

Hidrofobicidade

A excelentes qualidades da água como solvente de uma grande variedade de substâncias podem ser explicadas pela polaridade da molécula de água e pela facilidade de formação ligações de hidrogénio como dador ou como aceitador. Por outro lado, a incapacidade que a água revela de dissolver substâncias apolares é geralmente denominada efeito hidrofóbico. A natureza deste processo foi sucintamente descrita por G.S.Hartley em 1939:

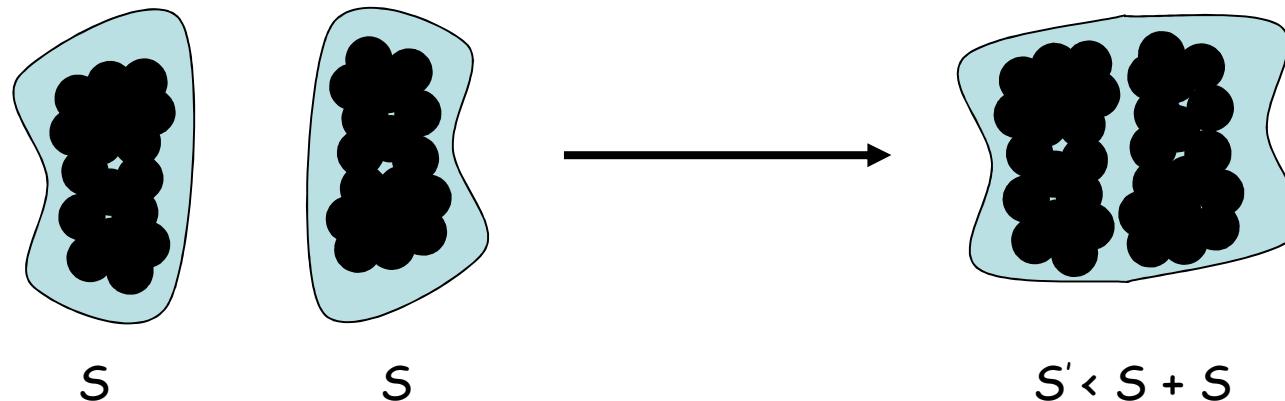
"[...] the antipathy of the paraffin chain for water is, however, frequently misunderstood. There is no question of actual repulsion between individual water molecules and the paraffin chain, nor there is any very strong attraction of paraffin chains for one another. There is, however, a very strong attraction of water molecules for one another in comparison with which the paraffin-paraffin or paraffin-water attractions are very slight."

Este texto indica-nos que o adjetivo hidrofóbico pode ser um pouco enganador, já que as moléculas de parafina poderão, até, interagir mais favoravelmente com a água do que entre si. É a extrema coesão interna da água que justifica o efeito observado.

Efeito ou interacção ?

O uso termo *efeito* é preferível ao do termo *interacção*, porque esta “*interacção*” entre moléculas não-polares é uma interacção *aparente*, resultando de um balanço competitivo entre diversos tipos de interacções, essas sim reais.

A “*interacção*” hidrofóbica ocorre porque as moléculas excluídas da fase aquosa tendem a minimizar a superfície de contacto com o solvente, e a sua agregação é a forma de o conseguir:



A água, um solvente especial

A densidade da água líquida é superior à do gelo

- A tensão superficial é cerca de duas vezes superior ao valor médio para outros líquidos
- A constante dielétrica da água é 80, sendo inferior a 30 para a grande parte dos líquidos conhecidos
- Os pontos de fusão e ebulação são anormalmente altos para uma molécula com as dimensões da da água
- A capacidade calorífica da água é anormalmente alta e não pode ser explicada exclusivamente em termos de energias vibracionais
- O volume molar do gelo ($19.6 \text{ cm}^3\text{mol}^{-1}$) é superior ao da água líquida ($18.0 \text{ cm}^3\text{mol}^{-1}$) a 0°C , e muito superior ao esperado para o empacotamento de esferas com um raio comparável ao da molécula de água ($10.0 \text{ cm}^3\text{mol}^{-1}$)
- O volume molar da água aumenta quando a água líquida é arrefecida abaixo dos 4°C
- A viscosidade da água é anormalmente alta, e diminui com o aumento de pressão, ao contrário do que acontece com quase todos os líquidos
- Na água líquida, cada molécula tem em seu redor 4-5 vizinhos, em vez dos 10-12 esperados para um empacotamento compacto de esferas

Propriedades da água

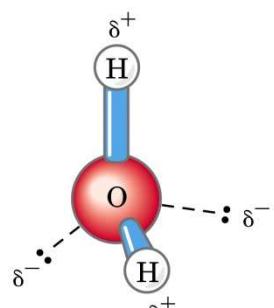
Melting Point, Boiling Point, and Heat of Vaporization of Some Common Solvents

	Melting point (°C)	Boiling point (°C)	Heat of vaporization (J/g)*
Water	0	100	2,260
Methanol (CH_3OH)	−98	65	1,100
Ethanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)	−117	78	854
Propanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	−127	97	687
Butanol ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$)	−90	117	590
Acetone (CH_3COCH_3)	−95	56	523
Hexane ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$)	−98	69	423
Benzene (C_6H_6)	6	80	394
Butane ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)	−135	−0.5	381
Chloroform (CHCl_3)	−63	61	247

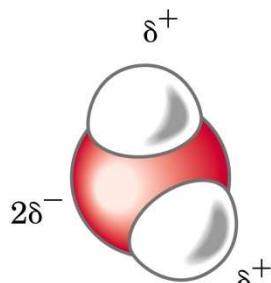
*The heat energy required to convert 1.0 g of a liquid at its boiling point, at atmospheric pressure, into its gaseous state at the same temperature. It is a direct measure of the energy required to overcome attractive forces between molecules in the liquid phase.

Propriedades da água

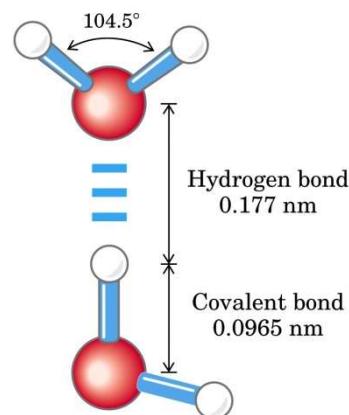
A água apresenta propriedades físicas bastante diferentes da maioria dos líquidos, que podem ser explicadas pela existência de forças atractivas entre as suas moléculas. Estas forças resultam da diferente *electronegatividade* do oxigénio e hidrogénio, que provocam uma distribuição assimétrica de carga na molécula de água.



