

Fizika (i ponešto matematike, kemije i biologije) virusa

Antonio Šiber, Institut za fiziku, Bijenička cesta 46, Zagreb

30. srpnja 2009.

Fizika i svijet – kompleksnost kemije i biologije

Cilj fizike je da sažme svu raznolikost svijeta oko nas u, poželjno bi bilo, mali broj osnovnih zakona. Te zakone možemo razumjeti jer su izraženi matematički pa bismo prema tome mogli reći da razumijemo i svijet koji opisuju. Ipak, proći put od osnovnih zakona prema silnoj raznolikosti svijeta nije nimalo jednostavno. Na primjer, premda imamo teoriju koja opisuje atome i molekule – kvantnu fiziku – nju često nije nimalo jednostavno primijeniti na opis kemijskih reakcija, tj. sudara atoma i molekula u kojima nastaju nove molekule. Dobar dio teorijske kemije danas se bavi upravo ovakvim problemima, a proračuni i metode koje stoje iza takvih pothvata su iznimno komplicirani. Stoga nije nimalo čudno da je uloga fizike u biologiji do danas bila donekle ograničena. Za dio svijeta kojim se bavi biologija neki bi rekli da pripada domeni kemije koja opisuje ogromne molekule kakve su proteini, molekule DNK i RNK, tipične za “živu tvar”. Problem je što je redukcija biologije na kemiju (a potom i na fiziku) moguća samo konceptualno. Točno je, i proteini i lipidi i molekule RNK i DNK mogu se u principu opisati kvantnom fizikom, ali put od Schrödingerove jednadžbe do opisa stanice je nepregledno dugačak, a ostaje i pitanje stoje li na tom putu problemi i zakoni kojih u ovom trenutku nismo ni svjesni. Što je to što stanicu čini živom i što je uopće život? Da li nam je kvantna mehanika dovoljna za opis “žive tvari” ili nam nedostaje teorija koja opisuje tvar u neravnotežnim situacijama kakve redovito stvara i u kojima opstaje život (protok i izmjena tvari i energije)? Stoga nije ni čudno, a u kontekstu ovog teksta je i vrlo zanimljivo, da se jedan od očeva kvantne fizike, Erwin Schrödinger, osim kvantnom fizikom bavio i

problemima s biološkom pozadinom. Schrödinger je naime napisao vrlo utjecajnu knjižicu "Što je život?" u kojoj je uz pomoć fizikalnih zakonitosti pokušao dati odgovor na pitanje u naslovu knjige. Budući da ni do danas ne znamo posve pouzdan odgovor na to pitanje, posebno su zanimljivi sustavi za koje je prilično teško odrediti spadaju li u domenu "žive" ili "nežive" tvari. Takvi sustavi su virusi.

"Životni put" virusa i molekularna mašinerija u stanici na granici SF-a

Virusi su nakupine, najčešće dvije vrste molekula i to proteina i molekule DNK ili RNK. Postoje i kompleksniji virusi koji se umataju u komadiće stanične stijenke, ali veliki broj virusa možemo zamisliti kao šuplju ljusku sačinjenu od mnogo proteinskih molekula koja štiti virusnu molekulu DNK ili RNK koja je smotana unutar tog proteinskog omotača. Tipični radijusi proteinskog omotača su oko 30 nm, ovisno o tipu virusa, što znači da su virusi stotinjak puta manji od bakterija i zato su i otkriveni znatno kasnije. Virusna molekula DNK/RNK čuva informacije o samom virusu i ona je ključna za "razmnožavanje" virusa. Točnija riječ bi bila "kloniranje", multiplikacija ili replikacija budući da virusi nisu "živi", premda i oko toga postoji određeno neslaganje (naravno zato jer ne znamo što točno znači riječ život). Kad se virus nađe u blizini stanične stijenke, on se može uhvatiti na posebna mjesta na toj stijenci (receptore), zahvaljujući posebnom obliku proteina koji ga sačinjavaju. Ovisno o tipu virusa i obliku proteina njegovog omotača, on napada i različite organizme (npr. samo stanice duhana) ili čak samo određene stanice u organizmima (tako npr. HIV napada uglavnom samo jednu vrstu stanica, tzv. T-limfocite - $CD4^+$ T stanice). Nakon ovog procesa, ovisno o tipu virusa, događaju se različite stvari, ali konačni rezultat je da virus prodre unutar stanice bilo u cijelosti, bilo da tamo dostavi samo svoju genetsku informaciju (takvi su npr. virusi koji napadaju bakterije tako da u njih uštrcaju svoju molekulu DNK). Kad virus inficira stanicu svojom genetskom informacijom, stanica njegovu molekulu DNK ili RNK tretira kao jednu od svojih molekula koje se stalno proizvode u stanici, posebno u procesu proizvodnje proteina. Ovisno o tipu virusa, proces multiplikacije je različit, a ja ću dalje ukratko opisati korake tipične za umnažanje jednostavnih virusa koji sadrže RNA molekulu (takvi su npr. virusi gripe, SARSa i hepatitisa C,

ali ne i HIV virus koji, premda sadrži RNA molekulu, spada u tzv. retroviruse i umnaža se na znatno kompleksniji način).

