

Metody fizyczne w biologii i medycynie



- Politechnika Gdańska, semestr letni, rok akademicki 2005/2006

Metody fizyczne w biologii i medycynie

- Wykład I: Wprowadzenie – środowisko biologiczne i organizmy żywe
- Wykład II: Struktura molekularna układów biologicznych
- Wykład III: Biodrobiny DNA i RNA oraz metody ich badania
- Wykład IV: Promieniowanie jonizujące – jego działanie na materię oraz zastosowanie w medycynie
- Wykład V: Medyczne zastosowanie spektroskopii rentgenowskiej
- Wykład VI: Tomografia komputerowa - fizyczne podstawy oraz jej medyczne zastosowania
- Wykład VII: Ultrasonografia - fizyczne podstawy oraz jej medyczne zastosowania
- Wykład VIII: NMR - fizyczne podstawy oraz jego medyczne zastosowania
- Wykład IX: PET - fizyczne podstawy oraz jej medyczne zastosowania
- Wykład X: Lasery w medycynie

Wybrana literatura

- „Fizyczne metody badań w biologii, medycynie i ochronie środowiska” red. A.Z. Hrynkiewicz, E. Rokita, PWN Warszawa 1999
- „Fizyczne metody diagnostyki medycznej i terapii” red. A.Z. Hrynkiewicz, E. Rokita, PWN Warszawa 2000
- „Biochemia” J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, PWN Warszawa 2005
- „Biological Principles and Processes” C.A. Villee, V.G. Dethier, W.B. Sanders Company Philadelphia, London, Toronto 1971

Warunki zaliczenia ☺

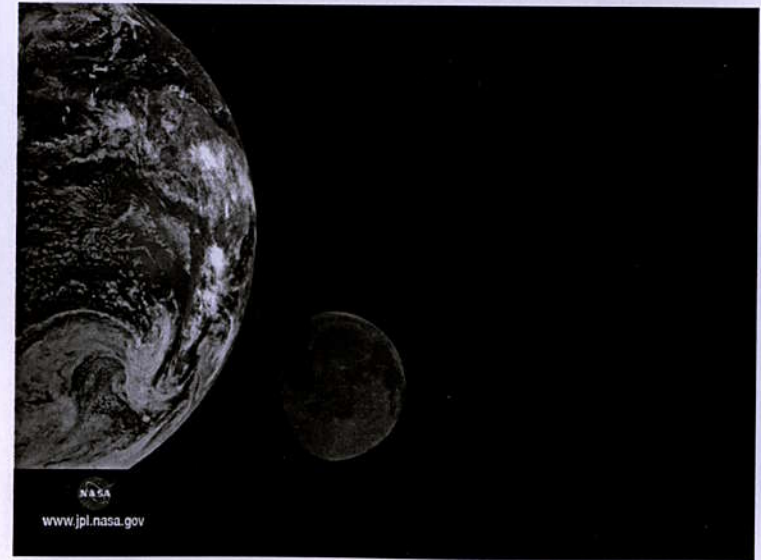
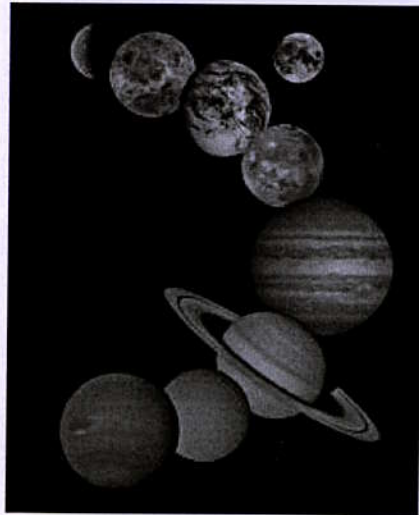
- Wygłoszenie seminarium
- Zaliczenie testu obejmującego zagadnienia prezentowane na wykładzie
- Ocena końcowa =
 $0.5 * (\text{ocena za seminarium} + \text{ocena z testu})$

