

5.5 Estudos de caso 2: Simulações com seis lipídios comuns

Após a validação do modelo utilizando o lipídio PIM₂, a ferramenta foi empregada para gerar e simular sistemas compostos por seis lipídios amplamente utilizados em estudos de membranas biológicas: DPPC, DLPE, DMPC, DOPC, POPC e POPE. Esses lipídios representam diferentes classes estruturais e comportamentais de fosfolipídios, abrangendo desde cadeias saturadas até insaturadas e grupos de cabeças polares distintos. O objetivo desta seção é avaliar a robustez e a generalização do LipidEase na construção e simulação de bicamadas lipídicas variadas, bem como comparar os resultados obtidos com dados de referência da literatura.

5.5.1 Propriedades estruturais de bicamadas lipídicas

A caracterização de bicamadas lipídicas em DM recorre a métricas estruturais e dinâmicas que refletem seu estado físico. Entre as propriedades mais utilizadas estão a espessura da bicamada, a densidade da água, o coeficiente de difusão lateral, o parâmetro de ordem dos deuteronos (S_{CD}) e a área por lipídio (A_{pl}) [30, 87, 75].

5.5.1.1 Área por lipídio (A_{pl})

A área por lipídio (A_{pl}) é uma das propriedades centrais na descrição de membranas, pois está diretamente relacionada ao regime físico (gel, fluido, líquido-ordenado) e ao grau de empacotamento das caudas hidrofóbicas [30, 85]. Em DM, a A_{pl} é obtida a partir das dimensões da caixa de simulação no plano da membrana:

$$A_{pl} = \frac{L_x \cdot L_y}{N_{\text{lipídios/folheto}}}. \quad (5)$$

Valores de referência comumente reportados incluem:

- DPPC: A_{pl} típica na faixa de 0,60–0,64 nm² em fase fluida [27, 85];
- DOPC: A_{pl} na faixa de 0,70–0,72 nm² [7, 76];
- POPE/POPC e outros fosfolipídios: valores compatíveis com simulações e dados experimentais de espalhamento de nêutrons e raios X [54, 75, 52].

Os valores obtidos neste trabalho (Tabela 5.4) encontram-se dentro das faixas relatadas para sistemas análogos na literatura, indicando que as bicamadas geradas pelo *LipidEase* apresentam empacotamento e estado físico consistentes com modelos validados experimentalmente.

5.5.2 DPPC

O sistema de bicamada de DPPC demonstrou uma curva de RMSD normal até completar os 10 ns de simulação (Figura 26a), indicando um certo grau de equilíbrio estrutu-

ral. No entanto, os resultados para a área por lipídio (Figura 26b), com um valor médio de 2.6188 nm^2 , são significativamente mais altos que os valores esperados para DPPC em fase líquido-gel (0.63 nm^2 a 323 K) [27]. Este valor anômalo, combinado com o tempo de simulação de 10 ns e a temperatura de 310 K (próxima à T_m do DPPC), sugere que o sistema pode não ter alcançado um equilíbrio completo ou que houve superexpansão da bicamada. A evolução do sistema (Figura 25) mostra a formação de uma bicamada, mas sua conformação aparenta ser menos compacta, possivelmente correlacionada à baixa solvatação do sistema.

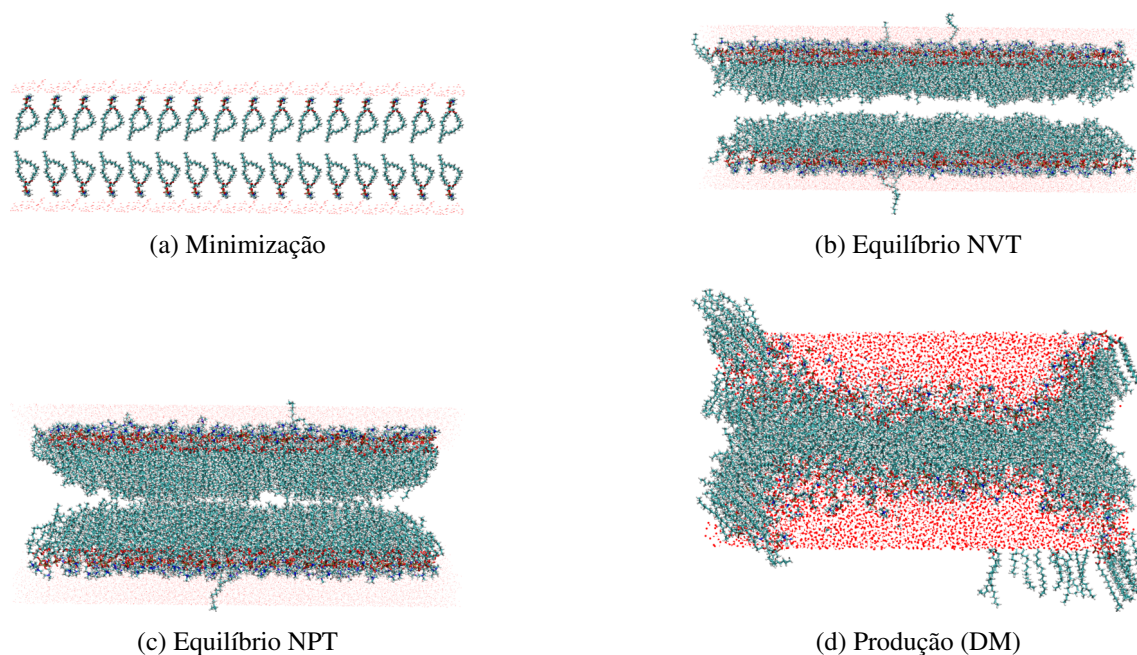
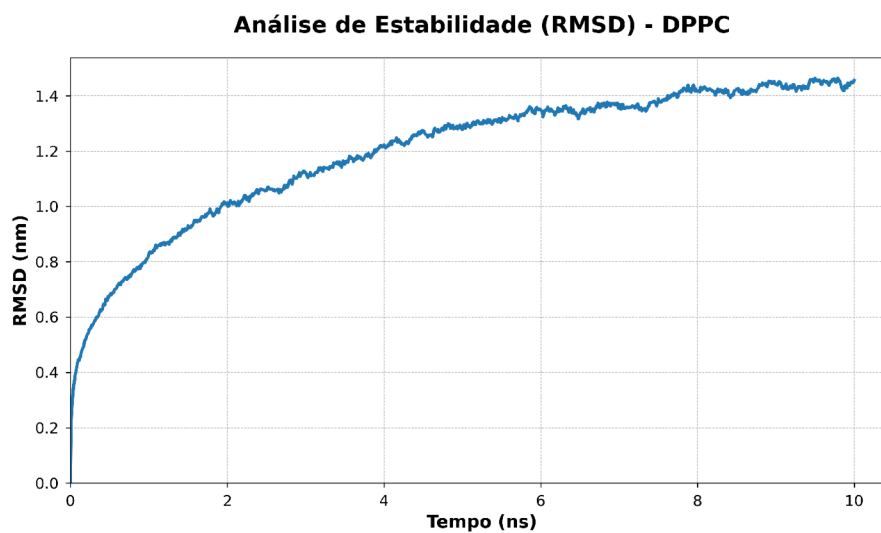


Figura 25: Evolução do sistema DPPC: (a) Minimização, (b) NVT, (c) NPT, (d) Produção (DM).



(a) Análise de RMSD.

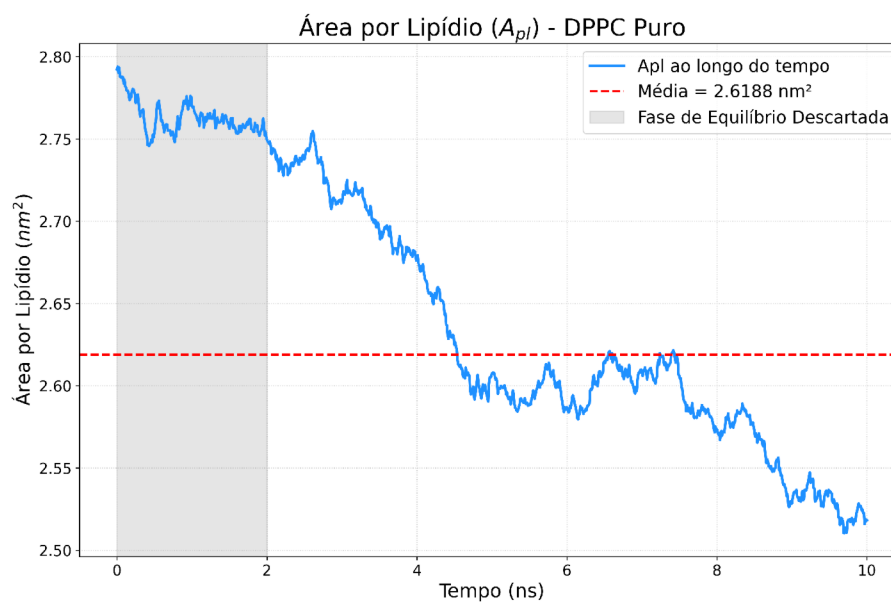
(b) Análise da área por lipídio (A_{pl}).

Figura 26: Gráficos de análise para o sistema DPPC.

5.5.3 DLPE

A estabilidade do sistema DLPE é evidenciada pela convergência do RMSD (Figura 28a), que se estabiliza rapidamente em um platô após 2 ns, com valor de aproximadamente 1.7 nm, indicando o equilíbrio do sistema. A análise de área por lipídio (Figura 28b), com um valor médio de 0.5455 nm^2 , está em boa concordância com os valores de referência da literatura para DLPE em fase líquido-gel [52]. A Figura 27 na página seguinte apresenta as estruturas de cada etapa, mostrando a formação de uma bicamada estável.

