

ASSOCIAÇÃO EM MOLÉCULAS DE QUATRO SÍTIOS – ASSOCIAÇÃO COOPERATIVA

GORGESKI, Andreia

Universidade Federal de Pelotas

KUHN, Paulo Sérgio

Universidade Federal de Pelotas

1 INTRODUÇÃO

Nesse trabalho consideramos soluções de equações que descrevem macromoléculas (hemoglobina) que associam-se com moléculas menores (espécie *b*). Para as macromoléculas com quatro sítios consideramos uma energia de interação entre cada sítio e as molécula *b*. Como temos mais de um sítio, consideramos também a interação entre as moléculas associadas, o que leva a uma associação *cooperativa*. A energia livre do sistema é composta por um termo de gás ideal, pelo termo de associação, referente à formação dos complexos, um termo representando a cooperatividade e pelo termo eletrostático. No equilíbrio temos a formação de complexos, havendo *cinco* possibilidades de complexos. Calculando o mínimo da energia livre obtemos o valor das densidades dos complexos.

2 METODOLOGIA

A molécula de hemoglobina, também conhecida como molécula de quatro sítios, possui forma globular e pode formar complexos com uma segunda espécie em solução. A hemoglobina possui um sítio hemo, no qual quatro moléculas de oxigênio ou de outra espécie podem associar. O modelo físico que usamos para estudo é reduzido conforme mostra a figura 1.

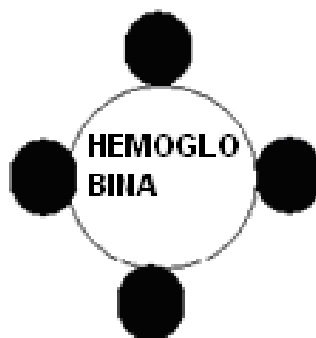


Figura 1 Modelo Físico representando a Hemoglobina

Estuda-se a associação de moléculas neutras a uma macromolécula com quatro sítios. Este caso é uma simplificação de uma situação real mais complexa, a associação de oxigênio à hemoglobina. A fórmula geral para a associação de quatro moléculas de oxigênio é deduzida para uma solução ideal em que todos os componentes obedecem à lei de ação das massas. De forma mais precisa a

curva de associação para o oxigênio pode ser descrita por uma equação contendo quatro constantes de equilíbrio.

Nesta abordagem são considerados complexos envolvendo outras espécies além do oxigênio como, por exemplo, os íons responsáveis pela interação eletrostática. O número de íons associados depende do número de moléculas b associadas, sendo inversamente proporcionais. Temos aqui uma competição. Entre as muitas possibilidades, escolheu-se a carga do complexo $i=4$ como sendo $+3q$, o que representa o menor número de íons associados. Para $i=3$ escolheu-se a carga $+2q$, para $i=2$ a carga $+q$, e para $i=0$ ou 1 a carga é zero. Esta escolha é arbitrária, mas é razoável supor que o número de íons associados é menor nos complexos com i maior. Logo, a proteína está menos neutralizada e, portanto, com carga maior. A energia livre do sistema consiste de um termo de associação, um termo cooperativo e um termo eletrostático. Calculamos a distribuição de complexos iterativamente para cada valor de densidade.

A metodologia consiste em elaborar um plano de estudos, envolvendo livros e artigos de revistas especializadas, e produzir gráficos com o auxílio da linguagem de programação (Fortran) e software para desenvolvimento de gráficos (Grace) para comparar com dados experimentais que já existem na literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A figura 2 representa a saturação média dos complexos. A saturação para uma dada espécie representa a fração de moléculas de hemoglobina com esta espécie associada. Os dados numéricos utilizados para obtenção dos gráficos foram: $\rho_a = 0,0005$ M, $\epsilon = 5,7$, $\chi = 1,0$ e $T = 25$ °C. Onde:

ρ_a → densidade da macromolécula.

ϵ → energia associativa.

χ → energia de cooperação.

T → temperatura na escala Celsius.

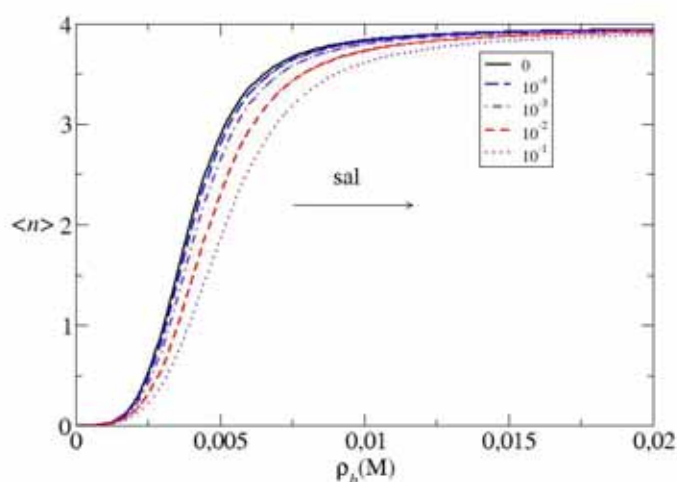


Figura 2 Média das saturações

Observa-se que variando a concentração de sal a forma das curvas e sua posição mudam ao longo dos eixos. A figura 3 apresenta os resultados de saturações obtidos para um sistema formado pela molécula de quatro sítios e

