

Δομική βιολογία

Διάλεξη 1η :

Οργάνωση, στόχος, εξετάσεις,
βαθμολογία, σύγγραμμα, σχέδιο μαθήματος,
εισαγωγή (ορισμοί, θέση στη σύγχρονη βιολογία).

Οργάνωση μαθήματος

Διαλέξεις (12 ?)

- Η παρακολούθηση των διαλέξεων είναι αληθώς προαιρετική.
- Οι ιστοσελίδες του μαθήματος θα είναι διαθέσιμες μέσω του e-Class

<http://eclass.duth.gr/>

Οργάνωση μαθήματος

Εργαστηριακές ασκήσεις (2-3 ?)

- Η παρουσία στα εργαστήρια είναι αληθώς υποχρεωτική.
- Λόγω της (δυσ)αναλογίας φοιτητών/προσωπικού (300/1) απουσίες δεν επιτρέπονται και επαναληπτικά εργαστήρια δεν προβλέπονται.

Στόχος μαθήματος

Να το περάσετε.

Βιβλίο

Branden and Tooze.

Σύνοψη διαλέξεων

- Σκοπός Δομικής, θέση στη σύγχρονη βιολογία.
- Μεθοδολογία : κρυσταλλογραφία (ακτίνων Χ, νετρονίων, ηλεκτρονίων), ηλεκτρονική μικροσκοπία (τρισδιάστατη επανασύσταση, single particle averaging), NMR, ελικοειδής επανασύσταση.
 - Μορφή αποτελεσμάτων : Βάσεις δεδομένων και οργάνωση τους (Protein Data Bank, PDB).
 - Χρήση αποτελεσμάτων : γραφική απεικόνιση και χειρισμός μοντέλων, ευρέως χρησιμοποιούμενα προγράμματα.
 - Δομές αμινοξέων, νουκλεοτιδίων, στοιχείων δευτεροταγούς δομής.
 - Δομές DNA-RNA (A,B,Z DNA, tRNA).

Σύνοψη διαλέξεων

- Οικογένειες πρωτεϊνών και χαρακτηριστικά μέλη :
α, α/β, β, α+β.
- Μοτίβα τριτοταγούς δομής και χαρακτηριστικά μέλη
- Μοτίβα αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών-νουκλεϊκών οξέων.
 - Μοριακή δυναμική.
 - Μια εικονογραφημένη περιήγηση στη δομική πολυπλοκότητα : ιοί, ριβόσωμα, RNA πολυμεράσες, νουκλεοσώματα, ακτίνη, φωτοσυστήματα.

Σύνοψη εργαστηρίων

Βρήκα μια ωραία δομή στο δίκτυο. Μπορώ να φτιάξω μια εντυπωσιακή εικόνα για το δωμάτιο μου ;

Δομική βιολογία: ορισμός

Ο κλάδος της βιολογίας ο οποίος ασχολείται με τον προσδιορισμό και την ανάλυση των δομών βιολογικών μακρομορίων και των συμπλόκων τους.

Δομή μορίου: ορισμοί

Αυστηρός ορισμός :

Δομή ενός μορίου είναι η σχετική διευθέτηση στον τρισδιάστατο χώρο των ατόμων από τα οποία αποτελείται το μόριο.

Με άλλα λόγια, γνώση της δομής ενός μορίου σημαίνει ότι γνωρίζουμε που βρίσκεται κάθε άτομο του μορίου σε σχέση με όλα τα άλλα άτομα.

