

AZ ÉLŐ SEJT FIZIKAI BIOLÓGIÁJA I.

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.

"Make things as simple as possible, but not simpler."
Albert Einstein

Tematika - I. félév

Kvantitatív és kvalitatív fizikai modellalkotás a biológiában (Dr. Kellermayer Miklós)	Feb. 13.
Biológiai struktúrák szerkezetének kialakulása (Dr. Osváth Szabolcs)	Feb. 20.
Fehérjék szerkezeti hierarchiája (Dr. Smeller László)	Már. 13.
Biológiai szerkezetek stabilitása (Dr. Smeller László)	Már. 20.
Makromolekulák szerkezetvizsgálati módszerei IR, CD (Dr. Smeller László)	Már. 27.
Makromolekulák szerkezetvizsgálati módszerei (Dr. Kellermayer Miklós)	Ápr. 3.
Sejtalkotók szerkezetének és működésének mikroszkópi vizsgálata (Dr. Kellermayer Miklós)	Ápr. 10.
Dinamikus fehérjeszerkezetek a sejtben (Dr. Kellermayer Miklós)	Ápr. 17.
Fehérjék biológiai aktivitásának egyedi molekula szintű vizsgálata (Dr. Kellermayer Miklós)	Ápr. 24.
Szuperrezolúciós mikroszkópi módszerek (Dr. Osváth Szabolcs)	Máj. 8.
Látogatás a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetének kutatólaboratóriumában (Dr. Osváth Szabolcs)	Máj. 15.
Ismétlés, feladatmegoldás, konzultáció (Dr. Osváth Szabolcs)	

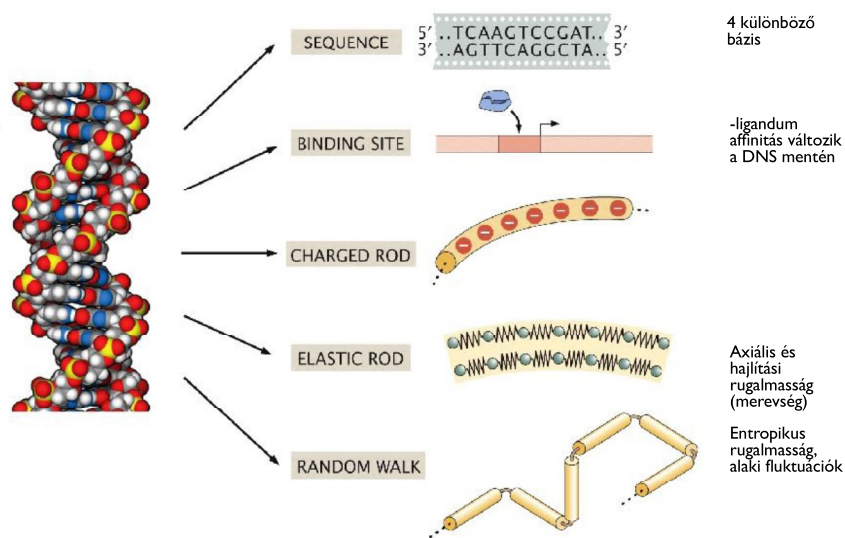
Modellépítés kiinduló szempontjai

- 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”)

