

„Fizyka i życie”
cz. I
impresje molekularne

7 stycznia 2010
Maciej Geller

Poznanie zjawiska życia
to fascynujące miejsce spotkań wielu dziedzin nauki:

- biologii
- biochemii
- chemii
- fizyki
- matematyki
- informatyki

oraz

- nowe możliwości medycyny
- wielka nowa dziedzina - biotechnologia

Postaramy się pokazać to na kilku wybranych przykładach.

Zrozumienie podstaw molekularnych aspektów życia
dzięki różnorodnym
metodom badawczym i teoriom fizycznym.

Należą do nich:

- teorie fizyczne:
 - mechanika kwantowa
 - a także (mechanika, termodynamika,
elektrodynamika klasyczna)
 - fizyka statystyczna
- narzędzia badawcze:
 - spektroskopie molekularne (UW, IR, NMR, EPR)
 - metody hydrodynamiczne (ultrawiwowanie)
 - metody dyfrakcyjne (krystalografia)

Życie z molekularnego punktu widzenia

Sieć wzajemnie regulujących się,
uporządkowanych w czasie i w przestrzeni
procesów przekształcania cząsteczek chemicznych
(szlaki metaboliczne).

Uporządkowanie to jest regulowane poprzez
obecność specyficznych narzędzi molekularnych, z
których najliczniejsze to tzw. białka enzymatyczne.

Brak „narzędzia” powoduje zatrzymanie
określonego procesu.

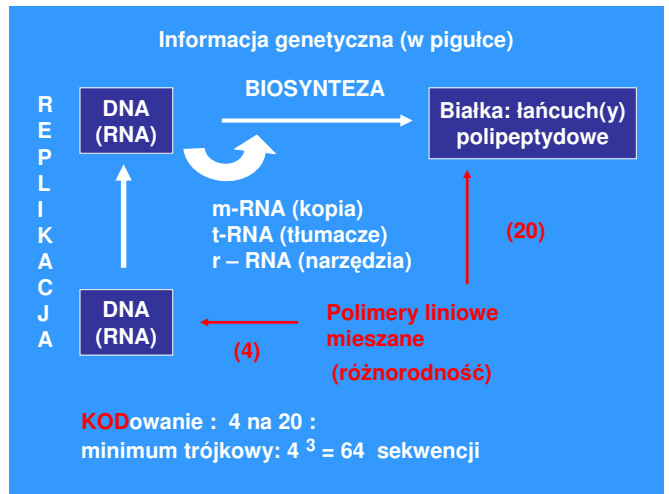
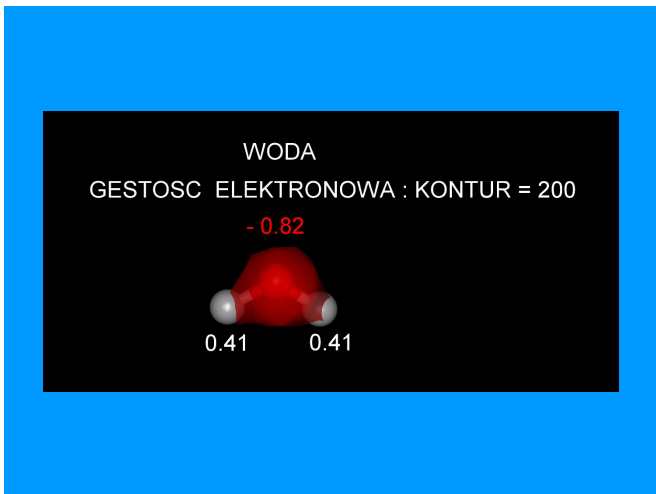
Cząsteczka chemiczna

Stabilny układ
co najmniej 2 jąder atomowych
i pewnej liczby elektronów

Najprostsza: jon H_2^+ 2 protony + 1 elektron
Najczęstsza w nas: H_2O 3 jądra + 10 elektronów

Typowy enzym: 4 000 jąder atomowych
+ 30 000 elektronów

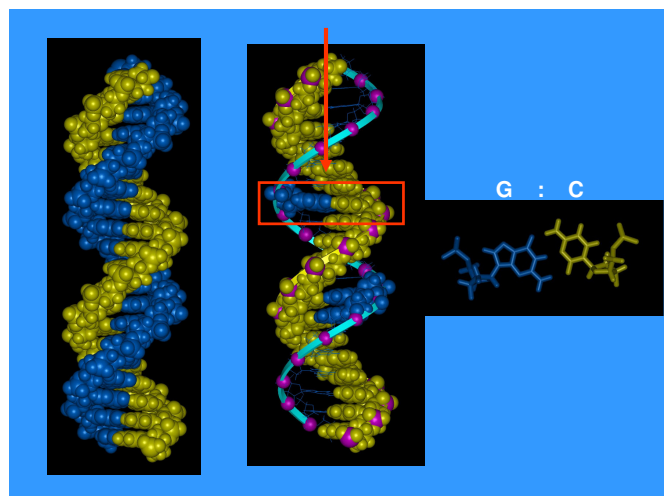
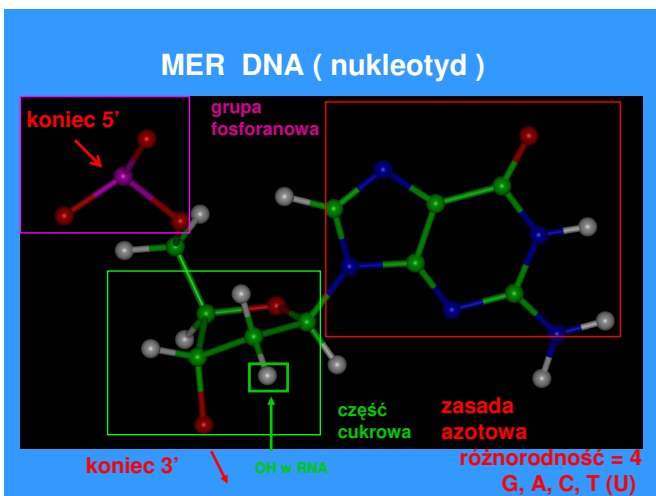
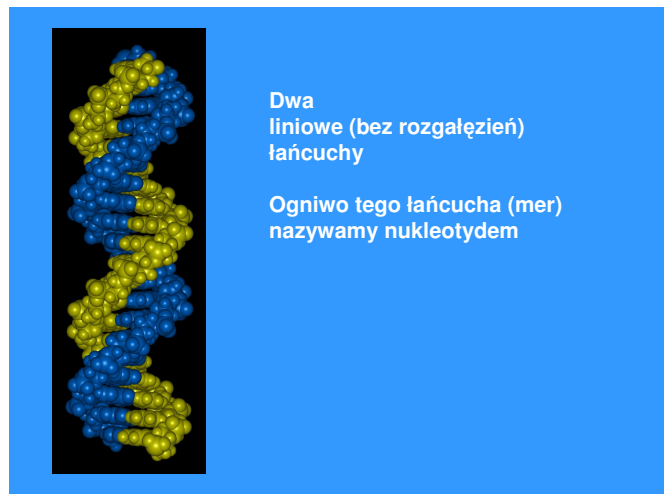
- Położenia jąder atomowych wyznaczają kształt cząsteczki nazywany jej **konformacją**
- Cząsteczka może mieć więcej niż jedną stabilną konformację, a zatem może zmieniać swój kształt
- Kształt przestrzenny decyduje o jej funkcji biologicznej
zły kształt = brak funkcji
- Istotne pytania:
 - czy dana cząsteczka może istnieć?
 - czy dany jej kształt jest stabilny?
- Decydują elektrony: pełnią rolę „kleju” (kwantowego) spajającego jądra atomowe

