

Universidade de São Paulo
Instituto de Física

**Termodinâmica da Água e Dobramento de Proteínas:
Estudo de Modelos em Rede**

Marco Aurélio Alves Barbosa

Orientadora: Profa. Dra. Vera Bohomoletz Henriques (IFUSP)

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Francisco Pereira de Araújo (UnB)

Tese de doutorado
apresentada ao Instituto de Física
da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Doutor
em Ciências.

Comissão examinadora:

Profa. Dra. Vera Bohomoletz Henriques (IFUSP)

Prof. Dr. Carlos Seihi Orii Yokoi (IFUSP)

Prof. Dr. Jürgen Fritz Stilck (UFF)

Profa. Dra. Márcia Cristina Bernardes Barbosa (UFRGS)

Prof. Dr. Mário Noboru Tamashiro (UNICAMP)

São Paulo

2008

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pelo Serviço de Biblioteca e Informação
do Instituto de Física da Universidade de São Paulo

Barbosa, Marco Aurélio Alves

Termodinâmica da água e dobramento de proteínas:
estudo de modelos em rede – São Paulo - 2008

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo.
Instituto de Física – Depto. de Física Geral

Orientador: Profa. Dra. Vera Bohomoletz Henriques

Área de Concentração: Física

Unitermos: 1. Mecânica estatística; 2. Física do estado
líquido; 3. Flúidos complexos.

USP/IF/SBI-071/2008

Sumário

| | |
|--|-----------|
| Prefácio | v |
| Agradecimentos | vii |
| Resumo | ix |
| 1 Água - Termodinâmica e Modelos Estatísticos | 1 |
| 1.1 Cenários termodinâmicos da água | 2 |
| 1.2 Estrutura da água e ligação de hidrogênio | 5 |
| 1.3 Modelos de água em rede | 6 |
| 2 O Modelo Bell-Lavis | 11 |
| 2.1 Hamiltoniano efetivo | 11 |
| 2.2 Comparação com o modelo Blume-Emery-Griffiths antiferromagnético . . . | 14 |
| 2.3 Estado fundamental | 17 |
| 2.4 Histórico do modelo | 20 |
| 3 Rede de Bethe para o Modelo Bell-Lavis | 23 |
| 3.1 Árvores hierárquicas simétricas e seqüenciais | 24 |
| 3.2 Sistemas frustrados: modelo de Ising antiferromagnético | 26 |
| 3.3 Hamiltoniano de spin-1 no cacto de Husimi seqüencial | 34 |
| 3.3.1 Prescrição de Gujrati para a energia livre | 36 |
| 3.3.2 Valores médios no interior do cacto | 38 |
| 3.3.3 Funções termodinâmicas de resposta | 40 |
| 4 Resultados e Discussão | 43 |
| 4.1 Diagramas de fase e propriedades termodinâmicas | 43 |
| 4.1.1 O caso $\zeta = 1/4$ | 47 |
| 4.2 Discussão | 49 |
| 4.2.1 Coexistência líquido-líquido | 52 |
| 4.2.2 Propriedades anômalas do líquido de alta densidade | 53 |

| | |
|---|------------|
| 4.2.3 Frustração | 57 |
| 5 Efeito Hidrofóbico | 59 |
| 5.1 Termodinâmica de solvatação: conceitos básicos | 60 |
| 5.2 O modelo Bell-Lavis para solvente com soluto apolar | 63 |
| 5.2.1 Hamiltoniano efetivo | 63 |
| 5.2.2 Aproximação de Bethe | 64 |
| 5.2.3 Solubilidade | 66 |
| 5.2.4 Função de correlação de pares | 69 |
| 5.2.5 Técnica da Matriz de Transferência - funções de correlação | 70 |
| 6 Modelos de Água: Conclusões | 83 |
| 7 Enovelamento de Proteínas | 85 |
| 7.1 Introdução | 85 |
| 7.2 Cooperatividade calorimétrica: conceitos básicos | 89 |
| 7.3 Paralelo com a transição de fase de primeira ordem | 94 |
| 7.4 O modelo de polímero estendido em rede | 99 |
| 7.4.1 Pontes de hidrogênio em um modelo de proteínas | 99 |
| 7.4.2 Pontes de hidrogênio e cooperatividade em um homopolipeptídeo hidrofóbico em rede | 105 |
| 7.5 Conclusões | 113 |
| A Independência da Escolha do Percorso na Função de Correlação de Pares | 115 |
| Referências Bibliográficas | 117 |
| Lista de Figuras | 125 |
| Lista de Tabelas | 128 |
| Anexo I: Frustration and anomalous behavior in the Bell-Lavis model of liquid water | 131 |
| Anexo II: Alternative hydrogen bond implementations produce opposite effects on collapse cooperativity of lattice homopolypeptide models | 133 |
| Anexo III: Entropic reduction effect imposed by hydrogen bond formation on folding | 135 |

Prefácio

Neste trabalho realizamos dois estudos independentes sobre a termodinâmica de modelos de água e o dobramento de proteínas em rede. Embora a intenção original tenha sido alcançar um ponto de convergência entre os dois trabalhos, a extensão e a complexidade destes dois temas não permitiram, neste momento, uma descrição unificada da água e do dobramento através de modelos minimalistas em rede.