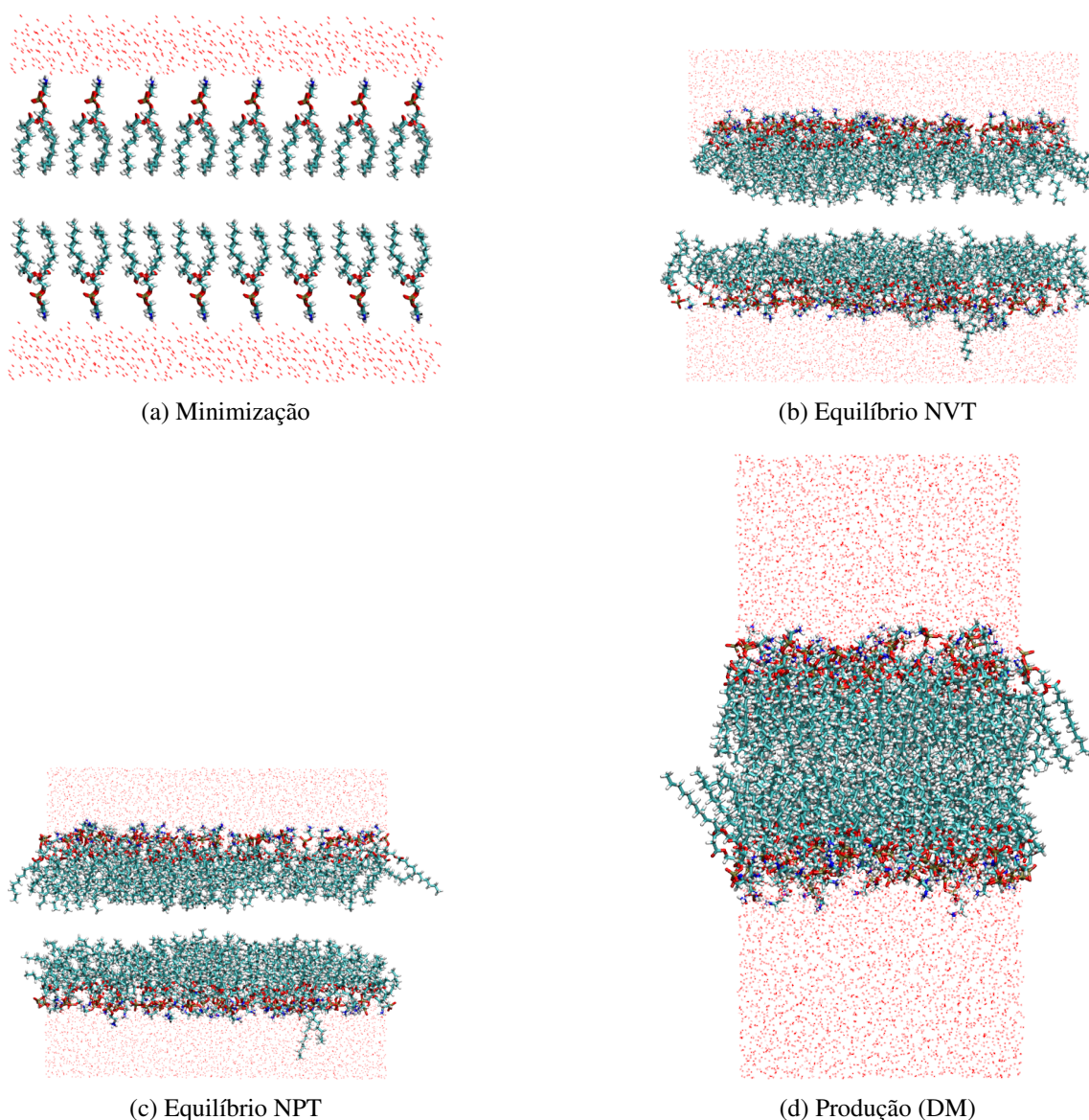
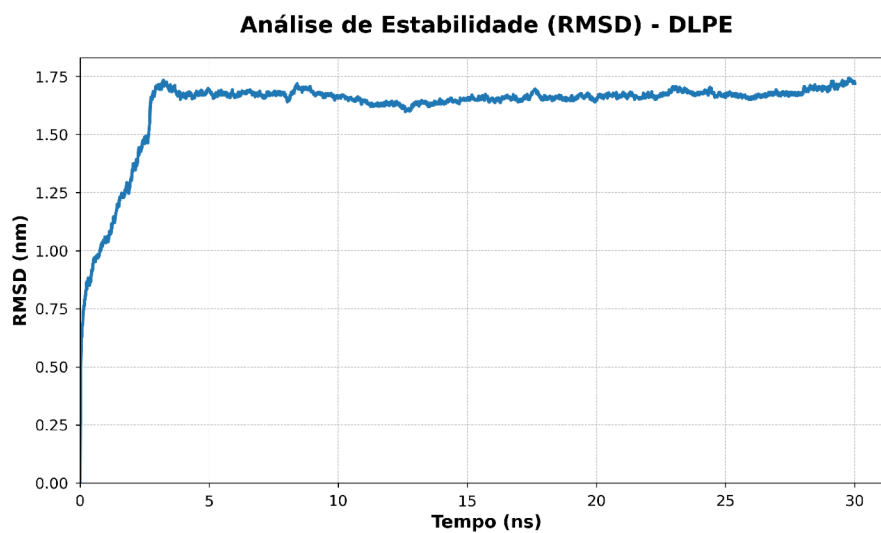


Figura 27: Evolução do sistema DLPE: (a) Minimização, (b) NVT, (c) NPT, (d) Produção (DM).



(a) Análise de RMSD.

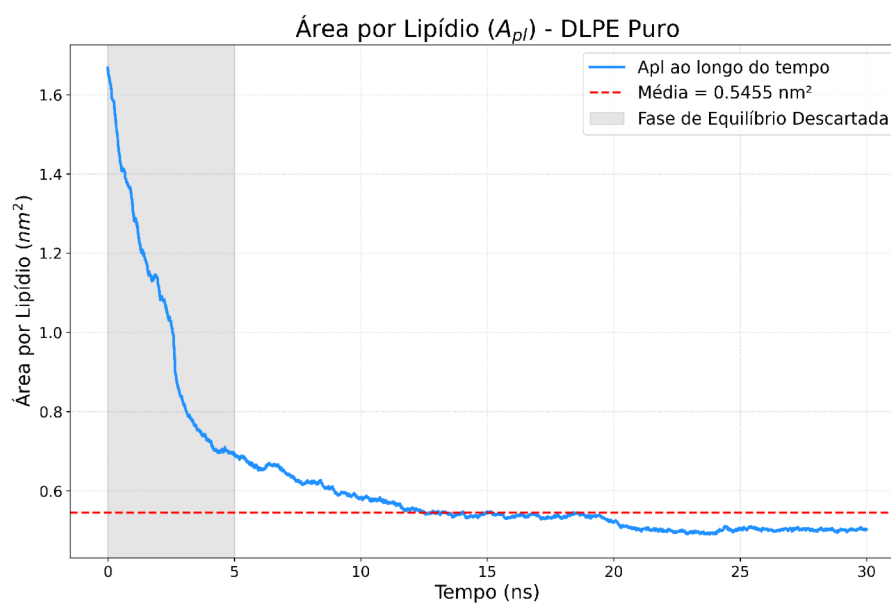
(b) Análise da área por lipídio (A_{pl}).

Figura 28: Gráficos de análise para o sistema DLPE.

5.5.4 DMPC

A análise de RMSD para o sistema DMPC (Figura 30a) confirma o equilíbrio do sistema, com a curva atingindo estabilidade em 10 ns nanosegundos. A área por lipídio (Figura 30b), com um valor médio de 0.6045 nm^2 , está em excelente concordância com a literatura para DMPC em fase líquido-gel a 303 K ($0.60\text{-}0.62 \text{ nm}^2$) [23, 75]. A evolução visual (Figura 29) também demonstra a formação e manutenção de uma bicamada uniforme e bem definida.

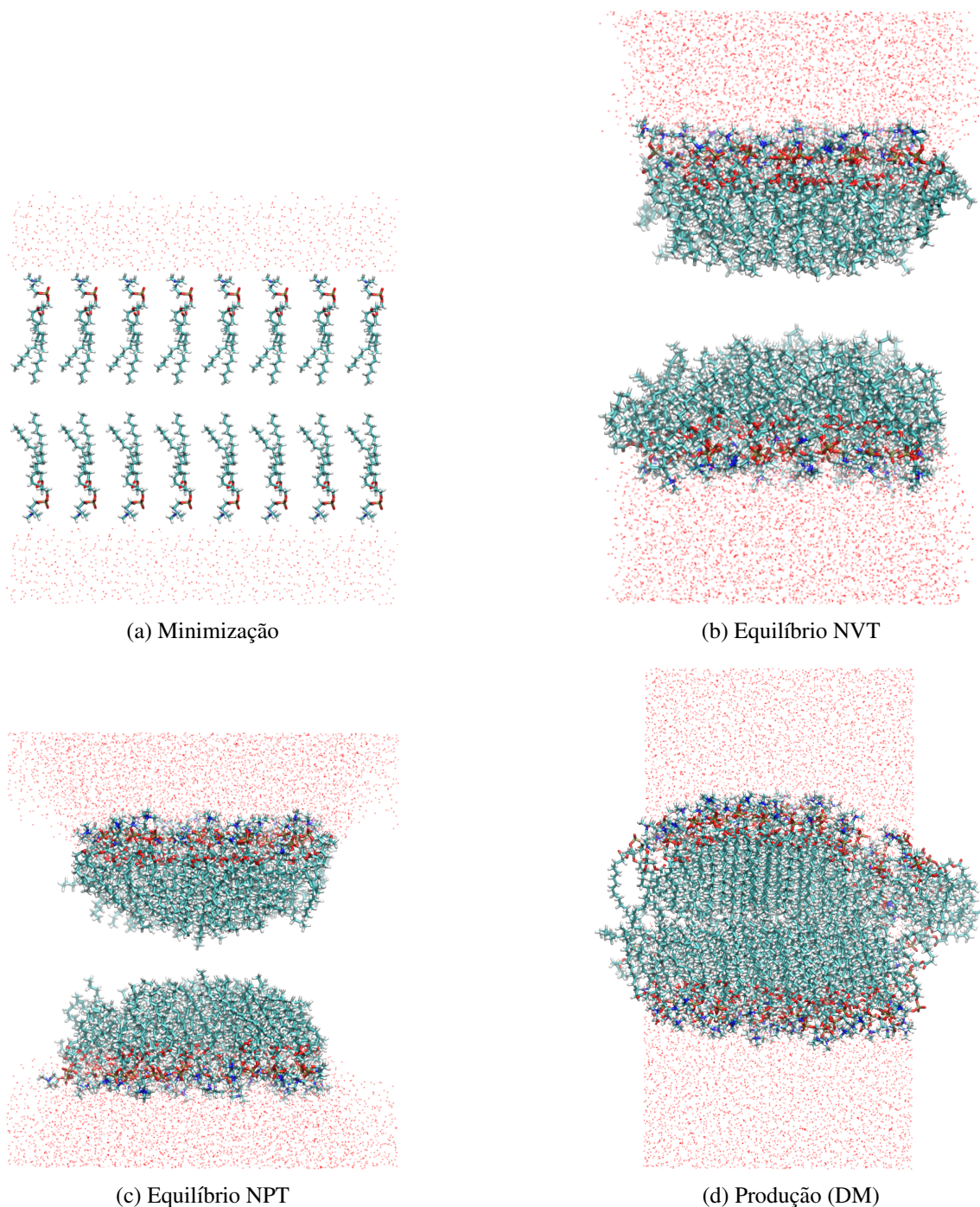
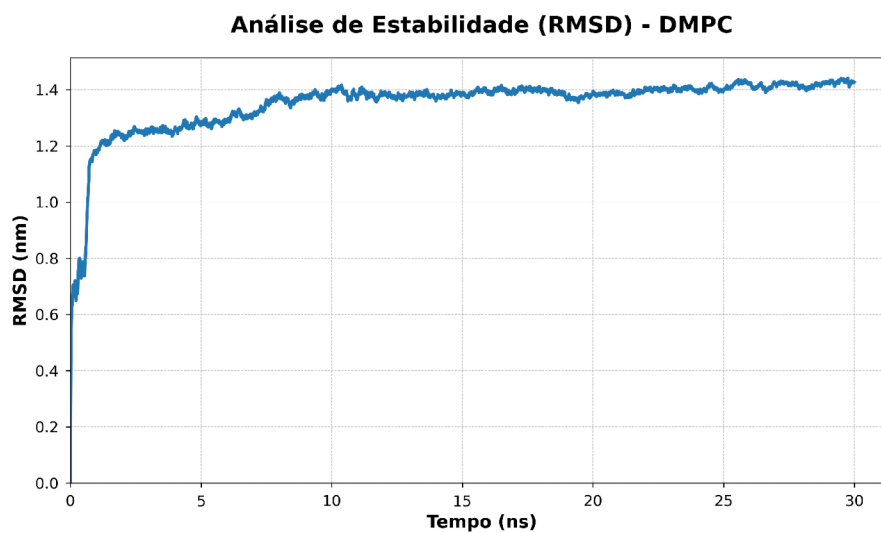


Figura 29: Evolução do sistema DMPC: (a) Minimização, (b) NVT, (c) NPT, (d) Produção (DM).



(a) Análise de RMSD.

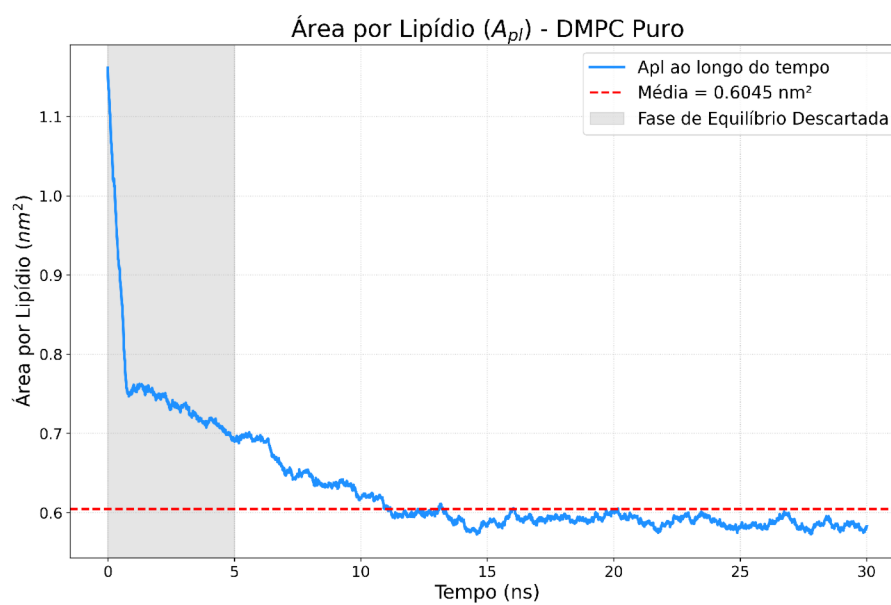
(b) Análise da área por lipídio (A_{pl}).