Metody fizyczne w biologii i medycynie

Wykład I: Wprowadzenie – środowisko
biologiczne i organizmy żywe



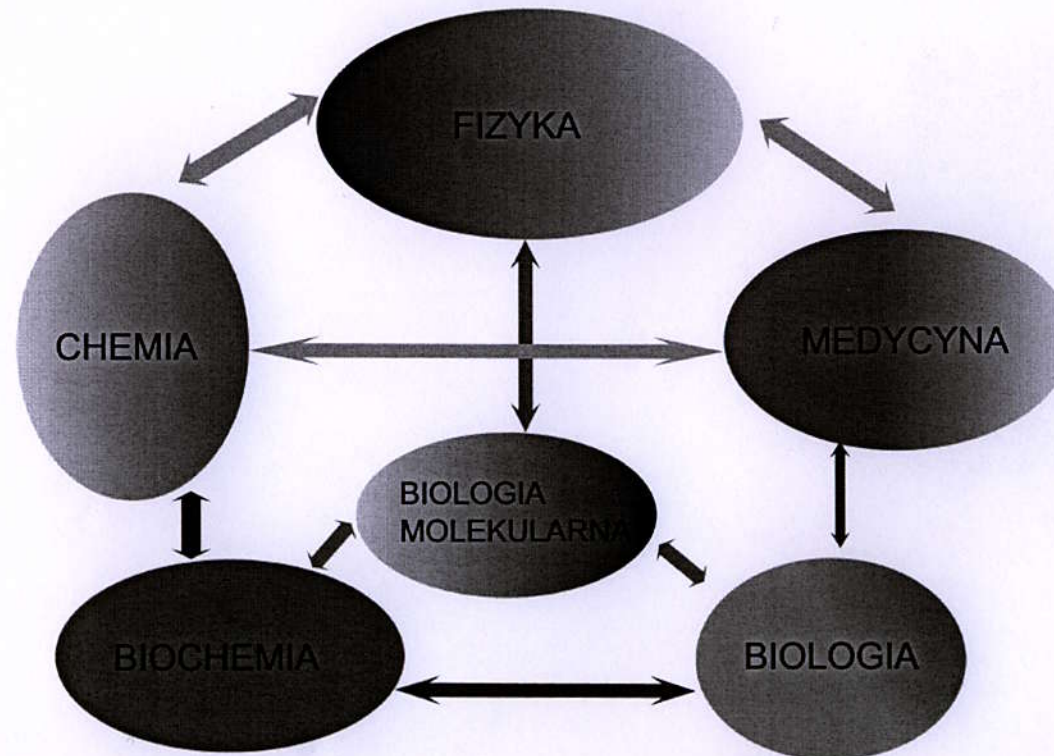
Życie biologiczne na Ziemi wydaje się być unikalnym w skali Wszechświata podobnie jak ziemskie środowisko



Różnorodność metod fizycznych stosowanych w biologii i medycynie

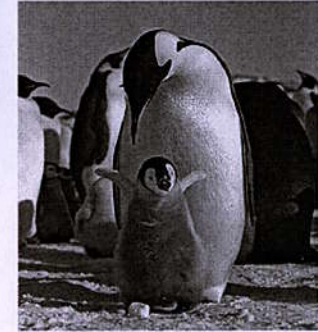
- rentgenografia
- neutronografia
- spektroskopia mössbauerowska
- magnetyczny rezonans jądrowy
- elektronowy rezonans paramagnetyczny
- spektroskopia optyczna w podczerwieni
- spektroskopia optyczna UV/VIS
- spektroskopia fotoelektronów
- mikroskopia
- spektroskopia dielektryczna
- spektrometria masowa
- analiza fluoroscencyjna
- chromatografia
- fizyka promieniowania jądrowego
- ultradźwięki
- światło laserowe

