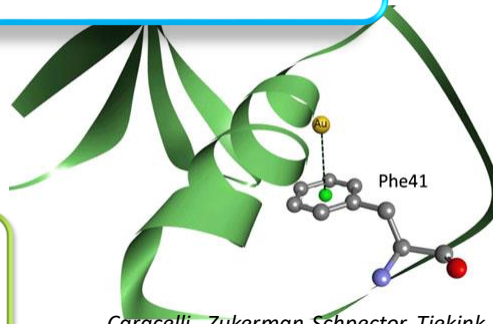


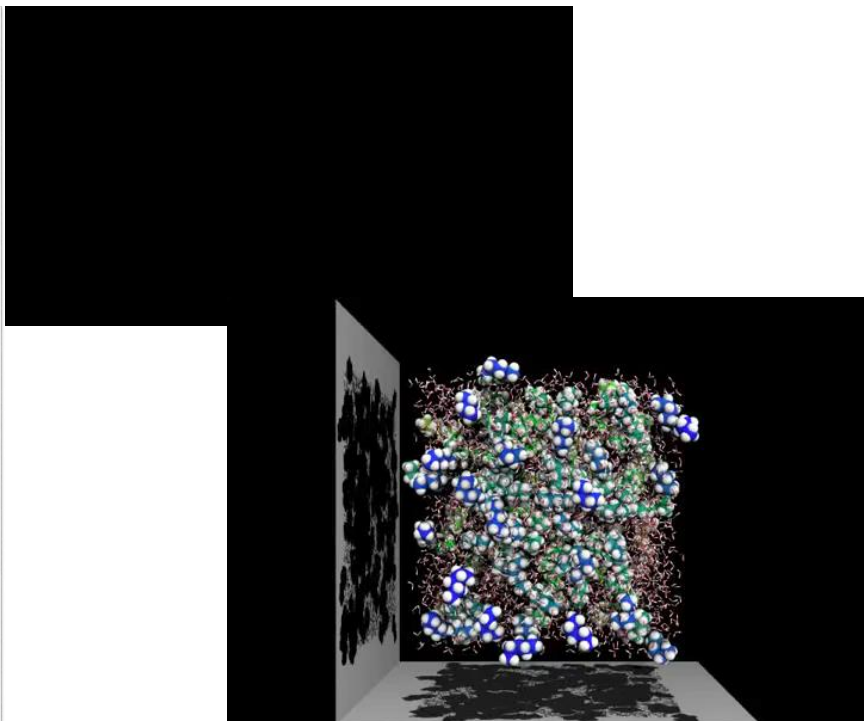


Interações Moleculares

Parte 1 Biomoléculas



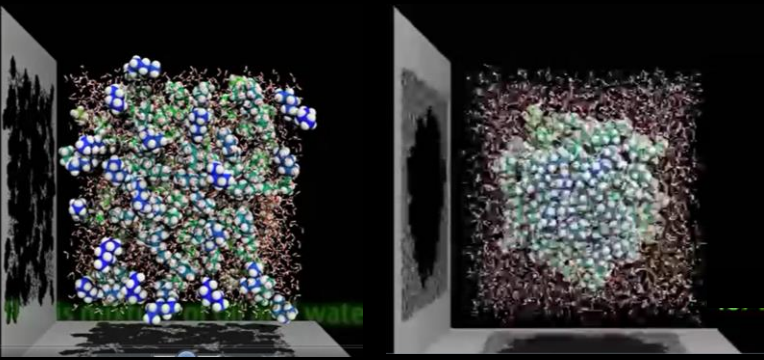
Caracelli, Zukerman-Schpector, Tiekink
[Supra-molecular synthons based on gold... \$\pi\$ \(arene\) interactions](#)
 Gold Bulletin, 2013



ufpr-biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman



mistura água + pentano

Molecular dynamics simulation of pentane, (C_5H_{12}) and water separation at 300 K temperature and 1 atm pressure.

inicio fim

<https://www.youtube.com/watch?v=xcMSHy3CqXA>

3

ufpr-biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman



mistura água + pentano

sistema atua sobre sistema

<https://www.youtube.com/watch?v=xcMSHy3CqXA>


4

ufpe biotec

Bioinformática I


Ignez Caracelli
Julio Zukerman

5



mistura inicio

2 sistemas fim

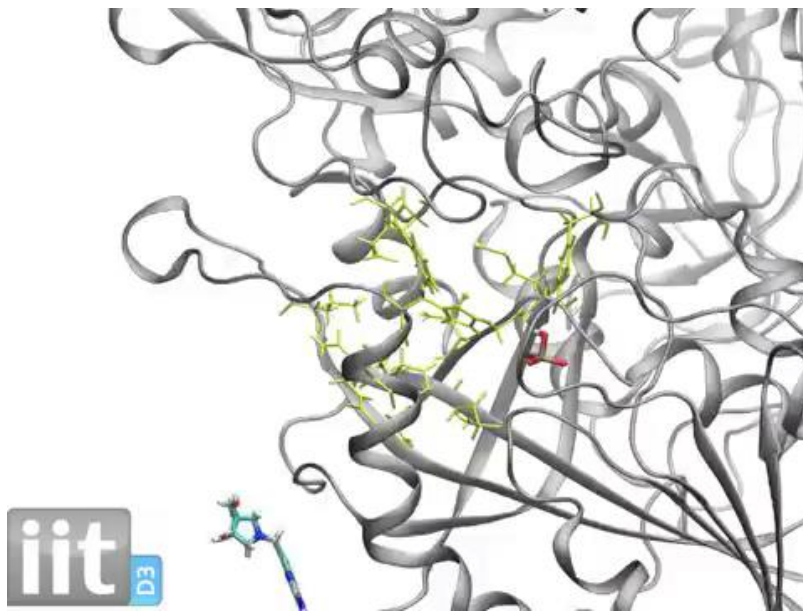


ufpe biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

6



iit D3

Brain Science - Molecular dynamics simulation of a drug entering into a target protein
https://www.youtube.com/watch?v=ckTqh50r_2w

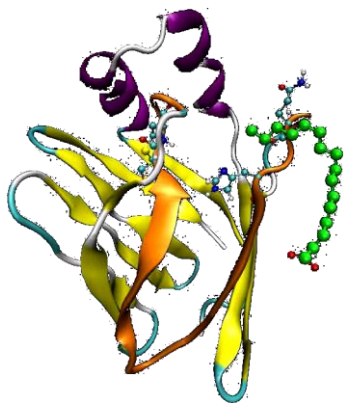
ufv **bioTec**

Bioinformática I

Ignez Caracelli

Julio Zukerman

7



ligante

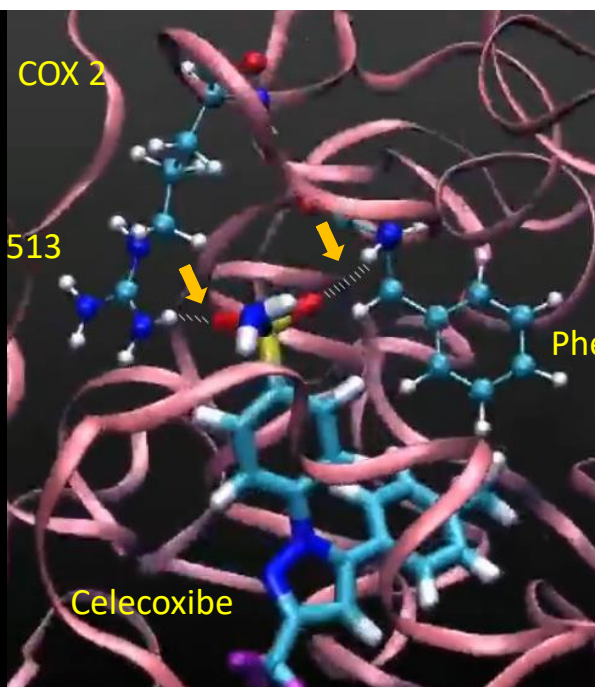
Ignez Caracelli

ufv **bioTec**

Bioinformática I

Ignez Caracelli

Julio Zukerman



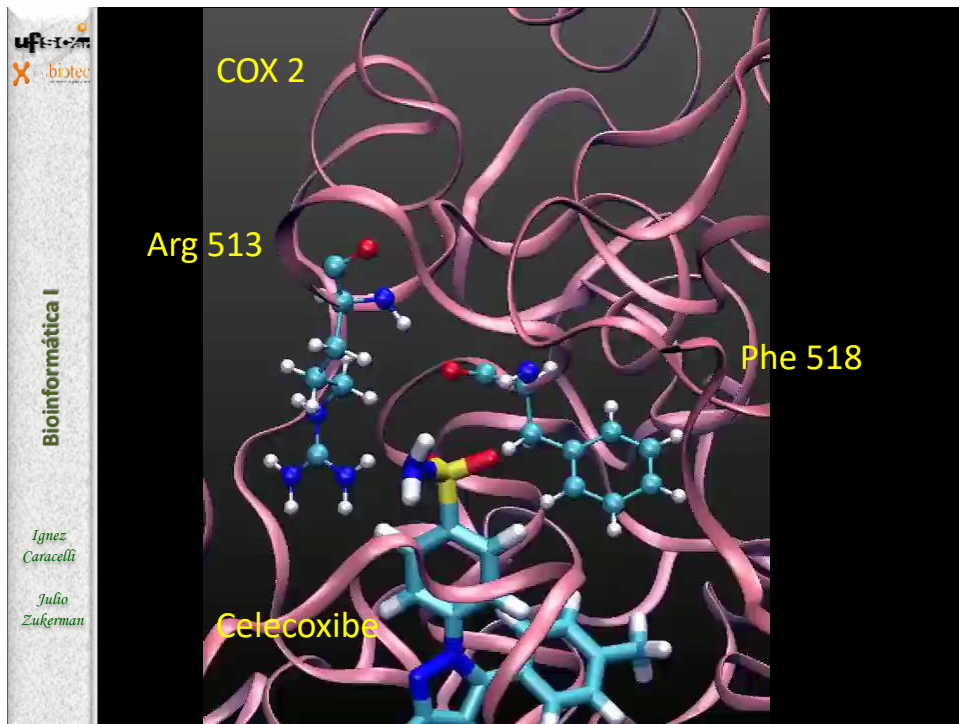
COX 2

Arg 513

Phe 518

Celecoxibe

Marina Borges Yaegashi. Bolsa CNPq-457255/2014-5



ufpe

Física

096067 - A - FÍSICA PARA BIOTECNOLOGIA 2

Ignez Caracelli

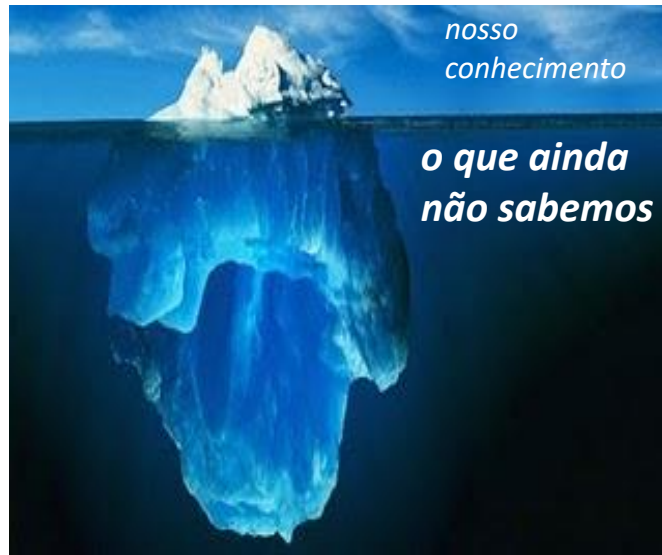
10

Interações Intermoleculares





Interações Intermoleculares



Propriedades dos Materiais

como estão os átomos no material?

como os átomos estão dispostos?

como são as ligações entre átomos?

Propriedades dos Materiais

como estão os átomos no material?
como os átomos estão dispostos?
como são as ligações entre átomos?



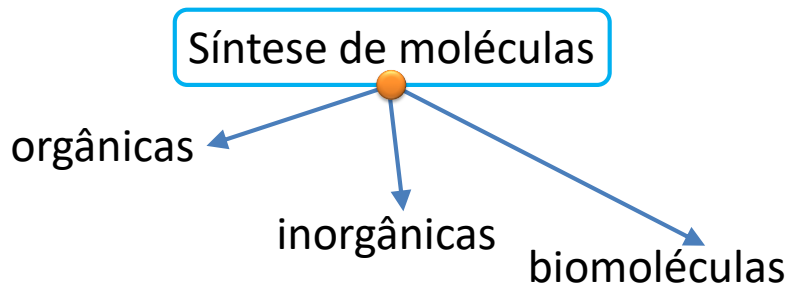
Interações

covalentes

não-covalentes

Interações em Proteínas

covalentes



Interações em Proteínas

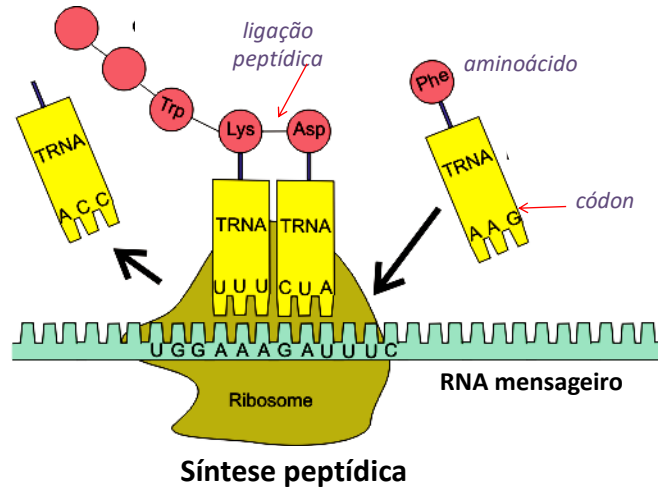
covalentes

Síntese de moléculas

biomoléculas

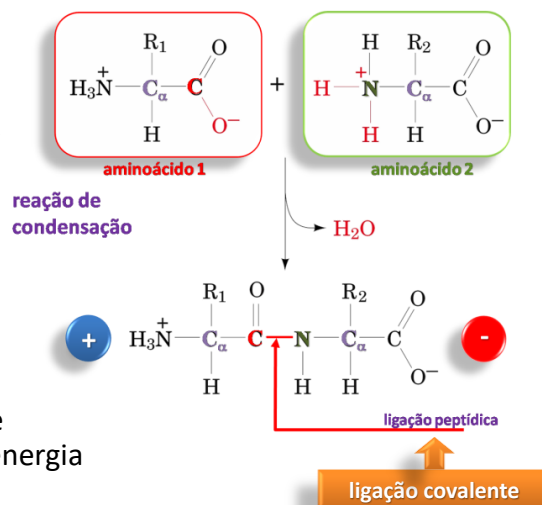
Processo: Montagem

- ocorre no ribossoma



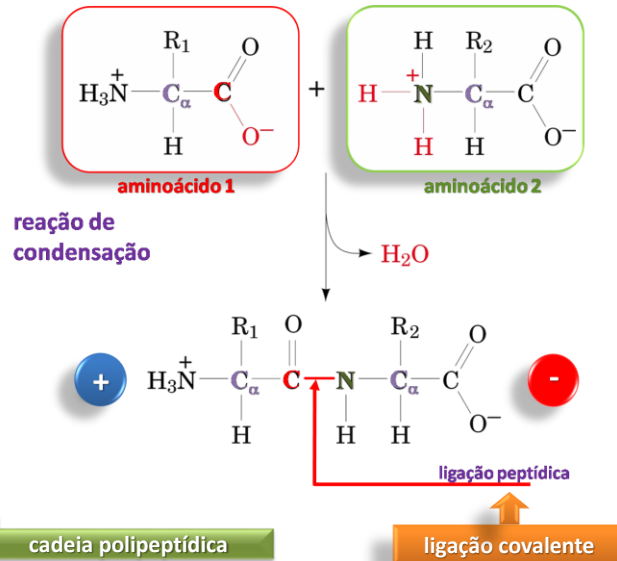
Processo: Montagem

- ocorre no ribossoma
- envolve a reação de condensação dos aminoácidos ligados ao tRNA.
- termodinamicamente desfavorável, com $\Delta E = +10\text{kJ/mol}$.
- acoplada às reações que atuam como fonte de energia
- resulta na estrutura primária





Estrutura Primária das Proteínas



Estrutura Primária das Proteínas

- linear
- ordenada
- unidimensional
- cadeia polipeptídica com sequência de aminoácidos
- escrita do amino-terminal (N-term) ao carboxi-terminal (C-term)
- a cadeia polipeptídica **não é funcional** nem energeticamente favorável → folding!

cadeia polipeptídica

Primária  Montagem

ESTRUTURA



PROCESSO

Processo: Folding local

“folding local”

- enovelamento ao longo de pequenas seções da cadeia polipeptídica
- ocorre no citossol
 - pode ou não envolver proteínas chaperona
 - caminha para conformações que reduzem ΔE (processo termodinamicamente favorável)
 - resulta na estrutura secundária

Estrutura secundária das proteínas

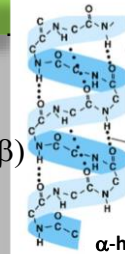
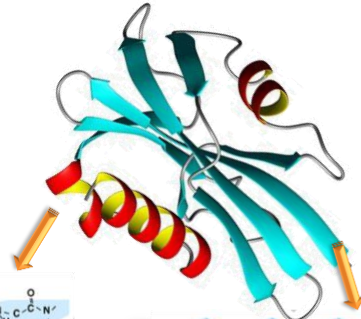
“folding local”

enovelamento ao longo de pequenas seções da cadeia polipeptídica

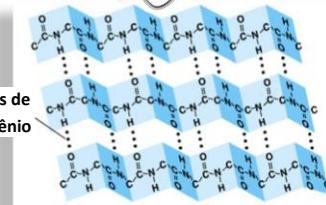
- interação entre aminoácidos adjacentes

- **ligações de hidrogénio** entre grupos R

- α -hélice
- folha β (constituída de fitas β)

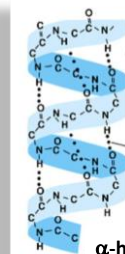
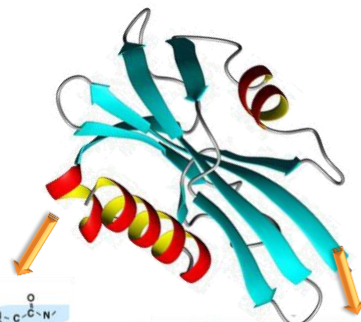


ligações de hidrogénio

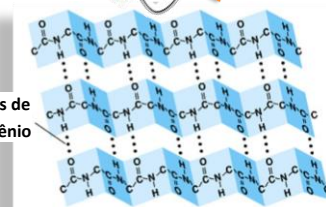


Estrutura secundária das proteínas

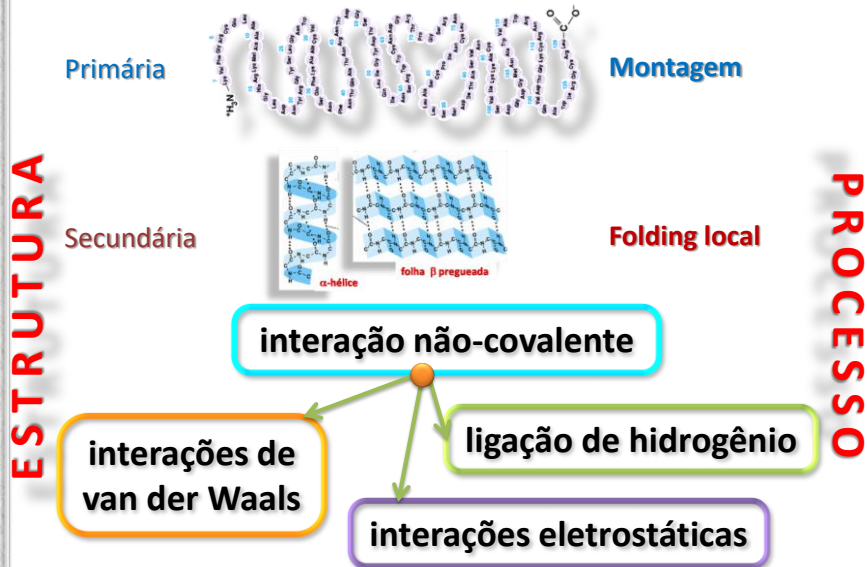
- não-linear
- tridimensional
- localizado em regiões da cadeia polipeptídica
- formado e estabilizado por ligações de hidrogênios, interações eletrostáticas e de van der Waals



