



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE FÍSICA  
FÍSICA MÉDICA BACHARELADO  
**GIULIA PICCIOLA BORDONI**

**Influência da concentração de nanopartículas de ouro do tipo  $(\text{Au})_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$   
em solução: uma análise utilizando dinâmica molecular**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Goiânia  
2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE FÍSICA

## **TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar o produto final, a autora e o orientador firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

### **1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)**

Nome completo da autora: Giulia Picciola Bordoni

Título do trabalho: Influência da concentração de nanopartículas de ouro do tipo (Au)<sub>144</sub>(SRCOO1-)<sub>60</sub> em solução: Uma análise utilizando dinâmica molecular

### **2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [ ] NÃO<sup>1</sup>**

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta à autora e ao orientador; b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

#### **Casos de embargo:**

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

**Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Giulia Picciola Bordoni, Discente**, em 01/09/2023, às 09:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de](#)



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Colherinhas De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 01/09/2023, às 10:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4011782** e o código CRC **79B5B9A4**.

**GIULIA PICCIOLA BORDONI**

**Influência da concentração de nanopartículas de ouro do tipo  $(\text{Au})_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$   
em solução: uma análise utilizando dinâmica molecular**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Orientador: Guilherme Colherinhas de Oliveira

Goiânia  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Bordoni, Giulia Picciola

Influência da concentração de nanopartículas de ouro do tipo Au144SRCOO1-60 em solução: uma análise utilizando Dinâmica Molecular. [manuscrito] / Giulia Picciola Bordoni. - 2023. LXXX, 80 f.: il.

Orientador: Prof. Guilherme Colherinhas de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Física (IF), Física Médica, Goiânia, 2023.

Bibliografia. Apêndice.

Inclui siglas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Dinâmica Molecular . 2. Nanopartículas de Ouro. 3. Interação iônica.. I. Oliveira, Guilherme Colherinhas de, orient. II. Título.

CDU 539



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE FÍSICA

## ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos dezesseis dias do mês de agosto do ano de 2023 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “**Influência da concentração de nanopartículas de ouro do tipo (Au)144(SR001)-60 em solução: Uma análise utilizando dinâmica molecular**”, de autoria de **Giulia Picciola Bordoni**, do curso de Física Médica, do Instituto de Física da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Guilherme Colherinhas de Oliveira (IF/UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Prof. Dr. Douglas Xavier de Andrade (IFG) e Prof. Dr. Agnaldo Rosa de Almeida (CCET/UEG). Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição da estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de **10,0** (dez), tendo sido o TCC considerado **aprovado**.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **DOUGLAS XAVIER DE ANDRADE, Usuário Externo**, em 28/08/2023, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Colherinhas De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 28/08/2023, às 17:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Agnaldo Rosa de Almeida, Usuário Externo**, em 29/08/2023, às 11:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3999583** e o código CRC **3AFBF470**.

*Não há exemplo maior de dedicação do que o da nossa família. À minha querida família, que tanto admiro, dedico o resultado do esforço realizado ao longo deste percurso.*

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de aproveitar este momento para expressar minha profunda gratidão a todos que foram fundamentais na jornada de realização deste trabalho de conclusão de curso (TCC). É com muita alegria que dedico este momento a agradecer às pessoas e instituições que estiveram ao meu lado durante todo o processo.

Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu orientador, Guilherme Colherinhas de Oliveira, por sua orientação, dedicação e paciência ao longo deste trabalho. Suas orientações precisas, *insights* valiosos e disponibilidade para esclarecer minhas dúvidas foram essenciais para o desenvolvimento e aprimoramento deste projeto. Sou grata por sua sabedoria e comprometimento em me guiar no caminho da pesquisa acadêmica.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), expressei minha sincera gratidão pela oportunidade de ser bolsista por dois anos consecutivos. Agradeço pelo apoio financeiro e pela confiança depositada em meu potencial como pesquisadora. A experiência adquirida durante esses anos foi inestimável para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

À Universidade Federal de Goiás (UFG), minha instituição de ensino, agradeço por proporcionar um ambiente acadêmico rico em conhecimento e recursos. Sou grata por fazer parte desta instituição renomada, que contribuiu significativamente para minha formação.

Minha gratidão se estende à minha amada família - minha mãe Ornela, meu pai Waldir e minha irmã Graziela. Vocês são minha base, meu apoio incondicional e minha fonte constante de inspiração. Agradeço por sempre acreditarem em mim, me encorajarem nos momentos de desafios e compartilharem das minhas conquistas. Seu amor e suporte foram fundamentais para que eu pudesse trilhar esse caminho acadêmico.

Também gostaria de agradecer aos meus colegas de universidade. Obrigada por compartilharem conhecimentos, experiências e por serem uma fonte constante de motivação. Juntos, enfrentamos desafios, superamos obstáculos e crescemos como profissionais. Sou grata por cada momento de troca e aprendizado que tivemos ao longo desses anos.

Por fim, mas certamente não menos importante, agradeço a Deus por Sua presença em minha vida. Agradeço por Sua orientação, força e bênçãos que me acompanharam em cada etapa deste percurso acadêmico. Sua fé inabalável e Sua graça foram fundamentais para minha perseverança e sucesso.

A todos que mencionei, este trabalho não seria possível sem o apoio, o amor e a contribuição de cada um de vocês. Sou grato por fazerem parte da minha jornada e por terem deixado uma marca indelével em minha vida.

*Eu denomino meu campo de Gestão do Conhecimento, mas você não pode gerenciar conhecimento. Ninguém pode. O que pode fazer - o que a empresa pode fazer - é gerenciar o ambiente que otimize o conhecimento. (PRUSAK, Laurence, 1997).*

Bordoni P., Giulia. Influência da concentração de nanopartículas de ouro do tipo  $(\text{Au})_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$  em solução: Uma análise utilizando dinâmica molecular. 2023. 64 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás.

## RESUMO

Neste estudo, foi investigado o comportamento das interações entre nanopartículas (NPs) de ouro funcionalizadas, especificamente do tipo  $(\text{Au})_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$  em solução de água e íons de sódio ( $\text{Na}^{1+}$ ). Essas nanopartículas desempenham um papel crucial em pesquisas sobre necrose e dano mitocondrial em diversas linhas celulares, sendo essencial compreender sua capacidade de inserção e penetração em membranas lipídicas, e como isso se relaciona com sua carga e composição superficial (funcionalização). O estudo foi executado empregando simulações de dinâmica molecular clássica (DM), juntamente com protocolos analíticos desenvolvidos para avaliar os impactos do aumento na quantidade de nanopartículas em solução, resultando no consequente aumento na concentração das AuNPs. O objetivo foi investigar como essa variação afeta a interação energética entre as nanopartículas e os íons, a distribuição de Ligações de hidrogênio (LHs) formadas entre as nanopartículas e as moléculas de água, o tempo de vida dessas LHs, bem como as mudanças no arranjo espacial e na dinâmica e mobilidade das nanopartículas em solução. Ao explorar esses aspectos, buscamos compreender como o aumento da concentração de AuNPs pode impactar as propriedades e comportamento dessas nanoestruturas em solução aquosa. Esses *insights* são relevantes para fornecer uma compreensão mais completa sobre as interações das nanopartículas de ouro em um ambiente biologicamente relevante, e podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e diagnósticas mais eficazes baseadas em nanotecnologia.

**Palavras-chave:** Dinâmica Molecular, Nanopartículas de Ouro, Interação iônica.

## ABSTRACT

In this study, we investigated the behavior of interactions between functionalized gold nanoparticles (NPs), specifically of the  $(\text{Au})_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$  type, and sodium ions ( $\text{Na}^{1+}$ ) in aqueous solution. These nanoparticles play a crucial role in research on necrosis and mitochondrial damage in several cell lines, and it is essential to understand their ability to insert and penetrate lipid membranes, and how this relates to their charge and surface composition (functionalization). The study was conducted utilizing classical molecular dynamics simulations (MD) in conjunction with developed analytical protocols to assess the impacts of increasing the quantity of nanoparticles in the solution, resulting in a subsequent rise in AuNP concentration. The objective was to investigate how this variation affects the energetic interaction between nanoparticles and ions, the distribution of hydrogen bonds (HBs) formed between nanoparticles and water molecules, the lifetime of these HBs interactions, as well as changes in the spatial arrangement and on the dynamics and mobility of nanoparticles in solution. By exploring these aspects, we seek to understand how increasing the concentration of AuNPs can impact the properties and behavior of these nanostructures in aqueous solution. These insights are relevant to provide a more complete understanding of the interactions of gold nanoparticles in a biologically relevant environment, and may contribute to the development of more effective therapeutic and diagnostic strategies based on nanotechnology.

**Keywords:** Molecular Dynamics, Gold Nanoparticles, Ionic Interaction.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mudanças na proporção do aspecto, espessura das nanocápsulas e concentração de ouro afetam a cor da solução. Essas alterações influenciam as propriedades de absorção das nanopartículas, levando a diferentes cores observadas. Adaptada de Khan e Saeed, 2014[4]. . . . .	2
Figura 2 – Estrutura multicamada das NPs: camada superficial, camada de revestimento e núcleo. . . . .	3
Figura 3 – Estrutura do núcleo $(Au)_N(NP)_M$ com $N = 144$ . Formato esférico em perspectiva ortogonal. Essa figura retrata artisticamente uma AuNP, utilizada com propósitos didáticos e ilustrativos: átomos de ouro em esferas amarelas. . . . .	5
Figura 4 – Uso de um conjunto de estruturas de referência de <i>nanoclusters</i> de $Au(SR)_y$ conhecidos, em que diversos candidatos para a estrutura da camada de átomos de enxofre são construídos ao redor do núcleo de ouro do <i>cluster</i> desconhecido, com classificação seletiva das estruturas mais prováveis. Código de cores: Alaranjado = Átomos de ouro; Amarelo = Átomos de enxofre; Ciano = esqueleto de carbono nos ligantes; Vermelho = Oxigênio. Adaptada de Malola <i>et al</i> , 2019[28]. . . . .	6
Figura 5 – Representação visual da interação entre um núcleo de ouro ( $Au_{144}$ ) e os ligantes de alquiltiol, com interface Au-S, ligada à uma cadeia carbônica $C_{11}H_{22}$ conectada à uma cabeça polar com grupo carboxílico ( $-COO^{1-}$ ). Código de cores: Amarelo = Átomos de ouro; Marrom = Átomos de enxofre; Verde = Átomos de carbono; Cinza = Átomos de hidrogênio; Vermelho = Átomos de oxigênio. . . . .	8
Figura 6 – Representação visual da $(Au)_{144}(SR_{COO}^{1-})$ com as partículas periodicamente repetidas, por meio do uso do PBC <i>box</i> . Código de cores: Amarelo = Átomos de ouro; Ciano = Átomos de enxofre e esqueleto do carbono nos ligantes. . . . .	15
Figura 7 – Todas as quatro configurações iniciais em suas respectivas caixas de simulação. Código de cores: Amarelo = Átomos de ouro; Verde = Átomos de carbono; Vermelho = Átomos de Oxigênio; Azul = íons $Na^{1+}$ . Moléculas de água em representação de linha vermelha/branca. . . . .	21
Figura 8 – Modelo AuNP simulado. (a) AuNP $Au_{144}(SR_{COO}^{1-})_{60}$ ; (b) AuNP na cavidade de solução aquosa; (c) núcleo de Au na cavidade de AuNP na água; (d) Cavidade do AuNP. Código de cores: Amarelo = Átomos de ouro; Verde = Átomos de carbono; Vermelho = Átomos de Oxigênio; Superfície Vermelho-Branco = Mapa de cavidades de AuNP em solução aquosa. . . . .	24

Figura 9 – Perfil de densidade média de massa [em kg/m <sup>3</sup> ] de AuNPs e íons em solução para (a) Configurações-01; (b) Configurações-02; (c) Configurações-03, e (d) Configurações-04, ao longo do eixo z [em nm] da caixa de simulação. . . . .	32
Figura 10 – Distância média entre AuNPs (a) Configurações-02 para AuNP#1 e AuNP#2 (linha vermelha); (b) Configurações-03 para AuNP#1 e AuNP#2 (linha vermelha); e (c) Configurações-04 para AuNP#1 e AuNP#2 (linha vermelha), AuNP#1 e AuNP#3 (linha preta) e AuNP#2 e AuNP#3 (linha azul). . . . .	33
Figura 11 – Detalhe da estrutura criada pelo <i>cluster</i> de AuNPs em solução aquosa para a Configuração-04. A região destacada indica a caixa de simulação e as demais regiões de réplica considerando as condições de contorno periódicas. Íons foram omitidos. . . . .	34
Figura 12 – Função de Distribuição Radial (RDF), $G(r)$ , considerando o núcleo ouro de AuNPs nas Configurações-02, 03 e 04. (a) Configuração-02: AuNP#1 com AuNP#2; (b) Configuração-03: AuNP#1 com AuNP#2; (c) Configuração-04: AuNP#1 com AuNP#2, AuNP#1 com AuNP#3 e AuNP#2 com AuNP#3; (d) Configuração-04: todos AuNP. . . . .	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Composição das caixas de simulação contendo AuNP, Na <sup>1+</sup> e moléculas de água. O volume inicial corresponde ao volume exato, em nm <sup>3</sup> , da configuração gerada com o programa Packmol. O volume final corresponde à média do volume obtido na última simulação de DM de 100 ns, com o valor expresso em nm <sup>3</sup> ± RMSD. . . . .	21
Tabela 2 – Média da Energias de interação de Coulomb ( $E_C$ ) para auto-interação de AuNP, entre diferentes AuNPs, AuNPs-íons e AuNPs-moléculas de água (em kJ/mol) para Configurações-1 a 4. *Por número de AuNP em solução. RMSD são mostrados para todas as interações médias. AutoInt (Auto Interação). . . . .	26
Tabela 3 – Média da energia de interação de Coulomb ( $E_C$ ) para componentes das AuNP (núcleo Au e funcionalização –SRCOO <sup>1-</sup> ), em kJ/mol, para as Configurações-1 a 4. Por número de AuNP em solução. RMSD são mostrados para todas as interações médias. *Para a mesma AuNP; ** Para diferente AuNP; ***Média. O termo –SR corresponde à –SRCOO <sup>1-</sup> . . . . .	27
Tabela 4 – Média da energias médias de interação de Lennard-Jones ( $E_{LJ}$ ) para auto-interação de AuNP, entre diferentes AuNPs, AuNPs-íons e AuNPs-moléculas de água (em kJ/mol) para Configurações-1 a 4. *Por número de AuNP em solução. . . . .	27
Tabela 5 – Média da energia de interação de Lennard-Jones $E_{LJ}$ para componentes AuNP (núcleo Au e funcionalização –SRCOO <sup>1-</sup> ), em kJ/mol, para as Configurações-1 a 4. Por número de AuNP em solução. RMSD são mostrados para todas as interações médias. *Para a mesma AuNP; ** Para diferente AuNP; ***Média. O termo –SR corresponde à –SRCOO <sup>1-</sup> . . . . .	28
Tabela 6 – Número de ligações de hidrogênio (LHs) estabelecidas entre AuNPs e moléculas de água. O tempo de vida das LH direto dessas interações também é destacado (em ps). Os resultados de números médios de LHs são mostrados (por AuNP) em solução. Parâmetros usados para obter o número médio de LHs: $\theta \leq 30^\circ$ e $R \leq 3,5$ nm. O tempo de vida das LHs e $\Delta G$ , para quebrar as interações das LHs foram obtidos usando autocorrelação de acordo com a teoria de referências [Van der Spoel, Chandler e Luzar]. . . .	29
Tabela 7 – Coeficiente de difusão de Einstein para cada uma das AuNPs nas Configurações-01 a 04, em solução, e para o grupo de AuNPs. Resultados em $10^{-5}$ cm <sup>2</sup> /s.	36
Tabela 8 – Coeficiente de difusão de Einstein para núcleo de ouro individual e –SRCOO <sup>1-</sup> região das AuNPs nas Configurações-01 a 04, em solução aquosa. Resultados em $10^{-5}$ cm <sup>2</sup> /s. . . . .	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AuNP	Nanopartícula de Ouro
BOMD	<i>Born-Oppenheimer Molecular Dynamics</i>
CHARMM	<i>Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics</i>
DM	Dinâmica Molecular
$E_C$	Energia de Interação de Coulomb
$E_{LJ}$	Energia de Interação de Lennard-Jones
GROMACS	<i>GROningen MAchine for Chemical Simulations</i>
LJ	Lennard-Jones
LINCS	<i>Linear Constraint Solver</i>
MC	Mecânica Clássica
MM	Mecânica Molecular
NOM	Matéria Orgânica Natural
NP	Nanopartícula
OPLS	Potenciais Otimizados para Simulações de Líquidos, do inglês: <i>Optimized Potentials for Liquid Simulations</i>
OPLS-AA	Potenciais Otimizados para Simulações de Líquidos para todos os Átomos, do inglês: <i>Optimized Potentials for Liquid Simulations All-Atom</i>
PACKMOL	<i>Package for Packing Molecules</i>
PBC	<i>Periodic Boundary Conditions</i>
PME	<i>Particle-Mesh Ewald</i>
RDF	Função de Distribuição Radial
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SPC	<i>Simple Point Charge</i>
VMD	<i>Visual Molecular Dynamics</i>

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 – METODOLOGIA</b>	<b>9</b>
2.1 Dinâmica Molecular	9
2.2 Etapa de Equilibração	13
2.3 Condições Periódicas de Contorno	14
<b>3 – SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS</b>	<b>16</b>
3.1 softwares Utilizados	16
3.1.1 <i>OPLS-AA</i>	16
3.1.2 <b>Gromacs</b>	17
3.1.3 <b>Packmol</b>	19
3.1.4 <b>VMD</b>	19
3.2 Execução do Protocolo de Simulação	20
3.2.1 Construção da Caixa	20
3.2.2 Processo de Termalização	22
3.2.3 Processo de Produção	22
3.2.4 Parâmetro de Simulação	23
<b>4 – RESULTADOS</b>	<b>25</b>
4.1 Energia de interação de Coulomb	25
4.2 Energia de interação de van der Waals	27
4.3 Estrutura e dinâmica das ligações de hidrogênio	28
4.4 Análise Estrutural de AuNPs	30
4.5 Coeficiente de Difusão de Einstein	35
<b>5 – CONCLUSÃO</b>	<b>37</b>
Referências	39
<b>A – Apêndice</b>	<b>47</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Durante o período que abrange os anos de 1930 até os anos de 1980, houve avanços no desenvolvimento de métodos poderosos de imagem. Esses avanços revolucionaram a capacidade dos cientistas de explorar a matéria em escalas que antes eram inacessíveis com os microscópios de luz tradicionais. Assim, o estudo de pequenos objetos com alguns milhares de átomos tornou-se um grande desafio e o desenvolvimento de novas ferramentas para estudar a matéria microscópica deu origem à nanotecnologia usada em equipamentos como microscópios eletrônicos; tunelamento e varredura; força atômica e nanolitografia[1]. Essa “nova ciência” constitui o chamado caminho descendente ou *top-down*, onde um objetivo nanométrico pode ser elaborado, como um pequeno aglomerado de átomos metálicos, e depois manipulá-lo usando ferramentas tecnológicas apropriadas. Desde que a nanotecnologia foi apresentada pelo Prêmio Nobel Richard P. Feynman, durante sua famosa palestra de 1959 “Há muito espaço no fundo”[1], houve vários desenvolvimentos revolucionários neste campo. A combinação de imagens diretas manipuladas à distância, átomo por átomo, de estruturas artificiais, concretizou a noção de nanopartículas e instigou a imaginação de toda uma geração, como os nano-robôs e as nanomáquinas operando em nosso dia a dia, e mesmo dentro do corpo humano.

A nanotecnologia é responsável pela produção de uma ampla variedade de materiais em escala nano ( $10^{-9}$  m), incluindo as nanopartículas (NPs), que são uma classe abrangente de materiais constituídos por partículas com dimensões entre 1 e 100 nanômetros[2]. Materiais unidimensionais (1D) em escala nano incluem camadas, filmes finos e revestimentos de superfície, como chips de computadores[3]. Materiais bidimensionais (2D) em escala nano abrangem nanofios[3] e nanotubos[3]. Já os materiais tridimensionais (3D) nesta escala são formados por partículas como precipitados, colóides, pontos quânticos (pequenas partículas de material semicondutor) e materiais nanocristalinos.[3] A importância desses materiais foi reconhecida quando se verificou que essas partículas possuem propriedades únicas, que se diferem significativamente de seus equivalentes em escala macroscópica. Essas alterações têm um impacto nas propriedades físico-químicas das substâncias. Por exemplo, diferentes tipos de nanopartículas, como as de ouro (Au), de platina (Pt), de prata (Ag) e de paládio (Pd), apresentam cores características, tais como vermelho bordô, cinza amarelado, preto e preto profundo, respectivamente. Essa distinção é ilustrada na Figura ???. A cor da solução muda devido as variações na relação de aspecto, espessura da “casca” nano e concentração percentual de átomos que caracterizam a NP[4].

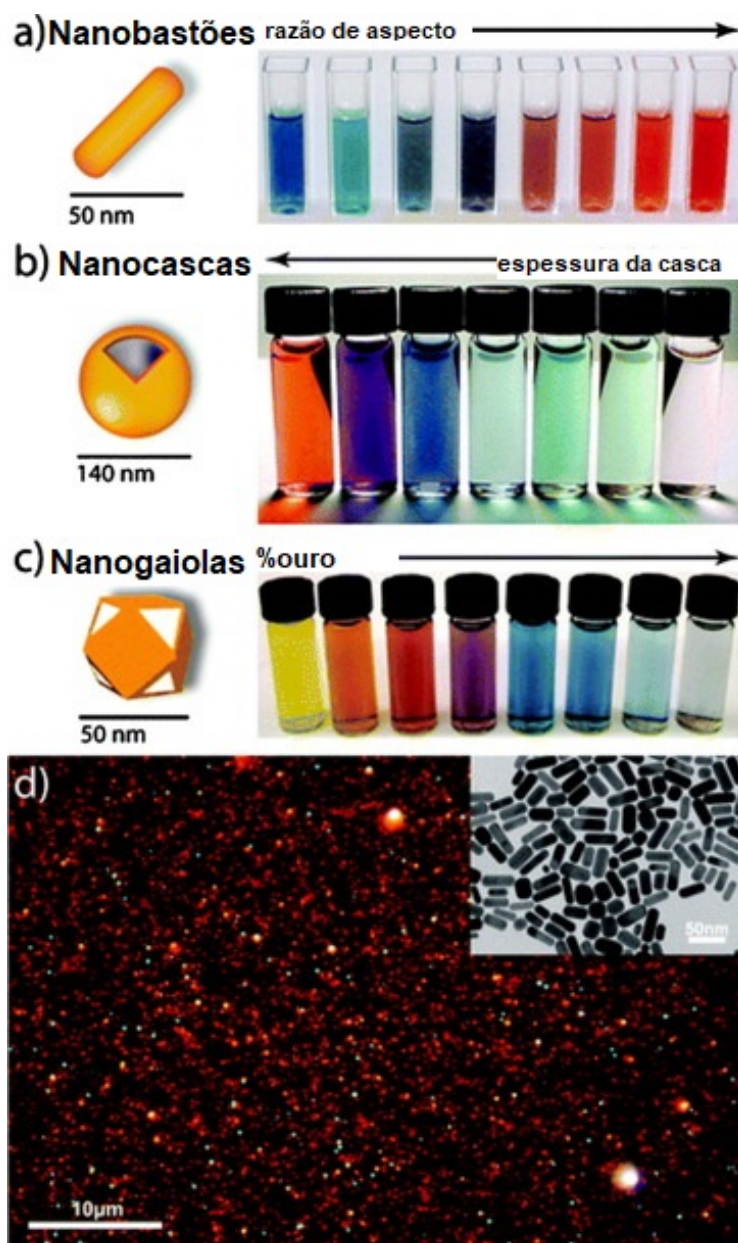


Figura 1 – Mudanças na proporção do aspecto, espessura das nanocápsulas e concentração de ouro afetam a cor da solução. Essas alterações influenciam as propriedades de absorção das nanopartículas, levando a diferentes cores observadas. Adaptada de Khan e Saeed, 2014[4].

A alteração de qualquer um dos elementos mencionados na figura 1 influencia as características de absorção dos NPs, geradas em variações nas cores de absorção observadas. As NPs não são simples moléculas por si só. Elas são compostas por três camadas distintas: (a) a camada superficial, que pode ser funcionalizada com uma variedade de pequenas moléculas, íons metálicos, surfactantes e polímeros; (b) a camada de revestimento, que é quimicamente diferente do núcleo em todos os aspectos; e (c) o núcleo, que é a porção central essencial das NPs, representado na figura 2. Devido a essas características excepcionais, esses materiais despertaram interesse por parte de pesquisadores em diversas áreas multidisciplinares[4].

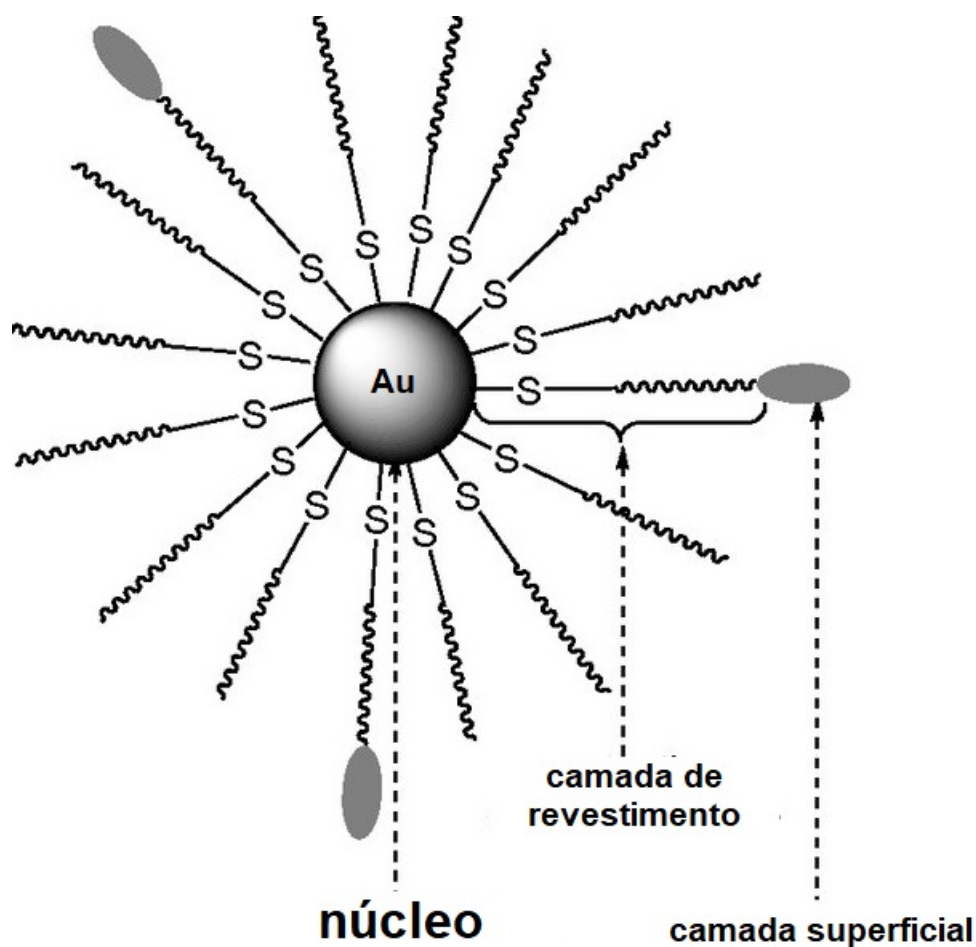


Figura 2 – Estrutura multicamada das NPs: camada superficial, camada de revestimento e núcleo.

As NPs são atualmente produzidas por métodos específicos em larga escala, diretamente relacionados aos processos de fabricação de materiais macroscópicos, como materiais mecânicos de alta qualidade, cosméticos, vidros inteligentes e outros[5]. Em termos de quantidade, isso engloba nanopartículas de sílica, dióxido de titânio, alumina, zinco e óxido de cério, bem como nanotubos de carbono, fulerenos, prata e nanopartículas de ferro para aplicações terapêuticas[6-9]. Muitas aplicações e benefícios potenciais da nanotecnologia incluem produtos energeticamente eficientes, como combustível e células solares, dispositivos eletrônicos aprimorados, incluindo transistores, diodo emissor de luz (LED) e monitores de plasma e computadores quânticos, avanços no tratamento de doenças como câncer, imagens aprimoradas e equipamento de diagnóstico[10-13].

A nanotecnologia apresenta uma interface multidisciplinar envolvendo física, química, biologia e engenharia[14]. O interesse em torno das NPs ocorre devido ao comportamento físico e químico decorrente de seu pequeno tamanho e dos efeitos que elas proporcionam quando comparadas a uma partícula, pois fazem a conexão entre materiais, estruturas atômicas ou arranjos moleculares[15]. Dependente do seu tamanho, as propriedades são frequentemente relatadas na literatura[16,17], e os fatores que mais contribuem para essa dependência são: (i) número de átomos de superfície cuja porcentagem diminui à medida que o tamanho do

NP aumenta em direção ao limite de volume e (ii) os efeitos do confinamento quântico nas menores escalas de comprimento ( $< 10$  nm) onde a estrutura eletrônica desempenha um papel importante na determinação da composição, estabilidade, estrutura e função de NPs[16,17]. É conhecido que a interação entre NPs e o ambiente biológico desencadeia uma competição entre diferentes estruturas que tendem a adsorver na superfície das nanopartículas[18]. Assim, as NPs oferecem oportunidades para criar diagnósticos multifuncionais terapêuticos e tratamentos para diversas doenças[19], apresentando aplicação em nanomedicina e bioquímica para entrega de medicamentos, da bioimagem, na detecção de agentes químicos/biológicos[20–23].