Metody i sam przedmiot badań są wspólne dla wielu dziedzin nauki



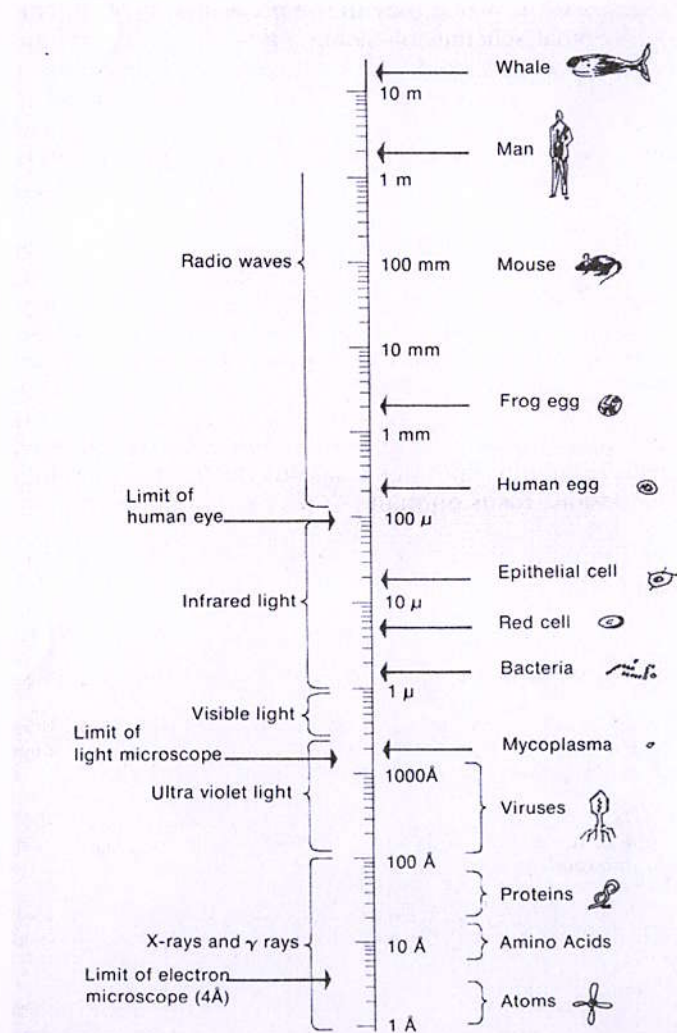
Organizmy biologiczne

Biologiczna różnorodność



Na poziomie molekularnym wszystkie organizmy są znacząco podobne

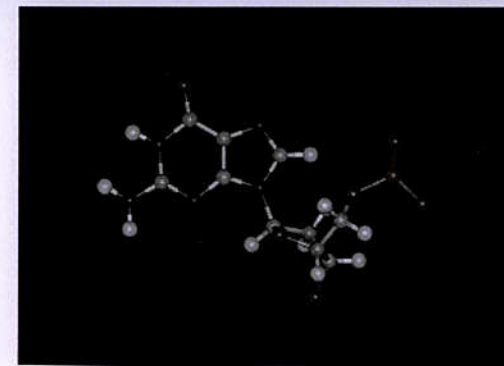
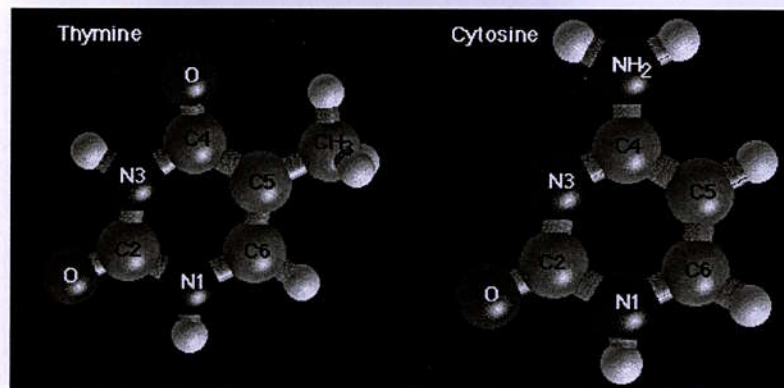
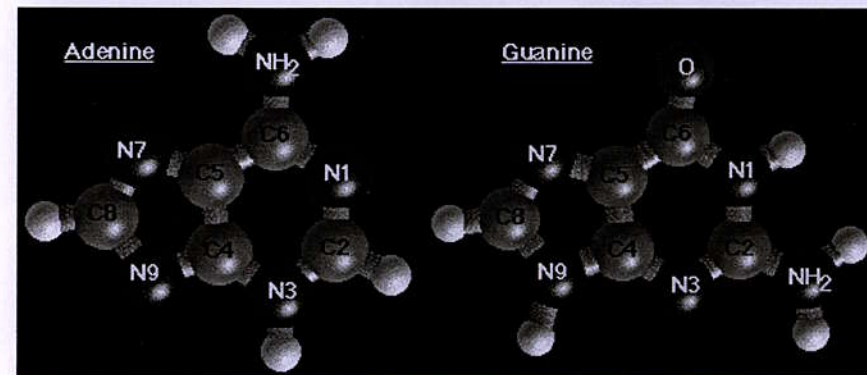
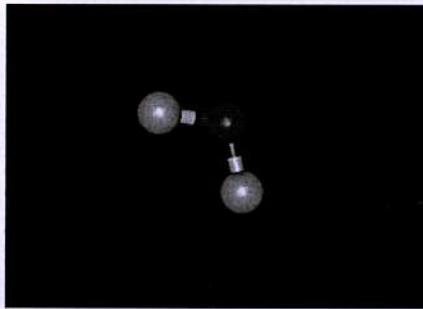
Metody fizyczne w biologii i medycynie



Różne skale badanych obiektów

Podobieństwo na poziomie molekularnym

- Wszystkie organizmy zbudowane są z podobnych molekularnych składników



Przykładowe „cegiełki” biologiczne

Sekwencja DNA

GACTTCACTTCTAATGATTATGGGAGAA....

- Pierwsze techniki sekwencjonowania DNA ~ 30 lat temu
- Genomy wielu organizmów zostały skatalogowane
- Genom ludzki – 3×10^9 liter G, A, C, T

Praktyczne zastosowania

- poznanie przyczyn wielu chorób
- przewidywanie pojawienia się chorób
- lepsze metody diagnozowania
- lepsze metody leczenia
- Uwzględnianie indywidualnych cech pacjenta w diagnozowaniu i leczeniu

Pytania otwarte

- Która sekwencje odpowiadają funkcjonalnym genom
- oddziaływania

Struktura DNA

No 4356 April 25, 1953

NATURE

737

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

¹ Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 140 (1920).

² Longuet-Higgins, M. S., *Mem. Nat. Roy. Astr. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 285 (1949).

³ Von Arx, W. S., *Woods Hole Papers in Phys. Oceanogr. Meteor.*, **11**, 13 (1950).

⁴ Ekman, Y. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1935).