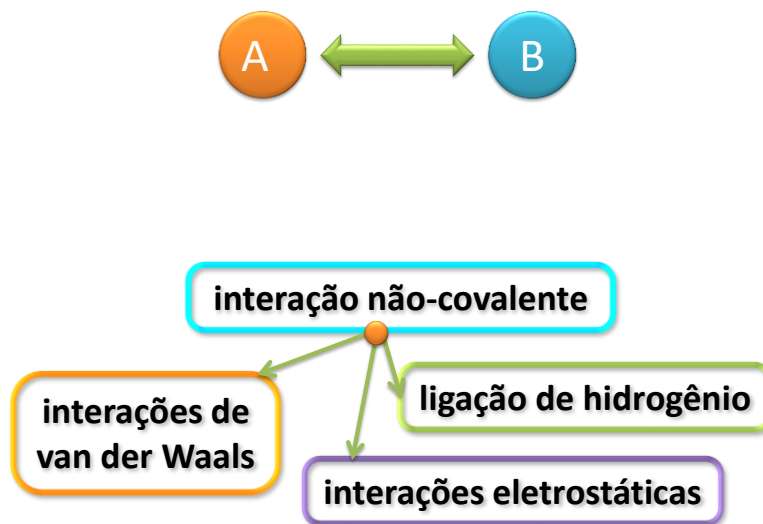
ligações de hidrogénio



Estrutura & Processo



interação não-covalente (NCI)



hydrogen
bonds

◦ Ligações
de
hidrogênio

Ligação de Hidrogênio



destaque: sistemas biológicos DNA

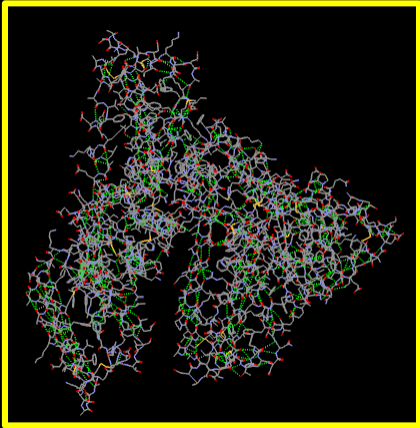
ufpe biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

29

Ligação de Hidrogênio



ufpe biotec

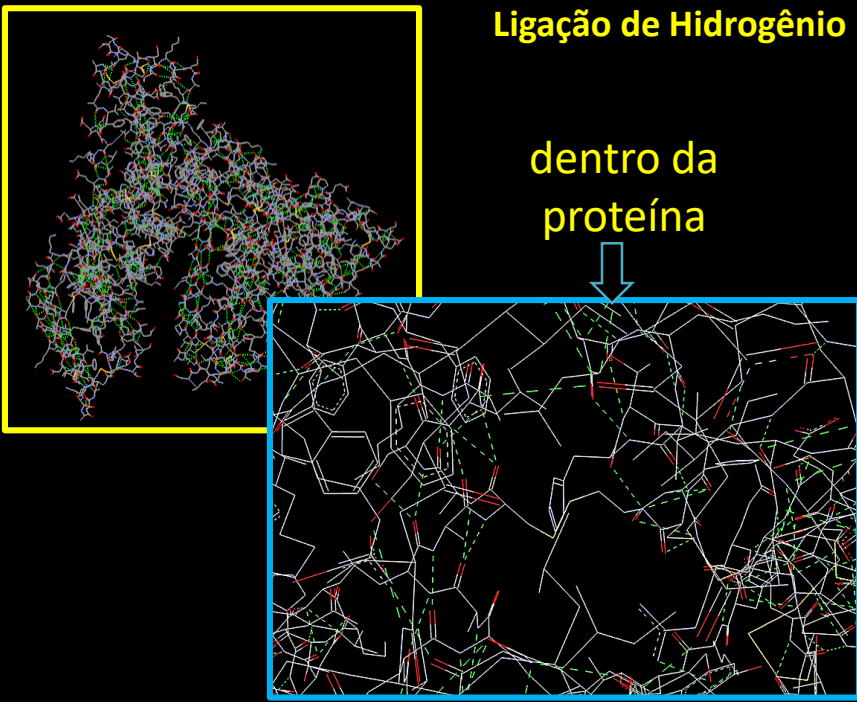
Bioinformática I

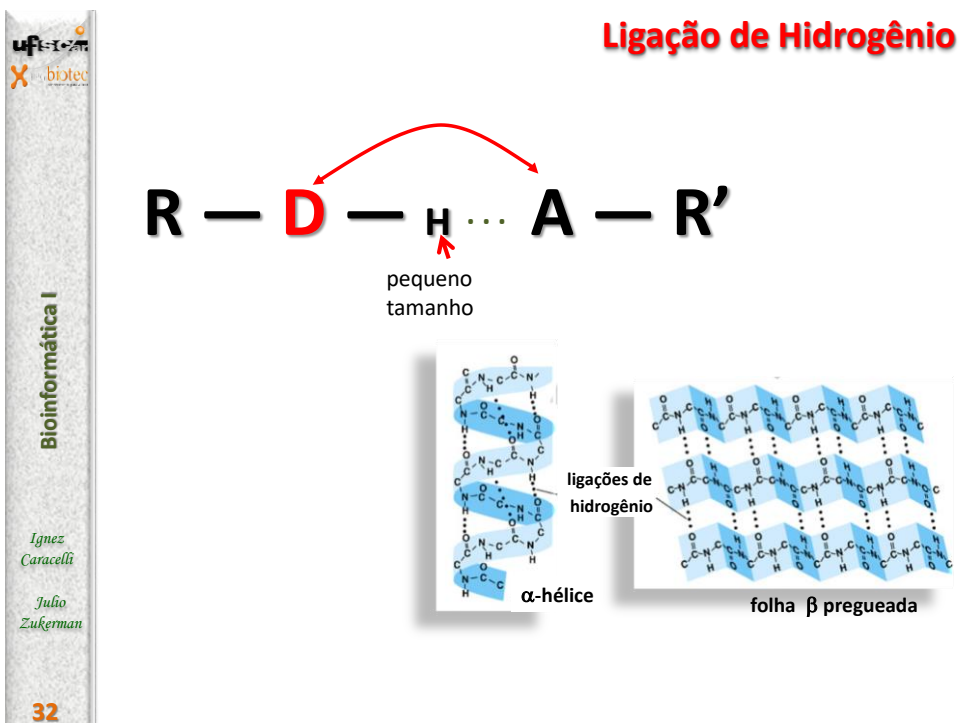
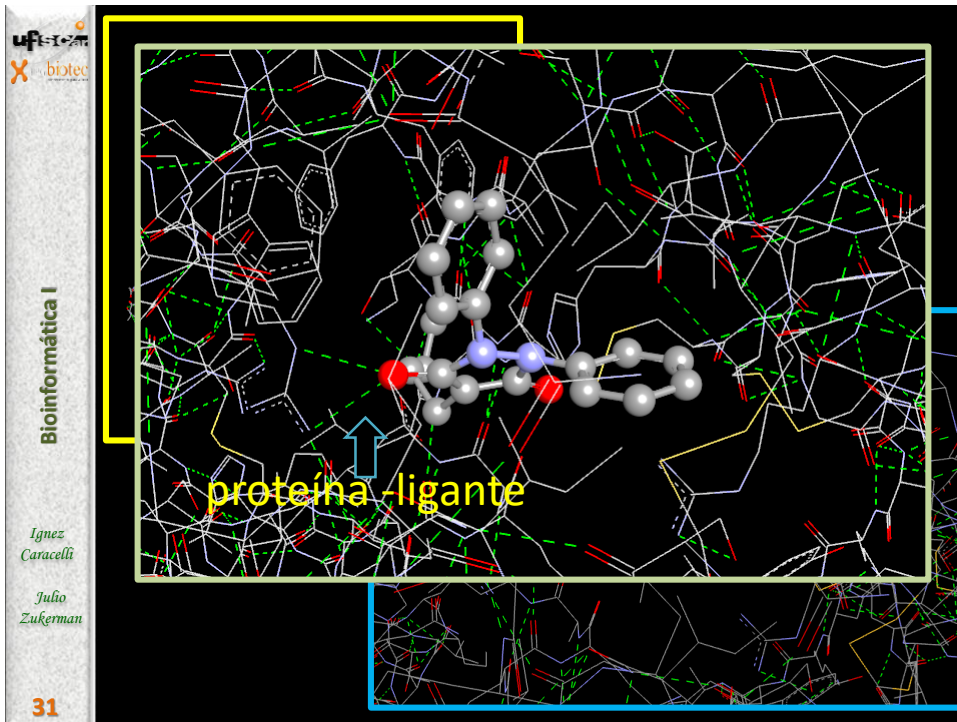
Ignez Caracelli
Julio Zukerman

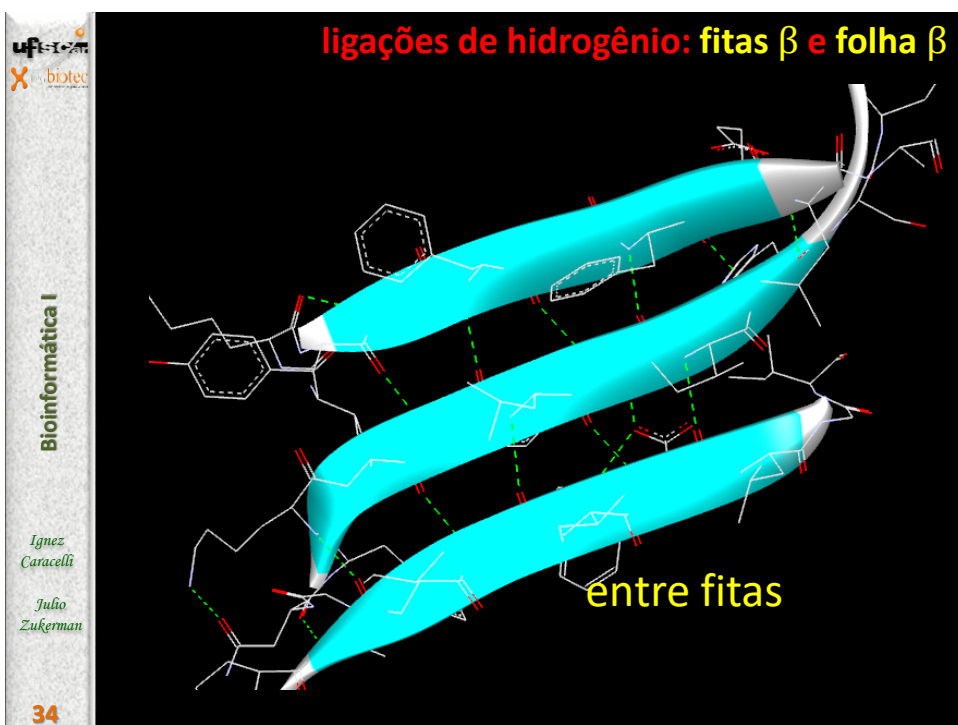
30

Ligação de Hidrogênio

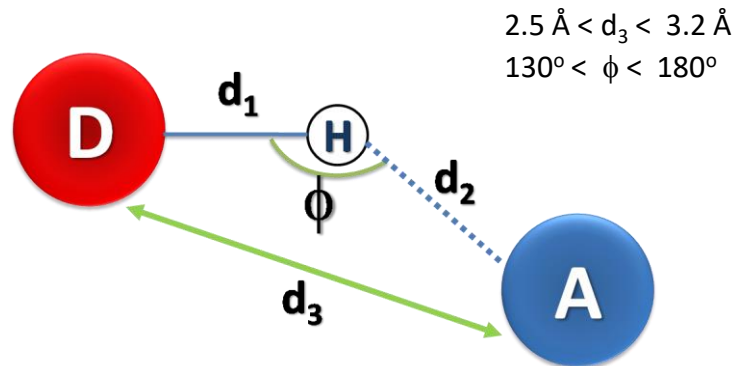
dentro da proteína





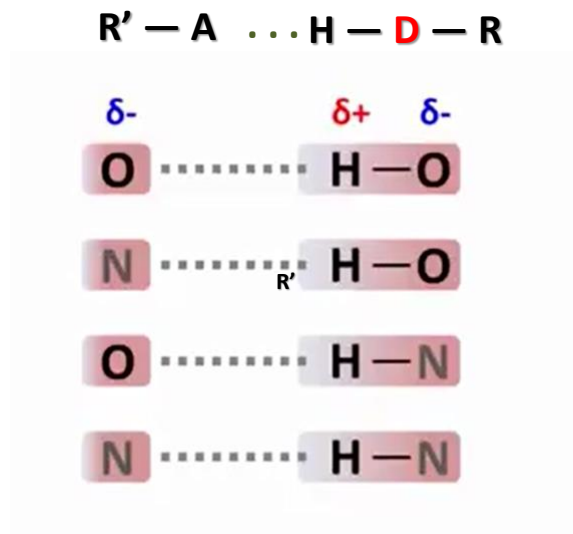


Ligação de Hidrogênio

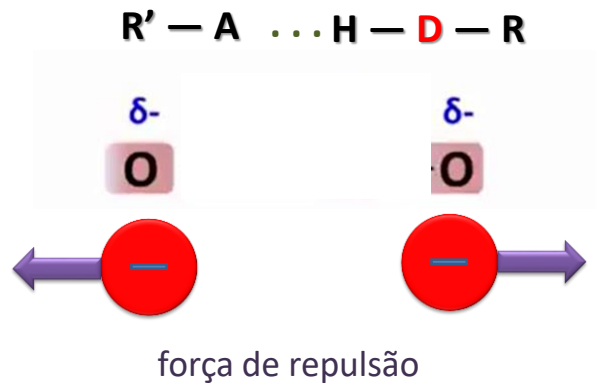


Aparece um hidrogênio ligado covalentemente com um átomo retirador de elétrons e um aceitador ligado covalentemente, porém com carga parcial negativa: D-H...A

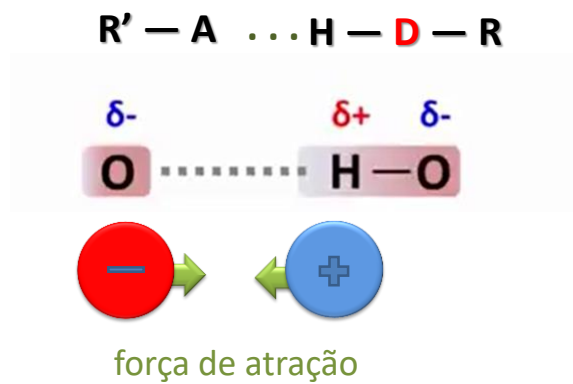
Ligação de Hidrogênio



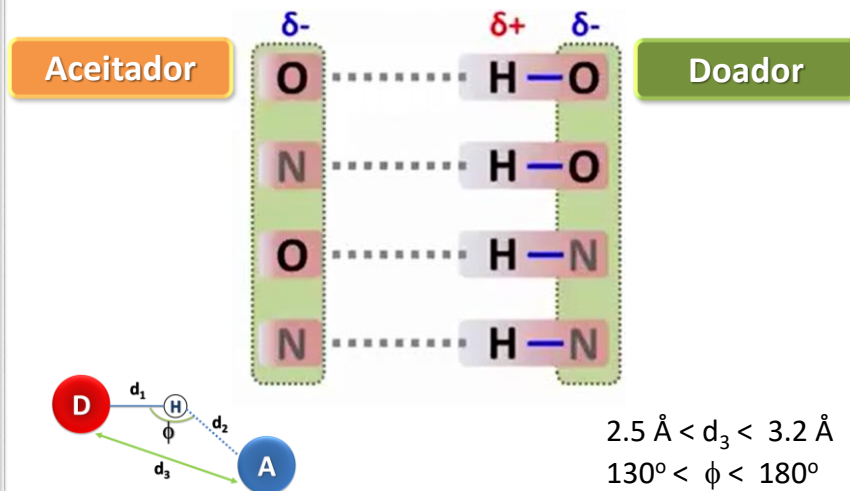
Ligação de Hidrogênio



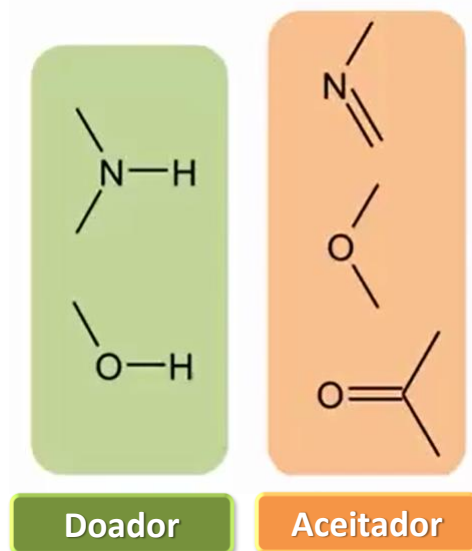
Ligação de Hidrogênio



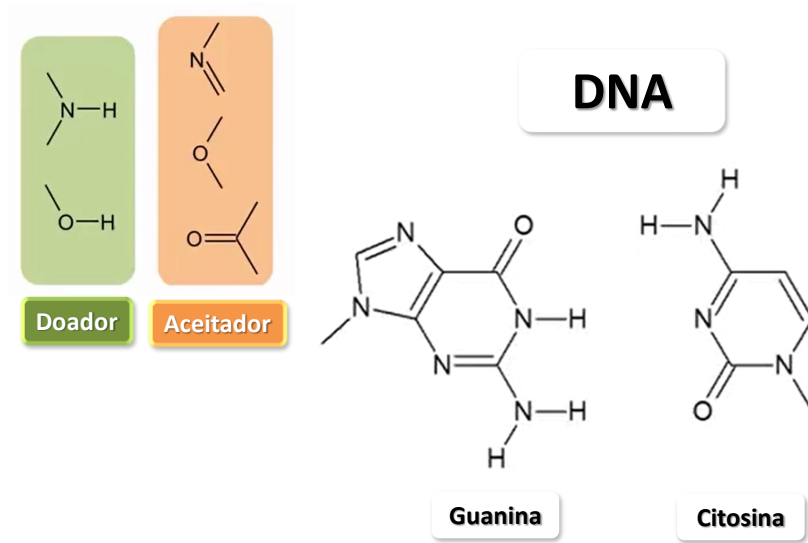
Ligação de Hidrogênio



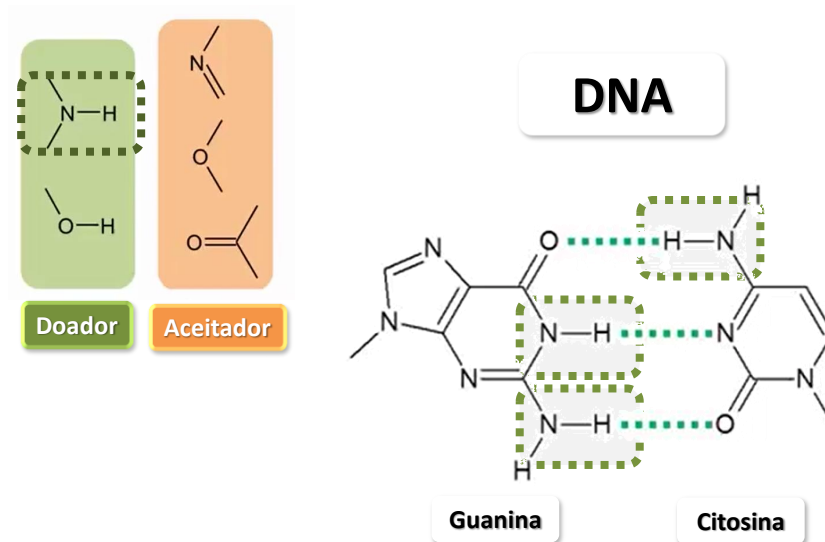
Ligação de Hidrogênio em Biomoléculas



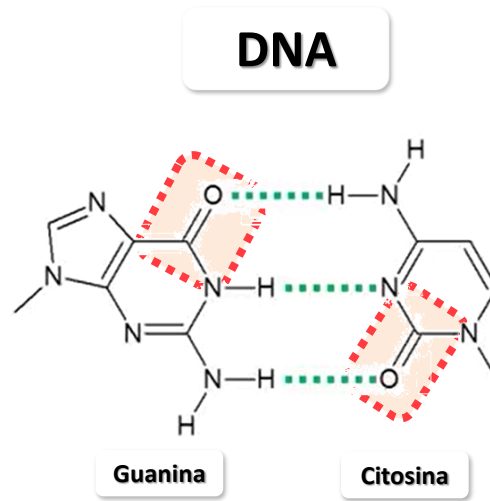
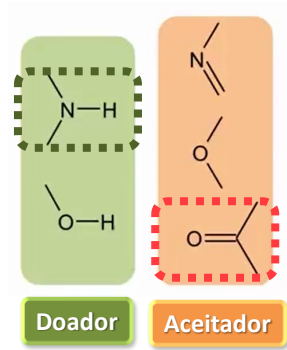
Ligação de Hidrogênio em Biomoléculas



