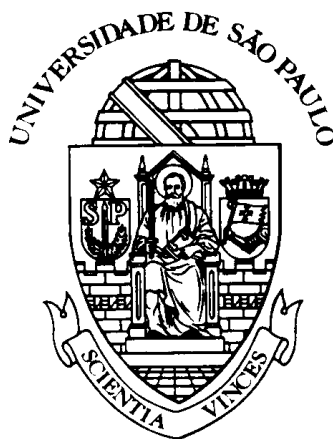


Princípios de interações moleculares, termodinâmica estatística e equilíbrios bioquímicos

Guilherme Menegon Arantes

garantes@iq.usp.br

<http://gaznevada.iq.usp.br>



Resumo da aula

- Flutuação estrutural e função biológica
- Forças intermoleculares
- Estrutura da água e efeito hidrofóbico
- Superfícies de energia
- Energia livre, probabilidade e dinâmica
- Fluxo, equilíbrio e acoplamento



Dogma central do comportamento biomolecular

Estrutura $\rightarrow$ Mecanismo $\rightarrow$ Função

- Mas proteínas (ou biomoléculas) não sabem sua função!
 - Forças intermoleculares + temperatura $\rightarrow$ flutuações
 - Flutuações (selecionadas pela evolução) $\rightarrow$ função
-
- Noção de escalas de tamanho ($\text{\AA}$ - μm), energia (térmica, ligações, unidades, etc) e tempo (fs-s)



Como descrever as forças moleculares?

- Podemos usar *mecânica quântica*:

“The general theory of quantum mechanics is now almost complete... The underlying physical laws necessary for a large part of physics and the whole of chemistry are thus completely known, and the difficulty is only that the exact application of these laws leads to equations much too complicated to be soluble. It therefore becomes desirable that approximate practical methods of applying quantum mechanics should be developed.”

Paul M. Dirac, 1929



Descrição aproximada das interações

- Mecânica quântica descreve interações perfeitamente, mas é impraticável para macromoléculas
- Pela teoria de forças intermoleculares, podemos descrever as interações em termos mais simples:

$$E = E_{pot} + E_{cin}$$

$$E_{pot} = \mathcal{V}_{covalente} + \mathcal{V}_{nao-ligante}$$

$$\mathcal{V}_{covalente} = \mathcal{V}_{lig} + \mathcal{V}_{ang} + \mathcal{V}_{died}$$

$$\mathcal{V}_{nao-ligante} = \mathcal{V}_{elet} + \mathcal{V}_{pol} + \mathcal{V}_{vdW}$$

- $\mathcal{V}_{cov}$: Termos ligantes ou covalentes
- $\mathcal{V}_{non}$: Termos não-ligantes ou intermoleculares



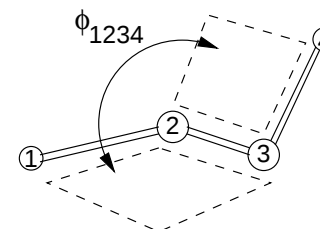
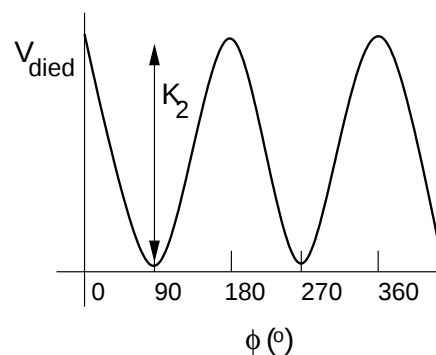
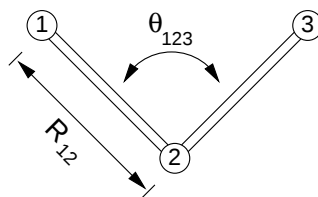
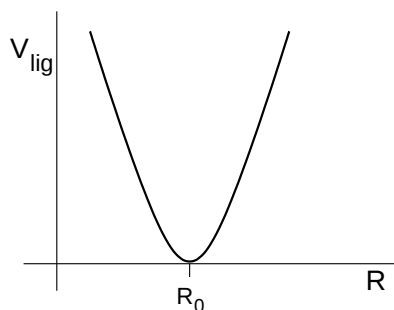
Interações covalentes

- Termos harmônicos: Ligação $\mathcal{V}_{lig}$ (ou ângulo $\mathcal{V}_{ang}$)

$$\mathcal{V}_{lig} = \sum_{lig} \frac{1}{2} k_m (R - R_0)^2$$

- Termo periódico: Ângulo diedral

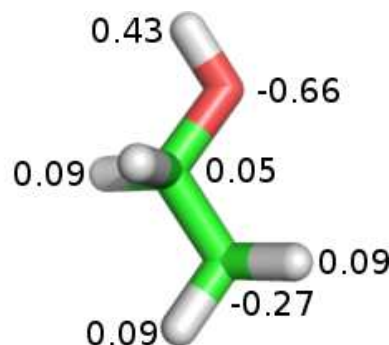
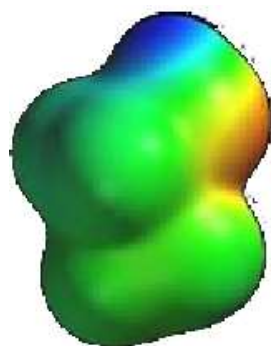
$$\mathcal{V}_{died} = \sum_{died} \sum_{n=1}^4 K_n [1 + \cos(n\phi - \delta_n)]$$



Potencial eletrostático: $\mathcal{V}_{elet}$

$$\mathcal{V}_{elet} = k_0 \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{R_{ij}}$$

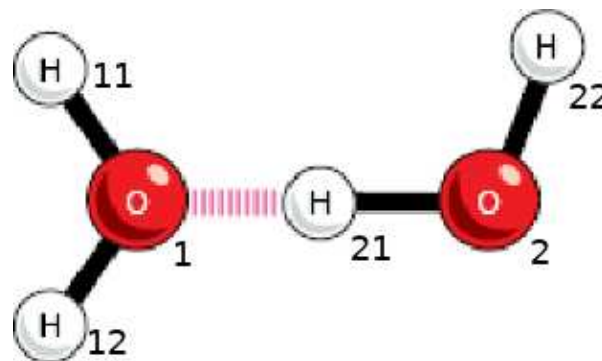
- Cargas parciais q_i e q_j aproximam a distribuição de carga da molécula. Soma sobre pares de centros i e j
- R_{ij} é a distância entre os centros i e j , $k_0 = (4\pi\epsilon_0)^{-1}$ é a constante de Coulomb
- Vejam a densidade de carga do etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$):



Potencial eletrostático: Dímero de água

- Neste exemplo de 2 moléculas, com 3 centros de carga cada, temos 9 termos (ou pares) na somatória:

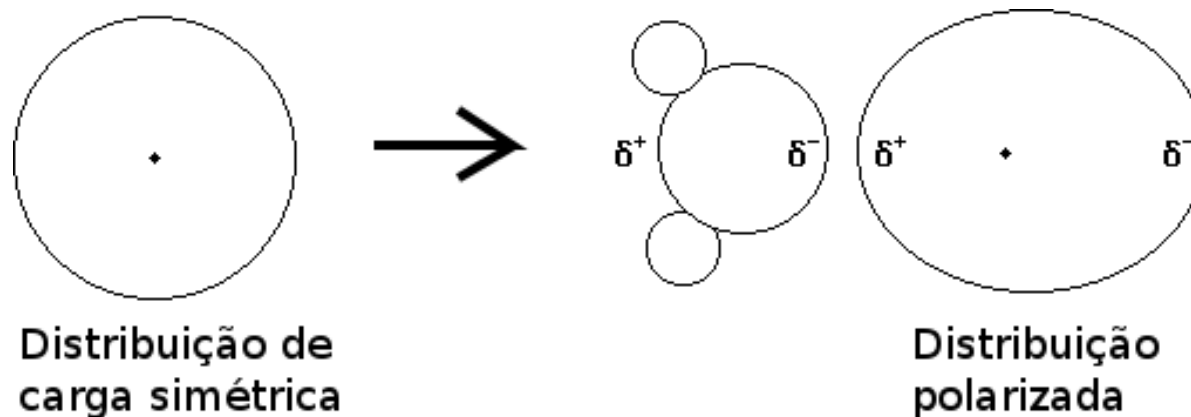
$$\mathcal{V}_{elet} = k_0 \left(\frac{q_{O_1} q_{O_2}}{R_{O_1 O_2}} + \frac{q_{O_1} q_{H_{21}}}{R_{O_1 H_{21}}} + \frac{q_{O_1} q_{H_{22}}}{R_{O_1 H_{22}}} + \right. \\ \left. \frac{q_{H_{11}} q_{O_2}}{R_{H_{11} O_2}} + \frac{q_{H_{11}} q_{H_{21}}}{R_{H_{11} H_{21}}} + \frac{q_{H_{11}} q_{H_{22}}}{R_{H_{11} H_{22}}} + \right. \\ \left. \frac{q_{H_{12}} q_{O_2}}{R_{H_{12} O_2}} + \frac{q_{H_{12}} q_{H_{21}}}{R_{H_{12} H_{21}}} + \frac{q_{H_{12}} q_{H_{22}}}{R_{H_{12} H_{22}}} \right)$$



Potencial de indução de polarização: $\mathcal{V}_{pol}$

$$\mathcal{V}_{pol} = \sum_{i,j} \frac{q_i^2 \alpha_j}{R_{ij}^4}$$

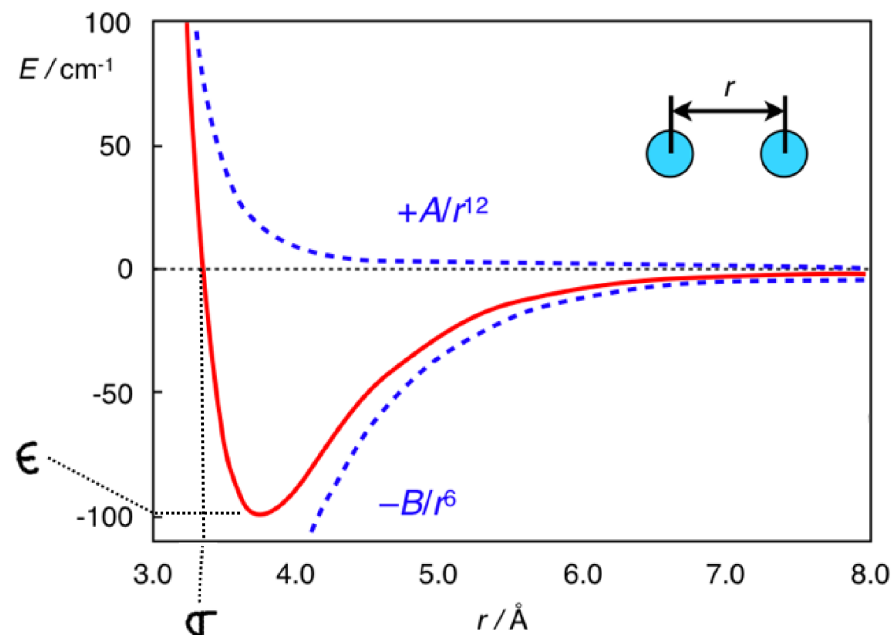
- Entre uma carga pontual q_i (p. ex., ion Na^+) e uma molécula ou partícula com polarizabilidade α_j
- Por exemplo, argônio (apolar) em contato água