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three inter-twined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate di-ester groups joining 5'-D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furbert's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furbert's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolise the two phosphate-sugar chains, and the horizontal lines the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

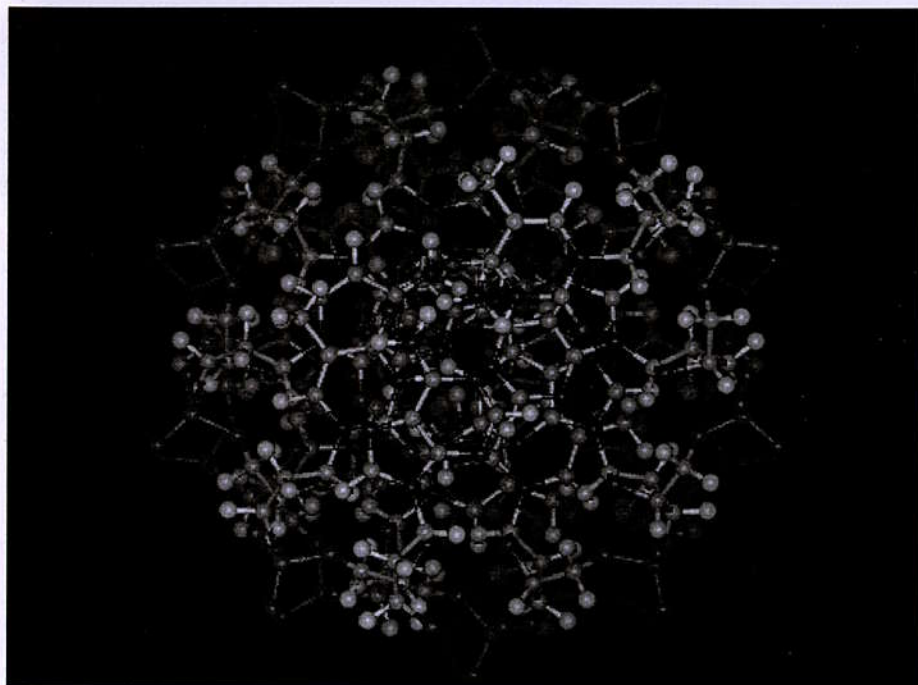
It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on inter-atomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at



King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge, April 2.

¹ Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, **171**, 340 (1952); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, **29**, 81 (1953).

² Furbert, S., *Acta Chem. Scand.*, **6**, 624 (1952).

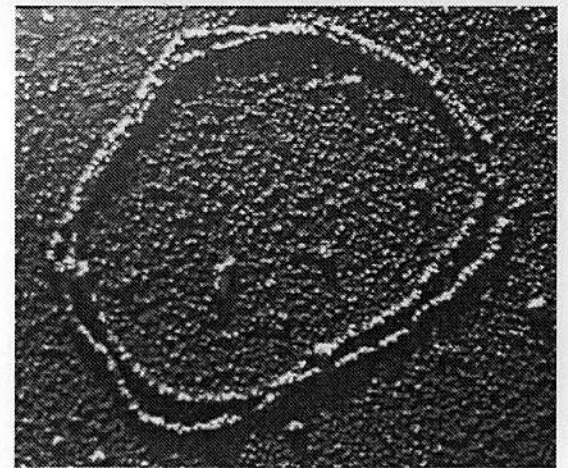
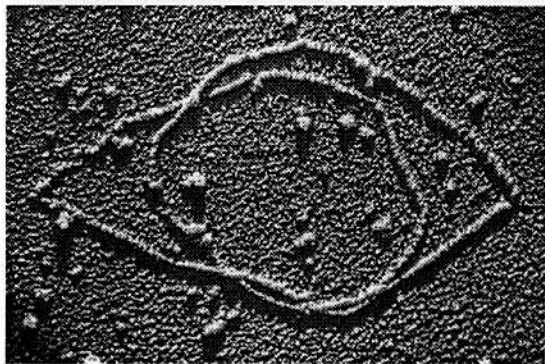
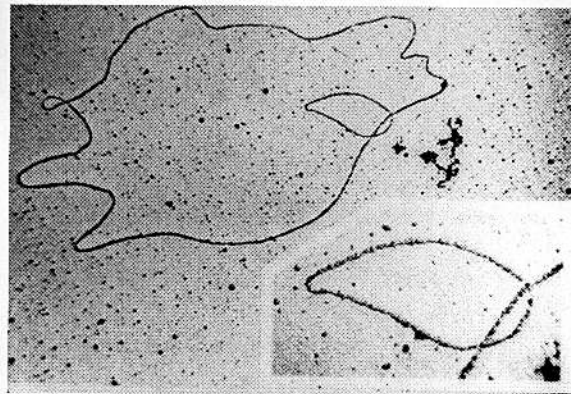
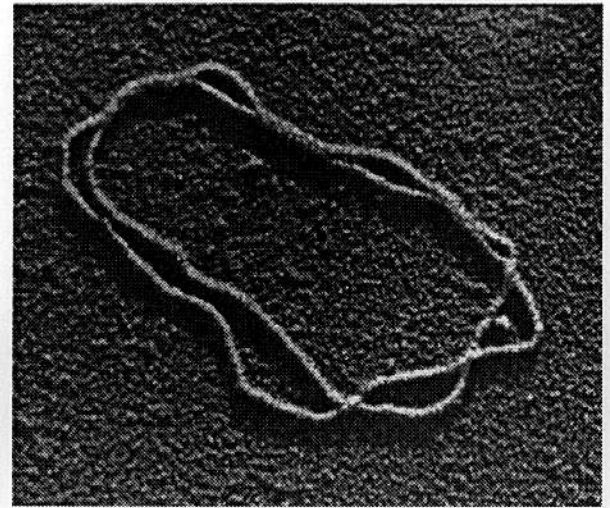
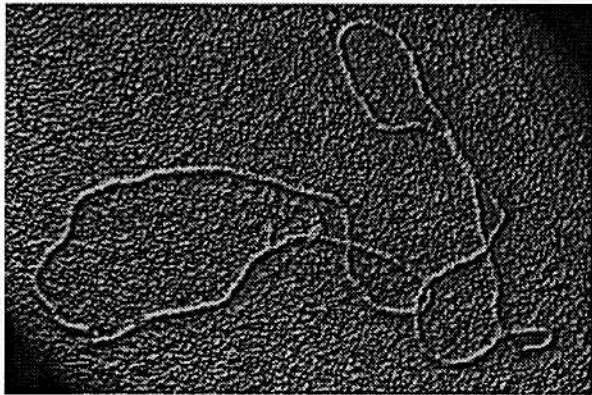
³ Charvat, B., for references see Zimmehof, S., Strausman, G., and Chazand, R., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 402 (1952).

