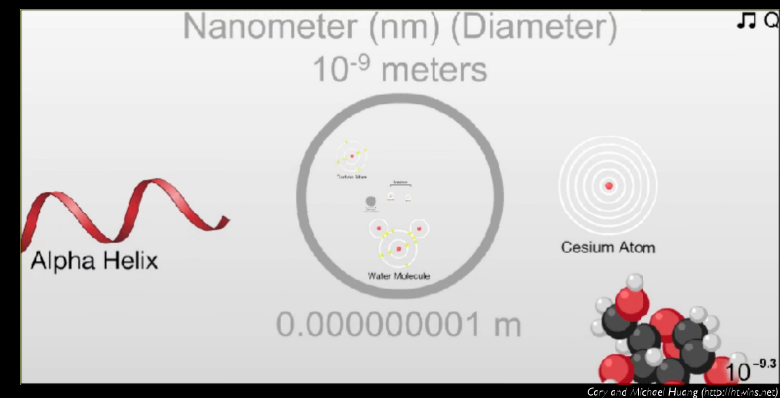


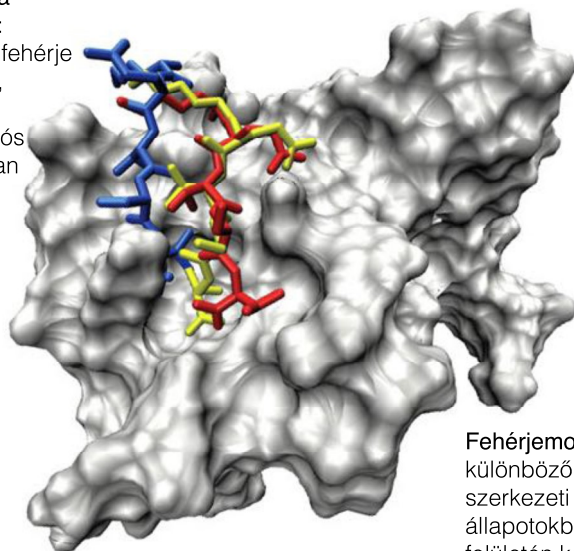
BIOMOLEKULÁRIS SZERKEZET ÉS DINAMIKA: RÖNTGENDIFFRAKCIÓ, TÖMEGSPEKTROMETRIA, MRI

KELLERMAYER MIKLÓS



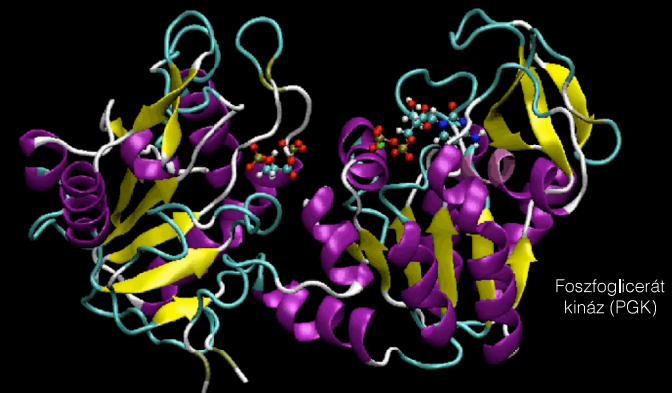
Szerkezet

Kismolekula
(ligandum):
kötődhet a fehérje
felületéhez,
különböző
konformációs
állapotokban



Fehérjemolekula:
különböző
szerkezeti
állapotokban,
felületén kötőhelyek

Dinamika

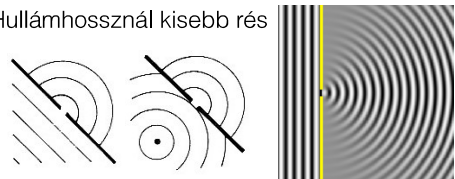


A molekulák állandó, gyors mozgásban vannak. Bonyolult molekulákban (pl. fehérjék) az egymásra épülő egyszerű mozgásmódusok (pl. vibráció, rotáció) rendkívül összetett mozgásokat eredményeznek. Bizonyos globális mozgások a molekula specifikus működésével állnak kapcsolatban.

