

AZ ÉLŐ SEJT FIZIKAI BIOLÓGIÁJA

KELLERMAYER MIKLÓS

FIZIKAI BIOLÓGIA

- Ma már nem csak kvalitatív megfigyeléseket, hanem kvantitatív méréseket végzünk (biológiai adatok → kvantitatív adatok).
- Kvantitatív adatokból kvantitatív modelleket építünk
- Kvantitatív modellektől elvárjuk, hogy kísérletesen tesztelhető predikciókkal szolgáljanak.

MODELLÉPÍTÉS KIINDULÓ SZEMPONTJAI

- Milyen tények állnak rendelkezésre?
 - a. Bárki által megállapítható tények (pl., a sejt fehérjét tartalmaz)
 - b. Hosszas kísérletezés által elfogadottnak nyilvánított tények (pl. a fehérjék a riboszómán szintetizálódnak)
 - c. Spekulatív kijelentések (pl. a mitokondriumok ősi baktériumok leszármazottai)
- Érdekes vagy fontos a probléma?
- A biológiai entitások nem sérthetik a fizika és kémia törvényeit.

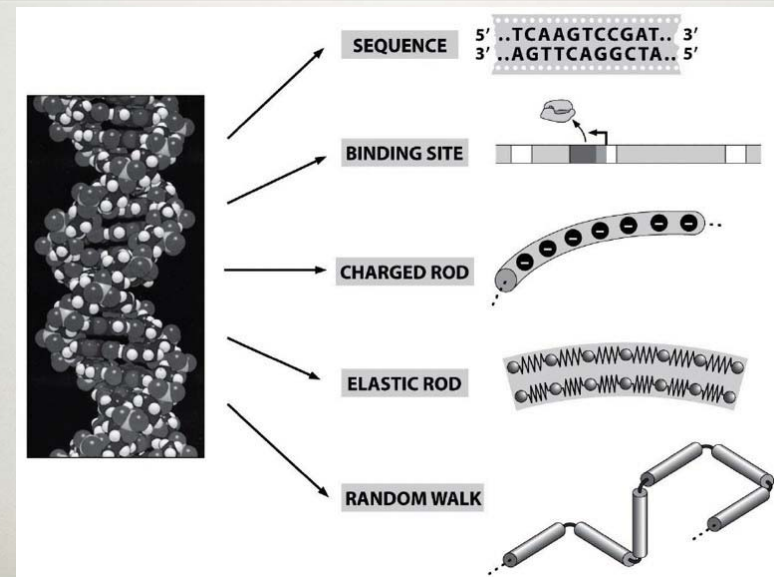
MITŐL ÉLŐ AZ ÉLŐ?

- Az élet mivoltát ma is csak közelítő, leíró kvalitások összességével tudjuk megadni
 - (pl. növekedés, szaporodás, energiafelhasználás / átalakítás, reprodukció)
- Az élő sejt meglepően kevés elemből épül fel.
- A sejt különleges (szerkezetű és funkciójú) makromolekulákat tartalmaz
 - (fehérjék, nukleinsavak, szénhidrátok, lipidek)
 - a makromolekulák egyszerű alegységek kombinatoriális egymáshoz kapcsolódásával keletkeznek.
 - a makromolekulák információt kódolnak (különböző “nyelven”)

