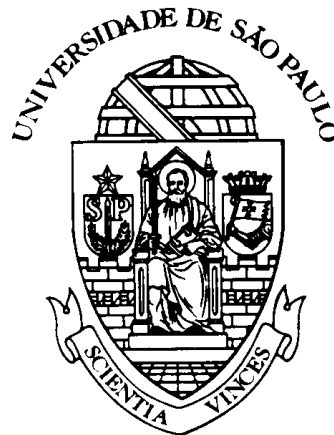


# Exploração de hiper-superfícies de energia (ou de outros parâmetros)

*Guilherme Menegon Arantes*

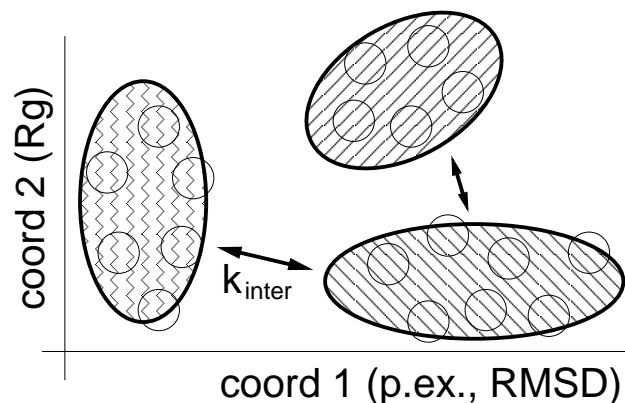
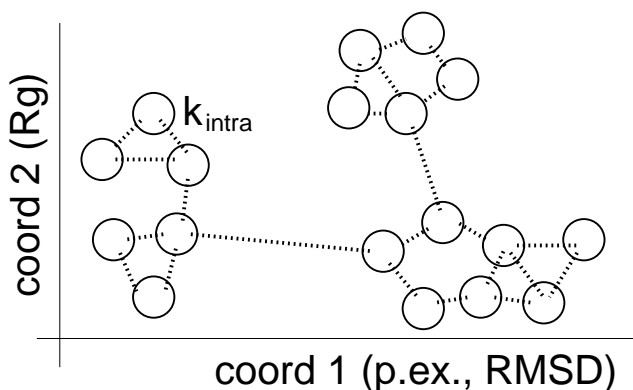
garantes@iq.usp.br

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



## Biomoléculas em solução

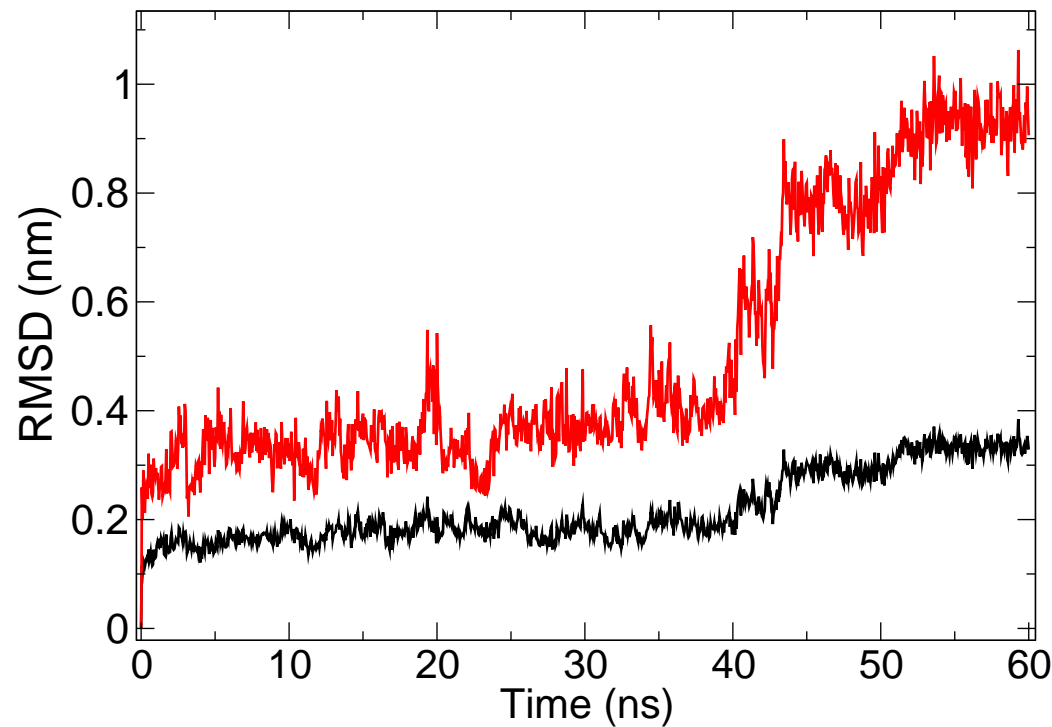
- **São flexíveis**: Assumem diversas geometrias ou conformações
- Interconversões entre conformações semelhantes ( $k_{intra}$ ) são muito comuns e rápidas (ps-ns)
- Estados funcionais macroscópicos ( $N, D, T, R$ , etc) são um conjunto de conformações. Conversões entre estados são lentas:  $k_{intra} \gg k_{inter}$



