

# Біофізика макромолекул

кандидат фіз.-мат. наук

Перепелиця Сергій Миколайович

Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України

# Список літератури (1)

## Загальні підручники з біофізики

- Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука. 1988 г.
- Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия. М.: Мир. – 1984.
- Костюк П.Г., Гродзинський Д.М., Зима В.Л. Биофизика. – К.:Вища шк., 1988. 504 с.
- Рубин А.Б. Биофизика. Книга 1. Теоретическая биофизика. М.: Высшая школа, 1987.- 319 с.

## Методи біофізичних досліджень

- Малеев В.Я. Методы биофизических исследований. Харьков: Изд-во. ХНУ имени В.Н. Каразина. 2014. 457 с.
- Фрайфелдер Д. Физическая биохимия. М.: Мир. 1980. 581 с.
- Schlick T., Molecular Modeling and Simulation. An Interdisciplinary Guide. New York: Springer-Verlag, Inc. – 2002. – 634 p.

## Біофізичний світогляд

- Шредінгер Е. Что такое жизнь? (1946)
- Франк-Каменецкий М.Д. Самая главная молекула. (Королева живой клетки)

# Список літератури (2)

## Фізика нуклеїнових кислот

- Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. - М.: Мир, 1987. – 584 с.
- Сиволоб А.В. Фізика ДНК. –К.: ВПЦ «Київський університет», 2011. – 335 с.
- Благой Ю.П., и др. Комплексы металлов с нуклеиновыми кислотами в растворах. – Киев: Наукова думка, 1991. – 272 с.
- Ю.П. Благой, О.Н. Веселков, С.Н. Волков, Д.М. Говорун, М.П. Євстигнєєв, Р.О. Жураківський, О.І. Корнелюк, В.Я. Малєєв, М.О. Семенов, В.О. Сорокін, В.М. Харкюнен, Л.М. Христофоров, Г.В. Шестопалова. – Фізичні принципи молекулярної організації і структурної динаміки біополімерів. – Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2012. – 352 с.
- Булавін Л.А., Актан О.Ю., Забашта Ю.Ф., Перепелиця С.М., Свечнікова О.С., Сенчуров С.П. Медична фізика. Том 2: Експеримент в медичній фізиці. Київ ВПЦ «Київський університет», 2011. – 312 с.

## Фізика білка

- Финкельштейн А.В. Введение в физику белка.
- Schlick T., Molecular Modeling and Simulation. An Interdisciplinary Guide. New York: Springer-Verlag, Inc. – 2002. – 634 p.

# Список літератури (3)

## Молекулярна біологія

- Сиволоб А.В. Молекулярна біологія. –К.: ВПЦ «Київський університет», 2008. – 383 с.
- М. Пташне . – Переключение генов. Регуляция генной активности и фаг λ. – М.: Мир. – 1989. – 160 с.
- Уотсон Дж. Молекулярная биология гена. 1978.

## Науково-популярні

- Франк-Каменецкий М.Д. Самая главная молекула. 1983р.
- Уотсон Дж. Двойная спираль.

# Структура курсу

1. Елементи теорії будови молекул.
2. Структурна організація нуклеїнових кислот.
3. Структурна організація білків.
4. Біологічні макромолекули в процесах функціонування.
5. Статистичні та динамічні моделі біологічних макромолекул.
6. Чисельне моделювання фізичних властивостей біологічних макромолекул.

- Колоквіум
- Іспит

# **Вступ:**

**Проблеми фізики біологічних макромолекул:  
сучасний стан і перспективи досліджень.**



Начало времени

Одна секунда

Наши дни

$10^{-43}$ сек.	$10^{-32}$ сек.	$10^{-6}$ сек.	3 мин.	300000 лет	1 миллиард лет	15 миллиардов лет
Температура	$10^{27}$ °C	$10^{13}$ °C	$10^8$ °C	10000°С	-200°С	-270°С

**1** Космос переживает сверхбыстрое инфляционное (от лат. *inflatio* – *вздутие*) расширение, расширившись в 1050 раз за долю секунды

**2** Расширение замедляется. Вселенная представляет собой кипящий «суп» из электронов, кварков и других элементарных частиц

**3** Быстро остывающий космос позволяет кваркам объединяться в протоны и нейтроны

**4** Горячие для объединения в атомы, заряженные электроны и протоны препятствуют испусканию света. Вселенная – сверхгорячий туман

**5** Электроны с протонами и нейтронами образуют атомы, чаще всего водорода и гелия

**6** Водород и гелий образуют гигантские «облака», которые впоследствии станут галактиками. Разрушенные мелкие скопления газа приводят к появлению первых звезд

**7** Галактики объединяются в скопления. Первые звезды умирают и извергают в космос тяжелые элементы, которые в итоге образуют новые звезды и планеты

# Процес біологічної еволюції – частина еволюції Всесвіту

**Хімічна еволюція** – виникнення органічних сполук з неорганічних. Виникнення тих молекул, які є принциповими для зародження життя.

*З невідомих науці причин на одній з планет Всесвіту була сконцентрована велика кількість таких хімічних елементів як: Н, О, N, P, С... Це дало можливість утворитися біологічним молекулам. Ці елементи стали складовими частинками біологічних макромолекул, які стали основою життя.*

**Генобіоз і голобіоз** – утворення перших молекул, що несуть генетичну інформацію (ДНК, РНК), та систем, що мають здатність до обміну речовин за участі ферментів (білків).

**Світ РНК** – перші молекули, що мали в собі властивості як носія генетичної інформації, так і властивість каталізаторів хімічних реакцій.

**Зародження життя на Землі** - 3,9 мільярди років тому.

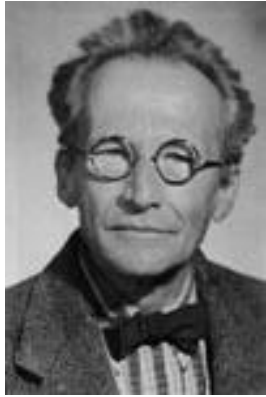
Великий вибух  
 $13,77 \pm 0,059$   
мільярдів років  
тому.

**Всесвіт**  
розширюється з  
прискоренням  
(Нобелівська  
премія 2011 р.)  
Зародження  
Землі  $4,54 \pm 0,04$   
мільярди років  
тому .

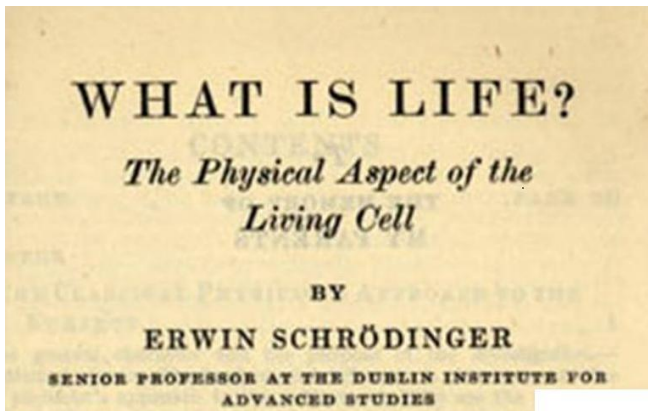
**Зародження  
життя на Землі**  
3,9 мільярди  
років тому.



# Жива та нежива природа



Ервін Шредінгер  
(1887-1961)



Довгий час вважалося, що біологічні явища не можна пояснити в рамках законів фізики, оскільки існує така «сила життя» - ентлехія, що є за межами фізичного пізнання. Це так званий «Віталістичний» підхід. Ідеї віталізму були поступово відкинуті після успіхів фізиків в дослідженні живих об'єктів. Однією із знаменних подій в цьому відношенні була поява книги Е. Шредінгера «Що таке життя з точки зору фізики?» (1946р).

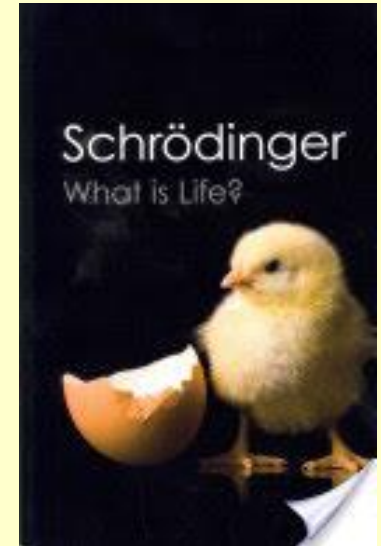
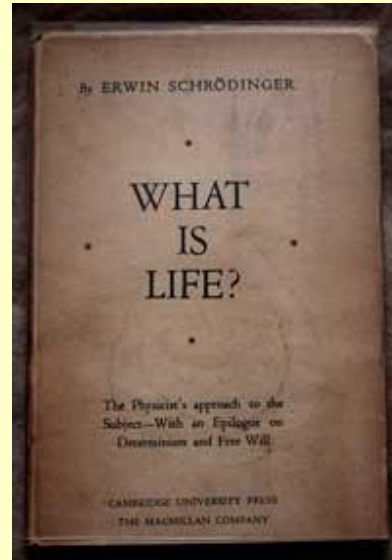
**Що таке життя?**

# Що таке життя?



Ервін Шредингер  
(1887-1961)

*Один із засновників  
квантової механіки*



*Ген – аперіодичний кристал.*

Вплив на науковий світогляд:

*Моріс Уілкінс*

*Френсіс Крік*

*Джеймс Уотсон*

*Макс Дельбрюк*



# Біофізика

Визначення біофізики (згідно з Американським біофізичним товариством):

міждисциплінарна наука, що використовує методи і теорії фізики для вивчення біологічних систем.

Біофізика вивчає всі рівні біологічних організмів

Суттєво перекриваються з біохімією, нанотехнологіями, біоінженерією, агрофізикою та біологією системи.

Біофізика не є додатком до біології, чи певним прикладним розділом фізики, чи хімії. Це є самостійна наука, що має свої конкретні задачі.