Röntgen diffrakció, krisztallográfia

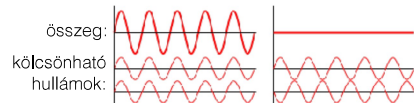
Alapja: hullámelhajlás és interferencia

Hullámhossznál kisebb rés

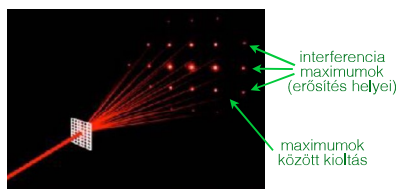


Hullámok fázisban ($\varphi=0$): erősítés

Ha $\varphi=\pi$: kioltás

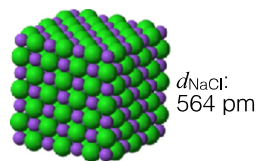
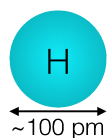


2D optikai rács elhajlási (diffrakciós) interferencia képe

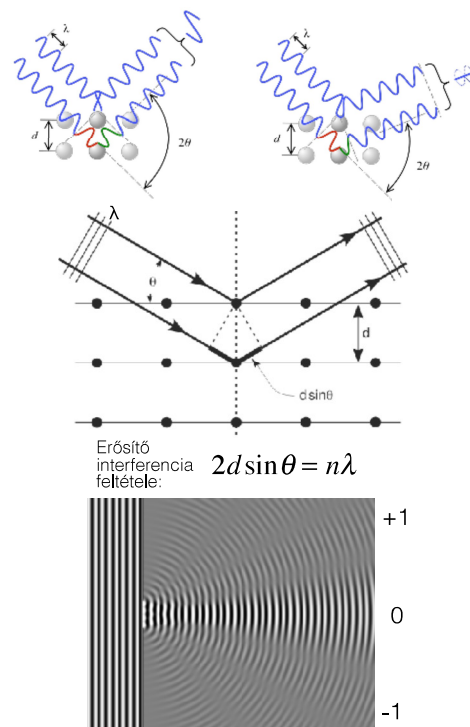


Feltétel: rácsállandó (d) és hullámhossz (λ) összemérhetők: $d \geq \lambda$

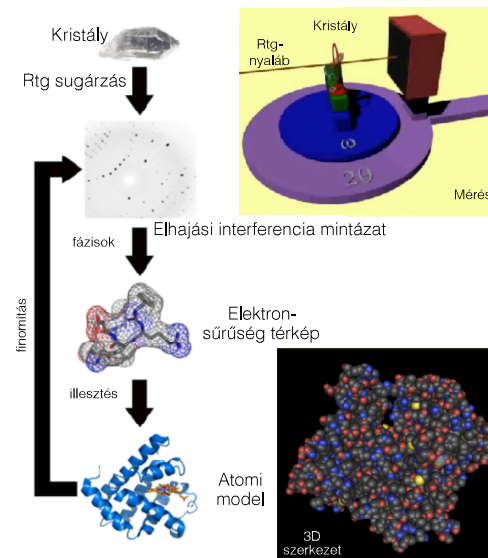
Milyen rács illik a röntgensugárzáshoz?
 $\lambda_{\text{Rtg}}: 10\text{-}200 \text{ pm}$



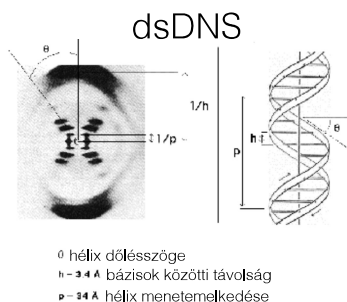
Rtg-diffrakcióval kapott információ: atomok térbeli koordinátái \rightarrow molekula térszerkezete



Röntgen-krisztallográfia

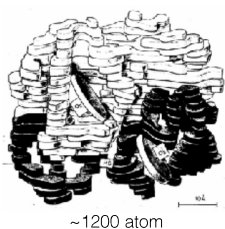


Molekulaszerkezet megfejtése röntgen-krisztallográfiával

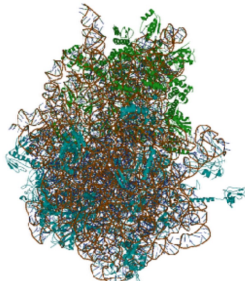


θ hélix dőlésszöge
 $h \sim 3.4 \text{ \AA}$ bázisok közötti távolság
 $p \sim 34 \text{ \AA}$ hélix menetemelkedése