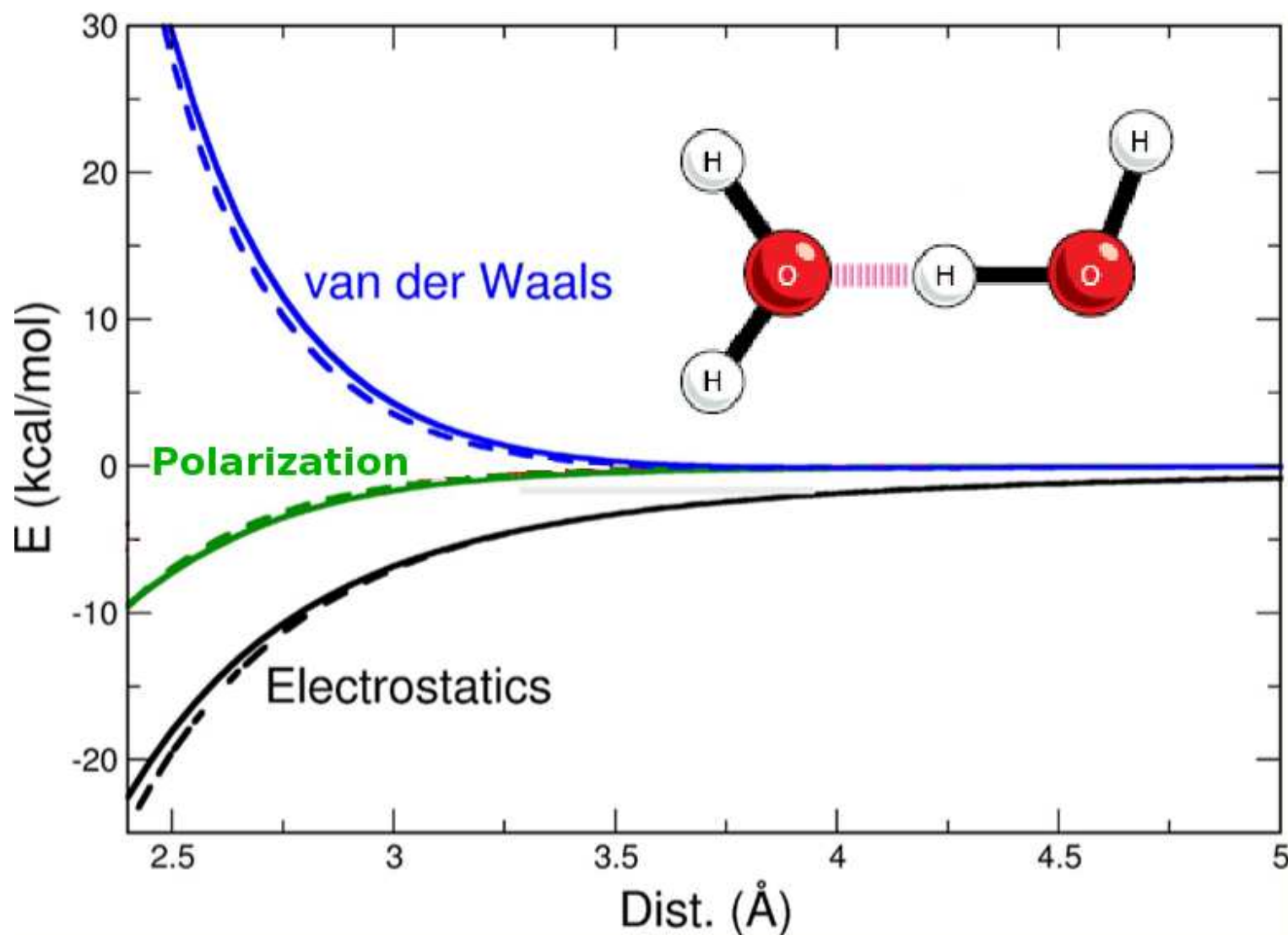
Interações de van der Waals: $\mathcal{V}_{vdW}$

$$\mathcal{V}_{vdW} = \sum_{i < j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6}$$

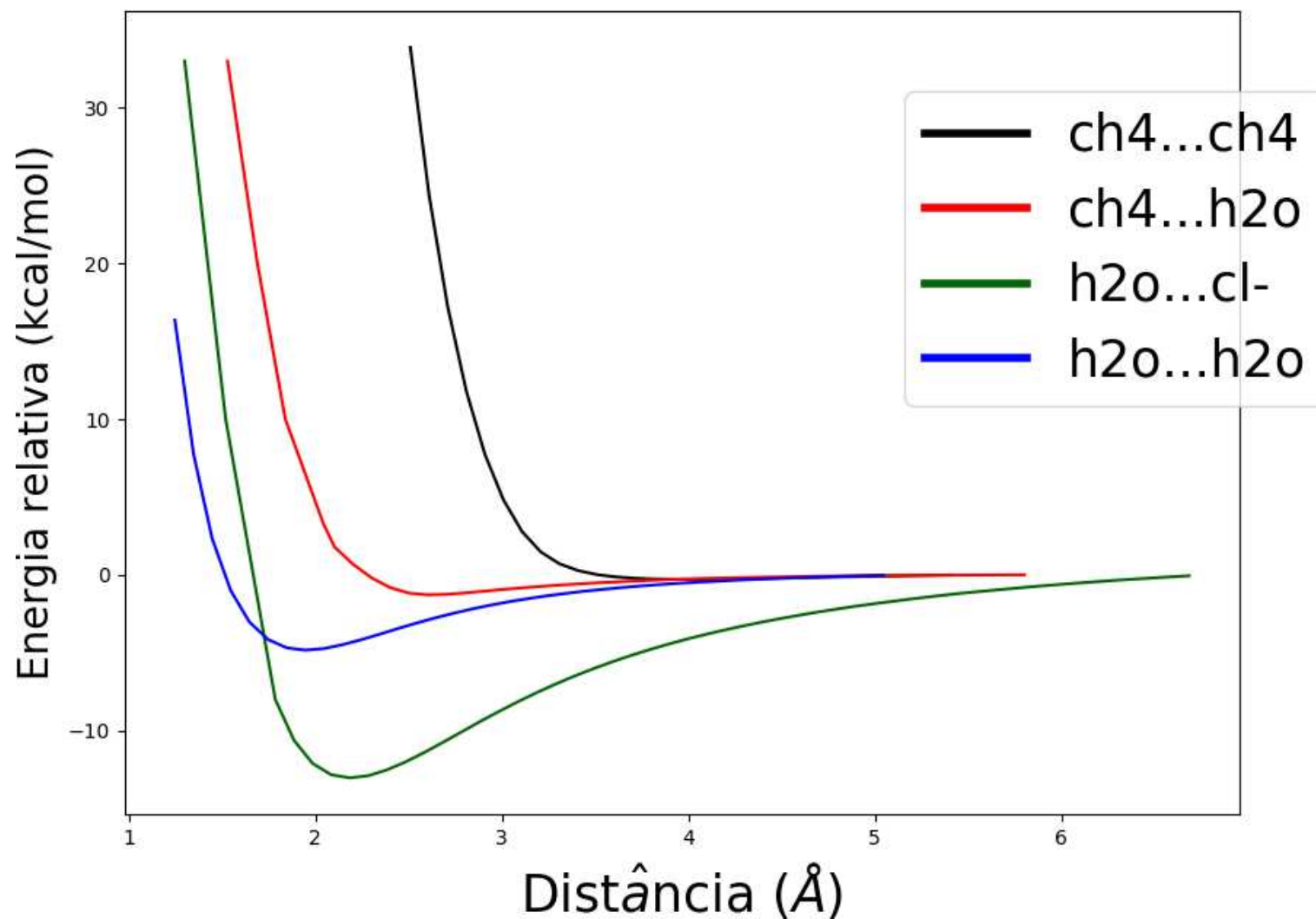
- Dispersão (R^{-6}) e repulsão (R^{-12}) eletrônicas
- A_{ij} e B_{ij} dependem da profundidade do potencial (ϵ) e do tamanho da partícula (σ): $A_{ij} = 4\epsilon_{ij} \sigma_{ij}^{12}$ e $B_{ij} = 4\epsilon_{ij} \sigma_{ij}^6$



