



SENAI CIMATEC

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM
COMPUTACIONAL E TECNOLOGIA INDUSTRIAL

Doutorado em Modelagem Computacional e
Tecnologia Industrial

Tese de Doutorado

MODELAGEM MATEMÁTICA DE
PROTEÍNAS COM REPETIÇÕES
EM TANDEM

Apresentada por: **Fernando dos Santos Silva**

Orientador: **Prof. Dr. Marcelo A. Moret**

Dezembro de 2017

Fernando dos Santos Silva

Modelagem Matemática de Proteínas com Repetições em Tandem

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial, Curso de Doutorado em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial do SENAI CIMATEC, como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial**.

Área de conhecimento: Interdisciplinar

Orientador: **Prof. Dr. Marcelo A. Moret**

SENAI CIMATEC

Salvador

SENAI CIMATEC

Ano 2017

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do Centro Universitário SENAI CIMATEC

S586m Silva, Fernando dos Santos

Modelagem matemática de proteínas com repetições em tandem / Fernando dos Santos Silva. – Salvador, 2017.

107 f. : il. color.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Albano Moret Simões Gonçalves.

Tese (Doutorado em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial) – Programa de Pós-Graduação, Centro Universitário SENAI CIMATEC, Salvador, 2018.

Inclui referências.

1. Enovelamento. 2. Repetição em tandem. 3. Fractalidade. 4. Entropia de Tsallis. 5. Fokker-Planck. 6. Derivada fracionária. I. Centro Universitário SENAI CIMATEC. II. Gonçalves, Marcelo Albano Moret Simões. III. Título.

CDD: 620.00113

Centro Universitário SENAI CIMATEC

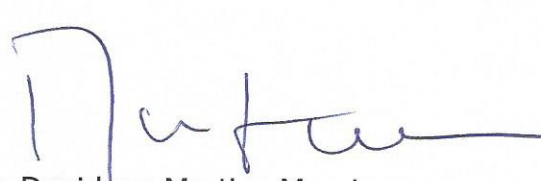
Doutorado em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial

A Banca Examinadora, constituída pelos professores abaixo listados, leu e aprovou a Tese de doutorado, intitulada "**MODELAGEM MATEMÁTICA DE PROTEÍNAS COM REPETIÇÕES EM TANDEM**", apresentada no dia 14 de dezembro de 2017, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Título de Doutor em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial.

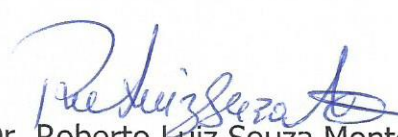
Orientador:


Prof. Dr. Marcelo Albano Moret Simões Gonçalves
SENAI CIMATEC

Membro Interno:


Prof. Dr. Davidson Martins Moreira
SENAI CIMATEC

Membro Interno:


Prof. Dr. Roberto Luiz Souza Monteiro
SENAI CIMATEC

Membro Externo:


Prof.ª Dr.ª Cecilia Veronica Nunez
INPA

Membro Externo:


Prof. Dr. Antônio Carlos Guimarães de Almeida
UFSJ

Nota sobre o estilo do PPGMCTI

Esta tese de doutorado foi elaborada considerando as normas de estilo (i.e. estéticas e estruturais) propostas aprovadas pelo colegiado do Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial e estão disponíveis em formato eletrônico (*download* na Página Web http://ead.fieb.org.br/portal_faculdades/dissertacoes-e-teses-mcti.html ou solicitação via e-mail à secretaria do programa) e em formato impresso somente para consulta.

Ressalta-se que o formato proposto considera diversos itens das normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), entretanto opta-se, em alguns aspectos, seguir um estilo próprio elaborado e amadurecido pelos professores do programa de pós-graduação supracitado.

Dedico este trabalho às minhas Rainha e Princesa,
minha razão de viver,
Ana Paula Perovano e Giovanna Perovano Silva

Agradecimentos

A meu orientador, Professor Dr. Marcelo A. Moret, pesquisador de notório saber, que acreditou em mim, compartilhando os momentos doces e amargos na construção desta tese, com a sua leitura crítica, com sugestões valiosas, e com um bom vinho recheado de sabor e saber.

Aos membros da banca examinadora, formada pelos Profs. Drs. Antônio Carlos Guimarães Almeida, Cecília Verônica Nunez, Davidson Martins Moreira e Roberto Luiz Souza Monteiro, por terem analisado cuidadosamente o texto e dado valiosas sugestões.

Ao meu amigo Gastão Florêncio Miranda Junior, a Rosa Miranda, Laura, Leila e Guga. A distância não separa as lembranças. A minha amiga Cleusiane Vieira Silva, a Jão, Joãozinho, princesa Aline e Natalino Perovano.

Agradeço ao Prof. Davidson Martins Moreira pelos poucos encontros porém frutíferos.

Ao grupo de Sistemas Complexos pelo auxílio intelectual, vocês todos fazem parte da minha formação. Aos colegas e amigos Pulga, Barata, Deputado JW, Filho, Escovão, Ângela, Titi, Diniz e Coroinha.

Não poderia deixar de agradecer à Julie Miranda dos Santos pelo apoio administrativo, que foi fundamental nesta empreitada.

Em especial a meu amigo Aloísio S. Nascimento Filho (Loló).

E por fim, e mais importante, agradeço à minha família, minha esposa Ana Paula Perovano e minha filha Giovanna Perovano Silva pelo apoio, confiança e torcida.

A todos os outros que colaboraram para a minha formação e para a realização desse trabalho, e que porventura eu tenha esquecido de mencionar aqui.

Resumo

O enovelamento de proteínas é um processo complexo que envolve muitas interações diferentes entre suas sub-unidades (aminoácidos) e com o meio solvente, assumindo uma estrutura tridimensional, ou estrutura nativa, a medida que a energia livre é minimizada. O cálculo fracionário é uma ferramenta de modelagem para descrever o comportamento de sistemas complexos envolvendo memória, efeitos não-locais e fractalidade. Neste projeto, propusemos uma nova abordagem teórica para o dobramento das proteínas de repetição em tandem supondo a existência da evolução em baixo nível fracionário. O trabalho de tese consiste na modelagem de processos físicos em que a fractalidade é baixa, ou seja, a ordem das derivadas fracionárias nas equações diferenciais está muito próximo de um número inteiro, e obedece a uma versão fracionária da equação de Fokker-Planck não linear. A solução estacionária desta equação está relacionada a perturbações de formas entrópicas não extensivas, a exemplo de uma deformação da q -gaussiana.

Palavras-chave: Enovelamento, Repetição em Tandem, Fractalidade, Entropia de Tsallis, Fokker-Planck, Derivada Fracionária.

Abstract

Protein folding is a complex process which involves many different interactions between its subunits (amino acids) and with the solvent medium, assuming a three-dimensional structure, or native structure, as free energy is minimized. Fractional calculus is a modeling tool to describe the behavior of complex systems involving memory, nonlocal effects, and fractality. In this project, we propose a new theoretical approach for the doubling of the tandem repetition proteins assuming the existence of the evolution in low-level fractionalality. The work of thesis consists of the modeling of physical processes in which the fractality is low, that is, the order of the fractional derivatives in the differential equations is very close to an integer, and obeys a fractional version of the nonlinear Fokker-Planck equation. The stationary solution of this equation is related to perturbations of non-extensive entropic forms, as in the case of a q -gaussian deformation.

Keywords: Folding, Tandem Repeats, Fractal, Fokker-Planck, Tsallis Entropy, Fractional Derivative.

Sumário

1	Introdução	2
1.1	Introdução	2
1.1.1	Definição do problema	8
1.1.1.1	Questões éticas pertinentes	8
1.1.2	Objetivo	8
1.1.2.1	Objetivos Específicos	8
1.1.3	Importância da Pesquisa	9
1.1.4	Limites e limitações	9
1.1.5	Questões e hipóteses	9
2	Estruturas de Proteínas	11
2.1	Biologia computacional	11
2.1.1	Átomos e moléculas	11
2.1.2	Geometria da molécula	11
2.1.3	Coordenadas dos átomos e Sistema de coordenadas cartesianos	11
2.1.3.1	Aminoácidos	12
2.1.3.2	Proteínas	13
2.1.3.3	Estrutura primária - A Cadeia Polipeptídica	
	15	
2.1.4	Estrutura secundária	16
2.1.4.1	Alfa-Hélice	16
2.1.4.2	Folha-Beta	17
2.1.5	Estrutura supersecundária	17
2.1.6	Estrutura terciária - junção das estruturas secundárias	17
2.1.7	Estrutura quaternária	18
2.1.8	Coordenadas do arquivo PDB	19
2.1.8.1	Raio de Giração	20
2.2	Enovelamento Protéico	20
2.3	Proteínas de repetição em tandem	22
2.4	Polialaninas	23
2.5	GROMACs	23
3	Fractal e Campo Médio	24
3.1	Funções homogêneas de uma variável	24

3.2	Fractal	25
3.3	Dimensão fractal de Massa-Raio	26
3.4	O modelo de campo médio - Flory generalizado	28
3.5	Criticalidade auto-organizada	29
3.6	Modelo de Karplus e Weaver	30
4	Cálculo Fracionário	31
4.1	Da Função Fatorial à Função Gama	31
4.1.1	Função Fatorial	31
4.1.2	A Função Gama $\Gamma(\cdot)$	32
4.1.2.1	Propriedades	32
4.1.2.2	Valores Especiais	33
4.1.3	Função de Mittag-Leffler	33
4.1.4	Derivada Local	35
4.2	Derivadas Fracionárias	37
4.3	Integral Fracionária segundo Riemann-Liouville	42
4.4	Derivada fracionária segundo Caputo	43
4.4.1	Mudança de Escalas	46
4.5	Transformada de Laplace	46
4.6	Modelos via Cálculo Fracionário	48
5	Regra da Cadeia para Derivada de Caputo com Baixo Nível Fracionário	50
5.1	Regra da Cadeia para Baixo Nível Fracionário	50
5.2	Equações Diferenciais Fracionárias de Bernoulli com Baixo Nível Fracionário	55
5.2.1	Equações Diferenciais Fracionárias de Bertalanffy-Richards com Baixo Nível Fracionário	56
5.2.2	(q, α) -Exponencial	57
6	A Equação de Fokker-Planck Fracionária com Baixo Nível Fracionário	59
6.1	Solução Estacionária	59
6.1.1	Coeficiente de Arrasto Sublinear	62
6.1.2	Coeficiente de Arrasto Sublinear II	63
7	Aplicações e Resultados	65
7.1	Análise Fractal de Proteínas com Repetição em Tandem	65
7.2	Polialaninas	71

8 Conclusão	73
Referências	77

Lista de Tabelas

2.1	Glicina	12
2.2	Propriedades dos aminoácidos	14

Lista de Figuras

2.1	Formação de um dipeptídeo a partir de dois aminoácidos	13
2.2	Arquivo FASTA da proteína PDB ID:1B3U.	16
2.3	Representação das conformações α -hélice e folha- β	17
2.4	Estrutura terciária da proteína PDB ID:1B3U.	18
2.5	Um excerto do arquivo PDB ID:1AP7.	19
3.1	Sistemas Complexos e Auto-organização.	30
4.1	Função gama $y = \Gamma(\alpha)$, α real (diverge para $\pm\infty$ quando $\alpha \in \mathbb{Z}^-$).	32
5.1	Solução analítica <i>versus</i> solução aproximada do operador $\mathcal{D}_t^{0,99}(t^4)$	51
5.2	Solução analítica <i>versus</i> solução aproximada do operador $\mathcal{D}_t^{0,99}(e^{2t})$	52
6.1	Simulação da distribuição P , dada equação (6.8), com índice entropico $q = 2, 0$, $A = 1, 0$, $B = 1, 5$ e $\alpha = 0, 5; 0, 8; 0, 9$ e $1, 0$	62
7.1	Relação Massa-Raio das 1213 proteínas de repetições em tandem.	67
7.2	Dimensão fractal das proteínas estudadas.	68
7.3	Distribuição de densidade de 1213 de proteínas TRs.	69
7.4	Área acessível ao solvente dependendo do raio de giração, com $\gamma = 0, 95 \pm 0, 01$ e o coeficiente de correlação de Pearson $0, 98$	70
7.5	14-alanina	72
7.6	18-alanina	72

Lista de Siglas

PPGMCTI .	Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP ...	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
PDB	Protein Data Bank (Banco de Dados de Proteínas)
NBR	Norma Brasileira
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ps	Picosegundo: Unidade de medida de tempo (10^{-12} segundos)
fs	Femtosegundo: Unidade de medida de tempo (10^{-15} segundos)

Lista de Símbolos

\mathbb{N}	Conjuntos dos números naturais
\mathbb{R}	Conjunto dos números reais
$\binom{\alpha}{k}$	Coefficiente binomial
$[x]$	Parte inteira de x
Γ	Símbolo de Legendre, função Gama
E_α	Função de Mittag-Leffler
$E_{\alpha,\beta}$	Função de Mittag-Leffler generalizada
E	Energia
R_g	Raio de giração
Å	Angstrom

Elementos Químicos

C	Carbono
H	Hidrogênio
N	Nitrogênio
O	Oxigênio
S	Enxofre

*“[...] la physique ne nous donne pas seulement
l’occasion de résoudre des problèmes;
elle nous aide à en trouver les moyens [...]”*

Henri Poincaré

Introdução

“One might encounter instances where using a function without derivative would be simpler than using one that can be differentiated. When this happens, the mathematical study of irregular continua will prove its practical value”.

Jean Baptiste Perrin

1.1 Introdução

Um dos grandes desafios nas ciências como a matemática, a física, a biologia, a química e a farmacologia é o problema do enovelamento de proteínas, que é a tarefa para prever a estrutura nativa da proteína somente a partir da sequência de aminoácidos. A aquisição da informação da sequência é um procedimento rápido e simples e está disponibilizada em bancos de dados virtuais. Como, por exemplo, a determinação experimental da estrutura tridimensional assumida por uma proteína é lenta e limitada a proteínas que podem ser cristalizadas numa forma adequada ou são suficientemente pequenas para ser resolvida por solução ou ressonância magnética nuclear (RMN) de estado sólido e em alguns casos por homologia ([SHORTLE, 1996](#)). Por conseguinte, são necessários algoritmos capazes de traduzir a informação linear dada pela sequência de proteína para a informação espacial definindo a estrutura nativa.

O chamado paradoxo Levinthal ([DILL, 1999](#)) é tradicionalmente invocado para explicar por que o problema do enovelamento de proteínas é tão desafiador. Considerando-se, de acordo com a hipótese de Anfisen ([ANFISEN et al., 1954](#); [ANFISEN, 1973](#); [WOOLEY; YE, 2007](#)), que o estado nativo de uma proteína corresponde a um mínimo de energia livre global, a dobra atinge este mínimo entre um grande número de conformações. Pode-se estimar que, para uma dada proteína com 100 aminoácidos, em que os aminoácidos podem assumir, por exemplo, três conformações dife-

rentes, há 3^{100} , aproximadamente 10^{47} , estados disponíveis. Supondo que a proteína acha seu estado nativo por busca aleatória, visitando um estado a cada picosegundo (10^{-12} do segundo), esta pesquisa pode levar mais tempo do que o dobro da idade estimada do universo ($4,3 \times 10^{17}$ segundos desde o Big Bang). As proteínas normalmente enovelam-se em um intervalo de tempo de microssegundos a segundos. Assim, se o cálculo da energia de uma única conformação tomou um picossegundo, o estado nativo de uma proteína não pode ser calculado a partir de pesquisa aleatória.

Uma parte significativa das proteínas tem segmentos repetidos de aminoácidos podendo ou não ser múltiplos inteiros. Cerca de 14% de todas as proteínas ([MARCOTTE et al., 1999](#)) possuem segmentos repetidos de estruturas primárias. Segundo Pellegrini, em medições no banco de dados de proteínas UniProt ([APWEILER et al., 2004](#); [PELLEGRINI; RENDA; VECCHIO, 2012](#)), existe 25% das proteínas com repetição de comprimento de pelo menos 20 aminoácidos.

Encontrar essas proteínas de repetição envolve o desenvolvimento de algoritmos ótimos para identificar estas regiões. Tais repetições de aminoácidos quando ocorrem *in tandem* (lado a lado) desencadeiam estruturas terciárias regulares, exatamente pela sua multiplicidade, de vários tamanhos e funções, acarretando em diversas classificações de famílias de proteínas de repetição ([ANDRADE; PEREZ-IRATXETA; PONTING, 2001](#)). Uma grande vantagem das proteínas de repetição são seus percursos dobráveis, que são passíveis de projetar ([MOSAVI et al., 2004](#)), em geral não encontrados nas proteínas globulares. Para compreender a melhor rota do enovelamento das proteínas se faz necessário elaborar ferramentas para deduzir ou prever a estrutura tridimensional da sequência de aminoácidos.

A fractalidade das proteínas é determinante como ferramenta para entender o enovelamento das proteínas segundo o trabalho [Moret et al. \(2005\)](#) ao analisar a dimensão fractal das cadeias de proteínas globulares em diferentes sistemas moleculares, independentemente do número de graus de liberdade e da atividade biológica, a dimensão $\delta = 2,47 \pm 0,03$ mostra o

quão compacta está a proteína globular, sendo portanto uma característica métrica intrínseca e universal. Além disso, a dimensão fractal é diferente para estruturas com ou sem ligações de hidrogênio (HELMAN; CONIGLIO; TSALLIS, 1984; MORET *et al.*, 2001), e os métodos fractais ajudam a identificar estes diferentes estados de um mesmo sistema de acordo com diferentes escalas.

O enovelamento de proteína é um problema de grande relevância interdisciplinar. A razão é que uma proteína de qualquer tamanho razoável tem um número impressionante de formas que pode adotar. No banco de dados de proteínas (PDB), a informação primária armazenada no arquivo PDB consiste em arquivos de coordenadas das moléculas biológicas. Está disponível em domínio público (<http://www.rcsb.org>) e contém cerca de 113586 proteínas com resolução atômica (em setembro de 2016) e este número continua crescendo.

Uma das questões mais importantes acerca do mecanismo de enovelamento protéico, que apresenta grande relevância na indústria biotecnológica, é a competição entre as vias de enovelamento produtivas, que geram proteínas enoveladas e funcionais e as vias de agregação, que levam ao aparecimento de agregados protéicos insolúveis (RUDOLPH; LILIE, 1996). A função biológica de várias repetições de aminoácidos, é em grande parte desconhecida, mas a sua ocorrência em proteínas tem sido associada a mais de 20 doenças hereditárias (LOBANOV *et al.*, 2016).

Uma proteína pode ser vista como uma coleção de átomos conectados uns aos outros. Um par de átomos sempre estará sujeito a forças intermoleculares associadas (em geral, forças harmônicas ou elásticas), principalmente, a distância que separa seus núcleos atômicos (VOET; VOET; PRATT, 2014). Já é sabido há muitos anos que a simulação de modelos computacionais que levam em consideração todos os átomos de uma proteína são inviáveis computacionalmente. A natureza determinista da evolução newtoniana de um sistema de muitos átomos é mascarada pela sua complexidade inerente. As proteínas se organizam em estruturas tridimensionais

específicas, através de uma infinidade de mudanças conformacionais. Mais ainda, o enovelamento de proteína é um processo complexo (DILL; CHAN, 1997; DILL, 1999; KARPLUS, 2000; MORET et al., 2002; MORET et al., 2005; MORET et al., 2009).

As propriedades físicas da matéria estão relacionados diretamente com a forma no qual os átomos interagem entre si e com o ambiente. Neste caso, o corpo considerado formado por um número finito de partículas no qual varia as distâncias relativas entre as partículas, ou seja, um sistema discreto deformável. A metodologia da Dinâmica Molecular é fundamentada nos princípios da Mecânica Clássica e fornece informações sobre o comportamento dinâmico microscópico, dependente do tempo, dos átomos individuais que compõem o sistema (HUANG, 2005). Para se obter as propriedades macroscópicas de interesse a aplicação da mecânica estatística é requerida, a qual tem a função de calcular propriedades observáveis macroscópicas (pressão, energia interna, volume, temperatura, entropia, energia livre, etc), a partir de outras microscópicas (TUCKERMAN, 2010).

O modelo mais simplificado para o estudo do dobramento de proteínas é o de sua estrutura, resultando em uma descrição muito complexa, pois envolve informações sobre cada átomo da proteína. Para que esta complexidade seja reduzida, alguns átomos podem ser omitidos ou agrupados em unidades maiores de forma a serem tratados como átomos individuais no modelo. Estas reduções afetam o nível de detalhes diminuindo a equivalência visual entre as conformações nativas real e do modelo.

Cada partícula maior é composta por partículas menores e existem as partículas que são responsáveis pelas interações entre partículas. Por exemplo, prótons e nêutrons são compostos de Quarks e o próprio elétron é uma partícula elementar que não pode ser quebrada. A força de atração entre o núcleo e os elétrons é devido à troca de “fótons”.

Em algumas situações físicas típicas, o “nível de fractalidade” é baixo, ou seja, a ordem das derivadas fracionárias das equações de evolução se desvia ligeiramente de um valor inteiro. Nestes fenômenos, a evolução das

partículas individuais é descrita por modelos determinísticos clássicos formulados por equações diferenciais que controlam a dinâmica das trajetórias de partículas individuais. Meios heterogêneos contendo partículas discretas de vários tipos e arranjos envolvem muitas complexidades em sua modelagem e caracterizações rigorosas, teórica e experimentalmente (TOFIGHI, 2012). À medida que mais partículas são adicionadas ao sistema, há cada vez mais interações, e a importância relativa de qualquer interação diminui proporcionalmente.

A natureza diferenciável dos fenômenos físicos macroscópicos, em certo sentido, é uma consequência natural da não-diferenciabilidade e aleatoriedade microscópica, devido ao papel-chave do teorema do limite central (WEST; GRIGOLINI, 2010). Isso também significa que as equações diferenciais podem ser usadas novamente na escala macroscópica, mesmo que a dinâmica microscópica seja incompatível com modelos clássicos normalmente descritos pelo cálculo de ordem inteira.

Como consequência, observamos a influência do meio ambiente na evolução da partícula, em que sofrem influência explícitas tanto de informações do passado quanto de uma vizinha próxima (em relação ao número total), são desprezadas em grandes escalas. Segundo West e Grigolini (2010), o caos na escala microscópica é transmitido como aleatoriedade para o nível macroscópico e as derivadas e integrais do cálculo ordinário devem substituídas por derivadas e integrais fracionárias no nível macroscópico.

A natureza criou complexidade através da combinação de um pequeno número de elementos simples, como os dois elementos mais comuns da estrutura secundária observados em proteínas: alfa-hélice e folha-beta. Nesse contexto, esta tese propõe analisar um conjunto de famílias de proteínas com repetição pelo seu comportamento coletivo a partir da descrição estatística do enovelamento e propor um modelo de campo médio para estas famílias. Este problema é extremamente difícil em decorrência do grande número de graus de liberdade, visto que, as proteínas consistem em milha-

res de átomos ([VOET; VOET; PRATT, 2014](#)) e suas trajetórias no espaço de configuração são essencialmente aleatórias. Em outras palavras, as séries de dados geradas por uma única proteína apresentam flutuações em uma ampla gama de escalas. Portanto, quantidades confiáveis somente podem ser obtidas, a partir de uma simulação, após análise estatística ([PIANA et al., 2011](#)).

Dessa forma, fica inviabilizado este estudo usando a metodologia da Teoria do Funcional de Densidade (TFD) (DFT - Density Functional Theory), onde a grandeza fundamental é a Densidade Eletrônica ([KOHN, 1999](#)), pois o custo computacional cresce com o tamanho do sistema, na ordem de n^3 , ou qualquer outro método quântico. Além disso, segundo [Batista et al. \(2014\)](#), a TFD escolhe um funcional de densidade para determinados sistemas, o que pode não contribuir para uma descrição satisfatória de certas propriedades moleculares, por exemplo, descrever sistemas fracamente ligados (ligações de hidrogênio). Estes tornam seu uso limitado e restrito à escolha do sistema em estudo. Avaliar uma propriedade universal num conjunto de proteínas por softwares de visualização é uma tarefa árdua e quase impossível fazer inferências devido à escala encontrada.