Proteini se u stanici "slažu" kao na pokretnoj traci tako da stanični molekularni mehanizmi (ribosomi) "očitavaju" zapis na molekuli RNK i prema njemu dodaju aminokiseline u nastajuću protein. Stoga se iz virusne genetske informacije stvaraju ne proteini koji stanici trebaju, nego proteini koji sačinjavaju virusni omotač. Virusi u strukturi svoje molekule RNK imaju zapisanu informaciju ne samo o proteinu omotača nego i o dodatnom proteinu čiji je jedini zadatak da u stanici umnaža samu molekulu RNK tj. izrađuje njene precizne duplikate. Kad se u stanici načini dovoljan broj virusnih proteina i kopija virusne molekule RNK, oni se spontano sastavljaju, probijaju staničnu stijenkicu i ponavljaju proces infekcije susjedne stanice.

ZADATAK 1: Pretpostavite da je pacijent zaražen virusom neke bolesti. Neka je početni broj virusa N_0 . Pretpostavimo da je efikasnost svakog od virusa, tj. vjerojatnost da uspješno zarazi stanicu, w . Neka proces umnažanja virusa u svakoj od stanica traje τ , neka je proces zaraze nove stanice gotovo trenutno nakon izlaska virusa iz uništene stanice, i neka svaka stanica proizvede u prosjeku M virusa. Nakon koliko vremena virusi unište makroskopski komadić tkiva volumena V , ako je volumen stanice v_0 ? Pretpostavite da se svaka stanica zarazi samo jednim virusom. Pokušajte procijeniti "realne" parametre i odrediti karakteristično vrijeme za uništenje komadića tkiva volumena 1 cm^3 (tipične dimenzije stanica su oko $10 \mu\text{m}$).

RJEŠENJE:

$$\mathcal{T} = \tau \frac{\ln\left(\frac{VM}{v_0 N_0}\right)}{\ln(wM)} \quad (1)$$

Za sve one koji žele malo više znati o tome što su proteini i molekule RNK i DNK, evo brzog kursa: I proteini i molekule RNK/DNK sačinjeni su od ogromnog broja atoma, ali ih je pogodnije predstaviti kao niz mnogo međusobno povezanih manjih molekula koje čine jednu veliku molekulu (otud i ime makromolekula koje se koristi za proteine i molekule DNK i RNK). Protein se može zamisliti kao lanac-molekulu (ili polimer) sačinjenu od povezanih malih molekula (ili monomera) aminokiselina kojih ima dvadeset vrsta, a molekula RNK se također sastoji od ulančanih molekula nukleotida kojih ima četiri vrste. Uočite da redosljed manjih molekula (aminokiselina u proteinu i nukleotida u molekuli RNK ili DNK) sadrži informaciju, jednako kao što niz slova koje upravo čitate nosi informaciju. U slučaju slova i rečenica, informaciju stvaramo raspoređujući 30 slova abecede, znaka razmaka i ponešto

znakova interpunkcije. U slučaju malih molekula i makromolekula, informacija je sadržana u redosljedju malih molekula s jednog kraja makromolekule na drugi. Treba napomenuti da protein nije ravni lanac nego je spetljan tako da je njegov trodimenzionalni oblik kompleksan i ovisan o redosljedju aminokiselina koje protein sačinjavaju. Nešto detaljniji opis proteina, molekula DNK i RNK te stanične mašinerije koja proizvodi proteine može se naći u mojoj knjizi "Svemir kao slagalica" (Školska knjiga, Zagreb, 2005).

Simetrija minimalnih struktura

Sad znamo kako se virus umnaža, no kakav je njegov točan oblik i čime je određen? Neživi sustavi kakvi su redovito predmet interesa fizičara poput kristala, molekula, klastera (nakupina atoma), planeta, galaksija i slično, redovito pokazuju neku vrstu matematičkog reda. Na primjer, planeti su redovito manje-više sferični, a za to naravno postoje fizikalni razlozi (koji?). Kristali su ogromne nakupine atoma ili molekula koje se nalaze u čvorovima trodimenzionalne periodične mreže. Molekule također često pokazuju različite simetrije, ovisno od atoma koji ih sačinjavaju, a jedan od najspektakularnijih primjera molekularne simetrije predstavlja molekula buckminsterfullerena koja se sastoji od 60 ugljikovih atoma (fullereni općenito mogu imati i drukčiji broj ugljikovih atoma, vidi sliku 2).