⁴ Wyatt, G. B., *J. Gen. Physiol.*, **36**, 201 (1952).

⁵ Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **1**, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶ Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., *Biochim. et Biophys. Acta*, **10**, 172 (1953).

DNA



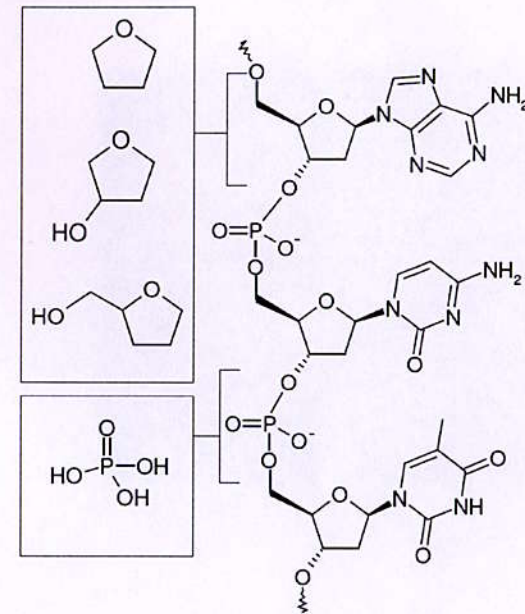
DNA pod mikroskopem elektronowym

DNA – deoxyribonucleic acid

DNA – ścisła zależność między strukturą i funkcją – bardzo wydajny i wytrzymały nośnik informacji

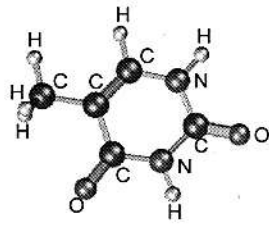
DNA jest liniowym polimerem,
w którego skład wchodzi
cztery monomery

DNA posiada rdzeń, z którego wystają różne
podstawniki. Rdzeń zbudowany jest z
powtarzających się jednostek cukrowo-
fosforowych. Cukry są cząstkami deoxyrybozy.
Do każdej deoxyrybozy dołączona jest jedna z
czterech zasad: adenina (A), guanina (G),
cytozyna (C), thymina (T)