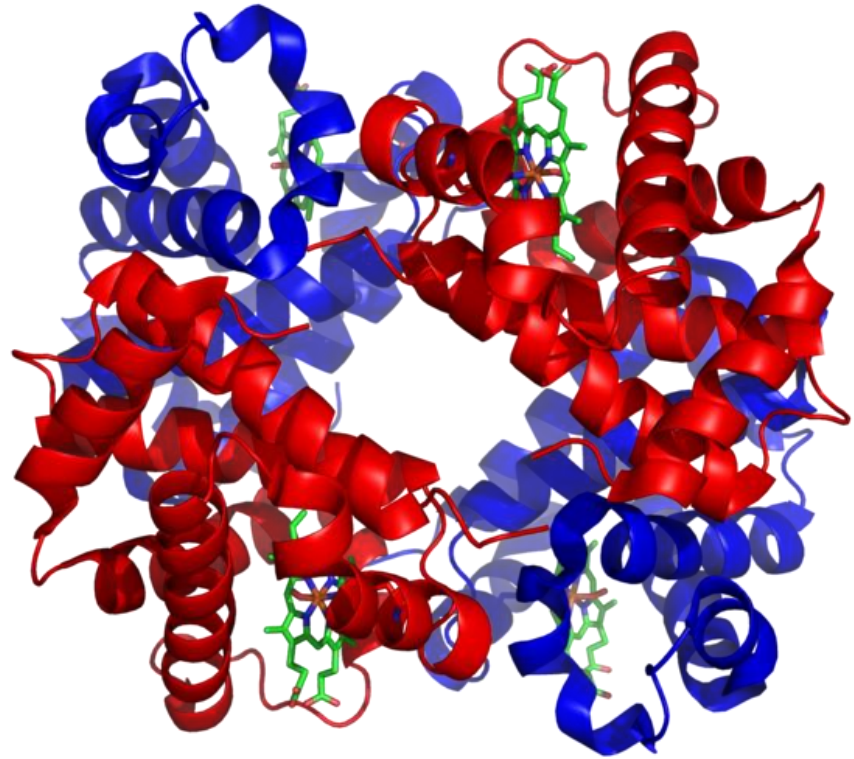
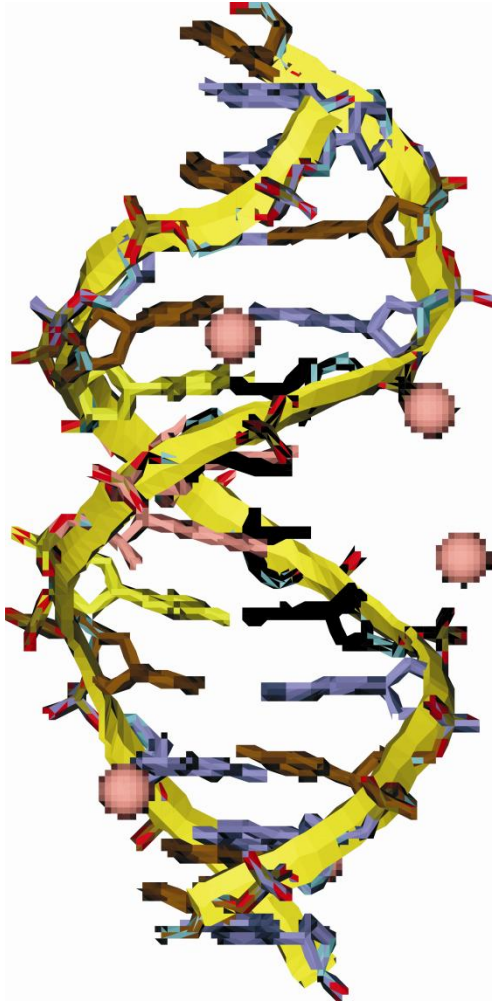
# Розділи біофізики

**Молекулярна біофізика (фізика біологічних макромолекул)** – вивчає фізичні властивості біологічних макромолекул та їхніх комплексів, зокрема білків та нуклеїнових кислот. Головним завданням молекулярної біофізики є визначення фізичних механізмів біологічного функціонування організму на молекулярному рівні.

**Біофізика клітини** вивчає будову і фізичні властивості клітинних мембран, механізми синоптичної передачі нервового імпульсу, механічні процеси (м'язове скорочення), фотобіологічні явища (фотосинтез, рецепція світла, зір, біолоюмінісценція).

**Біофізика складних систем** досліджує явища та механізми системогенезу (еволюція, індивідуальний розвиток) та функціонування живих організмів біоцинозів (соціуму), проблеми регулювання і саморегулювання на рівні клітини, органів, організмів та біоцинозів і біосфери в цілому.

# Мета та завдання фізики біологічних макромолекул



Основними видами молекул, які досліджуються в молекулярній біофізиці є **білки та нуклеїнові кислоти.**

# Задачі фізики білка

1. Теоретичні і експериментальні дослідження структури білкових молекул і надмолекулярних систем, що містять такі системи.
2. Задача фолдінгу і анфолдінгу білка.
3. Встановлення зв'язку між первинною та іншими структурами білку.
4. Фізика появи та еволюції білків.
5. Нуклеїново-білкове впізнавання.
6. Зв'язок фізичних властивостей білка та його біологічної функції.
7. Принципи міжмолекулярної взаємодії в білках та з іншими молекулами.
8. Створення білків з заданими властивостями.

# Задачі фізики ДНК

1. Вивчення структури нуклеїнових кислот (ДНК, РНК).
2. Збереження та передача генетичної інформації.
3. Фізичний сенс генетичного коду.
4. Конформаційні властивості нуклеїнових кислот.
5. Нуклеїново-білкове впізнавання.
6. Взаємодія нуклеїнових кислот з малими молекулами та іонами.
7. Будова і властивості надмолекулярних нуклеїново-білкових систем – рибосом, хромосом.
8. Фізичні механізми точкових мутацій (порушення первинної інформації, закованої в структурі ДНК і РНК).
9. Вивчення процесів до біологічної та біологічної еволюції.

# **Фізичні методи дослідження біологічних макромолекул**



# Експериментальні методи

(по В.Я. Малєєву)

## Методи визначення маси, форми та розмірів біомолекул

1. Осмометрія.
2. Віскозиметрія.
3. Електрофорез.
4. Ультрацентрифугування.
5. Подвійне променезаломлення.
6. Розсіяння світла: релєївське розсіювання.

## Методи дослідження конформаційної рухомості і електронної структури

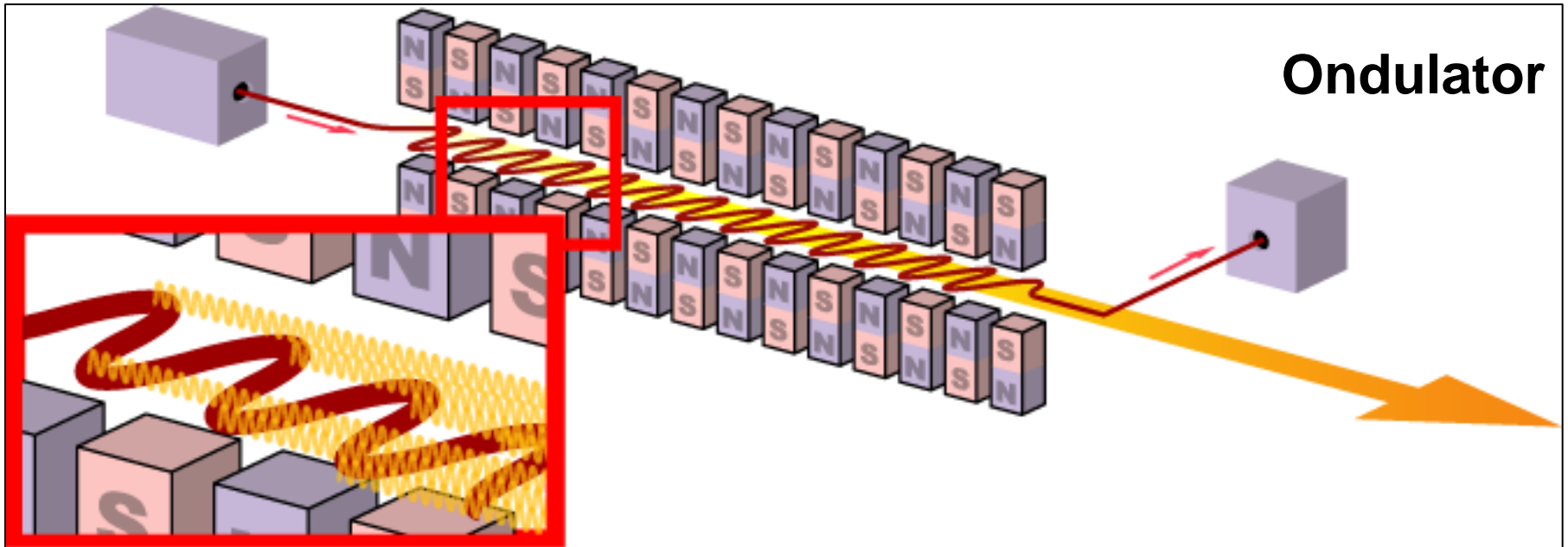
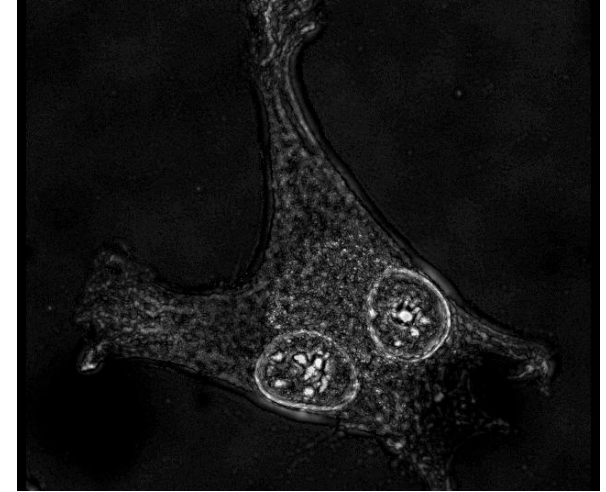
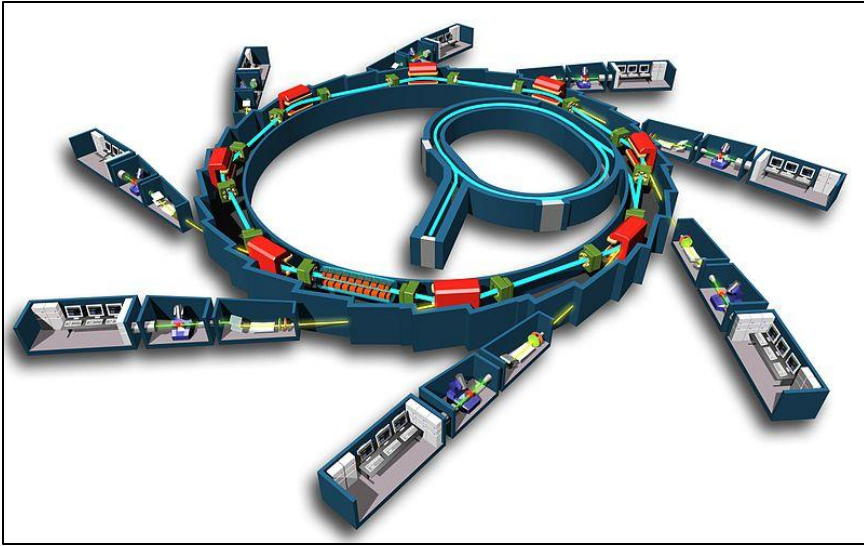
1. Адсорбційна спектроскопія в ультрафіолетовій і видимій області.
2. Калориметрія.
3. Методи дослідження коливальних спектрів: комбінаційне розсіювання, інфрачервона спектроскопія.
4. Флуоресцентна спектроскопія: люмінесценція і флуоресценція.
5. Діелектрична спектроскопія.

## Методи визначення структури біомолекул в твердих зразках

1. Електронний мікроскоп.
2. Ядерно-магнітний резонанс.
3. Атомно-силово мікроскопія.
4. Рентгеноструктурний аналіз.

