

Transporte pela Membrana



Prof. Dr. Walter F. de Azevedo, Jr.

walter@azevedolab.net

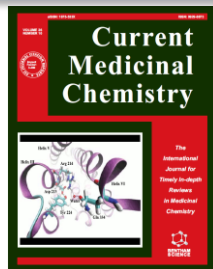
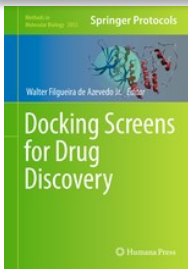
[Biography 01](#) ♥

[Biography 02](#) ♥

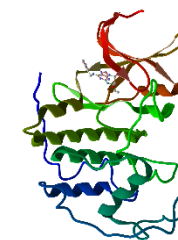
[Biography 03](#) ♥

[Biography 04](#) ♥

Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) for the [Current Drug Targets](#) ISSN: 1873-5592
Section Editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) for the [Current Medicinal Chemistry](#) ISSN: 1875-533X



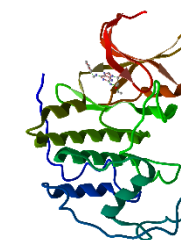
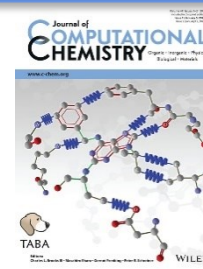
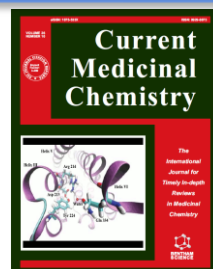
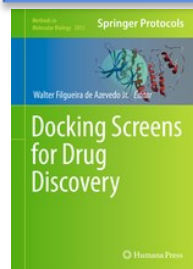
PROUD to be a Springer Author
Read a free preview!





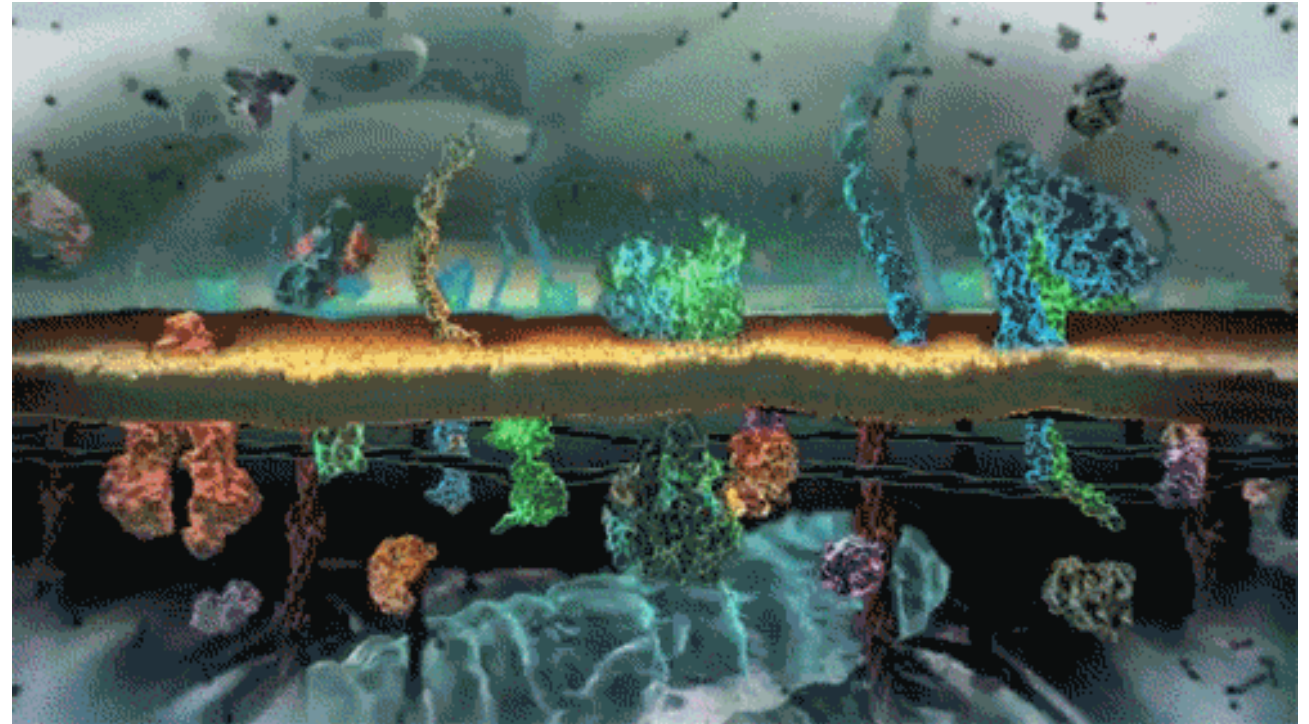
Conteúdo

- [Resumo](#)
- [Modelo Mosaico Fluido](#)
- [Modelo Computacional](#)
- [Interações Intermoleculares](#)
- [Proteínas Intrínsecas](#)
- [Canais Iônicos](#)
- [Pressão Osmótica](#)
- [Penicilina](#)
- [Programa Visual Molecular Dynamics \(VMD\)](#)
- [Autor](#)
- [Referências](#)



Resumo

Hoje continuaremos nossa jornada pela Biofísica com o estudo da membrana celular (ou plasmática). A membrana pode ser vista como a fronteira entre a célula e o meio extracelular funcionando como uma barreira, mas também como uma passagem seletiva para íons, água e outras moléculas. Descreveremos o modelo de mosaico fluido e estudaremos os componentes moleculares que servirão de base para a Biofísica. Analisaremos as proteínas intrínsecas com destaque para os canais iônicos. Discutiremos a pressão osmótica e como podemos usar este conceito para entender o funcionamento da penicilina.

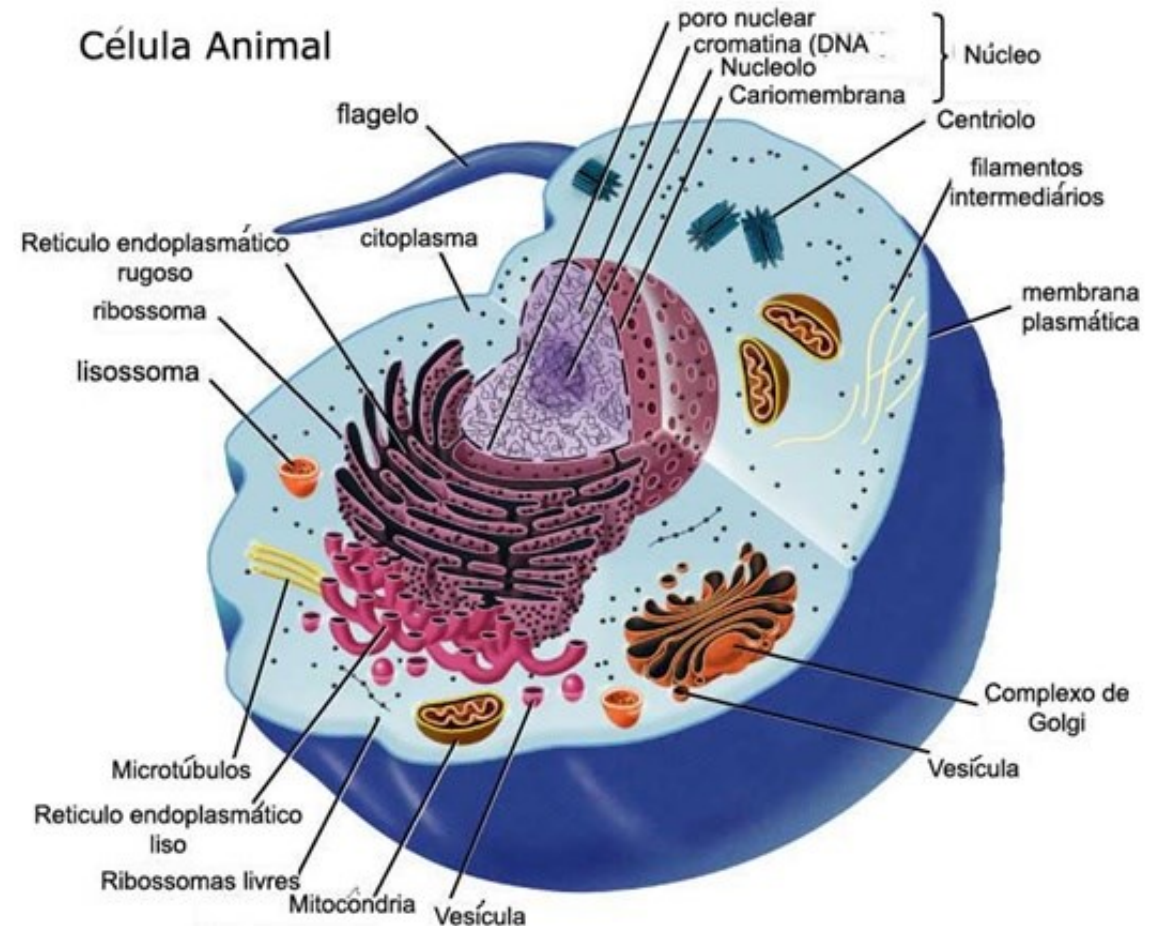


Fonte: <https://2.bp.blogspot.com/-ukWzx7WiyY/XGQzSDwYo3I/AAAAAAAAAX6E/rYe1zr5fmCluc4Brzpbn4tBZLUMdRrVOACLcBGAs/s1600/gif%2Bmembrana.gif>.

Modelo de Mosaico Fluido

Ao lado temos um desenho de uma célula animal, quando falamos da **membrana celular** estamos nos referindo ao seu envoltório, a barreira física que separa a célula do meio ambiente.

A membrana celular apresenta uma espessura aproximada de 60 \AA ($60 \cdot 10^{-10} \text{ m} = 60 \text{ \AA}$), enquanto uma célula típica tem dimensões entre 1 \mu m e 100 \mu m (micrômetros, $1 \text{ \mu m} = 10^{-6} \text{ m}$). Colocando-se em angstrom, $1 \text{ \mu m} = 10^{-6} \text{ m} = 10000 \cdot 10^{-10} \text{ m} = 10000 \text{ \AA}$) ou seja, no mínimo 100 vezes maior que a espessura da membrana celular. Tenha em mente o conceito de célula no estudo da Biofísica.



Fonte: <https://2.bp.blogspot.com/-ukWzx7WiyY/XGQzSDwYo3I/AAAAAAAAAX6E/rYe1zr5fmCluc4Brzpbn4tBZLUMdRrVOACLcBGAs/s1600/gif%2Bmembrana.gif>.

Modelo de Mosaico Fluido

Em ciências e tecnologia, expressamos comprimento em metros. Mas para descrição de fenômenos celulares e moleculares, normalmente usamos submúltiplos do metro (m). Abaixo temos uma lista dos mais usados em Biofísica.

1 μm (lê-se um micrômetro) = 10^{-6} m = 0,000001 m

1 nm (lê-se um nanômetro) = 10^{-9} m = 0,000000001 m

Além dos submúltiplos acima, usamos com frequência o angstrom cujo o símbolo é Å.

1 Å (lê-se angstrom) = 10^{-10} m = 0,0000000001 m

Vejam que a notação científica (com potências de 10) facilita muito a representação dos valores.

Modelo de Mosaico Fluido

É comum fazermos mudanças de unidades na análise de resultados numéricos em ciências e tecnologia, sem querer esgotar o assunto e só mostrando as conversões para a membrana celular previamente discutidas temos as situações abaixo.

Espessura média da membrana = 60 Å,
 $60 \text{ Å} = 60 \cdot 10^{-10} \text{ m} = 6 \cdot 10^1 \cdot 10^{-10} \text{ m} = 6 \cdot 10^{-9} \text{ m}.$

Vimos que $10^{-9} \text{ m} = 1 \text{ nm}$, assim temos: $60 \text{ Å} = 6 \cdot 10^{-9} \text{ m} = 6 \text{ nm}$, ou seja, $60 \text{ Å} = 6 \text{ nm}.$

Consideremos uma célula com diâmetro de $1 \text{ }\mu\text{m}$, $1 \text{ }\mu\text{m} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ m}$, sabemos que $1 \text{ m} = 10^9 \text{ nm}$, assim podemos converter de μm para nm , $1 \text{ }\mu\text{m} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ m} = 1 \cdot 10^{-6} \cdot 10^9 \text{ nm} = 1 \cdot 10^{-6+9} \text{ nm} = 1 \cdot 10^3 \text{ nm} = 10^3 \text{ nm}$, ou seja,

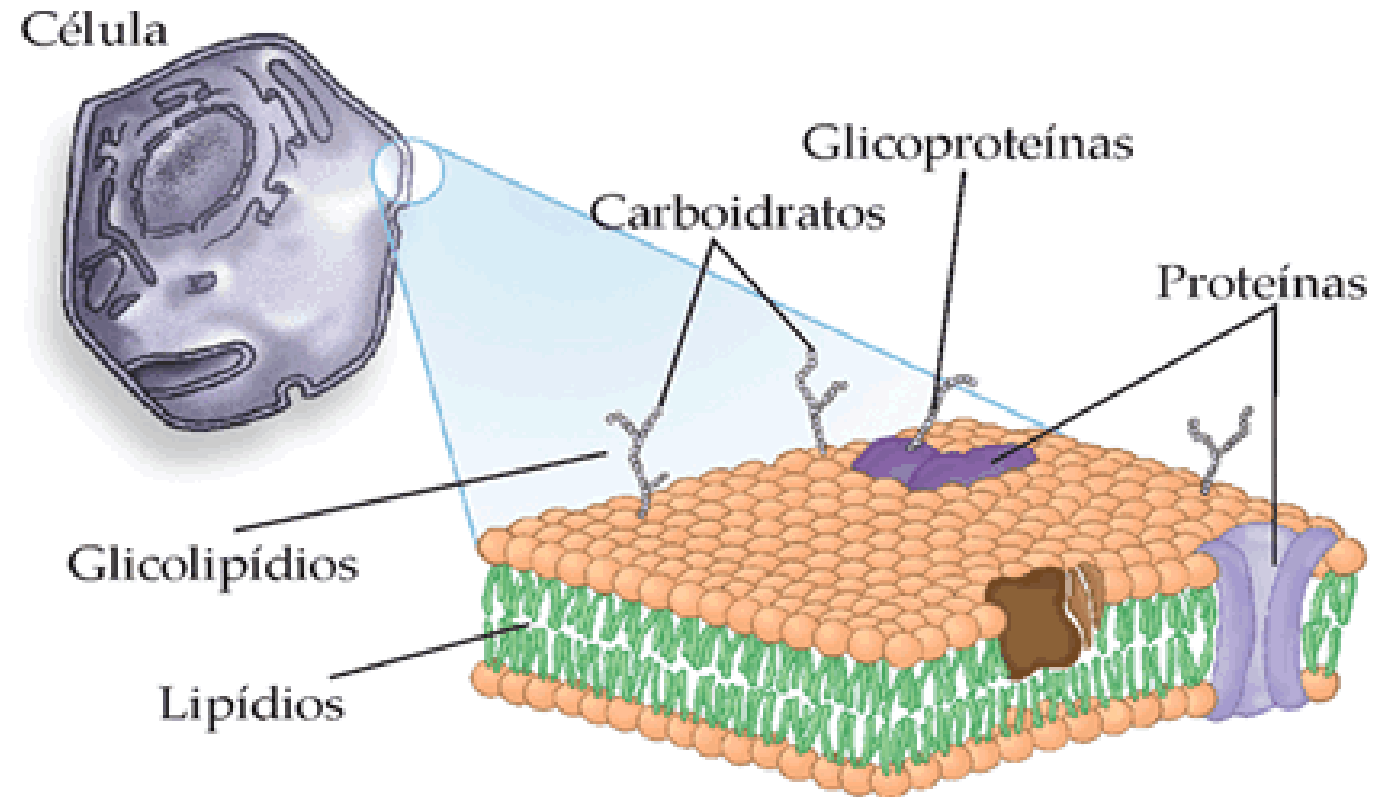
$1 \text{ }\mu\text{m} = 10^3 \text{ nm} = 1000 \text{ nm}.$

Modelo de Mosaico Fluido

Podemos dizer que a célula é envolvida por um manto que chamamos de membrana plasmática ou membrana celular. A espessura da membrana é tipicamente centenas de vezes menor que a célula, como podemos ver no desenho ao lado.

Espessura da membrana=6 nm

Diâmetro célula = 1000 nm.

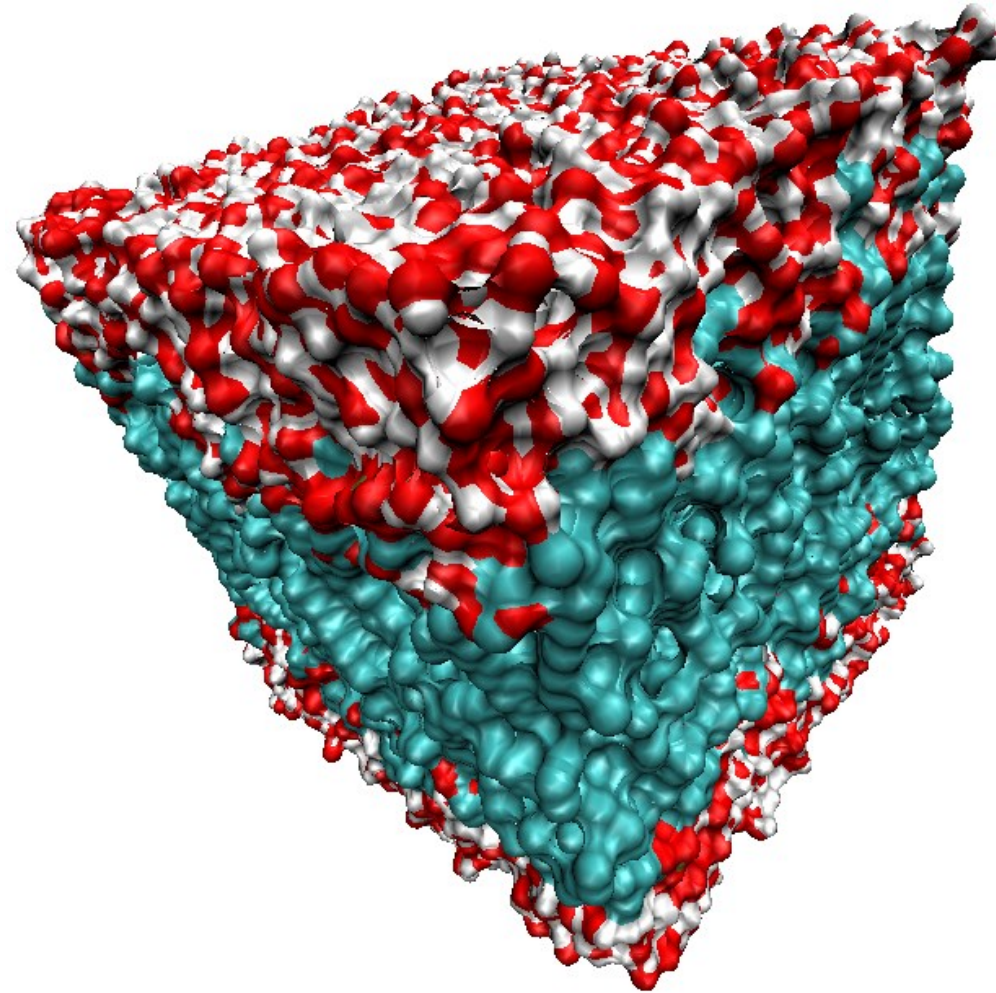


Fonte: <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Citologia/cito5.php>.

Modelo de Mosaico Fluido

A principal função da membrana celular é manter moléculas tão diversas como proteínas e pequenos solutos no interior da célula. A membrana funciona para regular seletivamente sua **permeabilidade**, ou seja, a facilidade com a qual moléculas e íons atravessam a membrana.

O estudo da composição da membrana faz uso de diversas técnicas físicas, discutiremos a seguir o **Modelo de Mosaico Fluido** da membrana. No livro de Oparin, “A Origem da Vida”, ele propôs que para qualquer forma de vida é necessária a presença de uma barreira, que separe a parte “viva” do meio que a cerca. Esse trabalho destaca a necessidade de uma membrana para isolar, até mesmo as formas de vida mais simples, do meio exterior.