Exemplos: Dímero de água

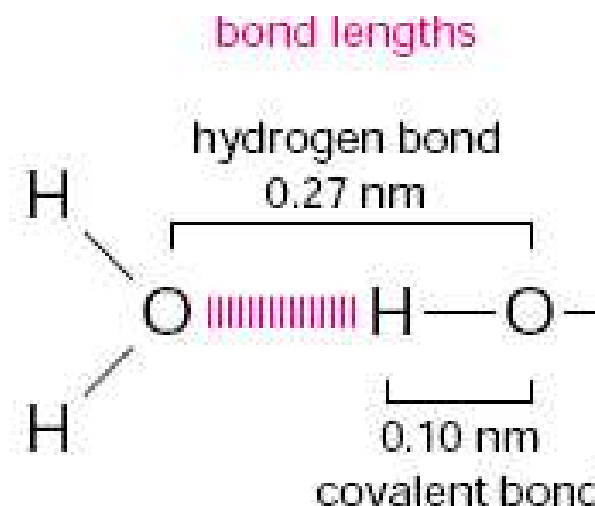
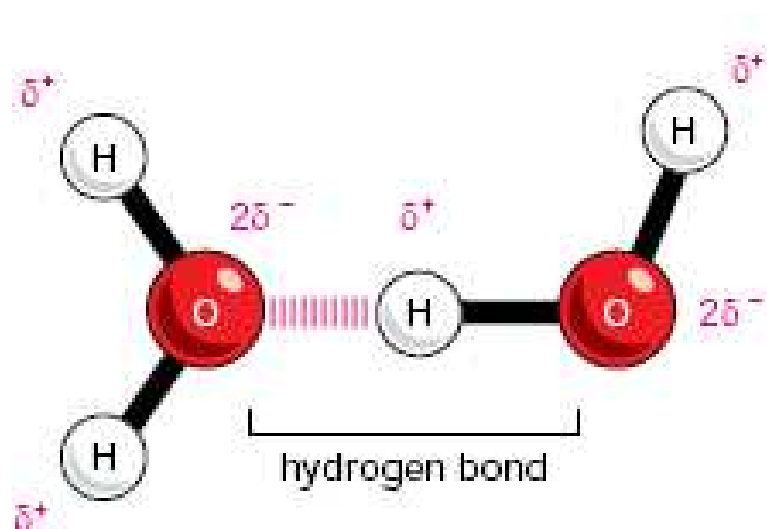


Exemplos: Interações entre dímeros



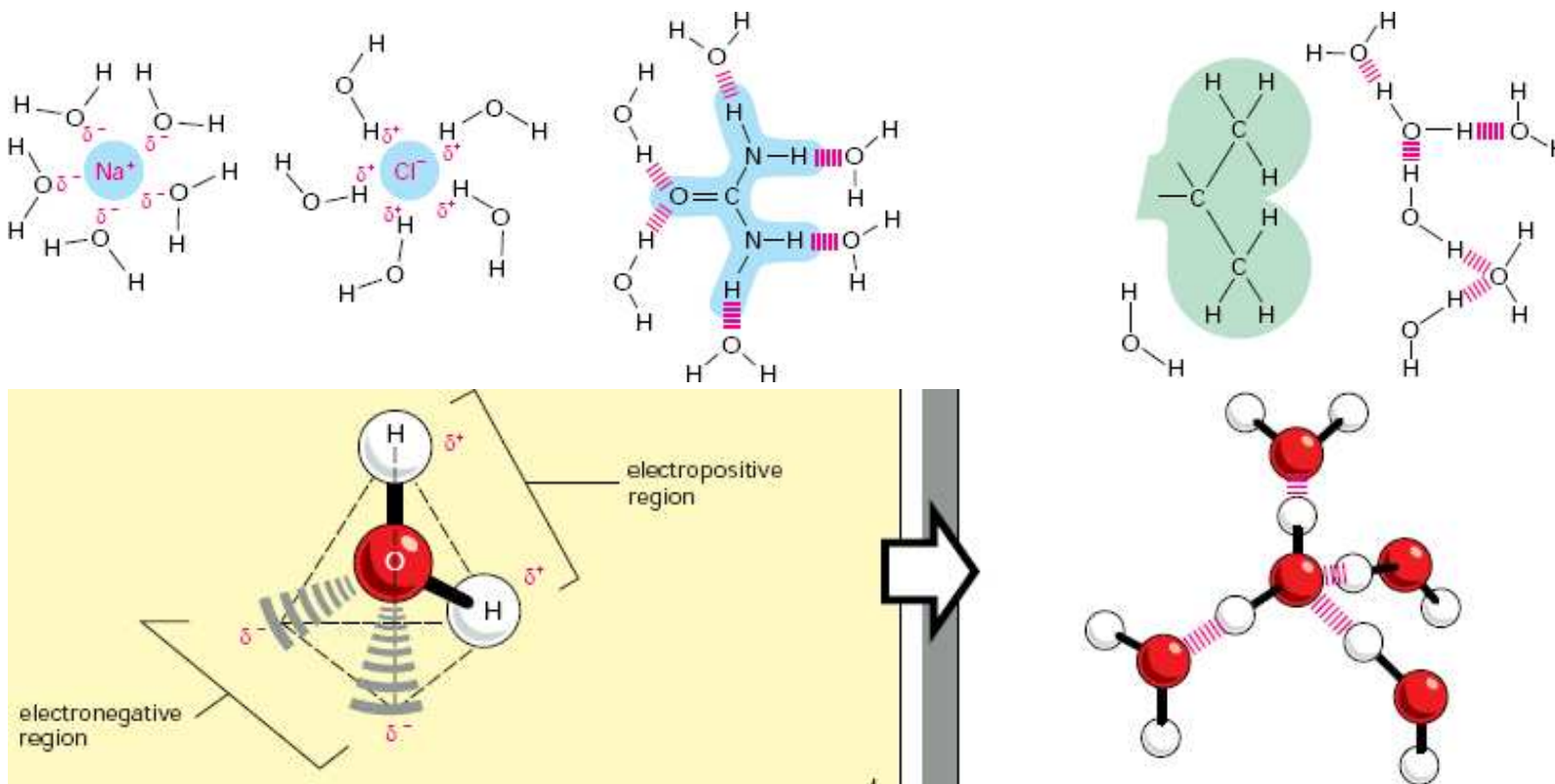
Estrutura da água

- Molécula polar (dipolo $\mu = 1.8 \text{ D}$), forma ligações de hidrogênio: força significativa ($\sim 5 \text{ kcal/mol}$) mas não-covalente