Figura 30: Gráficos de análise para o sistema DMPC.

5.5.5 DOPC

O sistema DOPC atingiu o equilíbrio estrutural, como demonstrado pela estabilização do RMSD (Figura 32a) em um platô após 20 ns. A área por lipídio (Figura 32b), com um valor médio de 0.6808 nm^2 , também reflete estabilidade e está em boa concordância com a literatura para DOPC em fase líquido-gel a 363 K ($0.68\text{-}0.70 \text{ nm}^2$) [7, 76]. A Figura 31 ilustra a formação da bicamada, se organizando ao longo dos passos de simulação.

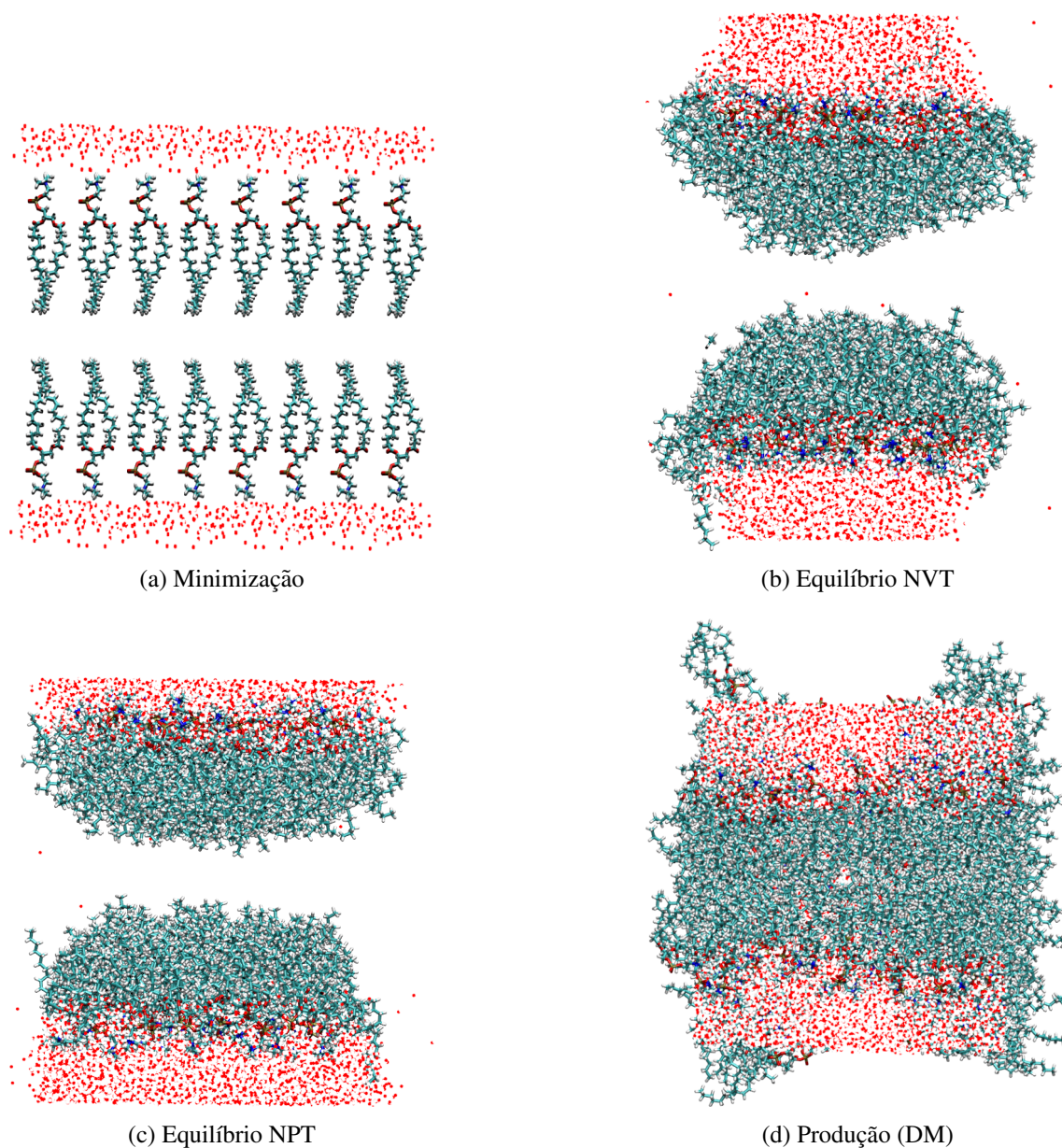
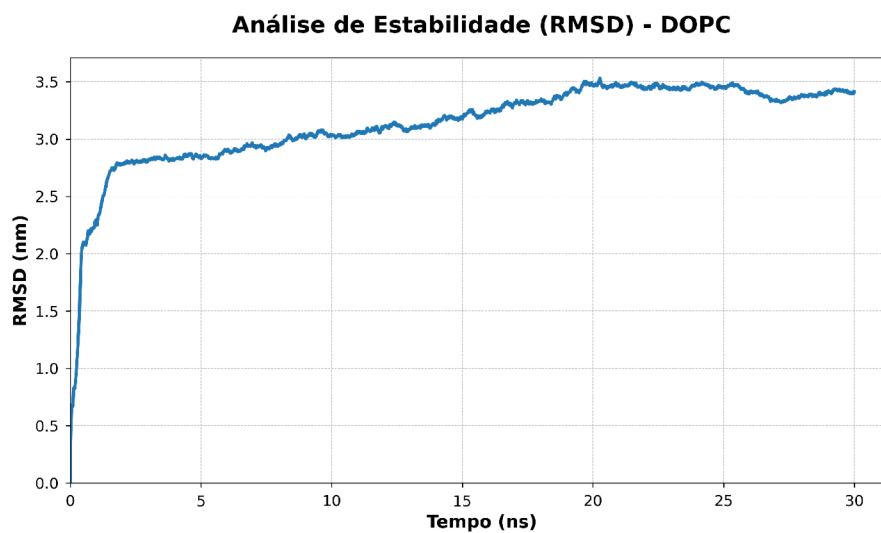


Figura 31: Evolução do sistema DOPC: (a) Minimização, (b) NVT, (c) NPT, (d) Produção (DM).



(a) Análise de RMSD.

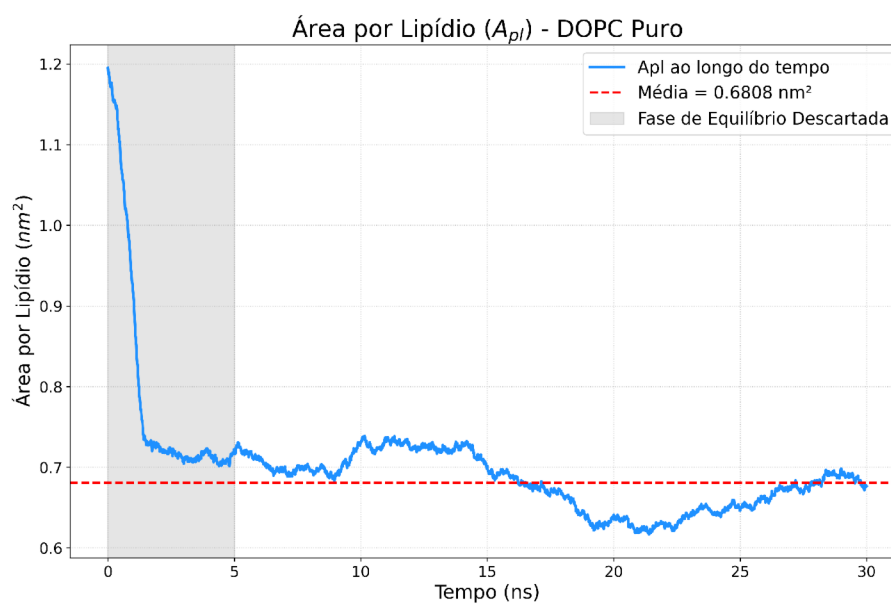
(b) Análise da área por lipídio (A_{pl}).

Figura 32: Gráficos de análise para o sistema DOPC.

5.5.6 POPC

O sistema POPC apresenta um comportamento de RMSD (Figura 34a) que, embora atinja um grau de estabilidade, exibe flutuações de aproximadamente 0.5 nm durante os 30 ns de simulação, sugerindo que o sistema pode estar em equilíbrio, mas com uma dinâmica conformacional mais pronunciada, possivelmente devido à temperatura de simulação (340 K). A área por lipídio (Figura 34b), com um valor médio de 0.6944 nm², está em boa concordância com a literatura para POPC em fase líquido-gel [75]. A evolução visual (Figura 33) mostra um comportamento usual da bicamada, mantendo sua integridade estrutural.

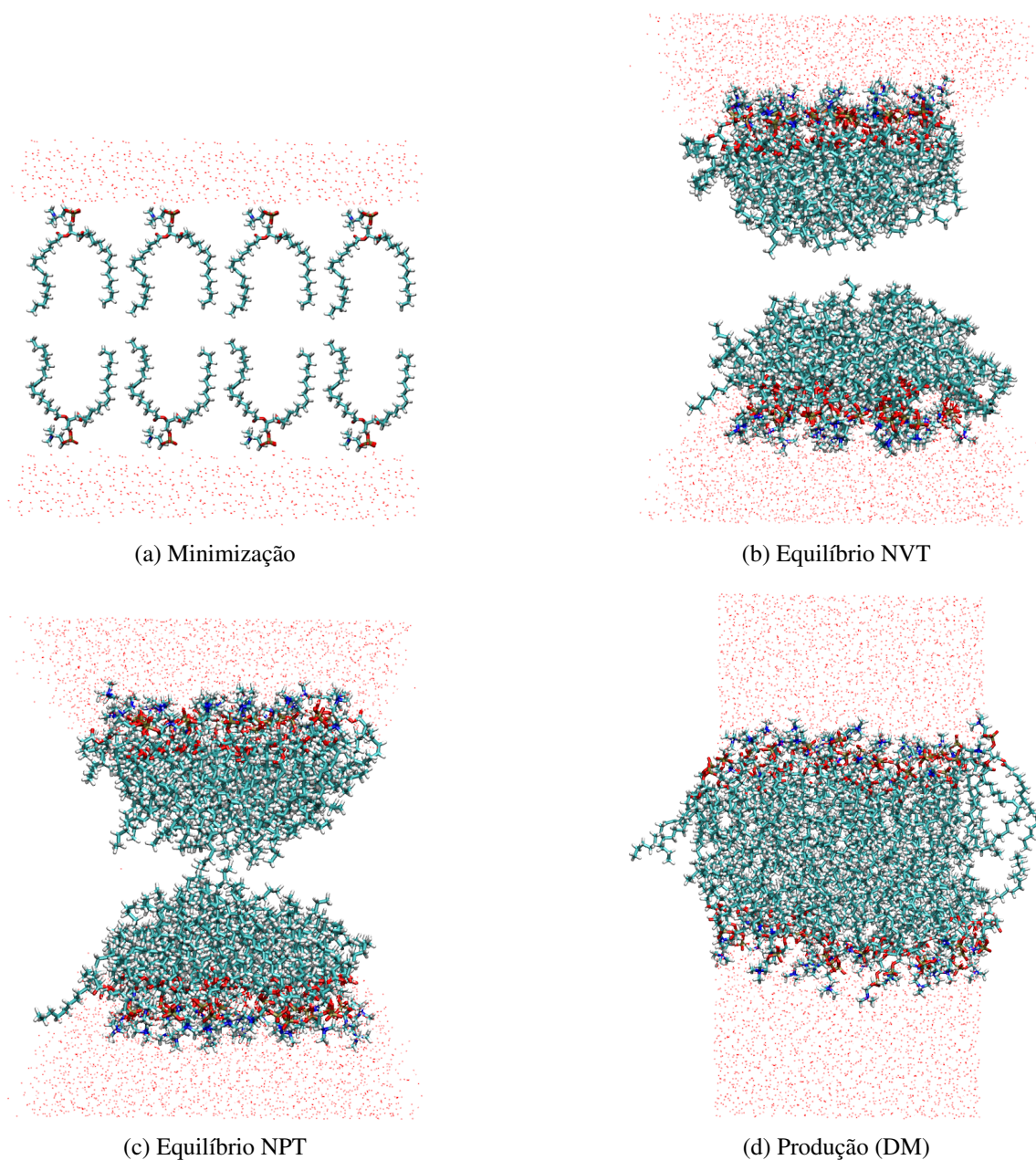
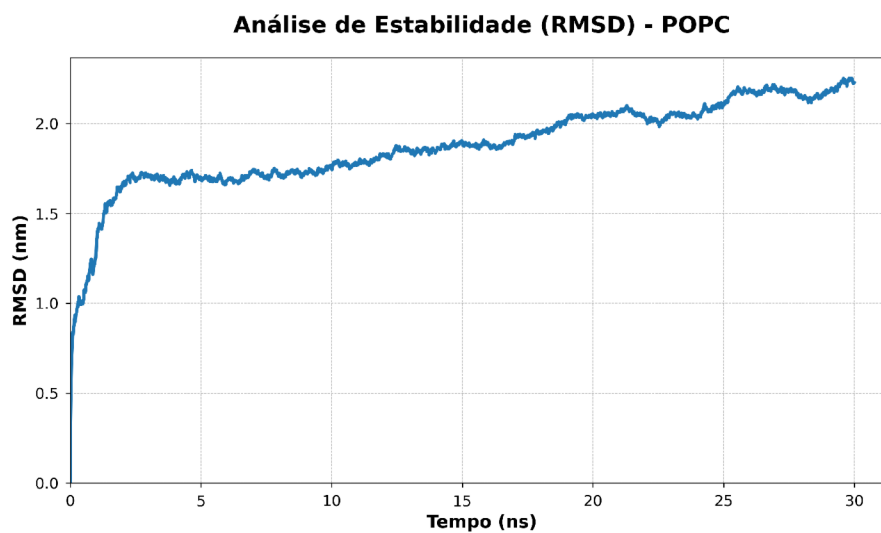