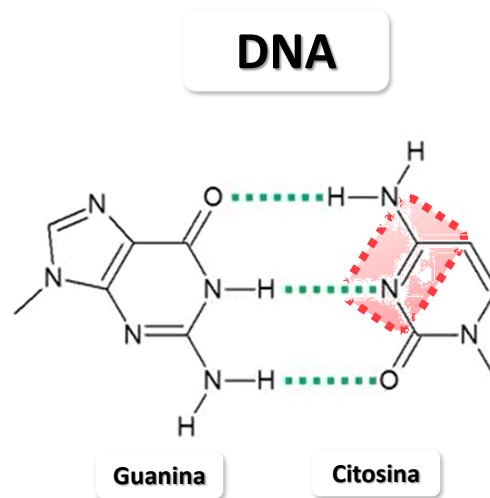
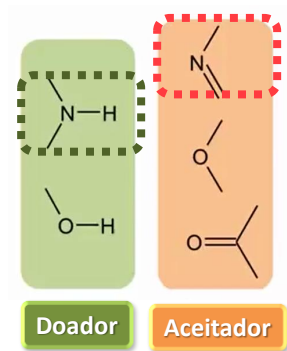
Ligação de Hidrogênio em Biomoléculas



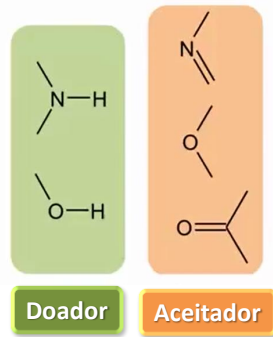
Ligação de Hidrogênio em Biomoléculas



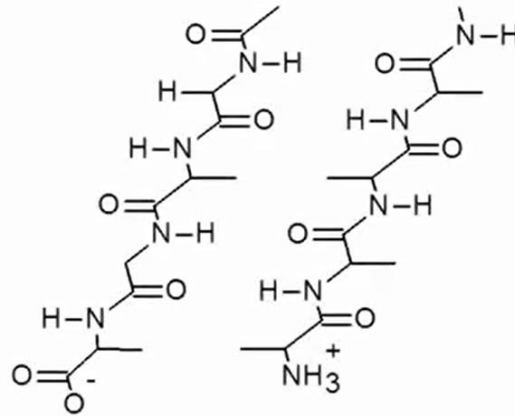
Ligação de Hidrogênio em Biomoléculas



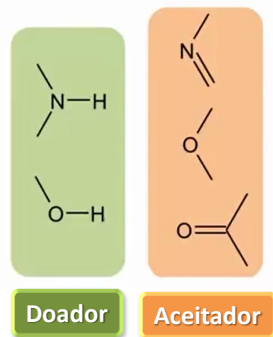
Ligação de Hidrogênio em Biomoléculas



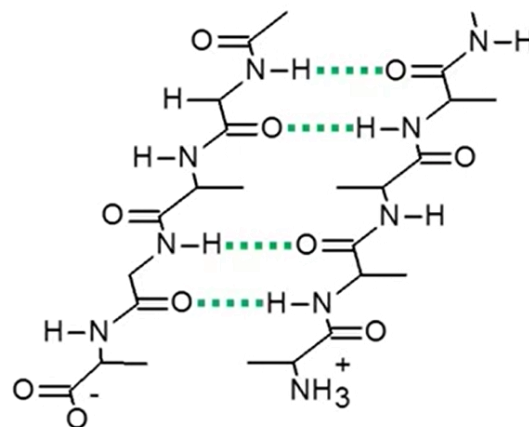
polipeptídeo



Ligação de Hidrogênio em Biomoléculas

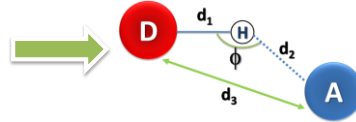


polipeptídeo



Ligações de hidrogênio

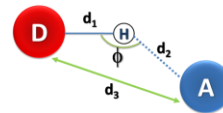
•Clássicas



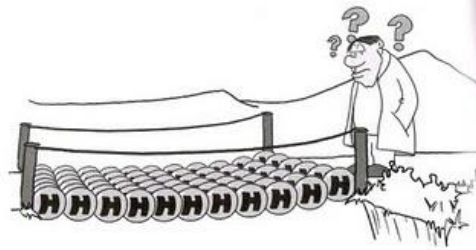
•Não-clássicas

Ligações de Hidrogênio Clássicas

Energia varia entre 3 a 7 kcal/mol.



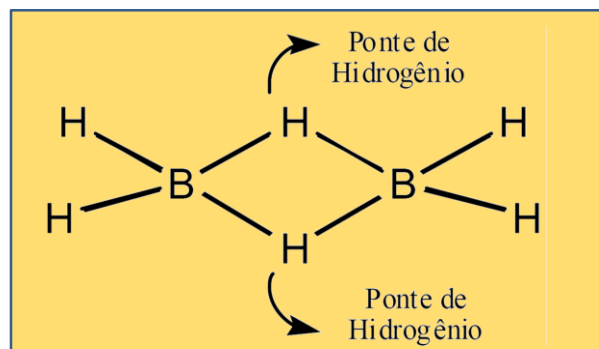
Átomos	Distância Å
O – H...O	2,70
O – H...O ⁻	2,63
O – H...N	2,88
N – H...O	3,04
N ⁺ – H...O	2,93
NH...N	3,10

Pergunta:

ligação de hidrogênio = **ponte** de hidrogênio?

Ponte de Hidrogênio

ligação entre três centros e dois elétrons, onde o hidrogênio está ligado a outros dois núcleos menos eletronegativos



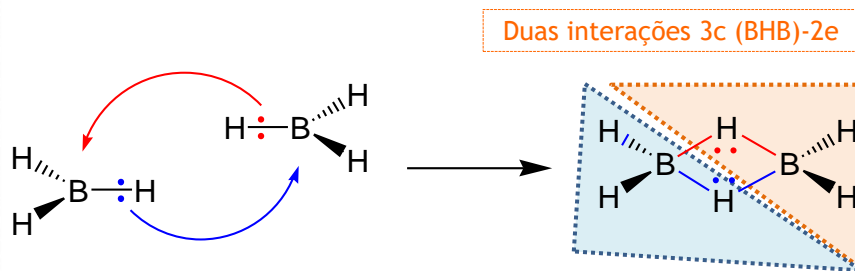
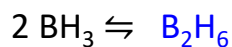
estrutura onde três átomos (BHB) estão unidos por apenas dois elétrons por meio do átomo de hidrogênio, como por exemplo, a diborana (B_2H_6)

<http://sec.sbg.org.br/cd29ra/resumos/T1907-1.pdf>



Ponte de Hidrogênio

A molécula de BH_3 existe na fase gasosa, mas dimeriza resultando a diborana B_2H_6

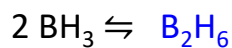


<http://sec.sbg.org.br/cdrom/29ra/resumos/T1907-1.pdf>

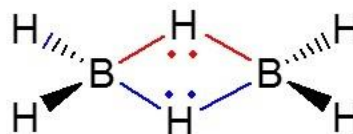


Ponte de Hidrogênio

A molécula de BH_3 existe na fase gasosa, mas dimeriza resultando a diborana B_2H_6



Duas interações 3c (BHB)-2e



The Nobel Prize in Chemistry 1976
William Lipscomb

Prize motivation:
"for his studies on the structure of boranes
illuminating problems of chemical bonding"





Resposta

ligação de hidrogênio \neq **ponte** de hidrogênio

ligação de hidrogênio e **ponte** de hidrogênio
não são sinônimos



Ligações de hidrogênio

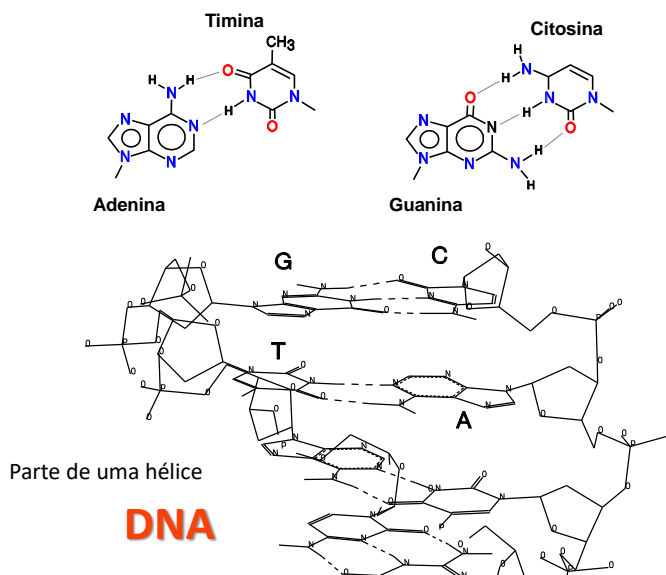
Uma interação $X-H \cdots A$ é chamada de ligação de hidrogênio, se:

1. é uma ligação localizada
2. X-H é um doador de próton ao átomo A

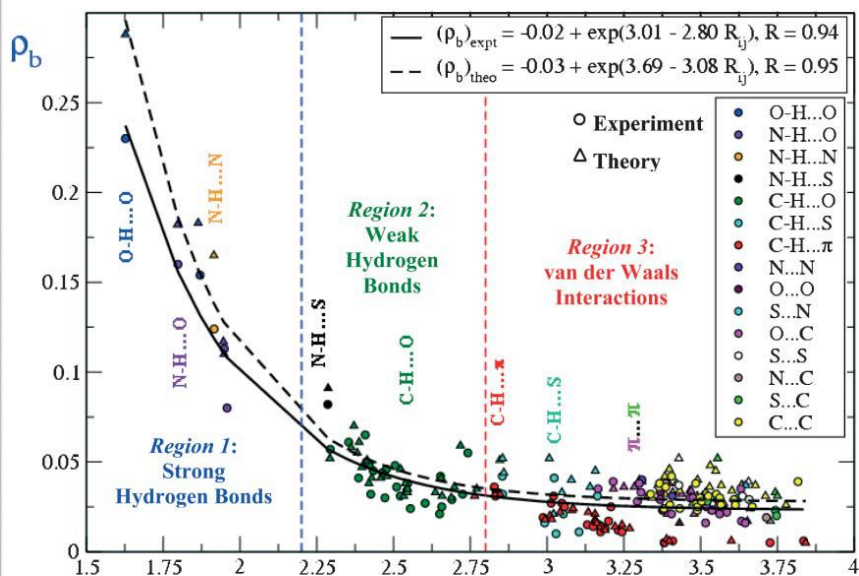
•Clássicas

•Não Clássicas

ligações de hidrogênio clássicas

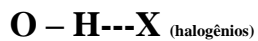


ligações de hidrogênio

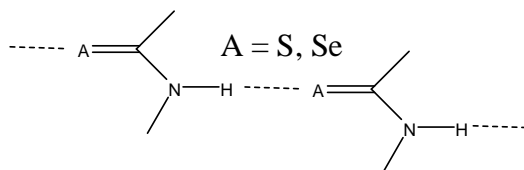
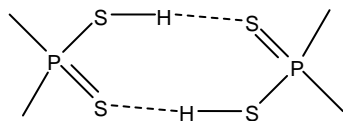
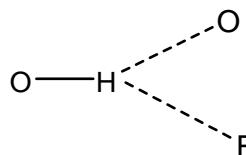
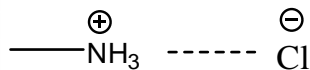
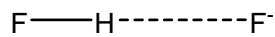
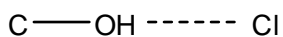


Munshi, P., & Row, T. N. G. (2005). Charge density based classification of intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm*, 7(100), 608-611.

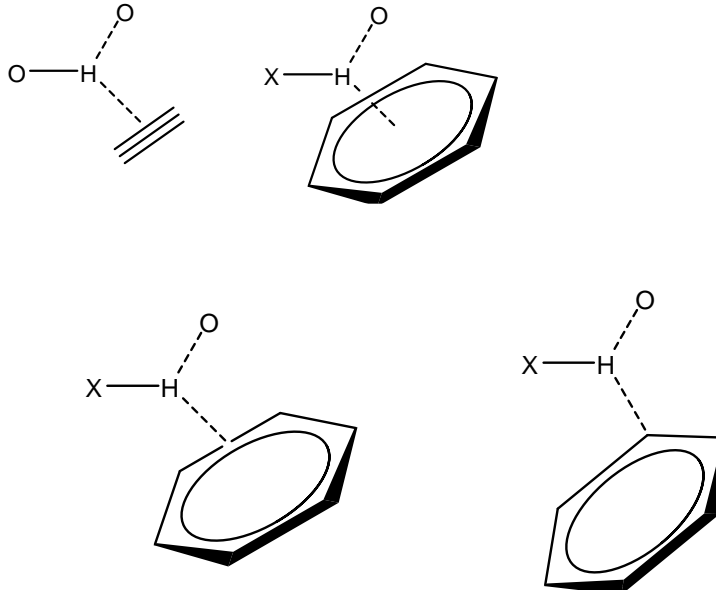
ligações de hidrogênio não clássicas



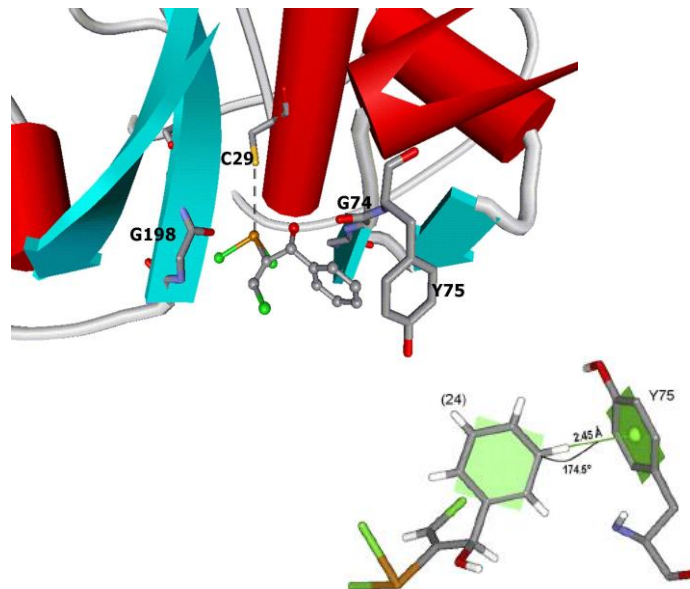
ligações de hidrogênio não-clássicas



ligações de hidrogênio não-clássicas π



Ligações de Hidrogênio **NÃO** Clássicas



Ligações de Hidrogênio **NÃO** Clássicas

Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Organometallic Chemistry 691 (2006) 4807–4815

www.elsevier.com/locate/jorganchem

Revisiting the addition reaction of TeCl_4 to alkynes: The crystal structure and docking studies of 1-chloro-2-trichlorotelluro-3-phenyl-propen-2-ol

Rodrigo L.O.R. Cunha ^{a,*,1}, Julio Zukerman-Schpector ^b,
I. Caracelli ^c, João V. Comasseto ^{a,*}

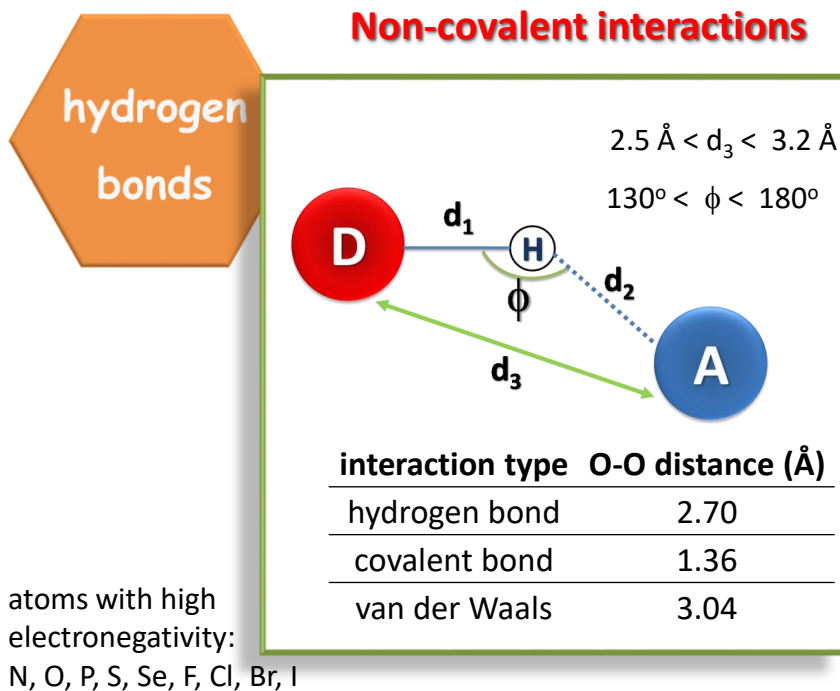
^a Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 748 – CEP 05508-900, São Paulo, SP, Brazil^b Laboratório de Cristalografia, Esteriodinâmica e Modelagem Molecular, Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Química, C.P. 676, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil^c Departamento de Física, Faculdade de Ciências – UNESP/Bauru, SP, Brazil

Received 27 March 2006; received in revised form 30 May 2006; accepted 30 May 2006

Available online 15 June 2006



HOTTEST
ARTICLES
ON ScienceDirect.com





salt
bridge

Pontes
salinas



Interações Eletrostáticas - Pontes salinas

As interações coloquialmente chamadas de pontes salinas são **interações de resíduos carregados** que estão suficientemente próximos para experimentar atração eletrostática e podem ser consideradas como uma forma especial de ligações de hidrogênio.



