

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CURSO DE TECNOLOGIA EM PROCESSOS QUÍMICOS

RAFAEL ARTUR DUARTE

**ENVELAMENTO E DESNATURAÇÃO DE PROTEÍNAS EM
MODELOS MÍNIMOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TOLEDO

2015

RAFAEL ARTUR DUARTE

**ENVELAMENTO E DESNATURAÇÃO DE PROTEÍNAS EM
MODELOS MÍNIMOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Tecnologia em Processos Químicos da Coordenação de Processos Químicos - COPEQ - da Universidade Tecnológica Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do grau de "Tecnólogo em Processos Químicos " .

Orientador: Prof. Dr^o Rafael Bertolini Frigori

TOLEDO

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

T137 Duarte, rafael
ENOVELAMENTO E DESNATURAÇÃO DE PROTEÍNAS EM MODELOS MÍNIMOS/ Rafael
Artur Duarte. – 2015.
40 f. : il. ; 30 cm

Orientador: Prof. Dr^o Rafael Bertolini Frigori.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curso de
Tecnologia em Processos Químicos. Toledo, 2015.
Bibliografia: f. 38-40.

1. *PROTEÍNAS*. 2. *ENOVELAMENTO*. 3. *SIMULAÇÃO*., ...

CDD (22. ed.) 621.3

Biblioteca Câmpus Toledo

**TERMO DE APROVAÇÃO
DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

RAFAEL ARTUR DUARTE

**ENOVELAMENTO E DESNATURAÇÃO DE PROTEÍNAS
EM MODELOS MINIMOS**

Trabalho apresentado como forma de avaliação para o Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Tecnologia em Processos Químicos da UTFPR, Câmpus Toledo, e aprovado pela banca examinadora abaixo.*

Orientador Prof.ºDr. Rafael Bertolini Frigori

Banca Prof.ºDr. Clovis Bombardelli

Banca Prof.ºDr. Ricardo Schneider

Toledo, Novembro de 2015

*A Folha de Aprovação assinada encontra-se na Coordenação do Curso.

Eu dedico esse trabalho a todos meus familiares que sempre me apoiaram nos momentos difíceis desta longa caminhada, e igual eu estão ansiosamente aguardando a minha conclusão nesse curso, os professores que me ajudaram em todo essa jornada, principalmente auxiliando neste caminho que foi a minha graduação, dedico também aos meus queridos colegas de curso, sei que sem eles não seria tão divertido esses meus anos de estudo, dedico a meu orientador, que com sua paciência e seu grande coração ajudou em vários momentos, sei que sem ele não seria possível e dedico também a Deus por ter me presenteado com mais esta oportunidade em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Eu agradeço a todos os professores que tive a oportunidade de estudar nesse curso, por seus grandes ensinamentos deixados e aos meus colegas que ajudaram, principalmente meu grande amigo Angelo por tudo, principalmente por ter auxiliado com o matlab e aos meus amigos Kenji e Joelmir.

Agradeço a Deus por ter me auxiliado na conclusão de mais esta etapa em minha vida.

A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo. (Nelson Mandela)

RESUMO

DUARTE,rafael. ENOVELAMENTO E DESNATURAÇÃO DE PROTEÍNAS EM MODELOS MÍNIMOS. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Tecnologia em Processos Químicos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Toledo, 2015.

Este trabalho foi baseado na solução de campo médio do modelo (de spins) de Ising, que é mapeado em um modelo de proteínas em interação com um meio solvente (H_2O). Utilizamos este modelo para explicar o enovelamento e desnaturação, seja a frio ou a quente, de proteínas globulares usando como parâmetro de ordem o grau de compactação molecular que equivale à magnetização no modelo de spins de Ising.

Palavras-chave: *PROTEÍNAS, ENOVELAMENTO, SIMULAÇÃO*

ABSTRACT

DUARTE,rafael. FOLDING AND PROTEIN DENATURATION IN MINIMAL MODELS. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Tecnologia em Processos Químicos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Toledo, 2015.

This work was based on the mean field solution of the Ising (spins) model, which is mapped in a protein of model interaction with a solvent medium (H_2O). We used this model to explain the denaturation and folding, either cold or hot, using globular proteins as the order parameter the degree of compression which corresponds to the molecular magnetization in spins ising model.

Keywords: *PROTEIN, FOLDING, SIMULATION*

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	– A cima: Apresentação gráfica da formação de contatos (ABU-DOLEH et al., 2012): De baixo: Representação dos contatos de ligação de uma proteína retirado de um modelo tridimensional com regiões dobradas de contatos fechados e o desdobraimento de contatos abertos (BAKK; HØYE, 2003)	15
FIGURA 2	– Formação das proteínas (FRIGORI, 2010)	18
FIGURA 3	– Alfa Hemoglobina (PDB, 2014)	19
FIGURA 4	– Os pontos 11, 12, 13 são rotas alternativas para a estabilização da estrutura proteica, enquanto F é a estrutura nativa da proteína. (FRIGORI, 2010) ..	24
FIGURA 5	– transição de fase de proteínas, $f = 4$, $j = 2,5$, $\epsilon = 12,64$ $M = 2$ e $T_c = 2*j$..	31
FIGURA 6	– Algoritmo escrito em linguagem do MATLAB para calcular as variáveis e para representar graficamente os valores das variáveis calculadas	32
FIGURA 7	– transição de fase de proteínas em diferentes valores de M e , $f = 4$, $j = 2,5$, $\epsilon = 12,64$ e $T_c = 2*j$	34
FIGURA 8	– transição de fase de proteínas representada em diferentes valores de f e , $M = 2$, $j = 2,5$, $\epsilon = 12,64$ e $T_c = 2*j$	34
FIGURA 9	– Número de contatos pela constante de acoplamento nos valores , $f = 4$, $j = 2,5$, $\epsilon = 12,64$, $M = 2$ e $T_c = 2*j$	35
FIGURA 10	– C_v para os valores de M variando e $f = 4$, $j = 2,5$, $\epsilon = 12,64$ e $T_c = 2*j$...	35
FIGURA 11	– C_v para os valores de f variando e $j = 2,5$, $\epsilon = 12,64$, $M = 2$ e $T_c = 2*j$...	36

LISTA DE SIGLAS

PDB	Protein data bank
°C	Grau Celsius
G	Energia livre de Gibbs
S	Entropia
A	Energia livre de Helmholtz
U	<i>Energia interna do sistema</i>
P	Pressão
T	Temperatura
V	volume
h	entalpia
(A)	Energia livre de Helmholtz
U	Energia interna
E_c	Campo magnético
S_i	Contato
Z	Função de partição canônica
β	constante de Boltzmann
f	Degenerescência dos estados
\mathcal{H}	Hamiltoniano
H_{ext}	campo magnético externo
J	Constante de acoplamento
H	Campo magnético
pH	Potencial Hidrogeniônico
TCC	Trabalho de conclusão de curso
M	Valor ligado as possíveis ligações ou seja ligações virtuais, que o contato aberto pode fazer com as moléculas de hidrogênio existentes no meio aquoso

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	OBJETIVOS	15
1.1.1	Objetivo Geral	15
1.1.2	Objetivos Específicos	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1	INTRODUÇÃO AS PROTEÍNAS	17
2.1.1	Organização Estrutural Das Proteínas	17
2.1.2	Proteínas Globulares	18
2.1.3	Bioquímica Do Enovelamento Proteico	19
2.1.4	Enovelamento Proteico	20
2.1.5	Desnaturação: Fatores	20
2.2	INTRODUÇÃO A FÍSICA ESTATÍSTICA E BIOLÓGICA	21
2.2.1	Função De Partição, Análise De Um Sistema Físico, Termodinâmica	21
2.2.2	Energia Livre De Gibbs E Helmholtz	21
2.2.3	Teoria Do Funil	23
2.2.4	O Modelo Que Estudaremos	23
2.2.5	Solução Do Modelo De Ising Em Uma Dimensão	25
3	METODOLOGIA	28
3.1	MOTIVAÇÃO PARA UMA ABORDAGEM ANALÍTICA DE CAMPO MÉDIO	28
3.2	METODOLOGIA COMPUTACIONAL	29
3.3	RESULTADOS ANALÍTICOS: SOLUÇÃO DO MODELO POR CAMPO MÉDIO	30
4	RESULTADOS	33
5	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

As proteínas possuem grande importância na vida dos seres humanos, elas estão envolvidas em quase todos os processos bioquímicos da natureza (NELSON; COX, 2001). Observa-se que a compreensão mais aprofundada das suas características podem auxiliar no desenvolvimento de diversas áreas. Inicialmente, destaca-se que a organização estrutural das proteínas pode ser classificada em primárias, secundárias, terciárias e quaternárias. Na estrutura primária, não ocorre a representação espacial da cadeia como nas demais estruturas, ela é simples representação da sequência de aminoácidos. As estruturas secundárias são representadas pelo arranjo espacial de aminoácidos próximos, formando estruturas como hélices alfa e folhas beta. Já as estruturas terciárias são de caráter espacial e normalmente surgem com proteínas longas, mostrando a interação de diferentes domínios (aminoácidos de cadeias diferentes onde os mesmos formam uma proteína), sendo estes últimos as unidades funcionais das proteínas. Por sua vez, as estruturas quaternárias ocorrem apenas esporadicamente e são observadas em proteínas oligoméricas (formadas por mais de uma cadeia polipeptídica), constituindo as proteínas de estrutura e função mais complexa.

