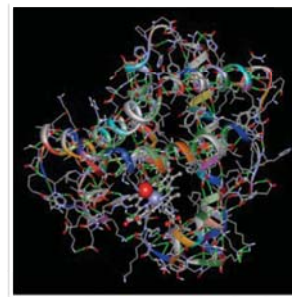


DNS dupla hélix

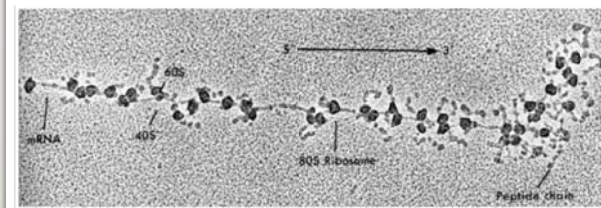


Bakteriofágból kiszabaduló DNS fonal

## A BIOLÓGIAI MAKROMOLEKULÁK IZGALMAS MOLEKULÁK

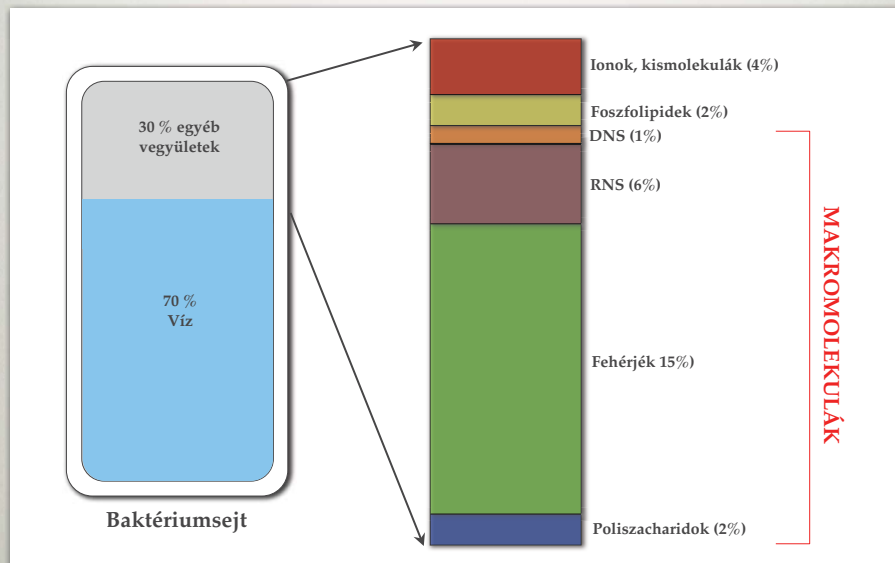


Hemoglobin alegység  
térszerkezeti modellje



Újonnan termelődő fehérje  
(selyemfibroin)

## A MAKROMOLEKULÁK TÖMEG SZERINTI MENNYISÉGE A SEJT BEN **NAGY**



## BIOLÓGIAI MAKROMOLEKULÁK: BIOPOLIMÉREK

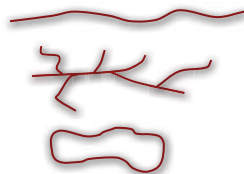
Polimérek:  
Építőközből, monomerekből felépülő láncok

Monomerek száma:  $N \gg 1$ ;  
Típusosan,  $N \sim 10^2 - 10^4$ ,  
de DNS:  $N \sim 10^9 - 10^{10}$

Biopolimer	Alegység	Kötés
Fehérje	Aminosav	Kovalens (peptidkötés)
Nukleinsav (RNS, DNS)	Nukleotid (CTUGA)	Kovalens (foszfodiészter)
Poliszacharid (pl. glikogén)	Cukor (pl. glükóz)	Kovalens (pl. $\alpha$ -glikozid)
Fehérjepolimer (pl. mikrotubulus)	Fehérje (pl. tubulin)	Másodlagos

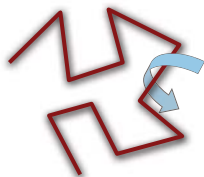
## BIOPOLIMÉREK ALAKJA

1. Lineáris
2. Elágazódó
3. Cirkuláris

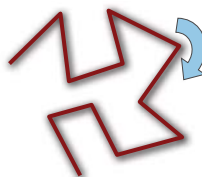


A polimérlánc alakja dinamikusan változik. Lehetséges mechanizmusok:

1. C-C kötések körüli rotáció



2. Sűrűdásmentes pántokkal összekapcsolt merev rudak (FJC)

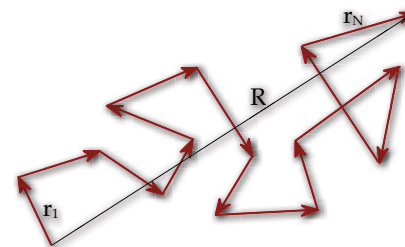


3. Kötés torzulás, hajlítás (WLC)



## A POLIMÉREK ALAKJA A BOLYONGÓ MOZGÁSRA EMLÉKEZTET

Brown-mozgás - "random walk"



"Négyzetgyök törvény":

$$\langle R^2 \rangle = Nl^2 = Ll$$

$R$  = vég-vég távolság  
 $N$  = elemi vektorok száma  
 $l = |\vec{r}_i|$  = korrelációs hossz  
 $r_i$  = elemi vektor  
 $Nl = L$  = kontúrhossz  
 $l$  összefüggésben van a hajlítómerevséggel.

Bolyongó (diffúzióvezérelt) mozgás esetén  $R$ =elmozdulás,  $N$ =elemi lépések száma,  $L$ =teljes megtett út, és  $l$ =átlagos szabad úthossz.



## BIOPOLIMÉREK MECHANIKÁJA

### Entrópikus rugalmasság

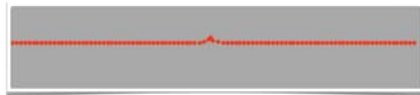
Termikus gerjesztésre a polimerlánc random, ide-oda hajló fluktuációkat végez.



Nő a lánc konformációs entrópiája (elemi vektorok orientációs rendezetlensége).



Az entrópiamaximumra törekvés miatt a polimerlánc rövidül.



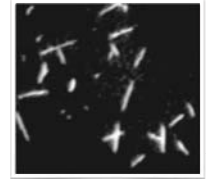
## BIOPOLIMÉREK RUGALMASSÁGA

$l$  = korrelációs hossz (hajlítómerevséget jellemzi)  
 $L$  = kontúrhossz

**Merev lánc**  
 $l \gg L$



Mikrotubulus



**Szemiflexibilis lánc**  
 $l \sim L$



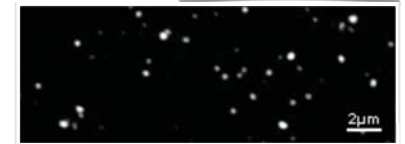
Aktin filamentum



**Flexibilis lánc**  
 $l \ll L$



DNS molekula

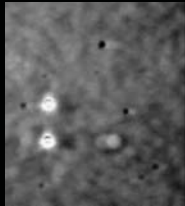


## CSOMÓKÖTÉS EGYETLEN DNS LÁNCRA

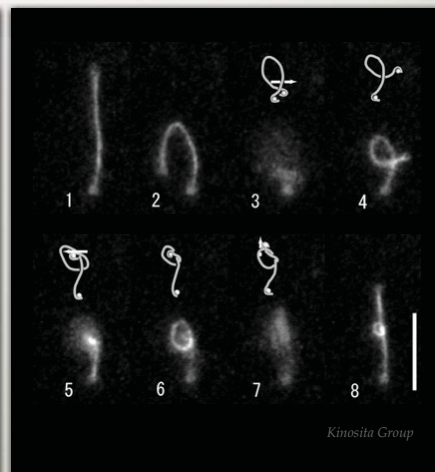
mikrogyöngy mozgatható  
 lézersipeszben

Fáziskontraszt kép

Fluoreszcencia kép



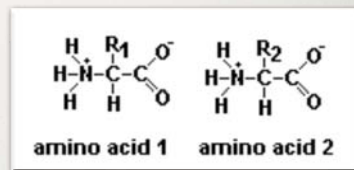
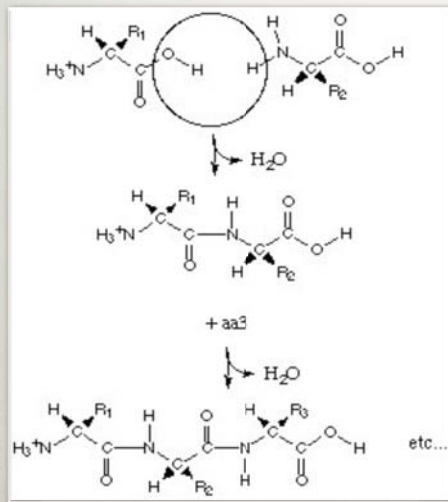
mikrogyöngy stacionárius  
 lézersipeszben