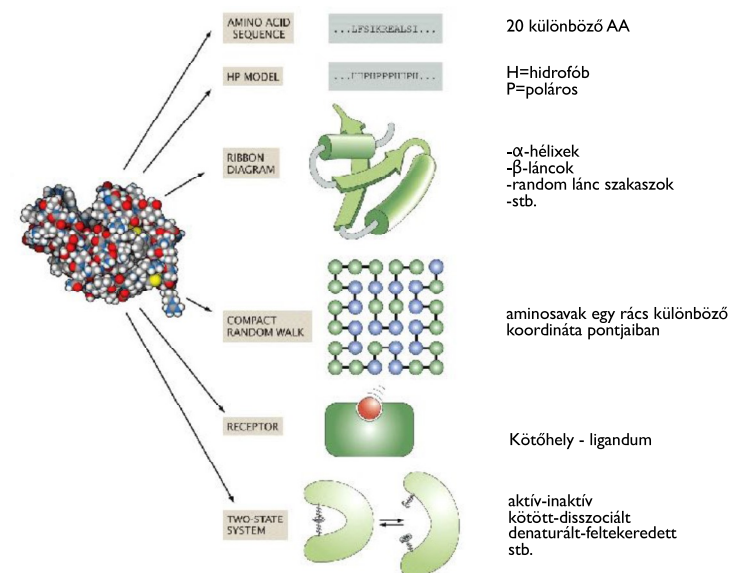
A DNS-molekula idealizálása



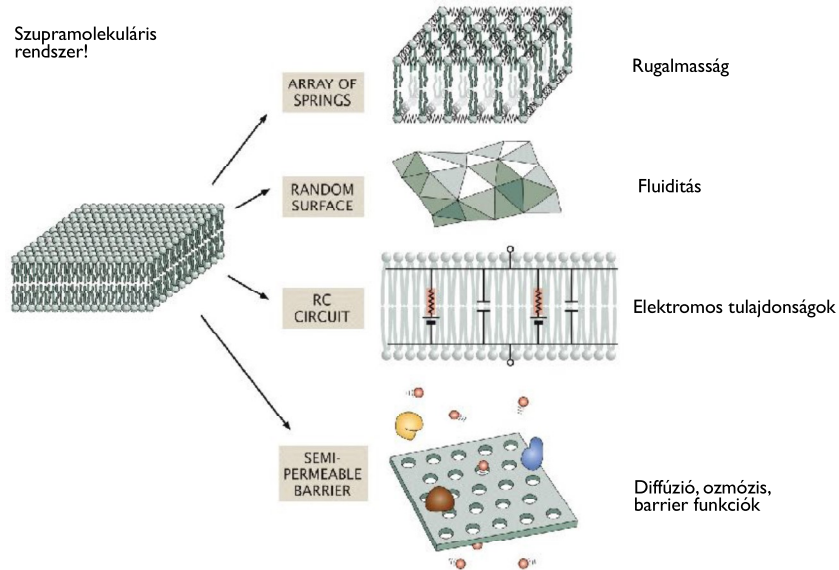
Biológiai modellépítés

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

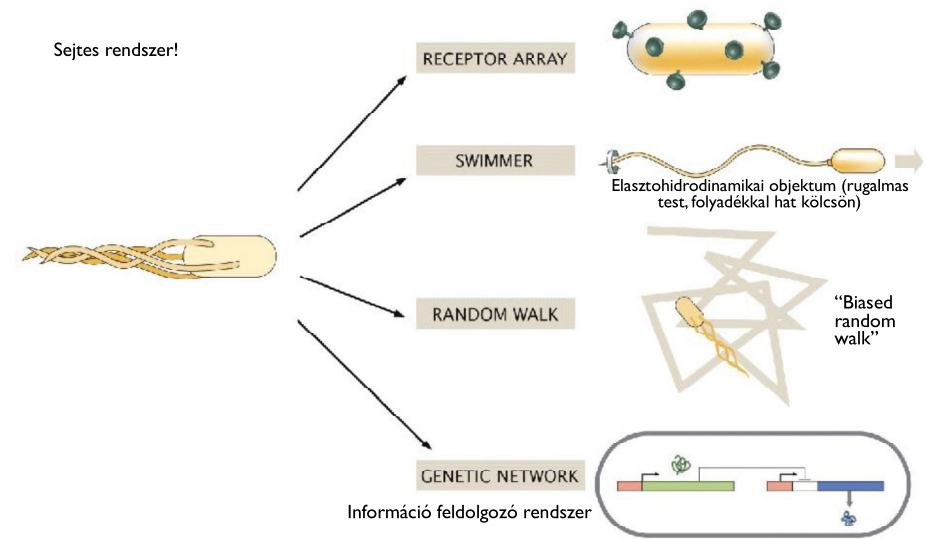
A fehérjemolekula idealizálása



A lipidmolekulák, membránok idealizálása



Az *Escherichia coli* sejt idealizálása

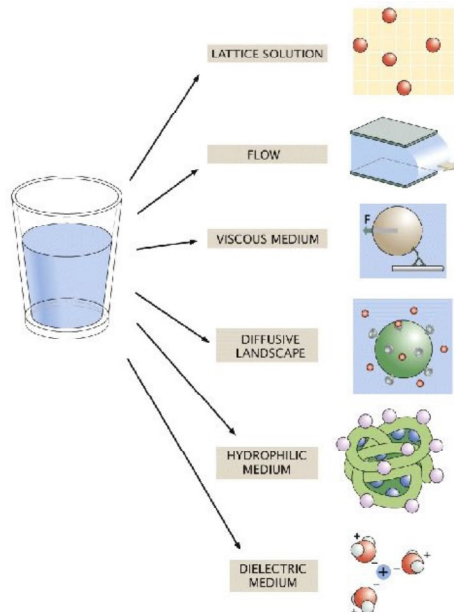


Egy oldat idealizálása

