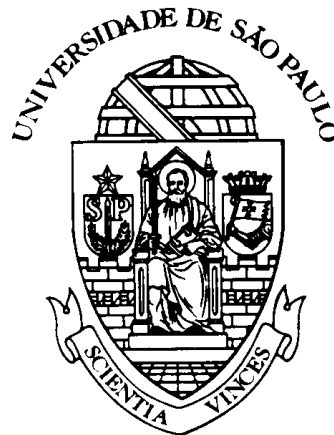


Pequena introdução à Física Estatística de biomoléculas

Guilherme Menegon Arantes

garantes@iq.usp.br

<http://gaznevada.iq.usp.br>



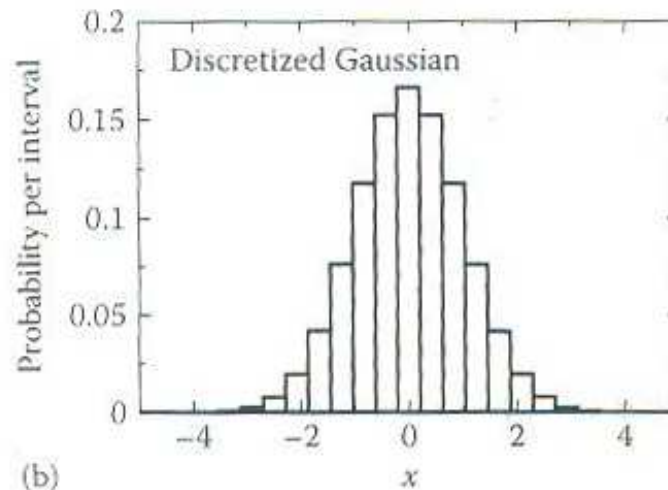
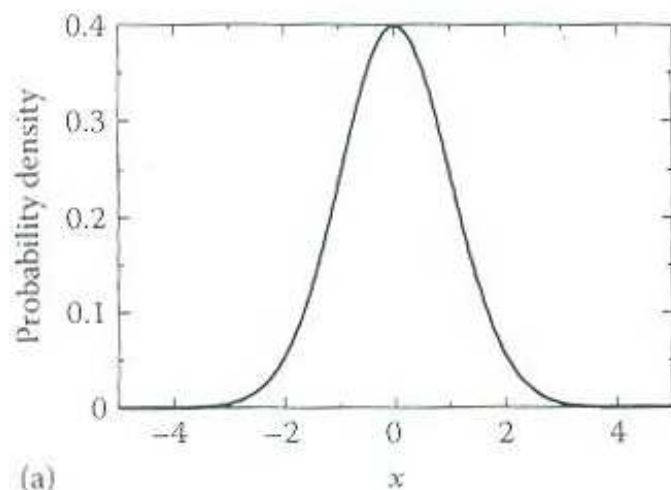
Resumo da aula

- Baseado no livro “Statistical Physics of Biomolécules” do D. M. Zuckerman
- Distribuição e densidade de probabilidade (2.2.1 a 2.2.7)
- Médias, amostragem e variância (2.3.0 e 2.3.2)
- Projeção e correlação (2.4.0 a 2.4.3)
- Conexão de energia, probabilidade e dinâmica (3.2.0 a 3.2.2)
- Estados \times Configurações (3.3.0 e 3.3.1)
- Energia livre e entropia (3.4.0 a 3.4.2)



Distribuição e densidade de probabilidade

- Pense num dado (dice): $p(j) = \frac{1}{6}$, para $j = 1, 2, \dots, 6$
- Variáveis discretas \times contínuas
- Pense numa gaussiana: $p_G(x) \propto e^{-\frac{(x-\langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}}$