Simetrija kakvu nalazimo u neživim sustavima najčešće proizlazi iz činjenice da su ti sustavi u termodinamičkoj ravnoteži ili vrlo blizu nje. U takvim situacijama, struktura i oblik sustava sa takvi da minimiziraju određene termodinamičke veličine. Naime, postoje veličine (tzv. termodinamički funkcionali) koje se mogu interpretirati kao "poopćene energije" (jer imaju jedinice energije), a sustavi u ravnoteži nalaze se u stanjima koja minimiziraju te energije (na temperaturi apsolutne nule, poopćene energije postaju unutarnja energija sustava – na konačnim temperaturama, poopćene energije osim unutarnje energije sustava sadrže i doprinose koje ovise o temperaturi, tlaku i volumenu sustava). Takvim minimalnim stanjima često je svojstvena visoka simetrija. Iz ovakvih razmatranja možemo npr. lako objasniti periodičnost koja se pojavljuje u kristalima – u takvom rasporedu atomi imaju najnižu energiju.

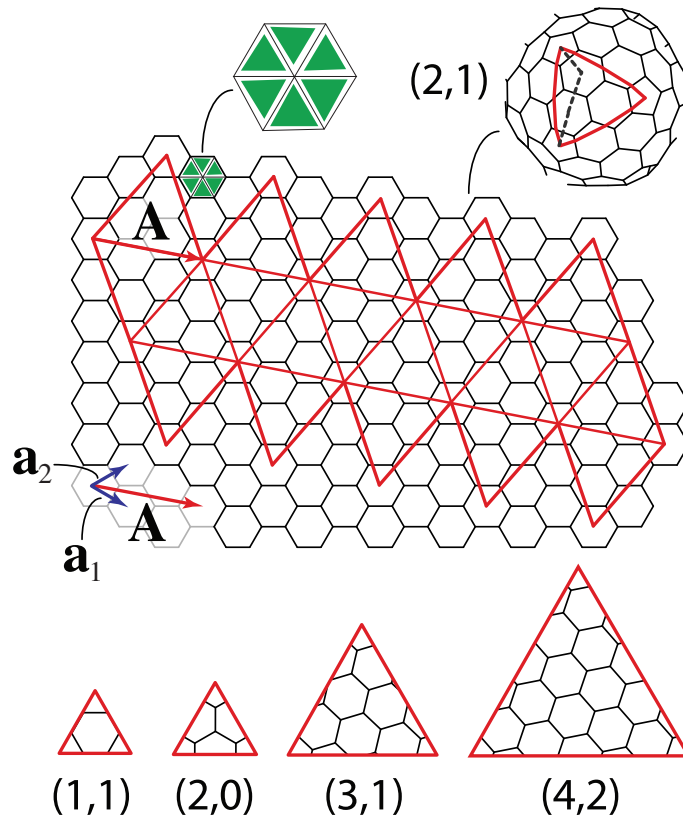
Geometrija virusa

Premda su biološki sustavi (barem kad su živi) rijetko u termodinamičkoj ravnoteži (osim možda virusa?), i u njima često nalazimo simetriju. Posebno lijepu simetriju, analognu onoj u fullerenskim molekulama nalazimo u virusima. Naime, proteinski omotač virusa sastoji se od mnogo kopija (manje-više) *istog* proteina, a ti proteini se očigledno moraju složiti na vrlo poseban način tako da stvore zatvorenu ljusku. Neki od načina su vam već poznati. Zamislite viruse kao platonska tijela (tetraedar, kocku, oktaedar, dodekaedar i ikozaedar), a proteine omotača kao strane/lica platonskih tijela (istostranične trokute u tetraedru, oktaedru i ikozaedru, kvadrate u kocki i pravilne peterokute u dodekaedru). Očigledno je da od istih elementarnih sastavnica (strane tijela, proteine) zbilja možemo načiniti zatvorenu ljusku. No, jesu li virusi platonska tijela? I ako jesu, koja? Odgovor na ovo pitanje je, kao i u cijelom tekstu do sad, samo djelomičan: Da, većina virusa temelji se na geometriji ikozaedra, premda postoje štapićasti virusi (kakav je npr. virus mozaične bolesti duhana) i virusi kompleksnijih oblika (kakav je npr. HIV koji ima oblik sličan krnjem stošcu). Nadalje ću se zadržati na opisu geometrije tzv. sfernih ili ikozaedarskih virusa. Ikozaedar ima dvadeset strana, što znači da bi se virus-ikozaedar, u slučaju da svakoj strani odgovara jedan protein, sastojao od dvadeset jednakih proteina. No, to nije slučaj. Ikozaedarski virusi sastoje se od