Élő sejt mint oldat rendszer (?)

Homogén

Izotróp



Rugalmasság idealizálása, kiterjesztése, alkalmazása

Átlagos kitérés egyensúlyi helyzetből:

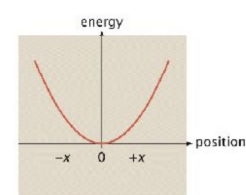
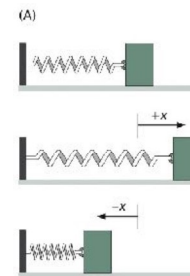
$$Energia = \frac{1}{2} \kappa x^2$$

κ : rugóállandó - az egyensúlytól való eltávolodás energetikai költsége

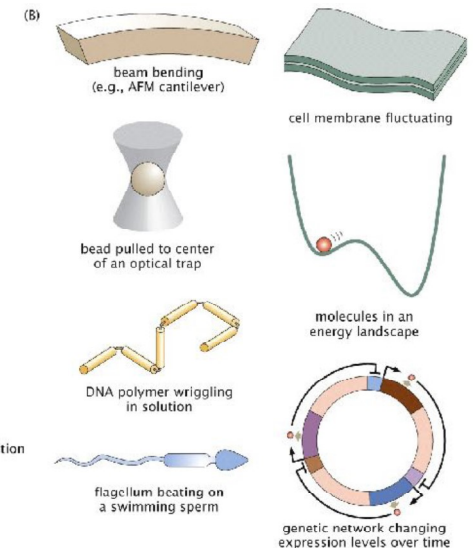
Visszatérítő erő:

$$F = -\kappa x$$

Harmonikus oszcilláció



Biológiai, biofizikai példák



Skálázódás a biológiában

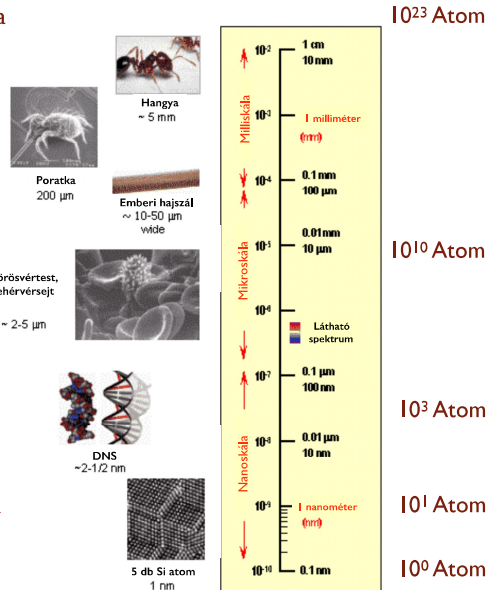
Biomolekuláris rendszerek méretskálája

Termodinamika

Mezoscála

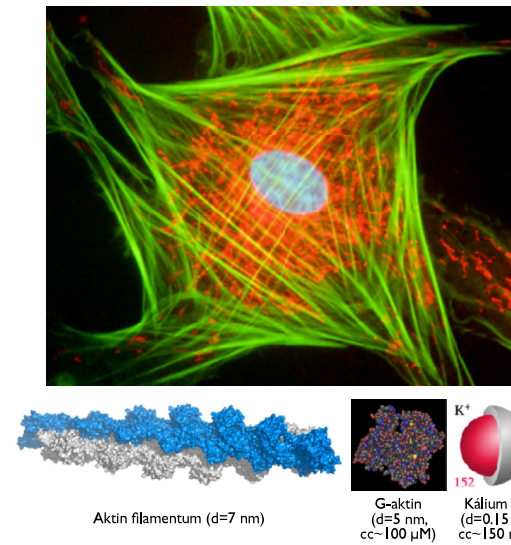
Kvantumkémia

Kvantumfizika



Az élő sejt méretskálája

Rudolf Virchow (1855): "Omnis cellula e cellula"



Egyszerűsített sejtmodell: kocka



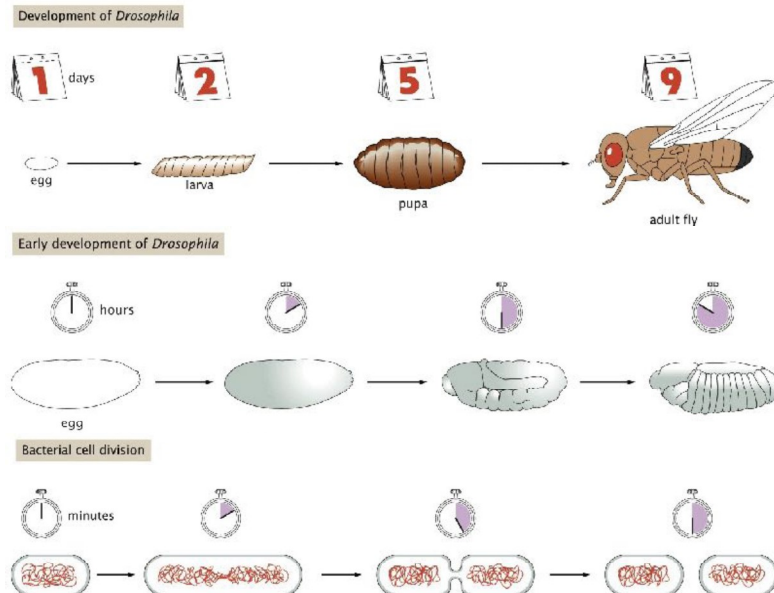
	Sejt: 20 μm oldalalú kocka	Analógia - Tanterem: 20 m oldalalú kocka
Aktinmolekula mérete	5 nm	5 mm
Aktinmolekulák száma	~500 ezer	~500 ezer
Aktin átlagos távolsága	~250 nm	~25 cm
Kálium ion mérete	0.15 nm	0.15 mm
Kálium ionok száma	~10 ⁹	~10 ⁹
Kálium ionok átlagos távolsága	~20 nm	~2 cm

A modell hiányosságai:

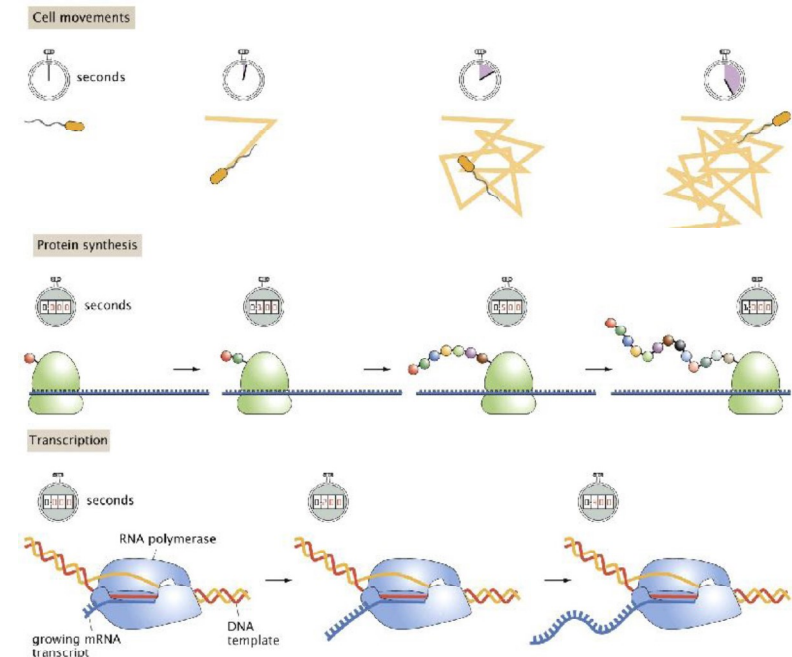
- a koncentrációk lokálisan változnak
- dinamika: állandó mozgás, ütközés
- kölcsönhatások, a dinamika miatt sokféle