Normalmente proteínas oligoméricas possuem mais de uma cadeia peptídica no espaço onde todas cooperam na função biológica da proteína. Existem diversos modelos para o enovelamento de proteínas, utilizados para calcular as energias de interação dos aminoácidos, possuindo diferentes parâmetros como a interação com o meio e temperatura. Foi observado que em modelos utilizando água como meio solvente ocorriam interações hidrofóbicas com os resíduos formadores das proteínas (BAKK; HØYE, 2003). Devido a essas interações foi possível observar que a baixas temperaturas ocorriam um fenômeno pouco usual, a chamada desnaturação a frio. Normalmente as proteínas sofrem desnaturação sob alta temperatura, quando são submetidas a outros fatores que alteram as suas estruturas, modificando assim seu formato ou quebrando suas ligações, fatores estes que influenciam diretamente em suas funções biológicas. Por sua vez, baixa temperatura não deveria determinar o exótico processo de desnaturação a frio, pois em modelos que não utilizaram água como meio solvente explícito não é possível explicar este processo experimentalmente observado de desnaturação a frio. Segundo

Privalov (PRIVALOV, 1997) "... Com o rompimento da estrutura nativa, após aquecimento, ocorre à desnaturação da proteína, o que parece ser um efeito óbvio". Pelo mesmo argumento, um decréscimo de temperatura só deve induzir processos que levam ao aumento da ordem o que seria análogo dizer que a desnaturação a frio e aquela a quente são praticamente iguais, alterando apenas o fator causador do processo (PRIVALOV, 1997).

O colapso hidrofóbico consiste na força principal que guia o enovelamento da proteína. A interação com a água ocorre porque parte dos aminoácidos da cadeia peptídica são hidrofóbicos, ou seja, não possuem afinidade com a água. Logo, espera-se que as proteínas tendam a enovelar-se de tal forma que esses aminoácidos fiquem no interior da molécula. A ligação de hidrogênio desempenha também um importante papel no enovelamento das cadeias peptídicas, mas na formação das estruturas secundárias (NELSON; COX, 2001).

Este trabalho tem como o intuito estudar proteínas globulares, denominadas assim devido a suas cadeias se agruparem formando glóbulos. Alguns exemplos de proteínas globulares muito conhecidos são as hemoglobinas, responsáveis pela respiração celular, e as proteínas identificadas como alfa-beta, encontradas em agregados vistos no tecido cerebral de pacientes portadores do mal de Alzheimer. Existem outros tipos de proteínas globulares como diversas enzimas, proteínas de transporte, hormônios peptídicos e imunoglobulinas (NELSON; COX, 2001).

Para nossos fins estudaremos o grau de compactação molecular baseado no número de contatos, definindo-se um contato como o emparelhamento espacial de dois resíduos próximos. Assumimos que, cada contato está ligado a energias livres associadas a diferentes conformações locais em toda a proteína. A energia livre quantifica a estabilidade da proteína, e o estado nativo por sua vez é aquele em que esta é arranjada a menor quantidade de energia global e a máxima compactação proteica. Nos modelos encontrados na literatura são consideradas geralmente apenas as interações de vizinhos próximos entre os contatos, pois a influência de vizinhos distantes tem supostamente pouca interação com a cadeia. Assim nosso cálculo da energia livre considera apenas esta força motriz (hidrofobicidade) do enovelamento, sendo que essas interações posteriormente serão associadas a energias representadas pela Figura 1. Propomos neste estudo considerar explicitamente o efeito das interações de longo alcance modelando a interação entre contatos por um modelo de Ising de campo médio, uma solução analítica dita de "dimensão-infinita"(em contraste ao caso, também exatamente solúvel, dito unidimensional).

A Figura 1 representa a estrutura em três dimensões de uma proteína enovelada, em sua forma nativa, e ao seu lado a representação na forma de contatos. A figura a baixo trata-se um modelo simplificado de contatos em uma versão unidimensional, que é análogo a uma

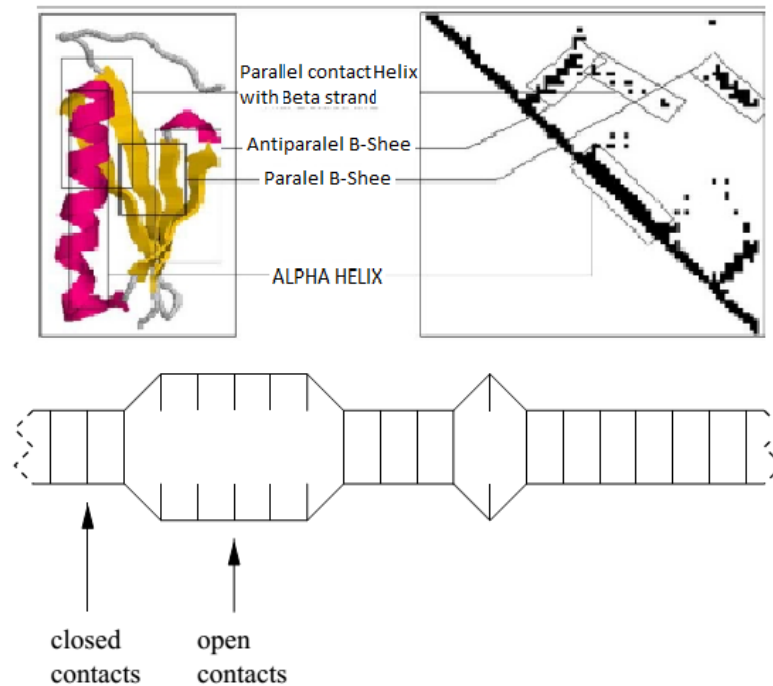


Figura 1: A cima: Apresentação gráfica da formação de contatos (ABU-DOLEH et al., 2012): De baixo: Representação dos contatos de ligação de uma proteína retirado de um modelo tridimensional com regiões dobradas de contatos fechados e o desdobramento de contatos abertos (BAKK; HØYE, 2003)

cadeia de spins de ising unidimensional.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Neste trabalho de conclusão de curso mapeamos o problema do enovelamento proteico conforme a Eq.10. No problema da transição de fase magnética do modelo de Ising de campo médio, estudaremos a transição de fase de enovelamento e também o fenômeno de desnaturação em proteínas globulares, induzidas pela variação da temperatura quando em interação com a água.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para alcançar nossos objetivos propomos um modelo de campo-médio escrito por Ising, que descreve a formação de contatos entre aminoácidos, em um homopolímero não-ramificado. Com a utilização de técnicas provenientes da mecânica estatística pretendemos verificar que ingredientes moleculares (microscópicos) como: interação com o solvente (H_2O)

e degenerescência de estados são fundamentais para entender transições de fase inversas em proteínas (como a desnaturação a frio).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 INTRODUÇÃO AS PROTEÍNAS

2.1.1 ORGANIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS PROTEÍNAS

Embora as ligações covalentes e os grupos funcionais das biomoléculas tenham importância central para a função destas, elas não contam toda a história; arranjo espacial em três dimensões dos átomos de uma biomolécula é também crucialmente importante. Os compostos de carbono podem, frequentemente, existir como estereoisômeros, moléculas nas quais a ordem das ligações é a mesma, mas a relação espacial entre os átomos é diferente (NELSON; COX, 2001).

Configuração é o arranjo espacial de uma molécula orgânica, que lhe é conferido ou pela presença de duplas ligações, ao redor das quais não existe liberdade de rotação, ou então por centros quirais, ao redor dos quais os grupos substituintes estão arranjados em uma sequência específica (NELSON; COX, 2001).

As estruturas das proteínas podem ser primárias (principal), secundárias, terciárias ou quaternárias, que resultam de ligações entre moléculas ou em partes da molécula. As proteínas são macromoléculas formadas pela união sucessiva de aminoácidos, que são compostos originados da ligação peptídica entre um grupo amino e um grupo carboxílico. A cadeia principal da proteína formada pela ligação dos aminoácidos e que mostra a sequência em que eles aparecem é chamada de estrutura primária da proteína (NELSON; COX, 2001).