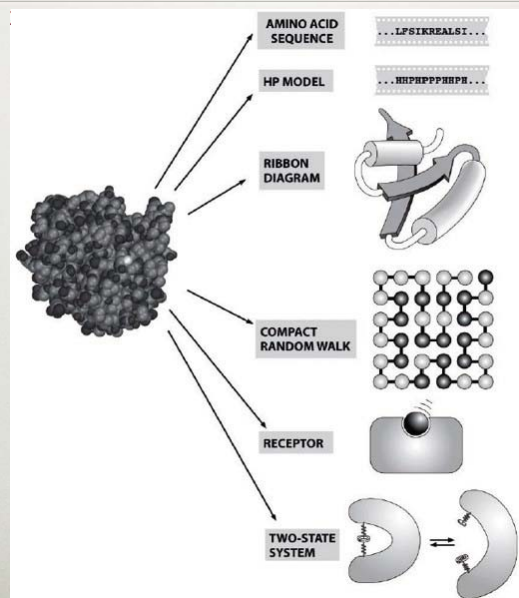
BIOLÓGIAI MODELLÉPÍTÉS

- Absztrakció
- Egyszerűsítés
- A **makromolekulák** teljes atomi leírására nem tudunk törekedni
- Projekciót végzünk, amely a makromolekula bizonyos aspektusát tükrözi
- Idealizáció