Atualmente, há várias empresas dedicadas ao desenvolvimento e aplicações de nanotecnologia no campo médico. Algumas das aplicações incluem o uso de nanotecnologia para o desenvolvimento de drogas anticancerígenas, implantes de bombas de insulina e terapia genética[24]. Os *nanobots* são robôs extremamente pequenos, com aproximadamente 50-100 nm de largura, que desempenham funções altamente específicas[24]. Esses *nanobots* podem ser utilizados de maneira muito eficaz para a entrega de drogas, uma vez que, normalmente, as drogas se dispersam pelo corpo inteiro antes de alcançar a área afetada pela doença. No entanto, com o uso da nanotecnologia, as drogas podem ser direcionadas para locais específicos, o que aumenta a eficácia do tratamento e reduz a probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais indesejados[24]. Muitos avanços nessa área foram impulsionados pelo desenvolvimento de sensores bioanalíticos baseados no conceito de competição de superfície[25], com o objetivo de criar dispositivos para reações seletivas de bioreconhecimento, como glicose ou antibióticos, por meio de um elemento transdutor ou detector, que permite a quantificação precisa da quantidade desse analito. O nanodiagnóstico é fundamentado na tecnologia de biossensores, nanoagentes que se destacam como um dos sistemas compactos mais promissores atualmente. Esses biossensores são compostos por elementos de reconhecimento biológico, como DNA e proteínas[25].

As nanopartículas de ouro (AuNPs) representam um tipo de nanoagente que desempenham um papel diversificado. Elas possuem uma variedade de aplicações, contribuindo para aprimorar a detecção de moléculas biológicas[26]. As AuNPs são ultrapequenas ( $< 2$  nm) de definição molecular e monodispersidade atômica[26], com fórmulas moleculares como  $(Au)_N(SR)_M$ , com  $(N, M) = (12, 18); (38, 24)$  e  $(144, 60)$ . Cada AuNP contém um número distinto de átomos de ouro protegidos por um número específico de ligantes de tiolato[27], que diferem na aparência de suas contrapartes metálicas ou plasmônicas maiores, que são comumente considerados como tendo diâmetros de núcleo maiores que 2 nm.

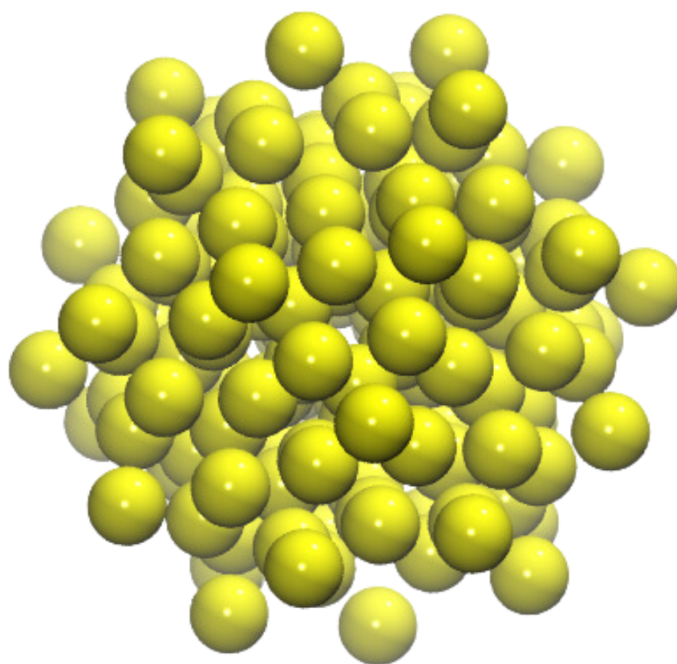


Figura 3 – Estrutura do núcleo  $(Au)_N(NP)_M$  com  $N = 144$ . Formato esférico em perspectiva ortogonal. Essa figura retrata artisticamente uma AuNP, utilizada com propósitos didáticos e ilustrativos: átomos de ouro em esferas amarelas.

As nanopartículas de ouro, figura 3, são capazes de ser sintetizadas por um número considerável de técnicas simples, abrangendo métodos físicos como ablação a laser, rotas químicas como métodos solvotérmicos e abordagens ecológicas que são conduzidas de maneira biológica[27]. No caso do método sintético químico convencional, o ouro se apresenta principalmente como ácido cloroáurico ( $HAuCl_4$ ) e, com a ajuda de citrato aquoso por meio de reação redox, forma-se a AuNP. No campo biomédico, a biocompatibilidade das AuNPs desempenham um papel crucial na aplicação *in vivo* dessas partículas. As AuNPs têm mostrado um potencial promissor no tratamento anticancerígeno[27] e na aplicação de biossensores[27] em nanoescala, devido à sua capacidade de modificação de superfície, seu papel como transportadores macromoleculares e por suas características físicas, especialmente suas propriedades ópticas. A ressonância plasmônica de superfície localizada (LSPR) é considerada um recurso óptico fundamental e uma das características mais fascinantes das AuNPs, das quais a detecção de imagens biomédicas baseadas em nano ouro e a terapia fototérmica se beneficiam amplamente[27].

A superioridade das AuNPs como agentes antibacterianos tornou-se um foco de pesquisa atualmente. A resistência bacteriana a drogas é um grande desafio na terapia antibacteriana devido ao abuso de antibióticos e à formação de biofilmes[24]. Além disso, as AuNPs são capazes de se conjugar com aptâmeros, antibióticos, peptídeos antimicrobianos e antígenos bacterianos específicos, o que demonstra sua atividade antibacteriana de várias maneiras: bom desempenho de entrega de drogas e mediação da resposta imune[24]. As estruturas de moléculas orgânicas que funcionam como ligantes protetores desempenham um papel crucial na síntese e funcionalização de nanopartículas metálicas (NPs). Esses ligantes atuam como agentes

protetores, evitando a agregação e controlando o tamanho das NPs metálicas. Atualmente, essas estruturas são adaptadas para melhorar as propriedades de superfície das NPs, visando aplicações específicas. Entre os diversos ligantes orgânicos utilizados para proteger as nanopartículas de ouro (AuNPs), os tiolatos são especialmente relevantes devido à forte ligação formada entre o ouro e o enxofre. Assim, o termo "SR" representa o ligante tiolato[27–31], mostrado na figura 4[28]. O processo envolve a redução de derivados de ouro com borohidreto de sódio em solvente orgânico, na presença de ligantes de tiol, utilizando um sistema líquido-líquido bifásico ou solvente adequado. As AuNP são estabilizadas por ligações relativamente fortes de Au-S. As nanopartículas de ouro protegidas com tiolato têm aplicações significativas em diversos campos, como biologia[32,33], catalisadores baseados em *clusters* Au[34,35] e sensores quimiorresistivos[36].

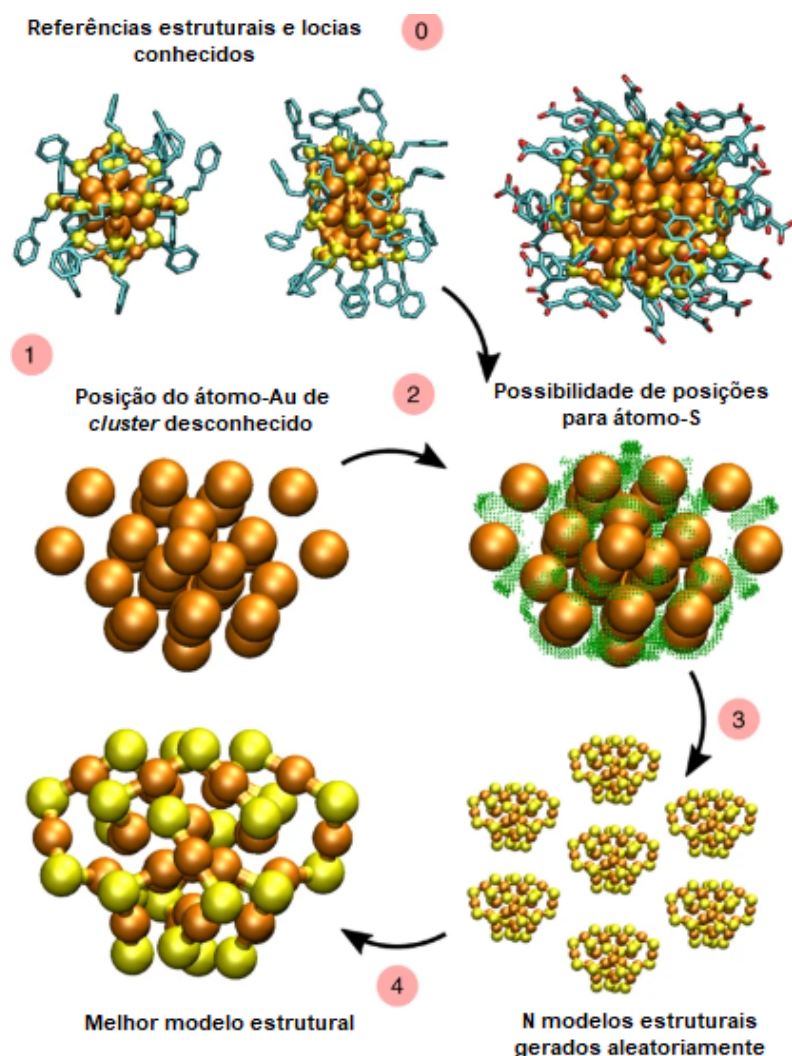


Figura 4 – Uso de um conjunto de estruturas de referência de *nanoclusters* de  $Au(SR)_y$  conhecidos, em que diversos candidatos para a estrutura da camada de átomos de enxofre são construídos ao redor do núcleo de ouro do *cluster* desconhecido, com classificação seletiva das estruturas mais prováveis. Código de cores: Alaranjado = Átomos de ouro; Amarelo = Átomos de enxofre; Ciano = esqueleto de carbono nos ligantes; Vermelho = Oxigênio. Adaptada de Malola *et al*, 2019[28].

As AuNPs têm sido exploradas na formação de conjugados para gerar sistemas transportadores, sendo inseridos em uma solução de substrato para gerar o conjugado desejado. As interações entre as AuNPs devem ser fortes e de longo alcance, pois melhoram o desempenho medicinal. Essa característica afeta sua hidrossolubilidade e sua capacidade de penetrar nas membranas celulares, principalmente nas membranas extracelulares carregadas positivamente[38], pois podem causar morte celular em larga escala em comparação com partículas carregadas negativamente que permanecem na região fora da célula.

Nesse contexto, simulações computacionais em escala atômica podem ser usadas para obter informações sobre as propriedades dos nanomateriais comumente usados e para entender as propriedades de AuNP em ambientes puramente aquosos ou considerado alguns componentes extras na simulação, proporcionando uma melhor modelagem do ambiente biológico[39,40]. No entanto, considerar todo o ambiente biológico e sua diversidades iônica e molecular pode aumentar o custo computacional da simulação. Apesar da necessidade de aproximações, simulações computacionais têm mostrado bons resultados para o estudo de nanopartículas/moléculas em soluções aquosas ou mesmo interagindo com outras nanopartículas ou regiões que caracterizam membranas, por exemplo[41-43].

O método de dinâmica molecular (DM) é um método confiável e preciso em nanoescala, pois pode caracterizar propriedades estruturais, energéticas e dinâmicas de vários sistemas nanoestruturados [42,44-48]. Em geral, o processo de modelagem computacional pode ser dividido em três etapas[49]: (i) construir um *framework* que será usado para obter uma configuração de equilíbrio usando simulações computacionais; (ii) definir como serão descritas as interações envolvendo as nanopartículas do sistema, escolhendo o campo de força adequado para modelar as interações atômicas; e finalmente (iii) realizar uma simulação para gerar configurações (trajetórias) contendo as posições e velocidades que descrevem a evolução dos sistemas em análise. Este método da DM tem mostrado excelentes resultados para sistemas biológicos quando propriedades extraídas das simulações são comparadas com resultados experimentais [41,46,50-53]. Dessa maneira, simulações DM podem colaborar no entendimento de alguns fenômenos que não são obtidos com precisão devido a restrições e limitações de medições laboratoriais em nanoescala. Há uma dependência do método computacional com o campo de força escolhido para modelar as interações[54], porém, tais modelos são atualmente muito precisos.

Este trabalho objetiva estudar o comportamento das interações entre nanopartículas de ouro funcionalizadas (AuNPs) do tipo  $(\text{Au})_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$  e íons de sódio ( $\text{Na}^{1+}$ ), em solução aquosa, usando o método de DM clássica. A figura 5 mostra uma representação visual da interação entre um núcleo de ouro ( $\text{Au}_{144}$ ) e os ligantes de alquiltiol. Essa interação ocorre através de uma interface Au-S, onde o átomo de enxofre (S) conecta-se à cadeia de carbono  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}$ , e essa cadeia de carbono está conectada à uma cabeça polar que contém um grupo carboxílico ( $-\text{COO}^{1-}$ ). Por meio dessas simulações, buscou-se avaliar como o aumento do número de nanopartículas em solução pode modificar diversos aspectos relevantes como a

interação energética entre as AuNPs e os íons de sódio, a distribuição de ligações de hidrogênio (LHs) entre as nanopartículas e as moléculas de água, o tempo de vida das interações LHs e o arranjo espacial das nanopartículas, bem como suas dinâmicas e mobilidade em solução.

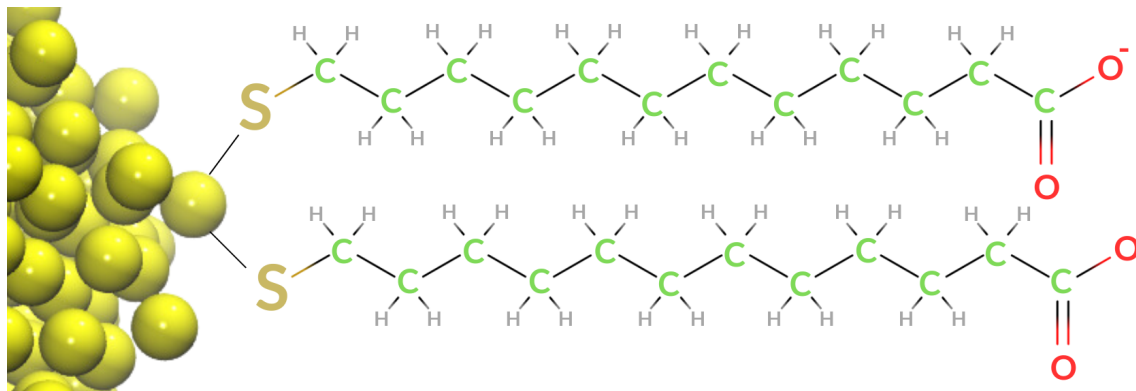


Figura 5 – Representação visual da interação entre um núcleo de ouro (Au<sub>144</sub>) e os ligantes de alquiltiol, com interface Au-S, ligada à uma cadeia carbônica C<sub>11</sub>H<sub>22</sub> conectada à uma cabeça polar com grupo carboxílico (-COO<sup>1-</sup>). Código de cores: Amarelo = Átomos de ouro; Marrom = Átomos de enxofre; Verde = Átomos de carbono; Cinza = Átomos de hidrogênio; Vermelho = Átomos de oxigênio.

Durante a elaboração desta dissertação, a organização foi concebida objetivando facilitar a compreensão do estudo realizado sobre as interações das AuNPs em meio aquoso. A primeira seção do trabalho é dedicada à Introdução, Capítulo 1, na qual o tema é contextualizado, apresentando a relevância da pesquisa e seus objetivos. Na metodologia, Capítulo 2, foi abordado a fundamentação teórica, que inclui uma revisão da literatura sobre simulações de DM, abordando suas propriedades estatísticas, condições periódicas de contorno e características físico-químicas. Em seguida, foi detalhado como a metodologia utilizada com as simulações de DM foram conduzidas, os parâmetros utilizados e as etapas de análise dos resultados. É nessa seção Simulações Computacionais, Capítulo 3, que descrevemos a escolha do tipo de AuNPs estudadas, a formulação dos sistemas em solução aquosa e o protocolo de simulação. O Capítulo 4 apresenta os resultados obtidos. Neste capítulo, descrevemos os dados coletados a partir das simulações, incluindo as energias de interação, a distribuição das ligações de hidrogênio (LHs) e as análises de arranjo espacial e mobilidade das AuNPs em função da concentração em solução. Os resultados são acompanhados de gráficos e tabelas para facilitar a visualização e interpretação dos dados. Por fim, a conclusão apresentada no Capítulo 5 resume os principais achados do estudo, enfatizando sua importância para o avanço do conhecimento científico sobre as AuNPs em ambiente aquoso.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Dinâmica Molecular

No estudo sobre a origem da vida, um cientista explora a evolução através de diversas abordagens, incluindo métodos tradicionais como anatomia comparativa, paleontologia e a evolução do universo, bem como técnicas mais recentes, como as da biologia molecular. A complexidade das hipóteses torna evidente a existência de uma intrincada rede de entidades químicas e sistemas biológicos que evoluem, gerando dinamismo no nível molecular. Para compreender esse fenômeno, os avanços nas técnicas de programação e o aumento do poder computacional têm se tornado cruciais nas ciências da vida. Através da modelagem computacional, tornou-se possível investigar sistemas mais complexos. Essas abordagens permitem a exploração detalhada e a simulação de processos biológicos, contribuindo significativamente para a compreensão das origens e evolução da vida em nossa complexa biosfera.

A Dinâmica Molecular clássica (DM) é uma ferramenta que, a partir do movimento físico dos átomos e das moléculas, obtém propriedades energéticas e estruturais. Ela surgiu como um dos primeiros métodos de simulação para a dinâmica dos líquidos por Alder e Wainwright[55] e por Rahman[55], no final dos anos 1950 e início dos anos 1960. Uma das principais áreas de atuação da DM é o melhoramento de estruturas tridimensionais de proteínas e outras macromoléculas, que são obtidas por análises experimentais como cristalografia de Raios-X ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN)[56]. Além disso, na física, a Microscopia de Força Atômica é utilizada para investigar fenômenos em escalas atômicas, moleculares e nanoestruturais, bem como para analisar as propriedades físicas[57.]

A DM é uma extensão da Mecânica Molecular (MM) e a sua metodologia baseia-se nos princípios da Mecânica Clássica (MC), onde o comportamento dinâmico microscópico de um sistema molecular é simulado através da escolha do potencial entre estas partículas, dos átomos individuais que compõem o sistema e da integração numérica das equações que regem o seu movimento. Para se obter as propriedades macroscópicas de interesse, a aplicação da mecânica estatística é requerida, calculando propriedades observáveis macroscópicas a partir de outras microscópicas.[58]

Nas simulações moleculares, um sistema é usualmente inserido em uma "caixa", uma vez que o processo de preparação inclui a definição de um volume limitado e a inserção de uma certa quantidade de moléculas dentro desse volume. A simulação subsequente calcula como essas moléculas se comportam nesta caixa e as propriedades desejadas, como densidade ou viscosidade, que são derivadas do movimento simulado dos átomos. Logo, são baseadas na solução das equações de movimento de Newton para cada átomo  $i$ [58]:

$$F = -\nabla V(r, ff) \quad (1)$$

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = - \frac{\partial V(\vec{r}, ff)}{\partial r_i}, \quad (2)$$

Na formulação lagrangiana, a equação de movimento para um dado sistema pode ser calculada usando a equação de Euler-Lagrange[58]:

$$\frac{\partial L}{\partial r} - \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial L}{\partial \dot{r}} \right) = 0$$

onde  $L$  é a lagrangiana, dada pela diferença entre a energia cinética  $K$  e a energia potencial  $V$ [58]:

$$L(r, \dot{r}, t, ff) = K(\dot{r}) - V(r, t, ff). \quad (4)$$

Em outras palavras, a equação de Euler-Lagrange é a condição pela qual a trajetória  $r(t)$  que minimiza a ação é determinada[58].

$$S[r(t)] = \int_{t_i}^{t_f} L(r(t), \dot{r}(t), t) dt \quad (5)$$

Por outro lado, na formulação hamiltoniana, as equações de movimento são obtidas a partir das equações de Hamilton[58]:

$$\frac{dr}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p} \quad \text{e} \quad \frac{dp}{dt} = - \frac{\partial H}{\partial r},$$

em que:

$$H(p, r, m, ff) = V(r, t, ff) + K(p, m). \quad (7)$$

onde  $r_i$ ,  $p_i$ ,  $m_i$  e  $ff$  são, respectivamente, a coordenada, seu momento conjugado, a massa do átomo  $i$  e os parâmetros do campo de força considerado, sendo  $H$  a função hamiltoniana, dada pela soma da energia cinética  $K(p, m)$  e da energia potencial  $V(r)$ , e  $t$  a variável tempo. A energia cinética  $K(p, m)$  pode ser escrita como[58]:

$$K(p, m) = \sum_{i=1}^n \frac{p_i^2}{2m_i} = \sum_{i=1}^n \frac{m_i v_i^2}{2}, \quad (8)$$

que depende apenas da massa e velocidade do átomo  $i$ . A energia potencial depende das coordenadas e dos parâmetros do campo de força  $V(r, t, ff)$ , sendo escrita como[58]:

$$V(r, t, ff) = V(r_1, r_2, \dots, r_n; t_1, t_2, \dots, t_n; ff_1, \dots, ff_n), \quad (9)$$

Essas equações de movimento descrevem as trajetórias que minimizam a ação  $S[r(t)] = \int_{t_i}^{t_f} L(r(t), \dot{r}(t), t) dt$ , proporcionando uma perspectiva variacional da dinâmica do sistema. Juntas, as equações de Euler-Lagrange e as equações de Hamilton oferecem abordagens

potentes e complementares para analisar as trajetórias e o comportamento de átomos e partículas em sistemas clássicos.

Sabendo que uma partícula em um sistema pode sofrer a ação de uma força  $f$ , ao usar as equações de movimento newtoniano (equação 2) é descrita a evolução temporal[58]:

$$\frac{dr_i(t)}{dt} = v_i(t), \quad (10)$$

e

$$\frac{dv_i(t)}{dt} = \frac{f_i}{m_i}. \quad (11)$$

A equação 11 é conhecida como diferencial de segunda ordem acoplada, e sua solução requer a utilização de um método numérico de diferenciação finita. Neste estudo, foi empregado o método de Verlet[58] para obter uma solução.

Após a posição ( $r$ ) ser determinada para o tempo ( $t + \Delta T$ ), é necessário a resolução da equação do movimento de Newton[56-57]. Logo, com o método numérico de diferenças finitas, as próximas posições serão dadas a partir de uma expansão de Taylor em torno de  $r_i(t)$ , denominando o algoritmo de Verlet. Assim[58],

$$r_i(t + \Delta T) = r_i(t) + \dot{r}_i(t)\Delta T + \frac{\ddot{r}_i(t)}{2!} + \dots, \quad (12)$$

$$r_i(t - \Delta T) = r_i(t) - \dot{r}_i(t)\Delta T + \frac{\ddot{r}_i(t)}{2!} - \dots, \quad (13)$$

e tomando as equações 12 e 13 é obtido a posição  $r_i$  no algoritmo de Verlet[58]:

$$r_i(t + \Delta T) = 2r_i(t) - r_i(t - \Delta T) + \ddot{r}_i(t)\Delta T^2, \quad (14)$$

de maneira que a aceleração é dada por[58]:

$$\ddot{r}_i(t) = \frac{f_i(t)}{m_i}, \quad (15)$$

O algoritmo de Verlet usa as posições e acelerações no tempo  $t$  e a posição no tempo ( $t - \Delta T$ ) para calcular a nova posição no tempo ( $t + \Delta T$ ), em que devem ser armazenadas em cada interação. Uma variante é o algoritmo de *velocity* de Verlet, que obtém as posições, velocidades e acelerações no mesmo intervalo de tempo, tal que[58]:

$$r_i(t + \Delta T) = r_i(t) + \dot{r}_i(t)\Delta T + \frac{\ddot{r}_i(t)}{2}\Delta T^2 \quad (16)$$

e

$$\dot{r}_i(t)\Delta T = \frac{1}{2}(\ddot{r}_i(t) + \ddot{r}_i(t + \Delta T)) - V_i(t + \Delta T). \quad (17)$$

Com base na Mecânica Molecular (MM), as moléculas são tratadas como uma coleção de átomos que pode ser descrita por forças newtonianas já mostradas, ou seja, são tratadas

como uma coleção de partículas mantidas unidas por forças harmônicas ou elásticas. Devido a massa do núcleo ser muito maior que a massa dos elétrons, eles percebem esse núcleo como se fosse estático. Ao considerar apenas os movimentos nucleares, pode-se tratar as interações ligantes como um sistema massa mola, o que pode ser descrito pela Lei de Hooke[58]:

$$\vec{F} = -k\vec{r}, \quad (18)$$

Com  $\vec{F}$  a força e  $\vec{r}$  o estiramento da mola, da lei de Newton, equação (2), obtém-se[58]:

$$\vec{F} = m \cdot \vec{a} = m \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = -k\vec{r}, \quad (19)$$

e o trabalho realizado por esta mola é dado por[58]:

$$W = - \int F_r dr = \frac{1}{2}kr^2. \quad (20)$$

A energia potencial  $V(r)$  durante a compressão ou estiramento de uma mola é calculada pelo trabalho gasto para comprimir ou esticar esta mola, ou seja,  $V(r) = \frac{1}{2}kr^2$ . Assim,  $V(r)$  é o somatório de vários termos de energia, tanto para os átomos ligados (comprimentos e ângulos de ligação, ângulos diedros) e os não ligados (interações de van der Waals e de Coulomb)[58]. Dessa forma,

$$V(r) = \Sigma V_l + \Sigma V_\theta + V_\Phi + \Sigma V_{vdW} + \Sigma V_{elec}, \quad (21)$$

em que  $V_l$  é a energia de estiramento da ligação em relação a seu valor de equilíbrio (ou ideal),  $V_\theta$  a energia de deformação do ângulo de ligação em relação a seu valor de equilíbrio,  $V_\Phi$  é a energia devido à torção em torno de uma ligação,  $V_{vdW}$  representa a energia das interações de van der Waals e  $V_{elec}$  representa as energias de atração ou repulsão eletrostática entre duas cargas. Esse campo de força empírico permite que a energia potencial total seja calculada como a partir da estrutura tridimensional (3D) do sistema. Como já destacado, a Lei de Hooke é utilizada como a forma padrão para representar os potenciais harmônicos como as oscilações dos comprimentos e ângulos de ligação com relação aos valores de equilíbrio. Com isso[58]:

$$V_l = k_l(l - l_o)^2 \quad (22)$$

e

$$V_\theta = k_\theta(\theta - \theta_0)^2 \quad (23)$$

onde  $l$  e  $\theta$  são os comprimentos e ângulos de ligação, respectivamente,  $l_o$  e  $\theta_0$  são os correspondentes valores de equilíbrio e  $k_l$  e  $k_\theta$  as constantes de força para a restituição aos respectivos valores de equilíbrio. Logo, a forma funcional padrão para representar o potencial de energia para uma torção é[58]:

$$V_\Phi = \frac{V_n}{2}(1 + \cos(n\phi - \gamma)) \quad (24)$$

em que  $V_n$  é a barreira de energia para a torção,  $n$  o número de máximos (ou mínimos) de energia em uma torção completa,  $\phi$  o ângulo diedro e  $\gamma$  o ângulo de fase (defasagem no ângulo diedro que pode gerar um ponto de mínimo ou de máximo na posição  $\phi = 0$ )[58]. As interações entre pares de átomos não ligados covalentemente  $(i, j)$  são descritas por potenciais compostos pelos termos de van der Waals e eletrostático, representados respectivamente pelos potenciais de Lennard-Jones e de Coulomb[58]:

$$V_{vdW} = 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (25)$$

onde o termo  $r^{-12}$  representa a interação de repulsão e  $r^{-6}$  o termo atrativo ao passo que  $\epsilon_{ij}$  designa a profundidade do potencial entre a barreira atrativa e a repulsiva, e  $\sigma_{ij}$  a distância finita na qual o potencial interpartícula é zero, e

$$V_{elet} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (26)$$

Nas interações eletrostáticas,  $q_i$  e  $q_j$  correspondem à magnitude das cargas pontuais de cada átomo,  $r_{ij}$  é a distância entre as cargas,  $\epsilon_0$  é a permissividade do espaço livre e  $\epsilon_r$  é a constante dielétrica relativa do meio. A garantia dos resultados é baseada na elaboração de um campo de força com parâmetros bem definidos. A escolha do campo de força depende, em grande parte, do sistema a ser estudado e das propriedades que serão investigadas.

## 2.2 Etapa de Equilibração

Conforme estabelecido anteriormente, a trajetória clássica gerada pela DM é temporalmente dependente das posições e momentos das partículas durante a simulação. Essa trajetória é calculada integrando as equações de movimento a partir de condições iniciais específicas. Nesse contexto, um conjunto de trajetórias é usado para representar o estado do sistema, formando o chamado *ensemble*. É essencial obter esse conjunto de trajetórias de maneira estatisticamente relevante, a fim de proporcionar uma visão detalhada e coerente do sistema em estudo. Essas trajetórias contém as flutuações e o comportamento dinâmico das partículas no sistema, permitindo a análise estatística de propriedades termodinâmicas e cinéticas. Essa abordagem estatística é fundamental para obter uma compreensão mais completa e precisa do sistema reacional em consideração.

No início de uma simulação de DM, é crucial definir as posições iniciais das partículas que compõem o sistema. Essas coordenadas devem ser escolhidas de forma adequada para evitar sobreposições indesejadas entre as partículas. Posteriormente, o sistema passa por simulações iniciais com o objetivo de minimizar sua energia potencial, a fim de eliminar contatos indesejados entre os átomos por meio de ajustes nas posições atômicas. Esse processo de minimização de energia visa relaxar distorções nas ligações químicas, ângulos de ligação e interações de van der Waals[58]. Após a etapa de minimização de energia, ocorre um aquecimento gradual

do sistema até a temperatura de interesse, representada por  $T_0$ , como pode ser observado na figura 10. Logo, as velocidades iniciais de todas as partículas são atribuídas de acordo com uma distribuição de Maxwell-Boltzmann[58], que descreve a distribuição estatística das velocidades moleculares de acordo com a temperatura termodinâmica simulada.