Figura 33: Evolução do sistema POPC: (a) Minimização, (b) NVT, (c) NPT, (d) Produção (DM).



(a) Análise de RMSD.

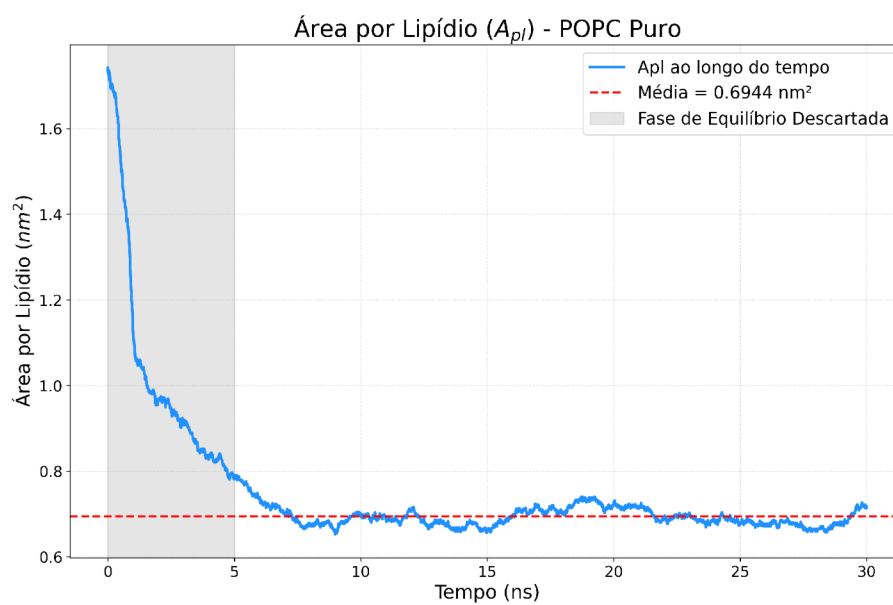
(b) Análise da área por lipídio (A_{pl}).

Figura 34: Gráficos de análise para o sistema POPC.

5.5.7 POPE

A análise de RMSD para o sistema POPE (Figura 36a) demonstra uma curva ascendente prolongada, indicando que o sistema não atingiu um equilíbrio estável dentro dos 30 ns de simulação. A análise de área por lipídio (Figura 36b), com um valor médio de 2.6336 nm^2 , é significativamente maior do que o esperado para POPE em fase líquido-gel ($0.58\text{-}0.60 \text{ nm}^2$) [54], sugerindo uma desorganização ou super-expansão severa da bicamada. A Figura 35 exibe as configurações do sistema, onde a evolução para a formação de uma vesícula (35d) é claramente observada. Esse fenômeno, embora interessante, demonstra que as condições de simulação (30 ns, 298 K, e espessura de água de 0.7 nm e 256 lipídios) podem ter sido insuficientes para estabilizar a bicamada para este lipídio, resultando em um comportamento estrutural atípico.

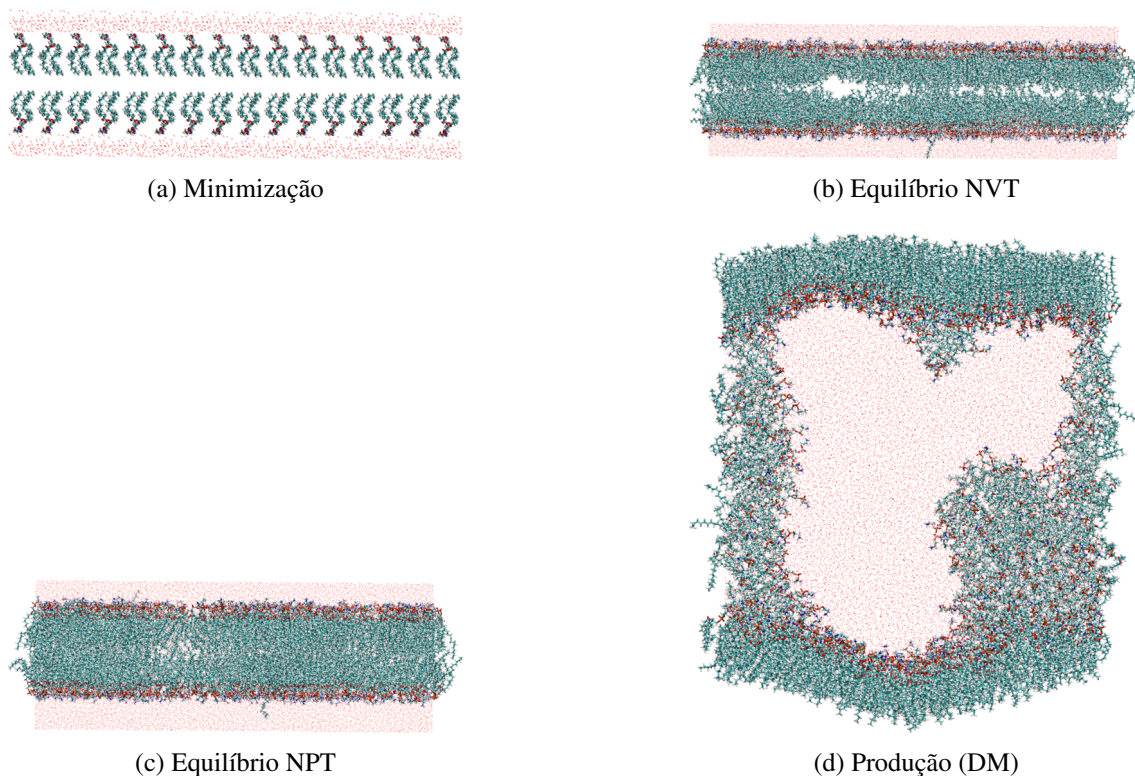
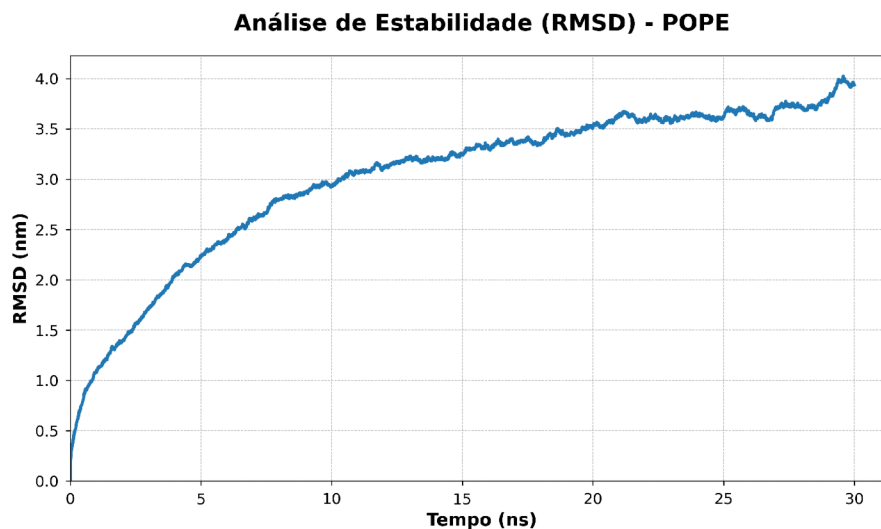


Figura 35: Evolução do sistema POPE: (a) Minimização, (b) NVT, (c) NPT, (d) Produção (DM).



(a) Análise de RMSD.

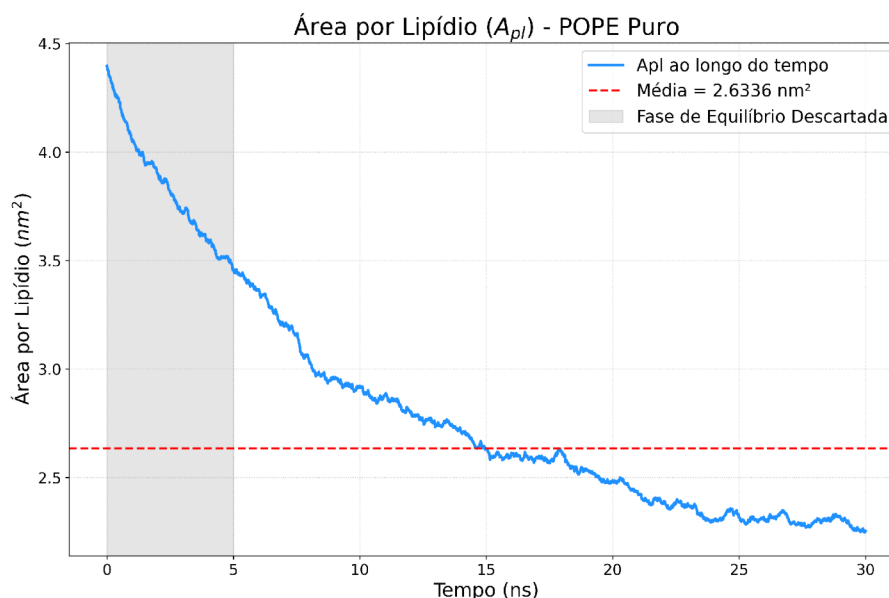
(b) Análise da área por lipídio (A_{pl}).

Figura 36: Gráficos de análise para o sistema POPE.

Após a determinação das áreas por lipídio (A_{pl}) para cada sistema (Tabela 10), procedeu-se à comparação com dados da literatura para validar a capacidade do LipidEase em gerar bicamadas lipídicas com propriedades estruturais realistas.