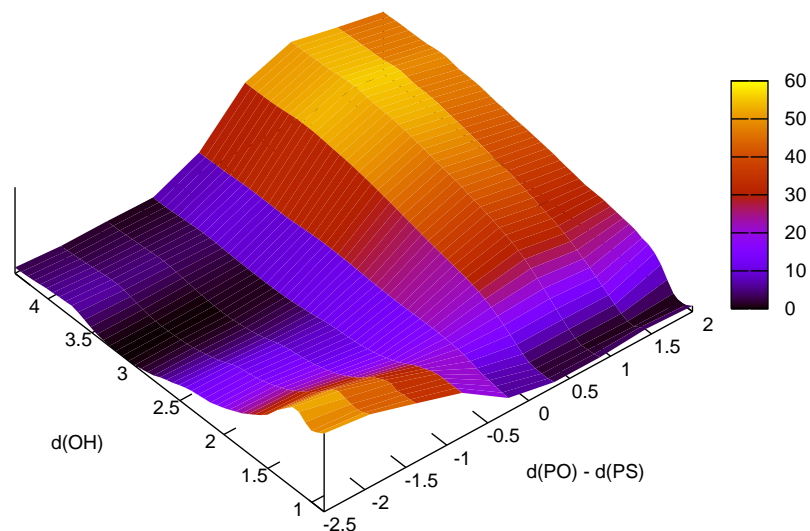
## Variação estrutural: RMSD

- RMSD, “Root mean-squared deviation”:

$$RMSD = \left[ \frac{\sum_i^n (x_i - x_{i,ref})^2}{n} \right]^{\frac{1}{2}}$$



## Superfícies de energia



- Da energia, pode-se estimar toda termodinâmica e cinética de sistemas moleculares: Quais conformações de equilíbrio? Qual barreira para reação?
- Para 2 graus de liberdade, temos uma superfície. Não conseguimos visualizar mais dimensões.