Uma simulação de DM inicia-se com um período de equilíbrio, durante o qual as propriedades do sistema não se mantêm constantes. A duração desse período de equilíbrio depende do sistema em estudo e é finalizado quando o sistema atinge o equilíbrio termodinâmico. Neste ponto, as médias das propriedades físicas, como temperatura, pressão, energia, entre outras, permanecem constantes ou oscilam em torno de valores médios estáveis. A partir desse momento, a simulação entra na fase de produção, onde as propriedades do sistema são registradas e analisadas para o estudo das características e comportamentos desejados, como as trajetórias da DM. Essas trajetórias representam a evolução temporal das partículas no sistema e fornecem informações valiosas sobre o comportamento e as propriedades do sistema em estudo.

### 2.3 Condições Periódicas de Contorno

Na DM, as condições de contorno são parâmetros que definem como as partículas interagem com as bordas da caixa de simulação durante a simulação. Essas condições de contorno são essenciais para reproduzir corretamente o comportamento das partículas e garantir resultados relevantes. A escolha da condição periódica de contorno depende do sistema em estudo e das propriedades que se deseja investigar, de maneira que a maioria das simulações de DM utiliza as condições periódicas de contorno (PBC - do inglês *Periodic Boundary Conditions*)[59] devido à sua capacidade de simular sistemas periódicos infinitos e reduzir efeitos de borda. Nesse tipo de condição, as partículas são periodicamente repetidas (figura 6) além das bordas da caixa de simulação, o que gera imagens de réplicas[59]. Dessa maneira, uma partícula que se move para fora de uma borda da caixa "entra" imediatamente com a mesma velocidade pela face oposta da caixa imagem, conservando o número total de átomos na caixa central e no sistema como um todo.

As PBCs exigem a consideração das forças exercidas sobre cada molécula pelo sistema como um todo, incluindo as moléculas das caixas de imagem. No entanto, a soma dessas forças envolveria um número infinito de termos, o que é impraticável. Portanto, é necessário realizar uma aproximação. Para lidar com as interações de curto alcance, como as interações de van der Waals, onde o potencial  $V$  varia como uma função de  $\vec{r}^{-6}$ , o potencial é truncado em um raio de corte esférico, geralmente da ordem de  $L/2$  (sendo  $L$  o comprimento da célula de simulação), para evitar a interação da partícula com sua própria imagem ou com a mesma partícula duas vezes. Esse truncamento permite obter resultados eficientes para as interações de curto alcance.

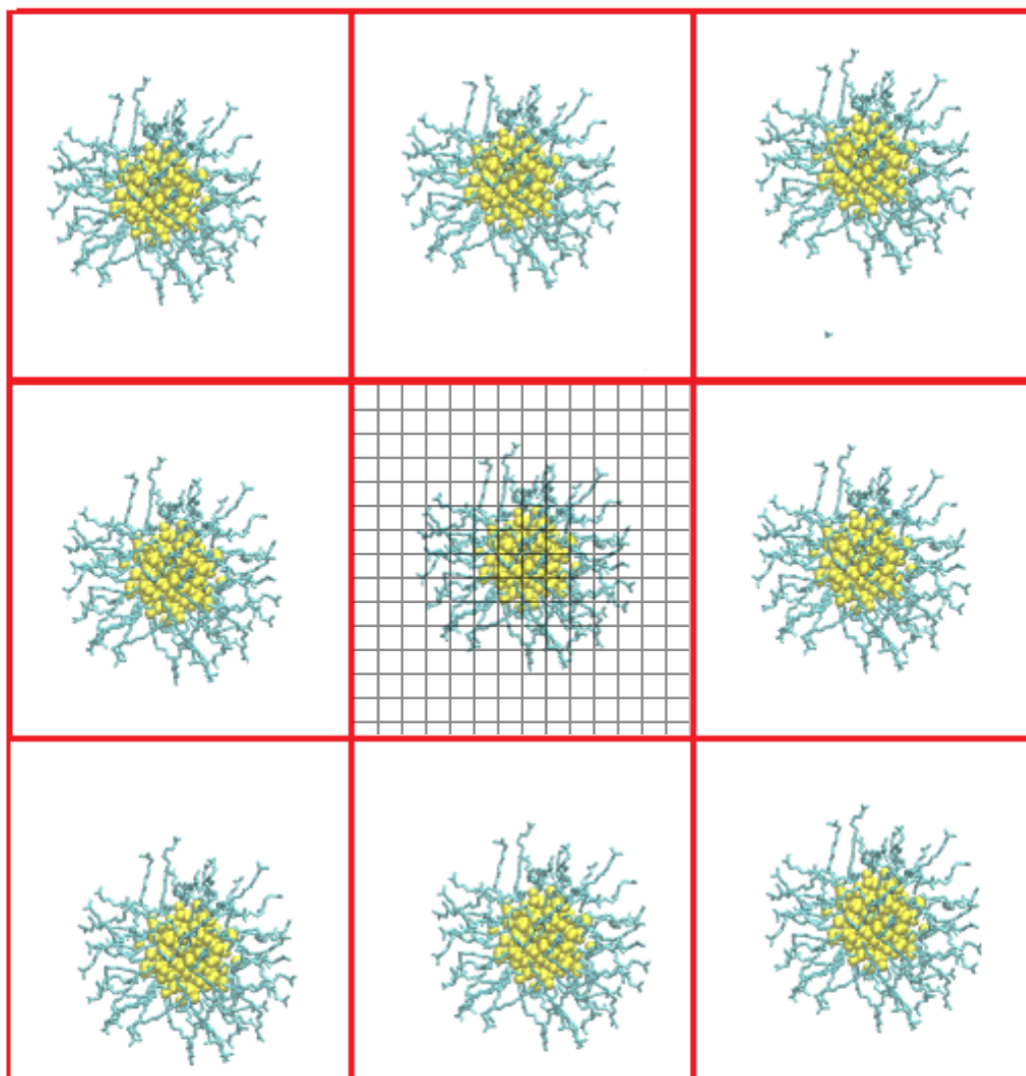


Figura 6 – Representação visual da  $(Au)_{144}(SRCOO^{1-})$  com as partículas periodicamente repetidas, por meio do uso do PBC *box*. Código de cores: Amarelo = Átomos de ouro; Ciano = Átomos de enxofre e esqueleto do carbono nos ligantes.

No entanto, para as interações de longo alcance, como as interações de Coulomb, em que o potencial decai com a distância de forma mais lenta que  $r^{-6}$ , o truncamento abrupto do potencial pode levar a efeitos indesejados que comprometem os resultados das simulações moleculares. Nessas situações, é necessário adotar métodos adequados para lidar com as interações de longo alcance, como o uso do método *Particle-mesh Ewald* (PME)[60], que permite calcular essas interações de maneira eficiente e precisa, evitando os problemas associados ao truncamento abrupto. Dessa forma, o tratamento das interações em simulações moleculares requer considerações cuidadosas para garantir resultados confiáveis. A utilização da convenção da mínima imagem para interações de curto alcance e de métodos como o PME para interações de longo alcance são estratégias comumente adotadas para equilibrar a eficiência computacional e precisão nos cálculos das interações.

### 3 SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS

O protocolo de simulação adotado envolve a utilização de softwares de renome na área, como o OPLS-AA para parametrização de forças e o Gromacs para a execução das simulações de DM. o espacial é preparado com o auxílio do Packmol, permitindo posicionar os peptídeos alvo em uma configuração adequada. Em seguida, são aplicadas as condições de equilíbrio para permitir a relaxação do sistema antes da coleta de dados. A análise subsequente das trajetórias é realizada com ferramentas como o VMD, auxiliando na visualização das estruturas conformacionais e na interpretação dos resultados obtidos. Cada um desses softwares será detalhadamente explicado a seguir.

#### 3.1 softwares Utilizados

##### 3.1.1 OPLS-AA

A DM tem diversas aplicações em muitos campos da biofísica, bioquímica, biologia estrutural e farmacologia. Isso inclui cálculos de energia livre de perturbação no *design* de drogas, estudando reações e realizando simulações das vias de dobramento de peptídeos de rápida formação de estrutura. O OPLS (Potenciais Otimizados para Simulações de Líquidos, do inglês: *Optimized Potentials for Liquid Simulations*) é um campo de força que foi desenvolvido pelo Prof. William L. Jorgensen na Purdue University, com um modelo OPLS-AA (Potenciais Otimizados para Simulações de Líquidos para todos os Átomos, do inglês: *Optimized Potentials for Liquid Simulations All-Atom*) de força que tem abordagem considerando todos os átomos[61]. O Potenciais Otimizados para Simulações Líquidas para todos os átomos (OPLS-AA) é frequentemente usado para simulações de líquidos e sistemas orgânicos em geral e tem sido empregado em estudos de DM de pequenas moléculas, como fármacos e solventes, e em simulações de biomoléculas menores, como peptídeos e oligonucleotídeos. Normalmente também é usado o modelo de água TIP4P ou TIP3P.[61]

A forma funcional do campo de força OPLS é dado por[61]:

$$E(r^N) = E_{\text{ligações}} + E_{\text{ângulos}} + E_{\text{diedros}} + E_{\text{não-ligados}}, \quad (27)$$

com:

$$E_{\text{ligações}} = \sum K_r (r - r_0)^2, \quad (28)$$

$$E_{\text{ângulos}} = \sum K_\theta (\theta - \theta_0)^2, \quad (29)$$

$$E_{\text{diédros}} = \Sigma \left( \frac{V_1}{2} [1 + (\cos \phi - \phi_1)] \right) + \left( \frac{V_2}{2} [1 - (\cos 2\phi - \phi_2)] \right) + \left( \frac{V_3}{2} [1 + (\cos 3\phi - \phi_3)] \right) + \left( \frac{V_4}{2} [1 - (\cos 4\phi - \phi_4)] \right), \quad (30)$$

e

$$E_{\text{não-ligados}} = \Sigma_{f_{ij}} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right) \quad (31)$$

com as regras de combinação  $A_{ij} = \sqrt{A_{ii}A_{jj}}$  e  $C_{ij} = \sqrt{C_{ii}C_{jj}}$ .

O campo de força OPLS-AA seguiu uma filosofia consistente ao longo de seu desenvolvimento. Ele possui uma gama de modelos para diferentes tipos de átomos e grupos funcionais, o que permite uma descrição detalhada das interações intermoleculares, cujos parâmetros independentes são otimizados para reproduzir as propriedades da fase líquida, e os parâmetros de torção são adaptados aos dados químicos experimentais ou quânticos disponíveis. O OPLS-AA foi desenvolvido inicialmente no final dos anos 1980 e continua sendo atualizado e refinado até hoje. Nos últimos anos, houve avanços significativos nos métodos e no poder de computação, de modo que estudos recentes avaliaram sistematicamente o desempenho destes métodos. Estudos das propriedades de campos de força descobriram que OPLS-AA funciona bem, especialmente para quantidades que dependem de parâmetros não ligados (tipo Coulomb e Lennard Jones).[61]]

### 3.1.2 Gromacs

A DM é uma técnica computacional amplamente utilizada na química, devido à sua capacidade de fornecer informações detalhadas sobre as propriedades e comportamentos das moléculas. Por permitir uma resolução espacial e temporal que supera as limitações dos experimentos tradicionais, proporciona uma compreensão mais aprofundada dos sistemas moleculares e nanoestruturas. Com o avanço dos campos de força utilizados, as simulações se tornaram mais precisas, permitindo amostrar movimentos moleculares em escalas de tempo da ordem de microssegundos[62]. Além disso, as técnicas de conjunto termodinâmicos, como os *ensembles*, possibilitam o estudo de processos em escalas de milissegundos, como o dobramento de proteínas.[62]

Para realizar uma simulação de DM é preciso, inicialmente, escolher uma configuração molecular definir as interações atômicas necessárias para modelar a física do sistema. Em seguida, a simulação é executada e a trajetória resultante é observada e analisada. Essas simulações consideram milhões de interações entre partículas em milhões de passos de tempo, o que requer consideráveis recursos computacionais e tempo de execução. É importante ressaltar que a qualidade científica dos resultados obtidos está frequentemente relacionada à quantidade de amostragem realizada. A popularidade da DM tem sido impulsionada pelo desenvolvimento de pacotes de *software* especializados, como o Gromacs (do inglês: *GRO*ningem *MACH*ine for

*Chemical Simulations*), que oferecem implementações eficientes e de fácil utilização. Esses pacotes permitem que pesquisadores de diferentes áreas aproveitem as técnicas avançadas de DM de forma acessível, contribuindo para a ampla adoção e aplicação dessa metodologia no cenário científico atual.[62]

O Gromacs[62] oferece uma ampla gama de recursos e ferramentas para realizar simulações de alta qualidade e eficiência. Ele é projetado para aproveitar ao máximo a capacidade de processamento paralelo de computadores modernos, permitindo a execução rápida de simulações em sistemas de grande porte. Algumas das principais características e funcionalidades do Gromacs incluem: (a) DM: O Gromacs permite simular o movimento das partículas em um sistema em função do tempo, calculando as forças intermoleculares e integrando as equações de movimento; (b) *Force Fields*: O *software* suporta uma variedade de campos de força, que descrevem as interações entre átomos e moléculas no sistema; (c) PBC: O Gromacs permite a aplicação de diferentes condições de contorno que simulam um sistema em uma caixa infinita repetida no espaço; (d) Tratamento de Solvente: O *software* possui algoritmos eficientes para modelar e simular sistemas em solução, como a água que inclui modelos comumente usados, como SPC, SPC/E e TIP3P; (e) Integração com Pacotes de Análise: O Gromacs possui uma integração eficiente com uma variedade de pacotes de análise, permitindo a análise detalhada das trajetórias de simulação e o cálculo de propriedades físicas/químicas relevantes, podendo ser usado tanto através de uma interface de linha de comando como através de uma interface gráfica, facilitando sua utilização por pesquisadores com diferentes níveis de experiência; (f) Extensibilidade: O Gromacs é altamente extensível e permite a incorporação de novos recursos e funcionalidades por meio de *plugins* e módulos adicionais.[62]

No Gromacs, um software amplamente utilizado para simulações de dinâmica molecular, os arquivos "conf\_start.gro" e "conf\_out.gro" têm um papel fundamental na definição da configuração inicial e no registro da configuração final do sistema molecular, respectivamente. O arquivo "conf\_start.gro" é um arquivo de entrada que contém informações cruciais para a simulação. Ele inclui as coordenadas iniciais dos átomos do sistema molecular, bem como detalhes sobre a caixa de simulação, tamanho da caixa, tipos de átomos e outros parâmetros relevantes. Esse arquivo segue um formato específico, onde cada linha descreve um átomo individual, incluindo informações como o número do átomo, o tipo de átomo e as coordenadas nas direções x, y e z. Às vezes, também podem ser incluídas informações sobre as velocidades iniciais dos átomos. Além disso, dependendo das necessidades da simulação, podem ser fornecidas informações adicionais, como a topologia do sistema e a conectividade entre os átomos. O arquivo "conf\_start.gro" é usado para iniciar a simulação com uma configuração molecular específica e permite que a dinâmica molecular comece a partir dessa configuração inicial.

Após a execução da simulação de DM, o Gromacs gera automaticamente o arquivo "conf\_out.gro" como resultado. Esse arquivo registra a configuração final do sistema após a simulação ter sido concluída. Ele contém as coordenadas finais dos átomos, a caixa de simulação

final e outras informações relevantes sobre o estado final do sistema. O "conf\_out.gro" é útil para análises pós-simulação, como visualização da configuração final do sistema e comparação com a configuração inicial ou com outras simulações.

### 3.1.3 Packmol

O Packmol (do inglês: *Package for Packing Molecules*) é um programa de computador amplamente utilizado na geração de configurações iniciais para simulações de DM e outros estudos computacionais de sistemas moleculares. Seu objetivo é posicionar de forma eficiente um determinado número de moléculas dentro de uma caixa de simulação, garantindo a ausência de sobreposição entre elas. Por meio do uso de algoritmos de otimização, o Packmol busca encontrar a disposição ideal das moléculas, levando em consideração suas geometrias e as restrições definidas pelo usuário, tais como distâncias mínimas entre as moléculas. O uso dessa técnica desempenha um papel crucial na geração de configurações iniciais realistas e equilibradas, viabilizando o começo apropriado das simulações de DM em diversos sistemas moleculares.[63]

O *software* Packmol oferece seis tipos de restrições geométricas para criar configurações iniciais realistas em simulações de DM. Essas restrições incluem cubos, caixas, esferas, elipsoides, cilindros e planos, podendo ser aplicadas a moléculas inteiras ou a átomos específicos. Utilizando o Packmol, pode-se aplicar a restrição geométrica de caixa para definir a região onde as AuNPs e os íons  $\text{Na}^{1+}$  estão posicionados. Em seguida, é aplicada a restrição de solvatação para adicionar moléculas de água à caixa, preenchendo os espaços disponíveis ao redor das nanopartículas e íons. Essa etapa de solvatação é essencial para simular as interações entre as AuNPs, os íons  $\text{Na}^{1+}$  e as moléculas de água, criando um ambiente realista para as simulações de DM em meio aquoso. Com essa abordagem, ficam mais precisas as interações das nanopartículas com o ambiente circundante, obtendo informações importantes sobre as respostas celulares e as implicações biológicas das AuNPs em solução aquosa. Assim, a combinação do uso do Packmol para posicionar as AuNPs e íons  $\text{Na}^{1+}$  na caixa, seguido pela solvatação em água, permite a criação de configurações iniciais realistas para as simulações de DM, possibilitando a investigação detalhada das interações e comportamentos desses sistemas em meio aquoso.[32]

### 3.1.4 VMD

O VMD (do inglês: *Visual Molecular Dynamics*) é um programa de gráficos moleculares projetado para a exibição e análise de montagens moleculares, oferecendo recursos para visualização de estruturas moleculares. Com o VMD, é possível exibir simultaneamente várias estruturas usando diferentes estilos de renderização e métodos de coloração. A seleção de átomos é feita por meio de uma sintaxe avançada, que inclui operadores *booleanos* e expressões regulares.[64]

O programa possui uma interface gráfica amigável, permitindo um controle completo do programa. Além disso, o VMD também oferece uma interface de texto para a execução de

*scripts* complexos, que podem incluir substituição de variáveis, *loops* de controle e chamadas de função. Os registros de sessão podem ser criados, gerando *scripts* de comando VMD para reprodução posterior. O programa demonstra sua habilidade em animar trajetórias de simulação de DM, que podem ser importadas de arquivos ou obtidas diretamente de uma simulação de DM em progresso, oferecendo a oportunidade de acompanhar a evolução das estruturas moleculares ao longo do tempo e compreender as interações moleculares de forma mais dinâmica.

## 3.2 Execução do Protocolo de Simulação

### 3.2.1 Construção da Caixa

As simulações de DM clássica foram utilizadas para modelar o comportamento das nanopartículas de ouro funcionalizadas (AuNP) (Figura 8), especificamente o  $\text{Au}_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$ . Para criar a estrutura  $\text{Au}_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$ , foi adotado o conceito de átomo unido, descrevendo cada grupo  $-\text{CH}_2$  como uma única partícula. A cadeia de carbono R é composta por  $\text{R} = \text{C}_{11}\text{H}_{22}$  e possui uma cabeça polar contendo um grupo carboxílico ( $-\text{COO}^{1-}$ ), conectado ao núcleo de ouro ( $\text{Au}_{144}$ ) da AuNP por meio de um átomo de enxofre (S). Cada AuNP possui uma carga total de 60e, resultante da funcionalização com 60 grupos carboxílicos ( $-\text{SRCOO}^{1-}$ ). A estrutura  $\text{Au}_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$  seguiu o procedimento descrito na referência Heikkil *et al.*[39]. O código utilizado para a criação dessa estrutura está disponível no Apêndice A desse trabalho referenciado. O núcleo de ouro foi modelado como uma estrutura de geometria poliédrica quase esférica, similar a um rombicododecaedro[65].

A interação entre o núcleo de ouro e os ligantes de alquiltiol foi suportada por uma interface Au-S, conforme descrito por referência[39]. A estrutura da AuNP foi modelada utilizando o campo de força proposto por Heikkil *et al.*[39], que combina eficientemente os parâmetros dos OPLS-AA[61] e de simulações no Gromacs[62] para descrever cada componente da estrutura AuNP. Para contrabalancear a carga elétrica total na solução, íons de sódio foram incluídos, os quais foram modelados utilizando o campo de força OPLS-AA. Além disso, as moléculas de água foram representadas pelo modelo *Simple Point Charge* (SPC)[68], um modelo de água rígida de 3 pontos, no qual cargas e parâmetros de Lennard-Jones (LJ) foram atribuídos a cada um dos 3 átomos.

Inicialmente, as partículas foram distribuídas uniformemente em uma caixa de simulação, formando diferentes configurações que foram alvo de estudo. A Configuração-01 consiste em uma única AuNP solvatada em um volume aproximado de  $343 \text{ nm}^3$ . Na Configuração-02, duas AuNPs solvatadas foram posicionadas em um volume de aproximadamente  $686 \text{ nm}^3$ . Já a Configuração-03 apresenta duas AuNPs solvatadas em um volume de cerca de  $216 \text{ nm}^3$ , enquanto a Configuração-04 contém três AuNPs solvatadas, também em um volume aproximado de  $216 \text{ nm}^3$ , como demonstrado na tabela 1. Conforme evidenciado, um dos principais objetivos deste estudo está focado na análise do impacto dos efeitos da concentração das AuNPs em solução.

Tabela 1 – Composição das caixas de simulação contendo AuNP,  $\text{Na}^{1+}$  e moléculas de água. O volume inicial corresponde ao volume exato, em  $\text{nm}^3$ , da configuração gerada com o programa Packmol. O volume final corresponde à média do volume obtido na última simulação de DM de 100 ns, com o valor expresso em  $\text{nm}^3 \pm \text{RMSD}$ .

	#AuNPs	# $\text{Na}^{1+}$	#Água	Volume Inicial	Volume Final
Configuração-01	1	60	10564	343	$344,03 \pm 0,87$
Configuração-02	2	120	21182	686	$688,05 \pm 1,27$
Configuração-03	2	120	5602	216	$213,17 \pm 0,68$
Configuração-04	3	180	5008	216	$216,57 \pm 0,68$

Sendo assim, no contexto das simulações de DM no Gromacs[61], os arquivos "conf\_start.gro" e "conf\_out.gro" desempenham papéis importantes ao representar as configurações iniciais e finais do sistema de nanopartículas de ouro (AuNp) e da interação entre nanopartículas de ouro (AuNp-AuNp) para diferentes volumes de caixa, de modo que estão representados na figura 7.

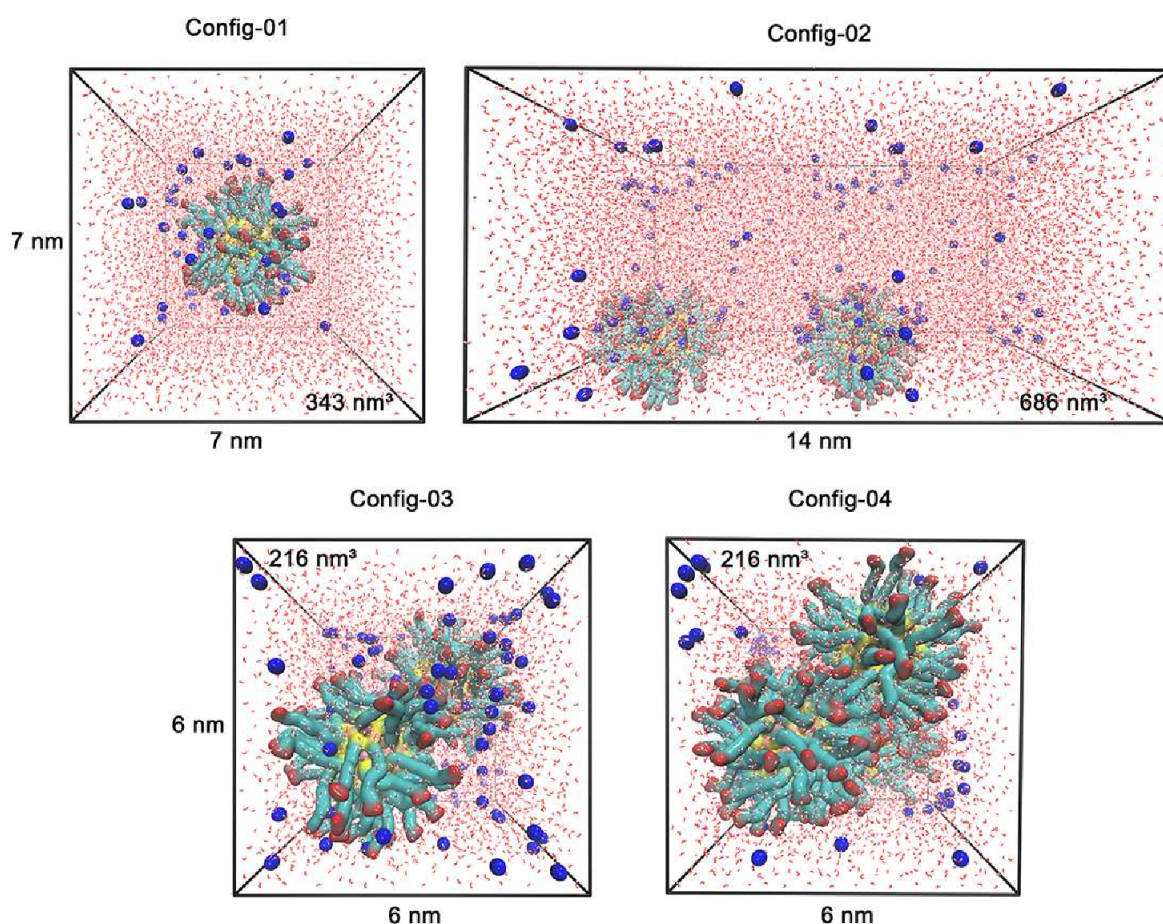


Figura 7 – Todas as quatro configurações iniciais em suas respectivas caixas de simulação. Código de cores: Amarelo = Átomos de ouro; Verde = Átomos de carbono; Vermelho = Átomos de Oxigênio; Azul = íons  $\text{Na}^{1+}$ . Moléculas de água em representação de linha vermelha/branca.

### 3.2.2 Processo de Termalização

Cada configuração estudada passou por um processo de equilíbrio termodinâmico utilizando simulações DM realizadas alternadamente nos conjuntos isovolumétrico-isotérmico (NVT) e isobárico-isotérmico (NPT). Essa alternância entre conjuntos permitiu um ajuste suave da pressão e do volume da caixa de simulação. As etapas de equilíbrio alternando os *ensembles* NVT-NPT foram conduzidas por aproximadamente 50 ns, com a troca do conjunto a cada 5 ns. É importante ressaltar que essa mudança de *ensemble* termodinâmico ocorre somente durante o processo de termalização, visando alcançar o equilíbrio termodinâmico de forma mais gradual.

Nas simulações NPT, o volume da caixa de simulação foi ajustado para acomodar todo o sistema nas condições de pressão (1 bar) e temperatura (300 K) desejadas. Por outro lado, nas etapas seguintes (realizadas no *ensemble* NVT), o foco foi ajustar a pressão e temperatura do sistema. Essa alternância entre os conjuntos NPT e NVT permitiu um ajuste mais lento e cuidadoso das variáveis termodinâmicas, contribuindo para um processo de termalização mais consistente durante as simulações de DM.

Essa estratégia é particularmente importante quando se trabalha com sistemas contendo partículas carregadas eletricamente cuja as configurações iniciais não estão em equilíbrio termodinâmico. Essas partículas carregadas podem apresentar interações elétricas intensas, resultando em deslocamentos além dos limites permitidos pelo programa utilizado. Portanto, a utilização dos conjuntos NVT e NPT, alternadamente, durante a etapa de termalização é essencial para garantir a estabilidade do sistema e evitar problemas decorrentes das altas interações elétricas. Após o processo de equilíbrio termodinâmico, no qual o sistema foi adaptado às condições desejadas por meio da análise de energia, as simulações foram conduzidas exclusivamente no *ensemble* NPT. Uma vez alcançado o equilíbrio termodinâmico, a última configuração resultante da etapa anterior foi submetida a uma simulação prolongada de DM no *ensemble* NPT, com duração de 100 ns.

Durante essa simulação, foram extraídas  $5 \times 10^4$  configurações para posterior análise estatística de cada sistema. Dessa forma, todas as análises realizadas são baseadas em configurações obtidas sob condições de equilíbrio termodinâmico no *ensemble* NPT. Esse protocolo, comumente utilizado em sistemas orgânicos solvatados, tem se mostrado altamente eficiente, conforme demonstrado em diversas referências[48, 69-73].

### 3.2.3 Processo de Produção

A variação temporal adotada entre cada passo da DM foi de 0,001 fs. A temperatura do sistema foi mantida constante em 300 K utilizando o algoritmo *v-rescale*[74], com uma frequência de reescalamento da velocidade a cada 0,1 ps. Esse algoritmo é empregado para manter a temperatura do sistema na temperatura alvo, reprogramando as velocidades das partículas. A combinação desse algoritmo com os *ensembles* NVT ou NPT foi implementada de

forma adequada. Quando necessário, a pressão do sistema foi mantida em 1,013 bar, utilizando o acoplamento isotrópico Parrinello-Rahman [70]. O ajuste da pressão ocorreu a cada 4 ps, com uma compressibilidade de  $4,5 \times 10^{-5} \text{ bar}^{-1}$ . Esse método permitiu controlar a pressão do sistema durante as simulações de forma eficiente.

### 3.2.4 Parâmetro de Simulação

As interações de Coulomb foram computadas utilizando o método PME[60], com um raio de corte de 1,2 nm. Já as interações de Lennard-Jones foram calculadas empregando o modelo *switch*, com uma faixa de corte entre 0,9 nm e 1,2 nm. Durante as simulações, as ligações atômicas foram mantidas utilizando o algoritmo *LINear Constraint Solver* (LINCS) [75]. Esse algoritmo é responsável por reajustar as ligações para seus comprimentos corretos após uma atualização irrestrita, garantindo que as distâncias atômicas máxima e mínima das ligações sejam respeitadas, preservando, assim, a integridade estrutural das moléculas durante o processo de simulação[75]. É importante destacar que o algoritmo LINCS foi aplicado em todas as ligações atômicas presentes em cada uma das moléculas simuladas, evitando o risco de desintegração de moléculas ou estruturas que deveriam ser consideradas como uma unidade coesa.