uma espécie de sal (íons). O eixo horizontal é a densidade total da espécie b e o eixo vertical é a saturação. As curvas pontilhadas correspondem aos complexos contendo o termo eletrostático e as curvas contínuas correspondem aos complexos sem o termo eletrostático.

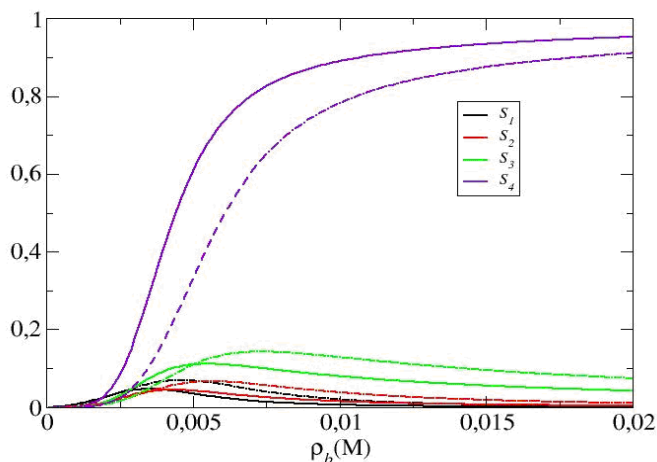


Figura 3 Saturações para cada complexo

O processo específico de interesse aqui é a associação cooperativa de oxigênio à hemoglobina. A curva de associação correspondente é sigmoidal, característica de um fenômeno cooperativo, e pode ser aproximadamente descrita pela equação de Hill que determina a fração (Y) de moléculas de oxigênio associadas em função da pressão (p) de oxigênio.

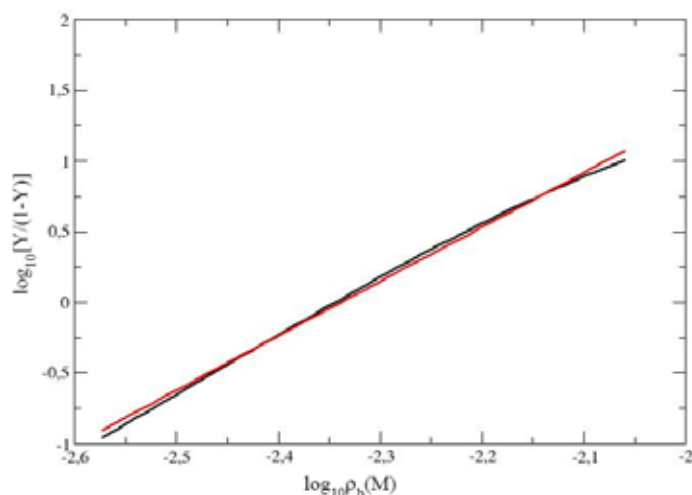


Figura 4 Coeficiente de Hill

O coeficiente de Hill ou constante de Hill é a inclinação das curvas apresentada na figura 3 entre ordenadas -1 e $+1$, no gráfico $\log [Y/(1-Y)] \times \log p(O_2)$. A equação de Hill figura 4 se ajusta aos dados experimentais para um coeficiente de Hill $n = 2,7$.

4 CONCLUSÕES

Com um modelo simples e escolhendo valores adequados para a energia de associação ε e a energia cooperativa χ obtemos curvas de associação qualitativamente semelhantes às obtidas para a associação cooperativa de oxigênio à hemoglobina que estão de acordo com dados experimentais existentes na literatura.

5 REFERÊNCIAS

HILL, T. L, **An Introductions to Statical Thermodynamics**, New York, 1986.

REIF, F. **Fundamentals of statistical and thermal physics**, McGraw Hill Book Company, 1965

BOSTROM, MATHIAS, Effect of Salt Identity on the Phase Diagram for a Globular Protein in Aqueous Electrolyte Solution, **J. Phys Chem**, 2006, p. 24757- 24760.

GORGESKI, Andreia; KUNH, Paulo Sergio. Associação em Moléculas de Um Sítio e Quatro Sítios. In: **XVIII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA** - UFPel, Pelotas , 20, 21, 22 e 23 de outubro de 2009 . Título Anais, Anais / XVIII Congresso de iniciação Científica, XI Encontro de Pós-Graduação e I Mostra Científica, 1 CD – ROM, Local de edição: Editora e Gráfica Universitária, 2009.