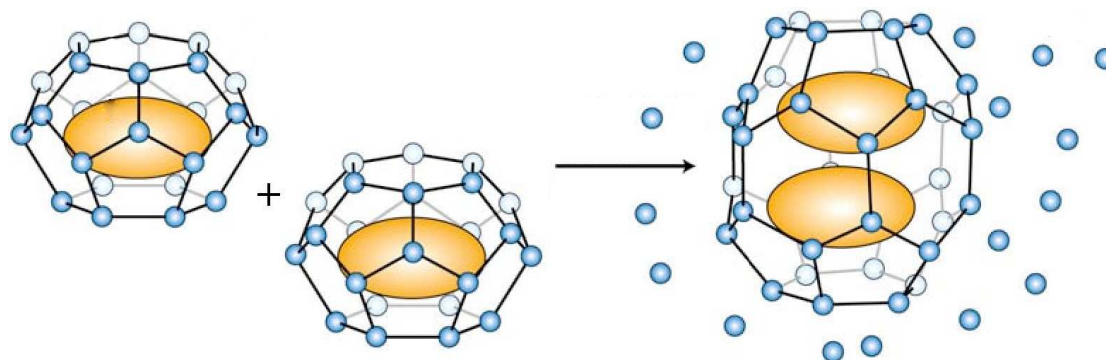
Estrutura da água

- Ótimo solvente para partículas polares ou carregadas
- Oxigênio tem “coordenação” tetraédrica. Rede de ligações
- Estrutura no líquido é dinâmica. Vejamos uma simulação

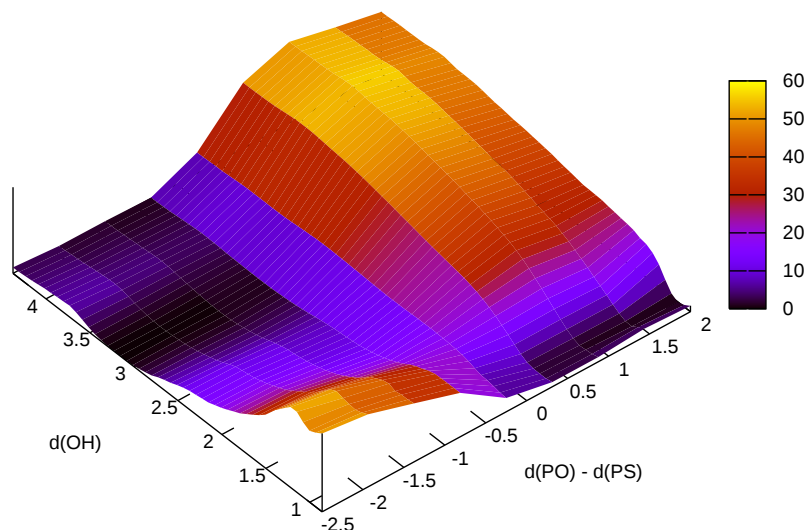


Efeito hidrofóbico

- É um balanço de forças fundamentais (van der Waals e eletrostática), responsáveis pela solvatação aquosa
- Solutos apolares quebram rede de ligações de H. Em torno do soluto, forma-se “jaula” de água com menor mobilidade. Diminuem as interações favoráveis água–água e a entropia
- Agregação diminui superfície da jaula e, logo, a quantidade de água “confinada”. A entropia do solvente aumenta e interações fortes água–água são em parte restabelecidas.



Superfícies de energia



- Da energia, pode-se estimar toda termodinâmica e cinética de sistemas moleculares: Quais conformações de equilíbrio? Qual barreira para reação?
- Para 2 graus de liberdade, temos uma superfície. Não conseguimos visualizar mais dimensões.



Termodinâmica “ultra”-básica

- Condições (T, p) fixas, sem fluxo de energia e matéria
- Dada uma reação hipotética $aA \rightleftharpoons bB$, a variação de energia livre é

$$G_{final} - G_{inicial} = \Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[B]^b}{[A]^a}$$

- ΔG° e razão entre concentrações **determinam sentido** da reação



Termodinâmica “ultra”-básica

- No equilíbrio, $\Delta G = 0$, assim:

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K_{eq}$$

$$K_{eq} = \frac{[B_{eq}]^b}{[A_{eq}]^a}$$

K'_{eq}	$\Delta G'^{\circ}$	
	(kJ/mol)	(kcal/mol)*
10^3	-17.1	-4.1
10^2	-11.4	-2.7
10^1	-5.7	-1.4
1	0.0	0.0
10^{-1}	5.7	1.4
10^{-2}	11.4	2.7
10^{-3}	17.1	4.1
10^{-4}	22.8	5.5
10^{-5}	28.5	6.8
10^{-6}	34.2	8.2

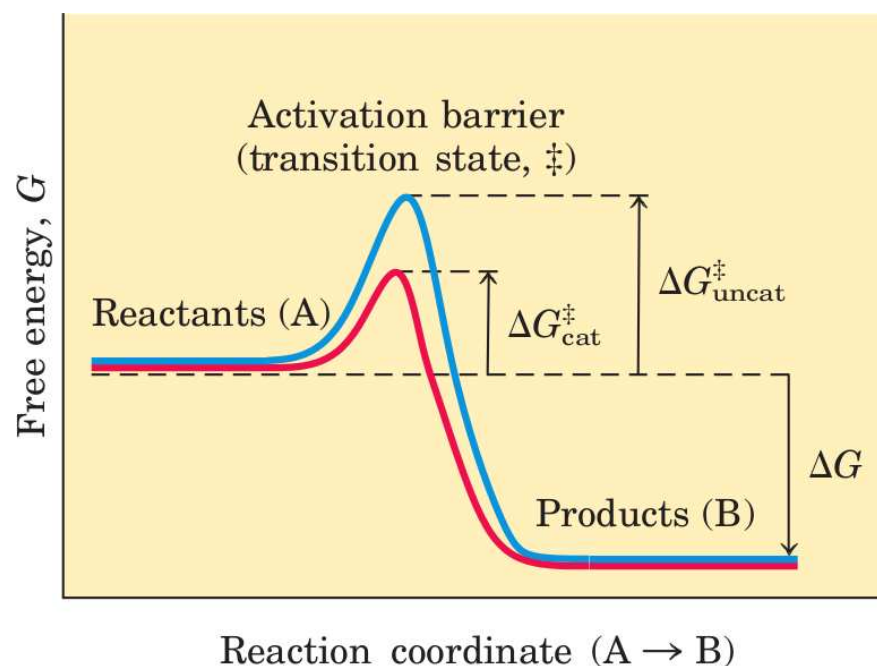
- Lembrem-se que $G = H - TS$, onde H é entalpia ($U + PV$) e S é entropia
- Mas**, organismos vivos estão fora de equilíbrio, sob constante fluxo de matéria e energia