No entanto, uma mesma proteína pode adquirir também estruturas secundárias, terciárias e até quaternárias. Isso ocorre como resultado de interações intermoleculares entre partes de uma mesma proteína ou entre várias cadeias de proteína. A estrutura secundária geralmente é resultante de ligações de hidrogênio que ocorrem entre o hidrogênio do grupo -NH e o oxigênio do grupo C = O. Quando as estruturas secundárias das proteínas se dobram sobre si mesmas, elas dão origem a uma disposição espacial denominada de estrutura terciária. Já a estrutura quaternária é a união de várias estruturas terciárias que assumem formas espaciais

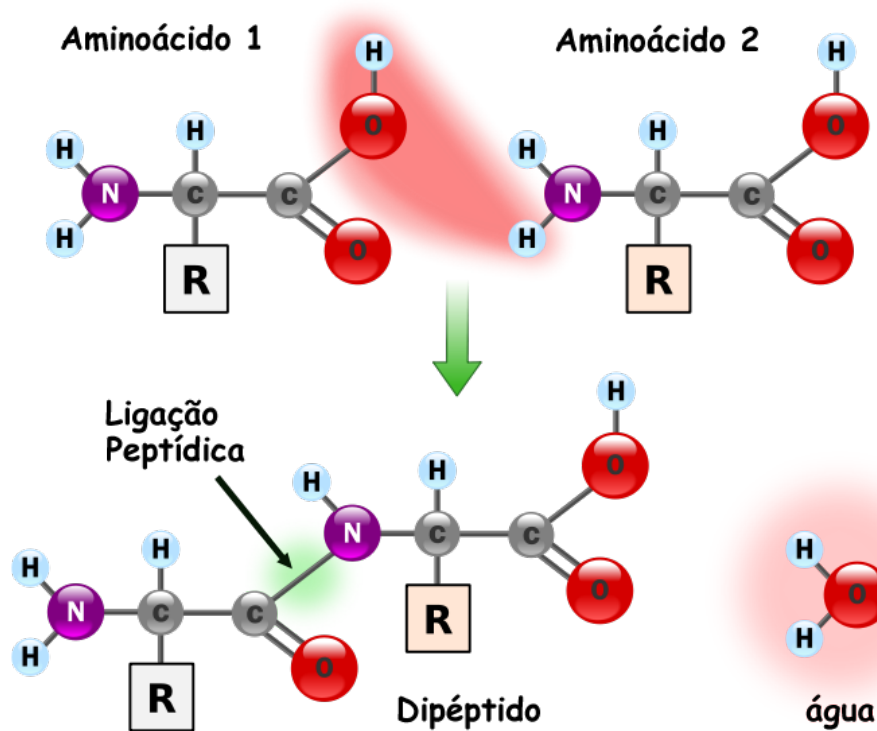


Figura 2: Formação das proteínas (FRIGORI, 2010)

bem definidas.

As estruturas tridimensionais das biomoléculas grandes e pequenas são de extrema importância em suas interações biológicas. Os estudos das estruturas das biomoléculas com métodos físicos precisos tem uma parte muito importante na pesquisa moderna sobre estruturas e funções bioquímicas (NELSON; COX, 2001).

Na formação das proteínas conforme representa a Figura 2 descreve basicamente que ocorre uma reação de condensação entre dois aminoácidos onde a liberação de uma molécula de água e a formação de uma ligação peptídica entre os aminoácidos, formando um polipéptido.

2.1.2 PROTEÍNAS GLOBULARES

As proteínas globulares são formadas por cadeias polipeptídicas que se dobras adquirindo a forma esférica ou globular sendo estruturalmente mais complexas que as demais proteínas, contem frequentemente, vários tipos de estruturas secundárias, além de apresentarem estrutura terciária. As mesmas, em sua maioria, são solúveis em água. As proteínas globulares tem uma função dinâmica e incluem a maioria das enzimas, os anticorpos, muitos hormônios e proteínas transportadoras, como a albumina sérica e hemoglobina representada pela Figura

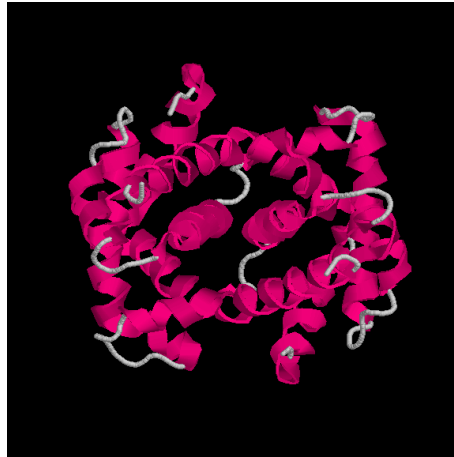


Figura 3: Alfa Hemoglobina (PDB, 2014)

3 retirada do link PDB protein data bank sendo ela uma representação tridimensional da uma proteína (NELSON; COX, 2001).

2.1.3 BIOQUÍMICA DO ENOVELAMENTO PROTEICO

Quase todos os compostos orgânicos, aos quais os organismos vivos são formados, são produtos de atividades biológicas. Essas biomoléculas foram selecionadas durante o curso da evolução pela sua adequação em executar funções bioquímicas ou celulares específicas. As biomoléculas podem ser caracterizadas e entendidas nos mesmos termos que se aplicam às moléculas da matéria inanimada: os tipos de ligações entre átomos, os fatores que contribuem para a formação dessas ligações e a força delas, a estrutura tridimensional das moléculas e as reatividades químicas. A estrutura tridimensional é especialmente importante na bioquímica; a especificidade das interações biológicas, como aquelas entre enzima e substrato, anticorpo e antígeno, hormônio e receptor, é conseguida por uma estreita complementariedade estérica entre moléculas (NELSON; COX, 2001).

Água é o meio no qual as primeiras células aparecem; e o solvente, no qual ocorre a maioria das reações e transformações bioquímicas. As propriedades da água têm dado forma ao curso da evolução e exercido uma influência decisiva na estrutura das biomoléculas em solução aquosas. Muitas das interações fracas entre e no interior de biomoléculas são fortemente afetadas pelas propriedades solventes da água. Até mesmo componentes celulares insolúveis na água, como lipídeos, componentes da membrana celular, interagem entre si de forma determinada pela polaridade da água (NELSON; COX, 2001).

2.1.4 ENOVELAMENTO PROTEICO

As proteínas são basicamente constituídas de aminoácidos, que estão ligados por ligações peptídicas. Os aminoácidos têm em sua constituição duas funções orgânicas, a presença do radical do grupo carboxílico ($COOH$) e o radical do grupo amina (NH_2), sendo também constituídos de outros elementos (ONUICHIC et al., 1997).

O enovelamento protéico vem da organização dessas proteínas, é dito que a proteína está enovelada quando a mesma assume uma estrutura com função biológica chamada configuração funcional, sendo que os aminoácidos que contém a proteína ao se unirem para formar uma estrutura tridimensional, acabam tornando a proteína capaz de promover sua função biológica (NELSON; COX, 2001).

2.1.5 DESNATURAÇÃO: FATORES

É dito que uma proteína sofreu desnaturação por calor ou frio quando ocorre uma mudança na estrutura tridimensional original da mesma, com a ocorrência desta instabilidade estrutural a proteína perde suas funções biológicas e sua funcionalidade. E embora já tenha sido estabelecida experimentalmente a desnaturação fria, ela é muito mais difícil de estudar que a desnaturação quente, pois ela ocorre apenas a baixas temperaturas (ANFINSEN, 1973)(PRIVALOV, 1997)(RAVINDRA; WINTER, 2003).

Ao considerar que a desnaturação fria ocorre com todas as proteínas deve se observar duas exceções que se destacam, a primeira é que apesar de vários estudos sobre esse tipo de desnaturação existe apenas um único relatório de desnaturação fria em organismos hipertermófilo (organismos que sobrevivem a temperaturas acima de 60 °C). A segunda exceção são as proteínas intrinsecamente desordenadas, que são resistentes à desnaturação quente, mas não se sabe o comportamento que elas terão a baixas temperaturas, pois elas tendem a mecanismos cinéticos mais resistentes (TANTOS et al., 2009).

Contudo ainda as ligações não covalentes (que seriam as ligações de hidrogênio, interações eletrostáticas e a hidrofobicidade) tem uma participação de grande importância na estabilidade estrutural das proteínas, sendo que essas ligações de hidrogênio são muito importantes para a formação de estruturas secundárias, e as interações eletrostáticas e hidrofóbicas são necessárias para estabilizar a estrutura terciária (DILL, 1990) (KAUZMANN, 1959)(NICHOLLS et al., 1991).