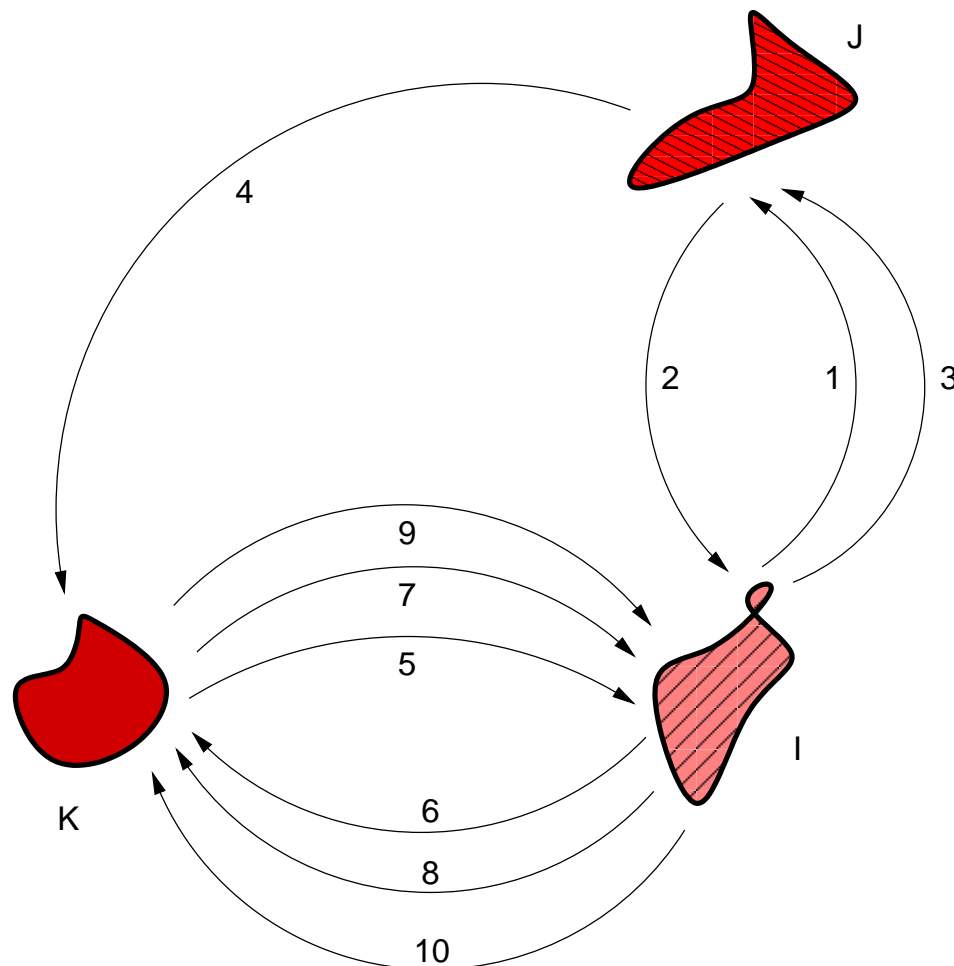
## Explorando superfícies de energia potencial

- Mínimos de  $E_{pot}$  são geometrias estáveis,  $\frac{\partial E_{pot}}{\partial \mathbf{r}} = 0$
- Força num átomo  $i$  é  $\vec{F}_i = -\frac{\partial E_{pot}}{\partial \mathbf{r}_i}$ . Assim, podemos otimizar geometrias ao minimizar  $\vec{F}$
- Estados de transição, que conectam diferentes geometrias de equilíbrio (geometrias estáveis), são mínimos de  $E_{pot}$  em todas dimensões, exceto uma. Nesta dimensão, correspondente à coordenada de reação, são máximos de  $E_{pot}$
- Podemos verificar a concavidade (mínimo  $\times$  máximo) ao testar se  $\frac{\partial^2 E_{pot}}{(\partial \mathbf{r})^2}$  é  $> 0$  ou  $< 0$