His, Lys, Arg, N-term

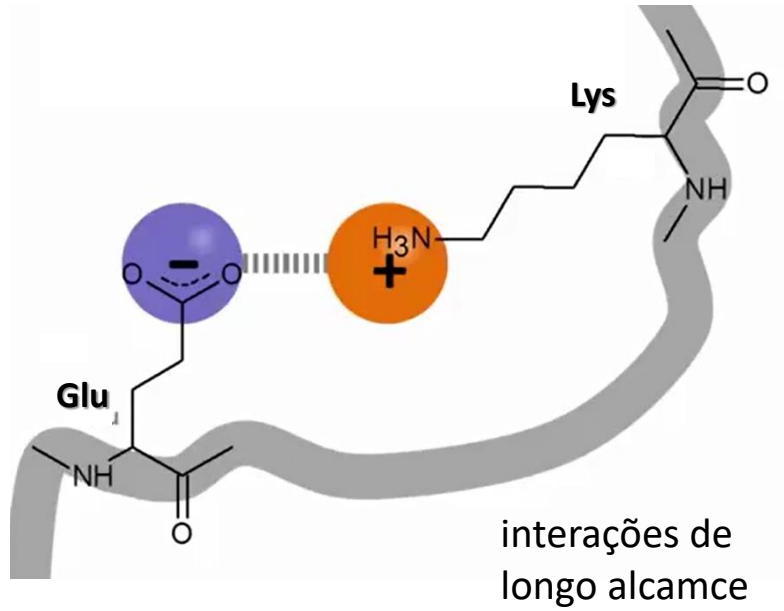


Asp, Glu, Tyr, Cys, C-term

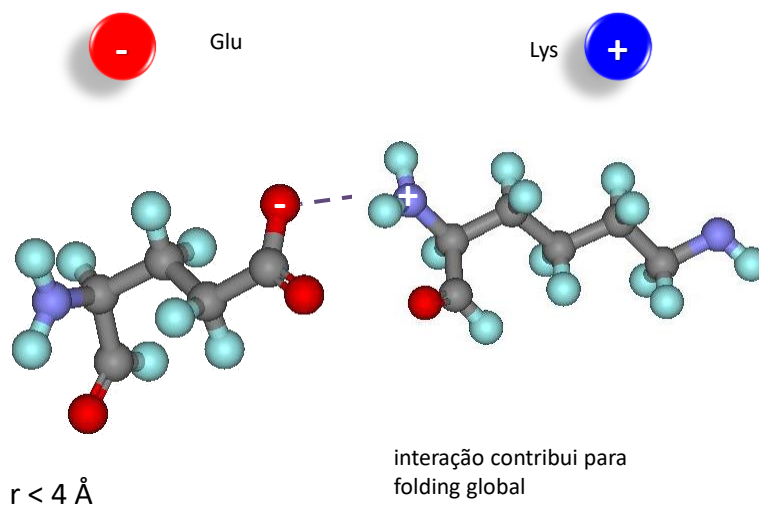
$$F = k \frac{q_1 q_2}{r^2}$$

Lei de Coulomb

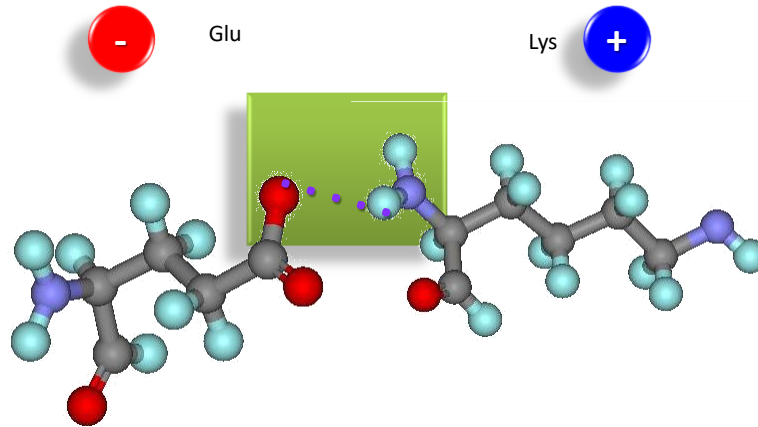
Interações Eletrostáticas – interações carga-carga



Pontes salinas

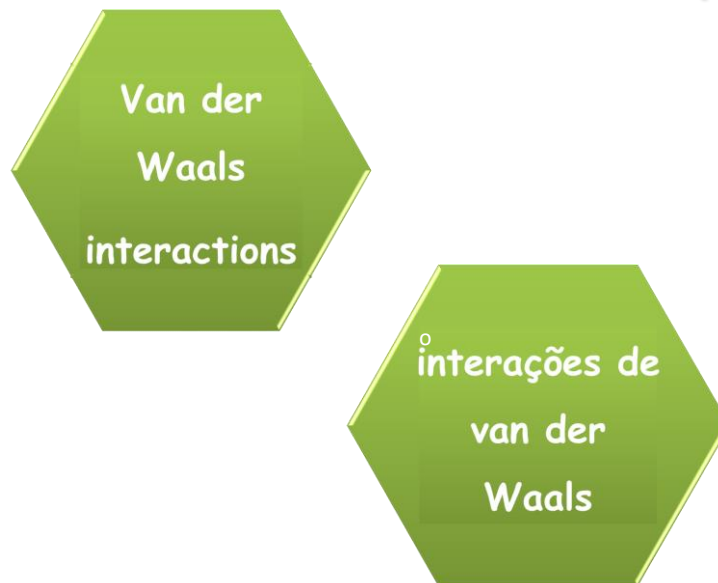


Pontes salinas



interação contribui para folding global

van der Waals (vdw)



ufv-biotec
X biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

van der Waals

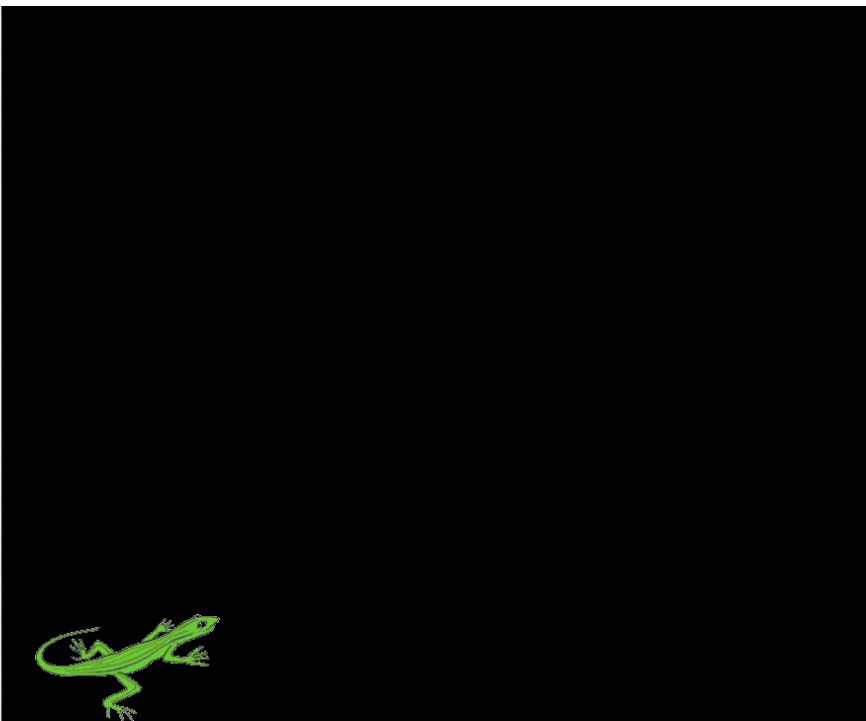


<https://www.youtube.com/watch?v=BQaVw-oBbnI>

ufv-biotec
X biotec

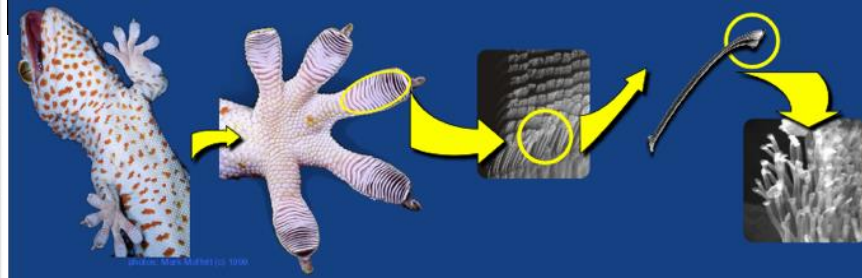
Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman





Lagartixas



Lagartixa e vdW



ufpa **bioTec**

This experiment illustrates the mechanical program for attachment and detachment required for controllable adhesion in gecko setae.

Lagartixa

© Keller Autumn 2014

Mechanically controllable adhesion
Autumn+ 2000 Nature

1. Preload
2. Drag
3. Perpendicular Pull

100 μm

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

73 <https://www.youtube.com/watch?v=S29kzoITVNY>

ufpa **bioTec**

Força

Levantamento de biscoito

Aderência – van derWaals

SÓ VOU COMER BISCOITOS. E TALVEZ ALGUMA COZINHA EM CIMA...

!

$F = mg = 0,1 \text{ kg} \times 10 \text{ m/s}^2 = 1 \text{ N}$

$F_{1 \text{ pelo}} = 20 \mu\text{N}$

$1 \text{ N} / 20 \times 10^{-6} \text{ N} = 50.000$

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

74

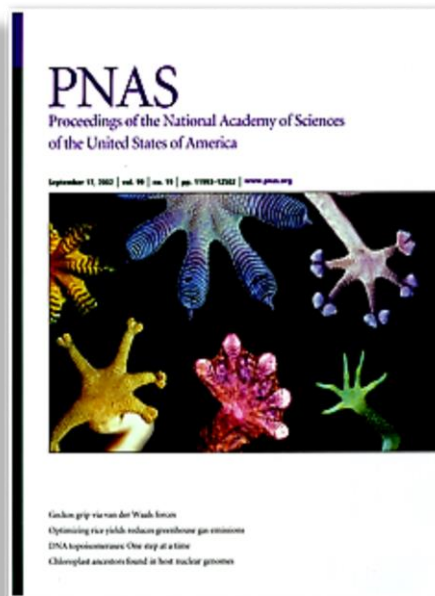
Lagartixa

1 pelo = 20 μ N



<http://www.lclark.edu/~autumn/dept/Welcome.html>

Geckos on the Cover



ufi-biotech

Bioinformática I

Ignez Caracelli

Julio Zukerman

77

Geckos on the Cover



Geckos on the Cover

ufi-biotech

Bioinformática I

Ignez Caracelli

Julio Zukerman

78



<https://college.lclark.edu/live/profiles/13-kellar-autumn>

ufclark.edu
X biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

79

Kellar Autumn

<http://geckolab.lclark.edu/dept/AutumnLab/Welcome.html>

- gecko adhesion
- nanostructured materials
- climbing dynamics
- metabolic energetics
- evolutionary physiology



<https://college.lclark.edu/live/profiles/13-kellar-autumn>

ufclark.edu
X biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

80

Interações de van der Waals (vdw)

Estão presentes em todas partes, são de certa forma UNIVERSAIS. Aparecem quando duas moléculas (ou átomos) se acercam.

São interações fracas que se tornam apreciáveis somente quando as entidades que interagem são NEUTRAS e NÃO-POLARES

LEMBRETE: metade dos aminoácidos proteínogênicos se caracterizam por terem cadeias laterais NÃO-POLARES

Interações hidrofóbicas e atração entre moléculas não-polares devido as forças de vdW SÃO TOTALMENTE DIFERENTES



Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento

Folding de proteínas:

A hipótese termodinâmica
Christian Anfinsen

1. Em um tubo de ensaio foi adicionada **ureia** à enzima **RNaseA**. A ureia é um **agente desnaturante** que promove a destruição da **estrutura nativa** das **proteínas**.
2. Após a constatação de que a **proteína**, estava desnaturada, o que se manifestou pela perda total de atividade biológica, a ureia foi retirada de modo a restaurar o ambiente químico para condições intracelulares normais.
3. Foi observado então o **refolding espontâneo** da proteína acompanhado pela **recuperação total da sua atividade enzimática**.

<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo4/modulo4/topico2.php>

81



Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento

Folding de proteínas:

A hipótese termodinâmica
Christian Anfinsen

Conclusão:

Uma vez que o **refolding** foi **espontâneo** então o estado nativo é o estado **termodinamicament e mais estável**, isto é, de mais baixa energia.

1. Em um tubo de ensaio foi adicionada **ureia** à enzima **RNaseA**. A ureia é um **agente desnaturante** que promove a destruição da **estrutura nativa** das **proteínas**.
2. Após a constatação de que a **proteína**, estava desnaturada, o que se manifestou pela perda total de atividade biológica, a ureia foi retirada de modo a restaurar o ambiente químico para condições intracelulares normais..
3. Foi observado então o **refolding espontâneo** da proteína acompanhado pela **recuperação total da sua atividade enzimática**.

<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo4/modulo4/topico2.php>

82



Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento

Folding de proteínas:

A hipótese termodinâmica
Christian Anfinsen

Conclusão:

Uma vez que o **refolding** foi **espontâneo** então o estado nativo é o estado **termodinamicament e mais estável**, isto é, de mais baixa energia.

Consequências:

1. o fato de a proteína encontrar o seu **estado nativo** espontaneamente que permite concluir que nenhuma outra molécula ou enzima intervém nessa "busca". É esta a **hipótese termodinâmica** em *folding* de proteínas.

Consequências:

2. De acordo com a hipótese termodinâmica **toda a informação necessária para encontrar o estado nativo está contida na sequência de aminoácidos que constitui a estrutura primária da proteína**

Sequência \rightarrow Estrutura \rightarrow Função
1D 3D

<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo4/modulo4/topico2.php>



Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento

Folding de proteínas:

A hipótese termodinâmica
Christian Anfinsen

Em 1968, Cyrus Levinthal, um físico de formação que trabalhava em biologia molecular, mostrou que a hipótese termodinâmica de Christian Anfinsen não encerrava de modo algum a discussão sobre o problema do *folding* das proteínas.

<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo4/modulo4/topico2.php>

ufp
X biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

85

Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento

Folding de proteínas:

A hipótese cinética
Cyrus Levinthal

1. Levinthal levantou uma objeção à ideia *implícita* na hipótese termodinâmica de que a procura do **estado nativo** (que é único!) possa ser feita de forma **aleatória**. O seguinte argumento mostra que a hipótese termodinâmica **não explica a escala de tempo** que se observa no processo de *foldings*.

<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo4/modulo4/topico2.php>

ufp
X biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

86

Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento

Folding de proteínas:

A hipótese cinética
Cyrus Levinthal

Para uma proteína com **100 aminoácidos** e supondo que cada aminoácido **só** pode estar em **dois** estados possíveis (o que não é verdade) como se ilustra na figura seguinte:



<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo4/modulo4/topico2.php>

Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento

Folding de proteínas:

A hipótese cinética

Cyrus Levinthal

Nestas condições a proteína de 100 aminoácidos tem acesso a um total de $2^{100} \approx 10^{30}$ conformações, que representam todas as combinações possíveis entre os estados a que cada aminoácido tem acesso. Entre essas conformações está a que corresponde ao **estado nativo**.

<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo4/modulo4/topico2.php>

100 aminoácidos
cada aminoácido **só** pode estar em **dois** estados possíveis



Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento

Folding de proteínas:

A hipótese cinética

Cyrus Levinthal

Nestas condições a proteína de 100 aminoácidos tem acesso a um total de $2^{100} \approx 10^{30}$ conformações, que representam todas as combinações possíveis entre os estados a que cada aminoácido tem acesso. Entre essas conformações está a que corresponde ao **estado nativo**.

<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo4/modulo4/topico2.php>

100 aminoácidos



A proteína não pode passar de uma conformação para outra em menos de 1 picossegundo ($1 \text{ ps} = 10^{-12} \text{ s}$) que é o tempo de uma **vibração térmica**. Assumindo que uma mudança conformacional ocorre em 1 ps, então seriam precisos 2^{200} ps , no mínimo, para a **proteína** explorar exaustivamente (de uma forma aleatória) todo o espaço conformacional e encontrar a conformação correspondente ao **estado nativo**.

Processo: Folding Global & Packing

Processo: Enovelamento & Empacotamento

Folding de proteínas:

A hipótese cinética

Cyrus Levinthal

2^{200} ps = 1.3×10^{10} anos, para a **proteína** encontrar a conformação correspondente ao **estado nativo**.

Mas esta escala de tempo é da ordem de grandeza da idade do Universo, estimada em 1.4×10^{10} anos!

<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo4/topico2.php>

100 aminoácidos

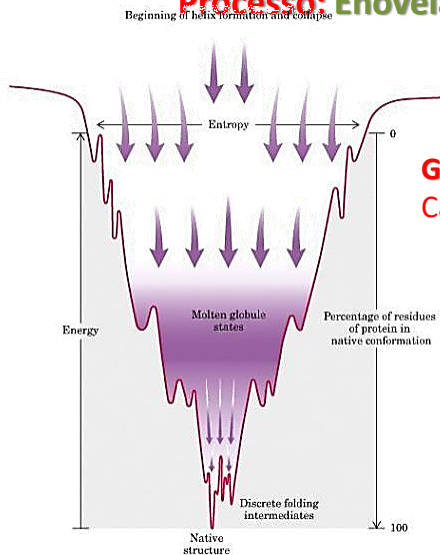


A proteína não pode passar de uma conformação para outra em menos de 1 picossegundo ($1 \text{ ps} = 10^{-12} \text{ s}$) que é o tempo de uma **vibração térmica**.

Assumindo que uma mudança conformacional ocorre em 1 ps, então seriam precisos 2^{200} ps, no mínimo, para a **proteína** explorar exaustivamente (de uma forma aleatória) todo o espaço conformacional e encontrar a conformação correspondente ao **estado nativo**.

Processo: Folding Global & Packing

Processo: Enovelamento & Empacotamento



Gibbs Energy Landscape GEL
Caminho para a forma enovelada

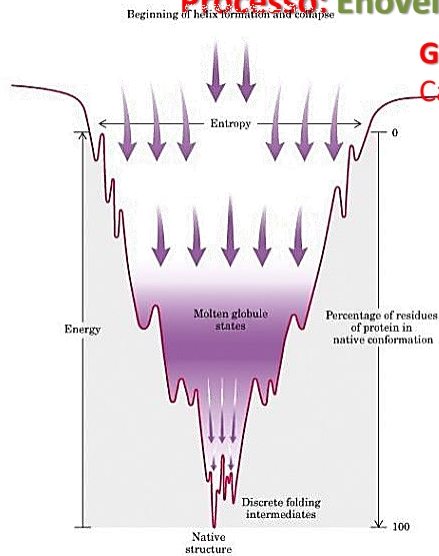
ufpa
biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

91

Processo: Folding Global & Packing Process: Enovelamento & Empacotamento



Gibbs Energy Landscape GEL Caminho para a forma enovelada

quais são os fatores moleculares que “aceleram” e “guiam” o folding da proteína num **tempo** relativamente curto?

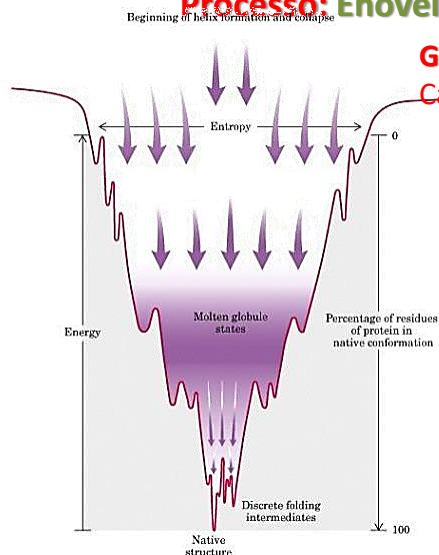
ufpa
biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

92

Processo: Folding Global & Packing Process: Enovelamento & Empacotamento



Gibbs Energy Landscape GEL Caminho para a forma enovelada

Questões no enovelamento de proteínas:

1.- Existe uma relação entre a **seqüência** e a **estrutura 3D** nativa de uma proteína.

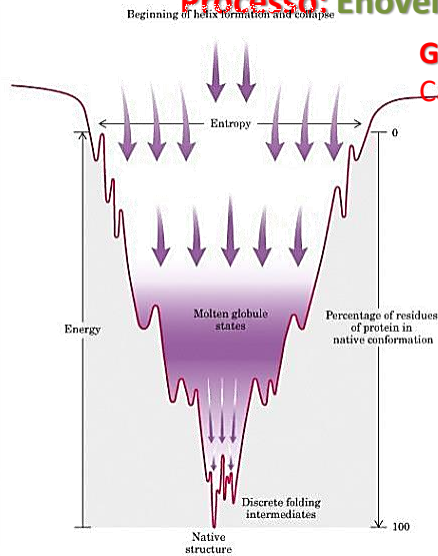
ufpa
biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

93

Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento



Gibbs Energy Landscape GEL
Caminho para a forma enovelada

Questões no enovelamento de proteínas:

2.- Quais são os fatores moleculares que “aceleram” e “guiam” o folding da proteína num tempo relativamente curto

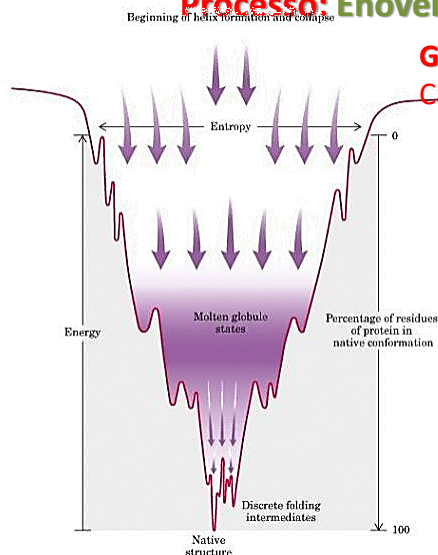
ufpa
biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

94

Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento



Gibbs Energy Landscape GEL
Caminho para a forma enovelada

Questões no enovelamento de proteínas:

3.- Quais são os fatores moleculares que contribuem para a estabilidade da estrutura nativa da proteína.