Todas as simulações e análises foram conduzidas utilizando o pacote Gromacs [62]. As representações visuais das configurações foram obtidas a partir de extrações da trajetória da DM clássica e retratam apenas uma ou outra configuração do sistema em equilíbrio termodinâmico. As configurações iniciais foram geradas utilizando o *software* Packmol [63]. Por sua vez, as figuras foram criadas utilizando o *software* VMD [64]. As figuras 8 representa a configuração dentro da caixa de simulação.

Em síntese, para garantir a reprodutibilidade, o protocolo de simulação foi realizado utilizando o pacote Gromacs[62].O passo de integração foi de 0,001 fs, mantendo a temperatura constante em 300 K com o algoritmo *v-rescale* [74] e reescalonamento a cada 0,1 ps. O ensemble NVT ou NPT foi empregado conforme necessário. A pressão foi mantida em 1,013 bar com acoplamento isotrópico Parrinello-Rahman [70], ajustado a cada 4 ps e compressibilidade de  $4,5 \times 10^{-5} \text{ bar}^{-1}$ . As interações de Coulomb foram tratadas com o método PME [60], raio de corte de 1,2 nm. As interações de Lennard-Jones foram calculadas com o modelo "switch" e faixa de corte entre 0,9 nm e 1,2 nm. Durante a simulação, o algoritmo LINCS [77] foi aplicado a todas as ligações atômicas para preservar a integridade estrutural das moléculas. As etapas da simulação consistiram em um tempo de equilibração de 50 ns, permitindo que o sistema atingisse um estado de equilíbrio antes da fase de produção. Em seguida, foi realizado o tempo de produção da simulação de 100 ns, durante os quais foram coletadas informações detalhadas sobre o comportamento do sistema. Para garantir uma amostragem adequada, foram salvas 1.000 configurações a cada 2 fs ao longo de toda a simulação.

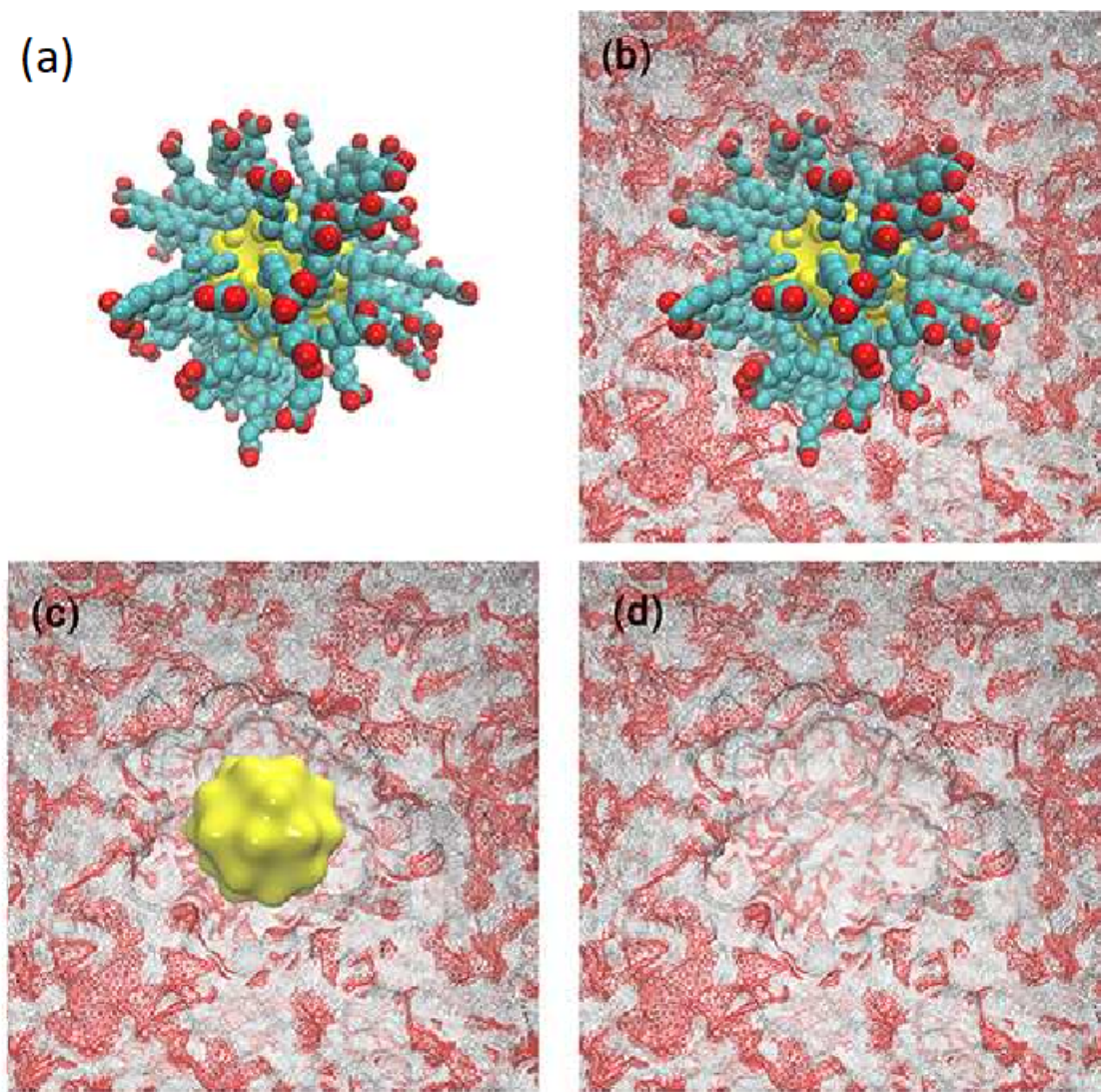


Figura 8 – Modelo AuNP simulado. (a) AuNP Au<sub>144</sub>(SRCOO<sup>1-</sup>)<sub>60</sub>; (b) AuNP na cavidade de solução aquosa; (c) núcleo de Au na cavidade de AuNP na água; (d) Cavidade do AuNP. Código de cores: Amarelo = Átomos de ouro; Verde = Átomos de carbono; Vermelho = Átomos de Oxigênio; Superfície Vermelho-Branco = Mapa de cavidades de AuNP em solução aquosa.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Energia de interação de Coulomb

Conforme apresentado na tabela 2, as energias, expressas em kJ/mol, de interação de Coulomb ( $E_C$ ) entre as AuNPs, entre o par AuNP-AuNP, entre as AuNPs-íons e AuNPs-água foram analisadas para os quatro sistemas estudados neste trabalho. É importante destacar que os valores apresentados nesta seção para a energia de interação de Coulomb são dependentes do campo de força adotado. Portanto, é fundamental buscar o uso de campos de força adequados e confiáveis em estudos que envolvam simulações de DM.

Observou-se que a auto-interação elétrica entre os átomos que compõem cada AuNP apresentou resultados praticamente constantes nos modelos analisados, com valores variando de  $-11.427,3$  a  $-11.380,6$  kJ/mol, o que representa uma variação máxima de 0,3%. Apesar dessa constância na auto interação de AuNP, constatou-se uma diminuição de aproximadamente 4% na energia média de interação Coulomb entre as AuNPs e as moléculas de água com o aumento da concentração de AuNPs. No caso de uma única AuNP solvatada, a média dos valores de  $E_C$  para o par AuNP-água foi igual a  $-24.378,5$  kJ/mol. Já para três AuNPs (modelo 4) em solução, obteve-se  $E_C = -23.377,9$  kJ/mol. Essa redução era esperada, uma vez que o aumento na concentração de AuNPs causa modificações na camada de solvatação de cada AuNP, o que pode interferir no número de moléculas de água próximas à AuNP.

Apesar da diminuição na energia de interação Coulomb entre as AuNPs e as moléculas de água, foi observado um aumento significativo na interação energética entre as AuNPs e íons de  $\text{Na}^{1+}$ . Para uma única AuNP solvatada, verificou-se uma média de  $E_C = -1.710,2$  kJ/mol, enquanto para três AuNPs solvatadas, o valor de  $E_C$  foi de  $-3.022,3$  kJ/mol, representando um aumento de 76,7%. Esses resultados indicam que as AuNPs apresentam uma forte tendência em capturar íons à medida que sua concentração aumenta em solução, o que pode resultar em um ambiente diferenciado entre as AuNPs e o meio solvente, devido ao tamanho das partículas de íons.

Na Configuração-02, na qual as AuNPs estão completamente dispersas e solvatadas, a energia de interação de Coulomb entre elas é insignificante. Já para a Configuração-03 [Configuração-04], observou-se uma interação repulsiva, aproximadamente  $E_C = 14,5$  [76,0] kJ/mol. Isso indica que a funcionalização das AuNPs cria uma casca carregada que, em concentrações elevadas de AuNPs, pode manter essas partículas a uma distância específica. Essa informação pode ser crucial para aplicações das nanopartículas na nanomedicina, principalmente para avaliar a dispersão das mesmas.

Tabela 2 – Média da Energias de interação de Coulomb ( $E_C$ ) para auto-interação de AuNP, entre diferentes AuNPs, AuNPs-íons e AuNPs-moléculas de água (em kJ/mol) para Configurações-1 a 4. \*Por número de AuNP em solução. RMSD são mostrados para todas as interações médias. AutoInt (Auto Interação).

	AuNPs (AutoInt)	AuNp-AuNp	AuNp-íons*	AuNp-água*
Configuração-01	-11.420,1 ± 50,4	-	-1.710,2 ± 222,9	-24.378,5 ± 321,4
Configuração-02	-11.427,3 ± 48,9	0,0002 ± 0,0124	-1.666,9 ± 216,5	-24.404,7 ± 320,0
Configuração-03	-11.405,5 ± 51,0	14,5 ± 15,6	-2.128,6 ± 249,9	-24.027,1 ± 334,7
Configuração-04	-11.380,6 ± 51,0	76,0 ± 33,3	-3.022,3 ± 275,8	-23.377,9 ± 348,0

O comportamento da energia de interação de Coulomb pode ser avaliado analisando os resultados para cada componente da estrutura das nanopartículas de ouro (AuNPs), conforme apresentado na tabela 3. Os resultados obtidos revelam informações importantes sobre as interações elétricas que ocorrem na estrutura das AuNPs. Primeiramente, independentemente do modelo utilizado, a energia de interação entre os átomos de ouro, que compõem o núcleo das AuNPs, é próxima de  $-1,198$  kJ/mol. Isso indica uma atração forte entre os átomos de ouro dentro do núcleo das AuNPs.

Por outro lado, a interação entre os núcleos de ouro de diferentes partículas é nula, o que sugere que não há interações elétricas significativas entre as AuNPs individuais. Quanto à interação entre o núcleo de ouro e os íons, os resultados variam entre  $-0,25$  e  $-0,15$  kJ/mol. Essa faixa de valores indica uma atração fraca entre o núcleo de ouro e os íons presentes na solução. Em relação à interação entre o núcleo de ouro e as moléculas de água, os valores estão na faixa de  $-41$  a  $-30$  kJ/mol. Essa interação é relativamente forte comparado com íons e moléculas de água no sistema, indicando uma atração significativa entre o núcleo de ouro e as moléculas de água. É importante mencionar que a penetração de água na região de funcionalização pode estar influenciando essa interação. Na região  $-SRCOO^{1-}$ , observa-se uma interação elétrica repulsiva com o núcleo de ouro ao qual está ligada, com valores próximos a  $1.646$  kJ/mol. Essa repulsão pode ser atribuída à natureza negativa dessa região, que é carregada negativamente. Não foram registradas energias de interação de Coulomb entre a região  $-SRCOO^{1-}$  e o núcleo de ouro das partículas vizinhas.

Porém, há uma forte interação elétrica entre os conjuntos  $-SRCOO^{1-}$  dentro da mesma partícula, com valores variando de  $-11.875$  a  $-11.829$  kJ/mol. Essa interação é negativa, o que sugere uma atração entre essas regiões carregadas negativamente dentro da mesma AuNP. Entre as partículas vizinhas, foram observadas interações elétricas repulsivas à medida que a concentração de AuNPs aumenta, chegando a  $76$  kJ/mol para a Configuração-04. Isso indica que, à medida que há mais partículas de ouro na solução, ocorre uma repulsão elétrica entre elas. A interação elétrica entre a região  $-SRCOO^{1-}$  e os íons aumenta conforme a concentração de AuNPs em solução aumenta, passando de  $-1.710$  kJ/mol para  $-3.022$  kJ/mol. Isso representa um aumento de aproximadamente  $1,77$  vezes na atração entre essa região e os íons. Por fim, a interação elétrica entre a região  $-SRCOO^{1-}$  e as moléculas de água permanece em um nível semelhante, próximo a  $-24.300$  kJ/mol. Isso indica uma hidratação

consistente entre as diferentes concentrações simuladas de AuNPs, mostrando que a presença das moléculas de água pode ser estável nas proximidades dessa região. Essas observações são essenciais para compreender as interações elétricas nas AuNPs e podem fornecer informações valiosas para o desenvolvimento de aplicações e estudos futuros relacionados a essas AuNPs.

Tabela 3 – Média da energia de interação de Coulomb ( $E_C$ ) para componentes das AuNP (núcleo Au e funcionalização  $-SRCOO^{1-}$ ), em kJ/mol, para as Configurações-1 a 4. Por número de AuNP em solução. RMSD são mostrados para todas as interações médias. \*Para a mesma AuNP; \*\* Para diferente AuNP; \*\*\*Média. O termo  $-SR$  corresponde à  $-SRCOO^{1-}$ .

Componentes	Config-01	Config-02	Config-03	Config-04
Au-Au*	$-1.197,8 \pm 0,4$	$-1.197,7 \pm 0,4$	$-1.197,8 \pm 0,4$	$-1.197,7 \pm 0,4$
Au-Au**	–	0,0	0,0	0,0
Au-íons***	$-0,15 \pm 0,31$	$-0,15 \pm 0,25$	$-0,14 \pm 0,25$	$-0,23 \pm 0,34$
Au-água***	$-37,0 \pm 10,8$	$-30,2 \pm 8,2$	$-32,7 \pm 8,9$	$-40,5 \pm 8,5$
( $-SR$ )-Au*	$1.646,1 \pm 0,6$	$1.645,9 \pm 0,7$	$1.645,3 \pm 0,7$	$1.645,7 \pm 0,6$
( $-SR$ )-Au**	–	0,0	0,0	0,0
( $-SR$ )-( $-SR$ )*	$-11.868,4 \pm 50,4$	$-11.875,4 \pm 48,8$	$-11.853,0 \pm 51,0$	$-11.828,6 \pm 51,1$
( $-SR$ )-( $-SR$ )**	–	0,0	$14,5 \pm 15,6$	$76,0 \pm 33,3$
( $-SR$ )-íons***	$-1.710,1 \pm 222,9$	$-1.666,8 \pm 216,6$	$-2.128,4 \pm 249,9$	$-23.337,5 \pm 348,0$
( $-SR$ )-água***	$-24.341,4 \pm 321,3$	$-24.374,6 \pm 320,3$	$-23.994,3 \pm 335,0$	$-23.337,5 \pm 348,0$

## 4.2 Energia de interação de van der Waals

A tabela 4 apresenta os valores da energia de interação para a componente de Lennard-Jones (LJ) em kJ/mol. É importante ressaltar que os valores apresentados nesta seção para a energia de interação LJ são também dependentes do campo de força utilizado.

Tabela 4 – Média da energias médias de interação de Lennard-Jones ( $E_{LJ}$ ) para auto-interação de AuNP, entre diferentes AuNPs, AuNPs-íons e AuNPs-moléculas de água (em kJ/mol) para Configurações-1 a 4. \*Por número de AuNP em solução.

	AuNP (AutoInt)	AuNP-AuNP	AuNP-ions*	AuNP-water*
Configuração-01	$-3.628,7 \pm 53,0$	–	$-6,4 \pm 9,8$	$-219,8 \pm 113,0$
Configuração-02	$-3.627,7 \pm 51,8$	$-0,00004 \pm 0,00169$	$-6,3 \pm 9,7$	$-241,1 \pm 113,7$
Configuração-03	$-3.660,5 \pm 53,0$	$-1,9 \pm 1,7$	$-7,7 \pm 10,5$	$-247,8 \pm 114,2$
Configuração-04	$-3.672,9 \pm 51,7$	$-11,1 \pm 4,0$	$-11,2 \pm 12,2$	$-209,7 \pm 113,1$

O comportamento dos resultados para a Energia de Interação  $E_{LJ}$  obtidos para os quatro sistemas simulados, não difere daquele observado para a energia de interação de Coulomb. Em relação à média da energia de interação de Lennard-Jones ( $E_{LJ}$ ) para a auto-interação das nanopartículas de ouro (AuNPs), observa-se flutuações esperadas, semelhantes ao que foi observado para a  $E_C$ . Os valores variam entre  $-3.672,9$  e  $-3.627,7$  kJ/mol, o que é aproximadamente 3,1 vezes menor energia do que o observado para o valor de energia  $E_C$ .

A energia de interação  $E_{LJ}$  entre as AuNPs e as moléculas de água mostram consideráveis variações entre os modelos. Nossos resultados revelaram que uma única AuNP solvatada

possui um valor médio de  $E_{LJ}$  de  $-219,8$  kJ/mol, enquanto para dois AuNPs (Configuração-02 e 03), os valores apresentam valores próximos a  $-241$  kJ/mol e  $-248$  kJ/mol. Por fim, para três AuNPs, que representam um sistema mais concentrado, observamos uma redução na interação  $E_{LJ}$ , com um valor médio próximo a  $-210$  kJ/mol. Esses resultados contribuem para a interpretação de que o aumento no número de AuNPs, em um ambiente mais concentrado, pode afetar a forma da solvatação da AuNP, o que se reflete na intensidade da energia de interação LJ entre a AuNP e a água.

A interação entre as AuNPs e íons mostra que a concentração de íons na vizinhança da AuNP implica em um aumento na energia  $E_{LJ}$ , conforme esperado. O valor de  $E_{LJ}$  entre AuNP-íons para uma única AuNP, é de aproximadamente  $-6,4$  kJ/mol, enquanto para a configuração mais concentrada (Configuração-04), observamos um aumento de cerca de 75% ( $-11,2$  kJ/mol). A interação  $E_{LJ}$  entre as AuNPs é atrativa e pode chegar a  $-11,1$  kJ/mol. No entanto, esse valor não supera a repulsão coulombiana, como pode ser observado ao comparar os valores médios de  $E_C$  e  $E_{LJ}$ .

Tabela 5 – Média da energia de interação de Lennard-Jones  $E_{LJ}$  para componentes AuNP (núcleo Au e funcionalização  $-SRCOO1^-$ ), em kJ/mol, para as Configurações-1 a 4. Por número de AuNP em solução. RMSD são mostrados para todas as interações médias. \*Para a mesma AuNP; \*\* Para diferente AuNP; \*\*\*Média. O termo  $-SR$  corresponde à  $-SRCOO^{1-}$ .

Componentes	Config-01	Config-02	Config-03	Config-04
Au-Au*	$-75,3 \pm 0,3$	$-75,3 \pm 0,3$	$-75,3 \pm 0,3$	$-75,4 \pm 0,3$
Au-Au**	–	0,0	0,0	0,0
Au-íons***	$-0,02 \pm 0,02$	$-0,02 \pm 0,02$	$-0,02 \pm 0,02$	$-0,03 \pm 0,03$
Au-água***	$-93,4 \pm 20,5$	$-82,2 \pm 18,3$	$-91,0 \pm 19,7$	$-108,1 \pm 17,0$
( $-SR$ )-Au*	$-1.122,2 \pm 23,1$	$-1.124,7 \pm 24,7$	$-1.135,0 \pm 23,3$	$-1.119,6 \pm 23,8$
( $-SR$ )-Au**	–	0,0	0,0	0,0
( $-SR$ )-( $-SR$ )*	$-2.431,2 \pm 50,3$	$-2.427,7 \pm 48,0$	$-2.450,0 \pm 48,9$	$-2.478,0 \pm 49,3$
( $-SR$ )- ( $-SR$ )**	–	0,0	$-1,9 \pm 1,7$	$-11,1 \pm 4,0$
( $-SR$ )-íons***	$-6,4 \pm 9,8$	$-6,3 \pm 9,7$	$-7,7 \pm 10,5$	$-11,1 \pm 12,2$
( $-SR$ )-água***	$-126,5 \pm 111,4$	$-158,8 \pm 110,7$	$-156,8 \pm 110,9$	$-101,6 \pm 110,8$

### 4.3 Estrutura e dinâmica das ligações de hidrogênio

A tabela 6 apresenta o número médio de ligações de hidrogênio (LHs) formadas entre as AuNPs e as moléculas de água em solução. Esses resultados foram obtidos por meio de uma análise geométrica, considerando um ângulo  $\theta \leq 30^\circ$  e uma distância de ligação  $R \leq 3,5$  nm, em toda a trajetória clássica de 100 ns, considerando  $510^5$  configurações salvas para análises estatísticas. Os resultados revelam que, para uma única AuNP em solução, são observadas aproximadamente 415,2 LHs entre as cabeças polares da funcionalização da AuNP e as moléculas de água. Isso indica uma média de 6,9 LHs para cada uma das estruturas compostas  $-SRCOO^{1-}$  que recobrem o núcleo metálico da AuNP.

Resultados semelhantes são encontrados para as Configurações-02 e 03, com uma média de 415,2 e 416,5 LHs por nanopartícula, respectivamente. A quantidade LHs observada em nossos resultados é ligeiramente superior àquela encontrada no trabalho anterior [39]. Nesse estudo, os autores investigaram uma simulação a uma temperatura de 310 K e encontraram uma quantidade de 404 LHs em média para as moléculas de AuNP-água, aproximadamente 3% menor do que os valores obtidos em nossa pesquisa. Essa discrepância pode ser atribuída aos efeitos da temperatura de simulação, uma vez que houve uma diferença de 10 K entre as temperaturas simuladas nos estudos.

Tabela 6 – Número de ligações de hidrogênio (LHs) estabelecidas entre AuNPs e moléculas de água. O tempo de vida das LH direto dessas interações também é destacado (em ps). Os resultados de números médios de LHs são mostrados (por AuNP) em solução. Parâmetros usados para obter o número médio de LHs:  $\theta \leq 30^\circ$  e  $R \leq 3,5$  nm. O tempo de vida das LHs e  $\Delta G$ , para quebrar as interações das LHs foram obtidos usando autocorrelação de acordo com a teoria de referências [Van der Spoel, Chandler e Luzar].

	#LHs	Tempo de vida [ps]	$\Delta G$ [kJ/mol]
Configuração-01	415,2	3,106	7,338
Configuração-02	415,2	2,963	7,338
Configuração-03	416,5	13,988	11,068
Configuração-04	418,9	17,177	11,577

No caso das amostras com maior concentração de nanopartículas, observamos um leve aumento no número médio de LHs por AuNP em solução, totalizando aproximadamente 418,9 LHs por nanopartícula. Em geral, podemos inferir que a quantidade de LHs na primeira camada de solvatação não varia significativamente com o aumento da concentração de AuNPs. Além disso, notamos um aumento na interação energética entre as AuNPs e os íons, indicando uma maior absorção de íons pelas AuNPs.

No entanto, com base nos resultados apresentados, essa absorção de íons não afeta a interação direta entre as AuNPs e a água (por meio de LHs) em baixas concentrações de AuNP. As LHs formadas entre as AuNPs e as moléculas de água têm um tempo de vida médio de cerca de 3 ps para as Configurações-01 e 02, evidenciando que a porção de água na primeira camada de solvatação, que interage mais diretamente com as nanopartículas apresenta uma dinâmica similar em soluções com baixa concentração de AuNPs. Essas LHs também exibem uma energia crítica de interação (energia livre de Gibbs,  $\Delta G$ ) em torno de 7,2 a 7,3 kJ/mol, valor próximo ao relatado para interações entre peptídeos e água, que variam de 6,6 a 8,3 kJ/mol [77].

No entanto, os resultados para as Configurações-03 e 04 indicam que a alta concentração de AuNPs em solução pode diminuir a dinâmica da primeira camadas de solvatação e das próprias AuNPs, resultando em uma tendência de manutenção de uma distância adequada entre elas. Assim, essas análises revelam que, em um ambiente mais concentrado em AuNPs,

as moléculas de água (que envolvem as estruturas), especialmente na primeira camada de solvatação, ficam mais retidas nas AuNPs. Esse aprisionamento resulta em um aumento significativo do tempo de vida das LHs, atingindo aproximadamente 14 e 17 ps, além de um aumento do limite de energia necessário para a ruptura dessas interações, cerca de 11 kJ/mol. Essa descoberta é de extrema importância, pois indica uma hidratação mais duradoura e significativa das AuNPs em um ambiente com maior concentração.

Portanto, é possível observar que, de forma geral, LHs entre AuNPs e moléculas de água não são tão fracas quanto afirmado pelos autores do estudo [39]. É importante ressaltar que o trabalho citado não realizou simulações considerando múltiplas AuNPs, além de empregar uma temperatura de 310 K, enquanto nossas simulações foram conduzidas à 300 K. No entanto, a afirmação de que essas interações são fracas não pode ser generalizada. Evidentemente, a falta de observação do aumento considerável na energia de quebra das LHs entre AuNPs e moléculas de água pelos autores da referência [39] pode ser atribuída às diferenças nas condições termodinâmicas.

Através da análise meticulosa das configurações ao comparar os valores de  $\Delta G$  obtidos para diferentes concentrações de AuNPs, foram revelados *insights* surpreendentes sobre as complexas dinâmicas que envolvem o aumento da concentração de AuNPs em água. O estudo revela descobertas intrigantes e fundamentais sobre as AuNPs funcionalizadas em meio aquoso. Notavelmente, nas configurações com menor concentração de AuNPs, as LHs se assemelham às interações água-água. Contudo, com o aumento da concentração de nanopartículas em um ambiente experimental, a solvatação dos aglomerados resulta em uma interferência mútua, impactando o tempo de vida das LHs e seu limite energético para ruptura. De fato, observou-se que o limite é cerca de 60% maior em modelos com alta concentração de nanopartículas em comparação com modelos supersolvatados.

A descoberta de que o limite para a ruptura dessas interações é significativamente maior em modelos com alta concentração de AuNPs ressalta a importância de considerar esse efeito nas análises e interpretações. Ignorar tal influência mútua pode levar a conclusões limitadas e distorcer a realidade do sistema em estudo. Assim, essa abordagem integral é imprescindível para uma compreensão e precisa das propriedades das AuNPs em solução e abre novos caminhos na exploração de possibilidades e aplicações práticas dessas AuNPs em áreas como medicina e biotecnologia.

#### 4.4 Análise Estrutural de AuNPs

Foi realizada uma análise do perfil de densidade de massa em  $\text{kg/m}^3$  para as nanopartículas de ouro funcionalizadas (AuNPs) e íons em solução aquosa. Os resultados apresentados na figura 9 foram obtidos através da média da densidade de massa em cada configuração salva da trajetória clássica da DM, com uma simulação de 100 ns. Na figura 9a, correspondente à Configuração-01, observou-se a distribuição de massa notável da nanopartícula, ocupando uma extensa região da caixa de simulação ao longo do eixo z. Esse achado sugere uma considerável

mobilidade das AuNPs durante as simulações de DM. Além disso, ao analisar a densidade de massa dos íons, observou-se uma região preferencial ao longo do eixo z, situada entre 4 e 7 nm, que coincidiu com a região preferencial da AuNP. Também foi notável a presença limitada da AuNP na região entre 2 e 3 nm, com os íons apresentando uma concentração significativa nesse intervalo. Esses resultados conduziram à conclusão de que a captação de íons pela AuNP, nessa concentração específica, é relativamente baixa, corroborando descobertas anteriores.

Na figura 9b, que corresponde à Configuração-02, observamos que as duas AuNPs estão bem isoladas dentro da caixa de simulação. Um aspecto notável é a baixa mobilidade das AuNPs, evidenciada pela concentração de massa nas regiões entre 4 – 6 nm e 10 – 2 nm. É relevante destacar que uma das AuNPs está posicionada na região de fronteira da caixa de simulação. Essa aparente baixa mobilidade pode contribuir para a captação de íons pelas AuNPs. Uma descoberta significativa é a região preferencial para a aglomeração dos íons de sódio, que está localizada entre 4 – 8 nm, nas proximidades da AuNP número 02, e entre 10 – 2 nm, nas proximidades da AuNP número 01. A distância entre os picos das densidades de massa das AuNPs fornece indícios importantes da distância de equilíbrio entre essas duas nanopartículas, estimada em aproximadamente 6,45 nm nessa concentração. Essas informações sobre o perfil de densidade de massa das nanopartículas e íons em solução fornecem *insights* valiosos sobre a distribuição espacial e a interação entre as AuNPs. Além disso, destacam a influência da concentração na mobilidade dessas nanopartículas e na captação de íons.

Na figura 9c, destaca a Configuração-03, há uma diferença significativa em relação aos resultados da Configuração-02. Nesta configuração, há uma sobreposição na densidade de massa de duas AuNPs, sugerindo uma competição entre elas por uma posição adequada na solução. Além disso, a distribuição de massa é mais ampla do que a observada anteriormente, evidenciando um movimento competitivo das AuNPs em busca de espaço na solução. A análise da densidade de massa dos íons também é reveladora, destacando uma região preferencial entre as nanopartículas, provavelmente devido à alta concentração e à possível captura de íons nessa área, onde as AuNPs não têm acesso estável.

Essa configuração indica que a alta concentração de AuNPs em solução cria regiões com um maior número de íons dispersos nas proximidades das AuNPs. A distância entre os picos das densidades de massa das AuNPs é de aproximadamente 2,87 nm, enquanto para os íons, é cerca de 2,99 nm. Essas informações fornecem indícios importantes sobre a disposição espacial das AuNPs e sua interação com os íons em solução. Essa análise acrescenta conhecimentos relevantes ao estudo, contribuindo para um entendimento mais abrangente das interações das nanopartículas de ouro funcionalizadas e dos íons em meio aquoso em elevadas concentrações.