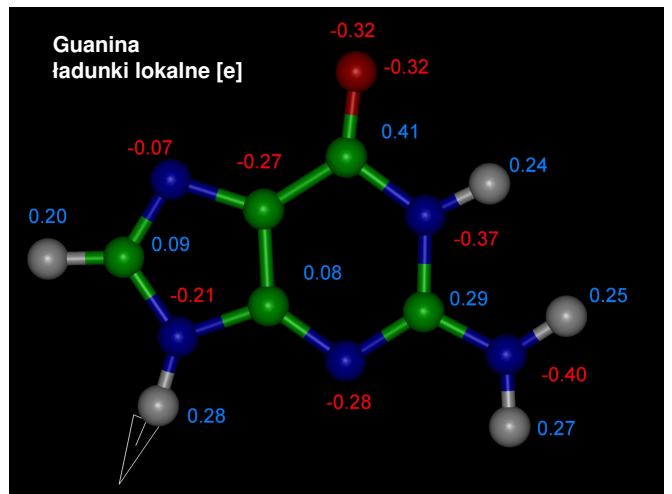
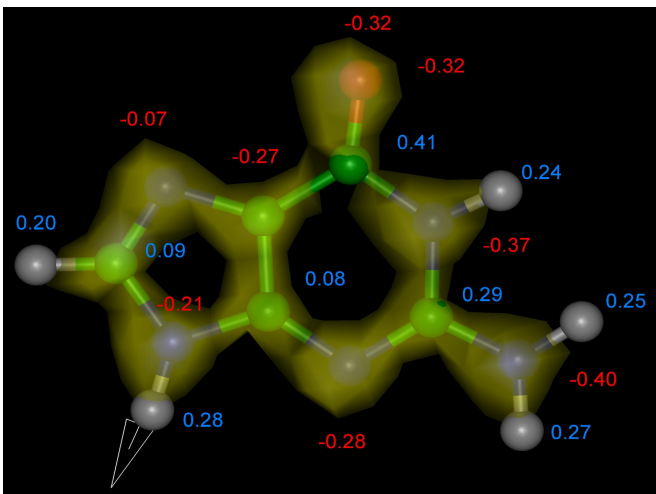
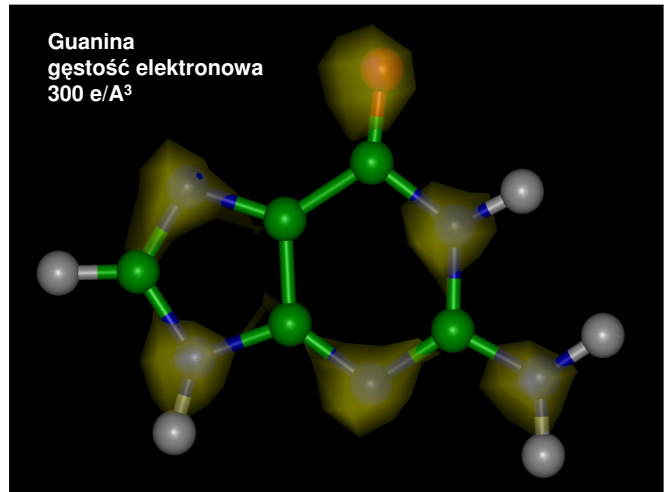
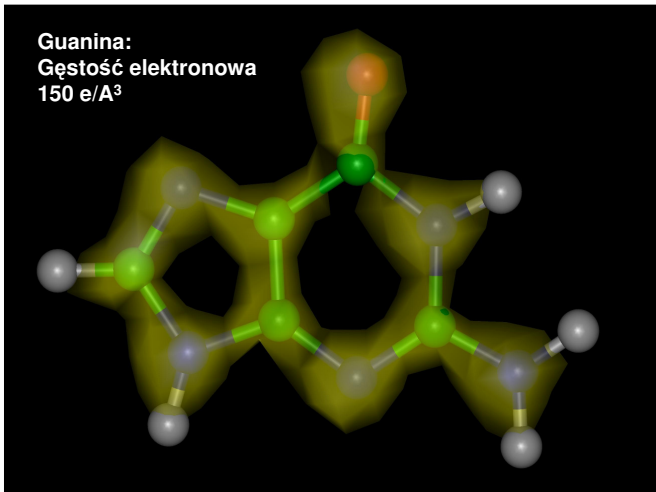
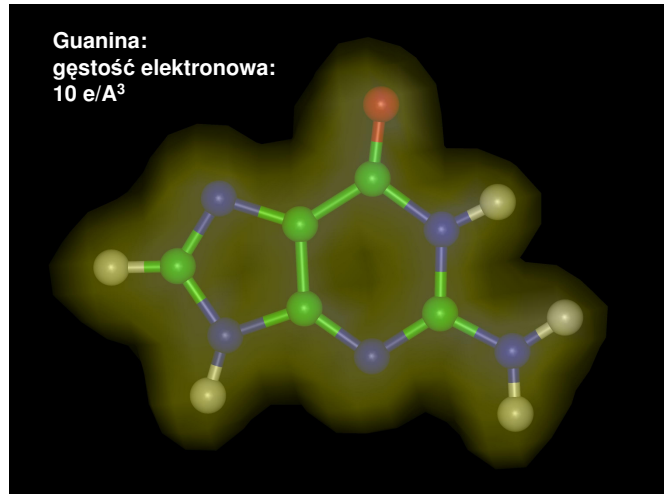
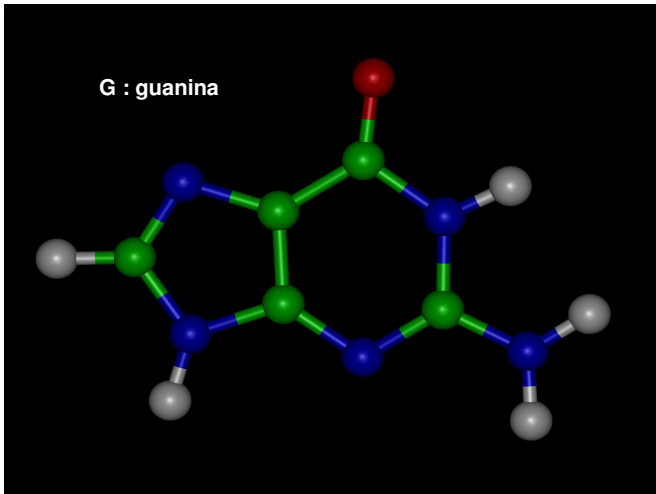


