



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE FÍSICA - IF
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FÍSICA
ELIAS RAFAEL DE SOUSA

**Membranas formadas por peptídeos
ácido glutâmico (E), fenilalanina (F) e
lisina (K):**

**Um estudo energético e estrutural via Dinâmica
Molecular**

Goiânia
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE FÍSICA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 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 das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

Elias Rafael de Sousa

3. Título do trabalho

Membranas formadas por peptídeos ácido glutâmico (E), fenilalanina (F) e lisina (K): um estudo energético e estrutural via dinâmica molecular

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[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 ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. 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;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Colherinhas De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 30/10/2024, às 09:22, 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 **Elias Rafael De Sousa, Discente**, em 30/10/2024, às 14:13, 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, informando o código verificador **4931005** e o código CRC **10E86823**.

ELIAS RAFAEL DE SOUSA

Membranas formadas por peptídeos ácido glutâmico (E), fenilalanina (F) e lisina (K):

**Um estudo energético e estrutural via Dinâmica
Molecular**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Física - IF da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Física.

Área de concentração: Física

Linha de Pesquisa: Estrutura Eletrônica de Moléculas, Líquidos e Sólidos

Orientador: Prof. Guilherme Colherinhas de Oliveira

Goiânia
2024

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

Sousa, Elias Rafael de
Membranas formadas por peptídeos ácido glutâmico (E),
fenilalanina (F) e lisina (K): [manuscrito] : Um estudo energético e
estrutural via Dinâmica Molecular / Elias Rafael de Sousa. - 2024.
123 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Colherinhas de Oliveira.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Física (IF), Programa de Pós-Graduação em Física, Goiânia, 2024.
Bibliografia.

Inclui siglas, símbolos, gráfico, tabelas, algoritmos, lista de figuras,
lista de tabelas.

1. Peptídeos. 2. Aminoácidos. 3. Membrana. 4. Dinâmica
Molecular. I. Oliveira, Guilherme Colherinhas de, orient. II. Título.

CDU 539



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE FÍSICA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata Nº 75 da sessão de Defesa de Tese de Elias Rafael de Sousa que confere o título de Doutor em Física, na área de concentração em Física.

Aos 18 dias do mês de outubro de 2024, a partir das 14h00min, no Laboratório de Mídias do Instituto de Física da UFG, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada “Membranas formadas por peptídeos ácido glutâmico (E), fenilalanina (F) e lisina (K): um estudo energético e estrutural via dinâmica molecular”. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor Guilherme Colherinhas de Oliveira (IF/UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor Agnaldo Rosa de Almeida (CCET/UEG), membro titular externo; Professor Doutor Leonardo Bruno Assis Oliveira (CEPAE/UFG), membro titular externo; Professor Doutor Wesley Bueno Cardoso (IF/UFG), membro titular interno; e Professor Doutor Sebastião Antônio Mendanha Neto (IF/UFG), membro titular interno. Durante a arguição, os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese, tendo sido o candidato aprovado pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor Guilherme Colherinhas de Oliveira, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos 18 dias do mês de outubro de 2024.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Agnaldo Rosa de Almeida, Usuário Externo**, em 18/10/2024, às 17:37, 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 18/10/2024, às 17:38, 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 **Sebastiao Antonio Mendanha Neto, Professor do Magistério Superior**, em 18/10/2024, às 17:39, 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 **Leonardo Bruno Assis Oliveira, Professora do Magistério Superior**, em 18/10/2024, às 17:40, 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 **Wesley Bueno Cardoso, Professor do Magistério Superior**, em 18/10/2024, às 23:19, 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, informando o código verificador **4847546** e o código CRC **6C411844**.

Referência: Processo nº 23070.049100/2024-91

SEI nº 4847546

*Dedico aos amores da minha vida:
Carolina Freire Barbosa, Isabela Freire de Sousa e Miguel Freire de Sousa.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão a Deus, que me deu força e sabedoria para superar os desafios ao longo desta jornada.

Quero expressar minha gratidão à minha esposa, Carol. Quando embarquei nesta jornada acadêmica, nossa filha tinha apenas 2 meses de vida. A importância de uma mãe durante os primeiros meses de vida de um bebê é imensurável, e você, Carol, assumiu esse papel com uma graça e força incríveis. Mesmo com todas as responsabilidades e desafios que essa fase traz, você esteve ao meu lado, apoiando-me e sendo o pilar da nossa família. Durante esses quatro anos, sua paciência, apoio e orações foram a minha fortaleza. Você assumiu a maior parte das responsabilidades na criação da nossa filha Isabela, permitindo-me focar neste projeto. Seu amor e sacrifício não passaram despercebidos e eu sou eternamente grato. Obrigado por compartilhar esse sonho comigo e por estar ao meu lado em cada passo do caminho. Sua força e dedicação são uma inspiração para mim. Muito obrigado, você é verdadeiramente incrível!

À minha pequena Isabela, obrigado por esperar por mim. Seu sorriso e alegria foram a motivação que eu precisava para continuar. Durante esse processo, fomos abençoados com a chegada do Miguel, que trouxe um novo fôlego para a etapa final. Agradecemos por nos unir ainda mais e encher nossas vidas de alegria e amor.

Aos meus pais, agradeço pelas orações e pelo amor incondicional. Vocês são a minha inspiração.

Ao meu orientador, Dr. Guilherme Colherinhas, agradeço pela orientação e paciência. Sua sabedoria e experiência foram inestimáveis para o sucesso deste projeto. Aos membros da banca, agradeço pela contribuição valiosa e pelo tempo dedicado à avaliação deste trabalho.

Ao professor Dr. Norton, agradeço pela sua exemplaridade, tanto como pessoa quanto como profissional. Você é um modelo a ser seguido. Aos meus amigos Duelci Vaz, Juliane Diniz, Wesley e Cleyton Gontijo, agradeço pelo apoio constante durante este processo. Sua amizade foi um pilar de força para mim.

Ao programa de pós-graduação em Física da Universidade Federal de Goiás (UFG), agradeço pela oportunidade de crescimento e aprendizado.

Em suma, agradeço a todos que estiveram comigo nesta jornada. Cada um de vocês desempenhou um papel vital para a realização deste trabalho. Muito obrigado!

RESUMO

Neste trabalho, desenvolvemos um estudo teórico sobre quatro modelos de membranas peptídicas formadas pela sequência de aminoácidos EF_4K , (E) ácido glutâmico, (F) fenilalanina e o (K) lisina, onde foi criado dois modelos para referida sequência, Modelo-A e Modelo-B. O Modelo-B diferencia na rotação de 180° graus no dímero 3 que compõe o tetrâmero para formação da membrana. Foi realizada a combinação dos peptídeos EF_4E e KF_4K criando dois modelos para referida combinação, Modelo-C e Modelo-D. O Modelo-C foi montado os peptídeos de forma assimétrica para compor o tetrâmero, e o Modelo-D os peptídeos foram distribuídos de forma simétrica para compor o tetrâmero. Nossos resultados mostram, em todos os casos estudados, um empacotamento do grupo F_4 , caracterizando a região hidrofóbica da estrutura, fortemente formada por ligações de hidrogênio com tempos de vida entre 1,0 e 1,5 ns dependendo do modelo em análise. A alternância na cabeça polar do peptídeo da nanoestrutura também contribui fortemente para sua estabilidade e arranjo estrutural, demonstrando interações semelhantes a LHs com tempos de vida de 1,2–1,5 ns . Essa elevada interação entre as moléculas EF_4K que formam a nanomembrana é um dos fatores que garantem a geração de estruturas longas, como visto experimentalmente. Os resultados para membranas formadas por, EF_4E e KF_4K , mostram que o tempo de vida das ligações de hidrogênio (LHs) para peptídeos do Modelo-D é aproximadamente 12% maior que o observado para a Modelo-C, proporcionando maior rigidez à primeira. Estes resultados são consistentes com os obtidos para as energias de interação de Coulomb e van der Waals e demonstram que o EF_4E e KF_4K (Modelo-D) apresenta melhor estabilidade em comparação com o EF_4E e KF_4K (Modelo-C). A espessura média das membranas é de aproximadamente $1,72 \pm 0,06$ nm e $2,27 \pm 0,02$ nm respectivamente. Nossos resultados indicam ainda que a estrutura EF_4E e KF_4K (Modelo-D) permanece menos hidratada em seu interior.

Palavras - chave: Peptídeos, Aminoácidos, Membrana, Dinâmica Molecular.

ABSTRACT

In this work, we developed a theoretical study on four models of peptide membranes formed by the amino acid sequence EF_4K , (E) glutamic acid, (F) phenylalanine, and (K) lysine, where two models for the said sequence were created, Model-A and Model-B. Model-B differs by a 180° rotation in dimer 3, which composes the tetramer for membrane formation. The combination of the peptides EF_4E and KF_4K was carried out, creating two models for the said combination, Model-C and Model-D. In Model-C, the peptides were assembled asymmetrically to form the tetramer, and in Model-D, the peptides were arranged symmetrically to form the tetramer. Our results show, in all cases studied, a packing of the F_4 group, characterizing the hydrophobic region of the structure, strongly formed by hydrogen bonds with lifetimes between 1.0 and 1.5 ns , depending on the model under analysis. The alternation in the polar head of the peptide in the nanostructure also strongly contributes to its stability and structural arrangement, demonstrating interactions similar to hydrogen bonds with lifetimes of 1.2–1.5 ns . This high interaction between the EF_4K molecules forming the nanomembrane is one of the factors ensuring the generation of long structures, as seen experimentally. Results for membranes formed by EF_4E and KF_4K show that the lifetime of hydrogen bonds (HBs) for Model-D peptides is approximately 12% longer than that observed for Model-C, providing greater rigidity to the former. These results are consistent with those obtained for Coulomb and van der Waals interaction energies and demonstrate that EF_4E and KF_4K (Model-D) presents better stability compared to EF_4E and KF_4K (Model-C). The average thickness of the membranes is approximately 1.72 ± 0.06 nm and 2.27 ± 0.02 nm , respectively. Our results also indicate that the EF_4E and KF_4K (Model-D) structure remains less hydrated in its interior.

Key - words: Peptides, Amino Acids, Membrane, Molecular Dynamics.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.1:** Estrutura de um aminoácido. C_α representa carbono saturado. . . . 16
- Figura 1.2:** Ligação Peptídica: A reação entre os grupos carboxila e amino dos aminoácidos resulta na eliminação de uma molécula de água e na formação de uma ligação amida covalente, também conhecida como ligação peptídica destacado em vermelho. 16
- Figura 2.1:** Representação de interações de partículas em uma caixa de simulação. A representação de um raio de corte, círculo pontilhado no interior de uma caixa de simulação, quadrado pontilhado, com as mesmas dimensões da caixa original onde a partícula 1 está centralizada. [1] 24
- Figura 2.2:** Condições periódicas de contorno. Quando uma molécula ultrapassa a parede da caixa de simulação, ela é substituída por outra partícula em uma caixa oposta. Figura adaptada. [2]. 25
- Figura 2.3:** Representação dos mais importantes termos do campo de força: ligação covalente (1), termo angular entre dois átomos (2), termo diedro de rotação (3), rotação ao redor da ligação e o termo dos átomos não ligados (4), termos de energia eletrostática e energia de van der Waals. Imagem adaptada [3] 26
- Figura 3.1:** Estrutura molecular: (a) Estrutura química molecular formado pelos aminoácidos EF_4K . (b) Molécula peptídica formada pelos aminoácidos EF_4K onde: Azul representa o Ácido Glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a Lisina (K). 39

Figura 3.2:	Estrutura molecular: (a) Estrutura química molecular do peptídeo EF_4E . (b) Molécula peptídica formada pelos aminoácidos EF_4E onde: vermelho representa o ácido glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa o ácido glutâmico (K). (c) Estrutura química da molecular formado pelos aminoácidos KF_4K . (d) Molécula peptídica formada pelos aminoácidos KF_4K onde: o azul representa a lisina (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o azul representa a lisina (K).	39
Figura 3.3:	(a) Dímero principal e (b) secundário não rotacionado que originam as membranas modelos-A e (c) a formação do tetrâmero secundário rotacionado que originam a membrana modelo-B. A configuração do dímero secundário rotacionado foi obtida a partir de uma rotação em torno do eixo de um dos peptídeos superior esquerdo que compõem o dímero deixando-o espelhado em relação a posição original. Azul representa o ácido glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).	41
Figura 3.4:	(a) Tetrâmero que modela a membrana modelo-A e (b) tetrâmero que que modela a membrana modelo-B. Azul representa o ácido glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).	41
Figura 3.5:	(a) Representa as moléculas que compõem o peptídeo EF_4E e (b) representa as moléculas que compõem o peptídeo KF_4K . O vermelho representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F) e o azul representa a lisina (K). (c) Representa o tetrâmero que modela o Modelo-C (plano xy), (d) representa o tetrâmero que modela o Modelo-D (plano xy). A configuração do dímero secundário rotacionado foi obtida a partir de uma rotação de 180° em torno do eixo y dos peptídeos que compõem o dímero superior à esquerda e superior à direita.	42
Figura 4.1:	(a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4K . Imagem demonstra a superfície xy da membrana. Modelo-A e Modelo-B se diferenciam pela rotação do peptídeo no dímero secundário. Azul representa o ácido glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e vermelho representa a lisina (K).	46

Figura 4.2:	(a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4K . Imagem demonstra a superfície yz da membrana. Posição da membrana na caixa de simulação sem solvente. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).	46
Figura 4.3:	(a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4K . Imagem demonstra a superfície xz da membrana. Posição da membrana na caixa de simulação com solvente. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4), vermelho representa a lisina (K) e o amarelo representa a água.	47
Figura 4.4:	(a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4K . Imagem demonstra a superfície xy da membrana Modelo-A e Modelo-B em sua configuração final. Posição da membrana na caixa de simulação. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4), o vermelho representa a lisina (K).	48
Figura 4.5:	Distribuição de massa em função das coordenadas da caixa de simulação para as Membrana Modelo-A (a) e Modelo-B (b). Linha vermelha = Distribuição de massa dos peptídeos.	57
Figura 4.6:	Distribuição de massa em função das coordenadas da caixa de simulação para as Membrana Modelo-A (a) e Modelo-B (b). Linha vermelha = Distribuição de massa dos peptídeos.	58
Figura 4.7:	Distribuição de massa em função das coordenadas da caixa de simulação para as Membrana Modelo-A (a) e Modelo-B (b). Linha Azul = Distribuição de massa das moléculas de água. Linha vermelha = Distribuição de massa dos peptídeos.	60
Figura 4.8:	Membranas Modelo-A (a) e Modelo-B (b) e as superfícies criadas pelo <i>software</i> SuAVE para a análise da espessura. Os peptídeos estão representados em forma de fitas e as cores azul [vermelho] da superfície representam as cristas [vales] na superfície.	61
Figura 4.9:	Comportamento da espessura das Membranas modelo-A (em vermelho) e Modelo-B (em preto) ao longo da simulação de dinâmica molecular. Cada ponto corresponde a espessura média para cada configuração salva durante a simulação de 100 <i>ns</i>	61
Figura 4.10:	Sistema geométrico para ligação de hidrogênio.	62

Figura 4.11:	Representação das réplicas de LHs em uma visão superficial das organizações das membranas modelo-A (a) e Modelo-B (b) ao longo da caixa de simulação. Os pontilhados pretos representam as ligações de hidrogênio entre os peptídeos que estão representados em formato de fitas. O azul representa a caixa de simulação.	68
Figura 4.12:	Representação das LHs nas membranas modelo-A (a) e Modelo-B (b). Os pontilhados pretos representam as LHs entre os peptídeos que estão representados em formato de fitas. O azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).	69
Figura 4.13:	(a) Modelo-C e (b) Modelo-D para as membranas peptídicas compostas por EF_4E e KF_4K . Imagem demonstra a superfície xy da membrana. Modelo-C e Modelo-D, se diferenciam pela composição do peptídeo no dímero secundário. O azul representa a molécula EF_4E , o vermelho representa a molécula KF_4K	74
Figura 4.14:	(a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4E e KF_4K . Imagem demonstra a superfície xz da membrana. Modelo-C e Modelo-D. Posição da membrana na caixa de simulação sem solvente. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4) e vermelho representa a lisina (K).	75
Figura 4.15:	(a) Modelo-C e (b) Modelo-D para as membranas peptídicas compostas por EF_4E e KF_4K . Imagem demonstra a superfície xz da membrana. Modelo-C e Modelo-D. Posição da membrana na caixa de simulação com solvente. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4), o vermelho representa a lisina (K) e o amarelo representa a água.	75
Figura 4.16:	(a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4E e KF_4K . Imagem demonstra a superfície xy da membrana Modelo-C e Modelo-D em sua configuração final. Posição da membrana na caixa de simulação. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4), o vermelho representa a lisina (K).	76
Figura 4.17:	(a) Distribuição de massa em função da coordenada x da caixa de simulação para as Membrana Modelo-C (a) e Modelo-D (b).	86
Figura 4.18:	(a) Distribuição de massa em função da coordenada y da caixa de simulação para as Membrana Modelo-C: (a) e Modelo-D (b).	87

Figura 4.19:	(a) Distribuição de massa em função da coordenada z da caixa de simulação para as Membrana Modelo-C: (c) e Modelo-D (d). Linha vermelha = Distribuição de massa dos peptídeos Modelo-C, Linha azul = Distribuição de massa dos peptídeos Modelo-D e Linha Preta = Distribuição de massa das moléculas de água.	88
Figura 4.20:	Variação percentual para 60% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre os Modelo-C em relação ao Modelo-A. . .	90
Figura 4.21:	Variação percentual para 60% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre: (a) Modelo-C em relação ao Modelo-B, (b) Modelo-A em relação ao Modelo-A, (c) Modelo-D em relação ao Modelo-B.	91
Figura 4.22:	Variação percentual para 30% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre: (a) Modelo-C em relação ao Modelo-D. . .	91
Figura 4.23:	Variação percentual para 30% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre: (a) Modelo-C em relação ao Modelo-A e (b) Modelo-C em relação ao Modelo-B.	92
Figura 4.24:	Variação percentual para 30% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre: (a) Modelo-D em relação ao Modelo-A e (b) Modelo-D em relação ao Modelo-B.	92
Figura 4.25:	Membranas (a) Modelo-C, (b) Modelo-D das superfícies criadas pelo <i>software</i> SuAVE para a análise da espessura. Os peptídeos estão representados em forma de fitas e as cores azul [vermelho] da superfície representam as cristas [vales] na superfície.	93
Figura 4.26:	Comportamento da espessura das Membranas Modelo-C (em vermelho) e Modelos-D (em preto) ao longo da simulação de dinâmica molecular. Cada ponto corresponde a espessura média para cada configuração salva durante a simulação de 100ns.	94
Figura 4.27:	Representação das réplicas de LHs em uma visão superficial das organizações das membranas modelo-C (a) e Modelo-D (b) ao longo da caixa de simulação. Os pontilhados pretos representam as ligações de hidrogênio entre os peptídeos que estão representados em formato de fitas. O azul representa a caixa de simulação. . . .	103
Figura 4.28:	Representação das LHs nas membranas Modelo-C (a), Modelo-D (b). As linhas pretas representam as LHs entre os peptídeos que estão representados em formato de fitas. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).	104

LISTA DE ABREVIACOES

CHARMM do inglês *Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics*.

DM Dinâmica Molecular.

LHs Ligações de Hidrogênio.

LJ Potencial de Lennard-Jones.

vdW van der Waals.

NPT *ensemble* Isobrico-Isotérmico. Número de partícula, Pressão e temperaturas constantes.

NVT *ensemble* Isocrico-Isotérmico. Número de partícula, Volume e temperaturas constantes.

PME do inglês *Particle Mesh Ewald*.

VMD Visual Molecular Dynamics (Programa utilizado para figuras).

GROMACS do inglês *Groningen Machine for Chemical Simulations* (Pacote utilizado para as simulações de Dinâmica Molecular).

SLPs Moléculas Semelhantes a Surfactantes.

PAs Peptídeos Anflicos.

OA Oxignio do Aceitador.

OD Oxignio do Doador.

SuAVE *Surface Assessment Via grid Evaluation*.

TIP3P do inglês *Three-site Transferrable Intermolecular Potential*.

AFM Análise de Microscopia de Força Atmica.

SUMÁRIO

Capítulo 1: Introdução	15
1.1 Introdução	15
Capítulo 2: Aspecto Teórico e Metodológico	21
2.1 Breve histórico sobre simulações computacionais	21
2.2 Dinâmica Molecular	22
2.3 Mínima Imagem e Condições Periódicas de Contorno	23
2.4 Campo de Força	25
2.5 Campo de força <i>CHARMM</i>	27
2.6 Algoritmo de Verlet	31
2.7 Algoritmo de <i>Velocity-Verlet</i>	33
2.8 Ensembles Estatísticos	34
2.9 Ligação de Hidrogênio (LHs)	36
Capítulo 3: PROTOCOLO DE SIMULAÇÃO	38
3.1 Modelagem de Nanoestruturas Peptídicas	38
3.2 Protocolo de Simulação e Minimização de Energia	43
Capítulo 4: RESULTADOS	45
4.1 Modelo-A e Modelo-B Formados por <i>EF₄K</i>	45
4.2 Análise Energética para o Modelo-A e Modelo-B	48
4.2.1 Interações entre Peptídeo-Peptídeo	49
4.2.2 Resíduos <i>E-E</i>	50
4.2.3 Resíduos <i>E-F</i>	51
4.2.4 Resíduos <i>E-K</i>	52
4.2.5 Resíduos <i>F-F</i>	52
4.2.6 Resíduos <i>F-K</i>	53
4.2.7 Resíduos <i>K-K</i>	54
4.2.8 Resíduos <i>E-Água</i>	55
4.2.9 Resíduos <i>F-Água</i>	55
4.2.10 Resíduos <i>K-Água</i>	56

4.3	Perfil de Densidade de Massa	57
4.4	Análise estrutural	60
4.5	Análise das Ligações de Hidrogênio	62
4.5.1	Ligações de Hidrogênio entre <i>Peptídeo – Peptídeo</i>	63
4.5.2	Ligações de Hidrogênio entre <i>E-E</i>	64
4.5.3	Ligações de Hidrogênio entre <i>F-F</i>	65
4.5.4	Ligações de Hidrogênio entre <i>K-K</i>	65
4.5.5	Ligações de Hidrogênio entre <i>E-F</i>	66
4.5.6	Ligações de Hidrogênio entre <i>E-K</i>	67
4.5.7	Ligações de Hidrogênio (LHs) <i>F-K</i>	67
4.5.8	Ligações de Hidrogênio entre <i>Pep-Água</i>	69
4.5.9	Ligações de Hidrogênio entre <i>E-Água</i>	70
4.5.10	Ligações de Hidrogênio entre <i>F-Água</i>	71
4.5.11	Ligações de Hidrogênio entre <i>K-Água</i>	71
4.5.12	Conclusões para Análise das Ligações de Hidrogênio	72
4.6	Modelo-C e Modelo-D Formado Pelos Peptídeos <i>EF₄E</i> e <i>KF₄K</i>	73
4.7	Análise Energética para o Modelo-C e Modelo-D	76
4.7.1	Resíduos <i>E-E</i>	76
4.7.2	Resíduos <i>E-K</i>	77
4.7.3	Resíduos <i>K-K</i>	78
4.7.4	Resíduos <i>E-Água</i>	78
4.7.5	Resíduos <i>K-Água</i>	79
4.7.6	Peptídeos <i>EF₄E-EF₄E</i> e <i>EF₄E-Água</i>	80
4.7.7	Peptídeos <i>EF₄E-EF₄E</i> e <i>EF₄E-KF₄K</i>	81
4.7.8	Peptídeos <i>KF₄K-KF₄K</i> e <i>KF₄K-Água</i>	81
4.7.9	Peptídeos <i>EF₄E-EF₄E</i> e <i>EF₄E-Água</i>	82
4.7.10	Peptídeos <i>EF₄E-EF₄E</i> e <i>EF₄E-KF₄K</i>	83
4.7.11	Peptídeos <i>KF₄K-KF₄K</i> e <i>KF₄K-Água</i>	83
4.7.12	Peptídeos <i>KF₄K-KF₄K</i> e <i>EF₄E-KF₄K</i>	84
4.7.13	Conclusões das Análises Energéticas	84
4.8	Perfil de Densidade de Massa do Modelo-C e Modelo-D	86
4.8.1	Comparação do Perfil de Densidade de Massa do Modelo-A, Modelo-B, Modelo-C e Modelo-D	89
4.9	Análise Estrutural dos Modelo-C e Modelo-D	92
4.10	Análise das Ligações de Hidrogênio (LHs) do Modelo-C e Modelo-D Formado por <i>EF₄E</i> e <i>KF₄K</i>	94
4.10.1	Ligações de Hidrogênio entre <i>Pep-Pep</i>	95
4.10.2	Ligações de Hidrogênio entre <i>EF₄E-EF₄E</i>	96
4.10.3	Ligações de Hidrogênio entre <i>EF₄E-KF₄K</i>	96

4.10.4	Ligações de Hidrogênio entre KF_4K-KF_4K	97
4.10.5	Ligações de Hidrogênio entre $E-E$	98
4.10.6	Ligações de Hidrogênio entre $F-F$	98
4.10.7	Ligações de Hidrogênio $K-K$	99
4.10.8	Ligações de Hidrogênio entre $E-F$	100
4.10.9	Ligações de Hidrogênio entre $E-K$	101
4.10.10	Ligações de Hidrogênio entre $F-K$	101
4.10.11	Ligações de Hidrogênio entre $Pep-Água$	102
4.10.12	Ligações de Hidrogênio entre $EF_4E-Água$	103
4.10.13	Ligações de Hidrogênio entre $KF_4K-Água$	105
4.10.14	Ligações de Hidrogênio para $E-Água$	105
4.10.15	Ligações de Hidrogênio para $F-Água$	106
4.10.16	Ligações de Hidrogênio para $K-Água$	107
4.10.17	Conclusões das Análises de Ligações de Hidrogênio (LHs) do Modelo-C e Modelo-D	108

Capítulo 5: Conclusões 110

INTRODUÇÃO

1.1 Introdução

A motivação para esta pesquisa decorre da complexidade em entender a formação de membranas peptídicas. Nossa abordagem é baseada nos estudos de Yang Hu e sua equipe [4], que exploraram a automontagem de nanoestruturas peptídicas. Planejamos avaliar a formação e a estrutura de membranas peptídicas automontadas derivadas de EF_4K (Modelos A e B), EF_4E e KF_4K (Modelos C e D), que são significativamente influenciadas pelas interações de Coulomb, van der Waals e ligações de hidrogênio. Além disso, a hidrofobicidade entre os modelos formados por essas membranas desempenha um papel crucial na organização da nanoestrutura. A compreensão desses fatores pode levar a avanços significativos na formação de membranas peptídicas.

Estudar peptídeos é de suma importância, pois eles desempenham papéis cruciais em diversos processos biológicos e têm um enorme potencial em inúmeras aplicações, desde terapias médicas até o desenvolvimento de novos materiais. Uma compreensão detalhada de suas propriedades e comportamentos pode revolucionar áreas como biotecnologia, medicina e ciência dos materiais, proporcionando avanços significativos na saúde e na tecnologia.

Estruturas peptídicas surgem da união de dois ou mais aminoácidos [5]. Esta união ocorre através de um processo específico chamado ligação peptídica. Os aminoácidos possuem dois grupos químicos distintos, o grupo amino ($-NH_2$) e o grupo carboxila ($-COOH$), conforme ilustrados na Figura (1.1), e desempenham um papel importante na formação das membranas peptídicas [5].

Devido à presença dos grupos amino e carboxila, os aminoácidos têm a capacidade de se polimerizar, ou seja, de se unir em cadeias longas e complexas. Esta polimerização ocorre precisamente através das ligações peptídicas, permitindo a formação de estruturas mais complexas como as membranas peptídicas [6], conforme apresenta na Figura (1.2).

Os peptídeos, reconhecidos por sua capacidade de interagir especificamente com

ticas, muitos peptídeos têm sido desenvolvidos como medicamentos para o tratamento de diversas doenças, incluindo câncer [11], doenças autoimunes e infecções [12]. Assim, os peptídeos são moléculas versáteis que desempenham uma ampla variedade de funções importantes no organismo e têm muitas aplicações potenciais na medicina e biotecnologia. Neste contexto, as pesquisas sobre aglomerados de peptídeos apresentaram inúmeras formas estruturais tais como: higróeis e nanofitas, nanotubos, nanofibras, nanovesículas, mistelas, nanomembranas, nanofibras etc. [13–19].

Peptídeos em blocos são usados na criação de nanomateriais, pois suas sequências de aminoácidos podem formar nanoestruturas [18]. No entanto, a automontagem dessas estruturas é complexa e de difícil compreensão. Nessa perspectiva, a motivação para o presente trabalho deu-se início a partir de análises realizadas por Yang Hu e colaboradores [4], busca investigar e compreender os princípios fundamentais que regem a automontagem de peptídeos. Os autores apresentam três peptídeos curtos com combinações de resíduos a partir dos aminoácidos: ácido glutâmico (*E*) hidrofílico e carregado positivamente, quatro fenilalaninas (*F*), caracterizados como hidrofóbicas, e uma lisina (*K*) também hidrofílica e carregada negativamente. Os três peptídeos compostos por esses aminoácidos são: EF_4E , KF_4K e EF_4K . A escolha dessa sequência se dá pelo seu potencial para formação de nanoestruturas automontadas que sofre influência pela carga terminal dos peptídeos das cabeças polares (positivas e negativas). A organização desses peptídeos se dá por meio de um processo no qual resulta a produção de fitas de β -folha [4].

Devido a quiralidade inerente aos aminoácidos na estrutura, as fitas β -folha tendem a torcionar, onde está ligada a repulsão eletrostática entre cargas iguais [4]. Para aplicações, Yang Hu e colaboradores enfatizam a necessidade de compreender os princípios por trás da criação destas nanoestruturas e obter um controle preciso sobre a arquitetura supramolecular do peptídeo. O avanço no entendimento da automontagem de peptídeos, tem proporcionado informações valiosas para a elaboração de nanoestruturas. Esse progresso é particularmente notável nos estudos de peptídeos anfifílicos, com destaque para suas aplicações em sistemas de bionanotecnologia [20–29].

A motivação da pesquisa evidenciada por Hamley é estudar a capacidade de automontagem de peptídeos em estruturas específicas, como nanotubos, fibrilas e vesículas. O autor fornece uma análise detalhada sobre peptídeos anfifílicos em sua pesquisa [20]. A abordagem destaca os estudos do grupo de Zhang [30], que se concentram tanto em estruturas individuais quanto na formação de membranas. O trabalho investiga a automontagem de moléculas semelhantes a surfactantes (SLPs), que possuem caudas hidrofóbicas e aminoácidos carregados. Entre os peptídeos analisados estão A_6D (seis alaninas e um ácido aspártico), V_6D (seis valinas e um ácido aspártico), V_6D_2 (seis valinas e dois ácidos aspárticos), L_6D_2 (seis leucinas e dois ácidos aspárticos) e G_4D_2 (quatro glicinas e dois ácidos aspárticos). O desenvolvimento dessas estruturas tem implicações significativas em diversas indústrias, incluindo biomateriais, nanotecnologia e sistemas de liberação

de medicamentos [30].

Os autores Hai Xu e colaboradores [21] têm como motivação investigar como diferentes elementos da sequência peptídica e o comprimento da cadeia influenciam o processo de automontagem. Uma das abordagens exploradas por eles foca na automontagem de peptídeos anfifílicos em nanofibras que contêm estruturas do tipo β -folhas [21]. Para alcançar esse objetivo, os pesquisadores utilizam técnicas específicas que mantêm o pH em níveis desejados por meio de tampões. Além disso, a adição de íons bivalentes, como cálcio e magnésio, desempenha um papel crucial, pois esses íons ajudam a moldar a estrutura e as propriedades dos peptídeos.

Os géis formados na presença de $CaCl_2$, por exemplo, exibem uma maior reticulação tanto intra quanto interfibrilar, devido à capacidade dos íons de formar pontes iônicas que ligam as cadeias peptídicas. Para analisar a função dos diferentes componentes da sequência peptídica e o impacto do tamanho da cadeia no processo de automontagem, os autores utilizaram modelos baseados em sequências de peptídeos com composições específicas. Entre os modelos estudados estão: A_3K , que consiste em três resíduos de alanina seguidos por um resíduo de lisina; A_6K , que possui seis resíduos de alanina seguidos por um resíduo de lisina; e A_9K , que é composto por nove resíduos de alanina seguidos por um resíduo de lisina. Essas variações permitem uma compreensão mais profunda de como as características das sequências peptídicas afetam sua automontagem em estruturas organizadas.

No contexto da automontagem de nanofibras, o peptídeo A_3K não mostrou atividade significativa, enquanto o peptídeo A_6K demonstrou a maior atividade e o peptídeo A_9K exibiu atividade moderada [21]. Isso sugere que o tamanho da cadeia hidrofóbica pode ser crucial para o processo de automontagem. Hai Xu e colaboradores destacam que esses peptídeos podem servir como modelos para a produção de hidroxiapatita, o que pode ter efeitos significativos na engenharia de tecidos e na regeneração dentária.

Hamley [20], busca entender como as características estruturais dos peptídeos anfifílicos α -helicoidais, estudados por Fields e sua equipe [22–25], influenciam seu comportamento de automontagem. Esses peptídeos apresentam comprimentos de cadeias de alquila de C_8 , C_{12} e C_{16} , e o comprimento dessas cadeias está diretamente ligado à forma como os peptídeos se auto-organizam. Observa-se que sequências de alquil mais curtas tendem a formar estruturas helicoidais, enquanto as com cadeias mais longas resultam em fitas torcidas ou emaranhadas. Além disso, ao modificar a carga líquida do peptídeo de $-1e$ para $+2e$, as fitas torcidas se transformam em formas helicoidais, indicando uma alteração no comportamento estrutural. Essa variação sugere que o comportamento de automontagem das estruturas anfifílicas α -helicoidais pode ser manipulado ajustando-se o comprimento das cadeias alquilas e a carga líquida dos peptídeos. Essas descobertas têm importantes implicações no design de materiais de automontagem, com potenciais aplicações em regeneração tecidual [31], entrega de genes e bionanotecnologias [32].

O estudo de Cao e colaboradores [33] foca na automontagem de seis tipos de peptídeos, introduzindo unidades elastoméricas básicas de β -Turn da proteína elastina nas moléculas de peptídeos anfifílicos. As diferenças na composição dos peptídeos podem resultar em propriedades e comportamentos distintos durante a auto-organização e na formação de nanoestruturas. Os peptídeos são: $K - K_8$, KK_8 , $IK - K_{11}$ e IKK_{16} . O peptídeo $K - K_8$ é composto por uma sequência de aminoácidos, onde K representa a lisina e 8 indica a repetição desse resíduo. Já o peptídeo KK_8 , também composto por uma sequência de aminoácidos com a lisina, difere do anterior pela presença do K duas vezes seguidas, indicando a repetição. O peptídeo $IK - K_{16}$ é composto por uma sequência de aminoácidos, onde IK representa a isoleucina seguida de lisina, e 16 indica a repetição da série K por dezesseis vezes. Por outro lado, o peptídeo IKK_{16} , também composto por uma sequência de aminoácidos com isoleucina e lisina, difere do anterior pela presença do K duas vezes seguidas, indicando a repetição IK dezesseis vezes. A automontagem desses peptídeos foi observada através de várias técnicas, incluindo microscopia eletrônica de transmissão (MET) para visualização em escala nanométrica, espalhamento de nêutrons pequenos-angulares para explorar características estruturais numa escala de comprimento mais curta, espectroscopia de dicroísmo circular para análise da estrutura secundária, espectroscopia de fluorescência, espectroscopia de absorção UV-visível, espectroscopia de infravermelho e análise de microscopia de força atômica. Foi identificado que a automontagem ocorre devido à hidrofobicidade, distribuição de carga e temperatura molecular. Cao *et al.* [33] determinaram que é viável criar peptídeos auto-organizáveis com variadas morfologias e características, baseando-se na sequência de aminoácidos. Evidenciaram também que a auto-organização dos peptídeos pode ser controlada por meio de ajustes na concentração, pH e período de incubação. Ademais, revelaram que as nanoestruturas auto-organizadas de peptídeos possuem particularidades notáveis, como fluorescência, absorção de luz e habilidade de se ligar a corantes. Tais características podem ser aplicadas em campos como biotecnologia, medicina e materiais de ponta [33].

Moussa e colaboradores [34] pesquisaram peptídeos antimicrobianos anfipáticos $GL_{13}K$ para melhorar a durabilidade e a eficiência de restaurações odontológicas. Estes peptídeos, derivados da proteína salivar $BPIFA_2$, apresentam regiões hidrofóbicas e hidrofílicas que interagem eficazmente com membranas bacterianas.

Os peptídeos $GL_{13}K$ consistem em glicina (G), 13 repetições de leucina (L_{13}), e lisina (K). Seu enantiômero $D - GL_{13}K$ possui todos os aminoácidos na configuração D . Essas propriedades permitem que os peptídeos atinjam alvos intracelulares e membranas bacterianas, mostrando eficácia antimicrobiana contra várias bactérias, incluindo as em biofilmes [34].

Moussa et al. [34] descobriram que a penetração de água é dificultada pelas estruturas peptídicas, demonstrando a impermeabilidade da dentina tratada com peptídeos

anfipáticos. Esses revestimentos controlam a hidrofobicidade da dentina, a impermeabilizam e atuam contra biofilmes de bactérias planctônicas. O revestimento protege contra a reinfecção e prolonga a vida útil das restaurações dentárias, potencialmente estendendo a durabilidade típica de 5 anos [34]. Além disso, prevê-se que a dentina revestida com peptídeos hidrofóbicos criaria sistemas restauradores totalmente hidrofóbicos, aumentando a eficiência dos procedimentos odontológicos [34].

Ohno e colaboradores [35] investigaram a aplicação do peptídeo anfifílico Ncad-mRADA, contendo a sequência da N-caderina, para estimular o desenvolvimento de fibras radiais do tipo glia e analisar seus efeitos na migração neuronal e na recuperação funcional após lesão cerebral. O estudo comparou este peptídeo com o peptídeo anfifílico RADA. As descobertas destacam que o peptídeo Ncad-mRADA pode facilitar a migração neuronal e melhorar a recuperação funcional após danos cerebrais. Esses resultados são relevantes porque elucidam os mecanismos fundamentais da migração neuronal e abrem novos caminhos para desenvolver terapias para doenças neurodegenerativas e traumas cerebrais [35].

Os estudos apresentados acima estão relacionados à análise de estruturas anfifílicas, além de analisar a automontagem de peptídeos. A pesquisa em nanoestruturas e peptídeos tem avançado rapidamente, com estudos explorando a automontagem de estruturas anfifílicas, o trabalho de Yang Yu [4] destaca uma análise experimental da formação de nanoestruturas. Estas formações são influenciadas pelas cargas terminais (positivas e negativas) dos peptídeos nas cabeças polares, que se automontam em fitas de β -folha. O estudo, utiliza a Dinâmica Molecular (DM) para analisar o comportamento energético e estrutural de quatro formas de auto-organização das estruturas EF_4K , EF_4E e KF_4K em nanomembranas.

Nossa análise incluirá o estudo das interações de Coulomb e van der Waals, as distribuições de massa e o empilhamento de peptídeos bola-anfifílicos. Além disso, pretendemos analisar a importância das ligações de hidrogênio na organização da nanoestrutura e avaliar a hidrofobicidade entre os modelos formados pelas membranas EF_4K (Modelo-A e Modelo-B) e EF_4E e KF_4K (Modelo-C e Modelo-D). No capítulo 3 apresentaremos mais detalhes sobre os modelos citados.

ASPECTO TEÓRICO E METODOLÓGICO

2.1 Breve histórico sobre simulações computacionais

A simulação científica computacional teve início na década de 1950, no laboratório de Los Alamos, nos EUA. O computador utilizado, chamado de “*Mathematical Analyzer, Numerical Integrator, And Computer*” (MANIAC), o mais eficiente na época. Desde então, a simulação tem ganhado cada vez mais espaço no campo científico, permitindo a análise que antes eram exclusivamente experimentais. Com esse avanço, os dados teóricos podem ser comparados com os experimentais, o que tem favorecido o surgimento de novas ideias para futuras pesquisas [36].

Para obter resultados eficientes em simulações computacionais, a realização de testes é uma etapa crucial. Esses testes permitem a análise de modelos e resultados de um sistema específico, fornecendo informações valiosas antes da execução do experimento [36].

Um dos métodos utilizados nesse contexto é a Dinâmica Molecular (DM), que simula o comportamento de átomos e moléculas em um sistema. Além disso, a DM não se limita ao microscópico, ela também se estende ao macroscópico, analisando características como: a mobilidade, a equação de estado, pressão e a energia [36].

Estudos utilizando métodos computacionais foram realizados abrangendo pequenas moléculas rígidas [36] e hidrocarboneto flexíveis [37], que pelo método, permitiu um avanço para os estudos de interesses físicos, químicos e biológicos de proteínas e ácidos nucleicos [38], carboidratos lipídeos e supercapacitores orgânicos [39]. É notório as potencialidades da computação científica como ferramenta para representar as características físicas e químicas da matéria [40]. Colherinhas *et al.* tem apresentado estudos, na qual, relacionam sistemas peptídicos e lipídicos. Tais estudos utilizando dinâmica molecular, têm apresentando resultados aceitáveis para novos nanomateriais e aplicações em bionanotecnologia [39, 41, 42].

2.2 Dinâmica Molecular

Temos um desafio de expressar, por métodos convencionais, sistemas físicos com vários corpos. Embora as características de moléculas isoladas sejam compreendidas, é difícil lidar com moléculas que interagem umas com as outras, afinal, a modelagem de sistemas quânticos com vários corpos em interação é complexa [43]. Dessa maneira, utilizamos a dinâmica molecular, pois, ela é considerada um dos métodos mais adaptáveis e versáteis para prever o comportamento de sistemas moleculares em diversas condições. Este método analisa propriedades moleculares, incluindo orientação de cadeias laterais, conformação molecular, estabilidade termodinâmica e energia de interação entre moléculas [44], pois apresenta uma capacidade de modelar e prever o comportamento de sistemas moleculares em uma variedade de condições [43].