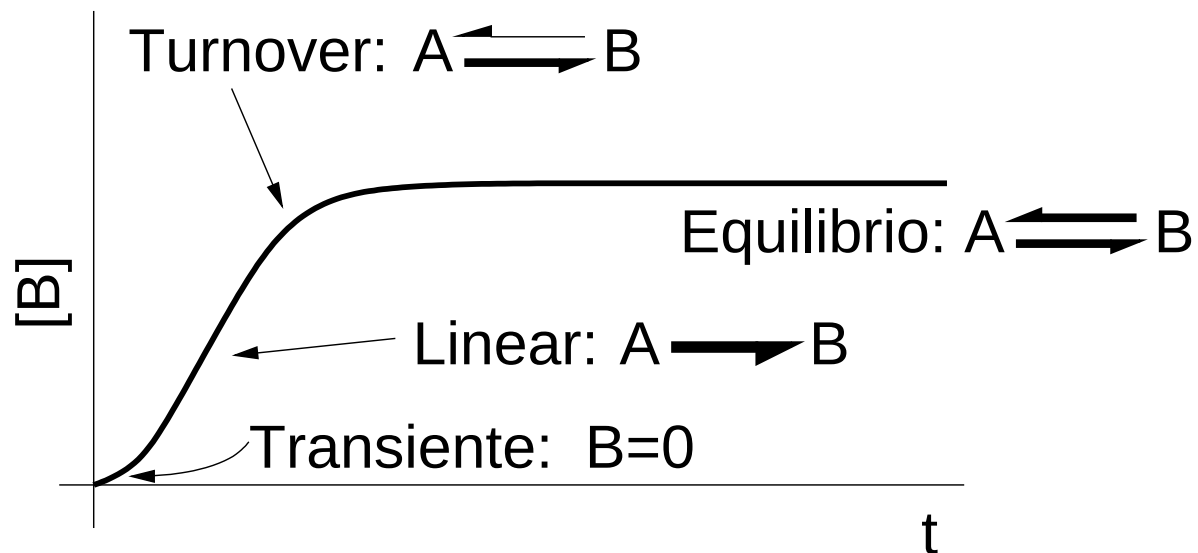
Cinética química “ultra”-básica

- Dada uma reação hipotética $aA \rightarrow bB$ que passa por um estado de transição ($\ddagger$), a velocidade é dada por $v = k_{vel}[A]^a$. Se definimos, $\Delta G^\ddagger = G_{\ddagger} - G_A$, temos

$$k_{vel} = \mathcal{A} \exp\left[\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right]$$



Atingindo um equilíbrio químico $A \rightleftharpoons B$



- No equilíbrio, fluxo resultante entre dois estados é, na média, zero. Lembrando que k_{vel} tem unidades de inverso de tempo (s^{-1}). Se: $Fluxo(A \rightarrow B) = N_A k_{AB}$, temos:

$$Fluxo(A \rightarrow B) = Fluxo(B \rightarrow A) \iff \frac{N_A}{N_B} = \frac{k_{BA}}{k_{AB}}$$



Termodinâmica transformada (')

- Estado padrão ($^{\circ}$): 298 K, 1 atm, $[]_i = 1 \text{ M}$ (pH = 0!)
- Em bioquímica: pH=7 e $[\text{H}_2\text{O}]=55.5\text{M} \rightarrow \Delta G'^{\circ}$ e K'_{eq}
- $\Delta G'^{\circ}$ são aditivas (Lei de Hess)
- **OBS:** Equações químicas são diferentes de bioquímicas (quanto ao balanço de carga, H^+ , Mg^{2+})



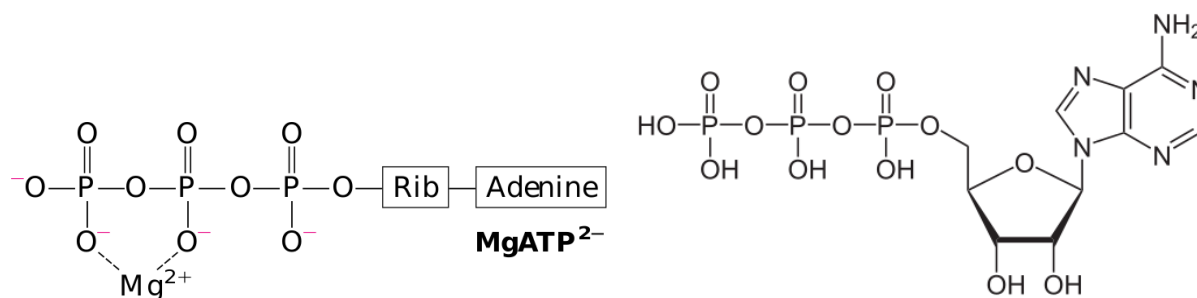
Termodinâmica transformada (')

- Estado padrão ($^{\circ}$): 298 K, 1 atm, $[]_i = 1 \text{ M}$ (pH = 0!)
- Em bioquímica: pH=7 e $[\text{H}_2\text{O}]=55.5\text{M} \rightarrow \Delta G'^{\circ}$ e K'_{eq}
- $\Delta G'^{\circ}$ são aditivas (Lei de Hess)
- **OBS:** Equações químicas são diferentes de bioquímicas (quanto ao balanço de carga, H^+ , Mg^{2+})
- Mesmo favoráveis (ou espontâneas), reações podem ser limitadas pela cinética
- Lembre-se que catalisadores (enzimas!) não alteram o equilíbrio



Vejamos alguns exemplos:

Reaction type	$\Delta G'^{\circ}$	
	(kJ/mol)	(kcal/mol)
Hydrolysis reactions		
Acid anhydrides		
Acetic anhydride + H ₂ O $\longrightarrow$ 2 acetate	−91.1	−21.8
ATP + H ₂ O $\longrightarrow$ ADP + P _i	−30.5	−7.3
ATP + H ₂ O $\longrightarrow$ AMP + PP _i	−45.6	−10.9
PP _i + H ₂ O $\longrightarrow$ 2P _i	−19.2	−4.6
UDP-glucose + H ₂ O $\longrightarrow$ UMP + glucose 1-phosphate	−43.0	−10.3
Esters		
Ethyl acetate + H ₂ O $\longrightarrow$ ethanol + acetate	−19.6	−4.7
Glucose 6-phosphate + H ₂ O $\longrightarrow$ glucose + P _i	−13.8	−3.3
Amides and peptides		
Glutamine + H ₂ O $\longrightarrow$ glutamate + NH ₄ ⁺	−14.2	−3.4
Glycylglycine + H ₂ O $\longrightarrow$ 2 glycine	−9.2	−2.2