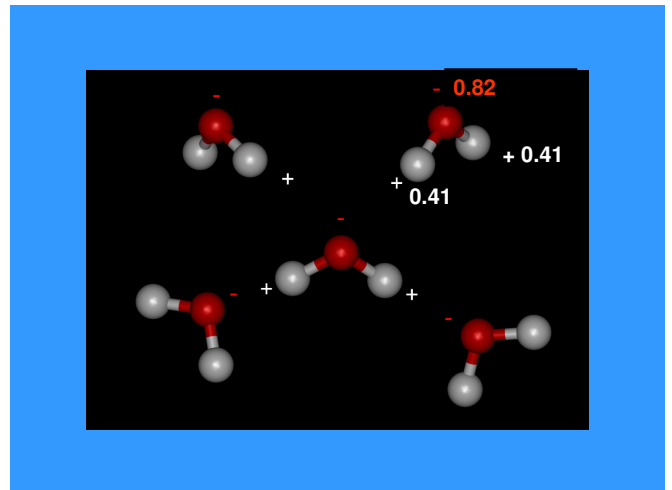
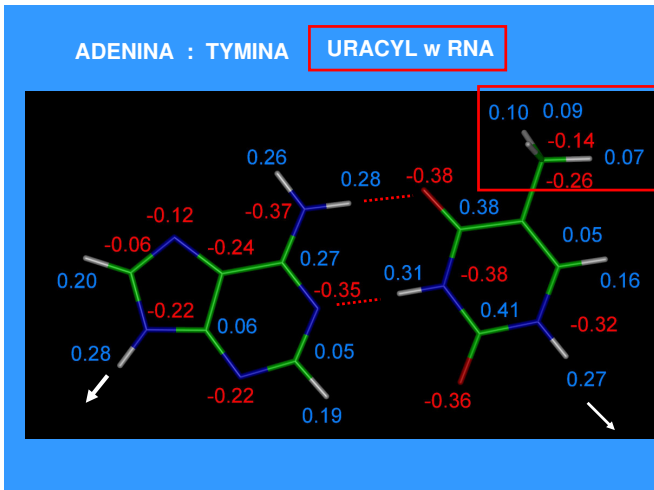
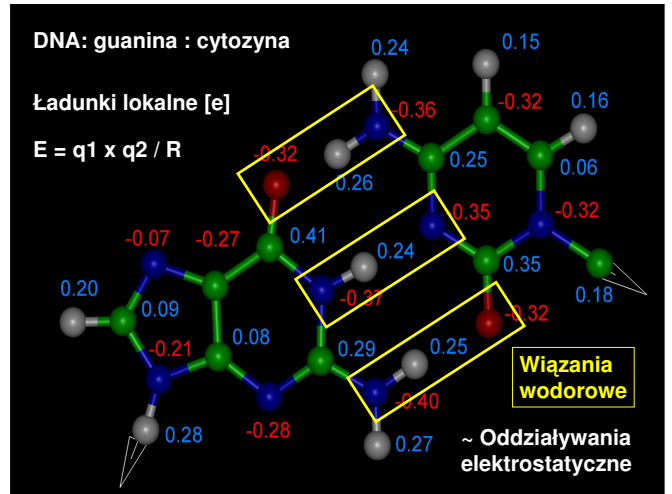
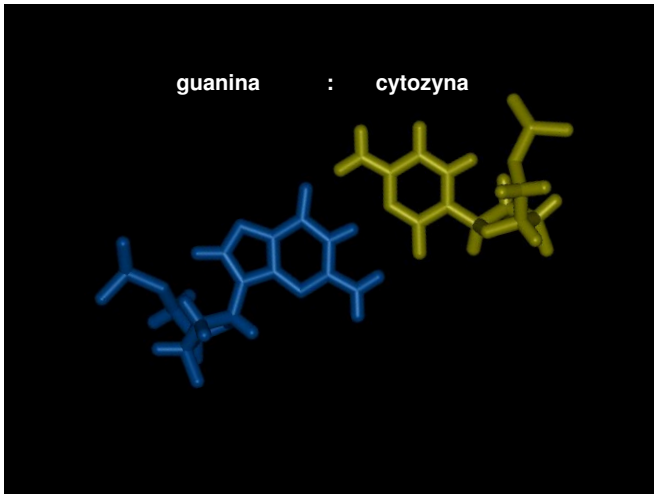
Białka : łańcuch(y) polipeptydowe
 + ew. małe dodatki

- katalizatory
- materiały konstrukcyjne
- środki obronne
- praca mechaniczna
- transport
- receptory

Sekwencja ogniwi łańcucha determinuje (?) Istopa kodu genetycznego strukturę przestrzenną, która umożliwia spełnianie właściwej funkcji biologicznej







Oddziaływania hydrofobowe

Powierzchnia hydrofobowa (cząsteczki):
gdy oddziaływanie cząsteczki wody z tym obszarem jest słabsze niż średnie oddziaływanie cząsteczek wody ze sobą (grupy CH, CH₂, CH₃, benzen)

Powierzchnie hydrofobowe
cząsteczek w środowisku wodnym **spontanicznie się do siebie zbliżają.**

Oddziaływania hydrofobowe

Powierzchnia hydrofobowa (cząsteczki):
gdy oddziaływanie cząsteczki wody z tym obszarem jest słabsze niż średnie oddziaływanie cząsteczek wody ze sobą (grupy CH, CH₂, CH₃, benzen)

Powierzchnie hydrofobowe
cząsteczek w środowisku wodnym **spontanicznie się do siebie zbliżają.**

Przyczyna owego zbliżania nie tkwi bezpośrednio w przyciąganiu się samych tych powierzchni ale w **strukturze wody otaczającej powierzchnie hydrofobowe.**

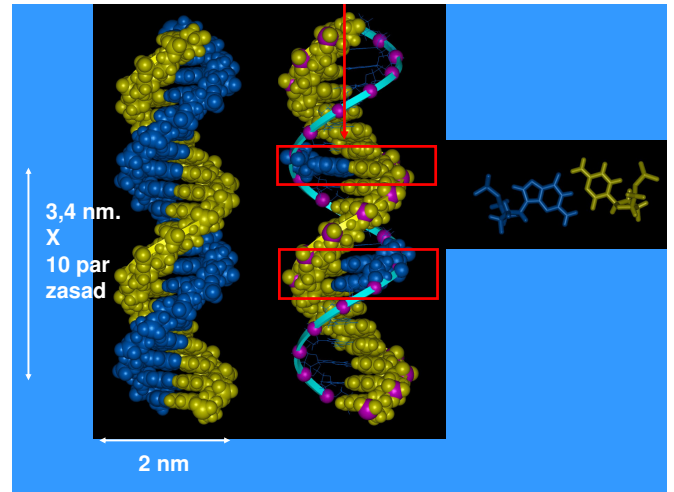
W warunkach: $p, T = \text{constans}$

Spontaniczność procesu: $A + B \longrightarrow A : B$
zależy od $G_1 \qquad G_2$

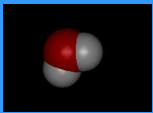
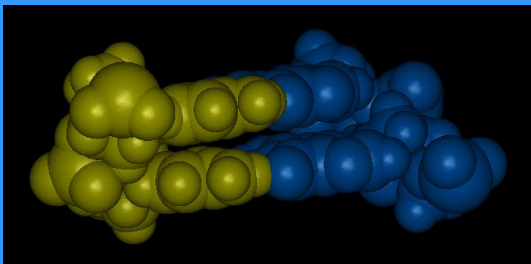
$$0 > \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$G_2 - G_1$
↑
 zmiana energii zmiana entropii