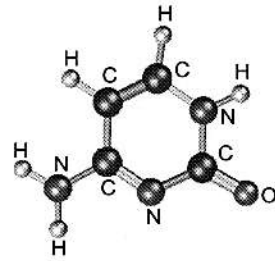


Sekwencja zasad w nici DNA stanowi informację genetyczną

DNA – składniki molekularne



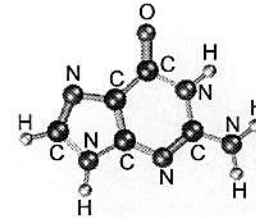
Tymina



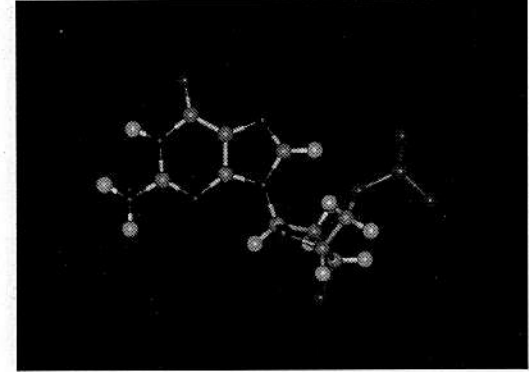
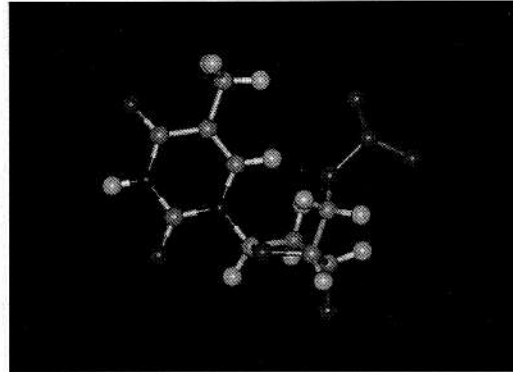
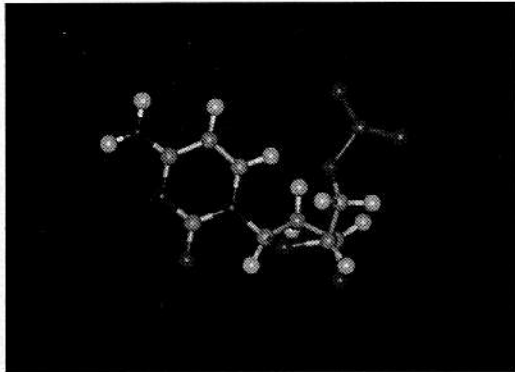
Cytozyna



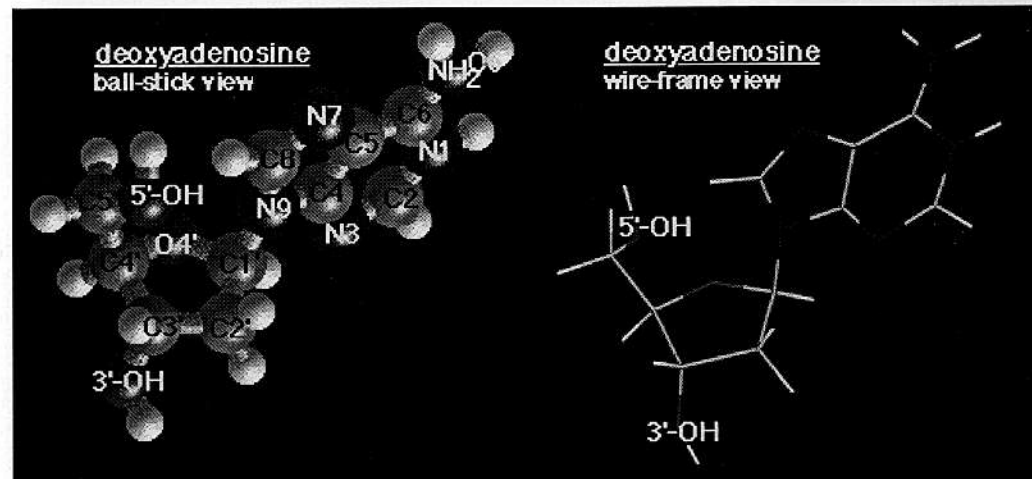
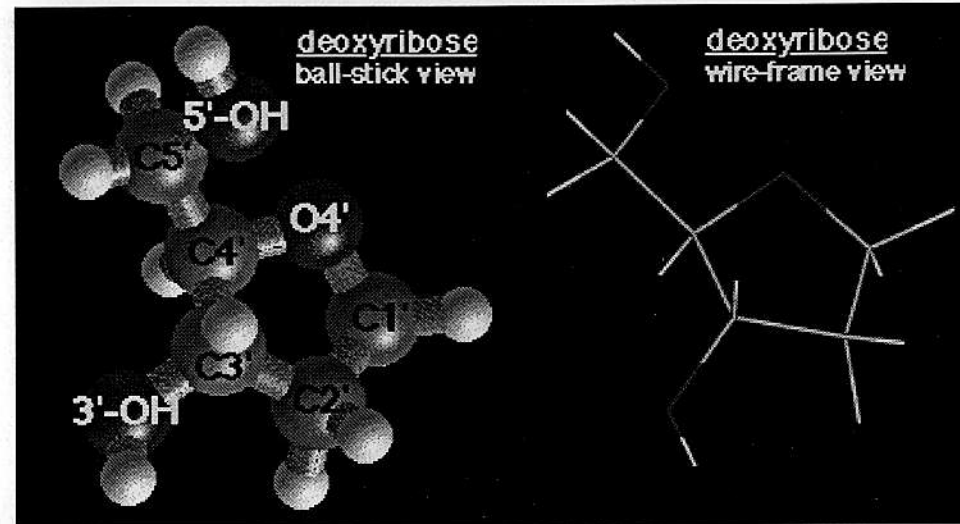
Adenina



