



## ENTIDADE

# Investigación sobre la aplicación de computación cuántica al estudio del plegamento de péptidos antimicrobianos

---

**Rebeca García-Fandiño**  
**Ángel Piñeiro**

[10/09/2023]



*Unha maneira  
de facer Europa.*



Fondos Europeos



Despregamento dunha infraestrutura baseada en tecnoloxías cuánticas da información que permita impulsar a I+D+i en Galicia.

*Apoiar a transición cara a una economía dixital.*

Operación financiada pola Unión Europea, a través do FONDO EUROPEO DE DESENVOLVEMENTO REXIONAL (FEDER) como parte da resposta da Unión á pandemia da COVID-19

Baixo a licenca [CC-BY-SA]

DATA	AUTHOR	CAMBIOS	VERSION
10/09/2023	MD.USE	Primera versión	1

Some text United States of America (USA)

# Táboa de contidos

1. Descripción del reto científico . . . . .	7
2. Objetivos . . . . .	8
Objetivo General . . . . .	8
Objetivos Específicos . . . . .	8
3. Metodología . . . . .	8
Principales modificaciones realizadas en el código de IBM . . . . .	9
Definición del vector desplazamiento a lo largo de un eje específico . . . . .	10
Definición del plano de separación de las interfases . . . . .	10
Definición del eje perpendicular a la interfase y del gradiente de hidrofobicidad entre las dos fases . . . . .	10
Secuencias de aminoácidos escogidas . . . . .	11
4. Resultados . . . . .	14
5. Conclusiones . . . . .	20

## Lista de figuras

1	Aproximación polinómica de Chebyshev de grado 7 a la función signo.	11
2	Representación de "rueda" de un péptido de naturaleza 100 % hidrofóbica con secuencia WLWLWLWWLW que se espera que tenga mucha afinidad por un medio apolar. . . . .	12
3	Representación de "rueda" de un péptido de naturaleza 100 % hidrofílica con secuencia DRDRDRDRDR que se espera que tenga mucha afinidad por un medio polar. . . . .	12
4	Representación de "rueda" de un péptido con un alto momento hidrofóbico transversal, con secuencia WRDWGSGWDR, que se espera que forme una hélice en una interfase entre dos medios de diferente polaridad. . . . .	13
5	Resultados para la secuencia WLWLWLWW (100 % hidrofóbica). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte inferior. Se observa que todos los residuos van hacia la fase correcta. . . . .	15
6	Resultados para la secuencia WLWLWLWW (100 % hidrofóbica). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte superior. Se observa que todos los residuos van hacia la fase correcta, haciendo un giro en la estructura. . . . .	16
7	Resultados para la secuencia DRDRDRDR (100 % hidrofílica). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte inferior. Se observa que todos los residuos van hacia la fase correcta, haciendo un giro en la estructura. . . . .	17
8	Resultados para la secuencia DRDRDRDR (100 % hidrofílica). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte superior. Se observa que todos los residuos van hacia la fase correcta. . . . .	18
9	Resultados para la secuencia WRDWGSGW (alto momento hidrofóbico transversal en una alpha-hélice ideal). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte inferior del eje Z. Se observa una tendencia a plegarse en hélice, aunque la estructura no se corresponde con la diseñada a través de la representación de "rueda" (see Fig. 4). . . . .	19

# Lista de táboas

1	Tabla 1: Propiedades de los aminoácidos naturales . . . . .	9
---	---	---

# Lista de acrónimos

<b>USA United States of America</b> . . . . .	<b>3</b>
---	----------

# 1. Descripción del reto científico

Los péptidos antimicrobianos (AMPs) son componentes críticos del sistema inmunológico innato que están presentes en todos los organismos vivos [1]. Estos péptidos han sido asociados principalmente con un rol defensivo contra infecciones exógenas causadas por bacterias, virus y hongos, y se consideran poderosos y versátiles antibióticos endógenos, capaces de resistir la adaptación bacteriana durante millones de años. Sin embargo, avances en investigaciones recientes han señalado la relación entre los AMPs y un espectro más amplio de enfermedades, como el cáncer y diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes humanas, incluyendo el envejecimiento [2, 3].

A pesar de sus diferencias significativas en longitud, secuencia y conformación tridimensional, se observa que la mayoría de los AMPs comparten propiedades estructurales y fisicoquímicas que les facilitan la identificación y el ataque específico a membranas cargadas negativamente, que son comunes en células cancerosas, senescentes o bacterias, pero no en células sanas de mamíferos. Suelen ser péptidos cortos, generalmente catiónicos y anfipáticos, por lo que adquieren una estructura helicoidal en presencia de una bicapa lipídica para optimizar la interacción entre ambas estructuras.

Aunque se han identificado más de 3,000 AMPs en diversas células y tejidos de animales, insectos, plantas y bacterias, sólo unos pocos han llegado al mercado farmacéutico [4]. Los desafíos para la aplicación clínica de los AMPs incluyen efectos citotóxicos, costes de producción y problemas relacionados con la administración sostenida, dirigida y eficaz. El estudio de nuevos AMPs es un área de investigación muy activa que busca superar estos obstáculos.