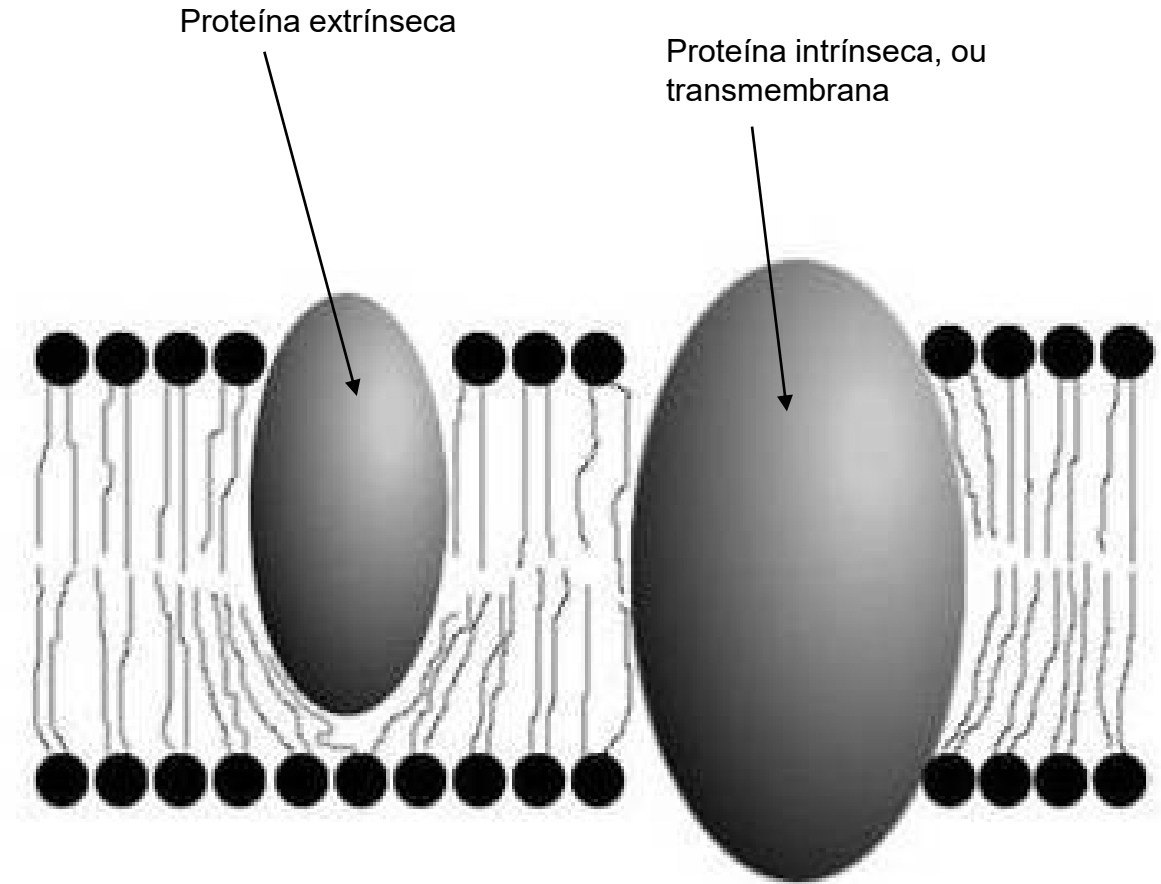


Modelo computacional da bicamada fosfolipídica da membrana celular.

Modelo de Mosaico Fluido

Em 1972, Singer e Nicolson propuseram um modelo para a membrana celular, chamado de “Modelo de Mosaico Fluido” ([Singer & Nicolson, 1972](#)). Neste modelo temos a **bicamada fosfolipídica**, onde encontram-se inseridas proteínas. O modelo prevê duas formas de proteínas inseridas na membrana, uma que atravessa toda a membrana, chamada **proteína intrínseca**, ou **transmembranar**. A segunda forma de proteína tem posição parcialmente inserida na membrana, sendo encontrada tanto no exterior como voltada para o citoplasma. Essa forma de proteína é chamada **extrínseca**.

Referência: Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*. 1972; 175(4023):720-731. doi: 10.1126/science.175.4023.720. PMID: 4333397. [PubMed](#)



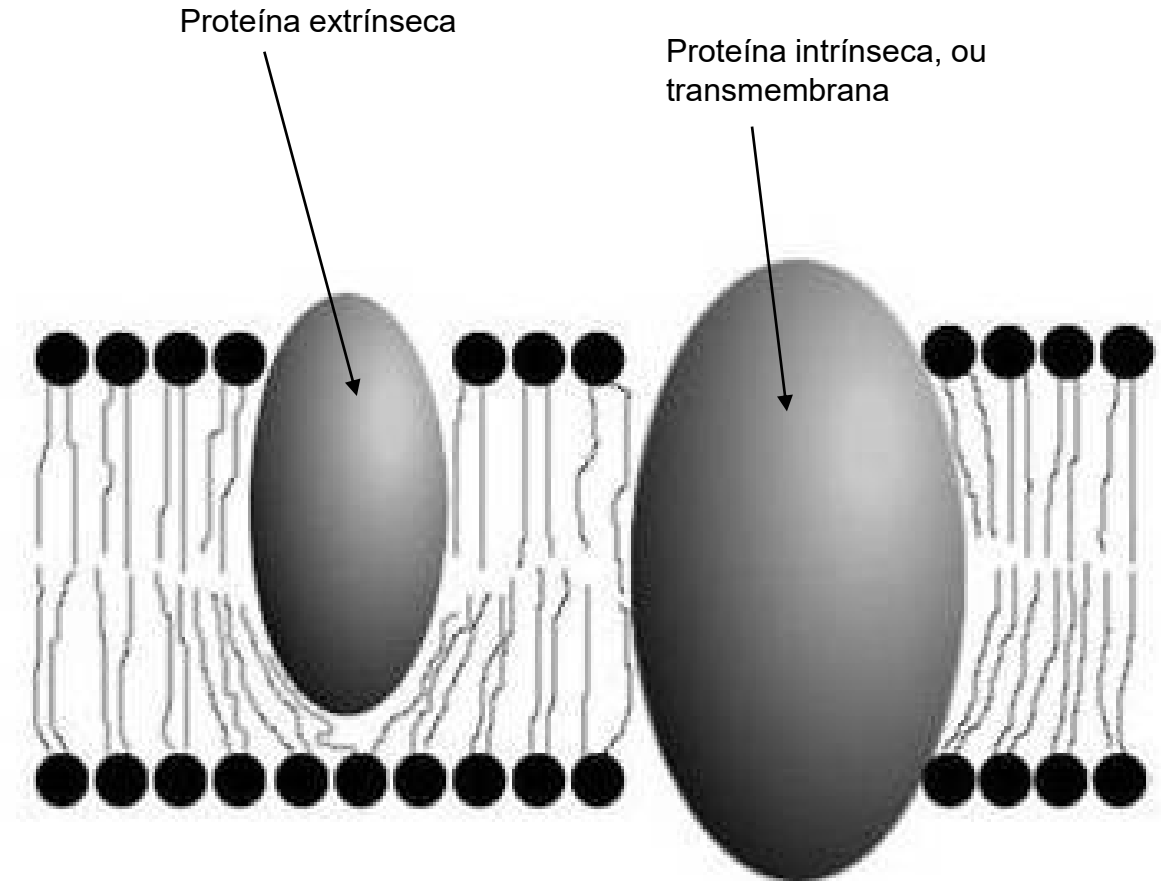
O Modelo de Mosaico Fluido indica dois tipos de proteínas inseridas na bicamada lipídica (elipsoides cinzas). A proteína da esquerda é uma proteína extrínseca e a da direita uma proteína intrínseca. Os fosfolipídios são indicados com a cabeça polar em preto e a cauda hidrofóbica pelas linhas que saem da esfera preta.

Modelo de Mosaico Fluido

O Modelo de Mosaico Fluido prevê a passagem seletiva de íons pelas proteínas intrínsecas. Entre as proteínas intrínsecas temos os **canais iônicos** e as **bombas iônicas**. Outra característica do modelo é liberdade de movimentação das proteínas na bicamada lipídica. **Moléculas apolares** podem atravessar a bicamada, já íons ficam retidos na bicamada precisando da ação das proteínas transmembranares para sua passagem.

Referência: Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science. 1972; 175(4023):720-731. doi: 10.1126/science.175.4023.720. PMID: 4333397.

[PubMed](#)



O Modelo de Mosaico Fluido indica dois tipos de proteínas inseridas na bicamada lipídica (elipsoides cinzas). A proteína da esquerda é uma proteína extrínseca e a da direita uma proteína intrínseca. Os fosfolipídios são indicados com a cabeça polar em preto e a cauda hidrofóbica pelas linhas que saem da esfera preta.

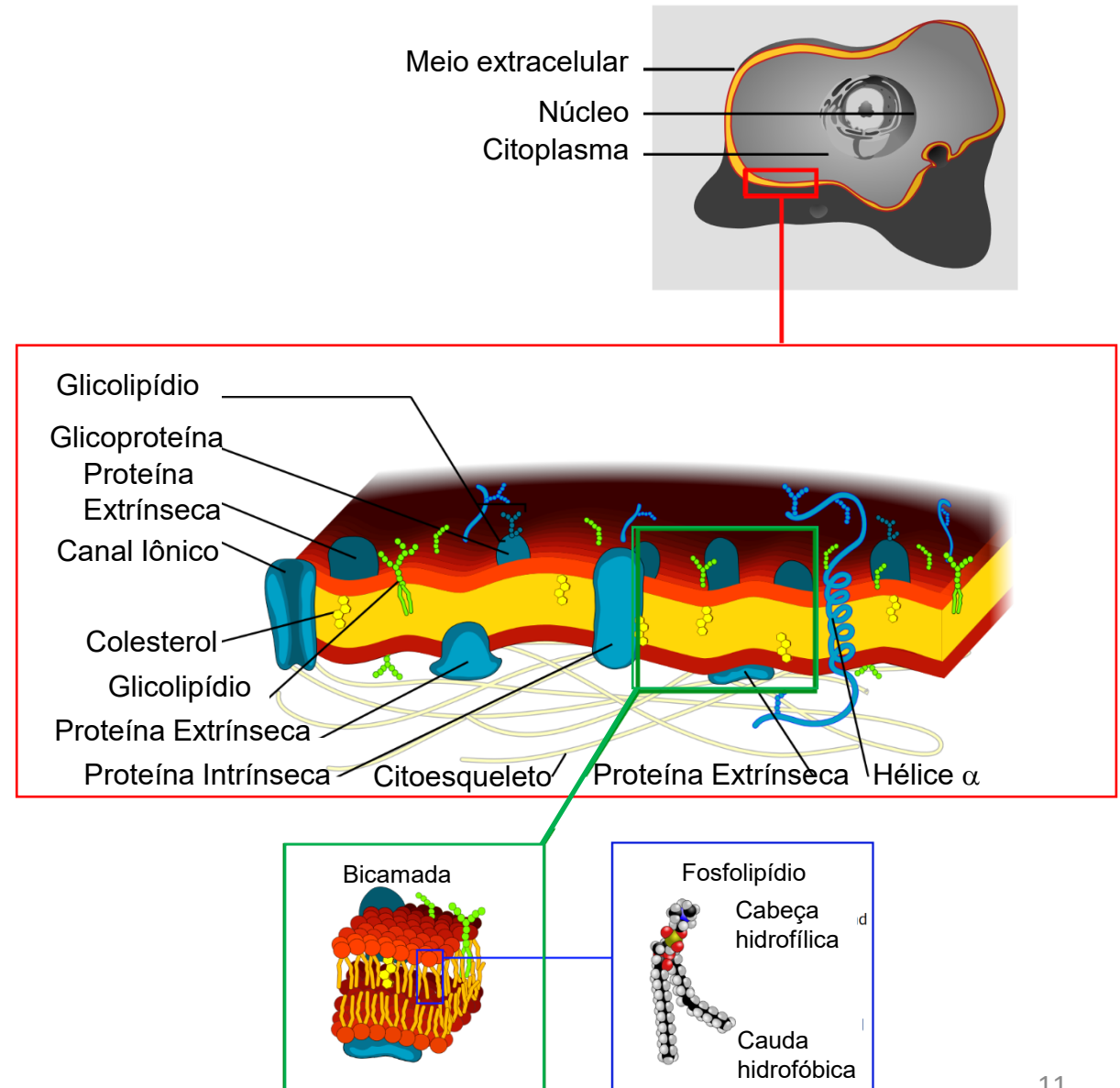
Modelo de Mosaico Fluido

Resumindo, a membrana celular funciona como uma barreira seletiva entre os meios intracelular e extracelular.

Na estrutura da membrana, destaca-se a bicamada fosfolipídica, com proteínas inseridas (modelo de mosaico fluido). Além das proteínas, há ainda **carboidratos** ligados aos fosfolipídios e às proteínas e moléculas de **colesterol** inseridas na bicamada fosfolipídica.

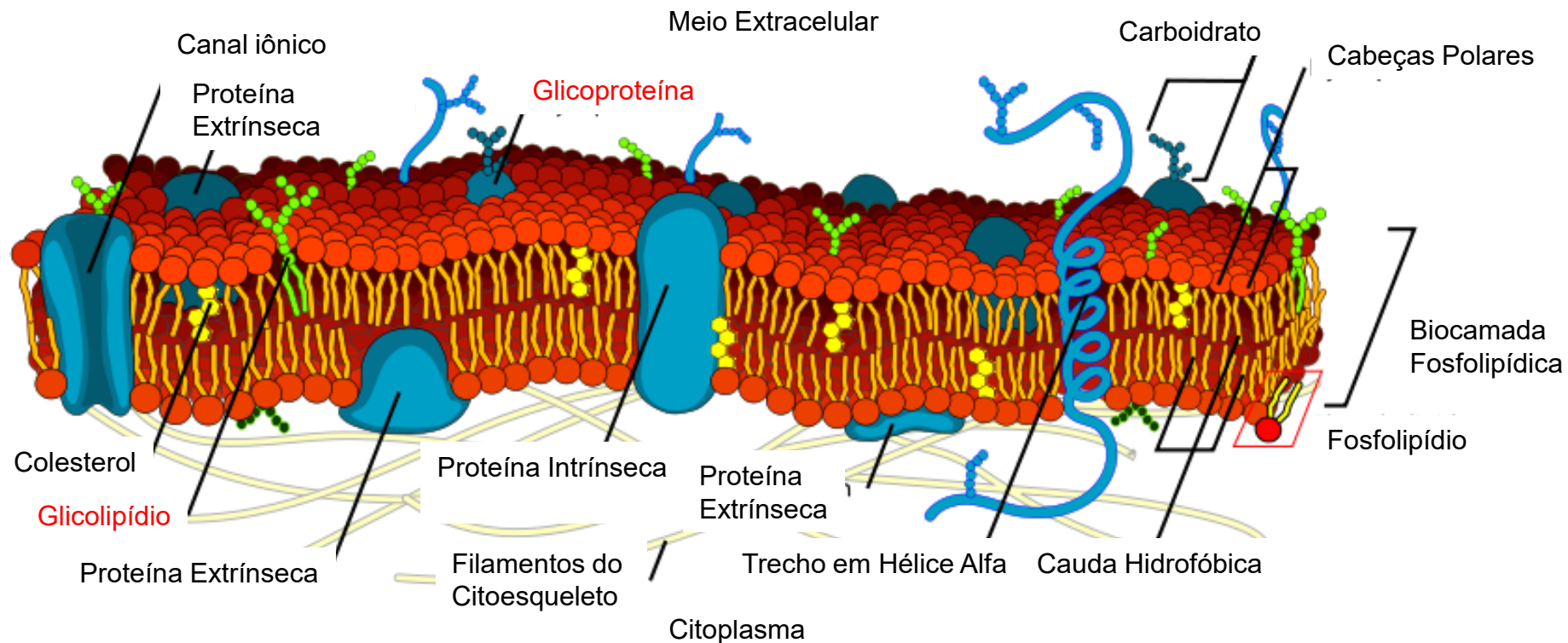
Referência: Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*. 1972; 175(4023):720-731. doi: 10.1126/science.175.4023.720. PMID: 4333397.

[PubMed](#)



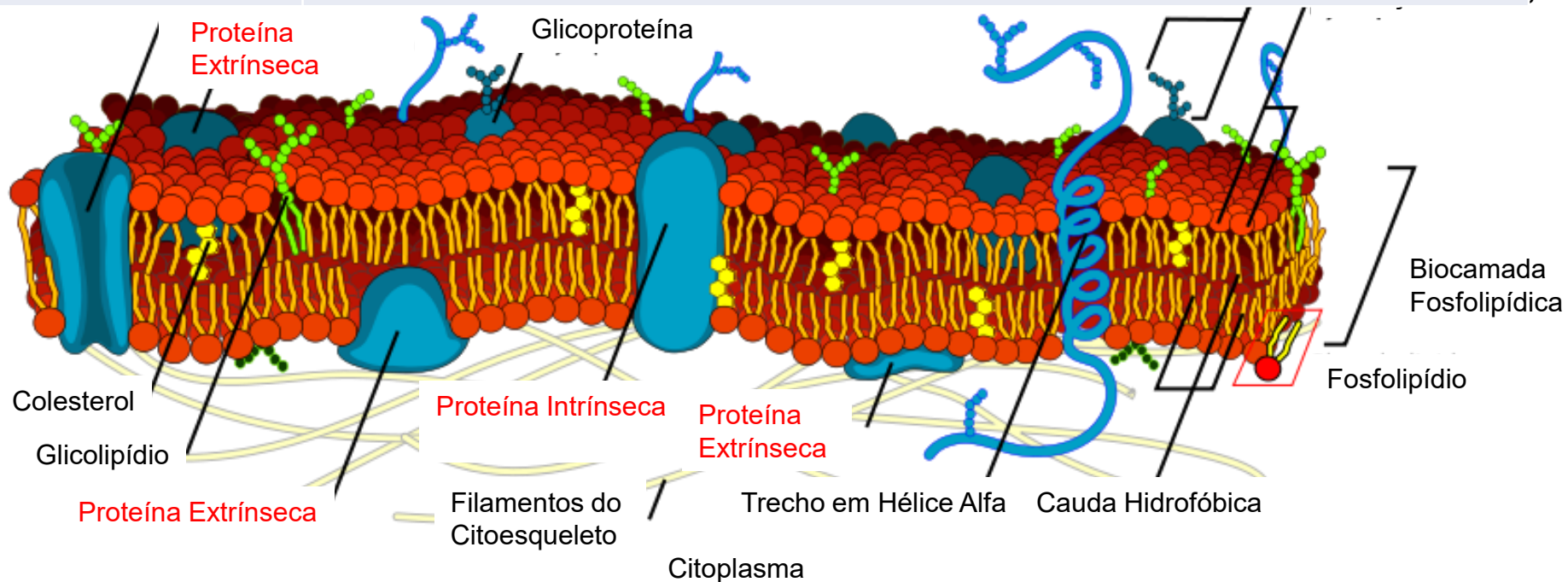
Modelo de Mosaico Fluido

Termo	Função biológica
Carboidratos (glicoproteínas e glicolipídios)	Na membrana, os carboidratos aparecem ligados covalentemente aos lipídios (glicolipídios) e às proteínas (glicoproteínas). Participam da interação célula-célula, reconhecimento molecular e crescimento celular. O processo de ligação do carboidrato à proteína o lipídio é chamado glicosilação .