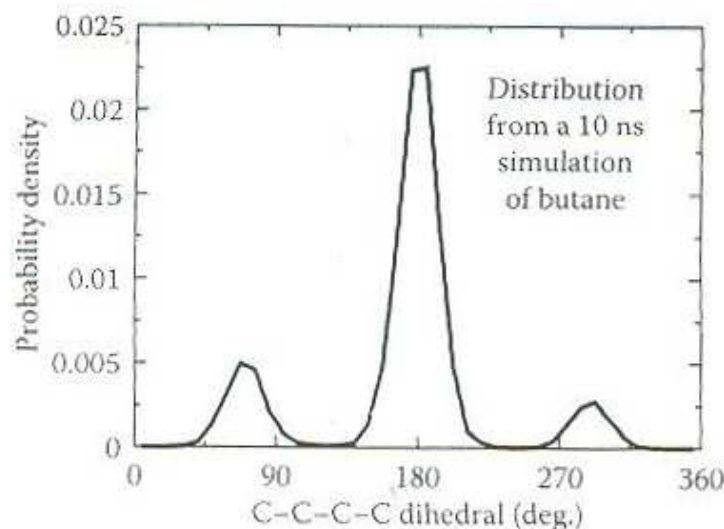


Distribuição e densidade de probabilidade

- São normalizadas! Como $\int_{-\infty}^{+\infty} dx e^{-\frac{(x-\langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}} = \sqrt{2\pi}\sigma$:

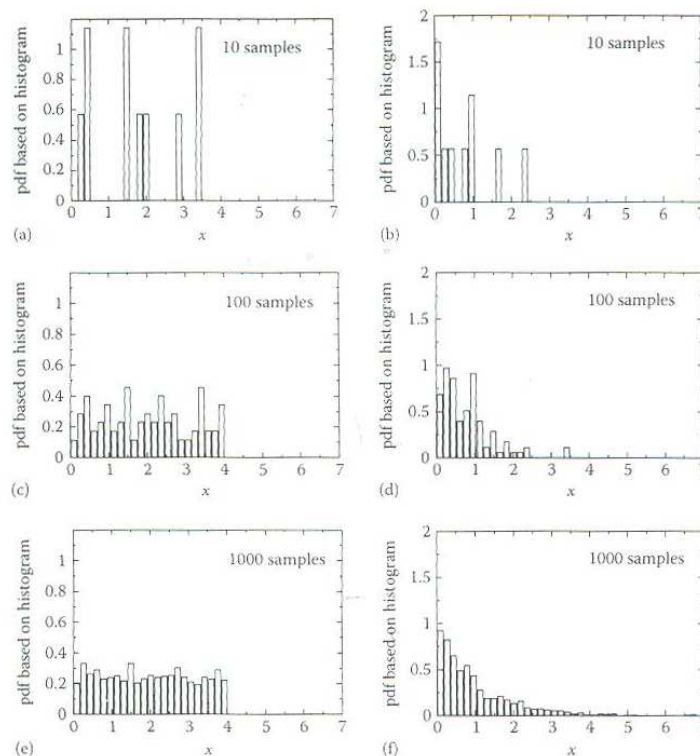
$$\rho_G(x) = (\sqrt{2\pi}\sigma)^{-1} e^{-\frac{(x-\langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}}, \text{ pois } \int_{-\infty}^{+\infty} dx \rho_G(x) = 1$$

- Pesos ou probabilidades relativas devem ser normalizados
- Tem unidades de x^{-1} (ex., comprimento inverso)
- Podem ser multimodais (*n*-butano)



