

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE INFORMÁTICA  
CURSO DE CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

ALFEU UZAI TAVARES

**Predição da Estrutura Tridimensional de  
Dissacarídeos utilizando um algoritmo de  
Evolução Diferencial adaptativo**

Monografia apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do grau de Bacharel em Ciência  
da Computação

Orientador: Prof. Dr. Marcio Dorn

Porto Alegre  
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Reitor: Prof. Rui Vicente Oppermann

Vice-Reitora: Prof<sup>a</sup>. Jane Fraga Tutikian

Pró-Reitor de Graduação: Prof. Vladimir Pinheiro do Nascimento

Diretora do Instituto de Informática: Prof<sup>a</sup>. Carla Maria Dal Sasso Freitas

Coordenador do Curso de Ciência de Computação: Prof. Sérgio Luis Cechin

Bibliotecária-chefe do Instituto de Informática: Beatriz Regina Bastos Haro

## RESUMO

A estrutura tridimensional de uma molécula é de grande importância para o entendimento de suas propriedades, funções biológicas e interações com demais moléculas quando inserida em um sistema molecular mais complexo. Uma importante família de biomoléculas é a dos carboidratos. Estes desempenham diversas funções biológicas, como o armazenamento de energia, suporte estrutural para células, atuam como componentes em coenzimas e interagem com proteínas, afetando por sua vez seu enovelamento. A estrutura dos carboidratos, sobretudo daqueles de menor tamanho como os dissacarídeos, é de difícil determinação utilizando métodos experimentais, sendo uma melhor alternativa a utilização do método computacional de Dinâmica Molecular (DM). Contudo, tal método mostra-se computacionalmente custoso devido às inúmeras avaliações do campo de força e movimentações dos átomos necessárias para a simulação do sistema molecular. Tendo em vista a relação existente entre a minimização da energia potencial do sistema e uma maior estabilidade do mesmo, neste trabalho é realizada a modelagem apropriada do problema de predição da estrutura de dissacarídeos como um problema de otimização e então é utilizada uma meta-heurística baseada no algoritmo *Success-History based Adaptive Differential Evolution* (SHADE) para sua resolução. É utilizada como função objetivo para a meta-heurística a função de energia do campo de força GROMOS 53A6<sub>GLYC</sub>. Para a validação dos resultados alguns casos foram comparados com dados gerados via DM, apresentando diversas semelhanças na distribuição geral das preferências conformacionais. Contudo, algumas diferenças entre os resultados das técnicas puderam ser observadas, especialmente devido à natureza dinâmica das estruturas dos dissacarídeos e da presença de múltiplos mínimos locais de sua função de energia. A técnica se mostra uma interessante alternativa à DM, especialmente devido ao reduzido tempo de execução, mas requer ainda algumas modificações para obter melhores resultados.

**Palavras-chave:** Biologia estrutural. carboidratos. dissacarídeos. otimização. meta-heurística. evolução diferencial.

## **Disaccharides Three-dimensional Structure Prediction using an adaptive Differential Evolution algorithm**

### **ABSTRACT**

The three-dimensional structure of a molecule is of great importance for understanding its properties, biological functions and interactions with other molecules when part of a more complex molecular system. The carbohydrates are an important family of biomolecules. They perform various biological functions, such as energy storage, structural support for cells, act as components in coenzymes and interact with proteins, which in turn affects their folding. The structure of carbohydrates, especially those of smaller size such as the disaccharides, is difficult to be determined using experimental methods, being a better alternative the use of the computational method of Molecular Dynamics (MD). However, such a method is computationally expensive due to the numerous force field evaluations and atom motions required to simulate the molecular system. In view of the relationship between the minimization of the potential energy of the system and its stability, this work presents the modeling of the disaccharide structure prediction problem as an optimization problem and then a metaheuristic based on the Success-History based Adaptive Differential Evolution (SHADE) algorithm is used for its resolution. The objective function used for the metaheuristic is the energy function of the force field GROMOS 53A6<sub>GLYC</sub>. To validate the results, some cases were compared with data generated by MD, showing several similarities in the general distribution of conformational preferences. However, some differences between the results of the techniques could be observed, especially due to the dynamic nature of the disaccharide structures and the presence of multiple local minima of their energy function. The technique proves to be an interesting alternative to MD, especially due to the reduced runtime, but still requires some modifications to achieve better results.

**Keywords:** structural biology. carbohydrates. disaccharides. optimization. metaheuristic. differential evolution.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 2.1 Exemplo de parâmetro intramolecular de distância de ligação. ....   | 14 |
| Figura 2.2 Exemplo de parâmetro intramolecular de ângulo entre átomos ligados. ....  | 14 |
| Figura 2.3 Exemplo de parâmetro intramolecular de ângulo diedral de torção. ....   | 14 |
| Figura 2.4 Exemplo de parâmetro intramolecular de ângulo diedral impróprio. ....   | 15 |
| Figura 2.5 Glicogênio, um exemplo de polissacarídeo formado pela ligação de unidades de glicose (monossacarídeo). ....                             | 19 |
| Figura 2.6 Enumeração dos carbonos e isômeros D e L da glicose. ....   | 20 |
| Figura 2.7 Forma acíclica do monossacarídeo D-Glicose e suas duas formas cíclicas. .   | 21 |
| Figura 2.8 Formação de um dissacarídeo pela ligação de duas unidades de monossacarídeos. ....  | 23 |
|  |    |
| Figura 3.1 Exemplo destacando as ligações utilizados para a conformação do dissacarídeo. ....  | 31 |
| Figura 3.2 Exemplo destacando os ângulos entre três átomos utilizados para a conformação do dissacarídeo. ....                                     | 31 |
| Figura 3.3 Exemplo destacando os ângulos diedros utilizados para a conformação do dissacarídeo. ....   | 32 |
| Figura 3.4 Coordenadas de <i>puckering</i> para anel de 6 átomos para um valor fixo de $Q$ . ....  | 33 |
| Figura 3.5 Exemplo das conformações mais usuais de anéis e seus respectivos valores de $\theta$ e $\phi$ , para um valor de $Q$ fixo em 0.07. .... | 33 |
|  |    |
| Figura 4.1 Convergência e resultados de $(\phi, \psi)$ para 31 execuções de AGD1-4BGD. ....  | 43 |
| Figura 4.2 Convergência e resultados de $(\phi, \psi)$ para 31 execuções de AGD1-4BGD. ....  | 44 |
| Figura 4.3 Convergência e resultados de $(\phi, \psi)$ para 31 execuções de AGD1-4BGD. ....  | 45 |
| Figura 4.4 Distribuição dos valores de $\phi$ e $\psi$ das melhores execuções para cada dissacarídeo. ....   | 46 |
| Figura 4.5 Distribuição dos valores de $\phi$ e $\psi$ das melhores execuções para os dissacarídeo do tipo $\alpha$ -1 $\rightarrow$ X. ....       | 48 |
| Figura 4.6 Distribuição dos valores de $\phi$ e $\psi$ das melhores execuções para os dissacarídeo do tipo $\beta$ -1 $\rightarrow$ X. ....        | 48 |
| Figura 4.7 Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 2. ....             | 50 |
| Figura 4.8 Estruturas tridimensionais obtidas nos quadrantes I (a) e III (b) para AID-1 $\rightarrow$ 2-AID. ....                                  | 51 |
| Figura 4.9 Soluções das 31 execuções para AID-1 $\rightarrow$ 2-AID. ....  | 52 |
| Figura 4.10 Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 3. ....            | 53 |
| Figura 4.11 Estruturas tridimensionais obtidas nos quadrantes I (a) e IV (b) para AND-1 $\rightarrow$ 3-AND. ....                                  | 53 |
| Figura 4.12 Soluções das 31 execuções para AND-1 $\rightarrow$ 3-AND. ....   | 54 |
| Figura 4.13 Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 4. ....            | 55 |
| Figura 4.14 Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 6. ....            | 56 |
| Figura 4.15 Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos $\beta$ -1 $\rightarrow$ 2. ....             | 57 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 4.16 Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b)<br>para os dissacarídeos $\beta$ -1 $\rightarrow$ 3. .... | 58 |
| Figura 4.17 Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b)<br>para os dissacarídeos $\beta$ -1 $\rightarrow$ 4. .... | 59 |
| Figura 4.18 Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b)<br>para os dissacarídeos $\beta$ -1 $\rightarrow$ 6. .... | 60 |

## LISTA DE TABELAS

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tabela 2.1 | Parâmetros dos termos ligados do campo de força GROMOS.....   | 17 |
| Tabela 2.2 | Parâmetros dos termos não-ligados do campo de força GROMOS.....   | 18 |
| Tabela 2.3 | Monossacarídeos do tipo D-aldohexose considerados no trabalho e seus<br>anômeros $\alpha$ e $\beta$ . ..... | 22 |
| Tabela 1   | Nomenclatura das unidades de monossacarídeo. ....   | 65 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|        |                                   |
|--------|-----------------------------------|
| DE     | Differential Evolution            |
| DM     | Dinâmica Molecular                |
| ED     | Evolução Diferencial              |
| GROMOS | GRoningen MOlecular Simulation    |
| LPSR   | Linear Population Size Reduction  |
| LSHADE | LPSR-SHADE                        |
| SHADE  | Success-History based Adaptive DE |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>1.1 Motivação.....</b>  | <b>10</b> |
| <b>1.2 Objetivos .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>1.3 Organização do Trabalho.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>   | <b>12</b> |
| <b>2.1 Biologia Estrutural .....</b>   | <b>12</b> |
| <b>2.2 Dinâmica Molecular e Campos de Força.....</b>                                   | <b>13</b> |
| 2.2.1 Campo de força GROMOS .....  | 16        |
| <b>2.3 Carboidratos.....</b>   | <b>19</b> |
| 2.3.1 Monossacarídeos.....   | 20        |
| 2.3.2 Dissacarídeos .....  | 23        |
| <b>2.4 Problemas de Otimização e Meta-heurísticas .....</b>                            | <b>24</b> |
| 2.4.1 Problemas de Otimização .....  | 24        |
| 2.4.2 Meta-heurísticas .....   | 26        |
| 2.4.2.1 Evolução Diferencial .....   | 27        |
| <b>3 METODOLOGIA EMPREGADA .....</b>   | <b>29</b> |
| <b>3.1 Modelagem do Problema.....</b>  | <b>30</b> |
| 3.1.1 Representação da Conformação dos Dissacarídeos.....                              | 30        |
| 3.1.2 Restrição do Espaço de Busca .....   | 35        |
| 3.1.3 Função Objetivo .....  | 36        |
| <b>3.2 Meta-heurística Utilizada.....</b>  | <b>36</b> |
| 3.2.1 Algoritmos SHADE e LSHADE .....  | 37        |
| <b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>   | <b>40</b> |
| <b>4.1 Detalhes de Implementação da Meta-heurística .....</b>                          | <b>41</b> |
| <b>4.2 Parâmetros da Meta-heurística .....</b>   | <b>41</b> |
| <b>4.3 Resultados Gerais.....</b>  | <b>46</b> |
| <b>4.4 Comparação com Dinâmica Molecular .....</b>                                     | <b>49</b> |
| 4.4.1 Dissacarídeos do tipo $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 2 .....                          | 50        |
| 4.4.2 Dissacarídeos do tipo $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 3 .....                          | 53        |
| 4.4.3 Dissacarídeos do tipo $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 4 .....                          | 55        |
| 4.4.4 Dissacarídeos do tipo $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 6 .....                          | 56        |
| 4.4.5 Dissacarídeos do tipo $\beta$ -1 $\rightarrow$ 2 .....                           | 57        |
| 4.4.6 Dissacarídeos do tipo $\beta$ -1 $\rightarrow$ 3 .....                           | 58        |
| 4.4.7 Dissacarídeos do tipo $\beta$ -1 $\rightarrow$ 4 .....                           | 59        |
| 4.4.8 Dissacarídeos do tipo $\beta$ -1 $\rightarrow$ 6 .....                           | 60        |
| <b>4.5 Discussão.....</b>  | <b>61</b> |
| <b>5 CONCLUSÃO .....</b>   | <b>62</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>63</b> |
| <b>APÊNDICE — ÂNGULOS <math>\phi</math> E <math>\psi</math> DOS DISSACARÍDEOS.....</b> | <b>65</b> |

## 1 MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS

A determinação e o estudo das estruturas tridimensionais de biomoléculas é de grande importância para a compreensão das funções biológicas exercidas pelas mesmas, assim como o papel que desempenham quando parte de sistemas biológicos maiores e mais complexos. Tais propriedades são fundamentais para diversas áreas de estudo, seja para a compreensão do funcionamento de mecanismos celulares, tratamento de doenças ou desenvolvimento de novos fármacos (VERLI, 2014b).

As técnicas disponíveis para realizar o estudo de estruturas moleculares podem ser divididas em duas classes: experimentais e computacionais. Dentro das técnicas computacionais, a Dinâmica Molecular (DM) mostra-se interessante por alguns aspectos, como o seu menor custo financeiro, maior acessibilidade e a capacidade de lidar com sistemas de difícil estudo por técnicas experimentais (VERLI, 2014a). Por outro lado, podemos mencionar como um dos aspectos negativos de tal técnica o elevado custo computacional decorrente das inúmeras avaliações da sua função de energia e movimentação dos átomos do sistema.

Os carboidratos, também chamados de sacarídeos, são uma importante e ampla família de biomoléculas. Diversos trabalhos buscam realizar o estudo de suas funções e determinação de suas estruturas. Em sua maior parte recorrerem a técnicas computacionais, sobretudo DM, devido à inerente dificuldade de se estudar pequenos sacarídeos (como os dissacarídeos) por meio de técnicas experimentais (TOUKACH; ANANIKOV, 2013; IMBERTY; PEREZ, 2001).

### 1.1 Motivação

Tendo em vista a grande importância e a diversidade dos carboidratos, assim como o elevado custo computacional da DM, neste trabalho o problema da predição de estruturas de dissacarídeos é modelado como um problema de otimização (minimização da energia), sendo então utilizada uma meta-heurística de Evolução Diferencial (ED) para sua resolução. As meta-heurísticas são algoritmos aproximados de otimização, capazes de encontrar boas soluções, porém sem garantias de qualidade, em um tempo de execução razoável. Possuem diversas aplicações bem sucedidas tanto na indústria quanto no meio acadêmico, sendo inclusive utilizadas com sucesso para a predição estrutural de proteínas.

## 1.2 Objetivos

Este trabalho tem como principal objetivo a aplicação de uma meta-heurística de ED como um método alternativo à DM para o estudo das estruturas tridimensionais de dissacarídeos. Para tanto, se faz necessário a definição de uma representação da estrutura dos dissacarídeos como um vetor real  $\mathbb{R}^N$ , que seja ao mesmo tempo capaz de descrever as mais diversas conformações dos dissacarídeos e seja também apropriado para ser manipulado pela ED (valores restritos a intervalos). Serão estudados 1024 casos de dissacarídeos formados por monossacarídeos do tipo D-aldohexose. Os resultados obtidos com a aplicação de DM feita por um trabalho anterior (TOSCAN, 2016) serão utilizados como referencial para a análise e comparação dos resultados da meta-heurística. É de interesse que a meta-heurística seja capaz de gerar resultados satisfatórios e em um menor tempo de execução.

## 1.3 Organização do Trabalho

No **Capítulo 2** é feita uma introdução teórica dos principais elementos tratados no trabalho: dinâmica molecular e campos de força, monossacarídeos e dissacarídeos, problemas de otimização e meta-heurísticas. Em seguida, no **Capítulo 3** é detalhado como foi realizada a modelagem do problema assim como a meta-heurística utilizada. No **Capítulo 4** são mostrados os resultados obtidos pela técnica proposta, feita a comparação com a DM e discutido sobre os mesmos. Por fim, no **Capítulo 5** é feita uma avaliação sobre a proposta inicial do trabalho e as conclusões são apresentadas.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Biologia Estrutural**

A biologia estrutural é um ramo da biologia molecular interessado no estudo da estrutura de macromoléculas. As macromoléculas são as principais responsáveis pelas funcionalidades celulares, sendo que a estrutura tridimensional específica de uma dada macromolécula é o fator determinante de quais funções biológicas esta será capaz de exercer. Sendo assim, é de grande interesse compreender mais a fundo quais são tais estruturas, por quais processos passam para serem obtidas, quão estáveis são mediante a perturbações na molécula ou no sistema em que se encontram e quais funções biológicas podem ser exercidas.

Para o estudo da estrutura das macromoléculas existem duas classes principais de métodos que podem ser utilizados. Temos primeiramente os métodos experimentais, sendo geralmente baseados na análise de medições tomadas de diversas amostras de uma mesma molécula de interesse, como por exemplo a cristalografia de raio-X. Uma segunda abordagem possível é o uso de técnicas computacionais, realizando, por exemplo, a identificação de padrões a partir de dados experimentais já conhecidos ou então pela simulação de sistemas biológicos. Os métodos computacionais muitas vezes se apresentam como uma melhor opção, tendo em vista os elevados custos financeiro e de tempo dos métodos experimentais, ou até mesmo a inviabilidade e limitações destes dependendo do caso de estudo.

## 2.2 Dinâmica Molecular e Campos de Força

Um dos métodos computacionais mais utilizados para o estudo de biomoléculas é a Dinâmica Molecular (DM). Neste método, o sistema molecular a ser estudado é configurado e então simulado segundo as leis físicas da mecânica clássica e de acordo com um campo de força previamente escolhido. É possível inclusive de serem realizadas medições e análises ao longo da simulação, em contrapartida das técnicas experimentais.

Os átomos do sistema são representados como corpos no espaço tridimensional, atribuídos de uma massa  $M$ , carga  $Q$  e um raio  $R$ . De maneira determinística e iterativa, as energias potenciais dos átomos são computadas conforme definidas pelo campo de força, sendo então as posições dos átomos atualizadas seguindo as leis da mecânica Newtoniana (LEACH, 2008).

Os campos de força representam de maneira simplificada a real natureza das interações interatômicas, permitindo uma maneira computacionalmente mais eficiente da representação e simulação dos sistemas moleculares. Os dois principais aspectos dos campos de força são sua forma funcional (ou função de energia) e parametrização associada.

A função de energia (Equação (2.1)) determina como são computadas as energias potenciais dos átomos, podendo ser usualmente dividida em dois termos. Um dos termos corresponde aos parâmetros intramoleculares (Equação (2.2)), levando em conta aspectos estruturais das moléculas, como por exemplo a distância de ligações covalentes (Figura 2.1), ângulos de flexão (Figura 2.2) e ângulos de torção (Figuras 2.3 e 2.4). O segundo termo se encarrega das interações eletrostáticas entre pares de átomos não ligados covalentemente, ou pertencentes à moléculas distintas (Equação (2.3)).

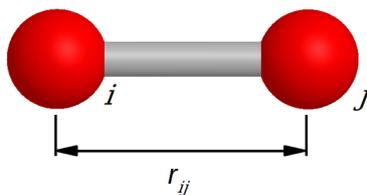
$$E_{total} = E_{ligados} + E_{n\tilde{a}o-ligados} \quad (2.1)$$

$$E_{ligados} = E_{liga\tilde{c}oes} + E_{\tilde{a}ngulos} + E_{diedros} + E_{diedros\ impr\tilde{o}prios} \quad (2.2)$$

$$E_{n\tilde{a}o-ligados} = E_{eletrost\tilde{a}tico} + E_{van\ der\ Waals} \quad (2.3)$$

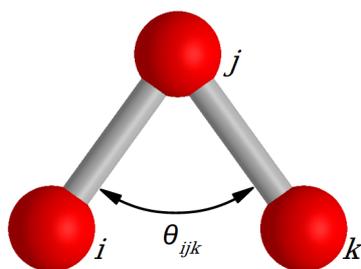
É importante ressaltar que a energia total do sistema tende a ser minimizada ao longo da execução da DM, uma vez que menores valores de energia estão associados às conformações estruturais mais estáveis nos sistemas biológicos (GUNSTEREN, 2006).

Figura 2.1: Exemplo de parâmetro intramolecular de distância de ligação. Os átomos  $i$  e  $j$  fazem parte de uma mesma molécula e são ligados covalentemente.



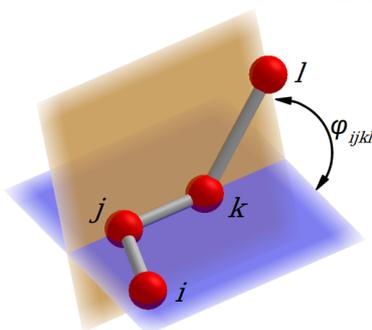
Fonte: Os Autores

Figura 2.2: Exemplo de parâmetro intramolecular de ângulo entre átomos ligados. Os átomos  $i$ ,  $j$  e  $k$  fazem parte de uma mesma molécula e são ligados consecutivamente.



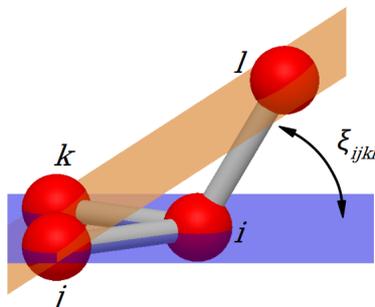
Fonte: Os Autores

Figura 2.3: Exemplo de parâmetro intramolecular de ângulo diedral de torção. Os átomos  $i$ ,  $j$ ,  $k$  e  $l$  fazem parte de uma mesma molécula e são ligados consecutivamente. O ângulo diedral representa o ângulo entre dois planos, sendo um definido pelos átomos  $i$ ,  $j$  e  $k$  e o segundo pelos átomos  $j$ ,  $k$  e  $l$ . Uma maneira de se interpretar tal ângulo de torção é a rotação da ligação  $k - l$  relativa ao eixo definido pela ligação  $j - k$ .



Fonte: Os Autores

Figura 2.4: Exemplo de parâmetro intramolecular de ângulo diedral impróprio. Os ângulos impróprios são definidos segundo os mesmos planos dos ângulos diedrais de torção. Entretanto, a sequência dos átomos é escolhida na intenção de se representar a planaridade de anéis ou a quiralidade em um tetraedro centrado no átomo  $i$  (representado pela figura).



Fonte: Os Autores

A parametrização do campo de força determina para os termos da função de energia características próprias de cada tipo de átomo, ligação covalente, ângulos de flexão, ângulos de torção, interações entre pares de átomos, etc., de forma que os potenciais energéticos computados se aproximem melhor da realidade. Tal parametrização se dá por meio do levantamento de dados experimentais, cálculos de mecânica quântica ou uma combinação de ambos. Os campos de força podem optar por parametrizar cada átomo individualmente (sendo denominados *all-atom*), agrupando determinados átomos em um único novo tipo de átomo (*united-atom*), ou então agrupando moléculas inteiras como uma unidade de parametrização (*coarse-grained*). O tipo de resolução empregada na parametrização afeta a capacidade descritiva do sistema assim como o custo computacional de sua simulação (JORGENSEN; MAXWELL; TIRADO-RIVES, 1996; MACKERELL et al., 1998).

### 2.2.1 Campo de força GROMOS

O campo de força GROMOS (OOSTENBRINK et al., 2004) foi desenvolvido inicialmente na década de 1980 e vem sendo desde então continuamente aprimorado e refinado, sendo amplamente utilizado em simulações de DM. O campo provê a definição de sua forma funcional assim como diversos conjuntos de parâmetros. Sua parametrização é do tipo *united-atom*, considerando carbonos alifáticos ( $\text{CH}_x$ ) como um único átomo.

A função de energia do campo de força GROMOS pode ser decomposta em dois termos:

$$V(r; s) = V^{phys}(r; s) + V^{special}(r; s) \quad (2.4)$$

$$V^{phys}(r; s) = V^{bon}(r; s) + V^{nbon}(r; s) \quad (2.5)$$

A energia total  $V$  é computada a partir das coordenadas  $r$  dos átomos e um conjunto de parâmetros  $s$ . O termo  $V^{special}$  é usado para restringir propriedades moleculares ao longo da simulação, como distâncias de ligação e ângulos diedrais, mantendo a integridade estrutural das moléculas.

A Equação (2.5) possui termos semelhantes aos descritos pela Equação (2.1), sendo estes:

$$V^{bon}(r; s) = V^{bond}(r; s) + V^{angle}(r; s) + V^{trig}(r; s) + V^{har}(r; s) \quad (2.6)$$

$$V^{nbon}(r; s) = V^{LJ}(r; s) + V^{CRF}(r; s) \quad (2.7)$$

Os termos ligados da Equação (2.6) referem-se, respectivamente, às distâncias de ligações covalentes, ângulos entre átomos ligados, ângulos diedrais e ângulos diedrais impróprios.

$$V^{bond}(r; s) = V^{bond}(r; K_b, b_0) = \sum_{n=1}^{N_b} \frac{1}{4} K_{b_n} [b_n^2 - b_{0_n}^2]^2 \quad (2.8)$$

$$V^{angle}(r; s) = V^{angle}(r; K_\theta, \theta_0) = \sum_{n=1}^{N_\theta} \frac{1}{2} K_{\theta_n} [\cos \theta_n - \cos \theta_{0_n}]^2 \quad (2.9)$$

$$V^{trig}(r; s) = V^{trig}(r; K_\varphi, \delta, m) = \sum_{n=1}^{N_\varphi} K_{\varphi_n} [1 + \cos(\delta_n) \cos(m_n \varphi_n)] \quad (2.10)$$

$$V^{har}(r; s) = V^{har}(r; K_\xi, \xi_0) = \sum_{n=1}^{N_\xi} \frac{1}{2} K_{\xi_n} [\xi_n - \xi_{0_n}]^2 \quad (2.11)$$

Tabela 2.1: Parâmetros dos termos ligados do campo de força GROMOS.

| Símbolo     | Descrição                                       |
|-------------|---|
| $K_b$       | Constante de força para ligação                 |
| $b_0$       | Comprimento de ligação de referência            |
| $b_n$       | Comprimento atual da ligação                    |
| $K_\theta$  | Constante de força para ângulo                  |
| $\theta_0$  | Ângulo de referência                            |
| $\theta_n$  | Ângulo atual                                    |
| $K_\varphi$ | Constante de força para ângulo diedro           |
| $\delta$    | Desvio de fase do diedro                        |
| $m$         | Multiplicidade do diedro                        |
| $\varphi_n$ | Valor atual do diedro                           |
| $K_\xi$     | Constante de força para ângulo diedro impróprio |
| $\xi_0$     | Ângulo diedro impróprio de referência           |
| $\xi_n$     | Valor atual do diedro impróprio                 |

O termo relativo aos pares de átomos não ligados (Equação (2.7)) é por sua vez composto por dois sub-termos. O potencial de Lennard-Jones ( $V^{LJ}$ ) busca representar simultaneamente, e de forma matematicamente simples, os efeitos de repulsão em distâncias próximas (força de troca) e de atração à longas distâncias (força de *van der Waals*) entre pares de átomos. O segundo termo  $V^{CRF}$  refere-se às forças eletrostáticas presentes entre pares de átomos.

