

Interacções em moléculas biológicas

- Interações intramoleculares
 - Ligações covalentes
(manutenção da estrutura covalente das moléculas)
 - Interações não-covalentes
(conformções, *folding*, estrutura secundária, estrutura terciária)

- Interacções intermoleculares

- Interações não-covalentes
(soluto-solvente, associação de subunidades, estrutura quaternária, interações ligando-receptor, interações DNA-Proteína, associação de lípidos em membranas, catálise enzimática, etc...)

Características das interações

- Ligações covalentes
 - **Fortes** (~100-400 kJ/mol)
 - **Pouco numerosas:** ordem de grandeza do número de átomos
- Ligações não-covalentes:
 - **Fracas** (~0-40 kJ/mol)
 - **Numerosas:** ordem de grandeza do *quadrado* do número de átomos

Interacções moleculares

Type of Interaction	Distance Dependence	Example	Order of Magnitude (kJ mol ⁻¹) ^a
Covalent bond ^b	No simple expression	H–H	200–800
Ion–ion	$\frac{q_A q_B}{4\pi\epsilon_0 r}$	Na ⁺ Cl ⁻	40–400
Ion–dipole	$\frac{q\mu}{4\pi\epsilon_0 r^2}$	Na ⁺ (H ₂ O) _n	5–60
Dipole–dipole	$\frac{2}{3} \frac{\mu_A^2 \mu_B^2}{(4\pi\epsilon_0)^2 r^6} \frac{1}{k_B T}$	SO ₂ SO ₂	0.5–15
Ion-induced dipole	$\frac{1}{2} \frac{\alpha q^2}{4\pi\epsilon_0 r^4}$	Na ⁺ C ₆ H ₆	0.4–4
Dipole-induced dipole	$\frac{\alpha\mu^2}{4\pi\epsilon_0 r^6}$	HCl C ₆ H ₆	0.4–4
Dispersion	$\frac{3}{4} \frac{\alpha^2 I}{r^6}$	CH ₄ CH ₄	4–40
Hydrogen bond	No simple expression	H ₂ O ... H ₂ O	4–40

^a The actual value depends on distance of separation, charge, dipole moment, polarizability, and the dielectric constant of the medium.

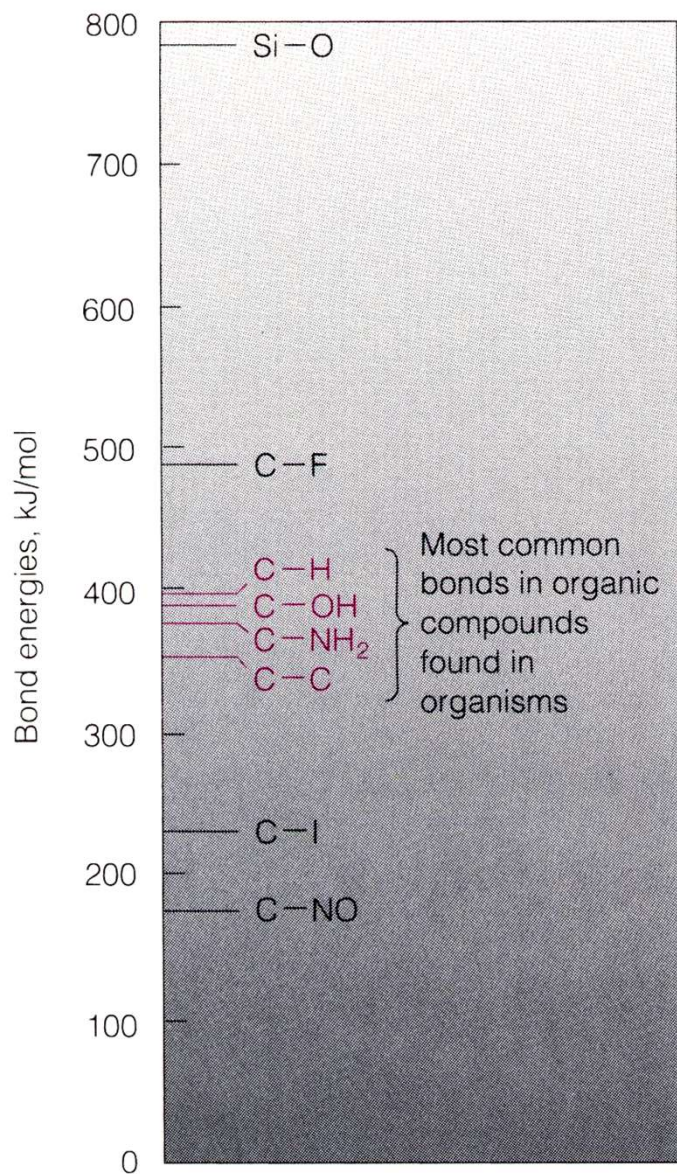
^b This is listed for comparison purposes only.

Elementos constituintes dos seres vivos

1 H																	2 He	
3 Li	4 Be												5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg												13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr	
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe	
55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn	
87 Fr	88 Ra		Lanthanides Actinides															

Bulk elements (~98 %)
 Trace elements (~2 %)

Ligação covalente

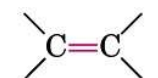
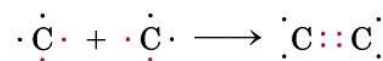
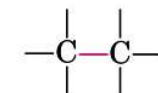
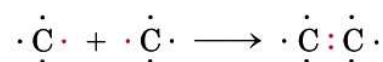
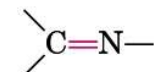
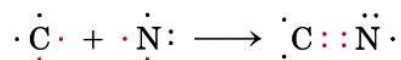
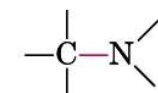
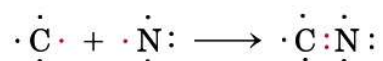
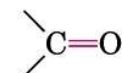
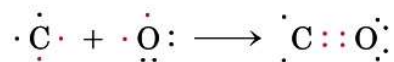
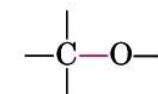
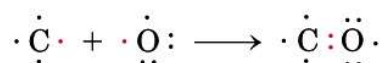
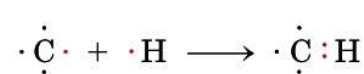


As ligações covalentes mais comuns nos seres vivos encontram-se numa gama intermédia de energia, nem demasiado frágeis para impedirem a formação de um esqueleto estável, nem demasiado fortes para impedir a reactividade necessária à manutenção dos processos vivos.

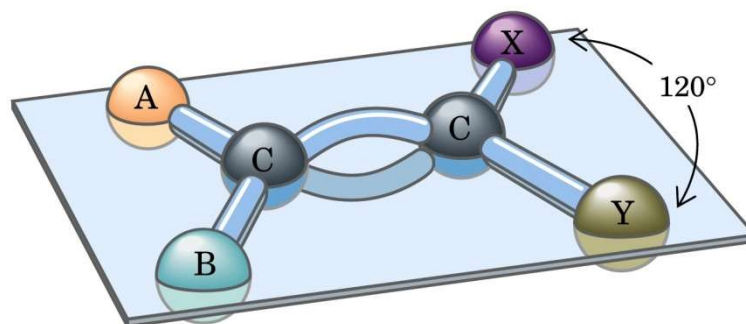
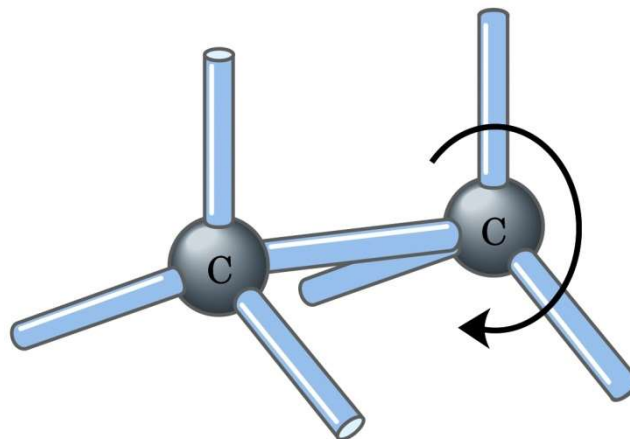
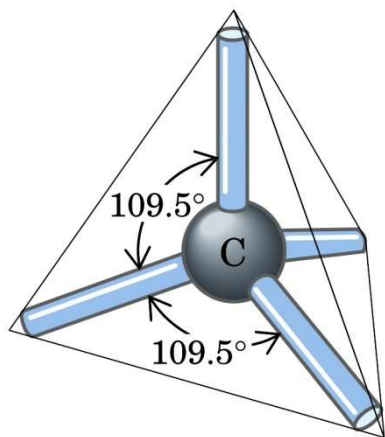
Elementos constituintes dos seres vivos

Atom	Number of unpaired electrons (in red)	Number of electrons in complete outer shell
H ·	1	2
· :O·	2	8
· :N·	3	8
· ·C·	4	8
· :S·	2	8
· :P·	3	8