$$p = 60T \tag{2}$$

proteina, gdje je $T = 1, 3, 7, 9, \dots$ takozvani triangulacijski broj virusa, poznat također i kao Caspar-Klug parametar virusa prema Donaldu Casparu i Aaronu Klugu koji su prvi objasnili matematičke zakonitosti strukture virusa 1962. godine (Aaron Klug je 1982. godine dobio Nobelovu nagradu za kemiju za uporabu elektronske mikroskopije u određivanju strukture mozaičnog virusa duhana). Prema njihovom objašnjenju, koje je u proteklih četrdesetak godina provjereno nizom detaljnih eksperimentalnih studija virusa (npr. kristalografskih analiza uz pomoć rendgenskog zračenja), virus možemo zamisliti kao triangulirani ikozaedar (triangulacija je pokrivanje određenog dijela površine konačnim brojem trokuta). Općenito, omotač virusa možemo konstruirati kao "origami"-slagalicu od šesterokutne mreže iscrtane na papiru. Ovaj postupak prikazan je na slici 1. Šesterokuti na slici predstavljaju udruževine od šest trokuta-proteina (tzv. heksameri) kako je i prikazano, tako da cijelu šesterokutnu mrežu možemo lako pretvoriti u

trokutastu crtajući eksplicitno po šest trokutića koji čine jedan šesterokut. Organiziranje proteina u nakupine po šest nije samo konceptualno nego su mnogi eksperimenti pokazali da je proteinski heksamer zbilja posebno stabilan i da se ponaša kao gotovo neovisan element u slaganju cijelog omotača.



Slika 1: Slika prikazuje oblik na šesterokutnoj mreži (dvadeset jednakos-traničnih trokuta) čijim se izrezivanjem iz ravnine i smotavanjem u trodimenzionalni oblik dobiva nešto slično obliku prikazanom u gornjem desnom kutu slike. Takav oblik ima T -broj 7 ($h = 2, k = 1$). Trokutaste stranice šesterokutnog origamija za druge T -brojeve (tj. drukčije vektore A) prikazane su u donjem dijelu slike. Svaki od prikazanih šesterokuta treba zamisliti kao nakupinu šest trokutića-proteina.

Uočite da se narav triangulacije (bolje bi možda bilo reći heksangulacije - pokrivanje dijela površine šesterokutima) može opisati s dva cijela broja koji opisuju vektor A na slici. Naime, vektor A koji spaja centre dvaju

šesterokuta može se zapisati u bazi vektora \mathbf{a}_1 i \mathbf{a}_2 tako da je

$$\mathbf{A} = h\mathbf{a}_1 + k\mathbf{a}_2, \quad (3)$$

gdje su h i k ne-negativni cijeli brojevi. Caspak-Klug broj virusa je dan kao

$$T = h^2 + hk + k^2. \quad (4)$$

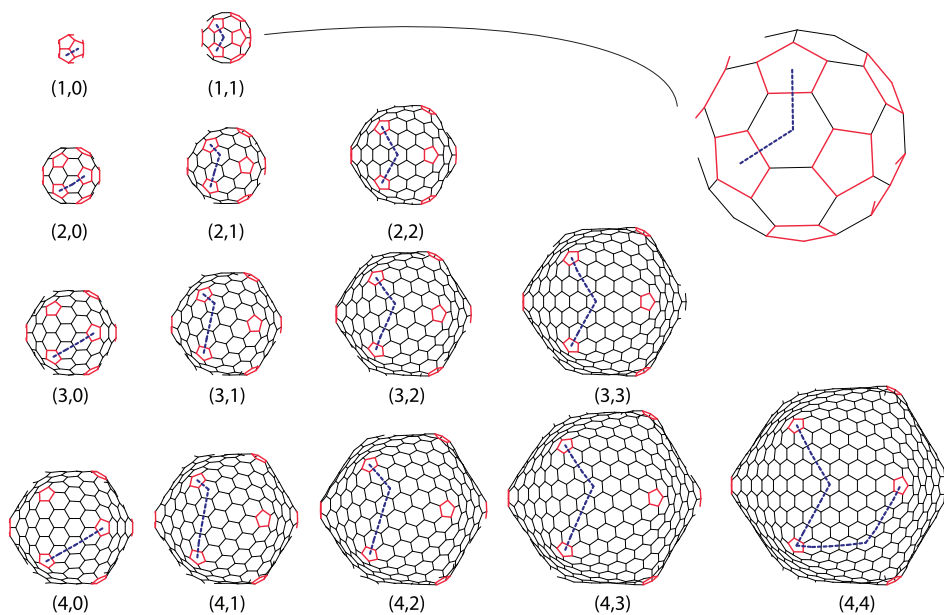
ZADATAK: Pokažite da je ukupan broj trokutića u origami shemi, tj. na "smotanom" trianguliranom ikozaedru dan kao $p = 60T$, tj. dokažite jednadžbu 2 (ne zaboravite da se svaki šesterokut sastoji od 6, a peterokut od 5 trokutića-proteina).

NAPUTAK: Najjednostavnije je dokazati ovu tvrdnju dijeleći ukupnu površinu origami uzorka s površinom jednog trokutića (šestine šesterokuta).