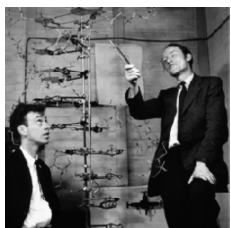
Globuláris fehérje: mioglobin



Molekulakomplex: riboszóma



30S alegység: ~35000 atom,
50S alegység: ~64000 atom



J.D. Watson és F. Crick, 1953



M. F. Perutz, J. C. Kendrew
Nobel díj 1962

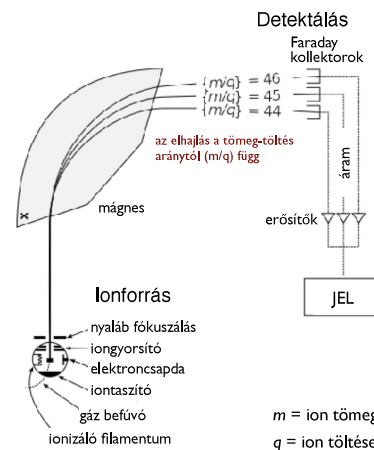


V. Ramakrishnan, T. A. Steitz, A. E. Yonath
Nobel díj 2009

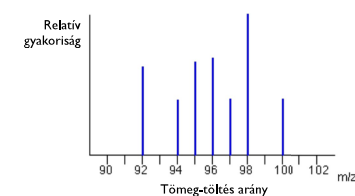
Tömegspektrometria

Tömegspektrometria - mass spectrometry (MS): a minta atomjai és molekulái tömegeinek eloszlását mérő analitikai módszer. A megmért spektrum a minta elemi vagy izotóp ujjlenyomata, amely a kémiai szerkezetre jellemző.

Lépések:
1. Ionizáció
2. Tömeg azonosítás
3. Detektálás (relatív mennyiség meghatározás)



Eredmény: "Vonal" diagram

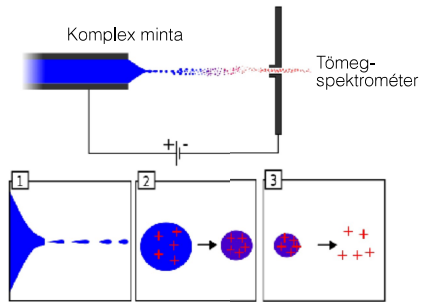


A spektrumot szerkezeti adatbázissal vetjük össze

m = ion tömeg
 q = ion töltése

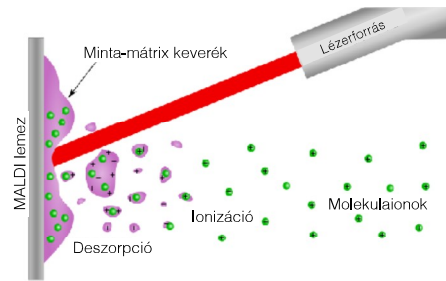
Biológiai mintáknál alkalmazott ionizációs módszerek

Elektrospray ionizáció



(2) oldószer párolgás → kisebb csepp
→ nagyobb felületi töltés → (3)
Coulomb tasztítás → felrobbannak a
cseppek → ionizált gyorsított
molekulák

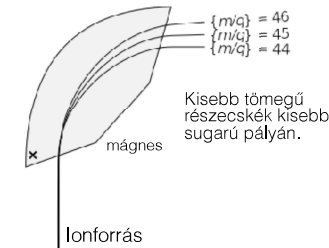
MALDI: “matrix-assisted laser desorption/ionization”



A lézersugárzást a mátrix
atomjai (molekulái) absorbeálják.
Nagy molekulák vizsgálatához ideális.

Tömeganalízis módszerei

Mágneses módszer



A Lorentz erő gyorsítja (a) az m
tömegű töltött (q) részecskéket:

$$q(E + v \times B) = ma$$

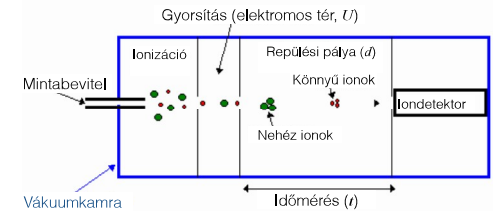
E =elektromos térerősség,
 $v \times B$ =sebesség és mágneses
indukció vektorialis szorzata

amelyből a részecskére jellemző
 m/q meghatározható:

$$\frac{m}{q} = \frac{E + v \times B}{a}$$

m/q helyett általában az m/z -t használnák, ahol $z=q/e$ (dimenzió nélküli szám).