Además, un desafío significativo en el estudio de AMPs es la predicción precisa de su estructura en contextos biológicos específicos, como por ejemplo en presencia de una membrana lipídica. Mientras que existen miles de estructuras resueltas para proteínas, que facilitan la predicción estructural en función de su secuencia [6], las estructuras disponibles para AMPs son notablemente limitadas. Además, cabe señalar que, incluso en el caso de las proteínas, los métodos actuales predicen la estructura secundaria a partir de las coordenadas obtenidas principalmente en un entorno cristalino. Sin embargo, la conformación que podrían adoptar en un medio biológico puede ser significativamente diferente a la encontrada en el cristal. Esto subraya una necesidad crítica de metodologías avanzadas que puedan predecir con precisión las estructuras de los péptidos en función de su entorno específico, lo que permitiría avances significativos en el estudio y desarrollo de nuevos péptidos antimicrobianos.

En general, el estudio del plegamiento de péptidos y proteínas es un problema intrínsecamente muy complejo cuya solución práctica está fuera del alcance de los algoritmos clásicos incluso en modelos muy simplificados como el que considera los aminoácidos como simples esferas con diferente carácter hidrofóbico-polar [5, 6]. En este escenario, los ordenadores cuánticos emergen como una herramienta prometedora a pesar del estado de tecnología actual de nivel intermedio de ruido (NISQ). En trabajos recientes se han realizado intentos de resolver este problema para secuencias de aminoácidos relativamente cortas [7, 8] en medios homogéneos.

En relación a nuestro estudio, la complejidad se incrementa aún más debido a que la estructura y funcionalidad de los AMPs están fuertemente influenciadas por el entorno inhomogéneo y anisotrópico en el que exhiben su actividad, específicamente, la interfase membrana-agua. Esta particularidad resalta la necesidad de intensificar los esfuerzos en el desarrollo de técnicas de computación cuántica, que pueden propiciar descubrimientos significativos en el estudio y

desarrollo de nuevos péptidos antimicrobianos, expandiendo así las fronteras de nuestra comprensión científica y potencial terapéutico.

## 2. Objetivos

### Objetivo General

Desarrollar y optimizar métodos de computación cuántica para abordar de manera eficaz y precisa el plegamiento de secuencias de aminoácidos (péptidos) en una interfase polar/apolar, emulando un modelo realista de la interfase agua/membrana, que es fundamental para entender la estructura y función de los Péptidos Antimicrobianos (AMPs) en contextos biológicos específicos.

### Objetivos Específicos

1. Desarrollo de Herramientas Computacionales Cuánticas: Diseñar herramientas computacionales para ser ejecutadas en arquitecturas cuánticas que sean capaces de simular el plegamiento de péptidos en interfaces polar/apolar, sirviendo como un recurso útil para la industria.
2. Expansión del Conocimiento sobre AMPs: Ampliar la base de conocimiento existente sobre los péptidos antimicrobianos (AMPs), especialmente en lo que se refiere a su comportamiento en interfaces polar/apolar, proporcionando así información útil para futuras investigaciones y aplicaciones.
3. Difusión y Promoción de la Computación Cuántica: Utilizar los resultados obtenidos para promover la comprensión y adopción de la computación cuántica en el sector industrial relacionado con el estudio de interacciones moleculares y sus aplicaciones, principalmente el diseño de fármacos y nuevos materiales.

## 3. Metodología

Al igual que en los trabajos que utilizaremos como referencia [7, 8], hemos abordado el problema de plegamiento de péptidos en interfases a través de una aproximación de Hamiltoniano clásico combinado con un algoritmo cuántico variacional. En nuestra aproximación, las cadenas de aminoácidos se modelan como un polímero de  $N$  monómeros en una red tetrahédrica. Utilizamos un modelo coarse-grained para representar los aminoácidos a través de esferas que interactúan entre ellas a través de un potencial de Miyazawa-Jernigan (MJ) [9, 10]. La diferencia principal entre nuestro trabajo y otros recientemente publicados en los que se aborda el plegamiento de cadenas de aminoácidos mediante computación cuántica [7, 8] es que nosotros hemos introducido un modelo de interfase en nuestros cálculos, considerando el impacto de la diferencia en polaridad de los dos medios en la estructura final de la molécula. Para esto partimos del código hecho público recientemente por IBM [12], que modificaremos para adaptarlo a



nuestros objetivos. Principales modificaciones realizadas en el código de IBM

## Principales modificaciones realizadas en el código de IBM

La interacción entre los aminoácidos y cada una de las fases se aproximará mediante una contribución al hamiltoniano proporcional al grado de hidrofobicidad de los diferentes aminoácidos. Existen diferentes alternativas para estos parámetros pero en este trabajo nos decantamos por la propuesta de Fauchere y Pliska [11], que ya hemos utilizado en trabajos previos con buenos resultados [13]. Así, la primera modificación importante en el código es la definición de un diccionario con los parámetros de la tabla 1, así como la modificación del hamiltoniano total, que contiene tanto la interacción entre las esferas que representan los aminoácidos como la interacción de éstos con el medio y las restricciones conformacionales debidas a consideraciones del modelo tetrahédrico, quiralidad y superposición de partículas. A este hamiltoniano le añadimos un término de interacción con el medio proporcional a su grado de hidrofobicidad y a otros términos que describiremos en los siguientes puntos.