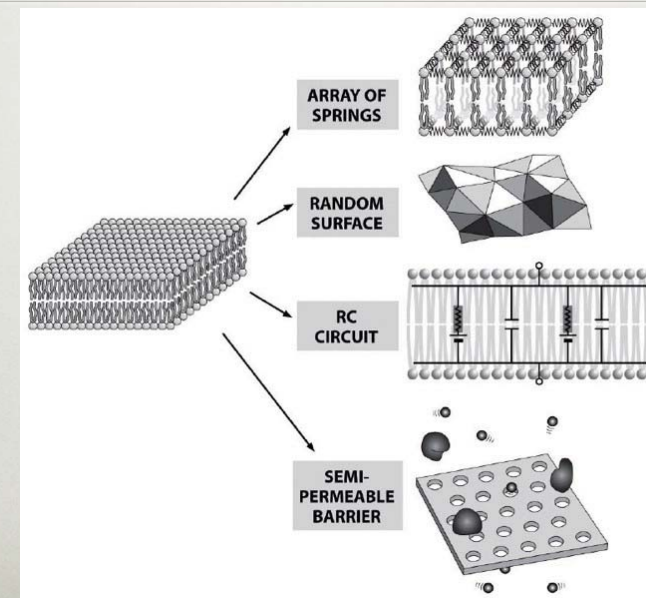
A DNS-MOLEKULA IDEALIZÁLÁSA



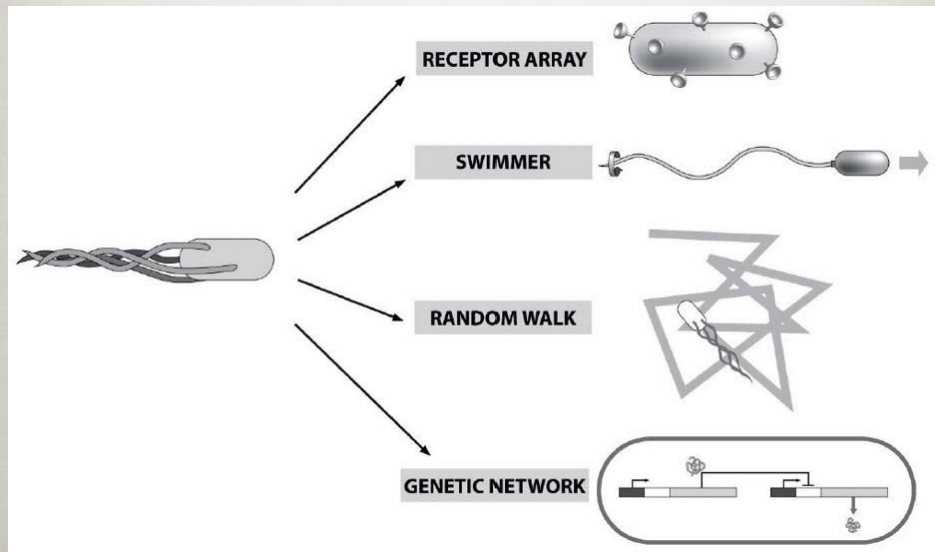
A FEHÉRJEMOLEKULA IDEALIZÁLÁSA



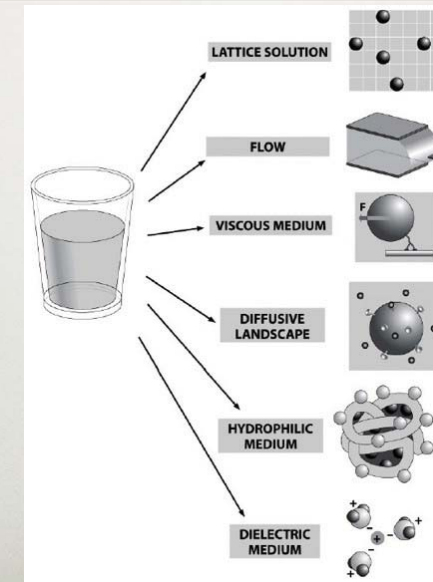
A LIPIDMOLEKULA IDEALIZÁLÁSA



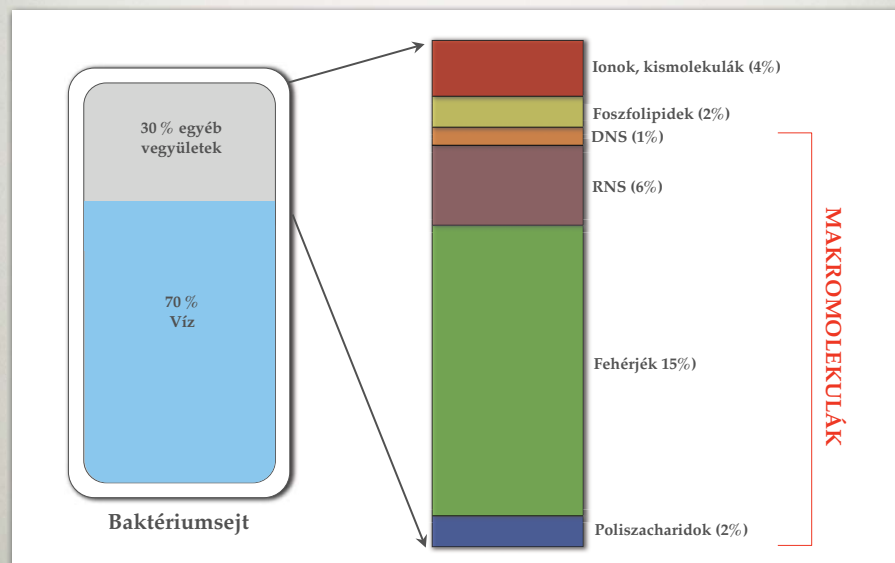
AZ ESCHERICHIA COLI SEJT IDEALIZÁLÁSA



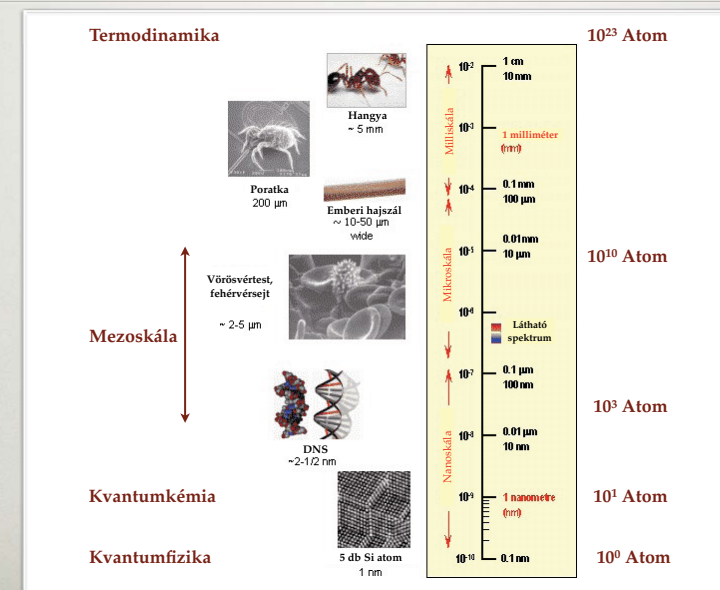
EGY OLDAT IDEALIZÁLÁSA



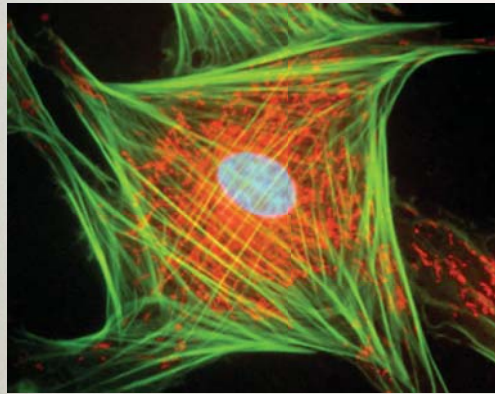
A MAKROMOLEKULÁK TÖMEG SZERINTI MENNYISÉGE A SEJT BEN **NAGY**



BIOMOLEKULÁRIS RENDSZEREK MÉRETSKÁLÁJA



A SEJT MÉRETSKÁLÁJA



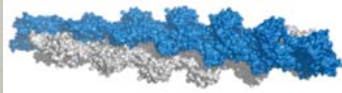
Egyszerűsített
sejtmodell: kocka



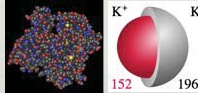
	Sejt: 20 μm oldalalú kocka	Analógia - Tanterem: 20 m oldalalú kocka
Aktinmolekula mérete	5 nm	5 mm
Aktinmolekulák száma	~500 ezer	~500 ezer
Aktin átlagos távolsága	~250 nm	~25 cm
Kálium ion mérete	0.15 nm	0.15 mm
Kálium ionok száma	~ 10^9	~ 10^9