“Time-of-flight” (repülési idő)



Töltött részecske helyzeti energiája
(qU) mozgási energiává alakul:

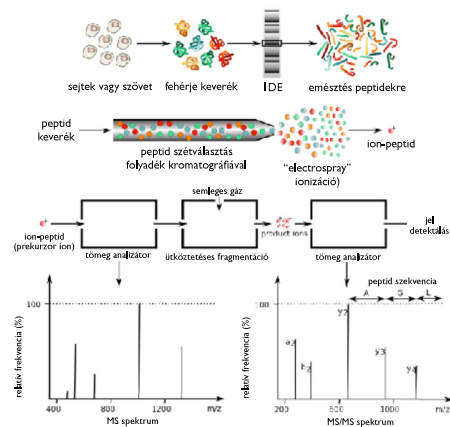
$$qU = \frac{1}{2}mv^2 = \frac{1}{2}m\left(\frac{d}{dt}\right)^2$$

amelyből t kifejezhető és segítségével a
részecskére jellemző m/q meghatározható:

$$t = \frac{d}{\sqrt{2U}} \sqrt{\frac{m}{q}} = k \sqrt{\frac{m}{q}}$$

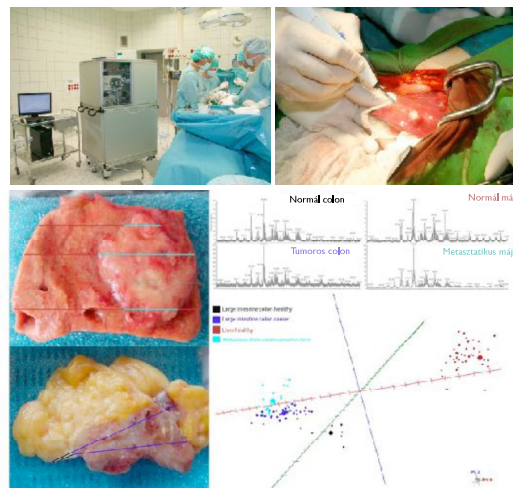
Tömegspektrometriás alkalmazások

1. Fehérje analitika (proteomika)



2. Diagnosztikai szűrővizsgálatok:
Anyagcserebetegségek (1 csepp vérből)
pl. phenylketonuria (PKU)

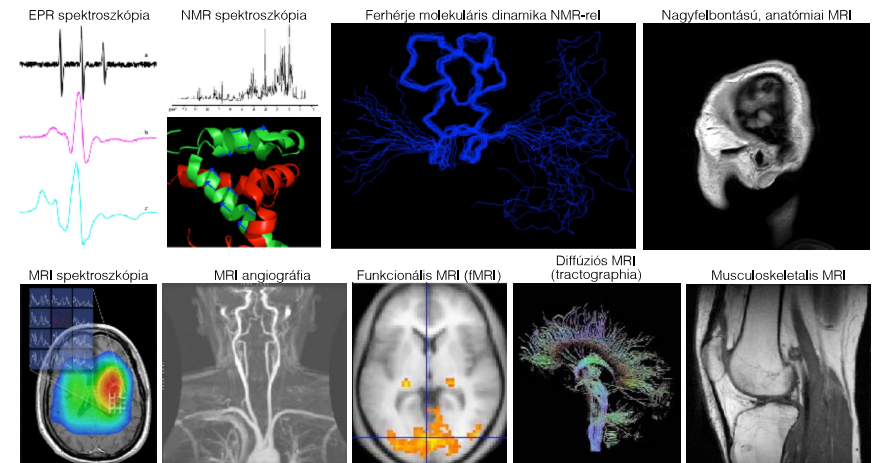
3. Valós idejű szövetanalízis (“onkológus”)



“Rádióspektroszkópiák”:

forradalmasították a fizikát, kémiát, biológiát és orvostudományt

- Elektronspin rezonancia (ESR, elektron paramágneses rezonancia - EPR)
- Mágneses magrezonancia (NMR, MRI)



Atomi, molekuláris rendszerek elemi mágnesként viselkedhetnek

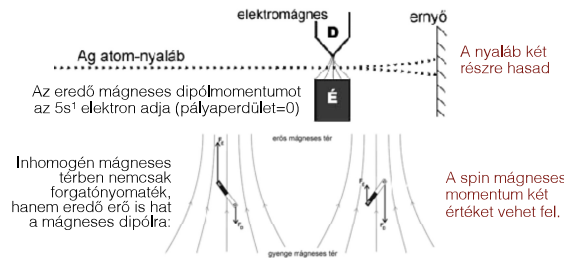
Stern-Gerlach kísérlet (1922)



Otto Stern
(1888-1969)



Walther Gerlach
(1889-1979)



Mágneses magrezonancia ("nuclear magnetic resonance", NMR) Nobel-díj, 1952



Isidor Rabi
(1898-1988)



Felix Bloch
(1905-1983)

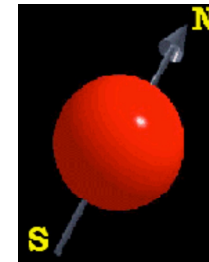


Edward Mills Purcell
(1912-1997)

Mágneses rezonancia: Mágneses térbe helyezett minta általi, rezonancia-abszorpció jellegű elektromágneses energia elnyelés.