A parte deste trabalho relacionada à termodinâmica da água tem sua origem no estudo da água quadrada [1, 2], que é essencialmente uma versão do modelo do gelo [3], generalizado com a inclusão de buracos. Estes estudos levaram a profa. Vera Henriques a desenvolver dois modelos: i) um gás de rede orientacional, com braços doadores e receptores de elétron, na rede triangular [4] e, numa tentativa de simplificar este último, ii) um modelo de água com apenas três braços ligantes e sem distinção de doadores e receptores, que é o modelo de água estudado nesta tese.

Seguindo a abordagem adotada no estudo da água quadrada [2], investigamos este modelo de água na árvore de Cayley, sem sucesso. Em seguida utilizamos o cáctus de Husimi simétrico, sem distinção de sub-redes, e obtivemos uma série de resultados mostrando que o modelo apresentava várias das propriedades da água na fase líquida. Apesar dos resultados encorajadores, descobrimos, em algum momento posterior, que este modelo também tinha sido proposto por G. M. Bell e D. A. Lavis [5, 6]¹, e estudado com diferentes metodologias [7, 8, 9, 10, 11]. Diante desta descoberta fez-se necessário uma reflexão, que resultou em uma extensa revisão sobre as teorias e os modelos que procuraram descrever as propriedades da água na fase líquida. Então percebemos a necessidade de visitar o modelo Bell-Lavis de água, face aos cenários propostos para descrever a termodinâmica da água e, além disso, que seria possível simplificar ainda mais o modelo², retirando a

¹De agora em diante denominaremos este modelo de Bell-Lavis.

²Até onde temos conhecimento, o modelo Bell-Lavis é o modelo de água mais simples já proposto em uma rede bidimensional.

anisotropia da ligação de hidrogênio. Nesta tese, estes estudos correspondem aos capítulos de 1 a 4, e resultaram no artigo incluído como anexo I.

Também estudamos o efeito hidrofóbico no modelo Bell-Lavis, com a inclusão de um soluto apolar no limite de diluição infinita. Este trabalho está sendo realizado em colaboração com o prof. Benjamin Widom, do Departamento de Química da Universidade de Cornell, e os resultados preliminares, obtidos até o momento, estão descritos no capítulo 5.

A parte deste trabalho ligada ao dobramento de proteínas foi feita em colaboração com o prof. Antônio F. Pereira de Araújo, do Instituto de Biologia da Universidade de Brasília. Neste trabalho procuramos generalizar a função de energia hidrofóbica [12, 13, 14] incluindo a ponte de hidrogênio. Estes estudos resultaram na publicação dos artigos incluídos como anexos II e III e estão brevemente descritos no capítulo 7.

Agradecimentos

Este trabalho não teria sido possível sem o apoio de várias pessoas que estão ao meu lado. Gostaria de agradecer à minha família, ao meu pai e minha mãe, Marcos Barbosa e Mary Alves, por terem me ensinado a sonhar, e à Fernanda e Noaue Bittencourt, por serem tão especiais, companheiros, por me apoiarem, estarem presentes na minha vida e compreenderem os momentos difíceis em que estive escrevendo este trabalho.

Várias pessoas me guiaram e inspiraram ao longo deste percurso, mas duas foram particularmente especiais: a prof. Vera me ensinou, guiou e me deixou cheio de inspiração para indagar sobre o mundo, e o prof. Antônio Francisco me estimulou e ensinou a ter perseverança nos momentos mais difíceis. Agradeço muito por tudo que aprendi com ambos.

Certamente o ambiente do Grupo de Física Estatística contribuiu muito para o desenvolvimento deste trabalho. Gostaria de agradecer aos profs. Mário de Oliveira e Sílvio Salinas, e aos meus colegas Tiago Peixoto, Carlos Fiore e Eduardo do Carmo, pelas inúmeras discussões sobre física estatística.

Também quero agradecer ao prof. Benjamin Widom, da Universidade de Cornell, por todas as discussões sobre física, que tanto me inspiraram, e por ter me recebido com tanto carinho e respeito nas duas oportunidades em trabalhamos juntos.

A defesa desta tese foi extremamente proveitosa por ter permitido uma melhora significativa da qualidade deste trabalho mas, muito mais do que isso, também por ter sido um momento de discussão, sugestões, idéias e indicações de leituras que me serão muito úteis no futuro. A profa. Márcia Barbosa e o prof. Jürgen Stilck, com os quais também tive oportunidade de conversar em outras ocasiões e que me inspiraram muito com o seus trabalhos, me indicaram correções e referências muito úteis para este texto. Ao prof. Carlos Yokoi, agradeço todas as correções e sugestões mas, principalmente, por ter convencido a banca de que este trabalho deveria ser aprovado! Certamente o prof. Mário

Tamashiro gastou muitas horas para fazer uma leitura cuidadosa e detalhada deste texto, que contribui muito para a melhoria de sua qualidade (Mário, muito obrigado!). Não posso deixar de citar novamente minha orientadora, Vera Henriques, por ter me apoiado do início ao fim, mesmo nos momentos mais difíceis!