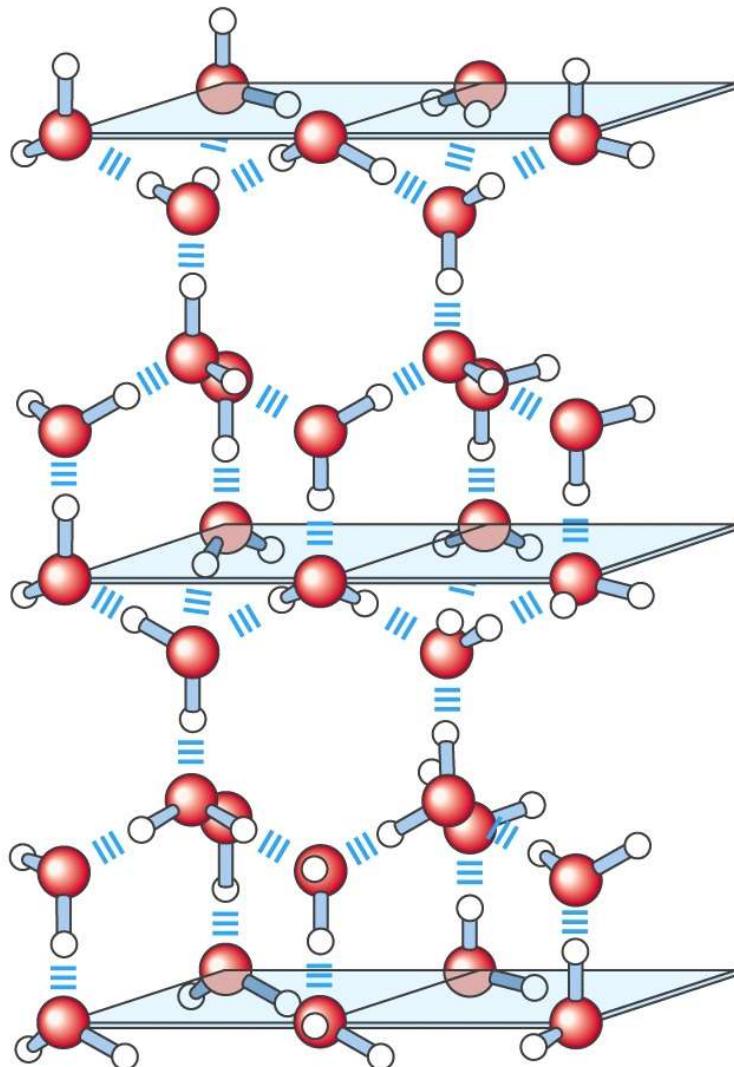
$\sim 23 \text{ kJ/mol}$



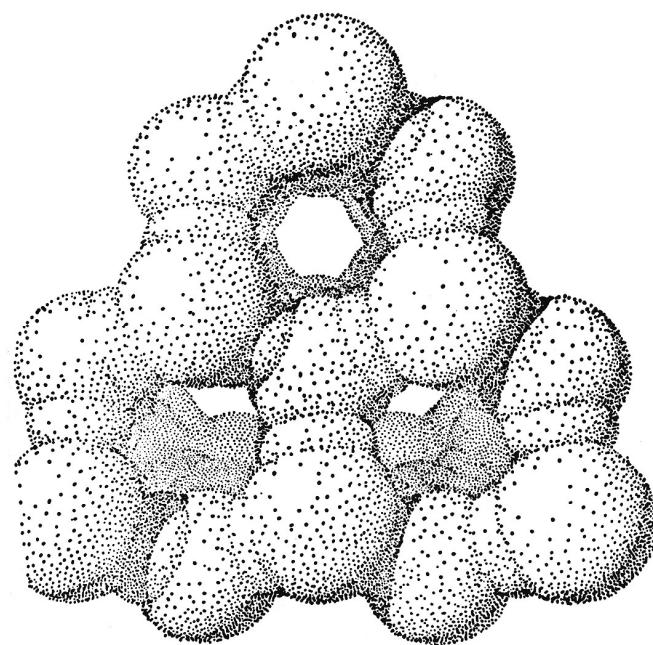
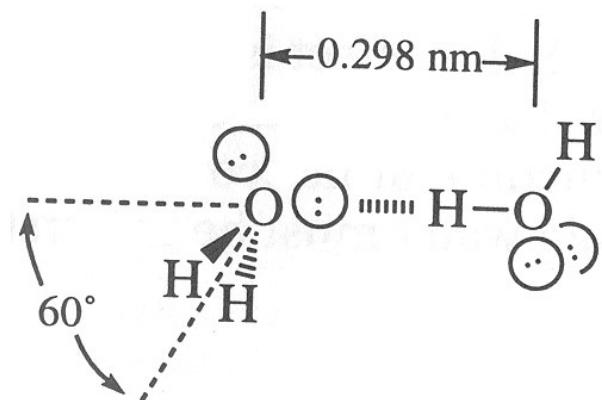
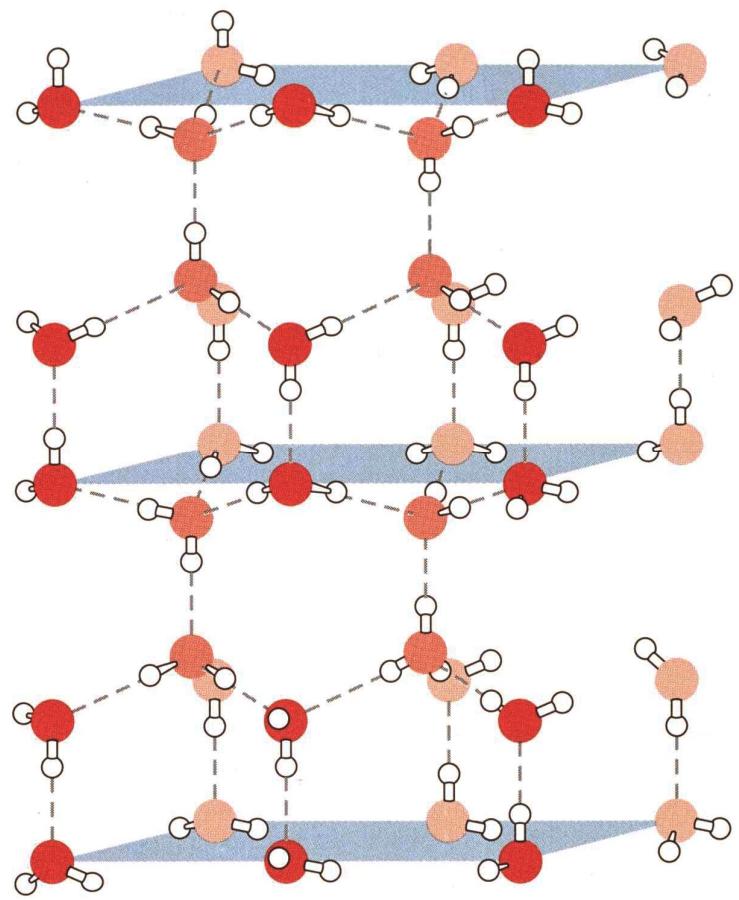
1-20 ps



Estrutura do gelo



Estrutura do gelo. Cada molécula de água estabelece ligações de hidrogénio com 4 moléculas circundantes. O colapso deste retículo tetraédrico explica a diminuição de volume associado à fusão do gelo.

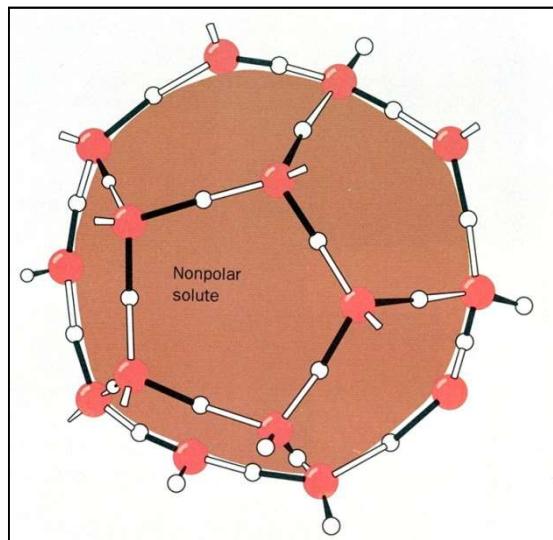


A dissolução de substâncias apolares em água é um processo desfavorável

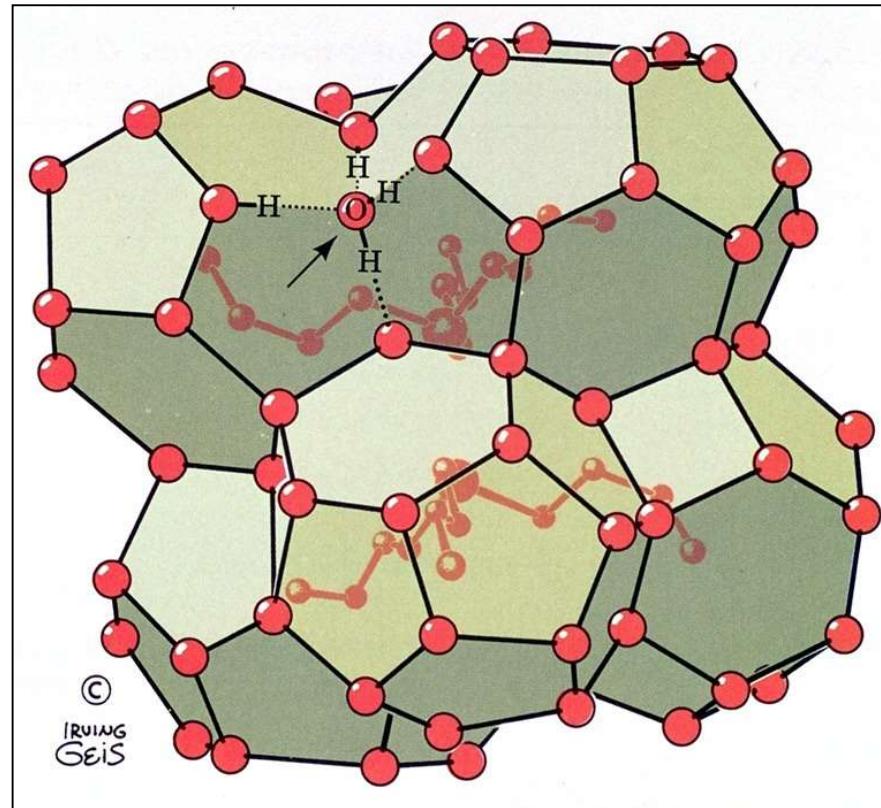
Os compostos não-polares forçam as moléculas de água a assumir conformações energeticamente desfavoráveis na interface soluto-solvente.

A rotura das ligações de hidrogénio da água não é totalmente compensada por formação de ligações soluto-água ($\Delta H > 0$), e a criação de estruturas de água ordenada na interface provoca uma diminuição de entropia ($\Delta S < 0$), pelo que temos

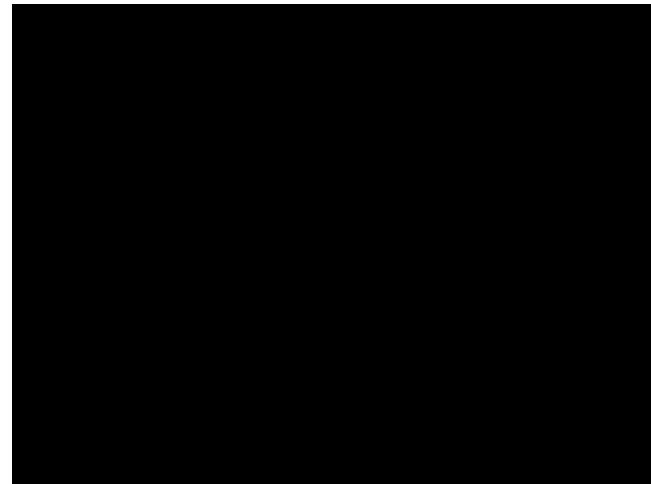
$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S > 0$$



Estrutura ordenada da água em torno de um solute não polar. As moléculas de água organizam-se de modo a maximizar o número de ligações de hidrogénio.



Estrutura de um **clatrato**. Os clatratos são complexos cristalinos de água e um solvente não-polar. Os clatratos são considerados bons modelos para a estrutura da água líquida em torno de um solvente não-polar.