## 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!

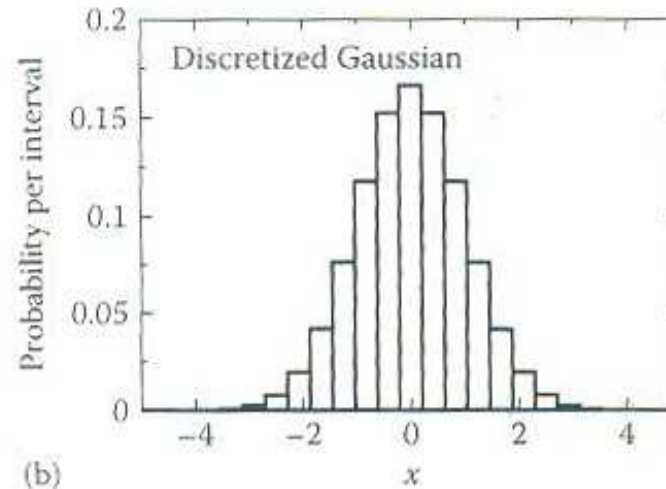
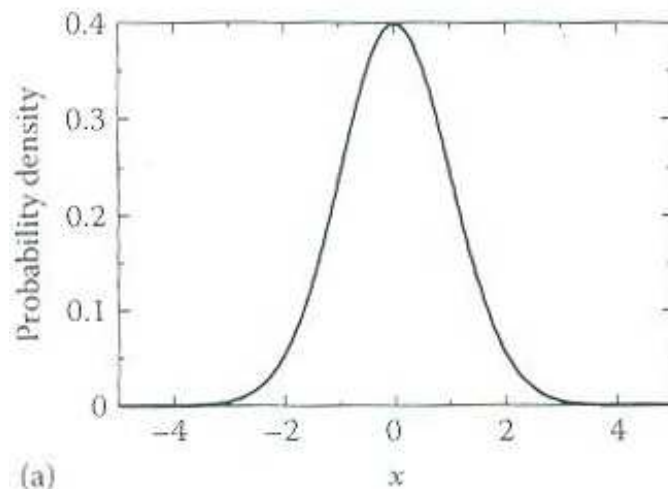
Ex:  $p_I = 4/10$ ,  $p_J = 2/10$  e  $p_K = 4/10$ .

- **Pergunta:** Quais conformações de maior e menor energia?
- Se soubermos as propriedades de cada conformação ( $W_i$ ), podemos calcular  $\langle W \rangle$
- Exemplo de 3 configs ( $I, J, K$ ). Raio de giração ( $Rg$ ) médio é  $\langle Rg \rangle = Rg_I p_I + Rg_J p_J + Rg_K p_K$



## 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:  $p_G(x) \propto e^{-\frac{(x-\langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}}$