Kinosita Group

## FEHÉRJETEKEREDÉS

## A PEPTID KÖTÉS



Víz felszabadulással járó  
kondenzációs reakció

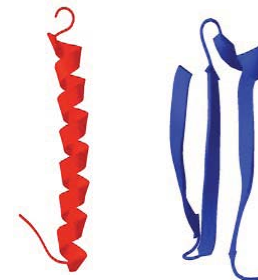
## FEHÉRJÉK SZERKEZETE

Elsődleges

Aminosav-  
sorrend

Másodlagos

$\alpha$ -hélix  
 $\beta$ -lemez  
 $\beta$ -kanyar



$\alpha$ -hélix:

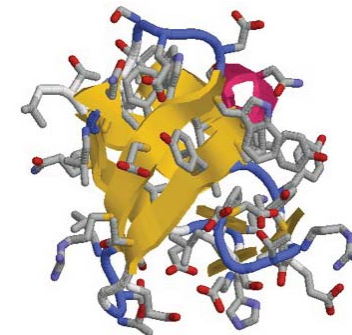
- jobbmenetes
- 3.4 aminosav /  
emelkedés
- H-hidak

$\beta$ -lemez:

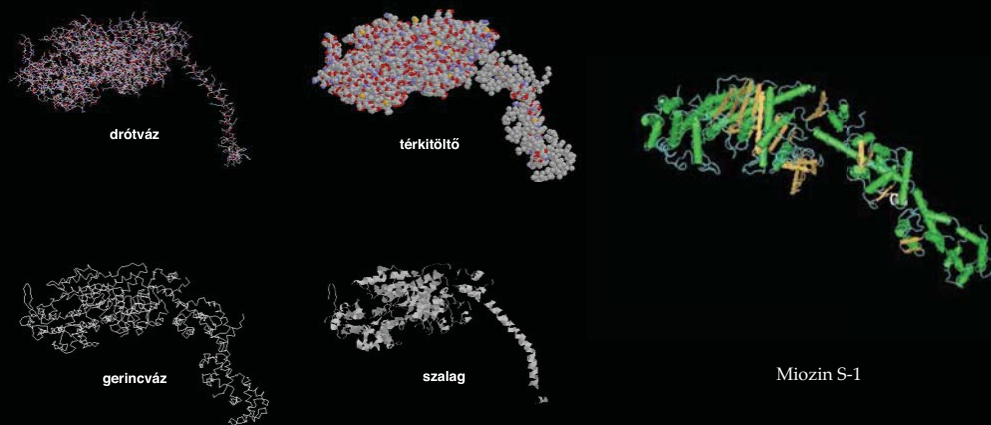
- parallel v.  
antiparallel
- H-hidak távoli  
aminosavak között

Harmadlagos

Egyláncú fehérje  
teljes térszerkezete



## FEHÉRJESZERKEZET MEGJELENÍTÉSE



## FEHÉRJESZERKEZETET ÖSSZETARTÓ KÖLCSÖNHATÁSOK

1. Diszulfid híd: cisztein aminosavak között
2. Hidrogén híd: megosztott proton
3. Sókötés: ellentétesen töltött részek között
4. Hidrofób kölcsönhatás: hidrofób molekularészek között (molekula belsejében)