Desnaturação a frio deriva do efeito hidrofóbico, que surge da interação competitiva da proteína com a água. Este efeito tem demonstrado ser a força dominante de condução

para o enovelamento de proteínas e é responsável pela estabilidade do núcleo da proteína. Tem sido incorporado em modelos simples de proteínas em que o solvente é descrito implicitamente, um exemplo é o modelo hidrofóbico polar conhecido.(BRUSCOLINI; CASETTI, 2001) (BRUSCOLINI; CASETTI, 2001) (BUZANO et al., 2007)(RIOS; CALDARELLI, 2000)(COLLET, 2005)(COLLET, 2008) (DIAS et al., 2008) (PASCHEK et al., 2005) (SALVI et al., 2002).

2.2 INTRODUÇÃO A FÍSICA ESTATÍSTICA E BIOLÓGICA

2.2.1 FUNÇÃO DE PARTIÇÃO, ANÁLISE DE UM SISTEMA FÍSICO, TERMODINÂMICA

A função de partição é uma conexão da mecânica estatística com a termodinâmica, sendo ela uma soma sobre os microestados associados á normalização da probabilidade de um macroestado. Nota-se que a soma é feita sobre os microestados ou estados microscópicos (SALINAS, 2001). Para análise de um sistema físico serão necessários os seguintes passos:

- Especificações dos estados microscópicos para o estudo.
- Estabelecimento de um postulado estatístico básico e a utilização da teoria das probabilidades.
- Estabelecimento de uma conexão com a termodinâmica.

As variáveis do sistema estudado estão ligadas as leis da mecânica (clássica ou quântica) dependendo do nível da análise, ou seja, dependendo do fenômeno estudado ou modelo específico. A termodinâmica estuda o comportamento térmico do material macroscópico (SALINAS, 2001), enquanto a física estatística explica a origem microscópica desse comportamento.

2.2.2 ENERGIA LIVRE DE GIBBS E HELMHOLTZ

Em física, o movimento é explicado pelo conceito de força. Em química, qual seria a força motriz para que reações ocorram e para que elas parem em determinada etapa? O conceito de energia livre ou energia disponível, proposto inicialmente por Josiah W. Gibbs em 1883 tem este objetivo.

Também na Física, um mínimo na função energia potencial representa posições de equilíbrio. De modo análogo, o "potencial termodinâmico" passará por um mínimo (equilíbrio

termodinâmico) quando a energia livre (G) passará por um mínimo. Esta energia livre ou disponível é a energia que o sistema tem para realizar trabalho. Clausius mostrou que a outra parte da energia do sistema que poderia realizar trabalho não é utilizada porque é gasta nas colisões das moléculas entre si, é gasta em desordem do sistema. Esta energia gasta na desordem, Clausius chamou de entropia (S).

Em 1882, Helmholtz formulou um conceito de energia livre, parecido com o de Gibbs, e observou que a energia livre é a máxima quantidade de energia disponível para realizar trabalho. A diferença essencial é que a energia livre de Helmholtz (A) contém em sua equação o termo *energia interna* (U), enquanto que a energia livre de Gibbs (G) contém o termo *Pressão* (P). A energia livre de Gibbs (G) é definida como:

$$G = H - TS \quad (1)$$

Onde G é a energia livre, P é a pressão, T é a temperatura e S é a entropia. Sabemos também que $h = U + PV$. Onde (V) representa o volume do sistema, U representa a energia interna do sistema e (h) a entalpia do sistema.

A energia livre de Helmholtz é definida como (A) e a energia interna do sistema é representada por U:

$$A = U - TS \quad (2)$$

Observaram-se também alguns potenciais termodinâmicos derivados das energias livre de Helmholtz, sendo esses associados a equações diferenciais, chegando então às relações de Maxwell (SALINAS, 2001).

$$dA = dE - dTS - SdT = -SdT - pdV + \mu dN \quad (3)$$

Ou seja,

$$-S = \left(\frac{dA}{dT} \right)_{V,A} \quad (4)$$

$$-P = \left(\frac{dA}{dV} \right)_{T,N} \quad (5)$$

$$\mu = \left(\frac{dA}{dN} \right)_{T,V} \quad (6)$$

Onde μ representa o potencial químico, N o número de partículas e E a energia interna nas equações 4, 5 e 6 . Então, $S = S(T, V, N)$, $P = P(T, V, N)$, e $\mu = \mu(T, V, N)$ são equações de estado na representação de Helmholtz. (SALINAS, 2001).

2.2.3 TEORIA DO FUNIL

A teoria do funil é uma teoria que se baseia em novas representações do enovelamento proteico. Supõe que o enovelamento ocorre através da organização estrutural existente na proteína, ocorrendo além da estrutura nativa, ou enovelada, o aparecimento de estruturas intermediárias chamadas de meta-estáveis. Esta teoria sugere um modelo mais realista, sendo que a proteína é um heteropolímero desorganizado, ocorrendo seu enovelamento representado por um funil acidentado que converge na estrutura nativa.

A Figura 4 demonstra diversas conformações possíveis, que variam apenas nas suas condições termodinâmicas, essas conformações são representadas na figura pelos pontos 11,12 e 13 são as conformações meta-estáveis, enquanto o estado de equilíbrio a chamada estrutura nativa é o ponto de menor energia representado pelo ponto F da figura (ONUCHIC et al., 1997).

2.2.4 O MODELO QUE ESTUDAREMOS

A ideia transcrita no modelo vem da constatação de que ele é capaz de reproduzir qualitativamente o calor específico e a energia livre das proteínas reais. Sendo que o próprio modelo aplicado a proteína é, na realidade, uma simplificação de um modelo utilizado para homopolímeros (estruturas com cadeias formadas por monômeros iguais) e, portanto, algumas características reais das proteínas que são interações de resíduos diferentes (ou seja, são heteropolímeros que tem cadeias formadas por monômeros diferentes por isso tem interações diferentes, de cadeias que são formadas por monômeros iguais) não são vistas no modelo (BAKK; HØYE, 2003).

Conformações ou contatos locais aqui não significam, necessariamente, que as interações sejam entre vizinhos na estrutura primária. Dado que no enovelamento das proteínas, resíduos ou estruturas mais distantes podem chegar perto o suficiente para formar unidades favoráveis representados pela Figura 1 (BAKK; HØYE, 2003).

Um contato fechado tem energia de ligação ($-E_c$), enquanto um contato aberto tem

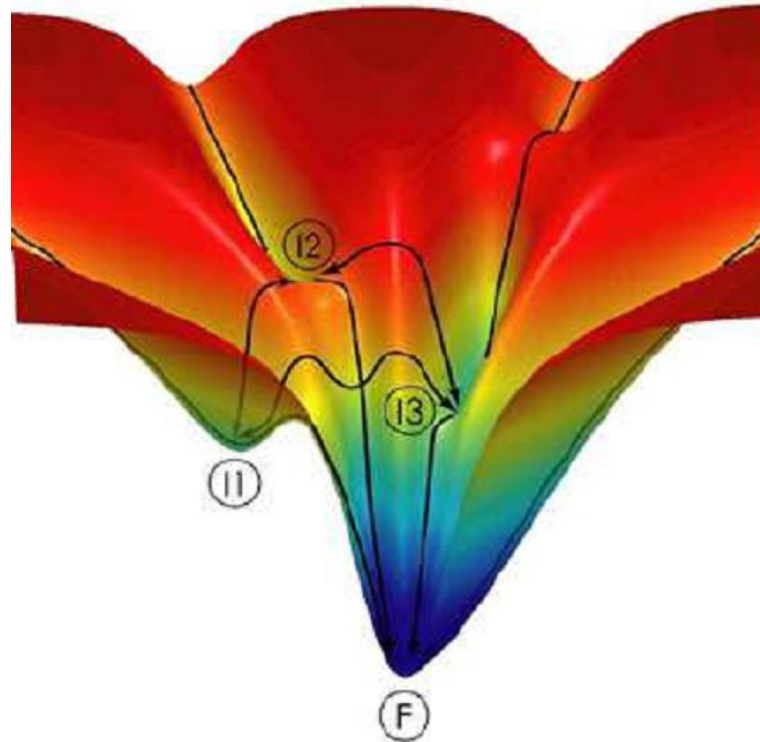


Figura 4: Os pontos 11, 12, 13 são rotas alternativas para a estabilização da estrutura proteica, enquanto F é a estrutura nativa da proteína. (FRIGORI, 2010)

energia de ligação nula. Se um contato está aberto ou fechado pode ser expresso através da introdução de variáveis de contato $S_i = -1, 1$, onde $S_i = -1$ representa um contato aberto enquanto $S_i = 1$ representa um fechado. Com isso, a energia de contato para o i -ésimo contato, se é aberto ou fechado, com isso a soma das energias de contatos próximos pode ser escrita como:

$$E_i(\text{contatos}) = -\frac{E_c}{2}(S_i + 1) \quad (7)$$

Já a energia de interação representada pelos contatos i e $i + 1$ pode ser escrita como:

$$E_i(\text{cooperativa}) = -\frac{J}{2}(S_i S_{i+1}) \quad (8)$$

Sendo que J representa a energia de interação dos contatos. Para o modelo de interação com a representação da soma total das energias E_i (1) e (2) pode ser escrito como:

$$E = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N [E_i(\text{contatos}) + (E_i(\text{cooperativa}))] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N [E_c(S_i + 1) + J(S_i S_{i+1})] \quad (9)$$

A chamada função de partição canônica (Z) que é aplicada na mecânica estatística é uma grandeza que descreve as propriedades estatísticas em um sistema em equilíbrio termodinâmico. As variáveis termodinâmicas do sistema, tais como a energia total, a energia livre, entropia e pressão, são deduzidas através da função de partição. A saber, a função de

partição $Z(T)$ conecta-se á energia-livre de Hemholtz (A) pela expressão:

$$A = -\beta T \ln Z(T) \quad (10)$$

Onde o termo (β) representa a constante de Boltzmann. No mesmo caso a função de partição assemelha-se a aquela do modelo de Ising unidimensional, que se escreve por meio da soma de todas as variáveis das configurações de spins. A hamiltoniana de Ising é dividida em dois termos. O primeiro termo, onde ocorre a soma deve ser realizado entre os pares de vizinhos próximos. O segundo termo, envolve as interações entre os spins e o campo externo aplicado.