Dentre os pares possíveis são desconsiderados aqueles formados por átomos covalentemente ligados (denominados pares 1-2), ou separados por apenas duas ligações covalentes (pares 1-3).

$$V^{LJ}(r; s) = V^{LJ}(r; C12, C6) = \sum_{\text{pares } i,j} \left( \frac{C12_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C6_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \quad (2.12)$$

$$V^{CRF}(r; s) = V^C(r; s) + V^{RF}(r; s) \quad (2.13)$$

$$V^C(r; s) = V^C(r; q) = \sum_{\text{pares } i,j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_1} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.14)$$

$$V^{RF}(r; s) = V^{RF}(r; q) = \sum_{\text{pares } i,j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_1} \frac{-\frac{1}{2}C_{rf}r_{ij}^2}{R_{rf}^3} \quad (2.15)$$

Tabela 2.2: Parâmetros dos termos não-ligados do campo de força GROMOS.

| Símbolo      | Descrição   |
|--------------|---|
| $r_{ij}$     | Distância entre os átomos $i$ e $j$                     |
| $C12$        | Parâmetro LJ de repulsão do par de átomos               |
| $C6$         | Parâmetro LJ de atração do par de átomos                |
| $q$          | Carga do átomo  |
| $\epsilon_0$ | Permissividade dielétrica do vácuo                      |
| $\epsilon_1$ | Permissividade dielétrica relativa do meio              |
| $C_{rf}$     | Constante computada a partir de $R_{rf}$ e $\epsilon_0$ |
| $R_{rf}$     | Raio de corte   |

O raio de corte  $R_{rf}$  é utilizado para implicar que pares de átomos com distância  $r_{ij} > R_{rf}$  possuem potencial de interação nulo, podendo então serem descartados na computação da energia, o que acarreta na redução do custo computacional para sistemas moleculares grandes.

## 2.3 Carboidratos

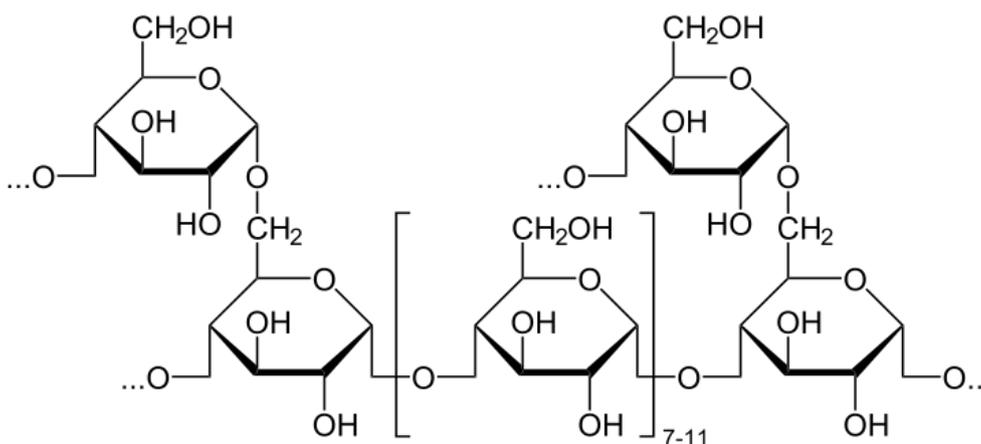
Os carboidratos, também chamados de sacarídeos, são as biomoléculas mais abundantes e diversas na natureza, desempenhando inúmeras funções biológicas. São formados por átomos de Carbono, Oxigênio e Hidrogênio, seguindo em sua maior parte a fórmula  $C_m(H_2O)_n$ .

Podem ser classificados quanto ao grau de polimerização da molécula:

- Monossacarídeos: unidade básica que compõe os demais carboidratos;
- Dissacarídeos: formados pela ligação de 2 monossacarídeos;
- Oligossacarídeos: formados de 3 até 9 monossacarídeos;
- Polissacarídeos: formados de 10 ou mais monossacarídeos;

Existe uma grande diversidade de carboidratos devido ao grande número distinto de unidades de monossacarídeos e de possibilidades de ligação entre as mesmas. Tal diversidade leva os carboidratos a desempenharem inúmeros papéis nos organismos, como por exemplo: armazenamento de energia (Figura 2.5), suporte estrutural de células (celulose e quitina), suporte da cadeia de RNA (ribose), componentes de coenzimas e interação com proteínas (glicoconjugados) (NELSON; COX, 2004).

Figura 2.5: Glicogênio, um exemplo de polissacarídeo formado pela ligação de unidades de glicose (monossacarídeo).

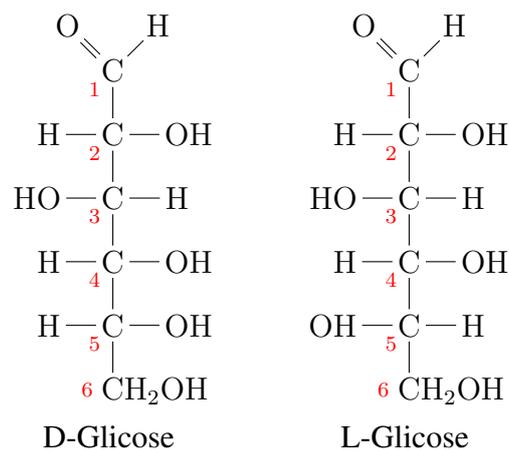


Fonte: Extraído de (WIKIMEDIA, 2019)

### 2.3.1 Monossacarídeos

Os monossacarídeos são os carboidratos mais simples, servindo como as unidades básicas que formam os demais sacarídeos. Seguem a fórmula  $(\text{CH}_2\text{O})_x$ , e podem ser classificados quanto ao número de átomos de carbono como trioses ( $x = 3$ ), tetroses ( $x = 4$ ), pentoses ( $x = 5$ ), hexoses ( $x = 6$ ) e heptoses ( $x = 7$ ). As pentoses e hexoses são também chamadas de furanose e piranose, respectivamente. Os carbonos dos monossacarídeos são enumerados de forma crescente, iniciando-se a partir do carbono pertencente ao grupo carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ). A configuração rotacional do carbono mais distante da carbonila determina dois isômeros denominados D e L (VOET; VOET, 2010) (Figura 2.6). Para as hexoses os isômeros D são observados na natureza em maior frequência.

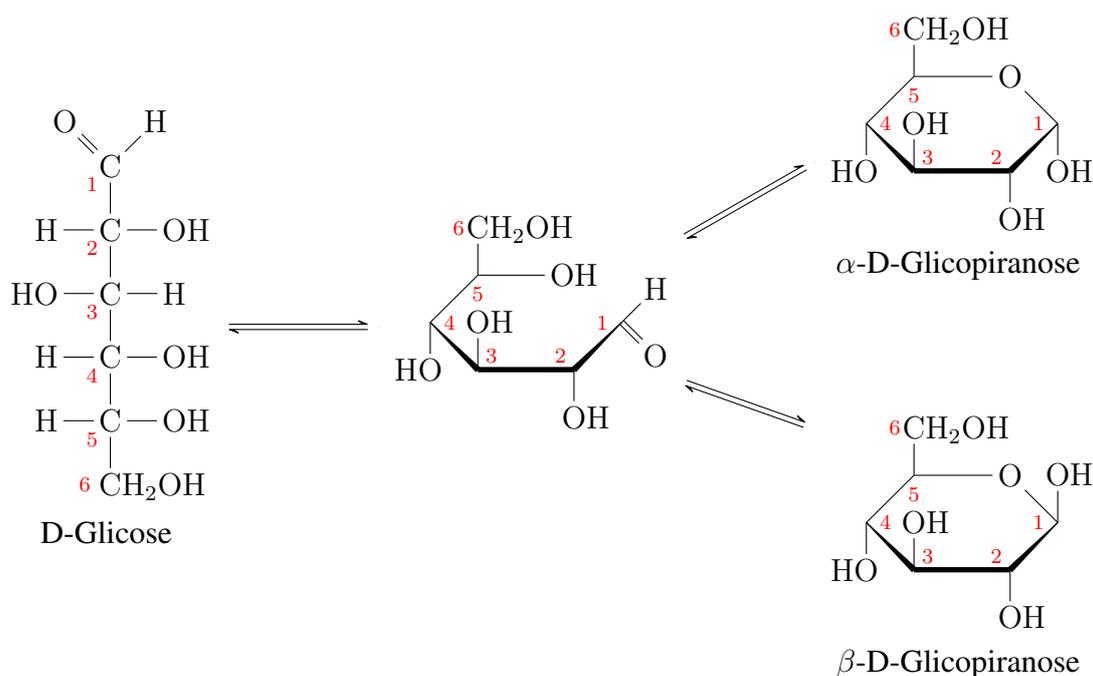
Figura 2.6: Enumeração dos carbonos e isômeros D e L da glicose.



Fonte: Os Autores

Os monossacarídeos podem ser encontrados em forma acíclica ou cíclica, sendo esta última a mais usual para as pentoses e hexoses. Na configuração cíclica, a posição da hidroxila (OH) do carbono 1 define dois enantiômeros,  $\alpha$  e  $\beta$ . A determinação do enantiômero depende da posição relativa entre esta hidroxila e daquela ligada ao carbono mais distante no anel. Caso ambas se encontrem no mesmo lado do plano definido pelo anel, configura-se o enantiômero  $\alpha$ , ou então  $\beta$  caso estejam em lados opostos (Figura 2.7).

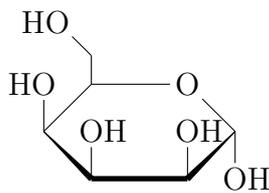
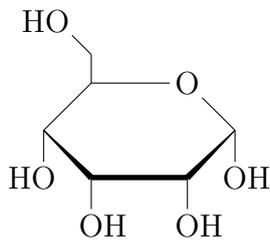
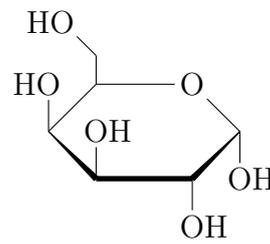
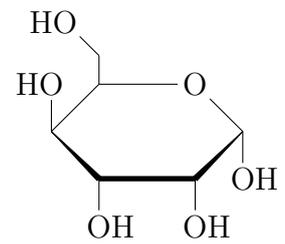
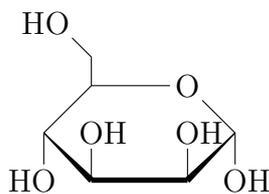
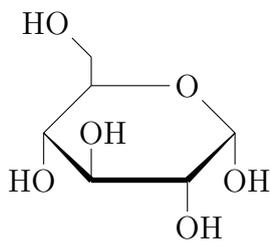
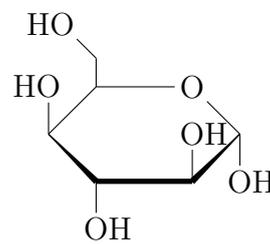
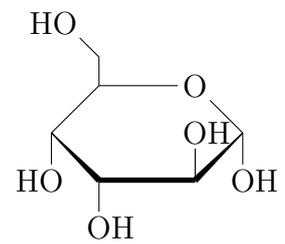
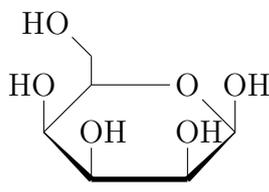
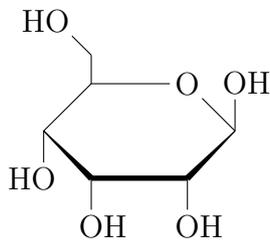
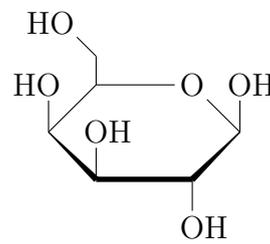
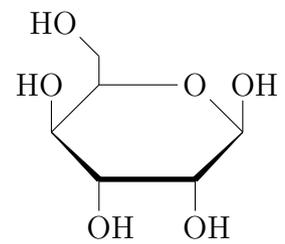
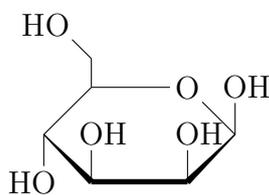
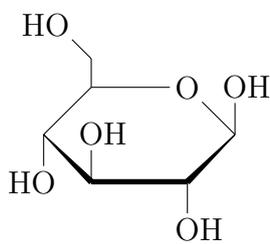
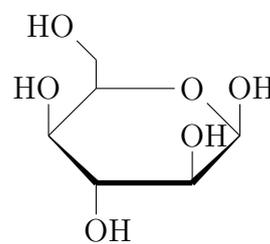
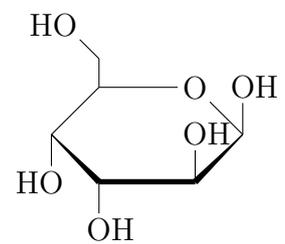
Figura 2.7: Forma acíclica do monossacarídeo D-Glicose e suas duas formas cíclicas.



Fonte: Os Autores

Neste trabalho serão considerados somente os monossacarídeos do tipo D-aldoexoses, de cadeia cíclica, em suas duas formas anoméricas  $\alpha$  e  $\beta$ , totalizando 16 unidades de monossacarídeos (Tabela 2.3). Esta família de sacarídeos foi a mesma utilizada por um trabalho anterior (TOSCAN, 2016) com o qual serão feitas as comparações dos resultados.

Tabela 2.3: Monossacarídeos do tipo D-aldo-hexose considerados no trabalho e seus anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ .

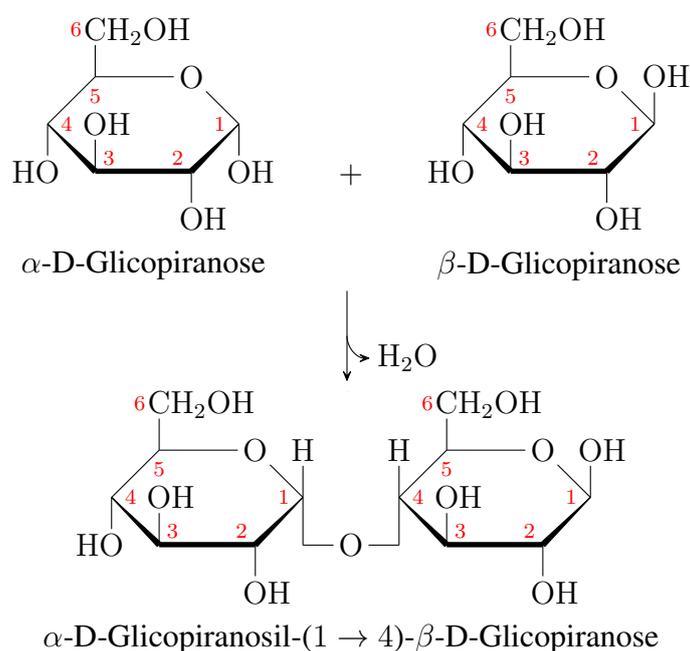
 $\alpha$ -D-Talose $\alpha$ -D-Alose $\alpha$ -D-Galactose $\alpha$ -D-Gulose $\alpha$ -D-Manose $\alpha$ -D-Glucose $\alpha$ -D-Idose $\alpha$ -D-Altrose $\beta$ -D-Talose $\beta$ -D-Alose $\beta$ -D-Galactose $\beta$ -D-Gulose $\beta$ -D-Manose $\beta$ -D-Glucose $\beta$ -D-Idose $\beta$ -D-Altrose

Fonte: Os Autores

### 2.3.2 Dissacarídeos

Os dissacarídeos são formados quando duas unidades de monossacarídeos se unem por meio de uma ligação glicosídica. A ligação ocorre entre o carbono 1 de um monossacarídeo e um grupo hidroxila da outra unidade, liberando uma molécula de água (Figura 2.8).

Figura 2.8: Formação de um dissacarídeo pela ligação de duas unidades de monossacarídeos.



Fonte: Os Autores

A ligação estabelecida dá origem a dois ou três novos ângulos diedrais de grande importância para a descrição estrutural do dissacarídeo. Para as ligações do tipo  $1 \rightarrow X$ , com  $X \in \{2, 3, 4\}$ , os dois novos diedros são denominados  $\phi$  e  $\psi$ . As ligações do tipo  $1 \rightarrow 6$  possuem também um terceiro novo diedro, denominado  $\omega$ . Como exemplificado pela Figura 2.3, um ângulo diedro pode ser determinado por 4 átomos consecutivamente ligados. Para os ângulos  $\phi$ ,  $\psi$  e  $\omega$  dos dissacarídeos será adotada a seguinte convenção de escolha dos átomos  $i$ ,  $j$ ,  $k$  e  $l$ :

$$\phi = O5 - C1 - OX - CX \quad (2.16)$$

$$\psi = C1 - OX - CX - C(X - 1) \quad (2.17)$$

$$\omega = O6 - C6 - C5 - C4 \quad (2.18)$$

## 2.4 Problemas de Otimização e Meta-heurísticas

### 2.4.1 Problemas de Otimização

Na ciência da computação e na matemática, uma importante classe de problemas são os de otimização. Dada uma função  $f : X \rightarrow Y$ , otimizar tal função trata-se de encontrar o elemento  $x^* \in X$  que resulte no menor/maior valor possível de  $y \in Y$  quando avaliado (para problemas de minimização/maximização, respectivamente).

A função  $f$  é chamada de função objetivo (ou também função de *fitness* para problemas de maximização, ou de custo para minimização) e modela o problema de interesse. Os elementos  $y \in Y$  são denominados, analogamente, de valores objetivos. Usualmente tem-se que  $Y = \mathbb{R}$ . Os elementos  $x \in X$  são ditas as soluções candidatas da função, onde  $x^* = \operatorname{argmin}_x f(x)$  representa a solução ótima da função objetivo (assumindo minimização). Os problemas de otimização podem ser classificados quanto ao tipo do conjunto  $X$  e possíveis restrições de valores sobre o mesmo. Propriedades conhecidas da função objetivo também são levadas em conta na classificação dos diversos modelos de problemas de otimização. Tal classificação é de grande importância, tanto para auxiliar na identificação e desenvolvimento da função objetivo modelando um novo problema, quanto para o desenvolvimento e escolha do algoritmo de otimização a ser utilizado (TALBI; EL-GHAZALI, 2009).

Exemplificando tal classificação, com possível sobreposição entre classes, temos:

1. Considerando o domínio da função objetivo:

- Variáveis contínuas: funções objetivos do tipo  $f : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}$ .
- Variáveis inteiras: funções objetivos do tipo  $f : \mathbb{Z}^N \rightarrow \mathbb{R}$ .
- Variáveis mistas: algumas variáveis são inteiras, outras reais.

2. A partir de propriedades conhecidas da função objetivo:

- Funções lineares contínuas: funções objetivo do tipo  $f(x) = c \cdot x$  com  $c, x \in \mathbb{R}^N$ , e restrições também lineares do tipo  $Ax \leq b$ , com  $A_{M \times N}, b \in \mathbb{R}^M$ . Definem uma importante classe denominada Programação Linear (PL). Pode ainda ser classificada como Programação Linear Inteira (PIL) quando  $x \in \mathbb{Z}^N$ ,

e, analogamente, em Programação Linear Inteira Mista (PLIM).

- Funções não lineares: a função objetivo e/ou as restrições são não lineares. São geralmente mais difíceis de serem resolvidas, especialmente quando possuem certas propriedades, como alta dimensionalidade, multimodalidade, pouca separabilidade entre as variáveis e não diferenciabilidade.

A natureza do problema de otimização está fortemente ligada com o algoritmo a ser utilizado. Um importante exemplo é o de problemas da classe PL, de variáveis contínuas. Para esta classes existem métodos exatos (garantem a otimalidade da solução) e eficientes, como o método simplex.

Os métodos exatos (também chamados de completos) sempre obtém a solução ótima assim como garantem sua otimilidade. Podem ser vistos como algoritmos enumerativos, que realizam uma busca em árvore no espaço de soluções. Podemos citar como os mais representativos desta classe as famílias de algoritmos de Branch and Bound, Programação Dinâmica e  $A^*$ . A natureza enumerativa destes algoritmos implica que para problemas NP-completo estes possuem um tempo não polinomial de execução (a não ser que  $P = NP$ ). Sendo assim, instâncias maiores requerem um elevado tempo de execução, muitas vezes sendo inviáveis na prática.

Em contrapartida, a classe de métodos aproximados permite a obtenção de soluções razoavelmente boas, não ótimas, em um tempo aceitável até mesmo para instâncias de tamanhos que seriam impraticáveis quando utilizando métodos exatos. Dentre os métodos aproximados duas classes se destacam. Temos primeiramente os métodos de aproximação, que fornecem uma garantia na distância da solução obtida para a ótima. Tal garantia é obtida por meio de um melhor estudo e compreensão do problema sendo resolvido, o que torna estes métodos fortemente atrelados ao problema para o qual foram especificamente concebidos, limitando sua aplicabilidade. Uma segunda classe de métodos aproximados são as heurísticas. Estas não fornecem garantias quanto à qualidade da solução obtida, porém são capazes de executar sobre instâncias ainda maiores e em um maior número de problemas. Podem ser concebidas de forma a serem mais específicas, levando em conta propriedades conhecidas do problema, ou então podem ser mais genéricas. Esta última classe é conhecida como meta-heurísticas.

### 2.4.2 Meta-heurísticas

As meta-heurísticas são uma importante classe de algoritmos aproximados de otimização. São capazes de encontrar boas soluções, porém sem garantia de qualidade, e em tempos razoáveis de execução. Assumem poucas propriedades sobre a função objetivo, ou até mesmo nenhuma, sendo portanto aplicáveis para um vasto número de problemas distintos (NESMACHNOW, 2014).

Podem ser vistas como um método de busca aleatória, onde iterativamente soluções candidatas são amostradas e então avaliadas segundo a função objetivo, usando a qualidade das mesmas como critério para definir quais regiões do espaço de busca explorar nas iterações seguintes.

Os dois principais conceitos que permeiam o desenvolvimento e o funcionamento de uma meta-heurística são os de exploração e intensificação. A exploração refere-se à amostragem de regiões do espaço de busca pouco exploradas, as quais poderiam conter boas soluções. Na intensificação, a amostragem prioriza as regiões nas quais boas soluções já foram encontradas, na expectativa de se obter soluções ainda melhores. Nota-se que tais conceitos são de certa forma antagônicos, uma vez que um guia a meta-heurística a uma busca de aspecto mais global e aleatório (exploração), enquanto o outro leva para uma busca de caráter local, em uma região mais limitada do espaço de busca. O equilíbrio entre exploração e intensificação é um aspecto fundamental para o bom desempenho de uma meta-heurística (BOUSSAÏD; LEPAGNOT; SIARRY, 2013).

Existe um grande número de meta-heurísticas, concebidas para diferentes tipos de domínios de funções e pertencentes a diferentes sub-classes. O principal critério de classificação de uma meta-heurística leva em conta o número de soluções mantidas em memória pelo algoritmo.

As meta-heurísticas de solução única realizam uma busca predominantemente local, a partir da exploração da vizinhança da solução atual (ex.: *Simulated Annealing* (KIRKPATRICK; JR; VECCHI, 1983)).

Por outro lado, as baseadas em população possuem caráter mais exploratório, operam sobre um conjunto de soluções e buscam simultaneamente manter a diversidade da população assim como a melhoria da qualidade da mesma. Neste grupo destacam-se os Algoritmos Genéticos (REEVES, 2010), *Particle Swarm Optimization* (KENNEDY; EBERHART, 1995), Estratégias Evolutivas (BEYER; SCHWEFEL, 2002) e Evolução Diferencial (STORN; PRICE, 1997).

### 2.4.2.1 Evolução Diferencial

A Evolução Diferencial (STORN; PRICE, 1997) é uma meta-heurística baseada em população concebida para operar sobre funções de parâmetros reais, do tipo  $f : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}$ . Foi concebida para ser capaz de operar em funções não-diferenciáveis, multimodais, ser de fácil uso (poucos parâmetros e de fácil escolha) e apresentar propriedades robustas de convergência. Este algoritmo vem apresentando bons resultados ao longo dos anos, tanto em aplicações industriais quanto em competições da área (MOLINA; MORENO-GARCIA; HERRERA, 2017).

A ED se enquadra em uma sub-classe de meta-heurísticas denominada de algoritmos evolutivos. São algoritmos baseados em processos biológicos, em especial a evolução natural, e usualmente possuem as fases de inicialização, mutação, *crossover* (ou combinação) e seleção. São detalhadas a seguir as particularidades da ED para tais etapas.

- **Inicialização:** A população inicial  $P = \{\mathbf{x}_{i,0} | i = 1, 2, \dots, NP\}$  é inicializada com  $NP$  vetores  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^D$  gerados de forma aleatória de uma distribuição uniforme, com  $x_{i,0,j}^{low} \leq x_{i,0,j} \leq x_{i,0,j}^{high}$ , onde  $j = 1, 2, \dots, D$  é a dimensionalidade da função objetivo. A população é avaliada pela função objetivo  $f : \mathbb{R}^D \rightarrow \mathbb{R}$  e o algoritmo passa então a executar de forma iterativa as fases de mutação, *crossover* e seleção.
- **Mutação:** A cada geração  $g$  esta operação cria um conjunto de vetores de mutação  $\mathbf{v}_{i,g}$  a partir da população atual. Diversos operadores desta classe podem ser encontrados na literatura, dentre eles os mais frequentes são:

1. "DE/rand/1":  $\mathbf{v}_{i,g} = \mathbf{x}_{r_0,g} + F(\mathbf{x}_{r_1,g} - \mathbf{x}_{r_2,g})$

2. "DE/best/1":  $\mathbf{v}_{i,g} = \mathbf{x}_{best,g} + F(\mathbf{x}_{r_0,g} - \mathbf{x}_{r_1,g})$

3. "DE/current-to-best/1":  $\mathbf{v}_{i,g} = \mathbf{x}_{i,g} + F_1(\mathbf{x}_{best,g} - \mathbf{x}_{i,g}) + F_2(\mathbf{x}_{r_0,g} - \mathbf{x}_{r_1,g})$

Os índices  $r_0, r_1$  e  $r_2$  são amostrados aleatoriamente de  $\{1, 2, \dots, NP\} \setminus i$  e são mutuamente distintos.  $\mathbf{x}_{best}$  designa o melhor vetor (solução) atual da população. O parâmetro  $F$  é o fator de mutação, usualmente com valores no intervalo  $[0.0, 1.0]$ .