Para lipídios como DLPE a 310 K (0.5455 nm^2), DMPC a 303 K (0.6045 nm^2), DOPC a 363 K (0.6808 nm^2) e POPC a 340 K (0.6944 nm^2), os valores de A_{pl} obtidos estão em boa concordância com dados experimentais e simulações prévias para essas temperaturas e em fase líquido-gel. A literatura reporta A_{pl} para DLPE em torno de $0.54\text{-}0.58 \text{ nm}^2$, DMPC em torno de $0.60\text{-}0.62 \text{ nm}^2$, DOPC em torno de $0.68\text{-}0.70 \text{ nm}^2$, e POPC em torno de $0.64\text{-}0.68 \text{ nm}^2$ [7, 23, 75, 76]. Essa correspondência sugere que o protocolo de setup e equilíbrio implementado pelo LipidEase é eficaz para gerar sistemas estáveis e represen-

tativos para esses tipos de lipídios nas condições de simulação empregadas. Para o PIM₂ Puro e seus complexos com fármacos, os valores de A_{pl} (em torno de 0.93-0.99 nm²) são consistentes com resultados de estudos anteriores para esse lipídio não convencional, indicando uma bicamada estável [51].

No entanto, para os sistemas DPPC Puro e POPE Puro, foram observados valores de A_{pl} significativamente discrepantes em relação à literatura (2.6188 nm² e 2.6336 nm², respectivamente). Valores esperados para DPPC em fase líquido-gel estão na faixa de 0.63-0.64 nm² (a aproximadamente 323 K) e para POPE em fase líquido-gel em torno de 0.58-0.60 nm² (a aproximadamente 310 K) [27, 54]. Tais desvios podem ser atribuídos a múltiplos fatores. Para o DPPC, simulado a 310 K, a temperatura pode estar próxima ou abaixo de sua temperatura de transição de fase ($T_m \approx 314$ K), dependendo do campo de força e do modelo de água, o que pode resultar em uma bicamada em fase gel ou em transição, caracterizada por uma área por lipídio menor e empacotamento mais denso [27]. No entanto, o valor de 2.62 nm² é atipicamente alto para qualquer fase de DPPC e pode indicar um problema de super-expansão da bicamada, vale ressaltar que o sistema foi simulado por 10 ns e com pouca solvatação, além de possuir quantidade elevada de lipídios no sistema.. No caso do POPE, o valor elevado pode ser um indicativo de instabilidade estrutural severa, possivelmente relacionada a baixa solvatação (vide espessura H₂O de 0.7 nm) ou um tempo de simulação de 30 ns insuficiente para um equilíbrio completo em condições específicas. A formação de estruturas não-lamelares, como a vesícula observada na Figura 35d, também pode influenciar drasticamente o cálculo aparente da A_{pl} em sistemas fechados ou altamente perturbados.

É importante ressaltar que o LipidEase automatiza a construção do sistema com base nos parâmetros de entrada fornecidos. Os resultados atípicos para DPPC e POPE, portanto, não refletem uma falha da ferramenta em si, mas sim a sensibilidade da simulação molecular à escolha dos parâmetros de entrada e às condições de simulação (temperatura, tempo de equilíbrio, quantidade de água). Para esses sistemas, uma otimização dos parâmetros de entrada e um tempo de equilíbrio mais prolongado seriam recomendados para alcançar valores de A_{pl} em concordância com a literatura.

A estabilidade estrutural de cada sistema foi avaliada através do cálculo do Desvio Médio Quadrático (RMSD, do inglês *Root Mean Square Deviation*). Para cada trajetória, o RMSD foi calculado para os átomos dos lipídios, alinhando cada *frame* à estrutura inicial (t=0). Este procedimento quantifica as flutuações estruturais internas da bicamada e sua convergência ao equilíbrio [32].

As subseções a seguir apresentam a análise de estabilidade e a evolução visual para cada um dos nove sistemas testados. Em cada caso, a estabilização do RMSD em um platô, juntamente com a formação de uma bicamada fisicamente plausível, serve como validação do protocolo implementado.

Para avaliar o comportamento dinâmico e a estabilidade estrutural das bicamadas ge-

Tabela 10: Resultados da análise de área por lipídio (A_{pl}) para cada sistema.

Caso	Sistema	A_{pl} Média (nm ²)	Desvio Padrão (nm ²)
Estudo de caso 1	PIM ₂ Puro	0.9314	0.0613
Estudo de caso 1	PIM ₂ + Benzohidroxamato	0.9941	0.0719
Estudo de caso 1	PIM ₂ + Nitrobenzohidroxamato	0.9675	0.1013
Estudo de caso 2	DPPC Puro	2.6188	0.0651
Estudo de caso 2	DLPE Puro	0.5455	0.0511
Estudo de caso 2	DMPC Puro	0.6045	0.0301
Estudo de caso 2	DOPC Puro	0.6808	0.0336
Estudo de caso 2	POPC Puro	0.6944	0.0239
Estudo de caso 2	POPE Puro	2.6336	0.3198

radadas, foram analisados dois parâmetros principais ao longo das simulações: o Desvio Médio Quadrático (RMSD) e a área por lipídio (A_{pl}). O RMSD, obtido pelo alinhamento de cada *frame* em relação à estrutura inicial, quantifica o desvio médio das posições atômicas dos lipídios e indica o grau de estabilização do sistema — valores que se aproximam de um platô sugerem equilíbrio estrutural. Já a área por lipídio (A_{pl}) reflete o empacotamento das moléculas dentro da bicamada, sendo sensível a fatores como temperatura, fase lipídica e grau de solvatação. Nos gráficos apresentados, a linha vermelha tracejada representa a média final de A_{pl} , enquanto a região sombreada indica a porção inicial da simulação descartada na análise por corresponder à fase de equilíbrio térmico. Assim, a interpretação conjunta de RMSD e A_{pl} permite validar a estabilidade e a representatividade física dos sistemas gerados pelo LipidEase.

As subseções a seguir apresentam a análise de estabilidade e a evolução visual para cada um dos nove sistemas testados. Em cada caso, a estabilização do RMSD em um platô, juntamente com a formação de uma bicamada fisicamente plausível, serve como validação do protocolo implementado.

6 CONCLUSÃO

O objetivo geral deste trabalho foi desenvolver a ferramenta LipidEase para automatizar, padronizar e tornar reproduzível o processo de preparação e execução de simulações de dinâmica molecular (DM) de bicamadas lipídicas no GROMACS. À luz dos resultados apresentados, esse objetivo foi plenamente alcançado. A ferramenta integra, em um único ambiente, funcionalidades voltadas à configuração do sistema, manipulação de topologias, construção da bicamada, solvatação, geração automática de parâmetros e execução sequencial de todas as etapas da simulação, incluindo minimização, equilíbrios e produção. Além disso, o LipidEase incorpora uma camada essencial de rastreabilidade científica, ao registrar automaticamente todos os parâmetros e comandos utilizados, garantindo alinhamento com os princípios FAIR e com as boas práticas contemporâneas de ciência aberta e reproduzível.

Os objetivos específicos também foram contemplados ao longo do trabalho. Inicialmente, revisaram-se os procedimentos fundamentais da dinâmica molecular e os formatos de arquivo relevantes, estabelecendo as bases conceituais e técnicas para a automação proposta. Em seguida, implementou-se a automatização da construção da bicamada, incluindo a replicação das monocamadas, o cálculo da distribuição espacial dos lipídios e a geração das estruturas completas com solvente e fármacos. A interface gráfica (GUI), desenvolvida em Python, permitiu centralizar a configuração das simulações, reduzir erros operacionais associados ao uso direto do terminal e tornar o fluxo acessível a usuários com menor familiaridade com linha de comando. As rotinas de geração de arquivos `.mdp`, `.top` e `.itp` foram implementadas de modo parametrizado, oferecendo flexibilidade, padronização e capacidade de ajuste fino dos protocolos.

O mecanismo de registro automático de proveniência atendeu integralmente ao objetivo de assegurar a rastreabilidade das simulações, permitindo reconstruir qualquer execução a partir dos parâmetros salvos. A etapa de validação demonstrou que a ferramenta é capaz de reproduzir propriedades físico-químicas relevantes de bicamadas lipídicas, como área por lipídio e espessura média de membrana, em concordância com valores reportados na literatura para sistemas análogos. Isso confirma a robustez do pipeline implementado e sua aplicabilidade a diferentes composições de membrana. A fun-

cionalidade de empacotamento para execução em ambientes de alto desempenho (HPC) também foi concluída com sucesso, oferecendo portabilidade e escalabilidade ao workflow desenvolvido. Por fim, o código foi disponibilizado em plataforma pública, atendendo ao compromisso de abertura, transparência e acessibilidade da ferramenta para a comunidade.

Do ponto de vista científico, a principal contribuição deste trabalho está na consolidação de um pipeline completo, reproduzível e documentado para simulações de bicamadas lipídicas no GROMACS, uma lacuna apontada na introdução como crítica para a área de bioinformática estrutural e de estudos fármaco–membrana. O LipidEase não apenas reduz a curva de aprendizado associada ao uso direto do GROMACS, como também formaliza boas práticas computacionais, padronizando a preparação dos sistemas, a condução das simulações e o armazenamento dos metadados associados. Ao registrar sistematicamente as decisões de parametrização, o LipidEase torna os experimentos auditáveis, repetíveis e comparáveis, respondendo de forma direta às demandas atuais de rastreabilidade e qualidade metodológica em simulações biomoleculares.

Do ponto de vista tecnológico, o LipidEase introduz inovações significativas em relação a ferramentas já existentes. A conversão automática de topologias oriundas do CGenFF, a geração dinâmica de arquivos de parâmetros, o empacotamento autocontido para HPC, a integração modular das rotinas e a disponibilização de uma GUI capaz de guiar usuários não especialistas por fluxos tradicionalmente complexos diferenciam a ferramenta de soluções como ADMIRAL, GMX-QK e outras plataformas voltadas principalmente a proteínas. Enquanto ferramentas consolidadas, como o CHARMM-GUI, têm foco central na construção de sistemas e na geração de arquivos de entrada, o LipidEase estende esse escopo ao orquestrar todo o fluxo de trabalho em GROMACS, desde a montagem da bicamada até a organização dos arquivos para execução em ambiente local ou distribuído, com registro detalhado de todas as etapas. Assim, a ferramenta posiciona-se como uma solução específica para membranas lipídicas, desenhada para operar de forma totalmente local, com ênfase em automação, reprodutibilidade e integração com rotinas de HPC.

Em termos de impacto na área, a contribuição central deste trabalho pode ser expressa de forma direta: o LipidEase resolve uma lacuna da área ao oferecer um workflow integrado, reproduzível e focado em bicamadas lipídicas no ecossistema GROMACS, inexistente nas ferramentas disponíveis até o momento. Ao combinar montagem automatizada, parametrização padronizada, empacotamento para HPC e registro de proveniência em um único ambiente, a ferramenta transforma um conjunto de tarefas fragmentadas e suscetíveis a erro em um processo estruturado, transparente e extensível. Nesse sentido, o LipidEase não apenas facilita a rotina de pesquisadores experientes, mas também democratiza o acesso à dinâmica molecular de membranas para grupos com menor infraestrutura de suporte em computação científica.

O processo de desenvolvimento também revelou dificuldades importantes, que contextualizam os limites e as oportunidades de evolução da ferramenta. A padronização de topologias provenientes de fontes externas exigiu ajustes detalhados na lógica de conversão e na detecção de inconsistências estruturais, assim como a implementação de verificações adicionais de robustez para evitar erros silenciosos de parametrização. A integração entre diferentes módulos, necessária para assegurar coesão interna e comunicação confiável de parâmetros, demandou sucessivas iterações de projeto e testes em cenários variados. Do ponto de vista experimental, o tempo de simulação disponível impôs limitações à convergência total de algumas métricas físico-químicas, indicando que determinadas propriedades — especialmente dinâmicas — dependem de escalas temporais mais longas do que as adotadas nesta etapa de validação.

Esses desafios apontam naturalmente para perspectivas futuras. A implementação de rotinas de análise automática pós-simulação, incluindo cálculo de espessura da membrana, área por lipídio, parâmetros de ordem de cadeia, difusão lateral e perfis de densidade, permitirá completar o ciclo de automação, estendendo o pipeline desde a montagem até a interpretação inicial dos resultados. De forma complementar, a ampliação do suporte a múltiplos campos de força, modelos de água, representações coarse-grained e sistemas heterogêneos (como membranas com proteínas, misturas lipídicas complexas ou condições biomiméticas mais realistas) expandirá o escopo de uso do LipidEase. A integração com bibliotecas como MDAnalysis e MDTraj, bem como com frameworks de workflow em Python, abre ainda a possibilidade de análises avançadas, reuso de componentes e combinação da ferramenta com abordagens de aprendizado de máquina aplicadas à dinâmica molecular.