A dinâmica molecular não se limita apenas à previsão e modelagem. Ao finalizar uma simulação de DM, o objetivo, conforme destacado por Machado e colaboradores [44], é identificar propriedades estatísticas médias que sejam representativas do sistema estudado. Nesse aspecto dinâmica molecular se torna importante, pois, esta técnica, fundamentada na segunda lei de Newton, permite coletar e analisar dados sobre a posição, velocidade e aceleração de cada átomo, além de suas variações temporais. Deste modo, a DM é uma importante ferramenta pois, proporciona um detalhamento do comportamento do sistema em nível atômico.

As simulações em dinâmica molecular envolvem a resolução computacional para cada uma das N partículas (ou átomos) em um sistema [45]. Assim, a trajetória de cada partícula é determinada numericamente ao longo do tempo, com base nas forças interatômicas e nas condições iniciais, conforme representado pela equação (2.1).

$$F_{xi} = \frac{d^2 x_i}{dt^2} m_i = a_i m_i, \quad (2.1)$$

onde para Eq. (2.1) temos, F_{xi} é a força, x_i representa a posição da i -ésima partícula ou corpo no sistema, a_i a aceleração e m_i é a massa da i -ésima partícula [45].

Destaca-se que uma das características essenciais de um sistema molecular é a energia potencial mostrada na Eq. (2.2). Esta força, definida pelas posições relativas das partículas, é a responsável por estabelecer a estrutura, estabilidade e dinâmica do sistema. A energia potencial deste sistema, em relação às posições dos átomos, pode ser expressa pela Eq. (2.2).

$$F_i = -\nabla U_i, \quad (2.2)$$

em que (2.2) F_i representa a força resultante que atua sobre a partícula i . O termo $-\nabla U_i$ descreve a força que age para mover a partícula para uma posição de menor energia potencial de pares associado à partícula i [45].

Antes de seguirmos com os estudos das técnicas computacionais envolvendo dinâmica molecular, faz-se necessário uma revisão sobre os conceitos primordiais da mecânica estatística, visto que, neste contexto é possível compreender as relações microscópicas e macroscópicas dos sistemas de moléculas.

2.3 Mínima Imagem e Condições Periódicas de Contorno

Na dinâmica molecular, a mínima de imagem é uma técnica importante, pois, em vez de calcular todas as possíveis interações, a técnica foca na interação mais próxima de cada partícula com suas vizinhas, otimizando a simulação e reduzindo o tempo computacional enquanto mantém a precisão das interações no sistema [46].

Para as condições periódicas de contorno, faz-se necessária uma análise a cerca das forças realizadas em cada molécula pelas outras moléculas existentes no sistema [47]. Em um sistema de N partículas, o potencial é representado pela soma das interações e seus respectivos pares de partícula.

Analogamente, para N partículas onde suas interações são em pares, a energia do potencial da primeira partícula deverá ser calculada levando-se em conta a interação dessa partícula com outras partículas do sistema $i = (N-1)$. É necessário que a primeira partícula interaja com todas as partículas imagem nas caixas adjacentes do sistema. Contudo, a somatória consistiria em infinitos termos somados, que na prática seria inviável [48].

Seja a partícula 1 apresentada na figura (2.1) em uma caixa com mesmas dimensões à caixa original (quadrado pontilhado). Utilizando o conceito de mínima imagem, a molécula 1 interage apenas com as moléculas inseridas em ambas as caixas pontilhadas, isto é, tanto na caixa original quando na caixa imagem. Desse modo, a partícula 1 interage com as partículas 5 da caixa imagem e com a partícula 2 da caixa central etc. O número de interações é dado por:

$$S = \frac{n(n-1)}{2}. \quad (2.3)$$

Para uma redução significativa no custo computacional em interações de curto alcance, utiliza-se o raio de corte esférico, que tem a finalidade de restringir o número de interações a calcular. Para a convenção da mínima imagem é fundamental que $r_c \leq \min \leq (L_x/2, L_y/2, L_z/2)$, [49].

Em uma simulação para um sistema com densidade ρ , é possível acrescentar N partículas em um determinado volume V , de modo que $\rho = N/V$, uma vez que as interatividades entre elas estejam bem definidas, logo, é possível analisar a dinâmica do sistema. Quando uma partícula colide em uma das paredes da caixa de simulação, é apresentado um problema nesse processo. Para que a simulação ocorra sem problemas,

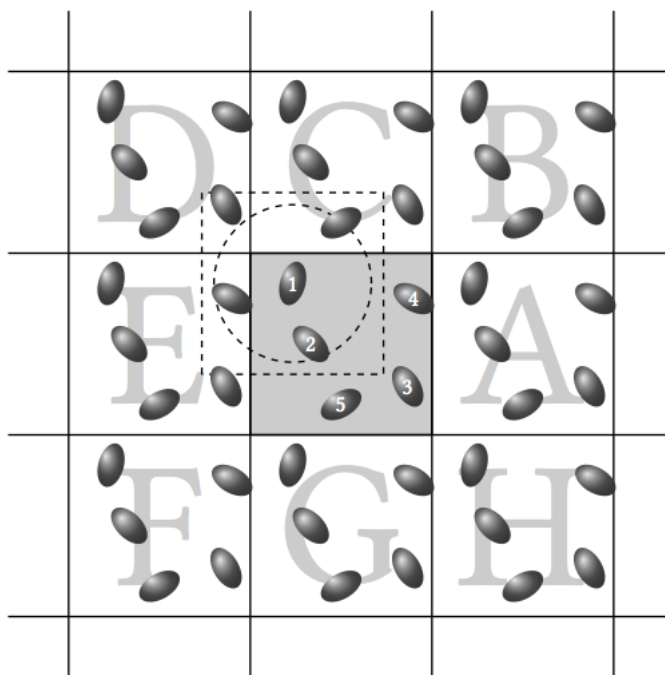


Figura 2.1: Representação de interações de partículas em uma caixa de simulação. A representação de um raio de corte, círculo pontilhado no interior de uma caixa de simulação, quadrado pontilhado, com as mesmas dimensões da caixa original onde a partícula 1 está centralizada. [1]

é necessário definir um potencial de interação entre as partículas e a parede da caixa de simulação. Para isso, o sistema que sofre a influência pela parede é aproximadamente proporcional à área total da parede e o volume total [50].

Em um sistema macroscópico, o número de partículas é da ordem 10^{23} átomos, o que precisamente, nenhuma simulação consegue analisar num tempo finito. Com a dinâmica molecular, grandes simulações apresentam a ordem de grandeza das partículas de 10^5 [49]. Nesse cenário, a fração que representa as partículas nas bordas do sistema é relevante, com isso, os efeitos da superfície deve ser respeitados, ao contrário de um sistema real.

Um dos pontos primordiais para a simulação de um sistema é a caixa de simulação. Para tanto, utilizamos as condições periódicas de contorno [51]. A imagem periódica da próxima caixa tem o mesmo movimento da caixa central. Se uma partícula salta da caixa de simulação em um determinado lado, outra partícula similar se desloca para o lado oposto da mesma caixa conforme apresenta na figura (2.2).

Podemos observar a partir da figura (2.2), que as réplicas das caixas estão de forma arbitrária, de modo que a partícula (*representada pela cor verde*) se desloca da caixa central, enquanto sua imagem se move ocupando um lugar correspondente na caixa. Mesmo ocorrendo esse deslocamento, a densidade da caixa original e do sistema não se alteram.

Dessa forma, através das condições periódicas de contorno, as partículas são

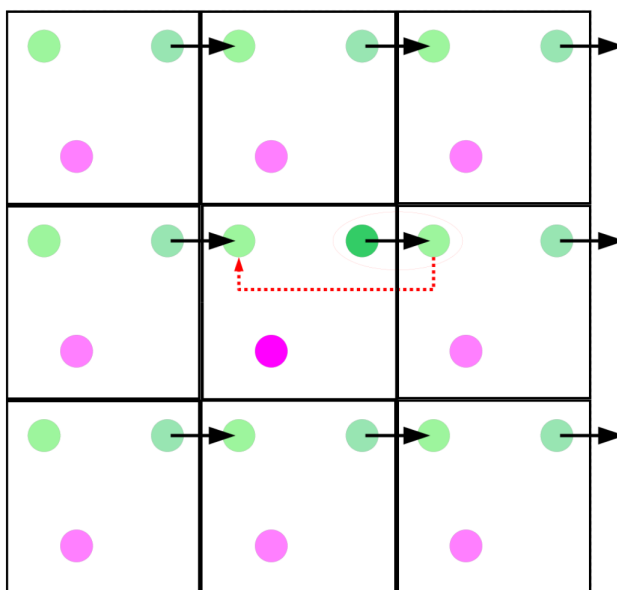


Figura 2.2: Condições periódicas de contorno. Quando uma molécula ultrapassa a parede da caixa de simulação, ela é substituída por outra partícula em uma caixa oposta. Figura adaptada. [2].

contidas na caixa de simulação excluindo os efeitos de borda. Podemos definir as posições de imagens do sistema por:

$$r_i = r_{i0} + n, \quad (2.4)$$

em que, r_{i0} representa as posições iniciais das partículas, $n = n_1 a_1 + n_2 a_2 + \dots + n_n a_n$, sendo n_1, n_2, \dots, n_n números inteiros e a_1, a_2, \dots, a_n são vetores de base da caixa de simulação. Dada a complexidade do processo, é importante esclarecer que cada limite da caixa é uma continuação do limite da caixa oposta, ou seja, para simulação de um sistema em que são utilizadas as condições periódicas de contorno, esse método, é de grande relevância para sistemas com grandes números de átomos [51].

2.4 Campo de Força

Nesse tópico, abordaremos o campo de força utilizado nos estudos da modelagem computacional usando Dinâmica Molecular. Um conjunto de funções e parâmetros será empregado para determinar a energia do sistema ao longo das distintas fases da evolução temporal do sistema físico [52]. Segundo Wang e colaboradores [52], a partir das forças e energias envolvidas nas interações, podemos estabelecer um conjunto de equações matemáticas que representam as diferentes características da Dinâmica Molecular. Esses aspectos incluem a extensão das ligações químicas, as deformações angulares e as torções moleculares.

Para determinar o campo de força em simulações envolvendo a Dinâmica Molecular (DM) é fundamental que conheçamos a aproximação de Born-Oppenheimer [53]. Essa aproximação permite separar o movimento dos elétrons do movimento dos núcleos, o que nos permite descrever a energia do sistema apenas em termos das coordenadas nucleares [54, 55]. Dessa forma, os elétrons não participam de forma ativa como estruturas individuais na descrição energética do composto molecular em questão. Essa separação é essencial para simplificar os cálculos e tornar as simulações mais viáveis computacionalmente [54].

Um dos aspectos primordiais para o cálculo do campo de força é o princípio da aditividade. Conforme exposto por Monticelli e Tieleman [55], a energia potencial de todo e qualquer sistema ser representado como a soma de um conjunto diversificado de potenciais. O conceito de transferibilidade permite que as funções de energia desenvolvidas para um pequeno grupo de moléculas possam ser aplicadas de forma eficaz. Isso é útil para um conjunto consideravelmente maior de moléculas que contêm grupos químicos relacionados.

A grande maioria dos campos de força clássicos fundamentam-se em termos distintos que possuem uma interpretação física direta. Estes incluem deformação da ligação, geometria angular, rotação sobre ângulos diedros específicos e interações eletrostáticas. Também abrange interações de dispersão e repulsão quando há superposição entre átomos. Esses princípios desempenham uma importância no que diz respeito à exatidão de resultados dos campos de força utilizados na mecânica molecular [55].

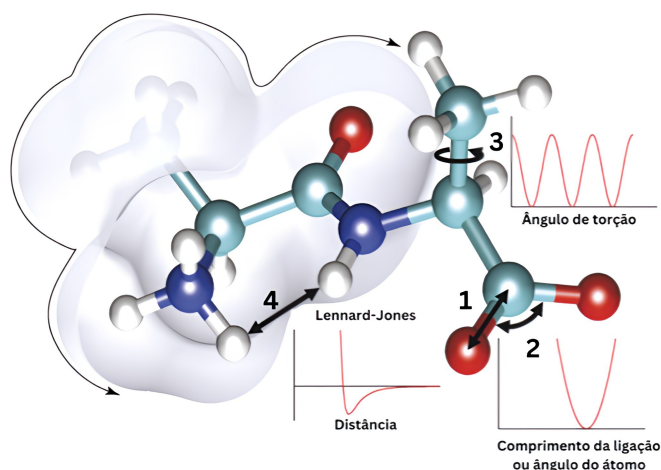


Figura 2.3: Representação dos mais importantes termos do campo de força: ligação covalente (1), termo angular entre dois átomos (2), termo diedro de rotação (3), rotação ao redor da ligação e o termo dos átomos não ligados (4), termos de energia eletrostática e energia de van der Waals. Imagem adaptada [3]

A figura (2.3) ilustra as interações intramoleculares em átomos ligados e não ligados, com o termo de ligação covalente (1) representando as interações entre pares de átomos, e o termo angular (2) capturando as variações nos ângulos entre os átomos. Esses

elementos destacam-se como componentes essenciais na modelagem das propriedades moleculares e na compreensão do comportamento dinâmico das moléculas.

O termo diedro de rotação (3) refere-se à variação de energia, quando uma ligação é formada por uma torção representando a rotação em torno dessa ligação. Por último, o termo dos átomos não ligados (4), representa os termos de energia eletrostática e energia de van der Waals. A representação desses potenciais servem para diferentes moléculas ou mesma molécula, quando, estão separados por no mínimo 3 ligações.

A partir do princípio da soma, a energia total do sistema pode ser expressa como a combinação das diferentes contribuições energéticas requeridas para descrever todas as interações presentes em um sistema molecular [56]. O valor resultante da energia total, obtido através do princípio da aditividade, pode ser representado pela equação (2.5).

$$U = \sum U_{\text{ligações}} + \sum U_{\text{ângulos}} + \sum U_{\text{diedros}} + \sum U_{\text{interações-não-ligantes}}, \quad (2.5)$$

em que os termos $U_{\text{ligações}}$, $U_{\text{ângulos}}$ e U_{diedros} são os potenciais ligados, que descrevem o comportamento das interações entre as partículas que integram as moléculas, e o termo $U_{\text{interações-não-ligantes}}$ representa as interações de Coulomb (elétricas) e as de van der Waals (vdW) descritas pelo potencial de Lennard-Jones (LJ) [56].

No âmbito da dinâmica molecular, existem diversos conjuntos de parâmetros que se dedicam à descrição de compostos químicos específicos. A escolha desses está intrinsecamente relacionada às características do sistema em questão e às propriedades que se busca investigar. Dentre os conjuntos de parâmetros com maior relevância, destacam-se GROMOS [57, 58], AMBER [56, 59], OPLS [60, 61], CVFF [62, 63], CHARMM [51, 57], entre outros. Contudo, para fins deste estudo, empregaremos o conjunto de parâmetros de forças CHARMM36 [64, 65], pois ele incorpora melhorias em relação aos conjuntos de parâmetros anteriores do CHARMM, visando aumentar a precisão e a capacidade de reprodução de propriedades estruturais.

2.5 Campo de força CHARMM

O *software Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics* - CHARMM, é uma ferramenta utilizada em modelagem de sistemas macromoleculares por meio do uso de funções de energia, através da aplicação de métodos de minimização de energia via primeira ou segunda derivada, assim como a simulação de dinâmica molecular. Além disso, o CHARMM realiza análises de características estruturais, de equilíbrio e dinâmicas obtidas a partir dos cálculos citados acima [51]

Atualmente, o CHARMM é capaz de manipular moléculas isoladas como, líquidos e sólidos cristalinos. A expansão para incluir compostos adicionais é facilitada, e informa-

ções referentes a proteínas, ácidos nucleicos, grupos prostéticos e substratos são de fácil acesso.

O *software* apresenta como uma ferramenta importante em pesquisas que envolvem análise de energia e estrutura estática, fornecendo recursos abrangentes para análise detalhada de estruturas e energia, realização de análises temporais, cálculo de funções de correlação e investigação de características estatísticas de dinâmicas moleculares. Essa capacidade o torna indispensável para o avanço do conhecimento em diversas áreas, desde a modelagem de sistemas biológicos complexos como grupos prostéticos, lipídios, peptídeos, ácidos nucleicos, proteínas, ligantes de moléculas pequenas e carboidratos, tanto em soluções quanto em cristais e ambientes de membrana até o design de materiais inorgânicos. A utilização de funções de energia empíricas que incorporam fatores como polarização e distribuição de carga em moléculas permite uma modelagem precisa e realista, expandindo ainda mais as aplicações do *software* em diversos campos científicos e tecnológicos, como engenharia, ciência dos materiais, química e biologia.

A energia do potencial apresentada na equação (2.6) é bastante utilizada para simulações de macromoléculas no CHARMM, baseada em cargas de ponto fixo [57],

$$U = E_b + E_\theta + E_\phi + E_\omega + E_{vdw} + E_{El} + E_{hb} + E_{cr} + E_{cl}. \quad (2.6)$$

Eq. (2.6) que representa a energia total de um sistema em um campo de força molecular. Esta função é composta pela soma de componentes individuais, incluindo tanto os termos ligados quanto os termos não ligados. Cada componente da equação representa uma contribuição específica para a energia total do sistema. A decomposição da energia potencial possibilita uma análise mais precisa e abrangente do sistema molecular, incorporando informações significativas sobre sua geometria e distribuição de cargas [57].

Na equação (2.6), o termo, E_b , está relacionado às ligações internas que ilustram o potencial de pares ligados, sendo descrito por:

$$E_b = \sum k_b(b - b_0)^2, \quad (2.7)$$

em que k_b representa o parâmetro de rigidez, b denota a distância entre os pares e b_0 indica a distância de equilíbrio.

O E_θ representa o potencial do ângulo de ligação sendo dado por:

$$E_\theta = \sum k_\theta(\theta - \theta_0)^2, \quad (2.8)$$

onde θ denota o ângulo em uma molécula, k_θ corresponde ao parâmetro de rigidez que descreve o ângulo e θ_0 representa o valor do ângulo na posição de equilíbrio.

Os termos E_ϕ e E_ω , são energias de torção e torção imprópria, respectivamente, usadas para descrever a flexibilidade e conformações de moléculas, especialmente com ligações rotativas. E_ϕ está associada à rotação de uma ligação ao redor do eixo molecular,

enquanto E_ω descreve a interação entre planos ou grupos adjacentes na molécula. Esses parâmetros são fundamentais para entender a estabilidade e propriedades estruturais das moléculas [57], sendo expressos por,

$$E_\phi = \sum |k_\phi| - k_\phi \cos(n\phi), \quad (2.9)$$

e

$$E_\omega = \sum k_\omega (\omega - \omega_0)^2. \quad (2.10)$$

Na Eq. (2.9), k_ϕ é a constante de força torsional, ϕ é o ângulo torsional e n é o número de oscilações do ângulo em um ciclo. Na Eq. (2.10), k_ω é a constante de força rotacional, ω é a velocidade angular e ω_0 é a velocidade angular de referência [57].

O termo E_{vdW} está associado às interações não ligadas e descreve a interação de van der Waals que é caracterizada como:

$$E_{vdW} = \sum \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) sw(r_{ij}^2, r_{on}^2, r_{off}^2), \quad (2.11)$$

em que, o termo sw é uma função de comutação usada para suavizar as interações de van der Waals e evitar descontinuidades energéticas. O r_{ij}^2 é a distância entre os centros dos conjuntos de átomos i e j , r_{on}^2 e r_{off}^2 referem-se às distâncias entre os centros dos conjuntos de átomos ligados e não ligados, respectivamente. O parâmetro A_{ij} indica a força de atração entre os átomos i e j . B_{ij} determina o alcance das interações de van der Waals entre i e j , com valores maiores indicando maior alcance [57].

A função de comutação, que varia de 1 a 0, regula a interação de van der Waals em simulações. Se a distância entre dois átomos é menor que r_{on} a interação é totalmente considerada, garantindo a precisão das interações de curto alcance. Quando a distância excede r_{off} a interação é desligada, evitando cálculos desnecessários de interações de longo alcance. Para distâncias entre r_{on} e r_{off} , a função varia suavemente, mantendo a energia como uma função contínua da distância [66].

O termo E_{el} apresentado, da Eq. (2.12) representa o potencial eletrostático,

$$E_{el} = \sum \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}, \quad (2.12)$$

em que q_i e q_j representam as cargas dos átomos i e j , r_{ij} é a distância entre os átomos i e j , e o termo $1/4\pi\epsilon_0$ corresponde à constante de Coulomb.

A equação (2.13) fornece as interações de ligações de hidrogênio (LHs) entre átomos aceitadores antecedentes (AA), átomos aceitadores (A), átomos de hidrogênio (H) e átomos doadores (D). Essas ligações, que ocorrem entre um átomo de hidrogênio positivo e um átomo eletronegativo, são fundamentais para várias propriedades da água e moléculas biológicas, incluindo sua estabilidade, estrutura molecular e interações [57]. A energia dessas interações é descrito por,

$$\begin{aligned}
E_{hb} = & \sum \left(\frac{A'}{r_{AD}^i} - \frac{B'}{r_{AD}^j} \right) \cos^m(\theta_{A-D-H}) \\
& \times \cos^n(\theta_{AA-A-H}) \times sw(r_{AD}^2, r_{hon}^2, r_{hoff}^2) \\
& \times sw[\cos^2(\theta_{A-H-D}), \cos^2(\theta_{hon}), \cos^2(\theta_{hoff})],
\end{aligned} \tag{2.13}$$

em que os termos A' e B' são constantes que definem os átomos na interação, $m = (0, 2, 4)$ e $n = (0, 2)$.

A seleção de ligações de hidrogênio depende da distância $A - D$ e do ângulo $A - H - D$. O termo total é nulo se $A - H - D < 90^\circ$, $AA - A - H < 90^\circ$, e o valor de n for maior que zero [57]. Os expoentes i e j são obtidos dos parâmetros lidos pelo sistema. Os expoentes n e m são fornecidos no arquivo de topologia, onde os átomos doadores e aceitadores são listados. O expoente n é definido pelo tipo de aceitador e o expoente m pelo tipo de doador. Quando os doadores são tratados como átomos estendidos, apenas os termos radiais são considerados. Além do potencial explícito de ligação de hidrogênio, há também uma contribuição das interações eletrostáticas entre os átomos [57].

As restrições de energia associadas à manipulação da estrutura são mostradas nas equações (2.14) e (2.15), em que E_{cr} representam às restrições harmônicas entre átomos, e $E_{c\phi}$ são representadas por:

$$E_{cr} = \sum k_i (r_i - r_{i0})^2, \tag{2.14}$$

e

$$E_{c\phi} = \sum k_i (\phi_i - \phi_{i0})^2. \tag{2.15}$$

Para a equação (2.14), k_i é constante de força para a ligação, r_i a distância atual entre os átomos ligados e r_{i0} a distância de equilíbrio para a ligação. Na equação (2.15) temos: k_i constante de força para o ângulo de torção dihedral, ϕ_i representa o ângulo atual entre os átomos ligados e ϕ_{i0} o ângulo de equilíbrio para o ângulo de torção.

Neste trabalho, utilizamos o campo de força CHARMM36, que apresenta interações aprimoradas entre peptídeo-água [51,64]. Ele incorpora o potencial de *Urey-Bradley*, que lida com um conjunto de três átomos e a distância entre os dois átomos que não estão diretamente ligados [57], sendo expressas por:

$$E_{UB} = \sum_{Urey-Bradley} k_{UB} (S - S_0)^2 \tag{2.16}$$

e

$$E_{cmap} = \sum_{residuos} U_{cmap}(\phi, \psi), \tag{2.17}$$

na Eq. (2.16), o parâmetro de *Urey-Bradley*, k_{UB} é a respectiva constante de força e S_0

são os valores em equilíbrio. Em relação à correção de torção U_{cmap} , na Eq. (2.17) o ϕ representa o ângulo diedro e ψ o ângulo impróprio.

Portanto, ao incluir um potencial para ângulos diedrais e uma correção para energia diedral, o método proposto é capaz de capturar com mais precisão as características estruturais e energéticas desses sistemas biomoleculares complexos, o que resulta em resultados mais confiáveis e adequados para simulações de membranas peptídicas [67].

2.6 Algoritmo de Verlet

A dinâmica molecular é um método de grande potencialidade para estudos envolvendo fenômenos físicos, biológicos e químicos. Através da simulação de DM buscamos solucionar numericamente as equações de movimento, no qual, temos um sistema composto de muitos corpos interagentes. Alguns algoritmos alternativos foram apresentados e utilizados ao longo dos anos, entre eles, o algoritmo de Verlet [38, 68]. Este algoritmo é amplamente empregado por causa da consistência de seus resultados. Além disso, ele consegue atingir uma precisão satisfatória com a menor quantidade de avaliações de força em um determinado período de tempo.

Partindo da Segunda Lei de Newton para o movimento de uma partícula, equação (2.1), o algoritmo de Verlet, considerando a expansão de Taylor até a quarta ordem. O algoritmo é calculado dada a posição r em relação ao intervalo de tempo δt . A fundamentação teórica para as demonstrações foram baseadas em Verlet e colaboradores [69], Xavier e colaboradores [70], Yi Wang e colaboradores [52], Scott e colaboradores [48] e Spreiter e colaboradores [71].

$$r(t + \delta t) = r(t) + \frac{dr(t)}{dt}\delta t + \frac{1}{2}\frac{d^2r(t)}{dt^2}\delta t^2 + \frac{1}{6}\frac{d^3r(t)}{dt^3}\delta t^3 + O(\delta t^4) \quad (2.18)$$

$$= r(t) + v_r(t)\delta t + \frac{F_r(t)}{2m}\delta t^2 + \frac{1}{6}\frac{d^3r(t)}{dt^3}\delta t^3 + O(\delta t^4), \quad (2.19)$$

ou ainda,

$$r(t + \delta t) = r(t) + v_r(t)\delta t + \frac{F_r(t)}{2m}\delta t^2 + \frac{1}{3!}\frac{d^3r(t)}{dt^3}\delta t^3 + O(\delta t^4), \quad (2.20)$$

Para $(t - \delta t)$, temos:

$$r(t - \delta t) = r(t) - \frac{dr(t)}{dt}\delta t + \frac{1}{2}\frac{d^2r(t)}{dt^2}\delta t^2 - \frac{1}{6}\frac{d^3r(t)}{dt^3}\delta t^3 + O(\delta t^4) \quad (2.21)$$

$$= r(t) - v_r(t)\delta t + \frac{F_r(t)}{2m}\delta t^2 - \frac{1}{6}\frac{d^3r(t)}{dt^3}\delta t^3 + O(\delta t^4), \quad (2.22)$$

ou,

$$r(t - \delta t) = r(t) - v_r(t)\delta t + \frac{F_r(t)}{2m}\delta t^2 - \frac{1}{3!}\frac{d^3r(t)}{dt^3}\delta t^3 + O(\delta t^4). \quad (2.23)$$

Nas equações (2.23), $v_r(t) = dr(t)/dt$, representa a velocidade, é definida como a derivada da função $r(t)$ em relação ao tempo. Da mesma forma, a aceleração é representada por $F_r(t)/2m$, que é a segunda derivada da função $r(t)$ em relação ao tempo.

Para resolução numérica da equação do movimento de Newton (2.1), faz-se necessário uma aproximação adicional das propriedades do sistema tomando $t + \delta t$. De forma análoga, para a simulação DM, a posição e a velocidade relativa no tempo $t + \delta t$, são determinadas com base nas forças que atuam sobre os átomos que foram especificadas em um instante t anterior. Efetuando a soma das equações (2.20) e (2.23), obtemos a equação da posição no instante $t + \delta t$ [69], logo:

$$r(t + \delta t) = 2r(t) - r(t - \delta t) + \ddot{r}(t)\delta t^2 + O(\delta t^4). \quad (2.24)$$

O termo $O(\delta t^4)$ representa o erro que é introduzido cada vez que usamos o algoritmo para avançar o tempo por δt . Esse erro é proporcional à quarta potência do intervalo de tempo, o que significa que se torna muito pequeno se δt for pequeno [52]. O erro total após muitos passos de tempo é proporcional ao quadrado do intervalo de tempo, δt^2 .

Ao subtrair as equações (2.20) e (2.23) obtemos a equação de evolução da velocidade em t , representada por:

$$\dot{r}(t) = \frac{r(t + \delta t) - r(t - \delta t)}{2\delta t} + O(\delta t^2). \quad (2.25)$$

Observa-se que devido ao erro na ordem de (δt^2) , esse método se torna menos preciso em relação ao cálculo da posição [72]. Quando usamos a Eq. (2.25) na realização dos passos da simulação, estamos assumindo que a aceleração $(d^2r(t)/dt^2)$ é constante durante o intervalo de tempo (δt) .

Em sistemas dinâmicos mais complexos, a aceleração pode variar significativamente. Logo para o método de Verlet, as velocidades são calculadas de maneira direta, o que impede complicações numéricas decorrentes da necessidade da realização de divisões por (δt) que são números muito pequenos.

2.7 Algoritmo de *Velocity-Verlet*

O algoritmo numérico intitulado de *velocity Verlet* [73], corrige o problema de inicialização apresentado no modelo de Verlet padrão. Nessa abordagem, considera-se o valor da força f_i sobre o átomo i constante durante o intervalo de tempo estabelecido entre $t \rightarrow t + \delta t$. As demonstrações das equações estão baseadas nos seguintes autores Xavier [70], Yi Wang e colaboradores [52], Scott e colaboradores [48], Spreiter e colaboradores [71]. Partindo da equação (2.25), obtemos o seguinte:

$$r(t - \delta t) = r(t + \delta t) - 2\dot{r}(t)\delta t. \quad (2.26)$$

A equação (2.26) é uma aproximação de primeira ordem para a posição de uma partícula em um instante de tempo anterior, $t - \delta t$. Substituindo equação (2.26) na equação (2.24), obtemos a equação de evolução da posição:

$$r(t + \delta t) = r(t) + \dot{r}(t)\delta t + \frac{1}{2}\ddot{r}(t)\delta t^2 + O(\delta t^4), \quad (2.27)$$

a equação (2.27) descreve a posição de uma partícula no tempo $(t + \delta t)$ em termos de sua posição inicial $(r(t))$, velocidade $(\dot{r}(t))$, aceleração $(\ddot{r}(t))$, e um termo de erro $(O(\delta t^4))$ representando contribuições de ordem superior.

Para encontrar a evolução da velocidade, substituímos $(t \rightarrow t + \delta t)$ na equação da velocidade (2.25) temos:

$$\dot{r}(t + \delta t) = \frac{r(t + \delta t + \delta t) - r(t + \delta t - \delta t)}{2\delta t}, \quad (2.28)$$

substituímos $(t \rightarrow t + \delta t)$ na equação da posição original, obtendo a equação (2.29). Isso nos permite encontrar a posição da partícula em $(t + 2\delta t)$:

$$\dot{r}(t + \delta t) = \frac{r(t + 2\delta t) - r(t)}{2\delta t}. \quad (2.29)$$

A (2.28) é substituída na equação (2.29) no tempo $(t + 2\delta t)$, como mostrado na equação (2.30).

$$r(t + 2\delta t) = 2r(t + \delta t) - r(t) + \ddot{r}(t + \delta t)\delta t^2. \quad (2.30)$$

A posição atualizada em (2.30) é substituída na equação da velocidade, resultando na equação (2.31). Isso nos dá uma expressão para a velocidade em $t + \delta t$ em termos da velocidade em (t) , aceleração em $(t + \delta t)$, e termos de ordem superior.

$$\dot{r}(t + \delta t) = \frac{r(t + \delta t) + r(t)}{\delta t} + \frac{\ddot{r}(t + \delta t)\delta t}{2}. \quad (2.31)$$

Substituindo a equação (2.27) em (2.31) obtemos:

$$\dot{r}(t + \delta t) = \dot{r}(t) + \frac{1}{2}[\ddot{r}(t + \delta t) + \ddot{r}(t)]\delta t + O(\delta t^2), \quad (2.32)$$

que representa a evolução da velocidade.

As equações apresentadas pelo método *velocity*-Verlet garantem um rigor numérico significativo ao resolver as trajetórias das partículas em sistemas dinâmicos. Diferentemente do método de Verlet tradicional, a posição e a velocidade são obtidas no mesmo intervalo de tempo. Isso contribui com a implementação do algoritmo, pois a posição e a velocidade dos objetos envolvidos podem ser obtidas diretamente a partir das equações apresentadas [73].

2.8 Ensembles Estatísticos

A dinâmica molecular tem o intuito de obter a evolução das posições e velocidades de um sistema em determinado tempo t . Baseando-se nas leis de movimento, busca-se compreender a trajetória dos átomos em um sistema.

O estado termodinâmico de um sistema é determinado por funções que dependem de variáveis macroscópicas, como temperatura, pressão e número de partículas. Esses conjuntos de variáveis, quando combinados, descrevem completamente o sistema. Assim, ao invés de ser definido pelas posições e velocidades dos átomos individuais, o estado termodinâmico é representado por esses fatores macroscópicos, que fornecem uma visão geral do comportamento do sistema como um todo.

Dado um sistema, seu estado termodinâmico é representado por S , e cada estado individual é denotado por $S_i (i = 1, 2, 3, \dots)$. Esses estados são caracterizados pelas coordenadas generalizadas (q_i), que representam as variáveis que descrevem a configuração do sistema, e pelos momentos generalizados (p_i), que correspondem aos momentos conjugados dessas coordenadas. Esse estado do sistema pode ser descrito pela função ($G(q_i, p_i)$) em um espaço de fase com $(6N)$ dimensões, em que (N) representa o número total de partículas que compõem o sistema. A mudança do sistema ao longo do tempo é representada pela trajetória G no espaço de fase. Para compreender todas as grandezas termodinâmicas (ou seja, as grandezas observáveis do sistema). A solução dessa equação é representada pela função $f(q_i, p_i)$ [74], que se baseia no conceito de estado de equilíbrio termodinâmico, considerando as variáveis termodinâmicas totais do sistema.

No estado de equilíbrio, as variáveis totais termodinâmicas apresentam um estado constante ao decorrer do tempo. Com isso, essas quantidades deveriam ser determinadas através de cálculos das médias temporais ao longo da trajetória $G(q_i, p_i)$ no espaço de fase [74], logo,

$$\bar{f} = \lim_{x \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T f(q_i(t), p_i(t)) dt \quad (2.33)$$

onde, $f(q_i(t), p_i(t))$ é dada pela equações de movimento.

No contexto da dinâmica molecular, em vez de nos restringirmos ao estudo de um sistema isolado, consideramos, em conjunto com ele, uma multiplicidade de cópias imaginárias do sistema real. Assim, possuímos um conjunto de *ensemble* que são semelhantes em sua natureza (macroestado), mas que se distinguem pelos valores específicos que seus parâmetros (coordenadas de posição e momento) adquirem em um determinado momento (microestado). A cada ponto deste espaço, (q_i, p_i) , associado a uma duplicata do sistema real em um microestado específico, é atribuído um peso probabilístico, fornecido pela função $\rho(q_i, p_i)$ (função densidade de probabilidade), que expressa a probabilidade de que o microestado que ele representa seja alcançado pelo sistema [75]. Segundo Laranjeiras e colaboradores [75], desta forma, um *ensemble* estatístico é constituído pelo conjunto dos estados microscópicos aos quais se associam determinados pesos probabilísticos; tal formalismo é denominado média do *ensemble* [74, 75].

Para o estudo de uma simulação em DM, é utilizado a ideia de médias temporais, gerando uma sequência de pontos no espaço de fase. Tais sequências estão em função do tempo pertencente ao mesmo *ensemble*. Para tal solução, faz-se necessário considerar um tempo infinito de simulação. No entanto, é feita uma aproximação para um tempo finito.

Para os estudos de mecânica estatística, são utilizados os *ensemble NPT* (isotérico-isobárico), *NVT* (canônico), *NVE* (Micro-canônico) ou μVT (Grand-canônico). Daremos ênfase no *ensemble NVT* e *NPT*.

O ensemble canônico *NVT* está relacionado a todos os sistemas dos quais o estado termodinâmico está determinado por um número fixo (N) de átomos, volume fixo (V) e temperatura fixa (T) [74]. Uma das formas de monitorar a temperatura constante pode-se dar através da seguinte equação:

$$\alpha = \sqrt{\frac{T_{\text{desejada}}}{T(t)}} \quad (2.34)$$

para cada passo de simulação ou em intervalos regulares.

Esse método é conhecido como escalonamento das velocidades. Nesse processo, a temperatura em cada momento da simulação, $T(t)$, é ajustada para convergir gradativamente para a temperatura desejada, T_{desejada} . Isso significa que, em vez de permitir que a temperatura flutue livremente durante a simulação, o sistema é continuamente ajustado para manter a temperatura o mais próximo possível de T_{desejada} . Portanto, a temperatura não varia significativamente porque qualquer desvio de T_{desejada} é corrigido pelo escalonamento das velocidades [74]. Para esse modo *NVT*, a energia dos processos endotérmicos e exotérmicos é trocada com um termostato. Com isso, a energia total não é conservada devido à presença de forças não conservativas, como atrito, dissipando energia do sistema, geralmente na forma de calor [76]. Tal critério é crucial para a etapa de termalização do sistema e simulações, e são empregadas para realizar tratamentos térmicos [76].

Para estudar o comportamento macroscópico de sistema mecânico estatístico, em uma simulação de dinâmica molecular, é comum utilizar o *ensemble NPT*, onde as condições são número de partículas (N), pressão (P) e temperatura (T) são constantes. A relevância desse modelo está diretamente relacionada à sua capacidade de reproduzir uma aproximação mais fidedigna para as condições experimentais. Durante o processo do *ensemble NPT*, a densidade de energia do sistema é ajustada automaticamente. Isso permite que a pressão e a temperatura sejam equivalentes aos valores desejados.

2.9 Ligação de Hidrogênio (LHs)

As ligações de hidrogênio (LHs) representam interações significativas para as propriedades químicas de diversas moléculas, caracterizando-se como uma forte interação intermolecular. Nestas interações, um átomo de hidrogênio, quando ligado a um átomo de oxigênio (O), nitrogênio (N) ou flúor (F) é intensamente atraído por um par de elétrons isolados de um desses átomos [77]. Para que essa ligação ocorra, a distância entre os átomos precisa ser menor do que a soma proporcional aos raios de van der Waals, e a angulação deve se alinhar de tal modo que o hidrogênio em uma molécula esteja voltado para o oxigênio (O), nitrogênio (N) ou flúor (F) em outra molécula [78]. É possível analisar a dinâmica das ligações de hidrogênio a partir do seu tempo de vida, para isso, calcula-se uma função de correlação temporal [79].

Em um modelo computacional, considerando uma configuração $r(t)$ para representar a posição dos átomos do sistema em um determinado tempo t , é viável identificar se um par de partículas está envolvido em uma ligação de hidrogênio. Assim, é possível desenvolver um algoritmo matemático para descrever a população de ligações de hidrogênio no sistema em estudo [80], logo:

$$h[r(t)] = h(t). \quad (2.35)$$

Ao encontrar o operador de população $h(t)$, podemos usar uma função de correlação para descrever as flutuações nas ligações de hidrogênio em equilíbrio termodinâmico, assim temos que:

$$c(t) = \frac{\langle h(0)h(t) \rangle}{\langle h \rangle}, \quad (2.36)$$

onde $c(t)$ representa a probabilidade da LH continuar inalterado ao longo tempo t , com: $h(t) = 1$, caso exista uma ligação de hidrogênio em um determinado momento caso contrário, $h(t) = 0$, no momento em que o par de moléculas não estão ligados por hidrogênio. Esse conceitos definem a existência da ligação de hidrogênio em um momento específico de tempo [80].

Para o cálculo do tempo médio sobre os estados iniciais, ou seja, a média T_{HB} , calculamos a integral da correlação temporal (2.37) das LHs, com isso, encontramos o valor médio para o tempo de vida dessas interações [80].

$$T_{HB} = \int_0^{\infty} C(r)dr. \quad (2.37)$$

A Equação (2.37), calcula a média sobre todas as ligações de hidrogênio que estavam presentes no tempo inicial $t = 0$. O resultado dessa média é chamado de "tempo de sobrevivência contínuo", que é uma constante de tempo que representa a expectativa de vida média de uma LHs em água líquida. Em outras palavras, é o tempo médio que uma ligação de hidrogênio permanece intacta antes de se romper. Logo, a integral da função de correlação temporal das LHs leva a um valor médio estimado para a duração dessas interações [80].

PROTOCOLO DE SIMULAÇÃO

3.1 Modelagem de Nanoestruturas Peptídicas

Para a análise dos resultados apresentados a seguir, foram modelados um total de 16 modelos. Após a realização das simulações, apenas 4 desses modelos (EF_4K Modelo-A e Modelo-B e EF_4E e KF_4K Modelo-C e Modelo-D) se mostraram viáveis para uma análise detalhada. Os outros 12 modelos formado por EF_4E e KF_4K , devido às suas configurações iniciais, não produziram resultados satisfatórios para análise final.

A estrutura molecular EF_4K Modelo-A e Modelo-B em estudo, é composta por uma sequência de 6 aminoácidos; ácido glutâmico (E), fenilalanina (F) e lisina (K) estabelecendo o peptídeo EF_4K . A representação das cabeças polares é dada pela estrutura hidrofílica formada pelo ácido glutâmico (E) carregado negativamente e pela lisina (K) carregada positivamente. Já o corpo estrutural é constituído por uma sequência de aminoácidos iguais formado por 4 fenilalanina ($-F_4-$). Os grupos amino e ácido são descritos pelas terminações ($-NH_2$) e ($-COOH$). A figura 3.1 representa a estrutura.

Na modelagem das membranas, especificamente os Modelo-C e Modelo-D, formados por EF_4E e KF_4K , utilizamos duas sequências específicas compostas por 6 aminoácidos. A primeira sequência é composta por um ácido glutâmico (E), seguido por 4 fenilalaninas (F_4), e termina com outro ácido glutâmico (E). Essa sequência forma a membrana EF_4E . A segunda sequência começa com uma lisina (K), seguida por 4 fenilalaninas (F_4), e termina com outra lisina (K). Essa sequência forma a membrana KF_4K .

Essas sequências de aminoácidos são fundamentais para a estrutura e função dessas membranas. A figura referenciada como (3.2) fornece uma visualização clara dessas ligações e da estrutura geral das membranas.