Efeito da concentração em $ATP \rightleftharpoons ADP + P_i$

$$\Delta G_p = \Delta G'^{\circ} + RT \ln \frac{[ADP][P_i]}{[ATP]}$$

$$\Delta G_p = -30.5 \text{ kJ/mol} +$$

$$\left[(8.315 \text{ J/mol} \cdot \text{K})(298 \text{ K}) \ln \frac{(0.25 \times 10^{-3})(1.65 \times 10^{-3})}{2.25 \times 10^{-3}} \right]$$

$$= -30.5 \text{ kJ/mol} + (2.48 \text{ kJ/mol}) \ln 1.8 \times 10^{-4}$$

$$= -30.5 \text{ kJ/mol} - 21 \text{ kJ/mol}$$

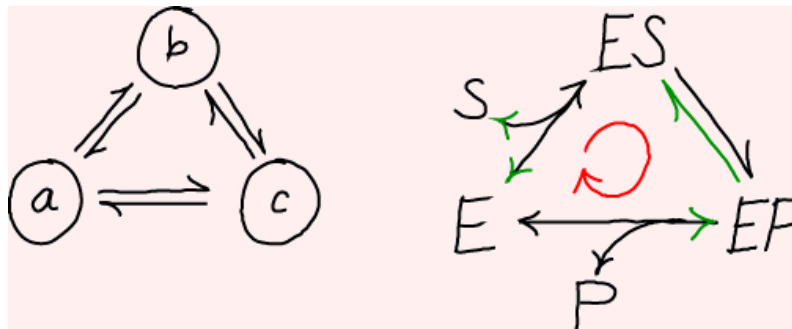
$$= -52 \text{ kJ/mol}$$

- Catabolismo (glicólise, etc) aumenta $[ATP]_{\text{celular}}$. Célula seca tem 2-3% de ATP em massa.



Ciclos e acoplamento

- Células empregam ciclos moleculares:

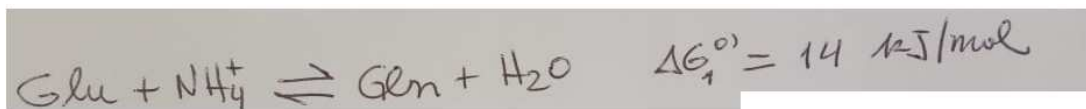


- Processos moleculares são reversíveis. Mas célula escolhe um sentido → fora de equilíbrio.
- Ciclos são “empurrados” por:
 - Fosforilação
 - (des)Complexação de ligantes
 - Gradientes de concentração $[\nabla]$



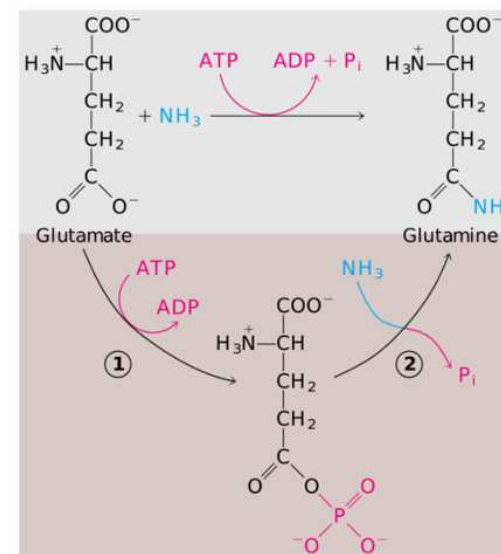
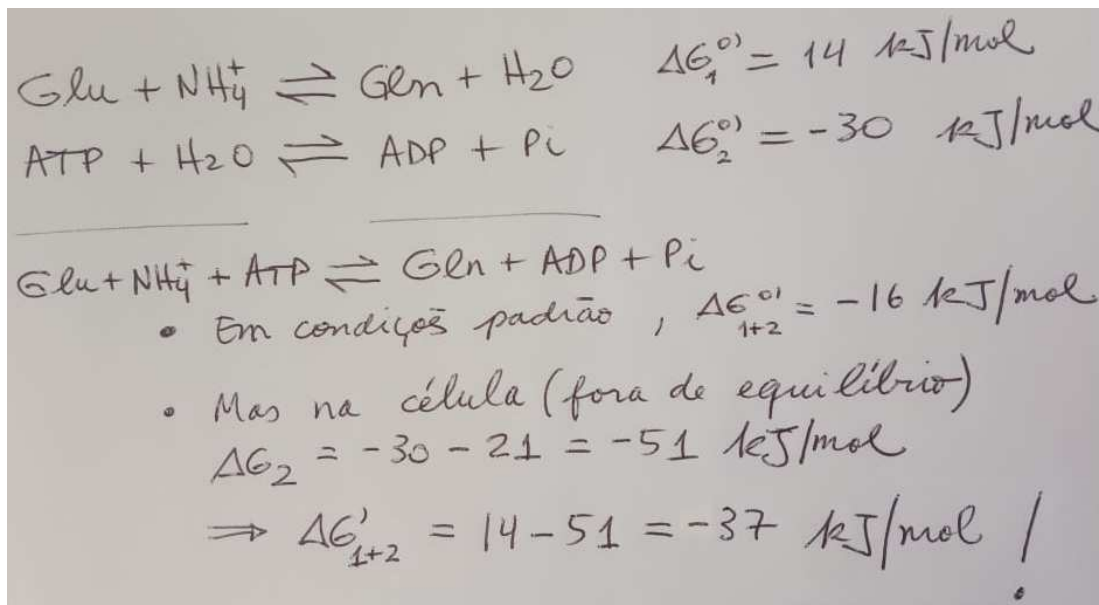
Fosforilação e acoplamento

- Hidrólise de ATP dirige processos: Por ex., mudanças conformacionais em proteínas (miosina do músculo), reações de transferências de grupo, etc.