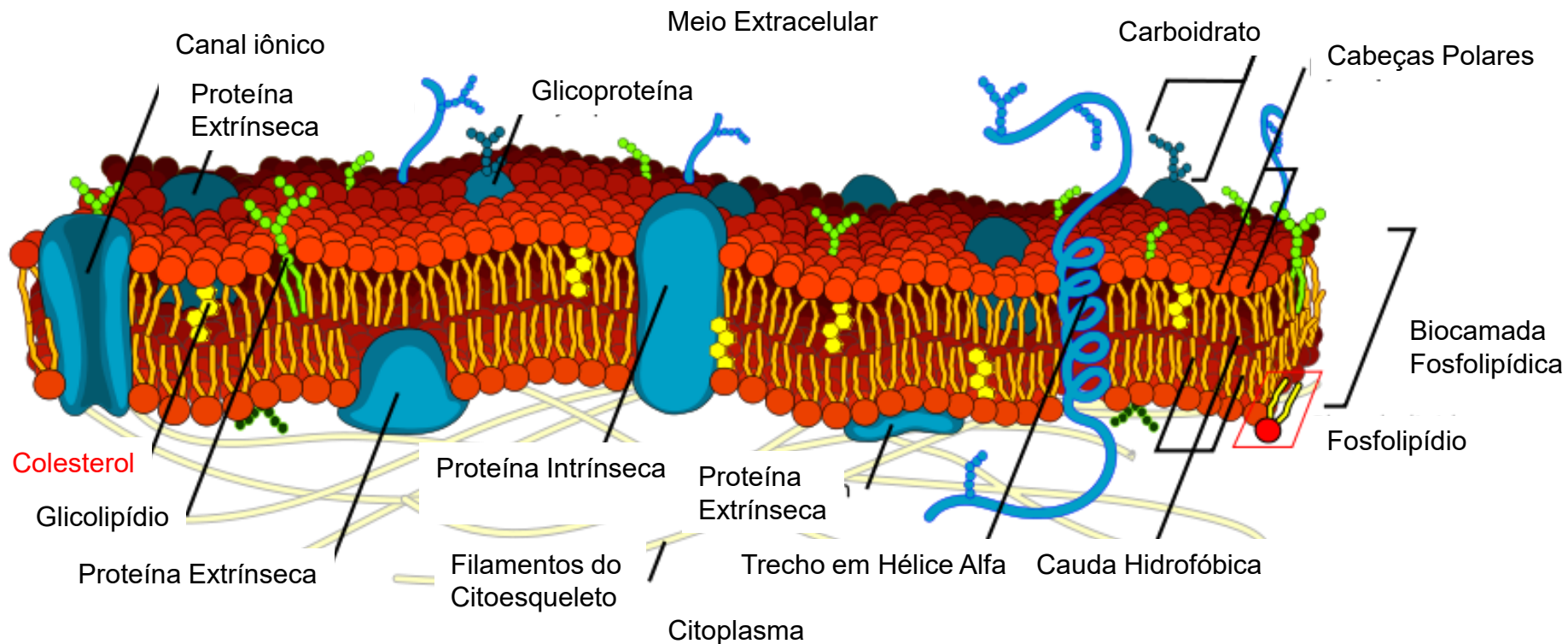
Modelo de Mosaico Fluido

Termo	Função biológica
Proteína extrínseca	Proteína parcialmente inserida na bicamada fosfolipídica, podendo está voltada tanto para o meio extracelular como para o meio intracelular. Exemplos de proteínas extrínsecas são proteínas G e enzimas que ficam parcialmente inseridas na bicamada, como a fosfodiesterase .
Proteína intrínseca	Essas proteínas atravessam toda extensão da bicamada fosfolipídica, possibilitando comunicação entre os meios intracelular e extracelular. Os canais iônicos e bombas iônicas são exemplos de proteínas intrínsecas.



Modelo de Mosaico Fluido

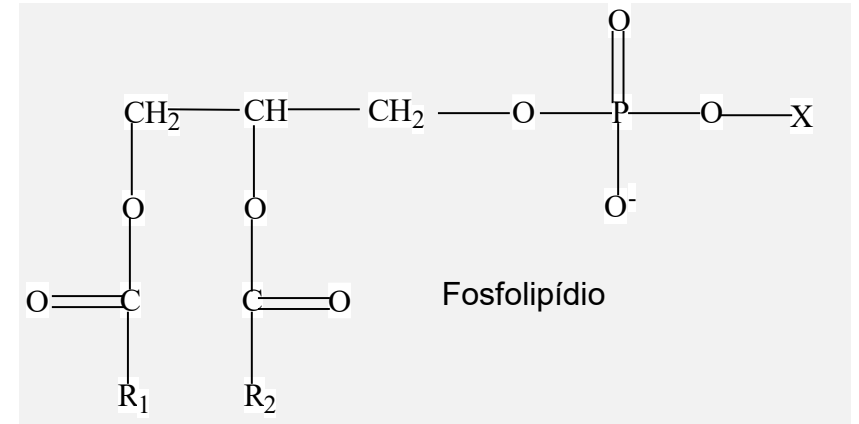
Termo	Função biológica
Colesterol	Essa molécula mantém a integridade da membrana e modula a sua fluidez. Sua parte polar interage com moléculas água, enquanto sua porção hidrofóbica interage com as caudas hidrofóbicas dos fosfolipídios.



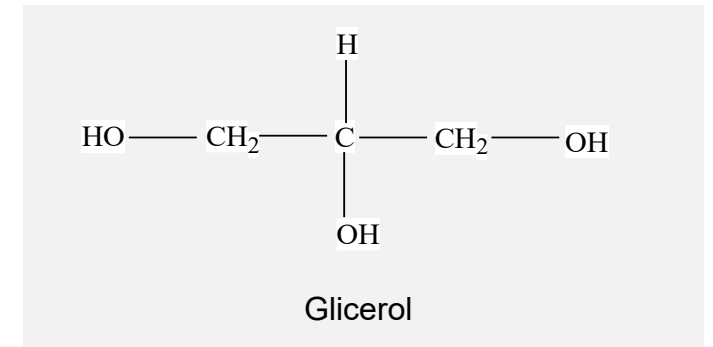
Modelo Computacional

Biomembranas são baseadas principalmente em **lipídios**, com predominância de **fosfolipídios**. A estrutura química geral de uma molécula de fosfolipídio é mostrada ao lado (figura a). Essa molécula é basicamente um **glicerol** (figura b), sobre o qual foram ligadas as cadeias de **ácidos graxos** (R_1 e R_2). O grupo fosfato permite a ligação covalente de outra molécula designada na figura por pelo grupo X. Um dos ácidos graxos típicos encontrados nos fosfolipídios é chamado **ácido palmítico** (figura c).

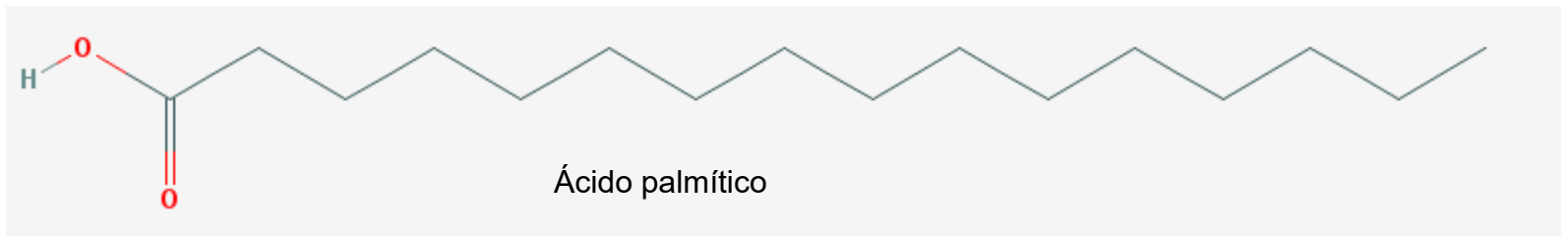
a)



b)

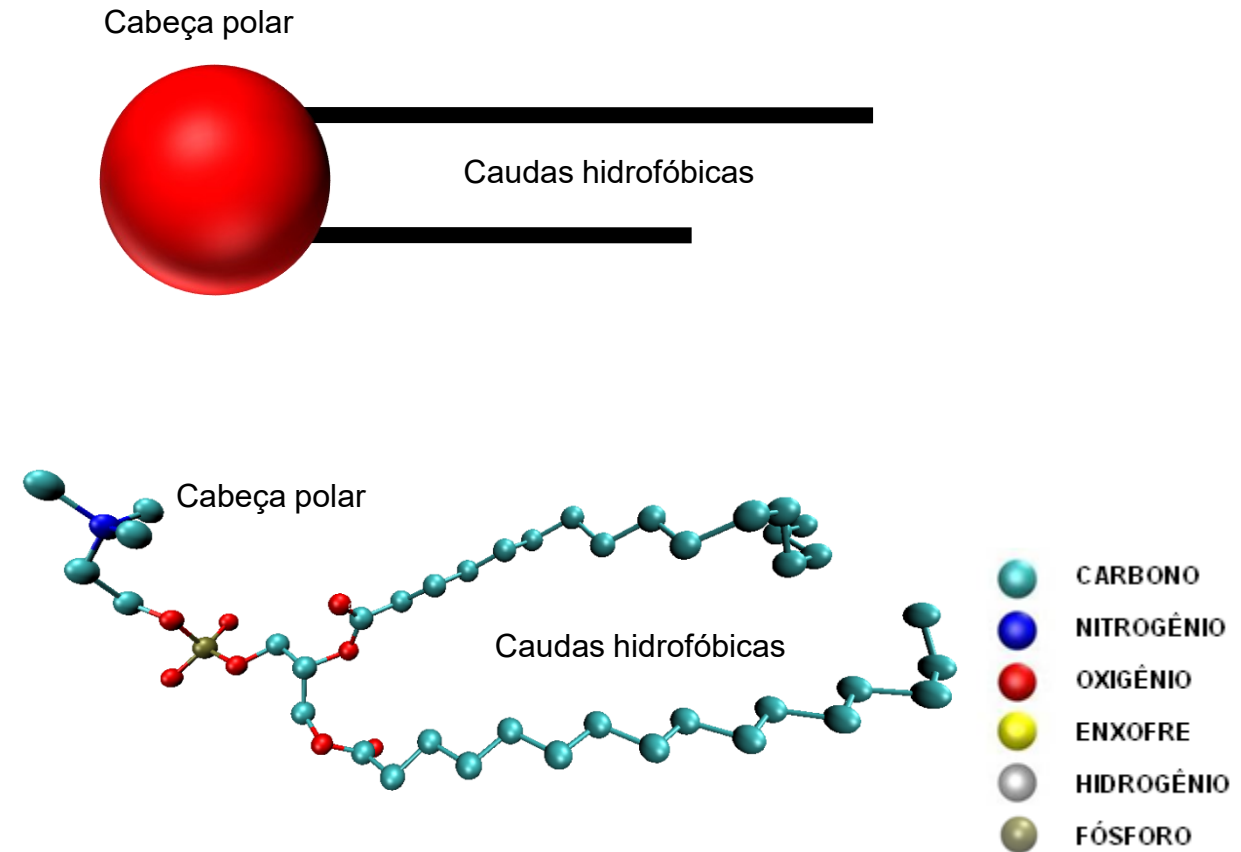


c)



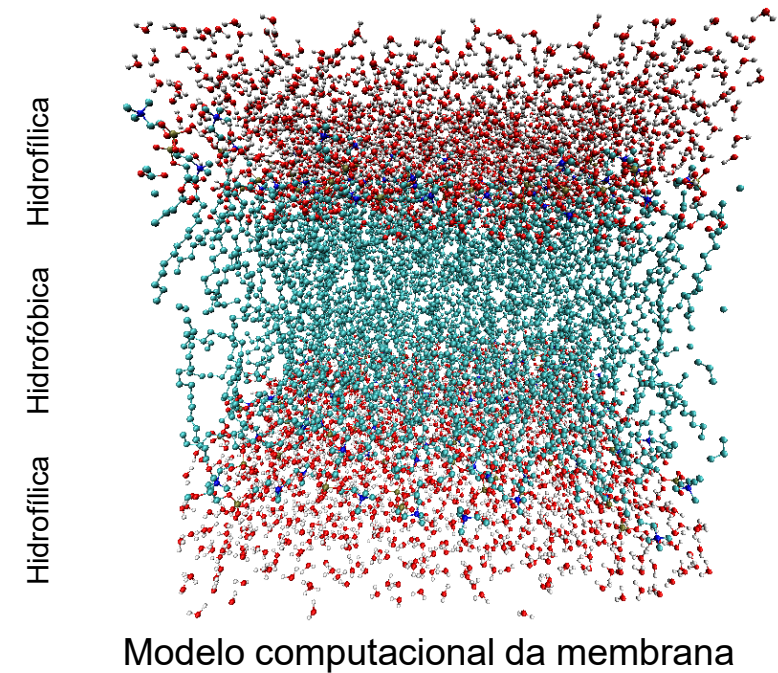
Modelo Computacional

A molécula de ácido palmítico (ou ácido hexadecanóico) apresenta 16 carbonos e 31 hidrogênios. Esse ácido graxo é dito **saturado**, pois apresenta o maior número possível de hidrogênios ligados. A presença de ligações duplas na cadeia de ácido graxo indica que o mesmo é **não saturado**. As duas cadeias R_1 e R_2 não precisam ser homogêneas, ou seja, podem apresentar cadeias de tamanhos distintos. Nos fosfolipídios, uma parte da molécula é polar, a **cabeça hidrofílica ou polar**. A parte apolar é composta pelas duas cadeias de ácidos graxos. O diagrama esquemático ao lado ilustra uma molécula de fosfolipídio. Moléculas que apresentam parte polar e parte hidrofóbica são chamadas **anfipáticas**. Na figura ao lado, temos a representação CPK do fosfolipídio e não são indicados os átomos de hidrogênio.



Modelo Computacional

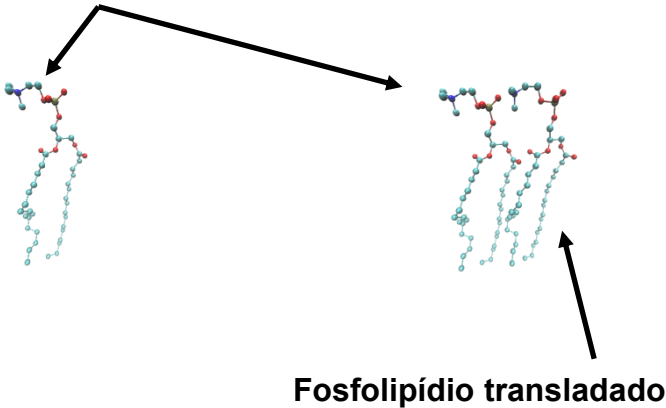
Diversos **modelos computacionais de biomembranas** foram construídos e submetidos à simulação de **dinâmica molecular**. Na dinâmica molecular, podemos simular computacionalmente aspectos sobre a mobilidade dos sistemas moleculares, de forma que a interação da bicamada fosfolipídica com moléculas de água pode ser analisada. Essas simulações usam diferentes componentes para a formação da bicamada, no exemplo ao lado foram usadas moléculas de 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicerol-3-fosfatidilcolina, formando uma caixa retangular, onde temos moléculas de água interagindo com a parte polar da bicamada. No modelo computacional, vemos claramente que as caudas hidrofóbicas não interagem com as moléculas d'água.



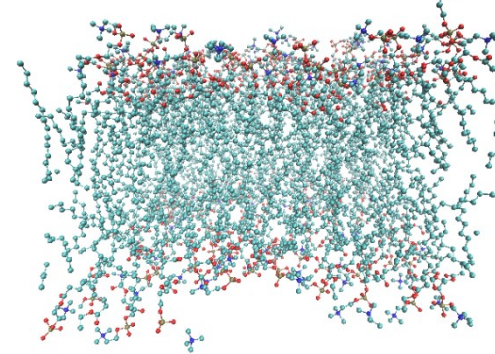
Modelo Computacional

Abaixo temos a descrição da montagem do modelo computacional da bicamada fosfolipídica.

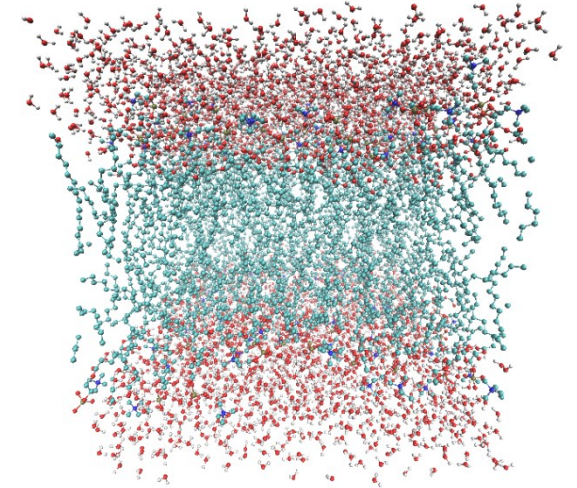
Fosfolípido original



Bicamada fosfolipídica



Bicamada fosfolipídica com água



1) Montagem do fosfolípido. Podemos usar as coordenadas atômicas de um fosfolípido obtidas experimentalmente e otimizar a estrutura tridimensional computacionalmente. As coordenadas atômicas do fosfolípido podem ser determinadas por cristalografia.

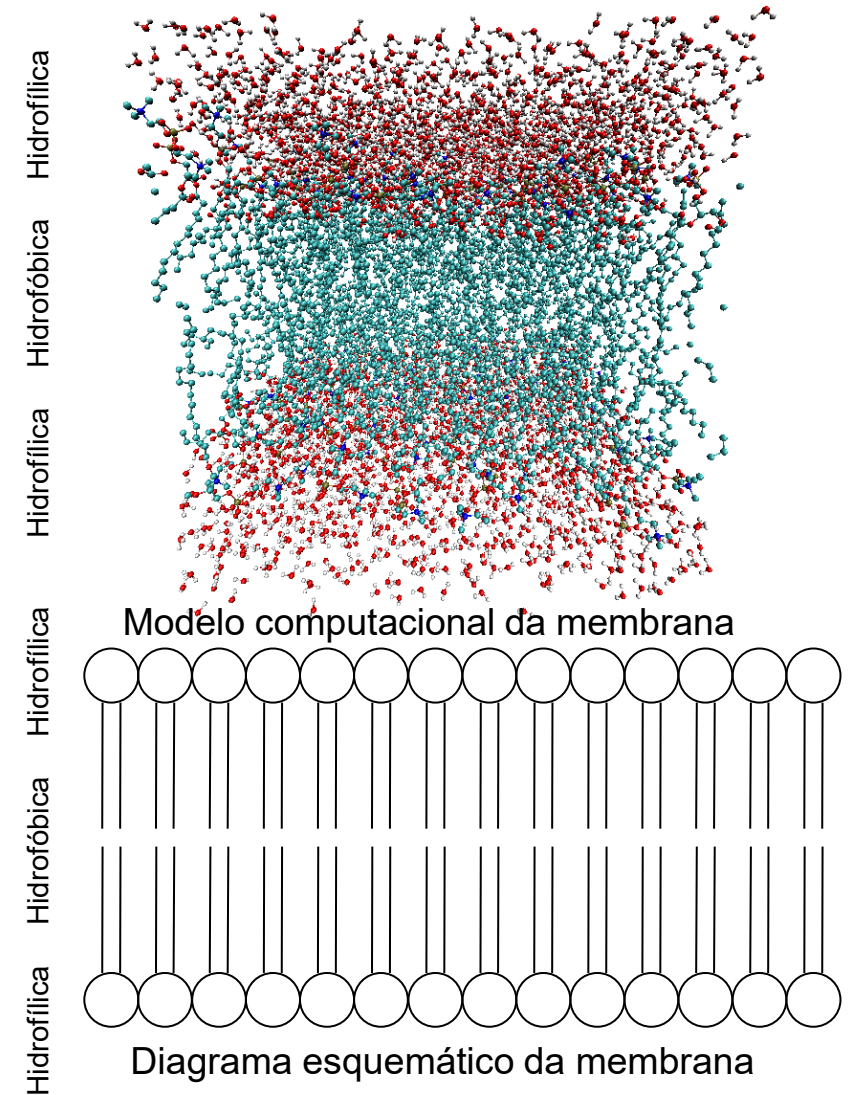
2) Montagem da monocamada. As coordenadas atômicas do fosfolípido original são movimentadas gerando cópias da molécula original, só que em outra posição. O processo de cópia é gerado aplicando-se operações matemáticas simples sobre as coordenadas atômicas do fosfolípido.

3) Montagem da bicamada. Após o descolamento de dezenas de fosfolípidos, temos um modelo da bicamada fosfolipídica. O modelo acima apresenta 128 moléculas, 64 em cada camada.

4) Montagem da bicamada com moléculas de água. Moléculas de água são distribuídas aleatoriamente na estrutura da bicamada. Após a simulação de dinâmica molecular, as moléculas de água localizam-se nas partes hidrofílicas, como mostrado acima.