A representação das cabeças polares de ambas os modelos é dada pelas estruturas hidrofílicas formadas pelo ácido glutâmico (E), carregado negativamente, e pela lisina (K), carregada positivamente. O corpo estrutural é constituído por uma sequência de 4 aminoácidos iguais, a fenilalanina (F_4) onde sua carga é neutra. Os grupos amino e ácido

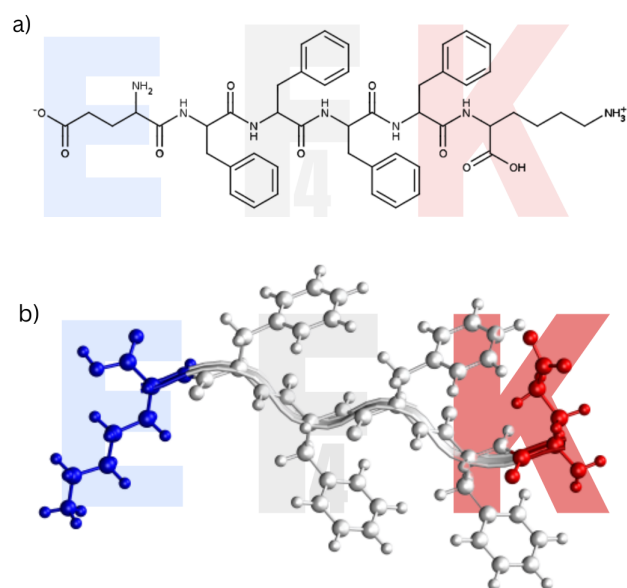


Figura 3.1: Estrutura molecular: (a) Estrutura química molecular formado pelos aminoácidos EF_4K . (b) Molécula peptídica formada pelos aminoácidos EF_4K onde: Azul representa o Ácido Glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a Lisina (K).

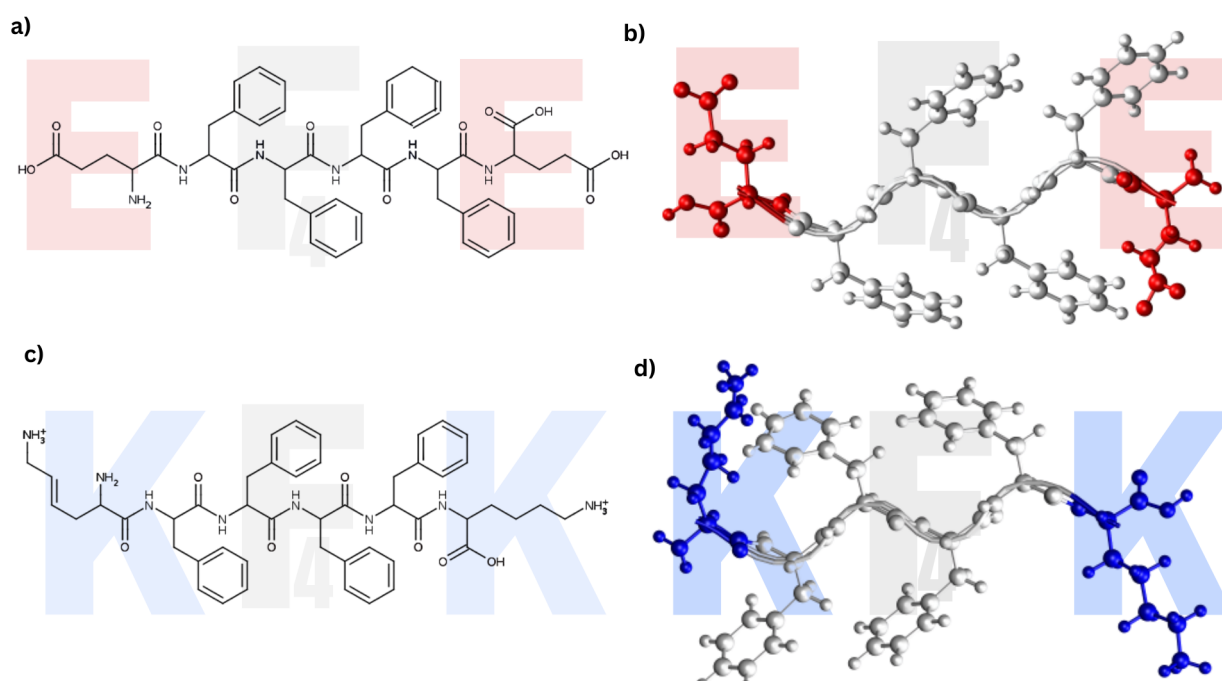


Figura 3.2: Estrutura molecular: (a) Estrutura química molecular do peptídeo EF_4E . (b) Molécula peptídica formada pelos aminoácidos EF_4E onde: vermelho representa o ácido glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa o ácido glutâmico (K). (c) Estrutura química da molecular formado pelos aminoácidos KF_4K . (d) Molécula peptídica formada pelos aminoácidos KF_4K onde: o azul representa a lisina (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o azul representa a lisina (K).

são representados pelas terminações ($-NH_2$) e ($-COOH$).

Peptídeos que possuem estruturas β -folhas consistem em uma ou mais cadeias polipeptídicas que se estendem em uma forma plana ou achatada [7]. Esses peptídeos apresentam maior propensão a formar ligações de hidrogênio (LHs) entre suas cadeias principais [77]. Essas estruturas, devido à sua organização específica são capazes de formar nanoestruturas complexas, indo além de simples agregados. Elas podem produzir nanomembranas [28, 81], nanotubos [15, 82], nanofibras [83, 84], nanolâminas [85] em um processo bem conhecido e chamado de auto-organização [86].

Para modelagem computacional das moléculas EF_4K , EF_4E e KF_4K , utilizamos o *software* PyMol [87, 88]. Os parâmetros usados para cada átomo e suas interações, foram estabelecidos no campo de força CHARMM36 [64]. Este apresenta um satisfatório desempenho para modelagem de nanomateriais peptídicos [88–90].

O motivo para a escolha do CHARMM36, além de ser um programa de simulação molecular que possui uma ampla gama de utilizações para estudar sistemas de muitas partículas, é que ele oferece um conjunto abrangente de funções de energia. Além disso, possui vários métodos de amostragem, técnicas aprimoradas para Mecânica Molecular e oferece uma descrição detalhada e precisa das interações atômicas em um sistema biomolecular.

Utilizamos o pacote de programas do GROMACS [91], para a modelagem das nanoestruturas em forma de membranas e para as simulações computacionais de dinâmica molecular. O *Software* é uma ferramenta importante para a dinâmica molecular, pois permite o estudo de proteínas, incluindo peptídeos.

As estruturas membranares idealizadas foram modeladas buscando favorecer as interações que mantêm a membrana coesa. Dessa maneira, obtivemos para a membrana EF_4K dois modelos que se diferem pela rotação de 180° em um peptídeo no tetrâmero padrão. Os dímeros estão representados na figura (3.3).

Na modelagem dos tetrâmetros, o dímero principal, destacado na figura (3.3)(a), é adicionado frontalmente ao dímero secundário (3.3)(b), compondo o tetrâmero Modelo-A, representado pela figura (3.4)(a). Para o segundo modelo, o dímero principal, destacado na figura (3.3)(a), é adicionado frontalmente ao dímero secundário (3.3)(c), compondo o tetrâmero que representa o Modelo-B, o qual pode ser visto na figura (3.4)(b).

Note que a diferença entre os tetrâmeros é uma rotação de 180° em um dos peptídeos que o compõem a estrutura. Esta modificação resulta em membranas com um maior espaço [ou menor espaçamento] entre os peptídeos, especialmente desfavorecendo [favorecendo] as ligações de hidrogênio na região composta pelo resíduo F . Utilizamos a ferramenta (*gmx editconf*) do GROMACS, que é capaz de rotacionar os peptídeos conforme desejado.

O segundo modelo de membrana, composto pelos peptídeos EF_4E e KF_4K , apresenta uma estrutura única. A figura (3.5) ilustra a formação dos Modelo-C e Modelo-

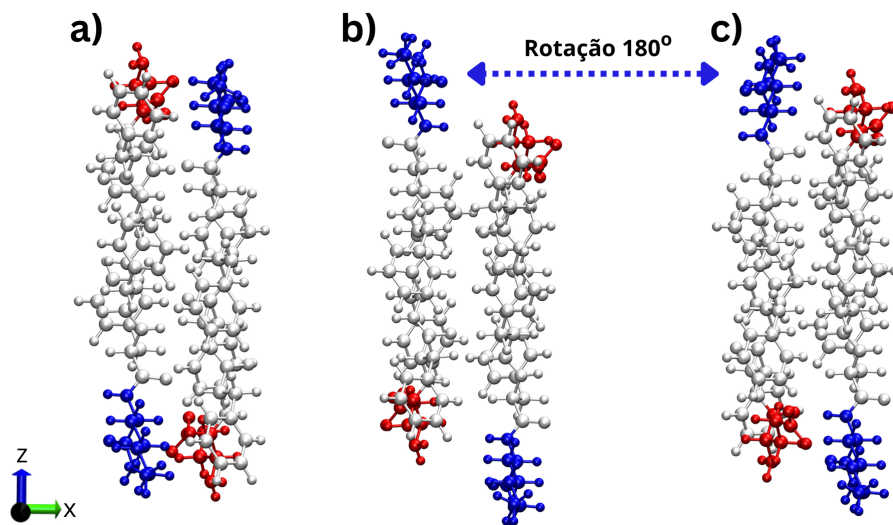


Figura 3.3: (a) Dímero principal e (b) secundário não rotacionado que originam as membranas modelos-A e (c) a formação do tetrâmero secundário rotacionado que originam a membrana modelo-B. A configuração do dímero secundário rotacionado foi obtida a partir de uma rotação em torno do eixo de um dos peptídeos superior esquerdo que compõem o dímero deixando-o espelhado em relação a posição original. Azul representa o ácido glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).

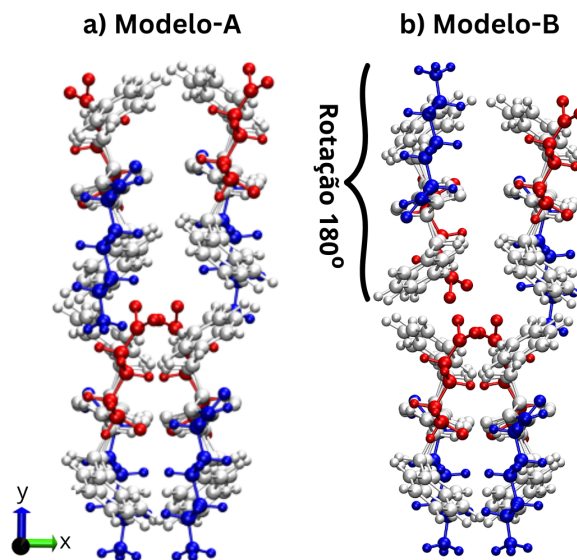


Figura 3.4: (a) Tetrâmero que modela a membrana modelo-A e (b) tetrâmero que modela a membrana modelo-B. Azul representa o ácido glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).

D, evidenciando uma torção característica em sua estrutura. Esta torção, que atribui lados opostos às cabeças polares dos peptídeos, forma um ângulo relativo de aproximadamente 210° , um desvio significativo do ângulo de 180° .

Para a composição da membrana, foram projetadas duas configurações. A primeira configuração, EF_4E e KF_4K Modelo-C, apresenta os peptídeos dispostos de forma

assimétrica. A segunda configuração, EF_4E e KF_4K Modelo-D, em contrapartida, exibe os peptídeos arranjados simetricamente. A diferença primordial entre essas duas configurações está na organização dos peptídeos EF_4E e KF_4K intercalados no tetrâmero padrão apresentado na figura (3.5) (c) e (d). Este tetrâmero padrão é essencial, pois é empregado para a construção inicial da estrutura membranar. Esta construção inicial é uma etapa chave no procedimento de formação da membrana.

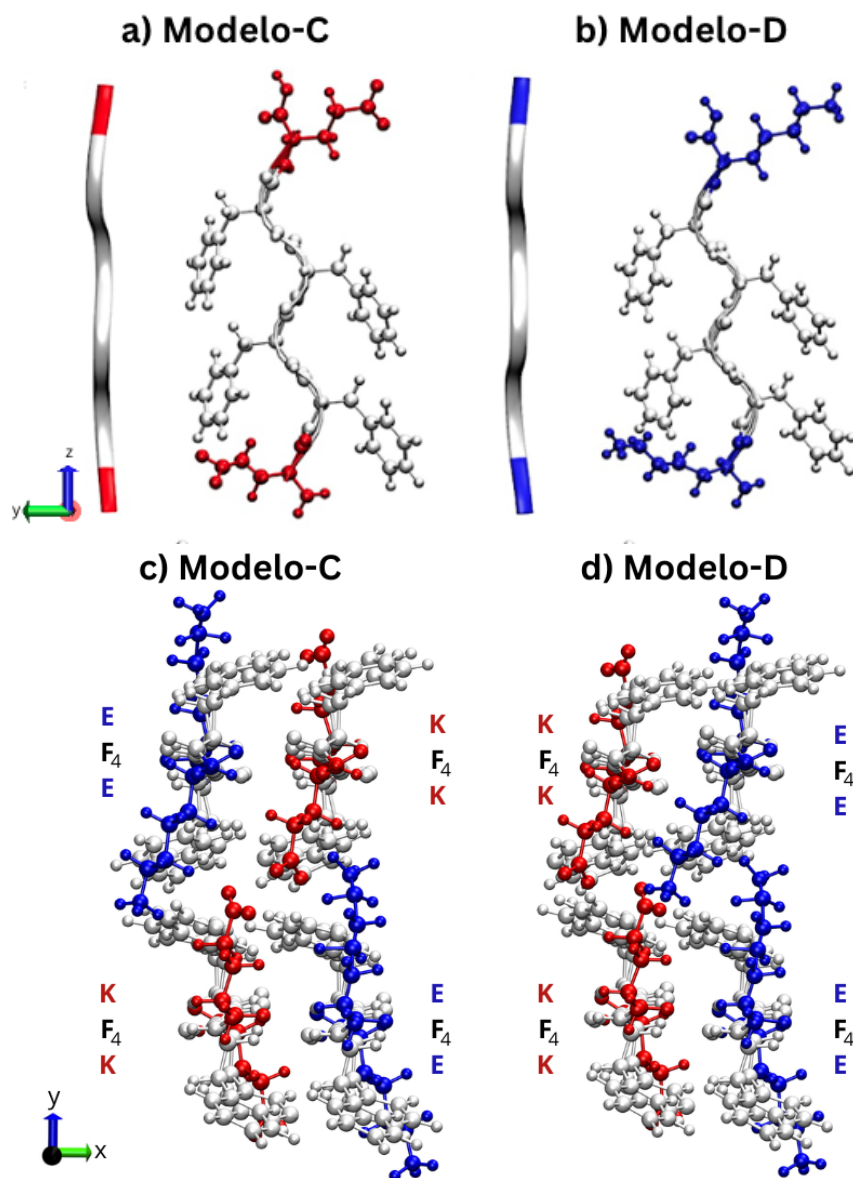


Figura 3.5: (a) Representa as moléculas que compõem o peptídeo EF_4E e (b) representa as moléculas que compõem o peptídeo KF_4K . O vermelho representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F) e o azul representa a lisina (K). (c) Representa o tetrâmero que modela o Modelo-C (plano xy), (d) representa o tetrâmero que modela o Modelo-D (plano xy). A configuração do dímero secundário rotacionado foi obtida a partir de uma rotação de 180° em torno do eixo y dos peptídeos que compõem o dímero superior à esquerda e superior à direita.

A figura (3.5) (c) e (d) ilustra os peptídeos que compõem os tetrâmeros. Na

montagem do tetrâmero-C, o peptídeo principal KF_4K , mostrado na figura (3.5) (c), é posicionado na parte frontal do peptídeo secundário EF_4E . Acima do peptídeo KF_4K , temos o peptídeo EF_4E rotacionado 180° no plano y e, à frente deste, o peptídeo secundário KF_4K também rotacionado 180° no plano y , formando assim o tetrâmero do modelo-C. Para a montagem do tetrâmero-D, o peptídeo principal KF_4K , apresentado na figura (3.5) (d), é colocado na parte frontal do peptídeo secundário EF_4E . Acima do peptídeo KF_4K , temos outro peptídeo KF_4K rotacionado 180° no plano y e, à frente deste, o peptídeo secundário EF_4E também rotacionado 180° no plano y , resultando no tetrâmero do modelo-D.

3.2 Protocolo de Simulação e Minimização de Energia

Em uma simulação de Dinâmica Molecular, é imprescindível estabelecer as posições iniciais das partículas do sistema que será analisado. Para isso, a configuração inicial deve passar por um processo de minimização de energia, que é um procedimento que examina as configurações em torno da superfície de potencial em busca de sua menor redução de energia [92]. A necessidade deste processo decorre do fato de que, em qualquer sistema físico, a tendência é que o sistema evolua para um estado de energia mínima, pois os estados de menor energia são mais estáveis e, portanto, mais prováveis. Assim, ao minimizar a energia, buscamos encontrar a configuração mais provável para o sistema, permitindo iniciar a simulação a partir de um ponto que é representativo do comportamento real do sistema, aumentando a precisão e a relevância dos resultados da simulação [92].

As configurações iniciais das membranas peptídicas passaram por simulações de dinâmica molecular computacional para alcançar configurações estáveis, permitindo assim o estudo de suas características estruturais e energéticas. Para essas etapas de simulação que compõem o equilíbrio termodinâmico, utilizamos *ensemble NVT* e *ensemble NPT*. Esta alternância no processo de simulação tem garantido um melhor ajuste das estruturas até atingir o equilíbrio termodinâmico [90, 93]. O objetivo do *NVT* é organizar as partículas na caixa de simulação. Em seguida, essas partículas são submetidas ao *NPT*. Neste processo, ocorre o relaxamento das estruturas e da caixa de simulação, conduzindo suavemente o conjunto a uma condição de equilíbrio termodinâmico.

As camadas de água que solvatam as quatro estruturas na caixa de simulação foram adicionadas utilizando o pacote de programas do GROMACS [91, 94, 95]. Antes do início da simulação, as moléculas de água foram inseridas no sistema utilizando o modelo TIP3P [96], para todos os quatro modelos de membrana.

Previamente para coletar dados sobre as propriedades do sistema, faz-se neces-

sário garantir que o sistema esteja em equilíbrio termodinâmico. Para isso o tempo de simulações no processo de equilíbrio termodinâmico foi de aproximadamente 30 *ns*, alternando DM em conjuntos *NVT* e *NPT*. Ao longo deste processo, as moléculas dispõem de um intervalo temporal adequado para interagir múltiplas vezes entre si, o que facilita a evolução do sistema para o seu estado de equilíbrio.

Em sistemas com muitas partículas, simplificar as interações eletrostáticas é essencial para viabilizar simulações. O método *particle-mesh Ewald* - PME combina uma aproximações de curto e longo alcance para calcular as forças entre partículas carregadas, utilizando uma rede de grade para tratar as contribuições de longo alcance e a transformada de Fourier para eficiência computacional [79,97]. Ao utilizar métodos computacionais avançados, o PME consegue lidar de forma mais eficaz com as interações de longo alcance em sistemas macromoleculares, tornando as simulações mais viáveis e realistas [97]. Para o cálculo da posição e a velocidade das partículas ao longo do tempo, o modelo de *Shift-Verlet* foi utilizado. Para evitar o cálculo de interações eletrostáticas entre partículas que estão muito distantes umas das outras, utilizamos um raio de corte de 1,2 *nm*.

A pressão foi estabelecida em 1,013 *bar* utilizando o método de acoplamento de pressão Parrinello-Rahman [98]. Esse método permite mudanças no volume e na forma da membrana que contém um sistema de partículas sob pressão hidrostática externa constante. Neste método, o peptídeos podem ter forma arbitrária e volume variável, sendo descritos por três vetores *a*, *b* e *c* que abrangem as bordas da membrana [98]. O parâmetro que controla a taxa na qual a pressão se ajusta ao valor desejado foi definido como 4 *ps*.

Após essa fase de equilíbrio termodinâmico, as energias dos sistemas foram analisadas, isso confirmou que as novas configurações são um ponto de partida para o processo de produção da trajetória da Dinâmica Molecular clássica. Assim, desenvolvemos uma longa simulação de *NPT* a fim de produzir a trajetória clássica cujas configurações foram submetidas a análise estatística das propriedades de interesse.

Ao atingir o equilíbrio termodinâmico, os sistemas foram submetidos a simulação de dinâmica molecular. A trajetória da simulação DM, que representa a sequência temporal das posições e velocidades das partículas em um sistema molecular, foi gerado ao longo de 100 *ns*. O passo de integração, foi ajustado em 0,001 *fs*. Tal processo é de grande importância, pois, por meio desses resultados extraímos a trajetória clássica para análise estatística das propriedades estruturais e energéticas dos sistemas. Para a manutenção da temperatura de referência do sistema foi definido em 300 *K*, o acoplamento *velocity-rescale* [98] foi utilizado em conjunto com uma frequência de ajuste em 0.1 *ns*.

Os pontos ao longo da trajetória simulada, que indicam a posição e a velocidade das partículas em um instante específico, resultaram em 100.000 configurações salvas a cada 1000 e armazenadas para posterior estudos estatísticos.

RESULTADOS

4.1 Modelo-A e Modelo-B Formados por EF_4K

Nesta seção, serão elucidados aspectos específicos dos resultados referente a simulação computacional de membranas peptídicas composta por EF_4K , diferenciadas em dois modelos distintos, denominados Modelo-A e Modelo-B [99]. Os peptídeos em questão possuem uma estrutura hidrofóbica constituída por quatro resíduos apolares de fenilalanina (F_4), e cabeças hidrofílicas formadas por resíduos de ácido glutâmico (E), carregados negativamente, e lisina (K), carregados positivamente.

Para o início da simulação, as configurações do Modelo-A [Modelo-B] para as membranas peptídicas formado por EF_4K , apresentam réplicas dos respectivos tetrâmero na proporção de 4:2 [5:2], nas direções $x:y$, resultando em uma nanoestrutura contendo 60 [72] peptídeos alinhados na direção z , estimado em uma média de 1,68 [1,70] peptídeos por nm^2 . As membranas do Modelo-A [Modelo-B] foram solvatadas, com a adição de 8.208 [9.947] moléculas de água. Essa solvatação ocorreu em uma caixa de simulação com um volume aproximado de $320 nm^3$ para o Modelo-A e $379 nm^3$ para o Modelo-B. A tabela (4.1) fornece uma visão detalhada da composição de cada membrana.

Na análise da figura (4.1), podemos observar uma representação do modelo-A [Modelo-B] da membrana. Esses modelos estão dispostos em relação ao plano xy ,

Tabela 4.1: Composição dos sistemas simulados. Dimensão da caixa de simulação (em nm), volume total em (nm^3), número de peptídeos, número de moléculas de água, proporção de peptídeos por nm^2 .

	Modelo-A	Modelo-B
Volume Total da Caixa	320	379
Peptídeos	60	72
Água	8.208	9.947
Peptídeos/ nm^2	1,68	1,79
Total de átomos	31.824	38.481

propiciando uma visibilidade compreensível da sua formação inicial. O Modelo-A e o Modelo-B são distintos, cada um com suas particularidades, porém, os dois modelos apresentam peptídeos intercalados, que são claramente visíveis na caixa de simulação.

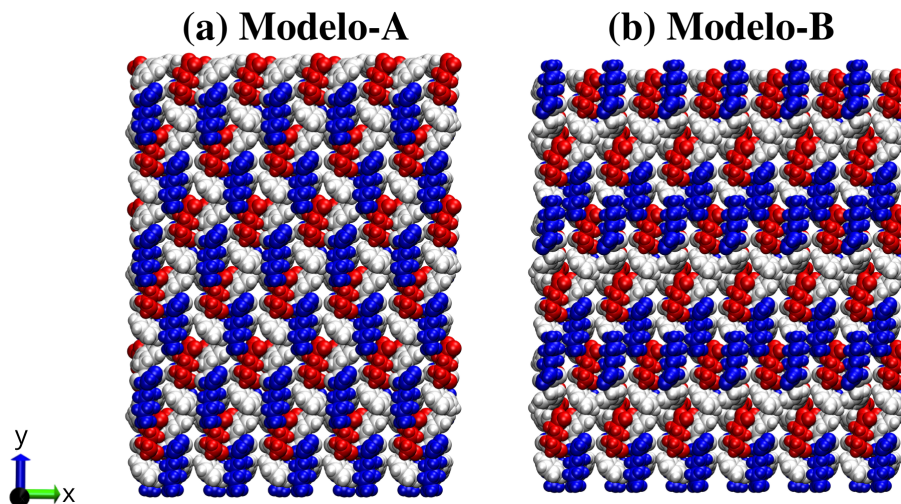


Figura 4.1: (a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4K . Imagem demonstra a superfície xy da membrana. Modelo-A e Modelo-B se diferenciam pela rotação do peptídeo no dímero secundário. Azul representa o ácido glutâmico (E), branco representa a fenilalanina (F_4) e vermelho representa a lisina (K).

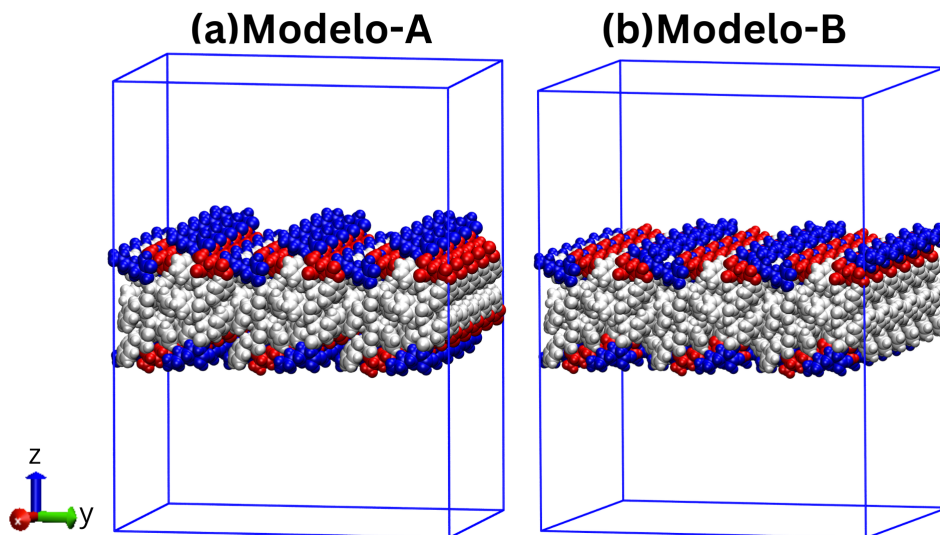


Figura 4.2: (a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4K . Imagem demonstra a superfície yz da membrana. Posição da membrana na caixa de simulação sem solvente. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).

Na figura (4.2), podemos observar a representação dos Modelos-A e Modelo-B da membrana em relação ao plano yz . Esta figura demonstra a distribuição dos peptídeos na caixa de simulação, possibilitando uma visão dessas estruturas. No Modelo-A figura (4.2) (a), que representa os peptídeos na caixa de simulação sem o solvente, os peptídeos

apresentam uma medida de $1,68 \text{ nm}^2$. Esta proporção é um indicador significativo da escala e da organização espacial dos peptídeos para a formação da membrana. Para o Modelo-B (4.2) (b), que representa os peptídeos na caixa de simulação sem o solvente, os peptídeos têm uma medida de $1,79 \text{ nm}^2$. Esta diferença nas dimensões dos peptídeos entre os dois modelos pode ser atribuída a sua formação inicial.

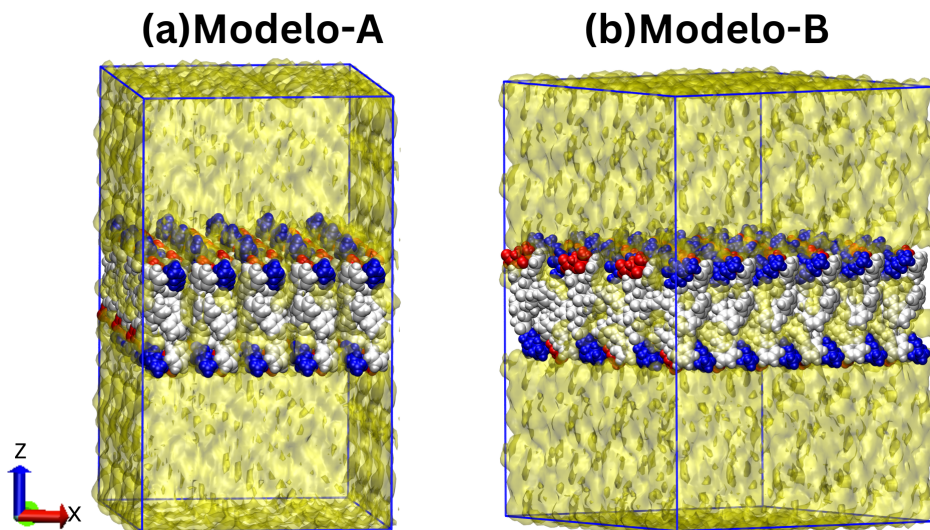


Figura 4.3: (a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4K . Imagem demonstra a superfície xz da membrana. Posição da membrana na caixa de simulação com solvente. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4), vermelho representa a lisina (K) e o amarelo representa a água.

Na figura (4.3), temos uma representação do Modelo-A e Modelo-B da membrana em relação ao plano xz . A figura demonstra os peptídeos com a inserção do solvente utilizando o modelo TIP3P. Por meio dessa figura, temos uma visão detalhada da estrutura na presença de solvente. Para o Modelo-A figura (4.3)(a), foram inseridas 8.208 moléculas de água na caixa de simulação. O intuito dessa inserção de água é estudar a interação dos peptídeos com o meio aquoso. No caso do Modelo-B (4.3)(b), foram inseridas 9.947 moléculas de água. Essa distinção do número de água entre os dois modelos pode estar relacionada a variações na estrutura da membrana em sua formação inicial. A quantidade total de átomos introduzidos na caixa de simulação, somando, átomos para formação da membrana e os átomos de água, resulta em 31.824 para o Modelo-A e 38.481 para o Modelo-B.

Na figura (4.4), apresentamos uma visão do Modelo-A e Modelo-B da membrana em relação ao plano xy . Esta representação oferece uma perspectiva superficial da configuração final desses modelos. No Modelo-A, conforme ilustrado na figura (4.4)(a), e no Modelo-B, conforme ilustrado na figura (4.4)(b), podemos observar que, apesar de ambos serem compostos pelos aminoácidos ácido glutâmico (E), fenilalanina (F_4) e lisina (K), a rotação no peptídeo secundário no Modelo-B resultou em uma formação diferentes comparado ao Modelo-A.

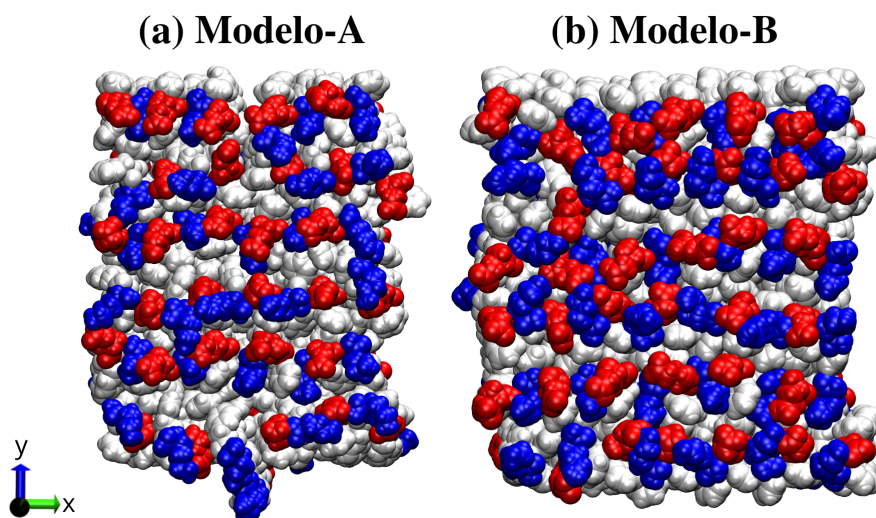


Figura 4.4: (a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4K . Imagem demonstra a superfície xy da membrana Modelo-A e Modelo-B em sua configuração final. Posição da membrana na caixa de simulação. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4), o vermelho representa a lisina (K).

A seguir apresentaremos as principais conclusões das simulações de DM. Destacaremos os resultados das interações entre peptídeos e moléculas de água, energias de Coulomb e de Lennard-Jones. Como também, os resultados da análise estrutural após conclusão da simulação, medindo a espessura da membrana. Uma estimativa de espessura será destacada através do perfil de densidade, além das ligações de hidrogênio.

4.2 Análise Energética para o Modelo-A e Modelo-B

As interações de Coulomb, assim como ad de van der Waals, apresentam uma grande influência para a estabilidade e a função das membranas peptídicas. As interações de Coulomb são responsáveis pela atração entre os grupos carregados dos aminoácidos que compõem a membrana peptídica, mantendo a estrutura da membrana coesa e evitando sua dissolução na água. Já as interações de van der Waals (vdW), desempenha um papel crucial na estabilidade estrutura membrana e sua hidrofobicidade [6,100–102]. O comando (g_energy) do GROMACS foi utilizado para extração dos componentes de energia do sistema.

Abaixo apresentaremos os valores médios das energias de interação de Coulomb (E_C) e de Lennard-Jones (E_{vdW}) das membranas formadas por EF_4K (Modelo-A e Modelo-B), relacionando a interação entre os peptídeos e entre os peptídeos e as moléculas de água.

A análise dos valores médios dessas energias proporciona uma compreensão mais detalhada da dinâmica de interação nas membranas, revelando como os peptídeos interagem entre si e com as moléculas de água em cada um dos modelos estudados. Esta

comparação é importante para avaliar as diferenças entre o Modelo-A e o Modelo-B e para entender as implicações das interações de Coulomb e Lennard-Jones nas propriedades e comportamentos das membranas. Ressaltamos que as variações percentuais dos resultados a seguir, serão calculados em relação ao maior valor pelo menor valor.

4.2.1 Interações entre Peptídeo-Peptídeo

Tabela 4.2: : Valores médios para as energias de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) (obtidas por meio do potencial de Lennard-Jones), para as membranas formado por EF_4K (Modelo-A) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana].

Modelo-A				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
Pep-Pep	-2410,33	$\pm 10,41$	-243,15	$\pm 2,67$
Pep-Água	-583,48	$\pm 18,38$	-19,91	$\pm 3,07$

Os resultados expostos (por número de peptídeos na membrana) demonstram os valores médios obtidos da simulação de DM a partir da análise de 100.000 configurações em equilíbrio termodinâmico que descreve a trajetória clássica simulada.

Os resultados destacados na tabela (4.2) indicam que o Modelo-A, formado pelos peptídeos EF_4K , apresenta uma energia de interação de Coulomb entre peptídeos-peptídeos. Isso sugere que a interação de Coulomb desempenha um papel crucial na formação e estabilidade deste modelo de peptídeos, potencialmente influenciando suas propriedades. Logo podemos observar que, $E_C^{(Pep-Pep)}$ é igual a -2410,33 kJ/mol e entre peptídeos-água $E_C^{(Pep-Água)}$ é igual a -584,68 kJ/mol, demonstrando que a interação entre peptídeos-peptídeos é cerca de 4 vezes maior quando comparado com a interação entre peptídeos-água.

Para a energia de interação de Lennard-Jones (E_{vdW}) os valores de $E_{vdW}^{(Pep-Pep)}$ e $E_{vdW}^{(Pep-Água)}$ são iguais a -243,15 kJ/mol e -19,91 kJ/mol, respectivamente, que representam ser cerca de 12 vezes menor em comparação a interação coulombiana. Logo observa-se que, devido à da interação coulombiana ser maior que a interação de van der Waals, as cargas elétricas assumem um papel importante na estabilização das membranas. Ou seja, a força das interações coulombianas, contribui consideravelmente para a manutenção da estrutura tridimensional dos peptídeos. Isso sugere que a compartilhamento das cargas elétricas nos peptídeos podem ser um dos fatores críticos que determinam sua estrutura e, por consequência, suas funções biológicas.

Os dados exibidos na tabela (4.3) descrevem os resultados obtidos para o Modelo-B, que é composto pelos peptídeos formado por EF_4K . Neste contexto, é importante destacar que as interações energéticas de Coulomb entre os peptídeos peptídeos $E_C^{(Pep-Pep)}$, apresentam um valor de -2433,49 kJ/mol. A tabela (4.3) apresenta a energia de Coulomb para as interações entre o peptídeo e a água $E_C^{(Pep-Água)}$ igual a -534,68 kJ/mol. Tais

Tabela 4.3: Valores médios para as energias de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_C) (obtidas por meio do potencial de Lennard-Jones), para as membranas formado por EF_4K (Modelo-B) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana].

Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
Pep-Pep	-2433,49	$\pm 9,46$	-247,80	$\pm 1,97$
Pep-Água	-534,68	$\pm 16,47$	-14,51	$\pm 2,55$

resultados aparentam a interação entre peptídeos-peptídeos é cerca de 4,5 vezes maior quando comparado com a interação entre peptídeos-água.

Apesar das interações de Coulomb $E_C^{(Pep-\acute{A}gua)}$ apresentar uma diferença parcialmente pequena de aproximadamente 0,96% entre o Modelo-A e o Modelo-B, as interações de Coulomb entre peptídeos-água $E_C^{(Pep-\acute{A}gua)}$, apresentam diferenças mais relevante comparada a $E_C^{(Pep-\acute{A}gua)}$ entre os dois modelos, podem chegar à aproximadamente 9%.

Para a E_{vdW} da membrana do Modelo-B, os valores de $E_{vdW}^{(Pep-Pep)}$ e $E_{vdW}^{(Pep-\acute{A}gua)}$ são de -247,80 kJ/mol e -14,51 kJ/mol, respectivamente. Esses valores indicam que a interação de van der Waals no Modelo-B é significativamente menor do que a interação coulombiana, sendo aproximadamente 17 vezes menor. A variação da $E_{vdW}^{(Pep-\acute{A}gua)}$ é aproximadamente 94,14% menor do que a $E_{vdW}^{(Pep-Pep)}$.

Esta diferença mostra que o Modelo-B traz uma maior interação elétrica entre os peptídeos quando comparada com a membrana Modelo-A. Por outro lado, o Modelo-A exibe uma maior interação elétrica com as moléculas de água. Esta característica pode estar relacionada devido a exposição dos peptídeos ao meio solvente do Modelo-A em relação ao Modelo-B, especialmente na região da superfície da membrana onde os resíduos polares dos peptídeos estão localizados. Logo, concluímos que o Modelo-B tem uma maior estabilidade estrutural e com isso um elevado grau de organização entre os peptídeos localizados na estrutura da membrana [99].

4.2.2 Resíduos $E-E$

A tabela (4.4) demonstram a energia de Coulomb (E_C) e energia de van der Waals (E_{vdW}) das membranas estudadas. Para a membrana Modelo-A [Modelo-B], as interações de Coulomb do tipo $E_C^{(E-E)}$ exibem números próximos de -496,58 [-494,89] kJ/mol. Estes valores diferem em menos de 0,5%, representando resultados bastante próximos. Essas interações são responsáveis por aproximadamente 20% comparada com $E_C^{(Pep-Pep)}$, significando uma energia crucial na estabilidade da membrana.

Resultados de energia negativas para E_{vdw} indicam que as interações são atrativas. Para as interações envolvendo a componente de vdW (por peptídeo), os valores mostram que E_{vdW} obtidos para a membrana Modelo-A [Modelo-B] são muito pequenos em comparação à interação de Coulomb. Assim, temos que E_{vdW} são próximos de -2,83 [-

Tabela 4.4: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre o resíduo que compõem os peptídeos formado por EF_4K . O E representa o ácido glutâmico das membrana EF_4K (Modelo-A e Modelo-B) e o Pep representa os peptídeos.

Modelo-A				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-E	-496,58	$\pm 2,85$	-2,83	$\pm 0,24$
Pep-Pep	-2410,33	$\pm 10,41$	-243,15	$\pm 2,67$
Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-E	-494,89	$\pm 2,61$	-3,11	$\pm 0,24$
Pep-Pep	-2433,49	$\pm 9,46$	-247,80	$\pm 1,97$

3,11] kJ/mol, que se difere em aproximadamente 10%. Tais resultados representam cerca de 1,5% da interação $E_{vdw}^{(Pep-Pep)}$. Observa-se também que a interação $E_{vdw}^{(E-E)}$ do Modelo-B é menor comparada ao Modelo-A.

4.2.3 Resíduos $E-F$

Tabela 4.5: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre o resíduo que compõem os peptídeos formado por EF_4K . O E representa o ácido glutâmico, o F representa a fenilalanina das membrana EF_4K (Modelo-A e Modelo-B) e o Pep representa os peptídeos.

Modelo-A				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-F	-325,55	1,98	-30,89	0,68
Pep-Pep	-2410,33	10,41	-243,15	$\pm 2,67$
Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-F	-315,47	$\pm 1,67$	-24,99	$\pm 0,52$
Pep-Pep	-2433,49 \pm	9,46	-247,80	$\pm 1,97$

Para os dados apresentados na Tabela (4.5), temos as interações de Coulomb entre o resíduo da camada superficial e resíduo no interior da membrana. Para $E_C^{(E-F)}$ das membranas EF_4K do Modelo-A [Modelo-B], os dados demonstram valores próximos de -325,55 [-315,47] kJ/mol, diferindo em cerca de 4%. Comparando as interações $E_C^{(E-F)}$ em relação a $E_C^{(Pep-Pep)}$, a interação é responsável por cerca de 13% da interação nas membranas. Nota-se que o Modelo-A tem uma menor interação de Coulomb entre os resíduos $E_C^{(E-F)}$ comparada ao Modelo-B.

As interações do tipo $E_{vdw}^{(E-F)}$ mostram as energias médias de interações próximos de -30,89 [-24,99] kJ/mol. Estes resultados apresentam uma diferença de aproximadamente 19%, no qual garante aproximadamente 12% das interações $E_{vdw}^{(Pep-Pep)}$. Os resultados

nos mostra que para o Modelo-B a interação de vdW é menor do que o Modelo-A. Logo, podemos definir que valor de E_{vdw} mais negativo para o Modelo-A representa que as moléculas referente a esse modelo estão mais fortemente atraídas umas pelas outras comparada com o Modelo-B.

4.2.4 Resíduos $E-K$

Tabela 4.6: Média de Energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre os resíduos que compõem os peptídeos formado EF_4K . E representa o ácido glutâmico, o K representa a lisina das membrana formada por EF_4K (Modelo-A e Modelo-B) e Pep representa os peptídeos.