Eredő spinnel rendelkező rendszerek: elemi mágneselek

- Elemi részecskék (p, n, e) saját *spinnel* rendelkeznek.
- Elemi részecskék száma és bizonyos rendező elvek (pl. Pauli-elv) miatt *eredő spin* léphet fel.
- Atommag: páratlan tömegszám - feles magspin (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P); páros tömegszám, páratlan rendszám - magspin egész; páros tömegszám és rendszám - magspin zérus.
- Elektron: eredő elektronspin stabil párosítatlan elektront tartalmazó rendszerekben (pl. szabad gyökök).
- Töltés és *eredő spin* miatt *mágneses momentum* lép fel.



Pörrgettyűmodell

Magmágneses momentum:

$$M_N = \gamma_N L$$

γ_N = atommag giromágneses hányadosa (mágneses momentum és perdület aránya)

L = magspin ($L = \sqrt{l(l+1)}\hbar$), ahol l = eredő spinkvantumszám.

Elektronspin mágneses momentuma:

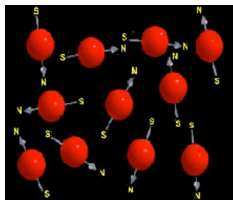
$$M_e = -g\mu_B \sqrt{S(S+1)}$$

g = elektron g-faktora (a mágneses momentum és giromágneses hányados kapcsolatát leíró dimenzió nélküli arányszám)

μ_B = Bohr magneton (az elektron mágneses dipólmomentum egysége)

S = spinkvantumszám

Mágneses térben a spinek orientálódnak

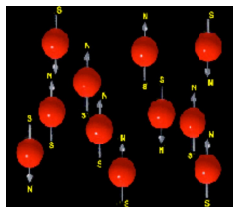


Mágneses tér hiányában:

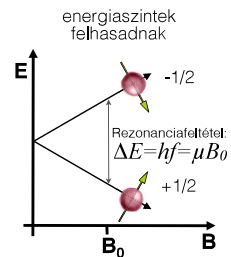
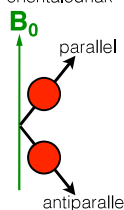
elemi mágneselek orientációja random

Paramágnesség: külső mágneses tér hatására fellépő mágneseszettség (mágneses dipólok orientációja).

Mágneses térben:

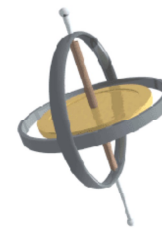


elemi mágneselek orientálódnak

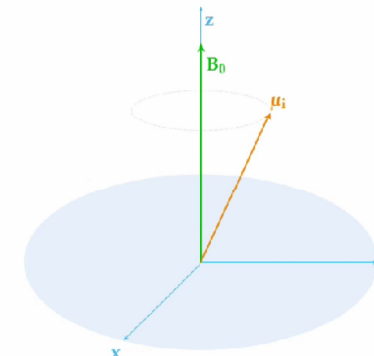


Edward Purcell, 1946

Az orientált spinek precessziós mozgást végeznek



Pörrgettyű, giroszkóp



Precessziós vagy Larmor frekvencia:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

$$f_{\text{Larmor}} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$$

Rezonanciafeltétel:

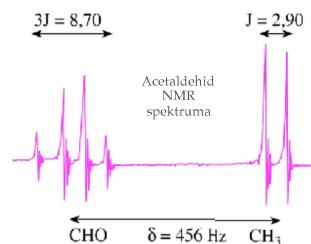
$$\Delta E = \frac{h\omega_0}{2\pi}$$



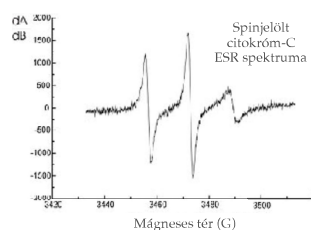
Felix Bloch, 1946

NMR és EPR spektroszkópia

- NMR spektrum: elnyelt elektromágneses sugárzás intenzitása frekvencia függvényében.
- "NMR-vonal" görbe alatti területe az abszorbeáló atommagok számával arányos.
- Elektronfelhő (i.e., annak szerkezete) befolyásolja a lokális mágneses teret: frekvenciaeltolódás elhangolódik ("kémiai eltolódás"). Kémiai szerkezetmeghatározás lehetősége.