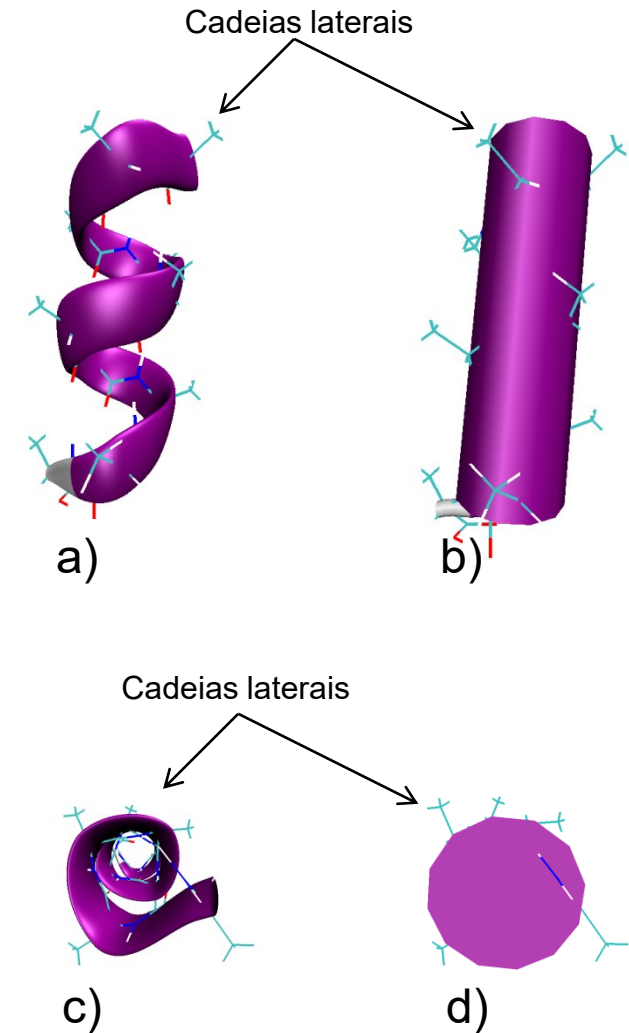
Modelo Computacional

Podemos pensar que o modelo computacional representa uma fatia da membrana celular, sem a presença de proteínas. É como se tivéssemos cortado um pedaço em formato de cubo da biomembrana. Na simulação computacional da membrana, as moléculas de água posicionam-se nas regiões polares, como era de se esperar. A vantagem da simulação computacional é que uma vez confirmada a capacidade de simulação de aspectos conhecidos, como a interação com água, podemos adicionar moléculas aos sistemas e prever seu comportamento. Por exemplo, podemos prever qual o comportamento de fármacos com a bicamada. Essa simulação é de interesse no desenvolvimento de fármacos, visto que, para que possam agir, a maioria dos fármacos têm que atravessar a



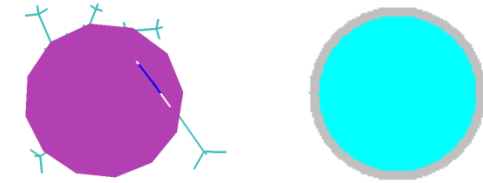
Interações Intermoleculares

Na membrana celular, muitas das proteínas apresentam regiões em hélice alfa. Para entendermos essa **interação proteína-membrana**, vamos olhar alguns detalhes da estrutura da hélice alfa. Uma hélice alfa (figuras a e b) tem as cadeias laterais apontando para fora da hélice (indicadas com setas). Esta hélice alfa pode ser representada como um cilindro (figura b). Nas figuras c e d temos a visão de cima de cada uma das representações da hélice alfa. As visões facilitam a identificação das regiões hidrofóbicas e hidrofílicas das hélices alfa, como nas figuras c e d.

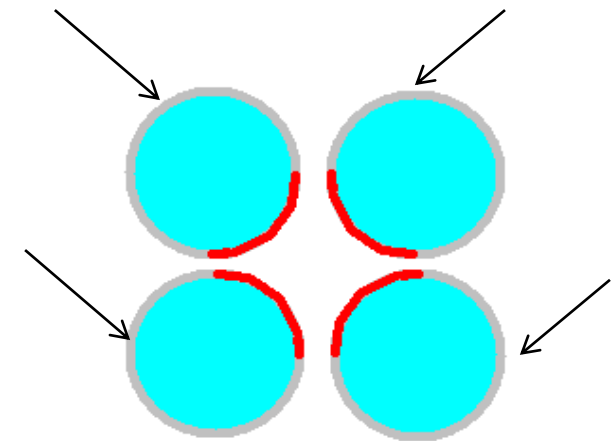


Interações Intermoleculares

Nas estruturas de feixes de **hélices transmembranares** (figura a), verifica-se que a parte da hélice que toca os lipídios é relativamente mais hidrofóbica que a parte que participa do contato hélice-hélice. No diagrama esquemático à direita, temos um feixe de 4 hélices (figura b), onde vemos que a região entre as hélices é mais hidrofílica que a região em contato com a bicamada lipídica. Indicamos com setas as regiões das hélices em contato com a bicamada fosfolipídica.



a) Hélice transmembranar



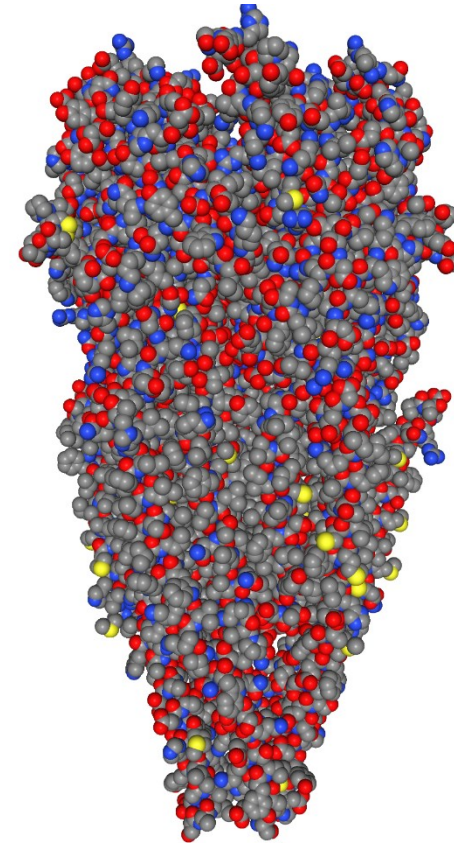
b) 4 hélices transmembranares

- Superfície mais hidrofóbica
- Superfície mais hidrofílica

Proteínas Intrínsecas

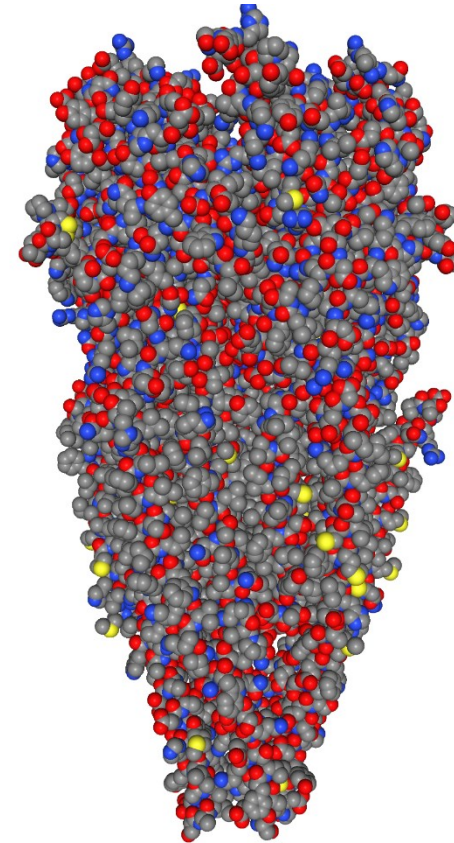
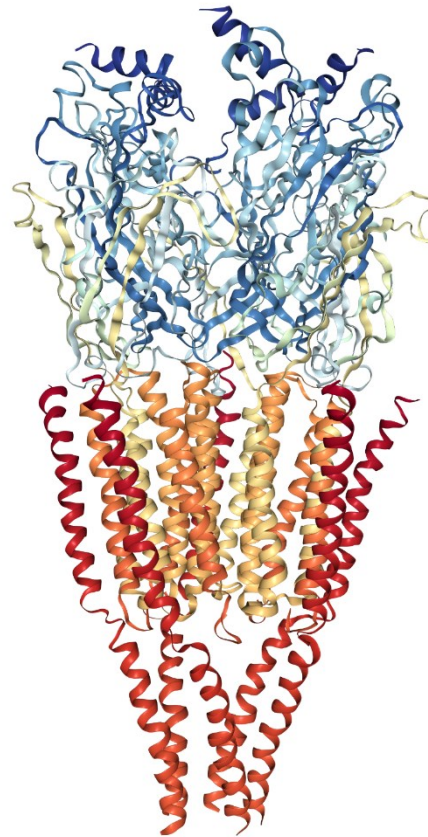
Apresentaremos o **receptor de acetilcolina** como exemplo de proteína intrínseca. Esta proteína atravessa toda a espessura da membrana celular. Seu papel biológico é servir de encaixe de uma **molécula neurotransmissora** chamada **acetilcolina**. Esta molécula é liberada pelo **neurônio motor** e liga-se ao receptor de acetilcolina da **fibra muscular**. O encaixe da acetilcolina permite que o receptor se abra e entre **sódio** na fibra muscular. A entrada do íon sódio (Na^+) leva a fibra muscular à **contração**, num processo que veremos em outra aula.

Na figura as esferas representam os átomos da proteína. Os átomos são representados com o seguinte código de cores: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio) e amarelo (enxofre).



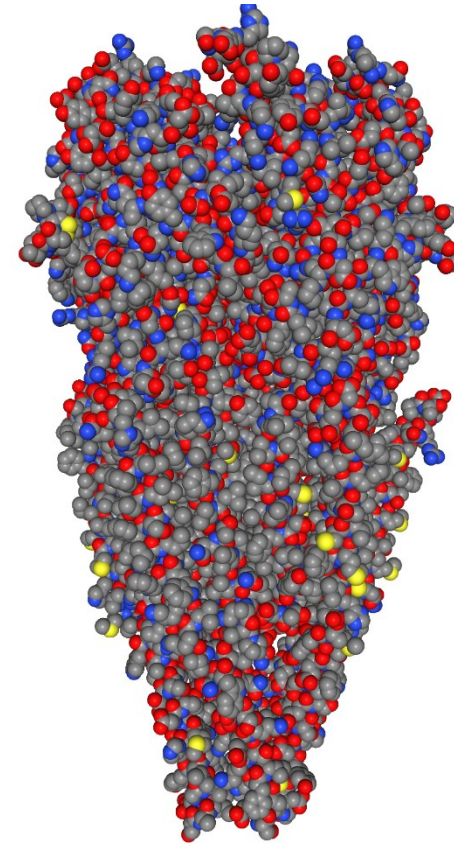
Proteínas Intrínsecas

Além da representação com todos os átomos, podemos ter a representação das hélices e fitas (elementos de estrutura secundária) presentes na estrutura. A figura da esquerda mostra os elementos de estrutura secundária.



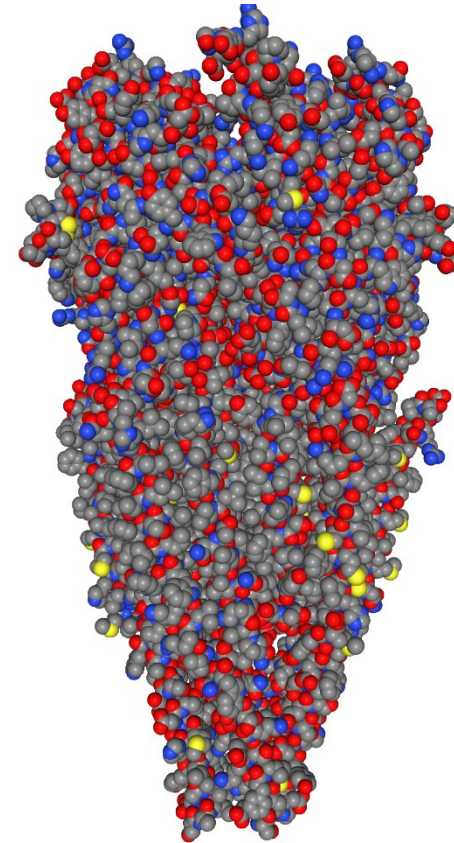
Proteínas Intrínsecas

Vemos na estrutura do receptor de acetilcolina um padrão de **hidrofobicidade** na distribuição dos átomos na superfície da proteína. Os átomos de carbono (cinza) localizam-se principalmente numa faixa da superfície da proteína, próxima à metade da proteína estendendo-se para a parte inferior. Tal concentração de carbonos confere à proteína uma porção hidrofóbica. A presença de nitrogênio (azul) e oxigênio (vermelho) fornece um **perfil hidrofílico** às regiões superior e inferior do receptor de acetilcolina. Assim, temos um padrão de cima para baixo definido como segue: hidrofílico, hidrofóbico e hidrofílico.



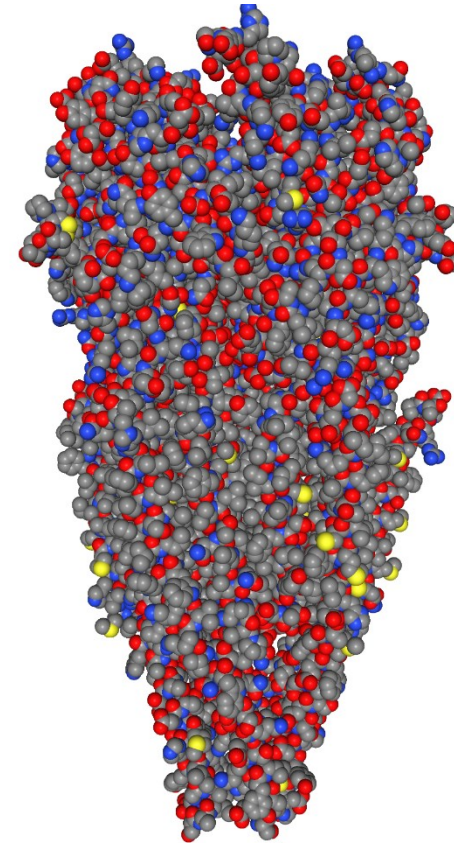
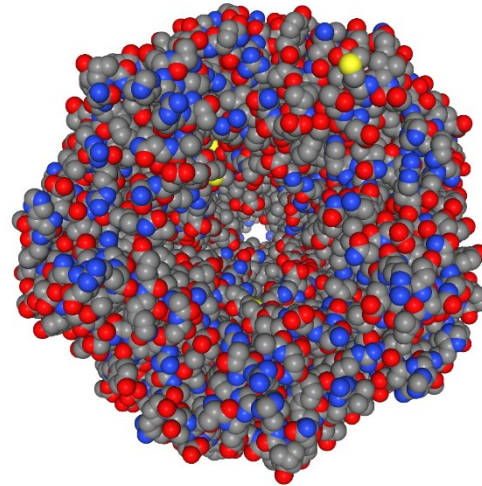
Proteínas Intrínsecas

Outro aspecto que podemos destacar da estrutura do receptor de acetilcolina, é seu formato cônico, como se fosse uma casquinha de sorvete. Esta é uma característica encontrada em muitas estruturas de proteínas que atravessam a membrana celular (proteínas intrínsecas).



Proteínas Intrínsecas

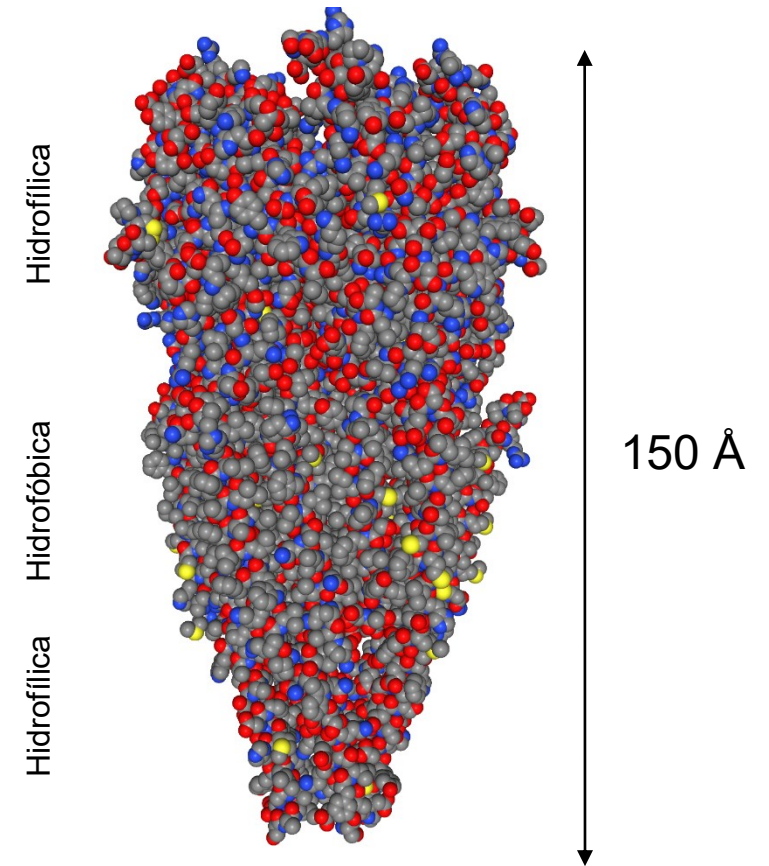
Se girar a visão de perfil da proteína 90 graus, teremos a visão da esquerda. Um aspecto a ser destacado é a abertura que vemos no centro da imagem à esquerda. O furo no centro é que permite a entrada do íon sódio que levará à contração da fibra muscular.



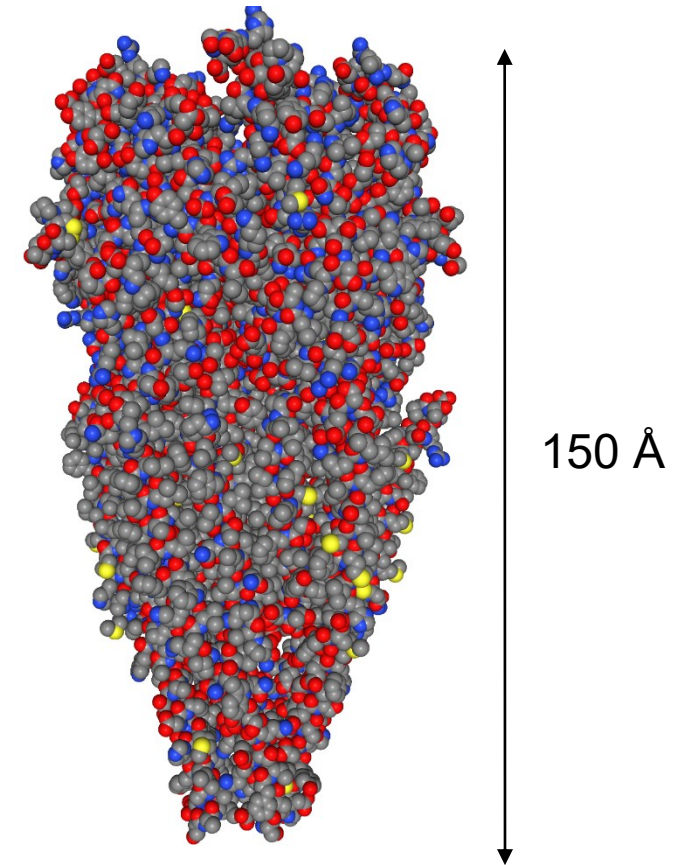
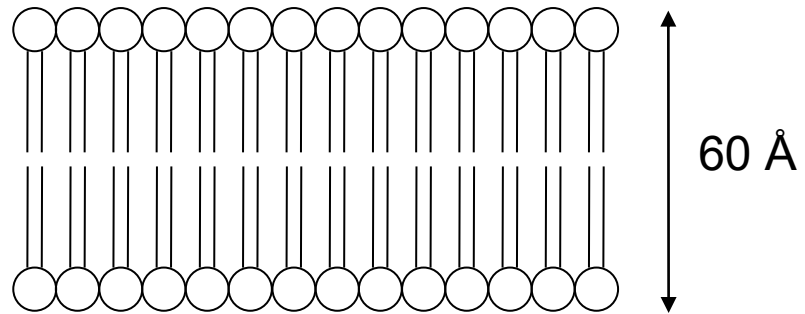
Proteínas Intrínsecas

A estrutura do receptor de acetilcolina não foi determinada em contato com a membrana celular, mas a partir da análise de sua estrutura cristalográfica isolada, podemos elaborar uma hipótese científica de como a proteína interage com a membrana. Vamos destacar os principais aspectos da estrutura da proteína.

- 1) A análise da estrutura indica um padrão de hidrofobicidade na forma de sanduíche.
- 2) A dimensão maior da proteína chega a 150 Å de comprimento.
- 3) A bicamada fosfolipídica apresenta uma espessura de aproximadamente 60 Å.