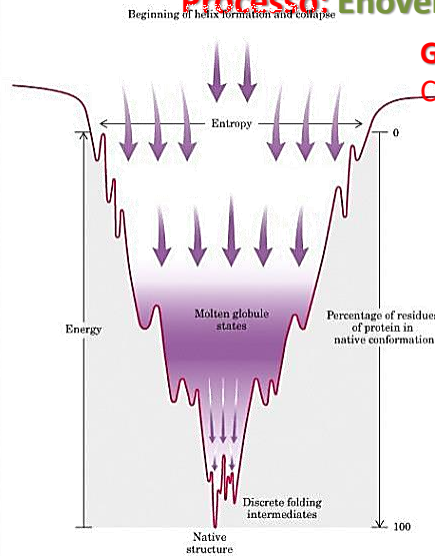
ufp
biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

95

Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento



Gibbs Energy Landscape GEL Caminho para a forma enovelada

O enovelamento de proteínas:

a) Partimos da proteína desnaturada a qual se move randomicamente no espaço configuracional

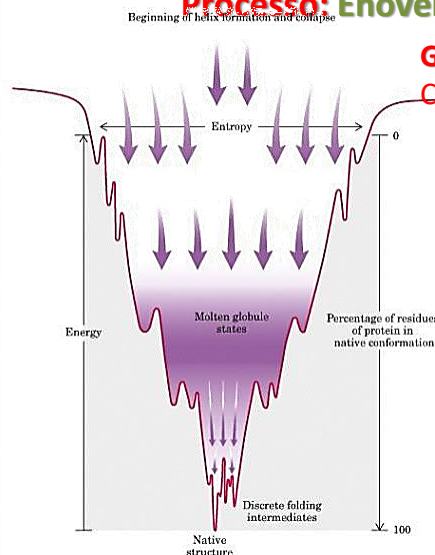
ufp
biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

96

Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento



Gibbs Energy Landscape GEL Caminho para a forma enovelada

O enovelamento de proteínas:

b) As vezes alguns aminoácidos podem ficar tão perto o que é equivalente a uma **força** atuando sobre esses grupos que **forçaria** a proteína na direção dessa força. Neste ponto a proteína **pode formar uma HB**. O movimento seguinte segue sendo randômico **mas** em um espaço de dimensão **menor** e assim sucessivamente.

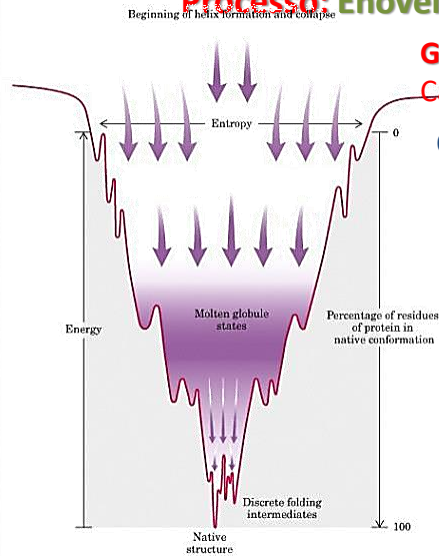
ufpa
biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

97

Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento



Gibbs Energy Landscape GEL Caminho para a forma enovelada

O enovelamento de proteínas:

Desta forma eventualmente pode se chegar a estrutura 3D que é estável devido às interações hidrofílicas.

ufpa
biotec

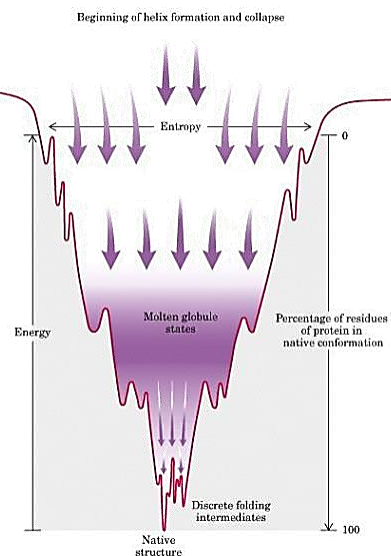
Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

98

Processo: Folding Global & Packing Processo: Enovelamento & Empacotamento

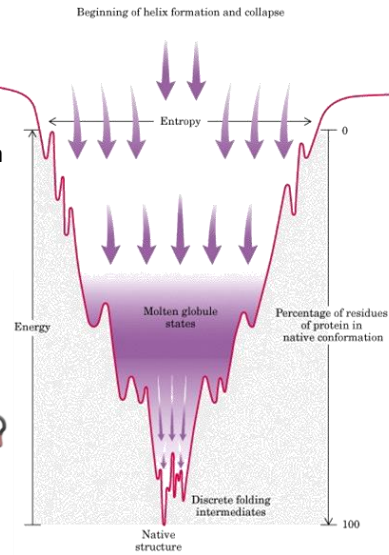
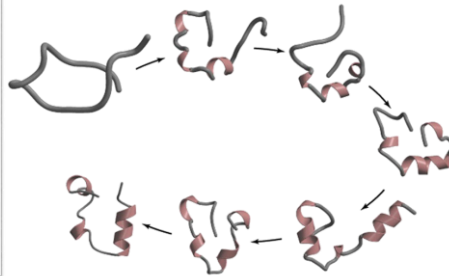
- ocorre no citossol (~60% água do "bulk", ~40% água de hidratação)
- envolve interação entre elementos de estrutura secundária e solvente
- pode ser promovido por chaperonas, proteínas de membrana
- passam a estados mais compactos
- *efeitos hidrofóbicos* predominam
- resulta na estrutura terciária



Processo: Folding Global & Packing

Processo: Enovelamento & Empacotamento

- ocorre no citossol (~60% água do “bulk”, ~40% água de hidratação)
- envolve interação entre elementos de estrutura secundária e solvente
- pode ser promovido por chaperonas, proteínas de membrana
- passam a estados mais compactos
- **efeitos hidrofílicos** predominam
- resultam na estrutura terciária



Processo: Folding Global & Packing

THEORETICAL AND COMPUTATIONAL BIOPHYSICS GROUP

NIH Center for Macromolecular Modeling and Bioinformatics
www.ks.uiuc.edu

presents

Six Microseconds of Protein Folding

<https://www.youtube.com/watch?v=sD6vyfTtE4U&feature=youtu.be>

UFPA
X biotec

Bioinformática I

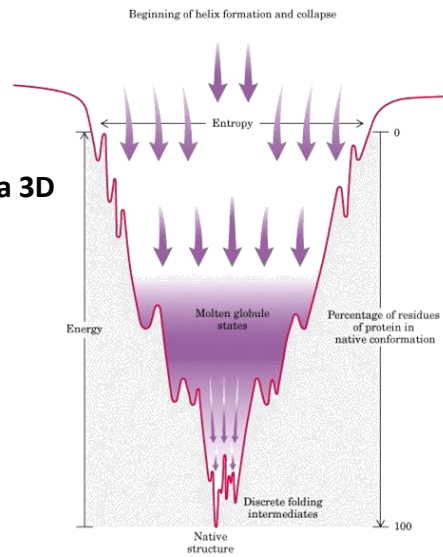
Ignez Caracelli
Julio Zukerman

101

Processo: Folding Global & Packing

Processo: Enovelamento & Empacotamento

Paradigma:
1 sequência ↔ 1 estrutura 3D



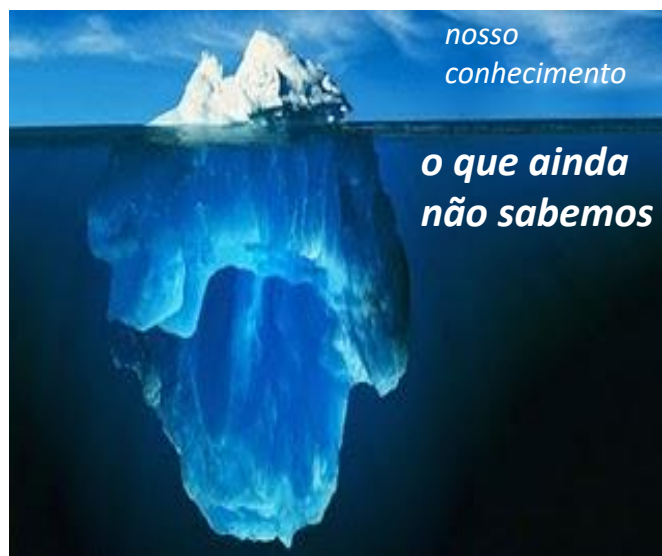
UFPA
Física

096067 - A - FÍSICA PARA BIOTECNOLOGIA 2

Ignez Caracelli

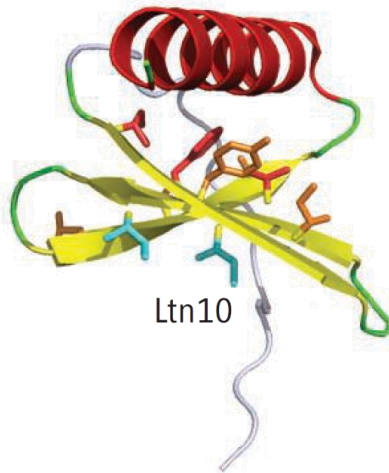
102

Interações Intermoleculares



Enovelamento

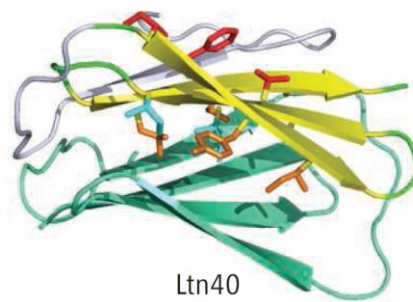
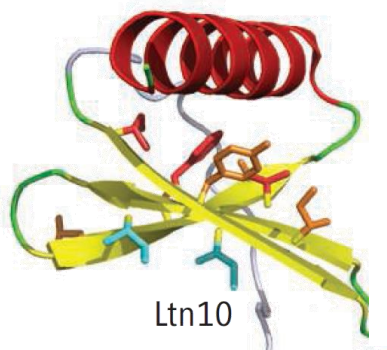
1959 Kauzmann; cadeias hidrofóbicas e enovelamento



Limphotactin

Science, 2008, V.320, 1725

Enovelamento × Metamorphic Proteins



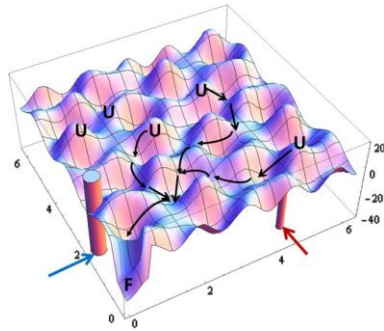
A. G. Murzin
Science 2008: Vol. 320, 1725-1726
DOI: 10.1126/science.1161868

Proteins that can adopt more than one native folded conformation may be more common than previously thought.

<http://www.sciencemag.org/content/320/5884/1725.full>

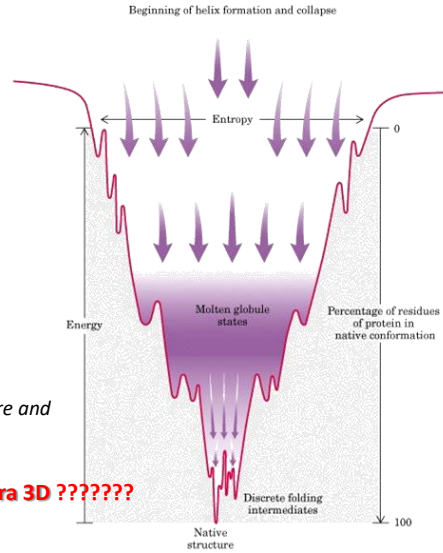
Processo: Folding Global & Packing

Processo: Enovelamento & Empacotamento



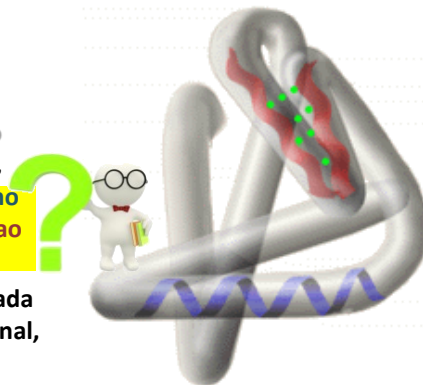
Ben-Naim, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 30, 113–124, 2012.

Paradigma: 1 sequência ↔ 1 estrutura 3D ????????



Estrutura Terciária

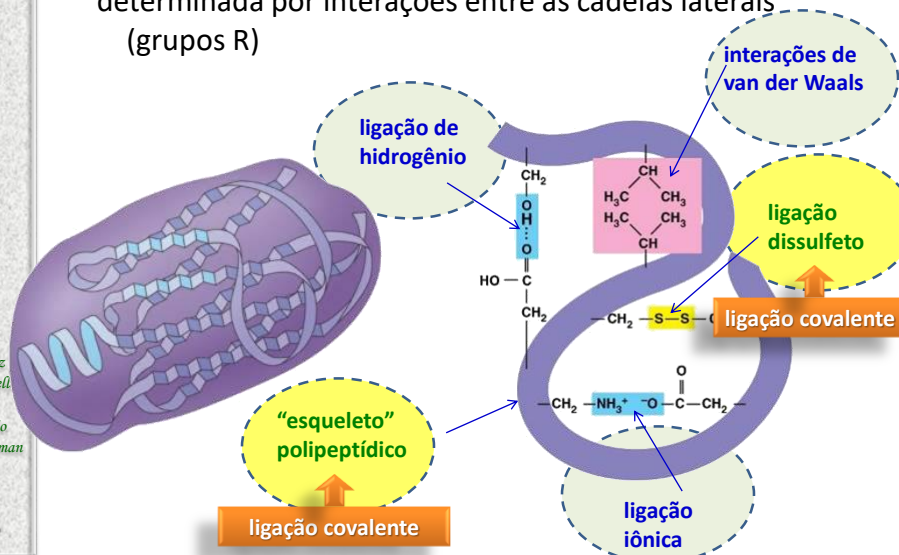
- não-linear
- 3 dimensional
- global, mas restrito à cadeia polipeptídica
- formado e estabilizado por ligação de hidrogênio, ligação covalente (ligação dissulfeto), empacotamento hidrofóbico no interior e hidrofílico exposto ao solvente
- A cadeia polipeptídica enovelada é em geral, compacta e funcional, e energeticamente favorável.



Estrutura Terciária

"Folding global" → **empacotamento**

determinada por interações entre as cadeias laterais (grupos R)



Estrutura Terciária

As proteínas se enovelam em estruturas globulares e excluem H_2O de seu interior.

Em geral:

Aminoácidos não-polares → no interior

Val, Leu, Ile, Met, Phe

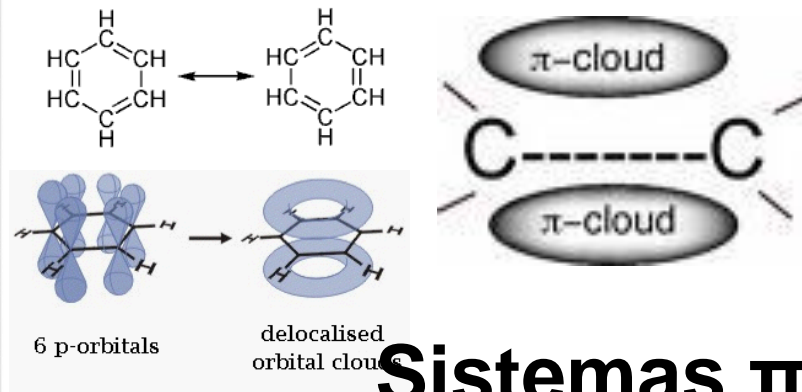
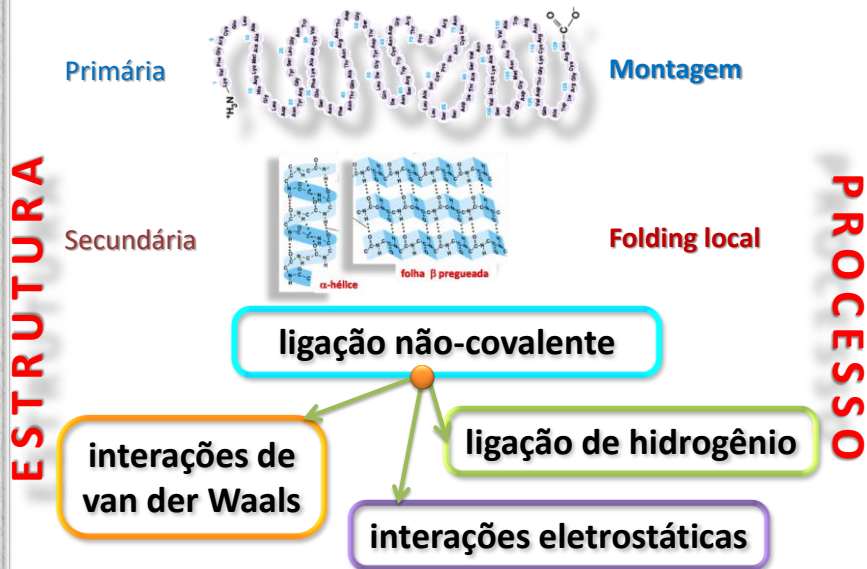
Aminoácidos carregados → na superfície

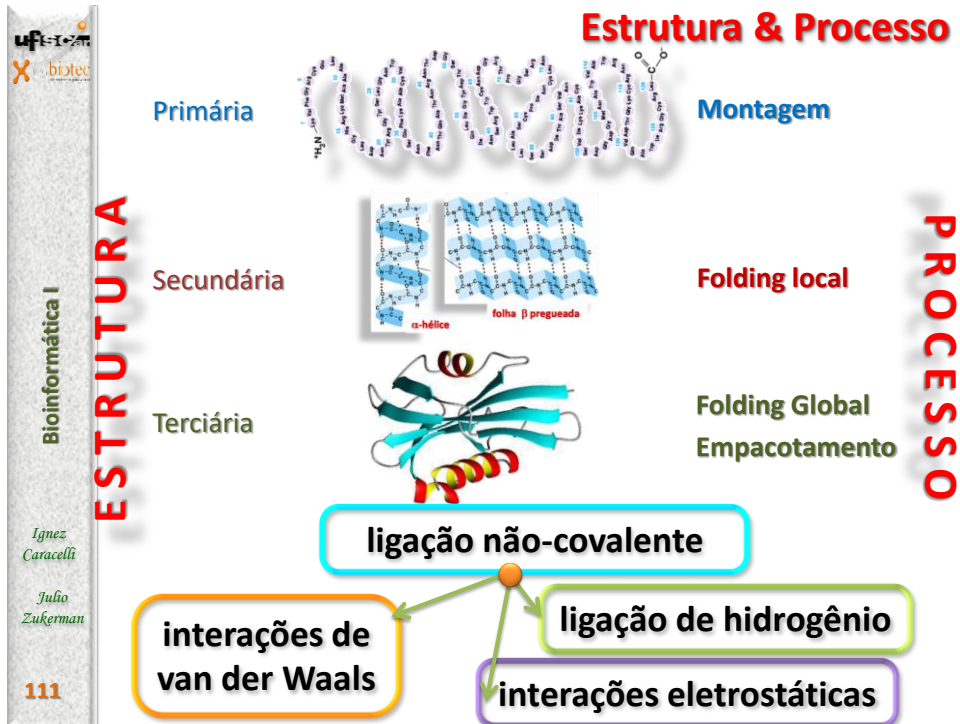
Arg, Lys, His, Asp, Glu

Aminoácidos polares não-carregados → na superfície ou interior

Ser, Thr, Asn, Gln, Tyr, Trp

Estrutura & Processo





Processo: Interação

- ocorre no citosol
- aproximação de proteínas empacotadas e enoveladas
- envolve a interação entre elementos de estrutura terciária de cadeias polipeptídicas diferentes
- pode ser promovido por chaperonas, proteínas de membrana e outros
- ΔE diminui ainda mais devido à dessolvatação e redução da área de superficial
- proteínas globulares, p. ex. hemoglobinas, em grande parte envolvido em funções catalíticas
- proteínas fibrosas, p. ex. colágeno, em grande parte envolvido em papel estrutural
- resulta na estrutura quaternária

UFPA-PA
biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli

Julio Zukerman

112

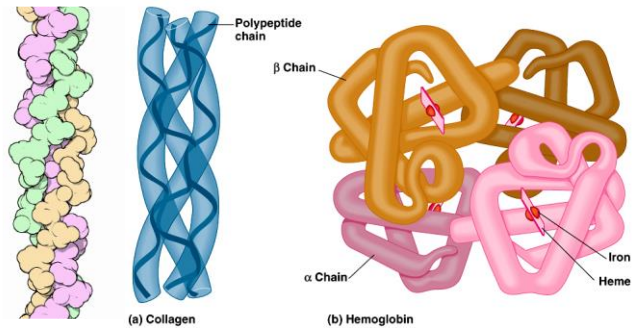
Estrutura quaternária

Mais que uma cadeia polipeptídica

juntas por

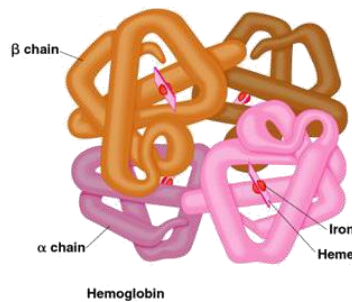
– interações não covalentes

colágeno



hemoglobina

Estrutura quaternária



hemoglobina

- não-linear
- 3 dimensional
- global e entre distintas cadeias
- formado por ligação de hidrogênio, ligação covalente, **empacotamento hidrofóbico e exposição hidrofílica ao solvente**
- favorável energeticamente, estruturalmente funcional