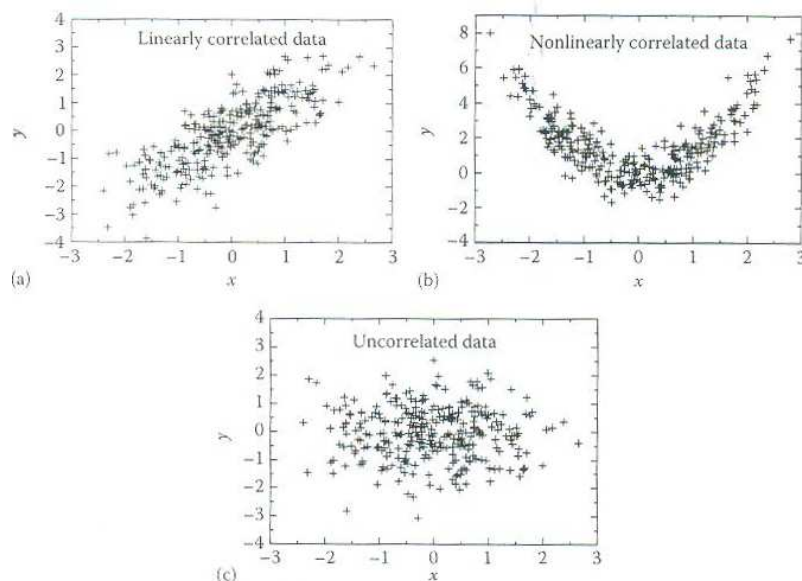
Médias, amostragem e variância

- Médias: $\langle f(x) \rangle = \langle f \rangle = \int dx f(x)\rho(x) = \frac{\int dx f(x)w(x)}{\int dx w(x)}$
- Amostragem: $\langle f \rangle \doteq \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f(x_i)$
- Variância (flutuação): $\text{var}(x) = \sigma^2 \equiv \langle (x - \langle x \rangle)^2 \rangle$



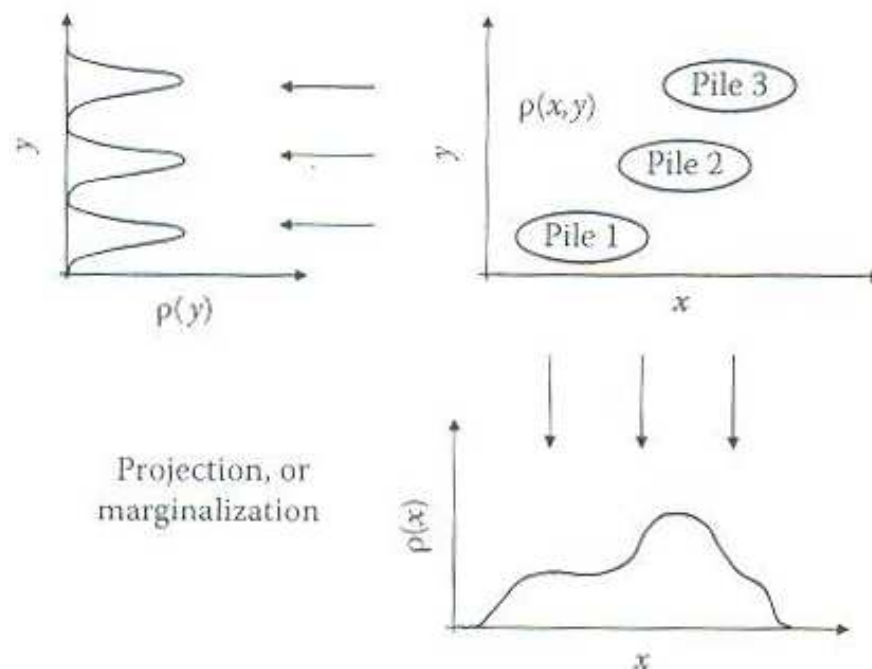
Projeção e correlação

- Pense numa distribuição em duas dimensões: $\rho(x, y)$
- Normalizada: $\int dx dy \rho(x, y) = 1$
- Pode ser projetada: $\rho(x) = \int dy \rho(x, y)$
- Variáveis independentes: $\rho(x, y) = \rho_x(x)\rho_y(y)$ e $\langle xy \rangle = \langle x \rangle \langle y \rangle$