Proteínas Intrínsecas



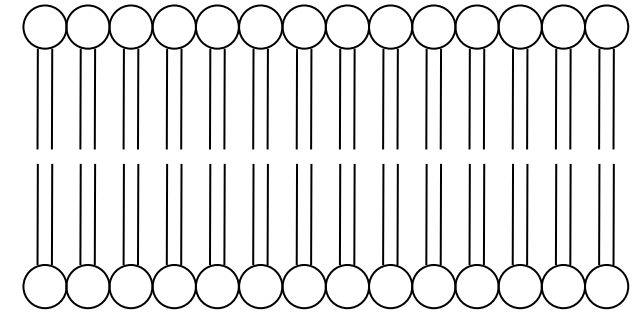
Proteínas Intrínsecas

4) A bicamada fosfolipídica apresenta um padrão de hidrofobicidade da forma de sanduíche, onde a parte hidrofóbica fica no meio de duas partes opostas hidrofílicas, como mostrada na figura ao lado.

5) Do ponto de vista físico-químico, esperamos que as partes hidrofóbicas da proteína apresentem interação com as partes hidrofóbicas da membrana. Esperamos, também, interações entre as partes hidrofílicas da proteína com as cabeças polares da bicamada fosfolipídica.

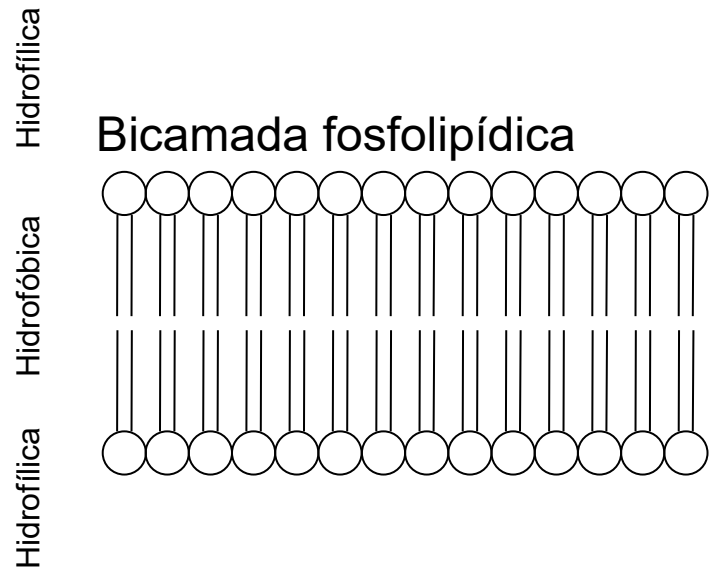
Considerando as observações experimentais destacadas anteriormente, podemos levantar uma hipótese científica sobre a interação do centro da proteína com a membrana celular.

Hidrofílica
Hidrofóbica
Hidrofílica

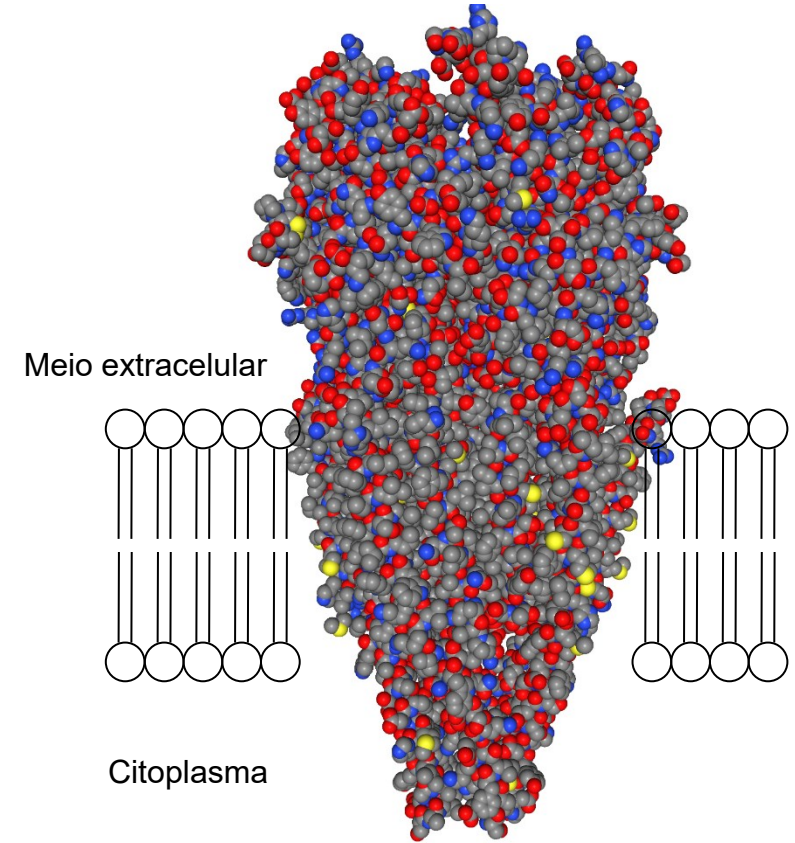
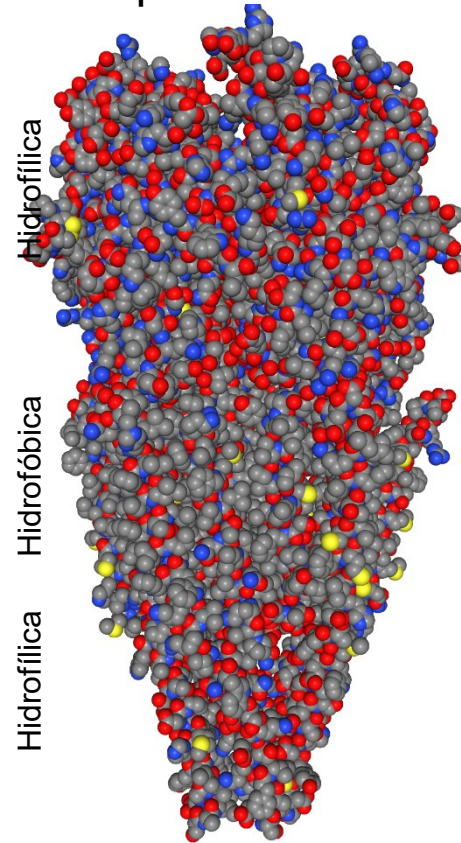


Proteínas Intrínsecas

Receptor de acetilcolina

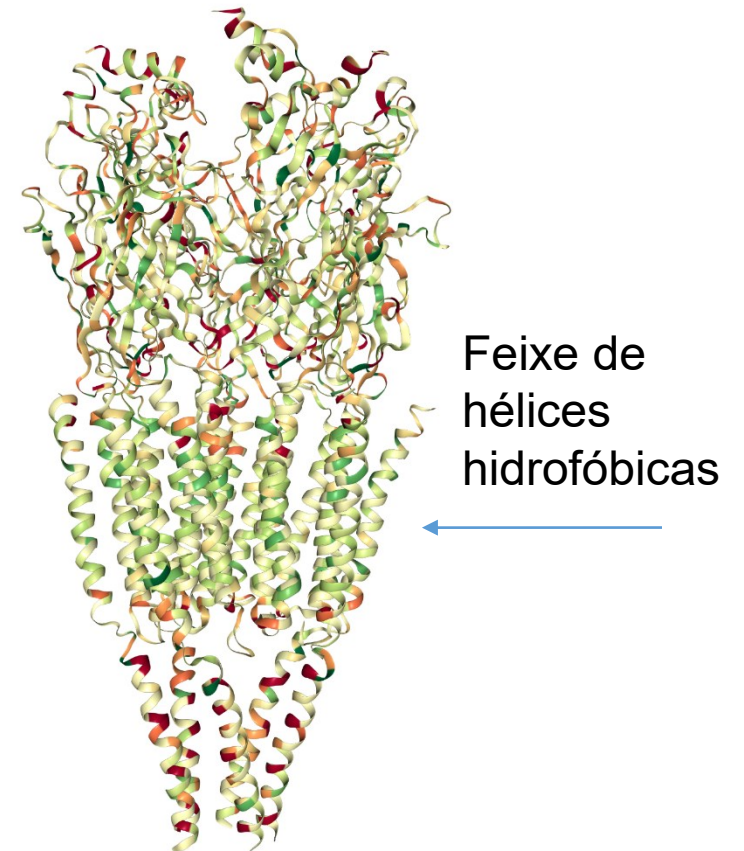


Bicamada fosfolipídica



Proteínas Intrínsecas

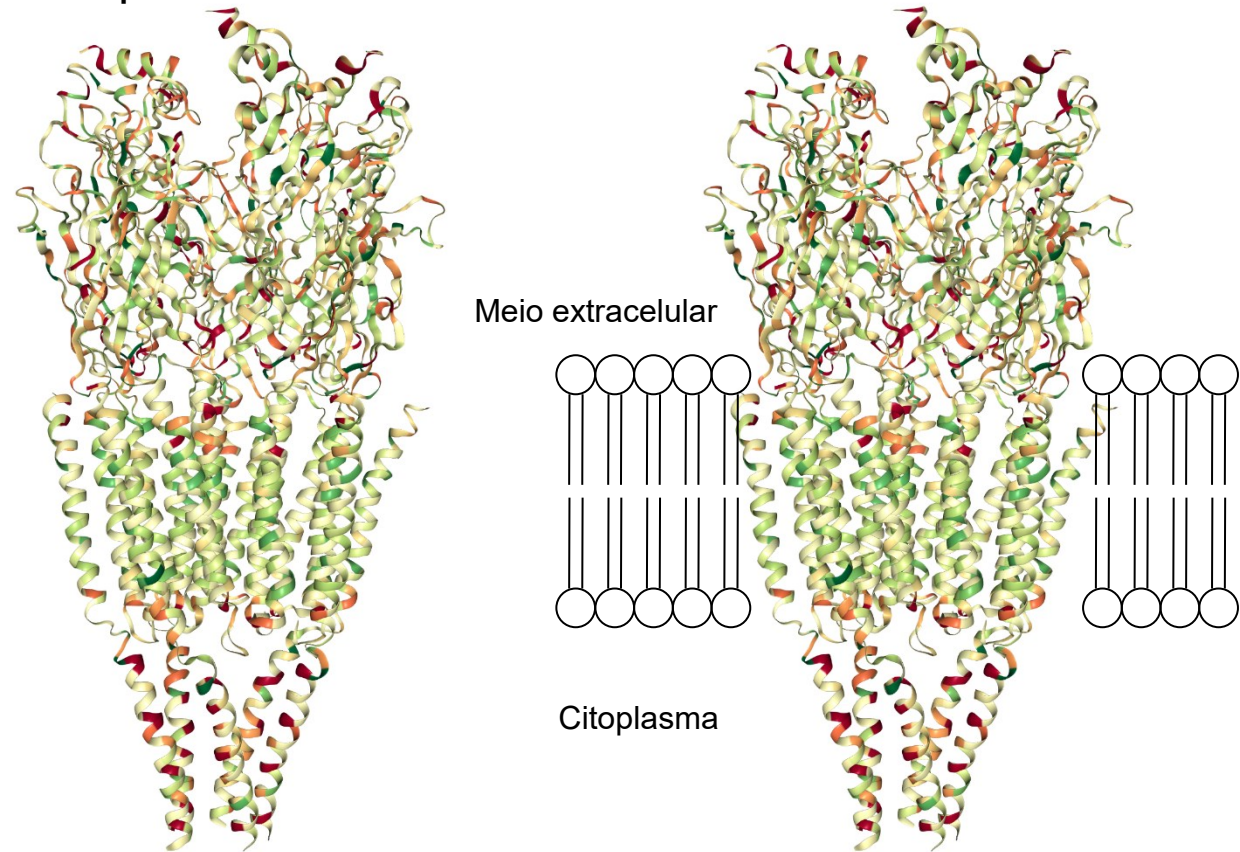
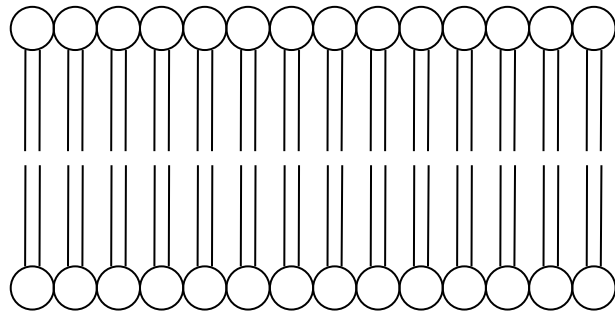
A figura abaixo representa os elementos de estrutura secundária do receptor de acetilcolina. Esses elementos estão coloridos com uma escala de hidrofobicidade. O vermelho é mais hidrofílico e o verde mais hidrofóbico. Vemos uma parte mais hidrofóbica no feixe de hélices próximo ao centro da estrutura.



Proteínas Intrínsecas

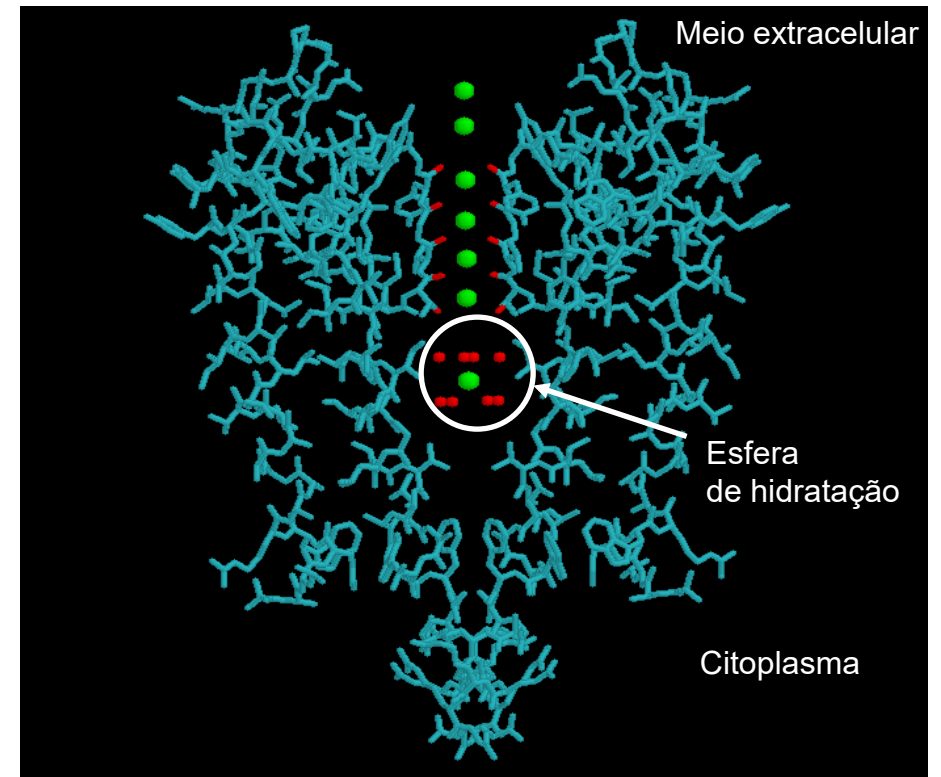
Receptor de acetilcolina

Bicamada fosfolipídica



Canais iônicos

Canais de potássio (K^+) são proteínas intrínsecas que permitem a saída de íons K^+ da célula. Essa classe de proteínas também é chamada de **canais iônicos**. A habilidade mostrada pelos canais de K^+ dependentes de voltagem de permitirem a saída de íons de K^+ é conseguida por meio de um **filtro de seletividade** presente numa das extremidades do poro. A figura ilustra a passagem de K^+ (esferas verdes) pelo canal de K^+ . A região mostrada é a parte do filtro. Em solução, os K^+ apresentam-se envolvidos por 8 moléculas de água (esferas vermelhas), formando uma **camada de hidratação**. A **esferas de hidratação** dos íons de K^+ acomodam-se no canal de K^+ e começam a perder as moléculas de água, a interação com a água é substituída pela interação com os oxigênios das carbonilas do canal de K^+ dependente de voltagem.

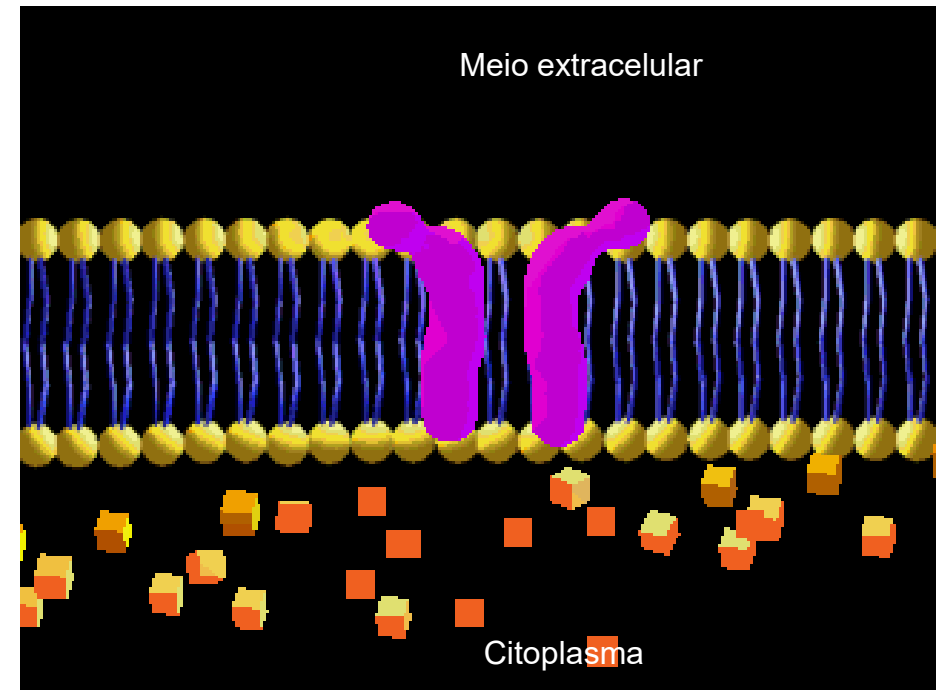


Interação intermolecular do canal de K^+ dependente de voltagem com íons de K^+ (esferas verdes).

Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=38>.

Canais iônicos

A região do canal de K^+ apresenta um tamanho preciso para uma interação favorável com a camada de hidratação envoltória de K^+ . No caso do íon de Na^+ , a esfera envoltória é menor que a do K^+ , levando a uma interação fraca com o canal de K^+ . Assim, o sistema da esfera de Na^+ , não tem uma interação favorável com o canal de K^+ , permanecendo no interior da célula. Por ser menor que a do K^+ , podemos pensar que a esfera de hidratação do Na^+ está frouxamente ligada ao canal de K^+ dependente de voltagem, o que não é favorável para a perda das moléculas de água e posterior passagem pelo canal.



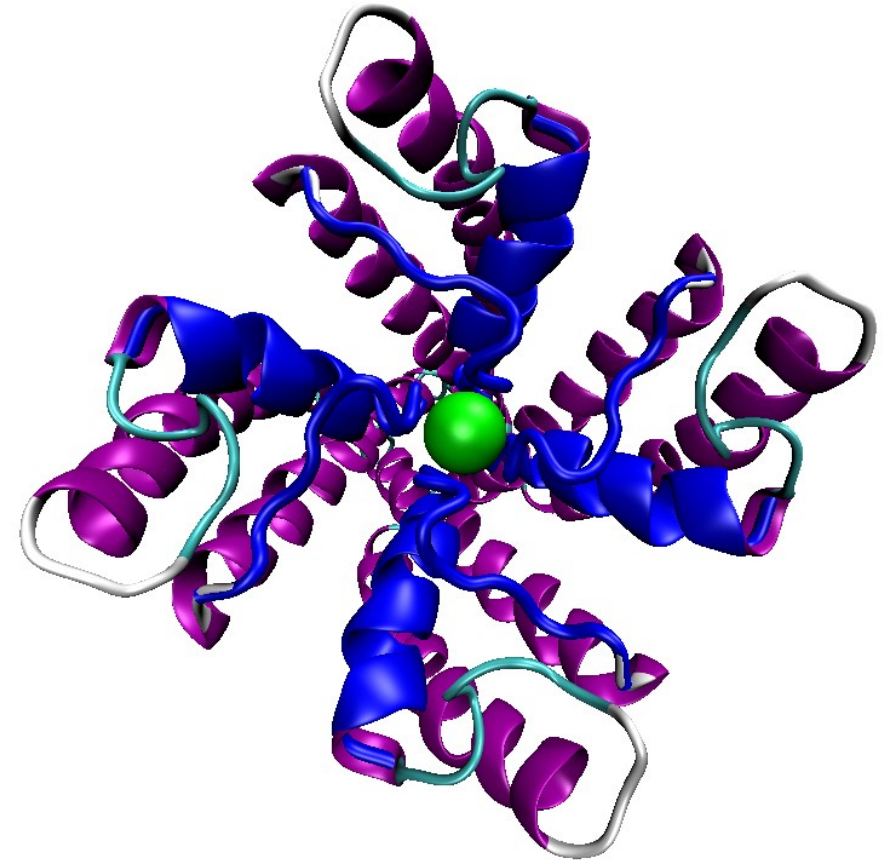
Animação com a difusão de íons pelo canal iônico.