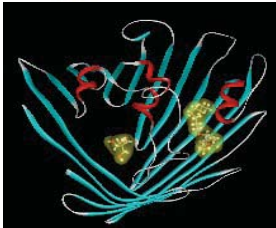
## FEHÉRJESZERKEZETI OSZTÁLYOK

1. Tiszta alfa



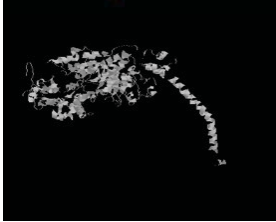
calmodulin

2. Tiszta béta



porin

(3. Alfa-béta)



miozin

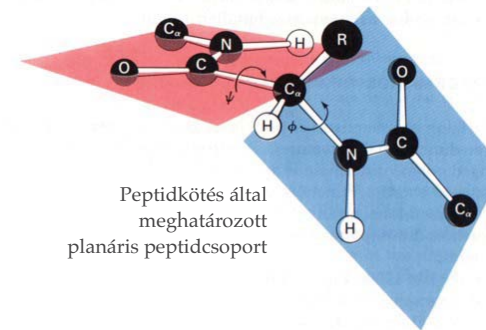
4. Multidomén

## HOGYAN ALAKUL KI A FEHÉRJE TÉRSZERKEZETE?

Anfinsen: spontán folding

Levinthal-féle paradoxon:

Kipróbálja-e a fehérje az összes lehetséges konfigurációt?



A lehetséges konfigurációk száma:

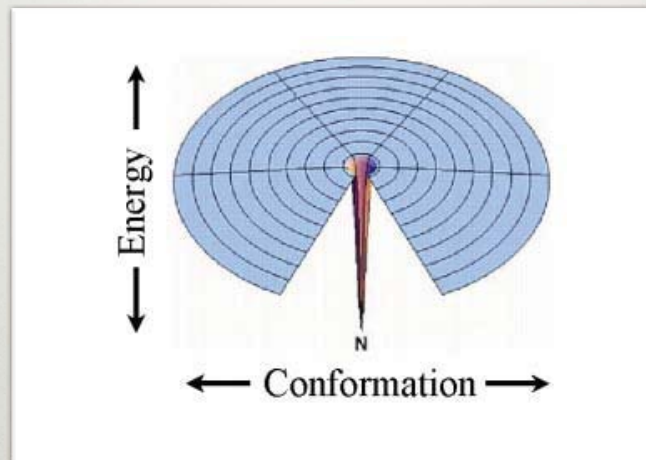
$$i^n$$

i: az egy peptidcsoportéhoz tartozó lehetséges konfigurációk száma

n: aminosavak száma

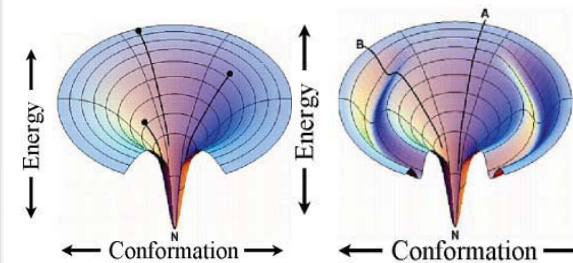
## LEVINTHAL-FÉLE PARADOXON:

KIPRÓBÁLJA-E A FEHÉRJE AZ ÖSSZES LEHETSÉGES KONFIGURÁCIÓT?



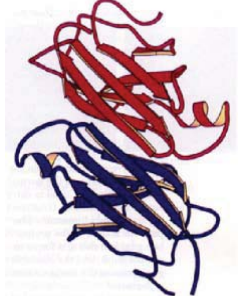
## „FOLDING TÖLCSE”

## FEHÉRJETEKEREDÉSI RENDELLENESSEGEK



Az élő sejt chaperon fehérjékkel segíti a tekeredést

Patológia:  
-Alzheimer kór,  
-Familialis amiloidotikus neuropátia (FAP)



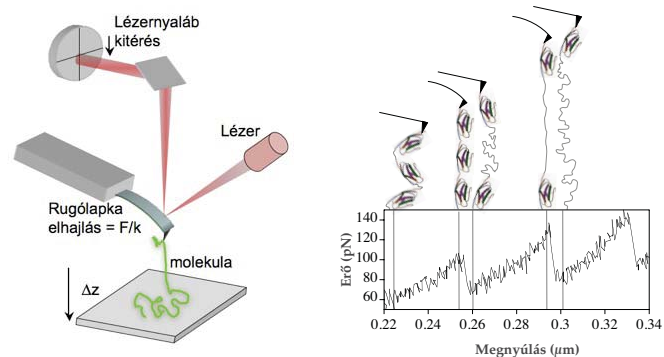
Béta-fibrillumok:  
oldhatatlan  
precipitátum