O vetor de mutação gerado pode violar as restrições do domínio da função objetivo. Diversos mecanismos para tratar tais violações podem ser encontrados na literatura. A repetição da operação de mutação até a geração de um vetor é um exemplo de simples implementação e com bons resultados (KREISCHER et al., 2017).

- *Crossover*: O *crossover* gera a população de vetores *offspring*  $\mathbf{u}_{i,g}$  da iteração. Tais vetores são criados pela combinação dos vetores pais  $\mathbf{x}_{i,g}$  e seu respectivos vetores de mutação  $\mathbf{v}_{i,g}$ :

$$\mathbf{u}_{i,g,j} = \begin{cases} \mathbf{v}_{i,g,j} & , \text{ se } \text{rand}(0, 1) \leq CR \text{ ou } j = j_{\text{rand}_{i,g}}, \\ \mathbf{x}_{i,g,j} & , \text{ caso contrário} \end{cases}$$

O parâmetro  $CR \in [0.0, 1.0]$  é a taxa de *crossover*, e representa a proporção média de valores de  $\mathbf{v}_{i,g}$  que serão herdados pelo vetor *offspring*.  $j_{\text{rand}_{i,g}}$  é um índice aleatório amostrado de  $[1, D]$ , para cada vetor e a cada geração, de forma a garantir que pelo menos um valor de  $\mathbf{v}_{i,g}$  seja sempre herdado.

- Seleção: Por fim, os vetores  $\mathbf{u}_{i,g}$  são avaliados pela função objetivo e substituem seus vetores pais  $\mathbf{x}_{i,g}$  na população caso apresentem um menor valor objetivo (assumindo minimização).

$$\mathbf{x}_{i,g+1} = \begin{cases} \mathbf{u}_{i,g} & , \text{ se } f(\mathbf{u}_{i,g}) < f(\mathbf{x}_{i,g}), \\ \mathbf{x}_{i,g} & , \text{ caso contrário} \end{cases}$$

---

**Algoritmo 1: EVOLUÇÃO DIFERENCIAL**


---

**Entrada:**  $f : \mathbb{R}^D \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $x^{low}$ ,  $x^{high}$ , NP, mutação, F, CR

- 1 **início**
- 2      $P = \{\mathbf{x}_{i,0} | i = 1, 2, \dots, NP\}$ , com  $x_{i,0,j} \sim U(x_j^{low}, x_j^{high})$
- 3     **enquanto não atingir critério de parada faça**
- 4         **para cada**  $x_{i,g} \in P$  **faça**
- 5              $v_{i,g} = \text{mutação}(P, x_{i,g}, F)$
- 6             Reparo de violações de  $v_{i,g}$
- 7              $u_{i,g} = \text{crossover}(x_{i,g}, v_{i,g}, CR)$
- 8             **fim**
- 9         **para cada**  $x_{i,g} \in P$  **faça**
- 10             **se**  $f(u_{i,g}) < f(x_{i,g})$  **então**
- 11                  $x_{i,g+1} = u_{i,g}$
- 12             **fim**
- 13         **fim**
- 14     **fim**
- 15 **fim**

---

### 3 METODOLOGIA EMPREGADA

Conforme mencionado, em um sistema molecular existe uma relação entre os menores valores de energia e a estabilidade de suas estruturas tridimensionais. Sendo assim, o problema de se determinar a estrutura de uma molécula pode ser modelado como um problema de otimização, onde a função de energia faz o papel da função objetivo que deve ser minimizada. Será utilizada a função de energia do campo de força GROMOS, devido à disponibilidade de um conjunto de parâmetros especialmente derivados para sacarídeos (POL-FACHIN et al., 2012).

Dentro das técnicas de otimização disponíveis, a classe das meta-heurísticas se mostram com uma boa opção na obtenção de resultados satisfatórios e em pouco tempo de execução. Além disso, devido à natureza dinâmica de um sistema molecular, obter uma solução aproximada não se mostra tão inferior quanto à obtenção do ótimo global. Como visto no capítulo sobre meta-heurísticas, o tipo da função objetivo e algoritmo de otimização estão bastante relacionados. A função do GROMOS é da forma  $f : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}$ , onde o domínio consiste das coordenadas atômicas das moléculas do sistema. Foi escolhida então a meta-heurística de Evolução Diferencial, que além de ser concebida justamente para esse tipo de funções, tem demonstrado bom desempenho em diversas áreas de aplicação e competições (MOLINA; MORENO-GARCIA; HERRERA, 2017).

Com base na escolha da meta-heurística, algumas modificações na representação das soluções tornam-se necessárias. Além disso, por se tratar de uma técnica de busca, e não uma simulação física como a DM, algumas modificações também podem ser feitas na função objetivo. Serão detalhadas a seguir a representação e função objetivo utilizadas para a modelagem do problema.

### 3.1 Modelagem do Problema

Neste trabalho são consideradas 16 unidades de monossacarídeos, representadas na Tabela 2.3. Considerando todas as ligações possíveis entre dois monossacarídeos, do tipo  $1 \rightarrow X$ ,  $X \in \{2, 3, 4, 6\}$ , é obtido um total de 1024 dissacarídeos distintos.

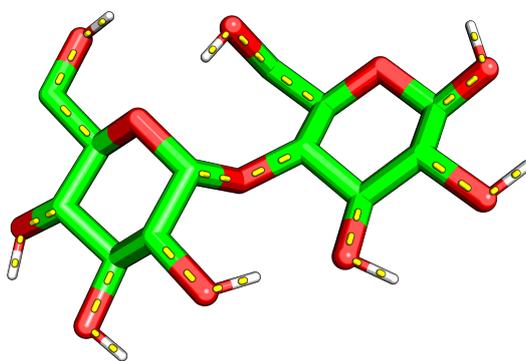
As estruturas dos dissacarídeos devem ser representadas por um vetor  $x \in \mathbb{R}^N$ , para que sejam manipuláveis pelo algoritmo de ED. Uma possibilidade seria a representação direta das coordenadas cartesianas dos átomos. Outra opção é o uso de parâmetros intramoleculares, como os utilizados diretamente na computação da função de energia (figuras 2.1, 2.2, 2.3 e 2.4). Para ambos os casos é necessário impor restrições sobre as combinações dos valores, de forma que a estrutura geral da molécula seja mantida. Com base nisto, o uso dos parâmetros intramoleculares se mostram mais interessantes, podendo ser individualmente restringidos em intervalos reais, conforme também utilizado pela ED.

#### 3.1.1 Representação da Conformação dos Dissacarídeos

Quatro classes de parâmetros são diretamente ligados às propriedades intramoleculares, também consideradas na função de energia. Uma quinta classe de parâmetros é utilizada para a determinação de propriedades conformacionais dos anéis.

1. **Distância de ligações:** um parâmetro para cada ligação  $i - j$ , exceto para aquelas presentes nos anéis. A movimentação da ligação  $i - j$  determina apenas o comprimento do vetor  $\vec{j\hat{i}}$ , ou seja, os demais átomos conectados a  $j$  são também transladados, mantendo as demais distâncias e ângulos. Entretanto, alterar a distância de uma ligação do tipo  $C_i - O_i$  *também altera o ângulo impróprio* do qual estes átomos fazem parte. Este detalhe será tratado posteriormente definindo-se a ordem de atribuição dos parâmetros conformacionais.

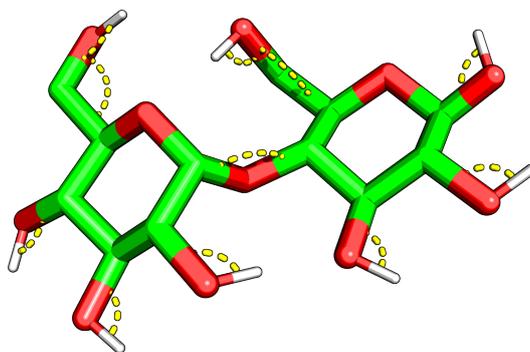
Figura 3.1: Exemplo destacando as ligações utilizados para a conformação do dissacarídeo.



Fonte: Os Autores

2. **Ângulos entre átomos:** um parâmetro para cada ângulo entre átomos  $i - j - k$  consecutivamente ligados, exceto para aqueles formados por 2 ou mais átomos pertencentes aos anéis. A movimentação do ângulo altera somente o ângulo entre  $i - j - k$ . Para tanto, as coordenadas do átomo  $k$  e dos demais átomos conectados ao mesmo são rotacionados ao longo do eixo definido por  $\hat{i}\hat{j} \times \hat{k}\hat{j}$ , usando  $j$  como origem.

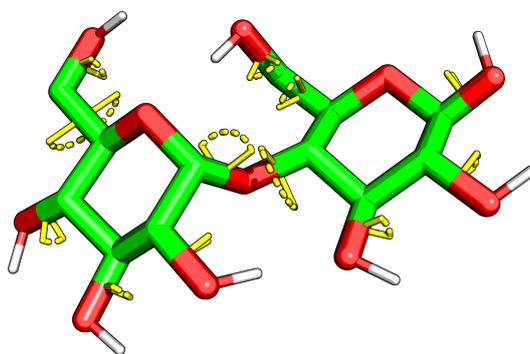
Figura 3.2: Exemplo destacando os ângulos entre três átomos utilizados para a conformação do dissacarídeo.



Fonte: Os Autores

3. **Ângulos diedros:** um parâmetro para uma quádrupla de átomos  $i - j - k - l$  consecutivamente ligados, exceto para ângulos de torção internos dos anéis. Aqui também são contabilizados os ângulos  $\phi$ ,  $\psi$  e  $\omega$  (conforme definidos em (2.16), (2.17) e (2.18), respectivamente). A movimentação do diedro também preserva as demais propriedades conformacionais, realizada de maneira análoga à anterior, com  $\hat{k}\hat{j}$  definindo o eixo de rotação,  $k$  a origem e realizando a rotação dos átomos  $l$  e aqueles conetados ao mesmo.

Figura 3.3: Exemplo destacando os ângulos diedros utilizados para a conformação do dissacarídeo.



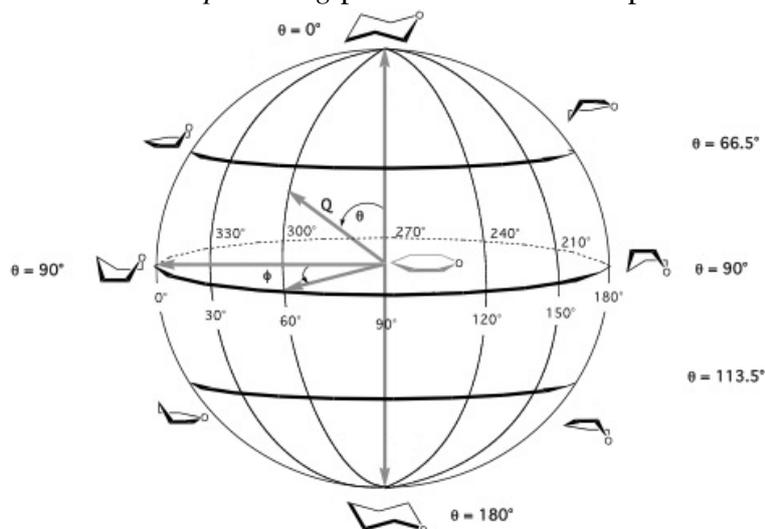
Fonte: Os Autores

4. **Ângulos diedros impróprios:** um parâmetro para cada ângulo impróprio relacionado às configurações tetraédricas dos carbonos dos anéis. Ou seja, impróprios da forma  $C_i - C_{i+1} - C_{i-1} - O_i$  (átomos  $i - j - k - l$ ). Notar que em alguns casos  $C_{i+1}$  ou  $C_{i-1}$  na verdade correspondem ao átomo  $O_5$  do anel. Para a movimentação do impróprio não é possível utilizar a mesma abordagem dos diedros de torção, o que alteraria a distância da ligação  $C_i - O_i$ . É necessário então realizar a rotação com  $i$  como origem (e não  $k$ ), mantendo-se  $\hat{k}\hat{j}$  como eixo de rotação e utilizando um ângulo equivalente para se obter o ângulo impróprio desejado. Desta forma a distância  $C_i - O_i$  é preservada. Os ângulos diedrais de torção que compartilham de átomos com o impróprio **não são preservados**. A correção se dará também pela definição da ordem de movimentação dos parâmetros.

5. **Conformação dos anéis:** até o momento os parâmetros relacionados aos anéis foram desconsiderados. Estes são indiretamente definidos a partir das coordenadas de conformação do anel. As diversas possibilidades de conformação de um anel de N-átomos podem ser descritas utilizando as coordenadas de *puckering* do anel de Cremer e Pople (CREMER; POPLE, 1975). Tal sistema de coordenadas permite uma descrição precisa do anel com poucos parâmetros.

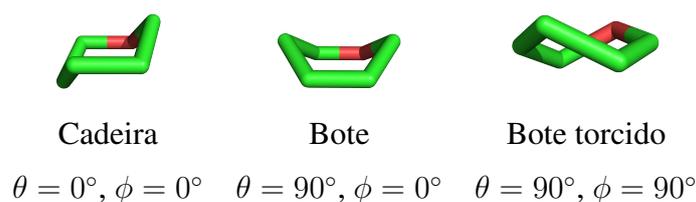
Para anéis de 6 membros, como nos dissacarídeos, 3 coordenadas são necessárias. Os ângulos  $\theta$  e  $\phi$  descrevem a torção do anel, definindo as configurações mais usuais denominadas de cadeira, bote e bote torcido (Figura 3.5). O valor  $Q$  é denominado de amplitude, e define a intensidade da torção sobre o anel. Por se tratar de um sistema esférico de coordenadas (dois ângulos e uma amplitude/raio), as conformações dos anéis de 6 átomos podem ser mapeadas para a superfície de uma esfera de raio  $Q$ .

Figura 3.4: Coordenadas de *puckering* para anel de 6 átomos para um valor fixo de  $Q$ .



Fonte: Extraído e adaptado de (CATCO, 2019)

Figura 3.5: Exemplo das conformações mais usuais de anéis e seus respectivos valores de  $\theta$  e  $\phi$ , para um valor de  $Q$  fixo em 0.07.



Fonte: Os Autores

Este sistema de coordenadas opera definindo um plano médio cuja normal  $\mathbf{n}$  pode ser computada a partir das coordenadas  $\mathbf{R}$  dos átomos do anel. São computados então os deslocamentos dos átomos em relação a este plano:  $\mathbf{z}_i = \mathbf{R}_i \cdot \mathbf{n}$ . Um conjunto de  $N$  equações lineares (aqui não explicitadas) que definem as coordenadas para os  $N$  deslocamentos  $\mathbf{z}_i$  podem ser então resolvidas para fornecer as expressões de  $\mathbf{z}_i$  em função das coordenadas de *puckering*.

Especificamente para anéis de 6 átomos ( $N = 6$ ), após a resolução do sistema de equações, os deslocamentos podem ser computados dadas as coordenadas de *puckering*  $Q, \theta$  e  $\phi$  da seguinte maneira:

$$q_2 = Q \sin \theta \quad (3.1)$$

$$q_3 = Q \cos \theta \quad (3.2)$$

$$\mathbf{z}_i = \frac{1}{\sqrt{3}} q_2 \cos[\phi + 2\pi(i-1)/3] + \frac{1}{\sqrt{6}} q_3 (-1)^{i-1} \quad (3.3)$$

Desta forma, o anel de cada dissacarídeo pode ser representado por 3 valores reais  $Q, \theta$  e  $\phi$ . Para estabelecer a conformação dadas as coordenadas, basta computar os  $\mathbf{z}_i$  atuais a partir do plano médio do anel (facilmente computado), os novos  $\mathbf{z}_i$  a partir das equações (3.1)-(3.3) e efetuar os deslocamentos ao longo da normal  $\mathbf{n}$  do plano.

Além dos átomos do anel, os demais átomos conectados a estes são movidos em conjunto, preservando distâncias de ligação, ângulos entre átomos e alguns dos diedros. Os diedros e impróprios que contém o átomo do anel ***não são preservados***.

Como alguns parâmetros indevidamente alteram outros de forma indireta, a seguinte ordem é utilizada de forma que os valores finais correspondam àqueles determinados pela representação:

1. Conformações dos anéis: impróprios e alguns diedros são indevidamente alterados.
2. Distâncias de ligações: somente os impróprios são indevidamente alterados.
3. Ângulos entre átomos: nenhuma alteração secundária.
4. Ângulos impróprios: os impróprios são configurados com os valores corretos, alguns diedros são alterados.
5. Ângulos diedros: os diedros são configurados com os valores corretos, nenhuma alteração secundária.

Contabilizando o número de parâmetros conformacionais, temos: 6 parâmetros para os anéis, 20 ligações, 11 ângulos, 12 diedros e 10 impróprios, totalizando 59 valores reais. Em comparação, caso fossem utilizadas diretamente as coordenadas atômicas, o total de parâmetros seria de 93.

### 3.1.2 Restrição do Espaço de Busca

Para restringir o espaço de busca, cada dimensão do vetor de representação do dissacarídeo foi limitada em um intervalo real da seguinte maneira:

- Coordenadas de *puckering*:
  - $Q \in [0.0, 0.08]$
  - $\theta \in [0, \pi]$
  - $\phi \in [-\pi, \pi]$
- Distância das ligações:  $[|\vec{j}_i| - 0.02, |\vec{j}_i| + 0.02]$ , para cada ligação  $i - j$
- Ângulos entre três átomos:  $[0.0, \pi]$
- Ângulos impróprios:  $[-\frac{2\pi}{9}, \frac{2\pi}{9}]$  (equivalente a  $[-40^\circ, 40^\circ]$  em graus)
- Ângulos diedros:  $[-\pi, \pi]$

O valor máximo de  $Q$  foi escolhido observando-se valores usualmente obtidos na execução de alguns casos usando  $Q \in [0.0, 0.12]$ . Valores altos de  $Q$  acarretam em elevada distorção do anel e aumento nas distâncias de ligação do mesmo, configurando estruturas que são incomuns. Aos valores  $\theta$  e  $\phi$  foram permitidos todo o alcance de seus domínios, assim como para os ângulos entre três átomos e os diedros.

As distâncias de ligação foram restringidas com uma variação de  $\pm 0.02nm$  dos seus valores iniciais. Tal escolha baseia-se na pouca variação possível destes parâmetros, uma vez que a estrutura geral da molécula deve ser mantida. Além disso, devido à relação com os ângulos impróprios (comprimento do vetor  $\vec{i}\vec{l}$ , ver Figura 2.4), valores muito longe dos iniciais limitariam os valores destes últimos.

Os impróprios foram limitados considerando os valores possíveis dados os valores máximos e mínimos que as ligações  $\vec{i}\vec{l}$  podem assumir, assim como seus valores usuais (de  $-35^\circ$  e  $+35^\circ$ ).

### 3.1.3 Função Objetivo

Como função objetivo foi utilizada uma implementação de alguns dos termos do campo força GROMOS (Equação (2.4)). O termo  $V^{special}$  não precisa ser utilizado, uma vez que as restrições estruturais são impostas pelas restrições do espaço de busca. Para o termo  $V^{phys}$  são utilizados todos os termos  $V^{bon}$  (Equações (2.8)-(2.11)), enquanto que para os termos  $V^{nbon}$  somente  $V^{LJ}$  e  $V^C$  são utilizados. Como não foi utilizado um raio de corte, é obtido o equivalente à  $R_{rf} = \infty$ , o que implica em  $V^{RF} = 0$  (Equação (2.15)).

A função de energia foi parametrizada com o conjunto de parâmetros GROMOS 53A6<sub>GLYC</sub>, desenvolvido especialmente para monossacarídeos de estrutura aldohexopiranosídica (POL-FACHIN et al., 2012).

Para cada dissacarídeo, são carregados os dados das coordenadas dos monossacarídeos correspondentes de arquivos .pdb, descartando-se os átomos necessários (perda de H<sub>2</sub>O na ligação glicosídica). A partir dos arquivos do campo GROMOS 53A6<sub>GLYC</sub> configura-se a função de energia (função objetivo da ED). A partir deste momento, para cada avaliação, é fornecido o vetor real descrevendo a estrutura do dissacarídeo, as coordenadas do dissacarídeo são atualizadas conforme os parâmetros conformacionais e a energia é então computada.

### 3.2 Meta-heurística Utilizada

Como previamente mencionado, optou-se pelo uso da Evolução Diferencial para a solução do problema de otimização. A escolha baseia-se no bom desempenho de tal algoritmo para funções do tipo  $f : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}$  restrita por intervalos, como a função objetivo modelada.

Devido a um grande número de casos distintos (dissacarídeos), que apesar de serem avaliados com uma mesma função objetivo, ocorre uma maior dificuldade na escolha dos parâmetros para que a meta-heurística obtenha uma boa performance em todos os casos. Desta forma optou-se pela utilização de um algoritmo adaptativo, eliminando a necessidade de ajuste manual dos parâmetros.

### 3.2.1 Algoritmos SHADE e LSHADE

Dentro das diversas propostas de adaptação de parâmetros para a ED presentes na literatura, o algoritmo LSHADE (TANABE; FUKUNAGA, 2014) tem demonstrado bons desempenhos e robustez nas competições com funções de *benchmarks* da área. Este algoritmo é uma melhoria feita sobre o algoritmo SHADE (TANABE; FUKUNAGA, 2013), sendo a principal diferença a adoção de um mecanismo de redução do tamanho da população. O algoritmo utilizado baseia-se principalmente no SHADE, incorporando somente o sistema de redução da população do LSHADE. Foi também utilizada a adaptação dos parâmetros  $F_1$  e  $F_2$  de forma independente, sendo que nos algoritmos originais é utilizado um mesmo valor para ambos parâmetros. Além do mecanismo de adaptação de parâmetros, as principais modificações em relação à versão canônica da ED são:

- Uso da mutação *curr-to-p-best*:

$$\mathbf{v}_{i,g} = \mathbf{x}_{i,g} + F_1(\mathbf{x}_{p\text{-best},g} - \mathbf{x}_{i,g}) + F_2(\mathbf{x}_{r_0,g} - \mathbf{x}_{r_1,g})$$

Semelhante à mutação *curr-to-best*, porém utiliza um vetor aleatório selecionado dentre os  $p\%$  melhores no lugar de  $\mathbf{x}_{best,g}$ , favorecendo assim mais o caráter exploratório do algoritmo e também a manutenção da diversidade da população.

- Uso de um *arquivo externo*  $A$  de vetores: Trata-se de uma população secundária onde são armazenados os vetores  $\mathbf{x}_{i,g}$  que foram capazes de produzir um *offspring*  $\mathbf{u}_{i,g}$  de melhor valor objetivo. Tais vetores são também considerados durante a seleção de  $\mathbf{x}_{r_1,g}$  pelo operador de mutação. Mais uma vez, a modificação favorece a manutenção de diversidade da população. É utilizado  $|A| = NP$ , e vetores são removidos de  $A$  aleatoriamente caso seu tamanho ultrapasse tal valor.
- Redução do tamanho da população: o valor  $NP$  é atualizado a cada iteração  $g$  da seguinte forma:

$$NP_{g+1}(NFE) = \text{round} \left[ \left( \frac{NP^{min} - NP^{init}}{MAX\_NFE} \right) NFE + NP^{init} \right]$$

Onde  $NP^{init}$  e  $NP^{min}$  são, respectivamente, os tamanhos da população na primeira e na última iteração.  $MAX\_NFE$  é número máximo de avaliações da função objetivo, usado como critério de parada, e  $NFE$  a contagem total de avaliações. Em contraste às modificações anteriores, esta tende a diminuir a diversidade populacional, porém melhora as características de convergência e robustez da ED.

A adaptação dos parâmetros de mutação ( $F_1$  e  $F_2$ ) e de *crossover* ( $CR$ ) é realizada por meio da manutenção de um histórico de parâmetros bem sucedidos. Cada vetor  $\mathbf{x}_{i,g}$  usará seus próprios valores  $F_{1i}$ ,  $F_{2i}$  e  $CR_i$  a partir da amostragem destas memórias.

As memórias  $M_{F_1} = \{\mu_{F_1,i} | i = 1, 2, \dots, H\}$ ,  $M_{F_2} = \{\mu_{F_2,i} | i = 1, 2, \dots, H\}$  e  $M_{CR} = \{\mu_{CR,i} | i = 1, 2, \dots, H\}$  de tamanho  $H$  armazenam valores que representam as médias dos parâmetros utilizados pelos vetores  $\mathbf{x}_{i,g}$  que foram bem sucedidos na produção de um *offspring*  $\mathbf{u}_{i,g}$  de melhor valor objetivo.

Para a geração dos parâmetros de cada vetor, uma entrada aleatória é escolhida das memórias. Os valores de  $F$  são amostrados de uma distribuição de Cauchy e os valores  $CR$  de uma distribuição normal, utilizando os respectivos valores das memórias como médias.

---

**Algoritmo 2: SHADE - GERAÇÃO DE PARÂMETROS**

---

```

1 início
2    $r = \text{random}(1, H)$ 
3    $F_1 = \text{cauchy}(M_{F_1}[r], 0.1)$ 
4    $F_2 = \text{cauchy}(M_{F_2}[r], 0.1)$ 
5    $CR = \text{normal}(M_{CR}[r], 0.1)$ 
6 fim

```

---

Durante o processo de seleção os valores bem sucedidos de  $F_1$ ,  $F_2$  e  $CR$  são armazenados nos vetores  $S_{F_1}$ ,  $S_{F_2}$  e  $S_{CR}$ , junto com o fator de melhoria  $\Delta f_i = |f(\mathbf{u}_{i,g}) - f(\mathbf{x}_{i,g})|$ . As novas médias são computadas usando uma média Lehmer (para  $\mu_{F_1}$  e  $\mu_{F_2}$ ) ponderada e uma média aritmética ponderada ( $\mu_{CR}$ ).

$$\text{média}_{LP}(S_F) = \frac{\sum_{k=1}^{|S_F|} w_k S_{Fk}^2}{\sum_{k=1}^{|S_F|} w_k S_{Fk}}$$

$$\text{média}_{AP}(S_{CR}) = \sum_{k=1}^{|S_{CR}|} w_k S_{CRk}$$

$$w_k = \frac{\Delta f_k}{\sum_{l=1}^{|S|} \Delta f_l}$$

A cada iteração a  $k$ -ésima entrada da memória é atualizada, e o índice  $k$  incrementado de forma circular.