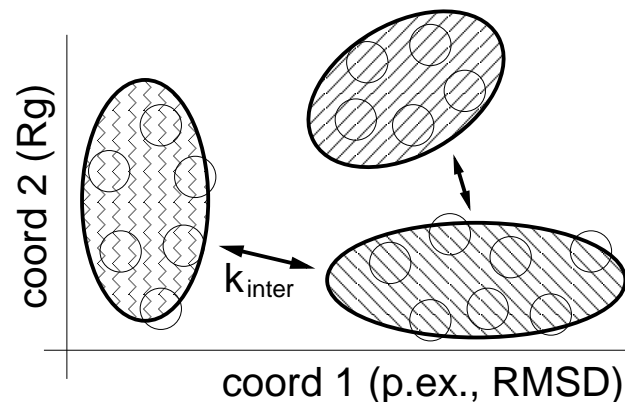
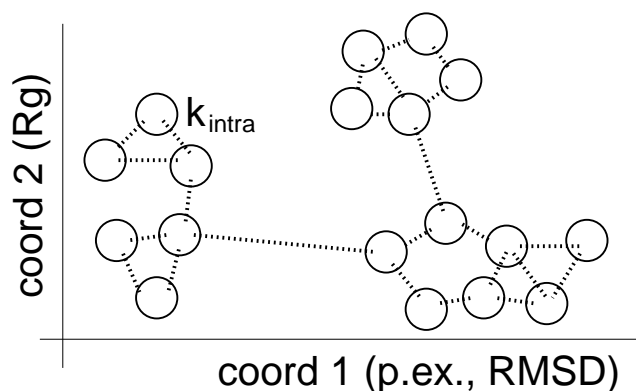
Projeção e correlação

- Se duas variáveis (ou funções) são correlacionadas, então uma é afetada quando a outra é mudada
- Para sistemas muito correlacionados (biomoléculas) pode ser difícil determinar uma ou duas coordenadas com que projeções informativas possam ser feitas



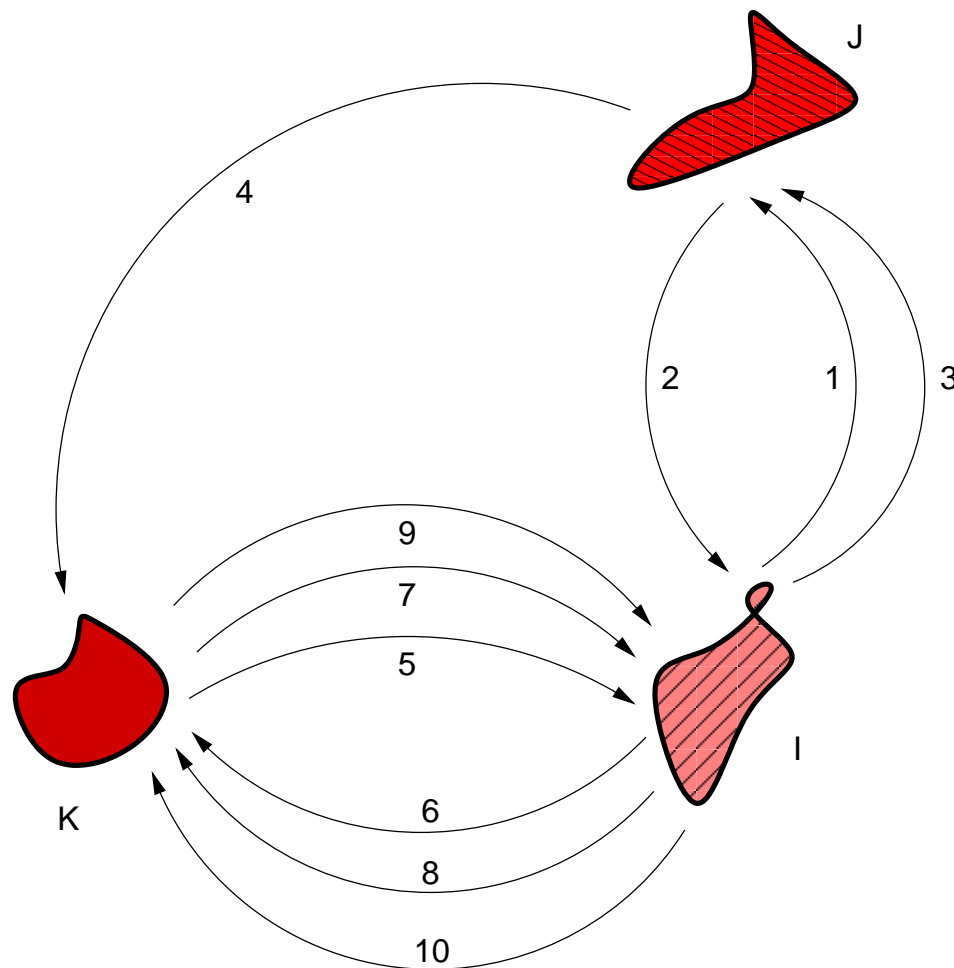
Proteínas nativas em solução ou membranas