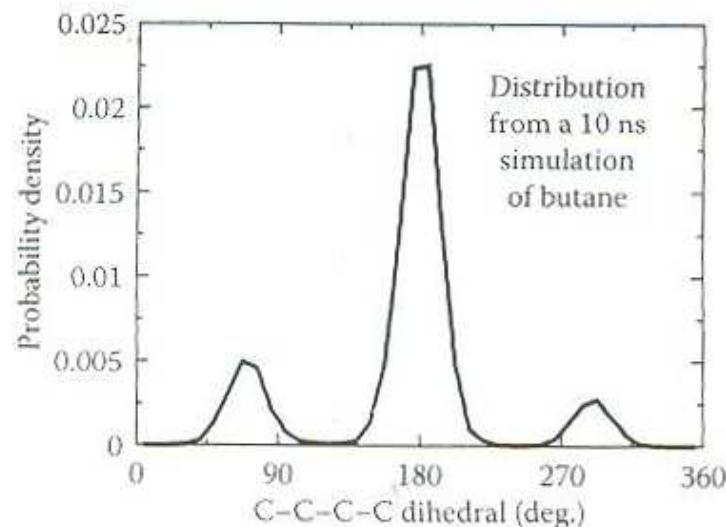


## Distribuição e densidade de probabilidade

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

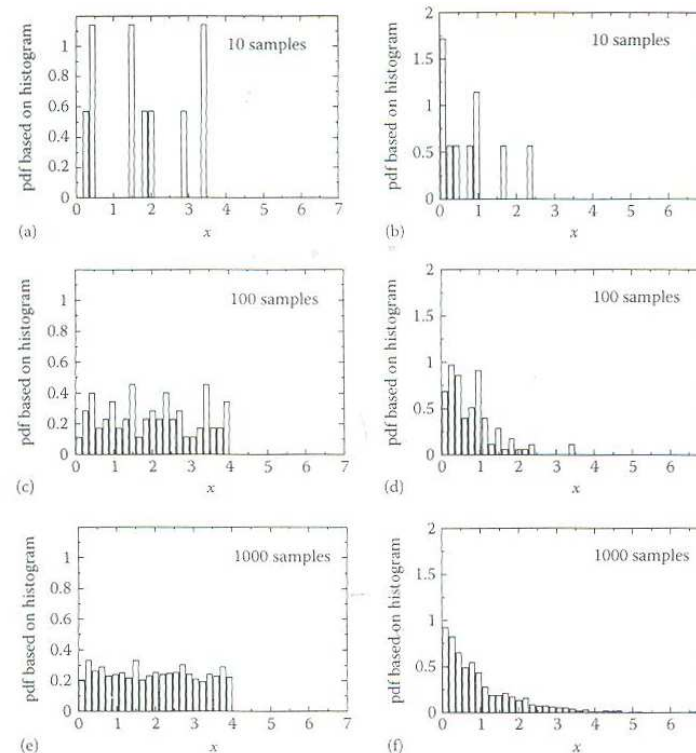
$$\rho_G(x) = (\sqrt{2\pi}\sigma)^{-1} e^{-\frac{(x-\langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}}, \text{ pois } \int_{-\infty}^{+\infty} dx \rho_G(x) = 1$$

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



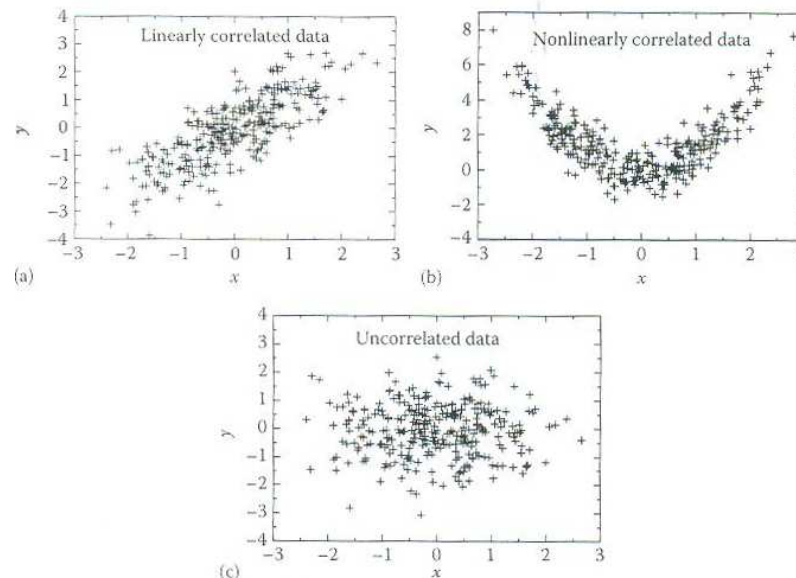
## Médias, amostragem e variância

- 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):  $\text{var}(x) = \sigma^2 \equiv \langle (x - \langle x \rangle)^2 \rangle$