Guanina

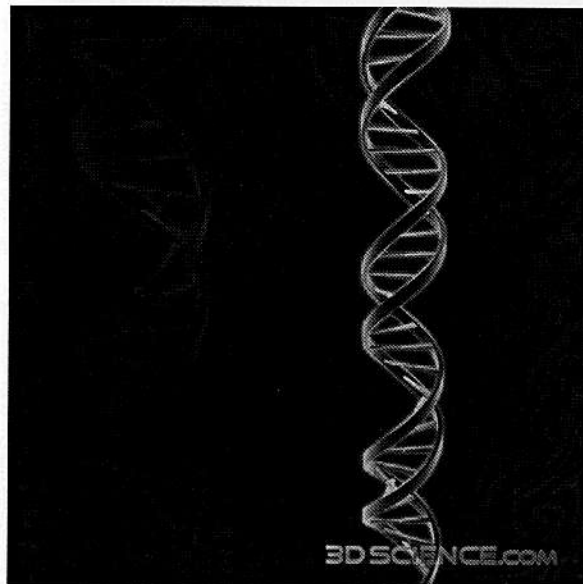


DNA składniki

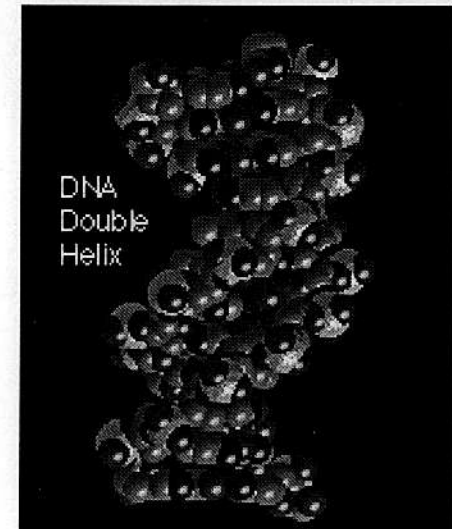


DNA - helisa

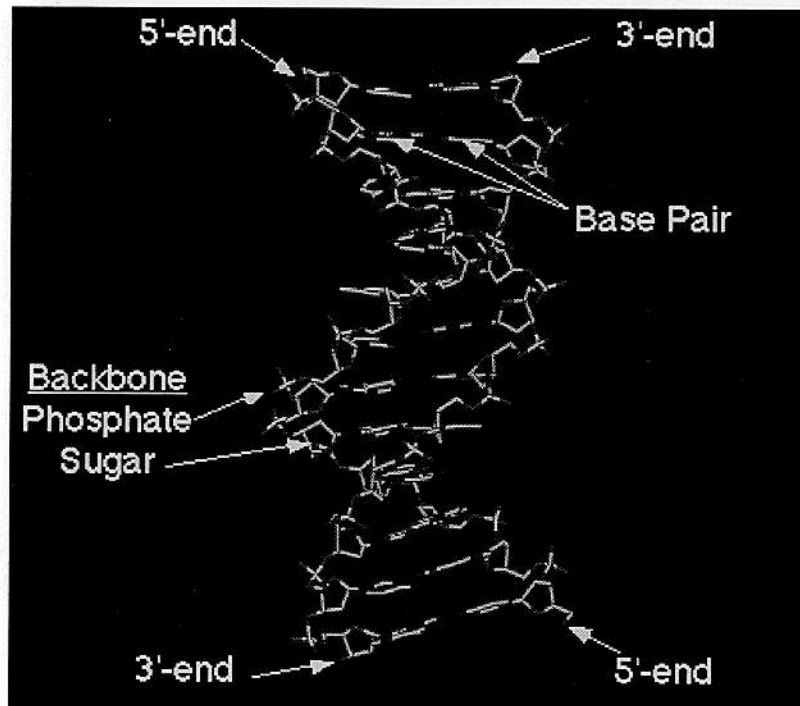
- Większość cząsteczek DNA składa się z dwóch nici
- Strukturę heliczną zaproponowali James Watson i Francis Crick – 1953
- Dwie oplatające się nici ułożone są tak, że cukrowo-fosforanowy rdzeń leży na zewnątrz, a zasady znajdują się we wnętrzu helisy



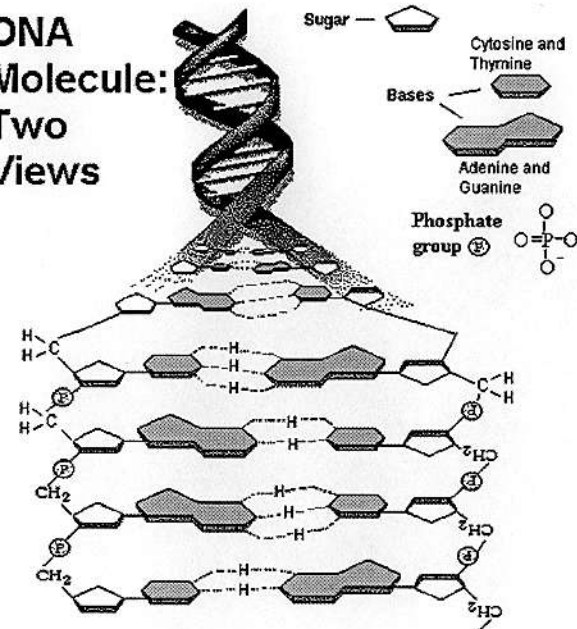
Cecha charakterystyczna – parowanie zasad poprzez wiązania wodorowe A-T, G-C