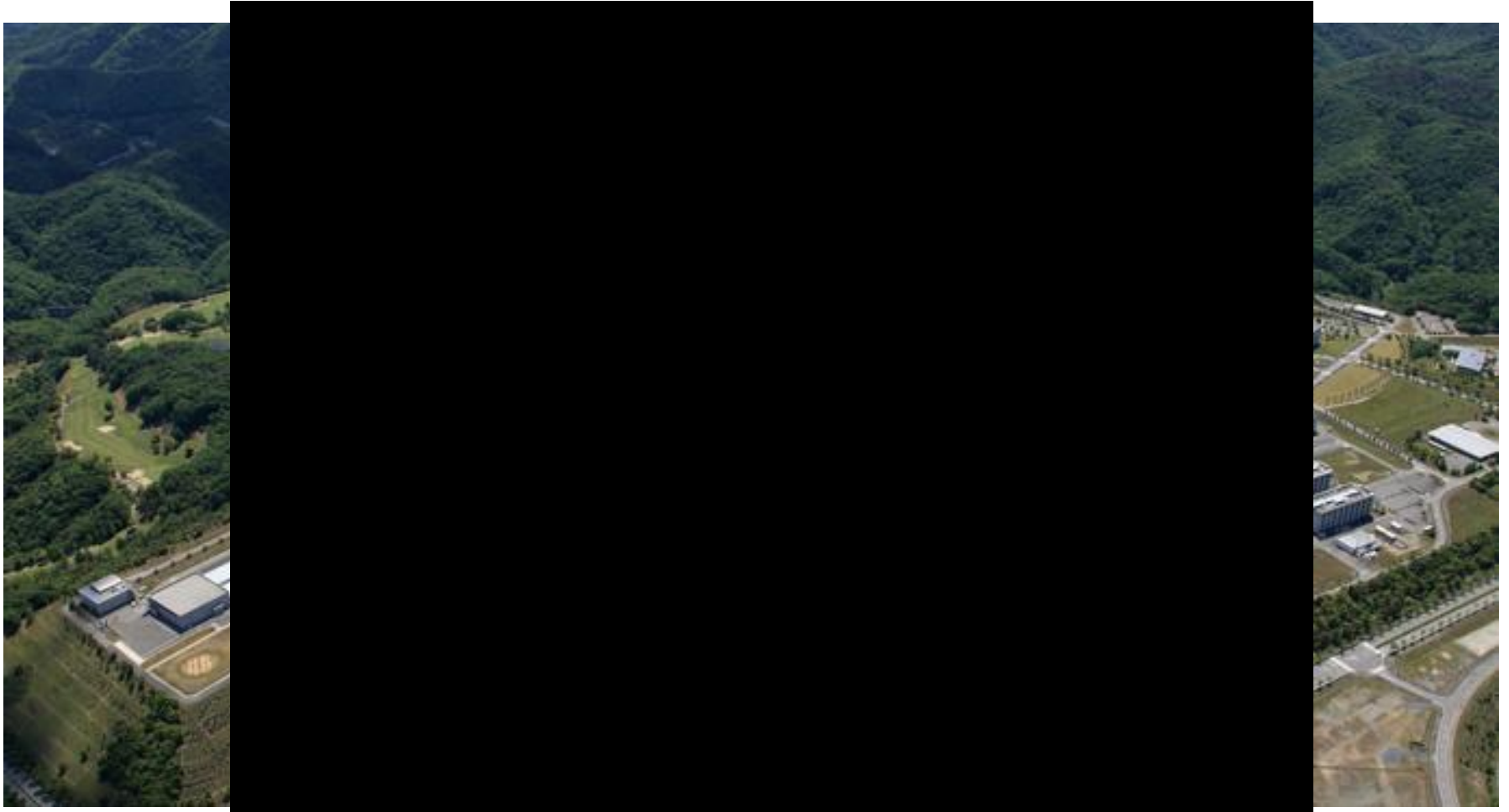
# Лазер на вільних електронах

## Synchrotron



# European XFEL

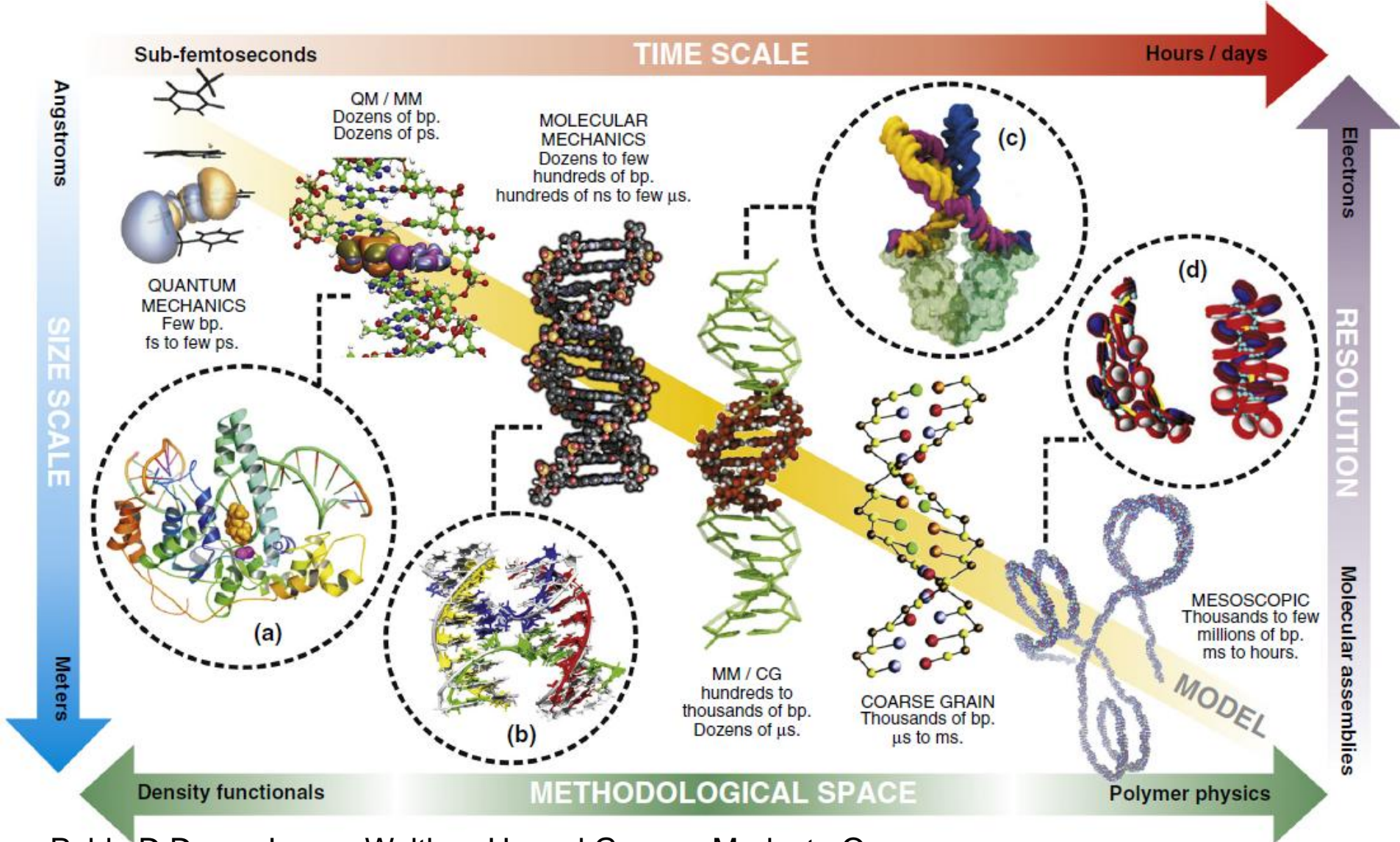
## European X-Ray Free-Electron Laser



**Довжина 3.4 км**  
**Вартість 1,25 млрд. євро**

Denmark, France, Germany, Hungary, Italy, Poland,  
Russia, Slovakia, Spain, Sweden and Switzerland

# Теоретичні методи



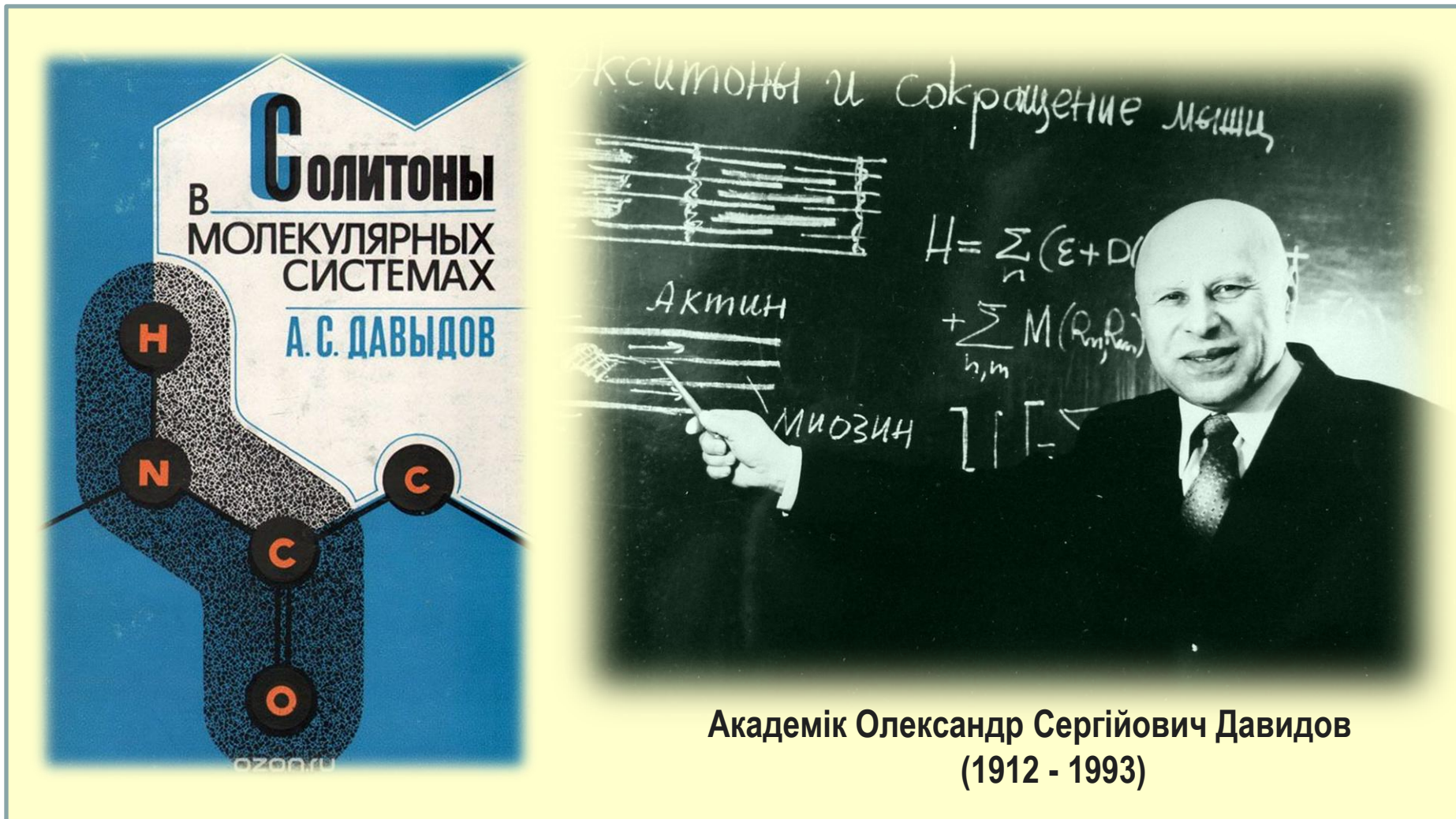
Pablo D Dans, Jurgen Walther, Hansel Gomez, Modesto Orozco.