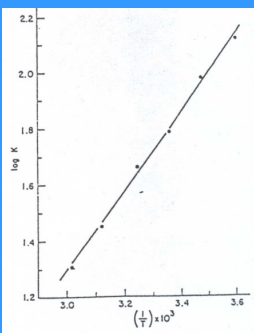
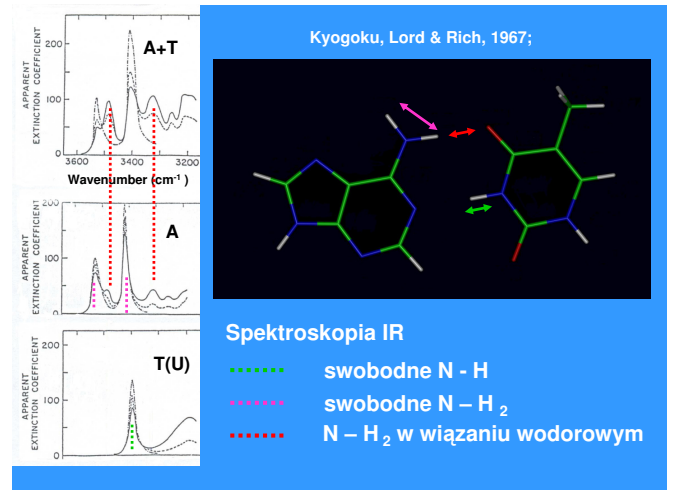
W oddziaływaniach hydrofobowych decyduje: $\Delta S > 0$
elektrostatycznych decyduje: $\Delta H < 0$



Oddziaływania warstwowe



- hydrofobowe
- dyspersyjne



$$K = \exp(-\Delta G^0 / kT)$$

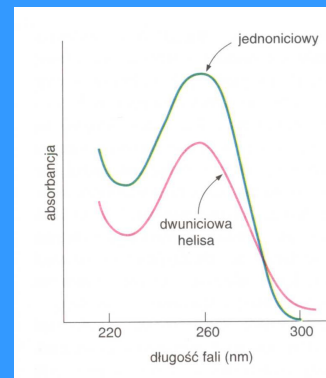
$$\Delta H^0 = -6.2 \pm 0.6 \text{ kcal/mol}$$

$$T\Delta S^0 = -3.3 \pm 0.3 \text{ kcal/mol (298K)}$$

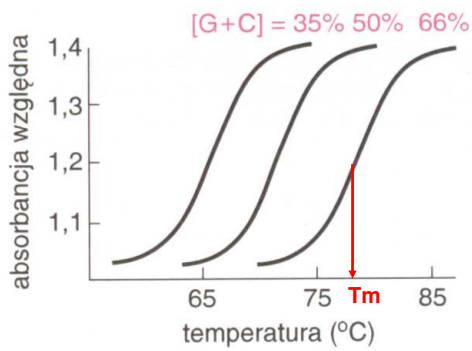
$$\ln K = -\Delta H^0 / R (1/T) + \Delta S^0 / R$$

$$y = a x + b$$

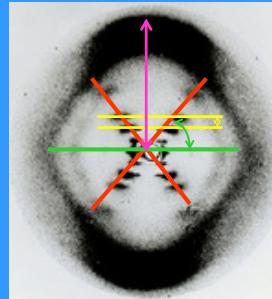
Widmo UV – zasady azotowe



Temperatura „topnienia”



Dyfrakcja promieniowania X na włóknach krystalicznych DNA - zdjęcie Rosalind Franklin:



1. X świadczy o strukturze helikalnej
2. Odległość między poziomymi liniami mówi o skoku helisy (3.4 nm)
3. Odległość pionowa pomiędzy sąsiednimi zasadami (0.34 nm)
4. Kąt wznoszenia się helisy



Struktura B, 1952

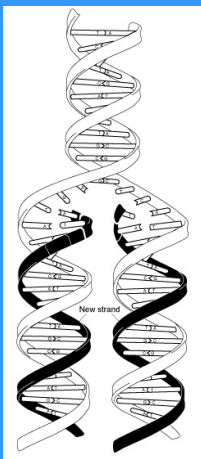
Specyficzna komplementarność:

G : C A : T

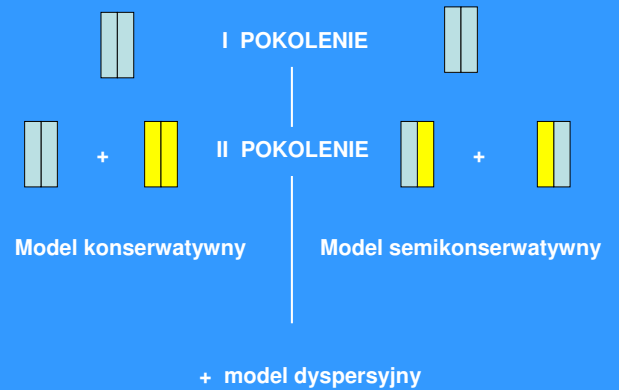
sugeruje mechanizm kopiowania.

A G C T T G A C
T C G A A C T G

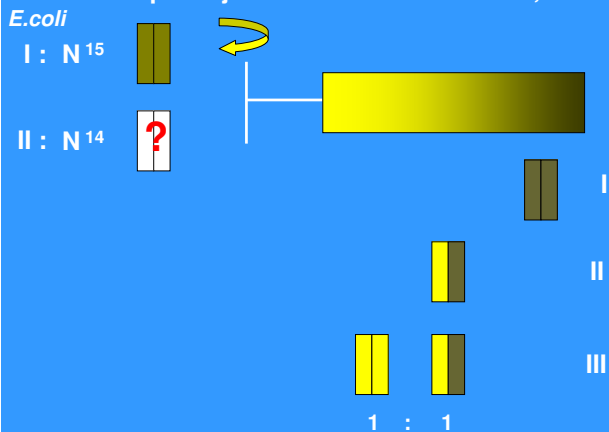
Ale kłopoty z rozdzielaniem nici.