---

**Algoritmo 3: SHADE - ATUALIZAÇÃO DAS MEMÓRIAS**


---

```

1 se  $|S_{CR}| \neq 0$  e  $|S_{F_1}| \neq 0$  e  $|S_{F_2}| \neq 0$  então
2    $M_{F_1}[k] = \text{média}_{LP}(S_{F_1})$ 
3    $M_{F_2}[k] = \text{média}_{LP}(S_{F_2})$ 
4    $M_{CR}[k] = \text{média}_{AP}(S_{CR})$ 
5    $k++$ 
6   se  $k > H$  então  $k = 1$ ;
7 fim
```

---

No pseudocódigo do algoritmo final, abaixo, estão destacadas as principais modificações em relação ao algoritmo canônico de ED.

---

**Algoritmo 4: SHADE + REDUÇÃO DA POPULAÇÃO**


---

```

Entrada:  $f : \mathbb{R}^D \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $x^{low}$ ,  $x^{high}$ ,  $NP^{init}$ ,  $NP^{min}$ ,  $MAX\_NFE$ ,  $H$ 
1 início
2    $P = \{\mathbf{x}_{i,0} | i = 1, 2, \dots, NP^{init}\}$ , com  $x_{i,0,j} \sim U(x_j^{low}, x_j^{high})$ 
3    $NP = NP^{init}$ 
4    $A = \{\}$ 
5   Inicializa memórias  $M_{F_1}$ ,  $M_{F_2}$  e  $M_{CR}$ ,  $k = 1$ 
6    $NFE = NP^{init}$ 
7   enquanto  $NFE < MAX\_NFE$  faça
8     para cada  $x_{i,g} \in P$  faça
9        $F_{1i}, F_{2i}, CR_i = \text{gera\_parâmetros}(M_{F_1}, M_{F_2}, M_{CR})$ 
10       $v_{i,g} = \text{curr-to-p-best}(P, x_{i,g}, F_i)$ 
11      Reparo de violações de  $v_{i,g}$ 
12       $u_{i,g} = \text{crossover}(x_{i,g}, v_{i,g}, CR_i)$ 
13    fim
14     $S_F = \{\}$ ,  $S_{CR} = \{\}$ ,  $\Delta f = \{\}$ 
15    para cada  $x_{i,g} \in P$  faça
16      se  $f(u_{i,g}) < f(x_{i,g})$  então
17        Armazena  $F_{1i}$ ,  $F_{2i}$ ,  $CR_i$  e  $\Delta f_i$ 
18        Adiciona  $x_{i,g}$  em  $A$ 
19         $x_{i,g+1} = u_{i,g}$ 
20         $NFE++$ 
21      fim
22    fim
23     $\text{atualiza\_memórias}(k, S_F, S_{CR}, \Delta f)$ 
24     $NP = NP_{g+1}(NFE)$ 
25    Redimensiona  $A$  se  $|A| > NP$ 
26  fim
27 fim
```

---

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tanto a DM quanto a ED foram executadas na mesma máquina, com as seguintes configurações:

- IBM X3650 M5 Server
- CPU: Intel Xeon E5-2650V4 30 MB, 2 CPUs, 2.2Ghz, 48 cores/threads
- RAM: 64 GB
- GPU: Titan X Pascal, 3584 CUDA core, 12 GB GDDR5X

A DM molecular foi executada utilizando o pacote de software GROMACS 4.5.1 (SPOEL et al., 2005), com aceleração por GPU. Cada dissacarídeo estudado com a DM passou por duas etapas principais:

### 1. Geração de dados - Metadinâmica:

- **Construção da topologia:** criação do arquivo de configuração do dissacarídeo.
- **Preparo pré-dinâmica molecular:** minimização da energia inicial do sistema por *Steepest Descent* para evitar choques estereoquímicos.
- **Metadinâmica:** simulação de DM em que a função de energia é modificada ao longo de sua execução pela adição de ruído gaussiano com o objetivo de evitar a estagnação em mínimos locais. Na Metadinâmica também são gerados os mapas de energia utilizados nas comparações feitas a seguir.

As estruturas de dissacarídeos de menor energia obtidos pela Metadinâmica são submetidas para a próxima etapa de refinamento por DM.

### 2. Refinamento - Dinâmica Molecular:

- **Construção da topologia:** criação do arquivo de configuração do dissacarídeo utilizando as estruturas de menor energia da Metadinâmica.
- **Preparo pré-dinâmica molecular:** análogo à etapa anterior.
- **Dinâmica Molecular:** simulação de DM final do sistema, onde são estudadas a estabilidade e as interconversões entre os mínimos de energia. É também gerado como resultado o ponto  $(\phi, \psi)$  de maior frequência observado durante a simulação.

## 4.1 Detalhes de Implementação da Meta-heurística

A implementação das representações dos dissacarídeos, função de energia e do algoritmo de ED foi realizada em C++17, sem a utilização de nenhum tipo de paralelismo. Foram utilizadas as funcionalidades providas pela própria biblioteca padrão do C++ onde possível, sobretudo a classe `std::vector` (usada nas representações, ED e função de energia) e a biblioteca de números pseudo-aleatórios (`<random>`). Para os valores reais foi utilizado ponto-flutuante de precisão dupla (tipo `double`).

Como gerador de números pseudo-aleatórios foi utilizada a classe `std::mt19937` (algoritmo *Mersenne Twister*). Para as distribuições uniformes de valores inteiros e reais, distribuição normal e de Cauchy foram utilizadas as classes `std::uniform_int_distribution`, `std::uniform_real_distribution`, `std::normal_distribution` e `std::cauchy_distribution`, respectivamente.

## 4.2 Parâmetros da Meta-heurística

Apesar da utilização de um mecanismo de adaptação de parâmetros, alguns destes ainda precisam ser escolhidos. Tais parâmetros e os respectivos valores que foram utilizados são:

- $NP^{init} = 200$
- $NP^{min} = 3$  (menor valor possível para *curr-to-p-best*)
- $MAX\_NFE = 200000$
- $H = 100$  (valor recomendado no artigo original do SHADE)
- Porcentagem  $p$  de *curr-to-p-best*: 0.2 (valor recomendado no artigo original do SHADE)
- Inicialização das memórias:  $M_{F_1} = 0.01$ ,  $M_{F_2} = 0.9$  e  $M_{CR} = 0.01$

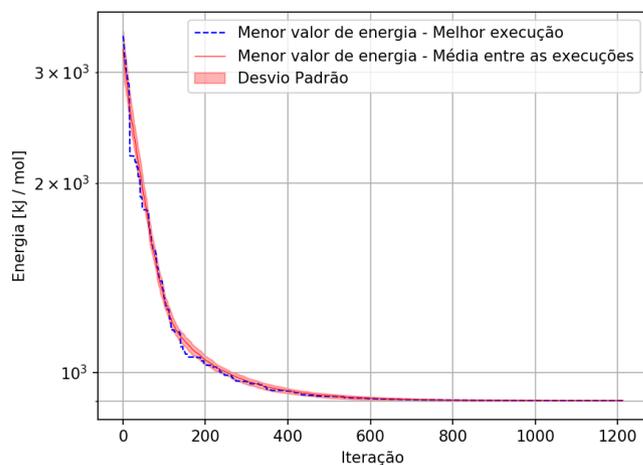
Os valores iniciais das memórias foram escolhidos testando as combinações de valores do conjunto  $\{0.01, 0.1, 0.5, 0.9\}$ . Para cada combinação o algoritmo foi executado 31 vezes em um grupo de 10 dissacarídeos selecionados aleatoriamente dentre os 1024. Foi escolhida a combinação que resultava nas menores médias de melhor energia e de menor desvio padrão.

Observar que os valores escolhidos ( $F_1 = 0.01$ ,  $F_2 = 0.9$  e  $CR = 0.01$ ) implicam na priorização inicial do aspecto exploratório do algoritmo ( $F_2$  favorece os termos que contém vetores aleatórios) em detrimento da intensificação ( $F_1$  favorece o termo que contém o vetor  $x_{p-best}$ ). Comparado com os valores padrões do SHADE ( $F = CR = 0.5$ ) e o uso do mesmo valor de  $F$  para  $F_1$  e  $F_2$ , a forma proposta também obteve menor variância.

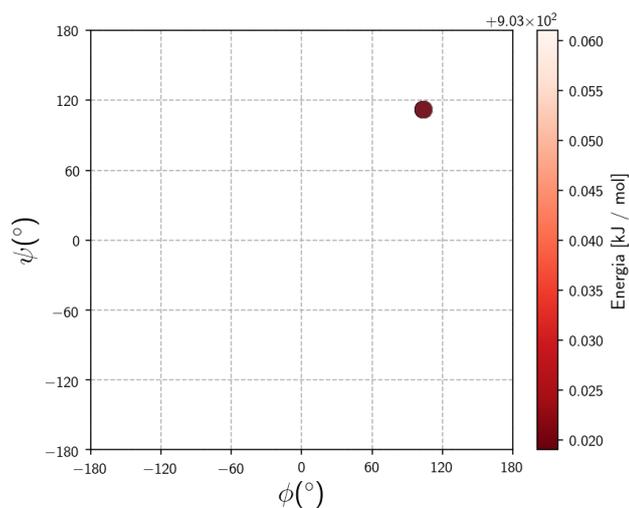
Nos gráficos abaixo é feita uma comparação para um dos casos testados na escolha dos parâmetros. Nos gráficos de convergência é mostrada a melhor execução, a média das 31 execuções e o respectivo desvio padrão. O valor máximo do eixo das iterações foi limitado até a iteração em que houve estagnação na melhoria do valor objetivo. Notar que para os parâmetros selecionados há um menor desvio padrão entre as execuções e um maior número de iterações até a estagnação do algoritmo.

Figura 4.1: Adaptação separada de  $F_1$  e  $F_2$ . Memórias inicializadas com  $F_1 = 0.01$ ,  $F_2 = 0.9$  e  $CR = 0.01$ . Pode-se observar o baixo desvio padrão entre as diferentes execuções (a), obtendo a mesma solução de  $(\phi, \psi)$  (b).

(a) Convergência das 31 execuções.



(b) Resultados de  $(\phi, \psi)$  das 31 execuções.



(c) Adaptação dos parâmetros da melhor execução.

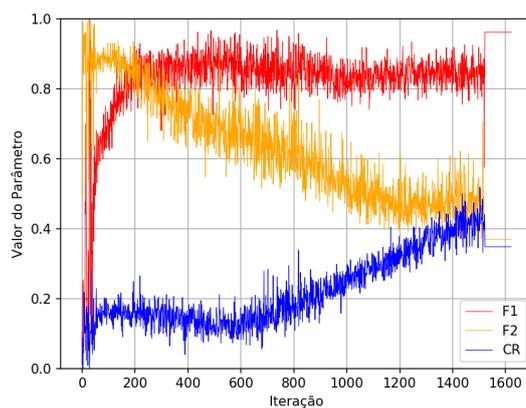
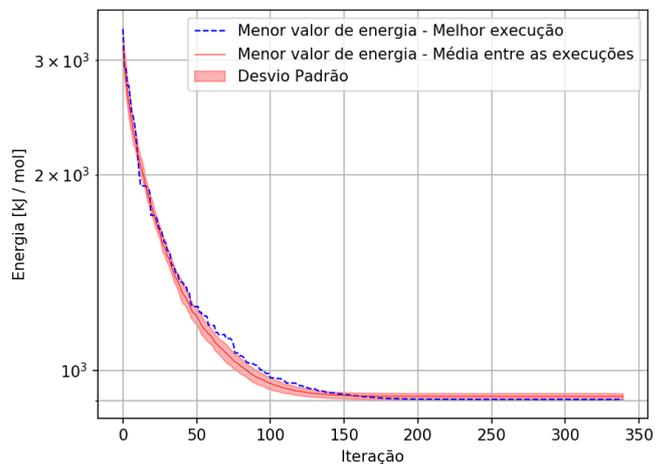
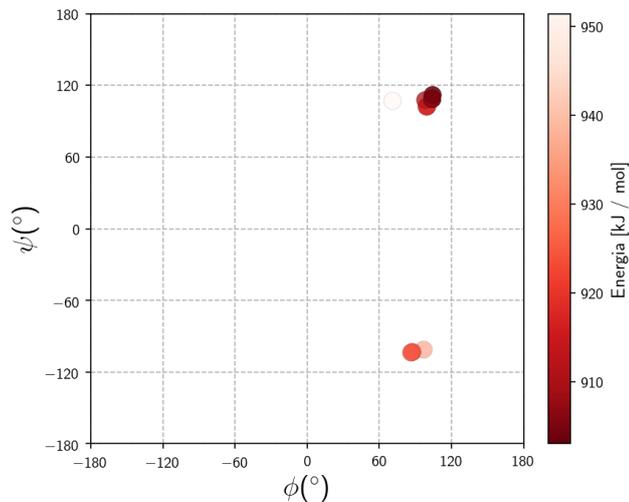


Figura 4.2: Adaptação separada de  $F_1$  e  $F_2$ . Memórias inicializadas com  $F_1 = 0.5$ ,  $F_2 = 0.5$  e  $CR = 0.5$ . Para estes valores iniciais há um maior desvio padrão entre as execuções e uma estagnação mais prematura (a), diferentes soluções para  $(\phi, \psi)$  são obtidas a cada execução (b).

(a) Convergência das 31 execuções.



(b) Resultados de  $(\phi, \psi)$  das 31 execuções.



(c) Adaptação dos parâmetros da melhor execução.

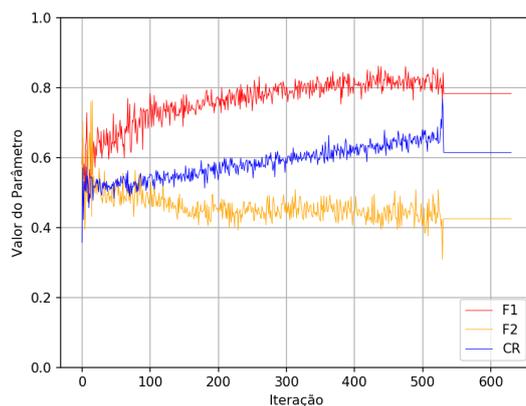
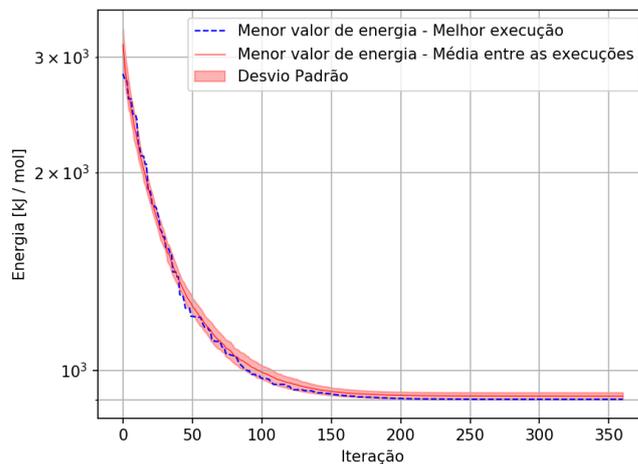
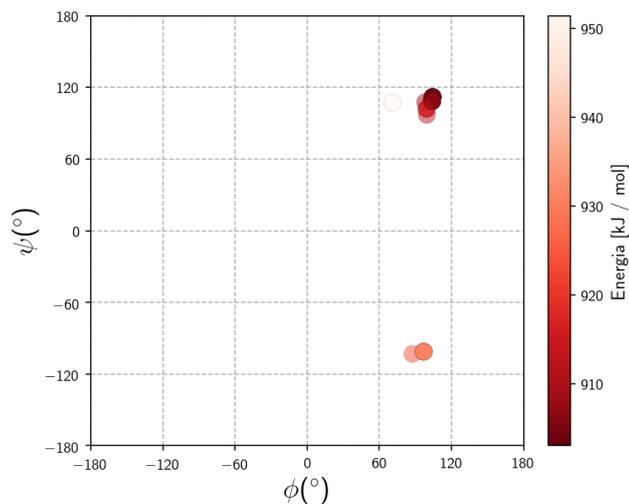


Figura 4.3: Adaptação em conjunto de  $F_1$  e  $F_2$ . Memórias inicializadas com  $F = 0.5$ , e  $CR = 0.5$ . Similar ao caso anterior, ocorre um maior desvio padrão entre as execuções e uma estagnação mais prematura (a), diferentes soluções para  $(\phi, \psi)$  são obtidas a cada execução (b).

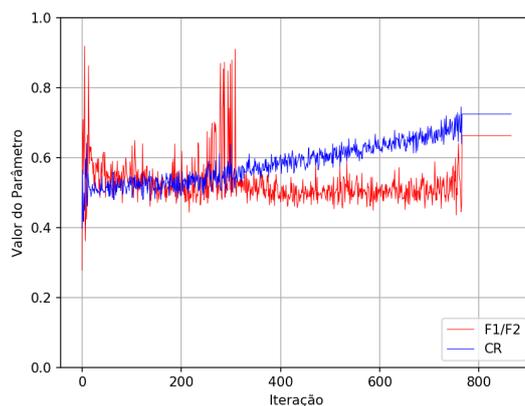
(a) Convergência das 31 execuções.



(b) Resultados de  $(\phi, \psi)$  das 31 execuções.



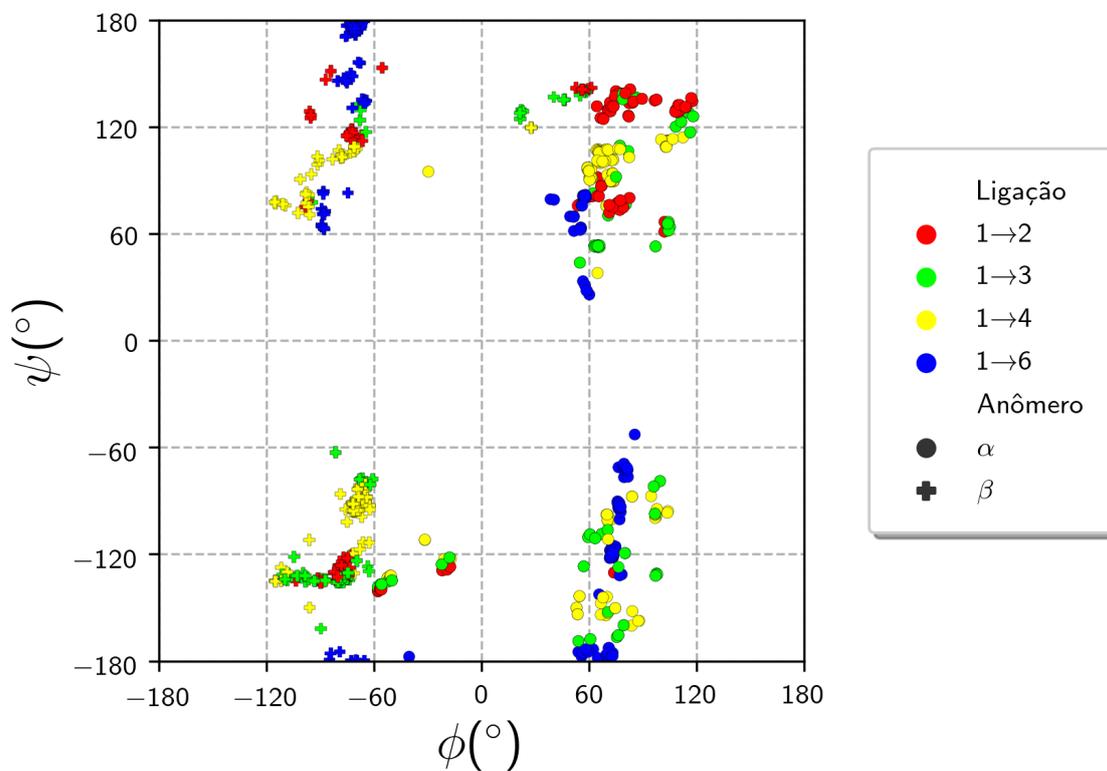
(c) Adaptação dos parâmetros da melhor execução.



### 4.3 Resultados Gerais

Por se tratar de um método estocástico, o algoritmo de ED foi executado 31 vezes para cada um dos 1024 dissacarídeos. No gráfico abaixo estão representados o resultado da melhor execução (menor valor de energia) de cada caso, ilustrando a distribuição geral da preferência conformacional dos ângulos  $\phi$  e  $\psi$  dos dissacarídeos. Os diferentes tipos de ligação ( $1 \rightarrow 2$ ,  $1 \rightarrow 3$ ,  $1 \rightarrow 4$  e  $1 \rightarrow 6$ ) são distinguidos por diferentes cores, enquanto o formato do ponto distingue entre os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  do primeiro monossacarídeo.

Figura 4.4: Distribuição dos valores de  $\phi$  e  $\psi$  das melhores execuções para cada dissacarídeo.



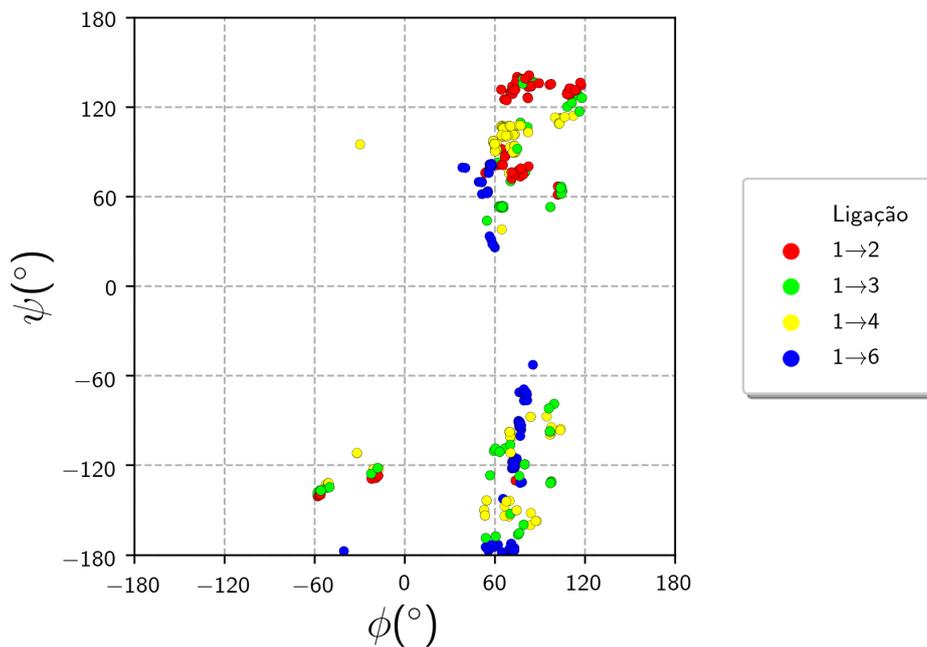
Fonte: Os Autores

Em relação à distribuição geral dos valores de  $(\phi, \psi)$  considerando todos os 1024 casos, algumas tendências interessantes podem ser observadas, também reportadas pelo trabalho realizado com DM:

- Os valores de  $\phi$  e  $\psi$  tendem a se aglomerar na região central dos quadrantes, nos intervalos  $[-120^\circ, -60^\circ]$  e  $[60^\circ, 120^\circ]$  (para ambos ângulos).
- Dissacarídeos do tipo  $\alpha\text{-}1\rightarrow\text{X}$  ocorrem principalmente nos quadrantes I e IV (Figura 4.5).
- Dissacarídeos do tipo  $\beta\text{-}1\rightarrow\text{X}$  ocorrem principalmente nos quadrantes II e III (Figura 4.6).
- Dissacarídeos de ligação  $1\rightarrow6$  possuem valores de  $\psi$  mais próximos de  $-180^\circ$  e  $180^\circ$ .

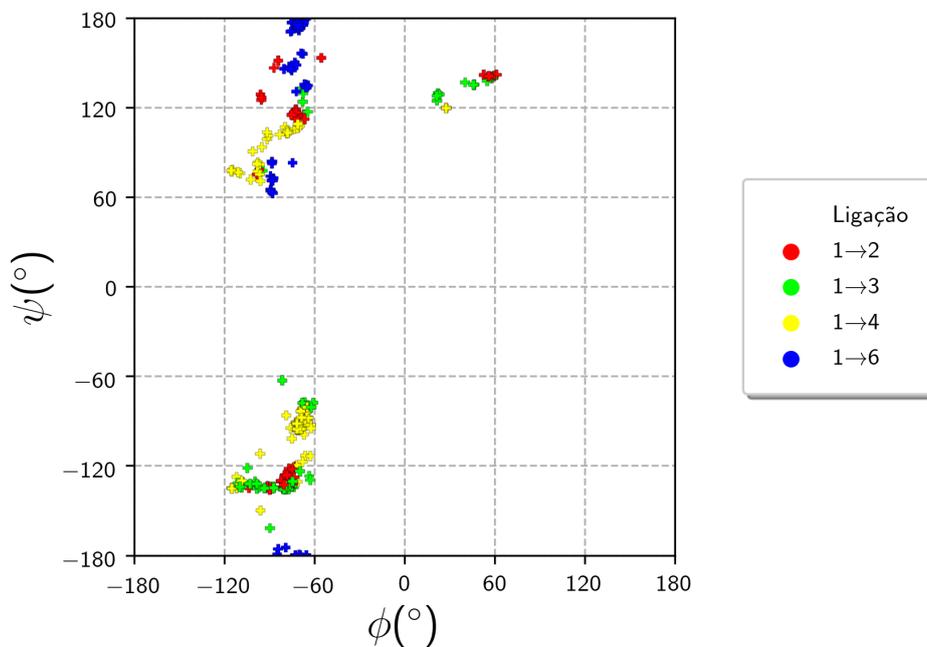
Nas figuras 4.5 e 4.6 temos os pontos  $(\phi, \psi)$  separados por tipo de anomerismo, ilustrando a influência do mesmo na preferência conformacional dos dissacarídeos.