Modelo-A				
	E_C kJ/mol	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-K	-132,07	$\pm 8,54$	-3,77	$\pm 1,17$
Pep-Pep	-2410,33	$1 \pm 0,41$	-243,15	$\pm 2,67$
Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-K	-158,24	$\pm 8,71$	-4,49	$\pm 1,15$
Pep-Pep	-2433,49	$\pm 9,46$	-247,80	$\pm 1,97$

A Tabela (4.6), ilustra as interações de Coulomb na membrana categorizada como $E_C^{(E-K)}$. Nesta configuração, os resíduos estão estrategicamente posicionados na camada mais superficial da estrutura, apresentando valores aproximados de -132,07 kJ/mol para o Modelo-A e -158,24 kJ/mol para o Modelo-B.

É importante notar que esses valores apresentam uma diferença de aproximadamente 20% quando comparados entre o Modelo-A e o Modelo-B. Além disso, esses valores são responsáveis por cerca de 7% da interação total $E_C^{(Pep-Pep)}$. Observa-se que o Modelo-B exibe uma interação de Coulomb maior entre os resíduos $E_C^{(E-K)}$ em comparação com o Modelo-A.

Para $E_{vdw}^{(E-K)}$ apresentado na tabela (4.6), temos valores próximos a -3,77 [-4,49] kJ/mol, onde apresenta uma diferença de 19%, e são responsáveis por cerca de 2% da interação $E_{vdw}^{(Pep-Pep)}$ nas membranas. Comparando a Modelo-A [Modelo-B], observa-se uma menor interação de van der Waals no Modelo-A em relação ao Modelo-B.

4.2.5 Resíduos $F-F$

A tabela (4.7) apresenta uma comparação detalhada entre as interações de Coulomb e de van der Waals para os Modelos-A e Modelo-B. Especificamente, para os resíduos de fenilalanina ($F-F$), observamos que o Modelo-A indica uma energia de interação de Coulomb ($E_C^{(F-F)}$) de aproximadamente -947,20 kJ/mol, enquanto o Modelo-B mostra um valor ligeiramente superior, de -965,03 kJ/mol. Esta variação representa uma

Tabela 4.7: Média de Energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre os resíduos que compõem os peptídeos formado por EF_4K . O F representa a fenilalanina das membranas formado por EF_4K (Modelo-A e Modelo-B) e Pep representa os peptídeos.

Modelo-A				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
F-F	-947,20	$\pm 2,47$	-165,59	$\pm 1,86$
Pep-Pep	-2410,33	$\pm 10,41$	-243,15	$\pm 2,67$
Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
F-F	-965,03	$\pm 2,13$	-170,55	$\pm 1,20$
Pep-Pep	-2433,49	$\pm 9,46$	-247,80	$\pm 1,97$

diferença inferior a 2%. Estas interações de Coulomb contribuem significativamente para a estabilidade das membranas, sendo responsáveis por aproximadamente 35% da energia total de interação de Coulomb entre peptídeos ($E_C^{(Pep-Pep)}$).

No que diz respeito às interações de van der Waals, os valores médios calculados para $E_{vdW}^{(F-F)}$ são de -165,59 kJ/mol para o Modelo-A e -170,55 kJ/mol para o Modelo-B, o que implica uma diferença de cerca de 3% entre os dois modelos. Estes valores correspondem a cerca de 69% da energia total de interação de van der Waals entre peptídeos $E_{vdW}^{(Pep-Pep)}$ nas membranas.

Podemos observar, conforme evidenciam os resultados Modelo-A [Modelo-B] na tabela (4.7), que o Modelo-B apresenta um valor maior tanto para a interação de Coulomb (E_C) quanto para van der Waals (E_{vdW}), quando comparado ao Modelo-A.

4.2.6 Resíduos $F-K$

Tabela 4.8: Média de Energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre os resíduos que compõem os peptídeos formado por EF_4K . F representa a fenilalanina, o K representa a lisina da membrana formada por EF_4K (Modelo-A e Modelo-B) e Pep representa os peptídeos.

Modelo-A				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
F-K	-245,64	$\pm 1,86$	-35,18	$\pm 0,83$
Pep-Pep	-2410,33	$\pm 10,41$	-243,15	$\pm 2,67$
Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
F-K	-241,46	$\pm 1,06$	-39,75	$\pm 0,90$
Pep-Pep	-2433,49	$\pm 9,46$	-247,80	$\pm 1,97$

As interações de Coulomb para $E_C^{(F-K)}$, conforme apresentadas na tabela (4.8) para a membrana Modelo-A [Modelo-B], exibem valores na ordem de -245,64 [-241,46]

kJ/mol. Esses valores indicam uma pequena variação, inferior a 2% entre os dois modelos. Para a variação $E_C^{(Pep-Pep)}$ nas membranas, os resultados apresentam uma diferença significativa, pois essas interações correspondem a aproximadamente 12% da interação total de Coulomb entre peptídeo-peptídeo.

No que diz respeito às interações de van der Waals para $E_{vdW}^{(F-K)}$, os valores são de -35,18 [-39,75] kJ/mol. Assim como as interações de Coulomb, esses valores também apresentam uma diferença menor que 2%, e são responsáveis por cerca de 15% da interação total de van der Waals $E_{vdW}^{(Pep-Pep)}$.

4.2.7 Resíduos K-K

Tabela 4.9: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre os resíduos que compõem os peptídeos formado por EF_4K . O F representa a fenilalanina, o K representa a lisina da membrana formada por EF_4K (Modelo-A e Modelo-B) e Pep representa os peptídeos.

Modelo-A				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
K-K	-263,28	± 2,70	-4,89	± 0,35
Pep-Pep	-2410,33	± 10,41	-243,15	± 2,67
Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
K-K	-258,39	± 1,96	-4,92	± 0,32
Pep-Pep	-2433,49	± 9,46	-247,80	± 1,97

A análise das interações energéticas das membranas, conforme apresentado na tabela (4.9), envolve os Modelos-A e Modelo-B para as energias de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}). Para a interação $E_C^{(K-K)}$, os valores obtidos são de aproximadamente -263,28 kJ/mol para o Modelos-A e -258,39 kJ/mol para o Modelos-B. Esses valores apresentam uma diferença de aproximadamente 2%, e corresponde a cerca de 11% da interação total de Coulomb $E_C^{(Pep-Pep)}$ presente nas membranas.

As interações do tipo van der Waals $E_{vdW}^{(K-K)}$ estão próximos a -4,89 kJ/mol para o Modelo-A e -4,92 kJ/mol para o Modelo-B, apresentando uma diferença em menos de 1% e contribuindo com aproximadamente 2% para a interação total de van der Waals $E_{vdW}^{(Pep-Pep)}$. A análise detalhada dos dados revela que a interação $K - K$ representando 35% da interação energética total entre os peptídeos para a energia de Coulomb. Além disso, a interação $K - K$ tem uma contribuição de 69% para interação total de van der Waals.

4.2.8 Resíduos E -Água

A Tabela (4.10), apresentam os valores de média de energia de interação de Coulomb (E_C) e Lennard-Jones (E_{vdW}), entre cada resíduo dos peptídeos que compõem as membranas Modelo-A e Modelo-B com as moléculas de água. Os valores são apresentados por número de peptídeos que compõem cada membrana.

Tabela 4.10: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e Lennard-Jones (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] envolvendo os resíduos do peptídeo formado por EF_4K e as moléculas de água. E representa o ácido glutâmico.

Modelo-A				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-Água	-335,59	± 9,33	13,33	± 1,81
Pep-Água	-583,48	± 18,38	-19,91	± 3,07
Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-Água	-332,07	± 8,99	10,95	± 1,66
Pep-Água	-534,68	± 16,47	-14,51	± 2,55

Observamos que as interações do tipo $E_C^{(E-\text{Água})}$ obtidas Modelo-A são iguais a -335,59 kJ/mol, para o Modelo-B, o valor é de -332,07 kJ/mol. Isso representa uma diferença de aproximadamente 1% entre os dois modelos. Além disso, esses valores correspondem a cerca de 57% e 62% do total da interação de Coulomb entre o peptídeo e as moléculas de água $E_C^{(E-\text{Água})}$, respectivamente.

Para as interações de van der Waals (vdW) que envolvem os resíduos e moléculas de água, observamos que o valor de $E_{vdW}^{(E-\text{Água})}$ é próximo de 13,33 [10,95] kJ/mol. Isso indica uma diferença de até 22% entre os modelos. Essas interações representam aproximadamente 67%[75%] do total da interação de Lennard-Jones entre o peptídeo e as moléculas de água, $E_{vdW}^{(Pep-\text{Água})}$. Observa-se que a membrana Modelo-A apresenta uma interação maior com a água comparada ao Modelo-B, isso pode estar diretamente relacionado ao sua formação inicial com o dímero rotacionado em 180°.

4.2.9 Resíduos F -Água

Na tabela (4.11), estão destacadas as interações do tipo ($E_C^{(F-\text{Água})}$) obtidas para a membrana Modelo-A [Modelo-B]. Esses valores estão próximos de -56,36 [-33,93] kJ/mol. Os resultados demonstram uma diferença de aproximadamente 40% entre os modelos, e equivalem a um total de cerca de 10%[6%] das interações para $E_C^{(Pep-\text{Água})}$. Observamos também que, a membrana Modelo-B tem uma menor interação com água comparado ao Modelo-A.

Tabela 4.11: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e Lennard-Jones (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] envolvendo os resíduos do peptídeo EF_4K e as moléculas de água. F representa a fenilalanina.

Modelo-A				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
F- Água	-56,36	± 4,32	-30,91	± 1,68
Pep-Água	-583,48	± 18,38	-19,91	± 3,07
Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
F- Água	-33,93	± 1,95	-25,83	± 1,12
Pep-Água	-534,68	± 16,47	-14,51	± 2,55

Para $E_{vdW}^{(F-Água)}$ obtidas para a membrana Modelo-A [Modelo-B], os valores correspondentes a -30,91 [25,83] kJ/mol. Isso indica uma variação de aproximadamente 16% entre os modelos. Nota-se que a membrana do Modelo-A exibe uma interação com a F -Água que é maior em relação ao Modelo-B. Isso pode estar intrinsecamente associado à sua configuração inicial.

4.2.10 Resíduos K -Água

Tabela 4.12: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e Lennard-Jones (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] envolvendo os resíduos do peptídeo formado por EF_4K e as moléculas de água. K representa a lisina.

Modelo-A				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
K-Água	-191,53	± 8,19	-2,33	± 1,73
Pep-Água	-583,48	± 18,38	-19,91	± 3,07
Modelo-B				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
K-Água	-168,66	± 8,05	0,36	± 1,52
Pep-Água	-534,68	± 16,47	-14,51	± 2,55

Conforme apresentado na tabela (4.12) as interações do tipo $E_C^{(K-Água)}$ observamos valores médios próximos de -191,53 [-168,66] kJ/mol, o que demonstra uma diferença de 13% entre os modelos. Tais resultados, correspondem a 33% [31%] em relação a interação $E_C^{(Pep-Água)}$.

Para as interações do tipo $E_{vdW}^{(K-Água)}$ os valores são iguais a -2,33 [0,36] kJ/mol, o que demonstra uma diferença de cerca de 84% entre os modelos, e representam cerca de 12% e [3%] em relação a interação $E_{vdW}^{(Pep-Água)}$.

Como notado, a interação F -Água é significativamente menor que a observada para as demais envolvendo os resíduos e moléculas de água. Isto demonstra um caráter

menos hidrofílico da região intra membranar. Note-se ainda que esta interação F -Água, é menor no Modelo-B, o que nos leva a considerar que essa estrutura é ainda menos hidrofílico que o Modelo-A.

4.3 Perfil de Densidade de Massa

Neste tópico, iremos analisar o perfil de distribuição de massa nas membranas do Modelo-A e Modelo-B. O comando (*gmx density*) utilizado no *software* GROMACS foi para obter as análises de distribuição de massa. A figura referenciada (4.5) ilustra os perfis de densidade de massa dos peptídeos nas direções x , y e z .

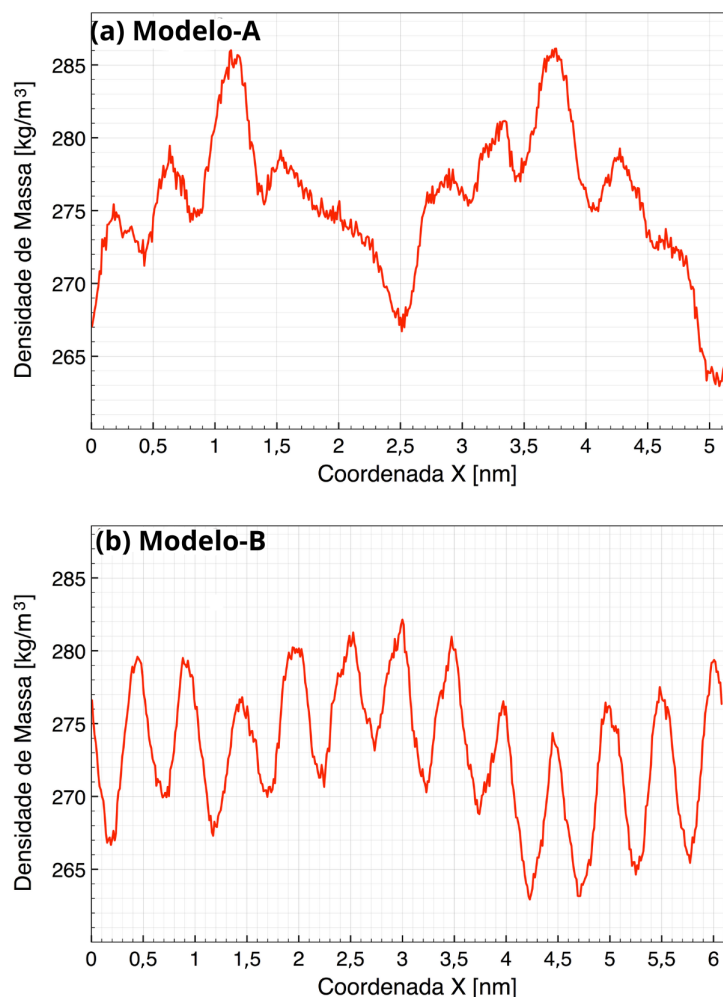


Figura 4.5: Distribuição de massa em função das coordenadas da caixa de simulação para as Membrana Modelo-A (a) e Modelo-B (b). Linha vermelha = Distribuição de massa dos peptídeos.

As figura (4.5-a) e figura (4.5-b) mostram o perfil de densidade de massa e revela que as membranas exibem uma estrutura altamente organizada com característica laminar. A estrutura apresentada na figura (4.5-a) mostra que os peptídeos estão organizados em blocos laminados, esses blocos laminados apresentam uma distância média específica

entre suas camadas. No primeiro bloco figura (4.5-a), a distância média entre as camadas é de aproximadamente $0,46 \text{ nm}$, enquanto no segundo bloco, essa distância é menor, sendo de aproximadamente $0,44 \text{ nm}$. Essas medidas indicam a precisão e a regularidade da organização estrutural dessas membranas. Estes valores para as distâncias de separação entre as cadeias principais dos peptídeos estão condizentes com resultados, próximos de $0,47 \text{ nm}$, reportados na literatura [103].

A figura referenciada como (4.5-b) apresenta a distribuição de massa dos peptídeos ao longo do eixo x na caixa de simulação. É possível observar que o Modelo-B exibe uma estruturação laminar mais organizada quando comparado ao Modelo-A. No entanto, os peptídeos do Modelo-B, estão melhor distribuídos ao longo da membrana, o que sugere uma otimização na distribuição dessas moléculas. A distância média entre as lâminas do Modelo-B é de aproximadamente $0,93 \text{ nm}$. Esta medida indica a regularidade da organização estrutural no Modelo-B em relação ao Modelo-A.

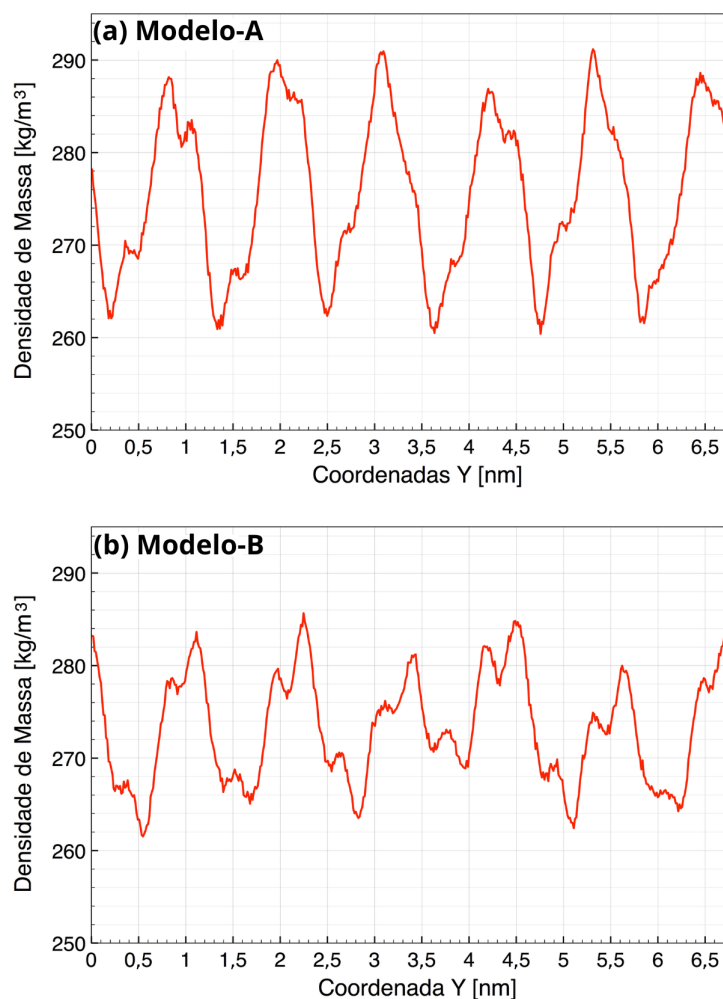


Figura 4.6: Distribuição de massa em função das coordenadas da caixa de simulação para as Membrana Modelo-A (a) e Modelo-B (b). Linha vermelha = Distribuição de massa dos peptídeos.

Ao longo do eixo y da caixa de simulação, podemos observar claramente, nas figu-

ras (4.6-a) e (4.6-b), picos na distribuição da densidade de massa, cada um representando uma lâmina peptídica. No caso da membrana do Modelo-A [Modelo-B], as distâncias médias entre os espaçamentos laminares dos peptídeos é de $1,13 \pm 0,02 \text{ nm}$ [$1,12 \pm 0,01 \text{ nm}$]. Esses valores para as distâncias de separação entre as cadeias laterais dos peptídeos estão em conformidade com os resultados de cerca de $1,05 \text{ nm}$, reportados na literatura [90]. Portanto, os resultados mostram que a utilização de uma estrutura composta por um dímero secundário rotacionado resultou em uma membrana cujas lâminas peptídicas estão melhor organizadas.

Analisando as membranas dos Modelos A e Modelo-B, observam-se diferenças significativas em sua organização e hidratação. A membrana do Modelo-B apresenta um alto grau de organização em comparação com a membrana do Modelo-A. Essa maior organização espacial no Modelo-B resulta em uma estrutura mais compacto e menos hidratado que o Modelo-A. A interação energética entre os peptídeos que compõem o Modelo-A e Modelo-B também confirma essas observações. No caso do Modelo-A, observamos uma interação mais intensa entre os peptídeos e a água. Isso pode ser atribuído à menor organização espacial na nanoestrutura da membrana do Modelo-A em comparação com a do Modelo-B.

As figuras (4.7-a) e (4.7-b) destacam o perfil de densidade de massa dos peptídeos e das moléculas de água em função do eixo z . Essas figuras destacam como a densidade varia ao longo desse eixo específico.

Em nossa análise, nós realizamos uma estimativa da espessura das membranas. Esta estimativa foi baseada na distância entre os pontos de intersecção do perfil de massa do peptídeo e da água. É importante destacar que a fenilalanina (F), um resíduo que possui características hidrofóbicas, faz com que as membranas apresentem uma baixa infiltração de água.

No contexto dos modelos que estamos considerando, que são o Modelo-A e o Modelo-B, a espessura aproximada das membranas é de $2,13 \pm 0,02 \text{ nm}$ para o Modelo-A e $2,18 \pm 0,01 \text{ nm}$ para o Modelo-B. Essa medida foi obtida considerando o ponto de intersecção do perfil de densidade de massa entre os peptídeos e a água, que corresponde a um percentual de 60% da densidade de massa total.

No entanto, se optarmos por medir esse percentual de uma maneira mais reduzida, ou seja, considerando cerca de 30% da densidade de massa total, a espessura das membranas seria de aproximadamente $2,52 \pm 0,02 \text{ nm}$ para o Modelo-A e $2,44 \pm 0,03 \text{ nm}$ para o Modelo-B. Podemos observar que a fenilalanina influencia a hidrofobicidade das membranas. Essa análise fornece informações importantes para entender as propriedades das membranas em estudo.

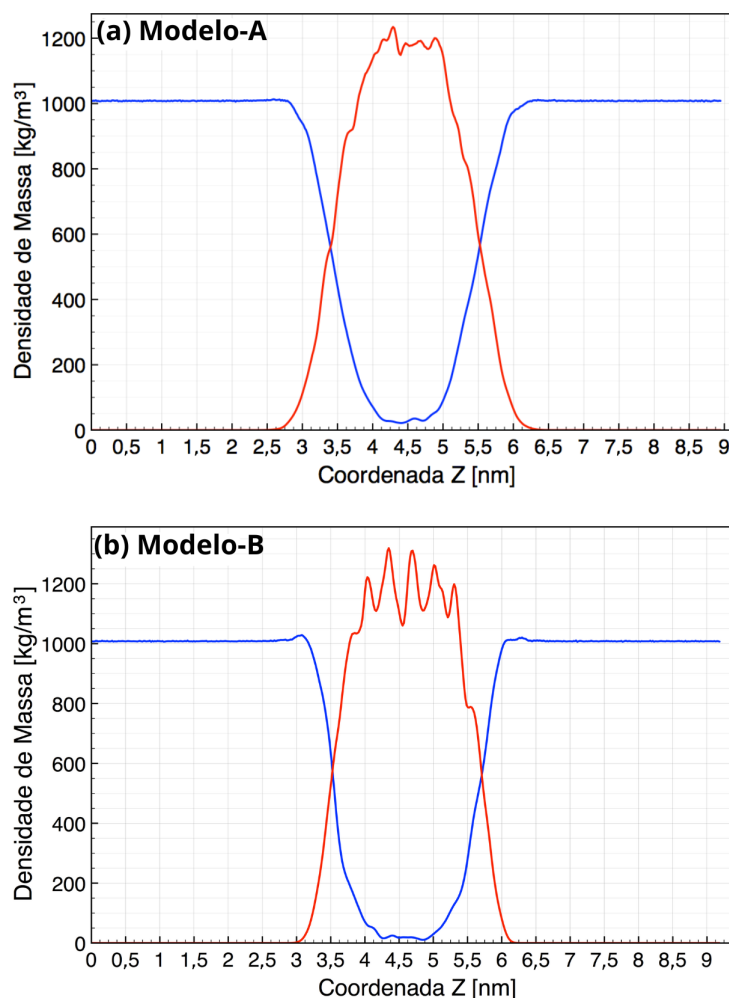


Figura 4.7: Distribuição de massa em função das coordenadas da caixa de simulação para as Membrana Modelo-A (a) e Modelo-B (b). Linha Azul = Distribuição de massa das moléculas de água. Linha vermelha = Distribuição de massa dos peptídeos.

4.4 Análise estrutural

Uma outra estimativa para a espessura das membranas pode ser obtida a partir do *software* SuAVE [104]. O *Surface Assessment Via grid Evaluation* - SuAVE é uma ferramenta capaz de analisar propriedades estruturais de modelos computacionais de superfícies onde inclui-se membranas [104].

Para montar as superfícies no *software* SuAVE, selecionamos átomos que desempenham um papel crucial como pontos de amostragem. Esses átomos são usados para criar uma grade que representa a superfície da membrana. A escolha desses átomos deve ser minuciosa, optando por resíduos que possam refletir a curvatura da superfície da membrana.

No caso da formação da superfície que compõe a membrana do Modelo-A [Modelo-B], o átomo de carbono (*C*) tanto pra o Modelo-A quanto para o Modelo-B e foi selecionado como ponto de amostragem para a camada superior e inferior da bicamada.

Essa decisão foi baseada na proximidade desses átomos com a interface hidrofílica e na sua sensibilidade à curvatura da superfície. A figura (4.8) ilustra as superfícies criadas pelo *software* SuAVE em comparação com a estrutura da membrana.

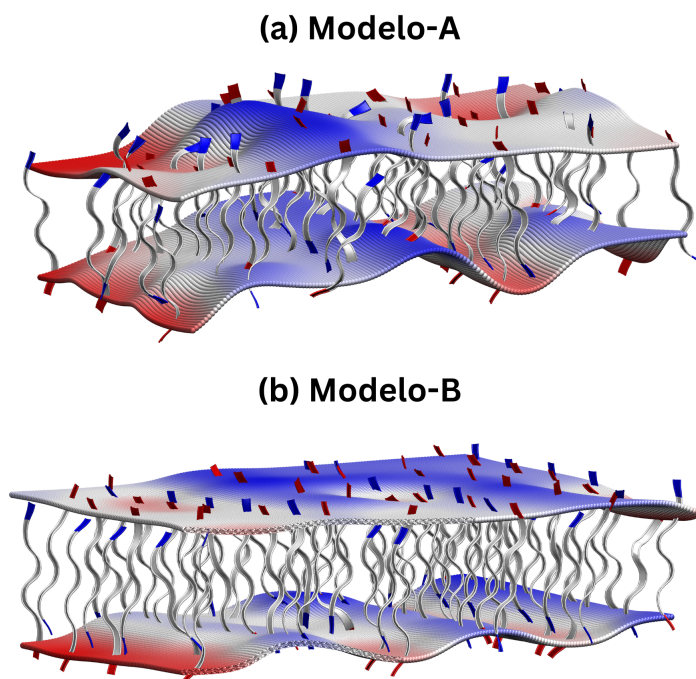


Figura 4.8: Membranas Modelo-A (a) e Modelo-B (b) e as superfícies criadas pelo *software* SuAVE para a análise da espessura. Os peptídeos estão representados em forma de fitas e as cores azul [vermelho] da superfície representam as cristas [vales] na superfície.

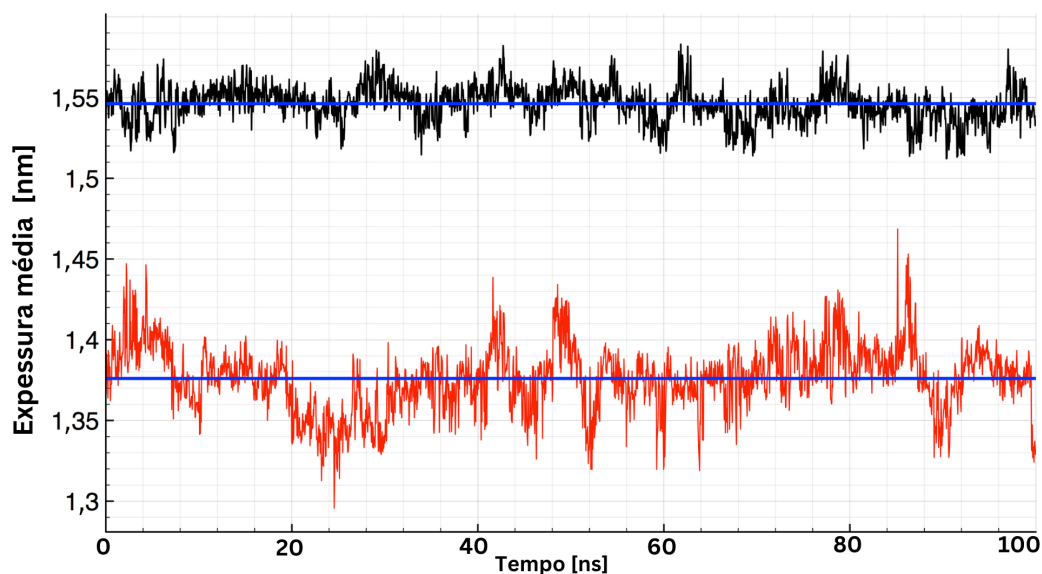


Figura 4.9: Comportamento da espessura das Membranas modelo-A (em vermelho) e Modelo-B (em preto) ao longo da simulação de dinâmica molecular. Cada ponto corresponde a espessura média para cada configuração salva durante a simulação de 100 *ns*.

A partir das superfícies criadas pelo *software* realizamos uma análise consideradas 100.000 configurações da trajetória de dinâmica molecular. Foi considerada uma grade de pontos de 150:150 ($x : y$) para a obtenção do resultado médio da espessura das membranas. Tais valores foram iguais a $1,38 \pm 0,02 \text{ nm}$ para os modelos-A e $1,55 \pm 0,01 \text{ nm}$ para Modelo-B respectivamente. Devemos ressaltar que os dados obtidos com o *software* SuAVE são dependentes do átomo escolhido para o registro da posição e interpolação que resultará na superfície utilizada para medir a espessura da membrana.

Os resultados mostram que a membrana Modelo-B apresenta uma espessura mais uniforme ao longo da simulação quando comparada ao resultado obtido para a membrana Modelo-A. Podemos dizer que a maior flexibilidade do Modelo-A, pode estar associada a menor interação energética (visto na sessão 4.2) entre os peptídeos em comparação com o Modelo-B. Esta flexibilidade está relacionada a maior hidratação do centro membranar e maior desordem no empilhamento das lâminas peptídicas, tornando-a mais irregular e ondulada. Esses resultados podem ser constatados na figura 4.9 [99].

4.5 Análise das Ligações de Hidrogênio

Neste trabalho, estamos analisando nanoestruturas formadas por peptídeos e análise das interações dos aminoácidos, que em seu aspecto individual é de grande importância. Com base nisso, uma das interações mais importantes são as ligações de hidrogênio (LHs), fundamentais para a formação e manutenção da estrutura.

As ligações de hidrogênio (LHs) são interações intermoleculares que ocorrem quando um átomo de hidrogênio, que em sua formação apresenta carga parcial positiva (doador), interage com outro átomo que possui carga parcial negativa (aceitador). Podemos dizer que a presença desta carga parcial é resultado da diferença de eletronegatividade entre esses dois átomos [80, 101].

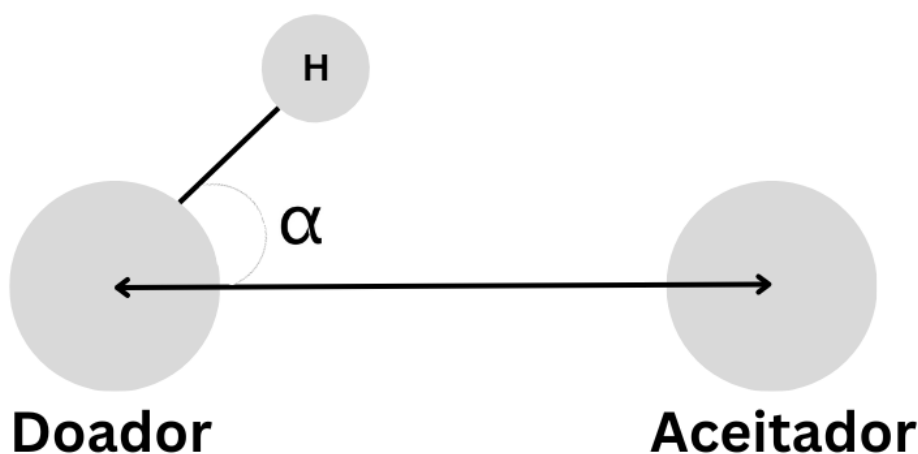


Figura 4.10: Sistema geométrico para ligação de hidrogênio.

A geometria desempenha um importante papel para as ligações de hidrogênio (LHs). A figura (4.10) descreve como a orientação espacial dos átomos e a disposição dos pares de elétrons podem influenciar a formação e a força das ligações de hidrogênio.

Logo, essa geometria é determinada pelo ângulo $H-D-A$, que é o ângulo entre o doador (D), hidrogênio (H) e os átomos aceitadores (A), bem como pela distância $D-A$, que é a distância entre o hidrogênio doador (D) e o átomo aceitador (A).

O método utilizado para análise de LHs nessa pesquisa foi baseado no *software* GROMACS, que utiliza a ligação de hidrogênio como a distância entre os estados de oxidação do doador (OD) e aceitador (OA) de hidrogênio, especificamente, $d_{OD-OA} = 3,5 \text{ \AA}$ e o ângulo $OD \alpha AO = 30^\circ$.

Estudos baseados na dinâmica das ligações de hidrogênio (LHs) e em nanoestruturas relacionadas a aminoácidos auto-organizáveis têm sido apresentados em diversos trabalhos nos últimos anos [105–108]. Esses estudos destacam que as ligações de hidrogênio são vitais para a estabilidade de membranas, proteínas e sistemas auto-organizáveis, influenciando a estrutura e função das macromoléculas e mantendo a conformação das proteínas e a integridade das membranas biológicas. Assim, compreender essas ligações é crucial para entender a estabilidade e o funcionamento de sistemas biológicos.

Portanto, com base nos estudos de van der Spoel et. al. [109], Luzar e Chandler [79], assim como, Luzar [80], podemos avaliar o comportamento dinâmico e energético das ligações de hidrogênio (LHs). Esse estudo considera o tempo de vida dessa interação e correlaciona este resultado à sua energia livre de Gibbs (ΔG), que representa a energia disponível para realizar trabalho num sistema termodinâmico a uma temperatura constante e pressão constante.

Para a análise de ligação de hidrogênio e da energia livre de Gibbs, utilizamos o GROMACS por meio do comando (*gmx hdbons*). O comando analisa as ligações de hidrogênio presente entre dois grupos de átomos específicos doador-hidrogênio-aceitador figura (4.10).

4.5.1 Ligações de Hidrogênio entre *Peptídeo – Peptídeo*

Tabela 4.13: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos do Modelo-A [Modelo-B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O *Pep* representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ns*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A			Modelo-B		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
Pep-Pep	4,80	0,7 (<i>ns</i>)	20,6	5,37	0,7 (<i>ns</i>)	20,8

Como pode ser observado na tabela (4.13), as interações envolvendo os peptídeos (*Pep-Pep*) apresentam, em média, cerca de 4,80 [5,37] ligações de hidrogênio (LHs). Isso indica uma diferença de aproximadamente 0,57 LHs por peptídeo entre as membranas

Modelo-A e Modelo-B. Há uma diferença percentual de aproximadamente 10,61% no número médio de LHs entre o Modelo-B e o Modelo-A. Ambos os modelos, permanecem estáveis por um período de 0,7 [0,7] *ns*. A energia livre de Gibbs (ΔG), necessária para romper essas ligações, é de cerca de 20,6 [20,8] kJ/mol, com uma diferença de aproximadamente 0,2, representado uma variação mínima de 1%.

Estudos sobre corte de energia (ΔG) realizados por van der Spoel e colaboradores [109], demonstram que o valor de corte de energia (ΔG) para a interação da água TIP3P obtido de uma simulação DM em uma proteína, foi de cerca de 24 kJ/mol [109]. Comparado com nossos modelos obtemos uma diferença de aproximadamente 16,5% para o Modelo-A e 15,3% para o Modelo-B. O valores estão aproximados para o mesmo modelo de água utilizado.

4.5.2 Ligações de Hidrogênio entre *E-E*

Tabela 4.14: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos do Modelo-A [Modelo-B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O *E* representa o ácido glutâmico. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ns*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A			Modelo-B		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
E-E	0,06	0,4 (<i>ns</i>)	19,2	0,08	0,4 (<i>ns</i>)	19,1
Pep-Pep	4,80	0,7 (<i>ns</i>)	20,6	5,37	0,7 (<i>ns</i>)	20,8

Na tabela (4.14), apresenta uma análise mais detalhada envolvendo os aminoácidos. Para as interações envolvendo *E-E*, temos cerca de 0,06 [0,08] LHs, uma diferença de aproximadamente 33% do Modelo-B em relação ao Modelo-A.

No caso do Modelo-B, a distância intermolecular entre as moléculas *E-E* torna-se ligeiramente menor em comparação com as mesmas moléculas no Modelo-A. Quanto à interatividade entre *Pep-Pep*, as interações *E-E* do Modelo-A são responsáveis por 1,25%, enquanto no Modelo-B, essa porcentagem cai para 1,12%. Embora a diferença seja pequena, isso pode sugerir que o Modelo-B tem uma ligeira vantagem em termos de interatividade. Em ambos os modelos as ligações permanecem por 0,4 [0,4] *ns*.

No que diz respeito à energia livre de Gibbs, há uma pequena diferença entre os dois modelos. No Modelo-A, a energia é de cerca de 19,2 kJ/mol, enquanto no Modelo-B, é menor, em 19,1 kJ/mol. Portanto, ao analisar esses resultados, observamos que para as interações *E-E*, o Modelo-A apresenta uma interação para LHs e ΔG parcialmente igual em comparação ao Modelo-B.

Tabela 4.15: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos do Modelo-A [Modelo-B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O *F* representa a fenilalanina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ns*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A			Modelo-B		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
F-F	2,40	1,0 (<i>ns</i>)	21,7	3,06	1,5 (<i>ns</i>)	22,6
Pep-Pep	4,80	0,7 (<i>ns</i>)	20,6	5,37	0,7 (<i>ns</i>)	20,8

4.5.3 Ligações de Hidrogênio entre *F-F*

Para a interação *F-F* apresentado na tabela 4.15, temos aproximadamente 2,40 [3,06] LHs por peptídeo, uma variação percentual de 21,56% aproximadamente entre o Modelo-B e o ao Modelo-A. No entanto, é provável que a formação dessas ligações estejam em desvantagem devido ao empilhamento dos anéis aromáticos. A variação dos resultados observados para o Modelo-B pode ser atribuída à rotação em torno do eixo *y*, que resulta em uma distância intermolecular menor entre as moléculas *F-F* em comparação com as mesmas moléculas no modelo A. Esta diminuição na distância intermolecular pode justificar a maior probabilidade de formação de LH no Modelo-B em detrimento do Modelo-A.

Temos também que as interações *F-F* são responsáveis por 50%[56,98%] entre as interações *Pep-Pep*. O tempo de vida médio é de aproximadamente 1,0 [1,5] *ns*, uma variação de 33.33% entre o Modelo-B pelo Modelo-A. Já o valor de ΔG é de aproximadamente 21,7 [22,6] kJ/mol, uma diferença de 3.98%. Trabalho apresentado por Andrade e colaboradores [110], apresenta interações entre *F-F* aproximadamente à 0,1 LHs, uma variação de aproximadamente 95,87% para o Modelo-B, e de 96,73% para o Modelo-A. Tal diferença pode estar relacionado a sua formação estrutural.

4.5.4 Ligações de Hidrogênio entre *K-K*

Tabela 4.16: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos do Modelo-A [Modelo-B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O *K* representa a lisina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ns*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A			Modelo-B		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
K-K	0,03	0,7 (<i>ns</i>)	20,8	0,02	0,9 (<i>ns</i>)	21,4
Pep-Pep	4,80	0,7 (<i>ns</i>)	20,6	5,37	0,7 (<i>ns</i>)	20,8

No contexto da tabela referenciada como (4.15), observamos que para a interação *K-K*, a quantidade média de ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo é aproximadamente 0,03 para o Modelo-A e 0,02 para Modelo-B.

No Modelo-B, a maior distância entre as moléculas é um fator determinante para a capacidade diferenciada de formar uma ligação de hidrogênio. Essas interações são responsáveis por 0,62% das interatividades *Pep-Pep* no Modelo-A e 0,37% no Modelo-B, indicando uma redução de aproximadamente 40,32%. O tempo de vida das interações é de cerca de 0,7 *ns* no modelo-A e 0,9 *ns* no Modelo-B, representando uma variação de aproximadamente 22,22%. A energia livre de Gibbs (ΔG) é de 20,8 kJ/mol no Modelo-A e 21,4 kJ/mol no Modelo-B, com uma diferença entre os modelos 2,80%.

A análise comparativa entre o Modelo-A e o Modelo-B revela diferenças nas interações *K-K* e nas interatividades *Pep-Pep*. A quantidade de ligações de hidrogênio por peptídeo, a percentagem de interatividades *Pep-Pep*, o tempo de vida das interações e a energia livre de Gibbs variam entre os dois modelos. Essas variações são devidas à maior distância entre as moléculas, que afeta a capacidade de formar uma ligação de hidrogênio.

4.5.5 Ligações de Hidrogênio entre *E-F*

A análise das interações cruzadas entre os resíduos é de suma importância para a compreensão da estrutura e funcionalidade dos peptídeos. No contexto da tabela referenciada como (4.17), avaliamos essas interações para os resíduos *E-F*.

Tabela 4.17: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos do Modelo-A[B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O *E* representa o ácido glutâmico e o *F* representa a fenilalanina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ns*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A			Modelo-B		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
E-F	0,66	1,2 (<i>ns</i>)	22,1	0,17	1,5 (<i>ns</i>)	22,6
Pep-Pep	4,80	0,7 (<i>ns</i>)	20,6	5,37	0,7 (<i>ns</i>)	20,8

Observamos que, para a interação *E-F*, a quantidade de ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo do Modelo-A [Modelo-B] é de aproximadamente 0,66 [0,17] LHs. Isso representa uma diminuição substancial de 74% no Modelo-B em relação ao Modelo-A.

Essas interações são responsáveis por 13,75% das interatividades no Modelo-A e 3,16% no Modelo-B. Isso indica uma redução de aproximadamente 77,03% nas interatividades no Modelo-B em comparação com o Modelo-A, apresentando um variação considerável entre os modelos. Essas variações percentuais significativas destacam a relevância das interações cruzadas entre os resíduos na formação de ligações de hidrogênio.

No Modelo-B, a rotação da molécula resulta em um aumento da distância entre os sítios de ligação, o que diminui a probabilidade de formação de LHs. Em relação ao tempo de vida, temos cerca de 1,2 [1,5] *ns*, uma diferença de aproximadamente 25% em relação entre a Modelo-B pela Modelo-A e $\Delta G = 22,1 [22,6]$ kJ/mol, uma variação de 2,21%.