Tabla 1: Propiedades de los aminoácidos naturales

Nomenclatura, grado de hidrofobicidad y comportamiento en disolución de los aminoácidos naturales			
Código de 3 letras	Código de 1 letra	Hidrofobicidad	Comportamiento
ASP	D	-0.77	ácido
GLU	E	-0.64	ácido
LYS	K	-0.99	básico
ARG	R	-1.01	básico
HIS	H	0.13	básico
HISH	H	0.13	básico
GLY	G	0.00	hidrofóbico
ALA	A	0.31	hidrofóbico
VAL	V	1.22	hidrofóbico
LEU	L	1.70	hidrofóbico
ILE	I	1.80	hidrofóbico
PRO	P	0.72	hidrofóbico
PHE	F	1.79	hidrofóbico
MET	M	1.23	hidrofóbico
TRP	W	2.25	hidrofóbico
SER	S	-0.04	polar
THR	T	0.26	polar
CYS	C	1.54	polar
TYR	Y	0.96	polar
ASN	N	-0.60	polar
GLN	Q	-0.22	polar

### Definición del vector desplazamiento a lo largo de un eje específico

Para evaluar cómo las dos distintas fases afectan el plegamiento del péptido, necesitamos establecer la ubicación específica de cada aminoácido respecto al plano que las separa. Con este objetivo, hemos adaptado el código para generar un conjunto de desplazamientos relativos, usando como referencia la posición del primer aminoácido, que se mantiene constante. Este ajuste nos ofrece la flexibilidad de modificar tanto la posición inicial del aminoácido de referencia como la orientación del segundo aminoácido respecto al plano entre las dos fases en cada simulación, facilitando así una exploración detallada de cómo estas variaciones influyen en la estructura tridimensional del péptido. Con esta estrategia, podemos discernir en qué fase se encuentra cada aminoácido basándonos en el signo de su desplazamiento respecto al plano, permitiendo una representación más precisa y eficaz de su comportamiento en diferentes contextos interfaciales.

### Definición del plano de separación de las interfases

Para facilitar una simulación más precisa de la interacción entre dos medios de distinta polaridad sin incrementar significativamente la demanda computacional, especialmente sin necesitar más qubits en la formulación del hamiltoniano, hemos establecido una interfase finita. La energía asociada a esta interfase se calcula utilizando una la siguiente estrategia: multiplicamos la interacción específica de cada fase (según los parámetros indicados en la tabla 1) por una aproximación polinómica de séptimo grado (aproximación de Chebyshev) de la función signo (eq. 1), que describe de manera razonable la función signo en el intervalo  $[-9, 9]$  y es directamente aplicable a los operadores en los que se expresa el hamiltoniano (ver figura 1). El signo del desplazamiento identifica cada una de las fases y al multiplicar este signo por el grado de hidrofobicidad obtenemos valores energéticos positivos o negativos en función de a qué lado del plano de la interfase nos encontremos.

$$f(x) = 0,48175 x - 0,0182 x^3 + (2,95 \cdot 10^{-4}) x^5 - (1,56 \cdot 10^{-6}) x^7 \quad (1)$$

La aproximación polinómica de Chebyshev a la función signo nos proporciona una transición casi lineal en una zona de aproximadamente 4 Ångströms (Å) entre las dos fases, específicamente en el intervalo  $[-2, 2]$ . Más allá de este punto, el valor se mantiene casi constante. Optamos por esta aproximación debido a la inviabilidad de aplicar directamente una función escalonada o una función signo discontinua a los operadores que determinan el desplazamiento de cada aminoácido respecto al plano de la interfase, previo a la medición del estado de los qubits. Por otro lado, una transición abrupta no sería realista, teniendo en cuenta que las interfases en soluciones acuosas presentan una rugosidad considerable, que se ha estimado entre 3 y 5 Å mediante mediciones de reflectometría de neutrones. Este valor es ligeramente superior al diámetro de una molécula de agua. Por lo tanto, nuestra aproximación a la interfase no solo es realista, sino también eficiente desde el punto de vista computacional.

### Definición del eje perpendicular a la interfase y del gradiente de hidrofobicidad entre las dos fases

Para implementar las adaptaciones propuestas en los puntos anteriores de manera efectiva, es necesario especificar en el código dos elementos clave: el gradiente de hidrofobicidad y el eje que representa la transición en la afinidad de los aminoácidos hacia cada medio. Estos

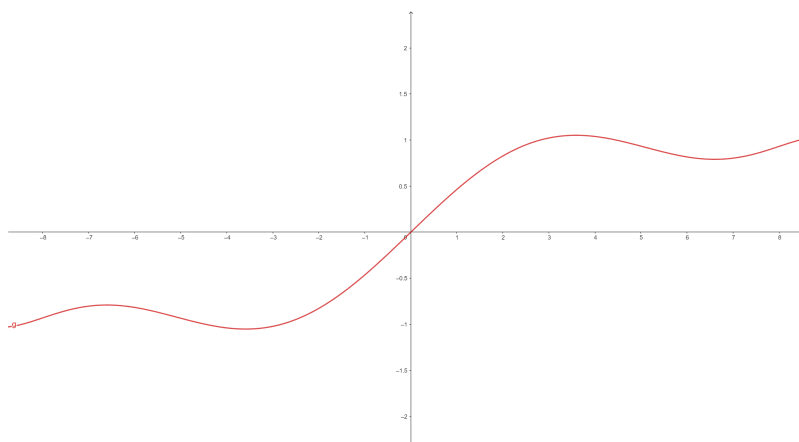


Figura 1: Aproximación polinómica de Chebyshev de grado 7 a la función signo.