Quantificação da hidrofobicidade

A quantificação do efeito hidrofóbico pode ser feita a partir da medição de energias de transferência de substratos entre uma fase aquosa e uma fase orgânica. A energia livre de transferência, $\Delta G_{A,w \rightarrow I}^0$, entre a água e o solvente I é dada por

$$\Delta G_{A,w \rightarrow I}^0 = \lim_{X_A \rightarrow 0} (-RT \ln K_P^A)$$

em que K_P^A é a constante de partição entre os dois solventes (quociente das fracções molares).

As energias livres de transferência de solutos hidrofóbicos da água para um solvente orgânico são negativas. É precisamente esta energia negativa que produz o efeito hidrofóbico. Note-se que a entalpia é desfavorável ao processo, mas é compensada por um elevado aumento de entropia (à *temperatura ambiente*). Este resultado justifica a opinião corrente de que o efeito hidrofóbico é entrópico.

Quantificação do efeito hidrofóbico

- **Constante de partição:** a constante de partição de um solvente A entre uma fase aquosa (W) e outra não-polar (NP) é definido como:

$$K_{W,NP}^A = \frac{[A]_{NP}}{[A]_{Water}}$$

- **Energia de transferência:** a energia livre de transferência de um soluto entre as duas fases está relacionada com o coeficiente de partição:

$$\Delta G_{A,W \rightarrow NP}^0 = -RT \ln K_{W,NP}^A$$



Thermodynamic Properties of Transfer from Water to Another Solvent

solute	solvent	$\Delta G_{\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{solv}}^\circ$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta H_{\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{solv}}^\circ$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S_{\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{solv}}^\circ$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta C_{P(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{solv})}^\circ$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
CH ₄	benzene	-11	+12	+22	
CH ₄	CCl ₄	-12	+10	+24	
C ₂ H ₆	benzene	-16	+9	+25	-250
C ₂ H ₆	CCl ₄	-15	+7	+22	
C ₂ H ₆	C ₂ H ₆	-16	+10	+26	-280
C ₃ H ₈	C ₃ H ₈	-21	+8	+28	-290
<i>n</i> -C ₄ H ₁₀	<i>n</i> -C ₄ H ₁₀	-25	+4	+28	-290
C ₆ H ₆	benzene	-19	-2	+17	-430
C ₆ H ₅ CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₃	-22	-3	+20	-450
C ₂ H ₅ OH	C ₂ H ₅ OH	-3.3	+10	+13	-150
<i>n</i> -C ₃ H ₇ OH	<i>n</i> -C ₃ H ₇ OH	-6.6	+10	+17	-220
<i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	<i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	-5.1	+13	+18	-220
<i>n</i> -C ₄ H ₉ OH	<i>n</i> -C ₄ H ₉ OH	-9.3	+10	+19	-280
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ OH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ OH	-13	+8	+22	-350

Notem-se as energias livres *negativas* de transferência de molecular apolares para uma fase orgânica: esta energia negativa caracteriza o efeito hidrofóbico. A entalpia é desfavorável ao processo (positiva), mas é compensada por um elevado aumento de entropia (à temperatura ambiente). Este resultado fundamenta a opinião comum de que o efeito hidrofóbico é um efeito entrópico.

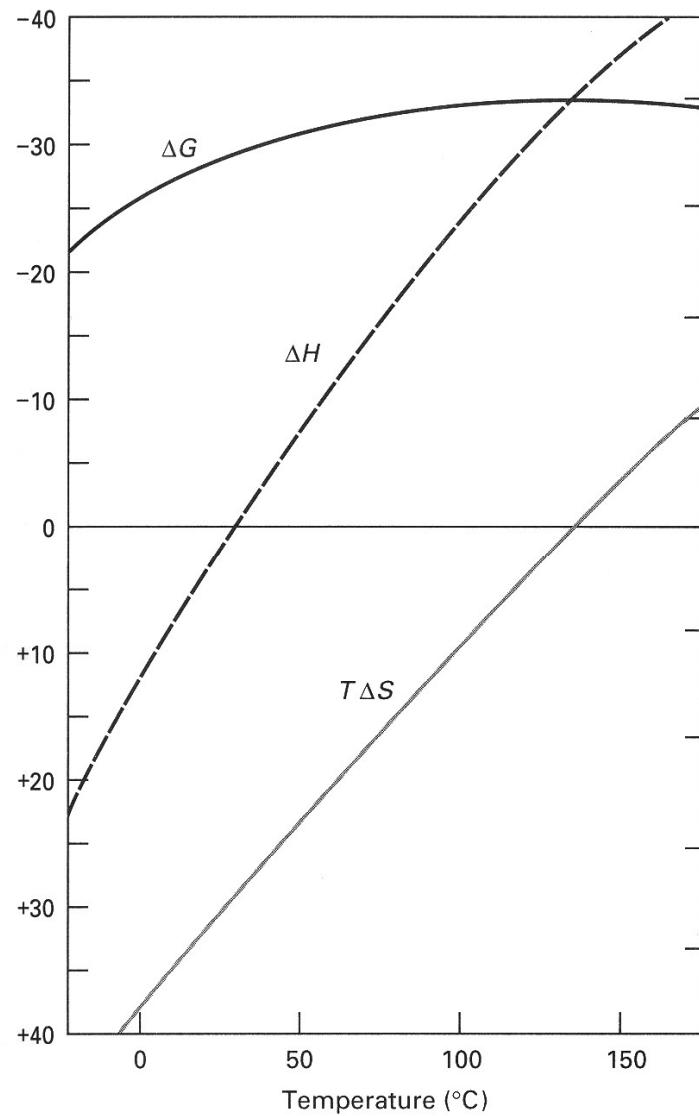
Aspectos termodinâmicos

Uma característica marcante do processo de transferência de solutos hidrofóbicos entre uma fase aquosa e uma fase orgânica é que ele é acompanhado de uma larga variação da capacidade calorífica C_p . Dado que

$$C_p = \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_p = T \left(\frac{\partial S}{\partial T} \right)_p$$

o efeito hidrofóbico tem de ter uma marcada dependência com a temperatura dos seus parâmetros termodinâmicos. É importante, portanto, analizar o fenômeno a diferentes temperaturas.

$\Delta C_{P(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{solv})}^\circ$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
-250
-280
-290
-290
-430
-450
-150
-220
-220
-280
-350



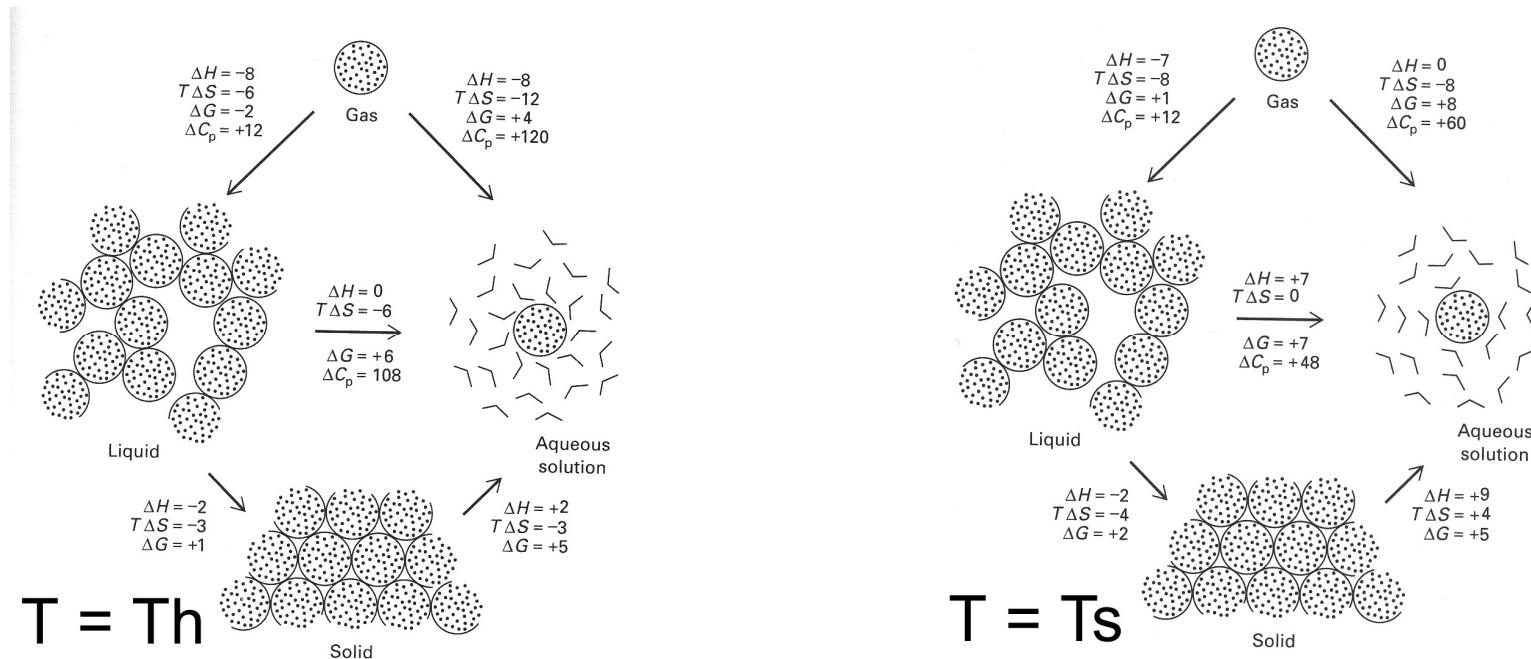
Partição do benzeno entre água e benzeno líquido

Efeito da temperatura

Quando se aumenta a temperatura, a magnitude da componente entálpica do processo aumenta também, enquanto a magnitude da componente entrópica decresce.