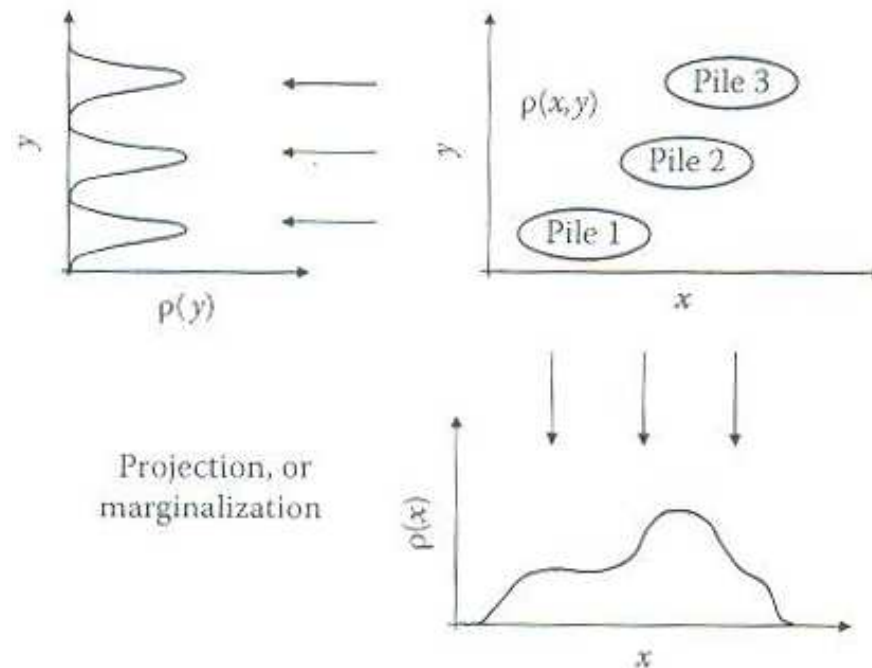
## Projeção e correlação

- 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



## (Bio)Física estatística

- Conexão entre propriedades microscópicas (moléculas) e medidas macroscópicas
- Simples média ponderada sobre possíveis conformações. Boltzmann dá probabilidades relativas,  $p_i \propto e^{-E_i}$ :

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

- Equivalência de médias temporais e populacionais
- Experimentos (exceto “single-molecule”) observam as duas médias (tempo e população)



## Conformações × Estados

- *Estado* é um grupo de conformações semelhantes que pertencem à mesma bacia de energia
- Ex.: Estado desnaturado, naturado, tenso, relaxado, apo, holo, etc...
- Não se fala de  $E_i$  para um estado! Mas em  $\langle E \rangle$  ou  $U...$
- Mas  $U$  não pode ser medida, só populações relativas
- Vamos mostrar que populações são equivalentes à energia livre



## Resumindo: Energia livre e entropia

	<b>Conformação</b>	<b>Estado</b>
Energia	$E_i$	$\langle E \rangle$
Entropia	–	$S \sim k_B \ln(\text{largura})$
Probabilidade	$e^{-\frac{E_i}{k_B T}}$	$e^{-\frac{F}{k_B T}}$



## Termodinâmica “ultra”-básica

- Condições  $(T, p)$  fixas, sem fluxo de energia e matéria
- Dada uma reação hipotética  $aA \rightleftharpoons bB$ , a variação de energia livre é

$$G_{final} - G_{inicial} = \Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[B]^b}{[A]^a}$$

- $\Delta G^\circ$  e razão entre concentrações **determinam sentido** da reação





## Termodinâmica “ultra”-básica

- No equilíbrio,  $\Delta G = 0$ , assim:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq}$$

$$K_{eq} = \frac{[B_{eq}]^b}{[A_{eq}]^a}$$

$K'_{eq}$	$\Delta G^\circ$	
	(kJ/mol)	(kcal/mol)*
$10^3$	-17.1	-4.1
$10^2$	-11.4	-2.7
$10^1$	-5.7	-1.4
1	0.0	0.0
$10^{-1}$	5.7	1.4
$10^{-2}$	11.4	2.7
$10^{-3}$	17.1	4.1
$10^{-4}$	22.8	5.5
$10^{-5}$	28.5	6.8
$10^{-6}$	34.2	8.2

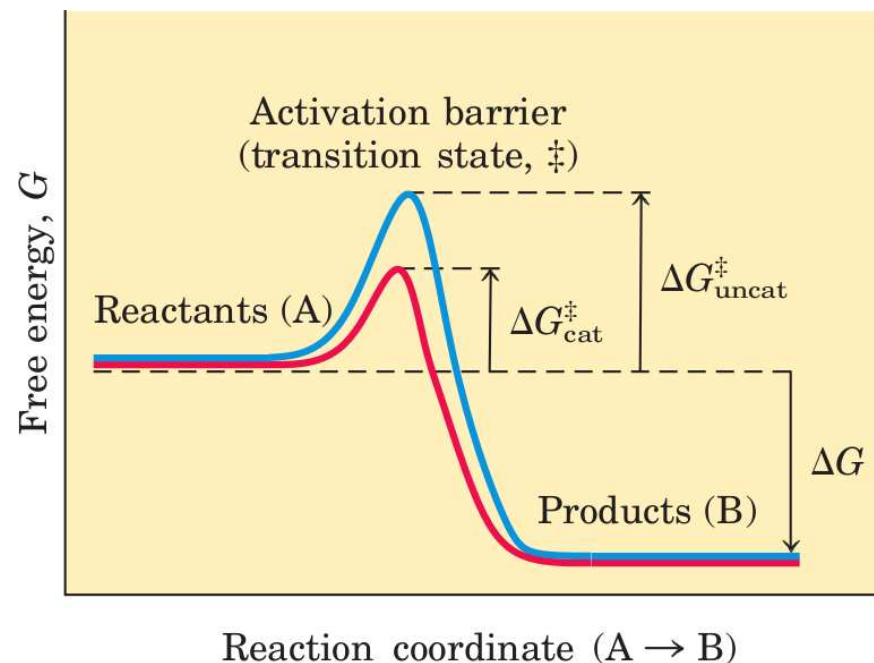
- Lembrem-se que  $G = H - TS$ , onde  $H$  é entalpia ( $U + PV$ ) e  $S$  é entropia
- Mas**, organismos vivos estão fora de equilíbrio, sob constante fluxo de matéria e energia