4.5.6 Ligações de Hidrogênio entre E - K

Tabela 4.18: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos do Modelo-A [Modelo-B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O E representa o ácido glutâmico e o K representa a lisina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ns). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A			Modelo-B		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
E-K	1,22	0,8 (ns)	21,2	1,60	0,6 (ns)	20,2
Pep-Pep	4,80	0,7 (ns)	20,6	5,37	0,7 (ns)	20,8

Os dados apresentados na tabela referenciada como (4.18) indicam que, para a variável E - K para o Modelo-A [Modelo-B], observamos aproximadamente 1,22 a 1,60 ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo. Esses valores são obtidos quando comparamos o Modelo-B com o Modelo-A. Além disso, é importante destacar que a rotação molecular pode influenciar na formação dessas ligações de hidrogênio. Isso sugere que a estrutura molecular e sua orientação podem ter um impacto na quantidade de ligações de hidrogênio formadas. A diferença entre o Modelo-A [Modelo-B] gira em torno de 23,75%. Esta diferença é atribuída principalmente a fatores que são responsáveis por 25,41% e 29,79% da interação Pep - Pep . Além disso, o tempo de vida médio observado é de 0,8 [0,6] (ns), o que representa uma diferença de 33,33% do Modelo-B em relação ao Modelo-A.

No que diz respeito à energia livre de Gibbs (ΔG), observamos valores em torno de 21,2 [20,2] kJ/mol e apresenta uma variação de aproximadamente 4,71% entre os dois modelos. Essas diferenças podem ser influenciadas por vários fatores, incluindo a rotação molecular e a formação de ligações de hidrogênio, como mencionado anteriormente.

4.5.7 Ligações de Hidrogênio (LHs) F - K

Tabela 4.19: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos do Modelo-A [Modelo-B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O F representa a fenilalanina e o K representa a lisina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ns). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A			Modelo-B		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
F-K	0,43	0,8 (ns)	21,1	0,43	1,3 (ns)	22,4
Pep-Pep	4,80	0,7 (ns)	20,6	5,37	0,7 (ns)	20,8

Na tabela (4.19) apresentam interação entre F - K para o Modelo-A e Modelo-B. As LHs para esses modelos são em média cerca de 0,43 [0,43] LHs por peptídeo. As interações são responsáveis por 8,95% [9,86%] das interações entre Pep - Pep . Tempo de vida médio é de 0,8 [1,3] ns , com uma diferença entre os modelos de 38,46% e $\Delta G = 21,1$ [22,4] kJ/mol, com uma diferença de aproximadamente 5,80%.

Os dados obtidos indicam que, para a interação peptídeo-peptídeo, as ligações de hidrogênio (LHs) exibem valores de energia livre de Gibbs (ΔG) comparáveis. Contudo, o tempo de vida do Modelo-B é notavelmente maior em comparação com a membrana do Modelo-A. Isso sugere que a rigidez acentuada da membrana do Modelo-B pode ser evidenciada por essa maior longevidade nas ligações de hidrogênio.

Adicionalmente, ao contrastar o Modelo-B com o Modelo-A, observamos uma distribuição e organização mais eficientes de suas lâminas peptídicas. Estas são formadas por uma rede de LHs e possuem um tempo de vida prolongado, na escala de nanossegundos. Além disso, apresentam uma energia de ruptura consideravelmente alta.

A figura 4.11, fornece uma visão superficial da disposição das ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos no plano xy . Esta representação é particular para cada um dos modelos de membrana analisados, Modelo-A e Modelo-B.

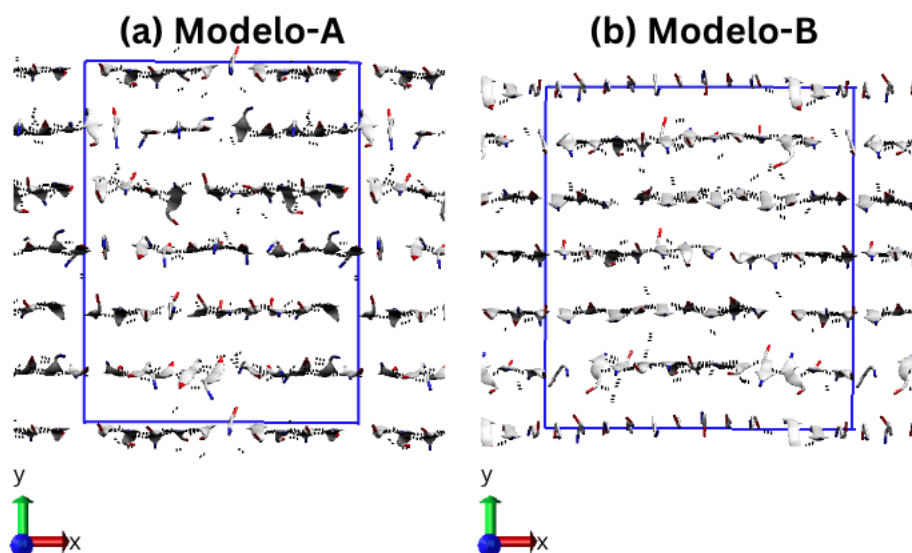


Figura 4.11: Representação das réplicas de LHs em uma visão superficial das organizações das membranas modelo-A (a) e Modelo-B (b) ao longo da caixa de simulação. Os pontilhados pretos representam as ligações de hidrogênio entre os peptídeos que estão representados em formato de fitas. O azul representa a caixa de simulação.

A figura 4.12 oferece uma representação visual detalhada da organização das ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos no plano yz . Esta representação é específica para cada uma das membranas em estudo, Modelo-A e Modelo-B.

Nesta representação, é possível observar a disposição espacial das LHs e como elas interagem com os peptídeos em cada modelo de membrana. A figura destaca as diferenças na estrutura e na formação das LHs entre os peptídeos no Modelo-A e Modelo-B, proporcionando uma compreensão mais profunda das características únicas de cada membrana.

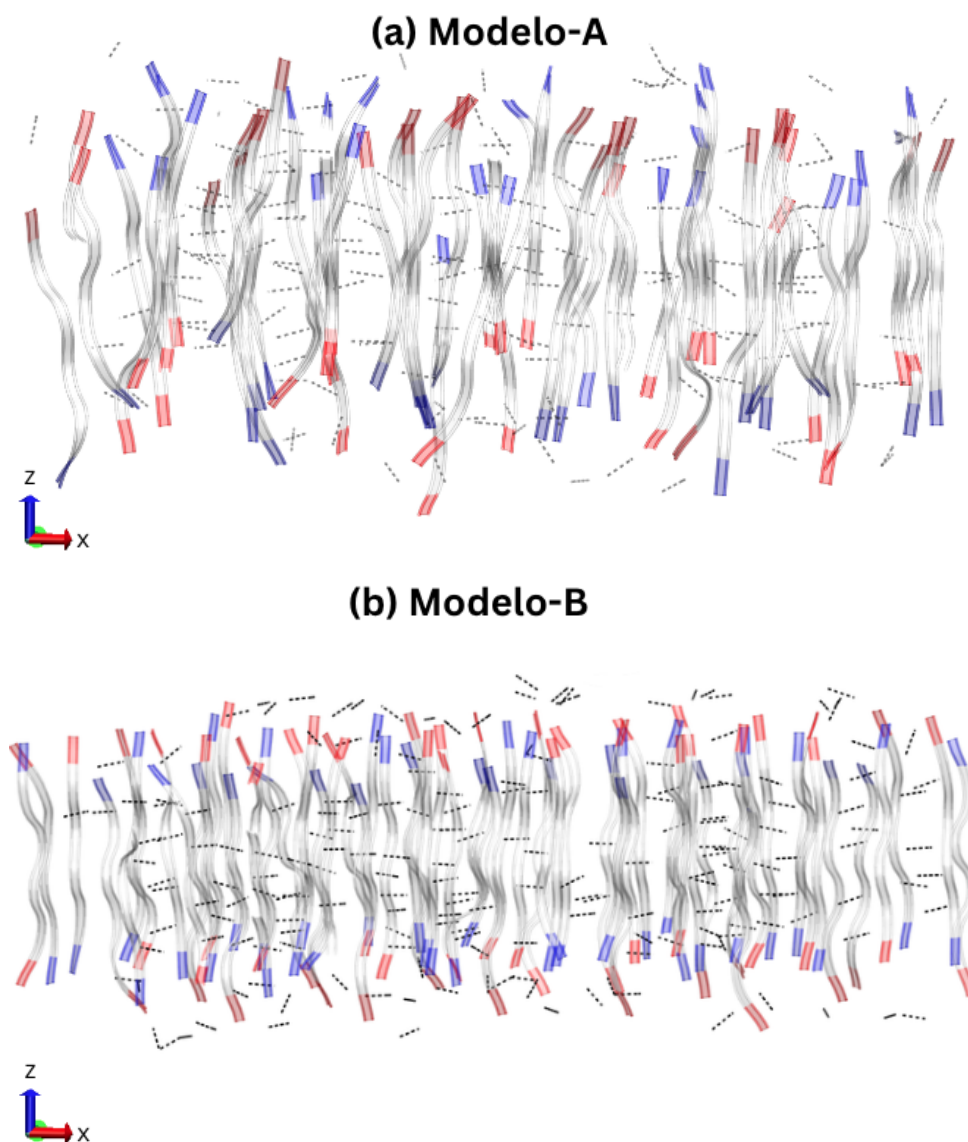


Figura 4.12: Representação das LHs nas membranas modelo-A (a) e Modelo-B (b). Os pontilhados pretos representam as LHs entre os peptídeos que estão representados em formato de fitas. O azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).

4.5.8 Ligações de Hidrogênio entre *Pep*-Água

Dado que nosso sistema está submerso em um ambiente aquoso, é crucial examinar as interações que ocorrem entre os peptídeos e as moléculas de água. Além disso, é igualmente importante estudar as interações entre os resíduos presentes no sistema e a água. Essas análises são fundamentais para entender a dinâmica do sistema e como essas interações podem influenciar o comportamento geral do sistema em estudo. Portanto, uma análise detalhada dessas interações é necessária para obter uma compreensão completa do sistema.

A tabela (4.20) apresenta os dados coletados das ligações de hidrogênio entre

Tabela 4.20: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos e entre as moléculas de água Modelo-A [Modelo-B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O *Pep* representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ps*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A			Modelo-B		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
Pep-Água	12,8	45,4 (<i>ps</i>)	14,0	11,5	47,0 (<i>ps</i>)	14,1

os peptídeos e as moléculas de água. A partir desses dados, foi possível observar que, em média, existem cerca de 12,8 ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo para o Modelo-A e 11,5 LHs por peptídeo para o Modelo-B. Ao comparar os dois modelos, Modelo-A [Modelo-B], notamos que o Modelo-B apresenta uma diferença de aproximadamente 10.16% em relação ao Modelo-A.

Os resultados obtidos para as ligações de hidrogênio revelam que o tempo de vida médio dessas ligações é de 45,4 (*ps*), podendo chegar a 47,0 *ps*. Isso representa uma variação de aproximadamente 3,52% quando comparamos os dois modelos estudados. No que diz respeito à energia livre de Gibbs (ΔG), os valores obtidos estão próximos de 14,0 kJ/mol para o Modelo-A e 14,1 kJ/mol para o Modelo-B. Isso representa uma variação de aproximadamente 0,71%, entre os modelos.

Ao analisar os resultados das interações entre os peptídeos e a água (*Pep-Água*), observamos que o Modelo-B apresenta valores menores em comparação ao Modelo-A. Isso sugere que as interações *Pep-Água* são menos intensas no Modelo-B do que no Modelo-A.

4.5.9 Ligações de Hidrogênio entre *E-Água*

Tabela (4.21) apresenta os resultados da interação *E-Água*, que indicam 6,73 [6,78] LHs por peptídeo. Isso representa uma diferença de cerca de 0,75% do Modelo-B em relação ao Modelo-A. Isso significa que o Modelo-B apresenta uma quantidade relativamente maior de ligações de hidrogênio por peptídeo em comparação ao Modelo-A.

Tabela 4.21: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos e entre as moléculas de peptídeo e água Modelo-A [Modelo-B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O *E* representa o ácido glutâmico. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ps*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A			Modelo-B		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
<i>E-Água</i>	6,73	30,9 (<i>ps</i>)	13,0	6,78	26,9 (<i>ps</i>)	12,7
Pep-Água	12,8	45,4 (<i>ps</i>)	14,0	11,5	47,0 (<i>ps</i>)	14,1

As interações entre os modelos não apresentam grandes variações, o que pode ser atribuído em grande parte à rotação do terceiro dímero no Modelo-B. Além do mais,

as ligações de hidrogênio entre resíduo-água (*E-Água*) são responsáveis por aproximadamente 52,57% para o Modelo-A e 58,95% para o Modelo-B comparada as interações entre *Pep-Água*. O tempo de vida médio é aproximadamente 30,9 [26,9] *ps*, uma diferença de aproximadamente 14,87% do Modelo-B pelo Modelo-A. Para ΔG temos valores aproximados de 13,0 [12,7] kJ/mol. Observa-se que mesmo o Modelo-B tendo uma média de LHs maior comparado ao Modelo-A, seu tempo de vida para essa ligação é 14,84% menor. Isso demonstra que para a interação *E-Água*, o Modelo-A tem uma maior afinidade.

4.5.10 Ligações de Hidrogênio entre *F-Água*

Tabela 4.22: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos e entre as moléculas de peptídeo e água Modelo-A [Modelo-B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O *F* representa a fenilalanina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ps*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A		Modelo-B			
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
F-Água	1,70	366,6 (<i>ps</i>)	19,2	0,97	913,2 (<i>ps</i>)	21,4
Pep-Água	12,8	45,4 (<i>ps</i>)	14,0	11,5	47,0 (<i>ps</i>)	14,1

Para *F-Água* apresentado na tabela (4.22), os resultados mostram uma média de 1,70 [0,97] LHs por peptídeo, uma diferença de aproximadamente 75,25% do Modelo-B em comparação ao Modelo-A. Em relação às interações entre *Pep-Água*, o Modelo-A [Modelo-B] é responsável por aproximadamente 13,28%[8,43%]. O tempo de vida médio é de aproximadamente 366,6 [913,2] *ps*, com ΔG de aproximadamente 19,2 [21,4] kJ/mol.

Observa-se que o tempo médio de LHs do Modelo-B apresenta uma diferença em relação ao Modelo-A, com valor de aproximadamente 59,85%. Já para o ΔG , temos aproximadamente entre os modelos uma diferença de 10,28%. Resultados destacados por Andrade e colaboradores [110] apresentam interações entre *F-Água* de 0,1 LHs, uma variação de aproximadamente 94,11% para o Modelo-A e de 89,69% para o Modelo-B. Tal variação pode estar relacionada à sua formação estrutural.

4.5.11 Ligações de Hidrogênio entre *K-Água*

Na tabela (4.23) destaca as LHs dos resíduos *K-Água*. Observa-se que a média de ligações de hidrogênio é de 4,26 [3,77] (LHs) por peptídeo, isso representa uma diferença percentual de aproximadamente 26,40% quando comparamos o Modelo-B ao Modelo-A.

Quando analisamos as ligações de hidrogênio entre o resíduo e a água, elas correspondem a 35,62% [32,78%] do total de ligações em relação às ligações *Pep-Água*. O tempo de vida médio dessas ligações é de 32,3 [35,4] *ps*, o que indica uma diferença de aproximadamente 9% entre os dois modelos. No que diz respeito à força de trabalho,

Tabela 4.23: Número de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos e entre as moléculas de peptídeo e água Modelo-A[B] (resultados apresentados por número de peptídeos). O K representa a lisina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ps*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-A		Modelo-B			
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
K-Água	4,26	32,3 (<i>ps</i>)	13,1	3,77	35,4 (<i>ps</i>)	13,3
Pep-Água	12,8	45,4 (<i>ps</i>)	14,0	11,5	47,0 (<i>ps</i>)	14,1

representada por (ΔG), temos valores próximos de 13,1 [13,3] kJ/mol. Isso representa uma diferença de 1,50% entre os modelos.

Em um estudo conduzido por Almeida e seus colaboradores [108], que investigou a dinâmica de peptídeos em água, foi observado um valor de energia livre de Gibbs (ΔG) igual a 9,8 kJ/mol para as interações destacadas. Em contraste, nossos resultados indicam uma energia de interação de aproximadamente 14 kJ/mol entre o peptídeo e a água (*Pep-Água*), um valor que é superior ao apresentado no estudo de Almeida [108].

Isso sugere que a sequência específica de aminoácidos que estrutura o peptídeo, componente da nanoestrutura, desempenha um papel crucial nessa comparação. A diferença nos valores de ΔG , enfatiza a importância da composição do peptídeo na determinação das interações peptídeo-água.

4.5.12 Conclusões para Análise das Ligações de Hidrogênio

O Modelo-B, devido à sua formação inicial, apresenta uma diferença na rotação de um dos dímeros que compõem o tetrâmero. Isso resulta em átomos envolvidos na ligação estando mais próximos uns dos outros. Essa variação na rotação afeta a aproximação das moléculas, levando à diferença observada nas ligações de hidrogênio entre os dois modelos. Além disso, o Modelo-B interage menos com a água, tornando-se menos hidrofílico e mais estável em comparação ao Modelo-A.

As análises dos dois modelos estruturais, Modelo-A e Modelo-B, formados por EF_4K , indicam que as membranas podem apresentar regiões correspondentes tanto ao Modelo-A quanto ao Modelo-B, devido a imprecisões no controle do processo de automontagem. Essas regiões são caracterizadas por estruturas que exibem rigidez em algumas partes e mobilidade em outras. Portanto, nosso estudo é crucial para entender e compreender o comportamento dinâmico, energético e estrutural dessas membranas, possibilitando a construção de nanoestruturas com características específicas.

Observamos também que a membrana Modelo-A é um pouco mais hidratada do que a membrana Modelo-B. No entanto, o tempo de interação peptídeo-água é quase o mesmo em ambos os modelos, assim como as características energéticas envolvidas nas ligações de hidrogênio entre peptídeos e água. A rotação do peptídeo no dímero secundário

(resultando no Modelo-B) afeta principalmente a mobilidade da estrutura, tornando-a menos ondulada, mas não impacta nas interações da superfície da estrutura com o meio solvente.

Podemos afirmar que ambas as estruturas são hidrofílicas. No entanto, o Modelo-B tem uma menor afinidade pela água em comparação ao Modelo-A, que se assemelha mais a uma membrana tipo gel do que a membrana Modelo-B. É importante destacar as interações envolvendo o resíduo F e as moléculas de água. Embora essa interação seja bastante baixa em comparação com as demais (E e K -Água), ela demonstra um tempo de vida e ΔG significativamente maiores que as demais (E e K -Água).

Devido à pequena infiltração de água na fronteira da região interna (hidrofóbica) da membrana, as ligações de hidrogênio envolvendo o resíduo F podem estar desempenhando o papel de mediar as ligações entre diferentes peptídeos-resíduos. Observe que, no Modelo-A [Modelo-B], essas ligações têm um tempo de vida de cerca de 913,2 ps [366,6 ps], corroborando as afirmações anteriores sobre a mobilidade dos peptídeos na estrutura Modelo-A. Esta estrutura se assemelha mais a uma membrana tipo gel do que o Modelo-B.

4.6 Modelo-C e Modelo-D Formado Pelos Peptídeos EF_4E e KF_4K .

Na tabela (4.24) apresentamos os dados para as membranas peptídicas EF_4E e KF_4K dos Modelo-C [Modelo-D] formadas pelas réplicas do respectivo tetrâmero na proporção de 6:3 [6:3] nas direções $x:y$, resultando em uma nanoestrutura contendo 72 [72] peptídeos alinhados na direção z estimado em uma média de 1,65 [1,71] peptídeos por nm^2 . Observa-se que para a média da espessura dos peptídios por nm^2 , não se difere muito do analisado para os modelos EF_4K Modelo-A [99]. As membranas do Modelo-C [Modelo-D] foram solvatadas com 10.097 [9.833] moléculas de água, acondicionadas em uma caixa de simulação com volume de 391,95 [379,89] nm^3 [111]. As figuras (4.13)(c) e (d) apresentam uma visão superficial das membranas alojadas na caixa de simulação.

Tabela 4.24: Composição dos sistemas simulados. Dimensão da caixa de simulação (em nm), volume total (nm^3), número de peptídeos, número de moléculas de água, proporção de peptídeos por nm^2 .

	Modelo-C	Modelo-D
Volume Total da Caixa	391,95	379,89
Peptídeos	72	72
Água	10.097	9.833
Peptídeos/ nm^2	1,65	1,71
Total de Átomos	38.931	38.139

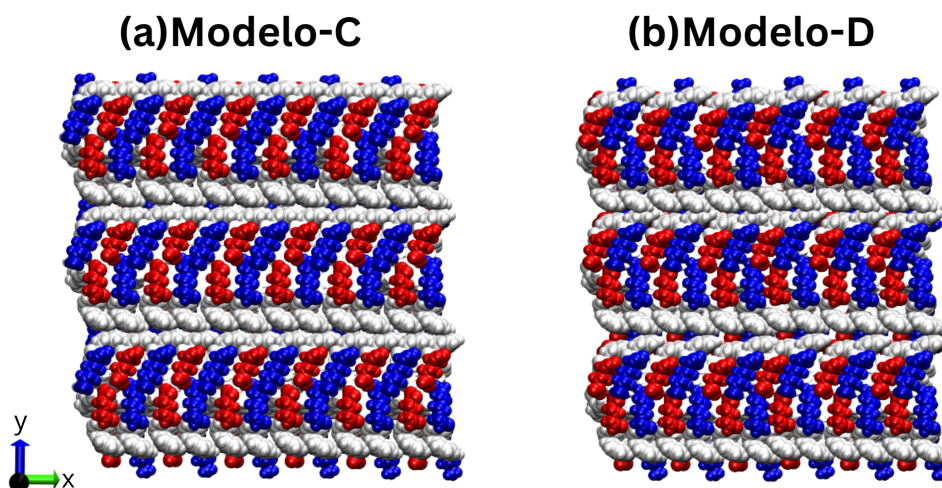


Figura 4.13: (a) Modelo-C e (b) Modelo-D para as membranas peptídicas compostas por EF_4E e KF_4K . Imagem demonstra a superfície xy da membrana. Modelo-C e Modelo-D, se diferenciam pela composição do peptídeo no dímero secundário. O azul representa a molécula EF_4E , o vermelho representa a molécula KF_4K .

Na figura (4.13)(a), o Modelo-C é caracterizado por um arranjo intercalado de moléculas. Este arranjo é resultado da maneira como o modelo foi inicialmente construído, com grupos de moléculas dispostos de maneira intercalada. Por outro lado, o Modelo-D, mostrado na figura (4.13) (b), apresenta um aspecto diferente. Neste modelo, cada molécula que compõe a membrana está intercalada individualmente, resultando em uma configuração distinta. É importante notar que ambas as membranas, Modelo-C e Modelo-D, estão representadas em suas configurações iniciais, ou seja, antes de qualquer experimento a ser realizado.

Na figura (4.14)(a) e (b), o Modelo-C e Modelo-D são exibidos com uma perspectiva ao longo do plano yz dentro da caixa de simulação. Esta disposição é um reflexo da forma como o modelo foi originalmente construído, com conjuntos de moléculas organizados de forma intercalada, conforme apresenta (4.13) .

Para a modelagem das moléculas de água, ilustradas na figura (4.15)(a) e (b), empregamos o modelo TIP3P [96]. Este modelo é utilizado devido à sua eficácia e precisão na representação de moléculas de água. Ele tem sido particularmente útil e tem produzido bons resultados em estudos que envolvem a auto-organização de estruturas peptídicas em ambiente aquoso, conforme documentado em [68].

A figura (4.16)(a) e (b) apresenta uma representação dos Modelo-C e Modelo-D da membrana, posicionados em relação ao plano xy . Esta figura oferece uma visão superficial, permitindo uma demonstração da configuração final de ambos os modelos.(4.16)(b).

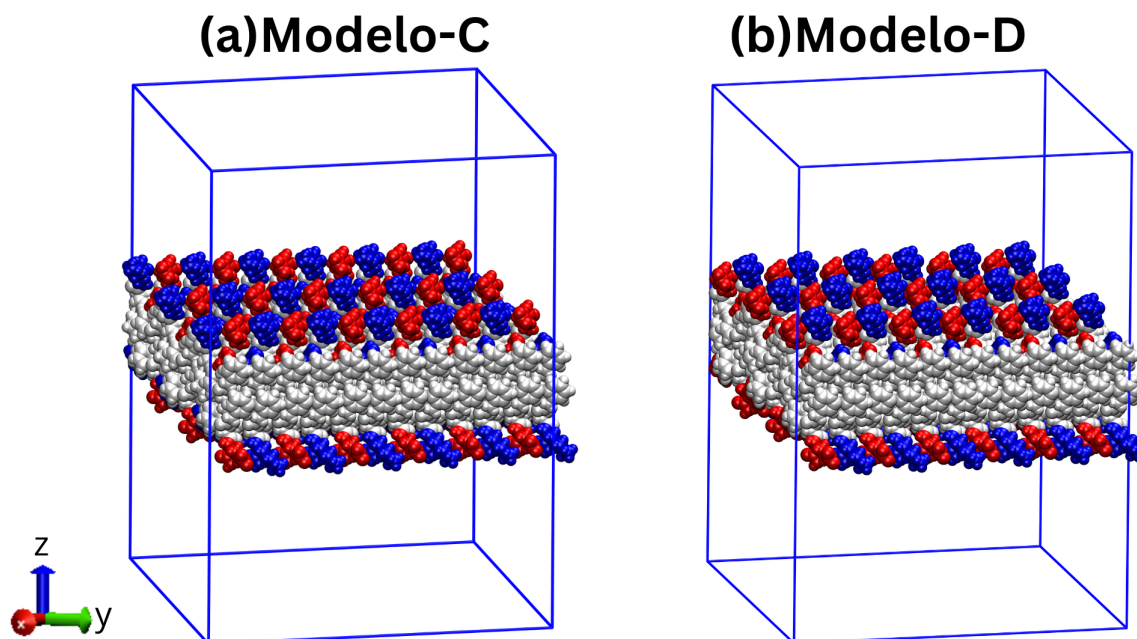


Figura 4.14: (a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4E e KF_4K . Imagem demonstra a superfície xz da membrana. Modelo-C e Modelo-D. Posição da membrana na caixa de simulação sem solvente. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4) e vermelho representa a lisina (K).

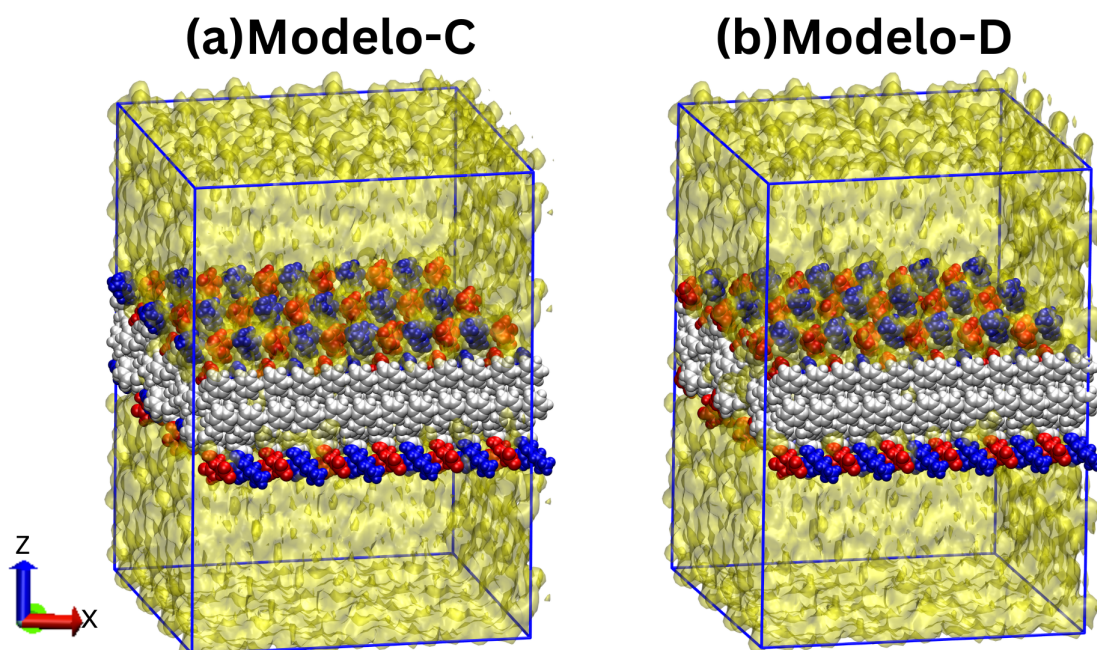


Figura 4.15: (a) Modelo-C e (b) Modelo-D para as membranas peptídicas compostas por EF_4E e KF_4K . Imagem demonstra a superfície xz da membrana. Modelo-C e Modelo-D. Posição da membrana na caixa de simulação com solvente. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4), o vermelho representa a lisina (K) e o amarelo representa a água.

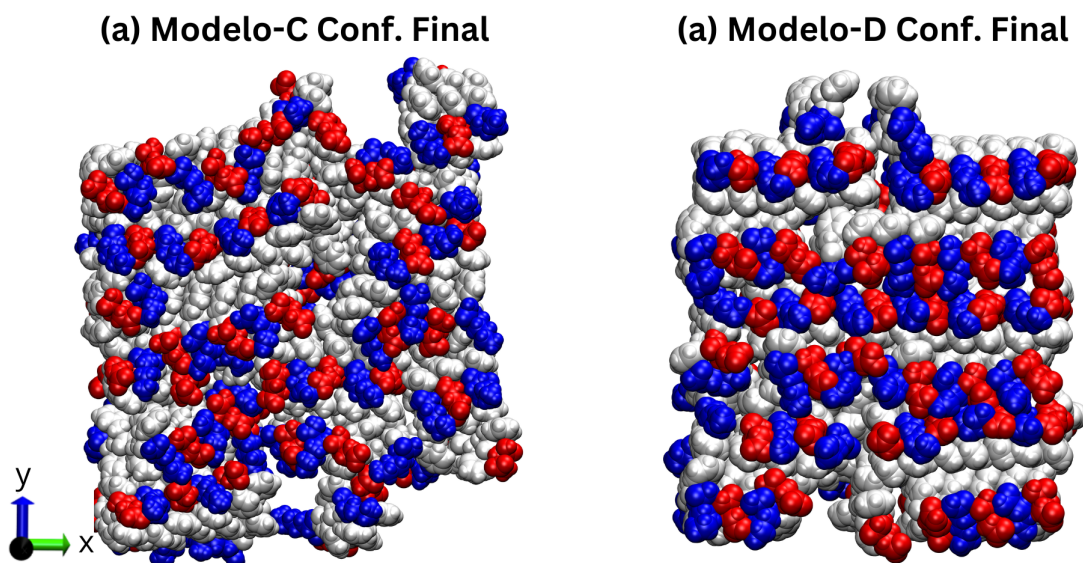


Figura 4.16: (a) Modelo-A e (b) Modelo-B para as membranas peptídicas compostas por EF_4E e KF_4K . Imagem demonstra a superfície xy da membrana Modelo-C e Modelo-D em sua configuração final. Posição da membrana na caixa de simulação. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4), o vermelho representa a lisina (K).

4.7 Análise Energética para o Modelo-C e Modelo-D

A seguir, serão expostos os valores médios das energias de interação de Coulomb (E_C) e de Lennard-Jones (E_{vdW}) para as membranas EF_4E e KF_4K dos Modelo-C e Modelo-D. Esses valores são referentes à interação entre os peptídeos-peptídeos e entre os peptídeos e as moléculas de água. Os resultados, que são apresentados em função do número de peptídeos na membrana, exibem os valores médios obtidos através da simulação de Dinâmica Molecular (DM). Esta simulação foi realizada com base na análise de 100.000 configurações em equilíbrio termodinâmico, que descrevem a trajetória clássica simulada.

4.7.1 Resíduos $E-E$

A tabela (4.25) apresenta as energias de Coulomb (E_C) e de van der Walls (E_{vdW}) para as membranas em estudo. No caso da membrana Modelo-C [Modelo-D], as interações de Coulomb, especificamente $E_C^{(E-E)}$, apresentam valores aproximados de -482,99 [-480,39] kJ/mol. Esses valores apresentam uma variação inferior a 1%, indicando uma proximidade entre eles. Tais interações correspondem a cerca de 60% quando comparadas com $E_C^{(EF_4E-EF_4E)}$ nas duas membranas.

No que diz respeito às interações que envolvem a componente de van der Walls (por peptídeo), os valores demonstram que E_{vdW} obtidos para a membrana Modelo-C [Modelo-D] são consideravelmente menores em comparação à interação de Coulomb. Assim, observa-se que E_{vdW} são próximos de -3,32 [-3,64] kJ/mol, apresentando uma

Tabela 4.25: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre o resíduo que compõem os peptídeos EF_4E e KF_4K . O E representa o ácido glutâmico, o F representa a fenilalanina das membrana EF_4E e KF_4K (Modelo-C e Modelo-D) e Pep representa os peptídeos.

Modelo-C				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-E	-482,99	$\pm 2,16$	-3,32	$\pm 0,26$
EF_4E-EF_4E	-1207,15	2,64	-58,35	$\pm 0,70$
Modelo-D				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-E	-480,39	$\pm 1,48$	-3,64	$\pm 0,25$
EF_4E-EF_4E	-1205,66	$\pm 2,58$	-59,01	$\pm 0,69$

diferença de aproximadamente 9%. Este resultado representa cerca de 6% da interação $E_{vdw}^{(EF_4E-EF_4E)}$. Adicionalmente, nota-se que a interação $E_{vdW}^{(E-E)}$ do Modelo-D é superior quando comparada ao Modelo-C.

4.7.2 Resíduos $E-K$

Tabela 4.26: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre o resíduo que compõem os peptídeos EF_4E e KF_4K . O E representa o ácido glutâmico, o F representa a fenilalanina e o K representa a lisina das membrana EF_4E e KF_4K (Modelo-C e Modelo-D) e Pep representa os peptídeos.

Modelo-C				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-K	-161,77	$\pm 5,86$	-5,05	$\pm 1,03$
$EF_4E - KF_4K$	-240,02	$\pm 6,46$	-113,52	$\pm 1,56$
Modelo-D				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-K	-160,83	$\pm 6,63$	-7,47	$\pm 1,08$
$EF_4E - KF_4K$	-247,65	$\pm 7,36$	-121,97	$\pm 1,52$

A tabela (4.26) ilustra as energias de Coulomb (E_C) e de van der Walls (E_{vdW}) para as membranas em estudo. No caso da membrana Modelo-C [Modelo-D], as interações de Coulomb, especificamente $E_C^{(E-E)}$, apresentam valores aproximados de -161,77 [-160,83] kJ/mol. Esses valores apresentam uma variação inferior a 1%, indicando uma proximidade entre elas. Tais interações correspondem a cerca de 32% para o Modelo-C e 35% para o Modelo-D, quando comparadas com $E_C^{(EF_4E-KF_4K)}$ nas duas membranas, o que sugere um papel crucial dessas energias na estabilidade da membrana.

No que diz respeito às interações de van der Walls (por peptídeo), os valores demonstram que E_{vdW} obtidos para a membrana Modelo-C [Modelo-D] são consideravelmente menores em comparação à interação de Coulomb. Assim, observa-se que E_{vdW} são

próximos de -5,05 [-7,47] kJ/mol, apresentando uma diferença de aproximadamente 32%. Este resultado representa cerca de 4% da interação $E_{vdw}^{(EF_4E-KF_4K)}$ para o Modelo-C e de 6% para o Modelo-D. Observa-se que a interação $E_{vdw}^{(E-K)}$ do Modelo-D é superior quando comparada ao Modelo-C.

4.7.3 Resíduos $K-K$

Tabela 4.27: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre o resíduo que compõem os peptídeos EF_4E e KF_4K . F representa a fenilalanina e K representa a lisina das membrana EF_4E e KF_4K (Modelo-C e Modelo-D).

Modelo-C				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
K-K	-221,95	$\pm 4,31$	-4,71	$\pm 0,30$
KF_4K-KF_4K	-945,81	$\pm 3,17$	-61,96	$\pm 0,69$
Modelo-D				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
K-K	-227,12	$\pm 2,34$	-4,71	$\pm 0,36$
KF_4K-KF_4K	-949,60	$\pm 2,87$	-62,01	$\pm 0,75$

A tabela (4.27) apresenta as energias de Coulomb (E_C) e de van der Waals (E_{vdW}) para as membranas analisadas. Para a membrana Modelo-C [Modelo-D], as interações de Coulomb, especificamente $E_C^{(K-K)}$, exibem valores aproximados de -221,95 [-227,12] kJ/mol. Esses valores apresentam uma variação de cerca de 2% entre os modelos. Tais interações correspondem a aproximadamente 24% para ambos os modelos quando comparadas com $E_C^{(KF_4K-KF_4K)}$ em ambas as membranas, o que indica um papel importante dessas energias na estabilidade da membrana.

No que se refere às interações que envolvem a componente de van der Waals (por peptídeo), os valores demonstram que E_{vdW} obtidos para a membrana Modelo-C [Modelo-D] são consideravelmente menores em comparação à interação de Coulomb. Assim, verifica-se que E_{vdW} é de aproximadamente -4,71[-4,71] kJ/mol, apresentando a mesma interação tanto para o Modelo-C quanto para o Modelo-D. Este resultado representa aproximadamente 7% da interação $E_{vdw}^{(KF_4K-KF_4K)}$ tanto para o Modelo-C quanto para o Modelo-D.

4.7.4 Resíduos E -Água

A tabela (4.28) demonstra as energias de Coulomb (E_C) e de van der Waals (E_{vdW}) para as membranas analisadas. Para os Modelo-C [Modelo-D], as interações de Coulomb $E_C^{(E-\text{Água})}$, apresentam valores aproximados de -329,77 [-329,99] kJ/mol. Esses

Tabela 4.28: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre o resíduo que compõem os peptídeos EF_4E e KF_4K . E representa o ácido glutâmico das membrana EF_4E e KF_4K (Modelo-C e Modelo-D).

Modelo-C				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-Água	-329,77	$\pm 1,81$	11,39	$\pm 1,65$
EF_4E -Água	-362,46	$\pm 7,68$	-10,76	$\pm 1,84$
Modelo-D				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
E-Água	-329,99	$\pm 7,36$	12,71	$\pm 1,64$
EF_4E -Água	-353,73	$\pm 7,70$	-4,85	$\pm 1,80$

valores apresentam uma variação em menos que 1% entre os modelos. Tais interações correspondem a cerca de 10% [7%] para os modelos quando comparadas com $E_C^{(EF_4E-\text{Água})}$.

Em relação às interações de van der Waals (por peptídeo), os valores para E_{vdW} demonstram aproximadamente 11,39 kJ/mol para o Modelo-C e 12,71 kJ/mol para o Modelo-D, apresentando uma diferença de aproximadamente 11% entre os modelos. Os valores demonstrados pela análise destaca que o Modelo-D é mais repulsivo em relação ao Modelo-C.

4.7.5 Resíduos K -Água

Tabela 4.29: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana] entre o resíduo que compõem os peptídeos EF_4E e KF_4K . O K representa a lisina das membrana EF_4E e KF_4K (Modelo-C e Modelo-D).

Modelo-C				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
K-Água	-159,68	$\pm 5,54$	-5,45	$\pm 1,45$
KF_4K -Água	-194,72	$\pm 6,33$	-27,92	$\pm 1,71$
Modelo-D				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
K-Água	-155,55	$\pm 5,86$	-5,62	$\pm 0,66$
KF_4K -Água	-180,93	$\pm 6,33$	-23,14	$\pm 1,73$

A tabela (4.29) demonstra as energias de Coulomb (E_C) e de van der Waals (E_{vdW}) para as membranas em análise. Para as membrana Modelo-C [Modelo-D], as interações de Coulomb $E_C^{(K-\text{Água})}$, apresentam valores aproximados de -159,68 [-155,55] kJ/mol. Esses valores apresentam uma variação de aproximadamente 2,6% entre os modelos. Tais interações correspondem a interação de aproximadamente em 82% para o Modelo-D e 86% para o Modelo-C quando comparadas com $E_C^{(KF_4K-\text{Água})}$.

Em relação às interações que envolvem a componente de van der Waals (por peptídeo), os valores demonstram que E_{vdW} obtidos para a membrana Modelo-C [Modelo-D] são consideravelmente menores em comparação à interação de Coulomb. Assim, observa-se que E_{vdW} é de aproximadamente -5,45 [-5,62] kJ/mol, apresentando uma diferença de 3% entre os modelos. Tais interações correspondem aproximadamente em 19% para o Modelo-C e para o Modelo-D é de 24% da interação quando comparadas com $E_{vdW}^{(KF_4K-\text{Água})}$.

4.7.6 Peptídeos EF_4E - EF_4E e EF_4E -Água

Tabela 4.30: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_{vdW}) (obtidas por meio do potencial de Lennard-Jones), para as membranas EF_4E - EF_4E e EF_4E -Água Modelo-C [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana]. E representa o ácido glutâmico, F representa a fenilalanina.

Modelo-C				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
EF_4E - EF_4E	-1207,15	± 2,64	-58,35	± 0,70
EF_4E -Água	-362,46	± 7,68	-10,76	± 1,84

A tabela (4.30) apresenta as energias de interação de Coulomb entre os peptídeos-peptídeos, $E_C^{(EF_4E-EF_4E)}$, do Modelo-C, que são de -1207,15 kJ/mol, e entre peptídeo-água, $E_C^{(EF_4E-\text{Água})}$, que são de -362,46 kJ/mol. A interação entre peptídeos é aproximadamente 3,3 vezes maior do que a interação peptídeo-água. Esta diferença substancial está relacionada à força de atração entre as cargas, que determina a energia de interação entre duas moléculas.

Os peptídeos-peptídeos apresentam uma força de atração significativa, devido aos grupos carregados em cada molécula que interagem entre si. Referente a esse aspecto trazidas pelos resíduos de água nos peptídeos, denota-se uma tendência, embora essa afinidade não ser tão forte como nos peptídeos-peptídeos [77].