- Como se comportam? Qual efeito da temperatura?
- **São flexíveis**: Assumem diversas geometrias ou conformações ou estados microscópicos
- Interconversões entre conformações semelhantes (k_{intra}) são muito comuns e rápidas (ps-ns)
- Estados funcionais macroscópicos (N , D , etc) são um conjunto (ensemble) de conformações. Conversões entre estados macroscópicos são lentas: $k_{intra} \gg k_{inter}$



Dinâmica Molecular

- Técnica para explorar superfície potencial e visitar geometrias possíveis



Dinâmica Molecular

- Trajetórias (sucessão de estruturas no tempo) são geradas pela integração da eq. de Newton:

$$m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = \vec{F}_i$$

- Exemplo de trajetória (10 eventos):

$I \rightarrow J \rightarrow I \rightarrow J \rightarrow K \rightarrow I \rightarrow K \rightarrow I \rightarrow K \rightarrow I \rightarrow K$

- Probabilidades (p_i) determinadas por simples contagem!

Ex: $p_I = 4/10$, $p_J = 2/10$ e $p_K = 4/10$.

- **Pergunta:** Quais estados de maior e menor energia?
- Como propriedades das configurações são fáceis de obter (Ex: E_I é dado pelo potencial), podemos calcular $\langle W \rangle$



Mecânica Estatística

- Conexão entre propriedades microscópicas (moléculas) e medidas macroscópicas (termodinâmica)
- $\langle W \rangle = \sum_i p_i W_i$, onde W_i é uma propriedade microscópica qualquer. $\langle W \rangle$ é o valor médio, medido no experimento.
- Simples média ponderada sobre possíveis configurações i . $p_i \propto e^{-E_i}$ são probabilidades (Fator de Boltzmann)
- Ex: Proteína tem 3 possíveis conformações: I , J e K . A energia média ($\equiv U$, energia interna) é
$$\langle E \rangle = p_I E_I + p_J E_J + p_K E_K$$



Energia, probabilidade e dinâmica

- Fator de Boltzmann dá probabilidade de uma configuração:

$$pdf(x) \equiv \rho(x) \propto e^{-\frac{E(x)}{k_B T}}$$

- $k_B = 1.410^{-23} \text{ J. K}^{-1}$. Dada $E = E_{pot}(x) + E_{cin}(v)$:

$$e^{-E/k_B T} = e^{-E_{pot}(x)/k_B T} \cdot e^{-(m/2)v^2/k_B T}$$

Como x e v são independentes, distribuição das velocidades (T) não afeta distribuição das posições

- Se conhecemos $E_{pot}(x)$ ($\equiv U(x)$), podemos determinar $\rho(x)$
- Com aumento da T , probabilidades ficam parecidas
- Adição de uma constante à E_{pot} , não altera $\frac{p_A(x)}{p_B(x)}$



Energia, probabilidade e dinâmica

- Boltzmann dá probabilidades relativas, falta normalização:

$$pdf(x) \equiv \rho(x) = \frac{e^{-\frac{U(x)}{k_B T}}}{\int_V dx e^{-\frac{U(x)}{k_B T}}}$$

- Denominador é o fator de normalização ou a *função de partição*, Z
- A média de propriedade molecular, $g(x)$, é dada por:

$$\langle g \rangle = \frac{\int_V dx g(x) e^{-\frac{U(x)}{k_B T}}}{\int_V dx e^{-\frac{U(x)}{k_B T}}}$$



Energia, probabilidade e dinâmica

- Desvios de $\rho(x)$ ocorrem porque sistema está em contato com “banho” térmico
- Banho e sistema trocam energia por colisões (forças) \rightarrow flutuações \rightarrow dinâmica
- Uma molécula flutuando no tempo assume várias configurações cujo conjunto, $\{x\}$, é chamado *ensemble*
- Ensembles no tempo devem ser iguais à ensembles estatísticos, muitas moléculas num único instante
- Experimentos (exceto “single-molecule”) observam as duas médias (tempo e estatística)
- Conexão: Forças mecânicas \rightarrow dinâmica, regulada pela T \rightarrow flutuações de configs \rightarrow ensemble