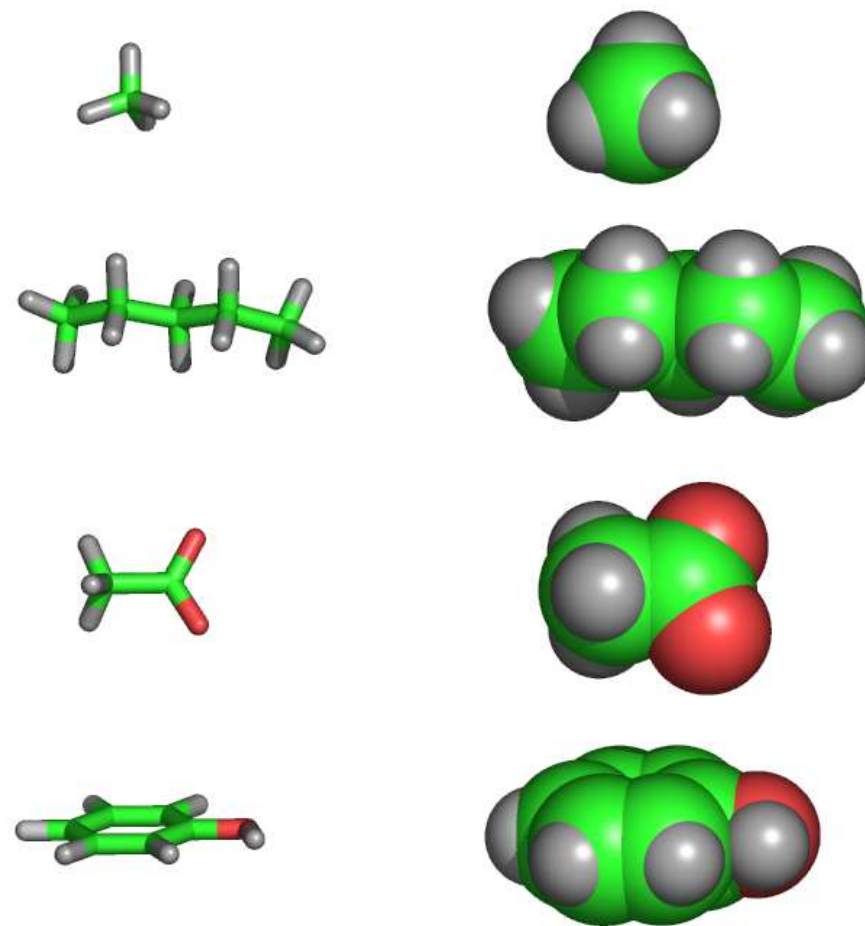
O átomos de carbono, azoto, oxigénio e hidrogénio possuem a capacidade de formar ligações covalentes muitos estáveis, devido às suas pequenas dimensões. São dos pouco elementos da tabela periódica que podem formar ligações *duplas* e *triplas*. O ligação C-C é especialmente estável, o que permite a formação de longas cadeias de átomos de carbono.



Geometria molecular do carbono



Versatilidade estrutural do carbono



Elementos biológicos (raios atômicos)



C



O



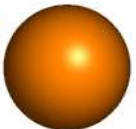
N



H



S



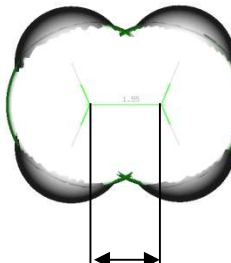
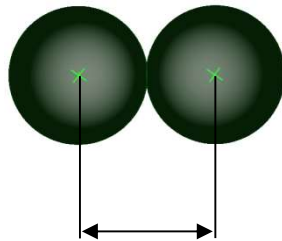
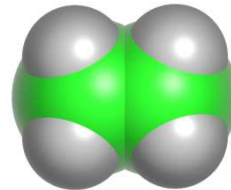
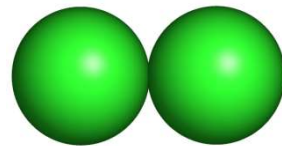
Fe



Zn



Mg



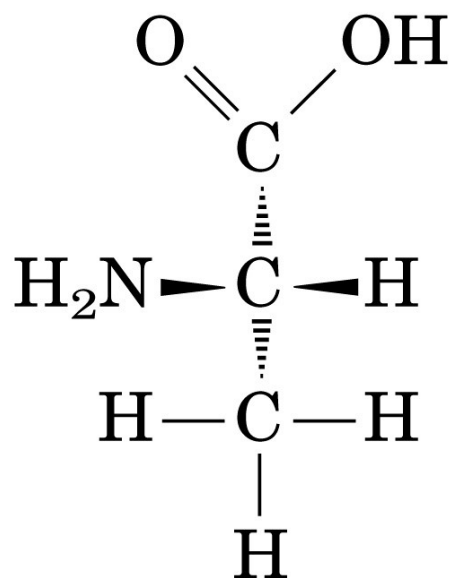
Raio de v.d.
Waals

Raio covalente

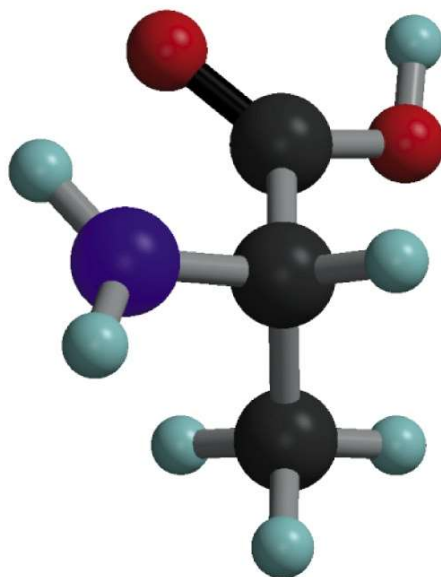
**Van der Waals Radii and Covalent
(Single-Bond) Radii of Some Elements***

Element	Van der Waals radius (nm)	Covalent radius for single bond (nm)
H	0.1	0.030
O	0.14	0.074
N	0.15	0.073
C	0.17	0.077
S	0.18	0.103
P	0.19	0.110
I	0.22	0.133

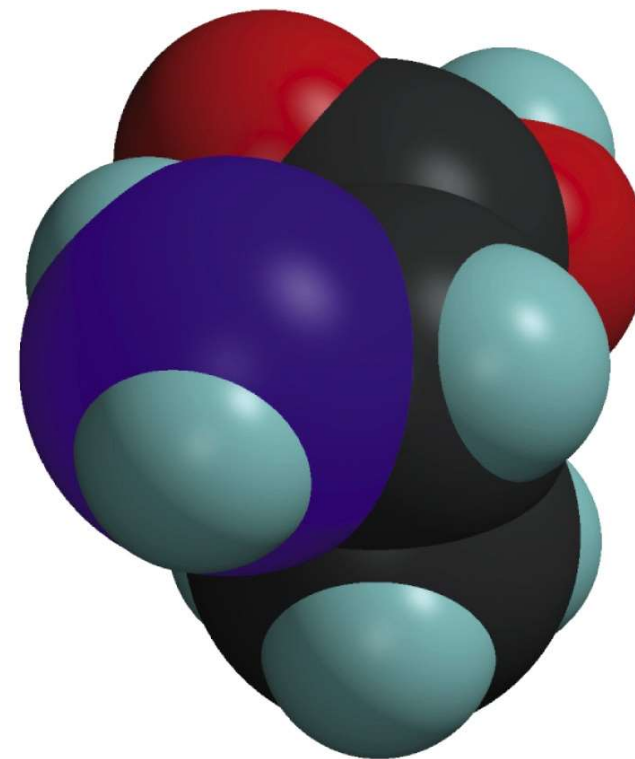
Diferentes formas de representação do aminoácido alanina



Fórmula de estrutura



Modelo "ball-and-stick"



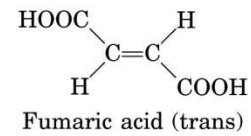
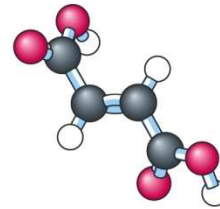
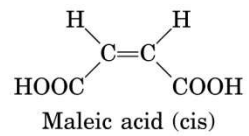
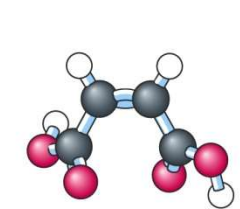
Modelo de van der Waals
("space filling")

Configuração

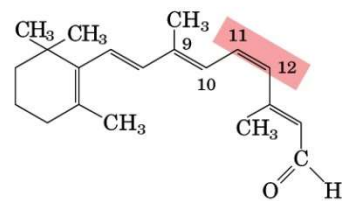
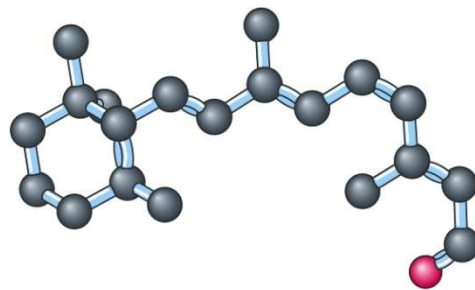
O termo **configuração** descreve o arranjo espacial fixo dos átomos que não pode ser alterado sem recurso a rotação em torno de ligações duplas ou inversão de centros quirais. Aplica-se nos seguintes casos:

- Isomerismo *cis-trans*
- Enantiomerismo
- Diastereomerismo

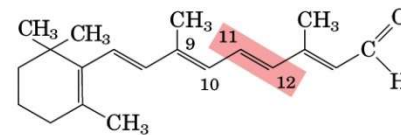
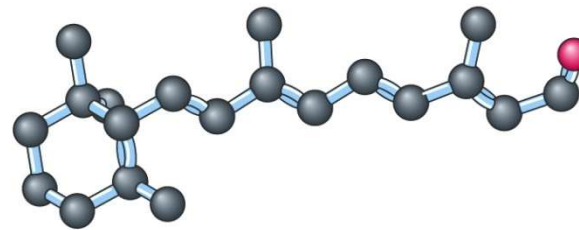
Isomerismo *cis-trans*



(a)



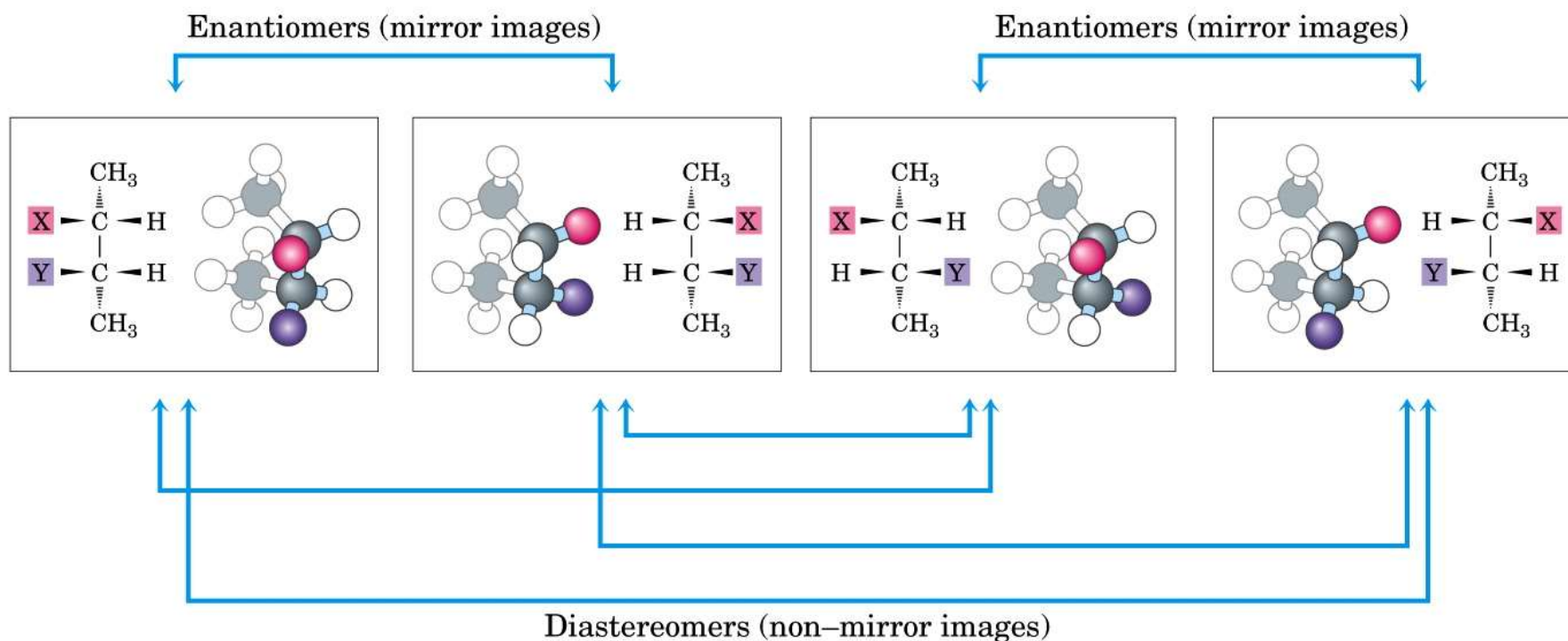
11-*cis*-Retinal



All-*trans*-Retinal

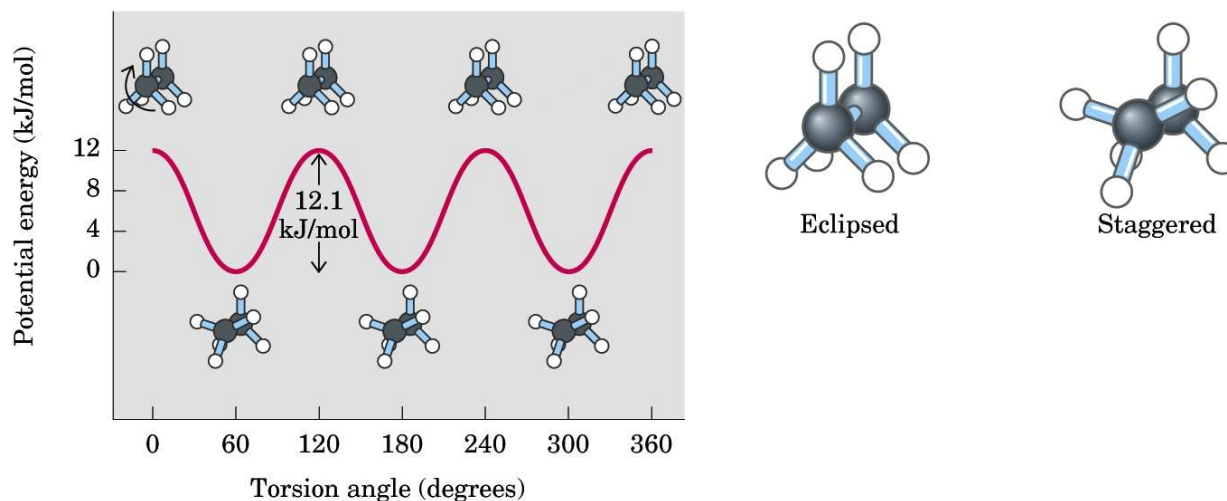
(b)

Enantiomerismo *versus* diastereomerismo



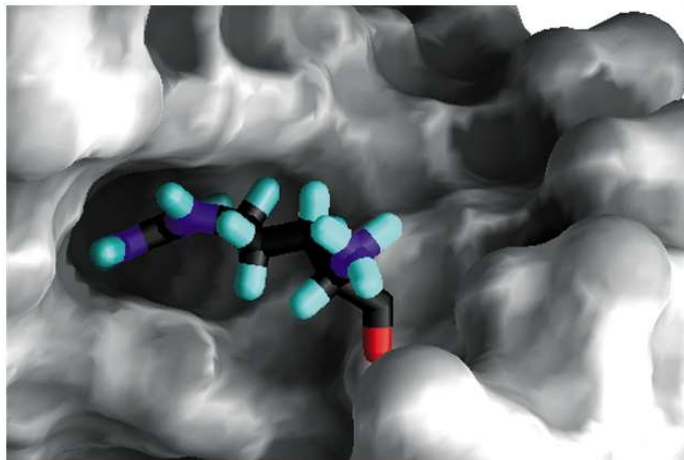
Conformação

O termo **conformação** denota um arranjo espacial que resultante da livre rotação de grupos em torno de ligações que o permitam. Para a variedade de conformações contribuem também outros termos de deformação molecular, como sejam a extensão de ligações e a flexão de ângulos de ligação.



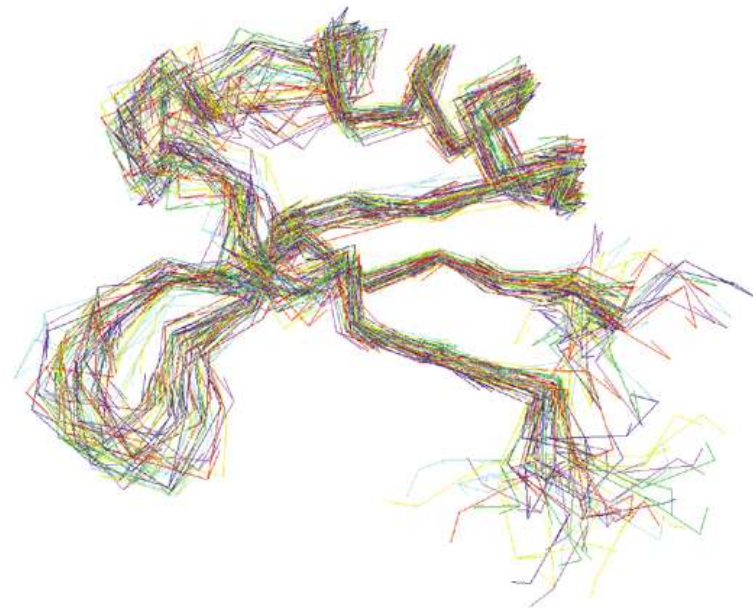
Diferentes conformações do etano

Conformação



Conformação ideal de um substrato para ligação de um substrato ao centro activo de um enzima

Múltiplas conformações adoptadas por uma proteína em solução



Forças de van der Waals

O termo *interacção de van der Waals* refere-se, geralmente, a uma combinação de forças atractivas e repulsivas entre pares de átomos.