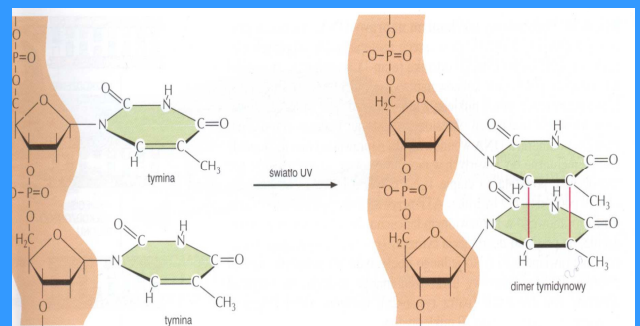
Replikacja DNA



Replikacja DNA – Meselson i Stahl, 1958

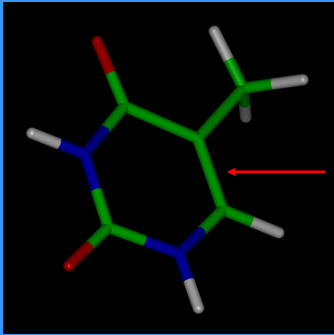


Zmiany informacji genetycznej: uszkodzenia



Fotodimery tyminy

TYMINA

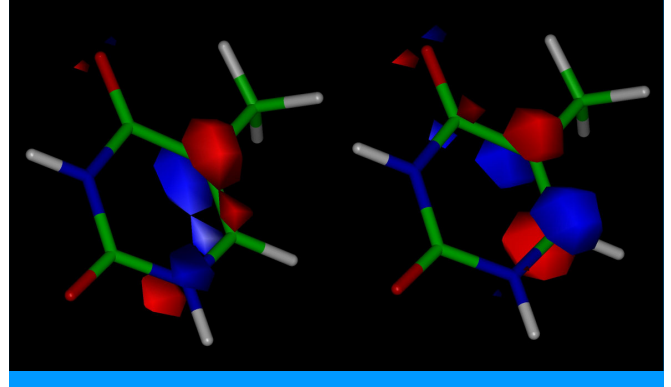


Wiązanie podwójne

TYMINA : KONTURY ORBITALI MOLEKULARNYCH

HOMO

LUMO



DNA i komputery

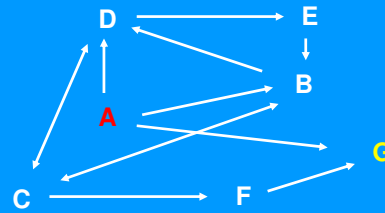
Obwód Hamiltona :

- graf o n wierzchołkach
- droga łącząca wszystkie wierzchołki i
- przechodząca przez każdy wierzchołek tylko jeden raz

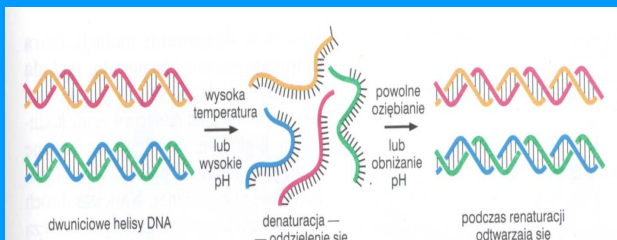
DNA i komputery

1994 - Leonard Adleman, Uni. S. California:

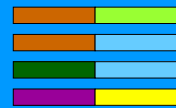
- wędrowka przez 7 miast : A, B, C, D, E, F i G
- określony start (A) i koniec (G)
- przez każde miasto tylko raz



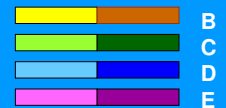
Hybrydizacja



Drogi

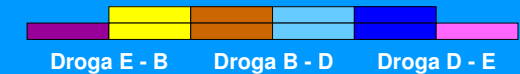


Miasta



Miasto B

Miasto D



Droga E - B

Droga B - D

Droga D - E

MIASTO B

GGATCTAG

WJAZD

CCTAGATC

DROGA

WJAZD DO B

Algorytm znalezienia rozwiązania:

1. Zostaw te, które zaczynają się w A i kończą w G.
2. Zostaw tylko te, które zawierają 7 miast.
3. Zostaw te, które wchodzą do każdego miasta tylko raz.

DNA i MEDYCYNA : SNP
POLIMORFIZM POJEDYNCZYCH NUKLEOTYDÓW

- prawie 30% leków nieskutecznych w terapii a nawet - 10% szkodliwych
- w kodującym i regulatorowym DNA około 1.8 mln miejsc różniących się pojedynczą zmianą „meru” dla > 1% populacji (1 na 200 zasad) = **Single Nucleotide Polimorfizm**
- główne źródło różnic genetycznych ludzi
- charakterystyczne sygnały możliwych chorób
- medycyna zna już bardzo dużo „snipów” w obrębie wielu genów związanych z różnymi zaburzeniami, np.: krążenia, czy osteoporoza
- analiza profilu genomu pacjenta vs SNP umożliwia:
 - ocenę ryzyka
 - możliwości i wskazania profilaktyczne
 - stosowanie właściwych leków !**

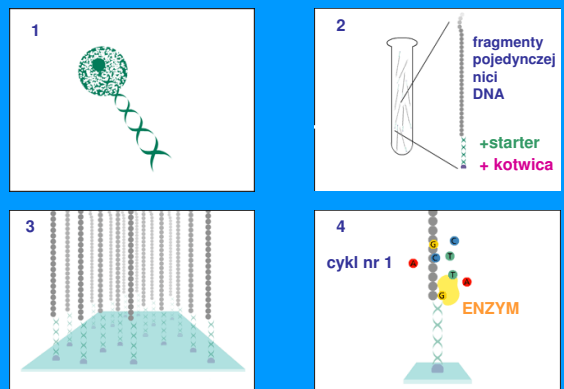
TotalGenotyping™ : Solexa, Cambridge University spin-out obecnie: w Illumina®

Technologia pojedynczej macierzy (chip) DNA: biochemia + fizyka + informatyka + nanotechnologia

Cel:
Wyznaczenie wszystkich genetycznych różnic pomiędzy daną osobą a wzorcem – na podstawie jednego egzemplarza informacji genetycznej

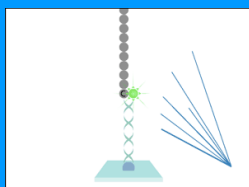
Genom człowieka: 10 lat – 3 mld \$

Według: TotalGenotyping™ - Solexa



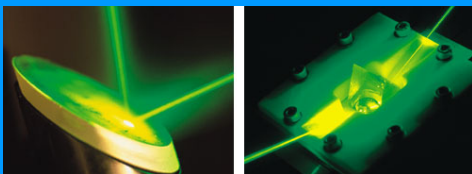
Płytkę 1 cm² : > 100 000 fragmentów

Według: TotalGenotyping™ Solexa

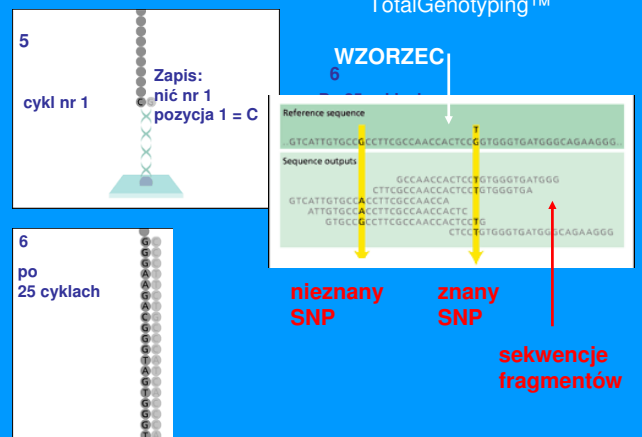


Wzbudzenie fluorescencji:
A, T, G i C + znaczniki:
różne widma emisji

Proces równoległy na wszystkich fragmentach



TotalGenotyping™



AIDS memorial, Durban, South Africa

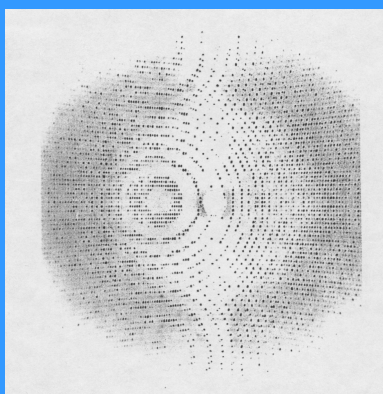


Fizyka wspomaga poszukiwania nowych leków

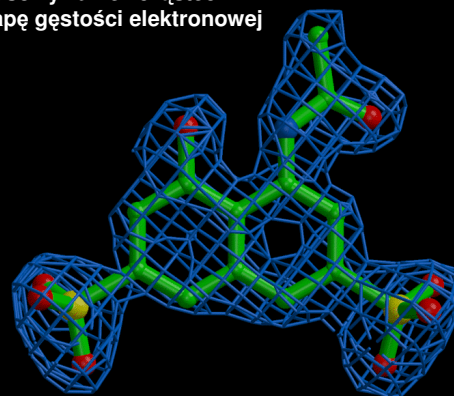
Choroba AIDS
Odpowiedzialny wirus HIV – 1
w nim trzy enzymy (narzędzia) niezbędne do
powielania się tego wirusa:
jednym z nich – tzw. proteaza