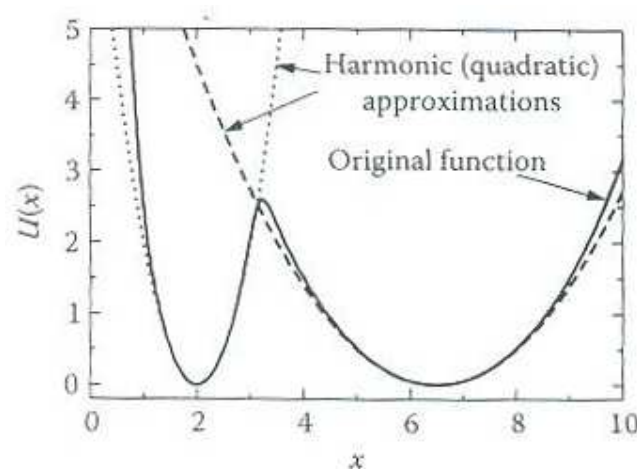


Estados × Configurações

- Até agora falamos apenas em configurações (ou microestados)
- (macro) *Estado* é um grupo de configs que pertencem à mesma bacia (“basin”) de energia
- Ex.: Estado desnaturado, naturado, tenso, relaxado, etc...
- Não se fala de E_{pot} para um estado! Talvez $\langle E_{pot} \rangle$...
- Mas $\langle E_{pot} \rangle$ não pode ser medida, só populações relativas
- Vamos mostrar que populações são equivalentes à energia livre



Energia livre e entropia



- Neste potencial, temos 2 bacias ou mínimos → 2 Estados
- Qual a população de cada estado? $\langle E_{pot} \rangle$ são iguais!
- Probabilidades relativas dos estados dadas pela razão das integrais dos fatores de Boltzmann:

$$\frac{p_A}{p_B} = \frac{\int_{V_A} dx e^{-\frac{U(x)}{k_B T}}}{\int_{V_B} dx e^{-\frac{U(x)}{k_B T}}} \equiv \frac{Z_A}{Z_B}$$



Energia livre e entropia

- Aproximando $U(x) \simeq \frac{\kappa}{2}(x - x_0)^2$, temos:

$$\int_{V_A} dx e^{-\frac{U(x)}{k_B T}} \simeq \int_{-\infty}^{+\infty} dx e^{-\frac{\kappa_A(x-x_A)^2}{2k_B T}} = \sqrt{\frac{2\pi k_B T}{\kappa_A}}$$

- Finalmente: $\frac{p_A}{p_B} = \sqrt{\frac{\kappa_B}{\kappa_A}}$
- Populações relativas dadas pelas contantes de mola, κ
- Se definirmos *energia livre*, F , como a energia cujo fator de Boltzmann dá correta probabilidade relativa dos estados, temos:

$$\frac{e^{-\frac{F_A}{k_B T}}}{e^{-\frac{F_B}{k_B T}}} \equiv \frac{p_A}{p_B}$$

- Note que p_A , Z_A e F_A não dependem de x



Energia livre e entropia

- F é energia livre de Helmholtz (G sem PV)
- Definindo $S \equiv \frac{\langle E \rangle - F}{T}$, temos:

$$\underbrace{e^{-\frac{F}{k_B T}}}_{\text{Pestado}} = \underbrace{e^{+\frac{S}{k_B}}}_{\text{fator multiplicativo}} \cdot e^{-\frac{\langle E \rangle}{k_B T}}$$

- No exemplo harmônico anterior, κ representa a “flexibilidade” ou “largura” da bacia
- Assim, entropia é o log da largura do estado, e funciona como um fator de correção para energia média



Resumindo: Energia livre e entropia

	Configuração	Estado
E_{pot}	$U(x)$	$\langle U \rangle$
Entropia	–	$S \sim k_B \ln(\text{largura})$
Probabilidade	$e^{-\frac{U}{k_B T}}$	$e^{-\frac{F}{k_B T}}$