- **Forças atractivas:** também conhecidas por *forças dispersivas* ou *interacções de London*, resultam da atracção mútua entre dipolos instantâneos e induzidos resultantes das flutuações instantâneas da densidade electrónica. Tem uma dependência da distância r do tipo $V \propto 1/r^6$
- **Forças repulsivas:** resultantes da sobreposição desfavorável dos orbitais atómicos (princípio da exclusão de Pauli).

Este efeito pode ser descrito por um potencial que com diferentes formas, sendo uma das mais comuns o *potential de Lennard-Jones*:

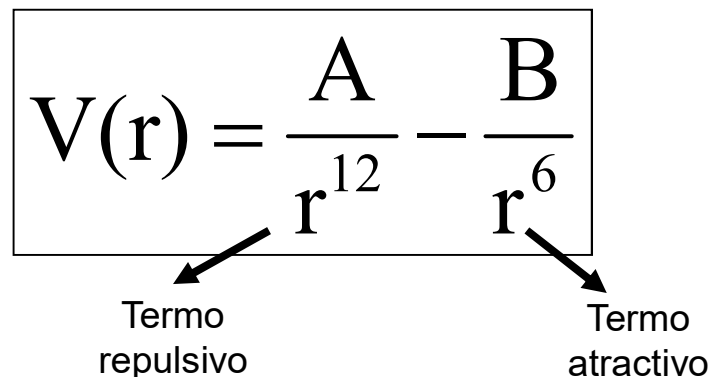
$$V(r) = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6}$$


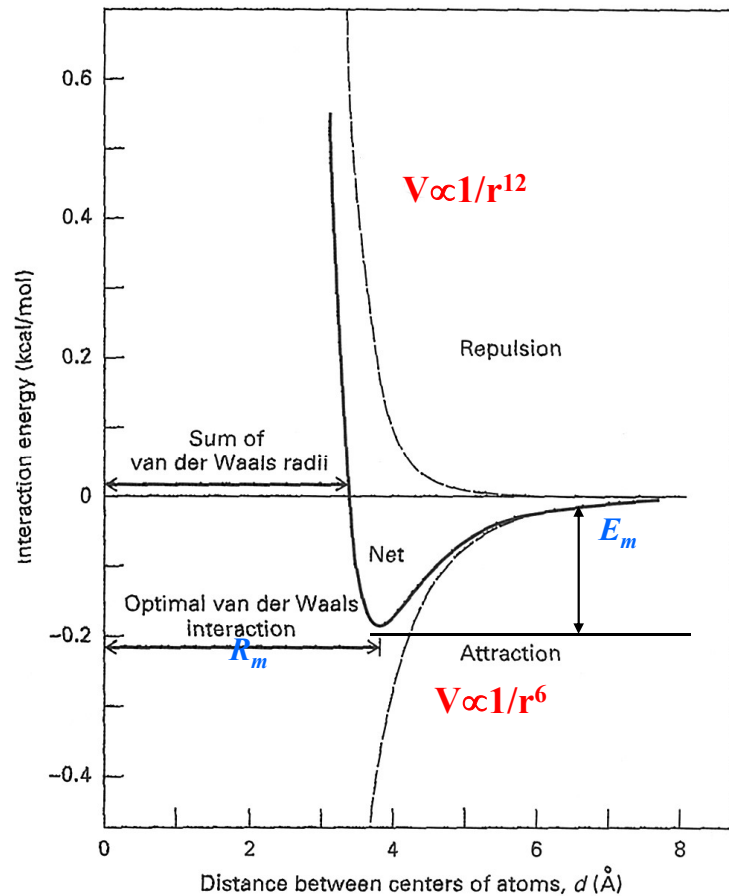
Diagram illustrating the Lennard-Jones potential equation:

$V(r) = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6}$

The equation is enclosed in a box. Below the box, two arrows point to the terms:

- An arrow points from $\frac{A}{r^{12}}$ to the text "Termo repulsivo".
- An arrow points from $-\frac{B}{r^6}$ to the text "Termo atractivo".

Forças de van der Waals



Os parâmetros **A** e **B** estão relacionados com *distância ótima* R_m e com a *energia mínima* E_m da seguinte forma:

$$E_m = -\frac{B^2}{4A}$$

$$R_m = \sqrt[6]{\frac{2A}{B}}$$

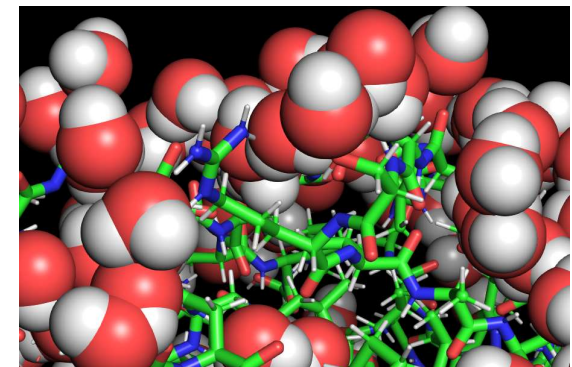
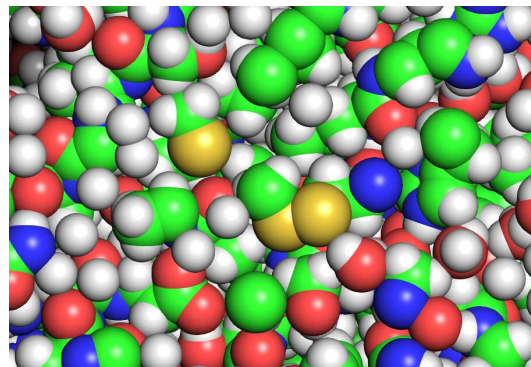
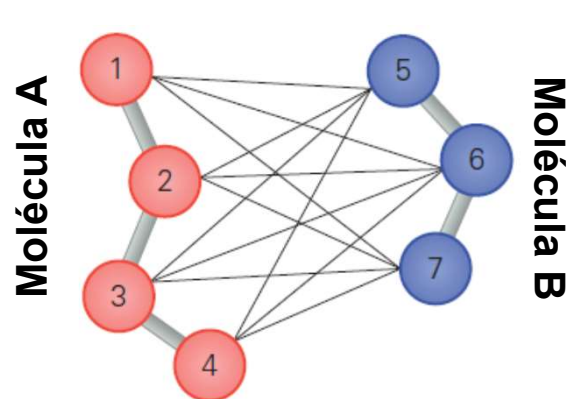
$$V(r) = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6}$$

Termo
repulsivo

Termo
atractivo

Forças de van der Waals

- Embora bastante fracas e de curto alcance, representam um fracção considerável da energia de interacção entre átomos não ligados devido ao denso empacotamento das macromoléculas
- O soma de muitas interacções fracas acaba por representar uma energia significativa
- São a origem da força atractiva entre átomos não polares.
- Dão um contributo significativo para a estabilização da estrutura nativa das proteínas, uma vez que o empacotamento no interior da proteína é mais eficaz do que na interface proteína-água



Forças de van der Waals

- Os parâmetros de van der Waals podem ser estimados a partir de análise estrutural por difracção de raios X em moléculas pequenas, calores de sublimação e outros métodos físicos.
- Os valores abaixo são estimativas para os átomos de maior ocorrência em proteínas. Note-se que os parâmetros variam para cada par de átomos considerado.