Fonte:

<http://leavingbio.net/OSMOSIS%20AND%20DIFFUSION.htm>

Canais Iônicos

A estrutura do canal de K^+ dependente de voltagem de *Streptomyces lividans* apresenta estrutura quaternária tetramérica (4 cadeias polipeptídicas), representadas na figura ao lado. Cada cadeia é formada por três hélices e uma estrutura em laço, o íon de potássio está representado no centro do tetrâmero em verde. Estamos olhando do meio extracelular para o meio intracelular.

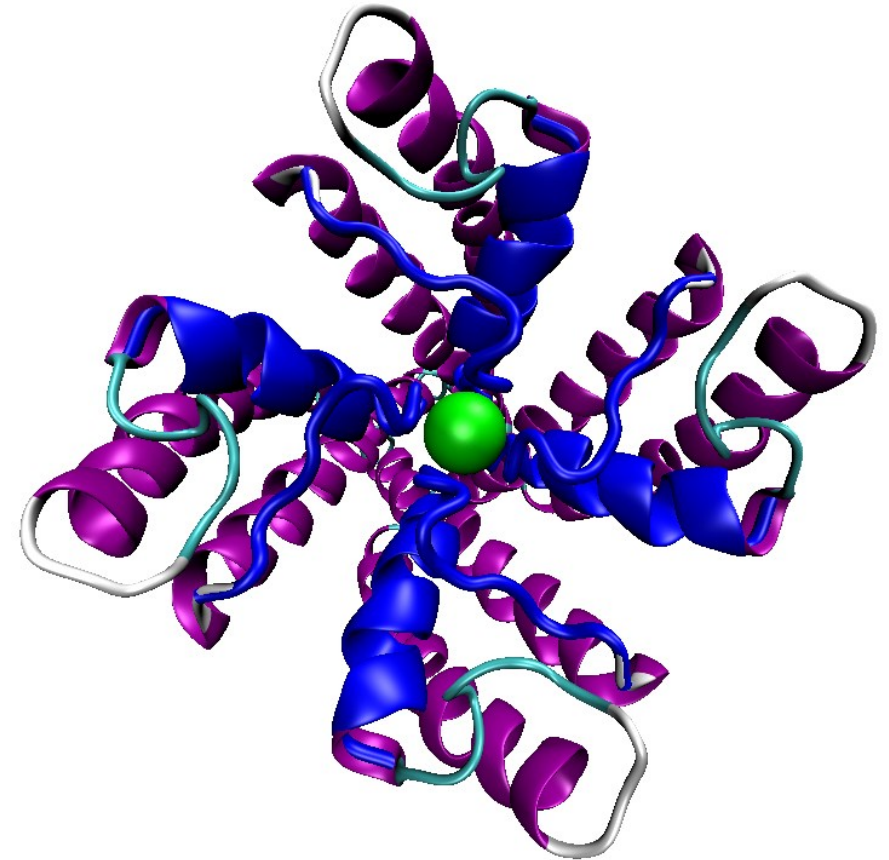


Canal de K^+ dependente de voltagem visto do meio extracelular para o meio intracelular. Código de acesso PDB: 1BL8.

Fonte: Sansom, MS. Current Biology 1998, 8:R450–R452
<http://biomednet.com/eleceref/09609822008R0450>

Canais iônicos

O canal de K^+ dependente de voltagem forma uma passagem na membrana celular. Tal passagem é altamente seletiva por K^+ e sensível à mudança de potencial elétrico. A parte intracelular do tubo do canal de K^+ apresenta uma cavidade de 10 Å de diâmetro. A cavidade está alinhada com resíduos hidrofóbicos e preenchida por moléculas de água. As dimensões da cavidade permitem um ajuste ideal para interação com os íons de K^+ .

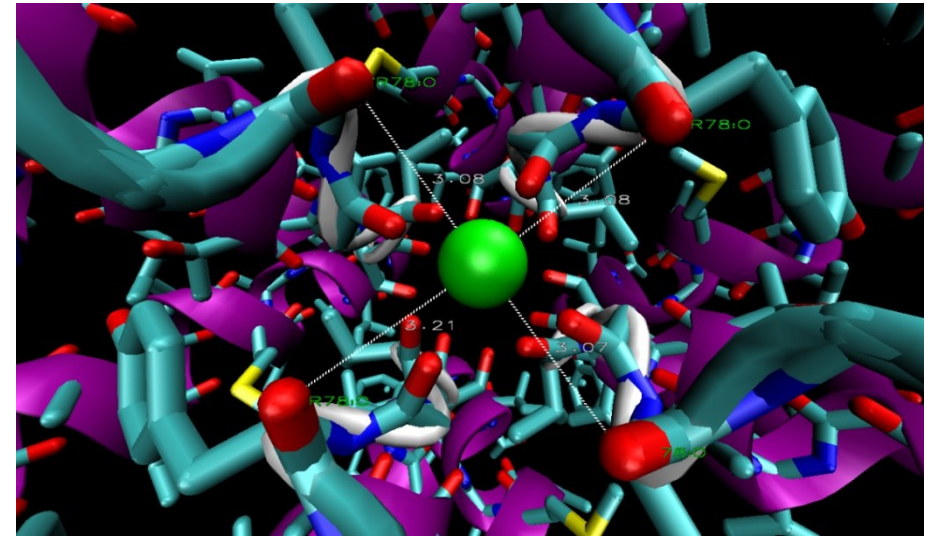


Canal de K^+ dependente de voltagem visto do meio extracelular para o meio intracelular. Código de acesso PDB: 1BL8.

Fonte: Sansom, MS. *Current Biology* 1998, 8:R450–R452
<http://biomednet.com/eleceref/09609822008R0450>

Canais Iônicos

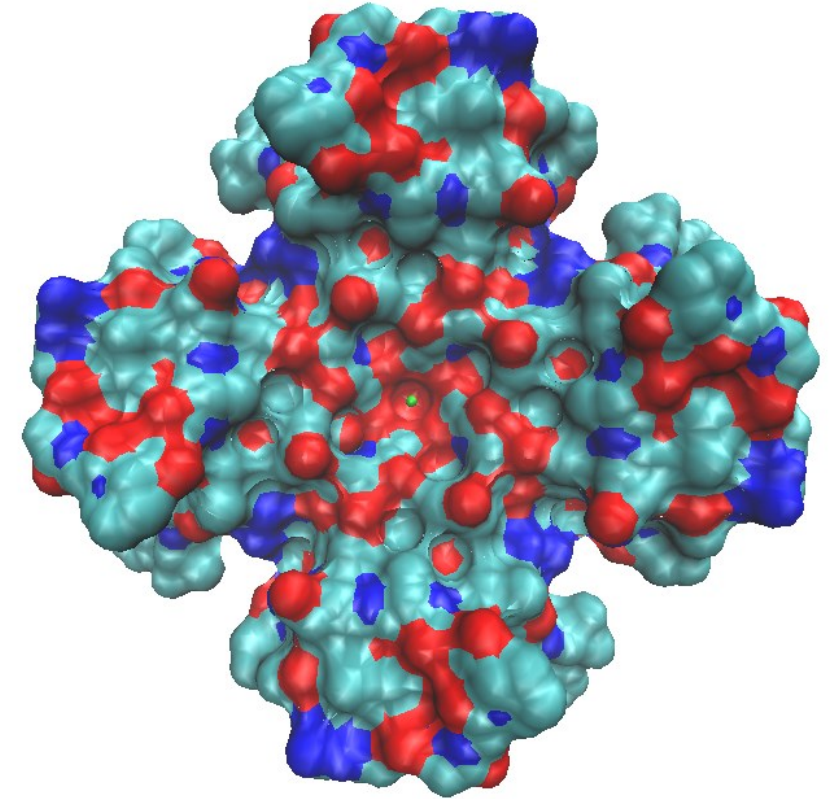
A figura a lado mostra um zoom da região que interage com o íon de K^+ . A carga positiva do íon de K^+ interage eletrostaticamente com os oxigênios das carbonilas dos resíduos de Tyr58, com as distâncias interatômicas variando de 3,07 a 3,21 Å. Os oxigênios das carbonilas não apresentam uma carga elétrica completa, mas uma carga elétrica parcial negativa, que sofre atração eletrostática pela carga positiva do íon de K^+ . O íon de K^+ é mostrado pela esfera verde no centro da figura.



A figura acima mostra a interação do íon de potássio (esfera verde) com 4 carbonilas. Cada carbonila pertence à tirosina 58, que está presente em cada monômero da estrutura do canal de K^+ dependente de voltagem. Código de acesso PDB: 1BL8.

Canais Iônicos

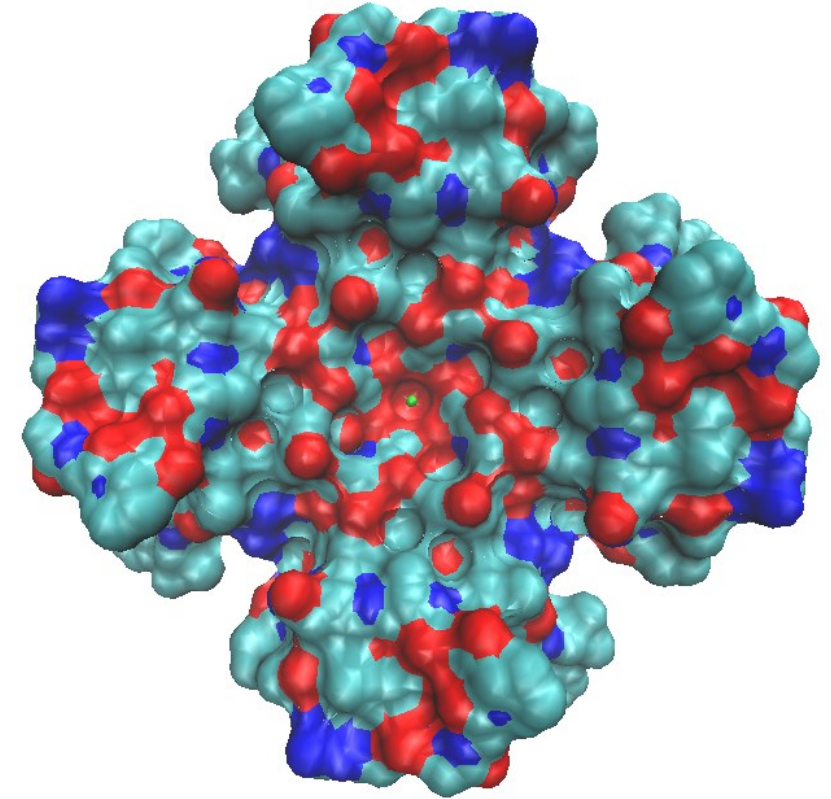
Na figura ao lado, vemos a superfície molecular do canal de K^+ dependente de voltagem. A coloração azul indica carga relativa positiva, a vermelha carga relativa negativa e a azul ciano carga neutra. O íon de K^+ (indicado pela esfera verde no centro da estrutura) sofre **interação eletrostática** com as concentrações de cargas negativas do canal de K^+ . A estrutura quaternária do canal iônico fica clara na figura, com 4 cadeias polipeptídicas. A estrutura do canal de K^+ dependente de voltagem é chamada **homotetrâmero**, ou seja, um tetrâmero com 4 monômeros idênticos.



Superfície molecular do canal de K^+ dependente de voltagem. A figura mostra a visão do meio extracelular, como se observássemos do meio extracelular para o meio intracelular. Código de acesso PDB: 1BL8.

Canais iônicos

Podemos fazer uma analogia do canal de K^+ dependente de voltagem com uma maçã, onde a visão da molécula ao lado é análoga à visão da deliciosa maçã mostrada na foto abaixo.



Superfície molecular do canal de K^+ dependente de voltagem. A figura mostra a visão do meio extracelular, como se observássemos do meio extracelular para o meio intracelular. Código de acesso PDB: 1BL8.

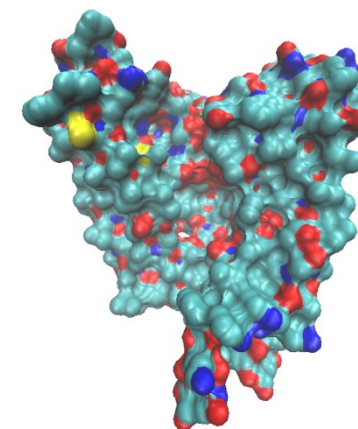
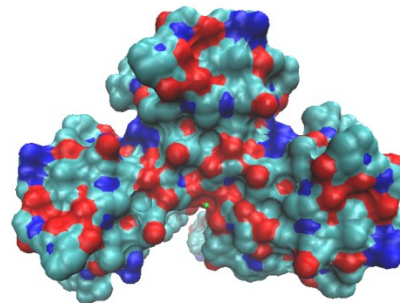
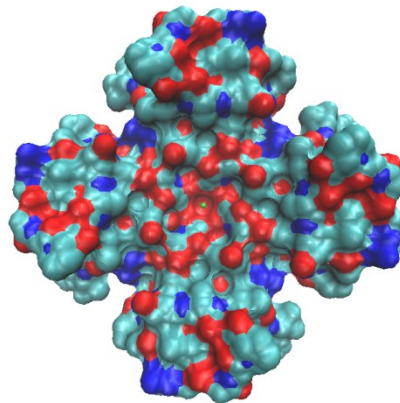
Canais iônicos

Usando a maçã, podemos imaginar o que temos que fazer para visualizarmos o interior da maçã, como se quiséssemos observar o interior do canal de K^+ dependente de voltagem. Na primeira foto à esquerda, temos a maçã inteira, vista de cima. Na foto seguinte, temos a maçã com a quarta parte removida. Na terceira foto, temos a maçã com a quarta parte removida vista de perfil.



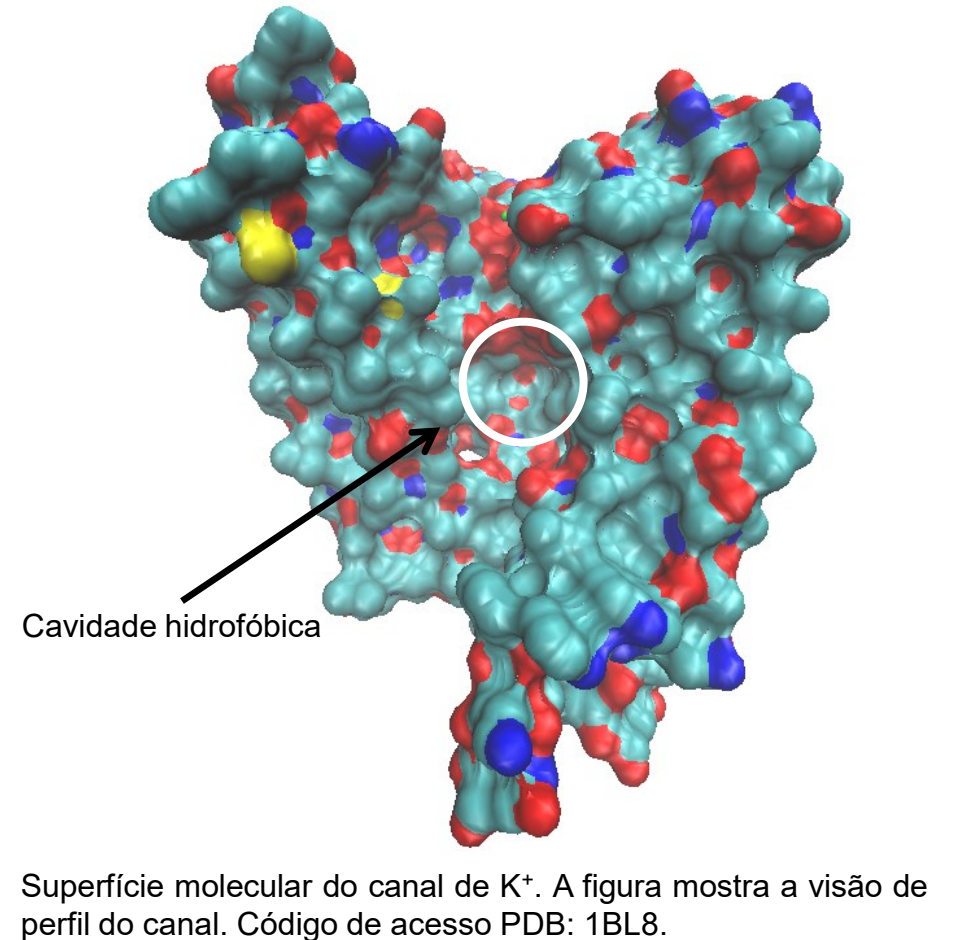
Canais Iônicos

Agora temos o análogo do canal de K^+ dependente de voltagem, mostrado abaixo de cada foto da maçã, deixando clara a visualização do interior do canal na última figura da direita. A primeira figura da molécula vemos o canal por cima, na segunda com um dos monômeros retirados e, por último, de perfil, vemos o interior do canal de K^+ dependente de voltagem.



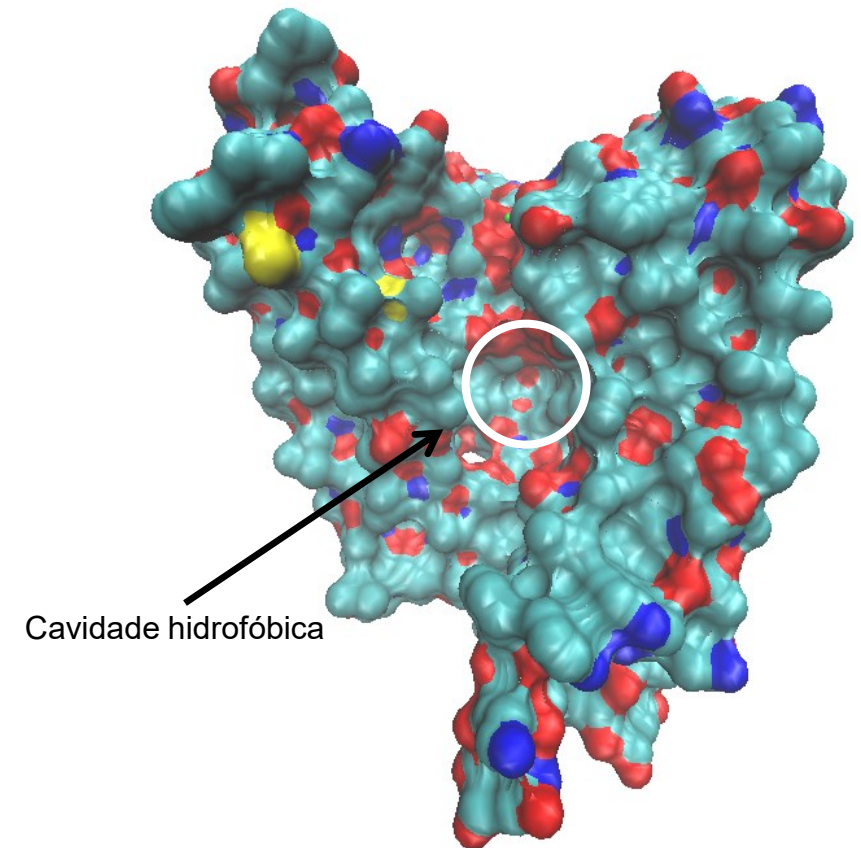
Canais Iônicos

Na figura ao lado removemos o monômero B, o que possibilita visualizarmos o interior do canal de K^+ . A figura foi girada 90° em relação à figura vista de cima. O tubo formado permite a passagem do íon de K^+ do meio intracelular (parte de baixo) para o meio extracelular (parte de cima). Na parte de baixo, vemos uma região essencialmente hidrofóbica, no centro do canal (indicada por uma circunferência branca). Esta região apresenta uma cavidade, que permite a passagem dos íons de K^+ . Podemos pensar que a cavidade é uma antecâmara, onde o íon de K^+ despe-se de sua camada de solventes (as 8 moléculas de água que cercam o íon).