elementos no sólo caracterizan la divergencia entre los dos ambientes considerados, sino que también establecen la orientación del plano a lo largo del cual se materializa este cambio de propiedades. Hemos incorporado estas dos dimensiones en el código, haciéndolo más versátil y ajustándolo a los objetivos propuestos inicialmente para este proyecto. Estos cambios nos permiten, por un lado, la simulación de un ambiente homogéneo, observable cuando el gradiente de hidrofobicidad es nulo; y por otro lado facilita el análisis de una interfase donde los medios exhiben diferente grado de similitud. La elección consciente del eje de transición es crítica en este proceso, dictando la orientación inicial de los dos primeros dos aminoácidos con respecto al plano de la interfase, que se mantienen constantes a lo largo de cada simulación.

## Secuencias de aminoácidos escogidas

Para la validación de nuestro código hemos seleccionado tres secuencias de aminoácidos que esperamos que tengan distinta afinidad por medios de diferente polaridad, según la tabla 1. Primero escogemos una secuencia completamente hidrofóbica, compuesta de residuos de leucina y triptófano (ver Fig. 2), que esperamos que, independientemente de la posición inicial del primer aminoácido y de la orientación del segundo con respecto al plano de la interfase, favorezca la orientación de todos sus átomos hacia la fase apolar. La segunda secuencia debería tener un comportamiento opuesto, ya que sólo tiene residuos de ácido glutámico y arginina (Fig. 3). Por último consideraremos una secuencia con mezcla de residuos altamente polares y de carga opuesta (arginina y ácido glutámico), altamente polares y neutros (serina), altamente apolares (triptófano) y de polaridad neutra (glicina), con una distribución tal que en una conformación helicoidal tienen un alto momento dipolar hidrofóbico transversal (ver Fig. 4).

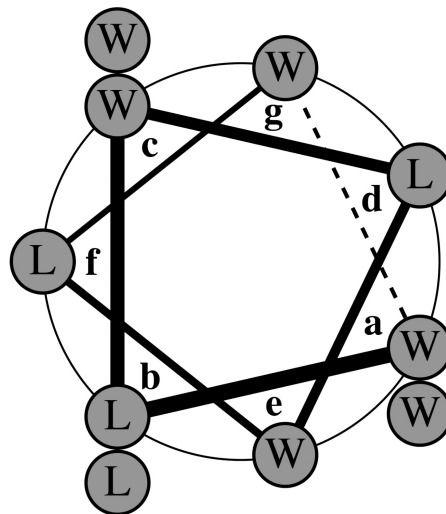


Figura 2: Representación de "rueda" de un péptido de naturaleza 100% hidrofóbica con secuencia WLWLWLLW que se espera que tenga mucha afinidad por un medio apolar.

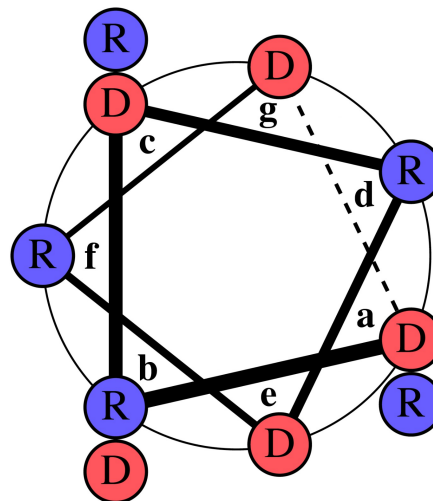


Figura 3: Representación de "rueda" de un péptido de naturaleza 100% hidrofílica con secuencia DRDRDRDR que se espera que tenga mucha afinidad por un medio polar.

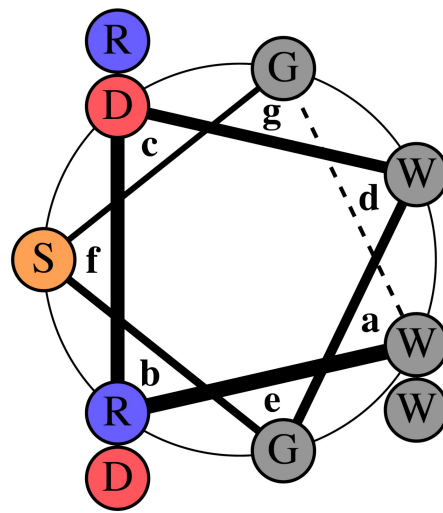
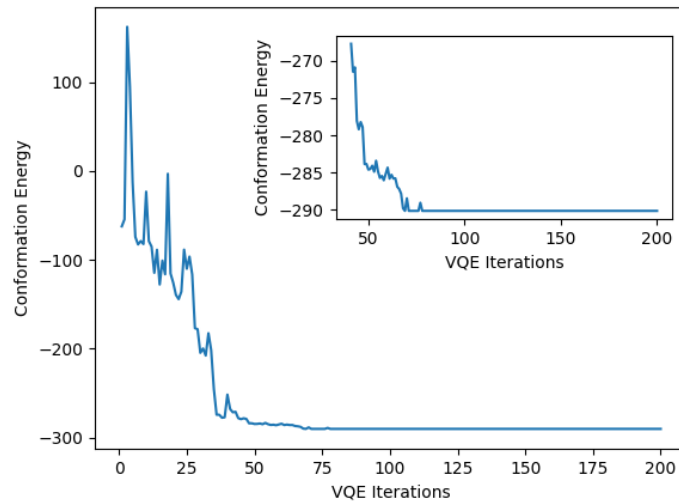