Figura 4.5: Distribuição dos valores de  $\phi$  e  $\psi$  das melhores execuções para os dissacarídeo do tipo  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ X.



Fonte: Os Autores

Figura 4.6: Distribuição dos valores de  $\phi$  e  $\psi$  das melhores execuções para os dissacarídeo do tipo  $\beta$ -1 $\rightarrow$ X.



Fonte: Os Autores

#### 4.4 Comparação com Dinâmica Molecular

É feita nesta seção uma comparação dos resultados obtidos tomando como referência um trabalho realizado anteriormente com a aplicação de DM para a obtenção dos perfis conformacionais da mesma família de dissacarídeos (TOSCAN, 2016), e também com o mesmo campo de força GROMOS 53A6<sub>GLYC</sub>. Contudo, no trabalho anterior apenas 296 casos dos 1024 foram estudados com o uso da DM.

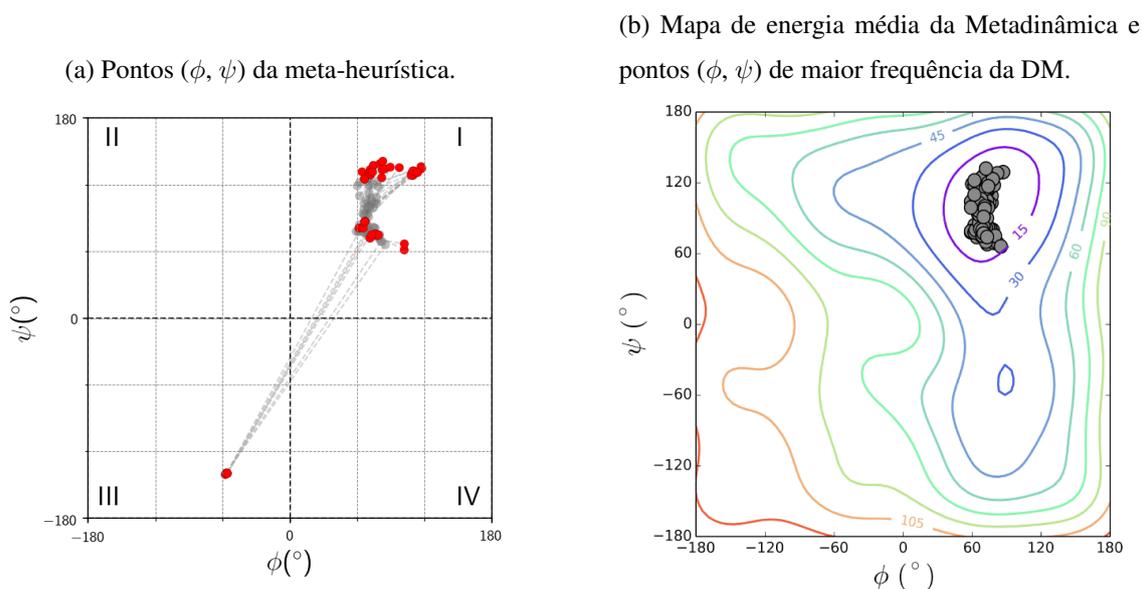
Foi reportada a observação da existência de ao menos um mínimo local em conjunto com o mínimo global para 157 casos dentre os 296. Uma importante distinção entre os trabalhos é a utilização de solvatação explícita (presença de moléculas de água em conjunto com o dissacarídeo) no sistema simulado pela DM, enquanto que a função de energia minimizada pela ED foi computada apenas para o dissacarídeo. Assim, a comparação direta dos valores de energia (em kJ/mol) das soluções entre os trabalhos não teria muita significância e portanto não será realizada.

As comparações foram feitas distinguindo-se tanto o tipo de ligação ( $1 \rightarrow 2$ ,  $1 \rightarrow 3$ ,  $1 \rightarrow 4$  e  $1 \rightarrow 6$ ) quanto o anomerismo do primeiro monossacarídeo. Os gráficos da distribuição dos pontos  $(\phi, \psi)$  obtidos com a ED e com a DM são mostrados para cada tipo de ligação. Nos gráficos da ED cada ponto  $(\phi, \psi)$  representa o melhor resultado (menor energia) dentre as 31 execuções para cada dissacarídeo. É também traçada uma reta tracejada entre os pontos  $(\phi, \psi)$  obtidos pela ED e seus respectivos valores da DM. Os gráficos da DM mostram os pontos  $(\phi, \psi)$ , por dissacarídeo, que apresentaram a maior frequência ao longo da simulação. Quando disponíveis mais de um resultado de  $(\phi, \psi)$  gerados pela DM, foi utilizado aquele que obtinha a menor distância para o ponto correspondente definido para a meta-heurística. É mostrado também um mapa de contorno da energia média obtido na etapa de Metadinâmica, considerando-se todos os dissacarídeos do tipo sendo estudado.

#### 4.4.1 Dissacarídeos do tipo $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 2

Para este grupo de dissacarídeos 47 dos 54 casos obtiveram resultados similares à DM (distância entre os pontos menor que  $60^\circ$ ), residindo no poço de menor potencial identificado pela mesma. Os outros 7 casos encontram-se em uma região que não é determinada como de menor potencial pela DM.

Figura 4.7: Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 2.

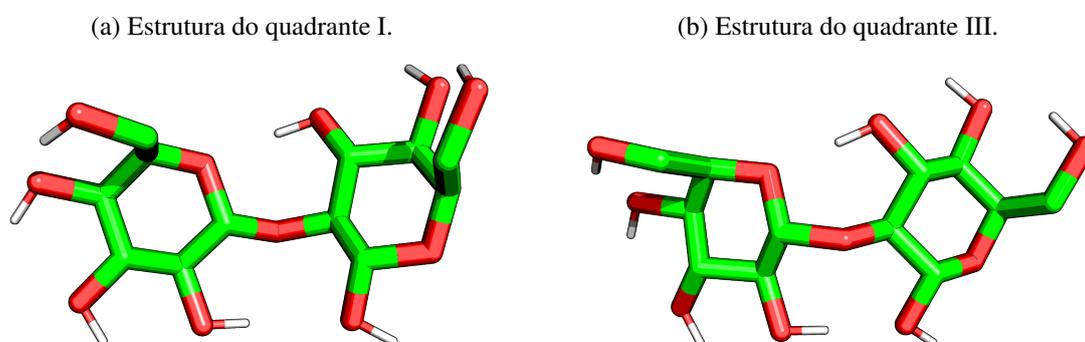


Fonte: (a) Os Autores; (b) Extraído e adaptado de (TOSCAN, 2016)

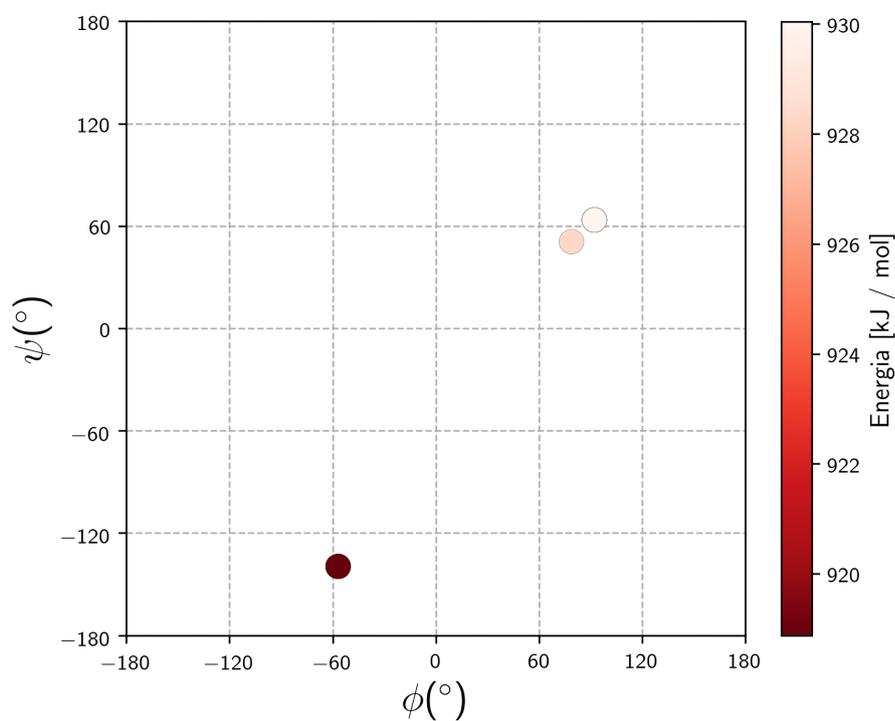
Considerando como exemplo o dissacarídeo AID-1  $\rightarrow$  2-AID (ver definição da nomenclatura no apêndice) dentre aqueles que se encontraram erroneamente no quadrante III, vemos que algumas das execuções obtiveram como solução um outro mínimo local na região do quadrante I, com maior valor de energia. Apesar dos pontos  $(\phi, \psi)$  distintos encontrados, as curvas de convergência não diferem muito entre as execuções (Figura 4.9).

Comparando as estruturas tridimensionais obtidas nos quadrantes I e III para este mesmo dissacarídeo (Figura 4.8), é possível observar que estas são bastante semelhantes, sem a presença de colisões entre átomos e ligações.

Figura 4.8: Estruturas tridimensionais obtidas nos quadrantes I (a) e III (b) para AID-1  $\rightarrow$  2-AID.

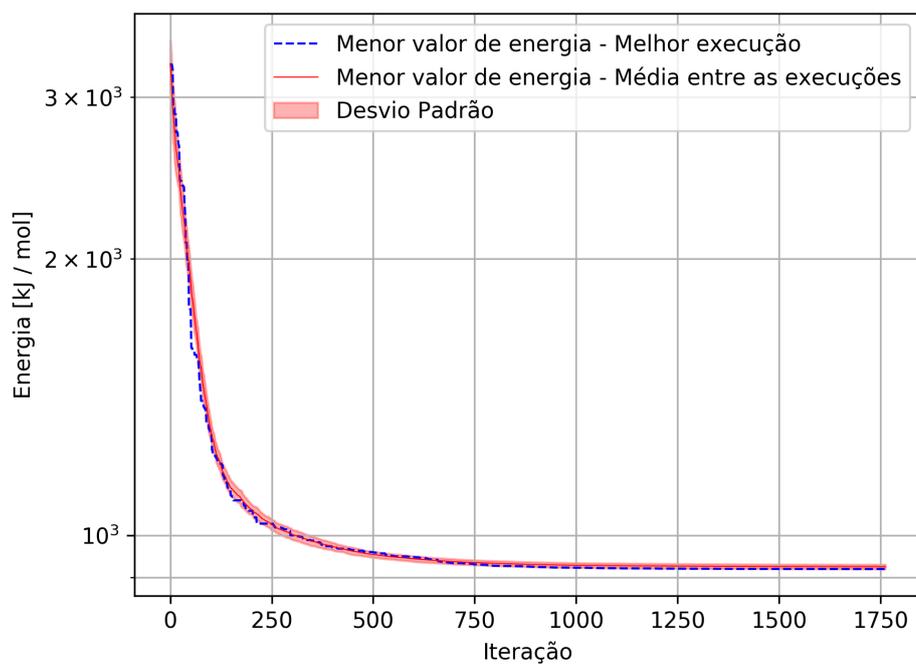


Fonte: Os Autores

Figura 4.9: Soluções das 31 execuções para AID-1  $\rightarrow$  2-AID.(a) Pontos  $(\phi, \psi)$  das 31 execuções da meta-heurística.

Fonte: Os Autores

(b) Curva de convergência com média das 31 execuções e melhor execução.

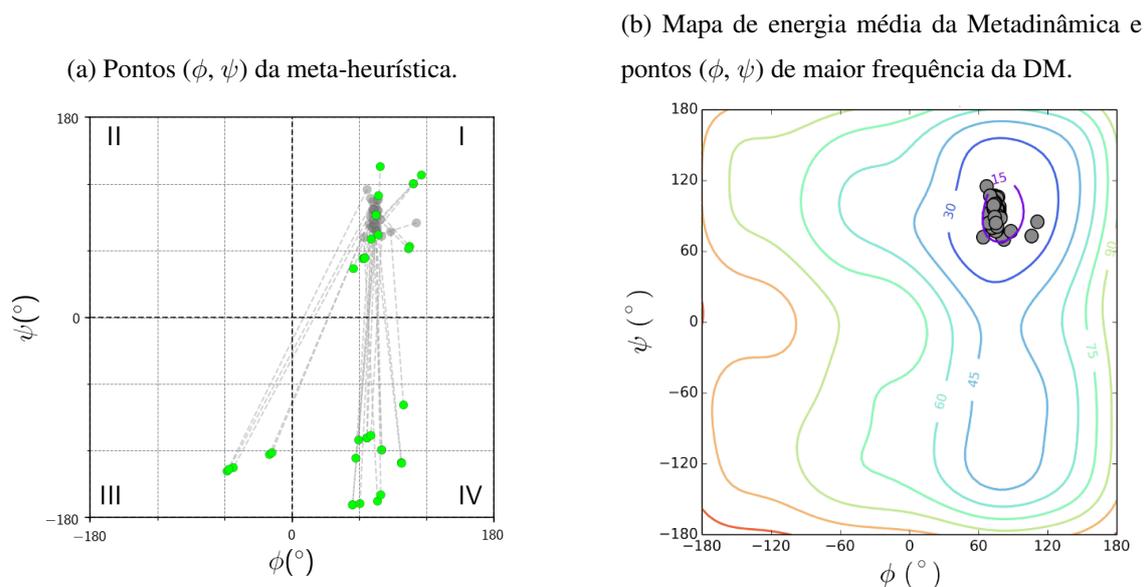


Fonte: Os Autores

#### 4.4.2 Dissacarídeos do tipo $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 3

Neste grupo apenas 14 dos 34 casos obtiveram resultados equivalentes ao poço de menor potencial da DM.

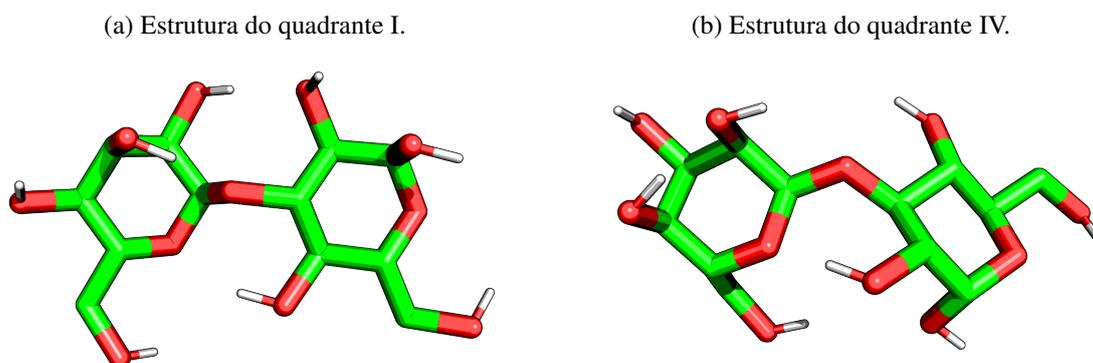
Figura 4.10: Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 3.



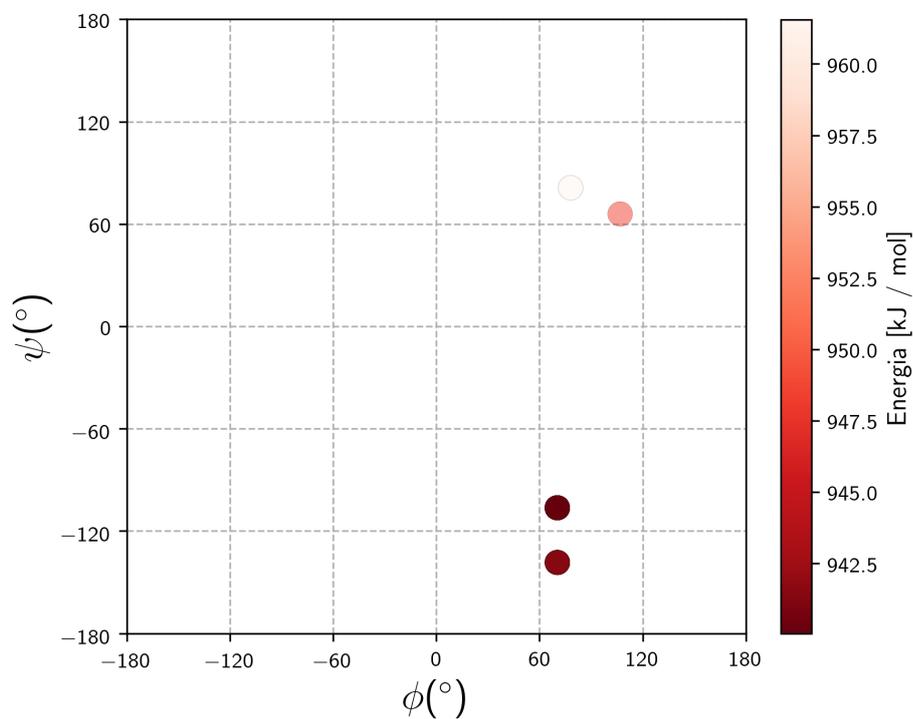
Fonte: (a) Os Autores; (b) Extraído e adaptado de (TOSCAN, 2016)

Tomando o dissacarídeo AND-1 $\rightarrow$ 3-AND como exemplo de um resultado que se mostrou inconsistente com a DM (localizado no quadrante IV) é possível fazer observações análogas as feitas para o grupo anterior.

Figura 4.11: Estruturas tridimensionais obtidas nos quadrantes I (a) e IV (b) para AND-1 $\rightarrow$ 3-AND.

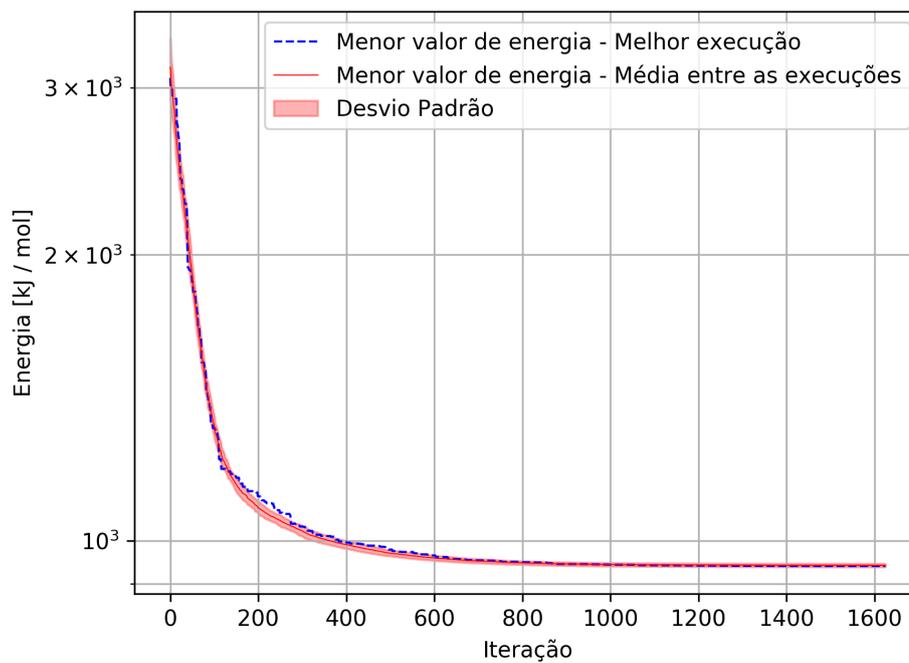


Fonte: Os Autores

Figura 4.12: Soluções das 31 execuções para AND-1  $\rightarrow$  3-AND.(a) Pontos ( $\phi$ ,  $\psi$ ) das 31 execuções da meta-heurística.

Fonte: Os Autores

(b) Curva de convergência com média das 31 execuções e melhor execução.

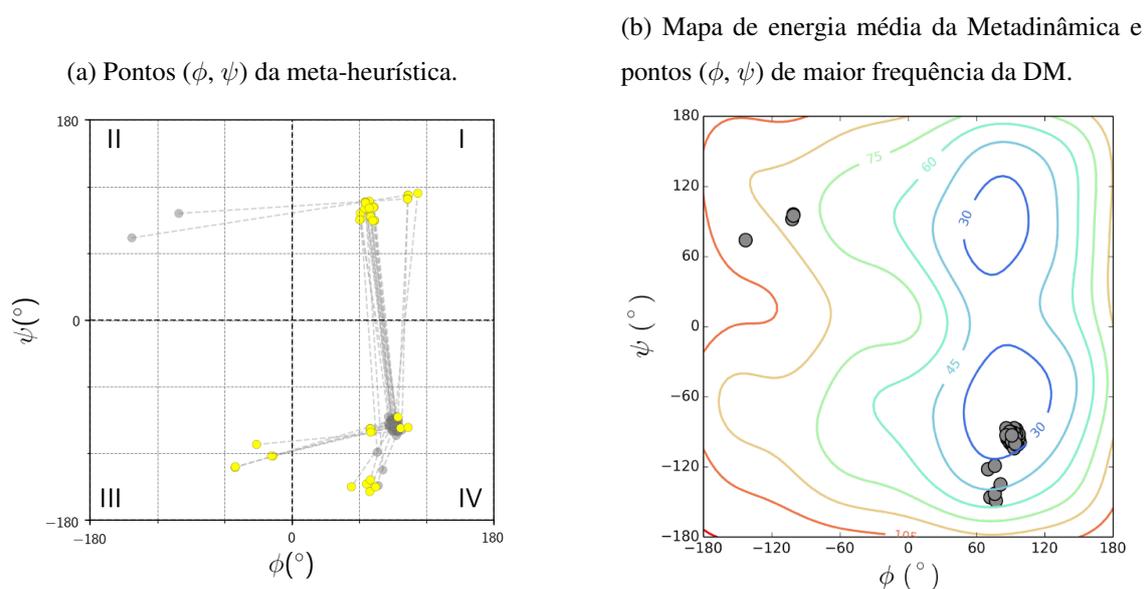


Fonte: Os Autores

#### 4.4.3 Dissacarídeos do tipo $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 4

Neste grupo 12 dos 39 casos obtiveram resultados equivalentes ao da DM. Dentre os 17 casos restantes, 12 deles encontram-se na região  $\phi \in [60^\circ, 120^\circ]$  e  $\psi \in [60^\circ, 120^\circ]$  que também foi identificada como um poço de potencial mínimo pela DM. Notar também que na própria DM foram obtidos pares  $(\phi, \psi)$  fora dos poços de mínimo potencial.

Figura 4.13: Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 4.

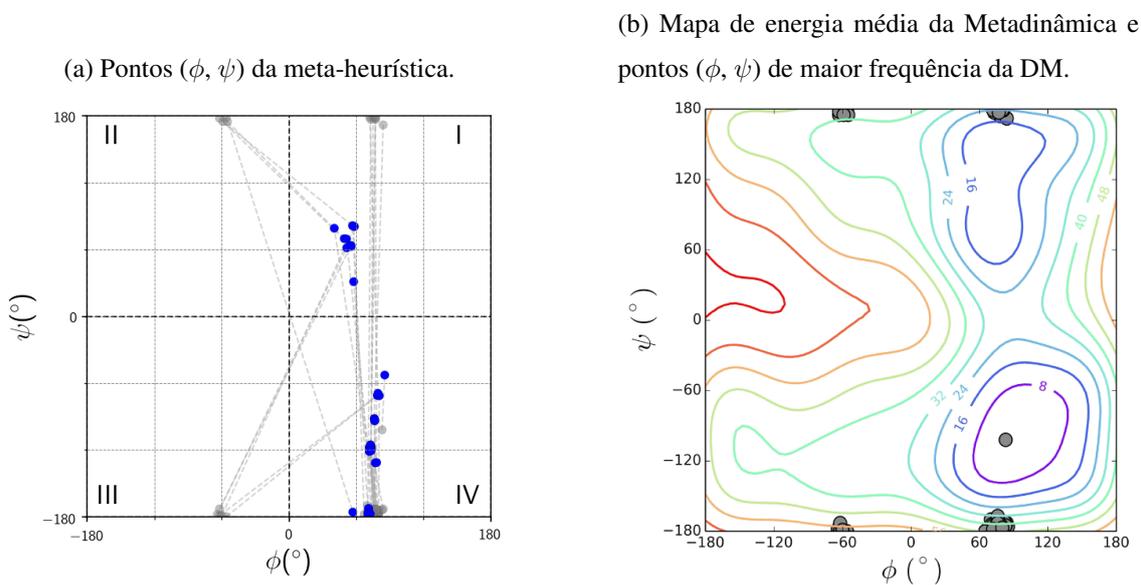


Fonte: (a) Os Autores; (b) Extraído e adaptado de (TOSCAN, 2016)

#### 4.4.4 Dissacarídeos do tipo $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 6

Para este grupo de dissacarídeos os valores da meta-heurística concentraram-se nos quadrantes I e IV, justamente nas regiões dos poços de mínimos identificadas na DM. Contudo, observa-se na DM uma maior concentração do ângulo  $\psi$  em  $-180^\circ$  e  $180^\circ$ , assim como alguns valores de  $\phi$  próximos de  $60^\circ$ , apesar destas regiões não configurarem poços de potencial mínimo.

Figura 4.14: Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 6.