		E_m (kcal/mol)		R_m (Å)
H alifático <> H alifático		-0,04		2,92
C alifático <> C alifático		-0,04		4,12
O carbonilo <> O carbonilo		-0,20		3,12
N amida <> N amida		-0,11		3,51

$$E_m = -\frac{B^2}{4A}$$

$$R_m = \sqrt[6]{\frac{2A}{B}}$$

$$V(r) = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6}$$

Energia térmica média do solvent a 298K : **0.593 kcal/mol**

Forças electrostáticas

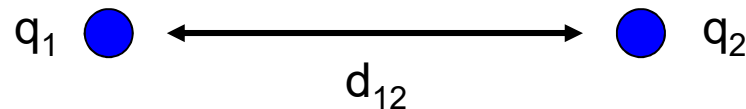
- Todas as interacções entre átomos são, em última análise, electroestáticas. Pondo de lado as interacções covalentes e as forças dispersivas, ficam todas as interacções entre átomos ou grupos total ou parcialmente carregados.
- A energia potencial E_p de um sistema de cargas q_1 , q_2 é dada por:

$$E_p = \frac{1}{D} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1 q_2}{d_{12}}$$

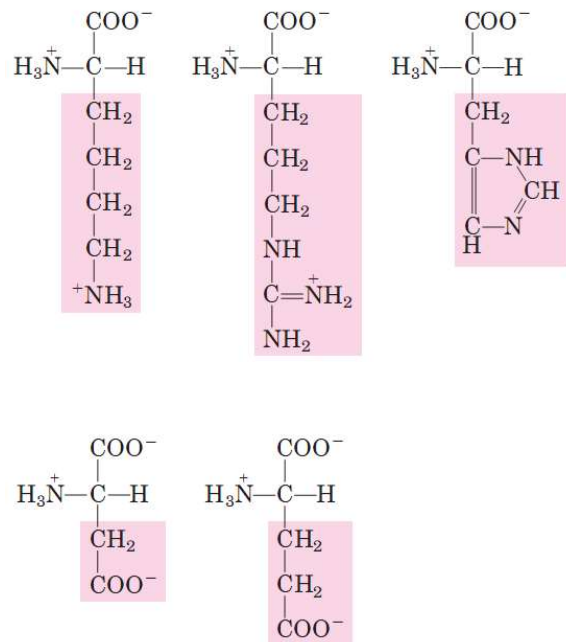
D - permeabilidade *relativa* do meio.

Água: D~80

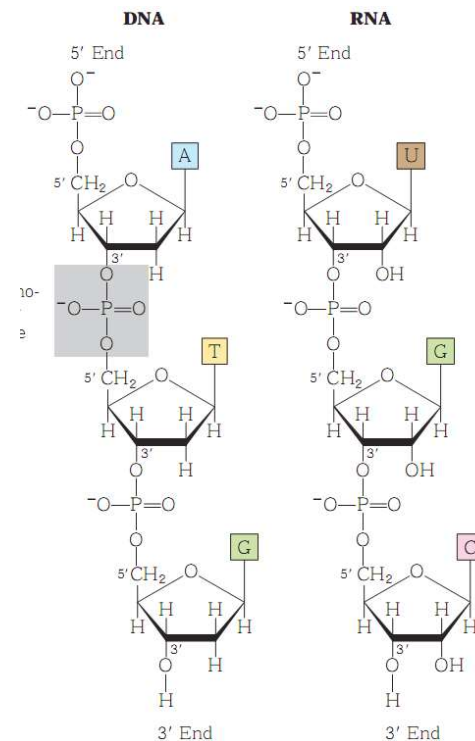
Vácuo: D=1



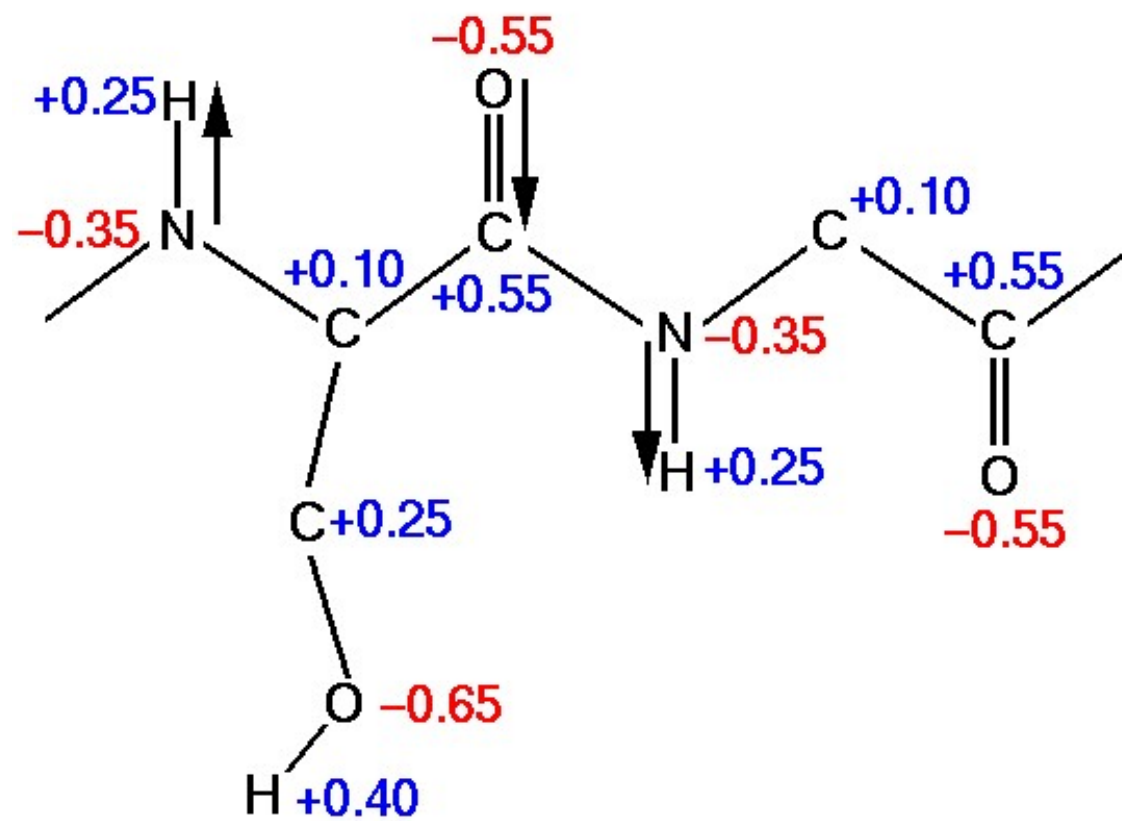
- As macromoléculas biológicas possuem grupos que apresentam carga formal não-nula a pH fisiológico - a interacção electrostática entre esses grupos e/ou iões do meio circundante tem grande impacto na estrutura, propriedades e funcionalidade



Aminoácidos carregados

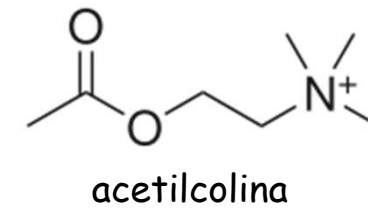
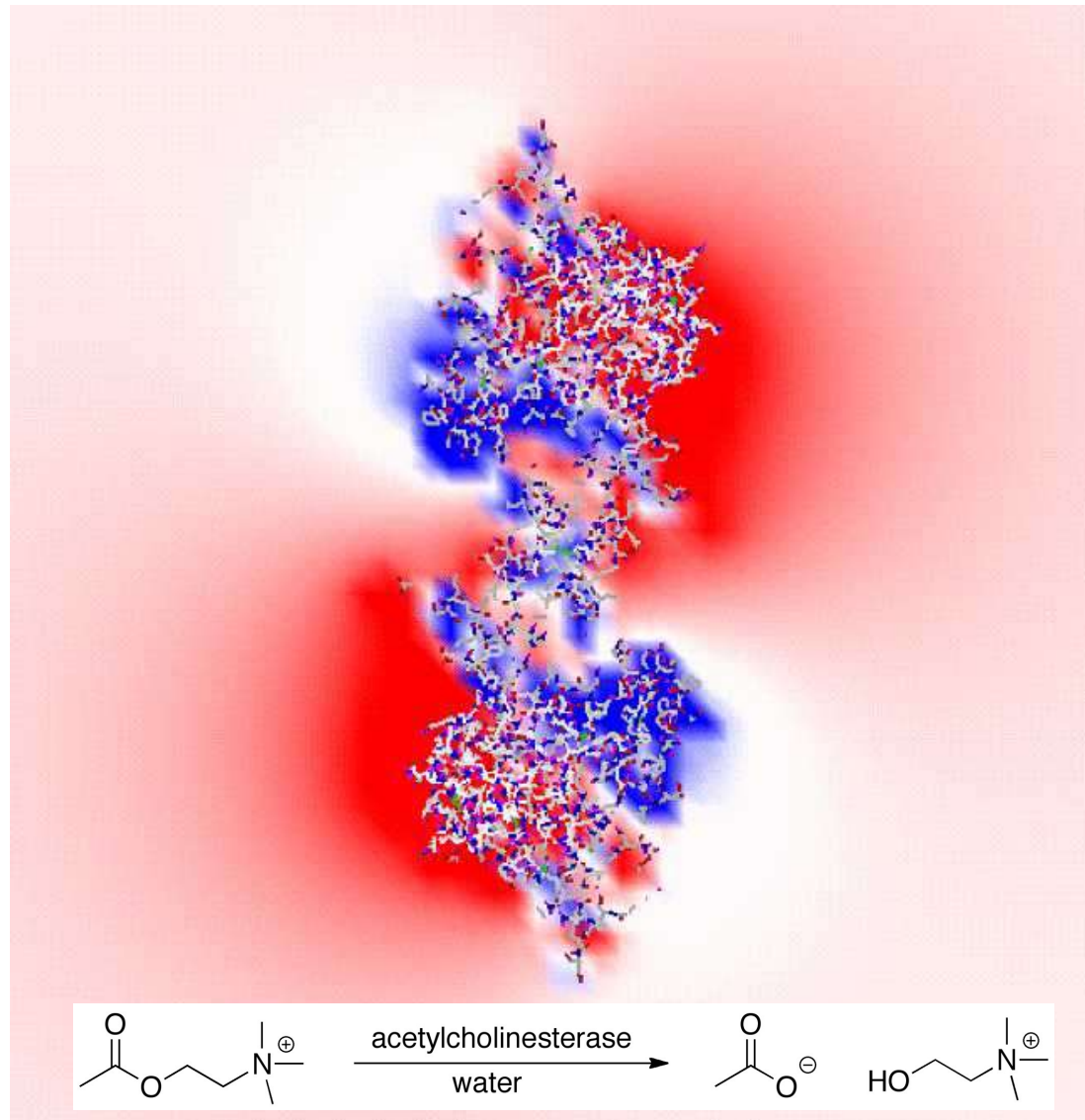