Assim, somando sobre todas as configurações (s) as interações da proteína com contatos N , a função de partição para o sistema pode ser definida pela soma dos contatos próximos mais a soma da interação cooperativa, ou seja (SALINAS, 2001):

$$Z = \sum_{(s)} \prod_{i=1}^N f^{(1-S_i)/2} e^{\beta/2(\epsilon c_{S_i+1} + J_{S_i S_{i+1}})} = (f e^{\beta \epsilon c})^{N/2} \sum_{(s)} \prod_{i=1}^N e^{\beta/2(h S_i + J_{S_i S_{i+1}})} \quad (11)$$

As energias definidas na primeira e na segunda igualdade adicionam-se também a variável (f), que representa a degenerescência dos estados (que são arranjos diferentes, mas equivalentes) e β constante de Boltzman que é o inverso da temperatura (BAKK et al., 2001).

2.2.5 SOLUÇÃO DO MODELO DE ISING EM UMA DIMENSÃO

O modelo de Ising inicialmente desenvolvido para explicar a origem do ferromagnetismo permite que mapeie-se sobre si o modelo de proteínas Equação 9 inicialmente proposto, e assim, pode ser comparado como um modelo de spins $-1/2$ modificado para descrever interações de homopolímeros.

Assim, introdutoriamente, estudamos as transições microscópicas ferromagnéticas em uma abordagem em uma dimensão, incorporando interações de curto-alcance em 1d, para posteriormente poder estender o modelo para sua versão de longo-alcance.

Esse modelo utilizado no trabalho assemelha-se ao modelo clássico de Ising. Admitimos que cada contato está ligado com energias livres que estão associadas a diferentes conformações locais em toda a proteína. A Hamiltoniano de Ising \mathcal{H} , para N -spins $S_i = \pm$ interagindo entre si e com um campo magnético externo (H_{ext}) dado por (SALINAS, 2001):

$$\mathcal{H} = -J \sum_{i=1}^N S_i S_{i+1} - H_{ext} \sum_{i=1}^N S_i \quad (12)$$

Onde podemos calcular sua função de partição canônica como (SALINAS, 2001):

$$Z_n = \sum_{S_i} \exp \left[K \sum_{i=1}^N S_i S_{i+1} + \frac{L}{2} \sum_{i=1}^N S_i S_{i+1} \right] \quad (13)$$

Onde $K = \beta J$, $L = \beta H_{ext}$ e a constante de acoplamento (J) tratará do acoplamento ferromagnético e H o campo magnético. Segundo termo foi escrito de maneira mais simétrica. Simplificando a fórmula, ou seja, passado o valor das somas de sigma (que é o segundo termo) para um produto de exponenciais, simplificamos a função de partição para a seguinte forma (SALINAS, 2001):

$$Z_n = \sum_{S_1, S_2, \dots, S_n} \exp \prod_{i=1}^N T(S_i S_{i+1}) \quad (14)$$

Onde define-se:

$$T(S_i S_{i+1}) = \exp \left[K S_i S_{i+1} + \frac{L}{2} S_i S_{i+1} \right] \quad (15)$$

Essa última expressão, basicamente, trata da interação das variáveis de spin ela pode ser reescrita como uma matriz 2 x 2 que é chamada de matriz de transferência, utilizada para escrever a dimensão da função ou pode ser dito a dimensão do espaço de estado da função de partição, indexada pelos valores que no modelo são $S_i = \pm 1$. Ela é expressa da seguinte forma (SALINAS, 2001):

$$T = \begin{pmatrix} T(+, +) & T(+, -) \\ T(+, +) & T(+, -) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \exp(K+L) & \exp(-K) \\ \exp(-K) & \exp(K-L) \end{pmatrix} \quad (16)$$

Observa-se que a função de partição canônica pode ser vista como traço de produto de N matrizes de transferência idênticas. Reescrevendo da seguinte maneira (SALINAS, 2001):

$$Z = (\lambda_1^N + \lambda_2^N) \quad (17)$$

Tomando o determinante da Equação 17 temos (SALINAS, 2001):

$$\exp(2K) - \exp(K+L)\lambda - \lambda \exp(K-L) + \lambda^2 - \exp(-2k) = 0 \quad (18)$$

Introduzindo então as funções seno e cosseno hiperbólico é possível reescrever os termos da função a partir dos seguintes pressupostos (SALINAS, 2001).

$$\exp(K-L)\exp(K+L) = \exp(2K) \quad (19)$$

$$-\lambda \exp(K-L) - \lambda \exp(K+L) = -\lambda \exp(K) 2 \cosh(L) \quad (20)$$

De tal forma que obtemos os autovalores (SALINAS, 2001):

$$\lambda_{1,2} = e^K 2 \cosh(L) \pm [e^K 2 \cosh^2(L) - 2 \sinh 2K]^{\frac{1}{2}} \quad (21)$$

Finamente, a função de partição pode ser avaliada explicitamente, por meio do método da matriz de transferência, de onde obtém-se (CHANDRAYAN; GUPTASARMA, 2008)

$$\lambda_{1,2} = \begin{pmatrix} \exp(K+L) - \lambda & \exp(-K) \\ \exp(-K) & \exp(K-L) - \lambda \end{pmatrix} \quad (22)$$

em que

$$\lambda_{1,2} = e^{\beta j/2} (\cosh(\beta h/2)) \pm \sqrt{\sinh^2(\beta h/2) + e^{-2\beta j}} \quad (23)$$

O parâmetro de ordem de interesse aqui se tornou escalonado (SALINAS, 2001):

$$n = \frac{\langle S_i \rangle + 1}{2} - \text{onde} - S_i = \frac{1}{N} \frac{\partial(\ln Z)}{\partial \frac{\beta h}{2}} \quad (24)$$

A variável n trata-se do grau de compactação da proteína. Com isso temos $n \in [0, 1]$. Um valor de n próximos de 0 corresponde a uma proteína desdobrada (desnaturado). E quando o valor de n está perto de 1 corresponde ao estado nativo (SALINAS, 2001).

3 METODOLOGIA

3.1 MOTIVAÇÃO PARA UMA ABORDAGEM ANALÍTICA DE CAMPO MÉDIO

Proteínas são as unidades construtivas fundamentais da estrutura somática de quaisquer seres vivos, devendo-se também a elas as principais funções metabólicas orgânicas. Estas características biológicas são fortemente dependentes da estrutura tridimensional assumida pelas proteínas em suas conformações nativas (i.e. as de menores energias), o que é alcançado durante o chamado enovelamento proteico. Assim, uma melhor compreensão das condições em que o enovelamento proteico pode ser prejudicado é, portanto, de suma importância para as ciências da vida e para o desenvolvimento de novos fármacos. Basta lembrarmos inclusive que, diversos males degenerativos como Parkinson, Alzheimer, e Creutzfeldt-Jakob são proteinopatias que originam-se pela indevida agregação proteica durante alguma etapa do enovelamento. Quando a estrutura nativa de uma proteína é corrompida por excesso de pressão, temperatura ou mesmo pelo pH é dito que a mesma foi desnaturada. Desnaturação pelo aumento de temperatura é um fenômeno de desestabilização entrópico bastante intuitivo e bem compreendido. Contudo, a desnaturação pela redução da temperatura (*cold denaturation*) é um fenômeno bem menos intuitivo e cuja descrição adequada envolve necessariamente uma modelagem teórica adequada da interação proteína-solvente.