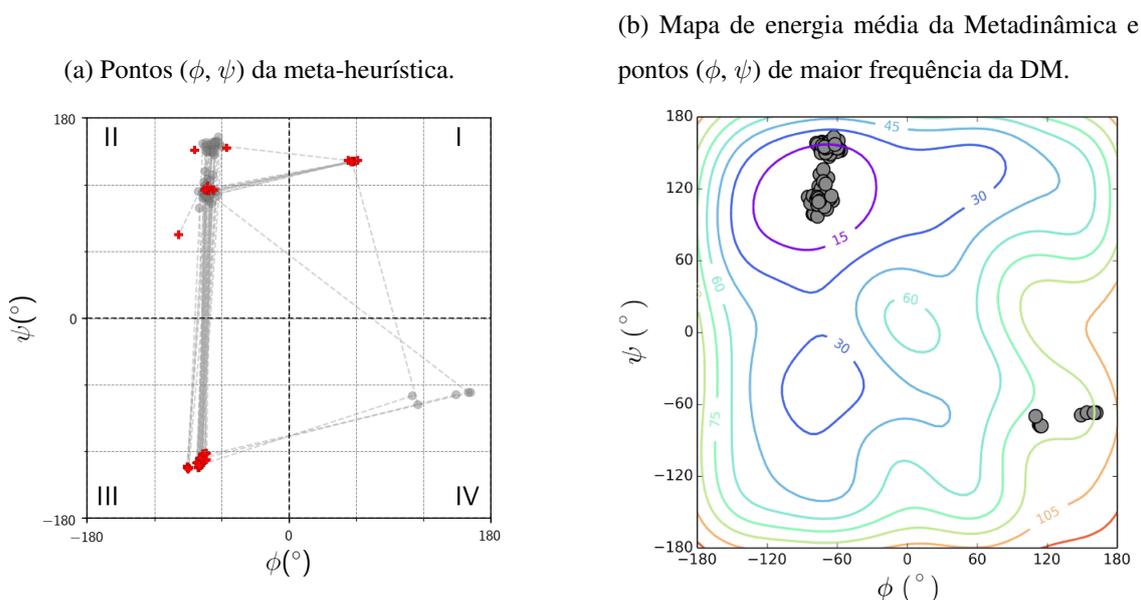


Fonte: (a) Os Autores; (b) Extraído e adaptado de (TOSCAN, 2016)

#### 4.4.5 Dissacarídeos do tipo $\beta$ -1 $\rightarrow$ 2

Neste grupo de dissacarídeos apenas 11 dos 61 casos encontram-se em uma distância de até  $60^\circ$  de seus correspondentes da dinâmica. 23 dos 61 casos localizam-se na região de menor potencial do quadrante II. Notar que novamente foram obtidos pela DM pares  $(\phi, \psi)$  fora de uma região de potencial mínimo.

Figura 4.15: Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos  $\beta$ -1 $\rightarrow$ 2.

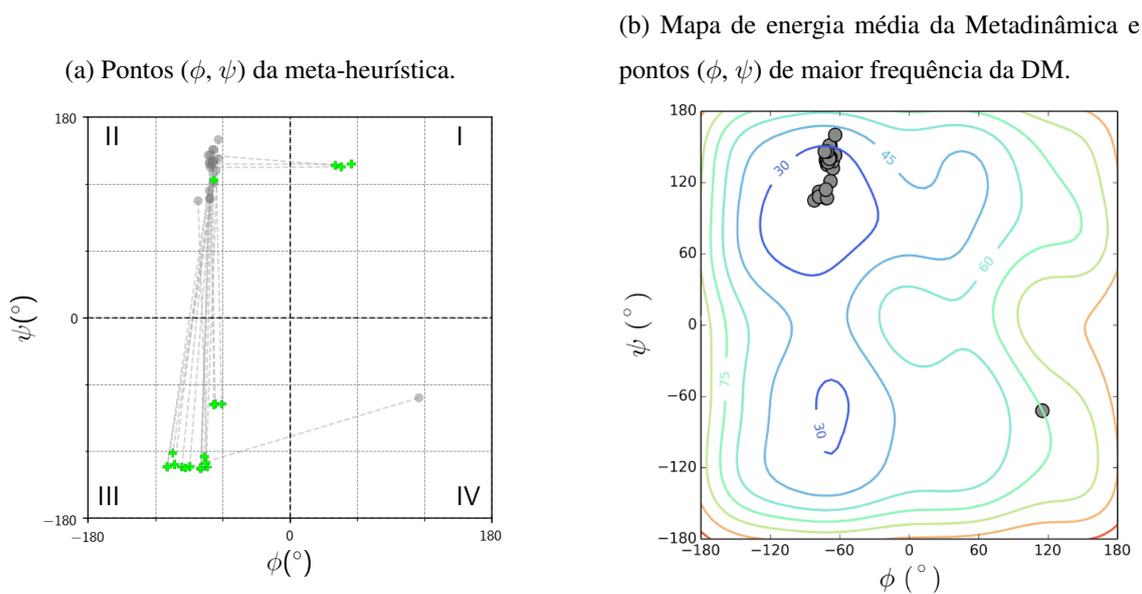


Fonte: (a) Os Autores; (b) Extraído e adaptado de (TOSCAN, 2016)

#### 4.4.6 Dissacarídeos do tipo $\beta$ -1 $\rightarrow$ 3

Para estes dissacarídeos somente 1 dos 20 casos obteve resultado próximo ao da DM. 16 resultados encontram-se no quadrante III, também identificado como um poço de mínimo pela DM.

Figura 4.16: Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos  $\beta$ -1 $\rightarrow$ 3.

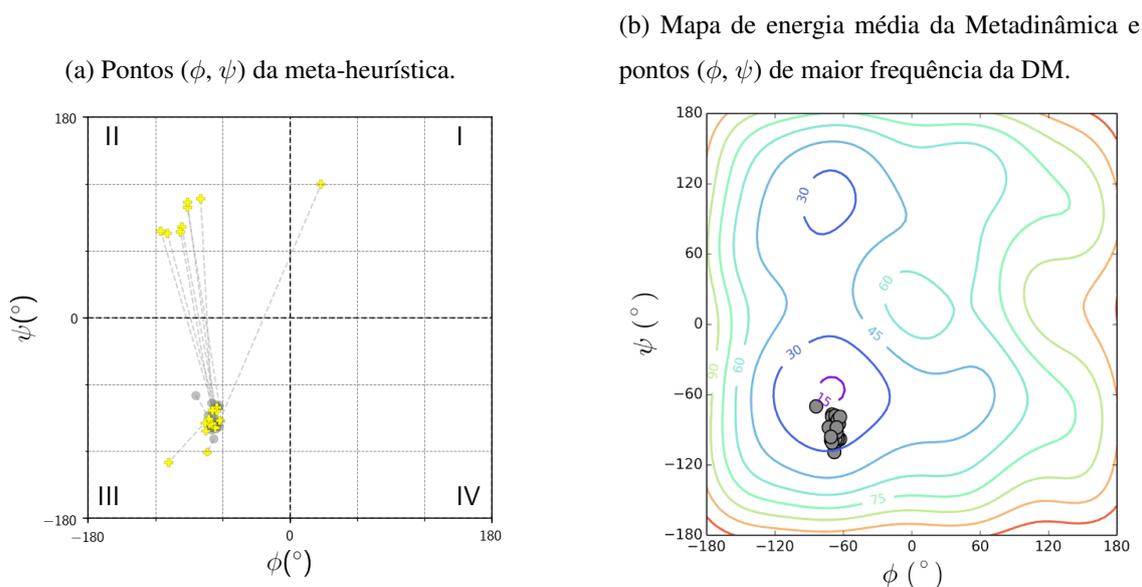


Fonte: (a) Os Autores; (b) Extraído e adaptado de (TOSCAN, 2016)

#### 4.4.7 Dissacarídeos do tipo $\beta$ -1 $\rightarrow$ 4

Neste grupo 16 dos 24 casos ficaram próximos aos resultados da DM no quadrante III. Dos 8 restantes, 7 encontram-se em outra região de mínimo local identificada pela DM, no quadrante II.

Figura 4.17: Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos  $\beta$ -1 $\rightarrow$ 4.

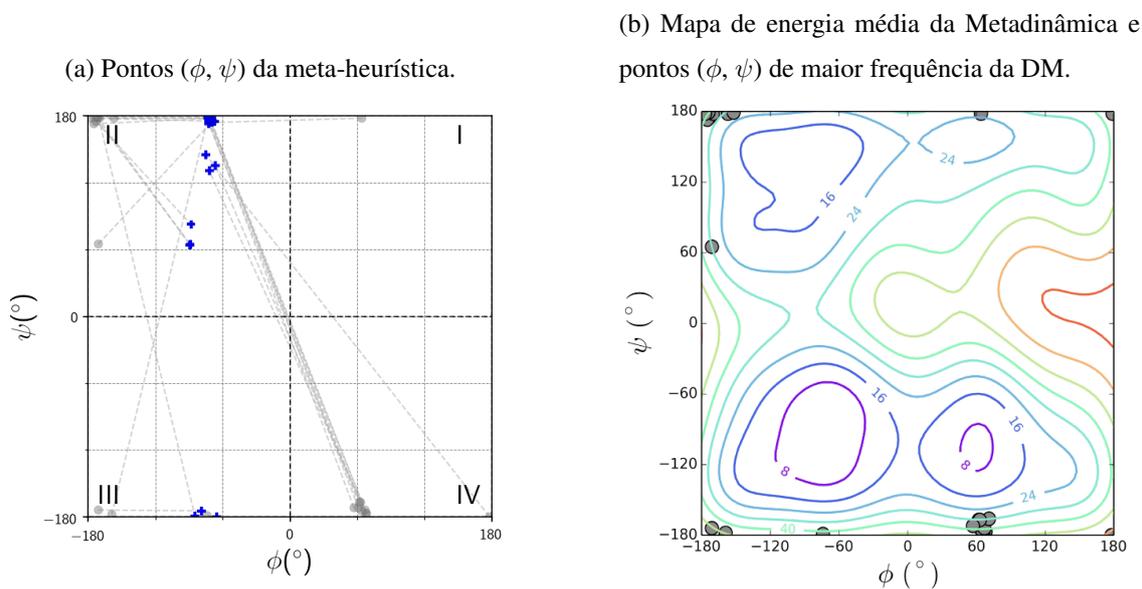


Fonte: (a) Os Autores; (b) Extraído e adaptado de (TOSCAN, 2016)

#### 4.4.8 Dissacarídeos do tipo $\beta$ -1 $\rightarrow$ 6

Similar aos dissacarídeos do tipo  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 6, os pares  $(\phi, \psi)$  da DM concentraram-se nos valores de  $\psi$  próximos de  $-180^\circ$  e  $180^\circ$ , apesar de não configurarem regiões de mínimo. Para a meta-heurística os pontos concentraram-se no quadrante III (notar que valores de  $\psi$   $-180^\circ$  e  $180^\circ$  são equivalentes em um diedro), próximo à um dos poços de mínimo local identificados pela DM.

Figura 4.18: Comparação dos resultados obtidos pela meta-heurística (a) e DM (b) para os dissacarídeos  $\beta$ -1 $\rightarrow$ 6.



Fonte: (a) Os Autores; (b) Extraído e adaptado de (TOSCAN, 2016)

## 4.5 Discussão

Considerando a distribuição geral dos pontos  $(\phi, \psi)$  a meta-heurística foi capaz de obter resultados condizentes com aqueles obtidos pela DM, sobretudo:

- Concentração dos valores de  $\phi$  e  $\psi$  no centro dos quadrantes (intervalos  $[-120^\circ, -60^\circ]$  e  $[60^\circ, 120^\circ]$ )
- Predominância dos anômeros  $\alpha$  nos quadrantes I e IV.
- Predominância dos anômeros  $\beta$  nos quadrantes II e III.

Entretanto, ao se considerar as comparações caso a caso, maiores discrepâncias são observadas entre os resultados da meta-heurística e da DM. Em sua maioria tratam-se da ocorrência do ponto  $(\phi, \psi)$  no poço de mínimo no lado oposto ao esperado, segundo o eixo  $\psi$ . Para as ligações do tipo 1→6 também foram observadas maiores diferenças nos valores de  $\psi$  obtidos pela meta-heurística.

Duas diferenças importantes entre as técnicas podem ser consideradas na tentativa de se explicar tais inconsistências. Primeiramente, a DM trata-se de uma simulação física de um sistema dinâmico, em constante movimento. Conforme reportado no trabalho realizado com a DM, durante a simulação ocorrem transições das conformações entre os poços mínimos de energia, sobretudo para as ligações 1→3 e 1→4. A meta-heurística por sua vez é um algoritmo aproximado sem garantias sobre a qualidade das soluções, realizando um processo de busca baseando-se somente no valor objetivo (valor da função de energia). Existe portanto a possibilidade de convergência em mínimos locais.

Outro fator bastante importante a ser considerado é a solvatação explícita presente na DM e não utilizada pela meta-heurística. Seu impacto no valor de energia pode ser tal de forma a alterar quais dos poços de mínimo possui de fato o valor mínimo global, assim como sua exata extensão e localização, afetando o processo de busca da meta-heurística.

Para as ligações do tipo 1→6 estes dois fatores podem ser ainda mais significativos, uma vez que dissacarídeos com tais ligações apresentam um grau ainda maior de mobilidade devido à existência de um terceiro ângulo diedral  $\omega$ .

O principal aspecto positivo na utilização da meta-heurística foi seu reduzido tempo de execução, levando cerca de 12s para cada dissacarídeo. Em comparação, a execução da DM para cada dissacarídeo levou cerca de 3h (ambas etapas de metadinâmica e DM).

## 5 CONCLUSÃO

A proposta do trabalho foi parcialmente alcançada, visto a existência de algumas diferenças entre os resultados obtidos e os da DM utilizados como referência. São necessárias ainda algumas melhorias para que se possa ter a meta-heurística como uma alternativa robusta à DM. Sobre os objetivos definidos inicialmente, podemos concluir:

1. Foi realizada com sucesso a definição de uma representação dos dissacarídeos suficientemente descritiva de suas conformações estruturais e também adequada para uso com a ED.
2. A função objetivo utilizada modela de forma razoável o problema, sendo ainda necessária a implementação de algum termo de solvatação (implícita ou explícita).
3. Os resultados obtidos pela meta-heurística foram aceitáveis considerando-se a natureza dinâmica e multimodal do problema. A preferência conformacional geral dos dissacarídeos obtida assemelha-se aos resultados da DM. Contudo, alguns casos específicos (em especial ligações 1→6) ainda apresentam diferenças significativas.
4. O tempo de execução da meta-heurística se mostrou como uma importante vantagem para a técnica, ficando em torno de 12s para cada dissacarídeo, em comparação às 3h requeridas para a execução da DM.

Apesar dos resultados da meta-heurística não serem uma correspondência direta aos obtidos pela DM, conseguiram de forma geral obter as preferências conformacionais dos dissacarídeos. Uma possível aplicação da técnica seria a inicialização de estruturas de sacarídeos que fazem parte de um sistema molecular maior, a ser simulado pela DM. A sua rápida execução comparada à DM adicionaria apenas um pequeno acréscimo ao tempo total da simulação.

## REFERÊNCIAS

BEYER, H.-G.; SCHWEFEL, H.-P. Evolution strategies - a comprehensive introduction. **Natural Computing**, v. 1, p. 3–52, 03 2002.

BOUSSAÏD, I.; LEPAGNOT, J.; SIARRY, P. A survey on optimization metaheuristics. **Information Sciences**, v. 237, p. 82–117, 11 2013.

CATCO. 2019. <<https://sites.smu.edu/dedman/catco/ring-puckering.html>>. Acessado em 01/Dezembro/2019.

CREMER, D.; POPLE, J. General definition of ring puckering coordinates. **Journal of The American Chemical Society - J AM CHEM SOC**, v. 97, 03 1975.

GUNSTEREN, W. Biomolecular modeling: Goals, problems, perspectives. **ChemInform**, v. 37, 10 2006.

IMBERTY, A.; PEREZ, S. Structure, conformation, and dynamics of bioactive oligosaccharides: Theoretical approaches and experimental validations. **Chemical reviews**, v. 100, p. 4567–88, 02 2001.

JORGENSEN, W.; MAXWELL, D.; TIRADO-RIVES, J. Development and testing of the opls all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, p. 11225–11236, 11 1996.

KENNEDY, J.; EBERHART, R. Particle swarm optimization. 1995.

KIRKPATRICK, S.; JR, D.; VECCHI, M. Optimization by simulated annealing. **Science**, v. 220, p. 671–680, 01 1983.

KREISCHER, V. et al. Evaluation of bound constraints handling methods in differential evolution using the cec2017 benchmark. In: . [S.l.: s.n.], 2017.

LEACH, A. R. Empirical force field models: Molecular mechanics. p. 165, 2008.

MACKERELL, A. et al. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. **J Phys Chem B**, v. 102, p. 3586–3616, 04 1998.

MOLINA, D.; MORENO-GARCIA, F.; HERRERA, F. Analysis among winners of different ieeec competitions on real-parameters optimization: Is there always improvement? In: . [S.l.: s.n.], 2017. p. 805–812.

NELSON, D.; COX, M. Carbohydrates and glycobiology. **Lehninger Principles of Biochemistry**, p. 311–318, 01 2004.

NESMACHNOW, S. An overview of metaheuristics: Accurate and efficient methods for optimisation. **International Journal of Metaheuristics**, v. 3, p. 320, 12 2014.

OOSTENBRINK, C. et al. A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: The gromos force-field parameter sets 53a5 and 53a6. **Journal of computational chemistry**, v. 25, p. 1656–76, 10 2004.

POL-FACHIN, L. et al. Gromos 53a6 glyc, an improved gromos force field for hexopyranose-based carbohydrates. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 8, p. 4681–4690, 2012.

REEVES, C. Genetic algorithms. **Handbook of Metaheuristics**, v. 146, p. 109–139, 09 2010.

SPOEL, D. van der et al. Gromacs: fast, flexible, and free. **Journal of computational chemistry**, v. 26, p. 1701–18, 12 2005.

STORN, R.; PRICE, K. Differential evolution - a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. **Journal of Global Optimization**, v. 11, p. 341–359, 01 1997.

TALBI, E.-G.; EL-GHAZALI. **Metaheuristics: From Design to Implementation**. [S.l.: s.n.], 2009.

TANABE, R.; FUKUNAGA, A. Success-history based parameter adaptation for differential evolution. In: . [S.l.: s.n.], 2013. p. 71–78. ISBN 978-1-4799-0453-2.

TANABE, R.; FUKUNAGA, A. Improving the search performance of shade using linear population size reduction. In: . [S.l.: s.n.], 2014.

TOSCAN, R. B. **Desenvolvimento de abordagem automatizada para construção de banco de dados de preferências conformacionais de carboidratos**. Monografia (Bacharelado em Biotecnologia com ênfase em Bioinformática) — Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

TOUKACH, P.; ANANIKOV, V. Cheminform abstract: Recent advances in computational predictions of nmr parameters for the structure elucidation of carbohydrates: Methods and limitations. **Chemical Society reviews**, v. 42, 07 2013.

VERLI, H. Dinâmica molecular. In: **Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Molecular**. [S.l.: s.n.], 2014.

VERLI, H. Níveis de informação biológica. In: **Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Molecular**. [S.l.: s.n.], 2014.

VOET, D.; VOET, J. G. In: . [S.l.: s.n.], 2010. p. 1428.

WIKIMEDIA. 2019. <<https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Glycogen>>. Acessado em 01/Dezembro/2019.

## APÊNDICE — ÂNGULOS $\phi$ E $\psi$ DOS DISSACARÍDEOS

É mostrada a seguir a tabela dos valores ( $\phi$ ,  $\psi$ ) em graus da melhor execução da meta-heurística (menor valor de energia) para cada um dos 1024 dissacarídeos.

A nomenclatura dos dissacarídeos é composta por um código de 3 letras representando o primeiro monossacarídeo, seguido da ligação 1-X, e por fim o código de 3 letras do segundo monossacarídeo. Para o código do monossacarídeo, o primeiro caractere representa o anomerismo: A para  $\alpha$  e B para  $\beta$ . O segundo caractere define o tipo do monossacarídeo (Tabela 2.3) da seguinte forma:

Tabela 1: Nomenclatura das unidades de monossacarídeo.

| Caractere | Monossacarídeo |
|-----------|----------------|
| E         | Altrose        |
| G         | Glicose        |
| I         | Idose          |
| K         | Gulose         |
| L         | Galactose      |
| M         | Manose         |
| N         | Alose          |
| T         | Talose         |

Fonte: Os Autores

Por fim, o terceiro caractere do código do monossacarídeo determina sua isomeria: D ou L. Neste trabalho somente os isômeros D foram considerados.