Multiscale simulation of DNA. *Current Opinion in Structural Biology*, 37:29–45 (2016).

# Теоретичні методи

## Теоретичні моделі.

Описання експериментально спостережуваних структурних та динамічних властивостей біополімерів, за допомогою методів теоретичної фізики



**Галузі науки, в основі яких  
лежить молекулярна біофізика**

# Молекулярна медицина

**Молекулярна медицина** – це наука, яка займається діагностикою, лікуванням і профілактикою спадкових і неспадкових хвороб на генному рівні.

**Основна задача** – виявити патологічний ген і здійснювати лікування на рівні одного гену.



## **Напрями молекулярної медицини:**

Молекулярна діагностика;  
Профілактична медицина  
Генна терапія.

## **Фізичні задачі:**

експериментальне дослідження біологічних систем на молекулярному рівні;  
моделювання властивостей молекул за допомогою фізичних моделей та комп'ютерних симуляцій





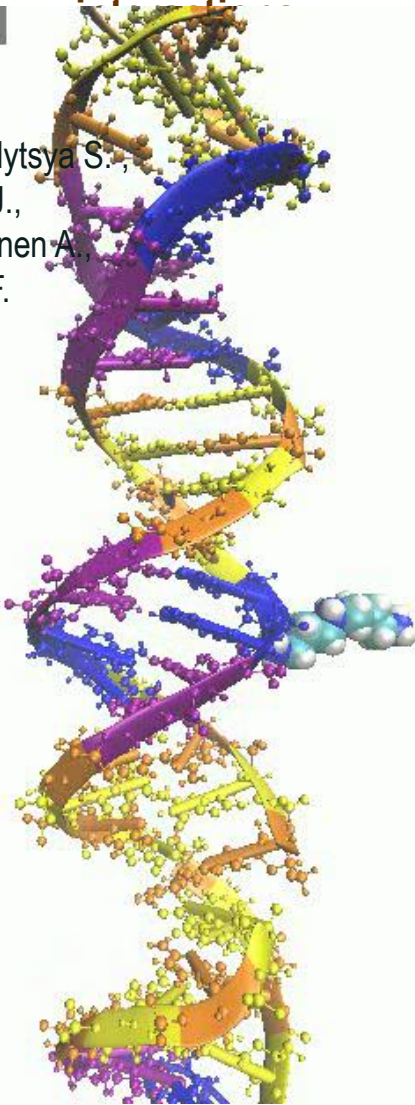


# DNA-polyamine interactions

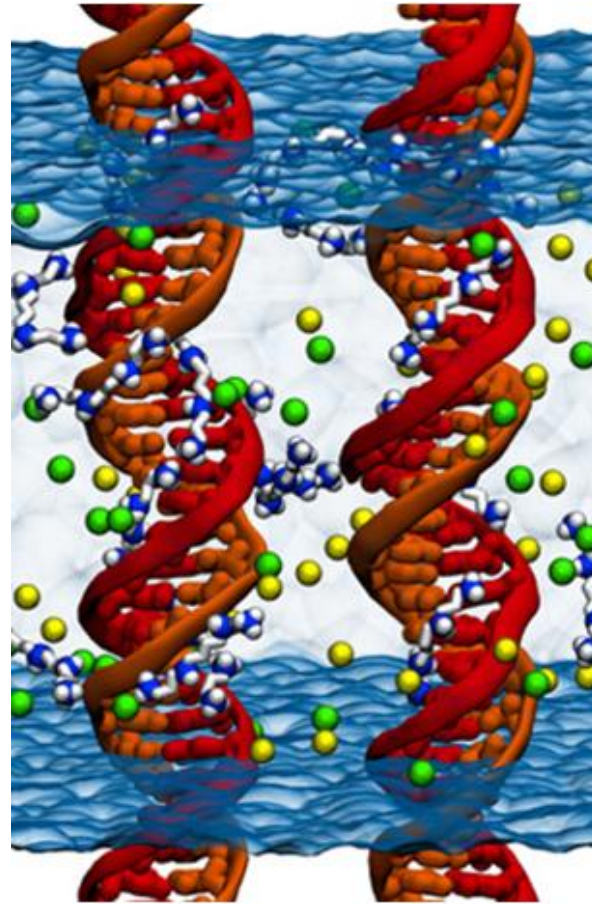
## Models of DNA-polyamine

unregistered

Perepelytsya S.,  
Uličný J.,  
Laaksonen A.,  
Mocci F.



## Condensation of DNA by polyamines



Yoo J., Kim H., Aksimentiev A., Ha T.  
NATURE COMMUNICATIONS  
7:11045 (2016)

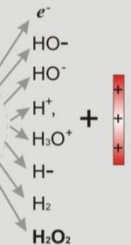
## Radioprotection of DNA by polyamines

**SSB**

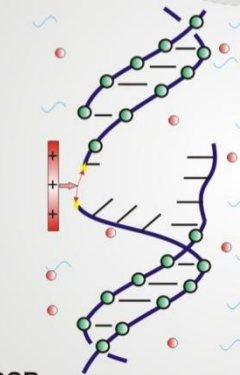


Single-strand breaks (SSB) of DNA are recovered due to the complementarity of the double helix strands