Segundo [Kantelhardt \(2009\)](#), em situações de equilíbrio e não equilíbrio, as flutuações naturais são frequentemente encontradas seguindo uma relação de escala em várias ordens de magnitude. Tais leis de escala permitem uma caracterização dos dados e o sistema gerador complexo por elementos de dimensionamento fractal, que podem servir como impressões digitais características dos sistemas em comparações com outros sistemas e modelos. Além disso, a análise fractal de sistemas protéicos tem sido muito utilizada e explorada há mais de trinta anos na literatura ([HELMAN; CONIGLIO; TSALLIS, 1984](#); [LEWIS; REES, 1985](#); [HAGIWARA; KUMAGAI; MATSUNAGA, 1997](#); [DEWEY, 1998](#); [MORET et al., 2001](#); [MORET et al., 2005](#); [MORET; ZEBENDE, 2007](#); [DÀVILA; PARÉS, 2007](#)) e de trabalhos e métodos decorrentes destes, os quais estabeleceram que a dimensão fractal (DF) pode ser considerada como um marcador confiável que descreve objetivamente vários parâmetros

protéicos (BANERJI; NAVARE, 2013). Apesar de inúmeras pesquisas sobre proteínas globulares, pouco se conhece acerca das proteínas com repetição em tandem.

Diante do exposto, utilizaram-se ferramentas da mecânica estatística e bioinformática para estudar o conjunto de proteínas de repetição *in tandem* (estudaremos as seguintes famílias: Anquirina, beta-Propeller, beta-Tetrafoil, Tetratricopeptídeos, Armadillo/HEAT, Ricas em Leucina).

1.1.1 Definição do problema

A proposta deste trabalho é combinar a estatística de Tsallis com a teoria fractal e cálculo fracionário para analisar proteínas com repetição em tandem enoveladas.

1.1.1.1 Questões éticas pertinentes

A presente proposta de pesquisa está em consonância com a resolução nº 466/2012 do CNS pois envolve apenas dados de domínio público de acesso irrestrito do PDB e portanto não necessita de aprovação por parte do Sistema CEP/CONEP.

1.1.2 Objetivo

Investigar modelos mecânico estatísticos que permitam a análise e interpretação das propriedades fractais de sistemas reais como as proteínas de repetição, de maneira a fornecer informações mais adequadas sobre suas propriedades físicas.

1.1.2.1 Objetivos Específicos

1. Analisar como as famílias das proteínas de repetição em tandem se compactam utilizando várias leis de escala;
2. Avaliar propriedades das proteínas a partir do cálculo fracionário utilizando a derivada de Caputo;

3. Avaliar as propriedades das proteínas que podem ser explicadas pela criticalidade auto-organizada (self-organized criticality - SOC);

1.1.3 *Importância da Pesquisa*

Um dos principais problemas da indústria farmacêutica está no desenvolvimento de novos métodos computacionais para a síntese de novas proteínas e, por conseguinte, de novos fármacos. Entender a estrutura protéica a partir da sequência de aminoácidos que se repetem pode abrir espaços para investigar métodos de síntese de proteínas, pois conforme já pontuamos a função biológica de várias repetições de aminoácidos tem sido associada a mais de 20 doenças hereditárias (LOBANOV et al., 2016).

1.1.4 *Limites e limitações*

Este trabalho se concentra em séries temporais de massas e raios de 1213 proteínas que possuem repetição lado a lado em sua sequência primária. As proteínas foram extraídas do banco de dados virtual de domínio público - PDB (URL <http://www.wwpdb.org/>).

1.1.5 *Questões e hipóteses*

A simulação de modelos atômicos envolvem muitos parâmetros e aproximações. Segue uma lista de aproximações seguidas neste trabalho e modelos como nucleação, difusão-colisão e colapso hidrofóbico.

1. A hipótese termodinâmica: considera que a estrutura terciária resulta exclusivamente de interações entre aminoácidos e o meio solvente, maximizando uma função de carácter utilitário e a natureza físico-química.
2. Na estrutura terciária, os átomos ficam situados em posições específicas espaciais e unívocos.

3. Um grupo de resíduos vizinhos começa a formar a estrutura secundária nativa, que se propaga a toda a cadeia de uma maneira gradual. A estrutura terciária surge então como consequência da estrutura secundária.
4. Os elementos de estrutura secundária formam-se cedo durante a dobragem e, independentemente, a partir da estrutura terciária, em seguida, difundem-se até colidirem e sucessivamente coalescem para dar a estrutura terciária.
5. O primeiro evento durante a dobragem é o colapso da cadeia polipeptídica, conduzido pelo efeito hidrófobo. Após o colapso, a cadeia reorganiza-se localmente para formar a estrutura secundária nativa.
6. Sistemas complexos podem ser reduzidos a uma aproximação de campo médio.
7. O processo de enovelamento da proteínas tem baixo nível fracionário.

Estruturas de Proteínas

“Science may be described as the art of systematic over simplification.”

Karl Popper

2.1 Biologia computacional

A biologia computacional compreende a utilização de técnicas computacionais e matemáticas para a resolução de problemas no domínio da Biologia. A previsão da estrutura tridimensional de proteínas é um dos problemas pesquisados na biologia computacional.

2.1.1 Átomos e moléculas

Os átomos são as unidades fundamentais dos sistemas moleculares, que no caso de proteínas, ficam restritos a quatro tipos de átomos: Carbono (C), Oxigênio (O), Hidrogênio (H) e Nitrogênio (N).

2.1.2 Geometria da molécula

A geometria de uma molécula descreve como os átomos das moléculas estão organizados no espaço. Uma molécula pode ter diversas conformações (possíveis organizações de átomos no espaço 3D). Propriedades químicas e estabilidades de moléculas também dependem de sua geometria.

2.1.3 Coordenadas dos átomos e Sistema de coordenadas cartesianas

A posição de átomos no espaço 3D pode ser descrita por coordenadas cartesianas. As coordenadas geralmente são expressas em Ångström. O comprimento de um Ångström é definido como 1×10^{-10} m. Cada átomo

é descrito como pontos no espaço 3D com três coordenadas x , y e z . Por exemplo, a Tabela (2.1) apresenta as coordenadas do aminoácido Glicina no arquivo 1AP7.pdb.

Tabela 2.1: Coordenadas da Glicina, primeiro aminoácido da proteína PDB ID 1AP7.

	x	y	z
N	-34.451	-21.600	3.949
C	-34.055	-21.304	2.544
C	-32.553	-21.190	2.376
O	-31.799	-21.354	3.335
H	-34.420	-22.095	1.905
H	-34.512	-20.373	2.242
H	-33.886	-21.027	4.608
H	-35.458	-21.380	4.091
H	-34.293	-22.607	4.160

Fonte: PDB¹.

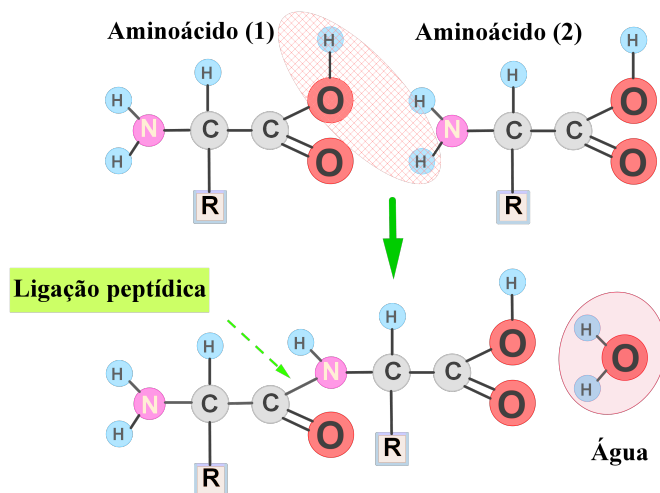
2.1.3.1 Aminoácidos

Aminoácidos são moléculas com uma estrutura básica comum, que consiste em um átomo de carbono alfa (C_α , também chamado de carbono central), um átomo de hidrogênio (H), um grupo amina (NH_2) e um grupo carboxila ($COOH$). Como o grupamento carboxila é ácido, a molécula recebe a designação de aminoácido. A estrutura possui uma cadeia lateral ou resíduo (R) que é variável, sendo este último o responsável pelas propriedades químicas de cada aminoácido.

A ligação entre dois aminoácidos sempre acontece da mesma forma: o grupo amina de um aminoácido liga-se ao grupo carboxila de outro, com a saída de uma molécula de água. A substância formada na união de dois aminoácidos é um dipeptídeo. A ligação química que mantém a união entre eles chama-se ligação peptídica. Cadeias com 10 ou menos aminoácidos são oligopeptídeos. Cadeias maiores são chamadas de polipeptídeos. O número de ligações peptídicas de uma proteína depende da quantidade de

¹ Disponível em: <<https://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1ap7>> Acesso em ago. 2015.

Figura 2.1: Formação de um dipeptídeo a partir de dois aminoácidos com a perda de uma molécula de água.



Fonte: Adaptada de Voet, Voet e Pratt (2014).

aminoácidos que ela possui. O nome deriva de *peptós*, palavra grega para digestão, pois esta é a ligação quebrada na digestão das proteínas.

Os aminoácidos são indicados quer por uma letra ou por três letras. O aminoácido Glicina, por exemplo, é rotulado como Gly ou G. Há várias maneiras para classificação de ácidos aminados². Uma sequência de aminoácidos pode então ser obtida por simples agrupamentos de 20 letras do alfabeto

$$\mathcal{A} = \{G, A, P, V, L, I, M, F, Y, W, S, T, C, N, Q, K, H, R, D, E\}. \quad (2.1)$$

2.1.3.2 Proteínas

Proteínas são formadas por longas sequências de agrupamentos de aminoácidos, ligados covalentemente entre si por ligação peptídica que se enovelam em uma estrutura tridimensional altamente específica. A função de uma proteína pode ser categorizada em cinco propósitos biológicos dife-

²A Tabela (2.2) apresenta a divisão em cinco grupos baseando-se em suas interações com a água, o seu solvente natural.

Tabela 2.2: Nomes, abreviaturas e símbolos dos 20 aminoácidos protéicos e seus respectivos códigos de três e de uma letra. As colunas H, P, N, +ve e -ve para hidrofobicidade, polar, neutro, positivo e negativo, respectivamnte.

	Aminoácido	3 letras	1 letra	H	P	N	+ve	-ve	Fórmula
1	Glicina	GLY	G	✓					$\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$
2	Alanina	ALA	A	✓					$\text{CH}_3\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
3	Prolina	PRO	P	✓					$\text{NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH-COOH}$
4	Valina	VAL	V	✓					$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
5	Leucina	LEU	L	✓					$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
6	Isoleucina	ILE	I	✓					$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
7	Metionina	MET	M	✓					$\text{CH}_3\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
8	Fenilalanina	PHE	F	✓					$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_2$
9	Tirosina	TYR	Y	✓					$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_3$
10	Triptofano	TRP	W	✓					$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$
11	Serina	SER	S		✓	✓			$\text{HO-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
12	Treonina	THR	T		✓	✓			$\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
13	Cisteína	CYS	C		✓	✓			$\text{HS-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
14	Asparagina	ASN	N		✓	✓			$\text{H}_2\text{N-CO-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
15	Glutamina	GLN	Q		✓	✓			$\text{H}_2\text{N-CO-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
16	Lisina	LYS	K		✓		✓		$\text{H}_2\text{N-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
17	Histidina	HIS	H		✓		✓		$\text{NH-CH=N-CH=C-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
18	Arginina	ARG	R		✓		✓		$\text{HN=C(NH}_2\text{)-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
19	Aspartato	ASP	D		✓			✓	$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
20	Glutamato	GLU	E		✓			✓	$\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$

Fonte: Adaptada de Voet, Voet e Pratt (2014).

rentes inclusive estrutura, transporte, mensageiro, enzimas, e anti-corpos. A função biológica de uma proteína origina-se do número, ordem e organização estrutural de aminoácidos na cadeia.

Embora exista um número imenso de proteínas, todas elas compartilham uma característica principal, sua estrutura, uma vez que, apesar de serem moléculas flexíveis de grande tamanho, quando comparadas a outras moléculas, como a água ou uma molécula de glicose, muitas delas têm capacidade para adquirir uma conformação específica, e somente sob essa conformação são biologicamente ativas.

A conformação da proteína biologicamente ativa é chamada de estado nativo da proteína. Quando elas perdem essa conformação adequada, sua atividade biológica diminui consideravelmente, chegando em muitos casos a ser insignificante (HA; BHAGAVAN, 2011; NELSON; COX, 2014; VOET; VOET; PRATT, 2014; FINKELSTEIN; PTITSYN, 2016). Precisamente, a versatilidade

funcional existente nas proteínas depende da configuração que adotam e das moléculas com as quais eles interagem. Esta característica tem sido utilizada em toda a evolução por diferentes organismos para regular a maioria das reações que ocorrem dentro dos seres vivos. Por esta razão, sabe-se que existe uma relação direta entre a estrutura das proteínas e sua função biológica. A sua atividade biológica depende de sua forma.

Conhecer a estrutura das proteínas é importante não apenas para entender como elas são formadas quimicamente, mas sim porque sua estrutura confere sua função. Muitas vezes, quando as proteínas são aquecidas a elevadas temperaturas, algumas interações químicas são rompidas e essas moléculas perdem sua forma. Dessa forma, também deixam de desempenhar sua função. Esse processo é chamado de desnaturação.

Ao considerarmos níveis mais elevados de organização estrutural, as proteínas são organizadas em dois grupos principais: as proteínas fibrosas, que possuem cadeias polipeptídicas em arranjos de folhas ou feixes, e as proteínas globulares, que possuem cadeias polipeptídicas enoveladas em formas esféricas ou globulares. Elas podem formar filamentos, lâminas (ou folhas), anéis ou esferas.

Os dois grupos são estruturalmente distintos: as proteínas fibrosas, em geral, desempenham papel estrutural e são compostas de unidades repetitivas que se associam, permitindo a formação de grandes estruturas; as proteínas globulares costumam conter diversos tipos de estruturas secundárias.

2.1.3.3 Estrutura primária - A Cadeia Polipeptídica

Estrutura primária da proteína descreve a cadeia de aminoácidos que compõem a proteína, semelhante a um colar de contas. Estes aminoácidos são numerados a partir do resíduo *N*-terminal, o que reflete a forma como os polipeptídios são sintetizados na célula (igualmente a partir do *N*-terminal). A seguir, a Figura (2.2) apresenta 168 aminoácidos da proteína anquirina PDB ID:1AP7 extraído do arquivo FASTA, formato padrão na

área de bioinformática.

Figura 2.2: Arquivo FASTA da proteína PDB ID:1B3U.

```
>1AP7 |Chain A|Number of amino acids 168
GSMLLEEVCGDRLSGAAARGDVQEVRRLLHRELVHPDALNRFGKTALQVMMFGSPAVALLELLKQGASPNVQ
DASGTSPVHDAARTGFLDTLKVLEHGADVNALDSTGSLPIHLAIREGHSSVVSFLAPESDLHHRDASGLTP
LELARQRGAQNLMDILQGHMMIPM
```

Fonte: Elaborada pelo autor.

2.1.4 Estrutura secundária

A estrutura secundária da proteína descreve o arranjo espacial de aminoácidos próximos entre si na sequência primária da proteína (PAULING; COREY; BRANSON, 1951). Linus Pauling foi o primeiro a prever a existência de alfa-hélices, e independentemente, pela dupla Halloran (1984) como sendo os padrões energeticamente favoráveis à existência do DNA. A predição foi confirmada quando a primeira estrutura tridimensional de uma proteína, mioglobina foi determinada por cristalografia de raios-X por Kendrew e Perutz (1957). As duas formas mais comuns da estrutura secundária estáveis de uma proteína são α -hélices (estrutura em forma de bastão) e folhas- β , embora existam outros padrões estruturais (ou *motifs*) também importantes, a exemplo das β -turns.

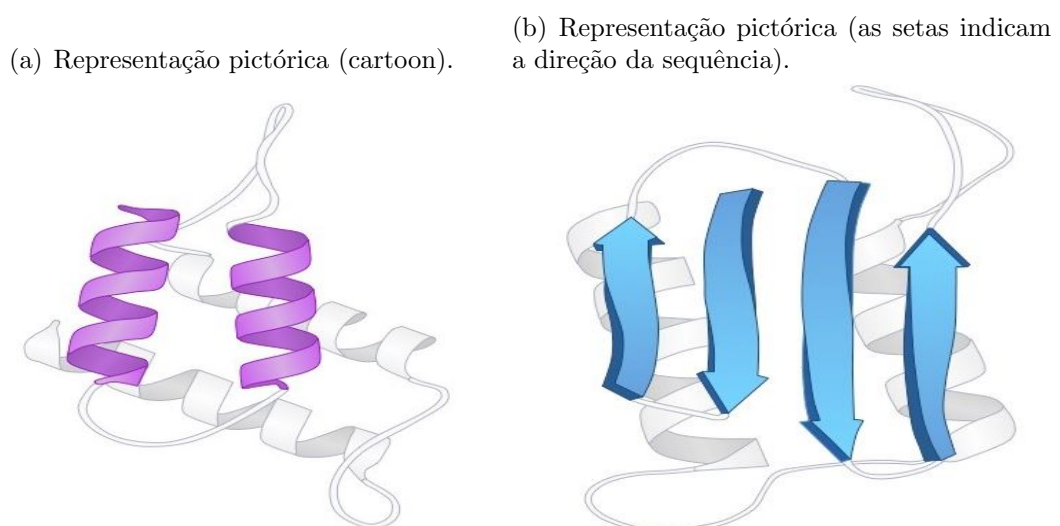
2.1.4.1 Alfa-Hélice

Numa α -hélice o esqueleto da cadeia polipeptídica forma uma estrutura helicoidal com 3,6 resíduos em cada volta, estabilizada por ligações de hidrogénio entre cada 4 resíduos, e onde todas as cadeias laterais se encontram viradas para fora. Existem outros tipos de hélice, nomeadamente a π -hélice e a hélice 3_{10} , menos estáveis e muito menos comuns do que a α -hélice. A figura (2.3) mostra uma representação pictórica da α -hélice.

2.1.4.2 Folha-Beta

Numa folha- β , diferentes segmentos do esqueleto de uma cadeia polipeptídica, ou de cadeias diferentes, encontram-se ligados por ligações de hidrogénio em que participam todos os resíduos, formando uma estrutura planar onde as cadeias laterais se encontram viradas para cima e para baixo, e nunca interagem umas com as outras. Consoante a orientação relativa dos segmentos da folha- β , esta recebe a classificação de paralela (segmentos todos orientados na mesma direcção), antiparalela (segmentos adjacentes orientados em direcções opostas) ou mista. A figura (2.3) mostra uma representação pictórica da folha- β .

Figura 2.3: Representação das conformações α -hélice e folha- β .



Fonte: Voet, Voet e Pratt (2014).

2.1.5 Estrutura supersecundária

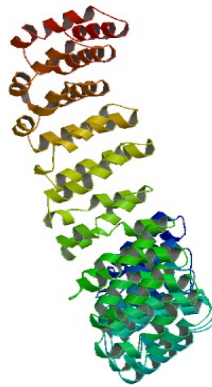
Também conhecidas como *motifs* estruturais, são combinações específicas de elementos da estrutura secundária, tais como α -*helix hairpins* e β *hairpins*.

2.1.6 Estrutura terciária - junção das estruturas secundárias

A estrutura terciária da proteína descreve arranjo tridimensional global de todos os seus átomos. Ela é formada pela combinação de estruturas

secundárias e supersecundárias. A estrutura é estabilizada principalmente pelos efeitos hidrofóbicos, ligações de hidrogênio entre cadeias polares e forças de van der Waals. A conformação tridimensional que a proteína assume no estado de mínima energia é conhecida como estrutura nativa. A Figura (2.4) mostra a estrutura terciária da proteína PDB ID 1B3U:

Figura 2.4: Estrutura terciária da proteína PDB ID:1B3U.



Fonte: Adaptada de RCSB Protein Data Bank.

2.1.7 Estrutura quaternária

Algumas proteínas podem apresentar duas ou mais cadeias polipeptídicas, cada uma denominada de “subunidades”, exibindo um nível de organização estrutural a mais. Essas proteínas são chamadas oligômeros porque possuem duas ou mais subunidades. A estrutura quaternária descreve a maneira pela qual as subunidades estão dispostas na proteína nativa.

O arranjo espacial dessas subunidades em suas formas terciárias e suas interações formam a estrutura quaternária (HA; BHAGAVAN, 2011). Dependendo da sua estrutura terciária ou quaternária, uma proteína pode ser classificada como *fibrosa* (cadeias polipeptídicas dispostas ao longo de um eixo, formando uma estrutura alongada) ou *globular* (cadeias polipeptídicas muito compactas, formando uma estrutura esférica).

2.1.8 Coordenadas do arquivo PDB

Desde o início dos anos 70, estruturas tridimensionais (3D) de macromoléculas são depositadas no PDB. O formato de arquivo PDB contém grande parte das informações sobre a estrutura 3D da proteína (ver Figura (2.5)), cuja estrutura é resolvida por técnicas de raios-X ou ressonância magnética nuclear (RMN). Cada átomo proteico é representado através de uma linha no arquivo e em cada uma destas linhas estão descritas as coordenadas (x, y, z) , em ângstroms, do centro de cada átomo da proteína.

Figura 2.5: Um excerto do arquivo PDB ID:1AP7.

```

ATOM      1  N   GLY A   1   -34.451 -21.600   3.949  1.00  0.00    N
ATOM      2  CA  GLY A   1   -34.055 -21.304   2.544  1.00  0.00    C
ATOM      3  C   GLY A   1   -32.553 -21.190   2.376  1.00  0.00    C
ATOM      4  O   GLY A   1   -31.799 -21.354   3.335  1.00  0.00    O
ATOM      5  HA2  GLY A   1   -34.420 -22.095   1.905  1.00  0.00    H
ATOM      6  HA3  GLY A   1   -34.512 -20.373   2.242  1.00  0.00    H
ATOM      7  H1   GLY A   1   -33.886 -21.027   4.608  1.00  0.00    H
ATOM      8  H2   GLY A   1   -35.458 -21.380   4.091  1.00  0.00    H
ATOM      9  H3   GLY A   1   -34.293 -22.607   4.160  1.00  0.00    H
ATOM     10  N   SER A   2   -32.116 -20.908   1.152  1.00  0.00    N
.....
.....
.....
ATOM    2506  CG  MET A 168    29.291   3.991  15.396  1.00  0.00    C
ATOM    2507  SD  MET A 168    29.787   2.282  15.683  1.00  0.00    S
ATOM    2508  CE  MET A 168    31.571   2.438  15.647  1.00  0.00    C
ATOM    2509  OXT MET A 168    29.790   5.545  11.407  1.00  0.00    O
ATOM    2510  H   MET A 168    27.148   5.101  12.737  1.00  0.00    H
ATOM    2511  HA  MET A 168    29.119   6.500  14.421  1.00  0.00    H
ATOM    2512  HB2 MET A 168    29.259   3.705  13.292  1.00  0.00    H
ATOM    2513  HB3 MET A 168    30.672   4.566  13.889  1.00  0.00    H
ATOM    2514  HG2 MET A 168    29.815   4.627  16.094  1.00  0.00    H
ATOM    2515  HG3 MET A 168    28.227   4.076  15.563  1.00  0.00    H
ATOM    2516  HE1 MET A 168    31.865   3.026  14.792  1.00  0.00    H
ATOM    2517  HE2 MET A 168    31.908   2.923  16.552  1.00  0.00    H
ATOM    2518  HE3 MET A 168    32.017   1.456  15.579  1.00  0.00    H

```

Fonte: Elaborada pelo autor.

2.1.8.1 Raio de Giração

O raio de giração R_g corresponde à distância na qual deve ser concentrada toda a massa da cadeia que resulte no mesmo momento de inércia de todo o corpo da cadeia, sendo muito utilizado pra indicar o grau de compactação da proteína. Seja uma proteína com j átomos, com vetores posição \mathbf{r}_i , temos

$$R_g^2 \cong \frac{1}{j} \sum_{i=1}^j \|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_g\|^2, \quad (2.2)$$

em que \mathbf{r}_g é seu centro de massa.