Kálium ionok átlagos távolsága	~20 nm	~2 cm

A modell hiányosságai:

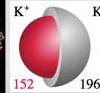
- a koncentrációk lokálisan változnak
- dinamika: állandó mozgás, ütközés
- kölcsönhatások, a dinamika miatt sokféle



Aktin filamentum (d=7 nm)



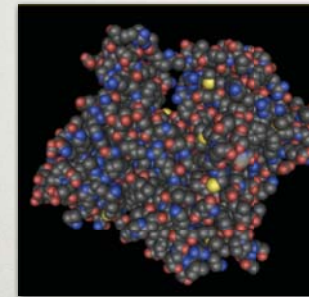
G-aktin
(d=5 nm,
cc~100 μM)



Kálium ion
(d=0.15 nm,
cc~150 mM)

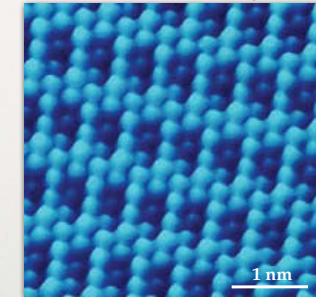
VIZSGÁLHATÓK-E A BIOLÓGIAI RENDSZER LEGKISEBB RÉSZLETEI?

Modell



Globuláris aktin fehérjemolekula
szerkezeti modellje
szürke - C; piros - O; kék - N; sárga - S

"Valóság"
(mérési eredmény)



Oxigén atomok rhodium egykristály felületén
(pásztázó tűszondás mikroszkóp felvétel)

**Kémiai
Nobel-díj
2013:**



Martin Karplus



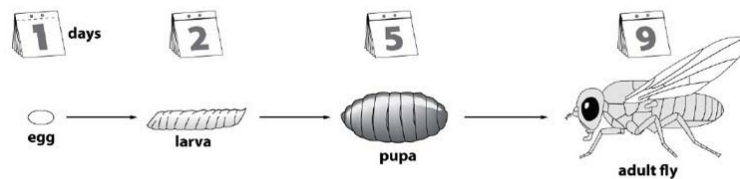
Michael Levitt



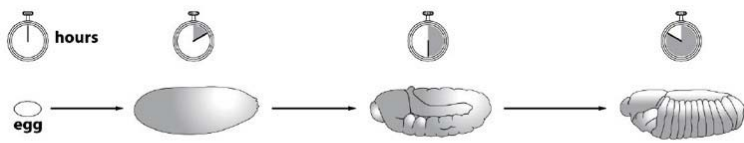
Arieh Warshel

BIOLÓGIAI IDŐSKÁLA I.