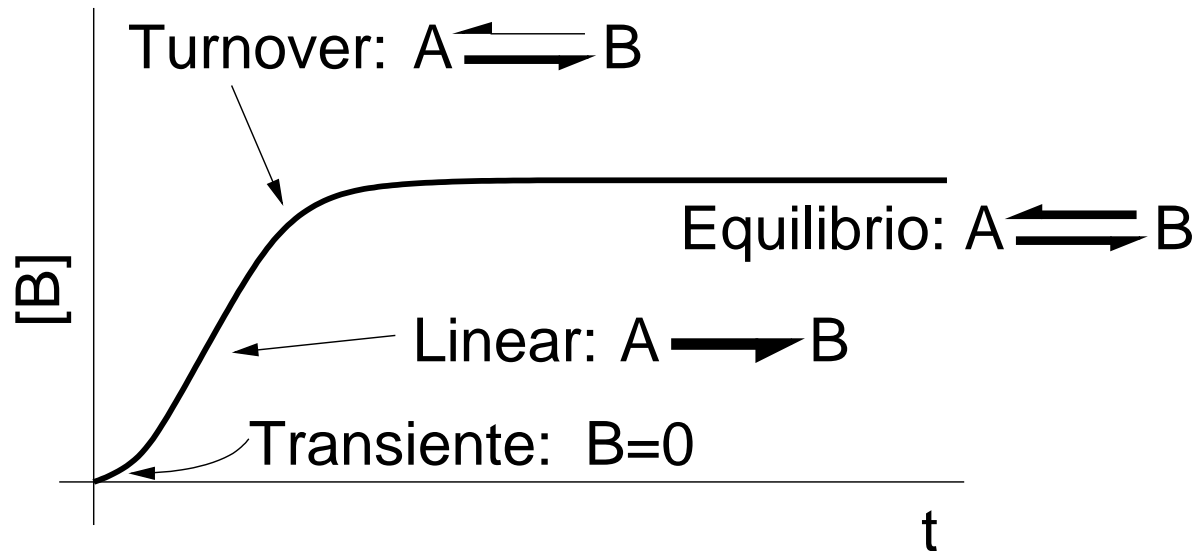
## Cinética química “ultra”-básica

- Dada uma reação hipotética  $aA \rightarrow bB$  que passa por um estado de transição ( $\ddagger$ ), a velocidade é dada por  $v = k_{vel}[A]^a$ . Se definimos,  $\Delta G^\ddagger = G_{\ddagger} - G_A$ , temos

$$k_{vel} = A \exp\left[\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right]$$



## Atingindo um equilíbrio químico $A \rightleftharpoons B$



- No equilíbrio, fluxo resultante entre dois estados é, na média, zero. Se:  $Fluxo(A \rightarrow B) = N_a k_{ab}$ , temos:

$$Fluxo(A \rightarrow B) = Fluxo(B \rightarrow A) \iff \frac{N_a}{N_b} = \frac{k_{ba}}{k_{ab}}$$