O raio de giração das moléculas protéica é uma forma de expressar a distribuição de massa no interior do volume da molécula tendo em conta o seu centro de massa e, portanto, diretamente relacionado com a conformação molecular. Não depende dos detalhes químicos das cadeias, só de sua exibibilidade. Tais grandezas exibem uma propriedades universais de escala, por exemplo, exibe um comportamento tipo lei de potência com o número de aminoácidos de uma proteína,

$$R_g \propto N^\nu, \quad (2.3)$$

onde ν é o expoente que caracteriza o tipo de difusão subjacente ao processo, com a seguinte classificação

$$\begin{cases} \nu < \frac{1}{2} & \text{(subdifusivo),} \\ \nu = u_0 > 0 & \text{(difusivo),} \\ \nu > \frac{1}{2} & \text{(superdifusivo).} \end{cases} \quad (2.4)$$

2.2 Enovelamento Protéico

O problema do enovelamento consiste em prever a conformação nativa das proteínas (conformação de menor energia livre) sob condições fisiológicas, fornecendo somente a sua sequência de aminoácidos (estrutura primária) (DILL, 1999). Por este motivo, a sequência de aminoácidos de uma proteína, de alguma forma, dita a sua estrutura terciária. Em geral,

sob condições apropriadas, as estruturas biológicas não necessitam de guias para o seu enovelamento.

Evidências experimentais e modelos teóricos sugerem que o enovelamento de proteínas é iniciado com fragmentos específicos que adotam conformações próximas à encontrada na estrutura nativa da proteína. Esses sítios, onde se inicia o enovelamento, podem ser estudados por dinâmica molecular, como no estudo realizado por [Prévost e Ortmans \(1997\)](#) com o fragmento de Barnase formado pelos resíduos 85 a 102, os quais se enovelam formando um “*beta-hairpin*”. O conhecimento dos passos iniciais do processo de enovelamento permitirá uma melhor compreensão do processo como um todo. Esses eventos iniciais dificilmente serão observados por métodos cinéticos, já que muitos desses ocorrem na ordem de milissegundos ([LEVINTHAL, 1968](#)).

A primeira tentativa de se explicar o enovelamento de proteínas por modelagem foi realizado por [Karplus e Weaver \(1976\)](#), quando propuseram o modelo de difusão e colisão. Neste modelo, a nucleação ocorre simultaneamente em diferentes partes da cadeia polipeptídica gerando microestruturas que se difundem, associam-se e chocam-se, formando subestruturas com a conformação nativa. Assim, as estruturas secundárias apresentam a capacidade de se difundirem, chocarem-se umas com as outras no polipeptídeo, até que a estrutura nativa esteja formada. Após quase vinte anos, [Karplus e Weaver \(1994\)](#) voltaram a usar seu modelo para explicar parte do enovelamento, obtendo tempos de nucleação compatíveis aos experimentais.

Elementos estruturais secundários como α -hélices e folhas- β constituem os principais componentes das proteínas. Mais ainda, uma estrutura protéica típica é um empacotamento compacto de α -hélices conectadas e/ou β -folhas concatenadas por sequências aleatórias ([PAULING; COREY; BRANSON, 1951](#)).

Os motivos que levam as α -hélices e folhas- β serem abundantes na natureza só passaram a ser elucidados a partir dos trabalhos de [Dill \(1990\)](#) e

Dill e Shortle (1991) que mostraram ser em consequência dos impedimentos estéricos, em polímeros compactados, que as estruturas secundárias são formadas.

2.3 Proteínas de repetição em tandem

A classificação estrutural das proteínas repetitivas com base nos comprimentos de repetição e a possível estrutura tridimensional dessas proteínas foi dada por Kajava (2001). As repetições de comprimento entre 20 e 50 aminoácidos são mais comumente observadas em proteínas, pois fornecem múltiplos locais de ligação. Essas proteínas não globulares formam várias dobras tridimensionais, isto é, espirais, solenóides, estruturas fechadas, etc. (KAJAVA, 2012). Exemplos de classes de proteínas com repetições em tandem: Anquirina, beta-Propeller, beta-Tetrafoil, Tetratricopeptídeos, Armadillo/HEAT, Ricas em Leucina, Kelch, entre outras. Nesta tese de doutorado foram escolhidas seis famílias, subdividas em três classes: contendo exclusivamente α -hélices, outra contendo exclusivamente folhas- β e, por último, contendo alternância de estruturas alfa e beta (α/β), conforme sugestão de Andrade, Perez-Iratxeta e Ponting (2001). A razão dessa escolha das classes estrutural é devida à sua importância nos estágios iniciais do enovelamento protéico e por serem blocos fundamentais na formação de estruturas terciárias.

Foram extraídos, de forma aleatória, 1213 arquivos de proteínas da base de dados *Protein Data Bank* (PDB)³. A saber, as famílias são: Anquirina, beta-Propeller, beta-Tetrafoil, Tetratricopeptídeos, Armadillo/HEAT e Ricas em Leucina.

Foi utilizado código em linguagem C (MORET et al., 2009) para extrair: massa, raio médio e distâncias máximas de cada uma das proteínas. O programa SURFMDS (MORET; ZEBENDE, 2007) foi utilizado para o cálculo da área de superfície acessível ao solvente das proteínas, com raio da esfera de prova de 1.4 Å.

³Endereço eletrônico <http://www.rcsb.org/pdb/>

2.4 Polialaninas

A alanina é um aminoácido com a cadeia lateral consistindo apenas de um carbono (C_β), na forma de metil (CH_3). As polialaninas são ideais para essa simulação por serem relativamente simples e apresentarem estrutura secundária definida. Simulações com polialaninas de 16 ([SUNG, 1994](#)) e 20 resíduos de aminoácidos ([MORET et al., 2002](#)) mostram que esses polipeptídeos se apresentam na forma de α -hélice quando a constante dielétrica do meio é baixa ou quando o solvente (água) é simulado átomo a átomo.

2.5 GROMACs

Existe uma série de programas destinados a realização de simulações de Dinâmica Molecular disponíveis. Optamos pelos softwares de simulação e análise contidos no pacote (livre) GROMACs ([PRONK et al., 2013](#)).

Fractal e Campo Médio

Haverá alguma razão para a geometria não descrever o formato das núvens, das montanhas, das árvores, ou dos rios?

B. Mandelbrot

Neste capítulo, apresentamos conceitos essenciais da teoria de campo médio e o modelo de Flory generalizado. Aborda-se, ainda que muito sucintamente, noções sobre criticalidade auto-organizada e o modelo de difusão e colisão.

3.1 Funções homogêneas de uma variável

A percepção do objeto depende profundamente da escala em que ele é observado. Entendemos mudança de escala uni-dimensional a uma transformação linear $T : x \in \mathbb{R} \mapsto \lambda x \in \mathbb{R}$, com $\lambda > 0$.

Uma função da forma $f(x) = x^D$, onde D é uma constante, é chamada função potência. A seguinte operação mostra a natureza livre de escala da função potência

$$\frac{f(\lambda x)}{f(x)} = \frac{(\lambda x)^D}{x^D} = \lambda^D. \quad (3.1)$$

Observe que na Eq. (3.1), o termo à direita não depende de x , ou melhor, é um fator de escala na imagem da função f . Isso significa que o mesmo resultado λ^D é sempre visto em todos os níveis de escala de x . Por isso, é consistente com o conceito de um objeto fractal que, ao vê-lo em todos os níveis de escala, o objeto é o mesmo, independente da mudança de escala utilizado em x .

A forma da função potência é chamada função homogênea. Em termos gerais, uma função f é dita homogênea se, para todo os valores do parâmetro λ ,

$$f(\lambda x) = g(\lambda)f(x), \quad (3.2)$$

onde g é uma função a determinar, em termodinâmica ela é denominada *função escala*.

A função escala da Eq. (3.2) não é arbitrária, sob as condições de continuidade da f e suavidade da g (STANLEY, 1971; ADDISON, 2000), a única possibilidade para g é ser uma função potência

$$g(\lambda) = \lambda^p, \quad (3.3)$$

onde o parâmetro p é chamado *grau da homogeneidade*. Vamos nos reportar com o termo lei de potência a forma da Eq. (3.3). Assim, uma função homogênea obedece

$$f(\lambda x) = \lambda^p f(x). \quad (3.4)$$

Por exemplo, se a variável y segue uma lei de potência na variável x , então existem constantes k e D tais que $y = kx^D$, ou simplesmente, $y \propto x^D$.

3.2 Fractal

Um fractal é um conjunto matemático que tipicamente exhibe padrões auto-similares, isto é, são invariantes segundo uma transformação por escala isotrópica, ou seja, quando todos os seus eixos são reescalados por um mesmo fator. Isso significa que eles são formados por partes que são idênticas ao todo (MANDELBROT, 1982; FALCONER, 2005). Eles apresentam três características básicas que os formam e os definem: auto-semelhança em escala, complexidade infinita e dimensão fractal, sendo esta última a mais importante para o estudo das proteínas TRs.

A palavra “fractal” foi introduzida por Benoit B. Mandelbrot (MANDELBROT, 1982) para caracterizar figuras geométricas que não podem ser descritas por meio da geometria convencional, dita Euclidiana. Existem várias maneiras de se definir um fractal. Talvez a mais simples seja uma forma em que as partes são semelhantes ao todo, ou seja, ao se selecionar uma pequena parte do objeto, ele revela as características do objeto inteiro. É útil considerar um fractal como um conjunto que possui algumas

propriedades como as listadas abaixo, ao invés de procurar uma definição mais precisa que quase certamente excluirá alguns casos interessantes.

Um conjunto F é um fractal se ele satisfizer a maioria dos seguintes quesitos (FALCONER, 2005):

1. F tem uma “estrutura fina”, isto é, contém detalhes a escala arbitrariamente pequena e quanto mais se amplia a sua imagem, mais detalhes é possível observar.
2. F é muito irregular para ser descrito em linguagem geométrica tradicional, tanto local como globalmente.
3. F tem alguma forma de auto-semelhança, talvez aproximada ou estatística, isto é, contém cópias de si próprio em várias escalas. Na natureza, o intervalo de escalas a que o fractal se representa dentro de si mesmo é limitado.

3.3 Dimensão fractal de Massa-Raio

A invariância de escala na lei de potência permite a realização de estatísticas sobre as diferentes escalas de observação para assim estimar o expoente característico de um determinado sistema ou fenômeno. Dentre os sistemas e fenômenos em que essas leis de escala podem ter aplicação, podemos citar sistemas biológicos como leis alométricas e aplicações em polímeros (ISAACSON; LUBENSKY, 1980), extinção de espécies e crashes de bolsas de valores (GLERIA; MATSUSHITA; SILVA, 2004), fractais (MANDELROT, 1982; AVNIR et al., 1998), distribuições de probabilidade com comportamentos livres de escala, entre muitos outros.

Nos fractais, o cálculo das dimensões permite obter valores fracionados para definir objetos e figuras com características dimensionais que transitam entre as dimensões clássicas ou topológicas: zero para pontos, um para retas e curvas, bidimensional para planos e dimensão três para os sólidos.

A definição matemática de Dimensão Fractal é devido a Hausdorff e não foi objeto de nosso estudo. Nossa abordagem operacional é muito des-

complicada: o modelo massa-raio. Para medir a dimensão fractal de uma família de proteínas utiliza-se, para estimativa, diversas esferas concêntricas de raios crescentes (caixas) ao redor do centro de massa, com proteínas de diferentes tamanhos, massas (M) e raios (R) e obtendo uma relação em que a massa é uma função do raio. A dimensão de fractal de massa (D) fica determinada pela lei de potência (GOMES, 1987), ver também (DEWEY, 1998).

$$M = kR^D, \quad (3.5)$$

ou sob transformação logarítmica (linearizando), torna-se

$$\log M = D \log R + \log k, \quad (3.6)$$

$$(y = ax + b) \quad (3.7)$$

- M é a massa;
- k é uma constante de proporcionalidade;
- R é o raio;
- D é a dimensão fractal.

Muitos são os exemplos de estruturas de dimensão não-inteira, uma vez que poucos objetos são retas, planos ou esferas perfeitas. A dimensão fractal pode apresentar valores fracionários que dependem do sistema: $1 < D < 2$ para uma curva ou $2 < D < 3$ para superfície. As estruturas fractais ramificadas (como uma árvore) e porosas (como uma esponja) são ditas fractais de massa e de poros, respectivamente.

A dimensão fractal representa o nível de complexidade e de ocupação do espaço euclidiano por um objeto fractal. Num experimento didático Gomes (1987) estudou a dimensão fractal de bolas de papel amassado encontrando $D = 2,51 \pm 0,19$. Nos últimos anos, houve um grande interesse na aplicação da teoria fractal na estrutura terciária das proteínas (STAPLETON et al., 1980; LEWIS; REES, 1985; IANNACCONE; KHOKHA, 1996; DEWEY, 1998). Embora o uso de fractais em famílias (ou subfamílias) de proteínas seja

recente (MORET et al., 2005; MORET; ZEBENDE, 2007; MORET et al., 2009; MORET, 2011; PHILLIPS, 2009a; PHILLIPS, 2009b; PHILLIPS, 2014).

3.4 O modelo de campo médio - Flory generalizado

Nesse modelo, a energia total associada com a estrutura dobrada da proteína é da forma, (MORET et al., 2009)

$$E = E_{el} + E_{sa}. \quad (3.8)$$

A energia livre do processo apresenta-se como a soma de uma energia elástica (entrópica) E_{el} mais uma energia de repulsão (auto-exclusão) E_{sa} . A energia elástica $E_{el} = \frac{1}{2}kR^n$, com $k > 0$ é uma constante elástica efetiva, está associada a fatores entrópicos envolvidos no enovelamento e nas interações hidrofóbicas que tem sua origem microscópica no princípio de exclusão de Pauli que tende a privilegiar configurações estendidas da proteína com uma força elástica para dentro

$$F_{el} = -\frac{\partial E_{el}}{\partial R} = -\frac{1}{2}nR^{n-1}. \quad (3.9)$$

A outra parcela E_{sa} , provém da interação de dois corpos e, consequentemente, é proporcional ao quadrado da densidade média de massa $\rho = \frac{M}{V}$. Por sua vez,

$$E_{sa} \propto M^2 \times R^{-3} \quad (3.10)$$

corresponde a uma força não-linear repulsiva de curto alcance

$$F_{sa} = -\frac{\partial E_{sa}}{\partial R} \propto \frac{M^2}{R^4}. \quad (3.11)$$

Quando a massa segue a lei de potência $M \propto R^D$, a Equação (3.11) também segue a lei de potência

$$F_{sa} \propto R^{2D-4}. \quad (3.12)$$

Das equações (3.9) e (3.12) a energia é função apenas do raio R e ao

minimizar a energia total, $dE/dR = 0$, obtemos a excepcional relação entre os expoentes de escala $D = D(n) = \frac{3+n}{2}$.

3.5 Criticalidade auto-organizada

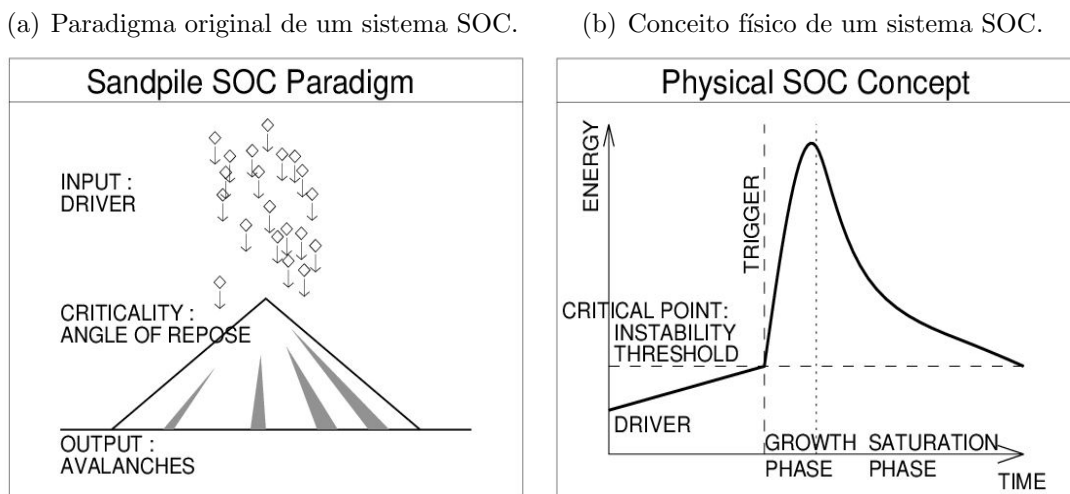
A definição original do termo criticalidade auto-organizada (SOC, do inglês self-organized criticality) foi inspirada por uma simulação numérica em geologia de um sistema dinâmico que imitava avalanches (BAK; TANG; WIESENFELD, 1987). Os autores afirmavam que há uma classe de sistemas na natureza que entram em estado crítico ao longo de sua própria evolução dinâmica.

Um sistema SOC é um estado crítico de dissipação não linear de energia que continuamente e lentamente dirigido para um valor crítico de limiar de estabilidade do sistema, produzindo leis de escala, difusividade fractal e avalanches intermitentes com distribuição seguindo uma lei de potência (ASCHWANDEN, 2014).

A criticalidade auto-organizada é um fenômeno que aparece em sistemas que evoluem naturalmente para um estado crítico sem qualquer sensibilidade a ajustes de parâmetros ou disposições da configuração inicial. Entretanto, neste estado crítico, o sistema é altamente susceptível a pequenas mudanças ou ruídos. Outras propriedades são: Existência de um longo período transiente, as correlações espacial e temporal exibem escala tipo lei de potência e há instabilidades denominadas avalanches. A ocorrência de SOC está relacionada com comportamento estatístico estacionário. Entretanto, neste estado crítico, o sistema é altamente susceptível a pequenas mudanças ou ruídos, que podem provocar reações totalmente imprevisíveis (CARNEIRO; CHARRET, 2005).

O significado do termo “criticalidade” pode ser, mais geral, de um “ponto crítico”, que inclui quase qualquer sistema não-linear com um limite de instabilidade (global), Fig. 3.2(a). Além disso, um sistema SOC deve ser auto-organizável sem controle externo, que traz o sistema de volta ao ponto crítico após cada “avalanche”. Assim, podemos dizer que um sistema SOC possui equilíbrio energético entre a entrada orientada lentamente e a

Figura 3.1: Sistemas Complexos e Auto-organização.



Fonte: [Aschwanden et al. \(2016, p. 9\)](#).

saída de avalanche (espontânea), e assim a energia é conservada no sistema, na média do tempo ([ASCHWANDEN et al., 2016](#)).

3.6 Modelo de Karplus e Weaver

No modelo de difusão-colisão de dobramento de proteínas ([KARPLUS; WEAVER, 1976](#); [KARPLUS; WEAVER, 1979](#); [BASHFORD et al., 1988](#)) a proteína é modelada usando uma coleção de esferas conectadas por fios flexíveis. As esferas representam os elementos estruturais secundários como: α -hélices ou folhas- β , chamados microdomínios, que compõem a proteína. O processo de dobragem a partir de uma proteína completamente desdobrada para o estado nativo é realizado através do solvente por meio de difusão, de colisão e, finalmente, a coalescência dos microdomínios. O estado da proteína é definido pelo número de emparelhamentos (interações hidrofóbicas) entre os microdomínios.

Cálculo Fracionário

Não se preocupe com suas dificuldades em Matemática, posso assegurar-lhes que as minhas são bem maiores.

Albert Einstein.

Este capítulo tem como objetivo principal estabelecer a nomenclatura básica do Cálculo Fracionário e apresentar fatos de seu contexto histórico.

Para entender as definições dos operadores fracionários é necessário introduzir algumas funções que, como se verá adiante, desempenham um papel muito importante na teoria da derivação e integração de ordem arbitrária. Estas funções são a função Gama de Euler e a função de Mittag-Leffler.

4.1 Da Função Fatorial à Função Gama

4.1.1 Função Fatorial

A forma da função fatorial, $n!$, consiste no produto de todos os inteiros positivos menores ou iguais a n , da seguinte forma

$$n! = \begin{cases} n(n-1)(n-2)\dots 3 \cdot 2 \cdot 1, & n = 1, 2, 3, \dots \\ 1, & n = 0 \end{cases} \quad (4.1)$$

onde por definição, $0! = 1$.

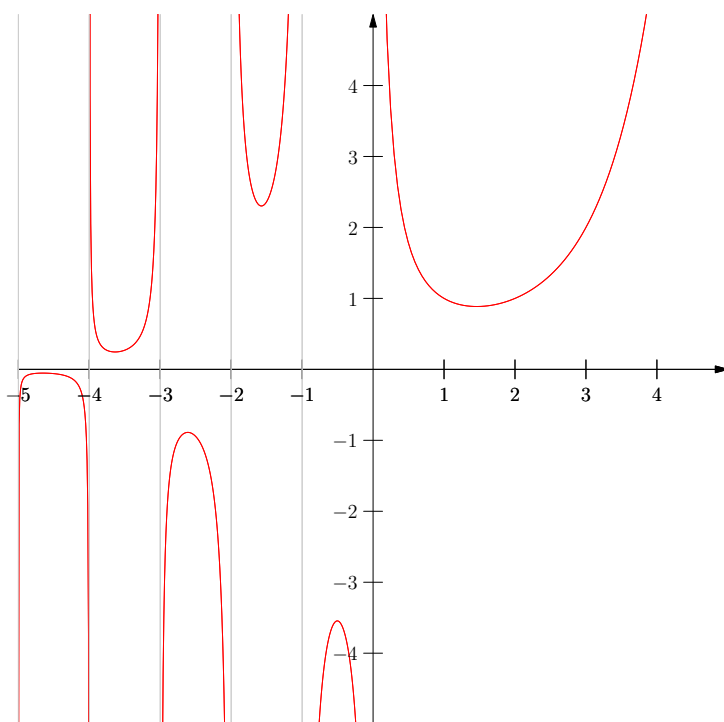
[Euler \(1738\)](#) demonstrou que não há uma expressão *elementar* convencional para fatorial de um número real positivo. Ou seja, não é possível que, num número finito de passos, construir tal função através das funções algébricas, função exponencial ou da função logarítmica, aplicando as operações de adição, subtração, multiplicação, divisão e composição de funções.

4.1.2 A Função Gama $\Gamma(\cdot)$

A Função Gama (Euler¹) foi introduzida por L. Euler em 1729, como função de variável real, exceto para os inteiros não positivos. A definição foi proposta através da função chamada de Euler de segunda espécie:

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^{\infty} e^{-s} s^{\alpha-1} ds, \quad \alpha \in \mathbb{R} \setminus \mathbb{Z}_*^-. \quad (4.2)$$

Figura 4.1: Função gama $y = \Gamma(\alpha)$, α real (diverge para $\pm\infty$ quando $\alpha \in \mathbb{Z}^-$).



Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1.2.1 Propriedades

A equação (4.2) é frequentemente referida como a função fatorial generalizada. A partir da definição podemos escrever

$$\Gamma(\alpha + 1) = \int_0^{\infty} e^{-s} s^{\alpha} ds = \alpha \Gamma(\alpha). \quad (4.3)$$

¹ Segundo Boyer e Merzbach (2011), o termo “Função Gama” e a notação Γ foram introduzidos em 1811 por Adrien-Marie Legendre (1752-1833).

No caso particular em que $\alpha = n \in \mathbb{N}_*$ temos

$$\Gamma(n + 1) = n!, \quad (4.4)$$

o que nos sugere que a função gama é uma generalização da função fatorial.

4.1.2.2 Valores Especiais

Casos particulares, isto é, valores especiais do argumento α são, por exemplo

(i) $\Gamma(1) = 1$ e $\Gamma(\frac{1}{2}) = \sqrt{\pi}$.

(ii) $\Gamma(\alpha)\Gamma(1 - \alpha) = \frac{\pi}{\sin \pi\alpha}$, válida para todo $\alpha \in \mathbb{R} \setminus \mathbb{Z}$.

(iii) $\lim_{\alpha \rightarrow 0} \alpha\Gamma(\alpha) = 0$.

(iv) Para $0 < \alpha < 1$, $1 < \Gamma(\alpha) < \frac{1}{\alpha}$.