Por sua vez, a Configuração-04 (figura 9d) mostra uma sobreposição completa na densidade de massa das duas AuNPs, representando a disposição lateral das duas AuNPs ao longo de outro eixo (eixo x). Essas duas AuNPs competem entre si e com a terceira AuNP localizada entre 4 – 6 nm ao longo do eixo z. Essa configuração superconcentrada pode ser compreendida como três nanopartículas agrupadas espacialmente em formato triangular dentro

da caixa de simulação retangular. Novamente, há a mesma competição entre elas conforme relatado para a Configuração-3. A densidade de massa dos íons apresenta dois vales, sendo um mais profundo que o outro, indicando a presença de íons entre as AuNPs #2 e #3, além de uma presença marcante na região fora do centro de distribuição de massa das AuNPs. Uma estimativa da distância entre os centros de distribuição de massa das AuNPs indica uma distância média de cerca de 3,15 nm entre a AuNP #1 e #2, e de cerca de 2,84 nm entre a AuNP #1 e #3. Essas observações sobre o perfil de densidade de massa nas diferentes configurações fornecem informações relevantes sobre a competição entre as AuNPs por posições adequadas, a distribuição espacial dos íons e as distâncias médias entre as AuNPs.

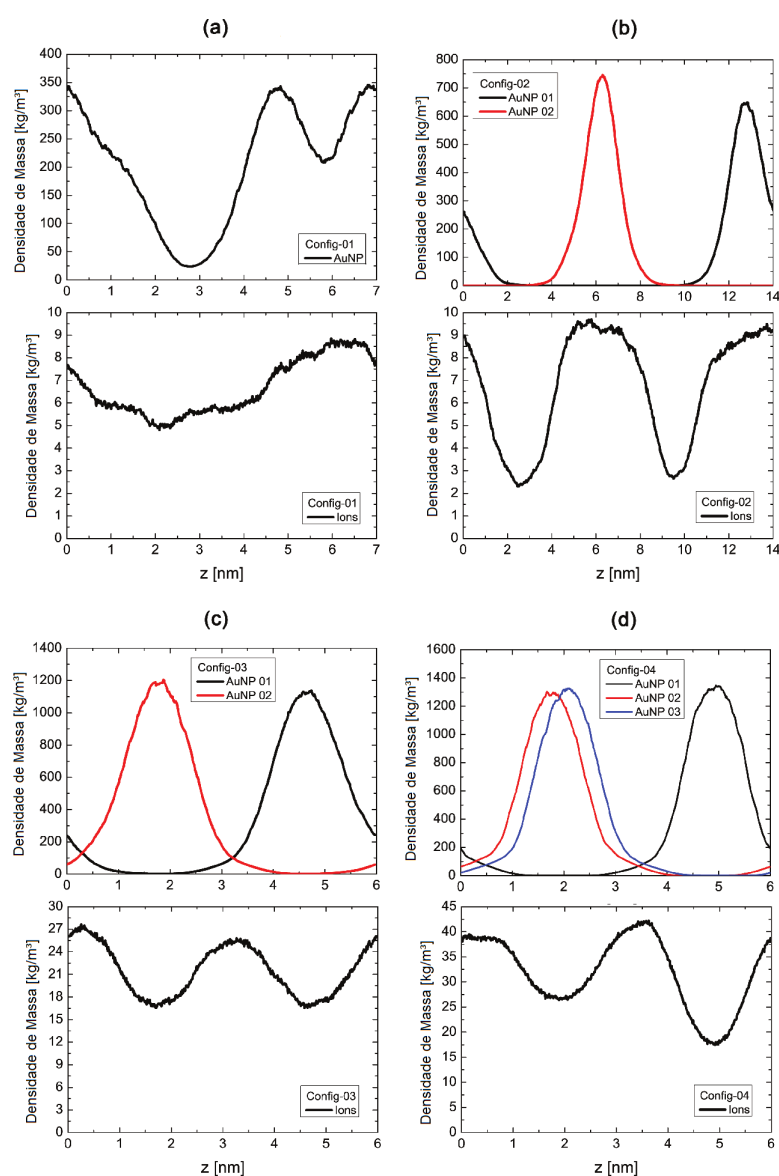


Figura 9 – Perfil de densidade média de massa [em  $\text{kg}/\text{m}^3$ ] de AuNPs e íons em solução para (a) Configurações-01; (b) Configurações-02; (c) Configurações-03, e (d) Configurações-04, ao longo do eixo  $z$  [em nm] da caixa de simulação.

A figura 10 apresenta o comportamento dinâmico das AuNPs em solução ao longo da simulação de DM, com foco na distância entre as nanopartículas. Na Configuração-02 (figura 10a), observa-se uma oscilação quase periódica entre as duas AuNPs, com a distância variando entre 5 – 8 nm e uma média de aproximadamente  $7,14 \pm 0,49$  nm, corroborando a estimativa obtida pelo perfil de densidade de massa. Já na Configuração-03 (figura 10b), observa-se uma variação na distância entre as AuNPs, variando entre 4 – 5 nm, com uma média de aproximadamente  $4,60 \pm 0,20$  nm. Esse resultado é mais expressivo do que o obtido pela análise da densidade de massa e demonstra dois comportamentos distintos: um período inicial de cerca de 50 ns, em que as duas nanopartículas têm uma competição reduzida, seguido por oscilações na distância entre as AuNPs, indicando uma competição mais intensa dentro da caixa de simulação.

Na Configuração-04 (figura 10c), observam-se variações nas distâncias entre as três nanopartículas, oscilando entre aproximadamente 3,2 e 4,4 nm. Em média, as distâncias entre as partículas 1 e 2 são próximas a  $4,00 \pm 0,14$  nm, entre as partículas 1 e 3 estão próximas de  $3,94 \pm 0,14$  nm, e entre as partículas 2 e 3 estão próximas de  $3,85 \pm 0,16$  nm. Novamente, esses valores são superiores aos estimados pelo perfil de densidade de massa e também demonstram uma competição entre as partículas, mesmo considerando o espaço limitado em que se encontram.

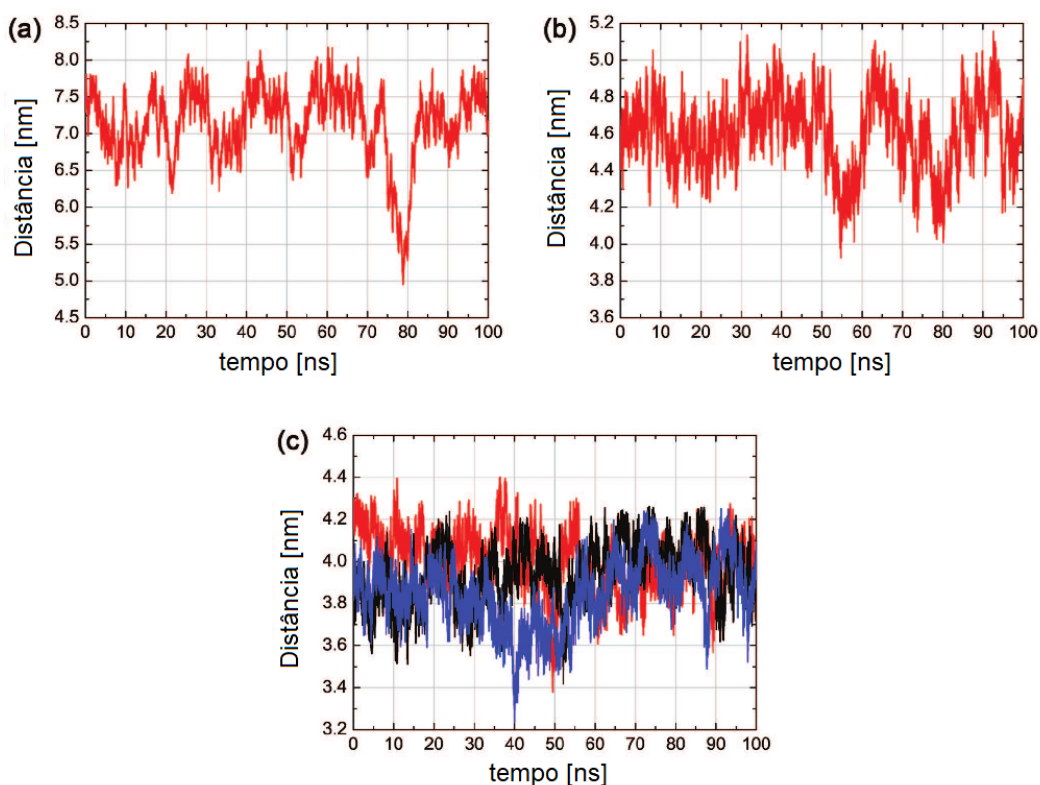


Figura 10 – Distância média entre AuNPs (a) Configurações-02 para AuNP#1 e AuNP#2 (linha vermelha); (b) Configurações-03 para AuNP#1 e AuNP#2 (linha vermelha); e (c) Configurações-04 para AuNP#1 e AuNP#2 (linha vermelha), AuNP#1 e AuNP#3 (linha preta) e AuNP#2 e AuNP#3 (linha azul).

A figura 11 apresenta em detalhes a estrutura formada pelo *cluster* de AuNPs em solução para a configuração com a maior concentração de nanopartículas. Essa análise visual permite uma melhor compreensão da organização espacial das nanopartículas e auxilia na interpretação dos resultados obtidos na simulação.

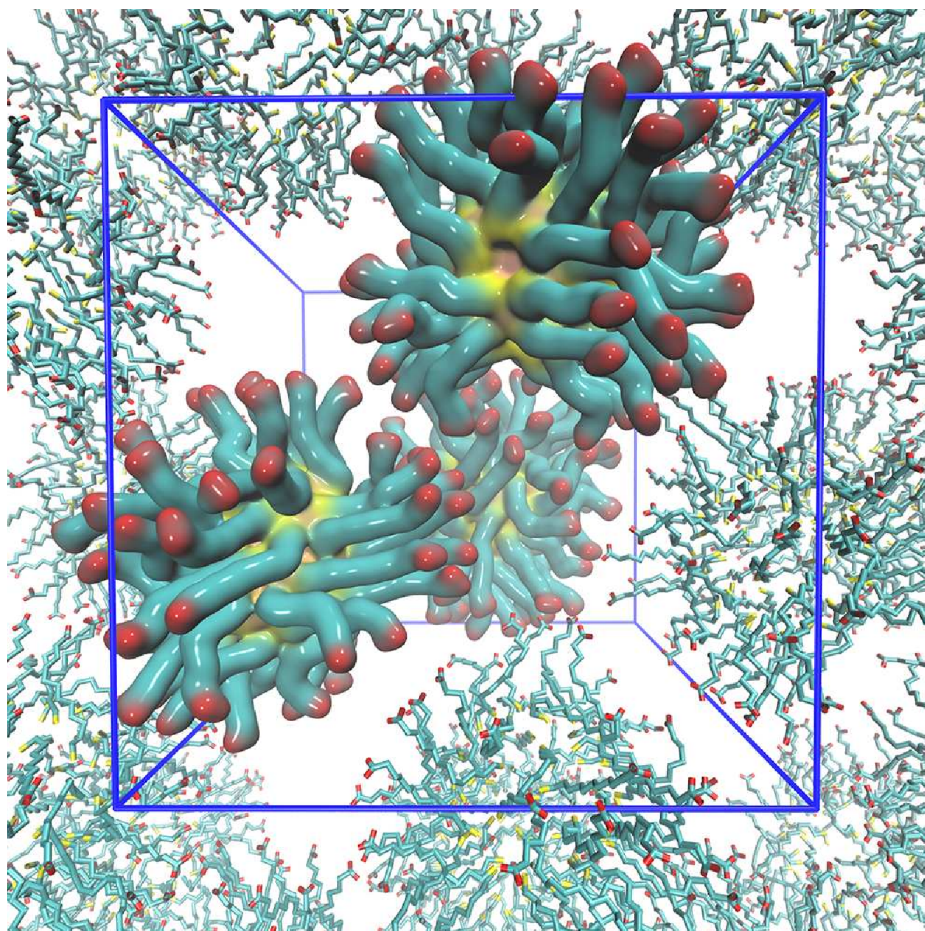


Figura 11 – Detalhe da estrutura criada pelo *cluster* de AuNPs em solução aquosa para a Configuração-04. A região destacada indica a caixa de simulação e as demais regiões de réplica considerando as condições de contorno periódicas. Íons foram omitidos.

A figura 12a apresenta a função de distribuição radial (RDF) para os dois AuNPs da Configuração-02, considerando apenas o núcleo de ouro. Observa-se que a distância entre esses núcleos de ouro varia entre  $\sim 5$  e  $\sim 8$  nm, com o pico de  $G(r)$  localizado em  $r = 6,98$  nm. Esses resultados demonstram que, para uma baixa concentração de AuNPs em solução, há espaço significativo para o posicionamento relativo entre as duas partículas. Na figura 12b, é destacado o comportamento do RDF de pares para a Configuração-03, com dois AuNPs. Verifica-se que há uma oscilação na posição relativa dos núcleos de ouro, variando entre 3 e 4 nm, mas com um pico pronunciado de  $G(r)$  em  $r = 3,72$  nm.

A figura 12c mostra a comparação entre os RDFs de cada par de núcleos de ouro da Configuração-04. Pode-se observar que a distância entre os AuNPs #1 e #2 possui picos de  $G(r)$  em  $r = 2,98$  nm, entre os AuNPs #1 e #3 em  $r = 3,86$  nm, e entre os AuNPs #2 e

#3 há dois picos, um em  $r = 2,49$  nm e outro em  $r = 2,98$  nm. Esses resultados indicam que há uma intensidade maior para o RDF que envolve os AuNPs #1 e #2, indicando um deslocamento relativo menor entre essas duas partículas em comparação com os outros RDFs. O RDF entre o AuNP #2 e #3 mostra que o AuNP #3 apresenta maior movimento em relação às demais, com uma flutuação maior em sua posição relativa. Por fim, a figura 12d ilustra o comportamento do RDF de pares para o conjunto de AuNPs na Configuração-04. Observa-se uma tendência maior para as partículas se aglomerarem com uma distância de  $\sim 3$  nm entre os centros de ouro, mas também é possível identificar oscilações em torno de uma distância de  $\sim 4$  nm. Esses resultados estão em total concordância com os obtidos anteriormente. Portanto, os resultados indicam que as AuNPs apresentam oscilação em sua posição relativa, mesmo no sistema mais concentrado simulado neste trabalho.

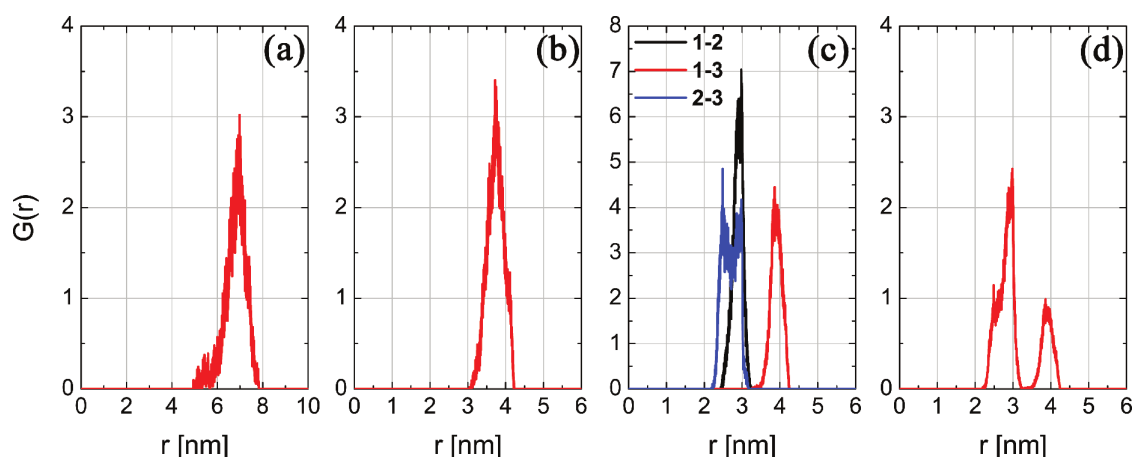


Figura 12 – Função de Distribuição Radial (RDF),  $G(r)$ , considerando o núcleo ouro de AuNPs nas Configurações-02, 03 e 04. (a) Configuração-02: AuNP#1 com AuNP#2; (b) Configuração-03: AuNP#1 com AuNP#2; (c) Configuração-04: AuNP#1 com AuNP#2, AuNP#1 com AuNP#3 e AuNP#2 com AuNP#3; (d) Configuração-04: todos AuNP.

#### 4.5 Coeficiente de Difusão de Einstein

De acordo com o coeficiente de difusão de Einstein, calculado a partir do deslocamento médio quadrado (MSD), os resultados obtidos a partir das trajetórias de simulação de DM revelam informações sobre a mobilidade das AuNPs em solução. Os experimentos consideraram cada nanopartícula isoladamente em um meio aquoso e iônico. A tabela 7 apresenta os resultados obtidos. Na Configuração-01 [Configuração-02], onde uma AuNP [duas AuNPs] estava presente em solução com baixa concentração de nanopartículas, os valores do coeficiente de difusão foram de  $(0,0505 \pm 0,0072) \times 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/s [(0,0683  $\pm$  0,0158) e  $(0,0874 \pm 0,0280) \times 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/s], respectivamente. É relevante notar que os resultados para as Configurações-01 e 02 são semelhantes, sugerindo que as nanopartículas estão sujeitas às mesmas restrições de movimento.

No entanto, nas Configurações-03 e 04, que possuem uma maior concentração de AuNPs em solução, observa-se uma drástica redução na mobilidade das nanopartículas. Para a

Configuração-03, os valores de MSD estão próximos de  $(0,0224 \pm 0,0027)$  e  $(0,0182 \pm 0,0038) \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ , representando uma redução de cerca de 56 – 64% em relação à Configuração-01. Já para a Configuração-04, os valores estão entre  $(0,0042 \pm 0,0001)$  e  $(0,0046 \pm 0,0030) \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ , o que indica uma redução de aproximadamente 90% em relação à Configuração-01. Esses resultados sugerem que o conjunto de três nanopartículas tende a se aglomerar nas posições correspondentes às arestas de um triângulo.

Tabela 7 – Coeficiente de difusão de Einstein para cada uma das AuNPs nas Configurações-01 a 04, em solução, e para o grupo de AuNPs. Resultados em  $10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

	Config-01	Config-02	Config-03	Config-04
AuNP#1	$0,0505 \pm 0,0072$	$0,0683 \pm 0,0158$	$0,0224 \pm 0,0027$	$0,0044 \pm 0,0001$
AuNP#2	—	$0,0874 \pm 0,0280$	$0,0182 \pm 0,0038$	$0,0046 \pm 0,0030$
AuNP#3	—	—	—	$0,0042 \pm 0,0001$
Todas AuNPs	$0,0505 \pm 0,0072$	$0,0778 \pm 0,0219$	$0,0203 \pm 0,0005$	$0,0044 \pm 0,0010$

Resultados obtidos em referências anteriores [39] para uma única AuNP em solução aquosa a 310 K indicam um coeficiente de difusão de Einstein próximo a  $0,1 \pm 0,1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ . Entretanto, é importante destacar que a diferença entre nossos resultados e os obtidos pelos autores da referência [39] podem estar relacionadas às diferentes temperaturas de simulação. Adicionalmente, observa-se que a mobilidade do núcleo de ouro das AuNPs (tabela 8) é igual ou muito próxima à mobilidade da estrutura completa da AuNP. Por outro lado, a mobilidade da região  $-\text{SRCOO}^{1-}$  é maior do que a mobilidade do AuNP em si. Isso indica que a superfície da AuNP é bastante dinâmica, apesar da baixa mobilidade coletiva da AuNP em solução.

Conforme observado, a mobilidade do grupo  $-\text{SRCOO}^{1-}$  pode ser aproximadamente 1,5 vezes maior do que a do núcleo de ouro para configurações com baixa concentração de AuNPs (Configurações-01 e 02) e cerca de 2,2 a 3,2 vezes maior para as configurações com maior concentração de AuNPs (Configurações-03 e 04). Essa diferença na mobilidade entre os componentes da AuNP também pode estar relacionada à alta massa da região composta por ouro, que é aproximadamente duas vezes maior do que a região orgânica da estrutura. Esses resultados destacam a influência da concentração de nanopartículas e da composição na mobilidade das AuNPs em solução, fornecendo informações relevantes sobre a dinâmica diferenciada entre o núcleo de ouro e as regiões orgânicas da estrutura.

Tabela 8 – Coeficiente de difusão de Einstein para núcleo de ouro individual e  $-\text{SRCOO}^{1-}$  região das AuNPs nas Configurações-01 a 04, em solução aquosa. Resultados em  $10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

	Config-01	Config-02	Config-03	Config-04
Núcleo de ouro #1	$0,0437 \pm 0,0082$	$0,0589 \pm 0,0148$	$0,0161 \pm 0,0010$	$0,0027 \pm 0,0001$
Núcleo de ouro #2	—	$0,0758 \pm 0,0263$	$0,0110 \pm 0,0018$	$0,0027 \pm 0,0021$
Núcleo de ouro #3	—	—	—	$0,0026 \pm 0,0004$
$(-\text{SRCOO}^{1-})\#1$	$0,0645 \pm 0,0051$	$0,0874 \pm 0,0178$	$0,0354 \pm 0,0063$	$0,0079 \pm 0,0006$
$(-\text{SRCOO}^{1-})\#2$	—	$0,1108 \pm 0,0314$	$0,0328 \pm 0,0080$	$0,0086 \pm 0,0048$
$(-\text{SRCOO}^{1-})\#3$	—	—	—	$0,0074 \pm 0,0004$

## 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, utilizamos simulações computacionais de DM para investigar as estruturas, as propriedades energéticas e as dinâmicas das nanopartículas de ouro funcionalizadas,  $\text{Au}_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$ , em uma solução aquosa contendo íons de sódio, para compreender o comportamento desse sistema, considerando diferentes concentrações de nanopartículas (super diluídas e superconcentradas).

Os resultados obtidos revelam que as AuNPs têm grande potencial para capturar íons dispersos na solução. Essas partículas iônicas mostram uma distribuição preferencial próxima à região de funcionalização das AuNPs e, em sistemas mais concentrados, passam a fazer parte da região que separa uma AuNP da outra. Observou-se que há um limite de distância de aproximadamente 4 a 5 nm entre as AuNPs nos sistemas mais concentrados, o que influencia a energia de interação entre elas, podendo chegar a valores de  $-11,1 \pm 4,0$  kJ/mol no sistema de maior concentração. Verificou-se uma interação limitada entre os íons e as moléculas de água com o núcleo de ouro das AuNPs, o que sugere uma pequena possibilidade de presença dessas partículas na região adjacente ao núcleo de ouro. Por outro lado, não foram observadas diferenças significativas na interação entre a região funcionalizada da AuNP e a solução aquosa em todas as concentrações simuladas. Esse resultado confirma a existência de uma hidratação semelhante entre as estruturas em diferentes concentrações de água, porém essa hidratação se mostra mais duradoura ao simular as AuNPs em concentrações mais altas, o que aumenta o tempo de vida das ligações de hidrogênio entre as AuNPs e as moléculas de água.

Observamos, também, que as AuNPs possuem interações fortes do tipo ligação de hidrogênio com as moléculas de água, resultando na formação de uma camada de solvatação ao redor de cada AuNP. Em média, foram encontradas cerca de 415 ligações de hidrogênio por nanopartícula. Os resultados também destacam que, em sistemas super diluídos, o tempo de vida das ligações de hidrogênio entre AuNP-água é de aproximadamente 3 ps, com uma energia de interação limitada em torno de 7 kJ/mol. Porém, em sistemas mais concentrados, o *cluster* aprisiona algumas moléculas de água, tornando essa interação mais intensa e de longa duração, com um tempo de vida de aproximadamente 17 ps e energia de interação limitada de cerca de 12 kJ/mol. Isso implica que as nanoestruturas permanecem mais hidratadas por um período de tempo prolongado, mesmo em uma configuração que caracteriza aglomerados.

A interação energética entre as AuNPs e os íons torna-se mais relevante à medida que a concentração de AuNPs aumenta, destacando o potencial dessas nanoestruturas para capturar íons. Adicionalmente, os resultados da RDF revelam o posicionamento relativo entre as AuNPs em um ambiente mais concentrado, com picos de  $G(r)$  em torno de 3 e 4 nm. Isso indica que há um deslocamento relativo menor entre algumas AuNPs em comparação com outras, que apresentam pequenos deslocamentos na solução, porém, ainda mantendo a formação de aglomerados.

Finalmente, os resultados obtidos revelam que as AuNPs apresentam baixa mobilidade em solução e, em geral, em sistemas superconcentrados, tendem a formar aglomerados, o que diminui ainda mais sua mobilidade. Observou-se também que a mobilidade do núcleo de ouro das AuNPs é menor em comparação com a região de funcionalização, chegando a ser aproximadamente uma ou duas vezes menos móvel.

Por fim, é imprescindível destacar que as descobertas e resultados apresentados neste trabalho possuem uma relevância significativa, servindo como uma base sólida para a pesquisa publicada no artigo intitulado "*On the influence of increasing the concentration of Au<sub>144</sub>(SRCOO<sup>1-</sup>)<sub>60</sub> nanoparticles in water/Na<sup>1+</sup> solution using molecular dynamics simulations*"[81].

Este trabalho representa uma etapa fundamental em minha formação acadêmica, proporcionando uma experiência de pesquisa e estudo enriquecedora em um campo de grande relevância científica. A investigação das nanopartículas de ouro funcionalizadas em soluções aquosas e suas interações com íons de sódio me permitiu adentrar um campo inovador da física atômica e de alto potencial para aplicações práticas na área da saúde. O estudo das AuNPs é especialmente relevante para a área da Física Médica, pois essas partículas têm mostrado um enorme potencial em diversas aplicações biomédicas, como diagnósticos mais precisos e tratamentos inovadores. Através deste trabalho, desenvolvi uma expertise em uma tecnologia emergente e promissora que pode ser aplicada em terapias direcionadas e soluções médicas avançadas. Além disso, aprendi, durante o processo de pesquisa para este trabalho, que o uso das AuNPs pode ser particularmente benéfico para a área da radioterapia, que é a especialização que pretendo seguir durante a Residência Multiprofissional. Além disso, a publicação dos resultados deste trabalho em um artigo representa uma conquista significativa para mim, pois estou contribuindo para a divulgação do conhecimento científico e para o avanço da pesquisa em minha área de estudo. Consequentemente, participei de conferências e eventos científicos, compartilhando minhas descobertas com a comunidade acadêmica e profissional, contribuindo para a disseminação do conhecimento.

## Referências

- [1] C. Joachim, J. Plevért, *Nanosciences*. Paris: Seuil, (2008). doi: 10.14375/NP.9782020867030.
- [2] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R. N. Muller, *Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications*. *Chemical Rev.* 110 (2010), 2574-2574. doi: 10.1021/cr900197g.
- [3] M. Mehta, K. Subramani, *Nanodiagnosics in Microbiology and Dentistry*. In: SUBRAMANI, K.; AHMED, W. (Eds.). *Emerging Nanotechnologies in Dentistry*. Boston: William Andrew Publishing, (2012) p. 365-390. doi: 10.1016/B978-1-4557-7862-1.00021-3.
- [4] I. Khan, K. Saeed, *Nanoparticles: Properties, applications and toxicities*. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 12, n. 7, (2019) p. 908-931. doi: 10.1016/j.arabjc.2017.05.011.
- [5] V. Gupta, S. Mohapatra, H. Mishra, U. Farooq, K. Kumar, M. Ansari, M. Aldawsari, A. Alalaiwe, M. Mirza, Z. Iqbal, *Nanotechnology in Cosmetics and Cosmeceuticals—A Review of Latest Advancements*, *Gels*. 8 (2022) 173. doi:10.3390/gels8030173.
- [6] M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Novel Gold Catalysts for the Oxidation of Carbon Monoxide at a Temperature far Below 0 °C*, *Chem. Lett.* 16 (1987) 405–408. doi:10.1246/cl.1987.405.
- [7] V. Selvarajan, S. Obuobi, P.L.R. Ee, *Silica Nanoparticles—A Versatile Tool for the Treatment of Bacterial Infections*, *Front. Chem.* 8 (2020). doi:10.3389/fchem.2020.00602.
- [8] T. Yu, A. Malugin, H. Ghandehari, *Impact of Silica Nanoparticle Design on Cellular Toxicity and Hemolytic Activity*, *ACS Nano*. 5 (2011) 5717–5728. doi:10.1021/nn2013904.
- [9] A.Y. Polyakov, L. Yadgarov, R. Popovitz-Biro, V.A. Lebedev, I. Pinkas, R. Rosentsveig, Y. Feldman, A.E. Goldt, E.A. Goodilin, R. Tenne, *Decoration of WS<sub>2</sub> Nanotubes and Fullerene Like MoS<sub>2</sub> with Gold Nanoparticles*, *J. Phys. Chem. C*. 118 (2014) 2161–2169. doi:10.1021/jp407388h.
- [10] A.J. Mieszawska, W.J.M. Mulder, Z.A. Fayad, D.P. Cormode, *Multifunctional Gold Nanoparticles for Diagnosis and Therapy of Disease*, *Mol. Pharm.*, 831–847. doi:10.1021/mp3005885.