Recentemente, simulações numéricas bastante refinadas, considerando solventes explícitos, têm permitido uma melhor análise termodinâmica do processo de desnaturação fria sendo modelos mais complexos. Entretanto, esses cálculos são complicados e nada intuitivos. Por isso, avaliamos nesse TCC o estudo do enovelamento proteico por meio de um modelo físico bastante simples. Ele é inspirado no mapeamento da formação de contatos entre resíduos peptídicos nos graus de liberdade magnéticos de um sistema de spin de dois estados (modelo de Ising). A interação da proteína com a água dar-se-á pelo modelamento de ligações de hidrogênio como dipolos elétricos clássicos, tal qual um solvente implícito.

A solução da função de partição canônica do modelo proposto será feita pela técnica conhecida em Física Estatística como teoria do campo médio. Nesta abordagem toda a interação

que um corpo sente devido aos outros é representada por um campo efetivo. Assim, todas as flutuações são desprezadas, o que não permite que a teoria de campo médio seja (em princípio) mais do que uma aproximação de ordem zero da solução exata. Entretanto, mostraremos ao final do trabalho que esta solução explica o enovelamento proteico, do ponto de vista termodinâmico, de uma forma bastante razoável além de incluir a possibilidade de eventuais efeitos de desnaturação a quente e a frio.

3.2 METODOLOGIA COMPUTACIONAL

O presente projeto utilizou-se de cálculos analíticos. Esses cálculos foram análogos aos executados na solução do modelo de Ising para infinitas dimensões (campo-médio). Como o modelo não considera coordenadas geométricas ele, pode ser aplicado como um modelo geral para proteínas.

Assim o modelo partiu da Equação de consistência (Eq. 32), definindo que H seria o mesmo da equação de campo médio, assim temos a seguinte equação:

$$H = E_C - \frac{\ln(f)}{\beta} - MT \ln \left[\frac{\sinh \beta \varepsilon}{\beta \varepsilon} \right] \quad (25)$$

Onde ε representa campo magnético efetivo, f representa a degenerescência de estados, a variável M é o valor ligado as possíveis ligações ou seja ligações virtuais, que o contato aberto pode fazer com o solvente, e o valor de β é o recíproco da temperatura ou seja $(1/t)$. Considerando-se que $h = H$ no modelo proposto na Equação 9, ou seja considera-se que o campo magnético é necessário, resolvermos a seguinte equação de consistência:

$$\tanh(\beta J(m + H)) - m = 0 \quad (26)$$

As análises numéricas e gráficas foram efetuadas com o auxílio do software MATLAB em conjunto com o Qtiplot, sendo eles as ferramentas utilizadas para executar os cálculos também.

QtiPlot - É uma plataforma de análise de dados complexos usado para o ensino, bem como para a análise e visualização de dados em empresas, escolas, universidades e institutos de pesquisa em todo o mundo, sendo de uso prático (freeware) em relação a outros softwares com as mesmas funcionalidades.

MATLAB (MATrix LABoratory) trata-se de um software interativo de alta

performance voltado para o cálculo numérico. O MATLAB integra análise numérica, cálculo com matrizes, processamento de sinais e construção de gráficos em ambiente fácil de usar onde problemas e soluções são expressos somente como eles são escritos matematicamente, ao contrário da programação tradicional. O MATLAB é um sistema interativo cujo elemento básico de informação é uma matriz que não requer dimensionamento. Esse sistema permite a resolução de muitos problemas numéricos em apenas uma fração do tempo que se gastaria para escrever um programa semelhante em linguagem Fortran, Basic ou C. Além disso, as soluções dos problemas são expressas quase exatamente como elas são escritas matematicamente.

Para resultados numéricos os algoritmos desenvolvidos na Figura 6 em linguagem MATLAB, onde o mesmo foi calculou os resultados e os valores encontrados foram plotados com o auxílio do qtiplot.

3.3 RESULTADOS ANÁLITICOS: SOLUÇÃO DO MODELO POR CAMPO MÉDIO

Para a solução de campo médio, esta pode ser considerada uma aproximação da solução para uma dimensão, ou também pode ser utilizada como solução exata para um problema de longo alcance. Ela pode ser obtida através dos seguintes cálculos, partindo da hamiltoniana "de Ising" de longo alcance (SALINAS, 2001):

$$\mathcal{H}_{CW} = -\frac{J}{2N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N S_i S_j - H \sum_{i=1}^N S_i \quad (27)$$

Para calcular a soma sobre as variáveis de spin na função de partição, consideremos o uso de uma transformação de HUBBARD STRATONOVICH (CARRINGTON, 2009), como se segue:

$$Z = \sum_{S_i} \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} dx \exp \left[-x^2 + 2 \left(\frac{\beta J}{2N} \right)^{\frac{1}{2}} x \sum_{i=1}^N S_i + \beta H \sum_{i=1}^N S_i \right] \quad (28)$$

$$Z = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} dx \exp(-x^2) \left(2 \cosh \left[2 \left(\frac{\beta J}{2N} \right)^{\frac{1}{2}} x + \beta H \right] \right)^N \quad (29)$$

Podemos usar a identidade gaussiana (SALINAS, 2001):

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \exp(-x^2 + 2ax) dx = \sqrt{\pi} \exp(a^2) \quad (30)$$

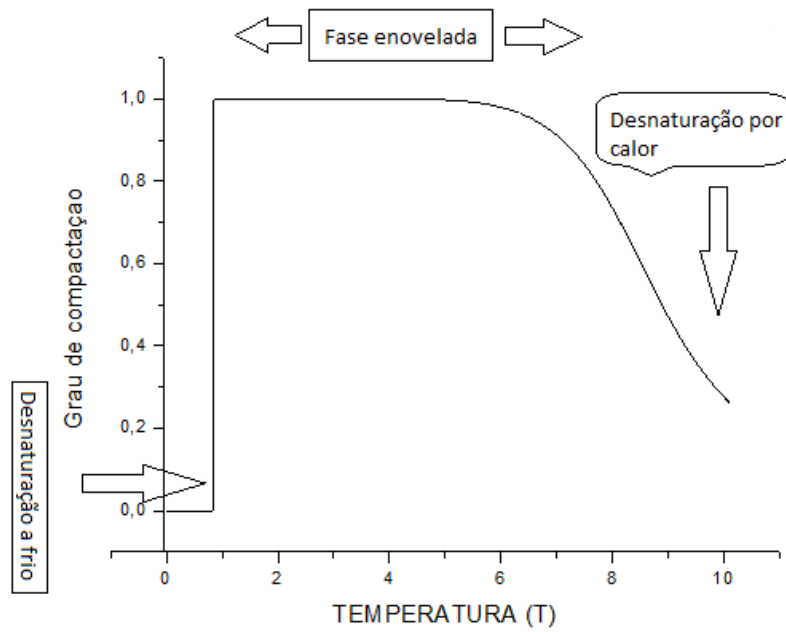


Figura 5: transição de fase de proteínas, $f = 4$, $j = 2,5$, $\varepsilon = 12,64$ $M = 2$ e $T_c = 2*j$

E introduzindo a mudança de variáveis

$$2 \left(\frac{\beta J}{2N} \right)^{\frac{1}{2}} x = \beta J m \quad (31)$$

Vem a equação de auto consistência necessária para que as Equações 28 e 29 sejam válidas (SALINAS, 2001):

$$m = \tanh(\beta J m + \beta H) \quad (32)$$

A solução numérica da Equação 32 leva a parâmetros de ordem $m(T)$, que faz as vezes de $\langle S_i \rangle$ na Eq. 24. Assim foi substituindo $H(F)$ dado na equação de auto-consistência da solução de Ising por campo médio, pelo campo magnético existente na seguinte equação (SALINAS, 2001):

$$m(\beta) = \tanh[\beta j m(\beta) + H(\beta)] \quad (33)$$

Dessa forma a partir da Equação 33 obtém-se os valores para o m isso é necessário um loop de β até $\beta_{(0)}$ dentro do programa para resolver $m(\beta) = \tanh(\dots)$ em cada β .