**Reactions**

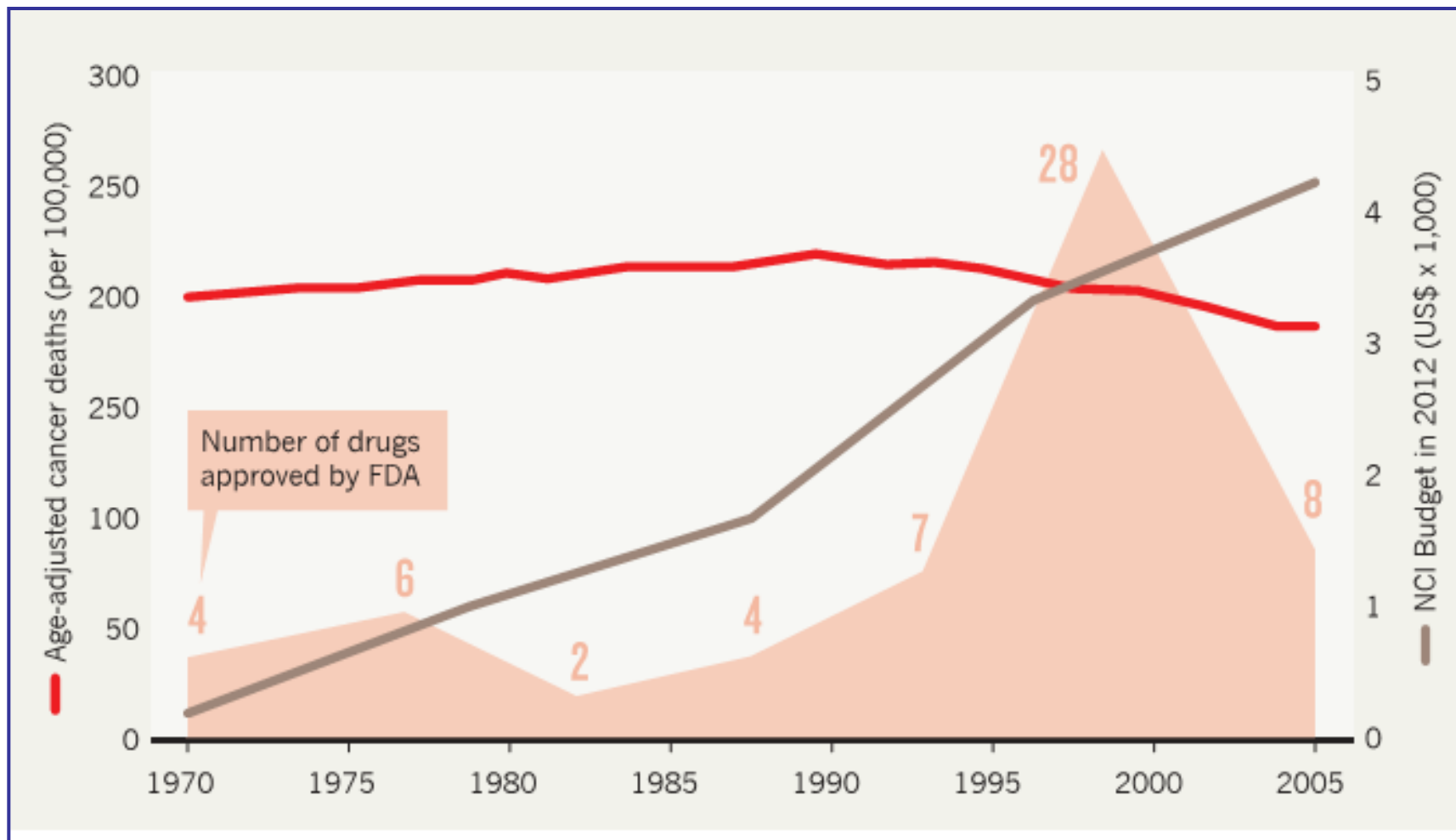


**DSB**



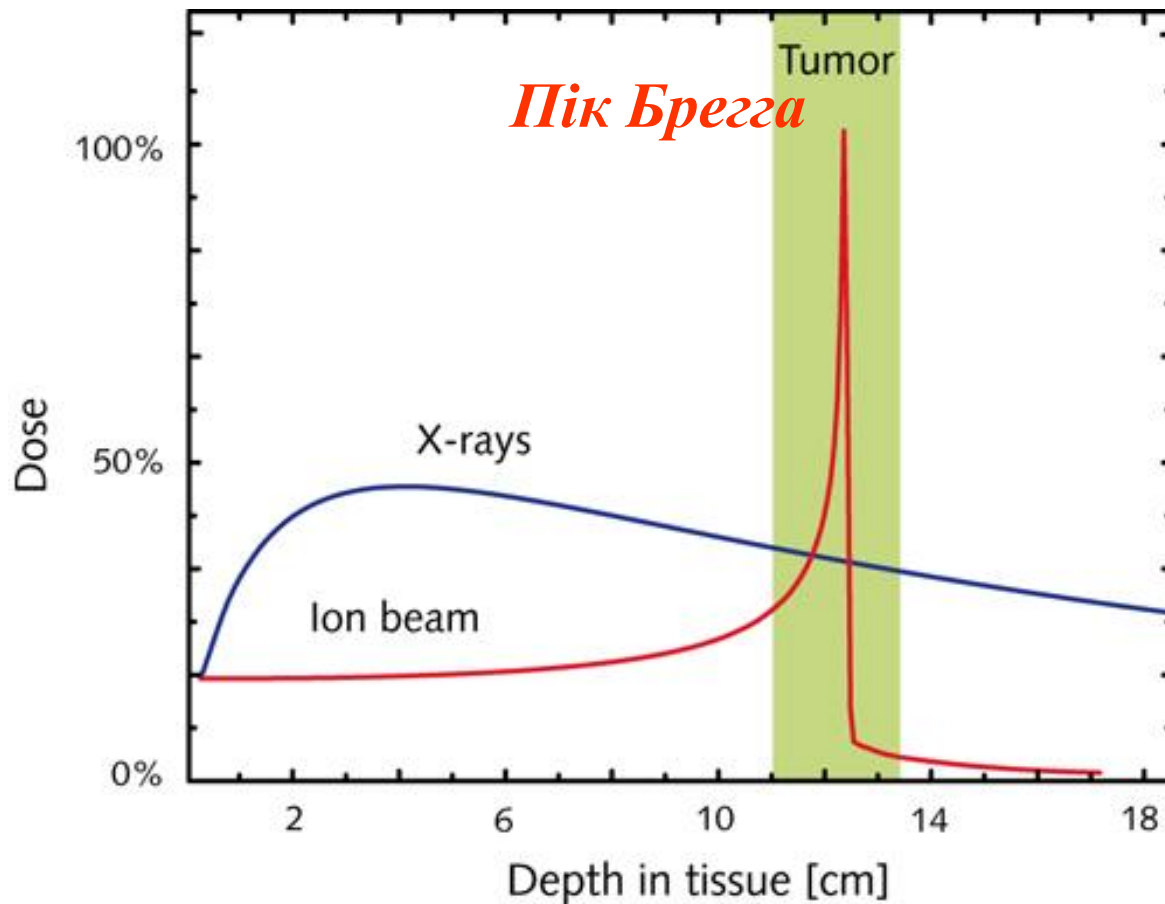
Double-strand breaks (DSB) of DNA are beyond retrieve and polyamines may prevent the formation of DSB.

# Фінансування розробки протипухлинних препаратів



Nature Outlook, 491, 7425, 2012

# Променева та іонна терапії



$\text{I}_{\text{OH}} \text{ } ^{12}\text{C}^+$

$T=200 \text{ MeV}$

$V = 5.9 \cdot 10^7 \text{ m/c}$

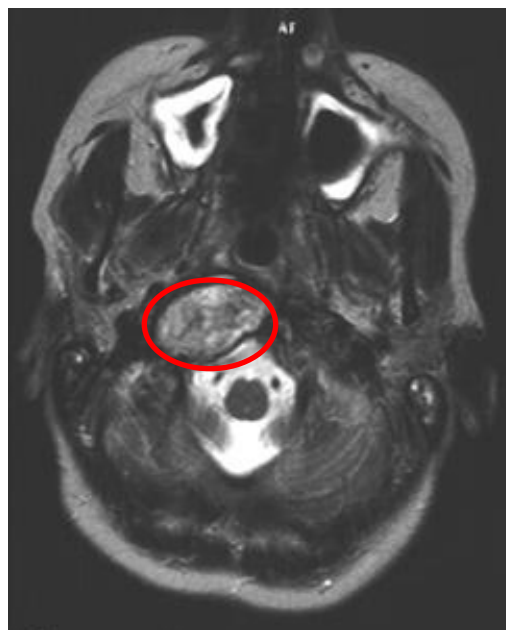
**Bragg W.H.**, Kleemann R. On the alpha particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules *Phil. Mag. S. 6.* Vol.10. P.133-221 (1905).

**Wilson R.R.** Radiological use of fast protons *Radiology* Vol.47. P.487-91 (1946).

# Терапія іонними променями



**95%**  
**хворих**  
**одужують**

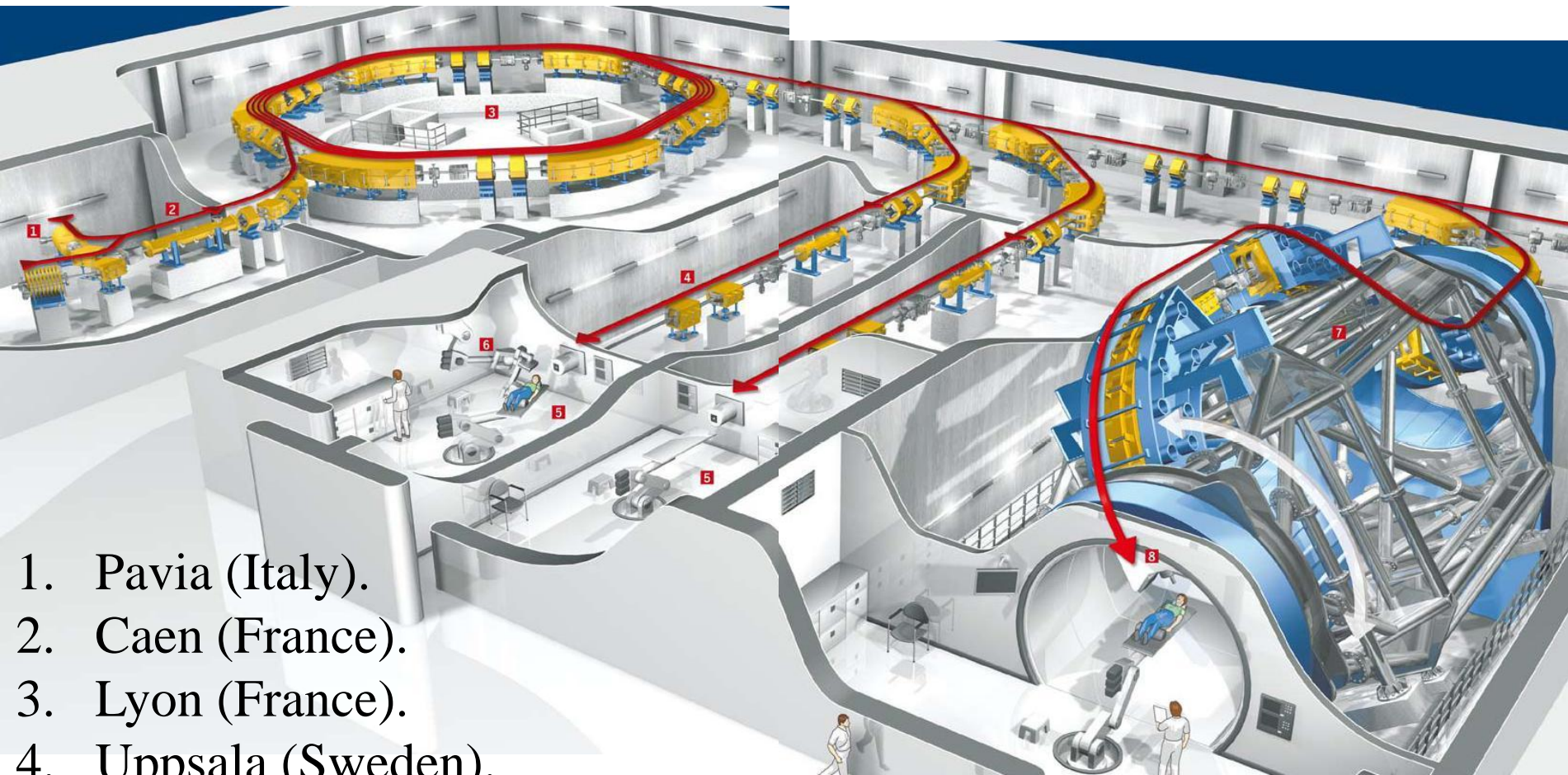


До лікування



Після 6 тижнів лікування

# Центр іонної терапії в Гейдельбергу (Німеччина)



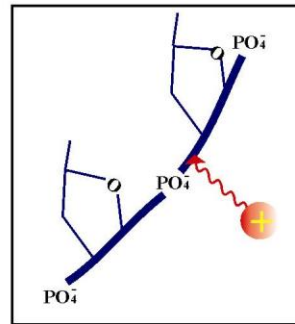
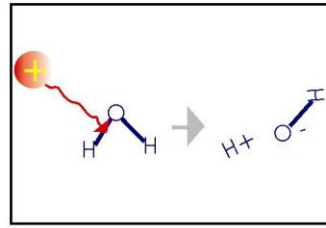
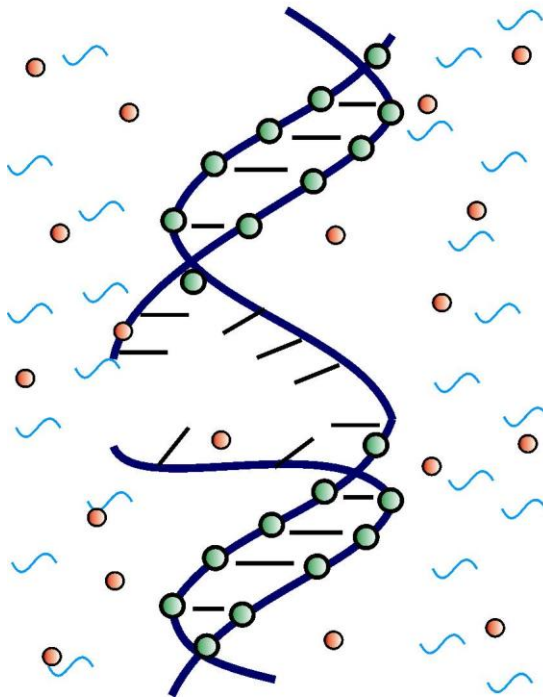
1. Pavia (Italy).
2. Caen (France).
3. Lyon (France).
4. Uppsala (Sweden).
5. Wiener (Austria).