(v) A função $\frac{1}{\Gamma(\alpha)}$ está definida para todo $\alpha \in \mathbb{R}$ e se anula nos pontos $0, -1, -2, \dots$

4.1.3 Função de Mittag-Leffler

Assim como a natureza da função exponencial é a solução de equações diferenciais de ordem inteira, a função Mittag-Leffler tem um papel análogo para solução de muitas equações diferenciais de ordem não inteira. No início do século passado, Gösta Magnus Mittag-Leffler apresentou a função inteira

$$E_\alpha(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + 1)}, \quad z \in \mathbb{C}, \Re(z) > 0, \quad (4.5)$$

que leva seu nome, e investigou suas propriedades básicas ([MITTAG-LEFFLER, 1903](#); [MITTAG-LEFFLER, 1904](#); [MITTAG-LEFFLER, 1905](#)). Para $0 < \alpha < 1$, ela interpola a função exponencial e a função hipergeométrica $\frac{1}{1-z}$. É fácil ver que a função de Mittag-Leffler é uma generalização da função exponencial, pois quando $\alpha = 1$ temos $E_1(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(k+1)} = \exp(x)$.

Além disso, a restrição de E_α a \mathbb{R} é estritamente crescente, como observado em [Cong, Son e Tuan \(2014\)](#) e [Hilfer e Seybold \(2006\)](#). Além disso, a função restrição $E_\alpha : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ é bijetora, diferenciável e vale

$$\lim_{z \rightarrow \infty} E_\alpha(z) = \infty \quad \text{and} \quad \lim_{z \rightarrow -\infty} E_\alpha(z) = 0. \quad (4.6)$$

A função de Mittag-Leffler tem uma representação integral da forma

$$E_\alpha(x) = \int_C \frac{t^{\alpha-1} e^t}{t^\alpha - x} dt$$

Essa função também foi investigada e generalizada por outros pioneiros como A. [Wiman \(1905\)](#), que apresentou a função de Mittag-Leffler com dois parâmetros, α e β , da forma

$$E_{\alpha,\beta}(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)}, \quad (4.7)$$

com $\alpha, \beta \in \mathbb{C}$, $\Re(\alpha) > 0$. Também é conhecida como função de Wiman. Foi esquecida por mais de cinquenta anos e foi retomada por [Agarwal \(1953\)](#), [Humbert \(1953\)](#), e vários outros.

Como caso especial, a função de Mittag-Leffler com um parâmetro é obtida para $\beta = 1$, isto é, $E_{\alpha,1}(x) = E_\alpha(x)$. Outra relação importante entre as funções Mittag-Leffler com um e dois parâmetros é dada por

$$E_{\alpha,\alpha+1}(z) = \frac{1}{z} [E_\alpha(z) - 1]. \quad (4.8)$$

[Hille e Tamarkin \(1930\)](#) apresentaram uma solução da equação integral de Abel da segunda espécie

$$\varphi(t) - \frac{\lambda}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t \frac{\varphi(s)}{(t-s)^{1-\alpha}} ds = f(t), \quad 0 < t < 1 \quad (4.9)$$

em termos da função de Mittag-Leffler.

Uma pesquisa, feita em 31 de outubro de 2017 com a palavra *Mittag-Leffler*, nas bases de dados eletrônicas Scielo, ScienceDirect, Zentralblatt

MATH, American Mathematical Society (AMS) websites, JSTOR e Google Acadêmico, retornaram 10, 2625, 106, 2363, 10700, 1700 e 28000 citações, respectivamente. Desafortunadamente, mesmo aparecendo num número expressivo nos bancos de dados, esta função é negligenciada pela comunidade científica em geral e, em particular, nos cursos de graduação. Em vários livros importantes de coleções de fórmulas como [Abramowitz \(1972\)](#), [Gradshteyn e Ryzhik \(2014\)](#) são ignoradas, como também são ignoradas nos manuais de transformadas integrais de Laplace.

4.1.4 Derivada Local

A definição usual da derivada de função f no ponto a , o qual se denotará pelo operador D é dada pelo limite do quociente de Newton

$$D_x f(a) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(a+h) - f(a)}{h}. \quad (4.10)$$

Para a derivada de uma função, Euler ([ATANGAN, 2015](#)) usa a notação de operador diferencial D , que é aplicado a uma função para dar a primeira derivada $D_x f$, o subscrito x é anexado ao operador para evidenciar a variável independente x . A segunda derivada é denotada $D_x^2 f$, e a n -ésima derivada é denotada $D_x^n f$.

Existem outras notações usadas para se referir a derivada de uma função. Por exemplo, a notação introduzida por Gottfried Leibniz. Ela é comumente usada quando a equação $y = f(x)$ é vista como uma relação funcional entre variáveis dependentes e independentes. A notação de Leibniz torna essa relação explícita ao escrever a derivada como

$$\frac{dy}{dx}, \quad \frac{df}{dx}, \quad \text{ou} \quad \frac{d}{dx} f, \quad (4.11)$$

e foi considerado como um quociente infinitesimal. Derivadas de ordem superior são expressas usando a notação:

$$\frac{d^n y}{dx^n}, \quad \frac{d^n f}{dx^n}, \quad \text{ou} \quad \frac{d^n}{dx^n} f, \quad (4.12)$$

para a n -ésima derivada de $y = f(x)$ (em relação a x). Segundo [Boyer e Merzbach \(2011\)](#), esta notação original é usada em toda a matemática. Notavelmente, ele generaliza a regra da derivada do produto, demonstrando que para f e g funções n -vezes diferenciáveis, então a n -ésima derivada do produto $f \cdot g$ é dada por (*fórmula de Leibniz*)

$$D_x^n(f \cdot g) = \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} D_x^k f \cdot D_x^{n-k} g. \quad (4.13)$$

Isto pode ser provado usando a regra do produto usual

$$D_x(f \cdot g) = \frac{df}{dx} \cdot g + f \cdot \frac{dg}{dx}. \quad (4.14)$$

e a indução finita.

Uma primeira aproximação do conceito de derivada fracionária pode ser realizada a partir da definição clássica de derivadas

$$D_x^2 f(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f'(x+h) - f'(x)}{h} \quad (4.15)$$

$$\begin{aligned} &= \lim_{h_1 \rightarrow 0} \frac{\lim_{h_2 \rightarrow 0} \frac{f(x+h_1+h_2) - f(x+h_1)}{h_2} - \lim_{h_2 \rightarrow 0} \frac{f(x+h_2) - f(x)}{h_2}}{h_1} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x+2h) - 2f(x+h) + f(x)}{h^2} \end{aligned} \quad (4.16)$$

$$= \lim_{h \rightarrow 0} \left\{ \frac{T(h) - \mathbf{1}}{h} \right\}^2 f(x) \quad (4.17)$$

Na última igualdade $(\mathbf{1}f)(x) = f(x)$ é o operador de identidade, e

$$[T(h)f](x) = f(x+h) \quad (4.18)$$

é o operador de translação. A n -ésima iterada de T dá

$$[T^n(h)f](x) = f(x+nh). \quad (4.19)$$

Por indução finita se obtém que as derivadas de ordem superior é dada por

$$\begin{aligned} D_x^n f(x) &= \lim_{h \rightarrow 0} \left\{ \frac{T(h) - \mathbb{1}}{h} \right\}^n f(x) \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\sum_{k=0}^n (-1)^k \binom{n}{k} f(x + (n-k)h)}{h^n} \end{aligned} \quad (4.20)$$

onde, o coeficiente binomial $\binom{n}{k} = \frac{n!}{k!(n-k)!}$, $0 \leq k \leq n$.

Outra generalização utiliza a diferença finita regressiva $(\Delta_h f)(x) = f(x) - f(x-h)$ e o operador translação $[L(h)f](x) = f(x-h)$. A n -ésima iterada é dada por

$$\begin{aligned} D_x^n f(a) &= \lim_{h \rightarrow 0} \left\{ \frac{\mathbb{1} - L(h)}{h} \right\}^n f(x) \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^n} \sum_{k=0}^n (-1)^k \binom{n}{k} f(x - kh) \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\Delta_h^n f(x)}{h^n}. \end{aligned} \quad (4.21)$$

que exhibe a semelhança com a fórmula binomial com Δ^n ([BURDEN; FAIRES, 2011](#))

$$\Delta_h^n f(x) = \sum_{k=0}^n (-1)^k \binom{n}{k} f(x - kh). \quad (4.22)$$

Esta ideia foi proposta por Liouville e resgatada por Grünwald ([HILFER et al., 2008](#), p. 11) para criar uma derivada fracionária com base em limites de quocientes generalizados.

4.2 Derivadas Fracionárias

A primeira informação sobre a existência de uma derivada da ordem $1/2$ data de 1695, numa carta de L'Hopital's para Leibniz, a que Leibniz profetizou: “*Este aparente paradoxo permitirá, no futuro, extrair consequências interessantes*”. Mas, foi [Euler \(1738\)](#) que introduziu a primeira generalização da derivada ordinária, verificando que a derivada fracionária fazia

sentido para a função de poder x^α e deduz a seguinte expressão

$$\frac{d^{1/2}x}{dx^{1/2}} = \sqrt{\frac{4x}{\pi}}. \quad (4.23)$$

Porém, a primeira referência formal a derivada de ordem arbitrária (ROSS, 1977; CAMARGO; OLIVEIRA, 2015) aparece no livro de cálculo diferencial por Silvestre F. Lacroix² (1765-1843), de 1819, em sua obra “*Traité du calcul différentiel et du calcul intégral Tome 3*”, com mais de 800 páginas. O autor dedicou menos de duas páginas (LACROIX, 1819, p. 409-410) para obter que a função $y = x^m$ tem derivada de ordem fracionária. Para tanto, Lacroix desenvolveu os seguintes passos, partindo de $f(x) = x^m$, determinou a n -ésima derivada:

$$D_x^n f(x) = D_x^n x^m = \frac{m!}{(m-n)!} x^{m-n}, \quad (4.24)$$

com m e n inteiros positivos e $m \geq n$. Em seguida, substituiu o fatorial na fórmula (4.24) pela função Gama³ $\Gamma(\cdot)$, que generaliza a função fatorial para $\mathbb{C} - \mathbb{Z}_-$. Depois, n por $\alpha \in (0, 1)$, m por um número β real positivo qualquer e supondo $x > 0$, obteve a seguinte fórmula para derivada fracionária

$$D_x^\alpha x^\beta = \frac{\Gamma(\beta+1)}{\Gamma(\beta-\alpha+1)} x^{\beta-\alpha}. \quad (4.25)$$

Surpreendentemente, esta definição dá um valor diferente de zero para a derivada fracionária de uma função constante

$$D_x^\alpha 1 = D_x^\alpha x^0 = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} x^{-\alpha} \neq 0. \quad (4.26)$$

Um caso particular da equação acima pode ser obtido tomando-se $\alpha =$

²Nas palavras de Domingues (DOMINGUES, 2008, p. 1) “Não era um matemático proeminente, no sentido de alguém que cria (ou descobre) novas matemáticas, mas ele certamente era o autor do livro matemático mais influente do século XIX. (...) dedicou sua carreira ao ensino de matemática (...) como um escritor de livros didáticos prolífico (referência de várias gerações de pesquisadores)”.

³Sem esse nome na época. Reproduzida aqui com a moderna notação de Legendre Γ .

0.5 e $\beta = 1$, de onde segue o resultado

$$D_x^{0.5} x = \frac{2\sqrt{x}}{\sqrt{\pi}}, \quad (4.27)$$

pois $\Gamma(1.5) = \frac{\pi}{2}$.

Usando a linearidade de derivadas fracionárias, o método de Lacroix é aplicável a qualquer função analítica, isto é, funções que localmente podem ser expandidas em séries de Taylor. Infelizmente, esta classe de funções é muito estreita para que o método seja considerado geral.

Embora encontrar a equação (4.25) tenha sido feito por Lacroix como um simples exercício em seu livro, é interessante destacar que esse resultado coincide com o obtido através de duas definições mais utilizadas de derivada fracionária: A derivada de Riemann-Liouville e Caputo ([CAMARGO; OLIVEIRA, 2015](#)).

Essa técnica de generalização de Lacroix é muito comum na matemática. [Mason \(1996\)](#) afirma que a generalidade é a vida da Matemática e Álgebra é a linguagem com a qual a referida generalidade é expressa. Na visão do autor, [Mason \(1996, p. 70\)](#),

A generalidade é tão central para toda a matemática que muitos profissionais já não percebem sua presença no que é, para eles, elementar. Mas é precisamente as mudanças de atenção que o especialista integrou no seu pensamento, que são problemáticas para os novatos. A generalização não é apenas o culminar de investigações matemáticas, como muitos parecem pensar. É natural, endêmico e onipresente.

A primeira aplicação do cálculo fracionário foi apresentada por [Abel \(1823\)](#) que em 1823 obteve a solução de uma equação integrodiferencial na formulação do problema da *tautócrona*, ver também [Podlubny \(1999\)](#). Este problema parte do Princípio da Conservação de Energia para determinar a forma de uma curva y no plano, suave, de modo que o tempo necessário para que uma partícula de massa m deslize sobre ela, sem fricção, para baixo até seu ponto mais baixo, sob a influência da gravidade, seja independente da sua posição inicial (x_0, y_0) na curva. Melhor dizendo, o tempo

de queda é independente da posição inicial. Neste caso, a equação integrodiferencial de Abel que modela esse problema pela curva parametrizada pelo comprimento de arco é

$$\int_0^a \frac{1}{(a-x)^\alpha} ds = \psi(a), \quad (4.28)$$

onde s é o comprimento do arco da curva desejada, e ψ é uma função conhecida. Abel então desenvolveu ψ e s em séries de potências e obteve a solução da equação (4.28), sem menção ao cálculo fracionário, que

$$s = \frac{\sin(\pi\alpha)}{\pi} x^\alpha \int_0^1 \frac{\psi(xt)}{(1-t)^{1-\alpha}} dt. \quad (4.29)$$

Abel tentou aplicar essa equação integrodiferencial de ordem $\alpha = 1/2$, baseado no fato que uma derivada fracionária de uma função constante não é sempre igual a zero, neste caso $D_x^{1/2} 1 = (\pi x)^{-1/2}$.

No entanto, uma investigação rigorosa foi realizada pela primeira vez por Liouville em uma série de trabalhos de 1823-1832, onde ele introduz o operador de integração fracionário moderno, considerado um dos pilares do cálculo fracionário.

Com esse enfoque, em 1832 (ROSS, 1977), Joseph Liouville (1809-1882) estende formalmente a n -ésima derivada da função exponencial

$$D_x^n e^{\lambda x} = \lambda^n e^{\lambda x}. \quad (4.30)$$

A expressão (4.30) pode ser facilmente generalizada para o caso de valores não inteiros de n , obtendo assim a derivada de ordem arbitrária α

$$D_x^\alpha e^{\lambda x} = \lambda^\alpha e^{\lambda x}. \quad (4.31)$$

Por meio da expansão de Fourier, uma ampla família de funções pode ser decomposta em uma superposição de exponenciais complexas. Para isso,

ele utilizou a expansão em série de uma função f da forma

$$f(x) = \sum_{k=0}^{\infty} c_k \exp(\lambda_k x), \quad a_k > 0. \quad (4.32)$$

Novamente, ao invocar a linearidade da derivada fracionada, Liouville propôs a seguinte expressão para avaliar a derivada da ordem α

$$D_x^\alpha f(x) = \sum_{k=0}^{\infty} c_k \lambda_k^\alpha e^{\lambda_k x}. \quad (4.33)$$

A equação (4.33) é conhecida como a *primeira fórmula de Liouville* para derivada fracionária. No entanto, esta fórmula não pode ser vista como uma definição geral de derivada fracionária pela mesma razão que a fórmula de Lacroix não poderia. Além disso, aplicando a fórmula Lacroix para $\lambda = 1$ e $\alpha \neq 1$ na série de potência da função exponencial

$$D_x^\alpha \left(\sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{k!} \right) = \sum_{k=0}^{\infty} D_x^\alpha \left(\frac{x^k}{k!} \right) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^{k-\alpha}}{\Gamma(k-\alpha+1)} \quad (4.34)$$

não converge para e^x . Este resultado contraria a primeira fórmula de Liouville, como visto em (4.31).

Devido a problemas de inconsistência, forma da função e convergência da primeira fórmula (DEBNATH; BHATTA, 2014), Liouville propõe outra definição de derivada de ordem arbitrária com base na função Gama para funções do tipo x^{-b} com $b > 0$ e $t > 0$ da seguinte forma

$$D_x^\alpha x^{-b} = \frac{(-1)^\alpha}{\Gamma(b)} \int_0^\infty u^{b+\alpha-1} e^{-su} du \quad (4.35)$$

e a partir desta equação

$$D_x^\alpha x^{-b} = \frac{(-1)^\alpha \Gamma(\alpha+b)}{\Gamma(b)} x^{-b-\alpha}. \quad (4.36)$$

Ela é chamada de *segunda fórmula de Liouville* para derivada fracionária.

Ele aplicou com sucesso suas duas definições a diversos problemas na teoria do potencial. No entanto, devido ao tipo restrito de funções que essas

definições exigem, ambas falharam ao conceituar derivada fracionária. Nenhuma das suas definições foram consideradas adequadas para uma ampla classe de funções (DEBNATH; BHATTA, 2014).

Após suas tentativas parcialmente bem-sucedidas de definir o operador de derivação fracionária, Liouville concentrou-se na definição da integral fracionária e, em 1832 (ROSS, 1977), obteve a fórmula

$$I^\alpha f(x) \equiv D_x^{-\alpha} f(x) = \frac{1}{(-1)^\alpha \Gamma(\alpha)} \int_0^\infty s^{\alpha-1} f(x+s) ds \quad (4.37)$$

Nesse sentido, Grünwald (1867) e Letnikov (1868), ver (ROSS, 1977), com base nos conceitos de diferenças finitas regressiva (4.21) e da função gama definiram a hoje chamada derivada fracionária de Grünwald-Letnikov para $\alpha > 0$:

$$D_x^\alpha f(x) = \lim_{\substack{m \rightarrow \infty \\ h \rightarrow 0}} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{k=0}^m (-1)^k \binom{\alpha}{k} f(x - kh). \quad (4.38)$$

Para o cálculo dos coeficientes binomiais, usa-se a idéia de Lacroix (PETRAS, 2011), isto é, substituir os fatoriais pela a função $\Gamma(\cdot)$ como segue

$$\binom{\alpha}{k} = \frac{\alpha!}{k!(\alpha-k)!} = \frac{\Gamma(\alpha+1)}{\Gamma(k+1)\Gamma(\alpha-k+1)}, \quad (4.39)$$

para $\binom{\alpha}{0} = 1$. Esta definição é de grande interesse para a implementação discreta da derivada fracionária pois tem uma forma elementar de aproximação numérica.

Com a chegada do século XX e os desenvolvimentos da análise matemática e da teoria das funções, surgiram novas formas de definir derivadas e integrais fracionárias. O cálculo de ordem fracionária deixa de ser um mero exercício intelectual.

4.3 Integral Fracionária segundo Riemann-Liouville

A integral de Riemann-Liouville tem esse nome em homenagem a Bernard Riemann e a Joseph Liouville (LÜTZEN, 2012). Consideremos f é uma

função real suficientemente diferenciável em \mathbb{R}^+ , e J^n o operador integral de ordem $n \in \mathbb{N}$, como a n -ésima integral iterada com um limite inferior de integração igual a zero:

$$J^n f(x) := \int_0^x dx_{n-1} \int_0^{x_{n-1}} dx_{n-2} \cdots \int_0^{x_2} dx_1 \int_0^{x_1} f(x_0) dx_0. \quad (4.40)$$

A equação (4.40) é dada por uma simples integração (Fórmula de Cauchy)

$$J^n f(x) = \frac{1}{(n-1)!} \int_0^x (x-s)^{n-1} f(s) ds. \quad (4.41)$$

Semelhante as outras generalizações, a integral fracionária de ordem $\alpha \geq 0$ da função f é definida por

$$J^\alpha f(t) = J^\alpha[f(\cdot)](t) = \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} f(s) ds, \alpha > 0 \quad (4.42)$$

e J^0 o operador identidade. O operador da equação (4.42) também conhecida como integral fracionária no sentido de Riemann-Liouville ou integral de Riemann-Liouville.

Atualmente existem várias definições para a derivada fracionária (OLIVEIRA; MACHADO, 2014) que tem como princípio modificar a integral de Riemann-Liouville. As mais utilizadas são as sugeridas por Riemann-Liouville, Reisz, Grünwald-Letnikov e Caputo. No entanto, adotaremos a definição de Caputo que é uma modificação da definição de Riemann-Liouville e tem a vantagem de lidar adequadamente com problemas de valor inicial em que as condições iniciais são dadas, para detalhes ver Carmargo e Oliveira (2015) e Diethelm (2010).

4.4 Derivada fracionária segundo Caputo

Em 1967⁴, Caputo (1967) propôs uma derivada fracionária de ordem real $\alpha > 0$ à esquerda, para uma função suficientemente regular, f :

⁴ Segundo Jin e Rundell (2015) esta derivada foi introduzida pela primeira vez pelo matemático armênio Mkhitar M. Djrbashian para estudos sobre espaço de funções analíticas e transformações integrais em 1966.

$[0; \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ é definida por

$$\mathcal{D}_x^\alpha f(x) = \mathcal{J}^{n-\alpha} f^{(n)}(x) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_0^x (x-s)^{n-1-\alpha} f^{(n)}(s) ds, \quad (4.43)$$

onde $n-1 < \alpha < n$ e $f^{(n)}(s) \doteq d^n f(s)/ds^n$. Além disso, $\mathcal{D}_x^n f(x) = f^{(n)}(x)$. No nosso caso, consideraremos $0 < \alpha < 1$ (e, portanto, $n = 1$), e usaremos as notações simplificadas $\mathcal{D}_x^\alpha f(x) = \frac{d^\alpha}{dx^\alpha} f(x) = f^{(\alpha)}(x)$. Para a derivada parcial fracionária de Caputo de ordem α de um função $f(t, x)$ em relação à variável x , usaremos a notação $\partial^\alpha f(t, x)/\partial x^\alpha$, que é frequentemente usada na literatura relacionada.

Do ponto de vista matemático, a derivada fracionária D^α de ordem α , é uma função de duas variáveis: O argumento x e a ordem α . Podemos sempre retornar a definição derivada tradicional calculando o limite quando $\alpha \rightarrow n^- \in \mathbb{Z}^+$. Entretanto, este operador não é contínuo em $\alpha = n \in \mathbb{N}$. Para ver isso, assumamos que $0 \leq n-1 < \alpha < n-\delta$, $0 < \delta \ll 1$ e $f \in C^{n+1}[0, \infty]$. Dessa forma, no caso da derivada de Caputo, tem-se, por integração por partes: (PODLUBNY, 1999), (LI; DENG, 2007), (HERZALLAH, 2014) e (ALMEIDA; BASTOS; MONTEIRO, 2016),

$$\begin{aligned} \lim_{\delta \rightarrow 0^+} \mathcal{D}_x^{n-\delta} f(x) &= \lim_{\alpha \rightarrow n} \left[\frac{f^{(n)}(0)x^n}{\Gamma(n-\alpha+1)} + \frac{1}{\Gamma(n-\alpha+1)} \int_0^x \frac{f^{(n+1)}(\tau)}{(x-\tau)^{n-\alpha}} d\tau \right] \\ &= f^{(n)}(0) + \int_0^x f^{(n+1)}(\tau) d\tau = f^{(n)}(x), \quad n = 1, 2, \dots \end{aligned} \quad (4.44)$$

Em contra partida, para $\alpha = n + \delta$ temos que

$$\lim_{\delta \rightarrow 0^+} \mathcal{D}_x^{n+\delta} f(x) = f^{(n)}(x) - f^{(n)}(0). \quad (4.45)$$

Como consequência, no intervalo $[n-1, n)$ a derivada de Caputo fornece uma interpolação entre derivadas de ordem inteira, à qual vamos nos referir como Propriedade de Interpolação. Ademais, \mathcal{D}_x^α é, em relação à sua ordem α , uma função contínua à esquerda. Em muitas situações, o cálculo analítico da derivada fracionária revela-se impraticável, surgindo

a necessidade de considerar uma aproximação numérica. Dessa forma, se $n = 1$ e $\delta > 0$ é pequeno (não muito pequeno para evitar o cancelamento catastrófico), é esperado que uma aproximação para a derivada fracionária em qualquer ponto x seja dada por

$$\mathcal{D}_x^{1-\delta} f(x) \approx f'(x). \quad (4.46)$$

Por outro lado, ainda existe um conjunto de regras incomuns tais como violações de regras de Leibniz, do quociente e da cadeia. A violação da regra da cadeia é uma das principais características das derivadas fracionárias (TARASOV, 2016b). São estas propriedades incomuns que nos permitem descrever propriedades complexas da evolução de sistemas, naturais ou não.