Uočite da "smotavanje" izrezanog origamija daje površinu koja osim šesterokuta sadrži i dvanaest peterokuta, tj. udruževina od po 5 proteina (tzv. pentameri). Očito je da T -broj može imati samo određene vrijednosti i to $T = 1$ ($h = 1, k = 0$), $T = 3$ ($h = 1, k = 1$), $T = 7$ ($h = 2, k = 1$), $T = 9$ ($h = 3, k = 0$), ... Brojeve h i k možemo shvatiti i na drugi način. Zamislite da po smotanom origamiju "skačete" kroz centre peterokuta i šesterokuta. Cilj je od jednog peterokuta doći do njemu najbližeg skrećući samo jednom na lijevo za kut od 60 stupnjeva. Broj skokova prije skretanja je h , a broj skokova nakon skretanja na lijevo je upravo k .

Opisanom geometrijskom konstrukcijom stvaramo poliedre koje nazivamo ikozadeltaedrima. Ovisno, o T -broju, ikozadeltaedri imaju različite brojeve strana (F), bridova (E) i vrhova (V). Stvarni virusi nisu ikozadeltaedri u strogom smislu. Oni su mnogo sferičniji nego što to matematička konstrukcija sugerira. Njihova simetrija jest ikozadeltaedarska, ali sam oblik je takav da su stranice poliedra (tj. dužine protein-protein kontakata) fino "podešene" ovisno o njihovim položajima (nisu posve iste) tako da je oblik malih virusa približno sferičan dok se kod većih virusa vidi karakteristična pozadinska struktura ikozaedra (ekspserimentalno određene strukture mnogih virusa možete vidjeti na mrežnim stranicama Virus Particle Explorera, <http://viperd.b.scripps.edu>, a na naslovnoj stranici lista prikazana je eksperimentalno određena struktura virusa mozaičnog žutila repe - boje su odabrane tako da su narančasti dijelovi proteina dalji, a plavkasti bliži geometrijskom centru virusa).

ZADATAK: Odredi T -broj virusa mozaičnog žutila repe na naslovnici ovog broja MFL-a.

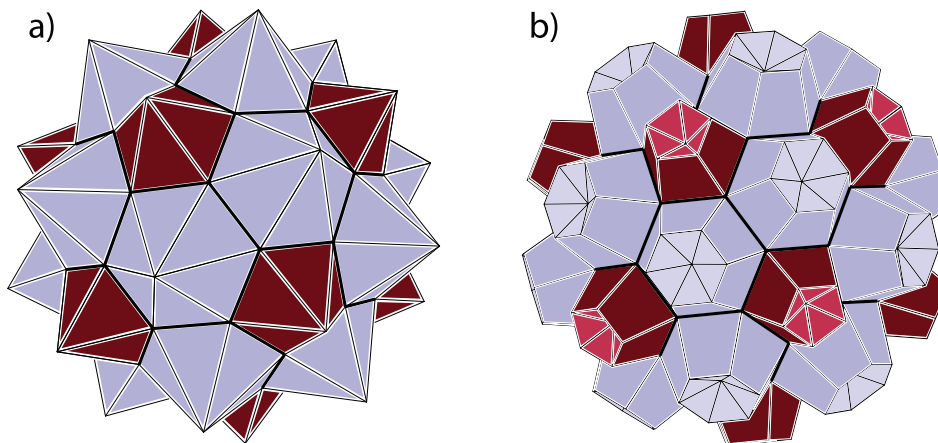


Slika 2: Galerija pojednostavljenih virusa različitih h i k brojeva kako je i naznačeno. Baš kao i pravi virusi, prikazani manji modelni virusi su sferični, dok veći postaju sve sličniji ikozaedru. Zamislimo li da šesterokuti i peterokuti predstavljaju prstenove ugljika (a ne nakupine od po 6 i 5 proteina), galerija predstavlja i ikozaedarske fullerenske molekule (u tom slučaju, iscrtane linije su kemijske veze među atomima ugljika). Izdvojena (1,1) struktura u tom slučaju predstavlja C_{60} molekulu tj. buckminsterfulleren.

RJEŠENJE: $T = 3$.

No, sva ova lijepa matematika nam ne odgovara na pitanje zašto su virusi triangulirani ikozaedri. Zašto nisu npr. triangulirani oktaedri (oktadeltaedri)? Caspar i Klug na ovo pitanje odgovaraju činjenicom da od svih mogućih triangulacija platonskih tijela ona bazirana na ikozaedru proizvodi najbolju aproksimaciju sfere, tj. najuniformniju raspodjelu kutova između parova proteina (tj. kutova među susjednim stranama ikozadeltaedra – dihedralnih kutova). Budući su proteini isti, ovakva distribucija im najbolje "odgovara". Ovo objašnjenje se naziva i princip kvaziekvivalencije u virusa. Stvarni proteini naravno nisu plošni trokutići nego su trodimenzionalni komadići tvari. Stoga omotač virusa nije beskonačno tanka ploha nego ovisi o detaljima oblika proteina. Modelni virusi prikazani su na slici 2 gdje su proteini (opet pojednostavljeno) predstavljeni kao trostrane piramide (slika

2 a) ili trostrane prizme (slika 2 b). Modelni virus na slici 2 b prilično slični trodimenzionalnom obliku virusa mozaičnog žutila repe.