Em síntese, o LipidEase cumpre e expande os objetivos estabelecidos na introdução, entregando uma ferramenta funcional, robusta e extensível, que contribui de maneira concreta para a automatização e padronização de workflows em dinâmica molecular de membranas. Trata-se de uma contribuição relevante tanto para a comunidade de bioinformática estrutural quanto para iniciativas de desenvolvimento racional de fármacos e de estudo mecanístico de interações fármaco–membrana, ao fornecer uma plataforma que reduz barreiras técnicas, aumenta a reprodutibilidade e promove a adoção de boas práticas científicas em simulações de sistemas biomoleculares complexos.

REFERÊNCIAS

- [1] GROMACS Wizard. SAMSON Connect. Disponível em: <https://www.samson-connect.net/extensions/02407d21-0490-30ba-d20f-2e88db100fc5>.
- [2] GROMACS Wizard - SAMSON Documentation Center. SAMSON Documentation. Disponível em: <https://documentation.samson-connect.net/tutorials/gromacs-wizard/>.
- [3] (2019). Promoting transparency and reproducibility in enhanced molecular simulations. *Nature methods*, 16(8):670–673.
- [4] Abraham, M., Apostolov, R., Barnoud, J., Bauer, P., Blau, C., Bonvin, A. M., Chavent, M., Chodera, J., Condic-Jurkic, K., Delemotte, L., et al. (2019). Sharing data from molecular simulations. *Journal of chemical information and modeling*, 59(10):4093–4099.
- [5] Abraham, M. J., Murtola, T., Schulz, R., Páll, S., Smith, J. C., Hess, B., and Lindahl, E. (2015). Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, 1:19–25.
- [6] Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Walter, P. (2002). The lipid bilayer. In *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. Garland Science.
- [7] Alwarawrah, M., Dai, J., and Huang, J. (2010). A molecular view of the cholesterol condensing effect in dopc lipid bilayers. *The journal of physical chemistry B*, 114(22):7516–7523.
- [8] Amaro, R. E., Åqvist, J., Bahar, I., Battistini, F., Bellaiche, A., Beltran, D., Biggin, P. C., Bonomi, M., Bowman, G. R., Bryce, R. A., et al. (2025). The need to implement fair principles in biomolecular simulations. *Nature Methods*, pages 1–5.
- [9] Barhaghi, M. S., Crawford, B., Schwing, G., Hardy, D. J., Stone, J. E., Schwiebert, L., Potoff, J., and Tajkhorshid, E. (2022). Py-mcmd: python software for performing

- hybrid monte carlo/molecular dynamics simulations with gcmc and namd. *Journal of chemical theory and computation*, 18(8):4983–4994.
- [10] Baumgartner, M. P. and Zhang, H. (2020). Building admiral, an automated molecular dynamics and analysis platform. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11(11):2331–2335.
- [11] Bereau, T., Walter, L. J., and Rudzinski, J. F. (2024). Martignac: Computational workflows for reproducible, traceable, and composable coarse-grained martini simulations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 64(24):9413–9423.
- [12] Binder, K., Horbach, J., Kob, W., Paul, W., and Varnik, F. (2004). Molecular dynamics simulations. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 16(5):S429.
- [13] Bond, P. J., Holyoake, J., Ivetac, A., Khalid, S., and Sansom, M. S. (2007). Coarse-grained molecular dynamics simulations of membrane proteins and peptides. *Journal of structural biology*, 157(3):593–605.
- [14] Brooks, B. R., Brooks III, C. L., Mackerell Jr, A. D., Nilsson, L., Petrella, R. J., Roux, B., Won, Y., Archontis, G., Bartels, C., Boresch, S., et al. (2009). Charmm: the biomolecular simulation program. *Journal of computational chemistry*, 30(10):1545–1614.
- [15] Bunker, A. and Róg, T. (2020). Mechanistic understanding from molecular dynamics simulation in pharmaceutical research 1: drug delivery. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7:604770.
- [16] Campbell, Q., Cox, S., Medina, J., Watterson, B., and White, A. D. (2025). Mdcrow: Automating molecular dynamics workflows with large language models. (arXiv:2502.09565). arXiv:2502.09565 [cs].
- [17] Caparotta, M. and Perez, A. (2024). Advancing molecular dynamics: Toward standardization, integration, and data accessibility in structural biology. *The Journal of Physical Chemistry B*, 128(10):2219–2227.
- [18] Case, D. A., Aktulga, H. M., Belfon, K., Cerutti, D. S., Cisneros, G. A., Cruzeiro, V. W. D., Forouzes, N., Giese, T. J., Gotz, A. W., Gohlke, H., et al. (2023a). Ambertools. *Journal of chemical information and modeling*, 63(20):6183–6191.
- [19] Case, D. A., Aktulga, H. M., Belfon, K., Cerutti, D. S., Cisneros, G. A., Cruzeiro, V. W. D., Forouzes, N., Giese, T. J., Götz, A. W., Gohlke, H., Izadi, S., Kasavajhala, K., Kaymak, M. C., King, E., Kurtzman, T., Lee, T.-S., Li, P., Liu, J., Luchko, T., Luo, R., Manathunga, M., Machado, M. R., Nguyen, H. M., O’Hearn, K. A., Onufriev, A. V., Pan, F., Pantano, S., Qi, R., Rahnamoun, A., Risheh, A., Schott-Verdugo, S.,

- Shajan, A., Swails, J., Wang, J., Wei, H., Wu, X., Wu, Y., Zhang, S., Zhao, S., Zhu, Q., Cheatham, T. E. I., Roe, D. R., Roitberg, A., Simmerling, C., York, D. M., Nagan, M. C., and Merz, K. M. J. (2023b). Ambertools. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(20):6183–6191.
- [20] Cock, P. J., Antao, T., Chang, J. T., Chapman, B. A., Cox, C. J., Dalke, A., Friedberg, I., Hamelryck, T., Kauff, F., Wilczynski, B., et al. (2009). Biopython: freely available python tools for computational molecular biology and bioinformatics. *Bioinformatics*, 25(11):1422.
- [21] Collins, L., Kwon, I., Kress, J., Troullier, N., and Lynch, D. (1995). Quantum molecular dynamics simulations of hot, dense hydrogen. *Physical Review E*, 52(6):6202–6219.
- [22] Cullis, P. R. and Hope, M. J. (1991). Physical properties and functional roles of lipids in membranes. In *New comprehensive biochemistry*, volume 20, pages 1–41. Elsevier.
- [23] Davis, J. E., Rahaman, O., and Patel, S. (2009). Molecular dynamics simulations of a dmpe bilayer using nonadditive interaction models. *Biophysical journal*, 96(2):385–402.
- [24] De Paula, V. S. and Valente, A. P. (2018). A dynamic overview of antimicrobial peptides and their complexes. *Molecules*, 23(88):2040.
- [25] DeLano, W. L. et al. (2002). Pymol: An open-source molecular graphics tool. *CCP4 Newsl. Protein Crystallogr*, 40(1):82–92.
- [26] Diniz, W. J. d. S. and Canduri, F. (2017). Bioinformatics: an overview and its applications. *Genet Mol Res*, 16(1):10–4238.
- [27] Drabik, D., Chodaczek, G., Kraszewski, S., and Langner, M. (2020). Mechanical properties determination of dmpe, dppc, dspc, and hspc solid-ordered bilayers. *Langmuir*, 36(14):3826–3835.
- [28] Durrant, J. D. and McCammon, J. A. (2011). Molecular dynamics simulations and drug discovery. *BMC Biology*, 9(1):71.
- [29] Escribá, P. V., González-Ros, J. M., Goñi, F. M., Kinnunen, P. K., Vigh, L., Sánchez-Magraner, L., Fernández, A. M., Busquets, X., Horváth, I., and Barceló-Coblijn, G. (2008). Membranes: a meeting point for lipids, proteins and therapies. *Journal of cellular and molecular medicine*, 12(3):829–875.
- [30] Feller, S. E. (2000). Molecular dynamics simulations of lipid bilayers. *Current opinion in colloid & interface science*, 5(3-4):217–223.

- [31] Feng, S., Park, S., Choi, Y. K., and Im, W. (2023). Charmm-gui membrane builder: Past, current, and future developments and applications. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 19(8):2161–2185.
- [32] Filipe, H. A. and Loura, L. M. (2022). Molecular dynamics simulations: advances and applications. *Molecules*, 27(7):2105.
- [33] Frenkel, D. and Smit, B. (2002). *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*, volume 1 of *Computational Science Series*. Academic Press, San Diego, second edition.
- [34] Gohlke, H. and Klebe, G. (2002). Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(15):2644–2676.
- [35] Herschel, M., Diestelkämper, R., and Ben Lahmar, H. (2017). A survey on provenance: What for? what form? what from? *The VLDB Journal*, 26:881–906.
- [36] Holland, I. and Davies, J. A. (2020). Automation in the life science research laboratory. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8:571777.
- [37] Hollingsworth, S. A. and Dror, R. O. (2018). Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6):1129–1143.
- [38] Hospital, A., Goñi, J. R., Orozco, M., and Gelpí, J. L. (2015). Molecular dynamics simulations: advances and applications. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, pages 37–47.
- [39] Huang, D. M., Faller, R., Do, K., and Moulé, A. J. (2010). Coarse-grained computer simulations of polymer/fullerene bulk heterojunctions for organic photovoltaic applications. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 6(2):526–537.
- [40] Humphrey, W., Dalke, A., and Schulten, K. (1996). Vmd: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, 14(1):33–38.
- [41] Ingólfsson, H. I., Lopez, C. A., Uusitalo, J. J., de Jong, D. H., Gopal, S. M., Periole, X., and Marrink, S. J. (2014). The power of coarse graining in biomolecular simulations. *WIREs Computational Molecular Science*, 4(3):225–248.
- [42] Irrgang, M. E., Davis, C., and Kasson, P. M. (2022). gmxapi: A gromacs-native python interface for molecular dynamics with ensemble and plugin support. *PLOS Computational Biology*, 18(2):e1009835.
- [43] Jo, S., Kim, T., Iyer, V. G., and Im, W. (2008). Charmm-gui: a web-based graphical user interface for charmm. *Journal of computational chemistry*, 29(11):1859–1865.

- [44] Jorgensen, W. L. (2004). The many roles of computation in drug discovery. *Science*, 303(5665):1813–1818.
- [45] Karasiev, V. V., Sjostrom, T., and Trickey, S. B. (2014). Finite-temperature orbital-free dft molecular dynamics: Coupling profess and quantum espresso. *Computer Physics Communications*, 185(12):3240–3249.
- [46] Karplus, M. and McCammon, J. A. (2002). Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature Structural Biology*, 9(9):646–652.
- [47] Karplus, M. and Petsko, G. A. (1990). Molecular dynamics simulations in biology. *Nature*, 347(62946294):631–639.
- [48] Katiyar, R. S. and Jha, P. K. (2018). Molecular simulations in drug delivery: Opportunities and challenges. *WIREs Computational Molecular Science*, 8(4):e1358.
- [49] Keefe, C. R., Dillon, M. R., Herman, C., Jewell, M., Wood, C. V., Bolyen, E., and Caporaso, J. G. (2023). Facilitating bioinformatics reproducibility. *arXiv preprint arXiv:2305.11198*.
- [50] Kokh, D. B., Doser, B., Richter, S., Ormersbach, F., Cheng, X., and Wade, R. C. (2020). A workflow for exploring ligand dissociation from a macromolecule: Efficient random acceleration molecular dynamics simulation and interaction fingerprint analysis of ligand trajectories. *The Journal of chemical physics*, 153(12).
- [51] Kokuszi, L. T. F., Paes, Y. M., Faria, A. L. S., Alvarado-Huayhuaz, J., Balboni, M. D. C., Dos Santos, M. C., Dos Santos, S. C., de Menezes Vicenti, J. R., Parize, A. L., Werhli, A. V., et al. (2024). Benzohydroxamate and nitrobenzohydroxamate affect membrane order: Correlations between spectroscopic and molecular dynamics to approach tuberculosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1866(8):184378.
- [52] Kucerka, N., Van Oosten, B., Pan, J., Heberle, F. A., Harroun, T. A., and Katsaras, J. (2015). Molecular structures of fluid phosphatidylethanolamine bilayers obtained from simulation-to-experiment comparisons and experimental scattering density profiles. *The journal of physical chemistry B*, 119(5):1947–1956.
- [53] Lee, H. (2020). Molecular simulations of pegylated biomolecules, liposomes, and nanoparticles for drug delivery applications. *Pharmaceutics*, 12(66):533.
- [54] Leekumjorn, S. and Sum, A. K. (2007). Molecular characterization of gel and liquid-crystalline structures of fully hydrated popc and pope bilayers. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(21):6026–6033.