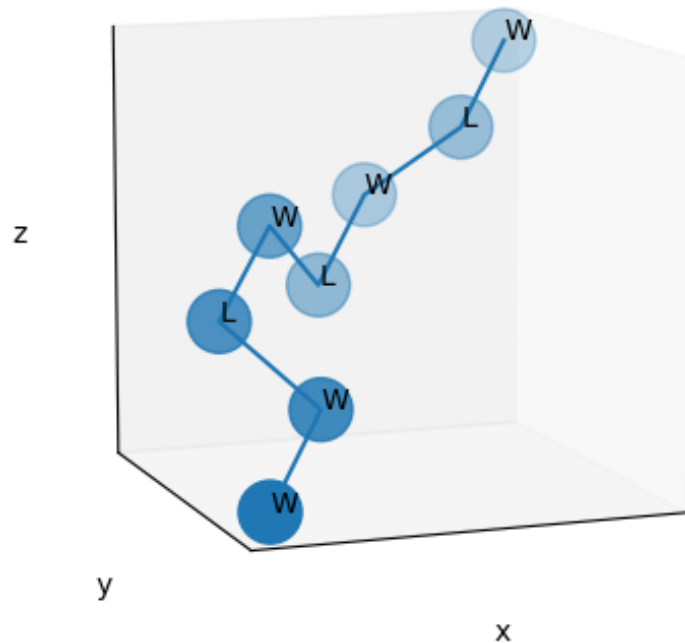
Figura 4: Representación de "rueda" de un péptido con un alto momento hidrofóbico transversal, con secuencia WRDWGSGWDR, que se espera que forme una hélice en una interfase entre dos medios de diferente polaridad.

## 4. Resultados

La secuencia altamente hidrofóbica, que sólo tiene residuos de triptófano y leucina, debe tener una alta afinidad hacia el medio de menor polaridad. Para esta secuencia hicimos cálculos colocando el primer aminoácido a ambos lados del plano que separa los dos medios y con el segundo aminoácido orientado a lo largo del eje perpendicular a la interfase tanto hacia un medio como hacia el contrario. Como se puede observar en las figuras 5 y 6 el comportamiento es justo el esperado: cuando se orienta la cadena polipeptídica hacia la fase menos polar, todos los aminoácidos van en la misma dirección mientras que cuando se orienta el péptido en sentido contrario, con los dos primeros aminoácidos fijos, la cadena rota sobre sí misma buscando la fase apolar. En el caso de la secuencia hidrofílica el comportamiento es exactamente el mismo pero en la dirección opuesta (ver figuras 7 y 8). Para la secuencia anfipática, diseñada para optimizar una hélice en la interfase, el comportamiento es diferente. Efectivamente para esta última secuencia el péptido tiende a enrollarse sobre sí mismo pero la hélice no es tan ideal como la que esperábamos según la representación de "rueda" de la figura 4.

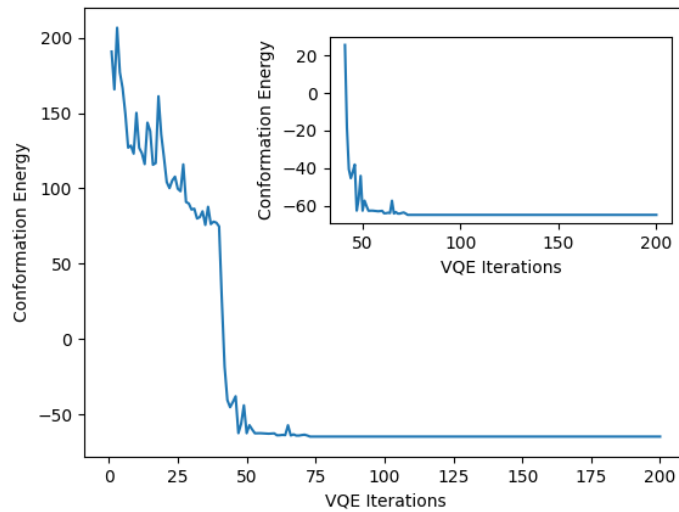


### Energía del péptido

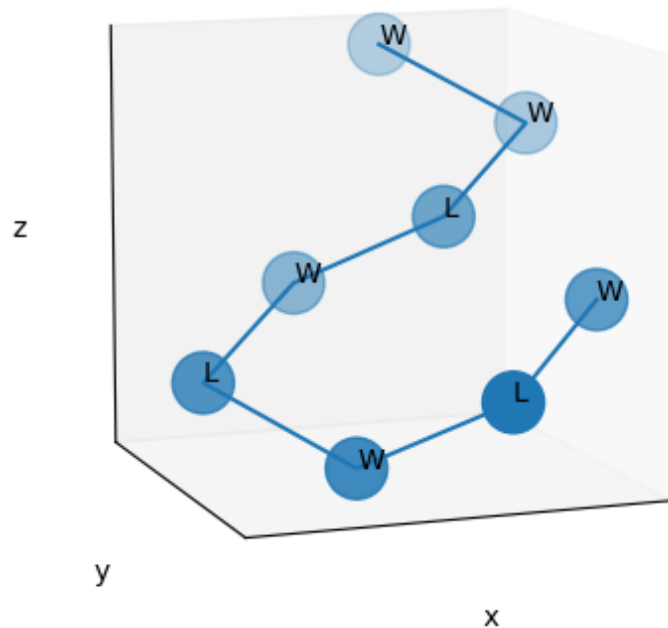


### Estructura del péptido

Figura 5: Resultados para la secuencia WLWLWLLW (100% hidrofóbica). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte inferior. Se observa que todos los residuos van hacia la fase correcta.