Canais Iônicos

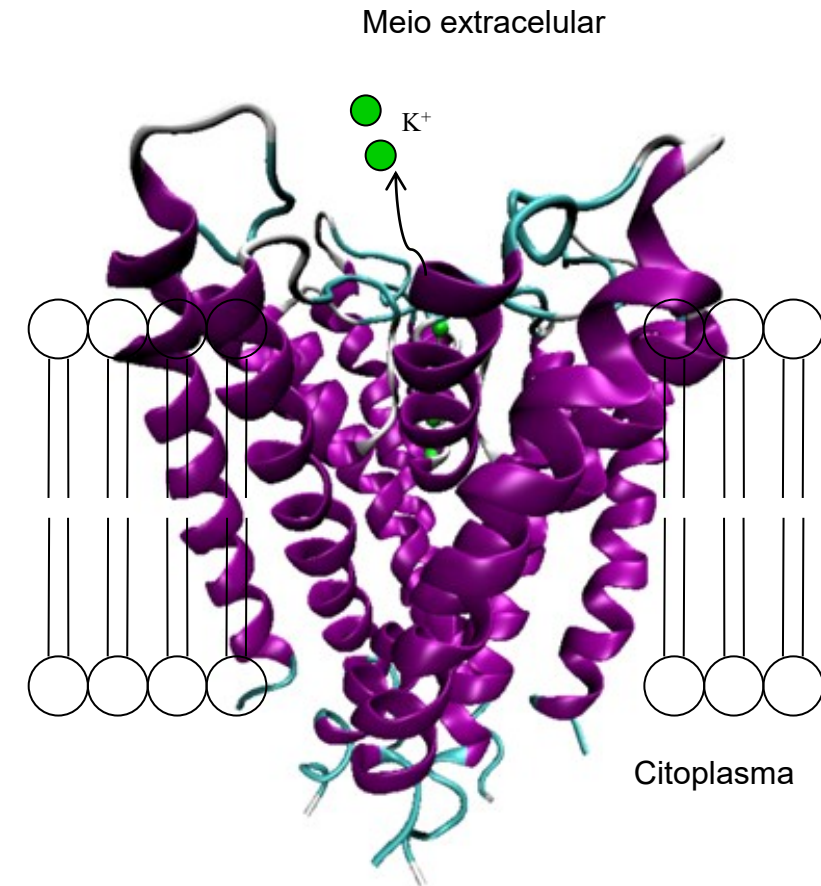
O íon de K^+ intracelular é capturado e desloca-se para a cavidade hidrofóbica, indicada pela circunferência branca. Acima desta cavidade temos uma sequência de resíduos de aminoácido Gly-Tyr-Gly, que estreitam o tubo que liga ao meio extracelular, selecionando os íons de K^+ . A presença de resíduos glicina (Gly) confere grande flexibilidade estrutural a esta região da proteína.



Superfície molecular do canal de K^+ . A figura mostra a visão de perfil do canal. Código de acesso PDB: 1BL8.

Canais iônicos

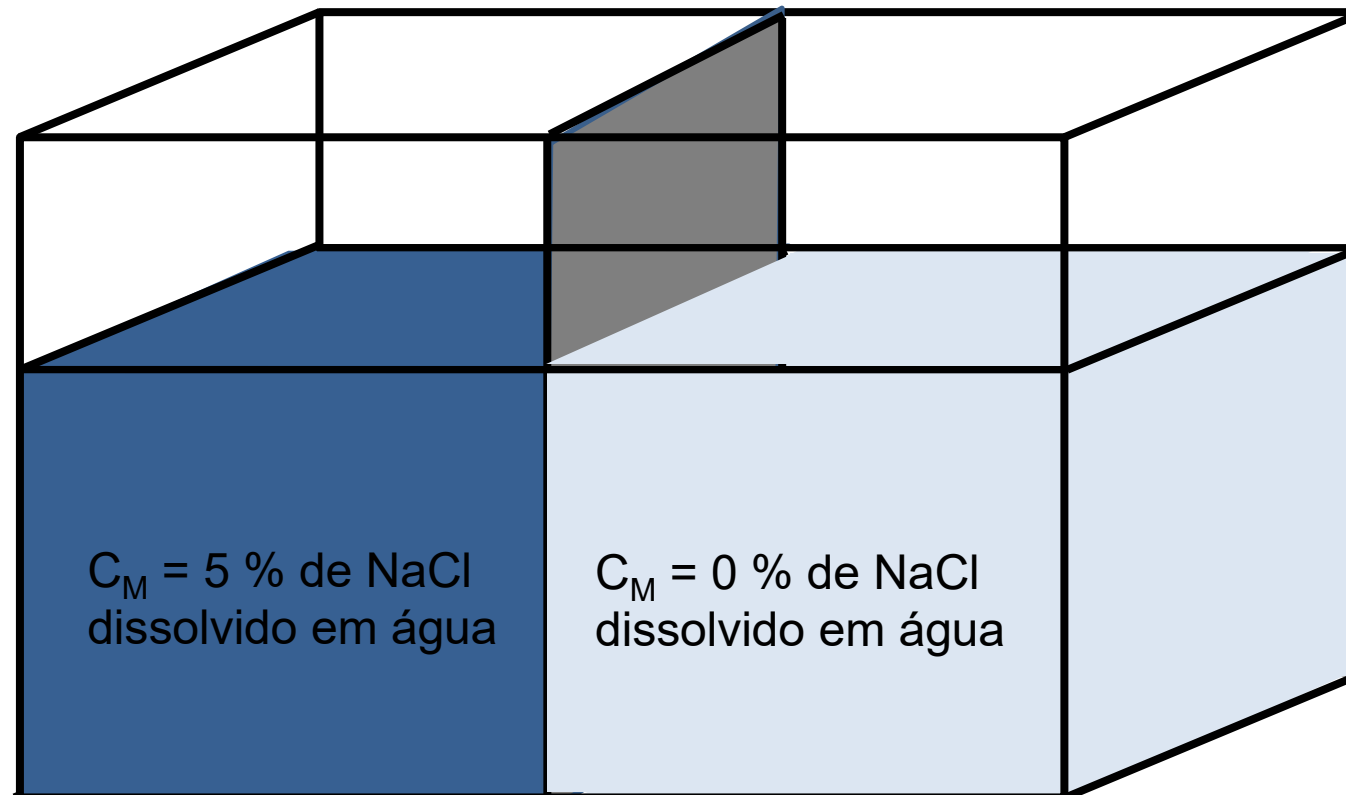
Como já destacamos anteriormente, um aspecto estrutural comum a muitas proteínas intrínsecas é a presença de hélices na região transmembranar. Na estrutura do canal de K^+ , vemos um feixe de hélices interagindo com as caudas hidrofóbicas da bicamada fosfolipídica, como mostrado ao lado. O canal de K^+ tem um aspecto de cone, como se fosse uma casquinha de sorvete.



Estrutura do canal de K^+ dependente de voltagem interagindo com a bicamada fosfolipídica. Código de acesso PDB: 1BL8.

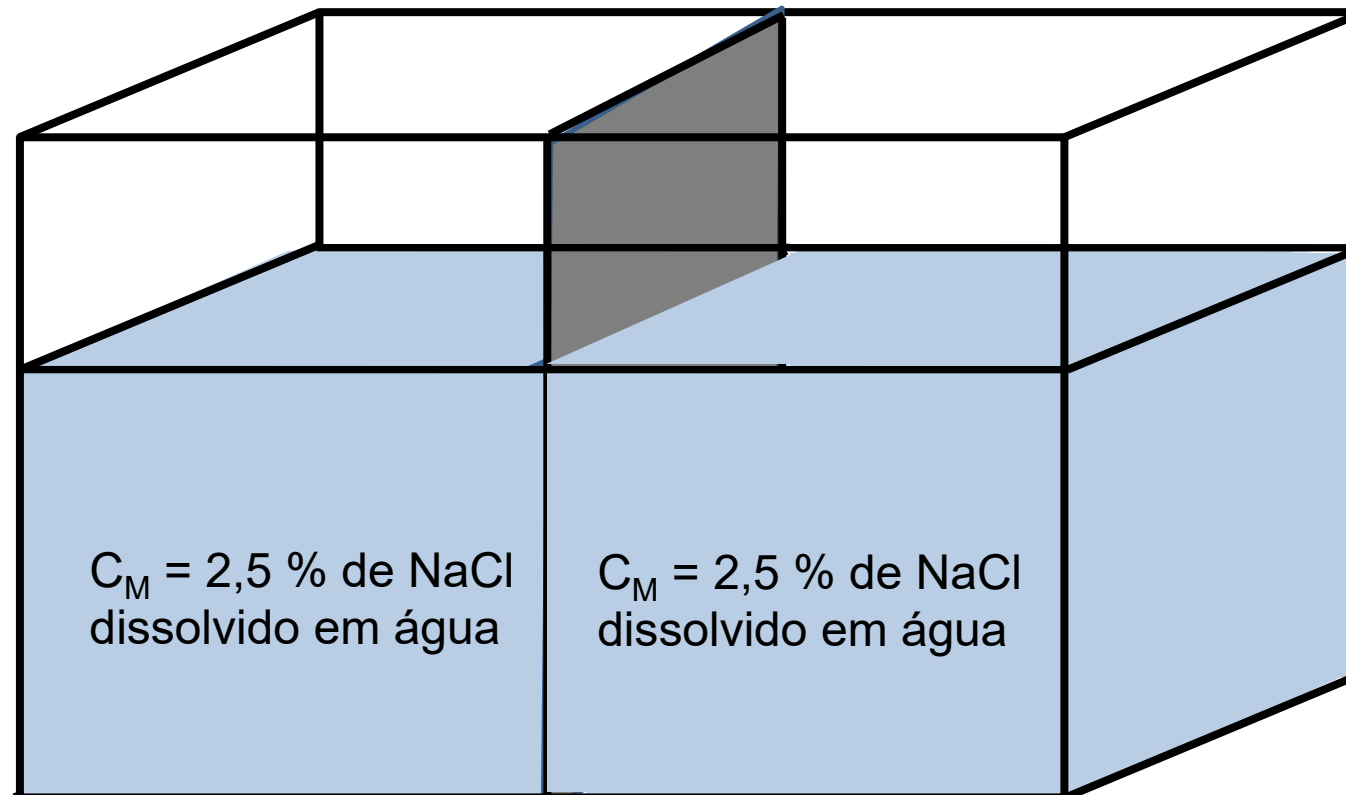
Pressão Osmótica

Os canais iônicos permitem a difusão de íons, este fenômeno pode ser estudado a partir de uma analogia com uma cuba de vidro, onde temos cloreto de sódio (5 % de NaCl) dissolvido de um lado da cuba e do outro água pura. Os dois sistemas estão separados por uma **membrana permeável** ao NaCl e à água. Como a membrana é permeável, ocorre a **difusão**, que leva as moléculas de água do lado direito a movimentar-se para o setor do lado esquerdo e, os íons de NaCl, a difundirem-se para o lado direito.



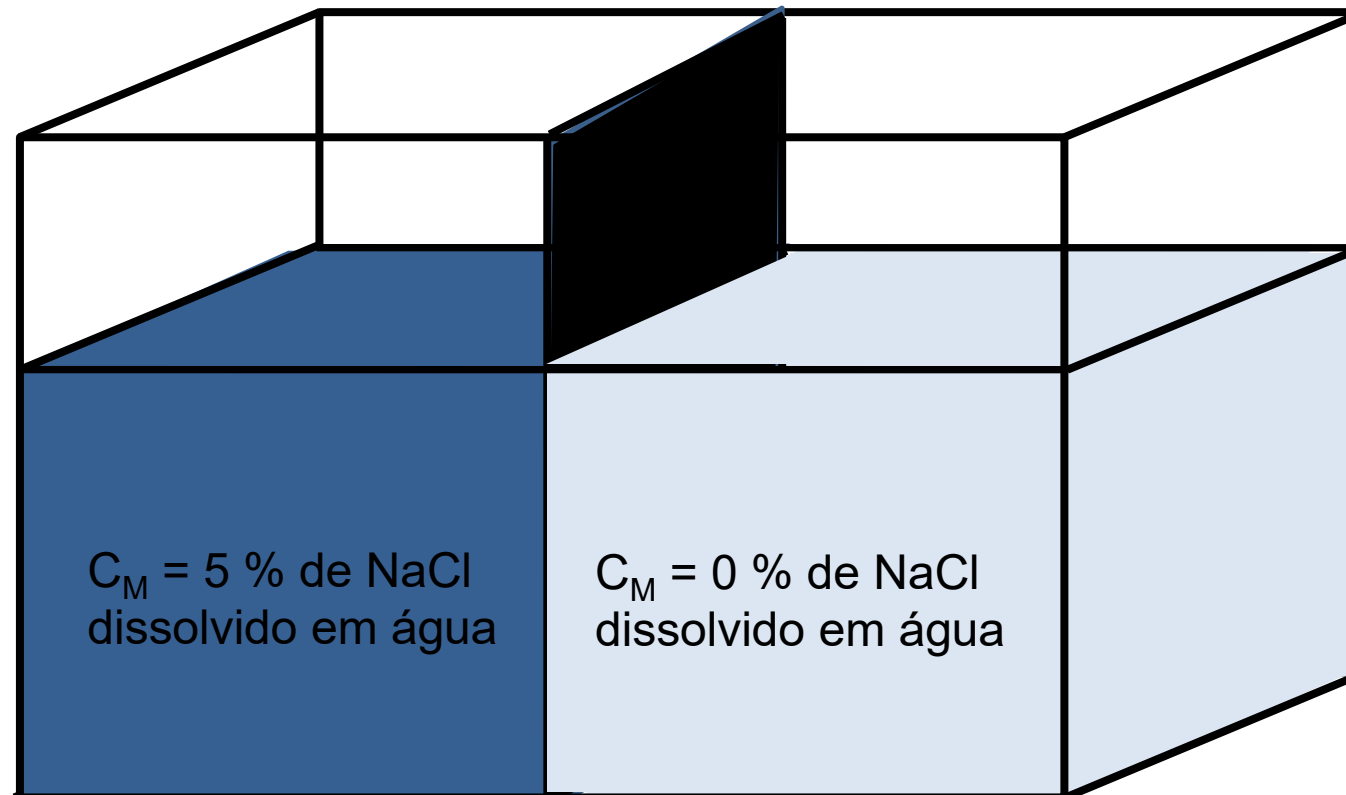
Pressão Osmótica

Com a difusão, o sistema atinge o equilíbrio, onde a concentração salina é idêntica em ambos os lados. Considerando-se que o volume é o mesmo em ambos os lados, e que a concentração inicial de NaCl do lado esquerdo era 5 % e 0% do lado direito, temos, no equilíbrio, 2,5 % de NaCl em ambos os lados. O fenômeno da difusão é dependente da temperatura do sistema, pois, conforme aumentamos a temperatura, aumentamos a energia cinética dos componentes do sistema (água e NaCl).



Pressão Osmótica

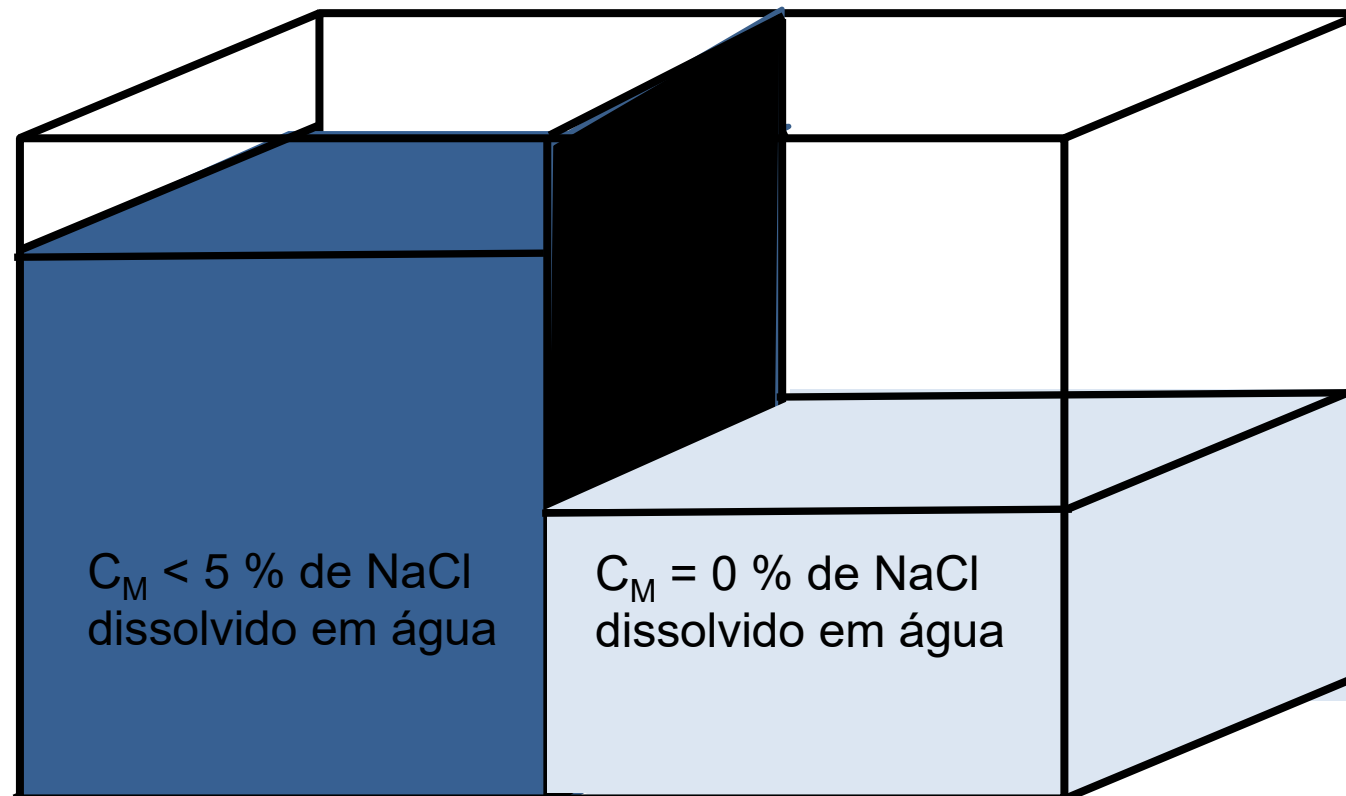
Quando trocamos a membrana permeável por uma **semipermeável**, observamos o fenômeno da **osmose**. Na osmose temos a transferência de moléculas de água da região com baixa concentração de **soluto** (lado direito da cuba), para uma região com alta concentração de soluto (NaCl), lado esquerdo da cuba. Assim, temos uma pressão atuando do lado direito para o lado esquerdo, a **pressão osmótica** (Π). O fluxo de água do lado direito para o esquerdo é chamado de **fluxo osmótico**.



Pressão Osmótica

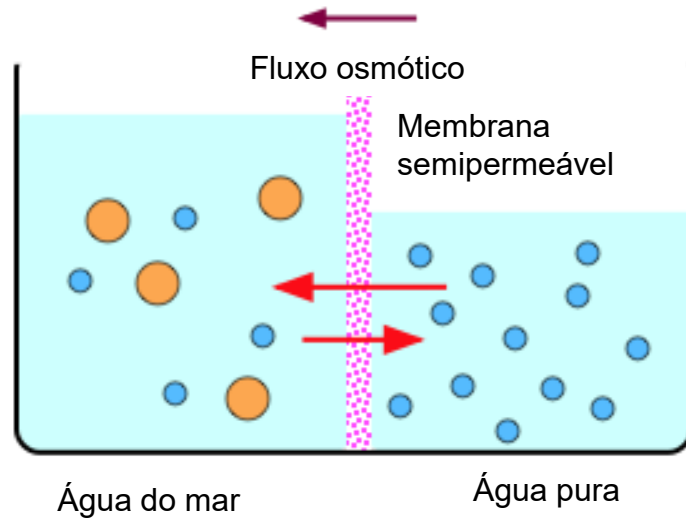
Abaixo temos a situação que ocorre quando o equilíbrio é atingido. A pressão da coluna de líquido do lado esquerdo compensa a pressão osmótica. A **pressão osmótica** (Π) depende da concentração do soluto (C_M), da temperatura em Kelvin (T) e da constante dos gases ($R = 0,0821 \text{ L atm mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), conforme indicado na equação abaixo:

$$\Pi = C_M RT$$



Pressão Osmótica

Exemplo. A água do mar apresenta em média uma concentração salina de 1,13 mol/L. Calcule a pressão que deve ser aplicada para barrar o fluxo de água pura em contato com a água do mar, considere uma temperatura de 25 °C.



Fluxo osmótico.

Fonte:

<http://www.chem1.com/acad/webtext/solut/solut-4.html>

Solução:

Inicialmente temos que passar a temperatura para Kelvin, $T = 25 + 273,15 = 298,15 \text{ K}$.