Quanto à energia de Lennard-Jones, (E_{vdW}), os valores para as interações peptídeo-peptídeo, $E_{vdW}^{(EF_4E-EF_4E)}$, e peptídeo-água, $E_{vdW}^{(EF_4E-\text{Água})}$, são de -58,35 kJ/mol e -10,76 kJ/mol, respectivamente. Isso indica que a interação entre peptídeos é aproximadamente 5,4 vezes maior do que entre peptídeo-água. Com base nos dados apresentados, observa-se que os peptídeos EF_4E tendem a se agrupar entre do que com às moléculas de água. Isso sugere que, em um ambiente aquoso, os peptídeos EF_4E - EF_4E preferem interagir predominantemente uns com os outros, formando agregados, ao invés de se dispersarem na água.

4.7.7 Peptídeos EF_4E-EF_4E e EF_4E-KF_4K

As interações energéticas apresentada na tabela (4.31) entre $E_C^{(EF_4E-EF_4E)}$ [$E_C^{(EF_4E-KF_4K)}$], são iguais a -1207,15 [-240,02] kJ/mol, apresentando uma diferença entre peptídeo-peptídeo EF_4E-EF_4E de aproximadamente 5,2 vezes maior comparado com EF_4E-KF_4K . Isso demonstra que para E_C , os peptídeos $EF_4E - EF_4E$ têm uma tendência a interagir entre si comparado com a interação entre EF_4E-KF_4K .

Tabela 4.31: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_C) (obtidas por meio do potencial de Lennard-Jones), para as membranas EF_4E-EF_4E e EF_4E e KF_4K Modelo-C [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana]. E representa o ácido glutâmico, F representa a fenilalanina e K representa a lisina.

Modelo-C				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
EF_4E-EF_4E	-1207,15	± 2,64	-58,35	± 0,70
$EF_4E - KF_4K$	-240,02	± 6,46	-113,52	± 1,56

Para a energia de interação de van de Waals (E_{vdW}) os valores de $E_{vdW}^{(EF_4E-EF_4E)}$ [$E_{vdW}^{(EF_4E-KF_4K)}$] são iguais a -58,35 [-113,52] kJ/mol respectivamente. Essa última corresponde a uma diferença entre peptídeo-peptídeo EF_4E-EF_4E de aproximadamente 1,9 vezes menor comparado com EF_4E-KF_4K . Embora para E_{vdW} , os peptídeos EF_4E-EF_4E possuir uma interação entre si, eles também apresentam uma maior interatividade entre os peptídeos EF_4E-KF_4K .

4.7.8 Peptídeos KF_4K-KF_4K e KF_4K -Água

Os dados da tabela (4.32), representam as energias do Modelo-C, onde destacam as interações de Coulomb entre os peptídeos-peptídeos $E_C^{(KF_4K-KF_4K)}$ [$E_C^{(KF_4K-Água)}$] iguais a -945,81 [-194,72] kJ/mol. Aproximadamente 4,8 vezes maior comparado com a interação entre peptídeo-água. Para energia de Lennard-Jones $E_{vdW}^{(KF_4K-KF_4K)}$ [$E_{vdW}^{(KF_4K-Água)}$] temos valores iguais à -61,96 [-27,92] kJ/mol.

Tabela 4.32: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_C) (obtidas por meio do potencial de Lennard-Jones), para as membranas KF_4K-KF_4K e EF_4E -Água Modelo-C [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana]. K representa a lisina e E representa o ácido glutâmico.

Modelo-C				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
KF_4K-KF_4K	-945,81	± 3,17	-61,96	± 0,69
$KF_4K-Água$	-194,72	± 6,33	-27,92	± 1,71

Relacionando entre peptídeo-peptídeo (KF_4K-KF_4K) para (E_{vdW}), temos aproximadamente 2,2 vezes maior comparado com peptídeo-água ($KF_4K-Água$). Esses resultados sugerem que as interações peptídeo-peptídeo são significativamente mais fortes do que as interações peptídeo-água, tanto em termos de forças de Coulomb quanto de van der Waals. Isso pode ter implicações importantes para a estrutura e a estabilidade dos peptídeos no sistema estudado.

Para as interações energéticas entre $E_C^{(KF_4K-KF_4K)}$ e $[E_C^{(EF_4E-KF_4K)}]$, na tabela (4.31), temos o valor igual a -945,81 [-240,02] kJ/mol, apresentando para peptídeo-peptídeo ($KF_4K - KF_4K$), aproximadamente 3,9 vezes maior comparado com EF_4E-KF_4K , o que indica que a interação entre os peptídeos ($KF_4K - KF_4K$) é significativamente mais forte.

A energia de interação de van der Waals os valores de $E_{vdW}^{(KF_4K-KF_4K)}$ $[E_{vdW}^{(EF_4E-KF_4K)}]$ são iguais a -61,96 [-113,52] kJ/mol. Apresentando uma interatividade entre ($EF_4E - EF_4E$) tabela (4.31) de aproximadamente 1,8 vezes menor quando comparado com ($EF_4E - KF_4K$).

4.7.9 Peptídeos EF_4E-EF_4E e $EF_4E-Água$

Tabela 4.33: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_C) (obtidas por meio do potencial de Lennard-Jones), para as membranas EF_4E-EF_4E e $EF_4E-Água$ Modelo-D [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana]. E representa o ácido glutâmico.

Modelo-D				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
EF_4E-EF_4E	-1205,66	± 2,58	-59,01	± 0,69
$EF_4E-Água$	-353,73	± 7,70	-4,85	± 1,80

Os valores apresentados na Tabela (4.33) correspondem aos resultados do Modelo-D. As energias de interação de Coulomb entre os peptídeos ($E_C^{EF_4E-EF_4E}$) e ($E_C^{EF_4E-Água}$) são de -1205,66 e -353,73 kJ/mol, respectivamente. Esses resultados indicam que a diferença energética entre as interações peptídeo-peptídeo ($EF_4E - EF_4E$) é aproximadamente 3,4 vezes maior em comparação com as interações peptídeo-água ($EF_4E - Água$).

Para a energia de interação de Lennard-Jones (E_{vdW}), os valores para $E_{vdW}^{(EF_4E-EF_4E)}$ e $E_C^{(EF_4E-Água)}$ são de -59,01 e -4,85 kJ/mol, respectivamente. Isso representa uma variação entre as interações peptídeo-peptídeo ($EF_4E - EF_4E$) de aproximadamente 12,17 vezes maior quando comparada com as interações peptídeo-água ($EF_4E - Água$). Logo, os peptídeos EF_4E têm uma tendência maior a se agrupar entre si do que a se ligar às moléculas de água. Isso demonstra uma significativa preferência dos peptídeos EF_4E por interações entre si, em vez de interações com a água, sugerindo que, em um ambiente aquoso, esses peptídeos formam agregados em vez de se dispersarem.

4.7.10 Peptídeos EF_4E-EF_4E e EF_4E-KF_4K

Tabela 4.34: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_C) (obtidas por meio do potencial de Lennard-Jones), para as membranas EF_4E-EF_4E e EF_4E-KF_4K Modelo-D [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana]. K representa a lisina e E representa o ácido glutâmico.

Modelo-D				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
EF_4E-EF_4E	-1205,66	$\pm 2,58$	-59,01	$\pm 0,69$
$EF_4E - KF_4K$	-247,65	$\pm 7,36$	-121,97	$\pm 1,52$

As interações energéticas entre $E_C^{(EF_4E-EF_4E)}$ e $E_C^{(EF_4E-KF_4K)}$, apresentadas na tabela (4.34), são de -1205,66 e -247,65 kJ/mol, respectivamente. Esses valores indicam que a diferença entre as interações peptídeo-peptídeo ($EF_4E - EF_4E$) é aproximadamente 4,9 vezes maior em comparação com ($EF_4E - KF_4K$).

Para a energia de interação de Lennard-Jones (E_{vdW}), os valores de $E_{vdW}^{(EF_4E-EF_4E)}$ e $E_{vdW}^{(EF_4E-KF_4K)}$ são de -59,01 e -121,97 kJ/mol, respectivamente. Estes resultados demonstram que a diferença entre as interações peptídeo-peptídeo ($EF_4E - EF_4E$) é aproximadamente 2 vezes menor quando comparada com ($EF_4E - KF_4K$).

4.7.11 Peptídeos KF_4K-KF_4K e $KF_4K-\text{Água}$

Tabela 4.35: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_C) (obtidas por meio do potencial de Lennard-Jones), para as membranas $KF_4K - KF_4K$ e $KF_4K-\text{Água}$ Modelo-D [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana]. K representa a lisina.

Modelo-D				
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
KF_4K-KF_4K	-949,60	$\pm 2,87$	-62,01	$\pm 0,75$
$KF_4K-\text{Água}$	-180,93	$\pm 6,33$	-23,14	$\pm 1,73$

Conforme apresentado na tabela (4.35), os resultados obtidos pelo Modelo-D indicam uma energia de interação de Coulomb e de Lennard-Jones, E_{vdW} , entre os peptídeos $E_C^{(KF_4K-KF_4K)}$ e $E_C^{(KF_4K-\text{Água})}$. Para $E_C^{(KF_4K-KF_4K)}$ e $E_C^{(KF_4K-\text{Água})}$, os valores encontrados foram, respectivamente, -949,60 e -180,93 kJ/mol. Isso representa uma diferença de aproximadamente 5,24 vezes maior na interação peptídeo-peptídeo (KF_4K-KF_4K) em comparação com a interação peptídeo-água.

Em relação à energia de interação de Lennard-Jones (E_{vdW}), os valores para $E_{vdW}^{(KF_4K-KF_4K)}$ e $E_{vdW}^{(KF_4K-\text{Água})}$ são, respectivamente, -62,01 e -23,14 kJ/mol. Observa-se, portanto, uma diferença de aproximadamente 2,6 vezes maior na interação peptídeo-peptídeo (KF_4K-KF_4K) em relação à interação peptídeo-água ($KF_4K - \text{Água}$). Esses

resultados sugerem que as interações peptídeo-peptídeo são significativamente mais fortes do que as interações peptídeo-água, tanto em termos de E_C quanto de E_{vdW} .

4.7.12 Peptídeos KF_4K-KF_4K e EF_4E-KF_4K

Tabela 4.36: Média de energia de interação de Coulomb (E_C) e van der Waals (E_C) (obtidas por meio do potencial de Lennard-Jones), para as membranas KF_4K-KF_4K e EF_4E-KF_4K Modelo-D [em kJ/mol por número de peptídeos na membrana]. K representa a fenilalanina e E apresenta a lisina.

	Modelo-D			
	E_C	RMSD	E_{vdW}	RMSD
$KF_4K - KF_4K$	-949,60	$\pm 2,87$	-62,01	$\pm 0,75$
$EF_4E - KF_4K$	-247,65	$\pm 7,36$	-121,97	$\pm 1,52$

Na Tabela 4.36, os resultados evidenciam que as interações energéticas entre os peptídeos $E_C^{(KF_4K-KF_4K)}$ e $E_C^{(EF_4E-KF_4K)}$ são de -949,60 kJ/mol e -247,65 kJ/mol, respectivamente. Isso indica uma variação na interação peptídeo-peptídeo (KF_4K-KF_4K) aproximadamente 3,8 vezes maior em comparação com a interação (EF_4E-KF_4K).

Quanto à energia de interação de Lennard-Jones (E_{vdW}), os valores para $E_{vdW}^{(KF_4K-KF_4K)}$ e $E_{vdW}^{(EF_4E-KF_4K)}$ são de -62,01 kJ/mol e -121,97 kJ/mol, respectivamente. Observa-se uma variação na interação peptídeo-peptídeo (KF_4K-KF_4K) cerca de 1,9 vezes menor em comparação com a interação peptídeo-peptídeo (EF_4E-KF_4K). Estes resultados sugerem que as interações intramoleculares no peptídeo KF_4K são substancialmente mais intensas do que as interações intermoleculares com o peptídeo EF_4E , o que pode ser atribuído à maior afinidade energética entre as cadeias idênticas de KF_4K .

4.7.13 Conclusões das Análises Energéticas

O intuito é comparar as interações energéticas entre os dois modelos. A fim de entender a influência que a interação energética ocorre quando utilizando os mesmos peptídeos em diferente formação como apresentado por [6, 100–102].

Apesar das interações $E_C^{(EF_4E-EF_4E)}$ demonstrarem valores para as membranas Modelo-C [Modelo-D] que se diferem em aproximadamente 0,12%. Os resultados para $E_C^{(EF_4E-\text{Água})}$ para o Modelo-C [Modelo-D], apresentam uma diferença chegando a aproximadamente 2,41% menor relacionado para o Modelo-D em comparação ao Modelo-C. As interações $E_C^{(EF_4E-KF_4K)}$ demonstraram resultados para as membranas Modelo-C [Modelo-D] que se diferem em aproximadamente 3,18%.

Os resultados para $E_C^{(KF_4K-\text{Água})}$ para o Modelo-C [Modelo-D] apresentam uma diferença de aproximadamente 7,08% menor em relação ao Modelo-D. As interações $E_C^{(KF_4K-KF_4K)}$ demonstraram resultados para as membranas Modelo-C [Modelo-D] que se diferem em aproximadamente 0,40%.

As interações de van der Waals $E_{vdW}^{(EF_4E-EF_4E)}$ demonstrarem números para as membranas Modelo-C [Modelo-D] que se diferem em aproximadamente 1,13%. Por outro lado, para $E_{vdW}^{(EF_4E-\text{Água})}$, o Modelo-C [Modelo-D] apresentam resultados chegando a uma variação de aproximadamente 54,93%. As interações $E_{vdW}^{EF_4E-KF_4K}$ exibem resultados para as membranas Modelo-C [Modelo-D] que se diferem em aproximadamente 7,44%.

Para $E_{vdW}^{(KF_4K-\text{Água})}$ o Modelo-C [Modelo-D] apresentam resultando chegando a uma diferença de aproximadamente 7,08% menor em relação ao Modelo-D. As interações $E_{vdW}^{(KF_4K-Kf_4K)}$ demonstrarem resultados para as membranas Modelo-C [Modelo-D] que se diferem em aproximadamente 17,12% menor em relação ao Modelo-D.

Nas interações de van der Waals, notamos que as atrações entre peptídeos são mais intensas no Modelo-D, no entanto, quando se trata das interações Peptídeo-Água, o Modelo-C apresenta valores superiores. Isso resulta em um modelo mais hidratado. A partir das análises, podemos observar mesmo as membranas apresentarem os mesmos peptídeos (EF_4E e KF_4K) em sua composição. No entanto, a formação dessas estruturas pode resultar em características que determinam tanto a estabilização estrutural quanto na impermeabilidade da membrana.

Para a energia de Coulomb, as interações elétricas, devido as força eletrostática entre cargas elétricas das membranas, demonstram que o Modelo-D apresenta uma maior estabilização e organização comparada ao Modelo-C.

Para interações de van der Waals, observamos que mesmo as atrações entre peptídeos-peptídeos serem maior entre o Modelo-D, as atrações entre Peptídeo-Água, apresentam valores maiores para o Modelo-C, resultando em um modelo mais hidratado. Isso pode estar relacionada por uma semelhança de formação e exposição dos modelos ao meio de solvente na membrana Modelo-C em relação ao Modelo-D. Esse fenômeno é notado na região superficial da membrana, onde os resíduos polares dos peptídeos estão localizados. As semelhanças de interatividade também ocorrem para os Modelos-A [Modelo-B], mostrando que independente de sua formação, as interações são análogas.

Em geral, pode-se indicar que energeticamente, as duas membranas são muito semelhantes apesar da alteração estrutural indicada. Tal análise é válida para as interações com moléculas de água. Essa característica pode estar relacionada a uma semelhança na formação e exposição dos modelos ao meio solvente no Modelo-C e Modelo-D, especialmente na região da superfície da membrana onde estão localizados os resíduos polares dos peptídeos [111]. Padrões de interação semelhantes também ocorrem para os modelos de membrana de peptídeo no Modelo-A e Modelo-B, mostrando que, independentemente de sua formação, as interações energéticas são semelhantes. Assim, em termos de considerações energéticas, podemos confirmar que a estrutura alternada proposta por Yang Hu *et al.* [4] para membranas formadas pela mistura dos dois peptídeos estudados aqui é viável.

4.8 Perfil de Densidade de Massa do Modelo-C e Modelo-D

Neste t3pico, ser3a destinado para a an3lise do perfil de distribu33o de massa nas membranas do Modelo-C e Modelo-D. Conforme apresentado anteriormente, comando *gmx density* foi utilizado no por meio do *software* GROMACS com a finalidade de obter as an3lises de distribu33o de massa. As figuras a seguir demonstra os perfis de densidade de massa dos pept3deos nas dire33es *x*, *y* e *z*.

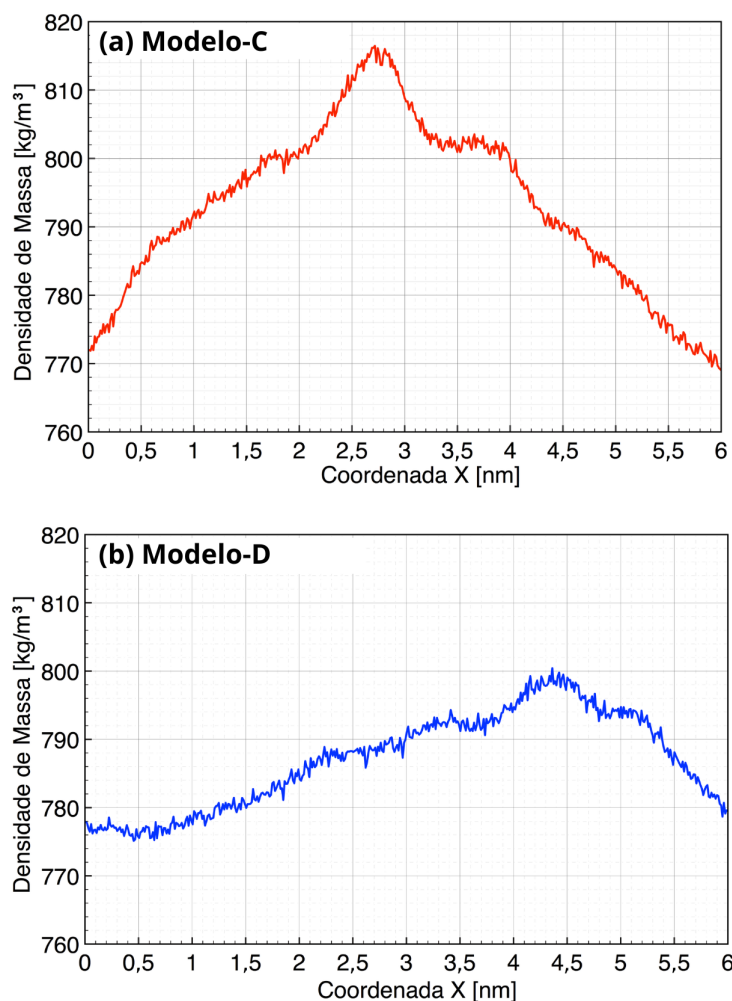


Figura 4.17: (a) Distribu33o de massa em fun33o da coordenada *x* da caixa de simula33o para as Membrana Modelo-C (a) e Modelo-D (b).

A figura 4.17(a) especifica os perfis de densidade de massa dos pept3deos na dire33o *x* da caixa de simula33o para a membrana Modelo-C. A partir desta figura, observa-se que os pept3deos est3o agrupados em estruturas que se assemelham a blocos. A figura 4.17(b) destaca a distribu33o de massa dos pept3deos na membrana referente ao Modelo-D, tamb3m na dire33o *x* da caixa de simula33o. A organiza33o dos pept3deos se d3a em forma de blocos, no entanto, a principal diferen3a 3 que, no Modelo-D, os pept3deos

estão concentrados em um espaçamento mais distribuído em comparação com o Modelo-C. Isso indica uma maior distribuição dos peptídeos na membrana do Modelo-D.

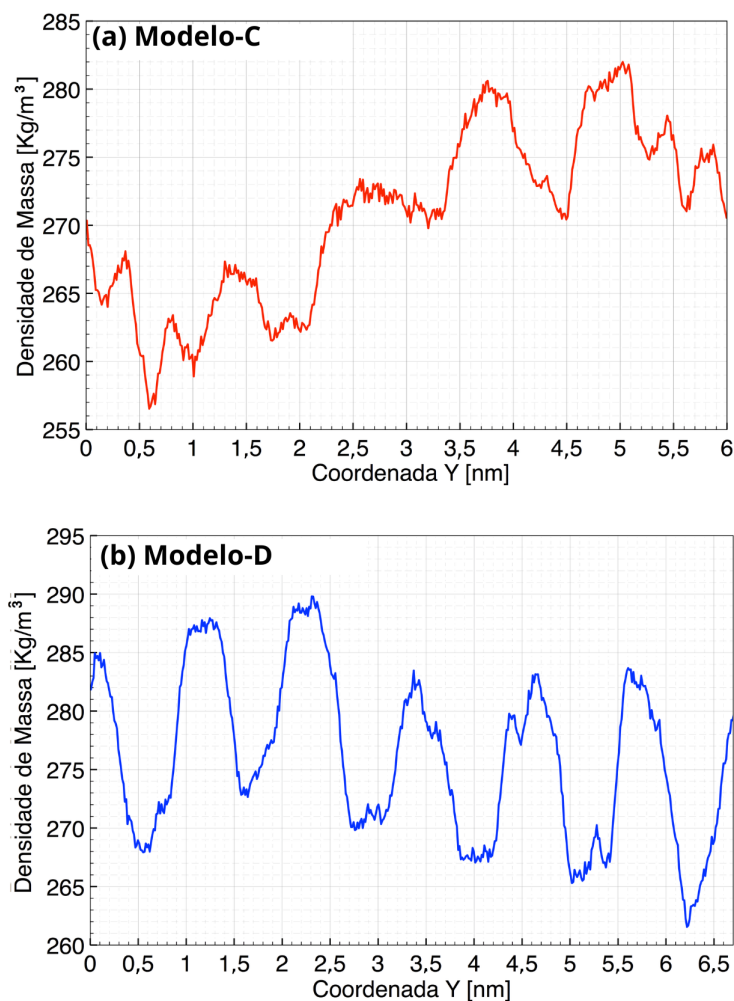


Figura 4.18: (a) Distribuição de massa em função da coordenada y da caixa de simulação para as Membrana Modelo-C: (a) e Modelo-D (b).

Como pode ser observado pelo perfil de massa das figuras (4.18) (a) - (4.18)(b), as membranas demonstram uma organização com característica laminar devido ao seu agrupamento de massa em blocos. Observa-se que tais agrupamentos encontram-se localizados em regiões bem definidas no espaço. Ao longo do eixo y da caixa de simulação, observamos a presença de picos distintos na distribuição da densidade de massa. Esses picos representam cada lâmina peptídica individual na estrutura que estamos analisando. Quando examinamos a membrana Modelo-C [Modelo-D], encontramos que as distâncias médias dos espaçamentos laminares dos peptídeos são de $1,24 \text{ nm}$ para o Modelo-C e $1,84 \text{ nm}$ para o Modelo-D.

Esses valores indicam as distâncias de separação entre as cadeias laterais dos peptídeos na estrutura da membrana. É interessante notar que esses valores estão bastante próximos aos resultados apresentados na literatura destacado por Andrade *et al.* [90] que

relata uma distância de cerca de $1,05 \text{ nm}$. Isso sugere que nossos resultados estão em boa concordância com os estudos anteriores, reforçando a validade de nossas simulações e análises.

Os resultados indicam que o Modelo-D gera uma estrutura na qual as lâminas peptídicas estão mais bem distribuídas. Isso implica que a membrana do Modelo-D apresenta um nível superior de auto-organização em comparação com o Modelo-C. Esta maior organização pode resultar em uma hidratação menor no Modelo-D em relação à estrutura do Modelo-C. De fato, é importante ressaltar que a estrutura do Modelo-C demonstra uma interação mais intensa entre os peptídeos e a água. Essa maior interação pode ser consequência da menor organização da nanoestrutura do Modelo-C quando comparada à membrana do Modelo-D.

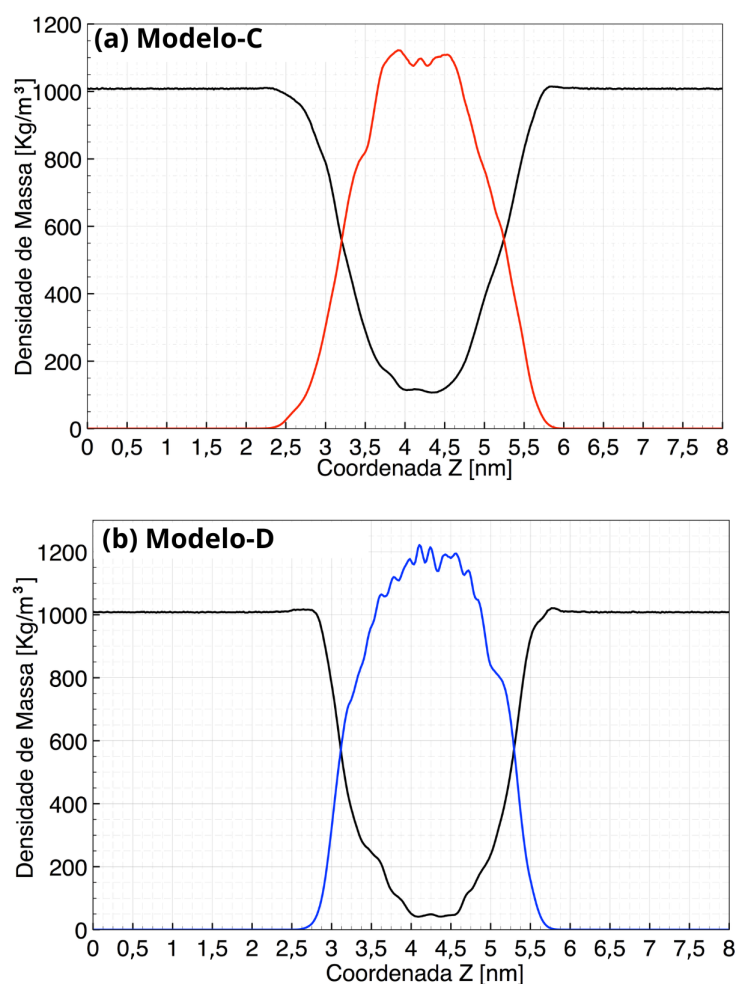


Figura 4.19: (a) Distribuição de massa em função da coordenada z da caixa de simulação para as Membrana Modelo-C: (c) e Modelo-D (d). Linha vermelha = Distribuição de massa dos peptídeos Modelo-C, Linha azul = Distribuição de massa dos peptídeos Modelo-D e Linha Preta = Distribuição de massa das moléculas de água.

As figuras 4.19(a) e (b) ilustram de maneira clara e precisa o perfil de densidade de massa dos peptídeos e das moléculas de água. Esses perfis são apresentados em função

do eixo z da caixa de simulação. Ao analisar essas figuras, é possível observar o valor da espessura das membranas. Este valor é obtido medindo a distância entre as intersecções do perfil de massa do peptídeo e da água, que representam os limites da membrana. Além disso, é importante destacar que, devido à característica hidrofóbica do resíduo (F), as membranas do Modelo-D apresentam uma menor infiltração de água em comparação com o Modelo-C. Isso sugere que a presença do resíduo (F) contribui para a impermeabilidade da membrana, impedindo a passagem de moléculas de água.

Se considerarmos a intersecção do perfil de densidade de massa para peptídeos e água, que representa 60% no perfil de densidade de massa das moléculas de água, as membranas do Modelo-C têm uma espessura de aproximadamente $2,04 \pm 0,02 \text{ nm}$, enquanto as do Modelo-D têm uma espessura de aproximadamente $2,17 \pm 0,04 \text{ nm}$. Isso significa que a espessura das membranas do Modelo-D é 6,37% maior do que a do Modelo-C.

Por outro lado, ao considerar a intersecção do perfil de densidade de massa para peptídeos e água, que representa 30% no perfil de densidade de massa das moléculas de água, as membranas do Modelo-C têm uma espessura de aproximadamente $2,57 \pm 0,02 \text{ nm}$, enquanto as do Modelo-D têm uma espessura de aproximadamente $2,41 \pm 0,03 \text{ nm}$. Esta análise mostra uma variação percentual de aproximadamente 6,23%, indicando que, neste caso, as membranas do Modelo-C são mais espessas do que as do Modelo-D. Essas observações são essenciais para entender as propriedades estruturais e funcionais das membranas analisadas.

A análise dos perfis de densidade de massa dos peptídeos e das moléculas de água revela diferenças marcantes na espessura e na permeabilidade das membranas dos Modelos-C e Modelo-D. Observou-se que o Modelo-D apresenta uma menor infiltração de água, o que é atribuído à característica hidrofóbica do resíduo (F). Isso resulta em uma membrana significativamente mais impermeável e ligeiramente mais espessa em comparação com a membrana observada no Modelo-C. Essas observações são cruciais para a compreensão das propriedades estruturais e funcionais das membranas, ressaltando a importância do resíduo (F) na modulação da permeabilidade e na manutenção da integridade das membranas.

4.8.1 Comparação do Perfil de Densidade de Massa do Modelo-A, Modelo-B, Modelo-C e Modelo-D

Ao analisar a variação percentual apresentado no gráfico (4.20-a) entre os modelos estudados, observamos que a variação no Modelo-C em relação ao Modelo-A foi de 4,7% para 60% no perfil de densidade de massa das moléculas de água. tal resultado pode estar relacionado à maneira como os resíduos estão organizados no Modelo-C em comparação com o Modelo-A.

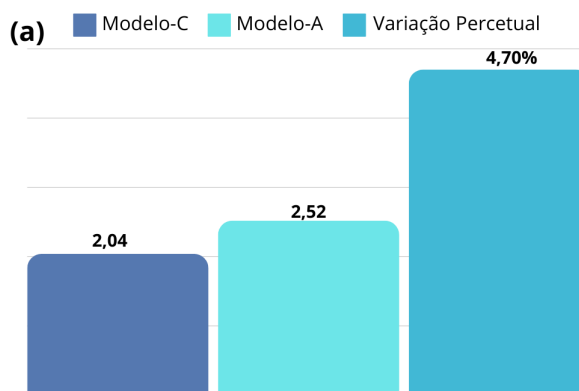


Figura 4.20: Variação percentual para 60% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre os Modelo-C em relação ao Modelo-A.

Quando comparamos o Modelo-C com o Modelo-B, gráfico 4.21(a), a diferença percentual entre os modelos foi de aproximadamente 6,86%. O Modelo-D com o Modelo-A gráfico 4.21(b), a diferença foi de aproximadamente 1,88% para o mesmo percentual do perfil de densidade de massa das moléculas de água. Já a diferença entre o Modelo-D e o Modelo-B, gráfico 4.21(c), a variação percentual foi de 6,86%.

Da mesma maneira, observa-se a diferença ao comparar o Modelo-C com o Modelo-B e o Modelo-D em relação ao Modelo-A, e a diferença entre o Modelo-D e o Modelo-B, também podem ser atribuídas às diferentes formações dos resíduos nesses modelos.

O gráfico 4.22(a), apresenta a análise da espessura da membrana para o percentual de infiltração de água mais baixo 30% é necessária para comparar a densidade de massa com outros modelos. A espessura das membranas Modelo-C e Modelo-D apresenta uma variação percentual de aproximadamente 6,23% entre os dois modelos.

Ao examinar a diferença percentual para 30% do perfil de densidade de massa e das moléculas de água entre o Modelo-C, gráfico 4.23(a), quando comparado ao Modelo-A, apresentou uma variação de 1,98%. Ao avaliar o Modelo-C em relação ao Modelo-B, gráfico 4.23(b), a diferença foi de 5,33% para o mesmo perfil de densidade de massa dos peptídeos e das moléculas de água.

O gráfico 4.24(a), apresenta a comparação entre o Modelo-D em relação ao Modelo-A, gráfico, a variação observada foi de aproximadamente 4,56%. Essa variação se refere ao mesmo perfil de densidade de massa dos peptídeos e das moléculas de água. Ao analisar o Modelo-D em comparação com o Modelo-B gráfico 4.24(b), a diferença encontrada foi de cerca de 1,24%. Estas variações percentuais indicam diferenças no perfil de densidade de massa dos peptídeos e das moléculas de água entre os diferentes modelos analisados.

Os resultados demonstram que, embora as membranas sejam compostas pelos

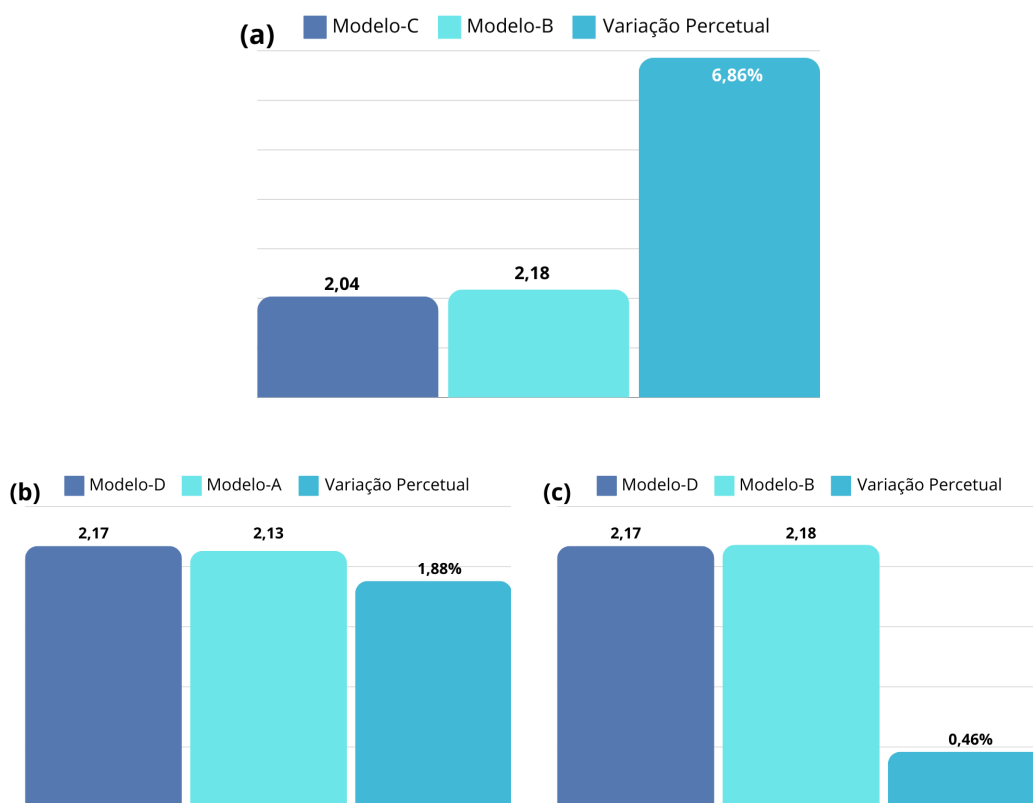


Figura 4.21: Variação percentual para 60% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre: (a) Modelo-C em relação ao Modelo-B, (b) Modelo-A em relação ao Modelo-A, (c) Modelo-D em relação ao Modelo-B.

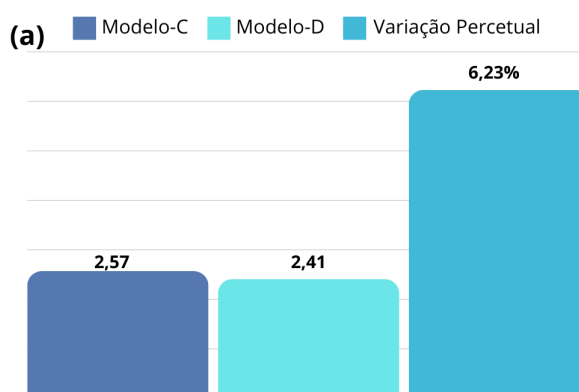


Figura 4.22: Variação percentual para 30% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre: (a) Modelo-C em relação ao Modelo-D.

mesmos resíduos, a posição desses resíduos na formação das membranas resulta em variações no perfil de densidade de massa e nas moléculas de água. Observa-se também que, a membrana Modelo-C possui maior infiltração de água em comparação com os Modelos-D, Modelo-A e Modelo-B. A interação mais intensa de água na superfície do Modelo-C resulta em uma hidratação superior em relação às demais membranas.

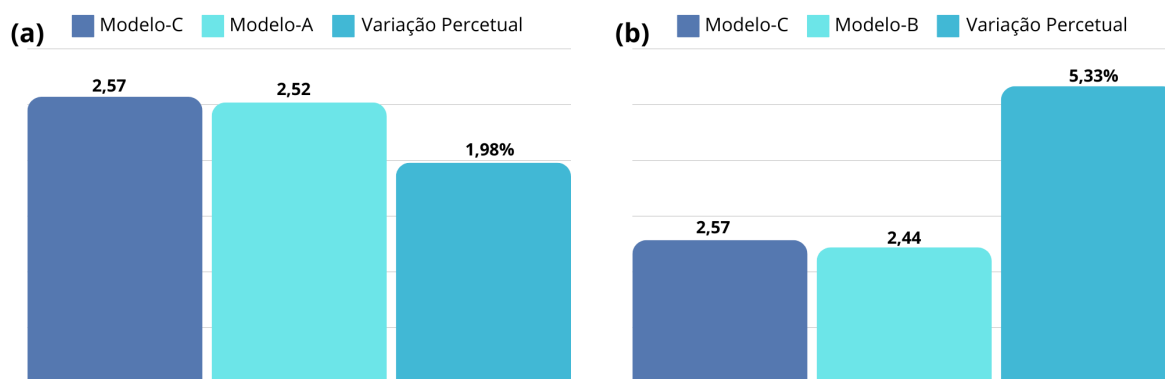


Figura 4.23: Variação percentual para 30% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre: (a) Modelo-C em relação ao Modelo-A e (b) Modelo-C em relação ao Modelo-B.

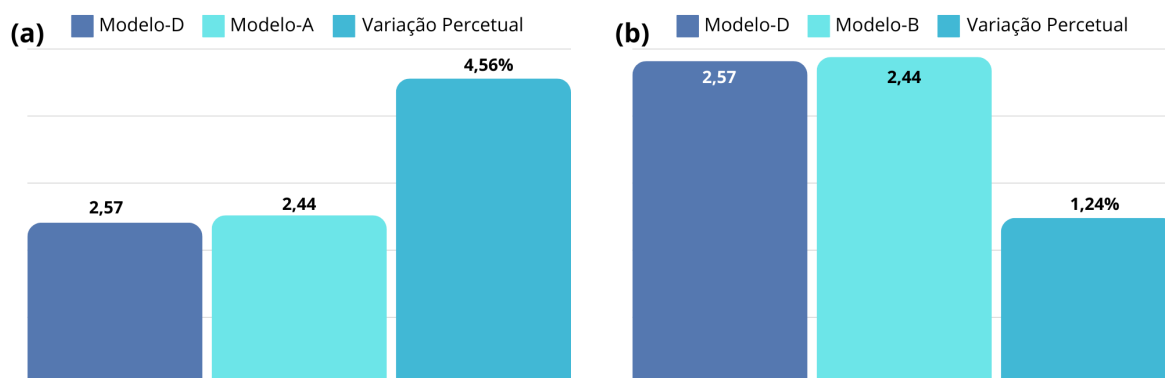


Figura 4.24: Variação percentual para 30% no perfil de densidade de massa das moléculas de água entre: (a) Modelo-D em relação ao Modelo-A e (b) Modelo-D em relação ao Modelo-B.

4.9 Análise Estrutural dos Modelo-C e Modelo-D

A escolha dos átomos, independentemente da composição química, é crucial para realizar cálculos precisos das características estruturais das superfícies, conforme mencionado Santos e colaboradores [112]. Isso significa que a seleção de átomos adequados pode influenciar significativamente os resultados desses cálculos.

Além disso, conforme indicado na seção (4.3), os cálculos e análises realizados pelo *software* SuAVE fornecem informações valiosas sobre as características da superfície. Essas informações são obtidas principalmente devido à seleção cuidadosa dos átomos usados nos cálculos.

Para a formação da membrana dos Modelo-C, foi escolhido o átomo de carbono (C) do Ácido Glutâmico (E) para compor a superfície do Modelo-C conforme apresenta a figura 4.25(a). Essa escolha foi feita devido à distribuição dos peptídeos ao longo da membrana.

Na formação do Modelo-D, figura 4.25(b), apresenta uma distribuição de peptídeos distinta, o ponto de amostragem selecionado para as camadas superior e inferior da bicamada foi o átomo de hidrogênio (H) da lisina (K). Essa escolha ocorreu porque esses átomos estão situados perto da interface hidrofílica.

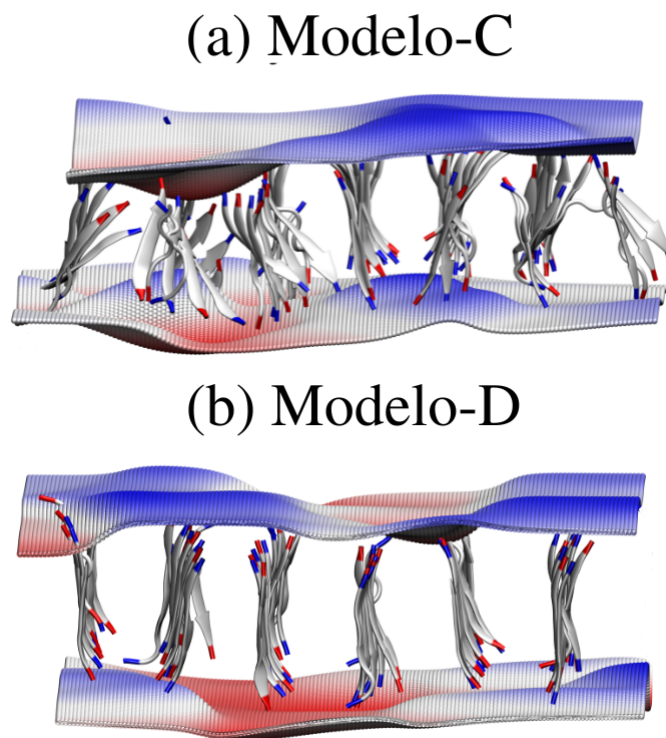


Figura 4.25: Membranas (a) Modelo-C, (b) Modelo-D das superfícies criadas pelo *software* SuAVE para a análise da espessura. Os peptídeos estão representados em forma de fitas e as cores azul [vermelho] da superfície representam as cristas [vales] na superfície.