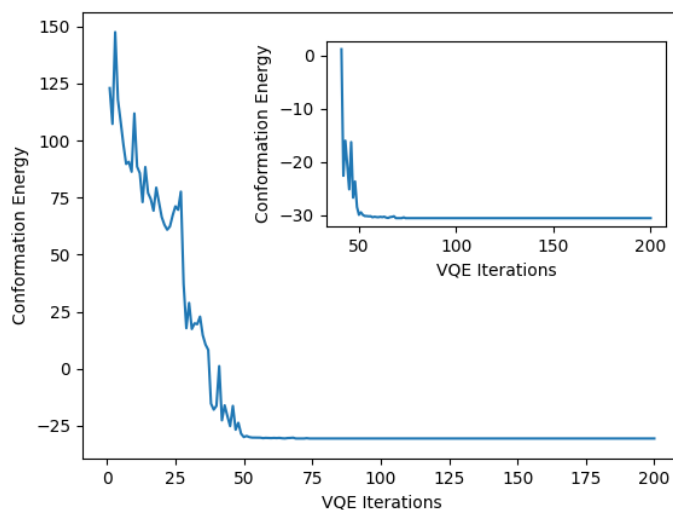
### Energía del péptido



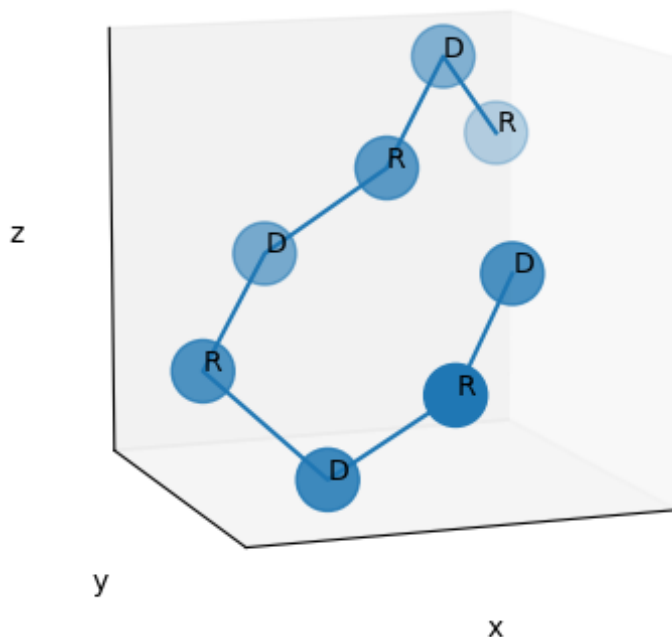
### Estructura del péptido

Figura 6: Resultados para la secuencia WLWLWLL (100% hidrofóbica). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte superior. Se observa que todos los residuos van hacia la fase correcta, haciendo un giro en la estructura.