Skálázódás a biológiában

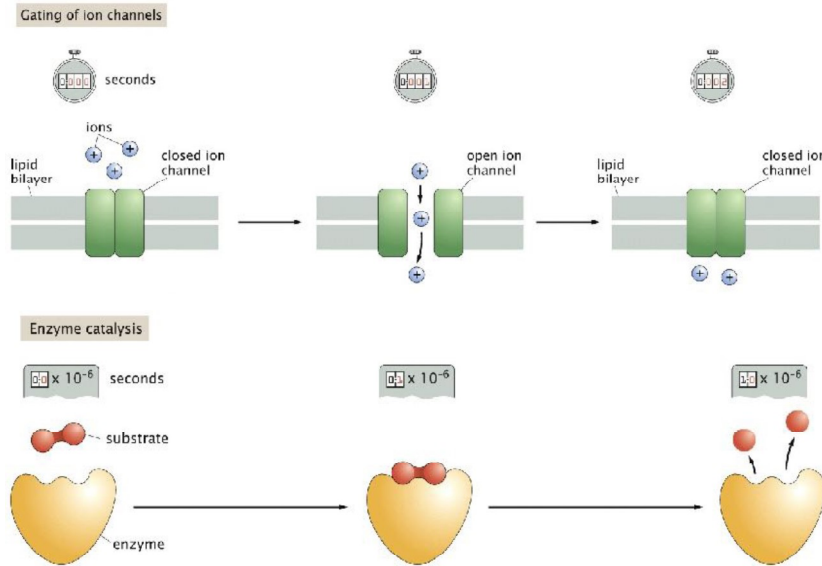
Biológiai időskála I.



Biológiai időskála II.



Biológiai időskála III.



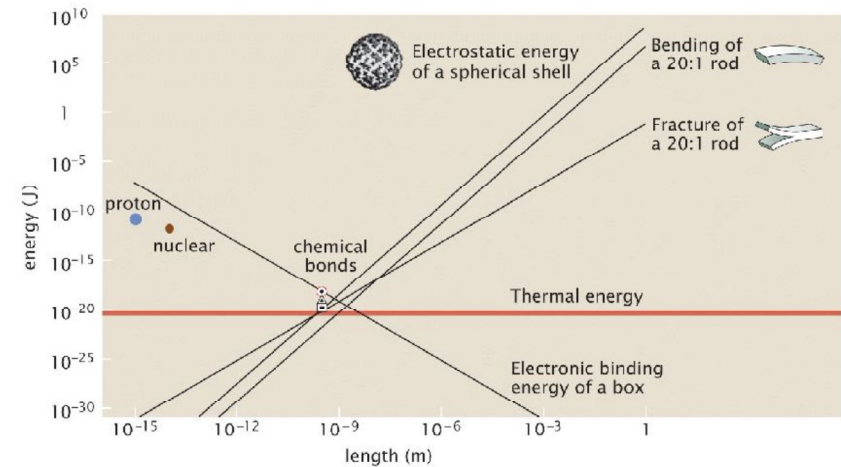
Sót, fényabszorpció 10^{-15} s!