Estrutura & Processo

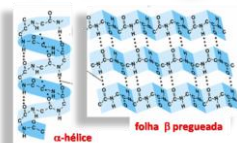
ESTRUTURA

Primária



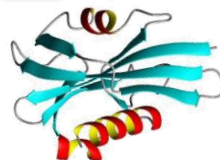
Montagem

Secundária



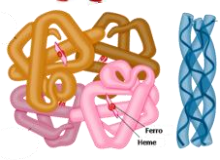
Folding local

Terciária



Folding Global
Empacotamento

Quaternária

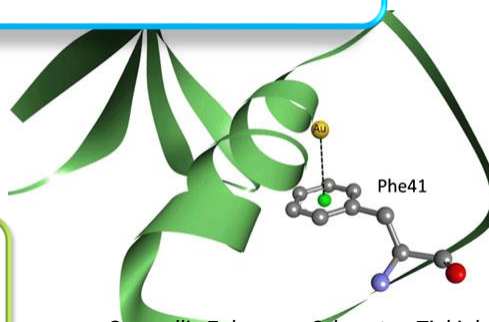


Interação

PROCESSO

Interações Moleculares

Parte 2 As interações



Caracelli, Zukerman-Schpector, Tiekink
[Supra-molecular synthons based on gold...π\(arene\) interactions](#)
Gold Bulletin, 2013

Alguns conceitos básicos

forças entre átomos F

• Mecânica Clássica

no vácuo (fase gasosa)

- interações entre pares $F(r)$
- representadas por função potencial

$U(r)$

$$U(r) = \int_r^{\infty} F(r) dr$$

$$F(r) = - \frac{dU}{dr}$$

força entre 2 átomos

$F(r) \times U(r)$

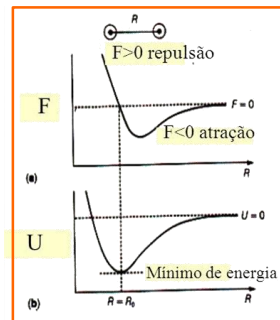
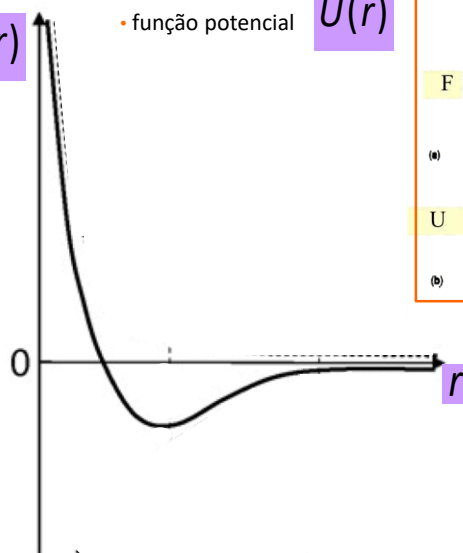
forças entre átomos

distância entre átomos (r)

$U(r)$

- função potencial

$U(r)$

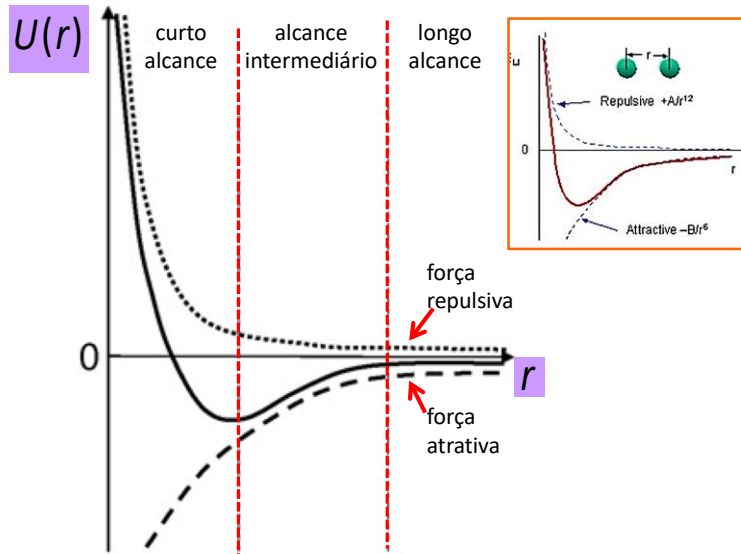


Entendimento

forças entre átomos



distância entre átomos (r)

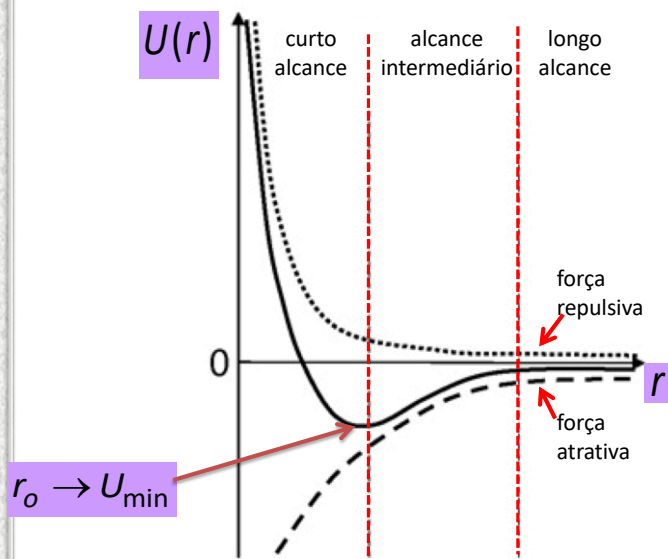


Entendimento

forças entre átomos



distância entre átomos (r)





Conceitos Básicos

$F > 0$  forças de repulsão

$F < 0$  forças de atração

$$F(r) = - \frac{dU}{dr}$$

 força entre 2 átomos



Ligação química



Cada tipo de ligação é criada pelo comportamento único dos elétrons → diferentes formas da nuvem de densidade eletrônica.

Diferentes padrões de densidade eletrônica. Esses padrões são úteis para entender a natureza das ligações.



Intermolecular × Intramolecular

Forças Intramoleculares (*ligações*)

mantêm os átomos juntos **dentro** da molécula e são muito mais **fortes**.

- 930 kJ para quebrar todas as ligações O-H em 1 mol de água (**intra**)

Forças Intermoleculares são forças de atração **entre** moléculas ou entre grupos funcionais de uma mesma molécula.

- 41 kJ para vaporizar 1 mol of água (**inter**)



Importância das Ligações Químicas Não-Covalentes

1. Ligações covalentes não podem ser as responsáveis pelas interações entre moléculas na célula, pois, por definição, em uma ligação covalente os átomos unidos devem pertencer a uma mesma molécula.
2. Ligações não-covalentes ocorrem entre átomos de uma mesma molécula ou moléculas diferentes.
3. Uma ligação química é uma força atrativa que mantém átomos juntos.
4. O tetramero hemoglobina A - HbA é mantida por ligações não covalentes.



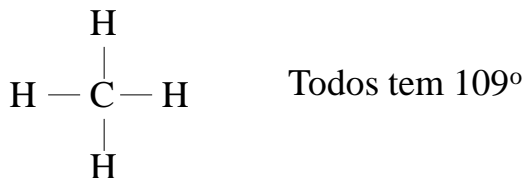
Importância das Ligações Químicas Não-Covalentes

5. Ligações não-covalentes são facilmente quebradas.
6. Dois H mantidos por **ligação covalente** →
os hidrogênios são separados por 0,74 Å
enquanto que por **van der Waals** →
os hidrogênios são separados por 1,2 Å
7. O máximo de ligações covalentes → n° de valência
(oxigênio tem 2 valências)
8. No caso de ligações não-covalentes, o fator limitante é puramente espacial



Importância das Ligações Químicas Não-Covalentes

9. O ângulo entre duas ligações covalentes é sempre o mesmo.
Por exemplo:



para interações não covalentes o ângulo é variável

10. Quanto mais forte a ligação, maior a energia liberada por ela.
 $A + B \rightarrow AB + \text{energia}$



Alguns conceitos básicos

1º Postulado

A função de onda de um sistema quântico $\psi(t, \vec{r})$ define completamente seu estado dinâmico.

$$i\hbar = \frac{\delta\psi(t, \vec{r})}{\delta t} = \hat{H} \psi(t, \vec{r})$$

Equação de Schrödinger

A solução do problema de determinar as interações intermoleculares se “resume”, falando estritamente, a resolver a equação de Schrödinger.

Como NÃO é nunca o caso:

- a) As interações intermoleculares são descritas pela mecânica clássica **NO VÁCUO** (fase gasosa)
- b) Resultados de pequenas moléculas são transferidos “sem dó” as supermoléculas





Alguns conceitos básicos

2º Conceito

As forças eletrostáticas são consideradas pela mecânica clássica como interações entre pares (duas) e representadas por uma **função potencial $U(r)$** definida como o trabalho realizado para trazer dois átomos desde o infinito até uma distância r .

$$U(r) = \int_r^{\infty} F(r) dr \Rightarrow F(r) = - \frac{dU}{dr}$$

onde **$F(r)$** é a força entre os dois átomos e por convenção é + repulsiva e - atrativa



Alguns conceitos básicos

3º Conceito: Leis da Termodinâmica

São a ferramenta utilizada para transferir a informação obtida no vácuo para sistemas solvatados.

Ligação química

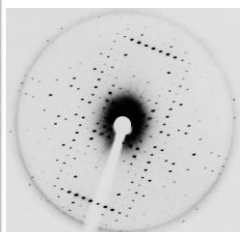


Os diferentes padrões de densidade eletrônica são úteis para entender a natureza das ligações.

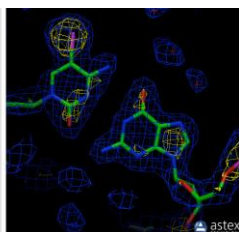
Quando temos um mapa de densidade eletrônica podemos inferir o tipo de ligação.

Ligação química

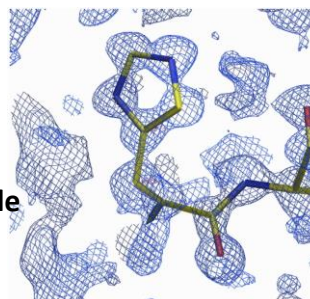
densidade eletrônica



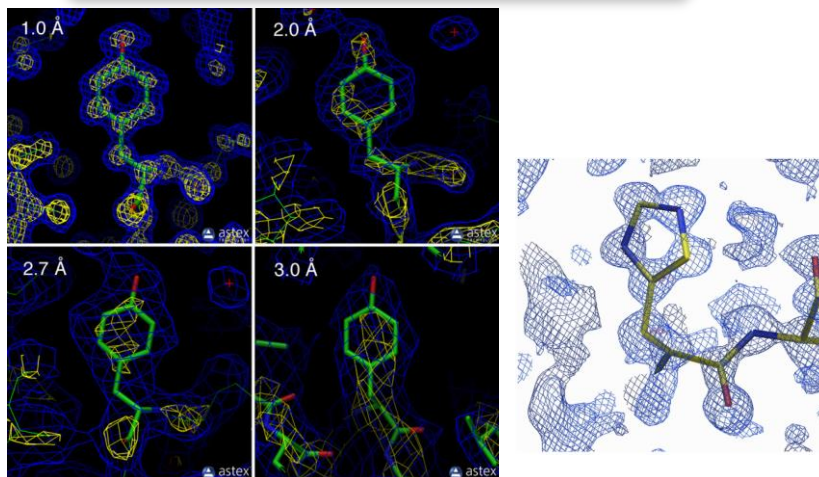
experimento
DRX
h, k, l



mapa de densidade
eletrônica



densidade eletrônica



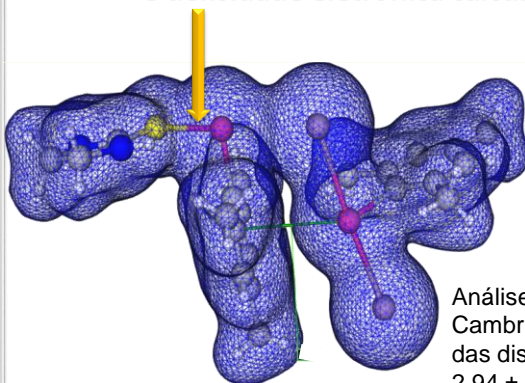
Bioinformática I

Ignez
Caracelli
Julio
Zukerman

Ligação Covalente Te-S

distância cristalográfica Te-S = 2.68 Å

e densidade eletrônica calculada



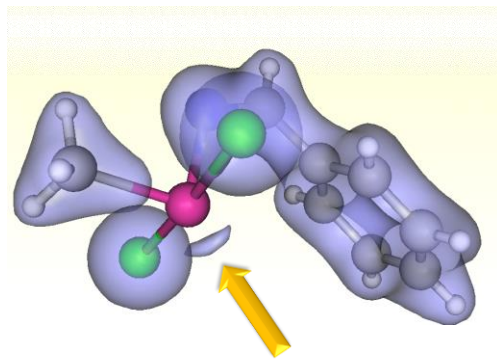
Análise dos dados no
Cambridge Structural Database (CSD)
das distâncias Te-S covalentes:
2.94 ± 0.3 Å

Zukerman-schpector, J. ; Teijido, M. A. V. ; Caracelli, i. ; Haiduc, i. . Supramolecular arrangements in (organo) tellurium compounds: crystallographic and theoretical studies. In: Supramolecular Chemistry from design to applications, 2007, Cluj-Napoca. SUPCHEM - Book of abstracts, 2007. p. 21

Bioinformática I

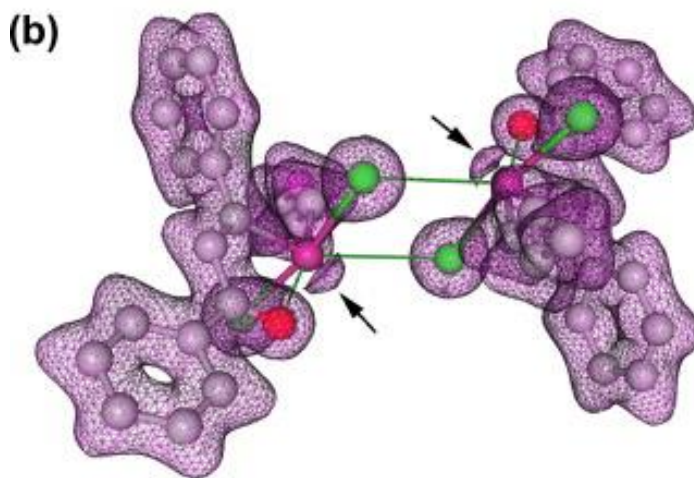
Ignez
Caracelli
Julio
Zukerman

Par isolado de elétrons do Te



Zukerman-schpector, J. ; Teijido, M. A. V. ; Caracelli, i. ; Haiduc, i. . Supramolecular arrangements in (organo) tellurium compounds: crystallographic and theoretical studies. In: Supramolecular Chemistry from design to applications, 2007, Cluj-Napoca. SUPCHEM - Book of abstracts, 2007. p. 21

Par isolado de elétrons do Te

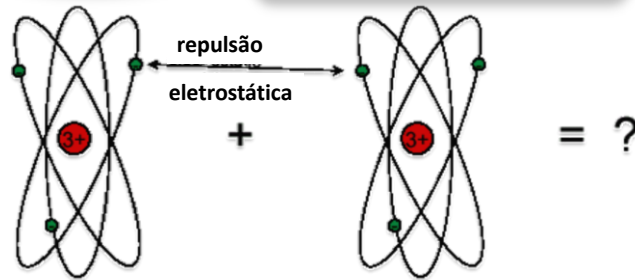


Caracelli et al. Journal of Molecular Structure, 1013, 11-18, 2012.

Ligação química

exemplo:

- interação eletrônica entre dois átomos



problema:

- como uma ligação química pode conectar dois átomos e passar por cima da repulsão eletrostática?

Ligação química

problema:

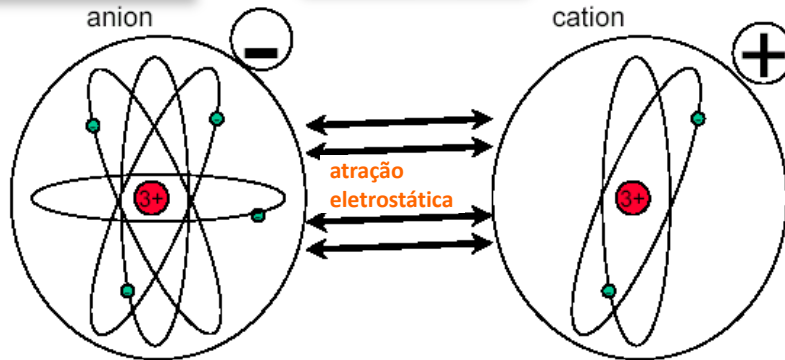
- como uma ligação química pode conectar dois átomos e passar por cima da repulsão eletrostática?

soluções

Soluções ao problema

1ª solução

ligação iônica

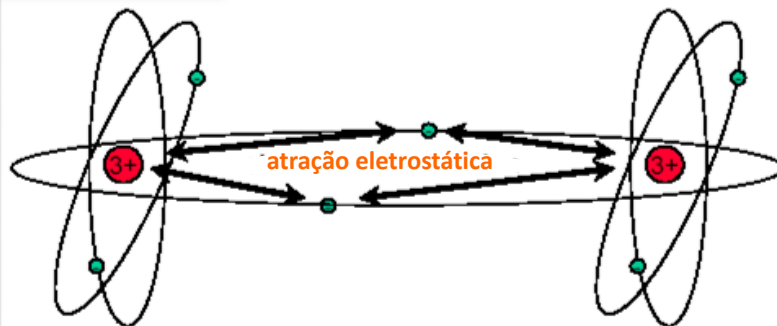


ligação iônica: um elétron (ou mais de um) é (são) **transferido(s)** de um átomo a outro formando íon

Soluções ao problema

2ª solução

ligação covalente

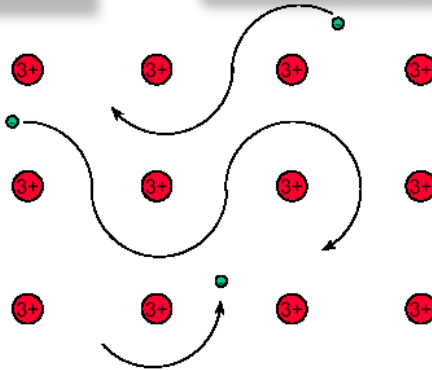


ligação covalente: um elétron (ou mais de um) é (são) **compartilhado(s)** entre dois ou mais átomos

Soluções ao problema

3ª solução

ligação metálica

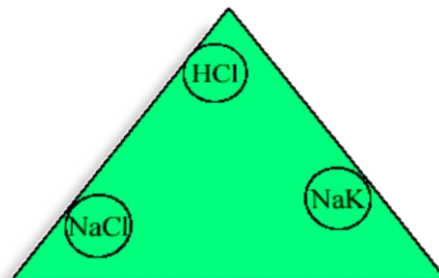


ligação metálica: os elétrons das últimas camadas dos átomos do metal saltam e passam a se **movimentar livremente** entre os átomos criando uma força de atração entre os átomos do metal

Ligação química

Na verdade, as ligações químicas em compostos reais exibem diferentes contribuições das características das ligações ideais. Portanto elas devem ser colocadas nas mais diversas posições no “triângulo das ligações”:

Ligação covalente



Ligação iônica

Ligação metálica



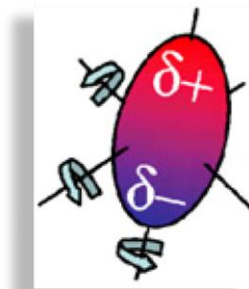
Atores

carga eléctrica



Atores

**momento de dipolo
dipolo permanente
dipolo**



Dipolo

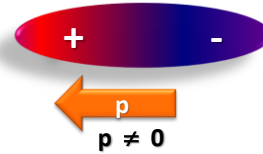
átomo ou molécula apolar. o **centro das cargas positivas** coincide com o **centro das cargas negativas** na ausência de campos elétricos.



$$p = q \cdot r$$

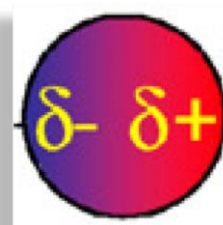
mesmo na ausência de campo elétrico:

- **centro de cargas positivas** \neq **centro das cargas negativas**
- molécula é um dipolo chamado de **dipolo permanente**

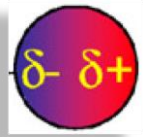


Atores

momento de dipolo induzido



polarizabilidade α :
distorção da nuvem eletrônica de uma entidade molecular em campo elétrico



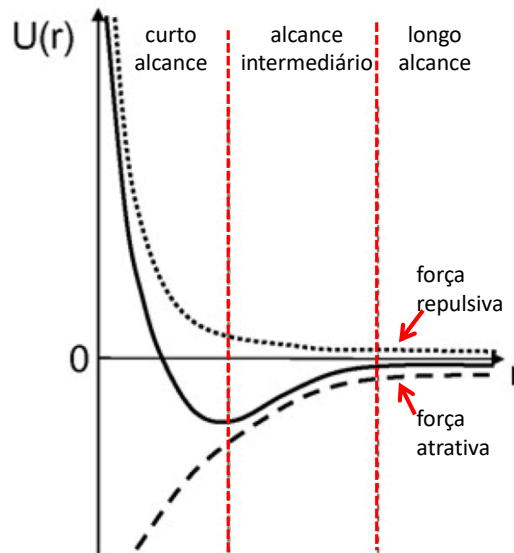
$$\alpha = \frac{p_{ind}}{E'}$$

momento de dipolo induzido

campo elétrico

Atores

Função Potencial





Forças Eletrostáticas

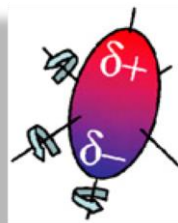
forças simples → se originam das entidades carregadas das quais as moléculas são constituídas.

forças compostas → combinação das forças simples.