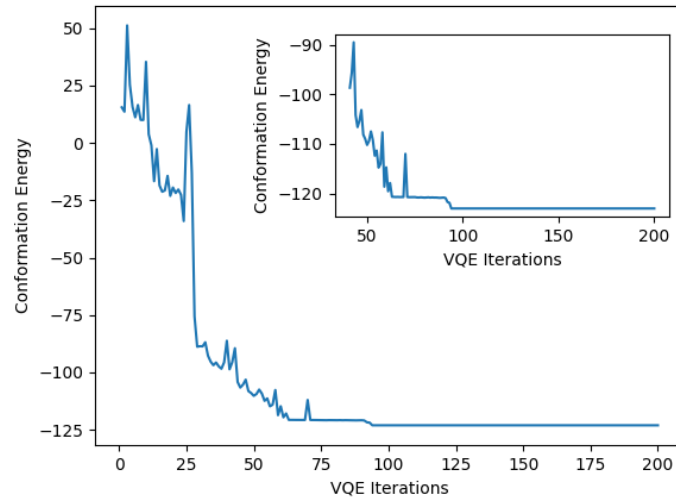


### Energía del péptido

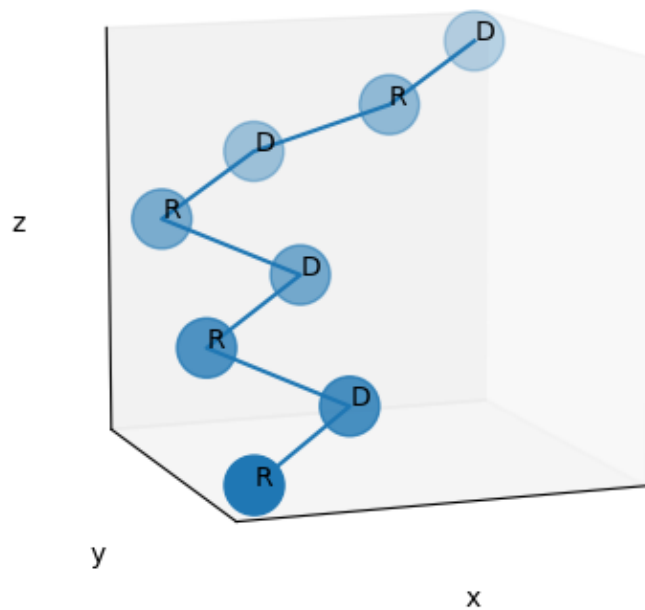


### Estructura del péptido

Figura 7: Resultados para la secuencia DRDRDRDR (100% hidrofílica). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte inferior. Se observa que todos los residuos van hacia la fase correcta, haciendo un giro en la estructura.

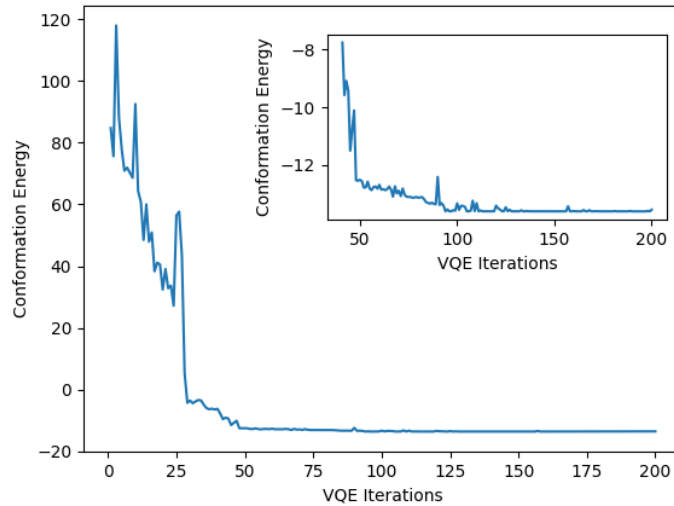


### Energía del péptido

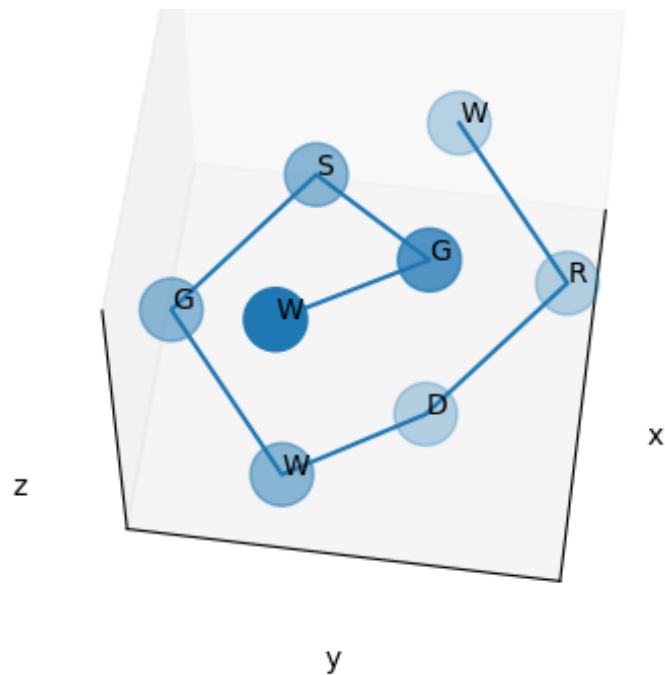


### Estructura del péptido

Figura 8: Resultados para la secuencia DRDRDRDR (100% hidrofílica). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte superior. Se observa que todos los residuos van hacia la fase correcta.



### Energía del péptido



### Estructura del péptido

Figura 9: Resultados para la secuencia WRDWGSGW (alto momento hidrofóbico transversal en una alpha-hélice ideal). Los dos primeros residuos están orientados justo en la interfase entre los dos medios y con el medio hidrofóbico hacia la parte inferior del eje Z. Se observa una tendencia a plegarse en hélice, aunque la estructura no se corresponde con la diseñada a través de la representación de "rueda" (see Fig. 4).

## 5. Conclusiones

Con el fin de desarrollar y afinar métodos de computación cuántica que faciliten la simulación del proceso de plegamiento de péptidos en la superficie de una membrana celular de manera eficiente, hemos creado un modelo matemático de interfase polar/apolar. Este modelo busca simular, con cierto grado de aproximación, el ambiente biológico donde los péptidos antimicrobianos (AMPs) ejercen su función. En este estudio, se ha adoptado una metodología que combina un Hamiltoniano clásico con un algoritmo cuántico variacional, en línea con trabajos previos [7, 8]. Este método utiliza una representación de los péptidos como polímeros de  $N$  monómeros dentro de una red tetrahédrica, interpretando los aminoácidos como esferas con diferentes grados de afinidad entre ellos y con cada uno de los medios considerados.

Nuestra implementación se basa en una adaptación de un código recientemente publicado por IBM [12], dirigido a la resolución del problema del plegamiento de péptidos en medios homogéneos. Vale la pena destacar que la integración de la interfase en nuestra implementación no involucra un aumento sustancial de los recursos computacionales, manteniendo estable el número de qubits necesarios para realizar los cálculos. Los resultados preliminares que hemos obtenido indican una modulación efectiva de la estructura de los péptidos, dependiendo de su secuencia de aminoácidos y su afinidad con los distintos medios evaluados, lo que establece una base firme para futuras investigaciones en el diseño y análisis de nuevas secuencias peptídicas.