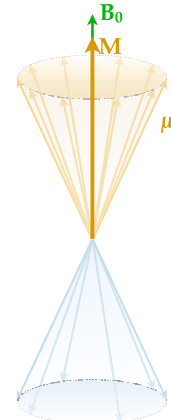
- EPR spektrum: elnyelt elektromágneses sugárzás intenzitása a mágneses tér függvényében.
- NMR-nél alacsonyabb mágneses tér, de nagyobb elektromágneses sugárzási frekvenciák (mikrohullám).
- Spin-jelölés: stabil párosítatlan elektront tartalmazó vegyülettel való jelölés.
- Mozgási (rotációs) sebességek mérési lehetősége a 10^{-4} - 10^{-2} s időtartományban.



Makroszkópos mágnesezettség

Különböző energiaszinteken spintöbbslet miatt

Alacsony energiájú állapot
parallel a proton esetében



B_0 = mágneses tér
 M = makroszkópikus
mágnesezettség

Nagy energiájú állapot
antiparallel a proton esetében

A nagy (parallel) ill.
alacsony (antiparallel)
energiájú spinállapotok
aránya:

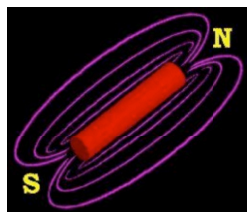
$$\frac{N_{\text{antiparallel}}}{N_{\text{parallel}}} = e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}}$$

(Boltzmann-eloszlás)

MRI-ben alkalmazott mágneses télerő:
Föld mágneses téreirejének 20-50
ezerszerese

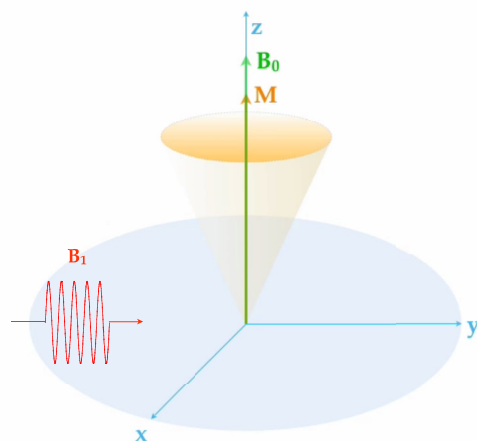
Gerjesztés

Rezonancia feltétel: Larmor frekvencia



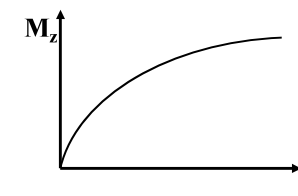
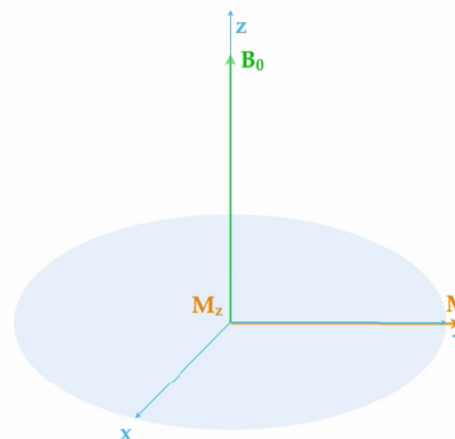
B_0 = mágneses tér
 M = makroszkópikus mágnesezettség
 B_1 = besugárzott elektromágneses tér