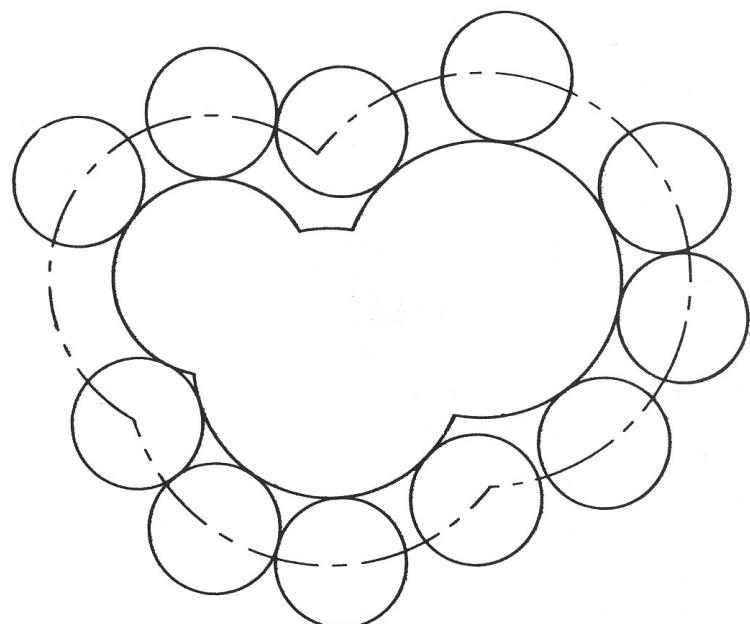
Eventualmente atinge-se uma temperatura T_s para a qual a variação de entropia do processo é nula. Este ponto coincide com o máximo da variação de energia livre, podendo então dizer-se que o efeito hidrofóbico é máximo quando puramente entálpico.

Define-se, também, uma temperatura T_h (próxima da temperatura ambiente), para a qual o processo tem uma variação de entalpia nula. Note-se que a interacção da fase gasosa com o líquido é favorável para todas as temperaturas inferiores a T_s .

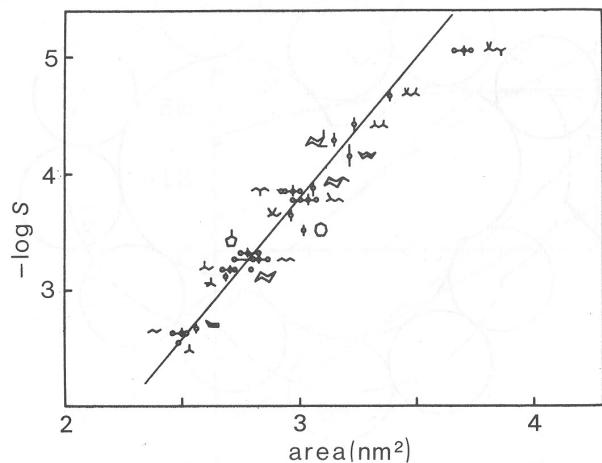


Hidrofobicidade e área superficial

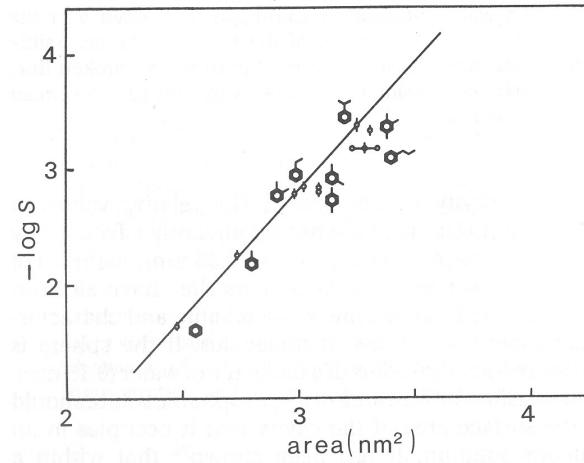
Uma vez que o efeito hidrofóbico está relacionado com a disruptão da estrutura da água na interface soluto-solvente, é de esperar que haja uma relação simples entre hidrofobicidade e área superficial do soluto.



É usual definir a área interfacial molécula-solvente a partir do conceito de *superfície acessível*. Esta superfície é construída fazendo rolar uma esfera de diâmetro $\sim 1.4 \text{ \AA}$ sobre a molécula de soluto - a posição dos centros das esferas define a superfície acessível.



Hidrocarbonetos alifáticos



Hidrocarbonetos aromáticos

Table 4.10 Thermodynamic Parameters for the Transfer at 25°C from Nonpolar Solvent to Water of 1 Å² of Accessible Surface Area of Various Chemical Groups

Chemical group	ΔG_{tr} (cal · mol ⁻¹ · Å ⁻²)	ΔH_{tr} (cal · mol ⁻¹ · Å ⁻²)	ΔC_p (cal · K ⁻¹ · mol ⁻¹ · Å ⁻²)
Aliphatic: —CH ₃ , —CH ₂ —, CH	+8	−26	0.370
Aromatic	−8	−38	0.296
Hydroxyl	−172	−238	0.008
Amide & amino: —NH—, NH ₂	−132	−192	−0.012
Carbonyl C: C=	+427	+413	0.613
Carbonyl O: ==O	−38	−32	−0.228
Thiol and sulfur: —SH, —S—	−21	−31	−0.001

From T. Ooi and M. Oobataka, *J. Biochem.* 103:114–120 (1988).

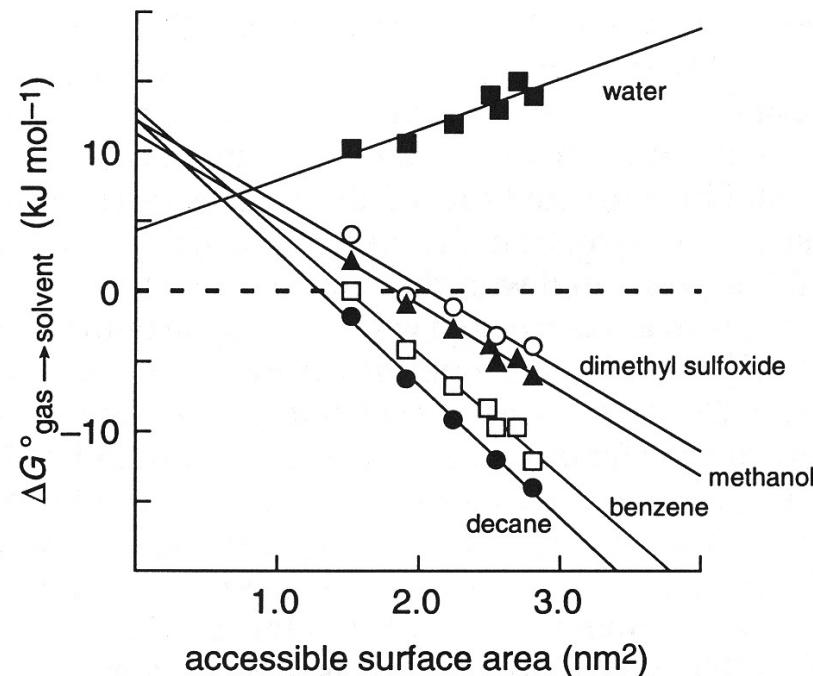
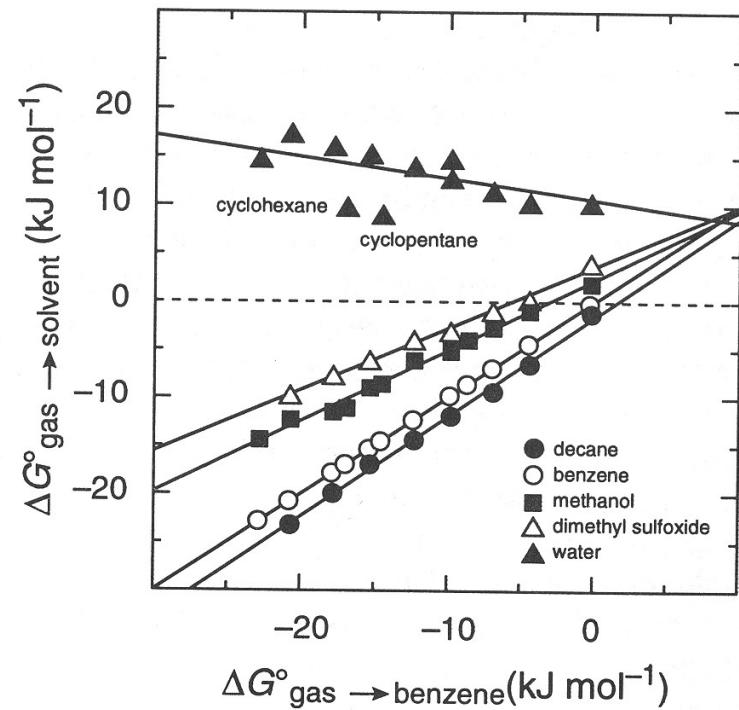
Energias de transferência gás-solvente

O cálculo das energias livres de transferência entre uma fase gasosa e um solvente permitem-nos decompor o processo de transferência entre solventes em termos energéticos mais simples.