Aunque se identificaron ciertas restricciones durante el estudio, principalmente en las aproximaciones adoptadas en la formulación del Hamiltoniano, éstas representan áreas propicias para futuras mejoras y ajustes, potencialmente llevando a resultados más precisos. Además, la actual metodología impone una restricción importante en la longitud de las secuencias de aminoácidos que pueden ser analizadas, señalando la necesidad de optimizaciones futuras para adaptarse a los recursos computacionales disponibles.

Cabe destacar que, a pesar de las aproximaciones realizadas en este estudio, la aplicación de tecnología cuántica supone una ventaja considerable frente a los métodos de computación clásica, abriendo nuevas posibilidades para abordar problemas complejos como el que se plantea en este trabajo con una mayor eficiencia computacional.

## Referencias

- [1] Sehrish Nayab, Muhammad Aamir Aslam, Sajjad ur Rahman, Zia ud Din Sindhu, Sanaullah Sajid, Nishat Zafar, Maida Razaq, Rabia Kanwar, Amanullah. A Review of Antimicrobial Peptides: Its Function, Mode of Action and Therapeutic Potential. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 28(1):46, 2022. DOI: 10.1007/s10989-021-10325-6
- [2] Ameneh Jafari, Amirhesam Babajani, Ramin Sarrami Forooshani, Mohsen Yazdani, Mostafa Rezaei-Tavirani. Clinical Applications and Anticancer Effects of Antimicrobial Peptides: From Bench to Bedside. *Frontiers in Oncology*, 12, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.819563
- [3] Bradey A. R. Stuart, Ariel L. Franitza, Lezi E. Regulatory Roles of Antimicrobial Peptides in the Nervous System: Implications for Neuronal Aging. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 2022. DOI: 10.3389/fncel.2022.843790
- [4] Gabrielle S. Dijksteel, Magda M. W. Ulrich, Esther Middelkoop, Bouke K. H. L. Boekema. Review: Lessons Learned From Clinical Trials Using Antimicrobial Peptides (AMPs). *Frontiers in Microbiology*, 12, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.616979
- [5] Bonnie Berger and Tom Leighton. Protein Folding in the Hydrophobic-Hydrophilic (HP) Model is NP-Complete. *Journal of Computational Biology*, 5(1), 27-40, 1998. DOI: <http://doi.org/10.1089/cmb.1998.5.27>
- [6] John Jumper, Richard Evans, Alexander Pritzel, Tim Green, Michael Figurnov, Olaf Ronneberger, Kathryn Tunyasuvunakool, Russ Bates, Augustin Žídek, Anna Potapenko, Alex Bridgland, Clemens Meyer, Simon A. A. Kohl, Andrew J. Ballard, Andrew Cowie, Bernardino Romera-Paredes, Stanislav Nikolov, Rishub Jain, Jonas Adler, Trevor Back, Stig Petersen, David Reiman, Ellen Clancy, Michal Zielinski, Martin Steinegger, Michalina Pacholska, Tamas Berghammer, Sebastian Bodenstein, David Silver, Oriol Vinyals, Andrew W. Senior, Koray Kavukcuoglu, Pushmeet Kohli, Demis Hassabis. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873):583--589, 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2
- [7] Pranav Chandarana, Pablo Suárez Vieites, Narendra N Hegade, Enrique Solano, Yue Ban, Xi Chen. Meta-learning digitized-counterdiabatic quantum optimization. *Quantum Science and Technology*, 8(4):045007, July 2023. DOI: 10.1088/2058-9565/ace54a
- [8] Anton Robert, Panagiotis Kl. Barkoutsos, Stefan Woerner, Ivano Tavernelli. Resource-efficient quantum algorithm for protein folding. *npj Quantum Information*, 7(1), 38, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41534-021-00368-4>
- [9] Sanzo Miyazawa, Robert L. Jernigan. Estimation of effective interresidue contact energies from protein crystal structures: quasi-chemical approximation. *Macromolecules*, 18(3), 534-552, 1985. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma00145a039>
- [10] Sanzo Miyazawa, Robert L. Jernigan. Residue-residue potentials with a favorable contact pair term and an unfavorable high packing density term, for simulation and threading. *Journal of Molecular Biology*, 256(3), 623-644, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0114>

- [11] J. Fauchere, Vladimir Pliska. Hydrophobic parameters II of amino acid side-chains from the partitioning of N-acetyl-amino acid amides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 18(1), 1983.
- [12] [https://github.com/qiskit-community/qiskit-research/blob/main/docs/protein\\_folding/protein\\_folding.ipynb](https://github.com/qiskit-community/qiskit-research/blob/main/docs/protein_folding/protein_folding.ipynb)
- [13] Fabián Suarez-Leston, Martin Calvelo, Gideon F. Tolufashe, Alicia Muñoz, Uxía Veleiro, César Porto, Margarida Bastos, Ángel Piñeiro, Rebeca Garcia-Fandino. SuPepMem: A database of innate immune system peptides and their cell membrane interactions. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20:874--881, 2022. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.01.025