Δομή μορίου: ορισμοί

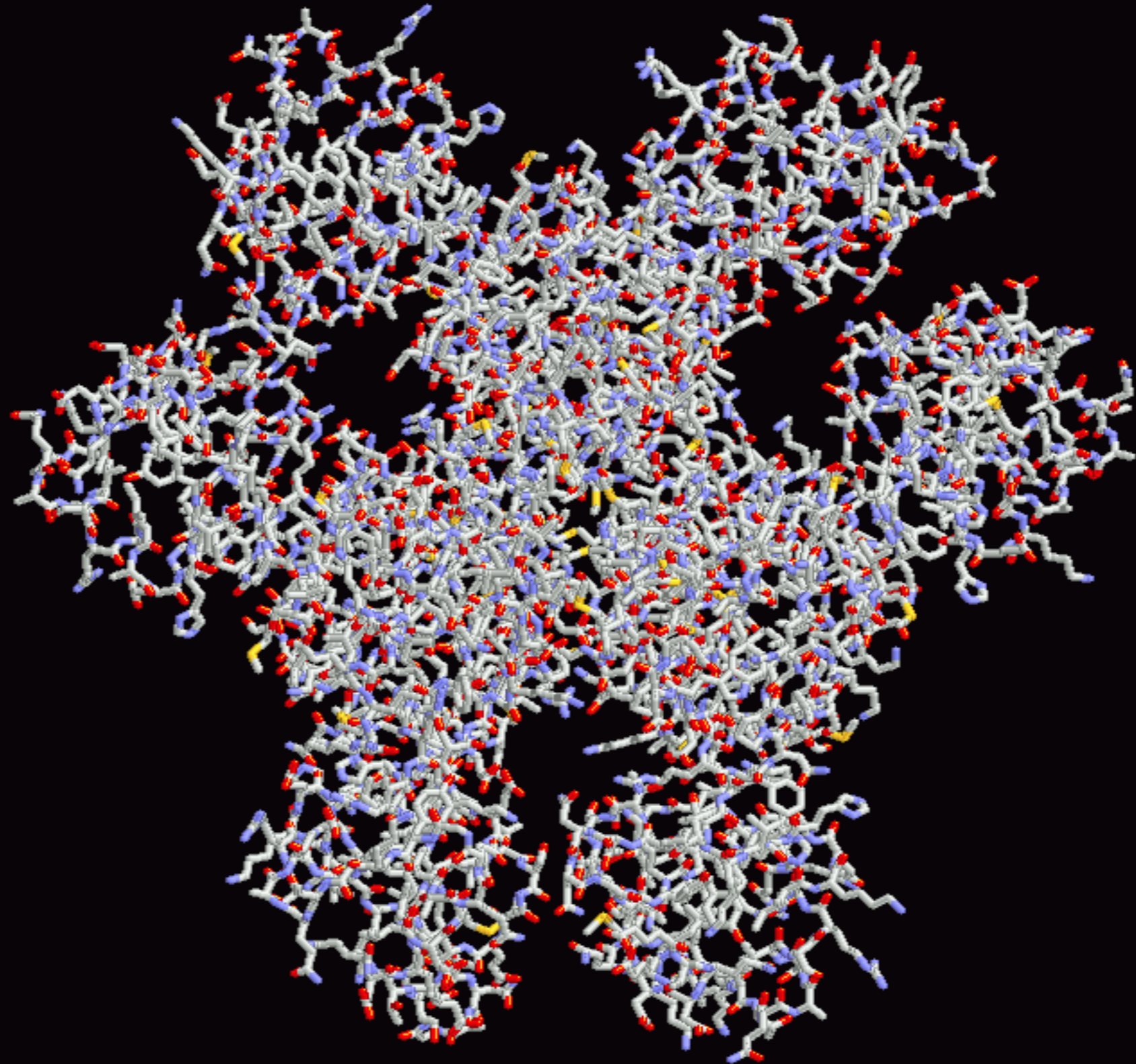
Ο προηγούμενος ορισμός είναι "αυστηρός" γιατί απαιτεί μια περιγραφή του μορίου άτομο-προς-άτομο.

Μια τέτοιου τύπου περιγραφή δεν είναι πάντα εφικτή, και για μερικές τεχνικές (π.χ. ηλεκτρονική μικροσκοπία αρνητικής χρώσης) είναι αδύνατη.