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AED1-2AED    | -57.81           | -140.95          |
| AED1-3AED    | 62.85            | 53.50            |
| AED1-4AED    | -52.36           | -133.11          |
| AED1-6AED    | -40.45           | -177.57          |
| AED1-2AGD    | 61.49            | 81.05            |
| AED1-3AGD    | 66.91            | -108.67          |
| AED1-4AGD    | 64.87            | 107.55           |
| AED1-6AGD    | 56.65            | 80.70            |
| AED1-2AID    | -57.77           | -140.40          |
| AED1-3AID    | 83.06            | 137.01           |
| AED1-4AID    | -52.36           | -133.09          |
| AED1-6AID    | 54.25            | 76.44            |
| AED1-2AKD    | -57.77           | -140.40          |
| AED1-3AKD    | 78.41            | 138.75           |
| AED1-4AKD    | 71.26            | -100.29          |
| AED1-6AKD    | 54.53            | 76.34            |
| AED1-2ALD    | 64.45            | 91.86            |
| AED1-3ALD    | 78.41            | 138.75           |
| AED1-4ALD    | 65.49            | 107.13           |
| AED1-6ALD    | 79.40            | -76.74           |
| AED1-2AMD    | 61.49            | 81.05            |
| AED1-3AMD    | 62.86            | 53.48            |
| AED1-4AMD    | 94.52            | -87.38           |
| AED1-6AMD    | 57.14            | 81.09            |
| AED1-2AND    | 53.54            | 75.82            |
| AED1-3AND    | 66.90            | -108.66          |
| AED1-4AND    | 69.62            | -97.73           |
| AED1-6AND    | 53.91            | -174.90          |
| AED1-2ATD    | 64.45            | 91.86            |
| AED1-3ATD    | 83.06            | 137.01           |
| AED1-4ATD    | 64.66            | 37.99            |
| AED1-6ATD    | 49.31            | 69.81            |
| AED1-2BED    | 64.27            | 131.67           |
| AED1-3BED    | 63.16            | 52.82            |
| AED1-4BED    | 60.17            | 91.91            |
| AED1-6BED    | 51.45            | 61.62            |
| AED1-2BGD    | 84.99            | 135.82           |
| AED1-3BGD    | -57.92           | -138.48          |
| AED1-4BGD    | 64.11            | 107.07           |
| AED1-6BGD    | 56.52            | 81.47            |
| AED1-2BID    | 74.88            | 140.16           |
| AED1-3BID    | 54.79            | 43.80            |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AED1-4BID    | 60.43            | 91.55            |
| AED1-6BID    | 79.01            | -70.74           |
| AED1-2BKD    | 74.88            | 140.16           |
| AED1-3BKD    | -52.35           | -135.39          |
| AED1-4BKD    | 65.41            | 100.48           |
| AED1-6BKD    | 38.40            | 79.45            |
| AED1-2BLD    | 70.42            | 129.82           |
| AED1-3BLD    | -52.35           | -135.39          |
| AED1-4BLD    | 64.69            | 106.68           |
| AED1-6BLD    | 79.00            | -72.05           |
| AED1-2BMD    | 84.99            | 135.82           |
| AED1-3BMD    | 63.16            | 52.82            |
| AED1-4BMD    | 59.44            | 96.65            |
| AED1-6BMD    | 56.62            | 81.49            |
| AED1-2BND    | 64.27            | 131.67           |
| AED1-3BND    | -57.92           | -138.48          |
| AED1-4BND    | 64.69            | 101.22           |
| AED1-6BND    | 76.33            | -71.19           |
| AED1-2BTD    | 70.42            | 129.82           |
| AED1-3BTD    | 54.79            | 43.80            |
| AED1-4BTD    | 59.64            | 96.48            |
| AED1-6BTD    | 78.89            | -71.12           |
| AGD1-2AED    | 74.22            | 75.73            |
| AGD1-3AED    | 108.29           | 120.22           |
| AGD1-4AED    | 112.21           | 114.15           |
| AGD1-6AED    | 69.55            | -177.59          |
| AGD1-2AGD    | 77.68            | 74.11            |
| AGD1-3AGD    | 104.91           | 63.78            |
| AGD1-4AGD    | 103.44           | 112.52           |
| AGD1-6AGD    | 76.13            | -91.26           |
| AGD1-2AID    | 101.94           | 61.27            |
| AGD1-3AID    | 111.30           | 123.00           |
| AGD1-4AID    | 84.03            | -152.02          |
| AGD1-6AID    | 71.31            | -175.40          |
| AGD1-2AKD    | 101.94           | 61.27            |
| AGD1-3AKD    | 80.41            | 76.58            |
| AGD1-4AKD    | 83.63            | -160.18          |
| AGD1-6AKD    | 76.96            | -131.63          |
| AGD1-2ALD    | 76.16            | 75.84            |
| AGD1-3ALD    | 80.41            | 76.58            |
| AGD1-4ALD    | 103.71           | 112.38           |
| AGD1-6ALD    | 76.38            | -94.37           |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AGD1-2AMD    | 77.68            | 74.11            |
| AGD1-3AMD    | 108.29           | 120.22           |
| AGD1-4AMD    | 69.31            | -154.36          |
| AGD1-6AMD    | 76.04            | -91.82           |
| AGD1-2AND    | 74.22            | 75.73            |
| AGD1-3AND    | 104.91           | 63.78            |
| AGD1-4AND    | 71.84            | 89.48            |
| AGD1-6AND    | 76.29            | -92.25           |
| AGD1-2ATD    | 76.16            | 75.84            |
| AGD1-3ATD    | 111.30           | 123.00           |
| AGD1-4ATD    | 87.83            | -157.42          |
| AGD1-6ATD    | 76.66            | -93.68           |
| AGD1-2BED    | 108.18           | 129.47           |
| AGD1-3BED    | 97.52            | -130.89          |
| AGD1-4BED    | 97.14            | -99.23           |
| AGD1-6BED    | 72.61            | -118.03          |
| AGD1-2BGD    | 109.03           | 128.33           |
| AGD1-3BGD    | 103.97           | 61.72            |
| AGD1-4BGD    | 103.79           | 112.06           |
| AGD1-6BGD    | 73.07            | -118.66          |
| AGD1-2BID    | 109.43           | 129.59           |
| AGD1-3BID    | 75.40            | -166.56          |
| AGD1-4BID    | 97.36            | -98.52           |
| AGD1-6BID    | 72.95            | -116.05          |
| AGD1-2BKD    | 109.43           | 129.59           |
| AGD1-3BKD    | 116.30           | 117.00           |
| AGD1-4BKD    | 73.65            | 89.48            |
| AGD1-6BKD    | 73.31            | -115.51          |
| AGD1-2BLD    | 109.92           | 128.55           |
| AGD1-3BLD    | 116.32           | 117.04           |
| AGD1-4BLD    | 103.99           | 111.95           |
| AGD1-6BLD    | 71.81            | -118.43          |
| AGD1-2BMD    | 109.03           | 128.33           |
| AGD1-3BMD    | 97.52            | -130.89          |
| AGD1-4BMD    | 96.70            | -99.58           |
| AGD1-6BMD    | 73.30            | -117.94          |
| AGD1-2BND    | 108.18           | 129.47           |
| AGD1-3BND    | 104.32           | 62.02            |
| AGD1-4BND    | 73.42            | 89.74            |
| AGD1-6BND    | 72.52            | -118.64          |
| AGD1-2BTD    | 109.92           | 128.55           |
| AGD1-3BTD    | 75.40            | -166.56          |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AGD1-4BTD    | 100.11           | 112.99           |
| AGD1-6BTD    | 73.09            | -116.55          |
| AID1-2AED    | -56.30           | -139.74          |
| AID1-3AED    | 64.96            | 52.54            |
| AID1-4AED    | -50.83           | -132.81          |
| AID1-6AED    | 55.69            | -177.33          |
| AID1-2AGD    | 64.35            | 81.31            |
| AID1-3AGD    | 59.42            | -110.46          |
| AID1-4AGD    | 68.98            | 107.34           |
| AID1-6AGD    | 57.84            | 80.09            |
| AID1-2AID    | -56.84           | -139.58          |
| AID1-3AID    | 85.93            | 136.73           |
| AID1-4AID    | -50.84           | -131.96          |
| AID1-6AID    | 55.67            | 76.09            |
| AID1-2AKD    | -56.84           | -139.58          |
| AID1-3AKD    | 62.43            | 82.90            |
| AID1-4AKD    | 72.01            | -100.65          |
| AID1-6AKD    | 55.93            | 76.04            |
| AID1-2ALD    | 66.92            | 87.01            |
| AID1-3ALD    | 79.50            | 136.17           |
| AID1-4ALD    | 69.57            | 106.93           |
| AID1-6ALD    | 81.56            | -76.56           |
| AID1-2AMD    | 64.35            | 81.31            |
| AID1-3AMD    | 64.96            | 52.54            |
| AID1-4AMD    | 52.91            | -150.19          |
| AID1-6AMD    | 58.30            | 80.68            |
| AID1-2AND    | -56.30           | -139.74          |
| AID1-3AND    | 59.42            | -110.46          |
| AID1-4AND    | 70.46            | -98.05           |
| AID1-6AND    | 56.88            | -175.85          |
| AID1-2ATD    | 66.92            | 87.01            |
| AID1-3ATD    | 85.93            | 136.73           |
| AID1-4ATD    | 52.93            | -150.09          |
| AID1-6ATD    | 51.46            | 69.80            |
| AID1-2BED    | 71.57            | 133.73           |
| AID1-3BED    | 65.68            | 52.58            |
| AID1-4BED    | 61.30            | 91.58            |
| AID1-6BED    | 55.31            | 63.62            |
| AID1-2BGD    | 82.28            | 133.46           |
| AID1-3BGD    | -56.32           | -136.89          |
| AID1-4BGD    | 68.94            | 106.94           |
| AID1-6BGD    | 57.75            | 80.94            |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AID1-2BID    | 76.76            | 138.98           |
| AID1-3BID    | 53.98            | -168.84          |
| AID1-4BID    | 61.53            | 91.21            |
| AID1-6BID    | 80.36            | -70.76           |
| AID1-2BKD    | 76.76            | 138.98           |
| AID1-3BKD    | -50.18           | -134.64          |
| AID1-4BKD    | 66.31            | 99.79            |
| AID1-6BKD    | 64.69            | -178.28          |
| AID1-2BLD    | 84.07            | 133.66           |
| AID1-3BLD    | -50.18           | -134.64          |
| AID1-4BLD    | 69.52            | 106.56           |
| AID1-6BLD    | 62.14            | -173.41          |
| AID1-2BMD    | 82.28            | 133.46           |
| AID1-3BMD    | 65.67            | 52.58            |
| AID1-4BMD    | 61.01            | 96.20            |
| AID1-6BMD    | 79.43            | -70.44           |
| AID1-2BND    | 71.57            | 133.73           |
| AID1-3BND    | -56.32           | -136.89          |
| AID1-4BND    | 65.72            | 100.52           |
| AID1-6BND    | 55.41            | 62.75            |
| AID1-2BTD    | 84.07            | 133.66           |
| AID1-3BTD    | 53.98            | -168.84          |
| AID1-4BTD    | 61.17            | 96.02            |
| AID1-6BTD    | 80.48            | -71.33           |
| AKD1-2AED    | -19.21           | -128.63          |
| AKD1-3AED    | 64.74            | 53.59            |
| AKD1-4AED    | -17.11           | -122.44          |
| AKD1-6AED    | 56.38            | -175.14          |
| AKD1-2AGD    | 70.68            | 129.16           |
| AKD1-3AGD    | 60.39            | -108.86          |
| AKD1-4AGD    | 65.30            | 106.37           |
| AKD1-6AGD    | 57.29            | 81.42            |
| AKD1-2AID    | -21.99           | -129.11          |
| AKD1-3AID    | 80.86            | 137.73           |
| AKD1-4AID    | -18.22           | -122.32          |
| AKD1-6AID    | 59.44            | -174.81          |
| AKD1-2AKD    | -22.01           | -129.12          |
| AKD1-3AKD    | 79.12            | 138.81           |
| AKD1-4AKD    | 70.27            | -101.18          |
| AKD1-6AKD    | 56.00            | 75.80            |
| AKD1-2ALD    | 71.92            | 128.86           |
| AKD1-3ALD    | 79.08            | 138.85           |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AKD1-4ALD    | 65.66            | 105.97           |
| AKD1-6ALD    | 85.38            | -52.74           |
| AKD1-2AMD    | 70.68            | 129.16           |
| AKD1-3AMD    | 64.74            | 53.59            |
| AKD1-4AMD    | 54.59            | -143.65          |
| AKD1-6AMD    | 57.83            | 81.95            |
| AKD1-2AND    | -19.21           | -128.63          |
| AKD1-3AND    | 60.39            | -108.86          |
| AKD1-4AND    | 70.02            | -97.90           |
| AKD1-6AND    | 58.02            | -173.42          |
| AKD1-2ATD    | 71.92            | 128.86           |
| AKD1-3ATD    | 80.86            | 137.73           |
| AKD1-4ATD    | 54.57            | -143.56          |
| AKD1-6ATD    | 51.27            | 69.51            |
| AKD1-2BED    | 66.35            | 125.16           |
| AKD1-3BED    | 65.64            | 53.53            |
| AKD1-4BED    | 61.08            | 92.21            |
| AKD1-6BED    | 55.22            | 63.36            |
| AKD1-2BGD    | 72.56            | 131.44           |
| AKD1-3BGD    | -20.32           | -123.53          |
| AKD1-4BGD    | 65.23            | 105.94           |
| AKD1-6BGD    | 57.52            | 81.29            |
| AKD1-2BID    | 74.42            | 137.39           |
| AKD1-3BID    | 60.40            | 90.38            |
| AKD1-4BID    | 61.29            | 91.89            |
| AKD1-6BID    | 65.53            | -142.56          |
| AKD1-2BKD    | 74.42            | 137.39           |
| AKD1-3BKD    | -19.81           | -125.62          |
| AKD1-4BKD    | 64.93            | 100.50           |
| AKD1-6BKD    | 40.35            | 79.17            |
| AKD1-2BLD    | 73.58            | 131.60           |
| AKD1-3BLD    | -19.81           | -125.62          |
| AKD1-4BLD    | 65.58            | 105.57           |
| AKD1-6BLD    | 81.37            | -72.69           |
| AKD1-2BMD    | 72.56            | 131.44           |
| AKD1-3BMD    | 65.64            | 53.53            |
| AKD1-4BMD    | 59.04            | 96.16            |
| AKD1-6BMD    | 79.34            | -69.13           |
| AKD1-2BND    | 66.35            | 125.16           |
| AKD1-3BND    | -20.14           | -123.51          |
| AKD1-4BND    | 64.51            | 101.18           |
| AKD1-6BND    | 54.83            | 62.16            |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AKD1-2BTD    | 73.58            | 131.60           |
| AKD1-3BTD    | 60.40            | 90.38            |
| AKD1-4BTD    | 59.18            | 95.97            |
| AKD1-6BTD    | 81.17            | -71.70           |
| ALD1-2AED    | 75.67            | 77.41            |
| ALD1-3AED    | 97.78            | -131.40          |
| ALD1-4AED    | 66.51            | -147.54          |
| ALD1-6AED    | 70.34            | -176.46          |
| ALD1-2AGD    | 77.00            | 73.46            |
| ALD1-3AGD    | 104.18           | 66.67            |
| ALD1-4AGD    | 102.71           | 109.05           |
| ALD1-6AGD    | 70.79            | -172.69          |
| ALD1-2AID    | 102.01           | 66.78            |
| ALD1-3AID    | 115.46           | 128.08           |
| ALD1-4AID    | 66.45            | -154.02          |
| ALD1-6AID    | 72.40            | -175.88          |
| ALD1-2AKD    | 102.01           | 66.78            |
| ALD1-3AKD    | 76.89            | 74.14            |
| ALD1-4AKD    | 69.58            | 75.64            |
| ALD1-6AKD    | 73.09            | -175.53          |
| ALD1-2ALD    | 78.96            | 74.81            |
| ALD1-3ALD    | 76.89            | 74.14            |
| ALD1-4ALD    | 102.98           | 109.16           |
| ALD1-6ALD    | 76.94            | -100.44          |
| ALD1-2AMD    | 77.00            | 73.46            |
| ALD1-3AMD    | 97.78            | -131.41          |
| ALD1-4AMD    | 70.34            | -153.02          |
| ALD1-6AMD    | 71.02            | -172.58          |
| ALD1-2AND    | 75.67            | 77.41            |
| ALD1-3AND    | 104.18           | 66.67            |
| ALD1-4AND    | 69.59            | 75.65            |
| ALD1-6AND    | 71.66            | -176.73          |
| ALD1-2ATD    | 78.96            | 74.81            |
| ALD1-3ATD    | 115.46           | 128.08           |
| ALD1-4ATD    | 87.29            | -157.45          |
| ALD1-6ATD    | 77.56            | -96.21           |
| ALD1-2BED    | 108.02           | 128.64           |
| ALD1-3BED    | 97.00            | -132.08          |
| ALD1-4BED    | 96.75            | -97.99           |
| ALD1-6BED    | 72.59            | -121.62          |
| ALD1-2BGD    | 109.64           | 132.35           |
| ALD1-3BGD    | 103.76           | 65.68            |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| ALD1-4BGD    | 102.76           | 108.76           |
| ALD1-6BGD    | 73.14            | -121.92          |
| ALD1-2BID    | 110.85           | 129.76           |
| ALD1-3BID    | 76.27            | -165.52          |
| ALD1-4BID    | 96.87            | -97.33           |
| ALD1-6BID    | 72.99            | -119.42          |
| ALD1-2BKD    | 110.85           | 129.76           |
| ALD1-3BKD    | 96.99            | 52.93            |
| ALD1-4BKD    | 71.48            | 76.05            |
| ALD1-6BKD    | 73.55            | -118.52          |
| ALD1-2BLD    | 110.34           | 132.45           |
| ALD1-3BLD    | 96.99            | 52.93            |
| ALD1-4BLD    | 103.02           | 108.88           |
| ALD1-6BLD    | 71.44            | -122.19          |
| ALD1-2BMD    | 109.64           | 132.35           |
| ALD1-3BMD    | 97.00            | -132.08          |
| ALD1-4BMD    | 97.69            | -95.13           |
| ALD1-6BMD    | 73.39            | -121.28          |
| ALD1-2BND    | 108.02           | 128.64           |
| ALD1-3BND    | 103.76           | 65.68            |
| ALD1-4BND    | 71.47            | 76.07            |
| ALD1-6BND    | 72.55            | -121.94          |
| ALD1-2BTD    | 110.34           | 132.45           |
| ALD1-3BTD    | 76.27            | -165.52          |
| ALD1-4BTD    | 97.69            | -94.58           |
| ALD1-6BTD    | 73.13            | -119.84          |
| AMD1-2AED    | 72.87            | 75.08            |
| AMD1-3AED    | 99.48            | -78.94           |
| AMD1-4AED    | 69.91            | -143.94          |
| AMD1-6AED    | 69.55            | -176.50          |
| AMD1-2AGD    | 71.16            | 71.91            |
| AMD1-3AGD    | 96.62            | -97.25           |
| AMD1-4AGD    | 73.25            | 101.77           |
| AMD1-6AGD    | 75.81            | -90.30           |
| AMD1-2AID    | 73.86            | -130.34          |
| AMD1-3AID    | 77.09            | 109.51           |
| AMD1-4AID    | 67.66            | -144.27          |
| AMD1-6AID    | 71.12            | -176.50          |
| AMD1-2AKD    | 73.86            | -130.34          |
| AMD1-3AKD    | 70.58            | 70.35            |
| AMD1-4AKD    | 70.32            | 92.91            |
| AMD1-6AKD    | 70.31            | -177.66          |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AMD1-2ALD    | 71.23            | 76.17            |
| AMD1-3ALD    | 70.58            | 70.35            |
| AMD1-4ALD    | 73.44            | 101.58           |
| AMD1-6ALD    | 76.33            | -93.86           |
| AMD1-2AMD    | 71.16            | 71.91            |
| AMD1-3AMD    | 99.48            | -78.94           |
| AMD1-4AMD    | 83.90            | -87.60           |
| AMD1-6AMD    | 75.71            | -90.90           |
| AMD1-2AND    | 72.87            | 75.08            |
| AMD1-3AND    | 96.63            | -97.27           |
| AMD1-4AND    | 70.11            | 93.18            |
| AMD1-6AND    | 76.03            | -91.71           |
| AMD1-2ATD    | 71.23            | 76.17            |
| AMD1-3ATD    | 77.09            | 109.51           |
| AMD1-4ATD    | 83.88            | -87.61           |
| AMD1-6ATD    | 76.52            | -93.31           |
| AMD1-2BED    | 82.06            | 125.90           |
| AMD1-3BED    | 95.98            | -81.96           |
| AMD1-4BED    | 72.90            | 94.22            |
| AMD1-6BED    | 72.17            | -117.32          |
| AMD1-2BGD    | 96.51            | 134.96           |
| AMD1-3BGD    | 79.96            | -119.42          |
| AMD1-4BGD    | 82.15            | 103.26           |
| AMD1-6BGD    | 72.64            | -118.20          |
| AMD1-2BID    | 81.80            | 126.41           |
| AMD1-3BID    | 74.91            | 92.02            |
| AMD1-4BID    | 73.14            | 93.91            |
| AMD1-6BID    | 72.72            | -115.43          |
| AMD1-2BKD    | 81.80            | 126.41           |
| AMD1-3BKD    | 70.48            | -152.46          |
| AMD1-4BKD    | 72.10            | 89.42            |
| AMD1-6BKD    | 72.92            | -114.98          |
| AMD1-2BLD    | 97.51            | 135.42           |
| AMD1-3BLD    | 81.80            | 106.58           |
| AMD1-4BLD    | 82.27            | 103.05           |
| AMD1-6BLD    | 71.59            | -117.77          |
| AMD1-2BMD    | 96.51            | 134.96           |
| AMD1-3BMD    | 95.98            | -81.96           |
| AMD1-4BMD    | 72.30            | 101.43           |
| AMD1-6BMD    | 72.89            | -117.45          |
| AMD1-2BND    | 82.06            | 125.90           |
| AMD1-3BND    | 79.96            | -119.42          |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AMD1-4BND    | 71.93            | 89.67            |
| AMD1-6BND    | 72.08            | -118.17          |
| AMD1-2BTD    | 97.51            | 135.42           |
| AMD1-3BTD    | 74.91            | 92.02            |
| AMD1-4BTD    | 72.52            | 101.30           |
| AMD1-6BTD    | 72.82            | -116.13          |
| AND1-2AED    | 77.37            | 78.82            |
| AND1-3AED    | 64.15            | 53.28            |
| AND1-4AED    | -19.83           | -122.90          |
| AND1-6AED    | 71.22            | -177.95          |
| AND1-2AGD    | 82.40            | 80.19            |
| AND1-3AGD    | 70.34            | -106.36          |
| AND1-4AGD    | -29.70           | 94.95            |
| AND1-6AGD    | 76.79            | -91.20           |
| AND1-2AID    | -17.55           | -127.05          |
| AND1-3AID    | 117.92           | 126.03           |
| AND1-4AID    | -20.94           | -122.89          |
| AND1-6AID    | 72.07            | -177.01          |
| AND1-2AKD    | -17.55           | -127.05          |
| AND1-3AKD    | 78.85            | 138.57           |
| AND1-4AKD    | 70.23            | -100.90          |
| AND1-6AKD    | 78.13            | -131.34          |
| AND1-2ALD    | 67.88            | 124.53           |
| AND1-3ALD    | 78.84            | 138.56           |
| AND1-4ALD    | -31.69           | -112.05          |
| AND1-6ALD    | 77.30            | -94.01           |
| AND1-2AMD    | 82.40            | 80.19            |
| AND1-3AMD    | 64.15            | 53.28            |
| AND1-4AMD    | 74.51            | -150.32          |
| AND1-6AMD    | 76.70            | -91.79           |
| AND1-2AND    | 77.37            | 78.82            |
| AND1-3AND    | 70.34            | -106.36          |
| AND1-4AND    | 69.90            | -97.74           |
| AND1-6AND    | 76.91            | -131.94          |
| AND1-2ATD    | 67.88            | 124.53           |
| AND1-3ATD    | 117.92           | 126.03           |
| AND1-4ATD    | 74.54            | -150.25          |
| AND1-6ATD    | 77.53            | -93.32           |
| AND1-2BED    | 116.88           | 136.32           |
| AND1-3BED    | 64.91            | 53.16            |
| AND1-4BED    | 60.76            | 91.90            |
| AND1-6BED    | 73.83            | -118.33          |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| AND1-2BGD    | 113.83           | 131.06           |
| AND1-3BGD    | -17.91           | -121.83          |
| AND1-4BGD    | 106.58           | 113.28           |
| AND1-6BGD    | 74.17            | -118.79          |
| AND1-2BID    | 117.47           | 134.57           |
| AND1-3BID    | 79.21            | -159.88          |
| AND1-4BID    | 60.97            | 91.58            |
| AND1-6BID    | 74.14            | -116.43          |
| AND1-2BKD    | 117.47           | 134.57           |
| AND1-3BKD    | -22.25           | -125.74          |
| AND1-4BKD    | 103.86           | -95.80           |
| AND1-6BKD    | 74.64            | -115.65          |
| AND1-2BLD    | 113.51           | 131.27           |
| AND1-3BLD    | -22.25           | -125.74          |
| AND1-4BLD    | -31.70           | -111.82          |
| AND1-6BLD    | 72.99            | -119.19          |
| AND1-2BMD    | 113.83           | 131.06           |
| AND1-3BMD    | 64.91            | 53.15            |
| AND1-4BMD    | 58.96            | 97.34            |
| AND1-6BMD    | 74.37            | -118.08          |
| AND1-2BND    | 116.88           | 136.32           |
| AND1-3BND    | -17.91           | -121.83          |
| AND1-4BND    | 103.58           | -96.72           |
| AND1-6BND    | 73.72            | -118.94          |
| AND1-2BTD    | 113.51           | 131.27           |
| AND1-3BTD    | 79.21            | -159.88          |
| AND1-4BTD    | 59.09            | 97.14            |
| AND1-6BTD    | 74.34            | -116.89          |
| ATD1-2AED    | -55.94           | -139.80          |
| ATD1-3AED    | 76.31            | -127.20          |
| ATD1-4AED    | -50.49           | -132.77          |
| ATD1-6AED    | 70.64            | -175.32          |
| ATD1-2AGD    | 65.42            | 81.12            |
| ATD1-3AGD    | 63.26            | -111.07          |
| ATD1-4AGD    | 69.89            | 107.44           |
| ATD1-6AGD    | 60.03            | 25.87            |
| ATD1-2AID    | -56.10           | -139.86          |
| ATD1-3AID    | 84.33            | 136.53           |
| ATD1-4AID    | -50.61           | -132.05          |
| ATD1-6AID    | 72.46            | -177.28          |
| ATD1-2AKD    | -56.41           | -139.60          |
| ATD1-3AKD    | 78.72            | 135.65           |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| ATD1-4AKD    | 68.91            | 100.77           |
| ATD1-6AKD    | 73.06            | -177.11          |
| ATD1-2ALD    | 66.61            | 86.73            |
| ATD1-3ALD    | 78.74            | 135.65           |
| ATD1-4ALD    | 70.56            | 107.08           |
| ATD1-6ALD    | 58.74            | 28.01            |
| ATD1-2AMD    | 65.42            | 81.12            |
| ATD1-3AMD    | 79.81            | -119.41          |
| ATD1-4AMD    | 53.52            | -153.75          |
| ATD1-6AMD    | 56.50            | 33.40            |
| ATD1-2AND    | -55.93           | -139.82          |
| ATD1-3AND    | 63.26            | -111.07          |
| ATD1-4AND    | 70.54            | -111.62          |
| ATD1-6AND    | 57.62            | 31.18            |
| ATD1-2ATD    | 66.61            | 86.73            |
| ATD1-3ATD    | 84.37            | 136.51           |
| ATD1-4ATD    | 53.54            | -153.71          |
| ATD1-6ATD    | 58.43            | 28.08            |
| ATD1-2BED    | 80.25            | 139.04           |
| ATD1-3BED    | 56.93            | -126.82          |
| ATD1-4BED    | 60.06            | 90.67            |
| ATD1-6BED    | 72.46            | -120.78          |
| ATD1-2BGD    | 84.62            | 134.32           |
| ATD1-3BGD    | -55.86           | -136.96          |
| ATD1-4BGD    | 76.09            | 107.87           |
| ATD1-6BGD    | 72.96            | -121.46          |
| ATD1-2BID    | 82.77            | 141.21           |
| ATD1-3BID    | 60.60            | -167.73          |
| ATD1-4BID    | 60.28            | 90.31            |
| ATD1-6BID    | 73.04            | -118.80          |
| ATD1-2BKD    | 82.76            | 141.21           |
| ATD1-3BKD    | -50.07           | -134.75          |
| ATD1-4BKD    | 67.95            | 100.11           |
| ATD1-6BKD    | 73.41            | -118.01          |
| ATD1-2BLD    | 89.44            | 135.88           |
| ATD1-3BLD    | -50.07           | -134.73          |
| ATD1-4BLD    | 77.22            | 107.55           |
| ATD1-6BLD    | 71.58            | -121.40          |
| ATD1-2BMD    | 84.62            | 134.32           |
| ATD1-3BMD    | 56.94            | -126.81          |
| ATD1-4BMD    | 59.71            | 95.48            |
| ATD1-6BMD    | 73.22            | -120.83          |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| ATD1-2BND    | 80.25            | 139.04           |
| ATD1-3BND    | -55.85           | -136.96          |
| ATD1-4BND    | 67.41            | 100.80           |
| ATD1-6BND    | 72.39            | -121.43          |
| ATD1-2BTD    | 89.44            | 135.88           |