Slika 3: Modelni virusi u kojima su pojedini proteini prikazani kao geometrijska tijela. Za oba prikazana virusa je $T = 3$.

Struktura virusa je u stvari vrlo slična strukturi fullerenskih molekula. Zaboravimo li na trenutak da su šesterokuti udruževine šest proteina i zamislimo li da su to (prazni) prsteni ugljikovih atoma, slike virusa postaju slike (ikozaedarskih) fullereni.

ZADATAK 2: Brojevi vrhova (V), bridova (E) i lica (F) su za konveksne poliedre (one koje nemaju "rupe" u sebi kakvu bi npr. imao triangulirani torus) povezani poznatim Eulerovim teoremom koji kaže da je

$$V - E + F = 2. \quad (5)$$

Fullereni su molekule sačinjene od ugljikovih atoma u kojima je svaki ugljikov atom povezan kemijskim vezama s tri susjeda, tako da veze čine samo peterokutne i šesterokutne prstenove. Koristeći Eulerov teorem o poliedrima dokaži da je:

- 1) broj peterokuta u fullerenima točno dvanaest.
- 2) broj ugljikovih atoma u fullerenu paran.

NAPUTAK: Upotrijebite činjenicu da iz svakog ugljikovog atoma (vrha) izlaze tri kemijske veze (brida) te da svaka veza povezuje dva vrha. Stoga je

$$2E = 3V. \quad (6)$$

Virusi kao samo-sastavljajući strojevi

No, nije samo geometrija virusa zanimljiva. Ono što je za fizičara još značajnije i mnogo više iznenađujuće je da se mnogo vrsta virusa može sastaviti spontano (ili samo-sastaviti od engl. selfassembly). Još pedesetih godina prošlog stoljeća, Heinz Fraenkel-Conrat i Robley Williams uspjeli su razviti virus mozaične bolesti duhana tako da su dobili dvije otopine. Jedna od njih sadržavala je samo proteine virusnog omotača, a druga samo virusne molekule RNK. Ni jedna od otopina sama po sebi nije uzrokovala bolest duhana, no kad su se dvije otopine pomiješale, virusi su se spontano sastavili, što se moglo ustvrditi na temelju činjenice da je novonostala otopina uzrokovala bolest u biljkama duhana s karakterističnim mozaičnim žućkastim uzorkom na listovima (otuda i ime virusa). Kasnije je proces spontanog sastavljanja virusa od RNA molekule i proteina provjeren i na mnogo detaljnije načine (npr. mikroskopijama visoke preciznosti). Zanimljivo je da se cijela ova procedura odvijala u epruveti (in vitro) koja nije sadržavala živi materijal (stanice)! Zaključak je da jednom kad postoje sastojci virusa (za čiju proizvodnju živa stanica jest nužna) oni se dalje samosastavljaju bez utjecaja procesa u stanici.

Što nam proces spontanog sastavljanja govori? Mogli bismo reći da su virusni proteini i RNA molekula "dizajnirani" procesom evolucije tako da međudjeluju na način koji vodi ka proizvodnji, sastavljanju virusa. Fizikalne interakcije podešene su tako da stvaraju funkcionalne strukture te da je postotak pogrešno spontano sastavljenih struktura mali. Na neki način, nema tu ničeg misterioznog. I u uobičajenoj fizici poznajemo slične fenomene. Npr. ako sporo hladimo tekućinu, na nekoj temperaturi opazit ćemo stvaranje visoko uređene strukture – nastanak kristala tvari o kojoj je riječ. Kristalno uređenje je ono za koje je (poopćena) energija minimalna, pa bismo i za virus možda mogli reći da su interakcije između proteina i RNA molekule "namještene" tako da je poopćena (Helmholtzova) energija minimalna kad je RNA molekula smještena unutar uređenog, ikozaedarskog omotača proteina. Takvo stanje tvari bi onda imalo nižu Helmholtzovu energiju od npr. stanja u kojem proteini i RNA molekula potpuno nezavisno plutaju po otopini. Cijela stvar nije potpuno trivijalna jer ovakvo neuređeno stanje proteina i RNA molekule, premda ima višu energiju, ima i manju entropiju (labavo govoreći – nered) . Doprinos entropije teži smanjivanju reda u sustavu, pa se stanja većeg nereda (entropije) na višim temperaturama često pojavljuju (npr. kako se temperatura povećava, kristal prelazi u tekućinu, a tekućina prelazi u plin,

tj. s temperaturom se povećava nered u tvari).