1. Pavia (Italy).
2. Caen (France).
3. Lyon (France).
4. Uppsala (Sweden).
5. Wiener (Austria).



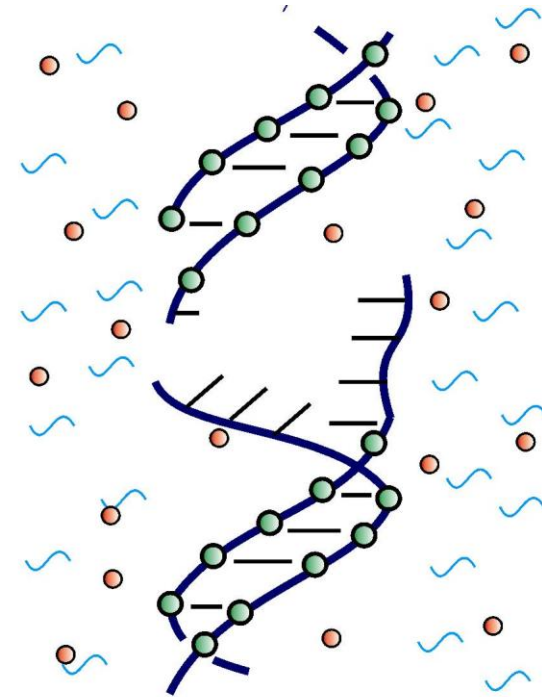
# Руйнування молекул ДНК ракових клітин швидкими іонами

## 1. Утворення вільних радикалів



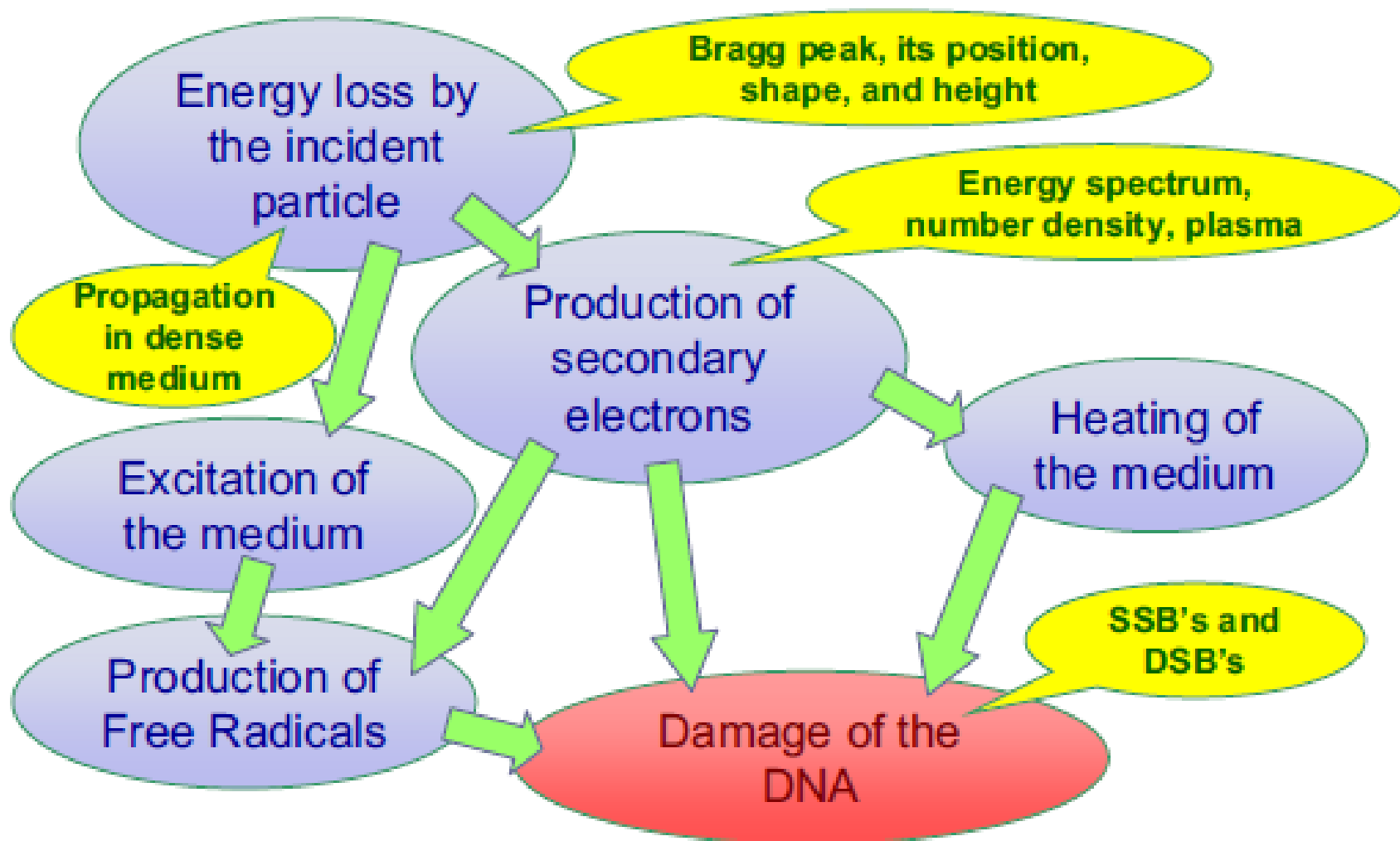
Одноланцюговий розрив  
(SSB)

## 2. Руйнування ДНК



Дволанцюговий розрив  
(DSB)

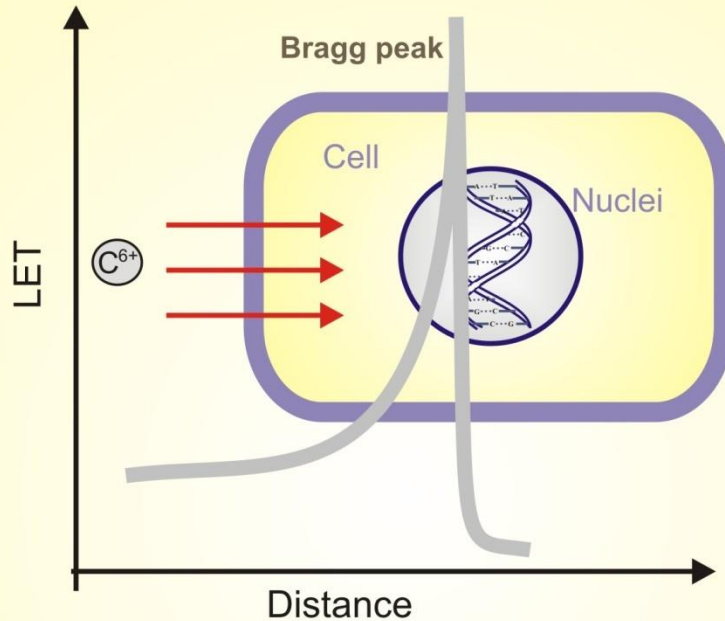
# Канали дії іонів на ДНК



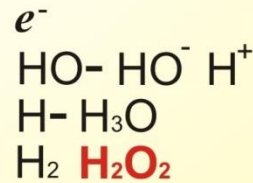
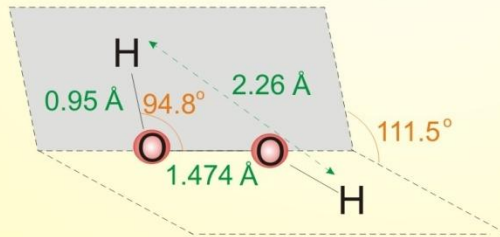


# Взаємодія H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> з ДНК

## Ion beam cancer therapy



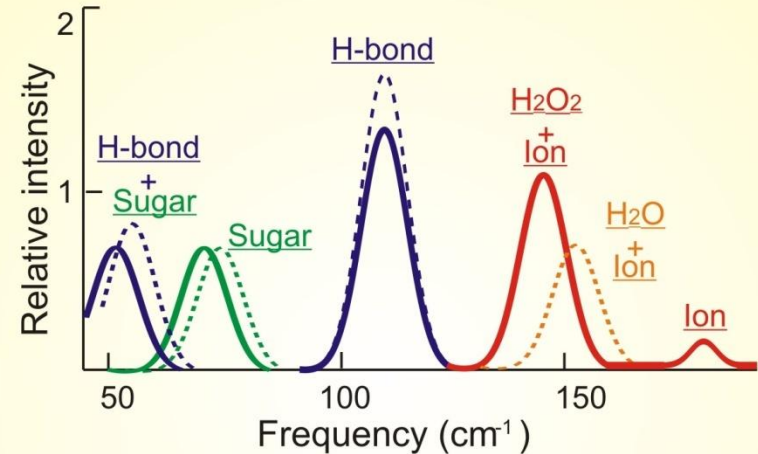
## Water fragmentation products after 10 s.



Kreipl M.S., et al., Rad. Environ., Biophys. (2009).  
Uehara Sh., Nikjoo H., J. Rad. Res. (2006).

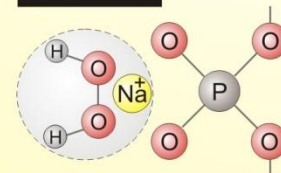
## Manifestations in DNA spectra

### Low-frequency spectra of DNA with hydrogen peroxyde

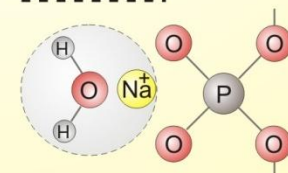


### Complexes of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> with DNA phosphate groups

DNA + Na<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



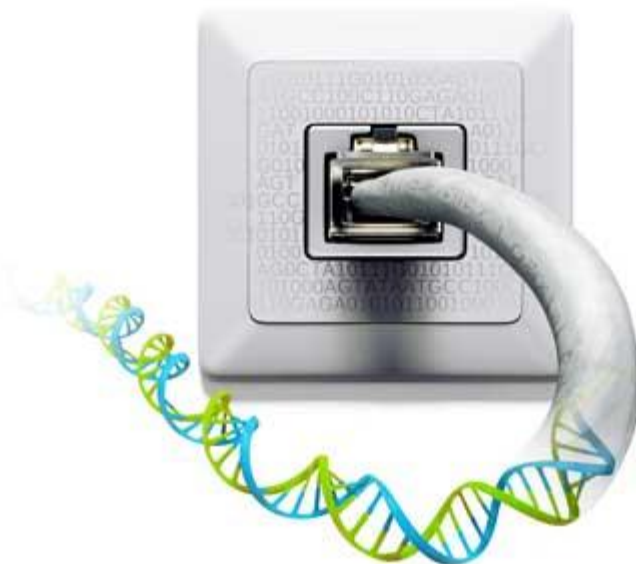
DNA + Na<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O



# Біоінформатика

**Біоінформатика** – галузь біології, в якій за допомогою чисельних методів обробляються масиви даних різного роду інформації. Генетична інформація (послідовність пар основ), інформація про структуру молекул (передбачення структури білків), передбачення експресії генів, білок-білкове впізнавання і еволюція.