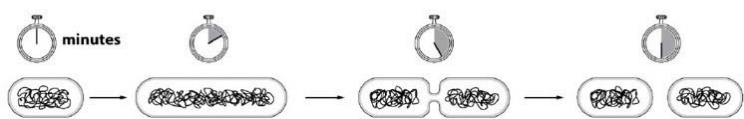
development of *Drosophila*



early development of *Drosophila* embryo



bacterial cell division

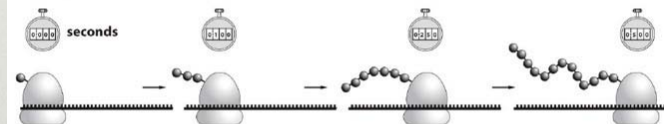


BIOLÓGIAI IDŐSKÁLA II.

cell movements



protein synthesis

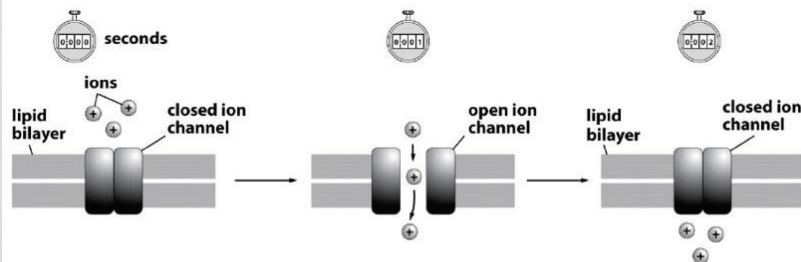


transcription

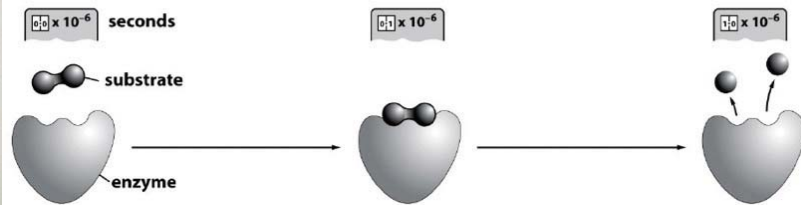


Biológiai időskála III.

gating of ion channels

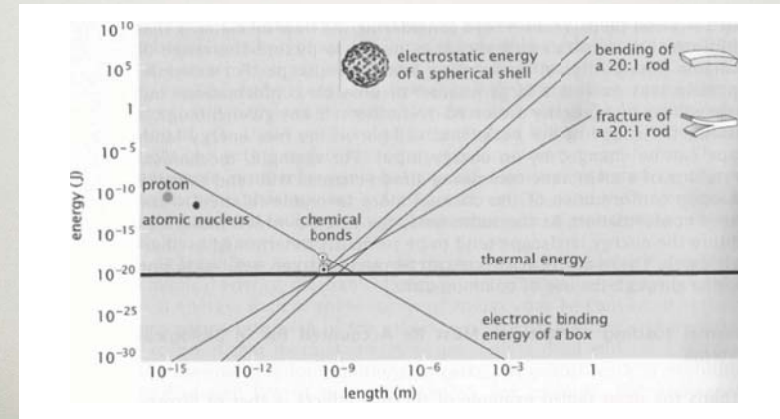


enzyme catalysis



ENERGIA- ÉS MÉRETSKÁLÁK ÖSSZEFÜGGÉSE

- “Determinisztikus” (kémiai, mechanikai, elektromágneses) vs. “termikus” energiák
- Termikus energia egysége: $k_B T = 4.1 \times 10^{-21} \text{ J} = 4.1 \text{ pNm}$
- Releváns skálázódás: $\exp(-E_{det}/k_B T)$



DIFFÚZIÓ, POLIMERIZÁCIÓ, REPTÁCIÓ

TEMATIKA

- Diffúzió, diffúzió-vezérelt folyamatok
- Biopolimérek dinamikája. Polimerizáció, depolimerizáció
- Polimérek diffúziója. Reptáció. Folyamatok és egyensúlyok a citoplazma sűrűjében.