Upravo u dešifriranju detalja fizikalnih interakcija koje vode ka samosastavljanju virusa, fizičari koji se bave virusima nalaze svoju osnovnu zanimaciju. A kakve su te interakcije? Proteini i molekule RNK/DNK su otopini nabijeni. To se događa stoga što se u procesu otapanja kompleksnih molekula u vodi neki ioni (npr. H^+) spontano otpuste u otopini ostavljajući iza sebe strukturu suprotnog naboja od onog kojeg nose. Također, molekule mogu u svoju strukturu vezati vodikov ion iz vode te tako postati pozitivno nabijene (u kemiji se molekule koje otpuštaju H^+ ion nazivaju kiselinama, a one koje ga primaju bazama – proteini se sastoje od mnogo aminokiselina čije NH_2 skupine djeluju kao baze, a $COOH$ skupine kao kiseline). Molekule RNK i DNK su, kad su otopljene u vodi, vrlo negativno nabijene molekule. Poznato je da su virusni proteini pretežno pozitivno nabijeni. Stoga je sigurno da je dio privlačnih interakcija koje vode ka samosastavljanju virusa elektrostatskog porijekla. Ovo je komplicirano činjenicom da je okoliš u kojem se virusi sastavljaju bogat slobodnim ionima (npr. Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- ...) koji utječu na elektrostatsko privlačenje molekula RNK i proteina. No, elektrostatika ne može objasniti sve. Ona npr. ne može objasniti činjenicu da se kod nekih virusa čak i prazni proteinski omotači, bez molekula RNK mogu spontano sastaviti kad su slanost (udio iona Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , ...) i kiselost (tj. pH faktor koji je mjera koncentracije H^+ iona) otopine povoljni. Poznato je da između, pogotovo velikih, molekula djeluju i privlačne, van der Waalsove sile kojima je porijeklo također električno (zbog naboja), ali nije statičke naravi nego je posljedica kvantno-mehaničke dinamike naboja u takvim molekulama. Zbog ovog efekta čak se i istovrsno nabijene molekule mogu privlačiti ako je privlačna van der Waalsova sila jača od odbojne statičke Coulombske sile. Važan dio interakcija posredovan je i molekulama vode kojima su proteini i molekule DNK/RNK uvijek okruženi, tako da je fizikalni opis međudjelovanja karakterističnih za samo-sastavljanje virusa vrlo kompleksan.

ZADATAK 3: U jednostavnom modelu, predstavimo molekulu RNK kao prostornu raspodjelu negativnog naboja, jednoliko raspoređenog unutar sfere radijusa R , tako da mu je prostorna gustoće ρ unutar sfere, a nula izvan nje. Pretpostavimo također da voda prodire unutar RNK raspodjele, tako da je relativna dielektrična konstanta unutar sfere jednaka onoj za običnu vodu (ϵ_r) u kojoj je RNK uronjena. Predstavimo proteinski omotač kao beskonačno tanku sfernu ljusku pozitivnog naboja radijusa R i površinske gustoće σ . Kolika je razlika u elektrostatskoj energiji kad se RNK i proteinska ljuska iz beskonačne udaljenosti u vodi približe tako da molekula RNK ispunjava

unutrašnjost ljuske?

RJEŠENJE:

$$W = \frac{4R^4\pi\rho\sigma}{3\epsilon_0\epsilon_r}. \quad (7)$$

U srednjoškolskim udžbenicima fizike često se uvodi Coulombska konstanta koja je dana kao $k = 1/(4\pi\epsilon_0\epsilon_r)$.

Virusi i evolucija

Virusi evoluiraju zajedno sa stanicama o kojima ovise, budući da izravno ovise o staničnoj molekularnoj mašineriji. U procesu replikacije virusne genetske informacije (RNK ili DNK) dolazi do pogrešaka pa nove generacije virusa nisu potpuno iste kao prethodne. Najbolje se to vidi u virusima gripe koji svake godine dolaze malo izmijenjeni, mutiraju. Zato trajni imunitet na zarazu gripom nije moguć. No, u procesu mutacije virusa mogu se dogoditi i ozbiljnije promjene. Na primjer, moguće je da virus kojemu je domaćin bio npr. organizam ptice mutira tako da može zaraziti organizam čovjeka. Od takvog scenarija se strahuje kad se govori o virusu ptičje gripe. Virusi dakle evoluiraju, mijenjaju se, a zbog njihove jednostavnosti, neki znanstvenici pretpostavljaju da bi pra-pra-pretki virusa mogli biti nekakve pred-životne, pred-stanične strukture ili da su barem bitno utjecali na razvoj stanica. Činjenica da se virusi samosastavljaju privlačna je u tom kontekstu i ukazuje da se funkcionalne strukture koje barem malo slične na one karakteristične za život mogu dobiti bez posebnih poticaja izvana. Neki drugi znanstvenici pretpostavljaju da su virusi neka vrsta molekularnog “otpada” nastalog iz već postojeće stanice koji se spontano složio u zaraznu strukturu. Određen broj znanstvenika smatra da su virusi nekad bili mnogo kompleksniji organizmi, slični stanicama koji su vjerojatno parazitirali u drugim stanicama, a kroz svoju povijest su de-evoluirali pojednostavljujući svoju strukturu. Za točan odgovor trebali bi nam neki “arheolozi virusa” koji bi otkrili neki barem stotinama milijuna godina star virus (!) i stoga nije vjerojatno da ćemo ulogu virusa u razvoju života na Zemlji jednostavno i uskoro rasvijetliti.