## FEHÉRJEKITEKERÉSI MÓDSZEREK

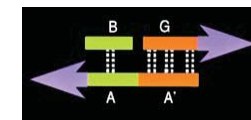
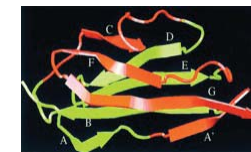
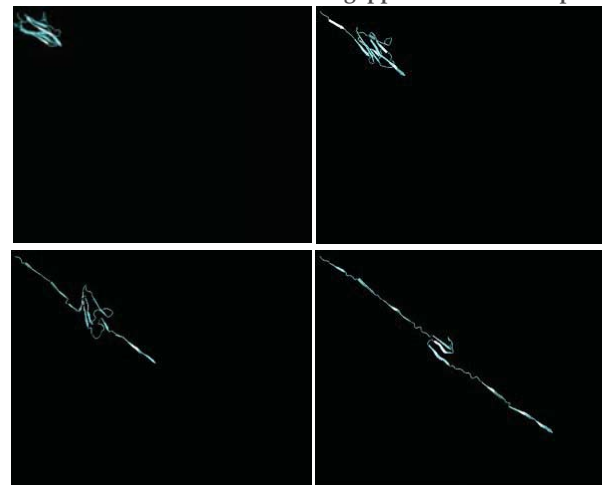
- Hő
- Kémiai ágens
- Mechanikai erő

Egyetlen fehérjemolekula mechanikai kitekerése atomerőmikroszkóppal



## BÉTA-HORDÓ SZEREZETŰ FEHÉRJE MECHANIKAI KITEKERÉSE

A mechanikai kitekerés számítógéppel modellezett lépései

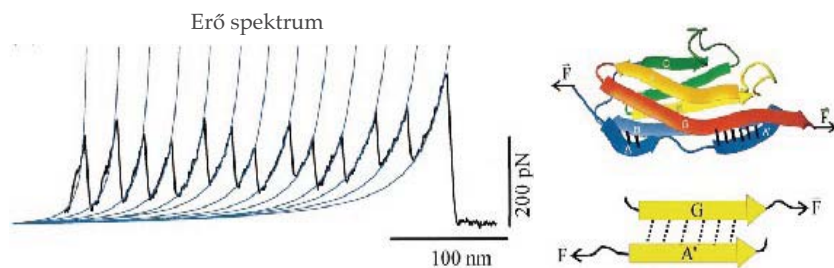


A mechanikai stabilitás alapja:

Az Ig domén első és utolsó  $\beta$ -láncait összetartó H-hidak

## TITIN IMMUNGLOBULIN DOMÉN KITEKERÉSE

Mechanikai stabilitás alapja: nyíróerő irányába álló H-híd csoport

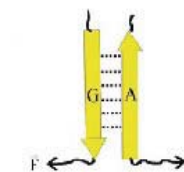
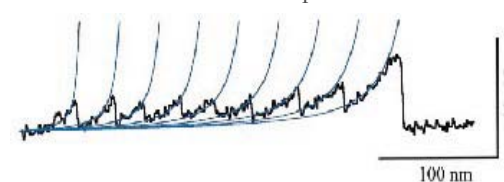


Carrion-Vazquez et al. 2000

## C2A DOMÉN MECHANIKAI KITEKERÉSE

Alacsony mechanikai stabilitás a H-hidak "zippzár" geometriája miatt

C2A domén erőspektruma



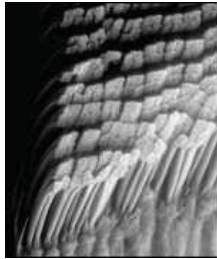
Carrion-Vazquez et al. 2000

# MECHANIKAI STABILITÁS MECHANIZMUSA

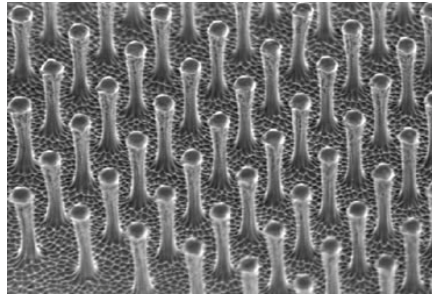
Kölcsönhatások párhuzamos csatolása



Gecko talp  
tapadása:  
Párhuzamosan  
csatolt sertékkal



Alkalmazás:



Mesterséges gecko talp