| ATD1-3BTD    | 60.60            | -167.73          |
| ATD1-4BTD    | 59.88            | 95.28            |
| ATD1-6BTD    | 73.12            | -119.47          |
| BED1-2AED    | -80.53           | -134.71          |
| BED1-3AED    | -74.32           | -131.89          |
| BED1-4AED    | -73.64           | -120.79          |
| BED1-6AED    | -71.50           | 174.72           |
| BED1-2AGD    | -67.08           | 115.40           |
| BED1-3AGD    | -73.86           | -134.36          |
| BED1-4AGD    | -73.17           | 105.74           |
| BED1-6AGD    | -72.78           | 178.89           |
| BED1-2AID    | -78.90           | -132.71          |
| BED1-3AID    | 22.09            | 129.66           |
| BED1-4AID    | -96.00           | -149.96          |
| BED1-6AID    | -71.73           | 177.57           |
| BED1-2AKD    | -78.90           | -132.71          |
| BED1-3AKD    | -67.91           | 123.95           |
| BED1-4AKD    | -72.02           | -91.90           |
| BED1-6AKD    | -71.62           | 177.68           |
| BED1-2ALD    | -82.27           | -130.48          |
| BED1-3ALD    | -67.91           | 123.95           |
| BED1-4ALD    | -71.36           | -96.20           |
| BED1-6ALD    | -73.16           | 178.80           |
| BED1-2AMD    | -67.08           | 115.40           |
| BED1-3AMD    | -74.32           | -131.89          |
| BED1-4AMD    | -68.12           | -81.46           |
| BED1-6AMD    | -72.78           | 179.02           |
| BED1-2AND    | -80.53           | -134.71          |
| BED1-3AND    | -73.86           | -134.36          |
| BED1-4AND    | -71.18           | -130.76          |
| BED1-6AND    | -71.38           | 177.67           |
| BED1-2ATD    | -82.27           | -130.48          |
| BED1-3ATD    | 22.11            | 129.64           |
| BED1-4ATD    | -68.14           | -81.54           |
| BED1-6ATD    | -65.38           | 135.14           |
| BED1-2BED    | -72.65           | 118.35           |
| BED1-3BED    | -74.13           | -132.16          |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| BED1-4BED    | -69.31           | -95.18           |
| BED1-6BED    | -75.08           | 145.16           |
| BED1-2BGD    | -71.69           | 114.40           |
| BED1-3BGD    | -79.05           | -134.47          |
| BED1-4BGD    | -71.64           | -95.58           |
| BED1-6BGD    | -72.74           | 178.28           |
| BED1-2BID    | -72.26           | 118.72           |
| BED1-3BID    | -68.24           | 132.69           |
| BED1-4BID    | -69.51           | -95.37           |
| BED1-6BID    | -70.80           | 177.03           |
| BED1-2BKD    | -72.26           | 118.72           |
| BED1-3BKD    | -80.35           | -132.75          |
| BED1-4BKD    | -65.65           | -87.90           |
| BED1-6BKD    | -67.40           | 175.28           |
| BED1-2BLD    | -81.29           | -134.88          |
| BED1-3BLD    | -80.35           | -132.75          |
| BED1-4BLD    | -71.84           | -95.92           |
| BED1-6BLD    | -73.26           | 177.97           |
| BED1-2BMD    | -71.69           | 114.40           |
| BED1-3BMD    | -74.13           | -132.16          |
| BED1-4BMD    | -78.52           | 102.60           |
| BED1-6BMD    | -72.79           | 178.54           |
| BED1-2BND    | -72.65           | 118.35           |
| BED1-3BND    | -79.05           | -134.47          |
| BED1-4BND    | -75.04           | -101.88          |
| BED1-6BND    | -73.00           | 177.56           |
| BED1-2BTD    | -81.29           | -134.88          |
| BED1-3BTD    | -68.24           | 132.69           |
| BED1-4BTD    | -66.92           | -99.01           |
| BED1-6BTD    | -73.10           | 178.36           |
| BGD1-2AED    | -89.47           | -135.75          |
| BGD1-3AED    | -80.08           | -135.53          |
| BGD1-4AED    | -115.17          | -134.92          |
| BGD1-6AED    | -70.19           | 175.57           |
| BGD1-2AGD    | -73.87           | -122.86          |
| BGD1-3AGD    | -87.26           | -134.52          |
| BGD1-4AGD    | -70.76           | -95.04           |
| BGD1-6AGD    | -72.12           | 175.40           |
| BGD1-2AID    | -88.85           | -134.69          |
| BGD1-3AID    | 46.17            | 135.16           |
| BGD1-4AID    | -115.19          | -134.92          |
| BGD1-6AID    | -69.29           | 178.26           |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ | Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|
| BGD1-2AKD    | -88.85           | -134.69          | BGD1-4BMD    | -77.44           | 103.07           |
| BGD1-3AKD    | -99.54           | -130.62          | BGD1-6BMD    | -70.97           | 177.06           |
| BGD1-4AKD    | -71.94           | -91.15           | BGD1-2BND    | -74.99           | 115.08           |
| BGD1-6AKD    | -69.03           | 178.36           | BGD1-3BND    | -93.00           | -134.83          |
| BGD1-2ALD    | -76.45           | -127.26          | BGD1-4BND    | -71.53           | -91.04           |
| BGD1-3ALD    | -99.54           | -130.62          | BGD1-6BND    | -70.43           | 179.26           |
| BGD1-4ALD    | -70.94           | -95.36           | BGD1-2BTD    | 56.44            | 141.05           |
| BGD1-6ALD    | -74.40           | 177.16           | BGD1-3BTD    | -67.35           | -77.75           |
| BGD1-2AMD    | -73.87           | -122.86          | BGD1-4BTD    | -94.94           | 93.44            |
| BGD1-3AMD    | -80.08           | -135.53          | BGD1-6BTD    | -72.51           | 178.54           |
| BGD1-4AMD    | -68.63           | -83.44           | BID1-2AED    | -78.99           | -130.91          |
| BGD1-6AMD    | -72.09           | 176.10           | BID1-3AED    | -75.86           | -130.64          |
| BGD1-2AND    | -89.47           | -135.75          | BID1-4AED    | -111.84          | -127.50          |
| BGD1-3AND    | -87.26           | -134.52          | BID1-6AED    | -87.32           | 72.66            |
| BGD1-4AND    | -71.80           | -90.82           | BID1-2AGD    | -96.77           | 78.35            |
| BGD1-6AND    | -69.48           | -179.81          | BID1-3AGD    | -78.09           | -135.10          |
| BGD1-2ATD    | -76.45           | -127.26          | BID1-4AGD    | -91.61           | 98.87            |
| BGD1-3ATD    | 46.17            | 135.16           | BID1-6AGD    | -88.42           | 83.75            |
| BGD1-4ATD    | -68.60           | -83.38           | BID1-2AID    | -79.36           | -130.70          |
| BGD1-6ATD    | -66.44           | 135.53           | BID1-3AID    | 21.45            | 124.69           |
| BGD1-2BED    | -74.99           | 115.08           | BID1-4AID    | -96.12           | -112.03          |
| BGD1-3BED    | -79.38           | -135.71          | BID1-6AID    | -89.33           | 74.04            |
| BGD1-4BED    | -114.57          | 78.46            | BID1-2AKD    | -79.36           | -130.70          |
| BGD1-6BED    | -75.13           | 171.45           | BID1-3AKD    | -94.51           | 77.57            |
| BGD1-2BGD    | 56.01            | 140.90           | BID1-4AKD    | -97.74           | 83.22            |
| BGD1-3BGD    | -93.00           | -134.83          | BID1-6AKD    | -88.69           | 71.24            |
| BGD1-4BGD    | -70.92           | -94.85           | BID1-2ALD    | -103.59          | -135.14          |
| BGD1-6BGD    | -70.55           | 177.21           | BID1-3ALD    | -63.54           | -126.84          |
| BGD1-2BID    | -79.27           | -126.07          | BID1-4ALD    | -90.64           | 101.21           |
| BGD1-3BID    | -67.35           | -77.75           | BID1-6ALD    | -88.18           | 83.72            |
| BGD1-4BID    | -78.80           | -86.26           | BID1-2AMD    | -96.77           | 78.35            |
| BGD1-6BID    | -72.45           | 179.36           | BID1-3AMD    | -75.86           | -130.64          |
| BGD1-2BKD    | -79.27           | -126.07          | BID1-4AMD    | -65.37           | -80.94           |
| BGD1-3BKD    | -109.87          | -133.65          | BID1-6AMD    | -88.38           | 82.56            |
| BGD1-4BKD    | -71.69           | -91.37           | BID1-2AND    | -78.99           | -130.91          |
| BGD1-6BKD    | -71.29           | 179.60           | BID1-3AND    | -78.09           | -135.11          |
| BGD1-2BLD    | 56.44            | 141.05           | BID1-4AND    | -96.64           | 81.82            |
| BGD1-3BLD    | -109.87          | -133.65          | BID1-6AND    | -87.85           | 71.04            |
| BGD1-4BLD    | -71.11           | -95.18           | BID1-2ATD    | -98.35           | 75.02            |
| BGD1-6BLD    | -72.57           | 179.41           | BID1-3ATD    | 21.48            | 124.69           |
| BGD1-2BMD    | 56.01            | 140.91           | BID1-4ATD    | -65.39           | -81.01           |
| BGD1-3BMD    | -79.38           | -135.71          | BID1-6ATD    | -79.10           | -174.77          |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ | Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|
| BID1-2BED    | -84.09           | 151.59           | BKD1-4AID    | -111.77          | -134.82          |
| BID1-3BED    | -74.91           | -130.80          | BKD1-6AID    | -69.99           | 179.02           |
| BID1-4BED    | -98.26           | 82.27            | BKD1-2AKD    | -90.95           | -134.61          |
| BID1-6BED    | -89.17           | 65.03            | BKD1-3AKD    | -67.49           | 129.55           |
| BID1-2BGD    | -96.00           | 128.88           | BKD1-4AKD    | -64.42           | -87.76           |
| BID1-3BGD    | -104.65          | -121.47          | BKD1-6AKD    | -69.70           | 179.41           |
| BID1-4BGD    | 27.72            | 119.75           | BKD1-2ALD    | -78.98           | -127.58          |
| BID1-6BGD    | -89.19           | 64.22            | BKD1-3ALD    | 40.21            | 136.81           |
| BID1-2BID    | -78.21           | -126.64          | BKD1-4ALD    | -62.39           | -92.80           |
| BID1-3BID    | -62.57           | -81.08           | BKD1-6ALD    | -73.64           | 176.73           |
| BID1-4BID    | -66.59           | -91.34           | BKD1-2AMD    | -72.29           | -120.41          |
| BID1-6BID    | -87.76           | 62.64            | BKD1-3AMD    | -77.36           | -134.01          |
| BID1-2BKD    | -86.98           | 146.59           | BKD1-4AMD    | -68.02           | -82.84           |
| BID1-3BKD    | -107.67          | -130.96          | BKD1-6AMD    | -72.95           | 176.53           |
| BID1-4BKD    | -97.84           | 77.24            | BKD1-2AND    | -89.96           | -134.79          |
| BID1-6BKD    | -80.33           | 145.95           | BKD1-3AND    | -87.57           | -134.08          |
| BID1-2BLD    | -95.22           | 126.76           | BKD1-4AND    | -64.36           | -87.60           |
| BID1-3BLD    | -107.67          | -130.96          | BKD1-6AND    | -76.99           | 147.28           |
| BID1-4BLD    | 27.67            | 119.69           | BKD1-2ATD    | -78.98           | -127.58          |
| BID1-6BLD    | -84.83           | -179.20          | BKD1-3ATD    | 46.37            | 135.53           |
| BID1-2BMD    | -95.42           | 125.01           | BKD1-4ATD    | -67.98           | -82.78           |
| BID1-3BMD    | -74.91           | -130.80          | BKD1-6ATD    | -72.09           | 130.75           |
| BID1-4BMD    | -91.57           | 103.45           | BKD1-2BED    | -73.58           | 116.12           |
| BID1-6BMD    | -89.05           | 64.48            | BKD1-3BED    | -76.38           | -134.01          |
| BID1-2BND    | -84.06           | 151.30           | BKD1-4BED    | -115.03          | 77.07            |
| BID1-3BND    | -111.16          | -131.47          | BKD1-6BED    | -75.18           | 144.99           |
| BID1-4BND    | -96.61           | 75.23            | BKD1-2BGD    | 59.40            | 141.27           |
| BID1-6BND    | -84.21           | -175.72          | BKD1-3BGD    | -98.21           | -135.16          |
| BID1-2BTD    | -95.22           | 126.79           | BKD1-4BGD    | -62.52           | -92.51           |
| BID1-3BTD    | -89.61           | -161.87          | BKD1-6BGD    | -71.47           | 178.03           |
| BID1-4BTD    | -79.63           | 106.96           | BKD1-2BID    | -76.53           | -124.08          |
| BID1-6BTD    | -88.09           | 63.09            | BKD1-3BID    | -66.64           | -77.45           |
| BKD1-2AED    | -89.96           | -134.79          | BKD1-4BID    | -65.34           | -90.90           |
| BKD1-3AED    | -77.36           | -134.01          | BKD1-6BID    | -72.06           | 179.25           |
| BKD1-4AED    | -111.78          | -134.85          | BKD1-2BKD    | -76.53           | -124.07          |
| BKD1-6AED    | -70.37           | 171.82           | BKD1-3BKD    | -108.39          | -134.41          |
| BKD1-2AGD    | -72.29           | -120.41          | BKD1-4BKD    | -64.18           | -88.03           |
| BKD1-3AGD    | -87.57           | -134.08          | BKD1-6BKD    | -71.36           | 178.95           |
| BKD1-4AGD    | -70.84           | 106.54           | BKD1-2BLD    | 61.25            | 142.09           |
| BKD1-6AGD    | -72.79           | 176.12           | BKD1-3BLD    | -108.39          | -134.41          |
| BKD1-2AID    | -90.95           | -134.61          | BKD1-4BLD    | -62.60           | -92.67           |
| BKD1-3AID    | 46.37            | 135.53           | BKD1-6BLD    | -72.18           | 179.11           |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ | Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|
| BKD1-2BMD    | 59.40            | 141.25           | BLD1-4ATD    | -65.18           | -83.82           |
| BKD1-3BMD    | -76.38           | -134.01          | BLD1-6ATD    | -65.86           | 133.49           |
| BKD1-4BMD    | -71.55           | 106.36           | BLD1-2BED    | 52.64            | 141.91           |
| BKD1-6BMD    | -71.83           | 177.95           | BLD1-3BED    | -78.85           | -135.75          |
| BKD1-2BND    | -73.58           | 116.12           | BLD1-4BED    | -109.52          | 75.92            |
| BKD1-3BND    | -98.21           | -135.16          | BLD1-6BED    | -73.05           | 150.20           |
| BKD1-4BND    | -64.11           | -87.86           | BLD1-2BGD    | 57.48            | 140.40           |
| BKD1-6BND    | -71.64           | 178.91           | BLD1-3BGD    | -96.53           | -134.35          |
| BKD1-2BTD    | 61.25            | 142.09           | BLD1-4BGD    | -70.06           | -95.23           |
| BKD1-3BTD    | -66.64           | -77.45           | BLD1-6BGD    | -70.58           | 176.06           |
| BKD1-4BTD    | -62.33           | -95.01           | BLD1-2BID    | -77.05           | -122.01          |
| BKD1-6BTD    | -72.16           | 178.16           | BLD1-3BID    | -60.84           | -77.82           |
| BLD1-2AED    | -91.59           | -133.88          | BLD1-4BID    | -110.81          | 76.76            |
| BLD1-3AED    | -79.57           | -135.56          | BLD1-6BID    | -69.54           | 177.60           |
| BLD1-4AED    | -88.02           | -135.38          | BLD1-2BKD    | -77.05           | -122.02          |
| BLD1-6AED    | -65.45           | -179.88          | BLD1-3BKD    | -102.92          | -132.12          |
| BLD1-2AGD    | -74.01           | -121.64          | BLD1-4BKD    | -71.05           | -91.61           |
| BLD1-3AGD    | -89.50           | -133.94          | BLD1-6BKD    | -67.72           | 156.02           |
| BLD1-4AGD    | -69.88           | -95.33           | BLD1-2BLD    | 56.97            | 140.35           |
| BLD1-6AGD    | -72.54           | 173.34           | BLD1-3BLD    | -102.92          | -132.12          |
| BLD1-2AID    | -90.96           | -133.64          | BLD1-4BLD    | -70.27           | -95.58           |
| BLD1-3AID    | 58.07            | 139.73           | BLD1-6BLD    | -69.02           | 175.76           |
| BLD1-4AID    | -108.44          | -130.23          | BLD1-2BMD    | 57.48            | 140.40           |
| BLD1-6AID    | -67.90           | 179.02           | BLD1-3BMD    | -78.85           | -135.75          |
| BLD1-2AKD    | -90.96           | -133.64          | BLD1-4BMD    | -69.65           | 107.93           |
| BLD1-3AKD    | -76.45           | -125.09          | BLD1-6BMD    | -70.97           | 176.08           |
| BLD1-4AKD    | -71.13           | -91.26           | BLD1-2BND    | 52.64            | 141.91           |
| BLD1-6AKD    | -67.50           | 179.41           | BLD1-3BND    | -96.53           | -134.35          |
| BLD1-2ALD    | -79.67           | -126.46          | BLD1-4BND    | -67.93           | -82.38           |
| BLD1-3ALD    | -76.44           | -125.09          | BLD1-6BND    | -69.51           | 174.00           |
| BLD1-4ALD    | -70.09           | -95.68           | BLD1-2BTD    | 56.97            | 140.35           |
| BLD1-6ALD    | -70.86           | 173.12           | BLD1-3BTD    | -60.84           | -77.82           |
| BLD1-2AMD    | -74.01           | -121.64          | BLD1-4BTD    | -101.13          | 90.61            |
| BLD1-3AMD    | -79.56           | -135.55          | BLD1-6BTD    | -69.77           | 174.11           |
| BLD1-4AMD    | -65.22           | -83.88           | BMD1-2AED    | -80.73           | -134.75          |
| BLD1-6AMD    | -72.49           | 174.86           | BMD1-3AED    | -75.97           | -133.50          |
| BLD1-2AND    | -91.59           | -133.88          | BMD1-4AED    | -71.75           | -119.71          |
| BLD1-3AND    | -89.50           | -133.94          | BMD1-6AED    | -70.25           | 176.89           |
| BLD1-4AND    | -102.37          | 71.77            | BMD1-2AGD    | -66.54           | 112.28           |
| BLD1-6AND    | -65.47           | 179.52           | BMD1-3AGD    | -77.00           | -135.77          |
| BLD1-2ATD    | -79.67           | -126.46          | BMD1-4AGD    | -70.39           | -95.26           |
| BLD1-3ATD    | 58.07            | 139.73           | BMD1-6AGD    | -70.66           | 178.31           |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ | Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|
| BMD1-2AID    | -78.66           | -132.46          | BMD1-4BLD    | -70.83           | -95.27           |
| BMD1-3AID    | 22.99            | 128.81           | BMD1-6BLD    | -72.53           | 178.75           |
| BMD1-4AID    | -66.11           | -113.29          | BMD1-2BMD    | -72.61           | 112.80           |
| BMD1-6AID    | -69.43           | 176.34           | BMD1-3BMD    | -75.16           | -133.82          |
| BMD1-2AKD    | -78.66           | -132.46          | BMD1-4BMD    | -78.30           | 104.21           |
| BMD1-3AKD    | -62.80           | -129.55          | BMD1-6BMD    | -70.63           | 177.42           |
| BMD1-4AKD    | -71.17           | -91.85           | BMD1-2BND    | -72.16           | 116.74           |
| BMD1-6AKD    | -69.32           | 175.87           | BMD1-3BND    | -78.61           | -134.41          |
| BMD1-2ALD    | -75.04           | -127.94          | BMD1-4BND    | -70.89           | -91.85           |
| BMD1-3ALD    | -64.54           | 117.27           | BMD1-6BND    | -70.25           | 178.34           |
| BMD1-4ALD    | -70.57           | -95.60           | BMD1-2BTD    | -74.42           | -131.63          |
| BMD1-6ALD    | -72.75           | -179.87          | BMD1-3BTD    | -66.18           | -79.67           |
| BMD1-2AMD    | -66.54           | 112.28           | BMD1-4BTD    | -78.33           | 104.22           |
| BMD1-3AMD    | -75.97           | -133.50          | BMD1-6BTD    | -72.37           | 178.74           |
| BMD1-4AMD    | -66.71           | -80.63           | BND1-2AED    | -89.78           | -136.04          |
| BMD1-6AMD    | -70.59           | 178.67           | BND1-3AED    | -80.87           | -135.83          |
| BMD1-2AND    | -80.73           | -134.75          | BND1-4AED    | -114.95          | -135.24          |
| BMD1-3AND    | -77.00           | -135.77          | BND1-6AED    | -70.85           | 175.51           |
| BMD1-4AND    | -71.04           | -91.50           | BND1-2AGD    | -74.38           | -123.05          |
| BMD1-6AND    | -69.71           | 177.29           | BND1-3AGD    | -87.12           | -134.77          |
| BMD1-2ATD    | -75.04           | -127.94          | BND1-4AGD    | -71.94           | -95.45           |
| BMD1-3ATD    | 22.99            | 128.81           | BND1-6AGD    | -72.65           | 175.70           |
| BMD1-4ATD    | -66.72           | -80.69           | BND1-2AID    | -89.39           | -134.98          |
| BMD1-6ATD    | -64.20           | 134.80           | BND1-3AID    | 45.66            | 135.35           |
| BMD1-2BED    | -72.16           | 116.74           | BND1-4AID    | -114.96          | -135.24          |
| BMD1-3BED    | -75.16           | -133.82          | BND1-6AID    | -69.92           | 178.72           |
| BMD1-4BED    | -68.24           | -95.22           | BND1-2AKD    | -89.39           | -134.98          |
| BMD1-6BED    | -75.72           | 146.13           | BND1-3AKD    | -98.38           | -132.06          |
| BMD1-2BGD    | -72.61           | 112.80           | BND1-4AKD    | -72.51           | -91.28           |
| BMD1-3BGD    | -78.61           | -134.41          | BND1-6AKD    | -69.61           | 178.91           |
| BMD1-4BGD    | -70.64           | -94.94           | BND1-2ALD    | -76.88           | -127.60          |
| BMD1-6BGD    | -70.39           | 177.09           | BND1-3ALD    | -98.38           | -132.06          |
| BMD1-2BID    | -73.54           | 116.60           | BND1-4ALD    | -72.13           | -95.78           |
| BMD1-3BID    | -66.18           | -79.67           | BND1-6ALD    | -75.14           | 176.93           |
| BMD1-4BID    | -68.44           | -95.42           | BND1-2AMD    | -74.38           | -123.05          |
| BMD1-6BID    | -72.10           | 178.90           | BND1-3AMD    | -80.87           | -135.83          |
| BMD1-2BKD    | -73.54           | 116.60           | BND1-4AMD    | -69.22           | -83.54           |
| BMD1-3BKD    | -79.78           | -133.70          | BND1-6AMD    | -72.63           | 176.29           |
| BMD1-4BKD    | -71.05           | -92.22           | BND1-2AND    | -89.78           | -136.04          |
| BMD1-6BKD    | -71.03           | 178.68           | BND1-3AND    | -87.12           | -134.77          |
| BMD1-2BLD    | -74.42           | -131.63          | BND1-4AND    | -72.36           | -90.96           |
| BMD1-3BLD    | -79.78           | -133.70          | BND1-6AND    | -70.19           | -179.49          |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ | Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|
| BND1-2ATD    | -76.88           | -127.60          | BTD1-4AGD    | 27.50            | 119.97           |
| BND1-3ATD    | 54.82            | 137.90           | BTD1-6AGD    | -74.62           | 83.07            |
| BND1-4ATD    | -69.19           | -83.49           | BTD1-2AID    | -78.05           | -129.96          |
| BND1-6ATD    | -66.80           | 135.44           | BTD1-3AID    | 21.41            | 127.94           |
| BND1-2BED    | -75.39           | 115.16           | BTD1-4AID    | -62.76           | -113.51          |
| BND1-3BED    | -80.04           | -135.79          | BTD1-6AID    | -69.11           | 177.00           |
| BND1-4BED    | -115.43          | 77.90            | BTD1-2AKD    | -78.05           | -129.96          |
| BND1-6BED    | -75.82           | 170.88           | BTD1-3AKD    | -81.51           | -62.80           |
| BND1-2BGD    | 55.62            | 140.89           | BTD1-4AKD    | -71.94           | -91.79           |
| BND1-3BGD    | -93.23           | -135.07          | BTD1-6AKD    | -68.88           | 176.78           |
| BND1-4BGD    | -72.20           | -95.27           | BTD1-2ALD    | -81.98           | -129.87          |
| BND1-6BGD    | -71.12           | 177.32           | BTD1-3ALD    | -81.51           | -62.80           |
| BND1-2BID    | -79.91           | -126.60          | BTD1-4ALD    | -71.34           | -95.70           |
| BND1-3BID    | -68.05           | -77.95           | BTD1-6ALD    | -70.76           | 177.36           |
| BND1-4BID    | -75.96           | -94.73           | BTD1-2AMD    | -74.83           | -122.24          |
| BND1-6BID    | -73.09           | 179.02           | BTD1-3AMD    | -75.32           | -129.99          |
| BND1-2BKD    | -79.91           | -126.60          | BTD1-4AMD    | -64.85           | -80.69           |
| BND1-3BKD    | -109.70          | -134.10          | BTD1-6AMD    | -71.66           | 178.56           |
| BND1-4BKD    | -72.24           | -91.43           | BTD1-2AND    | -78.20           | -130.41          |
| BND1-6BKD    | -71.86           | 179.48           | BTD1-3AND    | -76.25           | -132.77          |
| BND1-2BLD    | 56.09            | 141.02           | BTD1-4AND    | -68.57           | -87.74           |
| BND1-3BLD    | -109.70          | -134.10          | BTD1-6AND    | -66.89           | 177.04           |
| BND1-4BLD    | -72.39           | -95.61           | BTD1-2ATD    | -81.98           | -129.87          |
| BND1-6BLD    | -73.30           | 178.95           | BTD1-3ATD    | 21.40            | 127.95           |
| BND1-2BMD    | 55.62            | 140.89           | BTD1-4ATD    | -64.87           | -80.78           |
| BND1-3BMD    | -80.04           | -135.79          | BTD1-6ATD    | -65.11           | 133.40           |
| BND1-4BMD    | -77.96           | 103.14           | BTD1-2BED    | -55.48           | 153.28           |
| BND1-6BMD    | -71.57           | 177.11           | BTD1-3BED    | -74.49           | -130.48          |
| BND1-2BND    | -75.39           | 115.16           | BTD1-4BED    | -95.99           | 70.77            |
| BND1-3BND    | -93.23           | -135.07          | BTD1-6BED    | -71.88           | 148.60           |
| BND1-4BND    | -72.08           | -91.09           | BTD1-2BGD    | -73.59           | -127.71          |
| BND1-6BND    | -71.01           | 179.25           | BTD1-3BGD    | -79.24           | -133.18          |
| BND1-2BTD    | 56.09            | 141.02           | BTD1-4BGD    | 27.65            | 119.42           |
| BND1-3BTD    | -68.05           | -77.95           | BTD1-6BGD    | -71.36           | 176.31           |
| BND1-4BTD    | -83.12           | 101.95           | BTD1-2BID    | -78.16           | -126.35          |
| BND1-6BTD    | -73.17           | 178.17           | BTD1-3BID    | -62.08           | -80.94           |
| BTD1-2AED    | -78.20           | -130.41          | BTD1-4BID    | -69.22           | -95.42           |
| BTD1-3AED    | -75.32           | -129.99          | BTD1-6BID    | -70.27           | 177.78           |
| BTD1-4AED    | -67.92           | -117.35          | BTD1-2BKD    | -78.17           | -126.36          |
| BTD1-6AED    | -66.64           | 178.81           | BTD1-3BKD    | -69.69           | -123.70          |
| BTD1-2AGD    | -74.83           | -122.24          | BTD1-4BKD    | -71.90           | -92.16           |
| BTD1-3AGD    | -76.25           | -132.77          | BTD1-6BKD    | -68.74           | 156.30           |

| Dissacarídeo | $\phi(^{\circ})$ | $\psi(^{\circ})$ |
|--------------|------------------|------------------|
| BTD1-2BLD    | -80.24           | -132.72          |
| BTD1-3BLD    | -69.69           | -123.70          |
| BTD1-4BLD    | -71.57           | -95.35           |
| BTD1-6BLD    | -70.33           | 175.89           |
| BTD1-2BMD    | -73.59           | -127.71          |
| BTD1-3BMD    | -74.49           | -130.48          |
| BTD1-4BMD    | -70.91           | 108.90           |
| BTD1-6BMD    | -71.47           | 177.05           |
| BTD1-2BND    | -55.48           | 153.28           |
| BTD1-3BND    | -79.24           | -133.18          |
| BTD1-4BND    | -71.71           | -91.76           |
| BTD1-6BND    | -70.55           | 173.36           |
| BTD1-2BTD    | -80.24           | -132.72          |
| BTD1-3BTD    | -62.08           | -80.94           |
| BTD1-4BTD    | -71.06           | 108.90           |
| BTD1-6BTD    | -70.86           | 175.31           |