Agora aplicamos a equação da pressão, como segue:

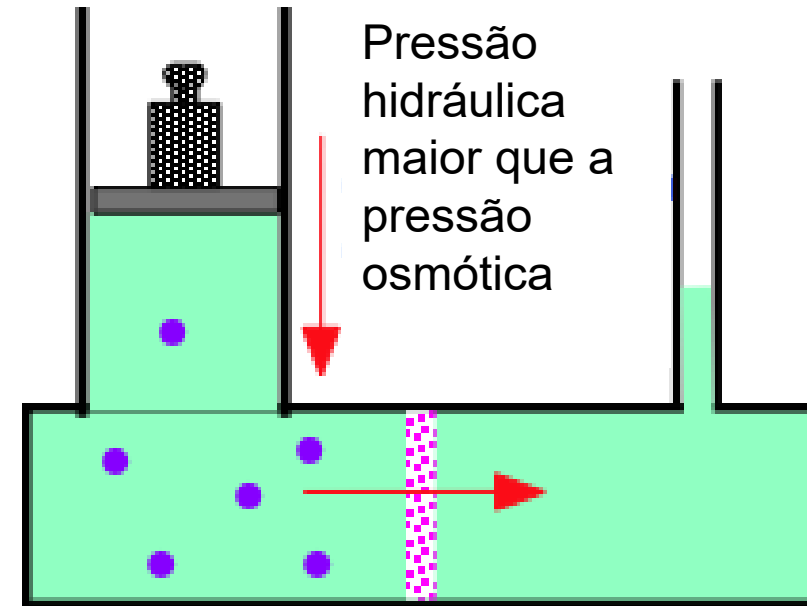
$$\Pi = C_M RT =$$

$$= 1,13 \text{ mol/L} \cdot 0,0821 \text{ L.atm.mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \cdot 298,15 \text{ K}$$

$$\Pi = 27,66 \text{ atm}$$

Pressão Osmótica

Se aplicarmos uma pressão maior que a pressão osmótica, do lado onde a concentração salina é alta, teremos um fluxo de água pura para o lado direito, conforme mostra na figura ao lado. Esse processo é chamado de **osmose reversa** e é utilizado para **dessalinizar** a água do mar. Obviamente, para exercermos uma pressão contrária e maior que a pressão osmótica, teremos gasto de energia. Esse processo é caro e depende da eficiência da membrana semipermeável.

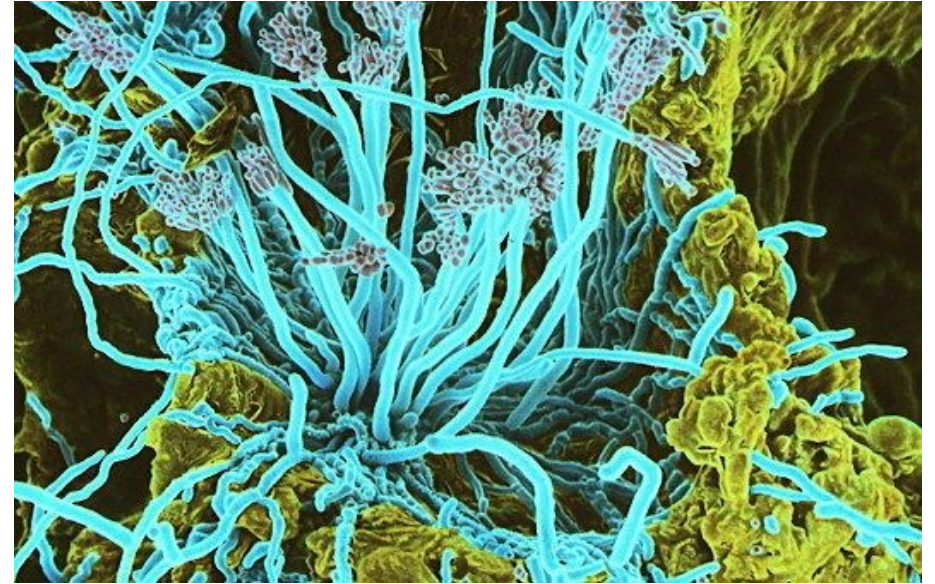


Osmose reversa.

Fonte: <http://www.chem1.com/acad/webtext/solut/solut-4.html>

Penicilina

A **penicilina** é um dos maiores sucessos da história da descoberta de fármacos. Para entendermos o seu sucesso, temos que estudar seu mecanismo de ação. Sabemos que bactérias são ameaças constantes aos seres humanos e uma forma de identificar novos **agentes antibacterianos** é observar como plantas, outros animais e fungos protegem-se. Foi assim, de maneira acidental, que **Alexander Fleming** identificou a ação antibacteriana da penicilina em 1928. Fleming observou que a presença de mofo (figura ao lado) numa colônia de bactérias adiava o crescimento destas. Um estudo posterior identificou que o mofo estava inundando a colônia de bactérias com uma molécula, a penicilina.

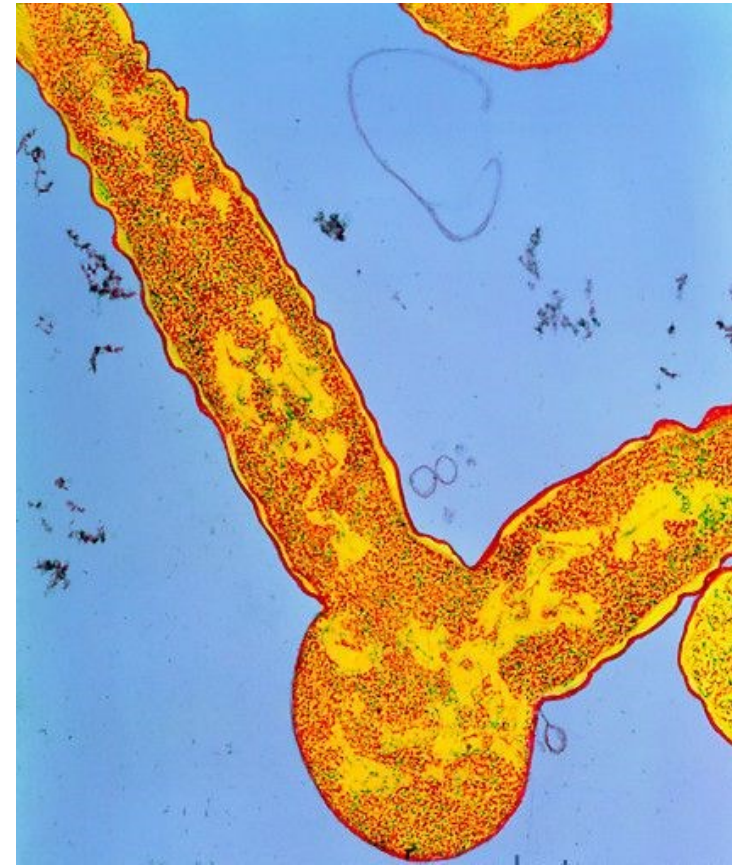


Micrografia eletrônica do fungo da penicilina crescendo no pão.
Fonte: <http://www.sciencephoto.com/media/13663/enlarge>

Penicilina

A penicilina ataca um aspecto único da vida das bactérias, sem atacar o metabolismo humano, um processo chamado **toxicidade seletiva**. Outra razão para o sucesso da penicilina, é que os alvos são proteínas que se encontram fora da membrana citoplasmática, assim não há necessidade de atravessar a membrana para atingir o alvo.

Quando tratada com baixas doses de penicilina, as bactérias mudam de formato e longos filamentos crescem a partir do corpo central da bactéria (figura ao lado). Um aumento da dose de penicilina leva à perda da integridade estrutural da superfície da bactéria, ela incha e finalmente se rompe.



Efeito da penicilina na bactéria Escherichia coli. Na parte inferior vemos o corpo central arredondado da bactéria, onde temos protrusões na parte esquerda e direita superior. Essas protrusões devem-se à ação da penicilina, que afeta a parede celular e deforma a célula antes do rompimento que mata a bactéria.

Penicilina

A penicilina ataca enzimas envolvidas na montagem de uma forte rede de cadeias de proteínas e carboidratos, chamada **peptidoglicano**. O peptidoglicano é responsável pela rigidez estrutural da parede celular de bactérias e determina a forma da bactéria. Outra característica do peptidoglicano é a proteção contra a **lise osmótica**, quando em **meio hipotônico**. Num meio hipotônico, a concentração salina é menor no meio extracelular, o que leva à entrada de água na célula. Esta entrada de água pode levar a célula ao seu rompimento (lise osmótica).



Estrutura cristalográfica da carboxipeptidase.

Fonte: <https://www.rcsb.org/structure/1hvb>

Penicilina

A penicilina é quimicamente similar aos blocos construtivos do peptidoglicano, e sua ação inibe a montagem destes. As proteínas alvos da penicilina são chamadas de **proteínas que se ligam à penicilina** (*penicillin-binding proteins*). Uma dessas proteínas é **carboxipeptidase**, que catalisa a ligação de peptídeos para formar uma rede que envolve a bactéria.



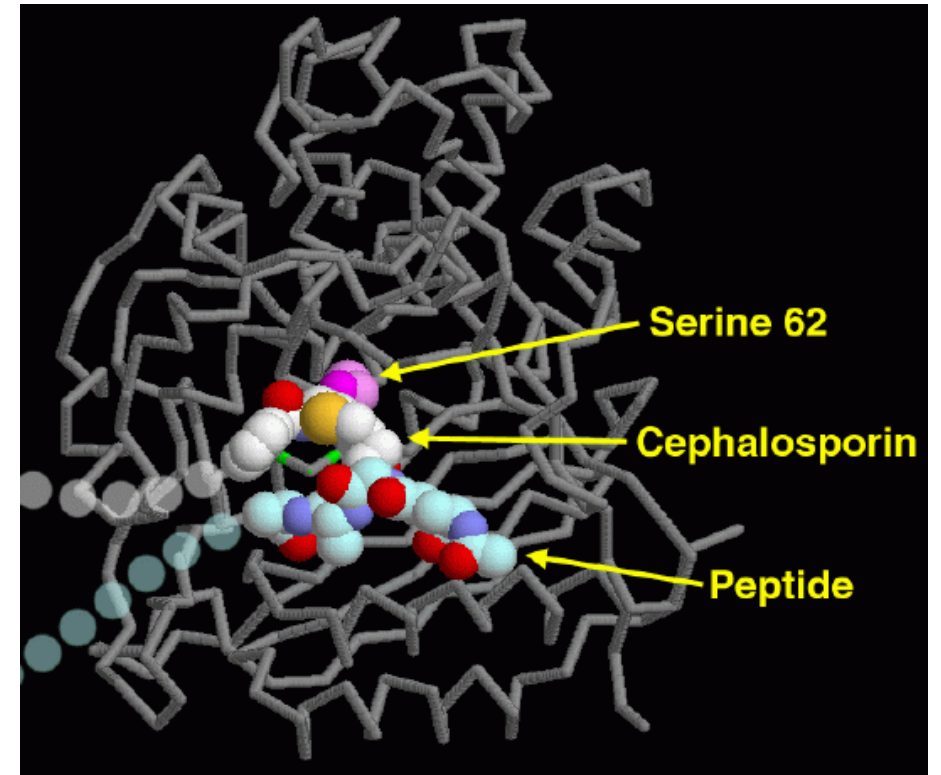
Estrutura cristalográfica da carboxipeptidase.

Fonte: <https://www.rcsb.org/structure/1hvb>

Penicilina

Na estrutura da carboxipeptidase em complexo com **cefalosporina** vemos detalhes da inibição da enzima.

O uso indiscriminado de penicilina levou ao surgimento de **bactérias resistentes** ao antibiótico. O fato das bactérias apresentarem um ciclo de evolução relativamente rápido, quando comparado com outros organismos, leva a uma evolução acelerada, onde as regras da **seleção natural** acabam selecionando as bactérias resistentes aos antibióticos. Há diversos mecanismos de resistência, um dos mais comuns é a produção de uma enzima similar à carboxipeptidase, chamada **betalactamase**, que se liga à penicilina, modificando sua estrutura, de forma que ela não inibe mais a carboxipeptidase.



Estrutura da carboxipeptidase em complexo com cefalosporina, que liga-se covalentemente à serina 62.

Fonte:

http://www.rcsb.org/pdb/education_discussion/molecule_of_the_month/images/1hvb.gif

Programa Visual Molecular Dynamics (VMD)

Várias das imagens usadas para representar moléculas foram geradas com o programa *Visual Molecular Dynamics (VMD)*. Este programa é gratuito e pode ser facilmente instalado no seu computador (Windows, Linux e Mac OS). O link para download é p seguinte:

<https://www.ks.uiuc.edu/Development/Download/download.cgi?PackageName=VMD>

The screenshot shows a web browser window displaying the VMD website. The browser's address bar shows the URL: <https://www.ks.uiuc.edu/Development/Download/download.cgi?PackageName=VMD>. The website header includes the NIH Center for Macromolecular Modeling & Bioinformatics and the University of Illinois at Urbana-Champaign. The main navigation menu includes Home, Research, Publications, Software, Instruction, News, Galleries, Facilities, and About Us. The left sidebar menu is expanded to the 'Software' section, which includes links for NAMD, VMD, GPU Computing, Lattice Microbes, Atomic Resolution Brownian Dynamics, MDFF, QwikMD, and Other. The main content area is titled 'Software Downloads' and features a 'Download VMD:' section. This section provides a brief description of VMD as a molecular visualization program and includes a note that selecting an archive will lead to a user registration and login page. Below this, there are two sections for different versions of VMD: 'Version 1.9.4 LATEST ALPHA (2020-12-21) Platforms:' and 'Version 1.9.3 (2016-11-30) Platforms:'. The 1.9.4 section lists the latest pre-release ALPHA test version and provides a list of download links for various operating systems and hardware configurations, including Linux, macOS, and Windows. The 1.9.3 section includes a recommendation for users to upgrade to VMD 1.9.3.

NIH CENTER FOR MACROMOLECULAR MODELING & BIOINFORMATICS | UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Type Keywords

THEORETICAL and COMPUTATIONAL
BIOPHYSICS GROUP

Home Research Publications Software Instruction News Galleries Facilities About Us

Home
Overview
Publications
Research
Software
 ▶ NAMD
 ▶ VMD
 ▶ GPU Computing
 ▶ Lattice Microbes
 ▶ Atomic Resolution Brownian Dynamics
 ▶ MDFF
 ▶ QwikMD
 ▶ Other
Outreach

Software Downloads

Download VMD:

VMD is a molecular visualization program for displaying, animating, and analyzing large biomolecular systems using 3-D graphics and built-in scripting. Visit the [VMD website](#) for complete information and documentation.

Selecting an archive below will lead to a user registration and login page. Your download will continue after you have registered or logged in.

Version 1.9.4 LATEST ALPHA (2020-12-21) Platforms:

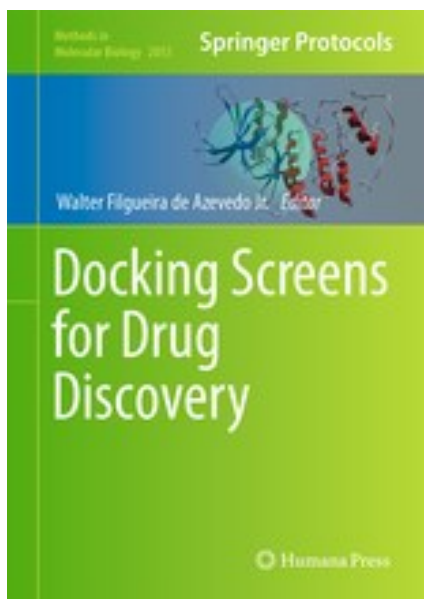
Latest pre-release ALPHA test version

- Source Code
- LINUX_64 OpenGL, CUDA, OptiX, OSPRay (Linux (RHEL 6.7 and later) 64-bit Intel/AMD x86_64 SSE, with CUDA 9.x, OptiX, OSPRay)
- MacOS 11.x, ARM64 (64-bit "M1" Macs) (Apple MacOS-X 11 or later)
- MacOS 10.15, x86_64 (64-bit Intel x86_64) (Apple MacOS-X 10.15 or later)
- MacOS X OpenGL (32-bit Intel x86) (Apple MacOS-X (10.10.x to 10.13.x) with hardware OpenGL (native bundle))
- Windows 32-bit (32-bit Intel x86) (Windows 10)
- Windows 64-bit, CUDA, OptiX, OSPRay (64-bit Intel x86_64) (Windows 10)

Version 1.9.3 (2016-11-30) Platforms:

We recommend that all users upgrade to VMD 1.9.3

Autor



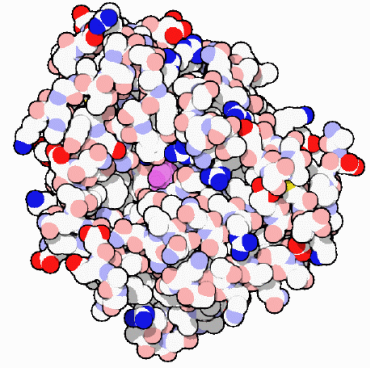
[Dr. Walter F. de Azevedo, Jr.](#) earned a BSc in Physics (1990), an MSc in Applied Physics (1992), and a DSc in Applied Physics (1997) from the University of São Paulo (Brazil). In his doctoral studies, Dr. Azevedo worked under the supervision of Prof. Yvonne Primerano Mascarenhas (University of São Paulo) and Prof. Sung-Hou Kim (University of California, Berkeley) on a split Doctoral program with a fellowship from the Brazilian Research Council (CNPq). During his first two years at Berkeley, he was under a CNPq fellowship (1993-95). Due to his performance, Prof. S.-H. Kim hired him as Visiting Researcher for the Department of Chemistry, University of California at Berkeley (1995-96).

The work developed during these three years at Berkeley resulted in his thesis about the structure of Cyclin-Dependent Kinase 2 (CDK2) in complex with inhibitors (PDB access code: [2A4L](#)) ([de Azevedo et al., 1996](#); [de Azevedo et al., 1997](#)). Dr. Azevedo is the first author of both papers, and these publications gathered more than [1,000 citations on the Web of Science](#). During 1997-98 he had a postdoc position at São Paulo State University (Unesp) with a [Fapesp](#) fellowship. He holds a habilitation degree in Physics (livre-docência) from the São Paulo State University (Unesp)(2004). In 1998, Dr. Azevedo participated in a research project with NASA that sent proteins to crystallize in a microgravity environment onboard the Space Shuttle Discovery (STS-95). This research had coverage of Brazilian [TV networks](#). He published a book entitled "[Docking Screens for Drug Discovery](#)" with Springer Nature in 2019. This book sold 46,000 copies (April 2024) with over 2 million dollars in sales (<https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-9752-7>). In 2020, the [Journal Plos Biology](#) ranked Dr. Azevedo among the most influential researchers in the world (Fields: Biochemistry & Molecular Biology and Biophysics).

Dr. Azevedo has vast editorial experience. He is the frontiers section editor (Bioinformatics/Biophysics) for the [Current Drug Targets](#), section editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) for the [Current Medicinal Chemistry](#), review editor for [Frontiers in Chemistry](#), associate editor for [Exploration of Drug Science](#), member of the editorial boards [Molecular Diversity](#) and the [Journal of Molecular Structures](#), and editor of Docking Screens for Drug Discovery (Methods of Molecular Biology)-Springer Nature. He is a reviewer for over 60 high-impact journals, including Nature Communications and Briefings in Bioinformatics. His research interests are interdisciplinary, with three main emphases: machine learning, complex systems, and computational systems biology. Dr. Azevedo has over 200 scientific publications about protein structures, computer models of complex systems, and simulations of protein systems. These workers have over 7300 citations on the Web of Science ([h-index: 48. m-quotient: 1.7](#)), +7800 citations in Scopus ([h-index: 57. 50](#)), and +9700 citations on Google Scholar ([h-index: 53](#)).

Referências

Site com informação sobre a estrutura tridimensional e o papel biológico de diversas proteínas (*[Molecule of the Month](https://pdbe.org/motm/)*): <https://pdbe.org/motm/>



Página do site *[Molecule of the Month](https://pdbe.org/motm/)* sobre a estrutura tridimensional das proteínas que se ligam à penicilina: <https://pdbe.org/motm/29>

Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD: visual molecular dynamics. J Mol Graph. 1996; 14(1):33-8, 27-28. doi: 10.1016/0263-7855(96)00018-5. PMID: 8744570. [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8744570/)

Obrigado!