- [11] W. Zhou, X. Gao, D. Liu, X. Chen, Gold Nanoparticles for In Vitro Diagnostics, *Chem. Rev.* 115 (2015) 10575–10636. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00100.
- [12] J.H. Park, Y.T. Lim, O.O. Park, J.K. Kim, J.W. Yu, Y.C. Kim, Polymer/Gold Nanoparticle Nanocomposite Light-Emitting Diodes: Enhancement of Electroluminescence Stability and Quantum Efficiency of Blue-Light-Emitting Polymers, *Chem. Mater.* 16 (2004) 688–692. doi:10.1021/cm0304142.
- [13] C.Y. Cho, S.J. Lee, J.H. Song, S.H. Hong, S.M. Lee, Y.H. Cho, S.J. Park, Enhanced optical output power of green light-emitting diodes by surface plasmon of gold nanoparticles, *Appl. Phys. Lett.* 98 (2011) 051106. doi:10.1063/1.3552968.
- [14] D.T. Dan, Nanotechnology, Nanoparticles and Nanoscience: A New Approach in Chemistry and Life Sciences, *Soft Nanosci. Lett.* 10 (2020) 17–26. doi:10.4236/sn.2020.102002.
- [15] M.C. Daniel, D. Astruc, Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum Size-Related Properties, and Applications Toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology, *Chem. Rev.* 104 (2004) 293–346. doi:10.1021/cr030698+.
- [16] B.D. Chithrani, A.A. Ghazani, W.C.W. Chan, Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanoparticle Uptake into Mammalian Cells, *Nano Lett.* 6 (2006) 662–668. doi:10.1021/nl052396o.
- [17] C. Pastore, Size-dependent nano–bio interactions, *Nat. Nanotechnol.* 16 (2021) 1052. doi:10.1038/s41565-021-00996-z.
- [18] L. Vroman, Effect of adsorbed proteins on the wettability of hydrophilic and hydrophobic solids, *Nature.* 196 (1962) 476–477. doi:10.1038/196476a0.
- [19] C.S.S.R. Kumar, F. Mohammad, Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63 (2011) doi:10.1016/j.addr.2011.03.008.
- [20] P. Ghosh, G. Han, M. De, C.K. Kim, V.M. Rotello, Gold nanoparticles in delivery applications, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60 (2008) 1307–1315. doi:10.1016/j.addr.2008.03.016.
- [21] A. Jain, S.K. Singh, S.K. Arya, S.C. Kundu, S. Kapoor, Protein Nanoparticles: Promising Platforms for Drug Delivery Applications, *ACS Biomater. Sci. Eng.* 4 (2018) 3939–3961. doi:10.1021/acsbomaterials.8b01098.

- [22] D. Lombardo, M.A. Kiselev, M.T. Caccamo, Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine, *J. Nanomater.* 2019 (2019) 1–26. doi:10.1155/2019/3702518.
- [23] J.F. Chen, H.M. Ding, J.X. Wang, L. Shao, Preparation and characterization of porous hollow silica nanoparticles for drug delivery application, *Biomaterials.* 25 (2004) 723–727. doi:10.1016/S0142-9612(03)00566-0.
- [24] F. Soto, J. Wang, R. Ahmed, U. Demirci, Medical Micro/Nanorobots in Precision Medicine. *Adv. Sci.* (2020), p. 2002203. doi: 10.1002/adv.202002203.
- [25] L. Balan, E. Tian, Y. Wang, R. Ren, W. Zheng, W. Liao, Gold Nanoparticle: Recent Progress on Its Antibacterial Applications and Mechanisms. *Journal of Nanomaterials*, (2021) 2501345. doi: 10.1155/2021/2501345.
- [26] P.R. Nimmala, B. Yoon, R.L. Whetten, U. Landman, A. Dass,  $Au_{67}(SR)_{35}$  nanomolecules: Characteristic size-specific optical, electrochemical, structural properties and first-principles theoretical analysis, *J. Phys. Chem. A.* 117 (2013) 504–517. doi:10.1021/jp311491v.
- [27] R.R. Nasaruddin, T. Chen, N. Yan, J. Xie, Roles of thiolate ligands in the synthesis, properties and catalytic application of gold nanoclusters, *Coord. Chem. Rev.* 368 (2018) 60–79. doi:10.1016/j.ccr.2018.04.016.
- [28] S. Malola et al. A method for structure prediction of metal-ligand interfaces of hybrid nanoparticles. *Nature Communications*, v. 10, n. 1, (2019) 1-8. doi: 10.1038/s41467-019-12031-w.
- [29] G. Li, H. Abroshan, C. Liu, S. Zhuo, Z. Li, Y. Xie, H.J. Kim, N.L. Rosi, R. Jin, Tailoring the Electronic and Catalytic Properties of  $Au_{25}$  Nanoclusters via Ligand Engineering, *ACS Nano.* 10 (2016) 7998–8005. doi:10.1021/acsnano.6b03964.
- [30] C.Y. Tay, Y. Yu, M.I. Setyawati, J. Xie, D.T. Leong, Presentation matters: Identity of gold nanocluster capping agent governs intracellular uptake and cell metabolism, *Nano Res.* 7 (2014) 805–815. doi:10.1007/s12274-014-0441-z.
- [31] H. Häkkinen, The gold-sulfur interface at the nanoscale, *Nat. Chem.* 4 (2012) 443–455. doi:10.1038/nchem.1352.
- [32] T. Bürgi, Properties of the gold-sulphur interface: from self-assembled monolayers to clusters, *Nanoscale.* 7 (2015) 15553–15567. doi:10.1039/c5nr03497c.

- [33] S.S. Agasti, A. Chompoosor, C.C. You, P. Ghosh, C.K. Kim, V.M. Rotello, Photoregulated release of caged anticancer drugs from gold nanoparticles, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 5728–5729. doi:10.1021/ja900591t.
- [34] R. Jin, G. Wu, Z. Li, C.A. Mirkin, G.C. Schatz, What controls the melting properties of DNA linked gold nanoparticle assemblies?, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 1643–1654. doi:10.1021/ja021096v.
- [35] Y. Liu, H. Tsunoyama, T. Akita, S. Xie, T. Tsukuda, Aerobic oxidation of cyclohexane catalyzed by size-controlled Au clusters on hydroxyapatite: Size effect in the sub-2 nm regime, *ACS Catal.* 1 (2011) 2–6. doi:10.1021/cs100043j.
- [36] Y. Zhu, H. Qian, R. Jin, An atomic-level strategy for unraveling gold nanocatalysis from the perspective of  $Au_n(SR)_m$  nanoclusters, *Chem. - A Eur. J.* 16 (2010) 11455–11462. doi:10.1002/chem.201001086.
- [37] N. Garg, A. Mohanty, N. Lazarus, L. Schultz, T.R. Rozzi, S. Santhanam, L. Weiss, J.L. Snyder, G.K. Fedder, R. Jin, Robust gold nanoparticles stabilized by trithiol for application in chemiresistive sensors, *Nanotechnology.* 21 (2010) 405501. doi:10.1088/0957-4484/21/40/405501.
- [38] A. Verma, O. Uzun, Y. Hu, Y. Hu, H.S. Han, N. Watson, S. Chen, D.J. Irvine, F. Stellacci, Surface-structure-regulated cell-membrane penetration by monolayer-protected nanoparticles, *Nat. Mater.* 7 (2008) 588–595. doi:10.1038/nmat2202.
- [39] E. Heikkilä, A.A. Gurtovenko, H. Martinez-Seara, H. Häkkinen, I. Vattulainen, J. Akola, Atomistic simulations of functional  $Au_{144}(SR)_{60}$  gold nanoparticles in aqueous environment, *J. Phys. Chem. C.* 116 (2012) 9805–9811. doi:10.1021/jp301094m.
- [40] E. Heikkilä, H. Martinez-Seara, A.A. Gurtovenko, I. Vattulainen, J. Akola, Atomistic simulations of anionic  $Au_{144}(SR)_{60}$  nanoparticles interacting with asymmetric model lipid membranes, *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 1838 (2014) 2852–2860. doi:10.1016/j.bbamem.2014.07.027.
- [41] E.D. Alves, G. Colherinhas, S.A. Mendanha, Assessing the DOPC-cholesterol interactions and their influence on fullerene  $C_{60}$  partitioning in lipid bilayers, *J. Mol. Liq.* 315 (2020) 113698. doi:10.1016/j.molliq.2020.113698.

- [42] T. Malaspina, F. de Oliveira Outi, G. Colherinhas, E.E. Fileti, Hydration properties of the polyalanines by atomistic molecular dynamics, *J. Mol. Liq.* 244 (2017) 285–290. doi:10.1016/j.molliq.2017.09.003.
- [43] G. Colherinhas, E.E. Fileti, T. Malaspina, GIAO-DFT-NMR characterization of fullerene cucurbituril complex: the effects of the C<sub>60</sub>, *J. Mol. Model.* 24 (2018) 181. doi:10.1007/s00894-018-3719-3.
- [44] D. Andrade, L.B.A. Oliveira, G. Colherinhas, Elucidating NH<sub>2</sub>-I<sub>3</sub>V<sub>3</sub>A<sub>3</sub>G<sub>3</sub>K<sub>3</sub>-COOH and NH<sub>2</sub>-K<sub>3</sub>G<sub>3</sub>A<sub>3</sub>V<sub>3</sub>I<sub>3</sub>-COOH polypeptide membranes: A classical molecular dynamics study, *J. Mol. Liq.* 279 (2019) 740–749. doi:10.1016/j.molliq.2019.02.006.
- [45] D.X. de Andrade, E.D. Alves, A.R. de Almeida, G. Colherinhas, Lamellar peptide structure: Energetic and structural evaluation using molecular dynamics, *J. Mol. Liq.* 341 (2021) 117261. doi:10.1016/j.molliq.2021.117261.
- [46] D. Andrade, G. Colherinhas, The influence of polar and non-polar interactions on the self assembly of peptide nanomembranes and their applications: An atomistic study using classical molecular dynamics, *J. Mol. Liq.* 318 (2020) 114263. doi:10.1016/j.molliq.2020.114263.
- [47] B. Proença, L.B.A. Oliveira, G. Colherinhas, Stability and Structural Analysis of A<sub>6</sub>R Polypeptide Nanosheets: A Theoretical Study Using the Classical Molecular Dynamics Simulation, *J. Phys. Chem. C.* 122 (2018) 24445–24453. doi:10.1021/acs.jpcc.8b07927.
- [48] L.B.A. Oliveira, R.C. Prado, L.A. Júnior, G. Colherinhas, The influence of flexibility on the spectroscopic properties for organic molecules in solution: A theoretical study applied to A<sub>3</sub>R polypeptide, *J. Mol. Liq.* 263 (2018) 334–341. doi:10.1016/j.molliq.2018.05.007.
- [49] A.V. Vakhrouchev, Computer simulation of nanoparticles formation, moving, interaction and self-organization, *J. Phys. Conf. Ser.* 61 (2007) 26–30. doi:10.1088/1742-6596/61/1/006.
- [50] G. Colherinhas, E. Fileti, Molecular dynamics study of surfactant-like peptide based nanostructures, *J. Phys. Chem. B.* 118 (2014) 12215–12222. doi:10.1021/jp5082593.
- [51] G. Colherinhas, E. Fileti, Molecular description of surfactant-like peptide based membranes, *J. Phys. Chem. C.* 118 (2014) 9598–9603. doi:10.1021/jp502420x.
- [52] G. Colherinhas, T.L. Fonseca, E.E. Fileti, Theoretical analysis of the hydration of C<sub>60</sub> in normal and supercritical conditions, *Carbon N. Y.* 49 (2011) 187–192. doi:10.1016/j.carbon.2010.09.002.

- [53] C. Cueva, I. Gil-Sánchez, A. Tamargo, B. Miralles, J. Crespo, B. Bartolomé, M.V. Moreno Arribas, Gastrointestinal digestion of food-use silver nanoparticles in the dynamic SIMulator of the GastroIntestinal tract (simgi®). Impact on human gut microbiota, *Food Chem. Toxicol.* 132 (2019) 110657. doi:10.1016/j.fct.2019.110657.
- [54] D. Toghraie, M. Mokhtari, M. Afrand, Molecular dynamic simulation of Copper and Platinum nanoparticles Poiseuille flow in a nanochannels, *Phys. E Low-Dimensional Syst. 25 Nanostructures.* 84 (2016) 152–161. doi:10.1016/j.physe.2016.06.006.
- [55] B. Alder, T. Wainwright, *Studies in Molecular Dynamics. I. General Method.* The Journal of Chemical Physics, 31(2), 459–466. doi: 10.1063/1.1730376.
- [56] H. de A. Chagas, E. E. Fileti, G. Colherinhas, Comparing supercapacitors with graphene/graphyne electrodes and [Bmim][PF<sub>6</sub>], [Emim][BF<sub>4</sub>], [Ch][Gly] and [Pyr][Tfsi] ionic liquids using molecular dynamics. *Journal of Molecular Liquids*, v. 379 (2023) 121703. doi: 10.1016/j.molliq.2023.121703.
- [57] S. Salinas, *Introduction to Statistical Physics.* Graduate Texts in Contemporary Physics. Springer New York (2013). doi: 10.1007/978-1-4757-3508-6.
- [58] D. Camuffo, Chapter 4 - Consequences of the Maxwell–Boltzmann Distribution. *Microclimate for Cultural Heritage.* 3rd ed. Elsevier, (2019) 61-71. doi: 10.1016/B978-0-444-64106-9.00004-3.
- [59] F. Sausset, G. Tarjus, Periodic boundary conditions on the pseudosphere. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, Volume 40, Number 43 (2007) p. 12873. doi: 10.1088/1751-8113/40/43/004.
- [60] H.G. Petersen, Accuracy and efficiency of the particle mesh Ewald method. *J. Chem. Phys.*, v. 103 (1995) 3668–3679. doi: 10.1063/1.470043.
- [61] M.J. Robertson, J. Tirado-Rives, W.L. Jorgensen, Improved Peptide and Protein Torsional Energetics with the OPLS-AA Force Field. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 11, n. 7 (2015) 3499-3509. doi: 10.1021/acs.jctc.5b00356.
- [62] M.J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J.C. Smith, B. Hess, E. Lindah, Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers, *SoftwareX.* 1–2 (2015) 19–25. doi:10.1016/j.softx.2015.06.001.

- [63] L. Martinez, R. Andrade, E.G. Birgin, J.M. Martínez, PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 2157–2164. doi:10.1002/jcc.21224.
- [64] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: Visual molecular dynamics, *J. Mol. Graph.* 14 (1996) 33–38. doi:10.1016/0263-7855(96)00018-5.
- [65] O. Lopez-Acevedo, J. Akola, R.L. Whetten, H. Grönbeck, H. Häkkinen, Structure and bonding in the ubiquitous icosahedral metallic gold cluster  $\text{Au}_{144}(\text{SR})_{60}$ , *J. Phys. Chem. C.* 113 (2009) 5035–5038. doi:10.1021/jp8115098.
- [66] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, J. Tirado-Rives, Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 11225–11236. doi:10.1021/ja9621760.
- [67] C. Oostenbrink, A. Villa, A.E. Mark, W.F. Van Gunsteren, A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: The GROMOS force-field parameter sets  $A_5$  and  $A_6$ , *J. Comput. Chem.* 25 (2004) 1656–1676. doi:10.1002/jcc.20090.
- [68] H.J.C. Berendsen, J.R. Grigera, T.P. Straatsma, The missing term in effective pair potentials, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 6269–6271. doi: 10.1021/j100308a038.
- [69] G. Colherinhas, Updating atomic charge parameters of aliphatic amino acids: a quest to improve the performance of molecular modeling via sequential molecular dynamics and DFT-GIAO NMR calculations, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 23 (2021) 8413–8425. doi:10.1039/d1cp00183c.
- [70] L.B.A. Oliveira, W.B. Cardoso, G. Colherinhas, Hydroxylic, sulfur-containing and amidic amino acids in water solution: atomic charges parameters for computational modeling using molecular dynamics simulation and DFT calculations, *J. Mol. Liq.* (2021) 116815. doi:10.1016/j.molliq.2021.116815.
- [71] G. Colherinhas, Update of CHARMM36's atomic charges for aromatic amino acids in water solution simulations and spectroscopy analysis via sequential molecular dynamics and DFT calculations, *J. Mol. Liq.* 321 (2021) 114739. doi:10.1016/j.molliq.2020.114739.
- [72] K. Mendanha, R.C. Prado, L.B.A. Oliveira, G. Colherinhas, Molecular dynamic simulations, GIAO-NMR and TD-DFT spectroscopy analyze for zwitterionic isoleucine  $(\text{ILE})_N$ ,  $1 \leq N \leq 6$ , in water solution, *J. Comput. Chem.* 42 (2021) 344–357. doi:10.1002/jcc.26460.

- [73] L.B.A. Oliveira, G. Colherinhas, Can CHARMM36 atomic charges described correctly the interaction between amino acid and water molecules by molecular dynamics simulations?, *J. Mol. Liq.* 317 (2020) 113919. doi:10.1016/j.molliq.2020.113919.
- [74] G. Bussi, D. Donadio, M. Parrinello, Canonical sampling through velocity rescaling, *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 014101. doi:10.1063/1.2408420.
- [75] M. Parrinello, A. Rahman, Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method, *J. Appl. Phys.* 52 (1981) 7182–7190. doi:10.1063/1.328693.
- [76] T. Darden, D. York, L. Pedersen, Particle mesh Ewald: An  $N \cdot \log(N)$  method for Ewald sums in large systems, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 10089–10092. doi:10.1063/1.464397.26
- [77] B. Hess, H. Bekker, H.J.C. Berendsen, J.G.E.M. Fraaije, LINCS: A Linear Constraint Solver for molecular simulations, *J. Comput. Chem.* 18 (1997) 1463–1472. doi:10.1002/(SICI)1096-987X(199709)18:12<1463::AID-JCC4>3.0.CO;2-H.
- [78] D. Van Der Spoel, P.J. Van Maaren, P. Larsson, N. Tîmneanu, Thermodynamics of hydrogen bonding in hydrophilic and hydrophobic media, *J. Phys. Chem. B.* 110 (2006) 4393–4398. doi:10.1021/jp0572535.
- [79] A. Luzar, D. Chandler, Hydrogen-bond kinetics in liquid water, *Nature.* 379 (1996) 55–57. doi:10.1038/379055a0.
- [80] A. Luzar, Resolving the hydrogen bond dynamics conundrum, *J. Chem. Phys.* 113 (2000) 10663–10675. doi:10.1063/1.1320826.
- [81] G.P. Bordoni, G. Colherinhas, “On the Influence of Increasing the Concentration of  $\text{Au}_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$  Nanoparticles in Water/ $\text{Na}^{1+}$  Solution Using Molecular Dynamics Simulations.” *Journal of Molecular Liquids*, Elsevier (2022). doi: 10.1016/j.molliq.2022.120776.

## A Apêndice

A síntese da AuNP, do tipo  $\text{Au}_{144}(\text{SRCOO}^{1-})_{60}$ , foi realizada seguindo o procedimento descrito na referência Heikkil[39]. O código utilizado para a AuNP está disponível no Apêndice A desse trabalho referenciado. Esse apêndice contém detalhes cruciais que asseguram uma reprodução precisa. A referência Heikkil *et al*[39] é uma fonte fundamental que forneceu as bases teóricas e práticas necessárias para a fabricação da AuNP funcionalizada, também conhecida como golden particle positive (GNP). Durante o processo, elementos químicos essenciais, como enxofre (S), oxigênio (O) e carbono (C), foram empregados de forma relevante. As últimas três colunas do código se referem às posições da partícula de ouro na caixa de simulação, representando as coordenadas x, y e z, respectivamente. Essas coordenadas espaciais são fundamentais para posicionar corretamente a AuNP em relação ao restante do sistema molecular durante as simulações de dinâmica molecular.

TITLE Generated by trjconv :  $\text{Au}_{144}\text{SRCOO}_{60}$  -Sol t= 100000,00781  
REMARK THIS IS A SIMULATION BOX

CRYST1 70,000 70,000 70,000 90,00 90,00 90,00 P 1 1

MODEL 1

ATOM 1 A1 GNP 37,910 34,580 34,280  
 ATOM 2 A2 GNP 34,730 37,310 36,320  
 ATOM 3 A3 GNP 36,620 39,500 36,650  
 ATOM 4 A4 GNP 39,980 36,580 34,530  
 ATOM 5 A5 GNP 38,390 36,450 32,030  
 ATOM 6 A6 GNP 40,430 33,660 35,510  
 ATOM 7 A7 GNP 38,900 31,780 33,720  
 ATOM 8 A8 GNP 40,340 34,270 32,610  
 ATOM 9 A9 GNP 33,620 40,000 36,830  
 ATOM 10 A10 GNP 35,550 41,920 35,640  
 ATOM 11 A11 GNP 38,480 40,650 38,490  
 ATOM 12 A12 GNP 42,290 37,540 36,260  
 ATOM 13 A13 GNP 41,200 37,020 31,820  
 ATOM 14 A14 GNP 35,540 41,270 38,700  
 ATOM 15 A15 GNP 37,640 37,210 29,410  
 ATOM 16 A16 GNP 42,460 35,390 34,150  
 ATOM 17 A17 GNP 42,570 34,590 37,060  
 ATOM 18 A18 GNP 41,840 31,960 33,690  
 ATOM 19 A19 GNP 39,650 34,950 29,820  
 ATOM 20 A20 GNP 36,020 35,690 38,290  
 ATOM 21 A21 GNP 35,920 36,580 33,790  
 ATOM 22 A22 GNP 34,940 39,340 34,210  
 ATOM 23 A23 GNP 35,020 38,440 38,940  
 ATOM 24 A24 GNP 38,040 37,810 38,800  
 ATOM 25 A25 GNP 33,740 35,940 40,090  
 ATOM 26 A26 GNP 35,780 33,780 40,610  
 ATOM 27 A27 GNP 36,400 36,710 41,020  
 ATOM 28 A28 GNP 36,250 38,590 31,620  
 ATOM 29 A29 GNP 36,600 41,200 32,950  
 ATOM 30 A30 GNP 32,650 41,070 34,300  
 ATOM 31 A31 GNP 32,630 39,970 39,570  
 ATOM 32 A32 GNP 36,930 39,590 40,780

---

ATOM 33 A33 GNP 33,760 40,230 31,710  
ATOM 34 A34 GNP 40,850 38,310 39,160  
ATOM 35 A35 GNP 34,200 38,500 41,640  
ATOM 36 A36 GNP 31,550 37,520 40,860  
ATOM 37 A37 GNP 34,490 35,230 42,780  
ATOM 38 A38 GNP 39,290 37,040 41,360  
ATOM 39 A39 GNP 33,380 35,560 34,540  
ATOM 40 A40 GNP 37,510 36,740 36,140  
ATOM 41 A41 GNP 37,920 38,730 34,010  
ATOM 42 A42 GNP 33,560 37,480 32,270  
ATOM 43 A43 GNP 32,270 38,170 34,940  
ATOM 44 A44 GNP 33,030 34,550 31,780  
ATOM 45 A45 GNP 31,230 33,590 34,140  
ATOM 46 A46 GNP 30,910 36,270 33,060  
ATOM 47 A47 GNP 39,680 38,860 36,530  
ATOM 48 A48 GNP 38,520 41,220 35,270  
ATOM 49 A49 GNP 39,090 39,200 31,450  
ATOM 50 A50 GNP 34,340 37,660 29,440  
ATOM 51 A51 GNP 31,100 39,140 32,550  
ATOM 52 A52 GNP 40,860 39,170 33,870  
ATOM 53 A53 GNP 30,770 39,830 36,600  
ATOM 54 A54 GNP 31,660 36,780 30,240  
ATOM 55 A55 GNP 33,600 34,880 29,010  
ATOM 56 A56 GNP 30,330 33,990 31,330  
ATOM 57 A57 GNP 29,340 37,880 34,840  
ATOM 58 A58 GNP 33,380 35,020 37,360  
ATOM 59 A59 GNP 36,520 32,310 35,350  
ATOM 60 A60 GNP 34,510 30,150 34,960  
ATOM 61 A61 GNP 31,290 33,020 37,180  
ATOM 62 A62 GNP 33,020 33,110 39,630  
ATOM 63 A63 GNP 30,840 35,810 36,080  
ATOM 64 A64 GNP 32,300 37,650 38,000  
ATOM 65 A65 GNP 30,940 35,240 39,100  
ATOM 66 A66 GNP 37,450 29,460 34,840  
ATOM 67 A67 GNP 35,600 27,780 36,420  
ATOM 68 A68 GNP 32,580 29,010 33,050  
ATOM 69 A69 GNP 29,020 32,280 35,600  
ATOM 70 A70 GNP 30,110 32,570 39,740  
ATOM 71 A71 GNP 35,500 28,390 32,890  
ATOM 72 A72 GNP 34,000 32,210 42,260  
ATOM 73 A73 GNP 28,680 34,610 37,450  
ATOM 74 A74 GNP 28,660 34,950 34,400  
ATOM 75 A75 GNP 29,460 37,510 37,930  
ATOM 76 A76 GNP 31,760 34,400 41,820  
ATOM 77 A77 GNP 35,360 33,880 33,300  
ATOM 78 A78 GNP 35,360 33,010 37,830  
ATOM 79 A79 GNP 36,220 30,270 37,430  
ATOM 80 A80 GNP 36,190 31,190 32,650  
ATOM 81 A81 GNP 33,310 31,780 32,810  
ATOM 82 A82 GNP 37,720 33,550 31,530  
ATOM 83 A83 GNP 35,670 35,670 31,020  
ATOM 84 A84 GNP 35,050 32,780 30,430  
ATOM 85 A85 GNP 35,140 30,990 39,980  
ATOM 86 A86 GNP 34,170 28,560 38,790  
ATOM 87 A87 GNP 38,760 28,520 37,310  
ATOM 88 A88 GNP 38,410 29,400 32,050  
ATOM 89 A89 GNP 34,400 30,030 30,660  
ATOM 90 A90 GNP 37,470 29,270 39,880  
ATOM 91 A91 GNP 30,410 31,320 32,560  
ATOM 92 A92 GNP 37,390 31,250 29,990

---

ATOM 93 A93 GNP 40,110 31,800 31,150  
ATOM 94 A94 GNP 36,850 34,400 28,830  
ATOM 95 A95 GNP 32,200 31,980 30,240  
ATOM 96 A96 GNP 37,960 34,030 37,050  
ATOM 97 A97 GNP 33,790 32,950 35,480  
ATOM 98 A98 GNP 33,270 30,910 37,620  
ATOM 99 A99 GNP 37,840 32,020 39,200  
ATOM 100 0A10 GNP 38,970 31,270 36,650  
ATOM 101 1A10 GNP 38,430 34,870 39,780  
ATOM 102 2A10 GNP 40,110 36,050 37,490  
ATOM 103 3A10 GNP 40,470 33,140 38,450  
ATOM 104 4A10 GNP 31,620 30,870 35,130  
ATOM 105 5A10 GNP 32,700 28,340 36,130  
ATOM 106 6A10 GNP 32,200 30,570 40,430  
ATOM 107 7A10 GNP 37,220 31,630 41,960  
ATOM 108 8A10 GNP 40,220 30,320 39,170  
ATOM 109 9A10 GNP 30,560 30,310 37,880  
ATOM 110 0A11 GNP 40,370 29,480 34,700  
ATOM 111 1A11 GNP 39,780 32,840 41,240  
ATOM 112 2A11 GNP 37,580 34,590 42,640  
ATOM 113 3A11 GNP 41,380 35,460 39,910  
ATOM 114 4A11 GNP 41,740 31,280 36,610  
ATOM 115 5A11 GNP 43,830 38,170 33,420  
ATOM 116 6S11 GNP 44,110 39,110 35,670  
ATOM 117 7S11 GNP 43,530 37,160 31,210  
ATOM 118 8C11 GNP 51,690 37,760 25,530  
ATOM 119 9C11 GNP 45,680 38,290 36,060  
ATOM 120 0C12 GNP 46,650 38,490 34,830  
ATOM 121 1C12 GNP 47,960 37,760 35,140  
ATOM 122 2C12 GNP 48,950 37,700 33,970  
ATOM 123 3C12 GNP 48,250 37,060 32,780  
ATOM 124 4C12 GNP 49,300 36,900 31,660  
ATOM 125 5C12 GNP 48,610 36,700 30,360  
ATOM 126 6C12 GNP 49,530 36,870 29,160  
ATOM 127 7C12 GNP 48,900 36,470 27,830  
ATOM 128 8C12 GNP 49,930 36,410 26,690  
ATOM 129 9C12 GNP 50,520 37,800 26,430  
ATOM 130 0O13 GNP 52,620 36,950 25,760  
ATOM 131 1O13 GNP 51,990 38,740 24,890  
ATOM 132 2C13 GNP 42,800 37,670 17,840  
ATOM 133 3C13 GNP 44,230 38,380 30,040  
ATOM 134 4C13 GNP 43,900 38,200 28,560  
ATOM 135 5C13 GNP 44,740 39,210 27,770  
ATOM 136 6C13 GNP 44,580 39,220 26,250  
ATOM 137 7C13 GNP 44,950 37,740 25,780  
ATOM 138 8C13 GNP 44,530 37,810 24,270  
ATOM 139 9C13 GNP 44,850 36,530 23,450  
ATOM 140 0C14 GNP 44,340 36,900 22,070  
ATOM 141 1C14 GNP 43,870 35,780 21,230  
ATOM 142 2C14 GNP 43,770 36,240 19,690  
ATOM 143 3C14 GNP 42,730 37,300 19,330  
ATOM 144 4O14 GNP 42,890 38,840 17,510  
ATOM 145 5O14 GNP 42,360 36,860 16,980  
ATOM 146 6A14 GNP 34,320 43,360 33,010  
ATOM 147 7S14 GNP 34,800 44,230 35,330  
ATOM 148 8S14 GNP 34,040 42,480 30,810  
ATOM 149 9C14 GNP 33,140 49,540 23,770  
ATOM 150 0C15 GNP 36,400 45,120 35,230  
ATOM 151 1C15 GNP 36,510 46,470 34,480  
ATOM 152 2C15 GNP 36,410 46,280 33,030