DNA – parowanie zasad



DNA Molecule:
Two Views



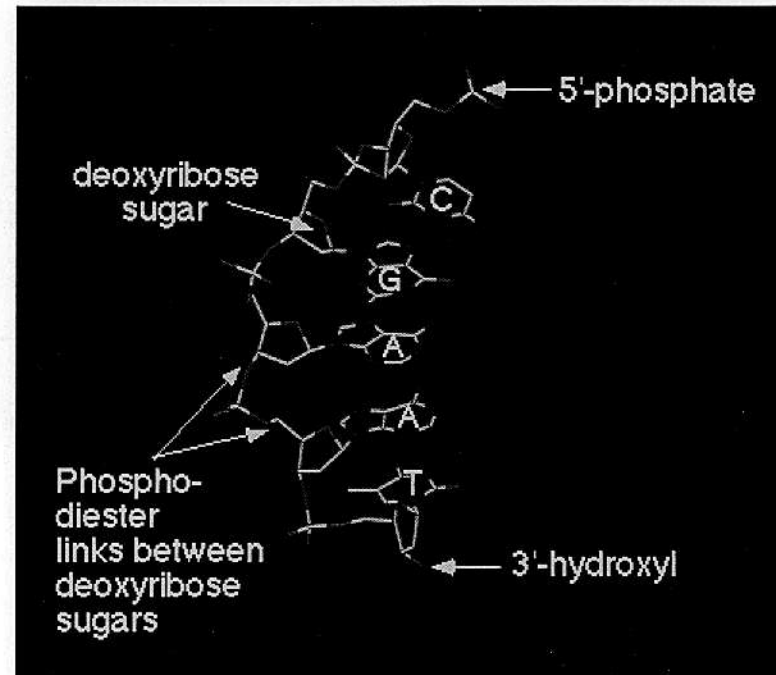
- Występujące wiązania wodorowe są bardzo istotne dla układów biologicznych – są na tyle słabe by ulec odwracalnemu zerwaniu w procesach biologicznych jednak gdy tworzy się ich dużo są wystarczająco silne by ustabilizować specyficzną strukturę

Cechy DNA

Struktura DNA ma dwie główne cechy:

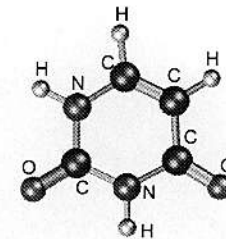
- Jest kompatybilna z każdą sekwencją zasad
- Sekwencja zasad wzdłuż jednej nici determinuje całkowicie sekwencję drugiej nici

Kopiowanie genetyczne – każda nić to matryca

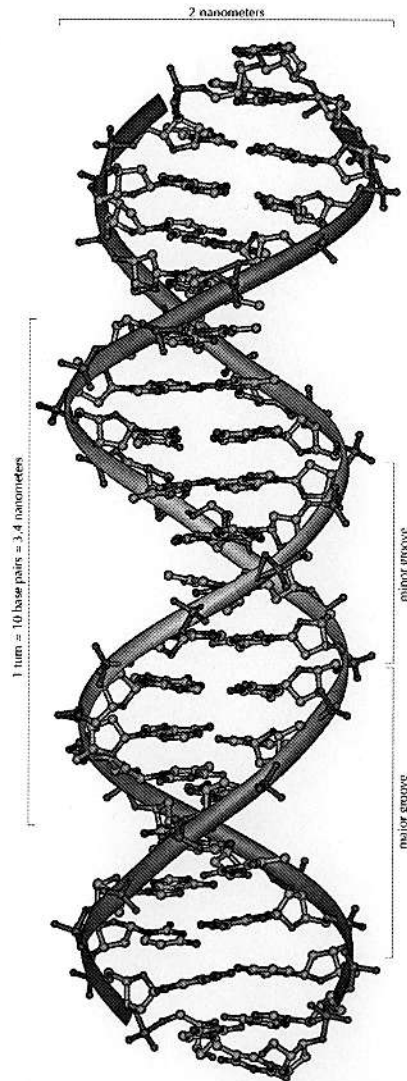


RNA

- RNA jest liniowym polimerem złożonym z monomerów
- Cukrem jest ryboza
- Zamiast tyminy mamy uracyl
- Z reguły jedna nić ale mogą być dwie – parowanie zasad G-C, A-U
- Niektóre wirusy wykorzystują RNA jako materiał genetyczny
- Funkcja RNA w komórce – pośredniczy w przepływie informacji od DNA do białka



Metody badań DNA



- Składniki DNA są drobinami wieloatomowymi – ich fizyczne właściwości można badać i modelować metodami dobrze znanymi z fizyki atomowej i molekularnej !!!