- Аналіз генетичних послідовностей
- Анотація геномів
- Обчислювальна еволюційна біологія
- Оцінка біологічного різноманіття
- Аналіз експресії генів



# Наноматеріали з керованими властивостями.

Орігамі

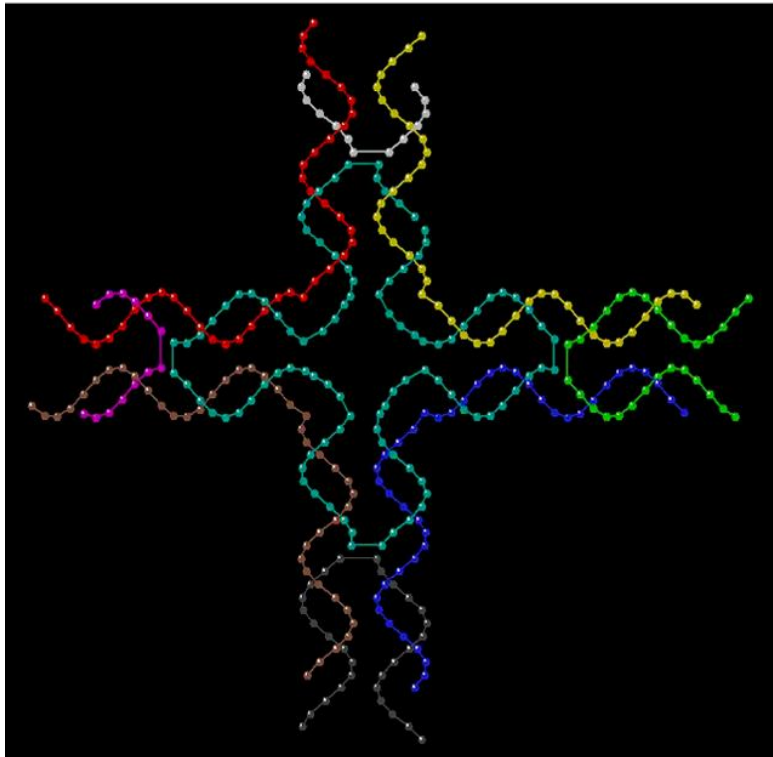
яп. 折り紙

*орі* — «складати»,

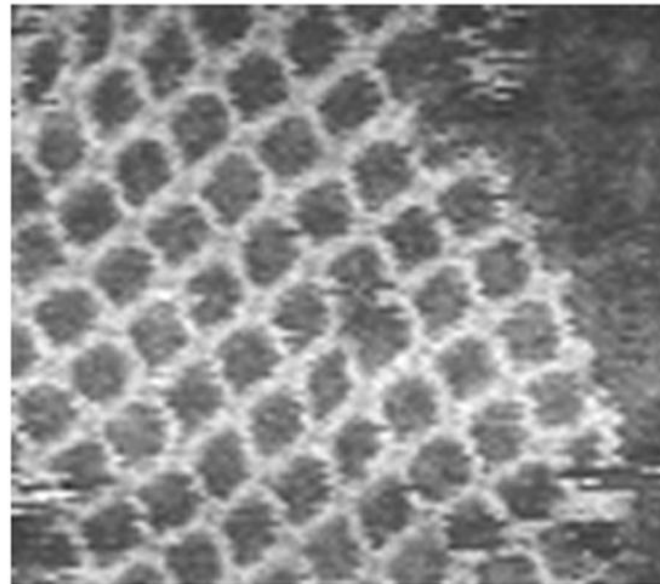
*камі* — «папір», тобто «складений папір»



**A**



**B**

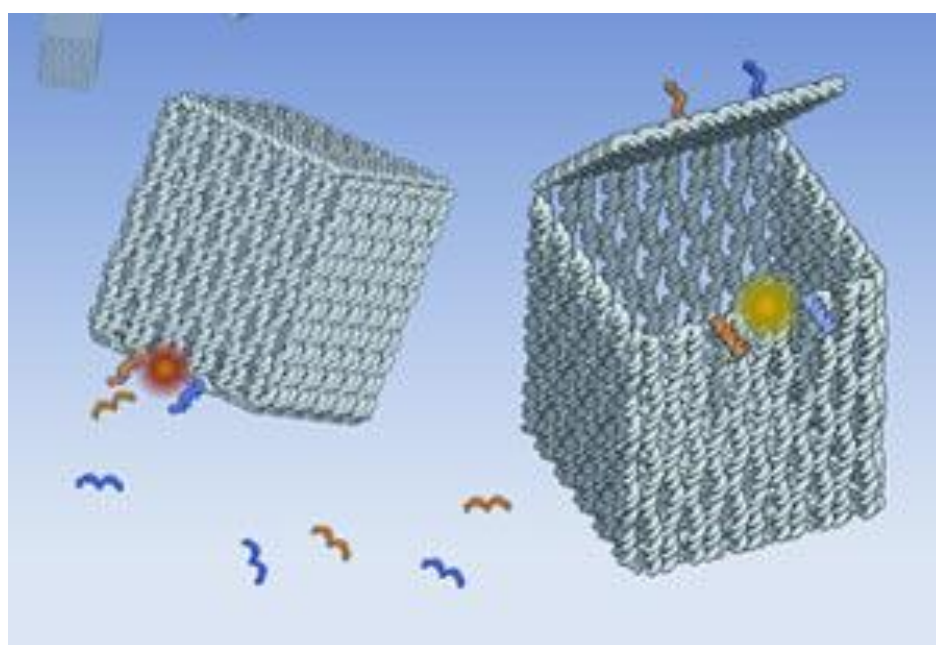
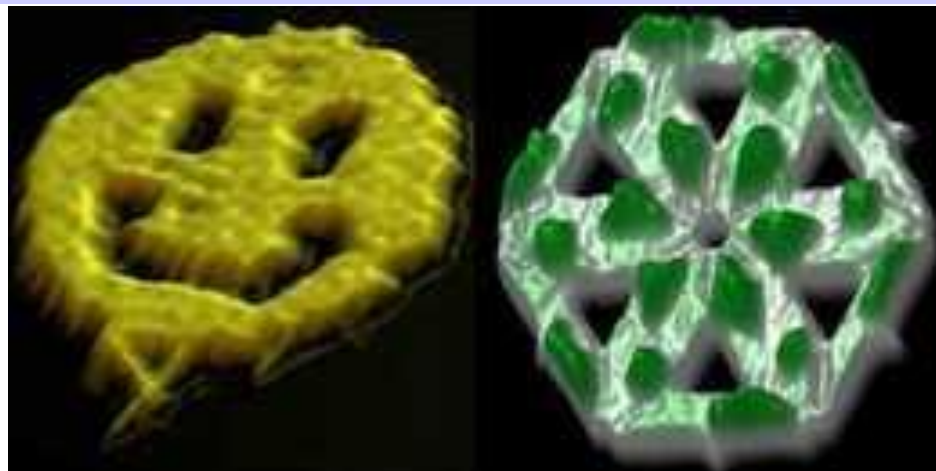


100 nm



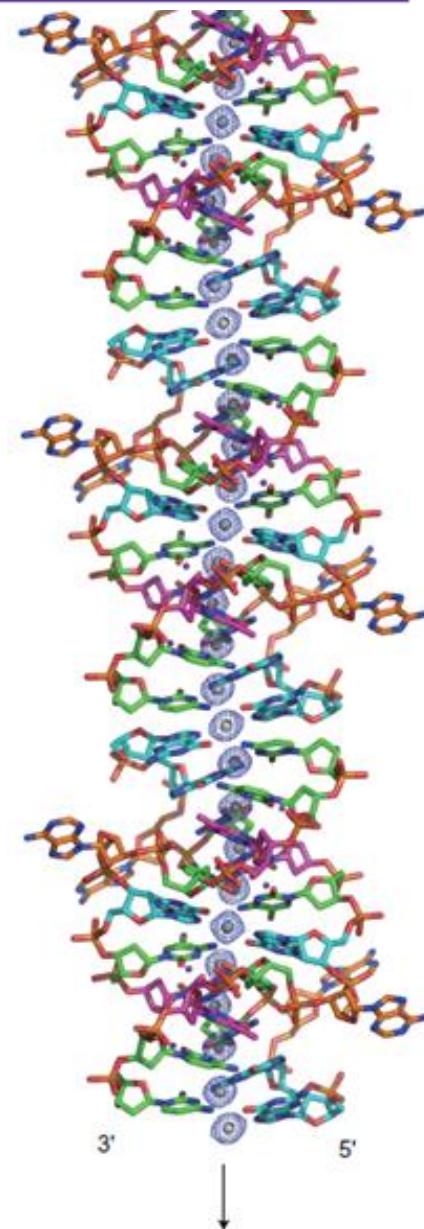
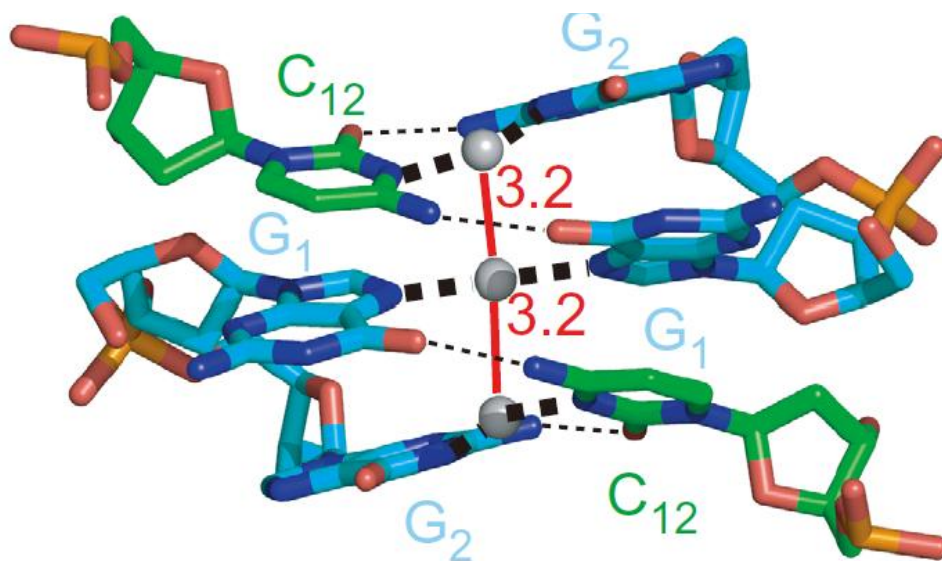
# ДНК-орігамі

Головною особливістю ДНК-нанотехнологій є використання унікальних властивостей впізнавання для формування само організованих розгалужених комплексів ДНК з корисними властивостями.



# A metallo-DNA nanowire with uninterrupted one-dimensional silver array

Jiro Kondo<sup>1,2\*</sup>, Yoshinari Tada<sup>2</sup>, Takenori Dairaku<sup>3</sup>, Yoshikazu Hattori<sup>4</sup>, Hisao Saneyoshi<sup>5</sup>, Akira Ono<sup>5</sup> and Yoshiyuki Tanaka<sup>4</sup>

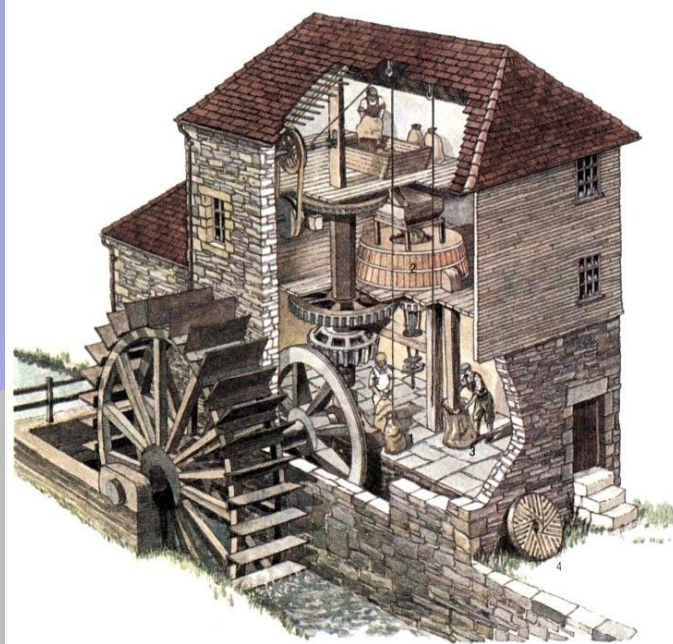


Our silver–DNA hybrid nanowire could possess single-molecular electron conductivity and can be applied as the thinnest electric cable. We emphasize that the nanowire is easy to prepare and requires no special treatment and facility: it is formed just by mixing commercially available DNA oligomer and chemical reagents with a pipette at the lab bench.