Table 5–7: Standard Free Energy of Transfer^a from the Condensed Gas ($V_{\text{gas}} = \bar{v}_A$) to Solvent^b

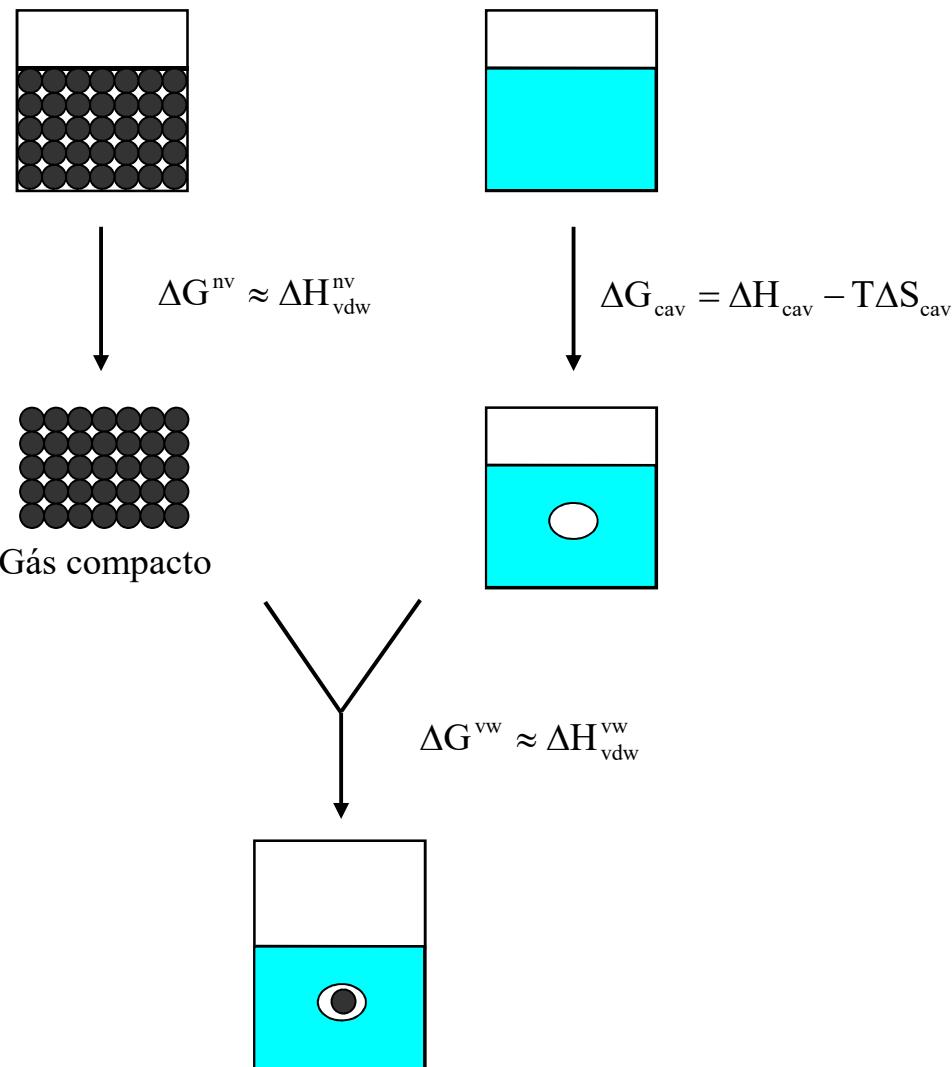
solvent	solute											
	CH ₄	C ₂ H ₆	C ₃ H ₈	n-C ₄ H ₁₀	n-C ₅ H ₁₂	n-C ₆ H ₁₄	n-C ₇ H ₁₆	n-C ₈ H ₁₈	iso-butane	cyclo-pentane	cyclo-hexane	(CH ₃) ₄ C (C ₂ H ₅) ₄ C
decane	-1.8	-6.2	-9.1	-12	-14	-17	-19.5	-23				
benzene	+0.1	-4.1	-6.7	-9.6	-12	-15	-17	-21	-8.3	-14	-17	-9.6
methanol	+2.3	-0.8	-2.6	-4.9	-5.9	-8.6	-11	-12	-3.7	-8.3	-11	-4.7
dimethyl sulfoxide	+4.1	-0.3	-1.0	-3.1	-3.8	-5.8	-7.5	-9.6				-22
water ^c	+10.3	+10.6	+12	+13	+14	+15.5	+16	+17.5	+14	+9.4	+9.9	+15
water ^d	+10.9	+12	+15	+18	+21	+24	+27	+29				+15

^aValues are in kilojoules mole⁻¹ at 25 °C. ^bValues⁸⁰ for the change in standard free energy for Reaction 5–60 using mole fraction for units of concentration in the solution were corrected by compressing the volume of the gas to the partial molar volume of the solute. Partial molar volumes were calculated²⁴ for each solute from the formulas developed by Traube.⁶⁹ ^cValues obtained using mole fraction as units of concentration in the solution. ^dValues obtained⁸¹ using molarity as units of concentration in the solution and only correcting for the expansion of the solution caused by dissolving the solute with Equation 5–61.



A dependência do efeito hidrofóbico com a dimensão do soluto é mais fortemente condicionada pela interacção com o solvente apolar do que com a água!

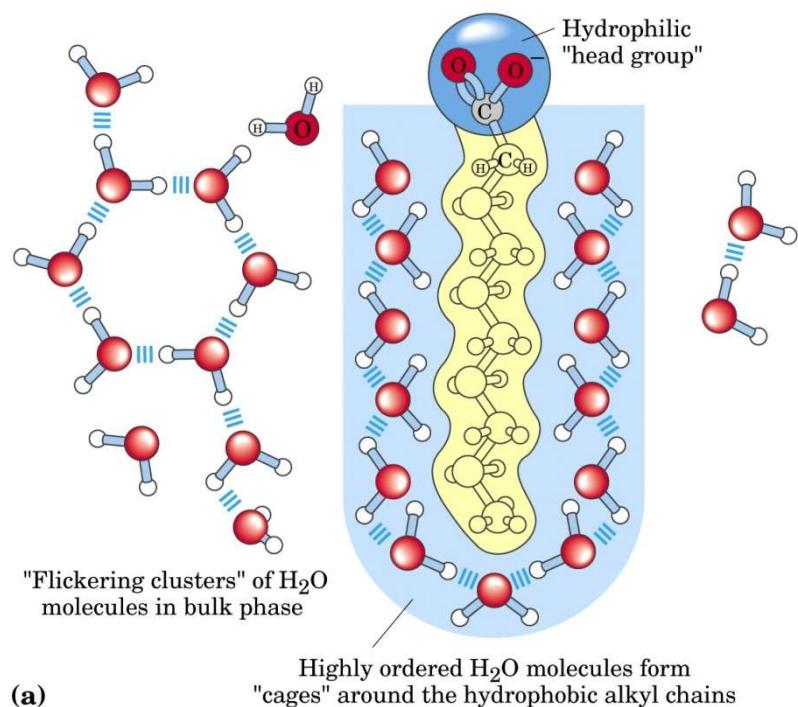
Balanço termodinâmico do efeito hidrofóbico



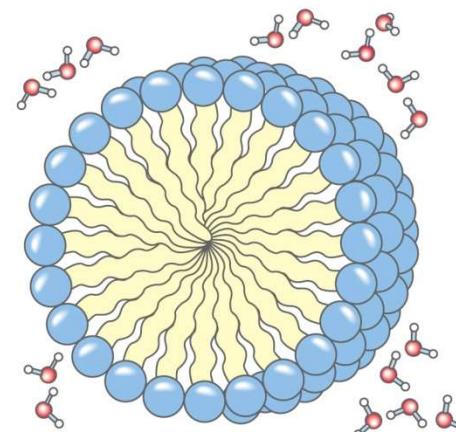
$$\boxed{\Delta G^{nw} \approx \Delta H_{vdw}^{nv} + \Delta H_{cav} - T\Delta S_{cav} + \Delta H_{vdw}^{vw}}$$

Moléculas anfipáticas

Substâncias cujas moléculas contêm simultaneamente regiões **hidrofílicas** e **hidrofóbicas** são denominadas anfipáticas.



Como consequência do efeito hidrofóbico, as moléculas anfipáticas tendem a expor as superfícies polares à água, e a tentar “esconder” as superfícies polares, o que produz a formação de estruturas ordenadas denominadas **micelas**.