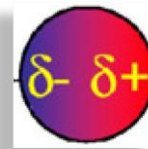
Forças Eletrostáticas Simples



íons



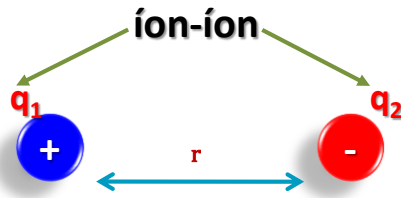
dipolo permanente



dipolo induzido



Forças Eletrostáticas Simples



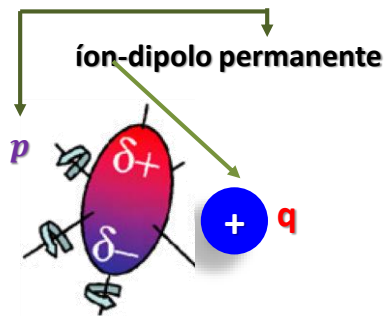
(1)

$$U = -\frac{q_1 q_2}{(4\pi\epsilon_0)} \cdot \frac{1}{r}$$

energia
aproximada

25 kJ mol⁻¹

Forças Eletrostáticas Simples



(2)

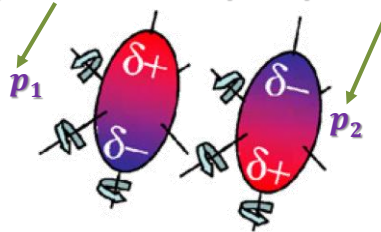
$$U = -\frac{q^2 p^2}{(4\pi\epsilon_0)} \cdot \frac{1}{kTr^4}$$

energia
aproximada

50-200 kJ mol⁻¹

Forças Eletrostáticas Simples

dipolo permanente-dipolo permanente (3)



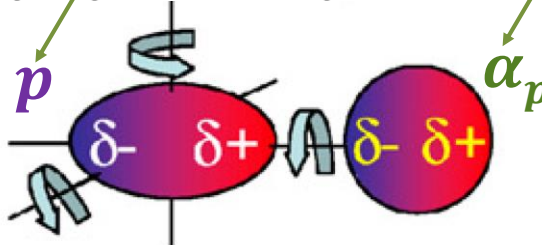
$$U = -\frac{2}{3} \cdot \frac{p_1^2 p_2^2}{(4\pi\epsilon_0)^2} \cdot \frac{1}{kTr^6}$$

energia
aproximada

50-500 kJ mol⁻¹

Forças Eletrostáticas Simples

dipolo permanente-dipolo induzido (4)



$$U = -\frac{p^2 \alpha_p}{(4\pi\epsilon_0)^2} \cdot \frac{1}{r^6}$$

energia
aproximada

<5 kJ mol⁻¹

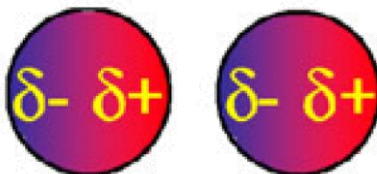
não depende de T

Forças Eletrostáticas Simples

dipolo induzido-dipolo induzido

(5)

e^- em movimento contínuo



induzem polarização de moléculas adjacentes

sempre presentes;
são atrativas e $\propto 1/r^6$
origem quântica

energia aproximada

$$< 5 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Forças Eletrostáticas Simples

forças repulsivas

(6)

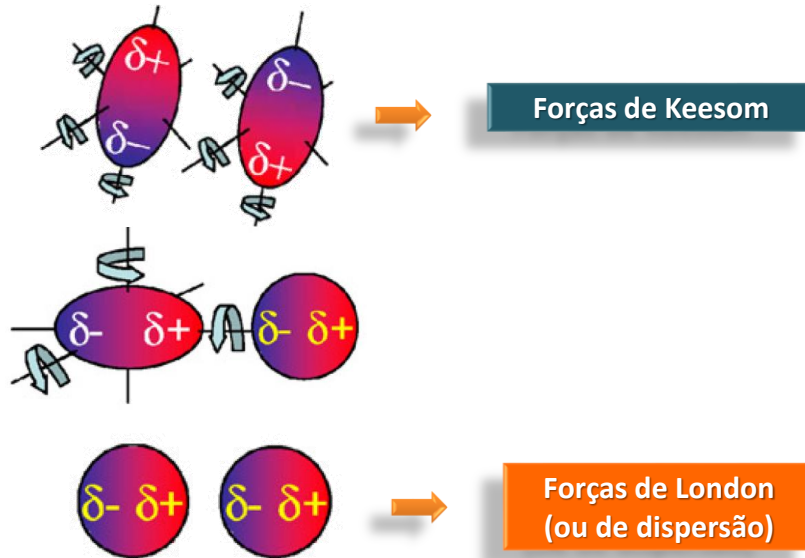
sempre presentes;
origem quântica

a repulsão aparece pela
sobreposição das nuvens
eletrônicas

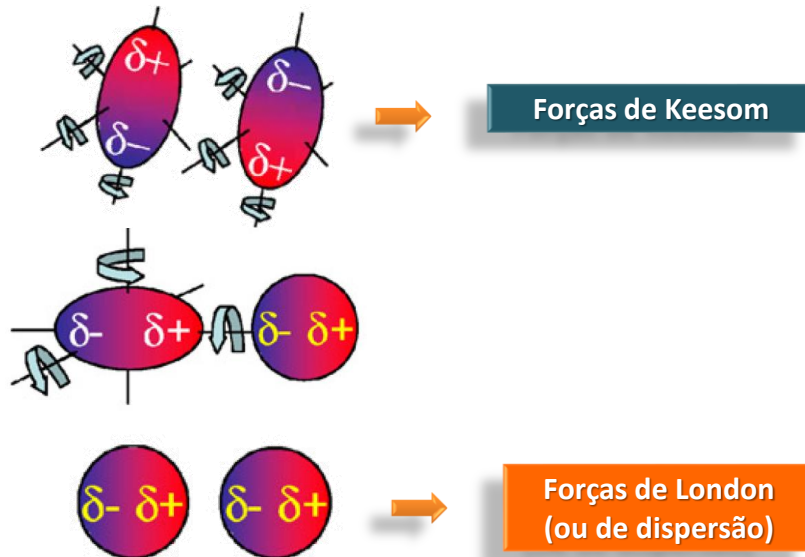
raios de van der Waals

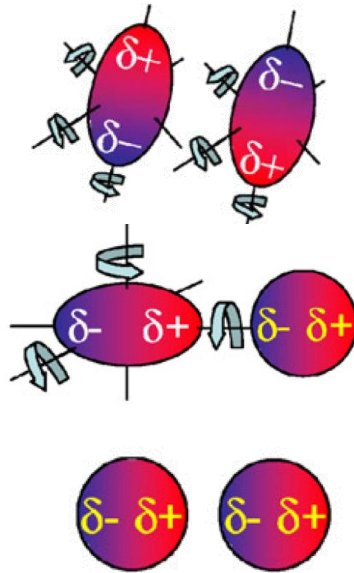
156

Forças Eletrostáticas Simples

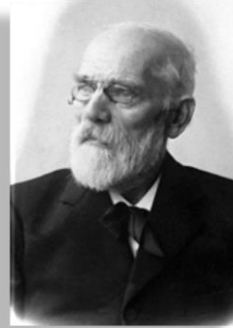


Forças de van der Waals





Forças de van der Waals



Johannes Diderik van der Waals

Artigo sobre o tema

[Ermondi & Caron](#)

Recognition forces in ligand–protein complexes: Blending information from different sources

Biochemical Pharmacology 72 (2006) 1633–1645

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2006.05.022>

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295206003248>

Forças Eletrostáticas Compostas

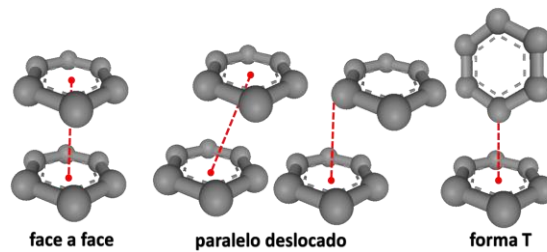
→ ligação de hidrogênio

→ ponte salina

→ interações π



interações π - π



empilhamento π - π

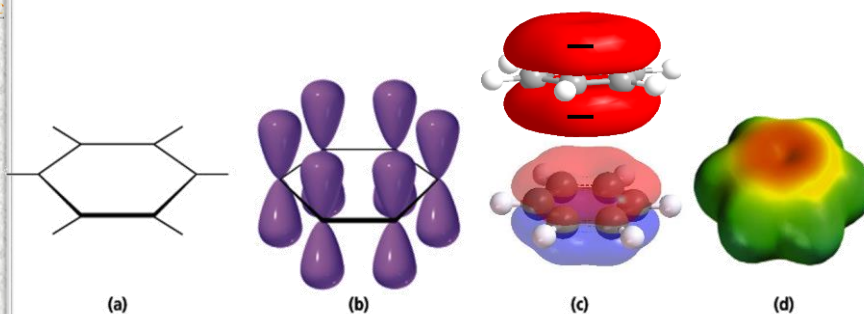
Podem aparecer entre sistemas que possuem densidade eletrônica delocalizada (sistemas aromáticos).

Interações atrativas .

mesmo fracas, participam do enovelamento do DNA.

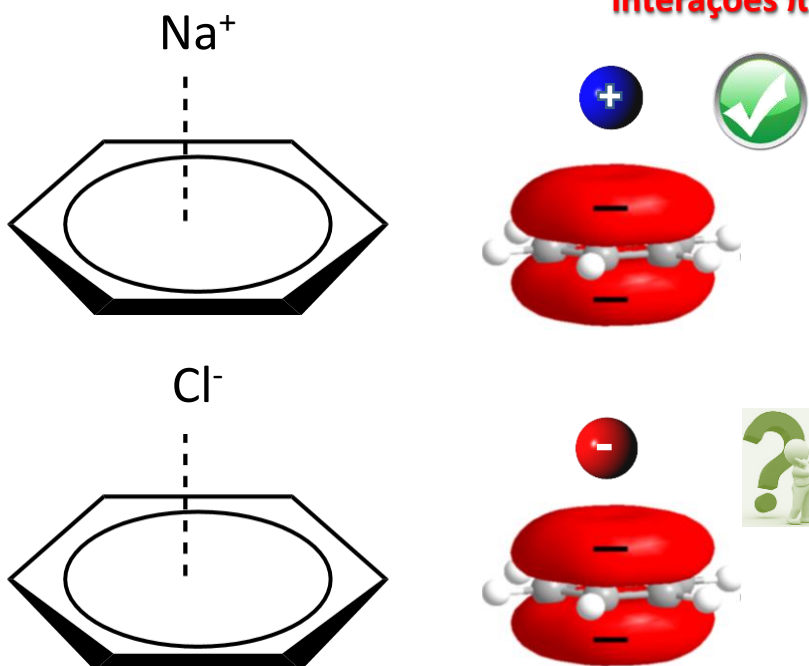


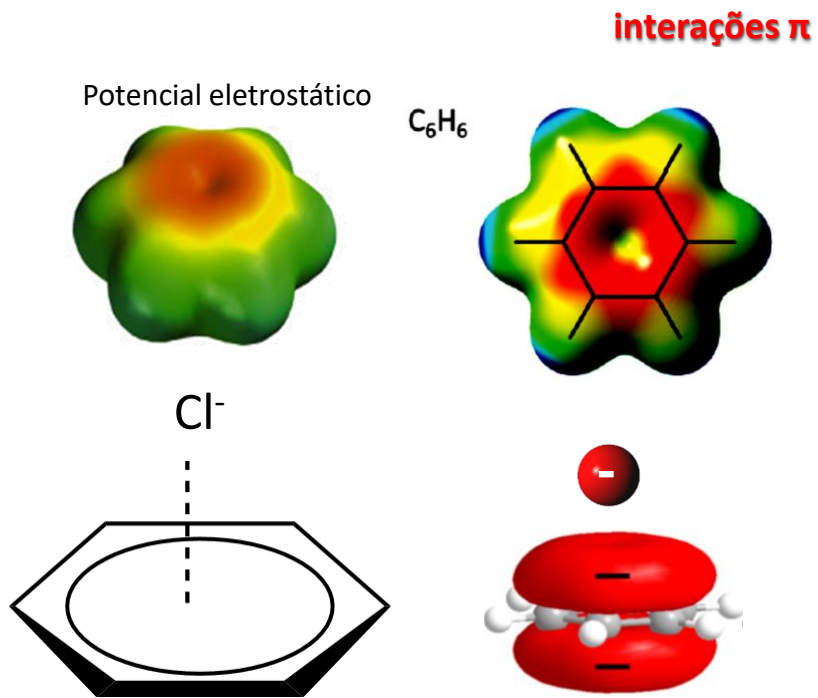
Representação do Benzeno



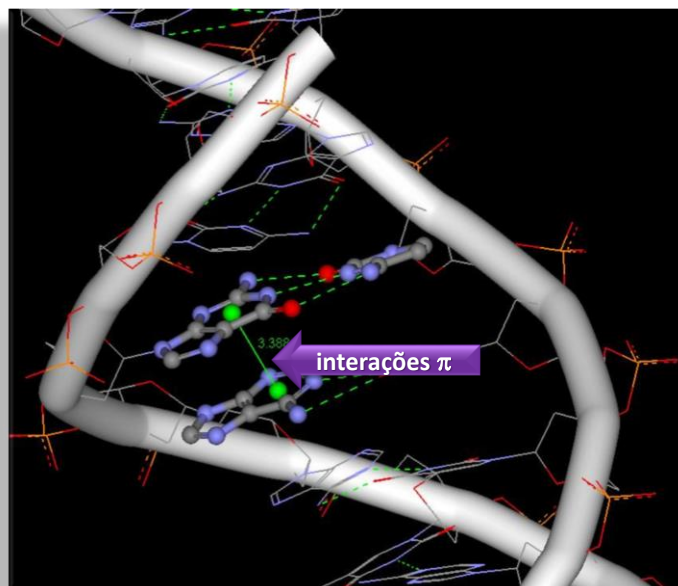
- (a) Carbon-carbon and carbon-hydrogen σ bonds
- (b) Carbon p-orbitals overlap with neighbors
- (c) Cloud of π electrons above and below ring
- (d) Electrostatic potential map for benzene

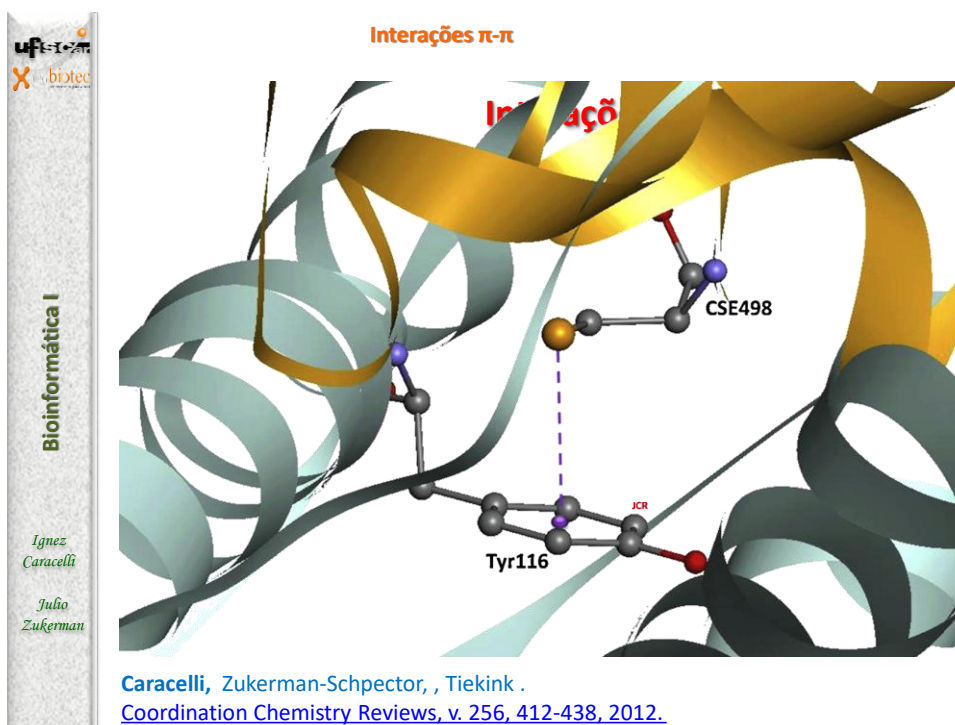
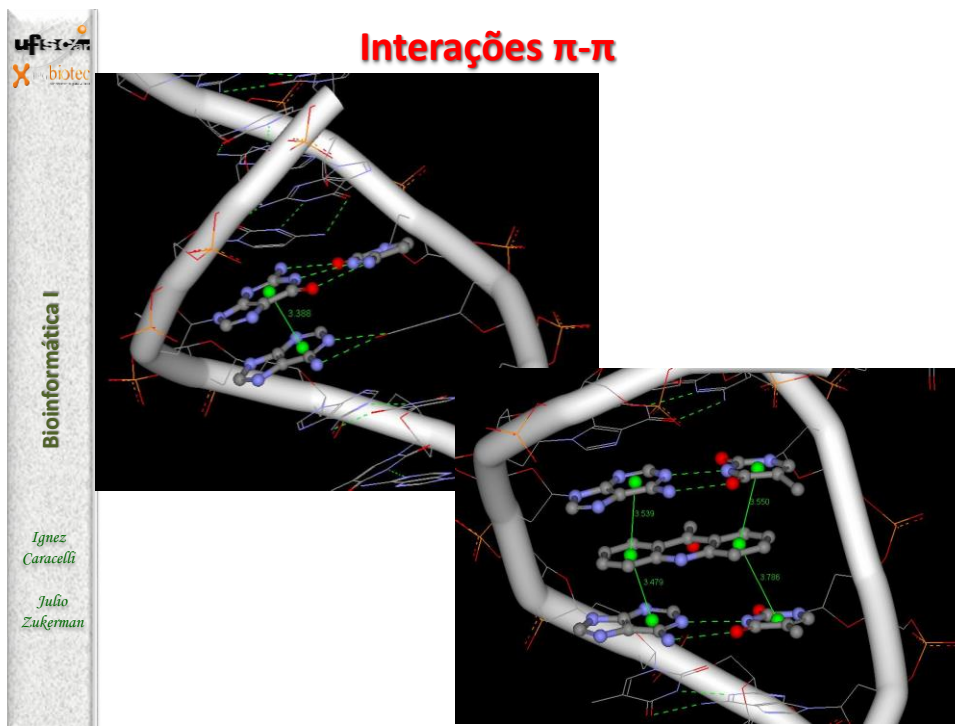
Interações π