Zablokowanie narzędzia – lekiem przeciw chorobie

Typowy obraz dyfrakcyjny kryształu białka



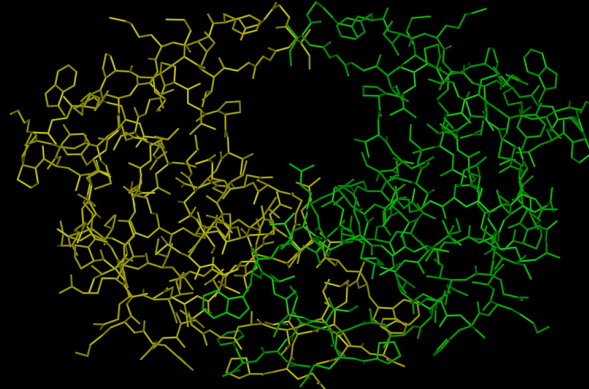
„Wpasowywanie” cząsteczki w mapę gęstości elektronowej

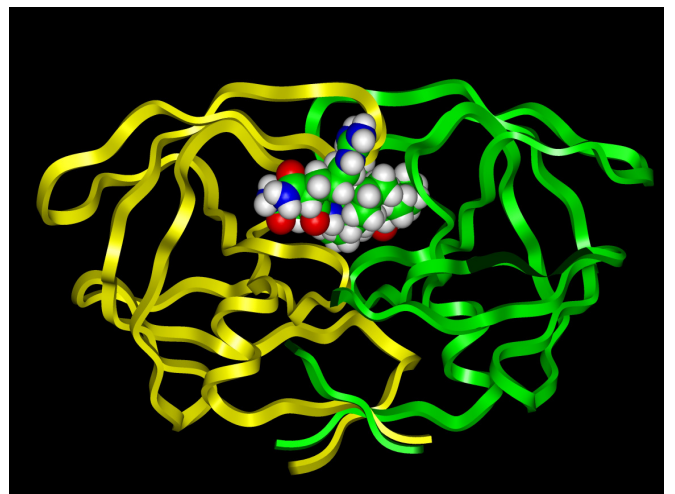
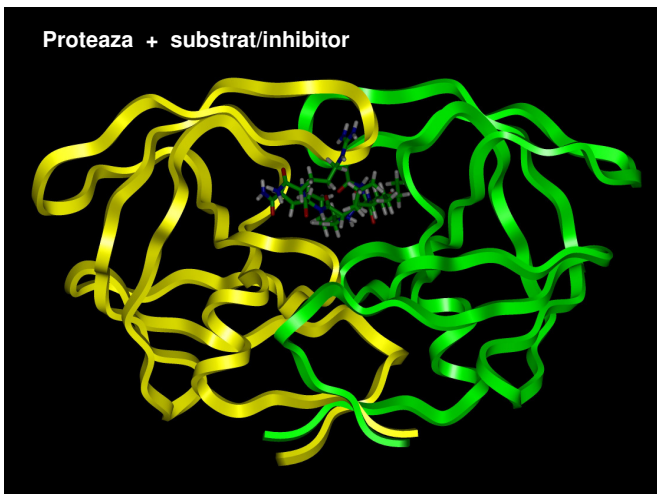
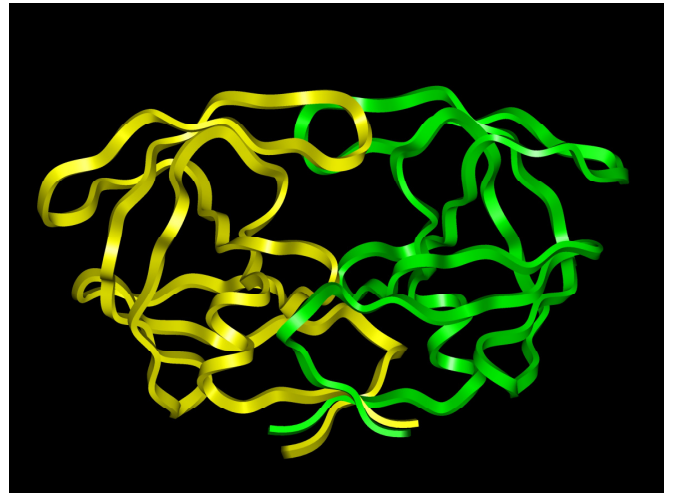
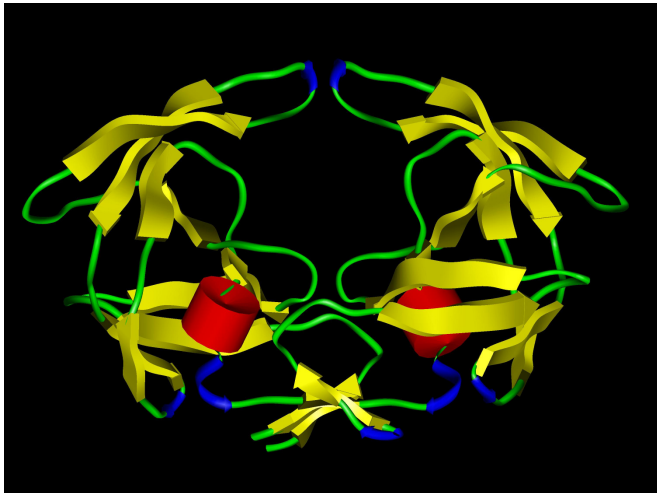
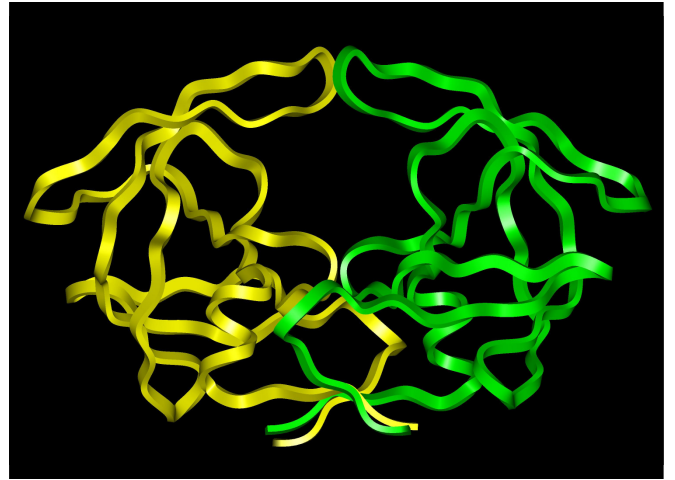
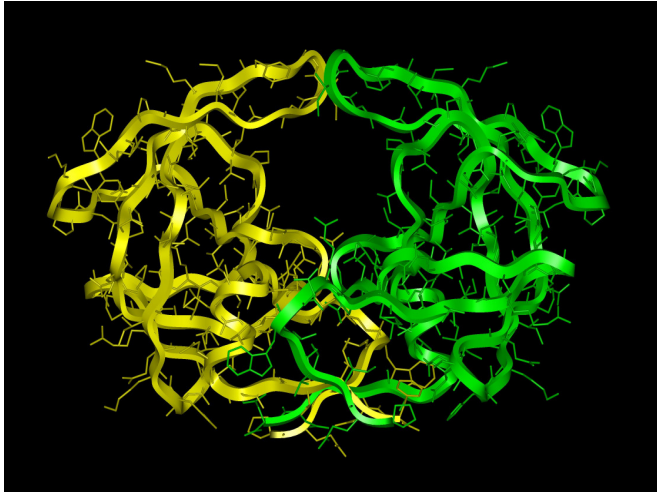