Formação de micelas

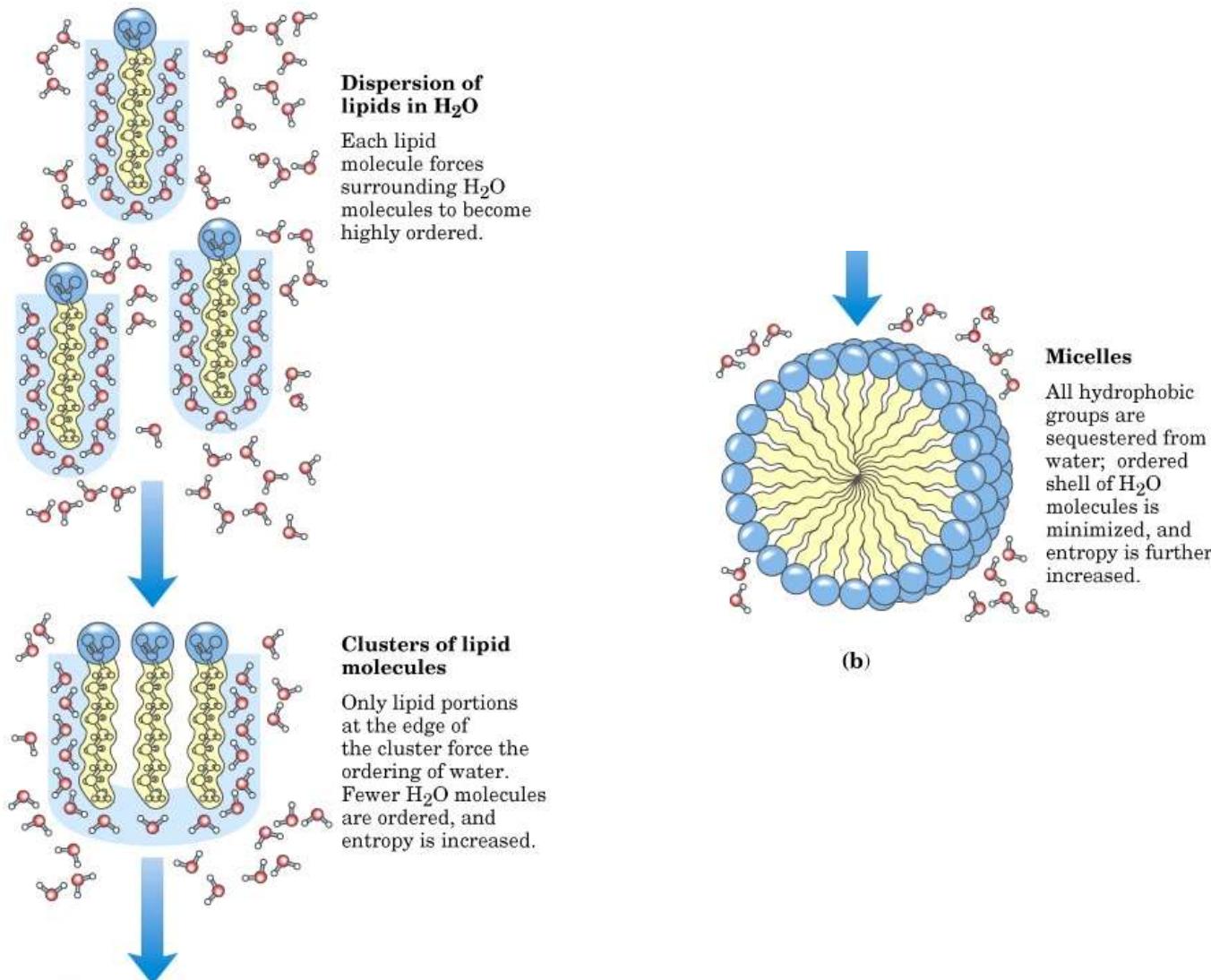
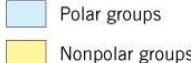


table 4-2

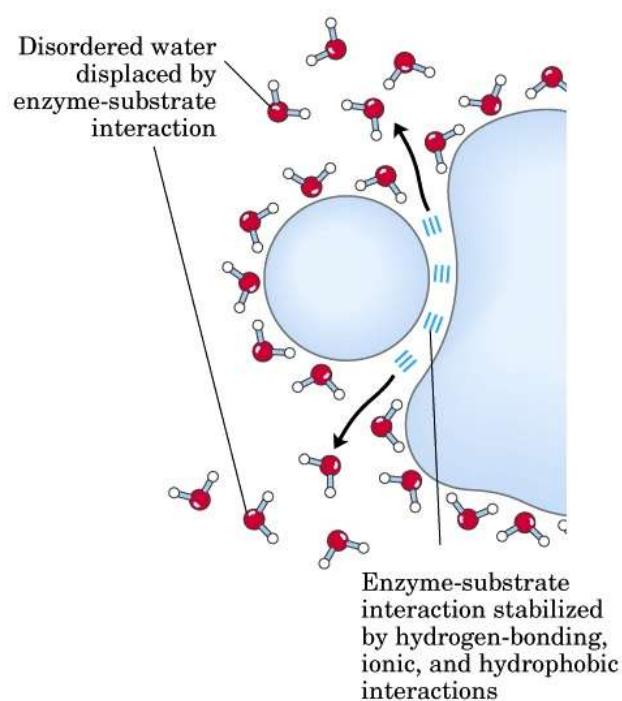
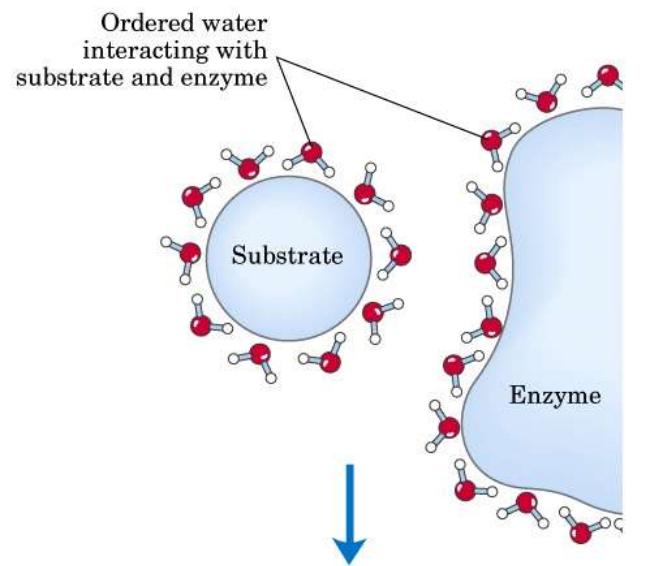
Some Examples of Polar, Nonpolar, and Amphipathic Biomolecules
(Shown as Ionic Forms at pH 7)

Polar		
Glucose		
Glycine	$\text{+NH}_3^+ - \text{CH}_2 - \text{COO}^-$	
Aspartate	+NH_3^+ $\text{OOC-CH}_2 - \overset{\text{+NH}_3^+}{\underset{\text{OOC}}{\text{CH}}} - \text{COO}^-$	
Lactate	$\text{CH}_3 - \overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}} - \text{COO}^-$	
Glycerol	$\text{HOCH}_2 - \overset{\text{OH}}{\underset{\text{HOCH}_2}{\text{CH}}} - \text{CH}_2\text{OH}$	
Nonpolar		
Typical wax	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7 - \text{CH=CH-}(\text{CH}_2)_6 - \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{O}$ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7 - \text{CH=CH-}(\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_2$	
Amphipathic		
Phenylalanine		
Phosphatidylcholine	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{O-CH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{O-CH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{\text{N}(\text{CH}_3)_3}{\text{O}}$	

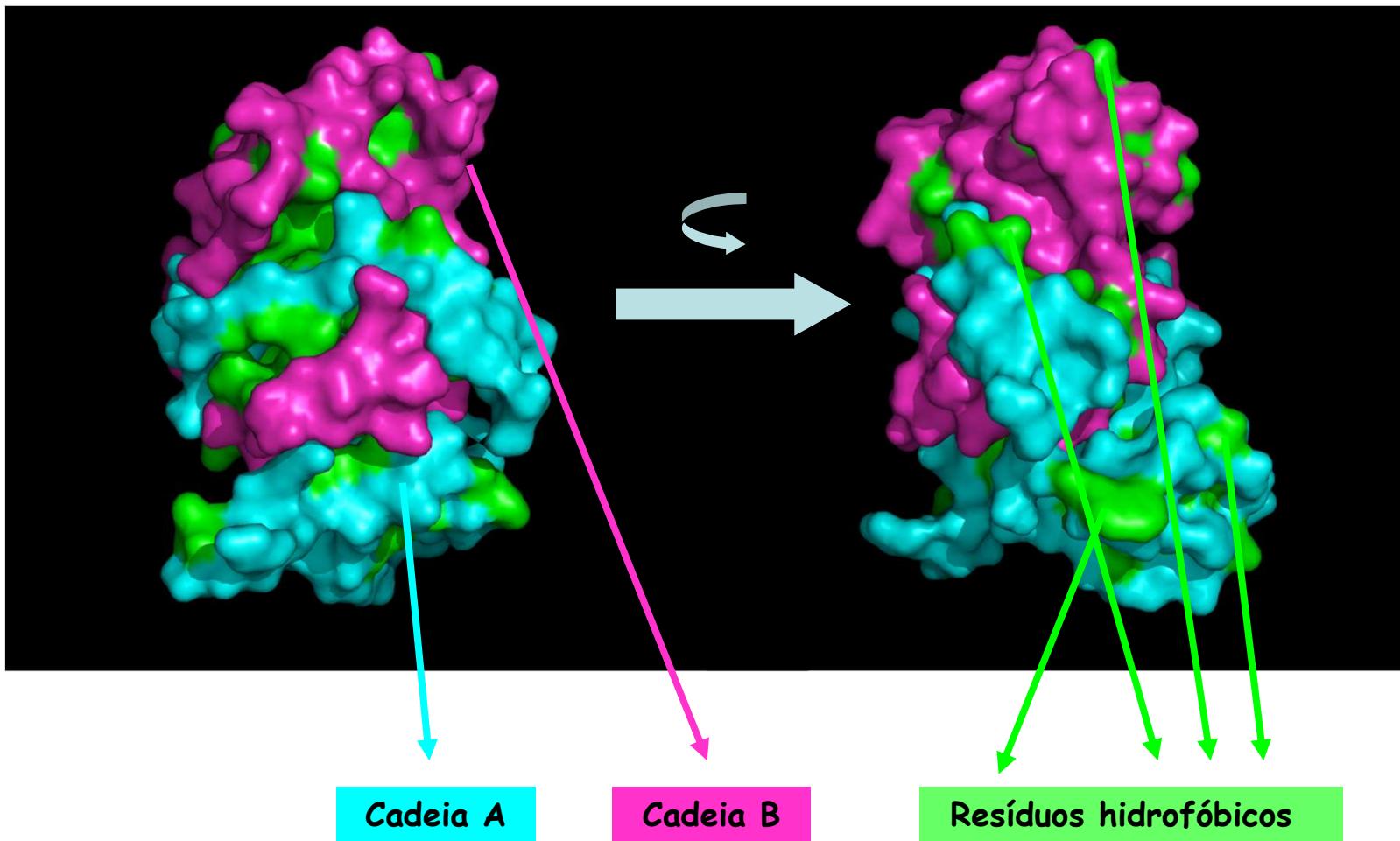
Existe uma grande variedade de moléculas biológicas anfipáticas: proteínas, lípidos de membrane, pigmentos, vitaminas, etc... possuem regiões polares e regiões apolares na sua superfície.