A análise foi realizada com o mesmo rigor dos Modelo-A e Modelo-B. Considerou-se um total de 100.000 configurações em uma grade de pontos de 150:150 ($x:y$). O objetivo era obter a espessura média da trajetória de dinâmica molecular (DM). Os valores obtidos para os Modelo-C e Modelo-D apresentado na figura 4.26 foram de aproximadamente $1,72 \pm 0,06 \text{ nm}$ e $2,27 \pm 0,02 \text{ nm}$, respectivamente. Nota-se que a diferença percentual entre o Modelo-D e o Modelo-C é de aproximadamente 24,22%.

Ao comparar as espessuras dos diferentes modelos, observamos que a espessura do Modelo-C é aproximadamente 19,76% maior em comparação com a do Modelo-A. Analisando o Modelo-B em comparação ao Modelo-C, obtemos uma diferença de 19,8% maior. Quando comparamos o Modelo-D com o Modelo-A, o valor varia em 39,20% maior. O Modelo-D apresenta a espessura de 31,71% maior do que a do Modelo-B.

Os resultados da nossa análise indicam que o Modelo-D apresentam características distintas em comparação com o Modelo-C. Durante a simulação, observamos que a espessura do Modelo-D é menos ondulada. Isso sugere que o Modelo-D tem uma estrutura

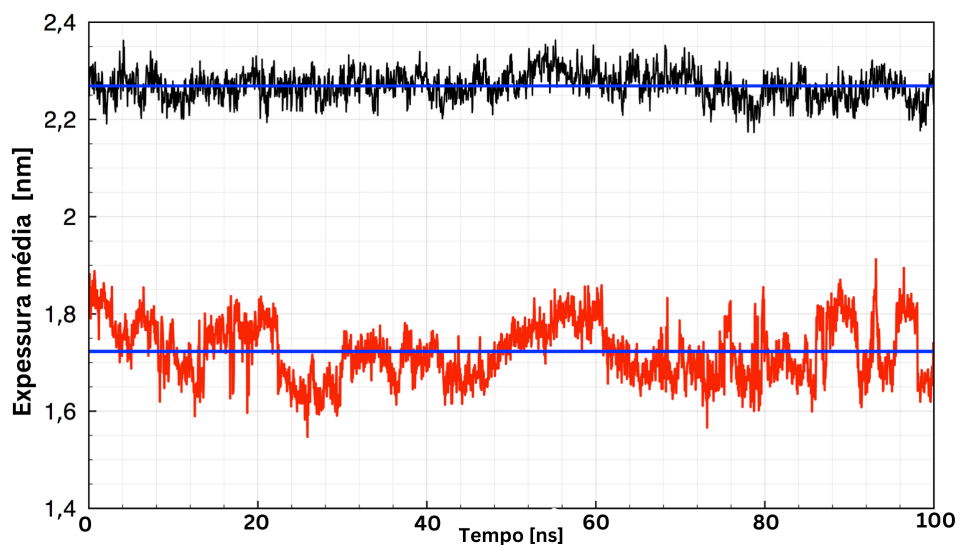


Figura 4.26: Comportamento da espessura das Membranas Modelo-C (em vermelho) e Modelos-D (em preto) ao longo da simulação de dinâmica molecular. Cada ponto corresponde a espessura média para cada configuração salva durante a simulação de 100ns.

mais uniforme e consistente ao longo do tempo. Por outro lado, o Modelo-C demonstra uma maior flexibilidade. Essa flexibilidade pode ser atribuída à maior interação entre os peptídeos e a água no Modelo-C, em comparação com o Modelo-D. Além do mais, notamos que o Modelo-C pode estar associado a uma maior hidratação no centro da membrana. Isso pode ser devido à ordenação no empilhamento das lâminas peptídicas, o que pode relacionar a quantidade de água no centro da membrana. Nossos resultados destacam diferenças significativas na estrutura e comportamento dos diferentes modelos.

4.10 Análise das Ligações de Hidrogênio (LHs) do Modelo-C e Modelo-D Formado por EF_4E e KF_4K .

Neste segmento, introduziremos uma análise sistemática dos resultados adquiridos através do GROMACS para as ligações de hidrogênio nos Modelo-C e Modelo-D, formado por EF_4E e KF_4K . Esta investigação tem como objetivo não apenas examinar as ligações de hidrogênio mencionadas, mas também realizar uma comparação meticulosa desses achados com os observados nos Modelo-A e Modelo-B.

A análise é conduzida aderindo estritamente aos parâmetros previamente aplicados no modelo antecedente. Assim, adotamos os parâmetros de corte para as ligações de hidrogênio (LHs), definindo um ângulo máximo de (30°) e um raio de corte de ($3,5 \text{ nm}$), em conformidade com as recomendações e práticas sugeridas nas referências supracitadas.

4.10.1 Ligações de Hidrogênio entre *Pep-Pep*

Tabela 4.37: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). *Pep* = Peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ns*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C		Modelo-D			
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
Pep-Pep	5,19	0,4 (<i>ns</i>)	19,5	5,91	0,6 (<i>ns</i>)	20,5

A Tabela 4.37 ilustra o número médio de ligações de hidrogênio (LHs) formadas entre peptídeos nas configurações das membranas Modelo-C e Modelo-D. Especificamente, o número médio de LHs entre peptídeos, denotado por (*Pep-Pep*), para o Modelo-C é de aproximadamente 5,19, enquanto para o Modelo-D, esse número é superior, cerca de 5,91. Esses valores indicam a frequência com que os peptídeos interagem através de LHs nas respectivas membranas. Além disso, observa-se que as ligações de hidrogênio se mantêm estáveis durante um período significativo, aproximadamente 0,4 *ns* para o Modelo-C e 0,6 *ns* para o Modelo-D.

Quanto aos valores de energia livre de Gibbs (ΔG), que apresenta a energia associada à formação das LHs, estes estão estimados em aproximadamente de 19,5 kJ/mol para o Modelo-C e 20,5 kJ/mol para o Modelo-D. Estes valores aproximados de ΔG fornecem uma medida quantitativa da força e da estabilidade das ligações de hidrogênio formadas entre os peptídeos nas membranas Modelo-C e Modelo-D.

Ao compararmos as ligações de hidrogênio entre os Modelo-C e Modelo-D, observamos que os modelos apresentam uma varia aproximadamente 13,87% nas ligações de hidrogênio. Isso significa que, em termos percentuais, o Modelo-D tem menos ligações de hidrogênio por unidade de volume de membrana quando comparado ao Modelo-C devido a sua formação inicial na composição dos peptídeos que formam as membranas.

Quando analisamos a duração média dessas ligações, notamos que o Modelo-D exibe uma variação de cerca de 3,33% em comparação com o Modelo-C. Este percentual reflete uma ligeira diminuição na estabilidade temporal das ligações de hidrogênio no Modelo-D, indicando que elas tendem a se manter estáveis por um tempo um pouco menor.

Além disso, a energia necessária para romper essas ligações de hidrogênio no Modelo-D é aproximadamente 4,87% maior do que no Modelo-C. Este aumento percentual sugere que uma maior quantidade de energia é requerida para desfazer as ligações de hidrogênio no Modelo-D, o que pode ser interpretado como uma indicação de ligações mais fortes ou mais estáveis.

Esses dados percentuais destacam o Modelo-D como uma estrutura que, apesar de ter uma densidade menor de ligações de hidrogênio, possui ligações que são mais duradouras e mais resistentes ao rompimento. Isso pode implicar em uma organização

mais eficiente do empilhamento das β -folha na estrutura da membrana, contribuindo para uma maior estabilidade estrutural geral.

4.10.2 Ligações de Hidrogênio entre EF_4E - EF_4E

Tabela 4.38: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos-peptídeos [EF_4E - EF_4E] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). E representa o ácido glutâmico, F representa a fenilalanina e o Pep representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ns). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
EF_4E - EF_4E	0,05	0,2 (ns)	18,1	0,05	0,4 (ns)	19,1
Pep-Pep	5,19	0,4 (ns)	19,5	5,92	0,6 (ns)	20,5

No estudo dos peptídeos (EF_4E - EF_4E), conforme apresentado na tabela (4.38), observou-se que a média de ligações de hidrogênio (LHs) formadas por EF_4E - EF_4E é de aproximadamente 0,05. Este valor representa cerca de 0,97% para o Modelo-C e 0,84% para o Modelo-D em relação as interações peptídeo-peptídeo (Pep - Pep) observadas. Em termos de estabilidade, as membranas analisadas mantiveram-se estáveis por um período de tempo de 0,2 ns Modelo-C e 0,4 ns para Modelo-D.

Analisando a energia necessária para romper essas ligações de hidrogênio, os valores de energia livre de Gibbs (ΔG) estão estimados em torno de 18,1 kJ/mol para o Modelo-C e 19,1 kJ/mol para o Modelo-D. Isso indica a quantidade de energia necessária para desfazer uma ligação de hidrogênio entre os peptídeos.

Ao comparar o Modelo-D com o Modelo-C, especificamente em relação à diferença de ligações de hidrogênio (LHs), o Modelo-D não mostrou uma variação significativa quando medido pelo Modelo-C. No entanto, ao observar o tempo médio de duração dessas ligações, o Modelo-D apresentou uma variação de aproximadamente 50% em comparação com o Modelo-C. Além disso, a força necessária para romper as ligações no Modelo-D variou em cerca de 5,23%, indicando uma pequena diferença na energia necessária para romper as ligações em comparação com o Modelo-C.

4.10.3 Ligações de Hidrogênio entre EF_4E - KF_4K

A tabela (4.39) apresenta as interações envolvendo peptídeos EF_4E - KF_4K com os valores médios aproximados de 5,12 [5,82] LHs (por peptídeo) nas membranas Modelo-C [Modelo-D]. A diferença nas ligações de hidrogênio entre os modelos é de cerca de 12,02%. Isso representa quase 98,65% [98,31%] das interações entre Pep - Pep . Tal interatividade permanece estável por aproximadamente 0,4 [1,5] ns .

Tabela 4.39: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos-peptídeos [$EF_4E - KF_4K$] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). E representa o ácido glutâmico, o F representa a fenilalanina, o K representa a lisina e Pep representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ns). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
$EF_4E - KF_4K$	5,12	0,4 (ns)	19,7	5,82	1,5 (ns)	22,7
Pep-Pep	5,19	0,4 (ns)	19,5	5,92	0,6 (ns)	20,5

Os valores de ΔG para o rompimento dessas ligações representam valores aproximados de 19,7 [22,7] kJ/mol. Para o tempo médio dessas ligações, a diferença do Modelo-D é de aproximadamente 73% em comparação ao Modelo-C, e a variação ΔG para seu rompimento é de aproximadamente 13, 21%. Uma diferença entre os modelos é evidente nesse ponto. O tempo de vida das ligações de hidrogênio que descrevem a interação responsável por manter as membranas coesas é significativamente mais longo no Modelo-D.

4.10.4 Ligações de Hidrogênio entre KF_4K-KF_4K

Tabela 4.40: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos-peptídeos [KF_4K-KF_4K] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). K representa a lisina, F representa a fenilalanina e o Pep representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ns). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
KF_4K-KF_4K	0,02	0,5 (ns)	19,8	0,05	0,5 (ns)	25,8
Pep-Pep	5,19	0,4 (ns)	19,5	5,92	0,6 (ns)	20,5

Na tabela (4.40), são apresentadas as ligações de hidrogênio (LHs) para os peptídeos KF_4K-KF_4K . Os resultados indicam uma média aproximada de 0,02 [0,05] LHs por peptídeo. Observa-se uma diferença nas ligações de hidrogênio de aproximadamente 60% entre os modelos, o que representa cerca de 0,38% [0,84%] do total das interações entre $Pep-Pep$. As ligações de hidrogênio mostram-se estáveis por um período de aproximadamente 0,5 [0,5] ns .

Quanto aos valores de ΔG associados ao rompimento dessas ligações, eles estão estimados em torno de 19,8 [25,8] kJ/mol. A variação de ΔG para o rompimento é de aproximadamente 27,13%.

No caso das interações entre peptídeos da mesma espécie, como EF_4E-EF_4E e KF_4K-KF_4K , o número médio de ligações de hidrogênio não ultrapassa 0,05 LHs por peptídeo em ambos os modelos, com tempo $\leq 0,5 ns$ e $\leq 18 ns$ e a variação da energia livre de Gibbs (ΔG) para essas interações está no intervalo de 19 kJ/mol a 26 kJ/mol.

Embora o número de ligações por peptídeo seja limitado, essas interações são consideradas intensas devido à durabilidade significativa das LHs, com isso a alta barreira de energia representada pelo ΔG dificulta a separação dessas ligações, desempenhando um papel de interações que estrutura a membrana [113].

4.10.5 Ligações de Hidrogênio entre $E-E$

Tabela 4.41: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os resíduos [$E-E$] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). E representa o ácido glutâmico e o Pep representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ns). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
E-E	0,04	0,2 (ns)	18,2	0,05	0,9 (ns)	21,4
Pep-Pep	5,19	0,4 (ns)	19,5	5,92	0,6 (ns)	20,5

Realizamos pesquisas detalhadas em aminoácidos, focando nas ligações entre cada unidade e as possíveis combinações que podem formar. Vamos realizar comparações com as interações entre peptídeos ($Pep-Pep$), pois cada ligação entre as unidades é fundamental para a estrutura geral do peptídeo.

A tabela (4.41), apresenta interações do tipo $E-E$, que destaca resultados para número médio de ligações de hidrogênio em aproximadamente 0,04 para o Modelo-C e 0,05 para o Modelo-D ligações. Esses valores indicam uma diferença de cerca de 20% entre os modelos estudados. Essa variação corresponde a 0,77% para o Modelo-C e 0,84% para o Modelo-D comparado ao do total de interações peptídeo-peptídeo ($Pep-Pep$). As interações se mantêm estáveis por um período de 0,2 ns para o Modelo-C e 0,9 ns para o Modelo-D.

A energia limite para essas interações, representada por (ΔG), é de aproximadamente 18,2 kJ/mol para o Modelo-C e 21,4 kJ/mol para o Modelo-D. O tempo médio de duração dessas ligações no Modelo-D é de 77,77% maior em comparação com o Modelo-C, e a diferença entre os modelos para o rompimento dessas ligações é de cerca de 10,28%. A variação na duração das ligações entre os modelos está relacionada à organização estrutural que inclui os dímeros e a distância entre eles, o que influencia diretamente na formação de ligações de hidrogênio.

4.10.6 Ligações de Hidrogênio entre $F-F$

Na análise da interação $F-F$, conforme apresentado na tabela (4.42), identificamos que os Modelo-C e Modelo-D possuem uma média de 2,25 e 2,59 ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo, respectivamente. Isso representa uma diferença de aproximadamente

Tabela 4.42: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os resíduos [F - F] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). F representa a fenilalanina e o Pep representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ns). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
F-F	2,25	0,7 (ns)	20,9	2,59	1,5 (ns)	22,6
Pep-Pep	5,19	0,4 (ns)	19,5	5,92	0,6 (ns)	20,5

13,12% entre os modelos. No entanto, deve-se considerar que o empilhamento dos anéis aromáticos pode influenciar a formação dessas ligações. A variação nos resultados entre os modelos pode ser atribuída à formação inicial das estruturas. Além disso, essas ligações de hidrogênio correspondem a 43,35% e 43,75% das interações totais de peptídeo-peptídeo (Pep - Pep) nos Modelo-C e Modelo-D.

O tempo de vida médio de uma determinada entidade é estimado em 0,7 ns para o Modelo-C e 1,5 ns para o Modelo-D. Quanto ao valor da energia livre de Gibbs (ΔG), este se encontra na faixa de 20,9 kJ/mol para o Modelo-C e 22,6 kJ/mol para o Modelo-D. Em relação ao tempo médio de duração dessas ligações, observa-se que para o Modelo-D temos uma diferença de aproximadamente 53,33% maior em comparação com o Modelo-C. Além disso, a variação na força necessária para romper essas ligações é de cerca de 7,52% entre os modelos.

Como comparado anteriormente para as interações F - F da membrana EF_4K . Andrade e colaboradores [110], apresenta interações entre F - F aproximadamente à 0,1 LHs, uma variação de aproximadamente 95.5% para Modelo-C e de 96.13% para o Modelo-D. Tal diferença pode estar relacionado a sua formação estrutural.

4.10.7 Ligações de Hidrogênio K - K

Tabela 4.43: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os resíduos [K - K] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). K representa a lisina e o Pep representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ns). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
K-K	0,01	0,4 (ns)	19,6	0,05	5,6 (ns)	25,9
Pep-Pep	5,19	0,4 (ns)	19,5	5,92	0,6 (ns)	20,5

A tabela (4.43) detalha as interações K - K , onde os dados indicam que o número médio de ligações de hidrogênio (LHs) é de aproximadamente 0,01 LHs por peptídeo para o Modelo-C e 0,05 LHs por peptídeo para o Modelo-D. Isso representa uma diferença de 20% entre os modelos.

As ligações de hidrogênio do Modelo-C [Modelo-D] contribuem com cerca de 0,19% [0,84%] para as interações entre peptídeos (*Pep-Pep*). O tempo de vida dessas ligações estão em aproximadamente 0,4 *ns* para o Modelo-C e 5,6 *ns* para o Modelo-D, e a variação da energia livre de Gibbs (ΔG) está estimada entre 19,6 kJ/mol para o Modelo-C e 25,9 kJ/mol para o Modelo-D. O Modelo-D apresenta uma variação de 92,85% em comparação ao Modelo-C, e a variação do valor de (ΔG) necessário para romper essas ligações é de aproximadamente 24,32%.

Quando comparamos as interações para o mesmo resíduo mencionado por Domingos e colaboradores [89], as análises revelam valores próximos a 0,5 LHs. Em comparação com nossos resultados para a mesma interação, observamos uma variação de cerca de 98% menor em relação ao Modelo-C e 90% menor para o Modelo-D. Essa diferença significativa pode estar relacionada à formação da estrutura que foi objeto de análise no estudo citado.

4.10.8 Ligações de Hidrogênio entre $E-F$

Tabela 4.44: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os resíduos [$E-F$] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). E representa o ácido glutâmico e o F representa a fenilalanina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ns*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
E-F	0,61	1,5 (<i>ns</i>)	19,0	0,75	2,9 (<i>ns</i>)	24,3
Pep-Pep	5,19	0,4 (<i>ns</i>)	19,5	5,92	0,6 (<i>ns</i>)	20,5

Considerando a interação entre os resíduos ($E-F$), como apresentado na tabela (4.44), nota-se que o número médio de ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo apresenta uma variação que para o Modelo-C, o valor médio é aproximadamente 0,61 LHs por peptídeo, enquanto para o Modelo-D, o valor é de aproximadamente 0,75 LHs por peptídeo. Esta diferença representa um aumento de 18,66% no número de LHs do Modelo-D em relação ao Modelo-C.

No Modelo-D, a maior quantidade de LHs pode ser relacionada por um arranjo estrutural que favorece a formação de um número maior dessas ligações. Especificamente, essas interações são responsáveis por 11,75% das interações totais entre peptídeos (*Pep-Pep*) para o Modelo-C e de 12,66% para o Modelo-D. Além disso, o tempo de vida estimado dessas ligações de hidrogênio é de 1,5 *ns* para o Modelo-C e 2,9 *ns* para o Modelo-D, indicando uma maior estabilidade das LHs no Modelo-D.

Quanto à variação da energia livre de Gibbs (ΔG), observa-se que, para o Modelo-C, o valor é de aproximadamente 19,0 kJ/mol, enquanto que, para o Modelo-D, é de 24,3 kJ/mol. Isso implica que o Modelo-D apresenta um aumento de 48,27% na variação da energia livre de Gibbs (ΔG) em comparação ao Modelo-C. Adicionalmente, a energia

necessária para romper essas ligações de hidrogênio varia em torno de 21,81%, reforçando a ideia de que as ligações no Modelo-D requerem mais energia para serem desfeitas.

Essa diferença significativa na energia livre de Gibbs entre os dois modelos sugere que o Modelo-D possui interações intermoleculares mais fortes e estáveis. A maior energia necessária para romper as ligações de hidrogênio no Modelo-D indica uma maior robustez estrutural, o que pode ter implicações importantes para a estabilidade e funcionalidade do sistema estudado.

4.10.9 Ligações de Hidrogênio entre E - K

Tabela 4.45: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os resíduos [E - K] do Modelo e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). E representa o ácido glutâmico e o K representa a lisina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ns*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
E-K	1,61	0,3 (<i>ns</i>)	19,0	1,71	0,3 (<i>ns</i>)	18,8
Pep-Pep	5,19	0,4 (<i>ns</i>)	19,5	5,92	0,6 (<i>ns</i>)	20,5

Os dados apresentados na tabela (4.45) indicam que, para a interação entre os resíduos (E - K), o número médio de ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo é de 1,61 para o Modelo-C e 1,71 para o Modelo-D. Isso resulta em uma discrepância de 5,86% entre os dois modelos.

A diferença observada no número de LHs pode ser atribuída às variações estruturais inerentes à formação de cada modelo. No contexto das interações totais entre peptídeos (Pep - Pep), essas ligações contribuem com 31,02% para o Modelo-C e 28,88% para o Modelo-D. O tempo de vida médio dessas ligações é estimado em 0,3 *ns* para ambos os modelos.

Quanto à energia livre de Gibbs (ΔG), os valores são de aproximadamente 19,0 kJ/mol para o Modelo-C e 18,8 kJ/mol para o Modelo-D. Ao analisar a diferença percentual, o Modelo-D requer, em média, 1,06% a mais de trabalho em comparação ao Modelo-C para o rompimento das ligações de hidrogênio.

4.10.10 Ligações de Hidrogênio entre F - K

A tabela (4.46) destaca os resultados relacionado as ligações de hidrogênio entre os resíduos de fenilalanina (F) e lisina (K). Observa-se que o número médio de ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo para a interação (F - K) do Modelo-C [Modelo-D] é de aproximadamente 0,66 [0,76] LHs. Isso corresponde a uma diferença percentual de 13,15% entre os modelos considerados, e representa 12,71% [12,83%] do total das interações comparadas com as interações peptídeo-peptídeo (Pep - Pep).

Tabela 4.46: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os resíduos $[F-K]$ do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). E representa o ácido glutâmico e o K representa a lisina. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ns*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
F-K	0,66	0,9 (<i>ns</i>)	21,5	0,76	2,6 (<i>ns</i>)	24,0
Pep-Pep	5,19	0,4 (<i>ns</i>)	19,5	5,92	0,6 (<i>ns</i>)	20,5

Quanto ao tempo de vida dessas ligações de hidrogênio, os valores médios aproximados são de 0,9 *ns* para o Modelo-C e 2,6 *ns* para o Modelo-D. A energia livre de Gibbs (ΔG) necessária para romper essas ligações é de aproximadamente 21,45 kJ/mol para o Modelo-C e 24,0 kJ/mol para o Modelo-D.

Analisando a variação percentual para a ruptura dessas ligações, o Modelo-D apresenta um valor de aproximadamente 65,38% superior em relação ao Modelo-C. Além disso, a variação de (ΔG) necessária para romper essas ligações é de cerca de 10,62%.

É importante destacar que as interações que contribuem para a coesão da membrana são predominantemente representadas pelo conjunto de resíduos (F) e pelas cabeças polares ácido glutâmico (E) e lisina (K). Os resultados sugerem que as cabeças polares dos peptídeos na estrutura mantêm interações por um período que pode ser aproximadamente 2 a 5 vezes menor em comparação com as interações envolvendo o resíduo (F), o que é crucial para a manutenção da coesão estrutural da membrana.

A figura (4.27) ilustra a configuração das ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos situados no plano (xy), correspondente as membrana Modelo-C e Modelo-D analisados.

A figura (4.28) destaca as ligações de hidrogênio ao longo do plano (xz), assim como a organização das lâminas peptídicas ao decorrer da membrana do Modelo-C e Modelo-D.

4.10.11 Ligações de Hidrogênio entre *Pep-Água*

Tabela 4.47: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos e as moléculas de água [*Pep-Água*] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). *Pep* representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ps*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
<i>Pep-Água</i>	12,85	36,1 (<i>ps</i>)	13,4	11,92	47,0 (<i>ps</i>)	14,1

Analisando as interações entre peptídeos e seus resíduos com as moléculas de água, a tabela (4.47) nos mostra os seguintes resultados. Para as interações entre os

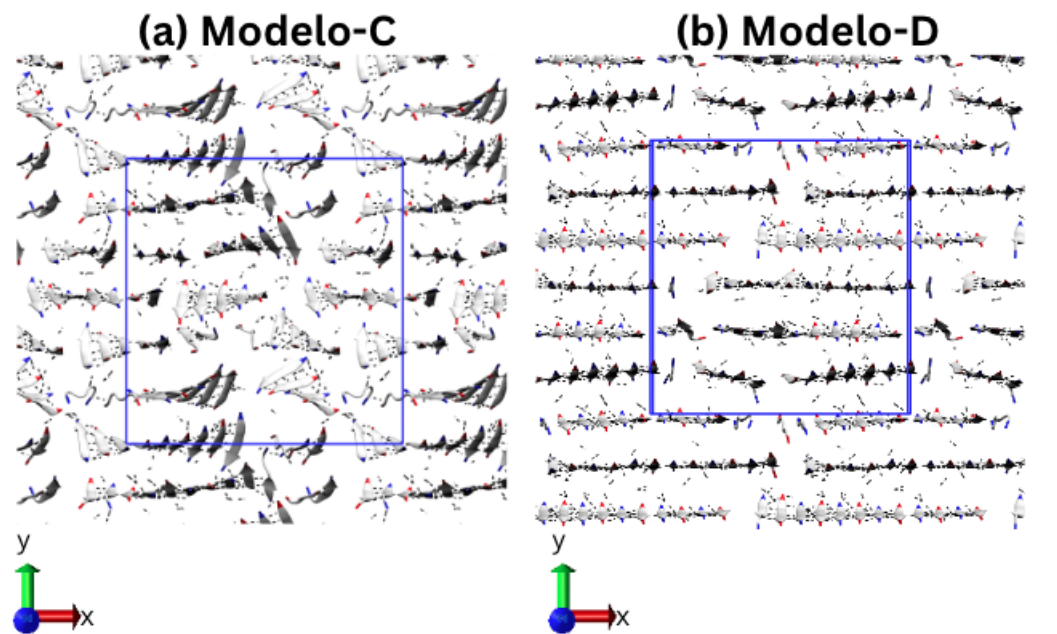


Figura 4.27: Representação das réplicas de LHs em uma visão superficial das organizações das membranas modelo-C (a) e Modelo-D (b) ao longo da caixa de simulação. Os pontilhados pretos representam as ligações de hidrogênio entre os peptídeos que estão representados em formato de fitas. O azul representa a caixa de simulação.

peptídeos e as moléculas de água (*Pep-Água*), temos em cerca de aproximadamente 12,85 [11,92] LHs por peptídeo, com tempo de vida médio aproximado a 36,3 [47,0] *ps* e o ΔG próximo de 13,4 [14,1] kJ/mol.

Nota-se que, no caso das ligações de hidrogênio, o Modelo-D demonstra uma diferença percentual de 7,80% menor em comparação ao Modelo-C. Quando se compara o tempo de vida médio, a variação percentual dessas ligações, verifica-se que o Modelo-D é cerca de 22,76% em relação ao Modelo-C. A variação na força de trabalho necessária para seu rompimento são de 4,96%.

4.10.12 Ligações de Hidrogênio entre EF_4E -Água

Tabela 4.48: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos e as moléculas de água [EF_4E - Água] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). *Pep* representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ps*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
EF_4E -Água	7,95	33,0 (<i>ps</i>)	13,2	7,50	26,9 (<i>ps</i>)	12,7
<i>Pep</i> -Água	12,85	36,1 (<i>ps</i>)	13,4	11,92	47,0 (<i>ps</i>)	14,1

A interação entre EF_4E -Água, conforme indicada na tabela (4.48), os resultados apontam para um número médio de ligações de hidrogênio de aproximadamente 7,95

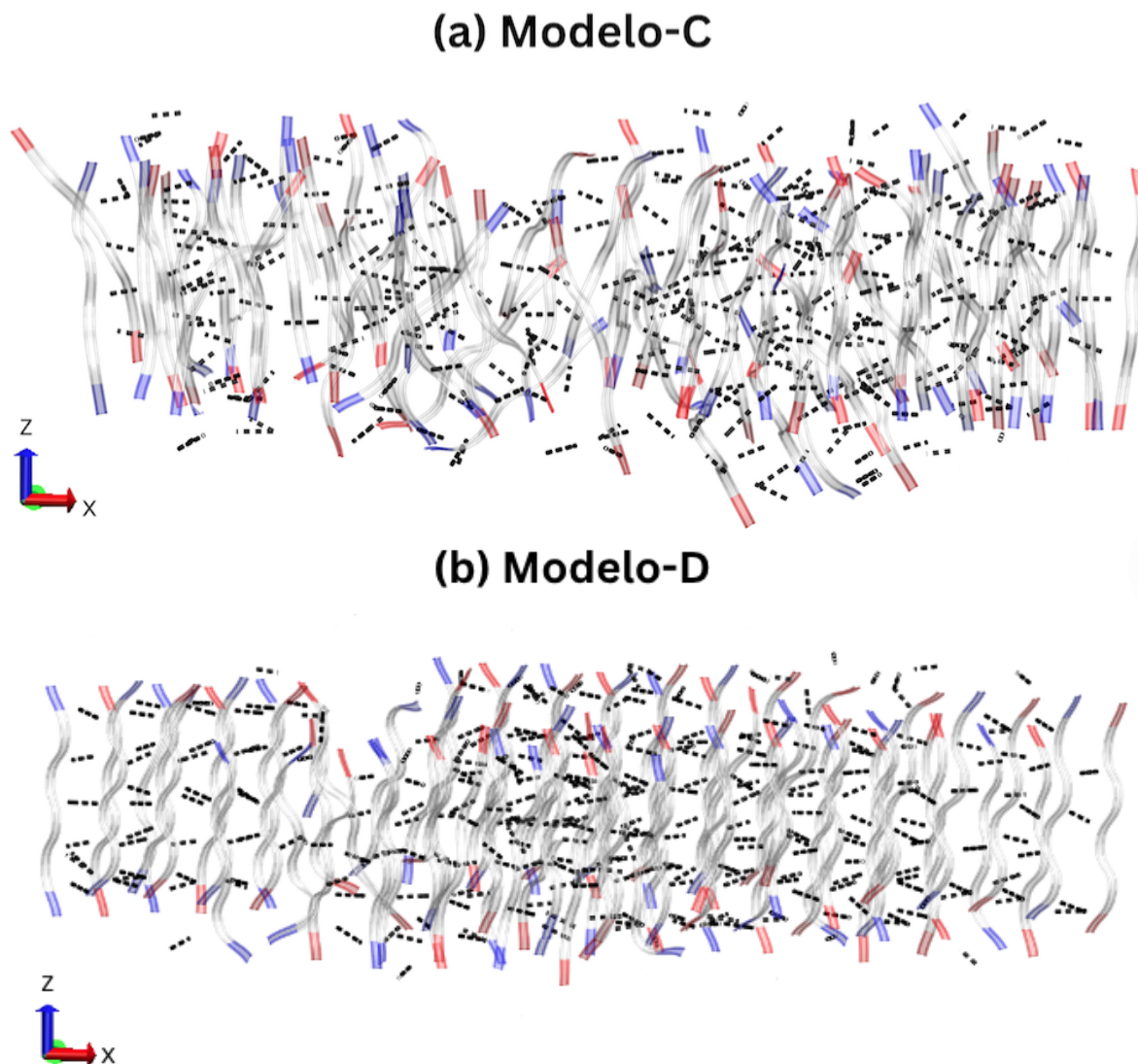


Figura 4.28: Representação das LHs nas membranas Modelo-C (a), Modelo-D (b). As linhas pretas representam as LHs entre os peptídeos que estão representados em formato de fitas. Azul representa o ácido glutâmico (E), o branco representa a fenilalanina (F_4) e o vermelho representa a lisina (K).

para o Modelo-C e 7,50 para o Modelo-D, por peptídeo. Essas ligações evidenciam uma diferença de 6% entre os modelos, contribuindo com 47% para o Modelo-C e 37,08% para o Modelo-D nas interações EF_4E -Água, em comparação com as interações peptídeo-água (Pep -Água). O tempo de vida médio dessas ligações é de cerca de 33,0 ps para o Modelo-C e 26,9 ps para o Modelo-D, enquanto o ΔG é de aproximadamente 13,2 kJ/mol para o Modelo-C e 12,7 kJ/mol para o Modelo-D.

Com base nos dados apresentados, observa-se que, nas ligações de hidrogênio entre EF_4E -Água, o Modelo-D apresenta uma diferença de 6% inferior em comparação ao Modelo-C. Isso significa que a força das ligações de hidrogênio no Modelo-D é menor do que no Modelo-C. Além disso, ao analisar o tempo de vida das ligações de hidrogênio, o Modelo-D mostra um valor 22,67% menor em relação ao Modelo-C. Ou seja, as ligações

de hidrogênio no Modelo-D têm uma duração mais curta do que no Modelo-C, indicando uma menor estabilidade dessas ligações.

Em relação à quebra das ligações, representada pela variação na energia livre de Gibbs (ΔG), o Modelo-D exibe uma variação de aproximadamente 3,93% quando comparado ao Modelo-C. Isso sugere que a energia necessária para quebrar as ligações de hidrogênio no Modelo-D é diferente da necessária no Modelo-C, embora essa diferença seja relativamente pequena.

4.10.13 Ligações de Hidrogênio entre KF_4K -Água

Tabela 4.49: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os peptídeos e as moléculas de água [KF_4K -Água] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). *Pep* representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ps*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
KF_4K -Água	4,91	46,4 (<i>ps</i>)	14,0	4,42	41,3 (<i>ps</i>)	21,4
Pep-Água	12,85	36,1 (<i>ps</i>)	13,4	11,92	47,0 (<i>ps</i>)	14,1

Na tabela (4.49), para as LHs entre os peptídeos e as moléculas de água (KF_4K -Água), os resultados destacam 4,91 [4,42] LHs por peptídeo. Essas ligações são responsáveis por 61, 79% [62, 92%] das interações dos Modelo-C [Modelo-D] entre (KF_4K -Água) equiparado com pep-água. Tempo de vida médio é de aproximado a 46,4 [41,3] *ps* e com ΔG aproximado à 14,0 [21,4] kJ/mol.

Ao analisar o percentual nas ligações de hidrogênio, observa-se que o Modelo-D apresenta uma redução de 11,08% em comparação com o Modelo-C. Isso indica que o Modelo-D possui menos ligações de hidrogênio por peptídeo, o que pode refletir em diferentes propriedades de interação com a água quando comparado ao Modelo-C. Para o tempo de vida, o Modelo-D apresenta um valor referente à 12, 35% menor comparado ao Modelo-C. A força de trabalho para as quebras das ligações, os modelos apresentam uma diferença de aproximadamente 34, 58% maior do Modelo-D em relação ao Modelo-C.

4.10.14 Ligações de Hidrogênio para E -Água

Ao examinar a tabela (4.50), que detalha os resíduos individuais e suas interações com a água, identificamos que a média de ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo para a interação E -Água é de aproximadamente 6,81 para o Modelo-C e 6,69 para o Modelo-D.

O Modelo-C possui uma média de ligações de hidrogênio superior à do Modelo-D, com uma variação que pode chegar a 1,76%. Os valores apresentados na média de ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo, representa 47% das interações entre resíduos

Tabela 4.50: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os resíduos e moléculas de água [E-Água] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). E representa o ácido glutâmico e o Pep representa peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ps). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
E-Água	6,81	25,7 (ps)	12,6	6,69	28,3 (ps)	12,8
Pep-Água	12,85	36,1 (ps)	13,4	11,92	47,0 (ps)	14,1

e água para o Modelo-C e 43,87% para o Modelo-D, quando comparadas às interações peptídeo-água.

O tempo de vida médio dessas ligações é estimado em 25,7 ps para o Modelo-C e 28,3 ps para o Modelo-D. Quanto ao ΔG , que indica a energia livre de Gibbs necessária para a quebra das ligações, os valores são de aproximadamente 12,6 kJ/mol para o Modelo-C e 12,8 kJ/mol para o Modelo-D.

O Modelo-D apresenta um tempo de vida para as ligações de hidrogênio 9,18% maior em comparação ao Modelo-C, enquanto a diferença no ΔG para a quebra dessas ligações é cerca de 1,56% maior no Modelo-C em relação ao Modelo-D. Esses dados sugerem que o Modelo-D pode ter uma estabilidade ligeiramente maior nas suas ligações de hidrogênio, refletida tanto no tempo de vida quanto na energia necessária para a quebra das ligações.

4.10.15 Ligações de Hidrogênio para F -Água

Tabela 4.51: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os resíduos e moléculas de água [F-Água] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). F representa a fenilalanina e Pep representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (ps). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
F-Água	2,37	161,3 (ps)	17,1	1,70	566,7 (ps)	20,2
Pep-Água	12,85	36,1 (ps)	13,4	11,92	47,0 (ps)	14,1

Para F -Água tabela (4.51) os resultados apresentam uma ligação média de hidrogênio aproximado de 2,37 [1,70] LHs por peptídeo. Uma variação percentual do Modelo-D pelo Modelo-C de 39, 41% aproximadamente onde corresponde o percentual de aproximadamente 81, 55% [85, 73%]. Tempo de vida médio igual a 161,3 [566,8] ps com ΔG de aproximadamente 17,1 [20,2] kJ/mol.

Analisando a variação do tempo de vida, temos que, para o Modelo-D em relação ao Modelo-C, valor é aproximado à 71, 54%. A força de trabalho para as quebras das

ligações, os modelos apresentam uma variação de aproximadamente 15,34% maior em relação ao Modelo-D pelo Modelo-C.

Os resultados indicam que a membrana do Modelo-D é menos propícia à infiltração de água em sua região hidrofóbica. As moléculas de água que eventualmente se encontram nessa região, estabelecem ligações de hidrogênio com os resíduos *F*, interagindo até 3,5 vezes mais do que o observado na membrana do Modelo-C. Por outro lado, a membrana do Modelo-C é mais flexível, o que facilita a mobilidade das moléculas de água em seu interior. Isso sugere a possibilidade de que a membrana do Modelo-D tenha uma hidratação interna reduzida; no entanto, as moléculas de água presentes formam ligações de hidrogênio com os aminoácidos dos peptídeos, promovendo assim a rede característica de ligações de hidrogênio desse tipo de material.

Comparando com os resultados apresentados por Andrade e colaboradores [110], as interações entre *F*-Água, que são de 0,1 LHs, apresentam uma variação de aproximadamente 4,21% para o Modelo-C e de 8,54% para o Modelo-D, portanto, este modelo apresenta uma interação reduzida com a água, o que o torna menos hidrofílico e, conseqüentemente, mais estável em comparação ao Modelo-C.

4.10.16 Ligações de Hidrogênio para *K*-Água

Tabela 4.52: Número médio de ligações de hidrogênio (LHs) entre os resíduos e moléculas de água [K-Água] do Modelo-C e Modelo-D (resultados apresentados por número de peptídeos). *F* representa a fenilalanina e o *Pep* representa os peptídeos. O tempo de vida das LHs foi destacado em (*ps*). Valor da variação da energia livre de Gibbs em kJ/mol.

	Modelo-C			Modelo-D		
	LHs	Tempo	ΔG	LHs	Tempo	ΔG
K-Água	3,67	23,7 (<i>ps</i>)	12,3	3,53	28,2 (<i>ps</i>)	12,8
Pep-Água	12,85	36,1 (<i>ps</i>)	13,4	11,92	47,0 (<i>ps</i>)	14,1

A análise da tabela (4.52) revela que, para a interação *K*-Água, observamos uma média de 3,67 [3,53] ligações de hidrogênio (LHs) por peptídeo. Isso representa uma diferença de 3,96% quando comparamos o Modelo-D com o Modelo-C. Essas interações específicas são de grande importância, pois constituem 71,44% para o Modelo-C e 70,38% para o Modelo-D do total de interações entre peptídeo e água (Pep-Água).

O tempo de vida médio é de aproximadamente 23,7 *ps* para o Modelo-C e 28,3 *ps* para o Modelo-D. A variação da energia livre de Gibbs (ΔG) é de cerca de 12,4 [12,8] kJ/mol para o Modelo-C [Modelo-D]. Em relação ao tempo de vida, o Modelo-D apresenta uma variação 16,25% maior em comparação ao Modelo-C. Quanto ao ΔG necessário para a quebra das ligações, os modelos indicam uma variação de aproximadamente 3,12% maior para o Modelo-D em relação ao Modelo-C.

Almeida e colaboradores [108] relataram um valor de ΔG aproximado de 9,8 kJ/mol para as interações entre peptídeos e água. Em contraste, nossos resultados mostram uma energia de interação de aproximadamente 13,4 kJ/mol para o Modelo-C e 14,1 para o Modelo-D kJ/mol entre peptídeos e água, valores estes que são superiores aos apresentados por Almeida e colaboradores [108]. Esses resultados sugerem uma relação direta com a formação estrutural do peptídeo, indicando uma maior estabilidade ou uma interação mais forte com o ambiente aquoso.

4.10.17 Conclusões das Análises de Ligações de Hidrogênio (LHs) do Modelo-C e Modelo-D

Observa-se que a membrana Modelo-C é mais hidratada do que a membrana Modelo-D, mas a duração da interação peptídeo-água e as propriedades energéticas dos LHs entre peptídeos e água são baixas, apresentando uma pequena variação do Modelo-D em relação ao Modelo-C.

Como resultado, a formação do dímero secundário ser simétrico (Modelo-D), afeta sobre tudo a mobilidade da estrutura, tornando-a menos ondulada, mas garantindo que superfície interaja com solvente. Ambas as estruturas podem ser consideradas hidrofílicas, embora a membrana Modelo-D tenha uma hidrofílicidade menor do que a membrana Modelo-C. Devemos também chamar a atenção para os contatos entre o resíduo F e as moléculas de água. Essas interações são menores em comparação com as outras (E -Água e K -Água), mas apresentam um tempo de vida substancialmente mais longo e ΔG mais alto do que as outras. Tal similaridade ocorre também nos Modelo-C e Modelo-D.

As ligações de hidrogênio envolvendo o resíduo F podem estar atuando como um mediador para a ligação entre vários peptídeos/resíduos nesse sentido, e isso é corroborado pela menor penetração de água no limite da área interna (hidrofóbica) da membrana. O fato de essas ligações terem uma vida útil de cerca de 161,26[566,73] ps no Modelo-C e Modelo-D, apoia os resultados anteriores sobre a mobilidade dos peptídeos na estrutura do Modelo-C.