Deve-se enfatizar que existe uma complicada regra da cadeia para o operador de Caputo (OLDHAM; SPANIER, 1974) (DIETHELM, 2010) (Fórmula de Faà di Bruno), sendo considerada uma limitação prática do operador de Caputo, e de outras derivadas de ordem fracionária (TARASOV, 2016b).

No entanto, no presente trabalho, aproveitamos essa limitação a fim de formular uma aproximação da regra da cadeia em baixo nível fracionário. Aqui vamos usar o caso em que $\alpha = 1 - \varepsilon$, com $\varepsilon \ll 1$, de acordo com os trabalhos de: Tofighi e Pour (2007), Tarasov e Zaslavsky (2006) e Varalta, Gomes e Camargo (2014). Supondo que a evolução do sistema tenha baixo nível fracionário, usamos a Eq. (4.44) para $\alpha \in (0; 1)$ com a derivada de Caputo para encontrar soluções exatas de uma versão fracionária das equações diferenciais de Bernoulli e de Fokker-Planck no estado estacionário. Esta última formulação estende o resultado obtido em Plastino e Plastino (1995).

O cálculo de ordem não inteira, conhecido como cálculo fracional, tradução livre de *fractional calculus*, generaliza o cálculo integral e diferencial clássicos. Pode-se pensar nos operadores de ordem fracionários como os operadores que representam funções da memória sobre a história de alguns sinais de sistemas físicos (KILBAS; SRIVASTAVA; TRUJILLO, 2006;

PODLUBNY, 1999; SAMKO; KILBAS; MARICHEV, 1999).

4.4.1 Mudança de Escalas

Ao escolhermos $x = \lambda t$ e $\lambda > 0$, para a derivada ordinária e integral tem-se

$$\frac{d^n}{dt^n}[f(\lambda t)] = \lambda^n \frac{d^n}{dx^n}[f(x)] \quad (4.47)$$

e

$$J_t^\beta f(\lambda t) = \lambda^{-\beta} J_x^\beta f(x) \quad (4.48)$$

com n inteiro positivo e $\beta > 0$. Para a derivada fracionária de caputo de ordem $\alpha \in [n - 1, n)$ e $x = \lambda t$ nós temos

$$\mathcal{D}_t^\alpha = J_t^{n-\alpha} D_t^n = \lambda^{\alpha-n} J_x^{n-\alpha} \lambda^n D_x^n = \lambda^\alpha \mathcal{D}_x^\alpha. \quad (4.49)$$

4.5 Transformada de Laplace

Sabemos do cálculo de ordem inteira que o método da transformada de Laplace é uma ferramenta muito útil na análise de equações diferenciais lineares, principalmente no caso em que a equação possui coeficientes constantes. Neste caso, a transformada de Laplace reduz a EDO numa equação algébrica que é, em geral, muito mais simples de se solucionar, deixando a dificuldade de se obter a solução final da EDO de partida a um problema de inversão. Nesta seção, veremos que a mesma metodologia também pode ser usada para resolver problemas de valor inicial relacionado com as equações diferenciais fracionárias lineares.

Lembremos que uma função $f(t)$ é dita de ordem exponencial α se existir constantes positivas M e T , tais que

$$e^{-\alpha t} |f(t)| \leq M,$$

para todo $t \geq T$. Dessa forma, dada uma $f : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$, de ordem

exponencial α a função F definida por

$$F(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt, \quad (4.50)$$

é chamada a transformada de Laplace da f , com a condição $\operatorname{Re}(s) > \alpha$ que garante a existência da integral acima. Da nomenclatura clássica é usual denotar a transformada de Laplace de f por $\mathcal{L}[f(t)] = F(s)$ e iremos denotar por $\mathcal{L}^{-1}[F(s)] = f(t)$ a transformada de Laplace inversa, ver [Abramowitz \(1972\)](#).

Dentre as diversas propriedades conhecidas da transformada de Laplace, listamos as seguintes:

- **Linearidade:** $\mathcal{L}[af(t) + bg(t)] = \alpha\mathcal{L}[f(t)] + \beta\mathcal{L}[g(t)] = aF(s) + bG(s)$, com $a, b \in \mathbb{R}$,
- **Convolução:** $\mathcal{L}[f(t) \star g(t)] = \mathcal{L}[f(t)]\mathcal{L}[g(t)] = F(s)G(s)$, onde o produto \star é o de convolução,

- **Derivadas:**

$$\mathcal{L}\left[\frac{d^n f}{dt^n}\right] = s^n F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{n-k-1} f^{(k)}(0^+),$$

- **Integral:**

$$\mathcal{L}\left[\int_0^t f(\tau) d\tau\right] = \frac{1}{s}F(s),$$

- **Derivada de Caputo:**

$$\mathcal{L}[\mathcal{D}_x^\alpha f(t)] = s^\alpha F(s) - s^{\alpha-1} f(0), \quad 0 < \alpha < 1.$$

Antes de apresentarmos alguns exemplos, listamos, por conveniência, as transformadas de Laplace das funções de Mittag-Leffler⁵, que nos serão úteis na hora de resolvermos o problema de inversão $\mathcal{L}^{-1} : F(s) \mapsto f(t)$.

⁵Estas transformadas podem ser facilmente calculadas, usando a representação em série das funções de Mittag-Leffler e calculando as transformadas termo a termo, o que é possível visto que estas funções são inteiras no plano \mathbb{C} .

Assim, temos

$$\begin{aligned}\mathcal{L} [E_\alpha(-\lambda t^\alpha)] &= \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + 1} \\ &= \frac{s^{-1}}{1 + \lambda s^{-\alpha}},\end{aligned}\tag{4.51}$$

$$\begin{aligned}\mathcal{L} [t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(-\lambda t^\alpha)] &= \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha + \lambda} \\ &= \frac{s^{-\beta}}{1 + \lambda s^{-\alpha}},\end{aligned}\tag{4.52}$$

$$\begin{aligned}\mathcal{L} [t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}^\gamma(-\lambda t^\alpha)] &= \frac{s^{\alpha\gamma-\beta}}{(s^\alpha + \lambda)^\gamma} \\ &= \frac{s^{-\beta}}{(1 + \lambda s^{-\alpha})^\gamma},\end{aligned}\tag{4.53}$$

$$\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha \pm \lambda} \right] = t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(\mp \lambda t^\alpha).\tag{4.54}$$

4.6 Modelos via Cálculo Fracionário

Atualmente há um grande interesse nos conceitos de Cálculo Fracionário que constituem uma ferramenta para muitas áreas de pesquisa, como a teoria das probabilidades e processos estocásticos, as equações, equações integro-diferenciais, a teoria das transformadas integrais e análise numérica.

Vale ressaltar, principalmente, o grande interesse em equações diferenciais fracionárias, isto é, equações que envolvem derivadas de ordem $\alpha < 1$:

$$F(t, x(t), x'(t), \mathcal{D}_t^\alpha x(t)) = 0.\tag{4.55}$$

No entanto, como os operadores fracionários são uma generalização dos operadores ordinários, eles perdem propriedades fundamentais, tais como:

1. Não existe uma interpretação física e geométrica universal;
2. A derivada do produto de duas funções não é uma algoritmo prático;
3. A regra da cadeia é muito difícil de se obter.

O cálculo fracionário pode ajudar a descrever, de modo relativamente

descomplicado, certos fenômenos físicos quando comparados com a abordagem clássica (DIETHELM, 2010). Segundo Edelman (2014) o estudo de sistemas com memória requer métodos diferentes dos usados na dinâmica clássica. Sistemas com memória do tipo lei de potência podem ser descritos por equações diferenciais fracionárias.

Dos modelos descritos por equações diferenciais, o termo fracionário é obtido, por escolha, substituindo a derivada de ordem inteira pela derivada fracionária de Caputo. Conseqüentemente, as equações diferenciais fracionárias (FDEs) são generalizações de equações diferenciais de ordem inteira. Ressaltamos que esta generalização pode ser vista como uma alternativa (BONILLA et al., 2007) ao estudo de modelos não lineares que apresentamos como novos modelos para os problemas em física-matemática.

Regra da Cadeia para Derivada de Caputo com Baixo Nível Fracionário

"Thus it follows that $d^{\frac{1}{2}}x$ will be equal to $x\sqrt{dx} : x$, an apparent paradox, from which one day useful consequences will be drawn."

Leibniz

Neste capítulo, propomos uma nova abordagem para a regra da cadeia usando a derivada fracionária de Caputo de ordem $\alpha = 1 - \varepsilon$ para $0 < \varepsilon \ll 1$, isto é, o caso de baixo nível fracionário, que recupera a solução clássica como um caso particular para $\alpha = 1$. Essa abordagem leva a uma solução exata da equação diferencial fracionária do tipo Bernoulli. Além disso, a diferença finita progressiva de ordem 1, pode ser usada para tratar o caso de baixo nível fracionário.

Recentemente, foi proposto o método da ε -expansão (TARASOV; ZASLAVSKY, 2006) para discutir a evolução de um sistema em que a ordem da derivada fracionária α está próxima de um número inteiro. Em essência, o caso de baixo nível fracionário é tratado como uma perturbação do caso de ordem inteira através da ε -expansão. Este método também foi aplicado à oscilação fracionária (TOFIGHI; POUR, 2007; TOFIGHI, 2013), fenômenos de relaxação fracionária (TOFIGHI; GOLESTANI, 2008) e física de partículas (GOLDFAIN, 2008). Em Varalta, Gomes e Camargo (2014), também foi estudado por meio de um caso particular de aproximação de limite.

5.1 Regra da Cadeia para Baixo Nível Fracionário

Da propriedade de interpolação, Eq. (4.44), num meio com ordem fracionária de baixo nível α , a derivada de Caputo é quase local. Ou seja, quando a ordem da derivada fracionária é próxima da unidade, $\alpha = 1 - \varepsilon$ para $0 < \varepsilon \ll 1$, as derivadas ordinárias podem ser obtidas calculando o limite quando $\varepsilon \rightarrow 0^+$. Em particular, para $n = 1$, temos a seguinte

propriedade de interpolação:

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} \phi(t) = \phi'(t) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\phi(t + \varepsilon) - \phi(t)}{\varepsilon} = \frac{\phi(t + \varepsilon) - \phi(t)}{\varepsilon}. \quad (5.1)$$

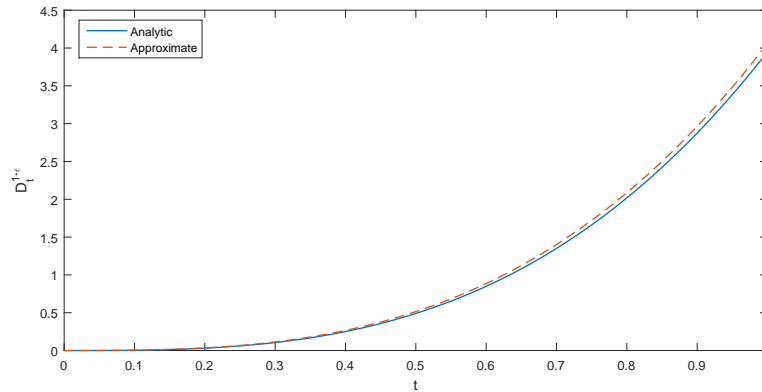
Para cada $\varepsilon > 0$, a função $\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon}$ pode ser aproximada por uma diferença finita progressiva (BURDEN; FAIRES, 2011)

$$\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} \phi(t) \simeq \frac{\phi(t + \varepsilon) - \phi(t)}{\varepsilon}, \quad 0 < \varepsilon \ll 1. \quad (5.2)$$

Para ε arbitrariamente pequeno, o erro cometido será, em princípio, bem pequeno, uma vez que esta expressão coincide com a própria definição de derivada de primeira ordem.

Como exemplo, vamos calcular $\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} \phi(t)$, com $\varepsilon = 0.01$, para $\phi(t) = t^4$ e $\phi(t) = e^{2t}$. As soluções exatas são $\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon}(t^4) = \frac{\Gamma(5)}{\Gamma(4+\varepsilon)} t^{3+\varepsilon}$ e $\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon}(e^{2t}) = 2t^\varepsilon E_{1,1+\varepsilon}(2t)$. As figuras (5.1) e (5.2) exibem os gráficos das soluções exatas e aproximadas, usando a aproximação (5.2). Esta aproximação de primeira ordem é válida para todos os operadores fracionários que têm a propriedade de continuidade, segundo a Eq. (5.1).

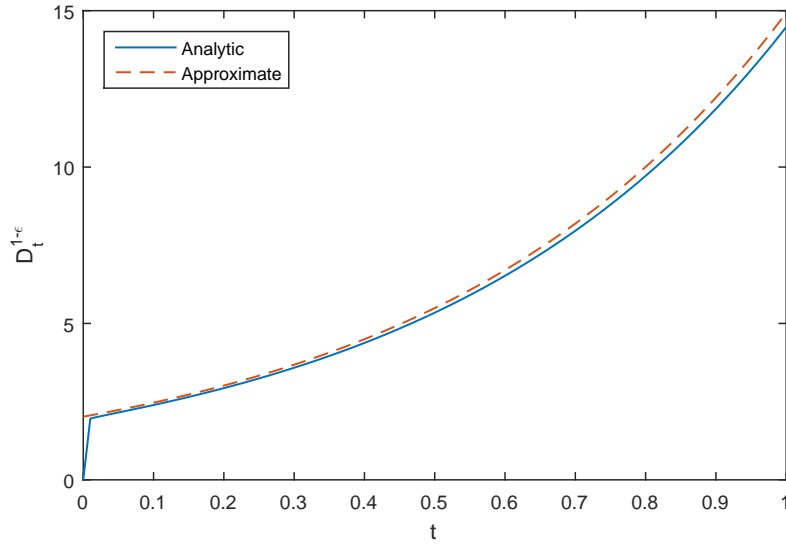
Figura 5.1: Solução analítica *versus* solução aproximada do operador $\mathcal{D}_t^{0.99}(t^4)$.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na prática a derivada de Caputo para baixo nível fracionário, Eq. (5.2), é uma perturbação da derivada de ordem inteira.

A forma da regra da cadeia para operadores fracionários (OLDHAM; SPANIER, 1974; PODLUBNY, 1999; CAMARGO; OLIVEIRA, 2015) é bastante diferente da regra clássica. Ela reflete principalmente a não-localidade dos

Figura 5.2: Solução analítica *versus* solução aproximada do operador $\mathcal{D}_t^{0.99}(e^{2t})$.


Fonte: Elaborada pelo autor.

operadores fracionários. A violação da regra da cadeia padrão é uma das principais características das derivadas fracionárias. No entanto, o uso de sua forma incorreta foi relatado em [Tarasov \(2016a\)](#), [Tarasov \(2016b\)](#) e suas referências.

A regra da cadeia no caso de baixo nível fracionário é dada por

$$\mathcal{D}_t^\alpha[\varphi \circ g](t) \simeq \frac{\phi(g(t+1-\alpha)) - \phi(g(t))}{1-\alpha}, \quad (5.3)$$

$$= \frac{\phi(g(t+1-\alpha)) - \phi(g(t))}{g(t+1-\alpha) - g(t)} \cdot \frac{g(t+1-\alpha) - g(t)}{1-\alpha}. \quad (5.4)$$

Os fatores da Eq. (5.4) podem ser combinados representando \mathcal{D}_t^α ou \mathcal{D}_t^1 , levando a (5.5), (5.6) ou (5.7) com α perto de 1 ($\alpha \rightarrow 1^-$):

$$\mathcal{D}_t^\alpha[\varphi \circ g](t) \simeq (\mathcal{D}_g^1 \varphi(g))_{g=g(t)} \mathcal{D}_t^\alpha g(t), \quad (5.5)$$

$$\mathcal{D}_t^\alpha[\varphi \circ g](t) \simeq (\mathcal{D}_g^\alpha \varphi(g))_{g=g(t)} \mathcal{D}_t^1 g(t), \quad (5.6)$$

$$\mathcal{D}_t^\alpha[\varphi \circ g](t) \simeq (\mathcal{D}_g^\alpha \varphi(g))_{g=g(t)} \mathcal{D}_t^\alpha g(t). \quad (5.7)$$

A regra da cadeia (derivada de ordem inteira) para a derivada de funções compostas dá origem ao chamado método da substituição ou de mudança de variável para resolver equações diferenciais. Esta técnica re-

quer pouco cálculo e converte algumas equações diferenciais em tipos que podem ter suas soluções exatas conhecidas. Por exemplo, renomeie uma variável dependente para que $u(t) = y(z(t))$. Segue-se que

$$u' = y'(z) \frac{dz}{dt}. \quad (5.8)$$

Com a escolha adequada de z , em situações especiais, a equação transformada (5.8) pode ser uma equação que possua solução exata conhecida. De forma semelhante no caso de baixo nível fracionário e utilizando a regra da equação (5.5) tem-se

$$\mathcal{D}_t^\alpha u = y'(z) \mathcal{D}_t^\alpha z. \quad (5.9)$$

Escolhendo a mudança de variável do tipo $y(z(t)) = [z(t)]^p$, onde z é a nova variável e a Eq. (5.5) como a regra da cadeia para operadores de Caputo de ordem $\alpha = 1 - \varepsilon$, obtemos

$$\mathcal{D}_t^\alpha z = pz^{p-1} \mathcal{D}_t^\alpha u. \quad (5.10)$$

Essa forma da regra da cadeia permite transformar equações diferenciais fracionária do tipo Bernoulli em equações diferenciais fracionárias lineares. Portanto, vamos adotar a Eq. (5.5) como a regra da cadeia para operadores de Caputo em baixo nível fracionário, a saber

$$\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} (\varphi(g(t))) = (\mathcal{D}_g^1 \varphi(g))_{g=g(t)} \mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} g(t), \quad 0 < \varepsilon \ll 1. \quad (5.11)$$

Note que as formas (5.5), (5.6) e (5.7) são inválidas para um parâmetro α arbitrário, conforme observado em (TARASOV, 2016b). Por exemplo, seja $f(g) = g^\beta$ e $g(x) = x^\gamma$, onde $\alpha, \beta, \gamma > 0$. De (4.44) e (5.11), substituindo t por x e $\alpha = 1 - \varepsilon$:

$$\mathcal{D}_x^\alpha (\varphi(g(x))) = (\mathcal{D}_g^1 \varphi(g))_{g=g(x)} \mathcal{D}_x^\alpha g(x), \quad 0 < \varepsilon \ll 1. \quad (5.12)$$

Sendo $f(g) = g^\beta$ e $g(x) = x^\gamma$, α, β e $\gamma > 0$:

$$\mathcal{D}_x^\alpha f(g(x)) = \mathcal{D}_x^\alpha x^{\beta\gamma}. \quad (5.13)$$

De acordo com a Eq. (4.25):

$$\mathcal{D}_x^\alpha x^\theta = \frac{\Gamma(\theta + 1)}{\Gamma(\theta - \alpha + 1)} x^{\theta - \alpha}. \quad (5.14)$$

Com $\theta = \beta\gamma$:

$$\mathcal{D}_x^\alpha x^{\beta\gamma} = \frac{\Gamma(\beta\gamma + 1)}{\Gamma(\beta\gamma - \alpha + 1)} x^{\beta\gamma - \alpha} \quad (5.15)$$

Da mesma forma:

$$\mathcal{D}_x^\alpha g(x) = \mathcal{D}_x^\alpha x^\gamma = \frac{\Gamma(\gamma + 1)}{\Gamma(\gamma - \alpha + 1)} x^{\gamma - \alpha}, \quad (5.16)$$

$$\mathcal{D}_x^1 f(g)_{g=g(x)} = (\beta g^{\beta-1})_{g=x^\gamma} = \beta x^{\gamma(\beta-1)}. \quad (5.17)$$

Levando em (5.12):

$$\mathcal{D}_x^\alpha f(g(x)) = \beta x^{\gamma(\beta-1)} \frac{\Gamma(\gamma + 1)}{\Gamma(\gamma - \alpha + 1)} x^{\gamma - \alpha} = \beta \frac{\Gamma(\gamma + 1)}{\Gamma(\gamma - \alpha + 1)} x^{\beta\gamma - \alpha}. \quad (5.18)$$

Das Eqs. (5.15) e (5.18):

$$\left[\frac{\Gamma(\beta\gamma + 1)}{\Gamma(\beta\gamma - \alpha + 1)} - \frac{\beta\Gamma(\gamma + 1)}{\Gamma(\gamma - \alpha + 1)} \right] x^{\beta\gamma - \alpha} = 0. \quad (5.19)$$

Seja

$$R_\alpha = \frac{\Gamma(\beta\gamma + 1)}{\Gamma(\beta\gamma - \alpha + 1)} - \frac{\beta\Gamma(\gamma + 1)}{\Gamma(\gamma - \alpha + 1)}. \quad (5.20)$$

Para $\alpha = 1 - \varepsilon$,

$$R_{1-\varepsilon} = \frac{\Gamma(\beta\gamma + 1)}{\Gamma(\beta\gamma + \varepsilon)} - \frac{\beta\Gamma(\gamma + 1)}{\Gamma(\gamma + \varepsilon)}, \quad \alpha, \beta, \gamma > 0. \quad (5.21)$$

Utilizando a propriedade (4.3) da função de Euler

$$\beta\gamma \left(\frac{\Gamma(\beta\gamma)}{\Gamma(\beta\gamma + \varepsilon)} - \frac{\Gamma(\gamma)}{\Gamma(\gamma + \varepsilon)} \right) = R_{1-\varepsilon}. \quad (5.22)$$

Da continuidade da função de Euler nos pontos $\beta\gamma > 0$ e $\gamma > 0$, tem-se que $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} R_{1-\varepsilon} = 0$. Em outras palavras, quando $0 < \varepsilon \ll 1$ acarreta $R_{1-\varepsilon} \simeq 0$. Esta análise foi desconsiderada por Tarasov (2016b), criador do teoria dos operadores de Caputo com *baixo nível fracionário*.

5.2 Equações Diferenciais Fracionárias de Bernoulli com Baixo Nível Fracionário

Usando a regra da cadeia para derivada de Caputo com baixo nível fracionário, Eq. (5.5), estudamos a equação diferencial fracionária do tipo Bernoulli. Para isso, considere a seguinte equação diferencial fracionária não linear

$$\begin{cases} \mathcal{D}_t^{1-\varepsilon}u(t) + B(t)u(t) = A(t)u^q(t) \\ u(0) = u_0 \geq 0, \end{cases} \quad (5.23)$$

onde $A(t)$ e $B(t)$ são as funções dadas, q é uma constante arbitrária. Deve-se notar que algumas condições suficientes para a existência global de soluções da Eq. (5.23) são dadas em (LAKSHMIKANTHAM; LEELA; DEVI, 2009; BĂLEANU; MUSTAFA, 2010).

Observação 1. Quando $u \equiv 0$, obtem-se a solução trivial.

Observação 2. Operando $J^{1-\varepsilon}$ em ambos os lados de (5.23), obtemos

$$u(t) = u_0 + J_{0+}^{1-\varepsilon}[-B(t)u(t) + A(t)u^q(t)]. \quad (5.24)$$

Num meio com baixo nível fracionário, $\alpha = 1 - \varepsilon$, a equação diferencial fracionária (5.23) pode ser transformada em uma equação diferencial fracionária linear. Para este fim, alteremos a variável dependente de u para z usando a seguinte substituição

$$z(t) = [u(t)]^{1-q}. \quad (5.25)$$

Consequentemente, em vista de (5.11) temos

$$\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon}z(t) = (1-q)[z(t)]^{-q}\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon}u(t). \quad (5.26)$$

Observe que se $q \neq 0$ e $q \neq 1$, a Eq. (5.23) pode ser reduzida a uma forma linearizada

$$\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon}z(t) + (1-q)B(t)z(t) = (1-q)A(t), \quad (5.27)$$

cuja solução exata pode ser encontrada facilmente usando transformada de Laplace (ATANACKOVIC et al., 2014; CONG; SON; TUAN, 2014; LIANG; WU; CHEN, 2015).