Importância bioquímica e estrutural do efeito hidrofóbico

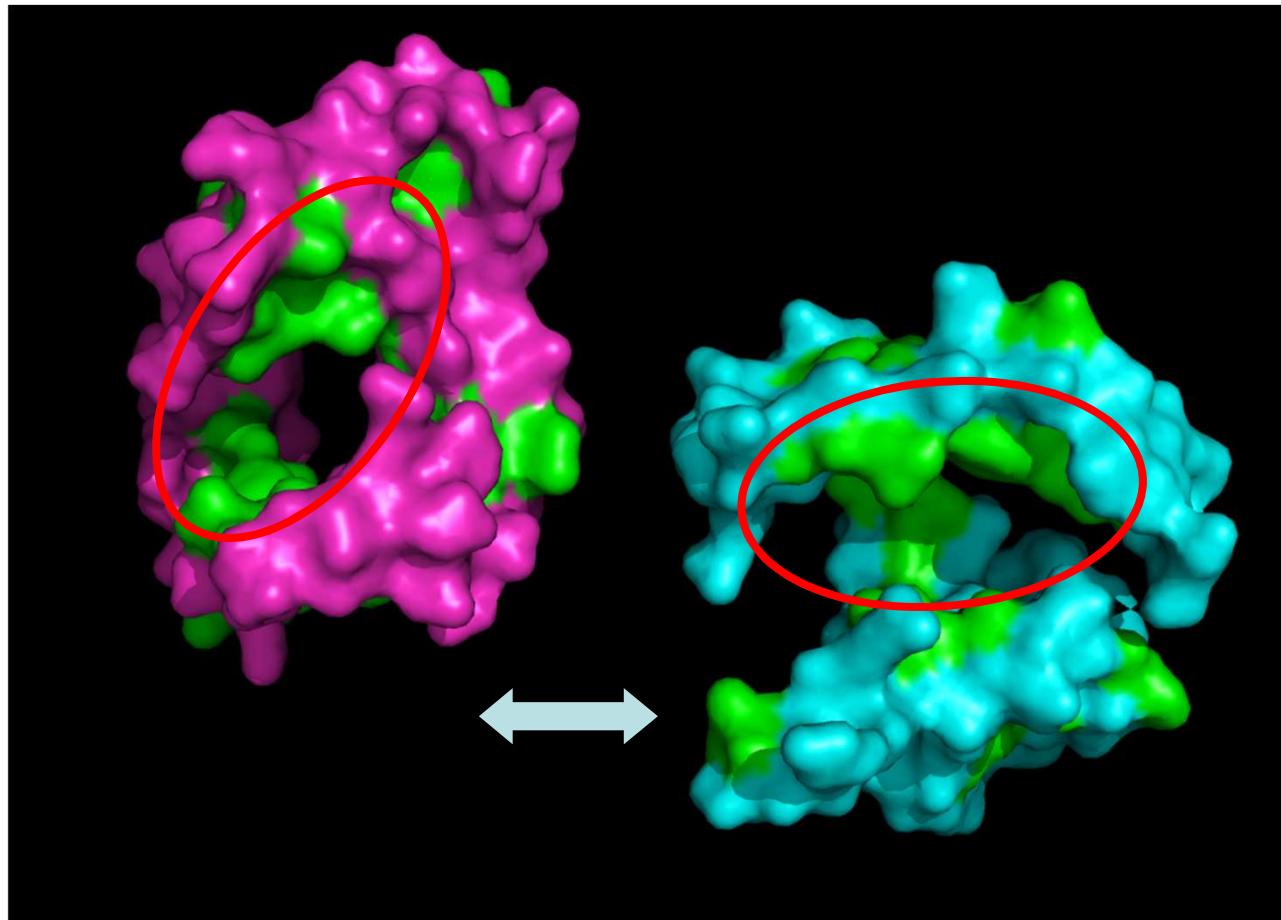
- A organização estrutural das membranas biológicas é consequência do efeito hidrofóbico a que estão sujeitos os fosfolípidos anfipáticos da membrana.
- O efeito hidrofóbico é essencial para a estabilização da estrutura nativa das proteínas
- Em muitos processos de reconhecimento molecular (interacções proteína-ligando), o efeito hidrofóbico é uma componente essencial para a estabilização do complexo formado.



Estabilização de um complexo por efeito hidrofóbico

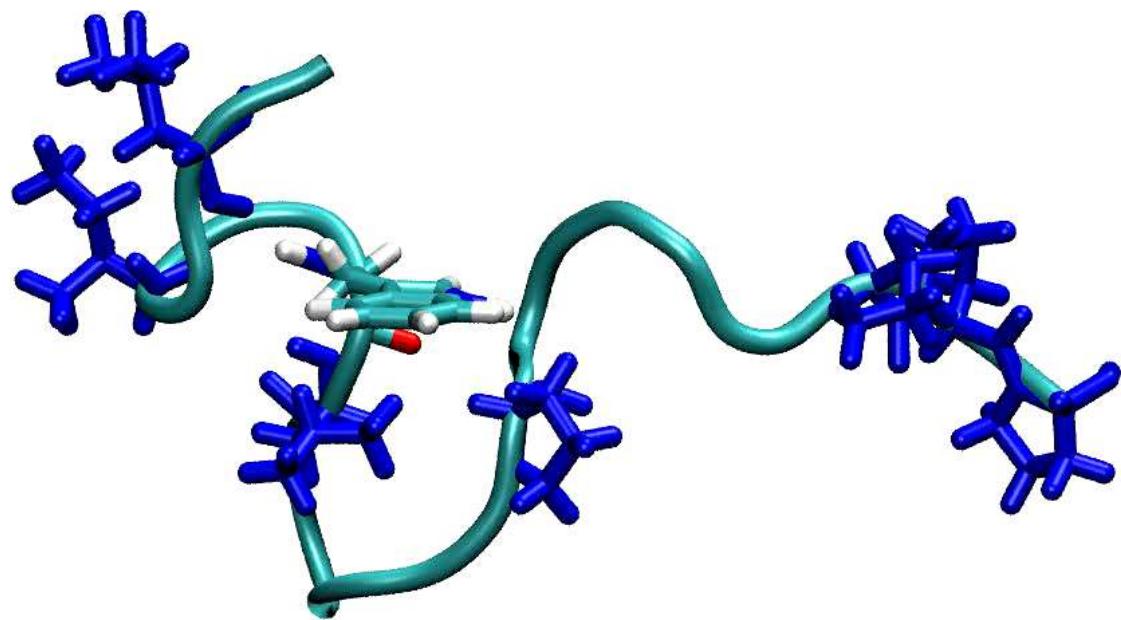


Estabilização de um complexo por efeito hidrofóbico



A face interna de contacto entre os dois monómeros é maioritariamente constituída por resíduos hidrofóbicos!

O efeito hidrofóbico estabiliza a estrutura nativa das proteínas

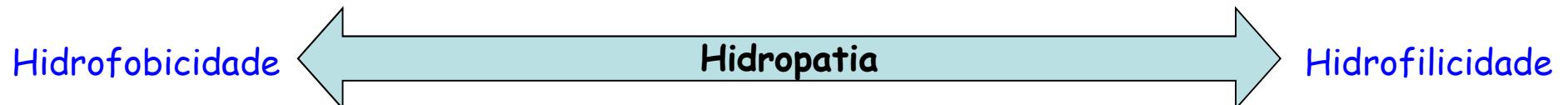


Folding da proteína **Trp-cage** (simulação computacional)

Hidropatia e escalas de hidrofobicidade

Dado que a maioria dos resíduos de aminoácido possui simultâneamente átomos polares e não-polares, a quantificação do efeito hidrofóbico para estas resultará sempre de uma combinação dos dois efeitos - estabilização dos grupos polares por solvatação, e desestabilização nas zonas de contacto entre grupos hidrofóbicos e solvente.

Dado que os 20 resíduos de aminoácido vão de um extremo ao outro em termos de preferência pela solução aquosa, torna-se mais correcto falar em **hidropatia**, que descrevendo a "atitude" de cada resíduo em relação ao meio aquoso. Assim, teremos hidrofobicidade e hidrofilicidade em extremos opostos da escala de hidropatia.