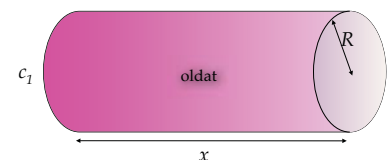
TERMODINAMIKAI ÁRAMOK

- A természeti folyamatok ritkán reverzibilisek.
- Ha a rendszer különböző pontjain különbségek vannak az intenzív mennyiségekben, áramok (termodinamikai áramok) lépnek fel.
- A termodinamikai áramok az egyensúly helyreállítására irányulnak.

Termodinamikai áram	Áramot fenntartó intenzív mennyiség-különbség	Áramsűrűség	Törvény
Hőáram	Hőmérséklet (T)	$J_E = -\lambda \frac{\Delta T}{\Delta x}$	Fourier
Térfogati áram	Nyomás (p)	$J_V = -\frac{R^2 \Delta p}{8\eta \Delta x}$	Hagen-Poiseuille
Elektromos áram	Elektromos potenciál (ϕ)	$J_Q = -\frac{1}{\rho} \frac{\Delta \phi}{\Delta x}$	Ohm
Anyagáram (diffúzió)	Kémiai potenciál (μ)	$J_n = -D \frac{\Delta c}{\Delta x}$	Fick

ANYAGÁRAM (DIFFÚZIÓ)

Termodinamikai áram	Áramot fenntartó intenzív mennyiség-különbség	Áramsűrűség	Törvény
Anyagáram (diffúzió)	Kémiai potenciál (μ)	$J_n = -D \frac{\Delta c}{\Delta x}$	Fick

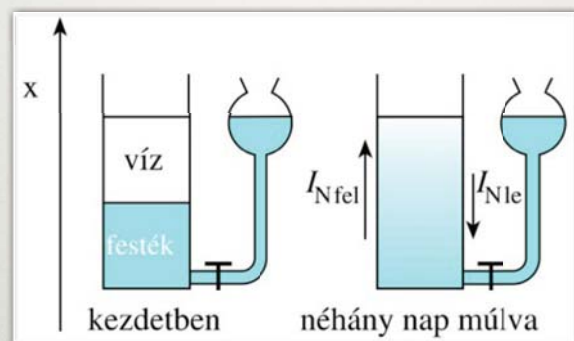


$$\frac{m}{tA} = J_n = -D \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

m = anyagmennyiség
 t = idő
 R = sugár
 x = hossz
 $(\Delta c / \Delta x)$ = koncentrációgrádiens, fenntartója $c_1 - c_2$
 A = cső-keresztmetszet
 J_n = anyagáram
 D = diffúziós állandó

DIFFÚZIÓ

- Részecskék hőmozgása révén létrejövő spontán elkeveredés, koncentráció-kiegyenlítődés.



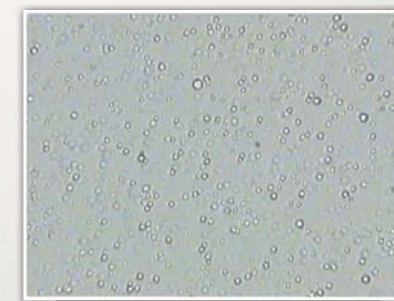
$$x^2 = 2Dt$$

x = határfelület által megtett "elmozdulás" (valójában a határfelület "elkenődése")
 t = idő
 D = állandó ("diffúziós együttható")

A diffúzió mikroszkópikus manifesztációja: Brown-mozgás

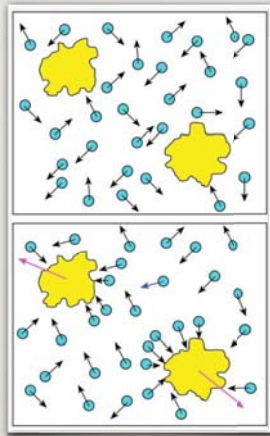


Robert Brown
(1773-1858)