Se for para cada índice ε , z_ε é uma solução da Eq. (5.23) e se o limite

$$y(t) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} [z_\varepsilon(t)]^{\frac{1}{1-q}} \quad (5.28)$$

existe para todo $t \in [0, T]$, então y é solução do problema o caso $\varepsilon = 0$, isto é, para equação de diferencial ordinária de Bernoulli.

Apresentaremos a seguir dois exemplos para ilustrar nossos resultados. O último apresenta uma função exponencial deformada de dois parâmetros.

5.2.1 Equações Diferenciais Fracionárias de Bertalanfy-Richards com Baixo Nível Fracionário

Considere Eq. (5.23) com $A(t) \equiv a$, $B(t) \equiv b$ e a condição inicial $u(0) = u_0 > 0$.

$$\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} u(t) = au^q(t) - bu(t), \quad 0 < \varepsilon \ll 1, \quad (5.29)$$

onde $a \neq 0$ e $b \neq 0$ são constantes arbitrárias. Ao aplicar a mudança de variável conforme definido em (5.25), a Eq. (5.29) é transformada em

$$\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} z = -(1-q)bz + (1-q)a. \quad (5.30)$$

Aplicando a transformação de Laplace para ambos os lados, segue

$$s^{1-\varepsilon} Z(s) = s^{-\varepsilon} z(0) - (1-q)bZ(s) + (1-q)bs^{-1}. \quad (5.31)$$

Ou seja,

$$z(t) = (1-q)a\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{-1}}{s^{1-\varepsilon} + (1-q)b} \right] + z(0)\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{s^{-\varepsilon}}{s^{1-\varepsilon} + (1-q)b} \right]. \quad (5.32)$$

A partir disso, pela Eq. (4.54), temos:

$$z(t) = (1 - q)at^{1-\varepsilon} E_{1-\varepsilon, 2-\varepsilon}[(q - 1)bt^{1-\varepsilon}] + z(0)E_{1-\varepsilon}[(q - 1)bt^{1-\varepsilon}]. \quad (5.33)$$

Então, usando a Eq. (4.8) e Eq. (5.25), de onde conclui-se

$$u(t) = \left[\frac{a}{b} + \left(u_0^{1-q} - \frac{a}{b} \right) E_{1-\varepsilon}[(q - 1)bt^{1-\varepsilon}] \right]^{\frac{1}{1-q}}. \quad (5.34)$$

Se $(q - 1)b < 0$, da Eq. (4.6), a solução (5.34) converge para

$$U \equiv u(t \rightarrow \infty) = \left(\frac{a}{b} \right)^{\frac{1}{1-q}}. \quad (5.35)$$

Contudo, como indicado em [Varalta, Gomes e Camargo \(2014\)](#) se $\varepsilon \rightarrow 0^+$ então a função dada na Eq. (5.29) é equivalente a equação diferencial de Bertalanfy-Richards.

$$u(t) = \left[\frac{a}{b} + \left(u_0^{1-q} - \frac{a}{b} \right) e^{b(q-1)t} \right]^{\frac{1}{1-q}}. \quad (5.36)$$

Em particular, para discutir o relaxamento não-linear ([TOFIGHI, 2012](#)), tome $a = 1$ e $b = 2$. Então a solução da seguinte equação

$$\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} u + 2u - u^2 = 0 \quad (5.37)$$

com a condição inicial $u(0) = 1$ para baixo nível fracionário é dada por

$$u(t) = \frac{2}{1 + E_{1-\varepsilon}(2t^{1-\varepsilon})}. \quad (5.38)$$

5.2.2 (q, α) -Exponencial

Considere Eq. (5.23) com $A(t) \equiv a \neq 0$, $B(t) \equiv 0$ e a condição inicial $u(0) = 1$.

$$\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} u(t) = au^q(t), \quad 0 < \varepsilon \ll 1, \quad (5.39)$$

onde a é uma constantes arbitrárias. Ao aplicar a mudança de variável conforme definido em (5.25), a Eq. (5.39) é tranformada em

$$\mathcal{D}_t^{1-\varepsilon} z = (1 - q)a. \quad (5.40)$$

Análogo a solução da Eq. (5.29) segue que a solução é

$$u(t) = \left[1 + a \frac{(1 - q)}{\Gamma(1 + \alpha)} t^\alpha \right]_+^{\frac{1}{1-q}}. \quad (5.41)$$

A Equação de Fokker-Planck Fracionária com Baixo Nível Fracionário

If only I had the theorems! Then I should find the poofs easily enough.

Bernhard Riemann

Neste capítulo, consideramos uma versão fracionária da equação de Fokker-Planck com derivada de Caputo com baixo nível fracionário (sempre que o parâmetro da ordem é próximo de 1) obtendo soluções exatas para casos especiais com a regra da cadeia (5.6). Além disso, mostramos as conexões diretas entre a função q -exponencial, a qual provém da mecânica estatística não-extensiva de Tsallis (1988), e a função exponencial esticada (*stretched exponential*) (BERBERAN-SANTOS; BODUNOV; VALEUR, 2005; CARDONA; CHAMBERLIN; MARX, 2007; ELTON, 2013).

6.1 Solução Estacionária

Mais precisamente, focalizamos na seguinte forma fracionária da equação não-linear de Fokker-Planck, denominada assim por Adriaan Fokker e Max Planck¹, do tipo:

$$\frac{\partial}{\partial t}P(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ -K(x)P(x, t) + \frac{\Gamma(1 + \alpha)Q}{\Gamma(1 + 2\alpha)} \frac{\partial^\alpha}{\partial x^\alpha} [P(x, t)]^{q-2} \right\}, \quad (6.1)$$

onde P é a densidade de probabilidade, K coeficiente de arrasto (drift) generalizado, D é a constante positiva generalizada de difusão e q uma constante. Note que, K , D e q são, respectivamente, independentes do tempo.

Eq. (6.1) desempenha um papel importante nas ciências aplicadas, em particular na mecânica estatística. Por exemplo, $\alpha \rightarrow 1^-$, é reduzido ao

¹Também conhecida como equação avançada de Kolmogórov (por Andréi Kolmogórov, quem primeiro a introduziu em um artigo de 1931).

modelo sugerido por [Plastino e Plastino \(1995\)](#), que foi a primeira conexão entre as estatísticas de Tsallis e a equação não-linear de Fokker-Planck, em que o expoente q significa o índice entrópico resultante da estatística de [Tsallis \(2009\)](#). Este tipo de equação era usada inicialmente para descrever processos em meios porosos ([TSALLIS; BUKMAN, 1996](#)).

Para obter a solução estacionária no caso geral, essa equação é escrita através de uma corrente de probabilidade $\mathbf{j}(x, t)$, definida pela equação:

$$\frac{\partial}{\partial t}P(x, t) + \frac{\partial}{\partial x}\mathbf{j}(x, t) = 0, \quad (6.2)$$

sendo $\mathbf{j}(x, t)$ dada por

$$\mathbf{j}(x, t) = K(x)P(x, t) - \frac{\Gamma(1 + \alpha)Q}{\Gamma(1 + 2\alpha)} \frac{\partial^\alpha}{\partial x^\alpha} [P(x, t)]^{q-2}. \quad (6.3)$$

As soluções estacionárias da Eq. (6.1) corresponde a um regime de equilíbrio, atingido para tempos longos, e que induz a uma distribuição de probabilidade independente do tempo. Dessa forma, é possível determinar a solução da equação fracionária de Fokker-Planck na forma (6.2) para o caso estacionário no espaço todo, considerando que os valores extremos $P(x = \pm\infty, t) = 0$ são condições naturais de contorno. Assim, $\mathbf{j}(x = \pm\infty, t) = 0$ e podemos normalizar a distribuição P , que continua válida mesmo com a presença do operador fracionário de Caputo. Segue da Eq. (6.1) que

$$\frac{\partial^\alpha}{\partial x^\alpha} [P(x, t)]^{q-2} = \frac{\Gamma(1 + 2\alpha)}{\Gamma(1 + \alpha)Q} K(x)P(x, t). \quad (6.4)$$

A solução exata da Eq. (6.4) dificilmente pode ser obtida para α arbitrário. Nesse sentido, para resolver a Eq. (6.4) supõe-se baixo nível fracionário e o resolve a equação diferencial fracionária de Bernoulli, Eq. (5.23), obtendo-se:

$$P(x) = A[1 - B_\alpha (1 - q)V(x)]_+^{\frac{1}{1-q}}, \quad (6.5)$$

com $[u]_+ = \max\{u, 0\}$ e $B_\alpha = \frac{\Gamma(1 + 2\alpha) A^{1-q}}{\Gamma(1 + \alpha) Q 2 - q}$.

Note que $\beta > 0$ quando $q < 2$ e, o potencial $V(x)$ é dado por

$$V(x) = -J^\alpha K(x) = - \int_0^x \frac{(x-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} K(s) ds. \quad (6.6)$$

Quando $q \rightarrow 1$, obtemos $B_\alpha \rightarrow \frac{\Gamma(1 + 2\alpha)}{\Gamma(1 + \alpha) Q}$ na Eq. (6.5). Mais precisamente, nós encontramos

$$\lim_{q \rightarrow 1} P(x) = A e^{-\frac{\Gamma(1+2\alpha)}{\Gamma(1+\alpha)} J^\alpha K(x)}. \quad (6.7)$$

Para $\alpha = 1$, a solução estacionária (6.5) é da forma q -exponencial e aparece na mecânica estatística não-extensiva (TSALLIS, 2009), expressão caracterizada por um índice q que leva a uma estatística de Tsallis (temos uma estatística diferente para cada valor de q possível) (PLASTINO; PLASTINO, 1995). Em Schwämmle, Curado e Nobre (2009), analisaram a conexão entre classes de equações de FP e formas entrópicas, com ênfases nas entropias de Boltzmann-Gibbs e Tsallis considerando processos de Oerstein-Uhlenbeck e coeficiente de arrasto $K(x) = -x$. Os autores mostraram que existe uma classe associada à q -entropia de Tsallis que descreve o regime de difusão normal.

A Eq. (6.1) pode ser usada para descrever uma grande classe de processos de difusão anômala, uma vez que contém, como caso particular, a equação do meio poroso (TSALLIS; LENZI, 2002; LENZI et al., 2003). Nossa análise atual envolve várias extensões desses casos, em particular, empregando o coeficiente de arrasto generalizado $K(x) = -x^\alpha$, $\alpha = 1 - \varepsilon$.

6.1.1 Coeficiente de Arrasto Sublinear

Outra classe de difusão anômala pode ser obtida usando a equação sublinear² $k(x) = -x^\alpha$, com $\alpha = 1 - \varepsilon$ e $\varepsilon \ll 1$, da Eq. (6.6) encontramos

$$V(x) = V_0 + \frac{\Gamma(1 + \alpha)}{\Gamma(1 + 2\alpha)} x^{2\alpha}. \quad (6.8)$$

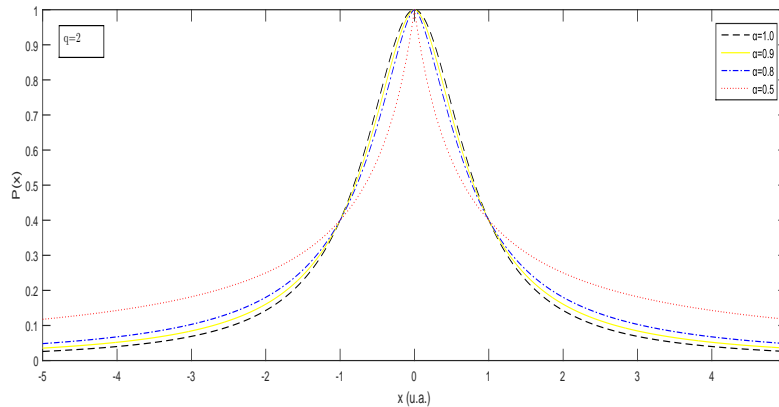
Para $V_0 = 0$, a solução (6.8) é uma deformação da q -gaussiana (TSALLIS, 2009), a saber

$$P(x) = A[1 - B(1 - q)x^{2\alpha}]_+^{\frac{1}{1-q}} = A \exp_q(-Bx^{2\alpha}), \quad (6.9)$$

em que $B = \frac{\Gamma(1+\alpha)}{\Gamma(1+2\alpha)} B_\alpha = \frac{1}{Q} \frac{A^{1-q}}{2-q}$.

Observe que a função dada pela Eq. (6.9) é naturalmente definida no eixo real, $x^{2\alpha} = |x|^{2\alpha}$, (ver Fig. (6.1)). Por simples observação na Fig. (6.1), concluímos que existe constante de normalização a depender do índice q .

Figura 6.1: Simulação da distribuição P , dada equação (6.8), com índice entropico $q = 2, 0$, $A = 1, 0$, $B = 1, 5$ e $\alpha = 0, 5; 0, 8; 0, 9$ e $1, 0$.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Por outro lado, e por razões estatísticas puramente matemáticas, nosso modelo é um caso especial das distribuições que segue o Princípio da Máxima Entropia (PME) por Mathai (MATHAI, 1993), veja também (SEBASTIAN; NAIR; JOSEPH, 2015) e (MATHAI; HAUBOLD, 2008).

²A lei de potência $y = bx^a$ é sublinear para $a < 1$, linear para $a = 1$, e superlinear para $a > 1$.

Maximizar uma entropia significa assumir que o sistema é o mais aleatório possível, dentro dos vínculos do problema. Segundo Buchen e Kelly (BUCHEN; KELLY, 1996), a única forma de selecionar a melhor função de distribuição será a que seguir o PME. A família de Mathai é dada por

$$P(x) = c x^{\gamma-1} [1 - a(1 - \bar{\alpha})x^\delta]_+^{\frac{\bar{\beta}}{1-\bar{\alpha}}}, \quad x > 0, \quad (6.10)$$

$a > 0, \delta > 0, \bar{\beta} \geq 0, \gamma > 0$ onde c é uma constante de normalização e $\bar{\alpha}$ é parâmetro do caminho. Para $a = B, \gamma = 1, \delta = 2\alpha, \bar{\beta} = 1$ e $\bar{\alpha} = q$ nós obtemos a Eq. (6.9). Neste caso, a constante de normalização desta equação é dada por (SEBASTIAN; NAIR; JOSEPH, 2015):

$$c_{q,\alpha} = 2 \frac{\alpha \left[\frac{B(1-q)}{\Gamma(\alpha+1)} \right]^{\frac{1}{2\alpha}} \Gamma \left(\frac{1}{2\alpha} + \frac{1}{1-q} + 1 \right)}{\Gamma \left(\frac{1}{2\alpha} \right) \Gamma \left(\frac{1}{1-q} + 1 \right)}, \quad \text{para } 0 < \alpha < q < 1 \quad (6.11)$$

$$= 2 \frac{\alpha \left[\frac{B(q-1)}{\Gamma(\alpha+1)} \right]^{\frac{1}{2\alpha}} \Gamma \left(\frac{1}{q-1} \right)}{\Gamma \left(\frac{1}{2\alpha} \right) \Gamma \left(\frac{1}{q-1} - \frac{1}{2\alpha} \right)}, \quad \text{para } \frac{1}{q-1} - \frac{1}{2\alpha} > 0, \quad q > 1 \quad (6.12)$$

$$= 2 \frac{\alpha \left(\frac{B}{\Gamma(\alpha+1)} \right)^{\frac{1}{2\alpha}}}{\Gamma \left(\frac{1}{2\alpha} \right)}, \quad \text{para } q \rightarrow 1. \quad (6.13)$$

6.1.2 Coeficiente de Arrasto Sublinear II

Para $\alpha = 1$, segundo Schwämmle, Curado e Nobre (2009), a Eq. (6.1) é um caso particular de uma grande classe de equações não lineares do tipo Fokker-Planck cujas soluções para o estado estacionário maximizam a entropia de Tsallis. Neste contexto, a q -gaussiana também é solução estacionária para a equação

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ -\gamma(x - x_0) P^q - \frac{Q}{2} \frac{\partial}{\partial x} [P(x, t)] \right\}, \quad (6.14)$$

onde a não-linearidade é introduzida no termo de arrasto e a equação está associada à difusão anômala.

Aqui propomos a versão fracionária da Eq. (6.14) dada por

$$\frac{\partial}{\partial t}P(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ -\gamma(x - x_0)^\alpha P^q - \frac{\Gamma(1 + \alpha)Q}{\Gamma(1 + 2\alpha)} \frac{\partial^\alpha}{\partial x^\alpha} [P(x, t)] \right\}. \quad (6.15)$$

Considerando densidade de corrente \mathbf{j} dada pela expressão

$$\mathbf{j}(x, t) = - \left\{ \gamma(x - x_0)^\alpha P^q + \frac{\Gamma(1 + \alpha)Q}{\Gamma(1 + 2\alpha)} \frac{\partial^\alpha}{\partial x^\alpha} [P(x, t)] \right\}. \quad (6.16)$$

A densidade de corrente tem que se anular para o regime estacionário, o que garante a condição $P(x \rightarrow \pm\infty, t) = 0$. Desse modo, temos a equação

$$\frac{\partial^\alpha}{\partial x^\alpha} [P(x, t)] = - \frac{\Gamma(1 + 2\alpha)}{\Gamma(1 + \alpha)} \frac{\gamma}{Q} (x - x_0)^\alpha [P(x, t)]^q. \quad (6.17)$$

A Eq. (6.17) é uma equação diferencial fracionária de Bernoulli, do tipo (5.39), que pode ser resolvido de forma exata para arbitrária $q > \alpha = 1 - \varepsilon$, com $\varepsilon \ll 1$.

Para $q \neq 1$ a solução da Eq. (6.17) em baixo nível fracionário é a generalizada da Eq. (6.9):

$$P(x) = A \left[1 - B(1 - q)(x - x_0)^{2\alpha} \right]_+^{\frac{1}{1-q}}, \quad (6.18)$$

onde $B = \frac{\gamma}{D} A^{1-q}$.

Esta é uma distribuição que segue o PME. Mais ainda, este modelo generaliza a estatística não extensiva de Tsallis (2009), $\alpha \rightarrow 1^-$, tendo esta última como caso particular.

Aplicações e Resultados

Prediction is very difficult, especially about the future.

Niels Bohr

Neste capítulo utilizaremos os resultados dos capítulos anteriores, e apresentaremos algumas simulações dos procedimentos estocásticos propostos neste trabalho. Assim, abordaremos somente os estudos diretamente relacionados com as propriedades das estruturas de proteínas.

7.1 Análise Fractal de Proteínas com Repetição em Tandem

A descrição fractal das estruturas de proteínas globulares tem sido amplamente estudada. As proteínas mostram uma auto-similaridade intrínseca na dobra e densidade de compactação da sua estrutura ([FINNEY, 1975](#); [RICHARDS; LIM, 1993](#); [TORRENS, 2002](#)). Além disso, a forma da proteína não muda em diferentes escalas de observações. Dito isto, este comportamento fractal tem consequências importantes para a termodinâmica da dobragem de proteínas. Por exemplo, as propriedades fractais de 5526 estruturas terciárias de diferentes proteínas foram investigadas e a dimensão fractal $\delta = 2,47$ foi obtida por [Moret et al. \(2005\)](#).

A estrutura final enovelada é determinada por fatores energético: uma proteína se enovela na forma cuja energia livre é minimizada, a qual contém a maior parte das características secundárias finais (α -hélices e folhas- β). Neste estágio, ela adquire a forma de uma estrutura compacta, o qual pode ser medido pelo seu raio de giração (R_g), amplamente utilizado para estudar a compactação e a estabilidade estrutural de proteínas. A família de proteínas TRs pode ser vista como um aglomerado de esferas aproximadas, utilizando seus raios de giro.

Gomes (1987) estudou aglomerados de bolas de papel amassado para análise fractal por aproximação de campo médio. As bolas de papel amassado podem servir de modelos análogos para as proteínas globulares enoveladas, que possuem dimensão fractal semelhante às das bolas de papel (MORET et al., 2005; MORET et al., 2009).

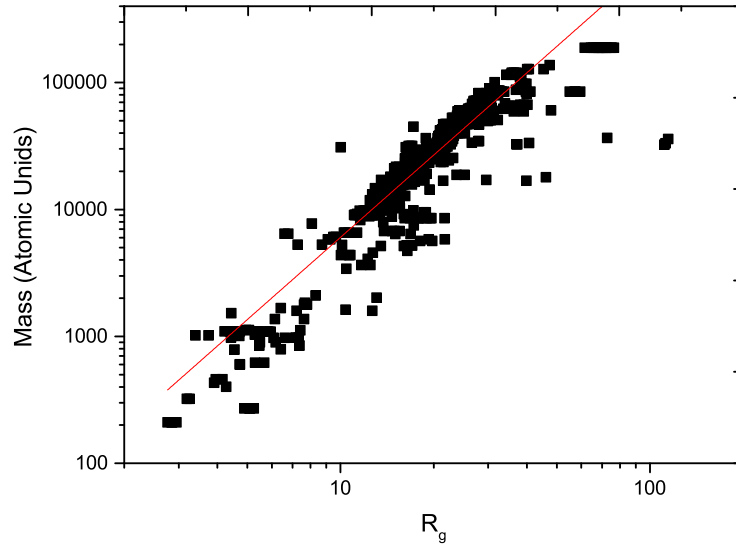
Neste modelo, a energia total E associada à estrutura dobrada de uma proteína é dividida em duas contribuições: o primeiro termo que vem de uma energia elástica, $E_{el} = \frac{1}{2}kR_g^n$, onde $k > 0$ é uma constante elástica efetiva, R_g caracteriza o raio de giração da configuração de proteína e n é o expoente dimensional. O segundo termo é uma energia de auto-exclusão E_{sa} , que é suposto ser uma interação entre dois corpos e consequentemente é proporcional ao quadrado da densidade média de massa, $\rho = \frac{M}{V}$, que domina o solvente, $E_{sa} \propto M^2 \times R_g^{-3}$. O termo elástico está associado a fatores entrópicos envolvidos no enovelamento e interações hidrofóbicas que têm sua origem microscópica, dada pelo princípio de exclusão de Pauli, que tende a privilegiar a força de restauração $F_{el} = -\frac{1}{2}nkR_g^{n-1}$. Por outro lado, quando $M \propto R_g^\delta$, este modelo produz a energia relativa total E como uma função de R_g , n e δ . Ao minimizar o E , $\frac{\partial E}{\partial R_g} = 0$, encontramos o expoente da escala como função do expoente dimensional como segue

$$\delta = \frac{3 + n}{2}. \quad (7.1)$$

Figura (7.1) mostra a relação tamanho-massa das 1213 proteínas com repetição em tandem. A partir deste modelo, a dimensão fractal é $\delta = 2,15 \pm 0,03$. Recordamos que esse valor está longe da dimensão das proteínas globulares ($\delta = 2,47 \pm 0,03$) (MORET et al., 2005). Ou seja, a dimensão das proteínas de repetição em tandem é compatível com o dimensão fractal de superfícies rugosas pois é menor do que 2,3 (PERSSON, 2014).

A dimensão encontrada reflete o enovelamento de proteínas de repetição em tandem, ou seja, como essas macromoléculas são compactadas. Para verificar esta afirmação, medimos a densidade da proteína de

Figura 7.1: Relação Massa-Raio das 1213 proteínas de repetições em tandem. A dimensão fractal $\delta = 2,15 \pm 0,03$ com coeficiente de correlação de Pearson $R = 0,923$.



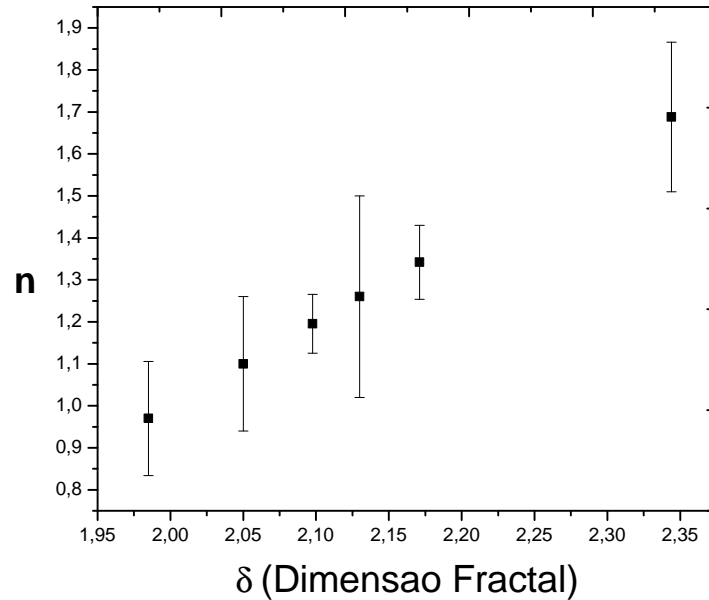
Fonte: Dados da pesquisa.

repetição em tandem, conforme proposto por [Moret et al. \(2005\)](#).