# Технологічні уклади

## Перший уклад (1772) –

Відкриття прядильної машини. Перша фабрика з водяним млином (Англія).  
Текстильна промисловість;  
використання енергії води.



**Другий уклад (1825-1880) –**  
Епоха пари 1825 р. Винайдення  
паравозу. Будова залізної дороги.

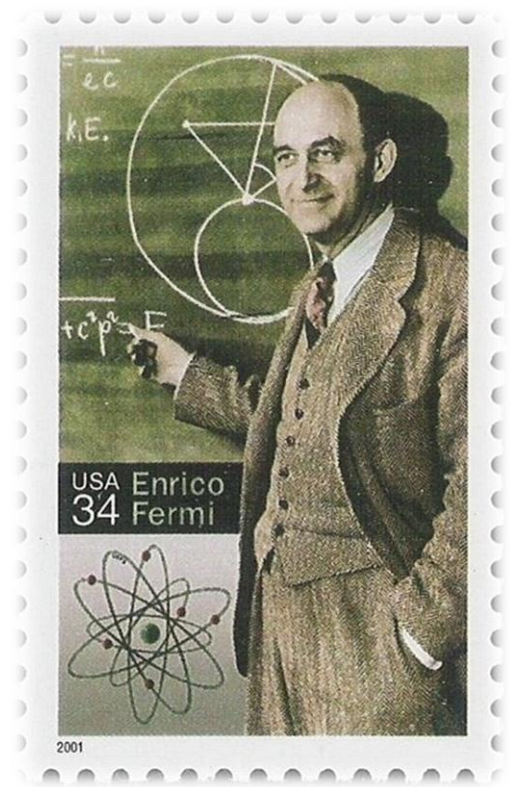
## Третій уклад (1880) –

промислове виробництво  
електроенергії; важка  
промисловість;  
машинобудування; хімічна  
промисловість; радіо.  
Впровадження у виробництво  
стрічкового конвеєру на заводі  
Г. Форда. Автомобілі. США.



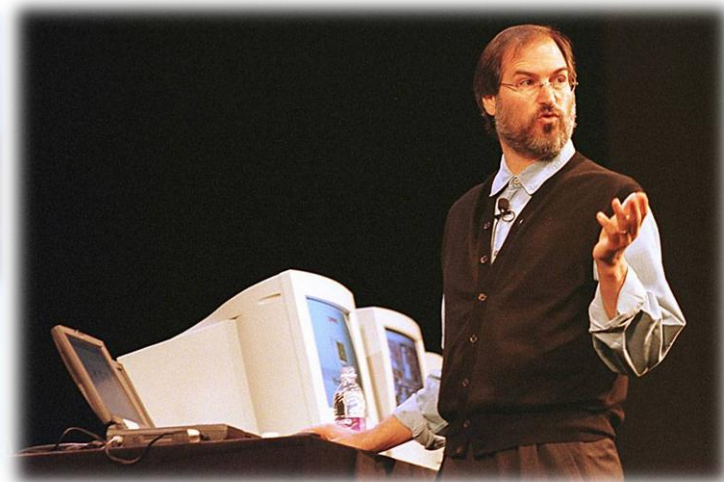
## Четвертий уклад (1930-1990)

розвиток енергетики з використанням нафти й газу; засоби зв'язку; масове виробництво автомобілів, літаків; ядерна зброя; ядерна енергетика; перші комп'ютери.



## П'ятий уклад (1990)

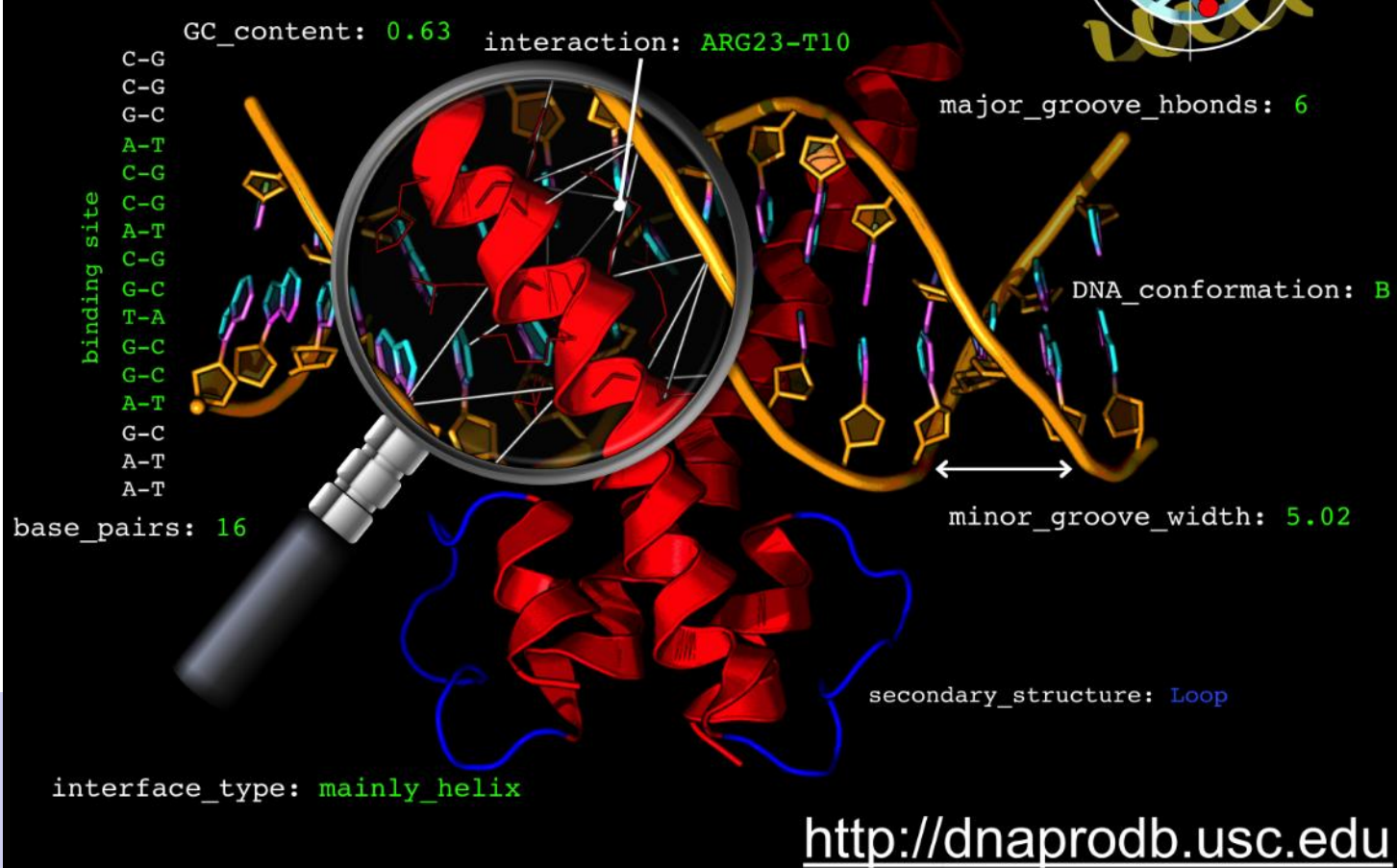
INTERNET. Мікроелектроніка. Інформатика.





# Шостий уклад (2015-) –

Біотехнології на основі досягнень біофізики, молекулярної біології та генної інженерії; атомна енергія, водень; космічна галузь; інформаційні системи; штучний інтелект; нанотехнології.



**Фізика біологічних макромолекул  
закладає фундамент багатьох  
напрямків сучасної науки, що  
лежать в основі нового  
технологічного укладу !**

# Висновки

- **Процес біологічної еволюції – частина еволюції Всесвіту.**
- **Визначення біофізики. Біофізика** - самостійна міждисциплінарна наука, що використовує методи і теорії фізики для вивчення біологічних систем.
- **Розділи біофізики:** молекулярна біофізика, біофізика клітини, біофізика складних систем.
- **Молекулярна біофізика** досліджує білки та нуклеїнові кислоти (ДНК і РНК).

## **Задачі фізики ДНК**

1. Вивчення структури нуклеїнових кислот (ДНК, РНК).
2. Збереження та передача генетичної інформації.
3. Фізичний сенс генетичного коду.
4. Конформаційні властивості нуклеїнових кислот.
5. Нуклеїново-білкове впізнавання.
6. Взаємодія нуклеїнових кислот з малими молекулами та іонами.
7. Будова і властивості надмолекулярних нуклеїново-білкових систем – рибосом, хромосом.
8. Фізичні механізми точкових мутацій (порушення первинної інформації, закодованої в структурі ДНК і РНК).
9. Вивчення процесів до біологічної та біологічної еволюції.

## **Задачі фізики білка**

1. Теоретичні і експериментальні дослідження структури білкових молекул і надмолекулярних систем, що містять такі системи.
2. Задача фолдінгу і анфолдінгу білка.
3. Встановлення зв'язку між первинною та іншими структурами білку.
4. Фізика появи та еволюції білків.
5. Нуклеїново-білкове впізнавання.
6. Зв'язок фізичних властивостей білка та його біологічної функції.
7. Принципи міжмолекулярної взаємодії в білках та між іншими молекулами.
8. Створення білків з заданими властивостями.

**Фізика біологічних макромолекул є основою для багатьох напрямів сучасної науки, що лежать в основі нового технологічного укладу.**

# Контрольні запитання

1. Біологічна еволюція як частина еволюції всесвіту. Вік Землі. Зародження життя на Землі.
2. Визначення біофізики. Розділи біофізики.
3. Задачі молекулярної біофізики. Фізика ДНК. Фізика білка.
4. Методи дослідження молекулярної біофізики. Експериментальні методи. Числові методи.
5. Застосування результатів досліджень фізики біологічних макромолекул: медицина, біоінформатика, нанотехнології.

Дякую за увагу!

Thank you for your attention!

Спасибо за внимание!



Danke!

Gracias!

Obrigado!

Dankon!

謝謝！ (Xièxiè!)

ありがとう！ (Arigatō!)