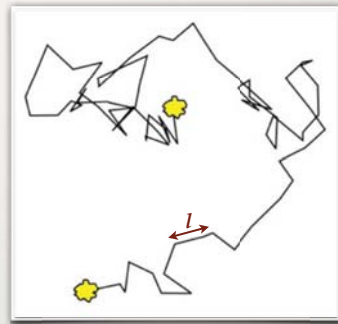


Tejben szuszpendált zsírcseppek (csepp méret 0.5 - 3 μm)

Brown-mozgás



A mikroszkópikus részecske mozgása a molekulákkal való véletlenszerű ütközések következménye.



l = átlagos szabad úthossz (egymást követő ütközések közötti átlagos távolság)
 v = a termikus mozgást végző részecske átlagos sebessége

DIFFÚZIÓ

- Fick I. törvénye: anyagáram-sűrűség a kiváltó koncentrációesés és diffúziós állandó szorzata

Anyagáram: $J_n = -D \frac{\Delta c}{\Delta x}$

J_n = anyagáram
 $\Delta c / \Delta x$ = koncentrációesés ("grádiens")
 D = állandó ("diffúziós együttható")

Diffúziós állandó: $D = \frac{1}{3} v l$

v = részecske átlagsebessége
 l = átlagos szabad úthossz (ütközések közötti átlagos távolság)
 D = egységnyi idő alatt egységnyi felületen átdiffundált anyag mennyisége (m^2/s) (egységnyi koncentrációesés mellett).



Brown-mozgás

Diffúziós állandó gömb alakú részecskére: $D = \frac{k_B T}{6 \pi \eta r}$

Einstein-Stokes összefüggés:
 k_B = Boltzmann-állandó
 T = abszolút hőmérséklet
 η = oldat viszkozitása
 r = részecske sugara

DIFFÚZIÓ

- Fick II. törvénye: anyagáram-sűrűség a kiváltó koncentrációesés időbeli változásának figyelembe vételével.

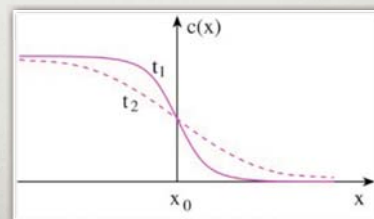
Anyagáram: $-\frac{\Delta J_n}{\Delta x} = \frac{\Delta c}{\Delta t}$

J_n = anyagáram
 x = távolság
 t = idő

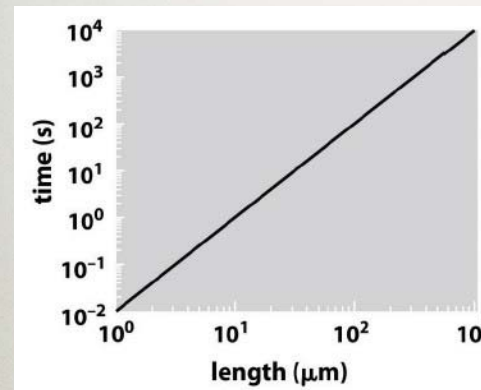
Diffúziós állandó: $D \frac{\Delta \left(\frac{\Delta c}{\Delta x} \right)}{\Delta x} = \frac{\Delta c}{\Delta t}$

D = diffúziós együttható.