A Figura (7.2) apresenta a incerteza dos expoentes de escala das proteínas TRs quando as examinamos separadamente, usando o modelo de campo médio. O valor médio $n = 1,30 \pm 0,06$ foi encontrado para as 1213 proteínas TRs. Esse valor é muito distante do expoente de escala das proteínas globulares, como observado em [Moret et al. \(2009\)](#), $n \simeq 2$. Neste modelo de campo médio, as proteína TRs tem um comportamento de uma mola dura, e a força restauradora não obedece à lei de Hooke, $F \propto R_g^{n-1}$.

A Figura (7.3) descreve o comportamento da densidade da cadeia protéica. Assim, como consequência da análise de ajuste, observamos que as TRs de proteína de densidade são distribuições (q, α) -gaussianas com valor médio de $\langle \rho \rangle = 0,88 \text{ a.u./\AA}^3$, perto do valor $\langle \rho \rangle = 0,86 \text{ a.u./\AA}^3$ para proteínas globulares ([MORET et al., 2005](#)). Esta descoberta corrobora os resultados obtidos por [Fischer, Polikarpov e Craievich \(2004\)](#) onde sugerem que a densidade da proteína não pode ser considerada igual a $\langle \rho \rangle = 0,81 \text{ a.u./\AA}^3$ independentemente da natureza da proteína, conforme discutido em [Manhart e Morozov \(2015\)](#). Nesse sentido, o comportamento

Figura 7.2: Dimensão fractal das proteínas estudadas. Da esquerda para a direita são apresentadas a dimensão fractal, com indicação da incerteza, das famílias de repetição: Ricas em Leucina, Anquirina, beta-Propeller, beta-Tetrafoil, Tetratricopeptídeos, Armadillo/HEAT.



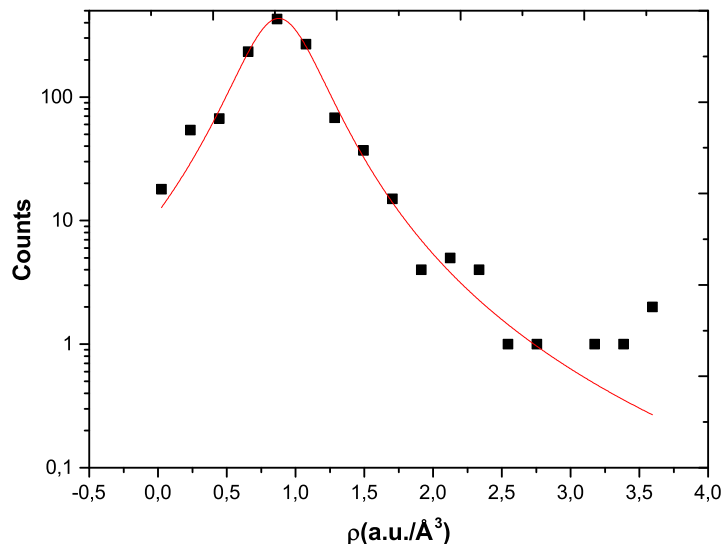
Fonte: Dados da pesquisa.

observado na Fig. (7.3) é apenas devido à auto-semelhança que é uma característica inerente deste tipo de sistema complexo.

Aqui, a densidade média de proteínas repetidas em função do raio de giração segue uma distribuição (q, α) -Gaussiana, onde $q = 1,56 \pm 0,10$ e $\alpha = 0,95$, levando a massa, volume e também áreas de proteínas repetidas seguem leis de potência (LYRA; TSALLIS, 1998). Portanto, a dobragem de proteínas TRs pode ser vista como um sistema crítico auto-organizado (PHILLIPS, 2009a).

Nela, observa-se também que a evolução da distribuição da densidade média ocorre lentamente ao longo do tempo. Neste caso, é possível caracterizar a densidade como um processo estacionário. Consequentemente, os resultados obtidos a partir da análise indicam que uma distribuição de densidade de cauda longa é a distribuição adequada. Observamos que a distribuição (q, α) -gaussiana, que exibe leis de potência assintóticas, é a proposta para ser nosso modelo.

Figura 7.3: Distribuição de densidade de 1213 de proteínas TRs. Os pontos representam os dados experimentais, com a curva contínua a (q, α) -ajuste gaussiano cujo coeficiente $R^2 = 0,993$, índice entrópico $q = 1,56 \pm 0,10$, $\alpha = 0,95$ e densidade média de compressão $\langle \rho \rangle = 0,88$ a.u./Å³.



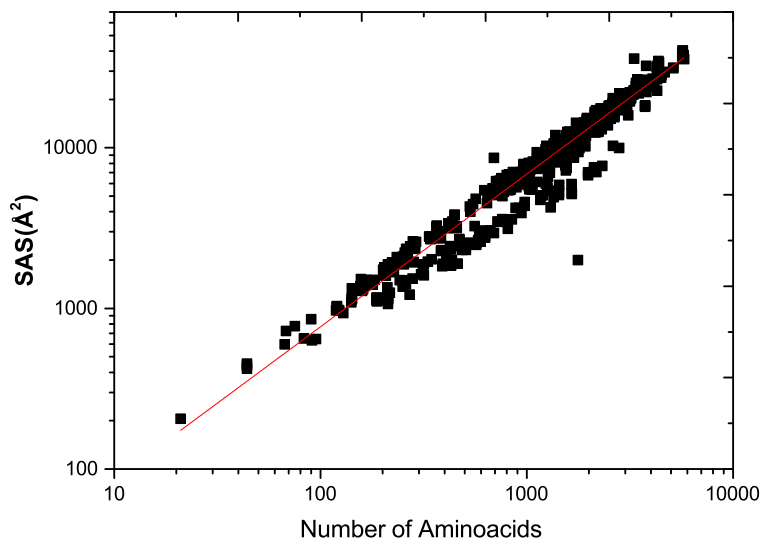
Fonte: Dados da pesquisa.

Recordamos que a criticalidade auto-organizada indica um fenômeno encontrado em sistemas que atingem um estado crítico a partir de um processo de evolução natural, mas não exigem nenhum ajuste fino de parâmetros ou mudanças na configuração inicial. Proteínas TRs tem muitos recursos atraentes que são especialmente adequados para estudar interações de longa distância mediadas pelo solvente água (PHILLIPS, 2009a). Além disso, a densidade média de compactação $\rho = M/V$ das cadeias de proteínas podem ser investigadas a partir da análise de escala do expoente obtido das medidas massa-tamanho.

A superfície de uma macromolécula pode ser definida como sendo a parte da molécula acessível ao solvente, perto do raio de molécula solvente (água) 1,4 Å. Figura (7.4) descreve a auto-similaridade da área de superfície acessível ao solvente (SASA) como uma função do número de aminoácidos N . Observamos que o SASA (A) obedece à lei de potência $A \propto N^\gamma$, com $\gamma = 0,95 \pm 0,01$. A dimensão fractal γ fornece uma indicação quantitativa do grau de acessibilidade da superfície em relação a diferentes

solventes, caracterizando a irregularidade das superfícies moleculares.

Figura 7.4: Área acessível ao solvente dependendo do raio de giração, com $\gamma = 0,95 \pm 0,01$ e o coeficiente de correlação de Pearson 0,98.



Fonte: Dados da pesquisa.

O tamanho médio de uma proteína pode ser expresso em função do raio de giração R_g , a relação é seguindo lei de potência $R_g \propto M^\nu$, onde $\nu = \frac{1}{\delta}$ é um expoente de escala em condições de solvente. Observamos que a área de superfície acessível para o solvente obedece a uma lei de potência em função do raio de giro: $A \propto R_g^\lambda$.

No que se segue, a área de superfície acessível ao solvente de uma proteína com o seu volume como segue $\lambda = \delta\gamma = 2,04 \pm 0,05$, ou seja, a dimensão fractal é maior do que 2 comportando-se como um objeto amassado (GOMES, 1987).

Em resumo, as proteínas repetidas são uma classe generalizada de proteínas não globulares com baixa fractalidade. A proteína de repetição dobrada é definida pelo arranjo dos elementos de estrutura secundária da estrutura em relação ao outro no espaço, que podem revelar relações evolutivas, que às vezes são difíceis de detectar no nível da sequência. A análise dessas estruturas 3D revela que cada repetição de sequência corresponde a uma unidade estrutural repetitiva e sua disposição em conjunto

para formar pregas de proteínas alongadas (KAJAVA, 2012). Devido ao modelo de campo médio, o expoente Massa-Raio $\delta = 2,15 \pm 0,03$, mostra a dimensão fractal do objeto semelhante às superfícies ásperas (PERSSON, 2014), tornando a hipersuperfície de energia um objeto multifractal (MORET et al., 2001). Esta lei é obtida tomando o equilíbrio entre as interações excluídas-volume e os monómeros elásticos na água. Nossa abordagem é obter definições operacionais simples para definir a dimensão fractal da massa, veja Dewey (1998), com base no conceito de SOC. Além disso, a fractalidade baixa sugere que os modelos fracionários podem ser mais apropriados (TARASOV, 2011).

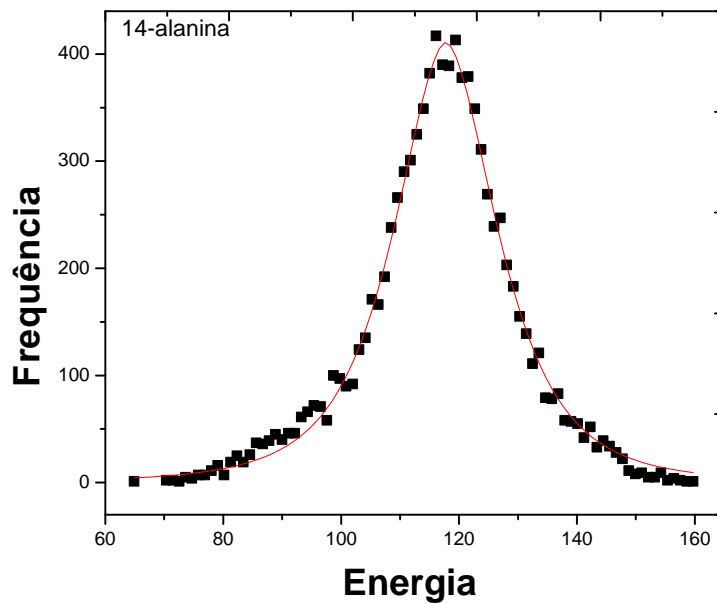
7.2 Polialaninas

As polialaninas são ideais para essa simulação por serem relativamente simples e apresentarem estrutura secundária definida. Dito isto, foi utilizado um campo de força GROMACS para avaliar a paisagem energética das polialaninas 14-alanina e 18-alanina, em $T = 350$ K.

Nas figuras (7.5) e (7.6) descreve-se o comportamento da paisagem de energia de ambos os peptídeos. Assim, como consequência da análise do ajuste (q, α) gaussiano, observamos que a energia das polialaninas é um sistema não-extensivo associado com a entropia generalizada de Mathai. Deste modo, os dados estudado sugerem que a equação fracionária Fokker-Planck Eq. (6.14) é adequada para estudar essas proteínas, mais ainda, as proteínas de repetição em tandem.

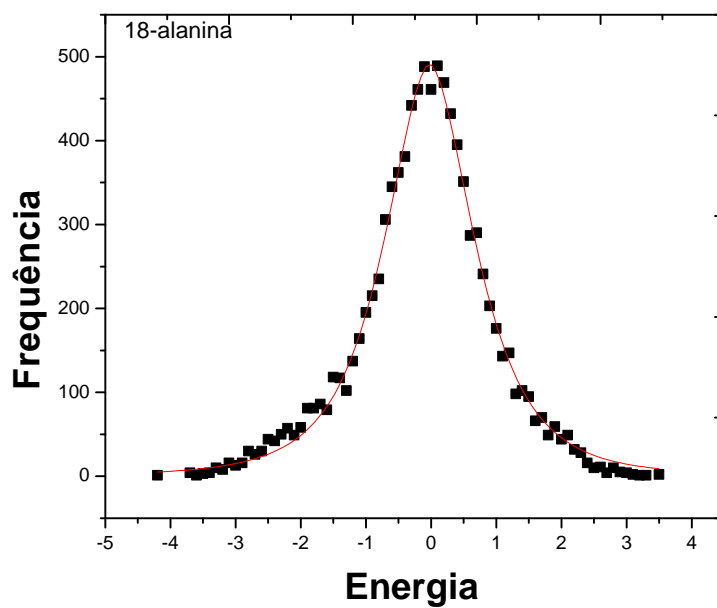
Em ambas as figuras, as curva (curva vermelha) tem $\alpha = 0,90$ e $q = 1,46 \pm 0,04$ com o mesmo coeficiente de correlação de Pearson de $R = 0,99$.

Figura 7.5: Distribuição de energia dos peptídeos 14-alanina com temperatura de equilíbrio térmico de $T = 350$ K.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 7.6: Distribuição de energia dos peptídeos 18-alanina com temperatura de equilíbrio térmico de $T = 350$ K.



Fonte: Dados da pesquisa.

Conclusão

Are there pathways for protein folding?

Levinthal

O trabalho que apresentamos nesta tese aborda o enovelamento protéico. Naturalmente, já se sabe que uma proteína deve se enovelar rapidamente, por meio do balanceamento entre os efeitos entrópicos e entálpicos, em sua estrutura nativa termodinamicamente estável. Do ponto de vista da conformação, as proteínas são moléculas dinâmicas, as quais podem dobrar-se e desdobrar-se milhares de vezes em sua existência. Apesar disso, pesquisas na última década mostrou relevância biológica e médica ao apontar que o dobramento aberrante ou incorreto favorece a agregação e que muitas doenças humanas são causadas pela agregação de proteínas (DOBSON, 2003; CHITI; DOBSON, 2006; JAHN; RADFORD, 2008). A definição do problema, qual seja: combinar a estatística de tsallis com a teoria fractal e o cálculo fracionário para analisar proteínas com repetição em tandem enoveladas, bem como os limites e limitações deste trabalho foram apresentados no primeiro capítulo juntamente com os objetivos e a importância da pesquisa. No segundo capítulo apresentamos conceitos necessários ao entendimento e análise dos experimentos que foram realizados.

No terceiro capítulo abordaremos alguns conceitos da teoria de fenômenos críticos. Discutimos teoria de escala, expoentes críticos, classes de universalidade e a criticalidade auto organizada (SOC). Além disso, descrevemos fatos essenciais da teoria de campo médio e do modelo de Flory generalizado. Com esta técnica, determina-se quando sistemas sugerem várias características interessantes, como, interações de longo alcance, efeitos de memória longa, fractalidade, não linearidade, leis de potência, transições de fase entre outras. Foi constatado por Moret et al. (2009) com o modelo de Flory generalizado, que bolas de papel amassado (GOMES, 1987), de

diferentes diâmetros, podem servir de modelo para as proteínas globulares enoveladas.

Neste trabalho revisitamos os fundamentos básicos do cálculo fracionário num contexto histórico desde 1695 até 1967, em que fica evidente a generalização da função fatorial por Euler (1738) foi o motor principal para solidificação dos conceitos moderno de cálculo fracionário. Dessa forma, no quarto capítulo destacamos a derivada fracionária de Caputo com baixo nível fracionário. Neste caso, a derivada fracionária pode ser vista como uma perturbação da derivada ordinária.

Propusemos o conceito da regra da cadeia para derivada de Caputo com baixo nível fracionário. Essa abordagem leva ao método de mudança de variável para resolver equações diferenciais fracionárias. Esta ideia pode ser aplicada a uma versão fracionária da equação diferencial ordinária do tipo Bernoulli, Eq. (5.23), cuja solução clássica pode ser recuperada como caso particular. As versões fracionárias dos modelos de Bertalanfy-Richards e de Von Foerster, Eqs. (5.29) e (5.41), são casos especiais da equação diferencial ordinária fracionária de Bernoulli. Dessa maneira podemos concluir que a Eq. (5.41) é uma perturbação da função q -exponencial, a qual provém da mecânica estatística não-extensiva de Tsallis (1988). Mais ainda, a função (q, α) -exponencial interpola as funções q -exponencial e exponencial esticada. O Diagrama (8.1) ilustra esta relação.

$$\begin{array}{ccc}
 \exp_{q,\alpha}(-t) & \xrightarrow{q \rightarrow 1} & \exp\left(-\frac{t^\alpha}{\Gamma(1+\alpha)}\right) \\
 \alpha \rightarrow 1^- \downarrow & & \downarrow \alpha \rightarrow 1^- \\
 \exp_q(-t) & \xrightarrow{q \rightarrow 1} & \exp(-t)
 \end{array} \tag{8.1}$$

A abordagem desenvolvida anteriormente permitiu, no capítulo seguinte, determinar a solução estacionária da equação de Fokker-Planck não linear em dimensão não-inteira com baixo nível fracionário. Esta solução é a função q -exponencial generalizada que unifica o comportamento tipo lei de potência e exponencial alongada. Além disso, como função de distribuição de probabilidade ela maximiza a entropia generalizada proposta

por [Mathai \(1993\)](#), que oferece uma alternativa dada pela estatística não-extensiva de Tsallis, caracterizada pelo parâmetro não-extensivo q essa estatística apresenta uma entropia generalizada não-aditiva.

Da leitura dos arquivos PDB são obtidas as coordenadas atômicas da estrutura protéica das proteínas de repetição em tandem as quais são usadas para calcular as massas, os raios de giração (R_g) e as áreas de superfície acessível ao solvente, com raio da esfera de prova de 1.4 Å. Dessa forma, a partir do modelo de Flory generalizado obtivemos a relação de escala entre o raio de giração R_g e a massa das 1213 proteínas de repetições em tandem,

$$R_g \propto M^\delta, \quad (8.2)$$

contendo exclusivamente as α -hélices e folhas- β . A partir deste modelo, foi encontrado a dimensão fractal $\delta = 2,15 \pm 0,03$. Ou seja, a dimensão das proteínas de repetição em tandem é compatível com o dimensão fractal de superfícies rugosas pois é menor do que 2,3 ([PERSSON, 2014](#)).

Nesta aproximação de campo médio, as proteína de repetição no estado nativo tem comportamento de mola dura, e a força de restauração $F \propto R_g^{0,3 \pm 0,06}$ não obedece à lei de Hooke. Esta lei descreve a energia hidrofóbica, uma vez que a ligação de hidrogênio é significativa nesta fase. Além disso, tem característica do tipo “mola dura” ou mola não linear. Ou seja, é cada vez mais difícil deformá-la à medida que aumenta a solicitação por tração, compressão, flexão ou cisalhamento. Sendo estas proteínas ricas em estruturas secundárias α -hélices e folhas- β , elas devem ser mais rígidas porque possuem um grande número de ligações de hidrogênio, exatamente como a família β -propeller, conforme [Fülöp e Jones \(1999\)](#).

Foi observado que $R_g \gg 1$ nas famílias TRs, sugere que a energia elástica $E_{el} \sim E$ determina o dobramento, a dimensão fractal encontrada que mede a compactação das famílias estudadas. Dessa forma, foi verificado que o histograma das densidades média ($\rho = M/V$) em função do raio de giração segue uma distribuição de probabilidade do tipo (q, α) -Gaussiana, onde $q = 1,56 \pm 0,10$ e $\alpha = 0,95$. Portanto, a evolução da distribuição

da densidade média segue um processo estacionário. Conseqüentemente, a solução estacionária da equação de Fokker-Planck fracionária com arrasto sublinear pode ser utilizado para estudar o processo de enovelamento de proteínas de repetição em tandem.

Os aminoácidos expostos na área de superfície acessível ao solvente, no estado nativo, são semelhantes a um fio amassado em duas dimensões, mas podendo realizar outros caminhos só possíveis no caso de uma estrutura tri-dimensional. Nosso resultado abrange a generalização do modelo de Flory (MORET et al., 2009) na teoria dos homopolímeros com um grande número de ligações de hidrogênio, a acessibilidade de múltiplas rotas distintas entre estados desnaturados e nativos (ROWLING et al., 2015). Tal estudo permitiu boa compreensão da natureza da rugosidade superficial das superfícies de proteínas de repetição e o interesse biológico são de importância crucial para um grande número de aplicações importantes.

As Polialaninas são protótipos para estudar o processo de enovelamento de estruturas em conformações α -hélices. Assim, foi determinado séries temporais de energia conformacional de pequenas estruturas em α -hélices por simulações usando o programa THOR, combinado com o campo de força GROMOS (SCOTT et al., 1999). Analisamos as Polialaninas com 14 e 18 aminoácidos para $T = 350 K$, os dados sugerem que a distribuição de energia é uma (q, α) -Gaussiana, com $\alpha = 0,9$ e $q = 1,46$. Portanto, temos um sistema não extensivo de baixa fractalidade.

Por último, a forma das proteínas de repetição, assemelham-se a folhas de papel ligeiramente amassadas, com alta densidade. A dimensão encontrada sugere que nenhuma escala de hidrofobicidade pode ser relevante a estas proteínas, visto que, a geometria fractal se comporta entre a de um arame amassado no plano e das esferas empacotadas aleatoriamente no limiar da percolação. A dimensão do Fractal não substitui outras ferramentas estatísticas e deve ser usada com outros parâmetros para análise completa. Pelos estudos da fractalidade (área acessível ao solvente, volume, massa), e da distribuição de massa-raio gera uma escala de

hidrofobicidade de longo alcance, e segue comportamento de Criticalidade Auto-Organizada, de grande interesse no contexto dos chamados sistemas complexos.

Para estudar propriedades moleculares precisamos calcular entropia, energia livre e energia total do sistema, que são derivadas da função de partição da mecânica estatística. A estrutura final enovelada é determinada por fatores energético: uma proteína se enovela na forma cuja energia livre é minimizada, a qual contém a maior parte das características secundárias finais (α -hélices e folhas- β). Quando uma proteína se enovela ela forma uma estrutura compacta. Por outro lado, as proteínas fibrosas têm formatos alongados nas quais as estruturas secundárias α -hélices e folhas- β são os motivos estruturais dominantes.

Finalmente, acreditamos que nossas abordagens e descobertas poderão ajudar os pesquisadores a explorar novas caminhos e aplicações usando essa nova formulação da regra da cadeia para derivadas fracionárias com baixo nível. Além disso, esse método pode ser generalizado para outros tipos de Equações Diferenciais Fracionárias.

Referências Bibliográficas

ABEL, N. H. Solutions de quelques problèmes à l'aide d'intégrales définies (1823). *Œuvres complètes de Niels Henrik Abel*, v. 1, p. 11–18, 1823.

ABRAMOWITZ, M. i. *Handbook of mathematical functions with formulas, graphs, and mathematical tables*. Dover. New York: Dover, 1972.

ADDISON, S. A method to illustrate the extensive and intensive properties of thermodynamic variable. 2000.

AGARWAL, R. P. A propos d'une note de m. pierre humbert. *CR Acad. Sci. Paris*, v. 236, n. 21, p. 2031–2032, 1953.

ALMEIDA, R.; BASTOS, N. R.; MONTEIRO, M. T. T. Modeling some real phenomena by fractional differential equations. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, v. 39(16), p. 4846–4855, 2016.

ANDRADE, M. A.; PEREZ-IRATXETA, C.; PONTING, C. P. Protein repeats: structures, functions, and evolution. *Journal of structural biology*, Elsevier, v. 134, n. 2, p. 117–131, 2001.

ANFENSEN, C. B. Principles that govern the folding of protein chains. *Science*, v. 181, p. 293–230, 1973.

ANFENSEN, C. B.; REDFIELD, R. R.; CHOATE, W. I.; PAGE, J.; CARROLL, W. R. Studies on the gross structure, cross-linkages, and terminal sequences in ribonuclease. *J. Biol. Chem.*, n. 207, p. 201–, 1954.