- [55] Lin, X., Li, X., and Lin, X. (2020). A review on applications of computational methods in drug screening and design. *Molecules*, 25(66):1375.
- [56] Lingwood, D. and Simons, K. (2010). Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *science*, 327(5961):46–50.
- [57] Lopes, D., Jakobtorweihen, S., Nunes, C., Sarmiento, B., and Reis, S. (2017). Shedding light on the puzzle of drug-membrane interactions: Experimental techniques and molecular dynamics simulations. *Progress in Lipid Research*, 65:24–44.
- [58] Luckey, M. (2014). *Membrane structural biology: with biochemical and biophysical foundations*. Cambridge University Press.
- [59] Luscombe, N. M., Greenbaum, D., and Gerstein, M. (2001). What is bioinformatics? a proposed definition and overview of the field. *Methods of information in medicine*, 40(04):346–358.
- [60] Marrink, S. J., Corradi, V., Souza, P. C., Ingolfsson, H. I., Tieleman, D. P., and Sansom, M. S. (2019). Computational modeling of realistic cell membranes. *Chemical reviews*, 119(9):6184–6226.
- [61] Marrink, S. J. and Tieleman, D. P. (2013). Perspective on the martini model. *Chemical Society Reviews*, 42(16):6801–6822.
- [62] Martinotti, C., Ruiz-Perez, L., Deplazes, E., and Mancera, R. L. (2020). Molecular dynamics simulation of small molecules interacting with biological membranes. *ChemPhysChem*, 21(14):1486–1514.
- [63] Martínez, L., Andrade, R., Birgin, E. G., and Martínez, J. M. (2009). Packmol: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. *Journal of Computational Chemistry*, 30(13):2157–2164.
- [64] McGibbon, R. T., Beauchamp, K. A., Harrigan, M. P., Klein, C., Swails, J. M., Hernández, C. X., Schwantes, C. R., Wang, L.-P., Lane, T. J., and Pande, V. S. (2015). Mdtraj: A modern open library for the analysis of molecular dynamics trajectories. *Biophysical Journal*, 109(8):1528 – 1532.
- [65] Michaud-Agrawal, N., Denning, E. J., Woolf, T. B., and Beckstein, O. (2011). Mdaanalysis: a toolkit for the analysis of molecular dynamics simulations. *Journal of computational chemistry*, 32(10):2319–2327.
- [66] Mondal, J. (2019). A brief appraisal of computational modeling of antimicrobial peptides’ activity. *Drug Development Research*, 80(1):28–32.

- [67] Mouritsen, O. (2004). Life-as a matter of fat: The emerging science of lipidomics [internet].
- [68] Nicolson, G. L. (2014). The fluid—mosaic model of membrane structure: Still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1838(6):1451–1466.
- [69] Ntallis, C., Martin, N. I., Edwards, A. M., and Weingarth, M. (2025). Bacterial cell envelope-targeting antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*.
- [70] Oliphant, T. E. (2007). Python for scientific computing. *Computing in science & engineering*, 9(3):10–20.
- [71] Peetla, C., Stine, A., and Labhasetwar, V. (2009). Biophysical interactions with model lipid membranes: applications in drug discovery and drug delivery. *Molecular pharmaceutics*, 6(5):1264–1276.
- [72] Phillips, A. C. (2013). *Introduction to quantum mechanics*. John Wiley & Sons.
- [73] Phillips, J. C., Braun, R., Wang, W., Gumbart, J., Tajkhorshid, E., Villa, E., Chipot, C., Skeel, R. D., Kale, L., and Schulten, K. (2005). Scalable molecular dynamics with namd. *Journal of computational chemistry*, 26(16):1781–1802.
- [74] Phillips, R., Ursell, T., Wiggins, P., and Sens, P. (2009). Emerging roles for lipids in shaping membrane-protein function. *Nature*, 459(7245):379–385.
- [75] Pluhackova, K., Kirsch, S. A., Han, J., Sun, L., Jiang, Z., Unruh, T., and Bockmann, R. A. (2016). A critical comparison of biomembrane force fields: structure and dynamics of model dmpc, popc, and pope bilayers. *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(16):3888–3903.
- [76] Reddy, A. S., Warshaviak, D. T., and Chachisvilis, M. (2012). Effect of membrane tension on the physical properties of dopc lipid bilayer membrane. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1818(9):2271–2281.
- [77] Róg, T., Giryh, M., and Bunker, A. (2021). Mechanistic understanding from molecular dynamics in pharmaceutical research 2: lipid membrane in drug design. *Pharmaceutics*, 14(10):1062.
- [78] Sadybekov, A. V. and Katritch, V. (2023). Computational approaches streamlining drug discovery. *Nature*, 616(7958):673–685.

- [79] Salo-Ahen, O. M. H., Alanko, I., Bhadane, R., Bonvin, A. M. J. J., Honorato, R. V., Hossain, M. S., Juffer, A. H., Kbedev, A., Lahtela-Kakkonen, M., Larsen, A. S., Lescrinier, E., Marimuthu, P., Mirza, M. U., Mustafa, G., Nunes-Alves, A., Pantsar, T., Saadabadi, A., Singaravelu, K., and Vanmeert, M. (2021). Molecular dynamics simulations in drug discovery and pharmaceutical development. *Processes*, 9(1).
- [80] Sansom, M. S., Scott, K. A., and Bond, P. J. (2008). Coarse-grained simulation: a high-throughput computational approach to membrane proteins. *Biochemical Society Transactions*, 36(1):27–32.
- [81] Sarkar, A., Santoro, J., Di Biasi, L., Marrafini, F., and Piotto, S. (2022). Yamacs: a graphical interface for gromacs. *Bioinformatics*, 38(19):4645–4646.
- [82] Scaini, J. L., Werhli, A. V., de Lima, V. R., da Silva, P. E., Bordin, J. R., and Machado, K. S. (2019). All-atom molecular dynamics model for mycobacterial plasma membrane. *BioRxiv*, page 788299.
- [83] Shen, L. and Yang, W. (2018). Molecular dynamics simulations with quantum mechanics/molecular mechanics and adaptive neural networks. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 14(3):1442–1455.
- [84] Singh, H., Raja, A., Prakash, A., and Medhi, B. (2023). Gmx_qk: an automated protein/protein–ligand complex simulation workflow bridged to mm/pbsa, based on gromacs and zenity-dependent gui for beginners in md simulation study. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(9):2603–2608.
- [85] Smith, D. J., Klauda, J. B., and Sodd, A. J. (2019). Simulation best practices for lipid membranes [article v1. 0]. *Living journal of computational molecular science*, 1(1):5966.
- [86] Sommerville, I. (2019). *Engenharia De Software*. PEARSON BRASIL.
- [87] Stevens, M. J. (2004). Coarse-grained simulations of lipid bilayers. *The Journal of chemical physics*, 121(23):11942–11948.
- [88] Stone, J. E., Hardy, D. J., Ufimtsev, I. S., and Schulten, K. (2010). Gpu-accelerated molecular modeling coming of age. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 29(2):116–125.
- [89] Suplatov, D., Sharapova, Y., and Švedas, V. (2020). Easyamber: A comprehensive toolbox to automate the molecular dynamics simulation of proteins. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 18(06):2040011.
- [90] Takada, S. (2012). Coarse-grained molecular simulations of large biomolecules. *Current Opinion in Structural Biology*, 22(2):130–137.

- [91] Thompson, A. P., Aktulga, H. M., Berger, R., Bolintineanu, D. S., Brown, W. M., Crozier, P. S., In't Veld, P. J., Kohlmeyer, A., Moore, S. G., Nguyen, T. D., et al. (2022). LAMMPS—a flexible simulation tool for particle-based materials modeling at the atomic, meso, and continuum scales. *Computer Physics Communications*, 271:108171.
- [92] Upton, C., Healey, J., Rothnie, A. J., and Goddard, A. D. (2024). Insights into membrane interactions and their therapeutic potential. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 755:109939.
- [93] Vamathevan, J., Clark, D., Czodrowski, P., Dunham, I., Ferran, E., Lee, G., Li, B., Madabhushi, A., Shah, P., Spitzer, M., et al. (2019). Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nature reviews Drug discovery*, 18(6):463–477.
- [94] Van Meer, G., Voelker, D. R., and Feigenson, G. W. (2008). Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(2):112–124.
- [95] Venable, R. M., Kämer, A., and Pastor, R. W. (2019). Molecular dynamics simulations of membrane permeability. *Chemical Reviews*, 119(9):5954–5997.
- [96] WANG, Y.-J., ZHAO, D.-B., RONG, C.-Y., and LIU, S.-B. (2013). Towards understanding the origin and nature of the conformational stability of water clusters—a density functional theory and quantum molecular dynamics study. *Acta Physico-Chimica Sinica*, 29(10):2173–2179.
- [97] Waring, M. J., Arrowsmith, J., Leach, A. R., Leeson, P. D., Mandrell, S., Owen, R. M., Pairaudeau, G., Pennie, W. D., Pickett, S. D., Wang, J., et al. (2015). An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nature reviews Drug discovery*, 14(7):475–486.
- [98] Watson, H. (2015). Biological membranes. *Essays in biochemistry*, 59:43–69.
- [99] Wei, H. and McCammon, J. A. (2024). Structure and dynamics in drug discovery. *npj Drug Discovery*, 1(1):1.
- [100] Wilkinson, M. D., Dumontier, M., Aalbersberg, I. J., Appleton, G., Axton, M., Baak, A., Blomberg, N., Boiten, J.-W., da Silva Santos, L. B., Bourne, P. E., et al. (2016). The fair guiding principles for scientific data management and stewardship. *Scientific data*, 3(1):1–9.
- [101] Worth, G. A. (2020). Quantics: A general purpose package for quantum molecular dynamics simulations. *Computer Physics Communications*, 248:107040.
- [102] Wu, E. L., Cheng, X., Jo, S., Rui, H., Song, K. C., Dávila-Contreras, E. M., Qi, Y., Lee, J., Monje-Galvan, V., Venable, R. M., et al. (2014). CHARMM-GUI membrane builder toward realistic biological membrane simulations.

- [103] Yekeen, A. A., Durojaye, O. A., Idris, M. O., Muritala, H. F., and Arise, R. O. (2023). Chaperong: A tool for automated gromacs-based molecular dynamics simulations and trajectory analyses. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 21:4849–4858.
- [104] Zhao, B., Li, W., Sun, L., and Fu, W. (2020). The use of computational approaches in the discovery and mechanism study of opioid analgesics. *Frontiers in Chemistry*, 8.
- [105] Zou, Y., Ewalt, J., and Ng, H.-L. (2019). Recent insights from molecular dynamics simulations for g protein-coupled receptor drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17):4237.
- [106] Zwier, M. C. and Chong, L. T. (2010). Reaching biological timescales with all-atom molecular dynamics simulations. *Current Opinion in Pharmacology*, 10(6):745–752.