Em resumo, estes resultados indicam que a membrana Modelo-D é menos favorável à infiltração de água na região hidrofóbica. E os resíduos de água que eventualmente se localizam nesta região formam ligações de hidrogênio com os resíduos F , com interações até 3,5 vezes maiores do que as observadas para a membrana Modelo-C. O Modelo-C, por sua vez, é mais flexível e favorece a mobilidade das moléculas de água em seu interior. Isso também sugere que existe a possibilidade de a membrana Modelo-D possuir alguma hidratação em seu interior. No entanto, essas moléculas de água formam ligações de hidrogênio entre os aminoácidos que compõem os peptídeos, promovendo a malha de LHs direcionada característica desse tipo de material [111].

Destaca-se que neste tópico realizamos modelos distintos e nomeamos como Modelo-C e Modelo-D para modelar uma estrutura experimental formada pelo peptídeo EF_4E e K_4K . Nosso estudo ganha relevância no entendimento e compreensão do comportamento dinâmico, energético e estrutural destas membranas. Isso torna possível a viabilização de aplicações e a aspiração de construir nanoestruturas com características específicas para usos futuros.

CONCLUSÕES

Neste trabalho, realizamos a caracterização estrutural e energética de nanomembranas formada pelos peptídeos bola-anfifílicos do tipo EF_4K e EF_4E e KF_4K , por meio de simulação de Dinâmica Molecular atômica. Dois modelos de nanomembranas, denominados Modelo-A e Modelo-B, foram simulados com base na estrutura EF_4K .

Simulamos outros dois modelos, identificados como Modelo-C e Modelo-D, com base na estrutura EF_4E e KF_4K . A diferença entre eles reside na rotação do peptídeo no dímero secundário para EF_4K . No caso das estruturas EF_4E e KF_4K , o Modelo-C e Modelo-D também foram simulados, mas diferem no arranjo dos grupos peptídios, isto é, na formação de peptídeos intercalados. Os resultados estruturais indicam nanomembranas com grau de organização, formando lâminas com o espaçamento característico encontrado em outras nanoestruturas, a saber: 0,44 e 1,17 nm [103].

Para compreender o comportamento energético e dinâmico das nanoestruturas realizamos análises baseadas nas interações energéticas, vdW e nas LHs. Notamos que, as membranas Modelo-A e Modelo-B, apresentam uma diferença de aproximadamente 2% para $E_C^{Pep-Pep}$. Para $E_C^{Pep-Água}$ é de aproximadamente 9%. Com isso a Modelo-B aponta maior interação coulombiana entre os peptídeos em relação à membrana Modelo-A.

Para os Modelo-C e Modelo-D, as membranas apresentam uma diferença de aproximadamente 0,1% para interações $E_C^{EF_4E-EF_4E}$. Além disso, essa diferença é de aproximadamente 3,2% para interações $E_C^{EF_4E-KF_4K}$ e de aproximadamente 0,4% para interações $E_C^{KF_4K-KF_4K}$. Para modelo Pep-Água, a variação foi de aproximadamente 2,4% menor entre o Modelo-C e o Modelo-D, aproximadamente 7,1% menor entre o Modelo-C e o Modelo-D para $E_C^{KF_4K-Água}$. Por outro lado, a membrana Modelo-C apresentou uma maior interação coulombiana com as moléculas de água.

Analisando as LHs entre Peptídeo-Peptídeo, concluímos que as Energias do potencial de Gibbs das ligações de hidrogênio são similares nas nanomembranas do Modelo-A e Modelo-B. É significativo ressaltar que as energias de Gibbs entre peptídeo-peptídeo demonstram estruturas bastante estáveis, em que é necessária uma elevada energia para causar rompimento entre as LHs. Para o tempo de vida das ligações de

hidrogênio da Modelo-B, não apresentam variações comparadas com o Modelo-A. Sendo assim, a Modelo-B tem uma maior rigidez, devido a média de ligações serem maior em relação ao Modelo-A.

Estes resultados corroboram com os dados obtidos para as energias de interação de Coulomb e *vdW*. Eles demonstram que a membrana Modelo-B apresenta uma melhor organização, o que impacta diretamente na sua flexibilidade e, portanto, na sua hidratação. Nas nanomembranas Modelo-B as lâminas peptídicas são mais bem distribuídas e organizadas, constituída por uma malha de LHs que possui elevado tempo de vida (da ordem de *ns*) e elevada energia de rompimento.

Já em relação às interações Peptídeo-água, notamos que as ligações de hidrogênio também destacam energias livre de Gibbs similares comparando as nanomembranas Modelo-A e Modelo-B. Nossos resultados mostram energias de interação de cerca de aproximadamente 14 kJ/mol entre peptídeos e água, valores superiores aos reportados na literatura [103]. Além disso, podemos afirmar que ambas as estruturas são hidrofílicas. No entanto, o Modelo-B apresenta um núcleo menos hidratado em relação à membrana do Modelo-A, que apresenta uma característica mais próxima de uma membrana tipo gel do que a membrana do Modelo-B.

Em resumo, concluímos que a rotação de 180° do dímero que compõe ambos os modelos, Modelo-A e Modelo-B, tem um significativo impacto nas interações energéticas, assim como as ligações de hidrogênio, tempo de vida e a força de trabalho para o rompimento das respectivas ligações. No entanto, a duração das LHs para a membrana Modelo-B é superior à observada para a membrana Modelo-A. Isso sugere que a maior rigidez da membrana Modelo-B pode ser atribuída a esta maior longevidade nas ligações de hidrogênio.

Para os LHs entre Peptídeo-Peptídeo do Modelo-C e Modelo-D, concluímos que as Energias do potencial de Gibbs das ligações de hidrogênio são similares nas nanomembranas Modelo-C e Modelo-D. Ressaltamos que as energias de Gibbs entre peptídeo-peptídeo demonstram estruturas bastante estáveis, onde é necessária uma elevada energia para o rompimento entre as LHs.

O tempo de vida das LHs do Modelo-D é superior à encontrada na membrana Modelo-C. Sendo assim, a membrana Modelo-D tem uma maior rigidez, ou seja, é necessário um tempo maior para o rompimento das ligações de hidrogênio. Estes resultados corroboram os obtidos para as energias de interação de Coulomb e van der Waals, mostrando que a membrana Modelo-D exibe uma organização superior. Isso influencia diretamente em sua flexibilidade e, conseqüentemente, em sua hidratação.

Nas nanomembranas Modelo-D as lâminas peptídicas são mais organizadas, constituída por uma malha de LHs que possui tempo de vida maior (da ordem de *ns*) e elevada energia de rompimento. Em relação às interações entre Peptídeo e água, observamos que as ligações de hidrogênio exibem energias potenciais de Gibbs similares.

Destaca-se a interação $KF_4K - \text{Água}$, que demonstra uma interação mais intensa quando comparada às nanomembranas do Modelo-C.

Os resultados estruturais indicam nanomembranas formando camadas com espaçamento médio de $1,24 \text{ nm}$ [1,84] nm , características da montagem de resíduos F que compõem o núcleo da membrana. No entanto, a análise estrutural e dinâmica das ligações de hidrogênio (LHs) demonstra que o Modelo-C apresenta maior hidratação em seu interior. Esse aspecto contribui para uma mobilidade peptídica superior, aumento na espessura da membrana e menor nível de organização estrutural nas camadas peptídicas características deste material.

Em face de possíveis incertezas no processo experimental de controle de auto-montagem, as membranas podem exibir áreas que se alinham com o Modelo-C, enquanto outras áreas podem se alinhar com o Modelo-D. Isso resulta em estruturas que, parcialmente, possuem maior rigidez em algumas regiões e maior flexibilidade em outras. Assim, torna-se crucial esclarecer essas características dinâmicas e estruturais no nível atômico, conforme revelado por este estudo. Isso é essencial para entender o comportamento de membranas formadas por uma estrutura de resíduos F , cuja configuração lateral é dificultada pela presença de anéis aromáticos.

Assim, nosso estudo se torna fundamental para o entendimento e compreensão do comportamento dinâmico, energético e estrutural destas membranas, viabilizando uma ampla gama de aplicações. Esperamos, por meio deste trabalho, contribuir para a construção de nanoestruturas com características específicas, tais como diferentes graus de rigidez e níveis de hidratação, que podem ser adaptadas para várias utilizações futuras. As potenciais aplicações incluem o encapsulamento e transporte de fármacos, desenvolvimento de novos biomateriais, integração em dispositivos nanotecnológicos avançados, produção de hidroxiapatita, utilização em scaffolds para engenharia de tecidos, desenvolvimento de técnicas para regeneração óssea dentária e tratamentos de remineralização dentária. Ao entender melhor o comportamento e as propriedades dessas membranas, podemos abrir novos caminhos para avanços significativos em diversas áreas da biotecnologia e medicina, contribuindo para melhorias na saúde e na qualidade de vida [4, 20, 21, 34].

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. **Computer simulation of liquids**. [S.l.]: Oxford university press, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 6 e 24.
- [2] GRATISPNG.COM. **Condições Periódicas De Contorno**. <https://www.gratispng.com> p. Disponível em: <<https://www.gratispng.com/png-l52bjy/>>. Citado 2 vezes nas páginas 6 e 25.
- [3] PNGWING. Campo de Força. p. <https://www.pngwing.com/es/free-png-xgkul/download>. Citado 2 vezes nas páginas 6 e 26.
- [4] HU, Y.; LIN, R.; ZHANG, P.; FERN, J.; CHEETHAM, A. G.; PATEL, K.; SCHULMAN, R.; KAN, C.; CUI, H. Electrostatic-driven lamination and untwisting of β -sheet assemblies. **ACS Nano**, v. 10, n. 1, p. 880–888, 2016. ISSN 1936086X. Citado 7 vezes nas páginas 15, 17, 20, 85 e 112.
- [5] Garrett, Reginald H.; Grisham, C. M. **Biochemistry**. [S.l.: s.n.], 2016. 1–23 p. ISBN 978-1-133-10629-6. Citado na página 15.
- [6] VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. [S.l.]: Ed. Médica Panamericana, 2006. Citado 3 vezes nas páginas 15, 48 e 84.
- [7] MURRAY, R. K.; BENDER, D. A.; BOTHAM, K. M.; KENNELLY, P. J.; RODWELL, V. W.; WEIL, P. A. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 29a edição. ed. São Paulo: Lange. ISBN 9788580552812. Citado 3 vezes nas páginas 16 e 40.
- [8] CORREA-SILVA, S. R.; SÁ, L. B. P. C. de; LENGYEL, A.-M. J. Ghrelina e secretagogos do hormônio de crescimento (GHS): modulação da secreção do hormônio de crescimento e perspectivas terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 726–733, jul 2008. ISSN 0004-2730. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000500003&lng=pt&tlng=pt>. Citado na página 16.
- [9] MÖSGES, R.; BACHERT, C.; PANZNER, P.; CALDERON, M. A.; HAAZEN, L.; PIROTTON, S.; WATHELET, N.; DURHAM, S. R.; BONNY, M. A.; LEGON, T.; FRENCKELL, R. von; PFAAR, O.; SHAMJI, M. H. Short course of grass allergen peptides immunotherapy over 3 weeks reduces seasonal symptoms in allergic rhinoconjunctivitis with/without asthma: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 73, n. 9, p. 1842–1850, 2018. ISSN 13989995. Citado na página 16.

- [10] DELAHANTY; KANG, J. Q.; BRUNE, C. W.; KISTNER, E. O.; COURCHESNE, E.; COX, N. J.; COOK, E. H.; MACDONALD, R. L.; SUTCLIFFE, J. S. Maternal transmission of a rare GABRB3 signal peptide variant is associated with autism. **Molecular Psychiatry**, Nature Publishing Group, v. 16, n. 1, p. 86–96, 2011. ISSN 13594184. Citado na página 16.
- [11] AULISA, L.; FORRAZ, N.; MCGUCKIN, C.; HARTGERINK, J. D. Inhibition of cancer cell proliferation by designed peptide amphiphiles. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 3, p. 842–853, 2009. ISSN 17427061. Citado na página 17.
- [12] SMITH, E. L.; PEAKMAN, M. Peptide immunotherapy for type 1 diabetes-clinical advances. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. FEB, p. 1–5, 2018. ISSN 16643224. Citado na página 17.
- [13] MIKHALEVICH, V.; CRACIUN, I.; KYROPOULOU, M.; PALIVAN, C. G.; MEIER, W. Amphiphilic Peptide Self-Assembly: Expansion to Hybrid Materials. **Bio-macromolecules**, v. 18, n. 11, p. 3471–3480, 2017. ISSN 15264602. Citado na página 17.
- [14] MIDDLETON, D. A.; MADINE, J.; CASTELLETTO, V.; HAMLEY, I. W. Insights into the molecular architecture of a peptide nanotube using FTIR and solid-state NMR spectroscopic measurements on an aligned sample. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 52, n. 40, p. 10537–10540, 2013. ISSN 14337851. Citado na página 17.
- [15] ASHKENASY, N.; HORNE, W. S.; GHADIRI, M. R. Design of self-assembling peptide nanotubes with delocalized electronic states. **Small**, v. 2, n. 1, p. 99–102, 2006. ISSN 16136810. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 40.
- [16] DEROSI, D.; CHASSAING, G.; PROCHIANTZ, A. Trojan peptides: The penetratin system for intracellular delivery. **Trends in Cell Biology**, v. 8, n. 2, p. 84–87, 1998. ISSN 09628924. Citado na página 17.
- [17] DUBEY, S.; MODY, N.; SHARMA, R.; AGRAWAL, U.; VYAS, S. P. **Nanobio-materials: Novel nanoplatfoms for protein and peptide delivery**. Elsevier Inc., 2016. 111–146 p. ISBN 9780323428897. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-42866-8.00004-6>>. Citado na página 17.
- [18] LEVIN, A.; HAKALA, T. A.; SCHNAIDER, L.; BERNARDES, G. J.; GAZIT, E.; KNOWLES, T. P. **Biomimetic peptide self-assembly for functional materials**. 2020. 615–634 p. Citado na página 17.
- [19] KIM, C. J.; PARK, J. eun; HU, X.; ALBERT, S. K.; PARK, S. J. Peptide-Driven Shape Control of Low-Dimensional DNA Nanostructures. **ACS Nano**, v. 14, n. 2, p. 2276–2284, 2020. ISSN 1936086X. Citado na página 17.
- [20] HAMLEY, I. W. Self-assembly of amphiphilic peptides. **Soft Matter**, The Royal Society of Chemistry, v. 7, p. 4122–4138, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C0SM01218A>>. Citado 4 vezes nas páginas 17, 18 e 112.

- [21] XU, H.; WANG, J.; HAN, S.; WANG, J.; YU, D.; ZHANG, H.; XIA, D.; ZHAO, X.; WAIGH, T. A.; LU, J. R. Hydrophobic-region-induced transitions in self-assembled peptide nanostructures. **Langmuir**, v. 25, n. 7, p. 4115–4123, 2009. PMID: 19714895. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/la802499n>>. Citado 5 vezes nas páginas 17, 18 e 112.
- [22] YU, Y.-C.; BERNDT, P.; TIRRELL, M.; FIELDS, G. B. Self-Assembling Amphiphiles for Construction of Protein Molecular Architecture. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 50, p. 12515–12520, jan 1996. ISSN 0002-7863. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja9627656>>. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18.
- [23] YU, Y.-C.; TIRRELL, M.; FIELDS, G. B. Minimal lipidation stabilizes protein-like molecular architecture. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 39, p. 9979–9987, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja981654z>>. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18.
- [24] FORNS, P.; LAUER-FIELDS, J. L.; GAO, S.; FIELDS, G. B. Induction of protein-like molecular architecture by monoalkyl hydrocarbon chains. **Biopolymers**, v. 54, n. 7, p. 531–546, dec 2000. ISSN 0006-3525. Disponível em: <[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0282\(200012\)54:7%3C531::AID-BIP60%3E3.0.CO;2-X](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0282(200012)54:7%3C531::AID-BIP60%3E3.0.CO;2-X)>. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18.
- [25] DENG, M.; YU, D.; HOU, Y.; WANG, Y. Self-assembly of peptide-amphiphile C12-A β (11-17) into nanofibrils. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 25, p. 8539–8544, jun 2009. ISSN 15206106. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp904289y>>. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18.
- [26] CAO, M.; LU, S.; ZHAO, W.; DENG, L.; WANG, M.; WANG, J.; ZHOU, P.; WANG, D.; XU, H.; LU, J. R. Peptide Self-Assembled Nanostructures with Distinct Morphologies and Properties Fabricated by Molecular Design. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 9, n. 45, p. 39174–39184, 2017. ISSN 19448252. Citado na página 17.
- [27] HAMLEY, I. W. Lipopeptides for Vaccine Development. **Bioconjugate Chemistry**, v. 32, n. 8, p. 1472–1490, aug 2021. ISSN 1043-1802. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.bioconjchem.1c00258>>. Citado na página 17.
- [28] HAMLEY, I. W.; DEHSORKHI, A.; CASTELLETTO, V.; SEITSONEN, J.; RUOKOLAINEN, J.; IATROU, H. Self-assembly of a model amphiphilic oligopeptide incorporating an arginine headgroup. **Soft Matter**, v. 9, n. 19, p. 4794–4801, 2013. ISSN 1744683X. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 40.
- [29] HAMLEY, I. W. Peptides for vaccine development. **ACS Applied Bio Materials**, v. 5, n. 3, p. 905–944, 2022. PMID: 35195008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acsabm.1c01238>>. Citado na página 17.
- [30] ZHANG, S. Emerging biological materials through molecular self-assembly. **Bio-technology Advances**, v. 20, n. 5, p. 321–339, 2002. ISSN 0734-9750. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975002000265>>. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18.

- [31] VERSLUIS, F.; MARSDEN, H. R.; KROS, A. Power struggles in peptide-amphiphile nanostructures. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 9, p. 3434–3444, 2010. ISSN 14604744. Citado na página 18.
- [32] MARCHI-ARTZNER, V.; LORZ, B.; HELLERER, U.; KANTLEHNER, M.; KESSLER, H.; SACKMANN, E. Selective adhesion of endothelial cells to artificial membranes with a synthetic RGD-lipopeptide. **Chemistry - A European Journal**, v. 7, n. 5, p. 1095–1101, 2001. ISSN 09476539. Citado na página 18.
- [33] CAO, M.; SHEN, Y.; WANG, Y.; WANG, X.; LI, D. Self-Assembly of Short Elastin-like Amphiphilic Peptides: Effects of temperature, molecular hydrophobicity and charge distribution. **Molecules**, v. 24, n. 1, 2019. ISSN 14203049. Citado na página 19.
- [34] MOUSSA, D. G.; FOK, A.; APARICIO, C. Hydrophobic and antimicrobial dentin: A peptide-based 2-tier protective system for dental resin composite restorations. **Acta Biomaterialia**, v. 88, p. 251–265, 2019. ISSN 18787568. Citado 6 vezes nas páginas 19, 20 e 112.
- [35] OHNO, Y.; NAKAJIMA, C.; AJIOKA, I.; MURAOKA, T.; YAGUCHI, A.; FUJIOKA, T.; AKIMOTO, S.; MATSUO, M.; LOTFY, A.; NAKAMURA, S.; HERRANZ-PÉREZ, V.; GARCÍA-VERDUGO, J. M.; MATSUKAWA, N.; KANEKO, N.; SAWAMOTO, K. Amphiphilic peptide-tagged N-cadherin forms radial glial-like fibers that enhance neuronal migration in injured brain and promote sensorimotor recovery. **Biomaterials**, v. 294, p. 122003, mar 2023. ISSN 01429612. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014296122300011X>>. Citado na página 20.
- [36] RYCKAERT, J. P.; BELLEMANS, A. Molecular dynamics of liquid n-butane near its boiling point. **Chemical Physics Letters**, v. 30, n. 1, p. 123–125, 1975. ISSN 00092614. Citado na página 21.
- [37] BAROJAS, J.; LEVESQUE, D.; QUENTREC, B. Simulation of diatomic homonuclear liquids. **Physical Review A**, v. 7, n. 3, p. 1092–1105, 1973. ISSN 10502947. Citado na página 21.
- [38] BONOMI, M.; CAMILLONI, C. **Biomolecular Simulations: Methods and Protocols**. [S.l.]: Springer New York, 2019. (Methods in Molecular Biology). ISBN 9781493996070. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 31.
- [39] FILETI, E. E.; COLHERINHAS, G. Investigating the asymmetry in the EDL response of C60/graphene supercapacitors. **Physical Chemistry Chemical Physics**, Royal Society of Chemistry, v. 21, n. 28, p. 15362–15371, 2019. ISSN 14639076. Citado na página 21.
- [40] LEVINTHAL, C. **Molecular Model-building by Computer**. Scientific American, a division of Nature America, 1964. 42–53 p. Disponível em: <<https://www.jstor.org/stable/24930963>>. Citado na página 21.
- [41] COLHERINHAS, G.; FILETI, E. Molecular description of surfactant-like peptide based membranes. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 118, n. 18, p. 9598–9603, 2014. ISSN 19327455. Citado na página 21.

- [42] X. De Andrade, D.; COLHERINHAS, G. Polar Zipper on a Peptide Nanomembrane: A Characterization by Potential of Mean Force. **Journal of Physical Chemistry B**, 2022. ISSN 15205207. Citado na página 21.
- [43] ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Studies in molecular dynamics. i. general method. **The Journal of Chemical Physics**, v. 31, n. 2, p. 459–466, 1959. Citado na página 22.
- [44] MACHADO, A.; LIRIA, C. W.; PROTI, P. B.; REMUZGO, C.; MIRANDA, M. T. M. **Chemical and enzymatic peptide syntheses: Basic aspects and applications**. 2004. 781–789 p. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000500018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Citado na página 22.
- [45] ABRAMOV, Y. A. **Computational pharmaceutical Solid State Chemistry**. John Wiley e Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2016. v. 21. 1–9 p. ISSN 0038092X. ISBN 9789896540821. Disponível em: <<http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203>>. Citado na página 22.
- [46] Chapter 6 - molecular dynamics in various ensembles. Academic Press, San Diego, p. 139–163, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780122673511500080>>. Citado na página 23.
- [47] NAMBA, A. M.; Da Silva, V. B.; Da Silva, C. H. Dinâmica molecular: Teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Ecletica Química**, v. 33, n. 4, p. 13–24, 2008. ISSN 01004670. Citado na página 23.
- [48] SCOTT, R.; ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. Computer Simulation of Liquids. **Mathematics of Computation**, United States, v. 57, n. 195, p. 442, 1991. ISSN 00255718. Citado 3 vezes nas páginas 23, 31 e 33.
- [49] MADEIRA, L.; VITIELLO, S. A. A função radial de distribuição de pares para sistemas: Lennard-Jones bidimensionais. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 34, n. 4, 2012. ISSN 01024744. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.
- [50] OLIVEIRA, R. d. C. M. T. Simulação por dinâmica molecular de óxidos alcalino-terrosos. **Tese de doutorado. Universidade Federal de São Carlos-UFSCar**, p. 107, 2006. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/4896>>. Citado na página 24.
- [51] BROOKS, B. R.; BRUCCOLERI, R. E.; OLAFSON, B. D.; STATES, D. J.; SWAMINATHAN, S.; KARPLUS, M. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. **Journal of Computational Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 187–217, 1983. ISSN 1096987X. Citado 5 vezes nas páginas 24, 25, 27 e 30.
- [52] WANG, Y.; MCCAMMON, J. A. **Introduction to Molecular Dynamics: Theory and Applications in Biomolecular Modeling**. [S.l.: s.n.], 2004. 1–14 p. ISBN 9781461421450. Citado 5 vezes nas páginas 25, 31, 32 e 33.
- [53] BORN, M.; OPPENHEIMER, R. Zur quantentheorie der molekeln. **Annalen der Physik**, v. 389, n. 20, p. 457–484, 1927. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/andp.19273892002>>. Citado na página 26.

- [54] LEVINE, I. **Quantum Chemistry**. Pearson, 2014. (Pearson advanced chemistry series). Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=ht6jMQEACAAJ>>. Citado na página 26.
- [55] MONTICELLI, L.; TIELEMAN, D. P. Force fields for classical molecular dynamics. **Methods in Molecular Biology**, v. 924, p. 197–213, 2013. ISSN 10643745. Citado na página 26.
- [56] BAYLY, C. I.; MERZ, K. M.; FERGUSON, D. M.; CORNELL, W. D.; FOX, T.; CALDWELL, J. W.; KOLLMAN, P. A.; CIEPLAK, P.; GOULD, I. R.; SPELLMEYER, D. C. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 19, p. 5179–5197, 1995. ISSN 15205126. Citado na página 27.
- [57] BROOKS, B. R.; BROOKS, C. L.; MACKERELL, A. D.; NILSSON, L.; PETRELLA, R. J.; ROUX, B.; WON, Y.; ARCHONTIS, G.; BARTELS, C.; BORESCH, S.; CAFLISCH, A.; CAVES, L.; CUI, Q.; DINNER, A. R.; FEIG, M.; FISCHER, S.; GAO, J.; HODOSCEK, M.; IM, W.; KUCZERA, K.; LAZARIDIS, T.; MA, J.; OVCHINNIKOV, V.; PACI, E.; PASTOR, R. W.; POST, C. B.; PU, J. Z.; SCHAEFER, M.; TIDOR, B.; VENABLE, R. M.; WOODCOCK, H. L.; WU, X.; YANG, W.; YORK, D. M.; KARPLUS, M. CHARMM: The biomolecular simulation program. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 10, 2009. ISSN 1096987X. Citado 11 vezes nas páginas 27, 28, 29 e 30.
- [58] KUNZ, A. P. E.; ALLISON, J. R.; GEERKE, D. P.; HORTA, B. A.; HÜNENBERGER, P. H.; RINIKER, S.; SCHMID, N.; Van Gunsteren, W. F. New functionalities in the GROMOS biomolecular simulation software. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 3, p. 340–353, 2012. ISSN 01928651. Citado na página 27.
- [59] JIANG, D. Z.; LIU, C.; WEI, S. A.; HUANG, J. B. Simulation of molecular dynamics in cellulose pyrolysis. **Journal of Engineering Thermophysics**, v. 30, n. 12, p. 1986–1990, 2009. ISSN 0253231X. Citado na página 27.
- [60] ROBERTSON, M. J.; TIRADO-RIVES, J.; JORGENSEN, W. L. Improved Peptide and Protein Torsional Energetics with the OPLS-AA Force Field. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 11, n. 7, p. 3499–3509, 2015. ISSN 15499626. Citado na página 27.
- [61] BATYS, P.; MORGA, M.; BONAREK, P.; SAMMALKORPI, M. PH-Induced Changes in Polypeptide Conformation: Force-Field Comparison with Experimental Validation. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 124, n. 14, p. 2961–2972, 2020. ISSN 15205207. Citado na página 27.
- [62] EMAMI, F. S.; PUDDU, V.; BERRY, R. J.; VARSHNEY, V.; PATWARDHAN, S. V.; PERRY, C. C.; HEINZ, H. Force field and a surface model database for silica to simulate interfacial properties in atomic resolution. **Chemistry of Materials**, v. 26, n. 8, p. 2647–2658, 2014. ISSN 15205002. Citado na página 27.
- [63] LIU, J.; ZENG, J.; ZHU, C.; MIAO, J.; HUANG, Y.; HEINZ, H. Interpretable molecular models for molybdenum disulfide and insight into selective peptide recognition. **Chemical Science**, v. 11, n. 33, p. 8708–8722, 2020. ISSN 20416539. Citado na página 27.

- [64] BEST, R. B.; ZHU, X.; SHIM, J.; LOPES, P. E.; MITTAL, J.; FEIG, M.; MACKERELL, A. D. Optimization of the additive CHARMM all-atom protein force field targeting improved sampling of the backbone ϕ , ψ and side-chain χ_1 and χ_2 Dihedral Angles. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 8, n. 9, p. 3257–3273, 2012. ISSN 15499626. Citado 3 vezes nas páginas 27, 30 e 40.
- [65] CHARMM Force Fields. <<https://www.charmm.org/archive/charmm/resources/charmm-force-fields/>>. Acessado em 15 de abril de 2024. Citado na página 27.
- [66] KAMBERAJ, H. Implementation of Molecular Dynamics in Simulations. In: _____. **Computer Simulations in Molecular Biology**. Cham: Springer Nature Switzerland, 2023. p. 167–182. ISBN 978-3-031-34839-6. Citado na página 29.
- [67] BEEMAN, D. Some multistep methods for use in molecular dynamics calculations. **Journal of Computational Physics**, v. 20, n. 2, p. 130–139, 1976. ISSN 10902716. Citado na página 31.
- [68] MALASPINA, T.; FILETI, E. E.; COLHERINHAS, G. Elucidating the stability of bolaamphiphilic polypeptide nanosheets using atomistic molecular dynamics. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 19, n. 47, p. 31921–31928, 2017. ISSN 14639076. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 74.
- [69] VERLET, L. Computer "Experiments" on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. **Physical Review**, v. 159, n. 1, p. 98–103, jul 1967. ISSN 0031-899X. Disponível em: <<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0022-3727/9/2/008https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.159.98>>. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 32.
- [70] ANDRADE, D. X. de. Versatilidade estrutural de aminoácidos agregados: design de nanomateriais orgânicos via dinâmica molecular. 2022. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 33.
- [71] SPREITER, Q.; WALTER, M. Classical molecular dynamics simulation with the velocity verlet algorithm at strong external magnetic fields. **Journal of Computational Physics**, v. 152, n. 1, p. 102–119, 1999. ISSN 00219991. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 33.
- [72] JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. [S.l.]: Wiley, 2017. ISBN 9781118825990. Citado na página 32.
- [73] SWOPE, W. C.; ANDERSEN, H. C.; BERENS, P. H.; WILSON, K. R. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters. **The Journal of Chemical Physics**, v. 76, n. 1, p. 637–649, 1982. ISSN 00219606. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 34.
- [74] ZABELL, S. L. **Symmetry and its discontents: essays on the history of inductive probability**. Cambridge University Press, 2005. (Cambridge studies in probability, induction, and decision theory). ISBN 9780521449120,052144912X,0521444705,9780521444705,9780511126369. Disponível em: <<http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=3d7890daf9513cbcf806d1dd61b51daf>>. Citado 5 vezes nas páginas 34 e 35.

- [75] LARANJEIRAS, C. C.; CHIAPPIN, J. R. A construção de uma teoria de ensembles: Antecedentes em Maxwell e Boltzmann. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 30, n. 1, p. 1–11, 2008. ISSN 01024744. Citado na página 35.
- [76] CLEVELAND, C. L.; LANDMAN, U.; BARNETT, R. N. Molecular dynamics of a laser-annealing experiment. **Phys. Rev. Lett.**, American Physical Society, v. 49, p. 790–793, Sep 1982. Citado na página 35.
- [77] PANIAGUA, C. E. d. S. **Química: Debate entre a Vida Moderna e o Meio Ambiente**. Atena Editora, 2021. ISBN 9786557069783. Disponível em: <<https://www.atenaeditora.com.br/post-ebook/3977>>. Citado 3 vezes nas páginas 36, 40 e 80.
- [78] RAISSI, H.; JALBOUT, A. F.; YOOSEFIAN, M.; FAZLI, M.; NOWROOZI, A.; SHAHININ, M.; De Leon, A. Intramolecular hydrogen bonding in structural conformers of 2-amino methylene malonaldehyde: AIM and NBO studies. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 110, n. 4, p. 821–830, mar 2010. ISSN 0020-7608. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qua.21795>>. Citado na página 36.
- [79] Alenka Luzar e David Chandler. Two-Dimensional Raman-THz Spectroscopy of Water. **Journal of Chemical Physics**, v. 291, n. 9, p. 24830–24840, 2016. ISSN 00219606. Disponível em: <<http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.479711>><http://www.pnas.org/content/105/2/437.full><http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1605631113><http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CP03466J><http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jpcclett.6b01766>>. Citado 3 vezes nas páginas 36, 44 e 63.
- [80] LUZAR, A. Resolving the hydrogen bond dynamics conundrum. **Journal of Chemical Physics**, v. 113, n. 23, p. 10663–10675, 2000. ISSN 00219606. Citado 6 vezes nas páginas 36, 37, 62 e 63.
- [81] HAMLEY, I. W. Biocatalysts based on peptide and peptide conjugate nanostructures. **Biomacromolecules**, v. 22, n. 5, p. 1835–1855, 2021. ISSN 15264602. Citado na página 40.
- [82] GERBELLI, B. B.; VASSILIADES, S. V.; ROJAS, J. E.; PELIN, J. N.; MANCINI, R. S.; PEREIRA, W. S.; AGUILAR, A. M.; VENANZI, M.; CAVALIERI, F.; GIUNTINI, F.; ALVES, W. A. Hierarchical Self-Assembly of Peptides and its Applications in Bionanotechnology. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 220, n. 14, p. 1–22, 2019. ISSN 15213935. Citado na página 40.
- [83] ZHANG, S.; GELAIN, F.; ZHAO, X. Designer self-assembling peptide nanofiber scaffolds for 3D tissue cell cultures. **Seminars in Cancer Biology**, v. 15, n. 5 SPEC. ISS., p. 413–420, 2005. ISSN 1044579X. Citado na página 40.
- [84] NAGAI, Y.; UNSWORTH, L. D.; KOUTSOPOULOS, S.; ZHANG, S. Slow release of molecules in self-assembling peptide nanofiber scaffold. **Journal of Controlled Release**, v. 115, n. 1, p. 18–25, 2006. ISSN 01683659. Citado na página 40.
- [85] DAVIES, R. P.; AGGELI, A.; BEEVERS, A. J.; BODEN, N.; CARRICK, L. M.; FISHWICK, C. W.; MCLEISH, T. C.; NYRKOVA, I.; SEMENOV, A. N. Self-assembling β -sheet tape forming peptides. **Supramolecular Chemistry**, v. 18, n. 5, p. 435–443, 2006. ISSN 10610278. Citado na página 40.

- [86] TRENT, A.; MARULLO, R.; LIN, B.; BLACK, M.; TIRRELL, M. Structural properties of soluble peptide amphiphile micelles. **Soft Matter**, v. 7, n. 20, p. 9572–9582, 2011. ISSN 1744683X. Citado na página 40.
- [87] YUAN, S.; CHAN, H. C.; HU, Z. Using PyMOL as a platform for computational drug design. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 7, n. 2, p. 1–10, 2017. ISSN 17590884. Citado na página 40.
- [88] WACHA, A.; BEKE-SOMFAI, T. PmlBeta: A PyMOL extension for building β -amino acid insertions and β -peptide sequences. **SoftwareX**, Elsevier B.V., v. 13, p. 100654, 2021. ISSN 23527110. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.softx.2020.100654>>. Citado na página 40.
- [89] DOMINGOS ALVES, E.; ANDRADE, D. X. de; ALMEIDA, A. R. de; COLHERINHAS, G. Molecular dynamics study of hydrogen bond in peptide membrane at 150–300 K. **Journal of Molecular Liquids**, v. 349, n. Md, p. 1–27, 2022. ISSN 01677322. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 100.
- [90] ANDRADE, D.; OLIVEIRA, L. B. A.; COLHERINHAS, G. Design and analysis of polypeptide nanofiber using full atomistic Molecular Dynamic. **Journal of Molecular Liquids**, v. 302, 2020. ISSN 01677322. Citado 4 vezes nas páginas 40, 43, 59 e 87.
- [91] ABRAHAM, M. J.; MURTOLO, T.; SCHULZ, R.; PÁLL, S.; SMITH, J. C.; HESS, B.; LINDAH, E. Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. **SoftwareX**, v. 1-2, p. 19–25, 2015. ISSN 23527110. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 43.
- [92] KALIBAEVA, G.; FERRARIO, M.; CICCOTTI, G. Constant pressure-constant temperature molecular dynamics: A correct constrained NPT ensemble using the molecular virial. **Molecular Physics**, v. 101, n. 6, p. 765–778, 2003. ISSN 13623028. Citado na página 43.
- [93] OLIVEIRA, L. B.; CARDOSO, W. B.; COLHERINHAS, G. Hydroxylic, sulfur-containing and amidic amino acids in water solution: Atomic charges parameters for computational modeling using molecular dynamics simulation and DFT calculations. **Journal of Molecular Liquids**, v. 339, 2021. ISSN 01677322. Citado na página 43.
- [94] PÁLL, S.; ZHMUROV, A.; BAUER, P.; ABRAHAM, M.; LUNDBORG, M.; GRAY, A.; HESS, B.; LINDAHL, E. Heterogeneous parallelization and acceleration of molecular dynamics simulations in GROMACS. **Journal of Chemical Physics**, v. 153, n. 13, 2020. ISSN 10897690. Citado na página 43.
- [95] SPOEL, D. V. D.; LINDAHL, E.; HESS, B.; GROENHOF, G.; MARK, A. E.; BERENDSEN, H. J. GROMACS: Fast, flexible, and free. **Journal of Computational Chemistry**, v. 26, n. 16, p. 1701–1718, 2005. ISSN 01928651. Citado na página 43.
- [96] JORGENSEN, W. L.; CHANDRASEKHAR, J.; MADURA, J. D.; IMPEY, R. W.; KLEIN, M. L. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 79, n. 2, p. 926–935, 1983. Citado 2 vezes nas páginas 43 e 74.

- [97] DARDEN, T.; YORK, D.; PEDERSEN, L. Particle mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for Ewald sums in large systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 12, p. 10089–10092, 1993. ISSN 00219606. Citado na página 44.
- [98] PARRINELLO, M.; RAHMAN, A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. **Journal of Applied Physics**, v. 52, n. 12, p. 7182–7190, 1981. ISSN 00218979. Citado na página 44.
- [99] Rafael de Sousa, E.; Xavier de Andrade, D.; COLHERINHAS, G. EF4K bola-amphiphilic peptide nanomembrane: structural, energetic and dynamic properties using molecular dynamics. **Journal of Molecular Liquids**, v. 368, n. xxxx, 2022. ISSN 01677322. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167732222021900>>. Citado 4 vezes nas páginas 45, 50, 62 e 73.
- [100] HONIG, B. H.; HUBBELL, W. L.; FLEWELLING, R. F. Electrostatic interactions in membranes and proteins. **Annual Review of Biophysics**, Annual Reviews, v. 15, n. Volume 15, 1986, p. 163–193, 1986. ISSN 1936-1238. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.bb.15.060186.001115>>. Citado 2 vezes nas páginas 48 e 84.
- [101] ROCHA, W. R. Interações intermoleculares. **Caderno temático de Química Nova na Escola**, volume, n. 4, p. 31–36, Maio, 2001. Citado 3 vezes nas páginas 48, 62 e 84.
- [102] NELSON DAVID L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 6. ed. [S.l.]: W.H. Freeman, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 48 e 84.
- [103] ANDRADE, D.; COLHERINHAS, G. A6H polypeptide membranes: Molecular dynamics simulation, GIAO-DFT-NMR and TD-DFT spectroscopy analysis. **Journal of Molecular Liquids**, v. 316, 2020. ISSN 01677322. Citado 3 vezes nas páginas 58, 110 e 111.
- [104] SANTOS, D. E.; PONTES, F. J.; LINS, R. D.; COUTINHO, K.; SOARES, T. A. SuAVE: A Tool for Analyzing Curvature-Dependent Properties in Chemical Interfaces. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 60, n. 2, p. 473–484, 2020. ISSN 15205142. Citado na página 60.
- [105] PACE, C. N. Polar group burial contributes more to protein stability than nonpolar group burial. **Biochemistry**, v. 40, n. 2, p. 310–313, 2001. ISSN 00062960. Citado na página 63.
- [106] ALMEIDA, A. R. de; OLIVEIRA, L. B. A.; COLHERINHAS, G. Solvent effects on the spectroscopic properties of Damascone derivatives: A sequential Monte Carlo/-Quantum Mechanics study. **Chemical Physics Letters**, Elsevier, v. 730, n. May, p. 531–537, 2019. ISSN 00092614. Citado na página 63.
- [107] PROENÇA, B.; OLIVEIRA, L. B. A.; COLHERINHAS, G. Stability and Structural Analysis of A6R Polypeptide Nanosheets: A Theoretical Study Using the Classical Molecular Dynamics Simulation. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 122, n. 42, p. 24445–24453, 2018. ISSN 19327455. Citado na página 63.

- [108] ALMEIDA, A. R. de; ANDRADE, D. X. de; COLHERINHAS, G. Statistical and energetic analysis of hydrogen bonds in short and long peptide nanotapes/nanofibers using molecular dynamics simulations. **Journal of Molecular Liquids**, Elsevier B.V., v. 359, p. 119308, 2022. ISSN 01677322. Citado 5 vezes nas páginas 63, 72 e 108.
- [109] SPOEL, D. V. D.; Van Maaren, P. J.; LARSSON, P.; TÎMNEANU, N. Thermodynamics of hydrogen bonding in hydrophilic and hydrophobic media. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 9, p. 4393–4398, 2006. ISSN 15206106. Citado 3 vezes nas páginas 63 e 64.
- [110] ANDRADE, D. X. de; ALVES, E. D.; ALMEIDA, A. R. de; COLHERINHAS, G. Lamellar peptide structure: Energetic and structural evaluation using molecular dynamics. **Journal of Molecular Liquids**, v. 341, 2021. ISSN 01677322. Citado 4 vezes nas páginas 65, 71, 99 e 107.
- [111] SOUSA, E. R.; COLHERINHAS, G. Theoretical study on symmetric and asymmetric stacking in the self-assembly of bola-amphiphilic peptides into membranes with mixtures of EF4E and KF4K. **Journal of Molecular Liquids**, Elsevier B.V., v. 400, n. February, p. 124535, 2024. ISSN 01677322. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124535>>. Citado 3 vezes nas páginas 73, 85 e 108.
- [112] SANTOS, D. E.; COUTINHO, K.; SOARES, T. A. Surface Assessment via Grid Evaluation (SuAVE) for Every Surface Curvature and Cavity Shape. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 62, n. 19, p. 4690–4701, 2022. ISSN 1549960X. Citado na página 92.
- [113] KUMARA, B. T.; WIJESIRI, N. K.; RATHNAYAKE, P. V. G. M.; RANATUNGA, R. J. K. U. A Re-evaluation of the Free Energy Profiles for Cell-Penetrating Peptides Across DOPC Membranes. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, v. 27, n. 4, p. 2931–2943, 2021. ISSN 1573-3904. Citado na página 98.