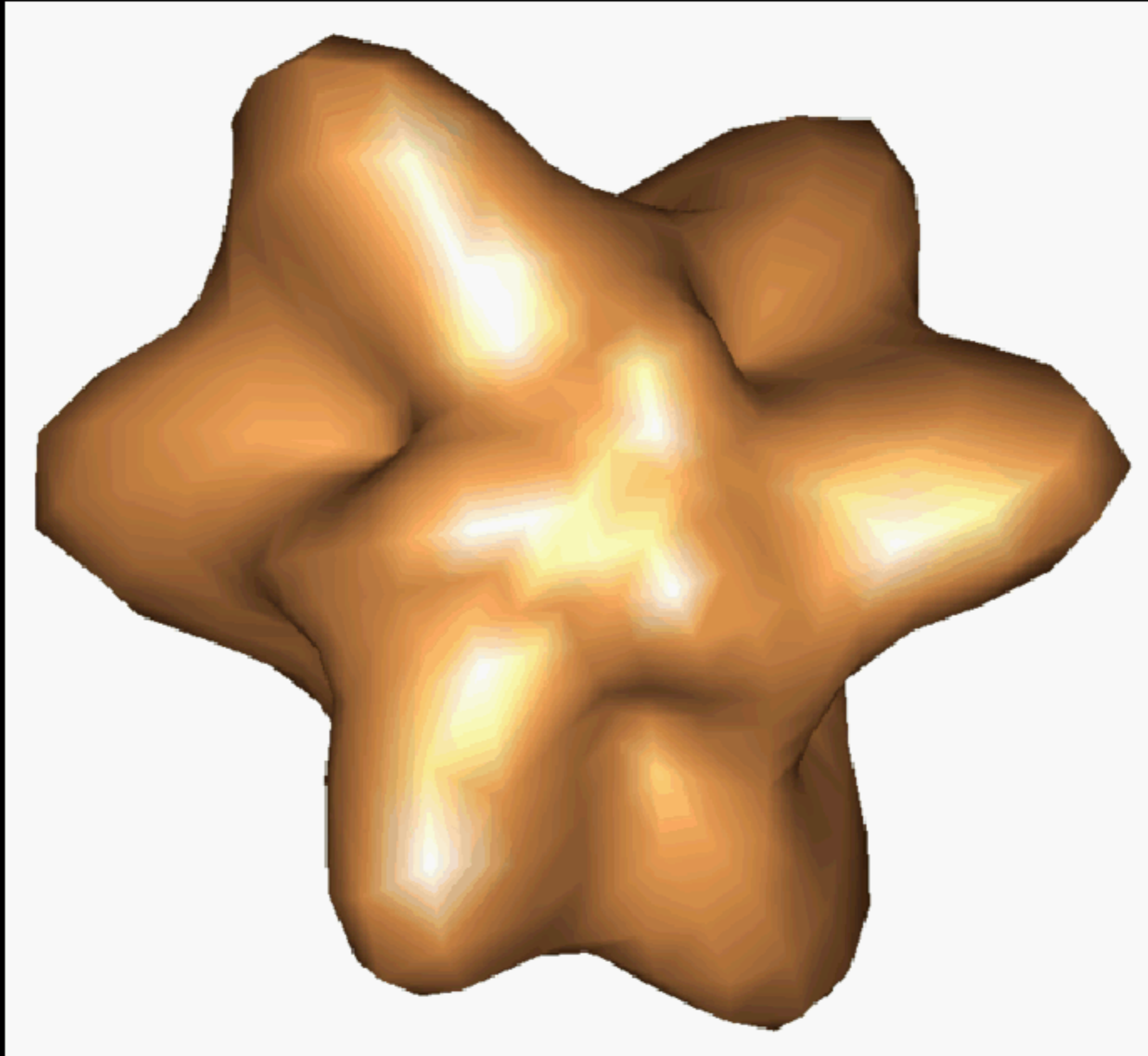
Δομή μορίου: ορισμοί

Σε τέτοιες περιπτώσεις αυτό που αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως "δομή", δεν είναι η σχετική διεύθυνση στον τρισδιάστατο χώρο των ατόμων από τα οποία αποτελείται το μόριο, αλλά μια συνάρτηση (π.χ. ηλεκτρονική πυκνότητα) που προκύπτει από τη δομή, και συνήθως αντιστοιχεί σε μια χαμηλής διακριτικότητας αναπαράσταση του μορίου (σχήμα, μορφή επιφάνειας).

Διακριτικότητα (ευκρίνεια ?)



Διακριτικότητα (ευκρίνεια ?)



Διακριτικότητα (ευκρίνεια ?)

Είναι ένα μέτρο της "λεπτομέρειας" που υπάρχει σε ένα είδωλο ενός αντικειμένου.

Ακριβέστερα, είναι η ελάχιστη απόσταση προσέγγισης δύο ορατών σημείων ενός ειδώλου πριν αυτά (φαινομενικά) ενωθούν σε ένα.

Η διακριτικότητα έχει μονάδα μήκους. Στην δομική βιολογία η καθολικά χρησιμοποιούμενη μονάδα μήκους είναι το Angstrom : $1\text{A} = 0.1\text{nm} = 0.0001\mu\text{m} = 10^{(-10)}\text{m}$ το οποίο είναι περίπου ίσο με την διάμετρο του ατόμου του υδρογόνου.

Διακριτικότητα και NMR

Στην περίπτωση του NMR, η διακριτικότητα δεν ορίζεται καν. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις κρυσταλλογραφικές μεθόδους στις οποίες η διακριτικότητα είναι γνωστή πριν καν γίνει γνωστή η δομή του μακρομορίου.