APWEILER, R. et al. Uniprot: the universal protein knowledgebase. *Nucleic acids research*, Oxford Univ Press, v. 32, n. suppl 1, p. D115–D119, 2004.

ASCHWANDEN, M. J. A macroscopic description of self-organized systems and astrophysical applications. *ApJr*, v. 54, p. 384, 2014.

ASCHWANDEN, M. J. et al. 25 years of self-organized criticality: solar and astrophysics. *Space Science Reviews*, Springer, v. 198, n. 1-4, p. 47–166, 2016.

ATANACKOVIC, T.; DOLICANIN, D.; PILIPOVIC, S.; STANKOVIC, B. Cauchy problems for some classes of linear fractional differential equations. *Fractional Calculus and Applied Analysis*, v. 17, n. 4, p. 1039–1059, 2014.

ATANGAN, A. *Derivative with a new parameter: Theory, methods and applications*. [S.l.]: Academic Press, 2015.

AVNIR, D.; BIHAM, O.; LIDAR, D.; MALCAI, O. Is the geometry of nature fractal? *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 279, n. 5347, p. 39–40, 1998.

BAK, P.; TANG, C.; WIESENFELD, K. Self-organized criticality: An explanation of the $1/f$ noise. *Physical review letters*, APS, v. 59, n. 4, p. 381, 1987.

BĂLEANU, D.; MUSTAFA, O. G. On the global existence of solutions to a class of fractional differential equations. *Computers & Mathematics with Applications*, Elsevier, v. 59, n. 5, p. 1835–1841, 2010.

BANERJI, A.; NAVARE, C. Fractal nature of protein surface roughness: a note on quantification of change of surface roughness in active sites, before and after binding. *Journal of Molecular Recognition*, Wiley Online Library, v. 26, n. 5, p. 201–214, 2013.

BASHFORD, D.; COHEN, F. E.; KARPLUS, M.; KUNTZ, I. D.; WEAVER, D. L. Diffusion-collision model for the folding kinetics of myoglobin. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Wiley Online Library, v. 4, n. 3, p. 211–227, 1988.

BATISTA, V. H. S. C. et al. Comparação entre funcionais de densidade no estudo de propriedades eletrônicas de derivados da artemisinina. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 2014.

BERBERAN-SANTOS, M.; BODUNOV, E.; VALEUR, B. Mathematical functions for the analysis of luminescence decays with underlying distributions 1. kohlrusch decay function (stretched exponential).

Chemical Physics, Elsevier, v. 315, n. 1-2, p. 171–182, 2005.

BONILLA, B.; RIVERO, M.; RODRÍGUEZ-GERMÁ, L.; TRUJILLO, J. J. Fractional differential equations as alternative models to nonlinear differential equations. *Applied Mathematics and Computation*, Elsevier, v. 187, n. 1, p. 79–88, 2007.

BOYER, C. B.; MERZBACH, U. C. *A history of mathematics*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2011.

BUCHEN, P. W.; KELLY, M. The maximum entropy distribution of an asset inferred from option prices. *Journal of Financial and Quantitative Analysis*, Cambridge University Press, v. 31, n. 1, p. 143–159, 1996.

BURDEN, R. L.; FAIRES, J. D. *Numerical analysis*. [S.l.]: Cengage Learning, 2011.

CAMARGO, R. F.; OLIVEIRA, E. Capela de. *Cálculo Fracionário*. São Paulo: Livraria da Física, 2015.

CAPUTO, M. Linear models of dissipation whose q is almost frequency independent?ii. *Geophysical Journal International*, Blackwell Publishing Ltd Oxford, UK, v. 13, n. 5, p. 529–539, 1967.

CARDONA, M.; CHAMBERLIN, R. V.; MARX, W. The history of the stretched exponential function. *Annalen der Physik*, Wiley Online Library, v. 16, n. 12, p. 842–845, 2007.

CARNEIRO, M.; CHARRET, I. A criticalidade auto-organizada na pilha de areia. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, SciELO Brasil, v. 27, n. 4, p. 571–576, 2005.

CHITI, F.; DOBSON, C. M. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annu. Rev. Biochem.*, Annual Reviews, v. 75, p. 333–366, 2006.

CONG, N.; SON, D.; TUAN, H. On fractional lyapunov exponent for solutions of linear fractional differential equations. *Fractional Calculus and Applied Analysis*, v. 17, n. 2, p. 285–306, 2014.

DÀVILA, E.; PARÉS, D. Structure of heat-induced plasma protein gels studied by fractal and lacunarity analysis. *Food Hydrocolloids*, Elsevier, v. 21, n. 2, p. 147–153, 2007.

DEBNATH, L.; BHATTA, D. *Integral transforms and their applications*. [S.l.]: CRC press, 2014.

DEWEY, T. G. *Fractals in molecular biophysics*. [S.l.]: Oxford University Press, 1998.

DIETHELM, K. *The analysis of fractional differential equations: An application-oriented exposition using differential operators of Caputo type*. [S.l.]: Springer, 2010.

DILL, K. A. Dominant forces in protein folding. *Biochemistry*, ACS Publications, v. 29, n. 31, p. 7133–7155, 1990.

DILL, K. A. Polymer principles and protein folding. *Prot. Sci.*, v. 8, p. 1166–1180, 1999.

DILL, K. A.; CHAN, H. S. From levinthal to pathways to funnels. *Nature Structural and Molecular Biology*, Nature Publishing Group, v. 4, n. 1, p. 10, 1997.

DILL, K. A.; SHORTLE, D. Denatured states of proteins. *Annual review of biochemistry*, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 60, n. 1, p. 795–825, 1991.

DOBSON, C. M. Protein folding and misfolding. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 426, n. 6968, p. 884, 2003.

- DOMINGUES, J. C. *Lacroix and the Calculus*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2008.
- EDELMAN, M. Fractional maps as maps with power-law memory. In: *Nonlinear dynamics and complexity*. [S.l.]: Springer, 2014. p. 79–120.
- ELTON, D. C. Stretched exponential relaxation. 2013.
- EULER, L. De progressionibus transcendentibus seu quarum termini generales algebraice dari nequeunt. *Comm. Acad. Sci. Petropolitanae*, v. 5, n. 1730, p. 36–57, 1738.
- FALCONER, K. *Mathematical Background*. [S.l.]: Wiley Online Library, 2005. 1–26 p.
- FINKELSTEIN, A. V.; PTITSYN, O. *Protein physics: a course of lectures*. [S.l.]: Elsevier, 2016.
- FINNEY, J. L. Volume occupation, environment and accessibility in proteins. the problem of the protein surface. *Journal of molecular biology*, Elsevier, v. 96, n. 4, p. 721–732, 1975.
- FISCHER, H.; POLIKARPOV, I.; CRAIEVICH, A. F. Average protein density is a molecular-weight-dependent function. *Protein Science*, Wiley Online Library, v. 13, n. 10, p. 2825–2828, 2004.
- FÜLÖP, V.; JONES, D. T. β propellers: structural rigidity and functional diversity. *Current opinion in structural biology*, Elsevier, v. 9, n. 6, p. 715–721, 1999.
- GLERIA, I.; MATSUSHITA, R.; SILVA, S. D. Complex systems, criticality, and power laws. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, SciELO Brasil, v. 26, n. 2, p. 99–108, 2004.
- GOLDFAIN, E. Fractional dynamics and the standard model for particle physics. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, Elsevier, v. 13, n. 7, p. 1397–1404, 2008.

GOMES, M. A. F. Paper crushes fractally. *J. Phys. A*, v. 20, p. L283–L284, 1987.

GRADSHTEYN, I. S.; RYZHIK, I. M. *Table of integrals, series, and products*. [S.l.]: Academic press, 2014.

HA, C.-E.; BHAGAVAN, N. *Essentials of medical biochemistry: with clinical cases*. [S.l.]: Academic Press, 2011.

HAGIWARA, T.; KUMAGAI, H.; MATSUNAGA, T. Fractal analysis of the elasticity of bsa and β -lactoglobulin gels. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, ACS Publications, v. 45, n. 10, p. 3807–3812, 1997.

HALLORAN, S. M. The birth of molecular biology: An essay in the rhetorical criticism of scientific discourse. *Rhetoric Review*, Taylor & Francis, v. 3, n. 1, p. 70–83, 1984.

HELMAN, J. S.; CONIGLIO, A.; TSALLIS, C. Fractons and the fractal structure of proteins. *Physical review letters*, APS, v. 53, n. 12, p. 1195, 1984.

HERZALLAH, M. A. Notes on some fractional calculus operators and their properties. *J. Fract. Calc. Appl.*, v. 5(3S), p. 1–10, 2014.

HILFER, R. et al. Threefold introduction to fractional derivatives. *Anomalous transport: Foundations and applications*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, p. 17–73, 2008.

HILFER, R.; SEYBOLD, H. Computation of the generalized mittag-leffler function and its inverse in the complex plane. *Integral Transforms and Special Functions*, Taylor & Francis, v. 17, n. 9, p. 637–652, 2006.

HILLE, E.; TAMARKIN, J. D. On the theory of linear integral equations. *Annals of Mathematics*, JSTOR, p. 479–528, 1930.

HUANG, K. *Lectures on statistical physics and protein folding*. [S.l.]: World Scientific, 2005.

- HUMBERT, P. Quelques résultats relatifs à la fonction de mittag-leffler. *COMPTES RENDUS HEBDOMADAIRES DES SEANCES DE L ACADEMIE DES SCIENCES*, GAUTHIER-VILLARS/EDITIONS ELSEVIER 23 RUE LINOIS, 75015 PARIS, FRANCE, v. 236, n. 15, p. 1467–1468, 1953.
- IANNACCONE, P. M.; KHOKHA, M. *Fractal geometry in biological systems: an analytical approach*. [S.l.]: CRC Press, 1996.
- ISAACSON, J.; LUBENSKY, T. Flory exponents for generalized polymer problems. *Journal de Physique Lettres*, Les Editions de Physique, v. 41, n. 19, p. 469–471, 1980.
- JAHN, T. R.; RADFORD, S. E. Folding versus aggregation: polypeptide conformations on competing pathways. *Archives of biochemistry and biophysics*, Elsevier, v. 469, n. 1, p. 100–117, 2008.
- JIN, B.; RUNDELL, W. A tutorial on inverse problems for anomalous diffusion processes. *Inverse Problems*, IOP Publishing, v. 31, n. 3, p. 035003, 2015.
- KAJAVA, A. V. Proteins with repeated sequence?structural prediction and modeling. *Journal of structural biology*, Elsevier, v. 134, n. 2-3, p. 132–144, 2001.
- KAJAVA, A. V. Tandem repeats in proteins: from sequence to structure. *Journal of structural biology*, Elsevier, v. 179, n. 3, p. 279–288, 2012.
- KANTELHARDT, J. W. Fractal and multifractal time series. In: *Encyclopedia of Complexity and Systems Science*. [S.l.]: Springer, 2009. p. 3754–3779.
- KARPLUS, M. *Aspects of protein reaction dynamics: Deviations from simple behavior*. [S.l.]: ACS Publications, 2000.
- KARPLUS, M.; WEAVER, D. L. Protein-folding dynamics. *Nature*, v. 260, p. 404–406, 1976.

KARPLUS, M.; WEAVER, D. L. Diffusion–collision model for protein folding. *Biopolymers*, Wiley Online Library, v. 18, n. 6, p. 1421–1437, 1979.

KARPLUS, M.; WEAVER, D. L. Protein folding dynamics: The diffusion-collision model and experimental data. *Protein Science*, Wiley Online Library, v. 3, n. 4, p. 650–668, 1994.

KENDREW, J. C.; PERUTZ, M. F. X-ray studies of compounds of biological interest. *Annual review of biochemistry*, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 26, n. 1, p. 327–372, 1957.

KILBAS, A. A.; SRIVASTAVA, H. M.; TRUJILLO, J. J. *Theory and Applications of Fractional Differential Equations*. Amsterdam: Elsevier, 2006.

KOHN, W. Nobel lecture: Electronic structure of matter? wave functions and density functionals. *Reviews of Modern Physics*, APS, v. 71, n. 5, p. 1253, 1999.

LACROIX, S. F. *Traité du calcul différentiel et du calcul intégral Tome 3*. Courcier (Paris), 1819. [online; Acesso em: 13/10/2017].

Disponível em: http://gdz.sub.uni-goettingen.de/dms/load/img/?PID=PPN588771023—LOG_0012&physid=PHYS_0437.

LAKSHMIKANTHAM, V.; LEELA, S.; DEVI, J. V. Theory of fractional dynamic systems. In: CSP. [S.l.], 2009.

LENZI, E. K.; MALACARNE, L. C.; MENDES, R. S.; PEDRON, I. T. Anomalous diffusion, nonlinear fractional fokker–planck equation and solutions. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 319, p. 245–252, 2003.

LEVINTHAL, C. Are there pathways for protein folding? *Journal de chimie physique*, EDP Sciences, v. 65, p. 44–45, 1968.

LEWIS, M.; REES, D. C. Fractal surfaces of proteins. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 230, n. 4730, p. 1163–1165, 1985.

LI, C.; DENG, W. Remarks on fractional derivatives. *Applied Mathematics and Computation*, v. 187(2), p. 777–784, 2007.

LIANG, S.; WU, R.; CHEN, L. Laplace transform of fractional order differential equations. *Electronic Journal of Differential Equations*, v. 2015, n. 139, p. 1–15, 2015.

LOBANOV, M. Y.; KLUS, P.; SOKOLOVSKY, I. V.; TARTAGLIA, G. G.; GALZITSKAYA, O. V. Non-random distribution of homo-repeats: links with biological functions and human diseases. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 6, p. 26941, 2016.

LÜTZEN, J. *Joseph Liouville 1809–1882: Master of pure and applied mathematics*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012.

LYRA, M. L.; TSALLIS, C. Nonextensivity and multifractality in low-dimensional dissipative systems. *Physical review letters*, APS, v. 80, n. 1, p. 53, 1998.

MANDELBROT, B. *The Fractal Geometry of Nature*. [S.l.]: WH Freeman, 1982.

MANHART, M.; MOROZOV, A. V. Protein folding and binding can emerge as evolutionary spandrels through structural coupling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 112, n. 6, p. 1797–1802, 2015.

MARCOTTE, E. M.; PELLEGRINI, M.; YEATES, T. O.; EISENBERG, D. A census of protein repeats. *Journal of molecular biology*, Elsevier, v. 293, n. 1, p. 151–160, 1999.

MASON, J. Expressing generality and roots of algebra. In: *Approaches to algebra*. [S.l.]: Springer, 1996. p. 65–86.

MATHAI, A. M. *A handbook of generalized special functions for statistical and physical sciences*. [S.l.]: Oxford University Press, USA, 1993.

MATHAI, A. M.; HAUBOLD, H. J. On generalized distributions and pathways. *Physics Letters A*, Elsevier, v. 372, n. 12, p. 2109–2113, 2008.

MITTAG-LEFFLER, G. Sur la representation analytique d'une branche uniforme d'une fonction monogene. *Acta mathematica*, Springer, v. 29, n. 1, p. 101–181, 1905.

MITTAG-LEFFLER, G. M. Sur la nouvelle fonction $E_\alpha(x)$. *CR Acad. Sci. Paris*, v. 137, n. 2, p. 554–558, 1903.

MITTAG-LEFFLER, G. M. Sopra la funzione $E_\alpha(x)$. *Rend. Accad. Lincei, ser*, v. 5, n. 13, p. 3–5, 1904.

MORET, M. Self-organized critical model for protein folding. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, Elsevier, v. 390, n. 17, p. 3055–3059, 2011.

MORET, M. A.; BISCH, P. M.; MUNDIM, K. C.; PASCUTTI, P. G. New stochastic strategy to analyze helix folding. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 82, n. 3, p. 1123–1132, 2002.

MORET, M. A.; MIRANDA, J. G. V.; JR, E. N.; SANTANA, M. C.; ZEBENDE, G. Self-similarity and protein chains. *Physical Review E*, APS, v. 71, n. 1, p. 012901, 2005.

MORET, M. A.; PASCUTTI, P. G.; MUNDIM, K. C.; BISCH, P. M.; JR, E. N. Multifractality, levinthal paradox, and energy hypersurface. *Physical Review E*, APS, v. 63, n. 2, p. 020901, 2001.

MORET, M. A.; SANTANA, M. C.; ZEBENDE, G. F.; PASCUTTI, P. G. Self-similarity and protein compactness. *Physical Review E*, APS, v. 80, n. 4, p. 041908, 2009.

- MORET, M. A.; ZEBENDE, G. F. Amino acid hydrophobicity and accessible surface area. *Physical Review E*, APS, v. 75, n. 1, p. 011920, 2007.
- MOSAVI, L. K.; CAMMETT, T. J.; DESROSIERS, D. C.; PENG, Z. Y. The ankyrin repeat as molecular architecture for protein recognition. *Protein Science*, Wiley Online Library, v. 13, n. 6, p. 1435–1448, 2004.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. [S.l.]: Artmed Editora, 2014.
- OLDHAM, K. B.; SPANIER, J. *The fractional calculus. 1974*. [S.l.]: Academic Press, New York, 1974.
- OLIVEIRA, E. C. D.; MACHADO, J. A. T. A review of definitions for fractional derivatives and integral. *Mathematical Problems in Engineering*, 2014.
- PAULING, L.; COREY, R. B.; BRANSON, H. R. The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 37, n. 4, p. 205–211, 1951.
- PELLEGRINI, M.; RENDA, M. E.; VECCHIO, A. Ab initio detection of fuzzy amino acid tandem repeats in protein sequences. *BMC bioinformatics*, BioMed Central, v. 13, n. 3, p. 1, 2012.
- PERSSON, B. N. J. On the fractal dimension of rough surfaces. *Tribology Letters*, Springer, v. 54, n. 1, p. 99–106, 2014.
- PETRAS, I. *Fractional-order nonlinear systems: modeling, analysis and simulation*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2011.
- PHILLIPS, J. Fractals and self-organized criticality in proteins. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, Elsevier, v. 415, p. 440–448, 2014.

PHILLIPS, J. C. Scaling and self-organized criticality in proteins i. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 106, n. 9, p. 3107–3112, 2009.

PHILLIPS, J. C. Scaling and self-organized criticality in proteins ii. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 106, n. 9, p. 3113–3118, 2009.

PIANA, S. et al. Computational design and experimental testing of the fastest-folding β -sheet protein. *Journal of molecular biology*, Elsevier, v. 405, n. 1, p. 43–48, 2011.

PLASTINO, A. R.; PLASTINO, A. Non-extensive statistical mechanics and generalized fokker-planck equation. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 222, n. 1-4, p. 347–354, 1995.

PODLUBNY, I. *Fractional Differential Equations*. San Diego: Academic Press, 1999.

PRÉVOST, M.; ORTMANS, I. Refolding simulations of an isolated fragment of barnase into a native-like β hairpin: Evidence for compactness and hydrogen bonding as concurrent stabilizing factors. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Wiley Online Library, v. 29, n. 2, p. 212–227, 1997.

PRONK, S. et al. Gromacs 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit. *Bioinformatics*, Oxford University Press, v. 29, n. 7, p. 845–854, 2013.

RICHARDS, F. M.; LIM, W. A. An analysis of packing in the protein folding problem. *Quarterly reviews of biophysics*, Cambridge University Press, v. 26, n. 4, p. 423–498, 1993.

ROSS, B. The development of fractional calculus 1695–1900. *Historia Mathematica*, v. 4, n. 1, p. 75–89, 1977.

ROWLING, P. J. E.; SIVERTSSON, E. M.; PEREZ-RIBA, A.; MAIN, E. R. G.; ITZHAKI, L. S. Dissecting and reprogramming the folding and assembly of tandem-repeat proteins. *Biochemical Society Transactions*, Portland Press Limited, v. 43, n. 5, p. 881–888, 2015.

RUDOLPH, R.; LILIE, H. In vitro folding of inclusion body proteins. *The FASEB Journal*, FASEB, v. 10, n. 1, p. 49–56, 1996.

SAMKO, S. G.; KILBAS, A. A.; MARICHEV, O. I. *Fractional Integrals and Derivatives*. Philadelphia: Gordon and Breach Science, 1999.

SCHWÄMMLE, V.; CURADO, E. M. F.; NOBRE, F. D. Dynamics of normal and anomalous diffusion in nonlinear fokker-planck equations. *The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems*, Springer, v. 70, n. 1, p. 107–116, 2009.

SCOTT, W. R. P. et al. The gromos biomolecular simulation program package. *The Journal of Physical Chemistry A*, ACS Publications, v. 103, n. 19, p. 3596–3607, 1999.

SEBASTIAN, N.; NAIR, S.; JOSEPH, D. An overview of the pathway idea and its applications in statistical and physical sciences. *Axioms*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 4, n. 4, p. 530–553, 2015.

SHORTLE, D. R. Structural analysis of non-native states of proteins by nmr methods. *Current opinion in structural biology*, Elsevier, v. 6, n. 1, p. 24–30, 1996.

STANLEY, H. E. *Introduction to Phase Transitions and Critical Phenomena*. New York: Oxford University Press, 1971.

STAPLETON, H.; ALLEN, J.; FLYNN, C.; STINSON, D.; KURTZ, S. Fractal form of proteins. *Physical Review Letters*, APS, v. 45, n. 17, p. 1456, 1980.

- SUNG, S. S. Helix folding simulations with various initial conformations. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 66, n. 6, p. 1796–1803, 1994.
- TARASOV, V. E. *Fractional dynamics: applications of fractional calculus to dynamics of particles, fields and media*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2011.
- TARASOV, V. E. Leibniz rule and fractional derivatives of power functions. *Journal of Computational and Nonlinear Dynamics*, American Society of Mechanical Engineers, v. 11, n. 3, p. 031014, 2016.
- TARASOV, V. E. On chain rule for fractional derivatives. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, v. 30(1), p. 1–4, 2016.
- TARASOV, V. E.; ZASLAVSKY, G. M. Dynamics with low-level fractionality. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 368, n. 2, p. 399–415, 2006.
- TOFIGHI, A. Nonlinear fractional relaxation. *Pramana*, Springer, v. 78, n. 4, p. 549–554, 2012.
- TOFIGHI, A. An especial fractional oscillator. *International Journal of Statistical Mechanics*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2013, 2013.
- TOFIGHI, A.; GOLESTANI, A. A perturbative study of fractional relaxation phenomena. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 387, n. 8, p. 1807–1817, 2008.
- TOFIGHI, A.; POUR, H. N. ε -expansion and the fractional oscillator. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 374(1), p. 41–45, 2007.
- TORRENS, F. Fractal hybrid orbitals analysis of the tertiary structure of protein molecules. *Molecules*, Molecular Diversity Preservation International, v. 7, n. 1, p. 26–37, 2002.
- TSALLIS, C. Possible generalization of boltzmann-gibbs statistics. *Journal of statistical physics*, Springer, v. 52, n. 1, p. 479–487, 1988.

TSALLIS, C. *Introduction to nonextensive statistical mechanics*. [S.l.]: New York: Springer, 2009.

TSALLIS, C.; BUKMAN, D. J. Anomalous diffusion in the presence of external forces: Exact time-dependent solutions and their thermostistical basis. *Physical Review E*, APS, v. 54, n. 3, p. R2197, 1996.

TSALLIS, C.; LENZI, E. K. Anomalous diffusion: nonlinear fractional fokker–planck equation. *Chemical Physics*, Elsevier, v. 284, n. 1, p. 341–347, 2002.

TUCKERMAN, M. *Statistical mechanics: theory and molecular simulation*. [S.l.]: Oxford University Press, 2010.

VARALTA, N.; GOMES, A. V.; CAMARGO, R. D. F. A prelude to the fractional calculus applied to tumor dynamic. *TEMA (São Carlos)*, v. 15(2), p. 211–221, 2014.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. *Fundamentos de Bioquímica: A Vida em Nível Molecular*. [S.l.]: Artmed Editora, 2014.

WEST, B. J.; GRIGOLINI, P. *Complex webs: anticipating the improbable*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2010.

WIMAN, A. Über den fundamentalsatz in der theorie der funktionen $e_a(x)$. *Acta Mathematica*, Springer, v. 29, n. 1, p. 191–201, 1905.

WOOLEY, J. C.; YE, Y. A historical perspective and overview of protein structure prediction computational methods for protein structure prediction and modeling. *Biological and Medical Physics Biomedical Engineering*, p. 1–43, 2007.