Becslések, ökölszabályok a kvantitatív biológiában

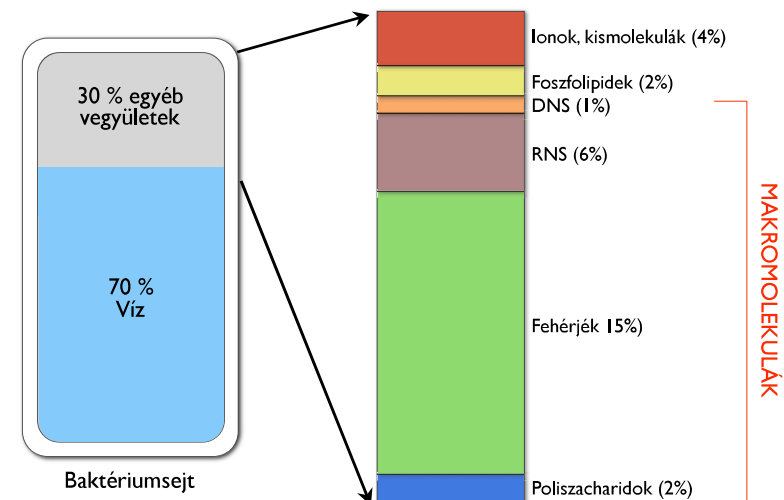
- 1 dalton (Da) = $1\text{g/mol} \approx 1.6 \times 10^{-24}\text{ g}$
- 1 nM ≈ 1 molekula/baktérium $\approx 10^3$ - 10^4 molekula/eukarióta sejt
- 1 M $\approx 1/\text{nm}^3$
- Celluláris fehérjekoncentráció ≈ 2 -4 millió/ μm^3
- 1 mg-nyi, 1 kb hosszú DNS fragmentum $\approx 1\text{ pmol} \approx 10^{12}$ molekula
- 1 M koncentrációnál a részecskék közötti átlagos távolság $\approx 1\text{ nm}$
- Típusos aminosav tömege $\approx 100\text{ Da}$
- Víz koncentrációja/sűrűsége $\approx 55\text{ M} \approx 1000\text{ kg/m}^3$
- Egy vízmolekula térfogata $\approx 0.03\text{ nm}^3$
- Egy bázispár hossza (DNS mentén) $\approx 0.3\text{ nm}$
- Egy bázispár térfogata $\approx 1\text{ nm}^3$

Energia- és méretskálák összefüggése

- “Determinisztikus” (kémiai, mechanikai, elektromágneses) vs. “termikus” energiák
- Termikus energia egysége: $k_B T = 4.1 \times 10^{-21}\text{ J} = 4.1\text{ pNnm}$
- Releváns skálázódás - Boltzmann faktor: $\exp(-E_{\text{det}}/k_B T)$
- Termikus energia = $k_B T = 4.1 \times 10^{-21}\text{ J} = 4.1\text{ pNnm} = 0.6\text{ kcal/mol} = 2.5\text{ kJ/mol}$ (biokémiai reakciók) = 25 meV (töltés mozgás)