Carga negativa nos ácidos nucleicos



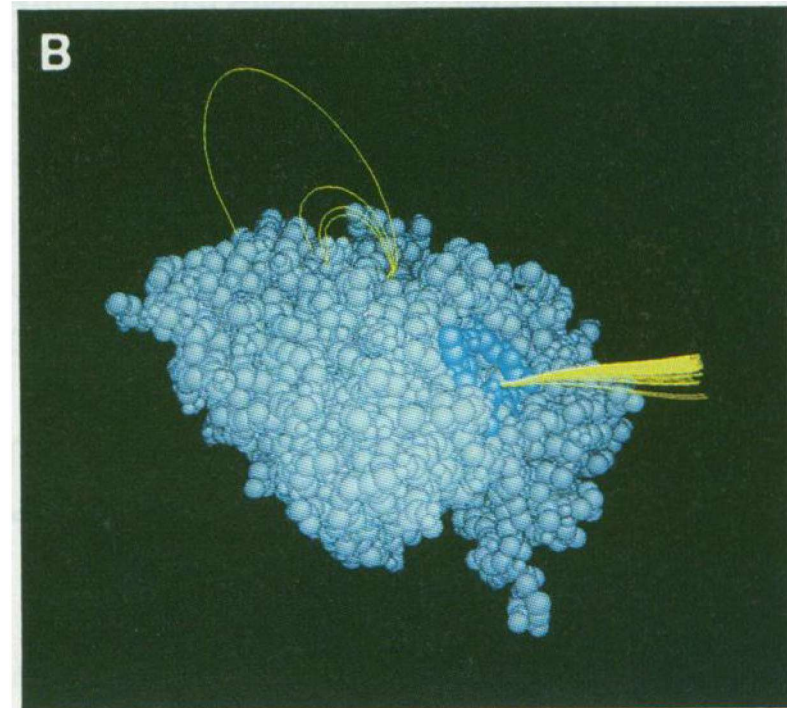
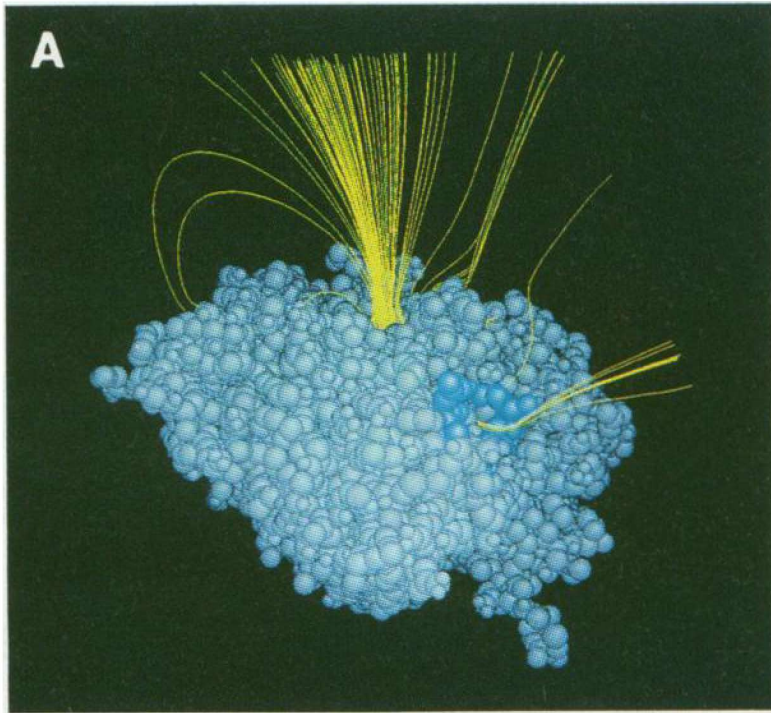
Cargas parciais numa proteína

Potencial electroestático da acetilcolina esterase



 negativo

 positivo

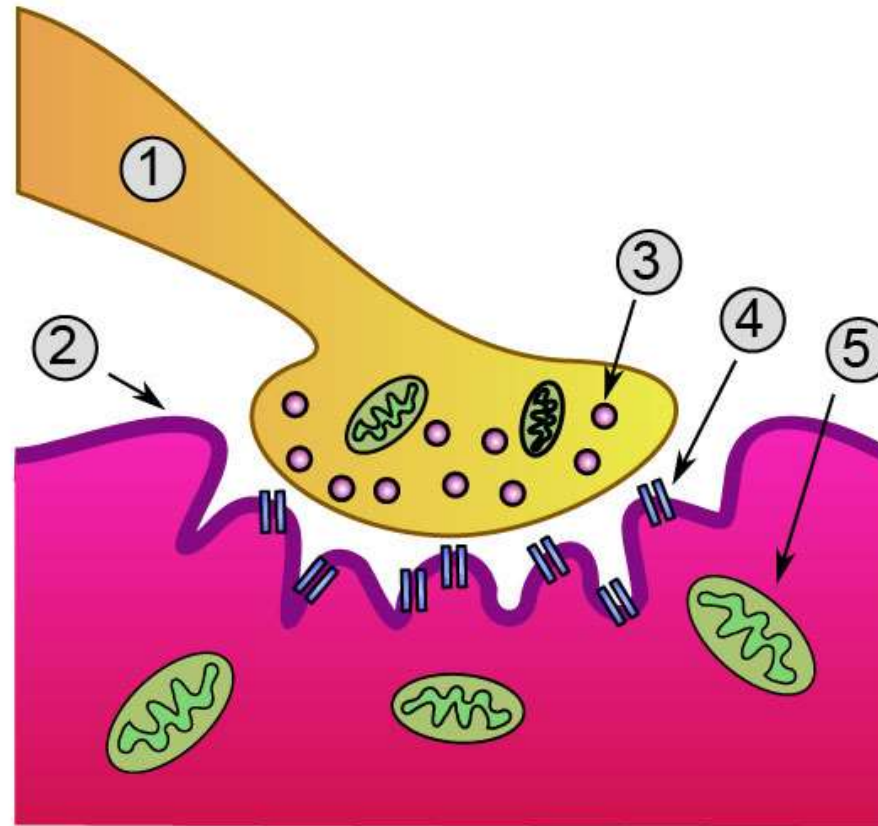


Science **263**:1276-1278(1994)

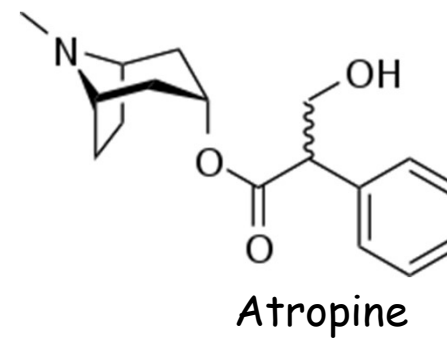
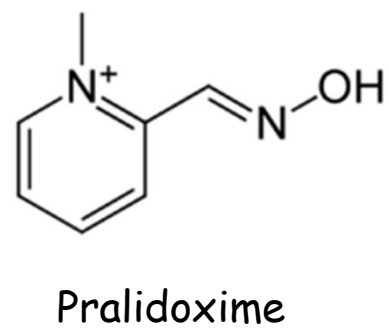
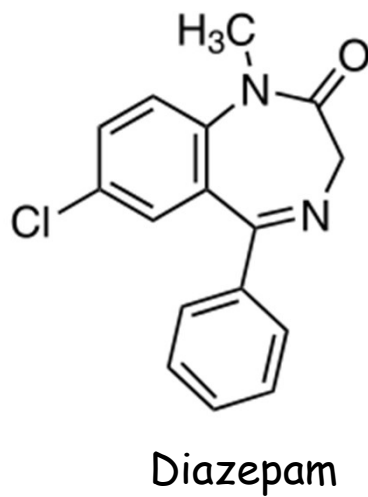
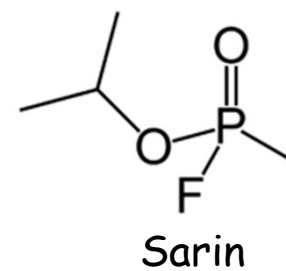
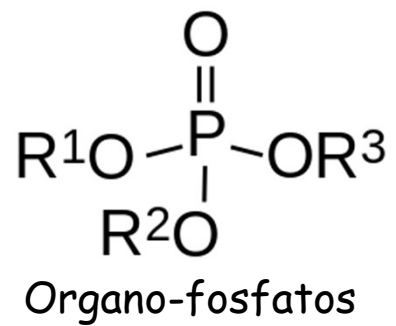
Junção neuro-muscular