ATOM 153 3C15 GNP 36,480 47,460 32,130  
ATOM 154 4C15 GNP 36,150 46,870 30,800  
ATOM 155 5C15 GNP 35,610 47,730 29,680  
ATOM 156 6C15 GNP 35,130 46,850 28,530  
ATOM 157 7C15 GNP 34,590 47,810 27,480  
ATOM 158 8C15 GNP 33,920 46,960 26,420  
ATOM 159 9C15 GNP 33,180 47,890 25,500  
ATOM 160 0C16 GNP 34,010 48,890 24,770  
ATOM 161 1O16 GNP 33,700 50,190 22,860  
ATOM 162 2O16 GNP 32,110 50,000 24,380  
ATOM 163 3C16 GNP 28,750 41,510 18,340  
ATOM 164 4C16 GNP 32,960 43,550 29,740  
ATOM 165 5C16 GNP 32,530 42,780 28,510  
ATOM 166 6C16 GNP 32,060 43,730 27,430  
ATOM 167 7C16 GNP 31,500 43,140 26,130  
ATOM 168 8C16 GNP 31,450 44,380 25,310  
ATOM 169 9C16 GNP 31,190 43,970 23,860  
ATOM 170 0C17 GNP 32,010 42,770 23,450  
ATOM 171 1C17 GNP 31,820 42,630 21,940  
ATOM 172 2C17 GNP 30,360 42,360 21,660  
ATOM 173 3C17 GNP 30,300 41,990 20,140  
ATOM 174 4C17 GNP 28,840 41,690 19,860  
ATOM 175 5O17 GNP 28,090 42,340 17,720  
ATOM 176 6O17 GNP 29,500 40,720 17,730  
ATOM 177 7A17 GNP 40,710 37,790 28,830  
ATOM 178 8S17 GNP 39,750 39,920 29,160  
ATOM 179 9S17 GNP 41,600 35,590 28,470  
ATOM 180 0C18 GNP 45,370 47,540 20,270  
ATOM 181 1C18 GNP 41,250 40,830 29,610  
ATOM 182 2C18 GNP 41,470 42,120 28,880  
ATOM 183 3C18 GNP 41,350 41,970 27,350  
ATOM 184 4C18 GNP 41,800 43,190 26,550  
ATOM 185 5C18 GNP 42,440 42,580 25,260  
ATOM 186 6C18 GNP 43,090 43,610 24,380  
ATOM 187 7C18 GNP 43,910 42,880 23,340  
ATOM 188 8C18 GNP 44,420 43,760 22,240  
ATOM 189 9C18 GNP 43,340 44,640 21,650  
ATOM 190 0C19 GNP 43,950 45,540 20,630  
ATOM 191 1C19 GNP 45,040 46,410 21,250  
ATOM 192 2O19 GNP 44,690 47,660 19,220  
ATOM 193 3O19 GNP 46,220 48,320 20,790  
ATOM 194 4C19 GNP 44,320 25,960 19,570  
ATOM 195 5C19 GNP 41,910 35,500 26,690  
ATOM 196 6C19 GNP 41,690 34,110 26,160  
ATOM 197 7C19 GNP 41,580 34,170 24,650  
ATOM 198 8C19 GNP 41,400 32,760 24,120  
ATOM 199 9C19 GNP 42,710 32,090 24,240  
ATOM 200 0C20 GNP 42,480 30,750 23,740  
ATOM 201 1C20 GNP 43,800 29,880 23,640  
ATOM 202 2C20 GNP 43,600 28,580 22,850  
ATOM 203 3C20 GNP 44,790 27,650 22,920  
ATOM 204 4C20 GNP 44,560 26,430 22,070  
ATOM 205 5C20 GNP 44,080 27,000 20,700  
ATOM 206 6O20 GNP 43,870 24,790 19,670  
ATOM 207 7O20 GNP 44,570 26,380 18,410  
ATOM 208 8A20 GNP 44,480 32,960 35,100  
ATOM 209 9S20 GNP 44,870 35,200 34,300  
ATOM 210 0S21 GNP 44,010 30,720 36,070  
ATOM 211 1C21 GNP 49,850 32,670 22,380  
ATOM 212 2C21 GNP 45,280 34,800 32,560

ATOM 213 3C21 GNP 45,980 33,460 32,480  
ATOM 214 4C21 GNP 46,440 33,340 30,990  
ATOM 215 5C21 GNP 45,260 33,760 30,130  
ATOM 216 6C21 GNP 45,570 33,970 28,660  
ATOM 217 7C21 GNP 45,360 32,650 27,850  
ATOM 218 8C21 GNP 45,970 32,890 26,530  
ATOM 219 9C21 GNP 47,510 33,100 26,490  
ATOM 220 0C22 GNP 47,940 33,090 25,010  
ATOM 221 1C22 GNP 49,460 33,490 24,840  
ATOM 222 2C22 GNP 50,080 33,800 23,430  
ATOM 223 3O22 GNP 49,270 32,880 21,290  
ATOM 224 4O22 GNP 50,500 31,620 22,660  
ATOM 225 5C22 GNP 53,260 36,890 44,320  
ATOM 226 6C22 GNP 43,370 31,440 37,610  
ATOM 227 7C22 GNP 44,660 31,370 38,510  
ATOM 228 8C22 GNP 44,260 31,650 39,910  
ATOM 229 9C22 GNP 45,390 31,630 40,940  
ATOM 230 0C23 GNP 46,490 32,670 40,590  
ATOM 231 1C23 GNP 47,530 32,930 41,650  
ATOM 232 2C23 GNP 48,630 33,920 41,260  
ATOM 233 3C23 GNP 49,430 34,330 42,480  
ATOM 234 4C23 GNP 50,830 34,840 42,140  
ATOM 235 5C23 GNP 51,530 35,410 43,410  
ATOM 236 6C23 GNP 52,920 36,010 43,110  
ATOM 237 7O23 GNP 54,440 36,830 44,840  
ATOM 238 8O23 GNP 52,610 37,950 44,350  
ATOM 239 9A23 GNP 43,830 37,250 39,040  
ATOM 240 0S24 GNP 43,040 39,450 39,460  
ATOM 241 1S24 GNP 44,480 34,930 38,560  
ATOM 242 2C24 GNP 49,650 49,850 42,460  
ATOM 243 3C24 GNP 42,890 39,520 41,220  
ATOM 244 4C24 GNP 43,310 40,880 41,770  
ATOM 245 5C24 GNP 43,310 41,040 43,300  
ATOM 246 6C24 GNP 44,140 42,190 43,940  
ATOM 247 7C24 GNP 43,480 43,550 43,720  
ATOM 248 8C24 GNP 44,460 44,690 44,100  
ATOM 249 9C24 GNP 45,750 44,900 43,320  
ATOM 250 0C25 GNP 46,610 46,060 43,810  
ATOM 251 1C25 GNP 47,530 46,530 42,690  
ATOM 252 2C25 GNP 48,380 47,740 43,170  
ATOM 253 3C25 GNP 48,890 48,590 42,010  
ATOM 254 4O25 GNP 49,120 50,960 42,170  
ATOM 255 5O25 GNP 50,920 49,820 42,700  
ATOM 256 6C25 GNP 52,980 25,360 35,680  
ATOM 257 7C25 GNP 46,260 35,220 38,120  
ATOM 258 8C25 GNP 46,750 34,150 37,060  
ATOM 259 9C25 GNP 48,240 34,300 36,750  
ATOM 260 0C26 GNP 48,380 33,940 35,260  
ATOM 261 1C26 GNP 47,970 32,430 35,280  
ATOM 262 2C26 GNP 49,210 31,540 34,900  
ATOM 263 3C26 GNP 48,970 30,190 35,460  
ATOM 264 4C26 GNP 50,190 29,380 35,280  
ATOM 265 5C26 GNP 50,050 27,920 35,710  
ATOM 266 6C26 GNP 51,350 27,220 35,360  
ATOM 267 7C26 GNP 51,570 25,760 35,740  
ATOM 268 8O26 GNP 53,330 24,450 34,960  
ATOM 269 9O26 GNP 53,840 26,140 36,210  
ATOM 270 0A27 GNP 34,420 41,680 41,580  
ATOM 271 1S27 GNP 32,290 42,240 40,330  
ATOM 272 2S27 GNP 36,330 40,870 42,780

ATOM 273 3C27 GNP 19,710 46,440 41,490  
ATOM 274 4C27 GNP 31,060 42,060 41,650  
ATOM 275 5C27 GNP 30,020 43,160 41,470  
ATOM 276 6C27 GNP 28,740 42,670 42,230  
ATOM 277 7C27 GNP 27,660 43,740 42,010  
ATOM 278 8C27 GNP 27,540 43,800 40,490  
ATOM 279 9C27 GNP 26,230 44,550 40,090  
ATOM 280 0C28 GNP 25,020 43,830 40,510  
ATOM 281 1C28 GNP 23,820 44,490 39,890  
ATOM 282 2C28 GNP 22,500 44,070 40,500  
ATOM 283 3C28 GNP 21,570 45,310 40,300  
ATOM 284 4C28 GNP 20,300 45,100 41,090  
ATOM 285 5O28 GNP 20,100 47,470 40,850  
ATOM 286 6O28 GNP 18,980 46,470 42,510  
ATOM 287 7C28 GNP 46,030 41,380 51,090  
ATOM 288 8C28 GNP 36,980 42,510 43,170  
ATOM 289 9C28 GNP 38,310 42,570 43,950  
ATOM 290 0C29 GNP 38,060 43,530 45,110  
ATOM 291 1C29 GNP 39,500 43,640 45,670  
ATOM 292 2C29 GNP 40,110 42,300 45,890  
ATOM 293 3C29 GNP 41,520 42,500 46,600  
ATOM 294 4C29 GNP 41,510 43,780 47,600  
ATOM 295 5C29 GNP 42,900 43,830 48,140  
ATOM 296 6C29 GNP 43,200 42,590 48,920  
ATOM 297 7C29 GNP 44,590 42,620 49,450  
ATOM 298 8C29 GNP 44,730 41,410 50,340  
ATOM 299 9O29 GNP 46,520 42,450 51,440  
ATOM 300 0O30 GNP 46,400 40,330 51,640  
ATOM 301 1A30 GNP 39,710 42,170 32,500  
ATOM 302 2S30 GNP 37,580 42,980 31,570  
ATOM 303 3S30 GNP 41,830 41,360 33,540  
ATOM 304 4C30 GNP 37,700 48,790 20,150  
ATOM 305 5C30 GNP 37,370 42,150 29,950  
ATOM 306 6C30 GNP 37,200 43,110 28,780  
ATOM 307 7C30 GNP 37,140 42,340 27,500  
ATOM 308 8C30 GNP 37,180 43,270 26,290  
ATOM 309 9C30 GNP 36,780 42,490 25,040  
ATOM 310 0C31 GNP 36,740 43,450 23,910  
ATOM 311 1C31 GNP 35,700 44,490 24,200  
ATOM 312 2C31 GNP 35,710 45,390 22,950  
ATOM 313 3C31 GNP 37,030 46,210 22,810  
ATOM 314 4C31 GNP 36,710 47,120 21,590  
ATOM 315 5C31 GNP 38,110 47,750 21,170  
ATOM 316 6O31 GNP 38,240 49,900 20,260  
ATOM 317 7O31 GNP 37,460 48,450 18,980  
ATOM 318 8C31 GNP 52,650 44,560 26,360  
ATOM 319 9C31 GNP 43,070 42,110 32,510  
ATOM 320 0C32 GNP 44,200 41,120 32,220  
ATOM 321 1C32 GNP 45,230 41,960 31,470  
ATOM 322 2C32 GNP 46,460 41,150 31,360  
ATOM 323 3C32 GNP 47,480 41,850 30,530  
ATOM 324 4C32 GNP 48,740 41,040 30,370  
ATOM 325 5C32 GNP 49,670 41,800 29,400  
ATOM 326 6C32 GNP 48,950 42,050 28,020  
ATOM 327 7C32 GNP 49,860 42,630 26,900  
ATOM 328 8C32 GNP 50,250 44,040 27,330  
ATOM 329 9C32 GNP 51,150 44,850 26,310  
ATOM 330 0O33 GNP 53,180 44,450 25,230  
ATOM 331 1O33 GNP 53,220 44,700 27,430  
ATOM 332 2A33 GNP 39,950 40,410 41,410

ATOM 333 3S33 GNP 40,170 42,010 39,620  
ATOM 334 4S33 GNP 39,670 38,680 43,110  
ATOM 335 5C33 GNP 40,700 51,240 48,500  
ATOM 336 6C33 GNP 39,220 43,490 40,090  
ATOM 337 7C33 GNP 40,090 44,330 40,990  
ATOM 338 8C33 GNP 39,240 45,570 41,290  
ATOM 339 9C33 GNP 39,990 46,560 42,210  
ATOM 340 0C34 GNP 38,990 47,450 42,970  
ATOM 341 1C34 GNP 39,750 48,200 44,060  
ATOM 342 2C34 GNP 40,340 47,170 44,970  
ATOM 343 3C34 GNP 40,840 47,680 46,320  
ATOM 344 4C34 GNP 39,760 48,250 47,260  
ATOM 345 5C34 GNP 40,250 48,740 48,640  
ATOM 346 6C34 GNP 41,290 49,820 48,620  
ATOM 347 7O34 GNP 41,210 51,920 47,610  
ATOM 348 8O34 GNP 40,050 51,770 49,430  
ATOM 349 9C34 GNP 45,730 33,390 53,450  
ATOM 350 0C35 GNP 40,960 38,920 44,320  
ATOM 351 1C35 GNP 41,720 37,670 44,820  
ATOM 352 2C35 GNP 42,960 37,940 45,730  
ATOM 353 3C35 GNP 42,400 38,540 47,010  
ATOM 354 4C35 GNP 42,860 37,660 48,160  
ATOM 355 5C35 GNP 42,020 38,030 49,340  
ATOM 356 6C35 GNP 42,400 37,090 50,510  
ATOM 357 7C35 GNP 43,920 37,050 50,820  
ATOM 358 8C35 GNP 44,290 36,080 51,950  
ATOM 359 9C35 GNP 45,750 35,590 51,990  
ATOM 360 0C36 GNP 45,990 34,940 53,350  
ATOM 361 1O36 GNP 45,490 32,810 52,480  
ATOM 362 2O36 GNP 45,850 32,820 54,590  
ATOM 363 3A36 GNP 32,130 37,100 43,940  
ATOM 364 4S36 GNP 33,760 38,910 44,060  
ATOM 365 5S36 GNP 30,540 35,370 43,680  
ATOM 366 6C36 GNP 22,140 37,630 48,590  
ATOM 367 7C36 GNP 32,880 40,480 44,030  
ATOM 368 8C36 GNP 32,710 41,170 45,410  
ATOM 369 9C36 GNP 31,730 40,370 46,220  
ATOM 370 0C37 GNP 30,360 40,380 45,530  
ATOM 371 1C37 GNP 29,700 39,220 46,340  
ATOM 372 2C37 GNP 28,250 38,930 45,800  
ATOM 373 3C37 GNP 27,690 37,670 46,540  
ATOM 374 4C37 GNP 26,130 37,400 46,560  
ATOM 375 5C37 GNP 25,430 38,670 47,000  
ATOM 376 6C37 GNP 23,920 38,560 47,130  
ATOM 377 7C37 GNP 23,580 37,410 48,050  
ATOM 378 8O37 GNP 21,690 36,520 48,970  
ATOM 379 9O37 GNP 21,990 38,650 49,280  
ATOM 380 0C38 GNP 35,840 38,110 55,540  
ATOM 381 1C38 GNP 31,230 34,040 44,720  
ATOM 382 2C38 GNP 31,480 34,410 46,190  
ATOM 383 3C38 GNP 32,140 33,230 46,920  
ATOM 384 4C38 GNP 32,440 33,560 48,410  
ATOM 385 5C38 GNP 33,500 34,670 48,630  
ATOM 386 6C38 GNP 33,610 35,190 50,000  
ATOM 387 7C38 GNP 34,440 36,450 50,180  
ATOM 388 8C38 GNP 34,220 36,960 51,610  
ATOM 389 9C38 GNP 35,170 38,190 51,790  
ATOM 390 0C39 GNP 35,340 38,680 53,210  
ATOM 391 1C39 GNP 35,750 37,530 54,160  
ATOM 392 2O39 GNP 35,030 37,800 56,440

ATOM 393 3O39 GNP 36,860 38,840 55,830  
ATOM 394 4A39 GNP 29,500 39,980 39,840  
ATOM 395 5S39 GNP 29,770 41,590 38,040  
ATOM 396 6S39 GNP 29,450 38,400 41,660  
ATOM 397 7C39 GNP 18,310 41,330 30,570  
ATOM 398 8C39 GNP 28,100 41,610 37,490  
ATOM 399 9C39 GNP 27,590 42,600 36,410  
ATOM 400 0C40 GNP 26,120 42,330 36,090  
ATOM 401 1C40 GNP 25,440 43,360 35,180  
ATOM 402 2C40 GNP 24,130 42,840 34,720  
ATOM 403 3C40 GNP 24,230 41,580 33,780  
ATOM 404 4C40 GNP 22,950 41,050 33,090  
ATOM 405 5C40 GNP 22,710 41,870 31,780  
ATOM 406 6C40 GNP 21,560 41,150 31,090  
ATOM 407 7C40 GNP 20,360 41,010 32,040  
ATOM 408 8C40 GNP 19,160 40,340 31,370  
ATOM 409 9O40 GNP 18,380 41,080 29,370  
ATOM 410 0O41 GNP 17,670 42,210 31,180  
ATOM 411 1C41 GNP 17,700 36,660 44,700  
ATOM 412 2C41 GNP 29,460 36,770 40,850  
ATOM 413 3C41 GNP 27,980 36,190 41,010  
ATOM 414 4C41 GNP 27,590 36,170 42,500  
ATOM 415 5C41 GNP 26,290 35,340 42,640  
ATOM 416 6C41 GNP 25,930 34,940 44,070  
ATOM 417 7C41 GNP 24,470 34,490 44,240  
ATOM 418 8C41 GNP 23,350 35,510 44,060  
ATOM 419 9C41 GNP 22,140 34,730 43,520  
ATOM 420 0C42 GNP 20,860 35,490 43,080  
ATOM 421 1C42 GNP 20,180 36,160 44,270  
ATOM 422 2C42 GNP 18,920 36,880 43,850  
ATOM 423 3O42 GNP 17,540 35,480 45,030  
ATOM 424 4O42 GNP 16,970 37,600 45,080  
ATOM 425 5A42 GNP 32,160 39,680 29,070  
ATOM 426 6S42 GNP 34,310 39,500 27,860  
ATOM 427 7S42 GNP 30,100 39,970 30,410  
ATOM 428 8C42 GNP 37,920 39,510 13,160  
ATOM 429 9C42 GNP 33,790 38,750 26,290  
ATOM 430 0C43 GNP 34,520 39,300 25,080  
ATOM 431 1C43 GNP 34,060 38,830 23,800  
ATOM 432 2C43 GNP 35,070 39,390 22,810  
ATOM 433 3C43 GNP 34,720 39,080 21,320  
ATOM 434 4C43 GNP 35,720 39,700 20,340  
ATOM 435 5C43 GNP 35,530 39,470 18,950  
ATOM 436 6C43 GNP 36,600 39,770 17,940  
ATOM 437 7C43 GNP 36,150 39,240 16,540  
ATOM 438 8C43 GNP 37,270 39,560 15,590  
ATOM 439 9C43 GNP 36,720 39,360 14,170  
ATOM 440 0O44 GNP 38,140 40,690 12,630  
ATOM 441 1O44 GNP 38,820 38,620 13,150  
ATOM 442 2C44 GNP 28,710 52,770 33,870  
ATOM 443 3C44 GNP 29,580 41,630 29,760  
ATOM 444 4C44 GNP 28,650 42,240 30,740  
ATOM 445 5C44 GNP 28,300 43,700 30,470  
ATOM 446 6C44 GNP 27,130 44,150 31,360  
ATOM 447 7C44 GNP 27,430 45,140 32,470  
ATOM 448 8C44 GNP 27,870 46,390 31,760  
ATOM 449 9C44 GNP 28,220 47,460 32,740  
ATOM 450 0C45 GNP 28,360 48,770 31,950  
ATOM 451 1C45 GNP 28,980 49,870 32,830  
ATOM 452 2C45 GNP 29,130 51,120 32,010

ATOM 453 3C45 GNP 29,760 52,260 32,870  
ATOM 454 4O45 GNP 29,180 53,390 34,860  
ATOM 455 5O45 GNP 27,540 52,990 33,530  
ATOM 456 6A45 GNP 37,640 43,460 37,400  
ATOM 457 7S45 GNP 39,810 43,040 36,280  
ATOM 458 8S45 GNP 35,510 43,710 38,520  
ATOM 459 9C45 GNP 39,550 50,350 25,290  
ATOM 460 0C46 GNP 39,890 44,190 34,860  
ATOM 461 1C46 GNP 41,290 44,710 34,650  
ATOM 462 2C46 GNP 41,210 45,780 33,520  
ATOM 463 3C46 GNP 40,570 45,190 32,280  
ATOM 464 4C46 GNP 40,590 46,140 31,080  
ATOM 465 5C46 GNP 39,910 45,400 29,900  
ATOM 466 6C46 GNP 39,700 46,380 28,760  
ATOM 467 7C46 GNP 39,430 45,760 27,440  
ATOM 468 8C46 GNP 38,690 46,710 26,510  
ATOM 469 9C46 GNP 39,310 48,100 26,550  
ATOM 470 0C47 GNP 39,050 48,870 25,240  
ATOM 471 1O47 GNP 39,650 50,880 26,400  
ATOM 472 2O47 GNP 40,170 50,830 24,280  
ATOM 473 3C47 GNP 37,610 47,200 51,470  
ATOM 474 4C47 GNP 35,940 44,840 39,900  
ATOM 475 5C47 GNP 34,750 44,950 40,910  
ATOM 476 6C47 GNP 34,930 45,690 42,220  
ATOM 477 7C47 GNP 33,580 45,640 43,040  
ATOM 478 8C47 GNP 33,550 46,560 44,290  
ATOM 479 9C47 GNP 34,520 46,280 45,370  
ATOM 480 0C48 GNP 34,150 45,340 46,500  
ATOM 481 1C48 GNP 35,300 45,310 47,470  
ATOM 482 2C48 GNP 35,550 46,630 48,260  
ATOM 483 3C48 GNP 36,740 46,520 49,270  
ATOM 484 4C48 GNP 36,420 47,360 50,470  
ATOM 485 5O48 GNP 38,140 46,020 51,500  
ATOM 486 6O48 GNP 37,540 47,940 52,480  
ATOM 487 7A48 GNP 29,240 41,130 34,150  
ATOM 488 8S48 GNP 31,020 42,870 34,570  
ATOM 489 9S48 GNP 27,660 39,280 33,750  
ATOM 490 0C49 GNP 34,230 55,460 31,610  
ATOM 491 1C49 GNP 30,990 43,770 33,000  
ATOM 492 2C49 GNP 31,390 45,210 33,310  
ATOM 493 3C49 GNP 31,660 45,970 32,020  
ATOM 494 4C49 GNP 32,020 47,440 32,200  
ATOM 495 5C49 GNP 31,970 48,080 30,800  
ATOM 496 6C49 GNP 32,260 49,570 31,000  
ATOM 497 7C49 GNP 32,340 50,300 29,620  
ATOM 498 8C49 GNP 32,880 51,740 29,760  
ATOM 499 9C49 GNP 31,860 52,680 30,330  
ATOM 500 0C50 GNP 32,460 54,120 30,560  
ATOM 501 1C50 GNP 33,650 54,030 31,520  
ATOM 502 2O50 GNP 33,990 56,190 32,610  
ATOM 503 3O50 GNP 34,970 55,890 30,670  
ATOM 504 4C50 GNP 24,790 44,300 23,180  
ATOM 505 5C50 GNP 28,560 38,160 32,600  
ATOM 506 6C50 GNP 27,570 37,770 31,500  
ATOM 507 7C50 GNP 26,760 38,920 30,810  
ATOM 508 8C50 GNP 26,030 38,390 29,620  
ATOM 509 9C50 GNP 25,440 39,580 28,880  
ATOM 510 0C51 GNP 26,590 40,360 28,190  
ATOM 511 1C51 GNP 25,950 41,270 27,150  
ATOM 512 2C51 GNP 26,980 42,360 26,770

ATOM 513 3C51 GNP 26,470 43,250 25,550  
ATOM 514 4C51 GNP 26,020 42,600 24,240  
ATOM 515 5C51 GNP 26,100 43,590 23,070  
ATOM 516 6O51 GNP 24,910 45,530 23,330  
ATOM 517 7O51 GNP 23,740 43,710 22,840  
ATOM 518 8A51 GNP 30,650 34,100 28,180  
ATOM 519 9S51 GNP 31,650 31,990 27,850  
ATOM 520 0S52 GNP 29,740 36,310 28,690  
ATOM 521 1C52 GNP 25,360 20,770 33,080  
ATOM 522 2C52 GNP 30,240 30,820 27,850  
ATOM 523 3C52 GNP 29,780 30,460 26,440  
ATOM 524 4C52 GNP 28,700 29,360 26,590  
ATOM 525 5C52 GNP 29,250 28,260 27,500  
ATOM 526 6C52 GNP 28,130 27,270 27,900  
ATOM 527 7C52 GNP 28,450 26,480 29,170  
ATOM 528 8C52 GNP 27,360 25,490 29,370  
ATOM 529 9C52 GNP 27,420 24,750 30,770  
ATOM 530 0C53 GNP 26,390 23,640 30,860  
ATOM 531 1C53 GNP 26,550 22,920 32,210  
ATOM 532 2C53 GNP 25,290 22,110 32,290  
ATOM 533 3O53 GNP 24,470 20,440 33,870  
ATOM 534 4O53 GNP 26,080 19,890 32,610  
ATOM 535 5C53 GNP 25,090 38,820 17,890  
ATOM 536 6C53 GNP 30,180 37,340 27,240  
ATOM 537 7C53 GNP 29,530 38,730 27,170  
ATOM 538 8C53 GNP 30,060 39,780 26,230  
ATOM 539 9C53 GNP 29,980 39,370 24,730  
ATOM 540 0C54 GNP 28,450 39,130 24,480  
ATOM 541 1C54 GNP 28,270 38,550 23,060  
ATOM 542 2C54 GNP 26,850 37,920 22,960  
ATOM 543 3C54 GNP 25,780 39,050 22,800  
ATOM 544 4C54 GNP 25,830 39,800 21,480  
ATOM 545 5C54 GNP 25,510 38,930 20,220  
ATOM 546 6C54 GNP 25,690 39,790 18,970  
ATOM 547 7O54 GNP 24,590 37,700 18,110  
ATOM 548 8O54 GNP 25,350 39,210 16,730  
ATOM 549 9A54 GNP 35,640 36,460 26,840  
ATOM 550 0S55 GNP 37,090 38,370 27,250  
ATOM 551 1S55 GNP 34,190 34,450 26,710  
ATOM 552 2C55 GNP 37,940 44,650 16,100  
ATOM 553 3C55 GNP 38,690 37,880 26,520  
ATOM 554 4C55 GNP 38,630 38,560 25,140  
ATOM 555 5C55 GNP 39,580 38,070 24,120  
ATOM 556 6C55 GNP 39,270 38,710 22,770  
ATOM 557 7C55 GNP 39,360 40,200 22,840  
ATOM 558 8C55 GNP 39,120 40,760 21,410  
ATOM 559 9C55 GNP 39,390 42,250 21,360  
ATOM 560 0C56 GNP 38,810 42,830 20,060  
ATOM 561 1C56 GNP 39,140 44,280 19,850  
ATOM 562 2C56 GNP 38,270 44,730 18,690  
ATOM 563 3C56 GNP 38,360 43,930 17,400  
ATOM 564 4O56 GNP 38,770 45,340 15,510  
ATOM 565 5O56 GNP 36,790 45,050 16,190  
ATOM 566 6C56 GNP 21,400 36,890 24,210  
ATOM 567 7C56 GNP 33,250 35,100 25,300  
ATOM 568 8C56 GNP 31,840 34,570 25,070  
ATOM 569 9C56 GNP 31,090 35,540 24,130  
ATOM 570 0C57 GNP 29,790 34,920 23,750  
ATOM 571 1C57 GNP 28,900 34,620 24,940  
ATOM 572 2C57 GNP 27,510 34,000 24,530