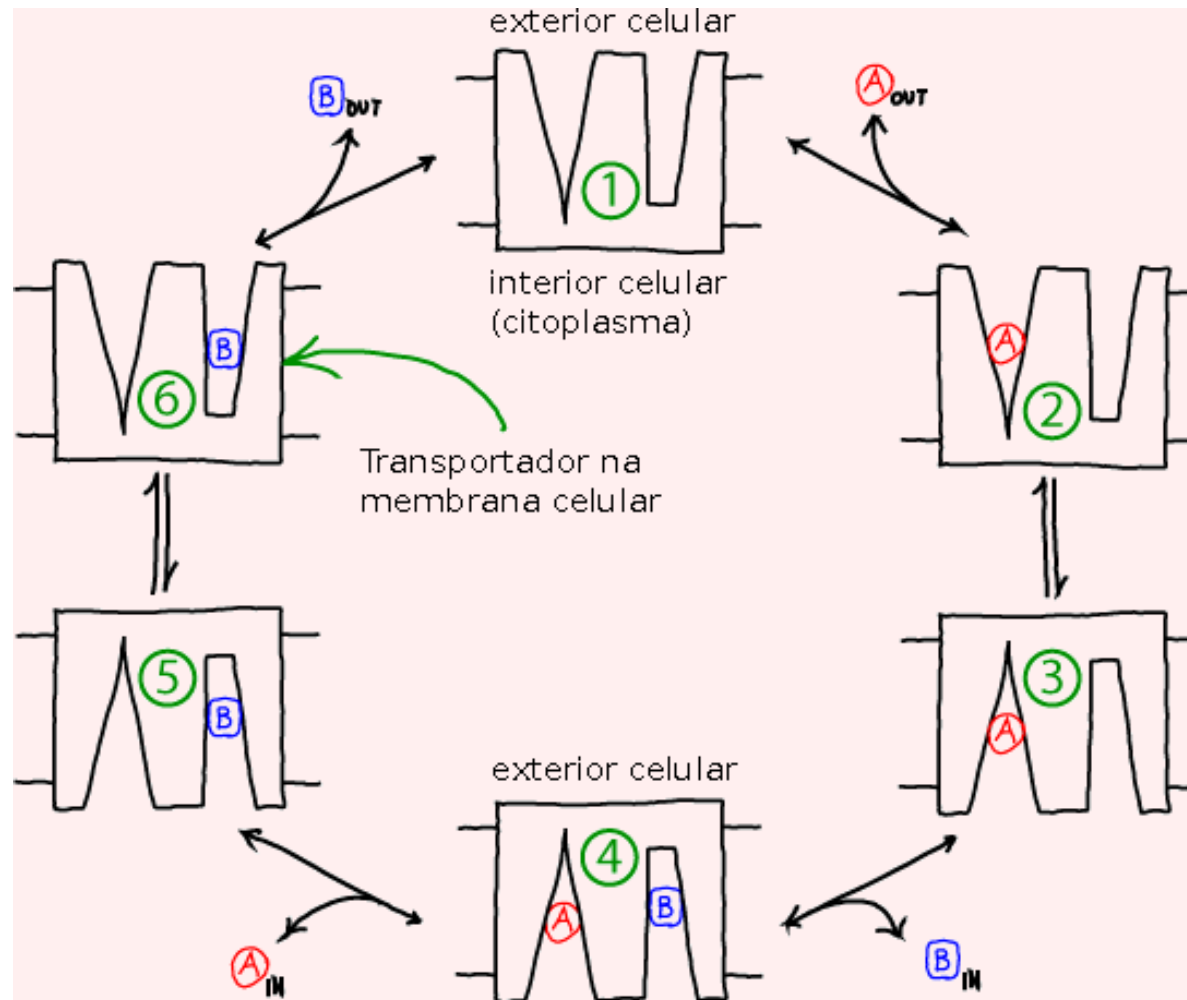


Fosforilação e acoplamento

- Hidrólise de ATP dirige processos: Por ex., mudanças conformacionais em proteínas (miosina do músculo), reações de transferências de grupo, etc.



Ciclo de antiportador empurrado por ∇



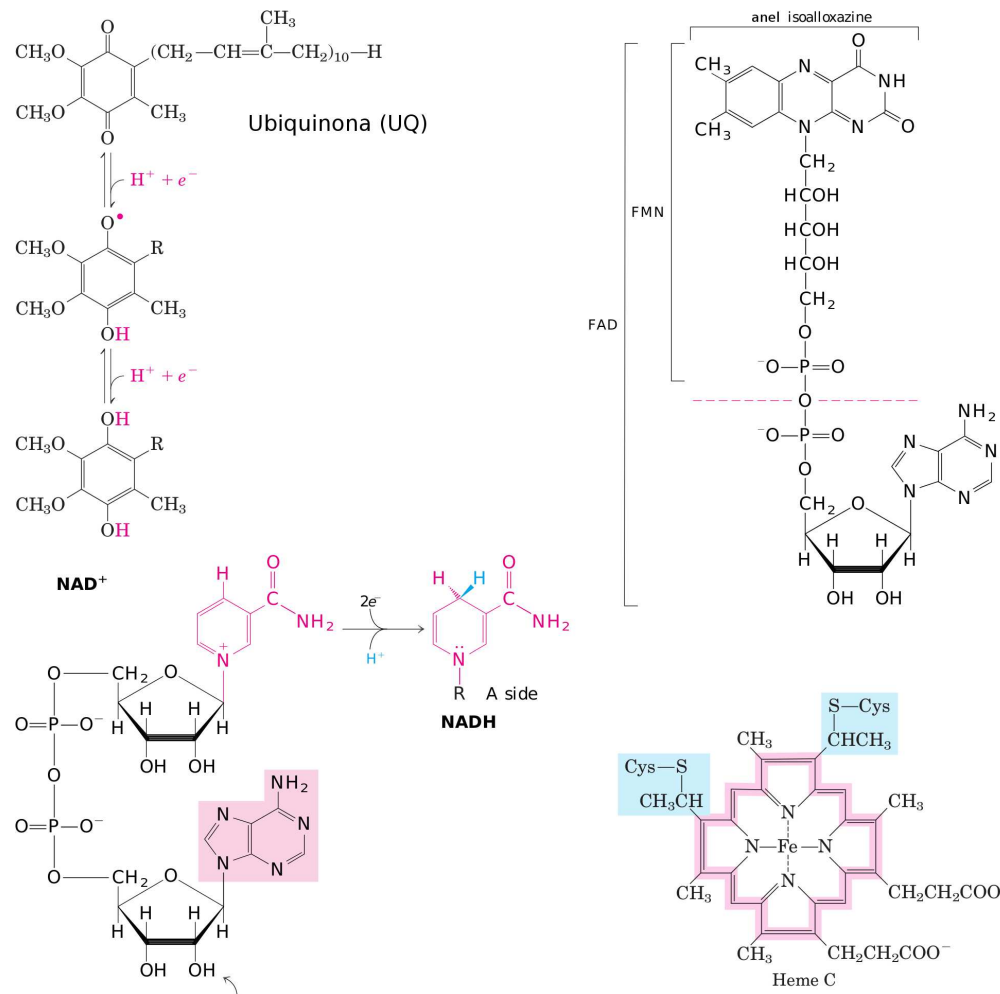
Reações de oxidorredução

- Respiração celular → Fluxo de elétrons → trabalho.
Principal responsável pela síntese de ATP
- Oxidações biológicas por transferência de:
 - elétron diretamente: $\text{Fe}^{2+} + \text{Fe}^{3+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+} + \text{Fe}^{2+}$
 - hidreto H^- : $\text{NAD}^+ + \text{H}^- \rightleftharpoons \text{NADH}$
 - Com O_2 : $\text{R-CH}_3 + \frac{1}{2}\text{O}_2 \rightleftharpoons \text{R-CH}_2\text{-OH}$
- $\Delta G = -n\mathcal{F}\Delta E$ ou transformado $\Delta G'^{\circ} = -n\mathcal{F}\Delta E'^{\circ}$
- ΔE° potencial de oxirredução padrão. Semi-reações
- Também fora de equilíbrio:

$$E = E^{\circ} + \frac{RT}{n\mathcal{F}} \ln \frac{[acceptor]}{[doador]}$$



Carregadores eletrônicos



- Proteínas: citocromo c (heme), ferredoxina ([FeS])...



Visão geral: Anabolismo × Catabolismo