Nos momentos finais deste trabalho recebi um grande apoio de meu supervisor de pós-doutorado, o prof. Fernando Albuquerque de Oliveira da Universidade de Brasília. Sem esta ajuda, certamente eu não teria a tranqüilidade necessária para a defesa e para a correção deste manuscrito. Fernando, valeu!

Muitos contribuíram para tornar mais agradável o dia-a-dia no Instituto de Física: Dirce, Wilson, Francislene, Danilo, Evaldo, Marcus e todos os colegas com quem tive contato no IFUSP: obrigado pela atenção e pelos inúmeros momentos de descontração.

Por fim, gostaria de agradecer ao Fabiano Ribeiro, pela amizade, companheirismo, e inúmeras discussões sobre a vida e a ciência, regadas à cerveja, na Banca do Portão 1. Também a Luciano, Marina, Elisa, Ivone, Renata e Aldair, sem a presença de vocês, a minha vida entre São Paulo e Brasília ficaria bem mais difícil.

A todos vocês:

Muito obrigado!

Este trabalho foi financiado pela FAPESP, sob projeto de número 03/06026-0.

Resumo

Nós reconsideramos o modelo Bell-Lavis de água e investigamos sua ligação com a versão isotrópica do modelo, o modelo de Blume-Emery-Griffiths antiferromagnético na rede triangular. O sistema foi estudado através de uma solução exata no interior do cacto de Husimi seqüencial. Mostramos que o estado fundamental dos dois modelos compartilham a mesma topologia e que as fases fluidas (gás e líquidos de baixa e alta densidade) podem ser mapeadas nas fases magnéticas (paramagnética, antiferromagnética e paramagnética densa, respectivamente). Os dois modelos apresentam uma coexistência entre líquidos e diversas anomalias termodinâmicas. Este resultado sugere que a anisotropia introduzida por variáveis orientacionais não é importante para o aparecimento da anomalia na densidade. Explicamos a presença das anomalias termodinâmicas através da frustração energética, uma característica comum aos dois modelos.

Além disso, investigamos as restrições conformacionais impostas pela formação da ligação de hidrogênio durante o dobramento de proteínas, através de simulações de Monte Carlo em um modelo hidrofóbico bidimensional. A enumeração completa de cadeias poliméricas com volume excluído em duas dimensões foi utilizada para investigar detalhadamente o efeito de implementações alternativas da ligação de hidrogênio sobre a cooperatividade do colapso homopolipeptídico. A cooperatividade calorimétrica aumenta dramaticamente quando a ligação de hidrogênio é acoplada à formação de contatos hidrofóbicos em modelos de heteropolipeptídios e homopolipeptídios. Nos dois casos, o aumento na cooperatividade está correlacionado ao aumento na convexidade da entropia microcanônica do sistema. Simulações em um modelo tridimensional também apresentaram um pequeno aumento na cooperatividade de um modelo hidrofóbico com 40 monômeros. Estes resultados sugerem que as ligações de hidrogênio são de fundamental importância para a cooperatividade de dobramento, mas que as ligações provavelmente estão acopladas à formação de contatos durante o colapso não-específico da cadeia polipeptídica.

Abstract

We have reconsidered the Bell-Lavis model of liquid water and investigated its relation to its isotropic version, the antiferromagnetic Blume-Emery-Griffiths model on the triangular lattice. Our study was carried out by means of an exact solution on the sequential Husimi cactus. We show that the ground states of both models share the same topology and that fluid phases (gas and low- and high-density liquids) can be mapped onto magnetic phases (paramagnetic, antiferromagnetic, and dense paramagnetic, respectively). Both models present liquid-liquid coexistence and several thermodynamic anomalies. This result suggests that anisotropy introduced through orientational variables play no specific role in producing the density anomaly. We explain the presence of liquid anomalies through energetic frustration, a feature common to both models.

In addition to this, conformational restrictions imposed by hydrogen bond formation during protein folding are investigated by Monte Carlo simulations of a non-native-centric, two-dimensional, hydrophobic model. Complete enumeration of self-avoiding chains in two-dimensional lattices were also used to investigate in detail the effect of alternative implementations of backbone hydrogen bonds on the cooperativity of homopolyptide collapse. The calorimetric cooperativity is found to increase dramatically when the hydrogen bond is coupled to the formation of hydrophobic contacts in heteropolyptide and homopolyptide models. The observed increase in folding cooperativity is found to be correlated to an increase in the convexity of the underlying microcanonical conformational entropy as a function of energy, in both cases. Simulations in three dimensions also display a slight increase in cooperativity for a hydrophobic model of 40 monomers. These results suggest that hydrogen bonds are of fundamental importance for folding cooperativity, but that hydrogen bonds are more likely to be coupled to the formation of contacts during the unspecific collapse of the polymer chain.

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