Typowy fragment pliku „*.pdb”

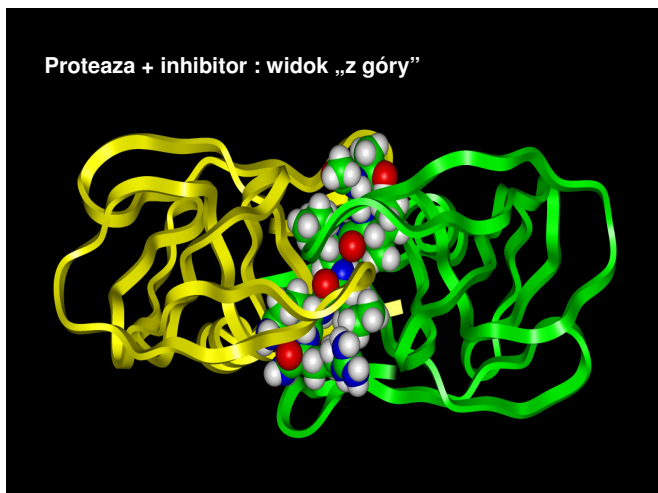
ATOM	1	N	PRO	1	52.806	59.200	-7.884	1.00	24.71	3HVP
ATOM	2	CA	PRO	1	51.772	59.615	-6.977	1.00	23.91	3HVP
ATOM	3	C	PRO	1	52.206	59.337	-5.565	1.00	23.37	3HVP
ATOM	4	O	PRO	1	53.169	58.587	-5.490	1.00	23.65	3HVP
ATOM	5	CB	PRO	1	50.804	58.396	-7.220	1.00	23.93	3HVP
ATOM	6	CG	PRO	1	50.735	58.447	-8.706	1.00	24.66	3HVP
ATOM	7	CD	PRO	1	52.074	59.004	-9.186	1.00	25.06	3HVP
ATOM	8	N	GLN	2	51.322	59.914	-4.759	1.00	22.56	3HVP
ATOM	9	CA	GLN	2	51.396	59.546	-3.345	1.00	21.01	3HVP
ATOM	10	C	GLN	2	49.938	59.279	-2.934	1.00	18.06	3HVP
ATOM	11	O	GLN	2	49.201	60.256	-2.877	1.00	18.32	3HVP
ATOM	12	CB	GLN	2	52.071	60.348	-2.301	1.00	31.17	3HVP
ATOM	13	CG	GLN	2	51.866	59.908	-0.837	1.00	37.14	3HVP
ATOM	14	CD	GLN	2	53.123	60.221	-0.020	1.00	42.00	3HVP
ATOM	15	OE1	GLN	2	53.387	61.229	0.660	1.00	45.59	3HVP
ATOM	16	NE2	GLN	2	54.090	59.293	-0.113	1.00	43.28	3HVP
ATOM	17	N	ILE	3	49.649	58.028	-2.690	1.00	15.27	3HVP
ATOM	18	CA	ILE	3	48.262	57.875	-2.266	1.00	13.07	3HVP
ATOM	19	C	ILE	3	48.112	57.720	-0.761	1.00	11.16	3HVP
ATOM	20	O	ILE	3	48.951	57.028	-0.159	1.00	11.45	3HVP
ATOM	21	CB	ILE	3	47.649	56.690	-3.030	1.00	12.93	3HVP
ATOM	22	CG1	ILE	3	47.964	56.746	-4.504	1.00	11.21	3HVP
ATOM	23	CG2	ILE	3	46.119	56.795	-2.735	1.00	17.15	3HVP
ATOM	24	CD1	ILE	3	46.917	57.296	-5.442	1.00	13.19	3HVP
ATOM	25	N	THR	4	47.095	58.329	-0.210	1.00	9.36	3HVP
ATOM	26	CA	THR	4	46.763	58.188	1.206	1.00	9.43	3HVP

Narzędzie niezbędne do rozmnażania się wirusa HIV enzym: proteaza - grafika z pliku „*.pdb”

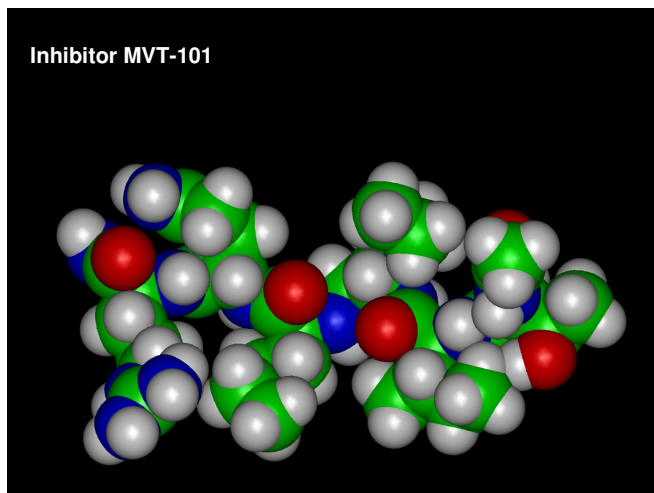




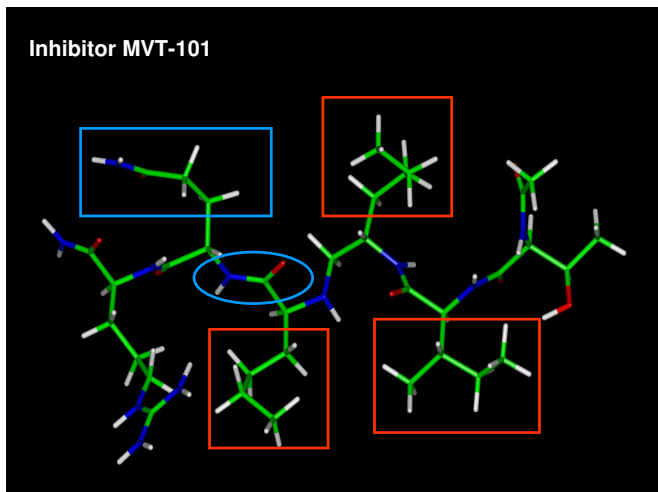
Proteaza + inhibitor : widok „z góry”