MRI-ben alkalmazott
elektromágneses sugárzás:
Rádiófrekvencia



Spin-rács relaxáció

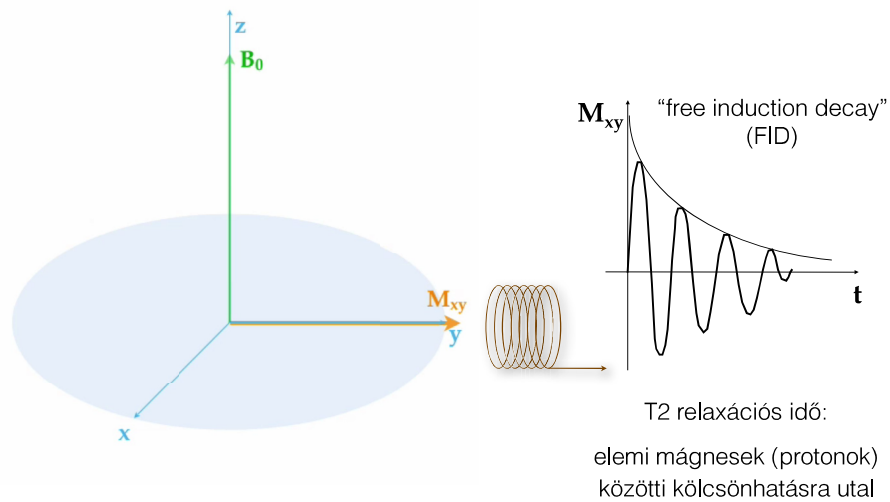
T1 vagy longitudinális relaxáció



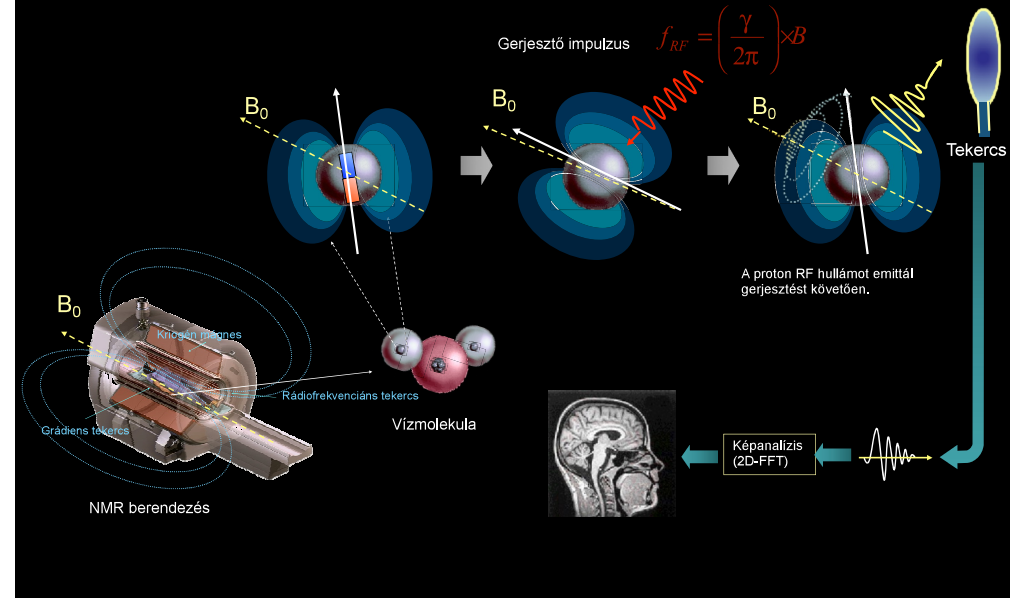
T1 relaxációs idő:
elemi mágnes (proton) és
környezete közötti kölcsönhatásra utal