Παρ'όλα αυτά, ακόμα και στην περίπτωση του NMR μπορεί να υπολογιστεί μια "ισοδύναμη" διακριτικότητα για λόγους ταξινόμησης και σύγκρισης με κρυσταλλογραφικά προσδιορισμένες δομές.

Διακριτικότητα (ευκρίνεια ?)

Διακριτικότητα (A)

Είδωλο

< 0.8

Υπερ-ατομική διακριτικότητα.
Τροχιακά ίσως ορατά.

< 1.4

Ατομική διακριτικότητα.
Άτομα μεταξύ τους διακριτά.

< 2.0

Υψηλή διακριτικότητα.
Ακριβή ατομικά μοντέλα.

< 3.5

Χαμηλή και μέση διακριτικότητα
Ατομικά μοντέλα εφικτά.

< 9.0

Χαμηλή διακριτικότητα.
Ατομικά μοντέλα ανέφικτα.

α-έλικες ορατές ως κύλινδροι.

> 9.0

Πολύ χαμηλή διακριτικότητα.
Μορφή μορίου.

Φυσική => Δομική => Κυτταρική

Από άποψη διακριτικότητας, η δομική βιολογία ξεκινά από εκεί που τελειώνει η ατομική φυσική, και τελειώνει εκεί που αρχίζει (σχεδόν) η κυτταρική βιολογία. Υπάρχουν περιπτώσεις αλληλοεπικάλυψης, π.χ. δομές βιομακρομορίων σε διακριτικότητα 0.6Å (ορατά δεσμικά ηλεκτρόνια) ή κυτταρικά οργανίδια (ή ιοί) με δομή γνωστή σε ατομικό επίπεδο.

Μοριακή δυναμική

Η στατική αναπαράσταση δομών βιολογικών μακρομορίων είναι λάθος όχι μόνο τυπικά (λόγω της θερμικής κίνησης των ατόμων), αλλά και για ουσιαστικούς λόγους : η βιολογική δράση των μακρομοριακών δομών είναι συνήθως αποτέλεσμα της δυναμικής τους (και όχι της απουσίας της).

Μοριακή δυναμική

Από αυτή τη σκοπιά, οι καλύτερες δομές (αυτές με την περισσότερη πληροφορία για την δυναμική του μορίου) είναι αυτές που προκύπτουν από τη μέθοδο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), αν και οι προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής θεωρούνται πλέον αρκούντως αξιόπιστες για την εξαγωγή συμπερασμάτων (ξεκινώντας από κρυσταλλογραφικά προσδιορισμένες δομές).

Άλλες σχετικές τεχνικές.

Στη δομική βιολογία εμπίπτουν (δυνητικά) και τα αποτελέσματα από φασματοσκοπικές μεθόδους οι οποίες μπορούν να προσδιορίσουν -για παράδειγμα- τις αναλογίες στοιχείων δευτεροταγούς δομής ($\alpha, \beta, \text{random coil}$) στην δομή πρωτεϊνών (π.χ. CD, FTIR), καθώς και εξειδικευμένες τεχνικές όπως το EPR (Electron Paramagnetic Resonance).

Γιατί δομική βιολογία ;

- Ισοδυναμία δομής-λειτουργίας.
 - Απομυθοποίηση κυτταρικών λειτουργιών.
- Ουσιαστική (σε βάθος) κατανόηση βιολογικών φαινομένων.
- Η δομική (και ειδικότερα η μεθοδολογία της), είναι τόσο κοντά στην φυσική και τη χημεία, ώστε να είναι ένας από τους πλέον αναλυτικούς κλάδους της βιολογίας (δηλ. ένας από τους κλάδους με το πλουσιότερο μαθηματικό υπόβαθρο).

Γιατί (χρηματοδοτούν τη) δομική βιολογία ;

- Structure-based protein engineering.
- Structure-based drug design.

Δομική και το κεντρικό δόγμα

DNA => RNA => Πρωτεΐνη

Και λοιπόν ;

DNA => RNA => Πρωτεΐνη => Λειτουργία

DNA => RNA => Πρωτεΐνη => Λειτουργία (Φαινότυπος)

DNA => RNA => Αλληλουχία πρωτεΐνης => Δομή =>
Λειτουργία => Φαινότυπος

DNA => RNA => Αλληλουχία πρωτεΐνης ~> Δομή ~>
Λειτουργία ~> Φαινότυπος

Αλληλουχίες : to be or not to be ?

ATCGGCGCTTA ..., ή,