O código do programa escrito para MATLAB está presente nas Figuras 6. Sendo que o procedimento partiu basicamente em compilar o código do programa e logo após salvar os resultados obtidos dos cálculos e plotar os mesmos.

```

%restart; % aqui X ou x denota a magnetização M
%with(plots);
syms m T

%variaveis de saida, valores descritos na literatura para variaveis
%termodinamicas

%T = 1;
J = 2.5;
M =2;
epsilon = 12.64;
f =4;
Tc = 2*J;
L = 10000;
b = 1/T;
%equação de auto-consistencia e solução de ising por campo médio
H = epsilon - (log(f)/log(exp(1)))/b - M*(log(sinh(b*epsilon)/b/epsilon)/log(exp(1)));
G = @(m)tanh(b*J*(m + H)) - m;
h = H;
%H = 12.64 - 2*ln(2)*T - 2*ln(0.07911392405*sinh(12.64/T)*T);
%G = tanh((1/T)*2.5*(m + 12.64 - 2*ln(2)*T - 2*ln(0.07911392405*sinh(12.64/T)*T);
%h = 12.64 - 2*ln(2)*T - 2*ln(0.07911392405)*sinh(12.64/T)*T;
eta = Tc/T*(m+H);
E = (-J*( tanh(eta)^2 + 2*h*tanh(eta) ));
Cv = diff(E,T);
beta = zeros(L,1);
CV = zeros(L,1);
MM = zeros(L,1);
bt = 0.1;
beta(1) = bt;
%Equação onde ocorrerá o loop de beta = beta 0 ára resolver a equação de campo
%médio em todos os valores de beta, mais os pré-fatores
for i=2:L
    beta(i) = beta(i-1) + 0.001;
    %T = beta(i);
    H_aux = eval(subs(H, T, beta(i)));
    b_aux = eval(subs(b, T, beta(i)));
    G = @(m)tanh(b_aux*J*(m + H_aux)) - m;
    mm = fzero(G, 1);
    CV(i) = subs(subs(Cv,m,mm), T, beta(i));
    MM(i) = mm;
end
%Tendo os valores finais obtidos da equação de campo médio são plotados
figure
plot(beta, (MM+(1))/2);
title('beta por MM');
xlabel('beta');
ylabel('MM');
figure
plot(beta,CV);
title('beta por CV');
xlabel('beta');
ylabel('CV');

save test.mat X

```

Figura 6: Algoritmo escrito em linguagem do MATLAB para calcular as variáveis e para representar graficamente os valores das variáveis calculadas

4 RESULTADOS

Os gráficos obtidos dos resultados das equações determinam as transições de fase da proteína, sendo que o valor tem uma variação entre 0 e 1, assim quando o gráfico está próximo do valor 1, é dito que a proteína está enovelada, dentro da sua geometria que apresenta as suas funções biológicas pode dizer-se natural, e quando está próximo do valor 0 é dito que está desnaturada. Assim o valor da variável n é uma função do grau de compactação proteico, isto é, o parâmetro de ordem do modelo (SALINAS, 2001).

Para o gráfico da Figura 5 foram utilizados os valores $J = 2, 5, M = 2, \varepsilon = 12, 64, f = 4eTc = 2 * J$, sendo que J é a constante de acoplamento da água. Assim variando os valores para a variável (M) (Valor ligado as possíveis ligações ou seja ligações virtuais, que o contato aberto pode fazer com as moléculas de hidrogênio existentes no meio aquoso), observa-se o gráfico da Figura 7 (SALINAS, 2001).

O gráfico da Figura 8 representa a variável da degenerescência (f) em diferentes valores.

Integrando os resultados retirados do gráfico de transição de fase obtém-se o número de contatos pela constante de acoplamento, representados pelo gráfico da Figura 9.

Calculando os valores para C_v a partir da equação de auto-consistência. Assim como nos gráficos de calor específico, observou-se os resultados variando os valores para f e M representados pelo gráfico 10 e gráfico 11.

Nos resultados apresentados no gráfico da Figura 5, é possível notar que o modelo é capaz de representar o desenovelamento quente e a frio, trata-se de uma realização importante, visto que o modelo é simplificado. Partindo desses resultados obtidos no gráfico 5, é possível observar outros comportamentos, quando são alterados os valores para algumas variáveis. Quando o valor da variável M é alterado (M é um valor que tem origem das interações das ligações de hidrogênio em relação ao volume de água), observa-se que quanto maior o valor, mais difícil para o modelo representar a desnaturação fria, apresentado no gráfico da Figura 7, assim fica impossível observar a ocorrência da transição de fase. E quando o valor do parâmetro

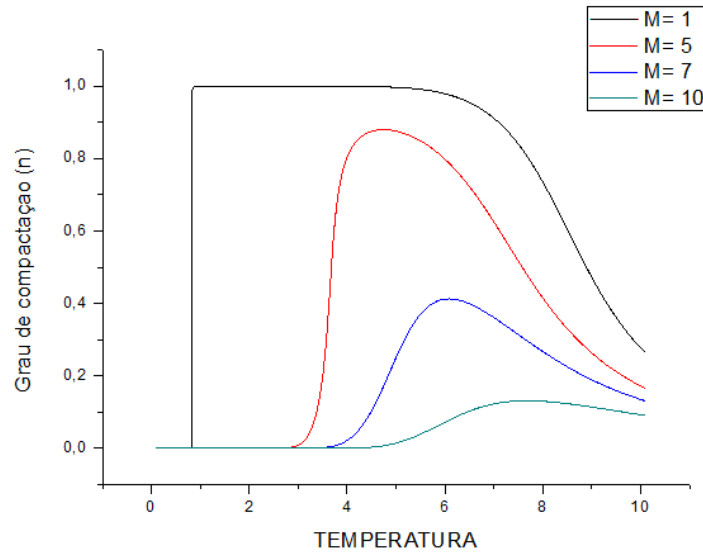


Figura 7: transição de fase de proteínas em diferentes valores de M e , $f = 4$, $j = 2,5$, $\varepsilon = 12,64$ e $T_c = 2*j$

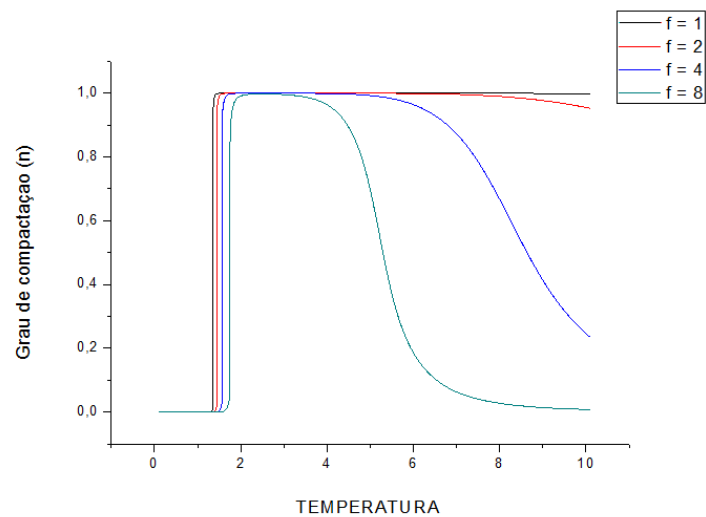


Figura 8: transição de fase de proteínas representada em diferentes valores de f e , $M = 2$, $j = 2,5$, $\varepsilon = 12,64$ e $T_c = 2*j$

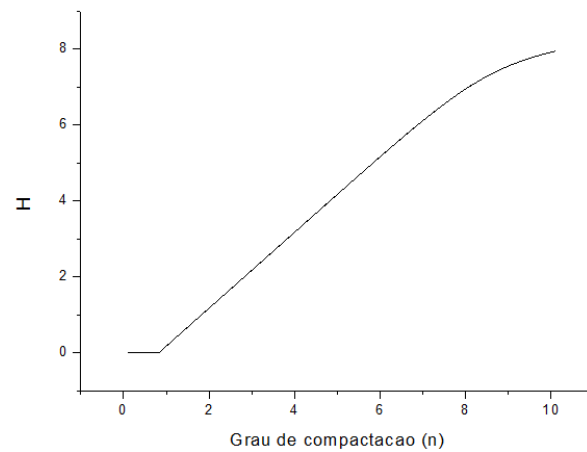


Figura 9: Número de contatos pela constante de acoplamento nos valores , $f = 4$, $j = 2,5$, $\varepsilon = 12,64$, $M = 2$ e $T_c = 2*j$

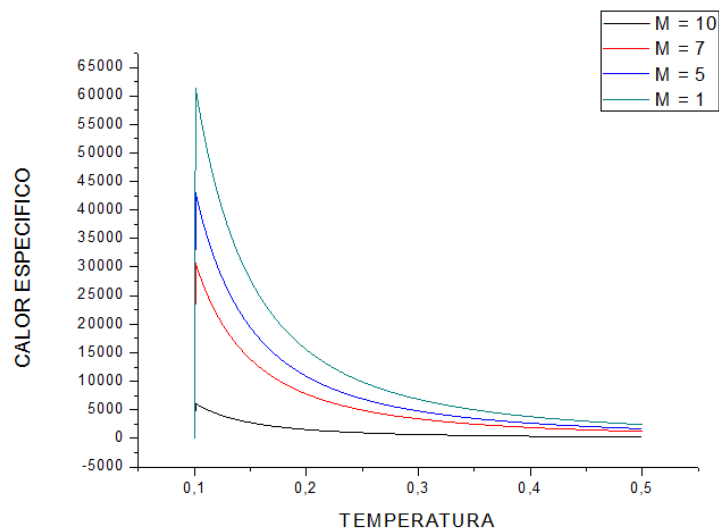


Figura 10: Cv para os valores de M variando e $f = 4$, $j = 2,5$, $\varepsilon = 12,64$ e $T_c = 2*j$