Az élő sejt szárazanyag-tartalmának nagy része: **makromolekulák**

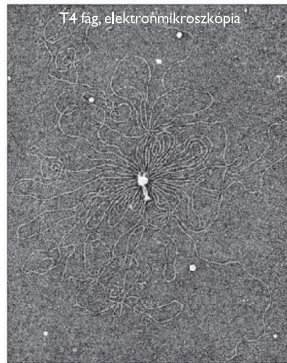


A biológiai makromolekulák hatalmas molekulák



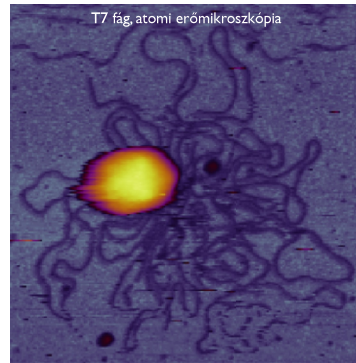
2 nm

DNS dupla hélix

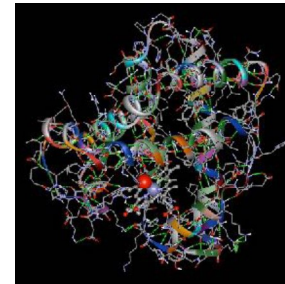


200 nm

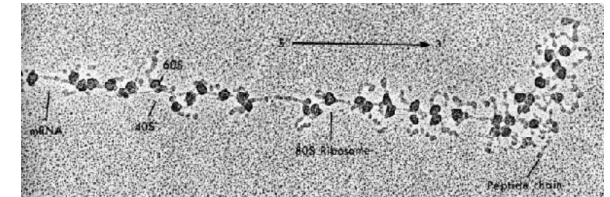
Bakteriofágból kiszabadult DNS



A biológiai makromolekulák izgalmas molekulák



Hemoglobin alegység
térszerkezeti modellje



Újonnan termelődő fehérje
(selyemfibroin)

Biológiai makromolekulák: biopolimérek

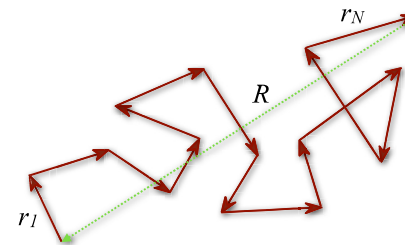
Polimérek:
Építőkövekből, monomerekből felépülő láncok

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 (foszfdiészter)
Poliszacharid (pl. glikogén)	Cukor (pl. glukóz)	Kovalens (pl. α -glikozid)
Fehérjepolimer (pl. mikrotubulus)	Fehérje (pl. tubulin)	Másodlagos

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

\vec{r}_i = elemi vektor

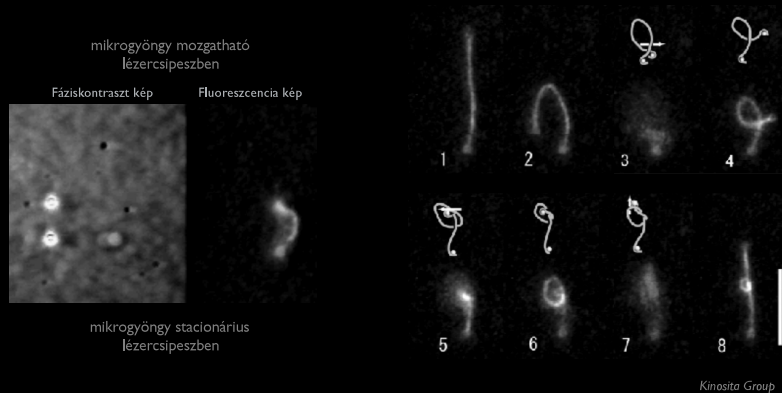
$Nl = L$ = kontúrhossz

l összefüggésben van a hajlítómerevséggel.

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

Random lánc vizualizálása

Csomókötés egyetlen DNS láncre

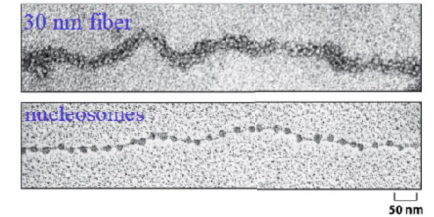


A humán genom fizikai mérete

A tanteremnyi modell-sejtre adaptálva:

	Idealizált sejt: 20 μm oldalalú kocka	Analógia - Tanterem: 20 m oldalalú kocka
DNS vastagsága	2 nm	2 mm
DNA teljes hossza	2 m	2000 km
Perzisztenciahossz (L_p)	50 nm	5 cm
Átlagos vég-vég hossz $\sqrt{\langle R^2 \rangle} = \sqrt{L_c L_p}$	320 μm	320 m
Girációs sugár (R_G) $R_G = R/\sqrt{6}$	130 μm	130 m

- Tehát: az egyensúlyi alakú DNS nem férne el a sejtben.
- Teljesen kompakt DNS (elméletileg legkisebb) térfogata (2 mm alapterületű, 2000 km hosszú henger térfogata): **8 m³** (2 m élhosszúságú kocka)
- A DNS-t a sejtben **csomagolni** szükséges



Egyedi nukleosóma partikulum: hiszton fehérjekomplex (oktamer) +
~1.6-ször köré tekeredett DNS