6.1 Anexo 1 — Pseudocódigos do LipidEase

6.1.1 Algoritmo 1 – Execução Principal

Algorithm 1 Inicialização do LipidEase

Input: —

Output: Janela principal da ferramenta

Iniciar ambiente Tkinter Criar instância da classe App Iniciar laço principal de eventos (mainloop)

6.1.2 Algoritmo 2 – Estrutura da Classe App

Algorithm 2 Construção da Interface Gráfica

Input: root

Output: Abas e elementos gráficos configurados

Criar abas: “Parâmetros”, “Montagem” e “Dinâmica Molecular” Configurar estilos e tamanhos Instanciar variáveis de controle (StringVar, BooleanVar) Desabilitar abas 2 e 3 inicialmente

6.1.3 Algoritmo 3 – Salvamento de Parâmetros

Algorithm 3 Etapa 1: Coleta e Validação de Parâmetros

Input: Entradas do usuário na interface

Output: Arquivo `lipidease_provenance.json`

Validar diretório de trabalho e valores numéricos Copiar arquivos de entrada para o diretório de simulação Detectar campo de força (`.ff`) no mesmo diretório e copiá-lo Criar dicionário de parâmetros (`params`) com informações do sistema Instanciar objeto `SimulationManager(params)` Salvar arquivo de proveniência inicial Habilitar aba 2 para montagem do sistema

6.1.4 Algoritmo 4 – Montagem e Solvatação

Algorithm 4 Etapa 2: Montagem da Bicamada e Solvatação

Input: Parâmetros validados

Output: Arquivo `system.gro` e topologia atualizada

Chamar `build_and_solvate_system()` Gerar `topol.top` com lipídios e solvente Criar monocamada (`mono.gro`) e duplicar para formar bicamada Inserir fármaco (se habilitado) Adicionar solvente nas camadas superior e inferior Atualizar topologia com número de moléculas Salvar proveniência e habilitar aba 3

6.1.5 Algoritmo 5 – Neutralização com Íons

Algorithm 5 Etapa 2.2: Neutralização do Sistema

Input: Sistema solvado

Output: Sistema neutro com íons adicionados

Gerar arquivo `ions.mdp` Executar `grompp` e `genion` Atualizar contagem de moléculas em `topol.top` Marcar `ions_present = True` Salvar arquivo de proveniência

6.1.6 Algoritmo 6 – Geração dos Arquivos .mdp

Algorithm 6 Etapa 3.1: Geração de Arquivos de Parâmetro

Input: Temperatura, tempo e etapas selecionadas

Output: Arquivos `.mdp` no diretório de trabalho

Para cada etapa em `{minim, nvt, npt, md}` Criar modelo de arquivo `.mdp` com parâmetros físicos Salvar conteúdo em dicionário interno `mdp_content` Atualizar proveniência

6.1.7 Algoritmo 7 – Execução das Etapas de Dinâmica

Algorithm 7 Etapa 3.2: Execução da Dinâmica Molecular

Input: Arquivos .mdp e sistema neutro

Output: Trajetórias e energias da simulação

Para cada etapa selecionada Gerar .tpr com grompp Executar gmx
mdrun -deffnm <etapa> Exibir progresso e armazenar logs Atualizar
lipidease_provenance.json

6.1.8 Algoritmo 8 – Cálculo das Dimensões do Lipídio

Algorithm 8 Extrair coordenadas x, y, z de lipídio

Input: arquivo_lipidio

Output: Intervalos e extremos

Ler arquivo .gro ignorando cabeçalho e rodapé Extrair coordenadas e calcular ampli-
tude de cada eixo **return** $\{x_{max}, x_{min}, y_{max}, y_{min}, z_{max}, z_{min}\}$

6.1.9 Algoritmo 9 – Distribuição de Lipídios

Algorithm 9 Calcular divisores para distribuição de lipídios

Input: amount_of lipids_per_layer

Output: (x, y)

Iterar i de 1 a $\sqrt{N}$ **if** $N \bmod i = 0$ **then**

 └ Selecionar $x = i$ e $y = N/i$ que minimizam $|x - y|$

return *melhor par* (x, y)

6.1.10 Algoritmo 10 – Combinação das Monocamadas

Algorithm 10 Concatenar arquivos de monocamada

Input: monocamada, inversa

Output: bicamada.gro

Ler arquivos, ajustar número de átomos e combinar linhas Escrever arquivo final
bicamada.gro

6.1.11 Algoritmo 11 – Sistema Solvatado

Algorithm 11 Montar sistema solvatado

Input: inferior, superior, bicamada

Output: system_sol.gro

Combinar bicamada com solventes superior e inferior Atualizar número total de átomos
Escrever arquivo final com cabeçalho e dimensões

6.1.12 Algoritmo 12 – Atualização da Topologia

Algorithm 12 Atualizar topologia com lipídios e solventes

Input: arquivos e modelo de topologia

Output: `topol.top` atualizado

Abrir `topol.top` e inserir:

- Nome do lipídio e número de moléculas (2 camadas)
- Tipo de solvente e número ajustado de moléculas

Salvar e fechar

6.1.13 Algoritmo 13 – Registro de Proveniência

Algorithm 13 Gerar arquivo `lipidease_provenance.json`

Input: Dados de simulação e execução

Output: Arquivo JSON com histórico completo

Registrar: data, usuário, parâmetros, versão do GROMACS e caminhos Registrar comandos executados e tempo de execução Salvar histórico no diretório de trabalho

7 ANEXO B

7.1 Arquivo de proveniência

```
"tool": {  
  "name": "LipidEase",  
  "version": "1.5"  
},  
"provenance": {  
  "user": "instala",  
  "timestamp_utc": "2025-10-23T17:20:10.823027+00:00",  
  "working_directory": "/home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Sim_20251023_140344",  
  "gromacs_version": "2023.2"  
},  
"simulation_parameters": {  
  "lipid_central_atom": "P41",  
  "amount_of_lipids_per_layer": "64",  
  "water_layer_thickness_nm": "0.8",  
  "box_type": "triclinic",  
  "temperature": "310.0",  
  "simulation_time_ns": "1.0",  
  "add_drug": false,  
  "lipid_pdb_file": "PIM2anion_gmx.pdb",  
  "lipid_top_file": "PIM2anion_gmx.top",  
  "ions_present_in_system": true  
},
```

Figura 37: Arquivo lipid_provenance.json e parâmetros salvos.

width=!,height=!,pages=-

```
"action_log": [
  "INFO: LipidEase session initialized in '/home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Sim_20251023_140344'.",
  "INFO: GROMACS executable found: 'gmx.mpi'.",
  "INFO: GROMACS version identified as '2023.2'.",
  "INFO: Force field directory 'charmm36.ff' identified for the session.",
  "ACTION: Converting CGenFF lipid topology 'PIM2anion.gmx.top' to ITP format.",
  "ACTION: Searching for atom 'P41' to add position restraints.",
  "SUCCESS: Position restraint added for atom 'P41' (index 41).",
  "SEARCH: Looking for custom lipid files in '/home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Mestrado/LipidEase_Clean/charmm36.ff'.",
  "SUCCESS: Found custom ffbonded file 'PIM.ffbonded.itp' and copied to force field.",
  "SUCCESS: Found custom RTP file 'PIM.rtp' and copied to force field.",
  "ACTION: Generating 'topol.top' file.",
  "ACTION: Preparing bilayer with a 8x8 grid per layer.",
  "ACTION: Combining monolayers 'mono.gro' and 'inv.gro' into 'bi.gro'.",
  "ACTION: Concatenating and sorting 3 GRO files into 'system.sorted.gro'.",
  "ACTION: Rectifying final system box size to 9.85300x21.11200x7.77800 nm.",
  "ACTION: Appending molecule counts to 'topol.top': {'SOL': 9708}.",
  "ACTION: Cleaning up 4 temporary files.",
  "ACTION: Starting system neutralization.",
  "INFO: Neutralized system by adding 128 NA and 0 CL ions. System now contains ions.",
  "ACTION: Cleaning up 3 temporary files.",
  "ACTION: Starting MD run for steps: ['minim', 'nvt', 'npt', 'md'].",
  "INFO: Running MD step: MINIM.",
  "INFO: Running MD step: NVT.",
  "ACTION: User requested to terminate the current GROMACS process.",
  "ACTION: Starting MD run for steps: ['minim', 'nvt', 'npt', 'md'].",
  "INFO: Running MD step: NVT.",
  "INFO: Running MD step: NPT.",
  "INFO: Running MD step: MD.",
  "SUCCESS: MD run finished for steps: ['minim', 'nvt', 'npt', 'md']."
]
```

Figura 38: Arquivo lipid_provenance.json e parâmetros salvos.

```
"executed_gromacs_commands": [
  "gmx.mpi editconf -f /home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Sim_20251023_140344/PIM2anion.gmx.pdb -o /home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Sim_20251023_140344/00.gro -d 0.1",
  "gmx.mpi editconf -f pim_initial.gro -o 00.gro -d 0.1",
  "gmx.mpi genconf -f 00.gro -o mono.gro -nbox 8 8 1",
  "gmx.mpi editconf -f mono.gro -o inv.gro -scale 1 1 -1",
  "gmx.mpi editconf -f inv.gro -o inv.gro -translate 0 0 -0.4",
  "gmx.mpi editconf -f bi.gro -o bi.gro -c -bt triclinic",
  "gmx.mpi solvate -cs spc216.gro -o waterbox.temp.gro -box 9.52000 20.87200 0.80000",
  "gmx.mpi editconf -f waterbox.temp.gro -o UPPER.gro -translate 0 0 5.44800",
  "gmx.mpi editconf -f waterbox.temp.gro -o LOWER.gro -translate 0 0 -1.09600",
  "gmx.mpi editconf -f system.sorted.gro -o system.gro -c -box 9.85300 21.11200 7.77800 -bt triclinic -resnr 1",
  "gmx.mpi grompp -f ions.mdp -c system.gro -p /home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Sim_20251023_140344/topol.top -o system_for_ions.tpr -maxwarn 2",
  "gmx.mpi genion -s system_for_ions.tpr -o system_ions.gro -p /home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Sim_20251023_140344/topol.top -pname NA",
  "gmx.mpi grompp -f minim.mdp -c system.gro -p /home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Sim_20251023_140344/topol.top -o minim.tpr -maxwarn 2 -n",
  "gmx.mpi mdrun -v -deffnm minim",
  "gmx.mpi mdrun -v -deffnm nvt",
  "gmx.mpi mdrun -v -deffnm nvt",
  "gmx.mpi mdrun -v -deffnm nvt",
  "gmx.mpi grompp -f npt.mdp -c nvt.gro -p /home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Sim_20251023_140344/topol.top -o npt.tpr -maxwarn 2 -t nvt.cpt",
  "gmx.mpi mdrun -v -deffnm npt",
  "gmx.mpi grompp -f md.mdp -c npt.gro -p /home/instala/\u00clrea de trabalho/LipidEase_Sim_20251023_140344/topol.top -o md.tpr -maxwarn 2 -t npt.cpt",
  "gmx.mpi mdrun -v -deffnm md"
]
```

Figura 39: Arquivo lipid_provenance.json e parâmetros salvos.

```
"mdp_parameters": {
  "minim.mdp": "title = Energy Minimization\ndefine = -DPOSRES\nintegrator = steep\nnsteps = 50000\nemtol = 1000.0\nemstep = 0.01\npbc = xyz\ncutoff-s",
  "nvt.mdp": "title = NVT Equilibration\ndefine = -DPOSRES\nintegrator = md\nnsteps = 50000\ndt = 0.002\npbc = xyz\nnstxout-compressed = 5000\nnstxout",
  "npt.mdp": "title = NPT Equilibration\ndefine = -DPOSRES\nintegrator = md\nnsteps = 50000\ndt = 0.002\npbc = xyz\nnstxout = 0\nnstxout-compressed = 5000",
  "md.mdp": "title = Production MD\nintegrator = md\nnsteps = 50000\ndt = 0.002\npbc = xyz\ncomm-mode = Linear\nnstcomm = 100\nnstxout-compressed = 5000"
}
```

Figura 40: Arquivo lipid_provenance.json e parâmetros salvos.

```
"performance_metrics": {
  "total_session_duration_seconds": 901.03,
  "gromacs execution duration seconds": 190.63,
  "lipidease operation duration seconds": 16.4,
  "notes": "LipidEase operation time is the total session duration minus the time spent waiting for GROMACS commands to complete."
}
```

Figura 41: Arquivo lipid_provenance.json e parâmetros salvos.

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LipidEase: Ferramenta para Automatização de Simulações de Bicamadas Lipídicas no GROMACS

Yago Mendes Paes

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **HELIDA SALLES SANTOS**
Data: 18/11/2025 09:24:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Héli da Salles Santos

Documento assinado digitalmente
 **LEONARDO HENRIQUE FRANÇA DE LIMA**
Data: 10/11/2025 13:59:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Leonardo Henrique França de Lima

Documento assinado digitalmente
 **KARINA DOS SANTOS MACHADO**
Data: 05/11/2025 21:49:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Karina dos Santos Machado
Orientadora