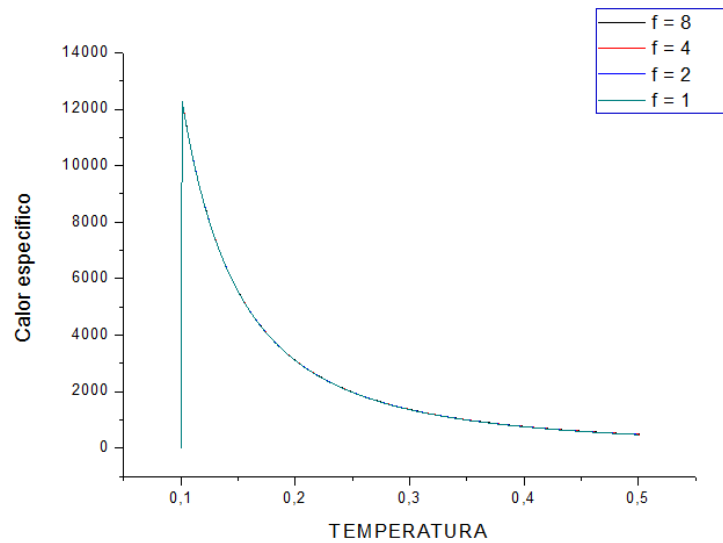


Figura 11: C_v para os valores de f variando e $j = 2,5$, $\varepsilon = 12,64$, $M = 2$ e $T_c = 2*j$

f (degenerescência de estados) é modificado, apresentado no gráfico da Figura 8, observa-se que a temperatura de desnaturação a quente é modificada, aumentando ou diminuindo conforme o valor de f é acrescido ou diminuído. E ainda gráfico da Figura 9, demonstra o número de contatos pela constante de acoplamento, sendo possível observar que a constante de acoplamento varia com o tamanho da proteína.

Dos resultados obtidos pela variação dos valores de M e f para os gráficos de C_v foi analisado que quando a os valores de M forem maiores mais estável será a proteína e por isso mais energia sera necessária para sua mudança de fase. Já para os valores de f não ocorreu nenhuma alteração na quantidade de energia necessária para transição de fase, devido que quanto maior o número de estados com a mesma energia, não ocorreu interferências na estabilidade da proteína.

Observou-se que os resultados obtidos a partir dos resultados numéricos e posteriormente visualizados nos gráficos é possível verificar que o modelo foi capaz de demonstrar as transições de fase a frio e a calor.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho de conclusão de graduação estudamos um modelo mínimo para o enovelamento proteico descrito pela interação entre contatos de homopolímeros.

Mostramos que este modelo pode ser mapeado em um sistema magnético de spins em interação (modelo de Ising). Neste caso, as interações proteicas com o solvente são mapeados em um campo magnético efetivo dependente da temperatura.

A solução unidimensional do modelo de Ising foi apresentada, uma aproximação de campo médio foi desenvolvida analiticamente. As equações de auto-consistência resultantes, i.e. Equação 32, são resolvidas numericamente pelo software MATLAB.

Observamos que nossa solução de campo médio possuía ingredientes fundamentais para a descrição proteica como o enovelamento e a desnaturação proteicas por meio de agentes físicos externo. Em particular, evidenciamos a existência de desnaturação a frio, como observado por Privalov em proteínas globulares. Para tal a existência de contatos degenerados e interação com o solvente mostraram-se essenciais.

REFERÊNCIAS

- ABU-DOLEH, A. A.; AL-JARRAH, O. M.; ALKHATEEB, A. Protein contact map prediction using multi-stage hybrid intelligence inference systems. **Journal of Biomedical Informatics**, Elsevier BV, v. 45, n. 1, p. 173–183, feb 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2011.10.008>>.
- ANFINSEN, C. B. Principles that govern the folding of protein chains. **Science**, American Association for the Advancement of Science (AAAS), v. 181, n. 4096, p. 223–230, jul 1973. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.181.4096.223>>.
- BAKK, A.; HØYE, J. S. One-dimensional ising model applied to protein folding. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, Elsevier BV, v. 323, p. 504–518, may 2003. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0378-4371\(03\)00018-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-4371(03)00018-9)>.
- BAKK, A.; HØYE, J. S.; HANSEN, A. Heat capacity of protein folding. **Biophysical Journal**, Elsevier BV, v. 81, n. 2, p. 710–714, aug 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0006-3495\(01\)75735-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-3495(01)75735-9)>.
- BRUSCOLINI, P.; CASETTI, L. Model for the hydration of nonpolar compounds and polymers. **Physical Review E**, American Physical Society (APS), v. 64, n. 5, oct 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physreve.64.051805>>.
- BUZANO, C.; STEFANIS, E. D.; PRETTI, M. Low-temperature-induced swelling of a hydrophobic polymer: A lattice approach. **J. Chem. Phys.**, AIP Publishing, v. 126, n. 7, p. 074904, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.2538929>>.
- CARRINGTON, V. Why we should pay attention to wikis. In: **Digital Literacies: Social Learning and Classroom Practices**. SAGE Publications Ltd, 2009. p. 65–80. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4135/9781446288238.n5>>.
- CHANDRAYAN, S. K.; GUPTASARMA, P. Partial destabilization of native structure by a combination of heat and denaturant facilitates cold denaturation in a hyperthermophile protein. **Proteins**, Wiley-Blackwell, v. 72, n. 2, p. 539–546, may 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/prot.22077>>.
- COLLET, O. Four-states phase diagram of proteins. **Europhys. Lett.**, IOP Publishing, v. 72, n. 2, p. 301–307, oct 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1209/epl/i2005-10225-9>>.
- COLLET, O. Folding kinetics of proteins and cold denaturation. **J. Chem. Phys.**, AIP Publishing, v. 129, n. 15, p. 155101, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.2992556>>.
- DIAS, C. et al. Microscopic mechanism for cold denaturation. **Phys. Rev. Lett.**, American Physical Society (APS), v. 100, n. 11, mar 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.100.118101>>.

DILL, K. A. Dominant forces in protein folding. **Biochemistry**, American Chemical Society (ACS), v. 29, n. 31, p. 7133–7155, aug 1990. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/bi00483a001>>.

FRIGORI, R. B. **simulações microcanônicas de proteínas**. Tese (Doutorado) — (USP), 2010. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59135/tde-27012011-185248/pt-br.php>>.

KAUZMANN, W. Some factors in the interpretation of protein denaturation. In: **Advances in Protein Chemistry Volume 14**. Elsevier BV, 1959. p. 1–63. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0065-3233\(08\)60608-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0065-3233(08)60608-7)>.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Biochemie**. Springer Berlin Heidelberg, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-08289-8>>.

NICHOLLS, A.; SHARP, K. A.; HONIG, B. Protein folding and association: Insights from the interfacial and thermodynamic properties of hydrocarbons. **Proteins: Structure, Function, and Genetics**, Wiley-Blackwell, v. 11, n. 4, p. 281–296, dec 1991. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/prot.340110407>>.

ONUCHIC, J. N.; LUTHEY-SCHULTEN, Z.; WOLYNES, P. G. THEORY OF PROTEIN FOLDING: The energy landscape perspective. **Annual Review of Physical Chemistry**, Annual Reviews, v. 48, n. 1, p. 545–600, oct 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physchem.48.1.545>>.

PASCHEK, D.; NONN, S.; GEIGER, A. Low-temperature and high-pressure induced swelling of a hydrophobic polymer-chain in aqueous solution. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 7, n. 14, p. 2780, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/b506207a>>.

PDB. **Crystal structure**. Jan. 2014. <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1Y01>. January 16, 20014. Disponível em: <<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.dol>>.

PRIVALOV, P. L. Thermodynamics of protein folding. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, Elsevier BV, v. 29, n. 4, p. 447–474, apr 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1006/jcht.1996.0178>>.

RAVINDRA, R.; WINTER, R. On the temperature-pressure free-energy landscape of proteins. **ChemPhysChem**, Wiley-Blackwell, v. 4, n. 4, p. 359–365, apr 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/cphc.200390062>>.

RIOS, P. D. L.; CALDARELLI, G. Putting proteins back into water. **Physical Review E**, American Physical Society (APS), v. 62, n. 6, p. 8449–8452, dec 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physreve.62.8449>>.

SALINAS, S. R. A. **Introduction to Statistical Physics**. Springer New York, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-3508-6>>.

SALVI, G.; MOLBERT, S.; RIOS, P. D. L. Design of lattice proteins with explicit solvent. **Physical Review E**, American Physical Society (APS), v. 66, n. 6, dec 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physreve.66.061911>>.

TANTOS, A.; FRIEDRICH, P.; TOMPA, P. Cold stability of intrinsically disordered proteins. **FEBS Letters**, Elsevier BV, v. 583, n. 2, p. 465–469, jan 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2008.12.054>>.