Neurónio motor

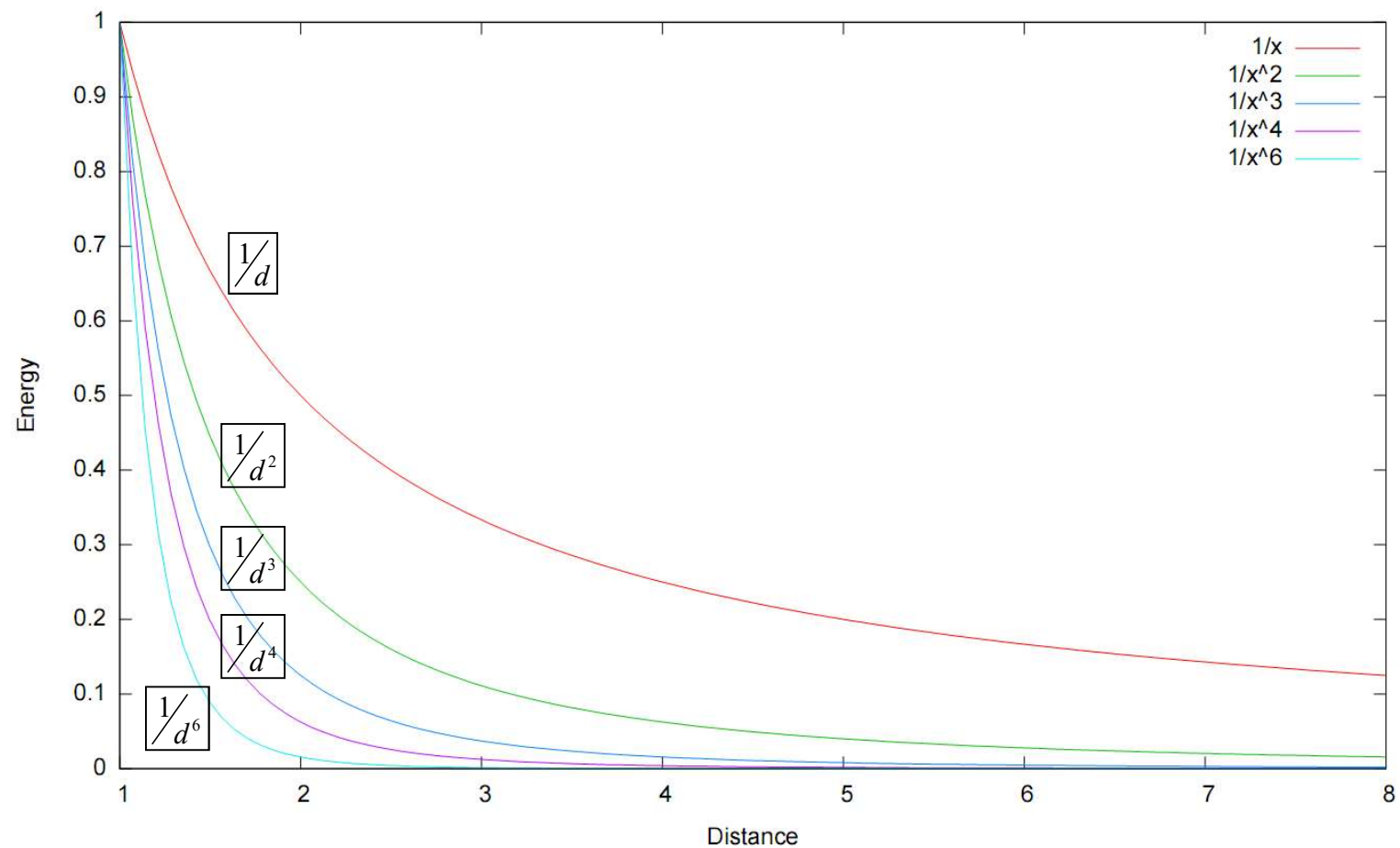
Fibra muscular



- 1 - terminal pre-sináptico
- 2 - Sarcolema
- 3 - vesícula sináptica
- 4 - receptor nicotínico da acetil-colina
- 5 - Mitocôndria



Decaimento das interações electrostáticas com a distância



- As forças electroestáticas entre cargas pontuais têm, comparativamente, um alcance muito maior que as demais forças interatómicas relevantes para o estudo das proteínas. Este alcance resulta da dependência em $1/r$ do campo electroestático com a distância

- Para interacções carga-dipolo ou dipolo-dipolo a dependência da distância já é em potências inversas de r de ordem superior, pelo que o seu efeito se faz sentir a uma distância muito menor.

Tipo de Interacção	Carga-Carga	Carga-Dipolo	Dipolo-Dipolo	Carga-Dipolo Induzido
Dependência em r	$1/r$	$1/r^2$	$1/r^3$	$1/r^4$

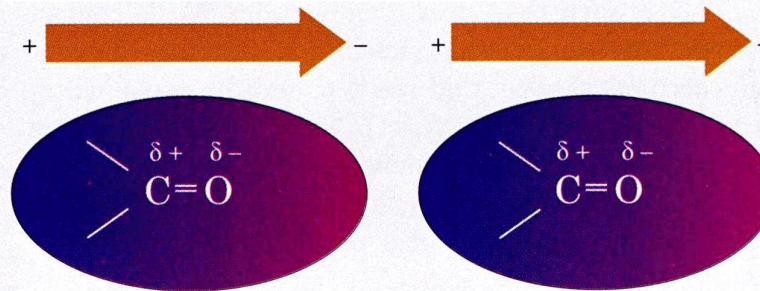
- As proteínas possuem grupos que apresentam carga formal não-nula a pH fisiológico ; a interacção electrostática entre esses grupos e/ou iões do meio circundante tem grande impacto na estrutura, propriedades e funcionalidade
- A existência de *dipolos permanentes e induzidos* vem aumentar a complexidade dos efeitos electrostáticos nas macromoléculas biológicas. Os dipolos permanentes resultam da diferença de electronegatividade entre átomos covalentemente ligados, enquanto os dipolos induzidos resultam do efeito do campo electrostático sobre as nuvens electrónicas de cada átomo. A magnitude do dipolo induzido depende da *polarizabilidade* do átomo em questão

Elemento	C	O	N	H	S	P	F	Cl	Br	I
Polarizabilidade(\AA^3)	1.51	0.57	1.03	0.17	2.99	2.48	0.22	2.16	3.29	5.45

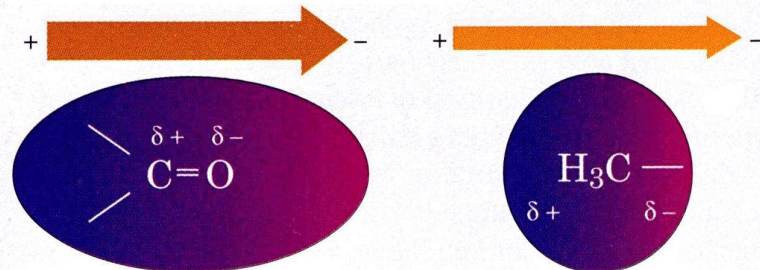
Polarizabilidades médias dos elementos

Interacções entre dipolos

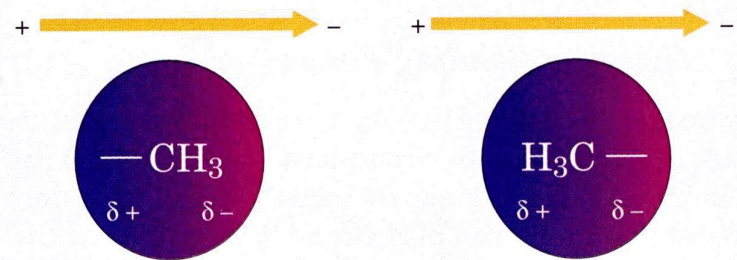
Interacções entre dipolos permanentes



Interacção dipolo permanente-dipolo induzido



Forças dispersivas (de London)



As macromoléculas no meio aquoso

- A constante dielétrica elevada da água reduz a magnitude das interacções electrostáticas em cargas nela imersas devido à capacidade de reorientação do dipolo da molécula de água (resposta dieléctrica)
- O efeito conjunto dos dipolos permanentes e induzidos no interior das macromoléculas confere-lhe propriedades dielétricas bem distintas das da água, correspondente a um meio homogéneo de constante dieléctrica muito menor que a da água.
- A magnitude das interacções entre cargas diminui geralmente com força iónica do meio, já que os iões em solução contribuem para o efeito de blindagem do solvente.