Virusi i nanotehnologija

Zamislite da je moguće dizajnirati molekule te odrediti kemijsku proceduru njihovog dobivanja tako da se one u otopini spontano sastavljaju u željene

strukture. Takve bi strukture mogle nešto korisno "raditi", npr. mogle bi biti sićušni kemijski motori ili bi bile gradbeni elementi nekog super-kompleksnog / super-korisnog materijala. To je još uvijek neostvareni san nanotehnologije, ali virusi koji se samosastavljaju nam ukazuju da se možda ne radi samo o snu. Naime, virusi su "uspavani" strojevi, koji postaju ubojito funkcionalni kad se nađu u stanicama, a svejedno se mogu sastaviti običnim "mućkanjem" u epruveti. Naravno, potrebno je imati prave sastojke. Nanotehnolozi koji se bave virusima pokušavaju od njih načiniti modificirane strukture. Tako su već uspjeli stvoriti "hibridne" viruse čiji se proteinski omotač spontano stvara oko nanometarske kuglice zlata. Zamislite da možemo stvoriti specifični virus, nanometarski "kontejner" koji u sebi umjesto vlastite zloćudne genetske informacije posprema nešto korisno za naš organizam, npr. lijek ili komadić genetske informaciju koja bolesnom organizmu nedostaje. Takvi hibridni virusi bi "napadali" samo određene stanice, npr. stanice jetre ili pluća i njima precizno dostavljali lijek. Takva vrsta preciznosti dostave lijeka je nešto što bi snažno unaprijedilo medicinu. Možemo maštati i dalje i zamisliti da su proteini virusa podešeni da "prepoznaju" stanice raka (točnije bi bilo reći da se vežu uz posebne strukture na stijenkama stanica raka) i u njih dostavljaju fatalne otrove. I znanstvenici zbilja maštaju o tome, ali treba biti oprezan i umjeren jer su u znanosti pravi proboji teški i često dolaze vrlo sporo.

Zbog mogućnosti da se evolucija virusa odvija jako brzo u običnoj epruveti, proizvodnjom niza generacija virusa u kratkom vremenu, virusni proteini su postali zanimljivi i kao materijali. Tako je npr. moguće selektivno evoluirati virusne proteine koji se vežu na zlato ili kobalt-oksidi. Ideja je da se multipliciraju samo oni virusi iz jedne "generacije" koji ostanu neisprani na pločici npr. zlata. Takvi virusi proizvode novu generaciju koja se opet ispire na pločici zlata i ponovno se odabiru samo oni virusi koji su ostali vezani uz pločicu. Ponavljanjem pokusa ovakve umjetno selektivne evolucije mnogo puta moguće je dobiti viruse (i virusne proteine) koji su pogodni za kontakt s materijalima. Takve viruse u živim stanicama mogu se umnožiti mnogo puta, može ih se skupiti i koristiti kao (bio-)materijal¹. Biolozi danas mogu čak i dizajnirati željeni genom virusa proizvodeći unaprijed željene slijedove baza u RNK molekulama, stvarajući tako cijele "knjižnice" virusa koje se onda mogu testirati s obzirom na željenu namjenu. Uporaba virusa kao novih materijala

¹U grupi Angele Belcher s Massachusetts Institute of Technology takve su viruse koristili za izradu baterija.

koje je moguće "evoluirati" u željenom smjeru mnogo obećava.

Umjesto zaključka

Ispisao sam već toliko teksta, a nisam uspio reći o virusima gotovo ništa. Ovo pokazuje koliko su biološki sustavi komplicirani, čak i kad se radi o strukturi takve jednostavnosti kakve je virus. Stoga san svakog fizičara da objasni svijet iz "prvih principa", koristeći dvije-tri temeljne formule ostaje samo san kad se suoči s kompleksnom realnošću u kojoj krave obično uopće ne sličje sferama. Pa čak i kad otkrijemo da su rafinirani modeli svih sila prilično dobri (što bi eksperiment na LHC sudaraču u CERN-u uskoro mogao potvrditi), i dalje nećemo moći objasniti koje je porijeklo sve te molekularne kompleksnosti koju vidimo na Zemlji. Ali to ne znači da fizičari nemaju što tražiti u kemiji i biologiji. Baš naprotiv. Po mom mišljenju, fizikalni pogled na svijet koji prelazi velike udaljenosti povezujući naizgled nepovezane fenomene bit će u ovom stoljeću u biologiji i medicini nužno potreban.