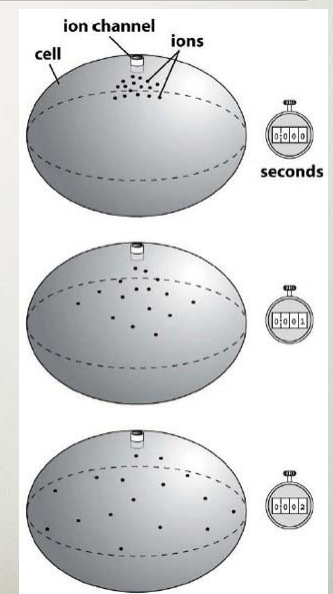
A koncentrációesés idővel csökken (a határfelület "elkenődik")



A DIFFÚZIÓ CSAK RÖVID MÉRETSÁLÁN GYORS

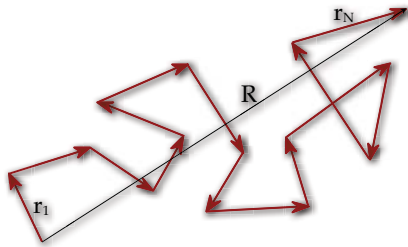


Négyzetes összefüggés: meredekség=2



A DIFFÚZIÓ ÉS BOLYONGÓ MOZGÁS KAPCSOLATA

Brown-mozgás - "random walk"



"Négyzetgyök törvény":

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

R = elmozdulás
 N = elemi lépések száma
 $l = |\vec{r}_i|$ = átlagos szabad úthossz
 r_i = elemi lépés
 $Nl = L$ = teljes út

Átlagos részecske
 sebesség: $v = \frac{l}{\tau}$

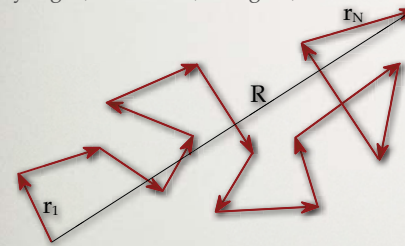
Teljes
 bolyongási idő: $t = N\tau$

Diffúziós
 együttható: $D = \frac{1}{3}v^2\tau$

$$\langle R \rangle = \sqrt{Nl^2} = \sqrt{\frac{t}{\tau}l^2} = \sqrt{tvl} = \sqrt{3Dt}$$

A POLIMÉREK ALAKJA A BOLYONGÓ MOZGÁSRA EMLÉKEZTET

Bolyongó (Brown-féle) mozgás ("random walk")



"Négyzetgyök törvény": $\langle R^2 \rangle = Nl^2 = Ll$

R = vég-vég távolság; r_i = elemi vektor; N = elemi vektorok száma; $l = |\vec{r}_i|$ = korrelációs hossz ("perzisztenciahossz", hajlítómerevség mértéke); $Nl = L$ = kontúrhossz

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

Makroszkópikus folyamat esetén: $\langle \Delta x^2 \rangle = 2D\tau$.
 $\langle \Delta x^2 \rangle$ = átlagos négyzetes elmozdulás, D = diffúziós állandó, τ = diffúziós idő (megfigyelés időtartama)

Az elemi vektorok orientációs
 rendezetlenségére törekvése **rugalmasságot**
 eredményez

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

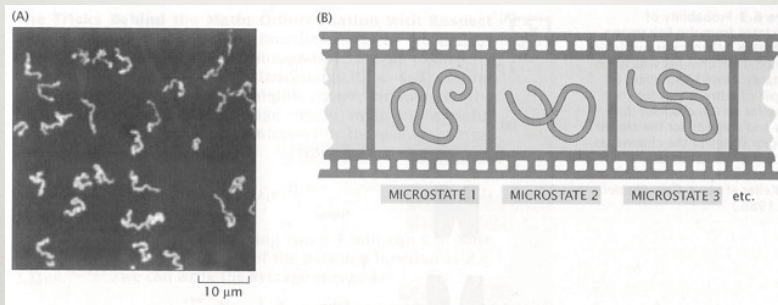
Nő a lánc konformációs entrópiája
 (elemi vektorok orientációs rendezetlensége).

Az entrópiamaximumra törekvés miatt a
 polimerlánc rövidül.



POLIMERLÁNC "EGYENSÚLYI" ALAKJA

Az a makroállapot, amely a legtöbb mikroállapottal
 valósítható meg (legvalószínűbb állapot)



DNS molekulák fluoreszcencia mikroszkóp alatt