ATOM 573 3C57 GNP 26,780 33,830 25,850  
ATOM 574 4C57 GNP 25,330 33,940 25,600  
ATOM 575 5C57 GNP 24,840 35,210 24,890  
ATOM 576 6C57 GNP 23,310 35,380 24,720  
ATOM 577 7C57 GNP 22,920 36,820 24,240  
ATOM 578 8O57 GNP 20,840 36,380 25,200  
ATOM 579 9O57 GNP 20,850 37,890 23,700  
ATOM 580 0A58 GNP 27,510 31,410 38,260  
ATOM 581 1S58 GNP 28,400 29,150 37,600  
ATOM 582 2S58 GNP 26,820 33,730 38,900  
ATOM 583 3C58 GNP 20,060 21,480 39,700  
ATOM 584 4C58 GNP 27,920 28,120 39,070  
ATOM 585 5C58 GNP 27,970 26,590 38,610  
ATOM 586 6C58 GNP 27,820 25,790 39,840  
ATOM 587 7C58 GNP 26,400 26,000 40,340  
ATOM 588 8C58 GNP 25,310 25,670 39,260  
ATOM 589 9C58 GNP 23,850 25,670 39,770  
ATOM 590 0C59 GNP 23,270 24,510 40,640  
ATOM 591 1C59 GNP 22,010 25,120 41,310  
ATOM 592 2C59 GNP 21,390 24,130 42,270  
ATOM 593 3C59 GNP 21,050 22,790 41,570  
ATOM 594 4C59 GNP 20,280 22,890 40,160  
ATOM 595 5O59 GNP 20,230 20,520 40,480  
ATOM 596 6O59 GNP 19,300 21,280 38,750  
ATOM 597 7C59 GNP 17,820 43,990 35,000  
ATOM 598 8C59 GNP 25,110 33,640 38,190  
ATOM 599 9C59 GNP 24,560 35,050 38,110  
ATOM 600 0C60 GNP 23,340 35,010 37,150  
ATOM 601 1C60 GNP 22,590 36,330 37,180  
ATOM 602 2C60 GNP 23,420 37,570 36,930  
ATOM 603 3C60 GNP 22,710 38,870 37,040  
ATOM 604 4C60 GNP 21,640 39,020 35,880  
ATOM 605 5C60 GNP 20,960 40,330 36,200  
ATOM 606 6C60 GNP 19,710 40,680 35,420  
ATOM 607 7C60 GNP 19,470 42,130 35,720  
ATOM 608 8C60 GNP 18,650 42,700 34,540  
ATOM 609 9O60 GNP 18,090 45,090 34,440  
ATOM 610 0O61 GNP 16,910 43,730 35,810  
ATOM 611 1A61 GNP 36,470 26,370 39,100  
ATOM 612 2S61 GNP 34,610 26,860 40,540  
ATOM 613 3S61 GNP 38,250 26,100 37,450  
ATOM 614 4C61 GNP 25,070 19,230 45,560  
ATOM 615 5C61 GNP 33,480 25,570 39,990  
ATOM 616 6C61 GNP 32,610 25,050 41,170  
ATOM 617 7C61 GNP 31,320 24,170 40,920  
ATOM 618 8C61 GNP 30,770 23,900 42,270  
ATOM 619 9C61 GNP 29,480 23,050 42,080  
ATOM 620 0C62 GNP 28,530 23,080 43,310  
ATOM 621 1C62 GNP 27,290 22,290 43,020  
ATOM 622 2C62 GNP 26,210 22,510 44,080  
ATOM 623 3C62 GNP 24,920 21,790 43,670  
ATOM 624 4C62 GNP 23,960 21,380 44,820  
ATOM 625 5C62 GNP 24,610 20,620 45,900  
ATOM 626 6O62 GNP 24,280 18,270 45,630  
ATOM 627 7O62 GNP 26,250 19,110 45,150  
ATOM 628 8C62 GNP 42,530 18,110 32,980  
ATOM 629 9C62 GNP 39,270 24,710 38,020  
ATOM 630 0C63 GNP 40,710 25,000 38,520  
ATOM 631 1C63 GNP 41,410 23,720 39,010  
ATOM 632 2C63 GNP 42,920 23,750 39,140

ATOM 633 3C63 GNP 43,520 23,920 37,770  
ATOM 634 4C63 GNP 43,380 22,640 36,900  
ATOM 635 5C63 GNP 44,410 21,550 37,160  
ATOM 636 6C63 GNP 44,110 20,410 36,150  
ATOM 637 7C63 GNP 44,500 20,980 34,760  
ATOM 638 8C63 GNP 44,210 19,880 33,810  
ATOM 639 9C63 GNP 42,760 19,350 33,870  
ATOM 640 0O64 GNP 42,260 18,370 31,830  
ATOM 641 1O64 GNP 43,110 17,070 33,390  
ATOM 642 2A64 GNP 31,040 31,620 43,130  
ATOM 643 3S64 GNP 33,190 30,860 44,140  
ATOM 644 4S64 GNP 29,010 32,450 41,930  
ATOM 645 5C64 GNP 39,020 18,240 47,810  
ATOM 646 6C64 GNP 33,590 29,160 43,520  
ATOM 647 7C64 GNP 34,590 28,330 44,440  
ATOM 648 8C64 GNP 34,650 26,860 44,060  
ATOM 649 9C64 GNP 35,760 26,060 44,700  
ATOM 650 0C65 GNP 35,880 24,650 44,110  
ATOM 651 1C65 GNP 36,840 23,780 44,940  
ATOM 652 2C65 GNP 36,350 23,610 46,310  
ATOM 653 3C65 GNP 37,430 22,830 47,030  
ATOM 654 4C65 GNP 37,730 21,520 46,240  
ATOM 655 5C65 GNP 38,700 20,640 47,080  
ATOM 656 6C65 GNP 38,860 19,190 46,590  
ATOM 657 7O65 GNP 40,170 18,170 48,180  
ATOM 658 8O65 GNP 38,130 18,060 48,610  
ATOM 659 9C65 GNP 19,190 29,030 41,950  
ATOM 660 0C66 GNP 27,550 31,450 42,560  
ATOM 661 1C66 GNP 26,310 31,510 41,670  
ATOM 662 2C66 GNP 25,320 30,360 41,990  
ATOM 663 3C66 GNP 24,220 30,170 40,930  
ATOM 664 4C66 GNP 24,750 29,870 39,530  
ATOM 665 5C66 GNP 23,640 29,720 38,580  
ATOM 666 6C66 GNP 22,840 31,010 38,520  
ATOM 667 7C66 GNP 21,450 31,060 37,900  
ATOM 668 8C66 GNP 20,390 30,110 38,400  
ATOM 669 9C66 GNP 20,010 30,280 39,860  
ATOM 670 0C67 GNP 19,520 28,980 40,410  
ATOM 671 1O67 GNP 18,670 30,100 42,430  
ATOM 672 2O67 GNP 18,870 27,960 42,510  
ATOM 673 3A67 GNP 26,670 36,780 36,250  
ATOM 674 4S67 GNP 26,230 35,170 34,430  
ATOM 675 5S67 GNP 27,150 38,370 38,020  
ATOM 676 6C67 GNP 16,300 32,210 35,900  
ATOM 677 7C67 GNP 25,300 36,150 33,110  
ATOM 678 8C67 GNP 23,870 36,500 33,520  
ATOM 679 9C67 GNP 23,020 36,670 32,180  
ATOM 680 0C68 GNP 21,630 37,250 32,340  
ATOM 681 1C68 GNP 20,740 36,420 33,270  
ATOM 682 2C68 GNP 19,450 37,240 33,700  
ATOM 683 3C68 GNP 18,540 36,440 34,670  
ATOM 684 4C68 GNP 19,440 36,010 35,850  
ATOM 685 5C68 GNP 18,740 35,060 36,780  
ATOM 686 6C68 GNP 18,250 33,900 35,930  
ATOM 687 7C68 GNP 17,350 32,970 36,770  
ATOM 688 8O68 GNP 16,210 30,990 36,010  
ATOM 689 9O68 GNP 15,430 32,790 35,240  
ATOM 690 0C69 GNP 16,860 40,110 38,490  
ATOM 691 1C69 GNP 25,790 38,370 39,250  
ATOM 692 2C69 GNP 26,040 39,420 40,370

ATOM 693 3C69 GNP 25,180 39,020 41,550  
ATOM 694 4C69 GNP 25,260 39,900 42,850  
ATOM 695 5C69 GNP 23,930 39,750 43,630  
ATOM 696 6C69 GNP 22,760 40,020 42,600  
ATOM 697 7C69 GNP 21,320 39,900 43,220  
ATOM 698 8C69 GNP 20,180 40,580 42,440  
ATOM 699 9C69 GNP 19,660 39,870 41,170  
ATOM 700 0C70 GNP 18,550 40,630 40,400  
ATOM 701 1C70 GNP 17,990 39,580 39,440  
ATOM 702 2O70 GNP 16,780 39,410 37,440  
ATOM 703 3O70 GNP 15,870 40,600 39,000  
ATOM 704 4A70 GNP 27,590 32,700 32,430  
ATOM 705 5S70 GNP 27,260 31,140 34,280  
ATOM 706 6S70 GNP 28,040 34,330 30,640  
ATOM 707 7C70 GNP 20,700 28,780 25,030  
ATOM 708 8C70 GNP 25,670 31,840 34,860  
ATOM 709 9C70 GNP 24,730 31,970 33,690  
ATOM 710 0C71 GNP 23,300 32,460 33,980  
ATOM 711 1C71 GNP 22,590 32,610 32,630  
ATOM 712 2C71 GNP 21,030 32,700 32,830  
ATOM 713 3C71 GNP 20,290 32,820 31,460  
ATOM 714 4C71 GNP 20,460 31,460 30,770  
ATOM 715 5C71 GNP 20,310 31,660 29,290  
ATOM 716 6C71 GNP 20,670 30,390 28,550  
ATOM 717 7C71 GNP 20,290 30,410 27,030  
ATOM 718 8C71 GNP 20,860 29,050 26,530  
ATOM 719 9O71 GNP 19,490 28,620 24,760  
ATOM 720 0O72 GNP 21,420 29,350 24,190  
ATOM 721 1C72 GNP 21,900 22,540 29,270  
ATOM 722 2C72 GNP 27,340 33,330 29,320  
ATOM 723 3C72 GNP 27,060 31,900 29,800  
ATOM 724 4C72 GNP 26,180 31,190 28,820  
ATOM 725 5C72 GNP 26,020 29,790 29,430  
ATOM 726 6C72 GNP 25,340 29,960 30,800  
ATOM 727 7C72 GNP 24,680 28,660 31,060  
ATOM 728 8C72 GNP 23,760 28,240 29,950  
ATOM 729 9C72 GNP 23,040 26,920 30,170  
ATOM 730 0C73 GNP 21,820 26,540 29,240  
ATOM 731 1C73 GNP 21,300 25,100 29,580  
ATOM 732 2C73 GNP 22,330 24,060 29,060  
ATOM 733 3O73 GNP 22,800 21,680 29,340  
ATOM 734 4O73 GNP 20,690 22,340 28,880  
ATOM 735 5A73 GNP 36,560 27,830 30,010  
ATOM 736 6S73 GNP 36,030 26,260 31,890  
ATOM 737 7S73 GNP 37,020 29,480 28,270  
ATOM 738 8C73 GNP 41,830 15,710 38,450  
ATOM 739 9C73 GNP 37,540 25,840 32,820  
ATOM 740 0C74 GNP 38,000 24,400 32,420  
ATOM 741 1C74 GNP 36,880 23,450 32,880  
ATOM 742 2C74 GNP 37,380 22,050 33,180  
ATOM 743 3C74 GNP 38,430 22,040 34,290  
ATOM 744 4C74 GNP 38,710 20,670 34,820  
ATOM 745 5C74 GNP 39,490 20,690 36,130  
ATOM 746 6C74 GNP 39,900 19,230 36,640  
ATOM 747 7C74 GNP 40,470 19,300 38,080  
ATOM 748 8C74 GNP 41,480 18,120 38,170  
ATOM 749 9C74 GNP 40,790 16,780 38,190  
ATOM 750 0O75 GNP 42,990 15,930 38,010  
ATOM 751 1O75 GNP 41,500 14,580 38,790  
ATOM 752 2C75 GNP 35,130 31,440 16,200

ATOM 753 3C75 GNP 38,360 28,720 27,290  
ATOM 754 4C75 GNP 38,950 29,710 26,260  
ATOM 755 5C75 GNP 38,060 29,970 25,020  
ATOM 756 6C75 GNP 37,790 28,800 24,080  
ATOM 757 7C75 GNP 38,960 28,600 23,140  
ATOM 758 8C75 GNP 38,990 29,650 22,050  
ATOM 759 9C75 GNP 37,650 29,800 21,390  
ATOM 760 0C76 GNP 37,820 30,810 20,290  
ATOM 761 1C76 GNP 36,380 31,130 19,810  
ATOM 762 2C76 GNP 36,290 30,800 18,300  
ATOM 763 3C76 GNP 35,090 31,510 17,710  
ATOM 764 4O76 GNP 36,150 30,840 15,730  
ATOM 765 5O76 GNP 34,050 31,620 15,560  
ATOM 766 6A76 GNP 31,190 27,570 39,120  
ATOM 767 7S76 GNP 31,430 28,460 41,330  
ATOM 768 8S76 GNP 30,980 26,790 36,760  
ATOM 769 9C76 GNP 20,840 23,070 48,690  
ATOM 770 0C77 GNP 29,760 28,970 41,890  
ATOM 771 1C77 GNP 29,520 28,770 43,400  
ATOM 772 2C77 GNP 29,350 27,220 43,530  
ATOM 773 3C77 GNP 28,510 26,850 44,730  
ATOM 774 4C77 GNP 27,050 27,280 44,560  
ATOM 775 5C77 GNP 26,170 26,950 45,730  
ATOM 776 6C77 GNP 26,010 25,440 46,010  
ATOM 777 7C77 GNP 25,180 25,220 47,290  
ATOM 778 8C77 GNP 23,670 25,310 46,930  
ATOM 779 9C77 GNP 22,700 24,800 48,040  
ATOM 780 0C78 GNP 22,060 23,430 47,830  
ATOM 781 1O78 GNP 20,970 22,860 49,940  
ATOM 782 2O78 GNP 19,870 22,610 48,150  
ATOM 783 3C78 GNP 35,240 15,550 31,740  
ATOM 784 4C78 GNP 31,300 24,980 36,870  
ATOM 785 5C78 GNP 31,420 24,240 35,510  
ATOM 786 6C78 GNP 31,840 22,810 35,540  
ATOM 787 7C78 GNP 31,770 22,430 34,030  
ATOM 788 8C78 GNP 32,260 21,010 33,750  
ATOM 789 9C78 GNP 33,700 20,810 34,270  
ATOM 790 0C79 GNP 33,980 19,350 34,370  
ATOM 791 1C79 GNP 35,360 19,190 34,870  
ATOM 792 2C79 GNP 35,730 17,720 34,790  
ATOM 793 3C79 GNP 35,270 17,250 33,400  
ATOM 794 4C79 GNP 35,800 15,850 33,140  
ATOM 795 5O79 GNP 35,480 14,390 31,430  
ATOM 796 6O79 GNP 35,410 16,410 30,860  
ATOM 797 7A79 GNP 31,220 28,980 30,200  
ATOM 798 8S79 GNP 29,150 29,500 31,480  
ATOM 799 9S79 GNP 33,320 28,580 28,980  
ATOM 800 0C80 GNP 17,630 26,920 33,310  
ATOM 801 1C80 GNP 29,170 28,380 32,950  
ATOM 802 2C80 GNP 27,780 27,750 33,140  
ATOM 803 3C80 GNP 27,890 26,750 34,250  
ATOM 804 4C80 GNP 26,500 26,200 34,320  
ATOM 805 5C80 GNP 25,790 27,410 34,770  
ATOM 806 6C80 GNP 24,290 27,230 34,390  
ATOM 807 7C80 GNP 23,310 28,380 34,570  
ATOM 808 8C80 GNP 21,850 27,920 34,430  
ATOM 809 9C80 GNP 20,840 29,030 34,190  
ATOM 810 0C81 GNP 19,430 28,480 34,280  
ATOM 811 1C81 GNP 19,150 27,310 33,310  
ATOM 812 2O81 GNP 16,990 27,270 32,270

ATOM 813 3O81 GNP 17,070 26,530 34,360  
ATOM 814 4C81 GNP 27,910 31,040 18,600  
ATOM 815 5C81 GNP 32,910 28,790 27,180  
ATOM 816 6C81 GNP 33,950 29,700 26,480  
ATOM 817 7C81 GNP 33,420 30,180 25,140  
ATOM 818 8C81 GNP 34,390 31,130 24,430  
ATOM 819 9C81 GNP 33,610 31,740 23,310  
ATOM 820 0C82 GNP 33,420 30,790 22,140  
ATOM 821 1C82 GNP 32,800 31,280 20,860  
ATOM 822 2C82 GNP 31,460 31,830 21,190  
ATOM 823 3C82 GNP 30,570 31,920 19,860  
ATOM 824 4C82 GNP 30,300 30,510 19,240  
ATOM 825 5C82 GNP 29,310 30,680 18,100  
ATOM 826 6O82 GNP 27,360 32,010 18,110  
ATOM 827 7O82 GNP 27,260 30,150 19,150  
ATOM 828 8A82 GNP 39,350 32,500 27,850  
ATOM 829 9S82 GNP 37,210 33,040 26,850  
ATOM 830 0S83 GNP 41,380 31,990 29,040  
ATOM 831 1C83 GNP 32,770 36,010 13,760  
ATOM 832 2C83 GNP 37,700 34,390 25,650  
ATOM 833 3C83 GNP 36,820 34,420 24,360  
ATOM 834 4C83 GNP 37,230 35,570 23,340  
ATOM 835 5C83 GNP 36,300 35,600 22,170  
ATOM 836 6C83 GNP 36,410 34,320 21,420  
ATOM 837 7C83 GNP 35,230 34,320 20,460  
ATOM 838 8C83 GNP 35,390 35,280 19,270  
ATOM 839 9C83 GNP 34,120 35,640 18,580  
ATOM 840 0C84 GNP 34,380 36,160 17,210  
ATOM 841 1C84 GNP 33,160 36,180 16,290  
ATOM 842 2C84 GNP 33,580 36,690 14,900  
ATOM 843 3O84 GNP 32,400 34,880 14,020  
ATOM 844 4O84 GNP 33,020 36,350 12,610  
ATOM 845 5C84 GNP 46,680 21,650 23,090  
ATOM 846 6C84 GNP 41,830 30,370 28,320  
ATOM 847 7C84 GNP 43,020 29,880 29,070  
ATOM 848 8C84 GNP 43,420 28,540 28,540  
ATOM 849 9C84 GNP 44,340 28,600 27,350  
ATOM 850 0C85 GNP 44,730 27,240 26,770  
ATOM 851 1C85 GNP 43,530 26,510 26,230  
ATOM 852 2C85 GNP 43,870 25,110 25,800  
ATOM 853 3C85 GNP 42,700 24,180 25,360  
ATOM 854 4C85 GNP 43,330 22,790 24,960  
ATOM 855 5C85 GNP 44,700 22,860 24,210  
ATOM 856 6C85 GNP 45,280 21,530 23,740  
ATOM 857 7O85 GNP 47,600 20,930 23,430  
ATOM 858 8O85 GNP 46,750 22,140 21,910  
ATOM 859 9A85 GNP 41,840 29,240 31,850  
ATOM 860 0S86 GNP 40,130 27,610 31,660  
ATOM 861 1S86 GNP 43,430 31,070 32,120  
ATOM 862 2C86 GNP 35,090 17,470 22,130  
ATOM 863 3C86 GNP 40,090 27,380 29,830  
ATOM 864 4C86 GNP 40,300 25,880 29,510  
ATOM 865 5C86 GNP 39,960 25,570 28,040  
ATOM 866 6C86 GNP 39,820 24,120 27,690  
ATOM 867 7C86 GNP 38,900 23,980 26,480  
ATOM 868 8C86 GNP 38,730 22,510 26,110  
ATOM 869 9C86 GNP 37,790 22,420 24,930  
ATOM 870 0C87 GNP 37,760 21,110 24,260  
ATOM 871 1C87 GNP 36,370 20,910 23,620  
ATOM 872 2C87 GNP 36,360 19,440 23,110

---

ATOM 873 3C87 GNP 35,060 18,950 22,560  
ATOM 874 4O87 GNP 34,830 17,190 20,960  
ATOM 875 5O87 GNP 35,220 16,570 22,970  
ATOM 876 6C87 GNP 48,270 18,860 31,240  
ATOM 877 7C87 GNP 44,840 29,940 32,390  
ATOM 878 8C87 GNP 44,460 28,600 33,060  
ATOM 879 9C87 GNP 45,680 27,700 33,380  
ATOM 880 0C88 GNP 45,090 26,330 33,970  
ATOM 881 1C88 GNP 46,120 25,580 34,860  
ATOM 882 2C88 GNP 47,240 25,050 33,990  
ATOM 883 3C88 GNP 47,940 23,920 34,710  
ATOM 884 4C88 GNP 48,800 23,090 33,750  
ATOM 885 5C88 GNP 47,850 22,320 32,740  
ATOM 886 6C88 GNP 48,580 21,000 32,460  
ATOM 887 7C88 GNP 47,670 20,160 31,690  
ATOM 888 8O88 GNP 47,870 18,510 30,080  
ATOM 889 9O88 GNP 48,780 18,110 32,010  
ATOM 890 0A89 GNP 39,560 29,560 42,170  
ATOM 891 1S89 GNP 37,820 27,940 41,990  
ATOM 892 2S89 GNP 41,330 31,240 42,300  
ATOM 893 3C89 GNP 50,340 27,530 46,040  
ATOM 894 4C89 GNP 38,740 26,460 41,350  
ATOM 895 5C89 GNP 39,710 25,920 42,310  
ATOM 896 6C89 GNP 41,090 26,440 42,030  
ATOM 897 7C89 GNP 42,110 25,950 43,070  
ATOM 898 8C89 GNP 43,440 26,510 42,870  
ATOM 899 9C89 GNP 43,470 28,000 43,120  
ATOM 900 0C90 GNP 44,890 28,520 43,160  
ATOM 901 1C90 GNP 45,750 27,770 44,130  
ATOM 902 2C90 GNP 47,080 28,560 44,190  
ATOM 903 3C90 GNP 48,000 27,680 44,970  
ATOM 904 4C90 GNP 49,400 28,390 45,210  
ATOM 905 5O90 GNP 50,280 26,300 46,030  
ATOM 906 6O90 GNP 51,370 28,040 46,510  
ATOM 907 7C90 GNP 53,220 33,290 49,180  
ATOM 908 8C90 GNP 41,290 31,650 44,080  
ATOM 909 9C90 GNP 42,420 32,620 44,380  
ATOM 910 0C91 GNP 43,670 31,910 44,750  
ATOM 911 1C91 GNP 44,840 32,830 44,930  
ATOM 912 2C91 GNP 46,150 32,060 45,290  
ATOM 913 3C91 GNP 47,350 32,960 45,640  
ATOM 914 4C91 GNP 48,640 32,180 45,810  
ATOM 915 5C91 GNP 49,800 33,090 46,220  
ATOM 916 6C91 GNP 51,110 32,340 46,050  
ATOM 917 7C91 GNP 52,280 32,970 46,840  
ATOM 918 8C91 GNP 52,030 32,920 48,330  
ATOM 919 9O91 GNP 54,280 32,830 48,760  
ATOM 920 0O92 GNP 53,060 33,550 50,390  
ATOM 921 1A92 GNP 33,890 26,010 34,320  
ATOM 922 2S92 GNP 35,850 25,490 35,700  
ATOM 923 3S92 GNP 31,950 26,620 33,080  
ATOM 924 4C92 GNP 41,380 15,670 42,950  
ATOM 925 5C92 GNP 34,870 24,600 36,990  
ATOM 926 6C92 GNP 35,640 23,450 37,600  
ATOM 927 7C92 GNP 35,070 22,560 38,700  
ATOM 928 8C92 GNP 36,120 21,490 39,110  
ATOM 929 9C92 GNP 37,180 21,950 40,150  
ATOM 930 0C93 GNP 37,890 20,820 40,970  
ATOM 931 1C93 GNP 38,770 21,510 41,980  
ATOM 932 2C93 GNP 39,270 20,390 42,950

ATOM 933 3C93 GNP 40,100 19,360 42,190  
ATOM 934 4C93 GNP 40,360 18,120 43,070  
ATOM 935 5C93 GNP 41,250 17,060 42,280  
ATOM 936 6O93 GNP 41,020 15,630 44,140  
ATOM 937 7O93 GNP 42,080 14,810 42,380  
ATOM 938 8C93 GNP 34,570 25,560 19,590  
ATOM 939 9C93 GNP 31,920 25,290 31,880  
ATOM 940 0C94 GNP 32,930 25,520 30,790  
ATOM 941 1C94 GNP 33,270 24,140 30,180  
ATOM 942 2C94 GNP 34,430 24,130 29,120  
ATOM 943 3C94 GNP 33,860 25,100 28,030  
ATOM 944 4C94 GNP 34,720 24,880 26,790  
ATOM 945 5C94 GNP 34,030 25,670 25,750  
ATOM 946 6C94 GNP 34,940 25,540 24,510  
ATOM 947 7C94 GNP 34,400 26,280 23,310  
ATOM 948 8C94 GNP 34,880 25,670 21,970  
ATOM 949 9C94 GNP 34,570 26,550 20,730  
ATOM 950 0O95 GNP 35,620 25,120 19,190  
ATOM 951 1O95 GNP 33,480 25,150 19,230  
ATOM 952 2A95 GNP 41,870 28,220 37,390  
ATOM 953 3S95 GNP 41,720 27,490 34,960  
ATOM 954 4S95 GNP 41,950 28,710 39,880  
ATOM 955 5C95 GNP 49,070 24,490 26,320  
ATOM 956 6C95 GNP 40,550 26,050 34,840  
ATOM 957 7C95 GNP 41,280 24,770 34,430  
ATOM 958 8C95 GNP 41,790 24,760 33,010  
ATOM 959 9C95 GNP 42,220 23,310 32,700  
ATOM 960 0C96 GNP 42,880 23,220 31,350  
ATOM 961 1C96 GNP 44,240 23,900 31,380  
ATOM 962 2C96 GNP 44,980 24,110 30,010  
ATOM 963 3C96 GNP 46,450 24,450 30,240  
ATOM 964 4C96 GNP 47,250 24,820 29,000  
ATOM 965 5C96 GNP 47,140 23,710 27,910  
ATOM 966 6C96 GNP 47,550 24,220 26,520  
ATOM 967 7O96 GNP 49,740 23,700 25,590  
ATOM 968 8O96 GNP 49,610 25,440 26,870  
ATOM 969 9C96 GNP 54,270 29,090 40,670  
ATOM 970 0C97 GNP 43,600 27,990 39,710  
ATOM 971 1C97 GNP 43,820 27,850 38,130  
ATOM 972 2C97 GNP 45,140 27,120 37,960  
ATOM 973 3C97 GNP 46,200 27,950 38,680  
ATOM 974 4C97 GNP 47,560 27,250 38,590  
ATOM 975 5C97 GNP 48,800 27,930 39,160  
ATOM 976 6C97 GNP 48,640 28,370 40,610  
ATOM 977 7C97 GNP 49,730 29,410 40,900  
ATOM 978 8C97 GNP 51,210 28,890 40,850  
ATOM 979 9C97 GNP 52,080 30,160 40,760  
ATOM 980 0C98 GNP 53,220 29,840 39,850  
ATOM 981 1O98 GNP 54,620 28,070 40,110  
ATOM 982 2O98 GNP 55,140 29,720 41,330  
ATOM 983 3A98 GNP 40,940 35,050 43,150  
ATOM 984 4S98 GNP 38,910 35,430 44,540  
ATOM 985 5S98 GNP 42,870 34,900 41,750  
ATOM 986 6C98 GNP 36,700 32,340 56,860  
ATOM 987 7C98 GNP 39,100 34,020 45,670  
ATOM 988 8C98 GNP 38,470 34,140 47,060  
ATOM 989 9C98 GNP 39,160 35,230 47,830  
ATOM 990 0C99 GNP 38,360 35,370 49,160  
ATOM 991 1C99 GNP 38,400 33,910 49,790  
ATOM 992 2C99 GNP 37,870 33,800 51,250

ATOM 993 3C99 GNP 38,680 34,620 52,210  
ATOM 994 4C99 GNP 37,970 34,460 53,560  
ATOM 995 5C99 GNP 38,950 34,620 54,750  
ATOM 996 6C99 GNP 38,080 34,190 55,960  
ATOM 997 7C99 GNP 37,410 32,860 55,680  
ATOM 998 8O99 GNP 35,740 31,650 56,590  
ATOM 999 9O99 GNP 37,280 32,110 57,970  
ATOM 1000 0C10 GNP 54,120 39,100 37,940  
ATOM 1001 1C10 GNP 43,950 36,100 42,580  
ATOM 1002 2C10 GNP 45,180 36,360 41,690  
ATOM 1003 3C10 GNP 45,880 37,550 42,300  
ATOM 1004 4C10 GNP 47,140 38,100 41,660  
ATOM 1005 5C10 GNP 47,020 38,420 40,130  
ATOM 1006 6C10 GNP 48,380 38,750 39,520  
ATOM 1007 7C10 GNP 49,320 37,530 39,460  
ATOM 1008 8C10 GNP 50,530 37,860 38,630  
ATOM 1009 9C10 GNP 51,420 36,600 38,370  
ATOM 1010 0C10 GNP 52,690 36,990 37,690  
ATOM 1011 1C10 GNP 53,490 37,930 38,630  
ATOM 1012 2O10 GNP 54,140 39,210 36,700  
ATOM 1013 3O10 GNP 54,590 39,990 38,640  
ATOM 1014 4A10 GNP 35,750 33,140 44,740  
ATOM 1015 5S10 GNP 34,800 35,350 45,250  
ATOM 1016 6S10 GNP 36,730 30,930 44,280  
ATOM 1017 7C10 GNP 42,570 43,340 53,760  
ATOM 1018 8C10 GNP 36,220 36,540 45,280  
ATOM 1019 9C10 GNP 36,050 37,550 46,440  
ATOM 1020 0C10 GNP 37,360 38,410 46,500  
ATOM 1021 1C10 GNP 37,210 39,400 47,710  
ATOM 1022 2C10 GNP 38,550 40,090 47,840  
ATOM 1023 3C10 GNP 38,710 40,720 49,200  
ATOM 1024 4C10 GNP 38,660 39,680 50,360  
ATOM 1025 5C10 GNP 38,950 40,430 51,670  
ATOM 1026 6C10 GNP 40,200 41,270 51,460  
ATOM 1027 7C10 GNP 40,830 41,850 52,760  
ATOM 1028 8C10 GNP 41,880 42,970 52,530  
ATOM 1029 9O10 GNP 43,670 43,920 53,630  
ATOM 1030 0O10 GNP 41,910 43,800 54,720  
ATOM 1031 1C10 GNP 44,870 20,620 45,520  
ATOM 1032 2C10 GNP 37,770 30,540 45,700  
ATOM 1033 3C10 GNP 38,770 29,440 45,250  
ATOM 1034 4C10 GNP 39,790 28,990 46,280  
ATOM 1035 5C10 GNP 40,500 27,740 45,810  
ATOM 1036 6C10 GNP 41,470 27,380 46,960  
ATOM 1037 7C10 GNP 42,090 26,020 46,730  
ATOM 1038 8C10 GNP 40,920 25,040 46,560  
ATOM 1039 9C10 GNP 41,560 23,650 46,600  
ATOM 1040 0C10 GNP 41,650 22,950 45,230  
ATOM 1041 1C10 GNP 42,520 21,670 45,240  
ATOM 1042 2C10 GNP 44,020 21,960 45,560  
ATOM 1043 3O10 GNP 44,290 19,680 44,970  
ATOM 1044 4O10 GNP 45,910 20,530 46,180  
TER  
ENDMDL