Spin-spin relaxáció

T2 vagy tranzverzális relaxáció

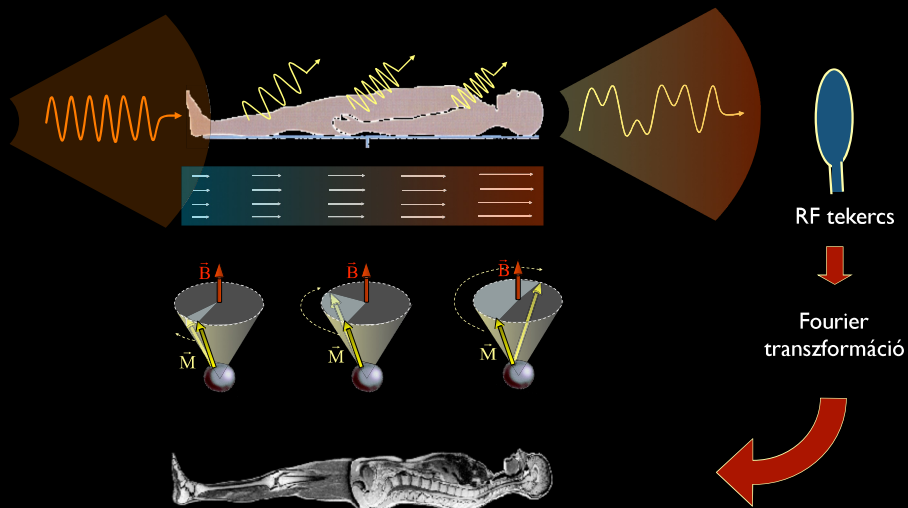


MRI: az emberi test makroszkópikus mágnesezettségét hozza létre



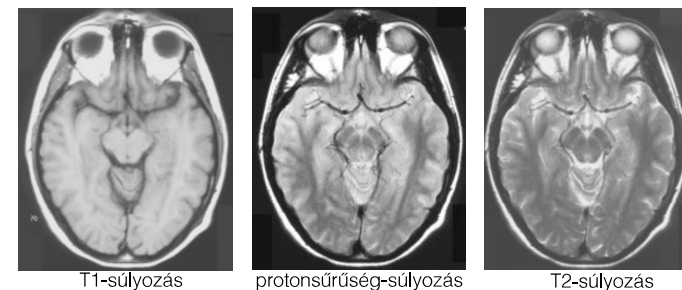
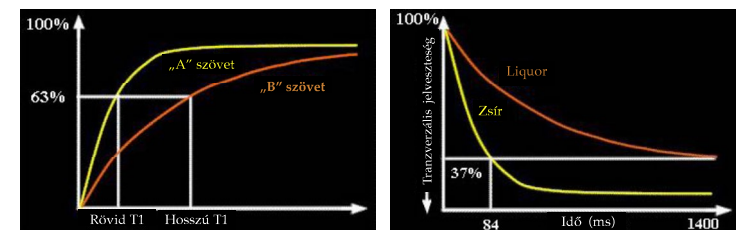
MRI: térbeli kódolás és képrekonstrukció

a precesszió térfüggő frekvenciaváltozásán alapul



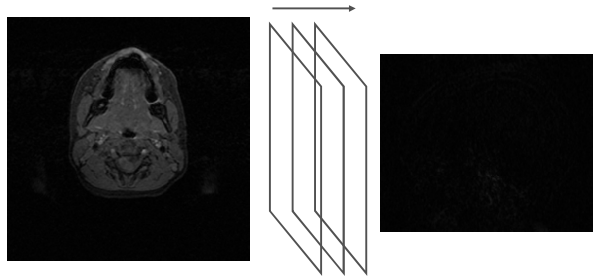
MRI képképzés

Színkontraszt اسپنسűrűség és relaxációs idők alapján

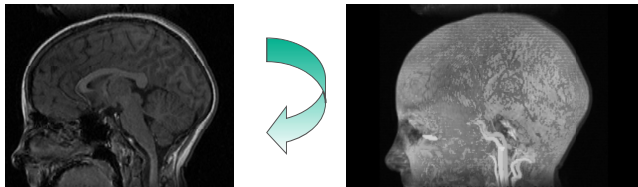


MRI: 3D információ

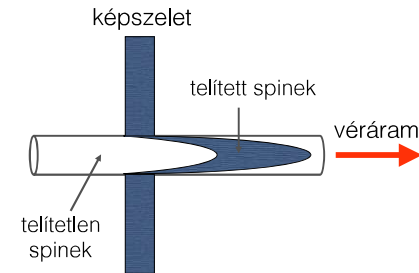
Újraszeletelés
merőleges síkban



Térbeli projekció
(„volume rendering”)



Az MRI több mint anatómiai képképzés Non-invazív angiográfia



MRI mozgókép

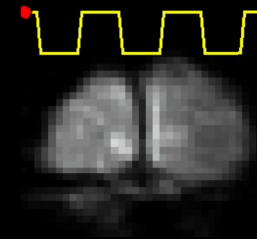
Nagy időfelbontású felvételek alapján



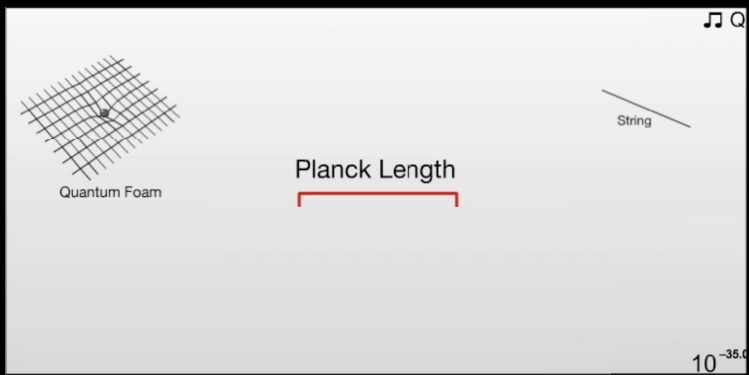
Aortabillentyű nyílása-záródása

Funkcionális MRI (fMRI)

Élettani folyamattal szinkron felvett
Nagy időfelbontású képsorozat



Villogó fény hatása a látókéregre



Copy and Michael Huang (<http://howbig.net>)