Blindagem das interacções electrostáticas

A força de atracção efectiva entre 2 iões na água é dada por :

$$F = q_1 q_2 / 4\pi\epsilon_0 D r^2$$

em que r é a distância entre os iões, q_1 e q_2 as suas cargas e D a constante dieléctrica relativa do meio, que para a água é 78.5.

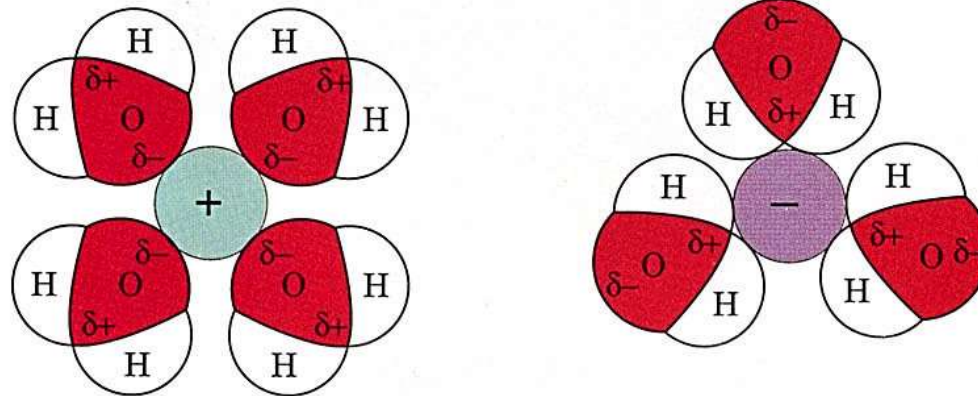


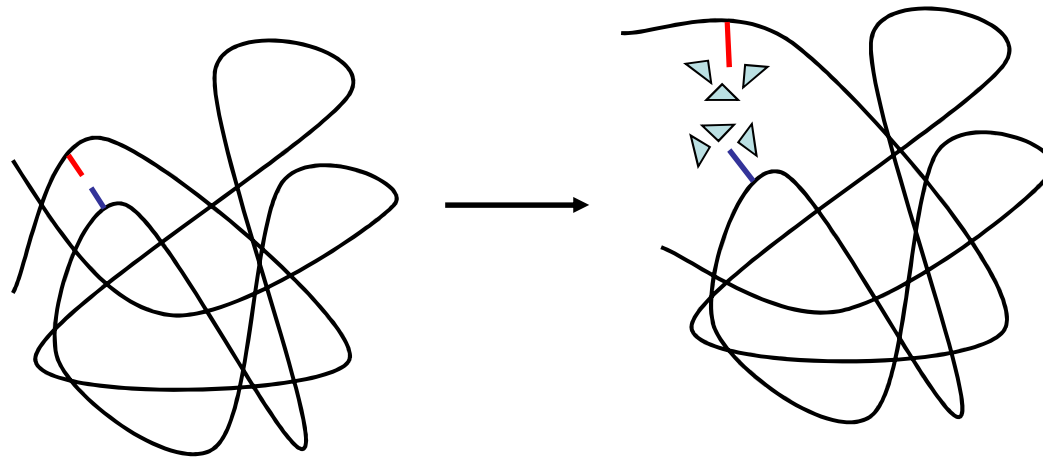
TABLE 2-1. DIELECTRIC CONSTANTS AND PERMANENT MOLECULAR DIPOLE MOMENTS OF SOME COMMON SOLVENTS

Substance	Dielectric Constant	Dipole Moment (debye)
Formamide	110.0	3.37
Water	78.5	1.85
Dimethyl sulfoxide	48.9	3.96
Methanol	32.6	1.66
Ethanol	24.3	1.68
Acetone	20.7	2.72
Ammonia	16.9	1.47
Chloroform	4.8	1.15
Diethyl ether	4.3	1.15
Benzene	2.3	0.00
Carbon tetrachloride	2.2	0.00
Hexane	1.9	0.00

Source: Brey, W.S., *Physical Chemistry and Its Biological Applications*, p. 26, Academic Press (1978).

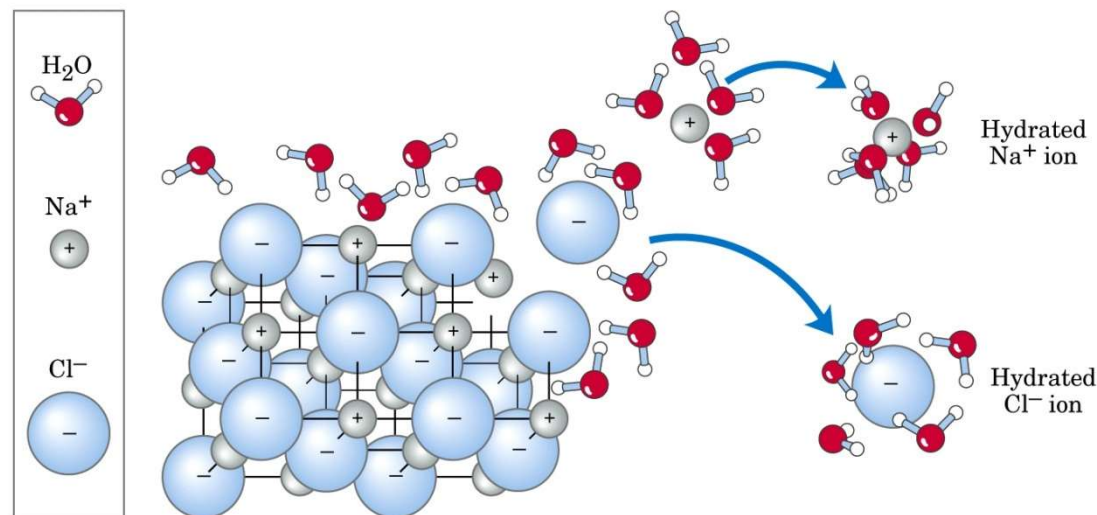
Solvatação de cargas

- Apesar da energia de interacção electrostática entre partículas carregadas ser muito alta (por exemplo a energia de interacção entre um ião Na^+ e um ião Cl^- é de 120 kcal/mol à distância de contacto, comparável à energia de ligação covalente), no meio aquoso ela é compensada por energias igualmente altas de interacção de cada partícula com as moléculas do solvente (energia de solvatação)
- O efeito de compensação da energia de solvatação justifica as baixas energias *efectivas* dos pares iónicos em proteínas, tendo estes um papel pouco importante na estabilização da estrutura nativa da proteína.



Solução aquosa de substâncias carregadas

A água forma ligações de hidrogênio que competem com as interações entre as partículas da substância carregada e possibilitam a sua dissolução.



A dissolução de sais em água é acompanhada de um aumento de entropia ($\Delta S > 0$) e de uma variação de entalpia muito pequena ($\Delta H \approx 0$), pelo que

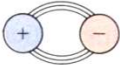

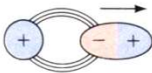

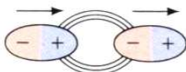




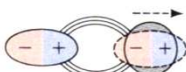


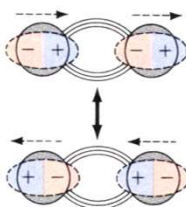

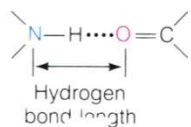
$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S < 0,$$

sendo o processo favorável.

Solubilities of Some Gases in Water

Gas	Structure*	Polarity	Solubility in water (g/L) [†]
Nitrogen	$\text{N}\equiv\text{N}$	Nonpolar	0.018 (40 °C)
Oxygen	$\text{O}=\text{O}$	Nonpolar	0.035 (50 °C)
Carbon dioxide	$\begin{array}{ccc} \delta^- & & \delta^- \\ \leftarrow & & \rightarrow \\ \text{O}=\text{C}=\text{O} \end{array}$	Nonpolar	0.97 (45 °C)
Ammonia	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \quad \diagup \\ \text{N} \\ \downarrow \delta^- \end{array}$	Polar	900 (10 °C)
Hydrogen sulfide	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \\ \downarrow \delta^- \end{array}$	Polar	1,860 (40 °C)

Interacções polares

TYPE OF INTERACTION	MODEL	EXAMPLE	DEPENDENCE OF ENERGY ON DISTANCE	COMMENT
(a) Charge–charge		—NH_3^+ 	$1/r$	Longest-range force; nondirectional
(b) Charge–dipole		—NH_3^+ 	$1/r^2$	Depends on orientation of dipole
(c) Dipole–dipole		 	$1/r^3$	Depends on <i>mutual</i> orientation of dipoles
(d) Charge–induced dipole		—NH_3^+ 	$1/r^4$	Depends on polarizability of molecule in which dipole is induced
(e) Dipole–induced dipole		 	$1/r^5$	Depends on polarizability of molecule in which dipole is induced
(f) Dispersion			$1/r^6$	Involves mutual synchronization of fluctuating charges
(g) Hydrogen bond	DONOR—H...ACCEPTOR	 Hydrogen bond length	Length of bond fixed	Depends on donor–acceptor pair

Decaimento das interacções electrostáticas com a distância