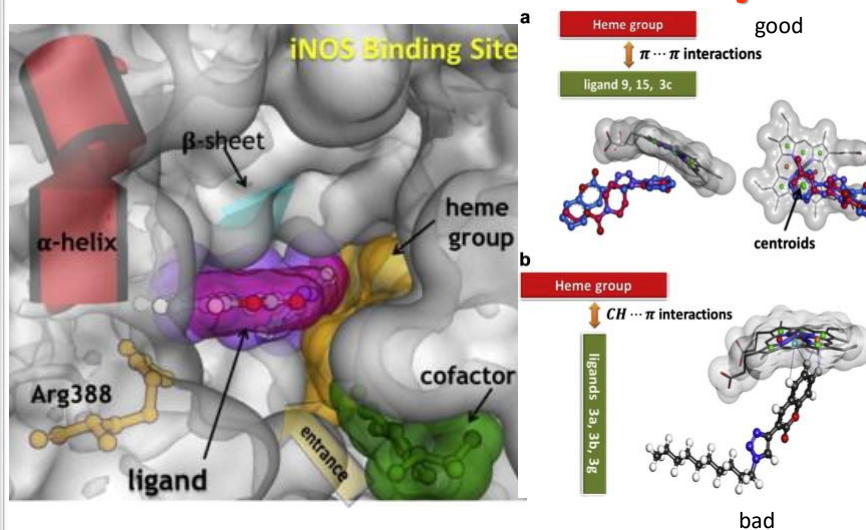
Interações π em DNA





Anti-inflamatórios e Enzimas iNOS

Interações π



[European Journal of Medicinal Chemistry, v. 58, p. 117-127, 2012.](#)

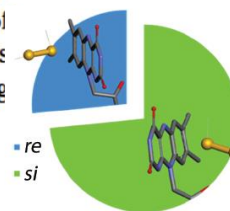
DE GRUYTER

Z. Kristallogr. 2018; ac

Rui F.N. Silva, Antônio César S. Sacco, Ignez Caracelli*, Julio Zukerman-Schpector and Edward R.T. Tiekink*

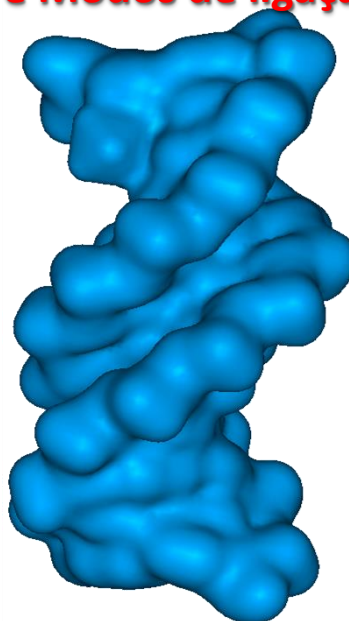
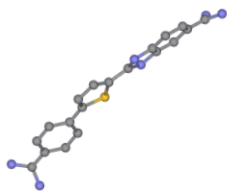
Sulfur(lone-pair) $\cdots \pi$ interactions with FAD in flavoenzymes

The present comprehensive study of the oxidoreductases shows that the sulfur atoms interact with FAD via $S(lp) \cdots \pi(FAD)$ interactions that provide stability to the secondary structure and that may be related to the mechanism of catalysis operating in the active site of those enzymes by providing an anchoring point before redox activity. The data reported here highlights the presence of previously unidentified interactions in biological systems that can be of significant importance in understanding the structural stability and the reactivity of enzymes.





DNA e Modos de ligação



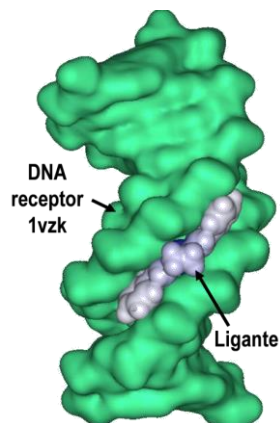
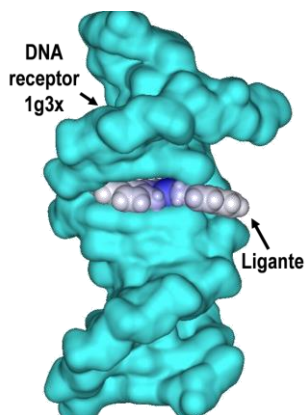
DNA e modos de ligação



Modo de ligação
intercalado

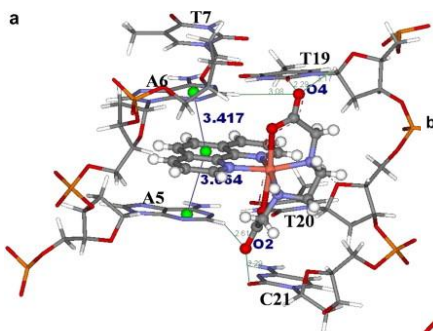


Modo de ligação no
sulco menor

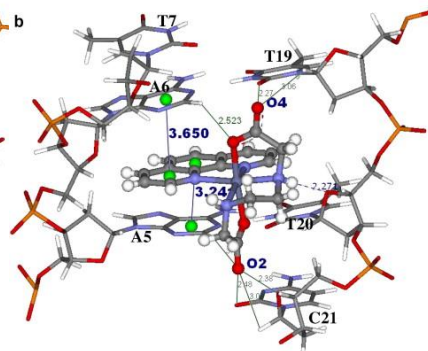


DNA e modos de ligação

(a) Cu(phen)(ethylenediamine-*N,N*-diacetic acid)



(b) Zn(phen)
(ethylenediamine-*N,N*-diacetic acid)



Top 25 Hottest Articles

Aplicação: metal complexes with DNA binding and recognition domains
[J. Inorg. Biochem. \(2008\), 102, 1997-2011.](#)

173

DNA e modos de ligação

medidas
experimentais



perguntas:
intercalação ?
bases preferenciais ?

síntese
ligante: estrutura RX
experimentos de clivagem DNA
inibição enzima topoisomerase I
eletroforese
dicroísmo circular
fluorescência

[Biometals, \(2010\), 23, 99-118.](#)

174

DNA e modos de ligação

perguntas:
intercalação ?
bases preferenciais ?

respostas:

intercalação é o modo de ligação

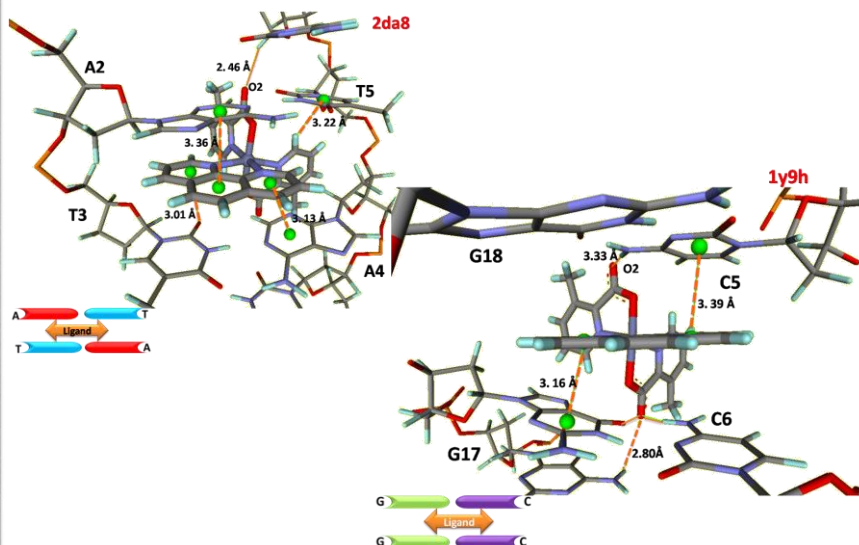
bases preferenciais
ATAT > AATT > CGCG

capacidade do ligante realizar
interações C-H... π
determinante para a interação
com DNA.

[Biometals, \(2010\), 23, 99-118.](#)

175

DNA e modos de ligação



[Biometals, \(2010\), 23, 99-118.](#)

176



Natureza da hidrofobicidade

Interações hidrofóbicas
Ligações hidrofóbicas
Forças hidrofóbicas



SISTEMA SOBRE SISTEMA

Efeitos hidrofóbicos

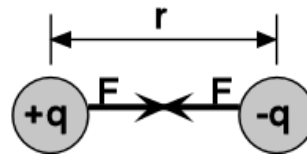
Natureza da hidrofobicidade



Natureza da hidrofobicidade

FORÇAS

Reais



PSEUDO-FORÇAS

Natureza da hidrofobicidade

A → B



Em cima de uma camada de água



Natureza da hidrofobicidade

A → B

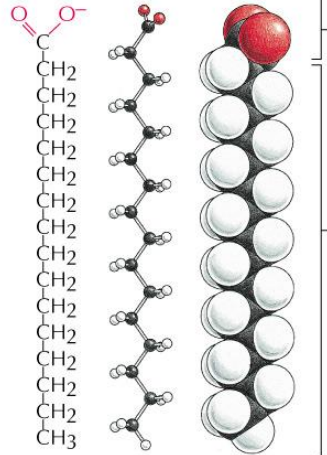


Em cima de uma mesa



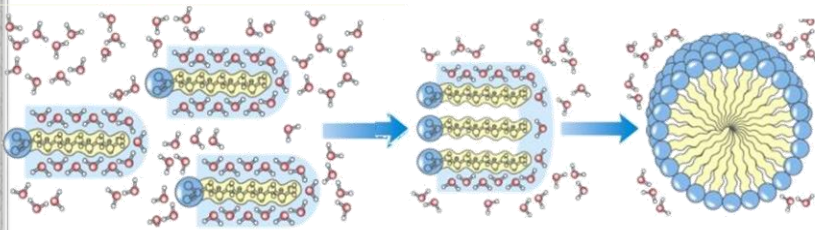
Ácidos Graxos

hydrophilic carboxylic acid head



hydrophobic hydrocarbon tail

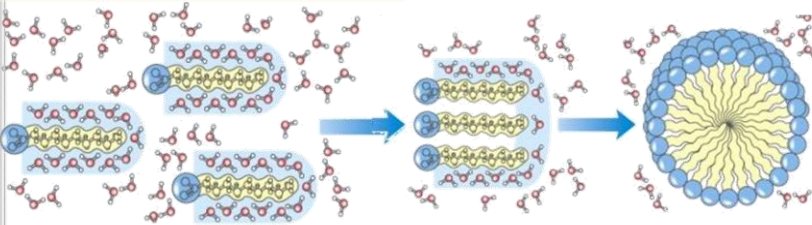
Efeitos hidrofóbicos



Efeito hidrofóbico

não é uma propriedade das partículas individuais e sim do sistema!

Bioinformática I



Ignez Caracelli
Julio Zukerman

diminuem o ordenamento das moléculas de água

↓
aumento da entropia

Efeito hidrofóbico

o efeito hidrofóbico é o resultado da tendência do **SISTEMA** de aumentar sua entropia S.

↓

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad \longrightarrow \quad \Delta G < 0$$

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

Bioinformática I

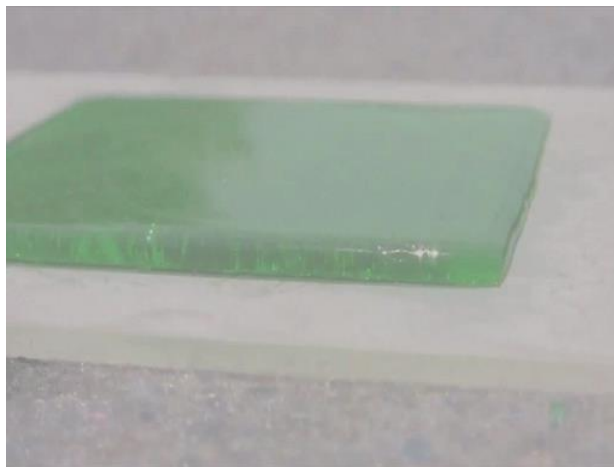


Efeitos Hidrofóbicos

- Em temperatura ambiente o “efeito hidrofóbico” é entrópico
 - **as moléculas de água formam estruturas ordenadas ao redor de compostos não polares**
- Os resíduos hidrofóbicos colapsam para o interior para excluir a água
- Forças adicionais podem então atuar estabilizando (vdW, ligações de H)
- O efeito hidrofóbico é dependente da temperatura (instável a alta temperatura).



Efeito hidrofóbico



<http://giphy.com/gifs/ThotXuCtUcC9W>

ufpa
X biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli

Julio Zukerman

Efeito hidrofóbico



<http://giphy.com/gifs/RdAu12Mvl6k10>

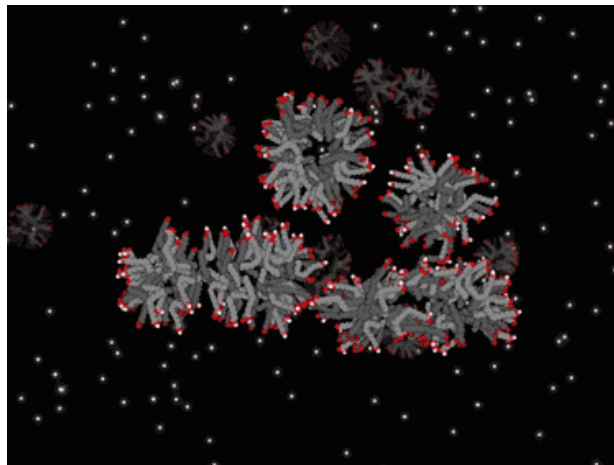
ufpa
X biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli

Julio Zukerman

Efeito hidrofóbico



<http://giphy.com/gifs/yE1FCG35cW3Zu>

ufp
X biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

191

Folha de Lotus (Lotus leaf)



https://www.youtube.com/watch?v=_StEfiF9qU4

ufp
X biotec

Bioinformática I

Ignez Caracelli
Julio Zukerman

192

Folha de Lotus (Lotus leaf)



princípio da auto-limpeza

Tecido pulverizado com "Spray Lotus"

A indústria, imitando a natureza, serviu-se desta descoberta para a produção de matérias e objetos impermeáveis, anti-mancha e antifúngicos que se tornam mais resistentes e higiénicos. Os três setores em que é possível utilizar este tipo de material são os de revestimento, poupança de energia e aplicações biomédicas.

https://paginas.fe.up.pt/~profeup/cd_2010_11/files/QUI601_relatorio.pdf

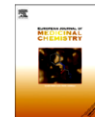
Anti-inflamatórios e Enzimas COX

European Journal of Medicinal Chemistry 47 (2012) 52–58



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect
European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>



Original article

Synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking studies of 2,5-diarylfuran amino acid derivatives

Hélio A. Stefani^{a,*}, Giancarlo V. Botteselle^a, Julio Zukerman-Schpector^b, Ignez Caracelli^c, Denis da Silva Corrêa^d, Sandra H.P. Farsky^a, Isabel D. Machado^a, José R. Santin^a, Cristina B. Hebeda^a

^aFaculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^bDepartamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brazil

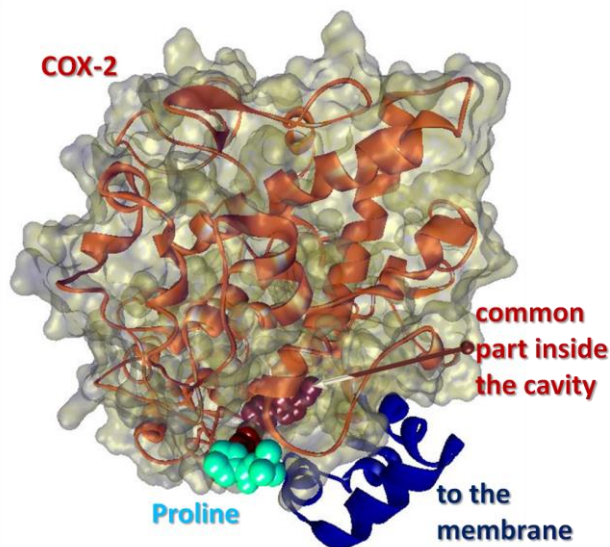
^cDepartamento de Física, Universidade Federal de São Carlos, SP, Brazil

^dPrograma de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos, SP, Brazil

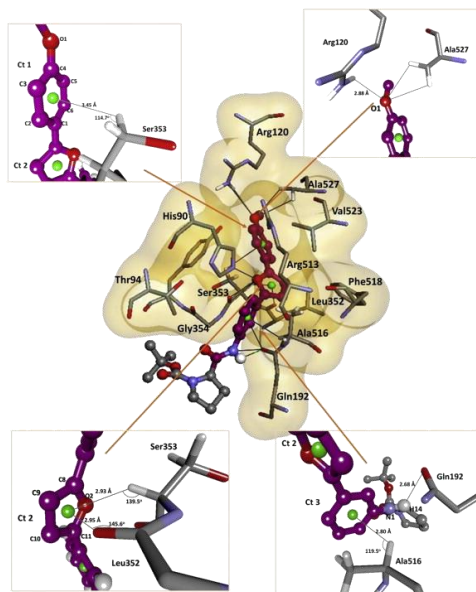
ARTICLE INFO

ABSTRACT

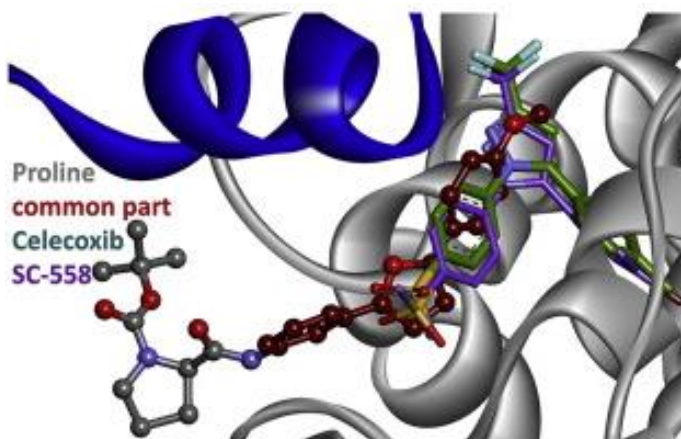
Anti-inflamatórios e Enzimas COX



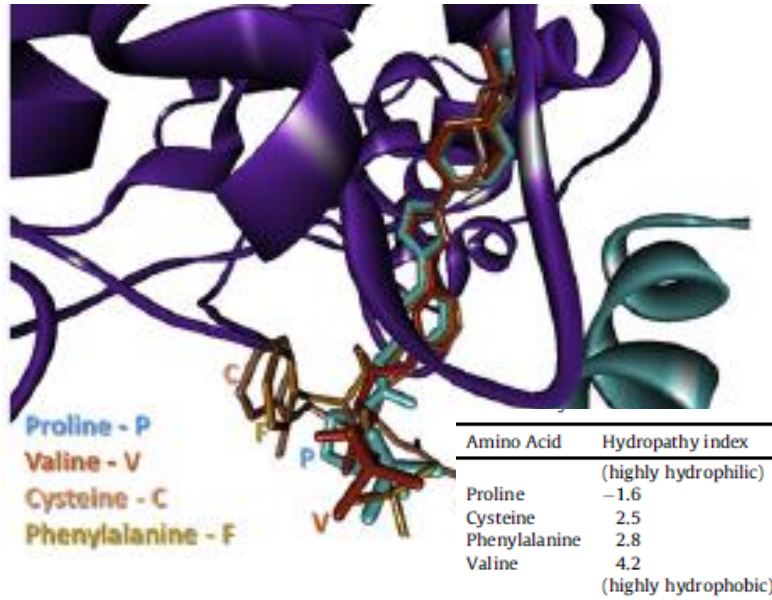
Anti-inflamatórios e Enzimas COX



Anti-inflamatórios e Enzimas COX



Anti-inflamatórios e Enzimas COX



Hidropatia

Side-chain	Hydropathy index
Isoleucine	4.5
Valine	4.2
Leucine	3.8
Phenylalanine	2.8
Cysteine/cystine	2.5
Methionine	1.9
Alanine	1.8
Glycine	-0.4
Threonine	-0.7
Tryptophan	-0.9
Serine	-0.8
Tyrosine	-1.3
Proline	-1.6
Histidine	-3.2
Glutamic acid	-3.5
Glutamine	-3.5
Aspartic acid	-3.5
Asparagine	-3.5
Lysine	-3.9
Arginine	-4.5

7 hidrofóbicos

13 hidrofílicos