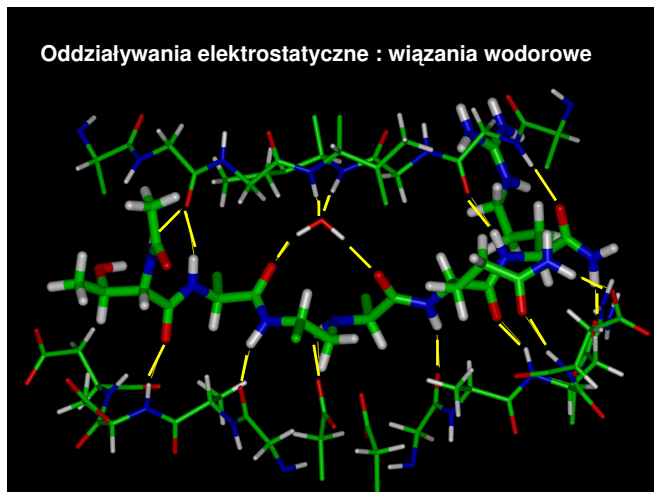
Inhibitor MVT-101



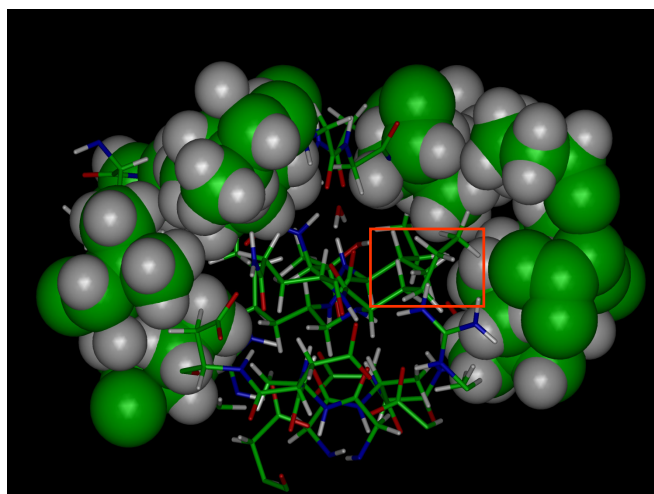
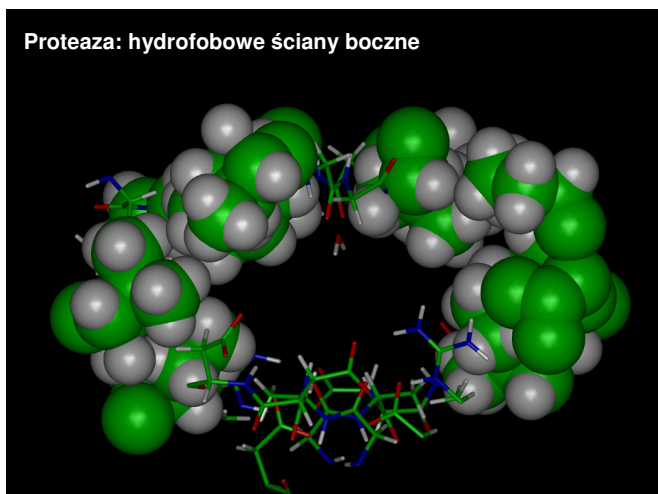
Inhibitor MVT-101

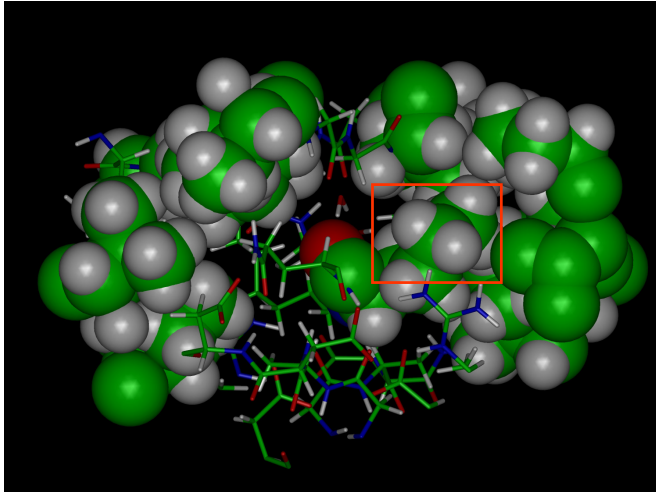


Oddziaływania elektrostatyczne : wiązania wodorowe

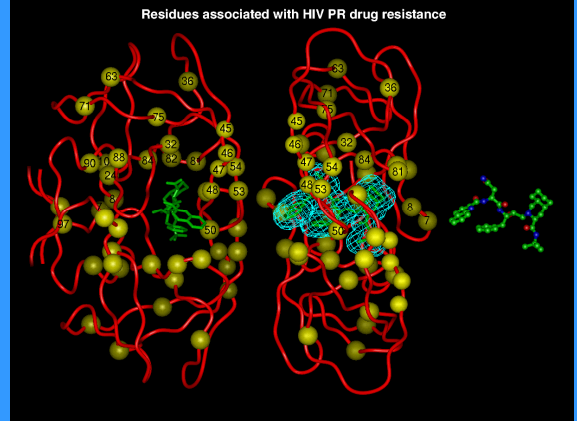


Proteaza: hydrofobowe ściany boczne

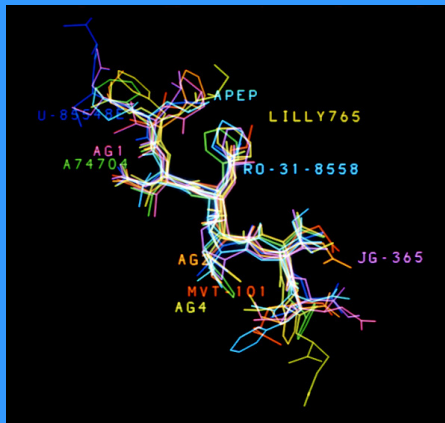




HIV PR – mutacje : odporność na leki



Inhibitors of HIV PR



There's Plenty of Room at the Bottom

An Invitation to Enter a New Field of Physics

„What I want to talk about is the problem of manipulating and controlling things on a small scale.”

Richard P. Feynman,
American Physical Society,
Caltech, 29th December 1959

„My guess is that cells will be programmed with synthetic messages within 25 years...”

The point which deserves special emphasis is that man may be able to program his own cells with synthetic information long before he will be able to assess adequately the long-term consequences of such alterations. Long before he will be able to formulate goals, and long before he can resolve the ethical and moral problems which will be raised...

I state this problem well in advance of the need to resolve it, because decisions ... must ultimately be made by society, and only an informed society can make such decisions wisely.“

Marshall W. Nirenberg (Science 157, 1967, p. 633)

„Ten budżet na naukę umożliwi nam przyciąganie i utrzymanie osób o wysokich kwalifikacjach oraz będzie gwarantował utrzymanie naszej bazy naukowej na światowym poziomie i należyte jej wyposażenie, zapewniające prowadzenie badań XXI wieku”

Pytanie:
Kto to powiedział?