Hidropatia e escalas de hidrofobicidade

Existem uma variedade de escalas de hidrofobicidade, hidrofilicidade e hidropatia para os aminoácidos, baseados em métodos experimentais distintos que produzem uma variação considerável nos valores obtidos.

Parte da dificuldade está na avaliação da hidrofilicidade dos grupos polares, já que esta não depende de uma maneira simples da área superficial destes grupos.

Standard Free Energies of Transfer of Model Compounds for the Amino Acids Between Water and the Gas Phase at 25 °C and pH 7^a

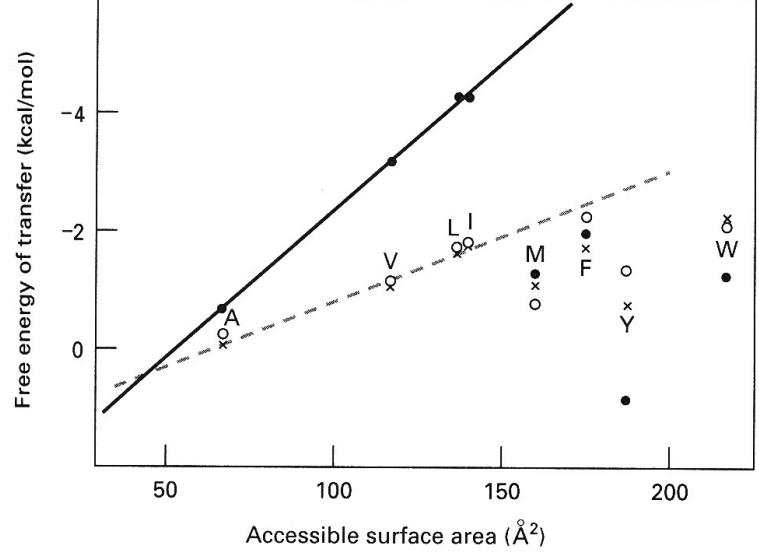
amino acid	model compound	$\Delta G_{\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{g}}^\circ$ (kJ mol ⁻¹)	amino acid	model compound	$\Delta G_{\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{g}}^\circ$ (kJ mol ⁻¹)	amino acid	model compound	$\Delta G_{\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{g}}^\circ$ (kJ mol ⁻¹)
L	isobutane	-14	C	methanethiol	+3	K	butylamine ^b	+34
I	butane	-13	T	ethanol	+18	Q	propionamide	+36
V	propane	-12	S	methanol	+19	N	acetamide	+38
A	methane	-10	W	3-methylindole	+20	E	propionic acid ^b	+38
F	toluene	-1	Y	4-cresol	+21	H	4-methylimidazole ^b	+40
M	ethylmethyl-sulfide	+2				D	acetic acid ^b	+42
						R	methylguanidine ^b	+79
			peptide bond	<i>N</i> -methylacetamide	+39 kJ mol ⁻¹			

Escalas relativas de hidrofobicidade

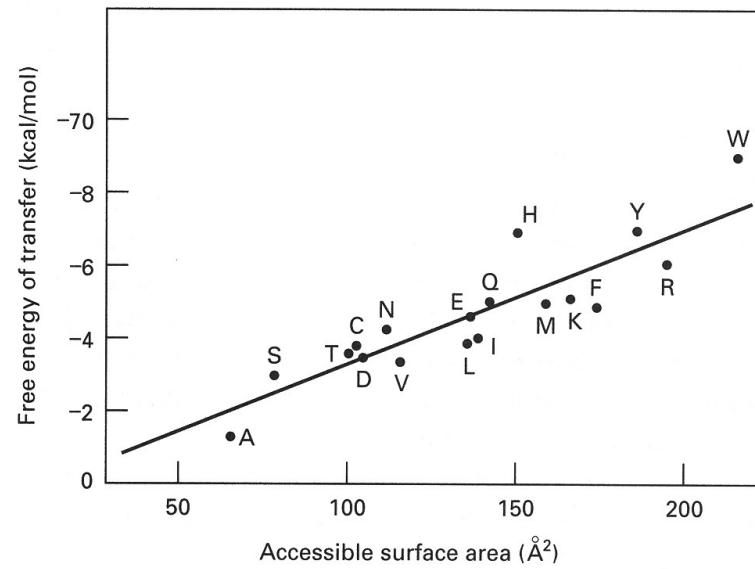
Table 4.8 Relative Hydrophilicities and Hydrophobicities of Amino Acid Side Chains

Residue	Hydrophilicity ^a (kcal/mol)	Hydrophobicity (kcal/mol)			
		Side-chain analogues ^a	Amino acids ^b	N-acetyl amides ^c	Calculated ^d
Arg	-22.31	15.86	3.0	1.01	3.95
Asp	-13.34	9.66	2.5	0.77	3.81
Glu	-12.63	7.75	2.5	0.64	2.91
Asn	-12.07	7.58	0.2	0.60	1.91
Lys	-11.91	6.49	3.0	0.99	2.77
Gln	-11.77	6.48	0.2	0.22	1.30
His	-12.66	5.60	-0.5	-0.13	0.64
Ser	-7.45	4.34	0.3	0.04	1.24
Thr	-7.27	3.51	-0.4	-0.26	1.00
Tyr	-8.50	1.08	-2.3	-0.96	-1.47
Gly	0	0	0	0	0
Pro			-1.4	-0.72	-0.99
Cys	-3.63	-0.34	-1.0	-1.54	-0.25
Ala	-0.45	-0.87	-0.5	-0.31	-0.39
Trp	-8.27	-1.39	-3.4	-2.25	-2.13
Met	-3.87	-1.41	-1.3	-1.23	-0.96
Phe	-3.15	-2.04	-2.5	-1.79	-2.27
Val	-0.40	-3.10	-1.5	-1.22	-1.30
Ile	-0.24	-3.98	-1.8	-1.80	-1.82
Leu	-0.11	-3.98	-1.8	-1.70	-1.82

- **Hidrofilicidade** - calculada a partir da partição água → etanol
- **Hidrofobicidade 1** - Partição água → ciclohexano
- **Hidrofobicidade 2** - Solubilidades relativas em água e etanol
- **Hidrofobicidade 3** - Partição água → octanol de N-acetyl amides de aminoácidos
- **Hidrofobicidade 4** - Cálculo da contribuição dos grupos individuais que constituem cada cadeia a partir de dados de partição água → octanol para uma variedade de compostos modelo



Água → Solvente apolar

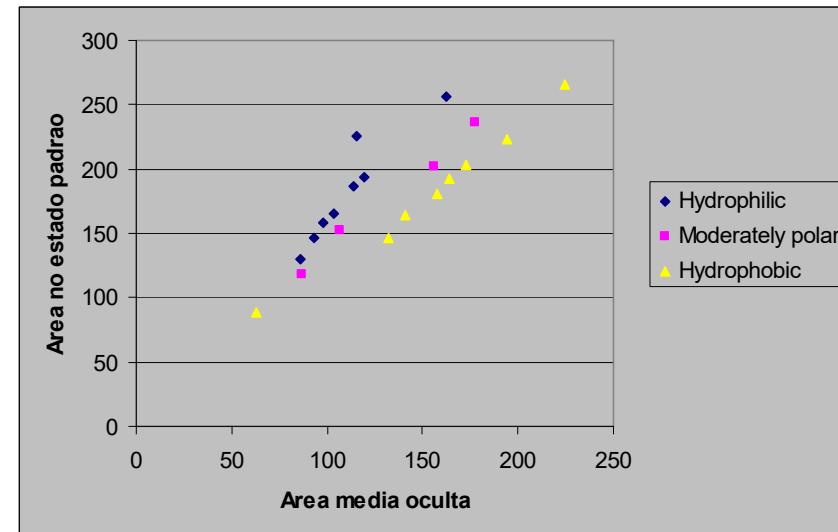


Gás → Ciclohexano

Escala empírica para os 20 aminoácidos

A hidrofobicidades dos resíduos de aminoácido tambem pode ser estimado a partir da preferência demonstrada por cada aminoácido para ocupar o exterior ou interior das proteína. Os dados abaixo são o resultado de um trabalho baseado na estrutura de 23 proteínas.

Resíduo	A^0	$\langle A \rangle$	$A^0 - \langle A \rangle$	$(A^0 - \langle A \rangle) / A^0$
Ala	118,1	31,5	86,6	0,73
Arg	256	93,8	162,2	0,63
Asn	165,5	62,2	103,3	0,62
Asp	158,7	60,9	97,8	0,62
Cys	146,1	13,8	132,3	0,91
Gln	193,2	74	119,2	0,62
Glu	186,2	72,3	113,9	0,61
Gly	88,1	25,2	62,9	0,71
His	202,5	46,7	155,8	0,77
Ile	181	23	158	0,87
Leu	193,1	29	164,1	0,85
Lys	225,8	110,3	115,5	0,51
Met	203,4	30,5	172,9	0,85
Phe	222,8	28,7	194,1	0,87
Pro	146,8	53,9	92,9	0,63
Ser	129,8	44,2	85,6	0,66
Thr	152,5	46	106,5	0,70
Trp	266,3	41,7	224,6	0,84
Tyr	236,8	59,1	177,7	0,75
Val	164,5	23,5	141	0,86



Rose et al.(1985) Science, 229:834-838

Escala empírica para os 20 aminoácidos

O gráfico abaixo demonstra a relação entre uma escala experimental de hidrofobicidade (partição entre água e octanol) e uma escala empírica obtida convertendo valores medidos de accessibilidade numa “energia livre” de partição interior/exterior.

