

Estrutura Química, Organização Supramolecular e Propriedades Físico-Químicas da Polilaminina (PLn): Uma Análise Estrutural Avançada e Perspectivas para Investigação Química

Chemical Structure, Supramolecular Organization and Physicochemical Properties of Polylaminin (PLn): An Advanced Structural Analysis and Perspectives for Chemical Investigation

Estructura Química, Organización Supramolecular y Propiedades Físicoquímicas de la Polilaminina (PLn): Un Análisis Estructural Avanzado y Perspectivas para la Investigación Química

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.18674756>

Submetido em: 11/02/2026

Publicado em: 17/02/2026

Ecson Gama Braga

Mestre em Química

Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

✉ ecsonbraga@gmail.com

 <http://lattes.cnpq.br/0876167302689618>

 <https://orcid.org/0000-0003-4881-4364>

Resumo: A polilaminina (PLn) constitui uma rede supramolecular derivada da autoassociação da laminina heterotrimérica sob condições eletrostáticas específicas, especialmente em meio ácido e na presença de Ca^{2+} . Embora amplamente investigada sob perspectiva biológica e biomaterial, sua descrição sob enfoque integralmente químico permanece limitada. O presente estudo desenvolve análise aprofundada da estrutura molecular primária, composição elementar, distribuição de grupos funcionais, estados de protonação e propriedades eletrônicas da unidade monomérica, correlacionando esses aspectos com a organização reticular supramolecular. Propõe-se modelo de célula unitária bidimensional estatística baseado na conectividade trivalente dos domínios LN, com discussão de parâmetros de rede e densidade superficial. São abordadas propriedades vibracionais coletivas, estimativa de temperatura de Debye efetiva, fundamentos termodinâmicos da autoassociação e modelagem mecânica da malha supramolecular. Discute-se ainda a influência do pH e da coordenação de Ca^{2+} na modulação da energia livre do sistema. O trabalho identifica lacunas experimentais e propõe abordagens avançadas envolvendo calorimetria, espectroscopia vibracional, espalhamento de raios X e modelagem quântica. Conclui-se que a polilaminina representa sistema macromolecular organizado cuja compreensão exige integração entre química estrutural, termodinâmica, mecânica estatística e ciência de materiais.

Palavras-chave: polilaminina; laminina; autoassociação; físico-química; rede supramolecular.

Abstract: Polylaminin (PLn) consists of a supramolecular network derived from the self-association of heterotrimeric laminin under specific electrostatic conditions, particularly in acidic medium and in the presence of Ca^{2+} . Although widely investigated from biological and biomaterial perspectives, its description from a strictly chemical standpoint remains limited. This study provides an in-depth analysis of the primary molecular structure, elemental composition, functional group distribution, protonation states, and electronic properties of the monomeric unit, correlating these aspects with supramolecular reticular organization. A statistical bidimensional unit cell model is proposed based on the trivalent connectivity of LN domains, including discussion of lattice parameters and surface density. Collective vibrational properties, effective Debye temperature estimation, thermodynamic foundations of self-association, and mechanical modeling of the supramolecular mesh are addressed. The influence of pH and Ca^{2+} coordination on modulation of the system's free energy is discussed. Experimental gaps are identified, and advanced approaches involving calorimetry, vibrational spectroscopy, X-ray

scattering, and quantum modeling are proposed. It is concluded that polylaminin represents an organized macromolecular system whose full understanding requires integration of structural chemistry, thermodynamics, statistical mechanics, and materials science.

Keywords: polylaminin; laminin; self-assembly; physical chemistry; supramolecular network.

Resumen: La polilaminina (PLn) constituye una red supramolecular derivada de la autoasociación de la laminina heterotrimérica bajo condiciones electrostáticas específicas, particularmente en medio ácido y en presencia de Ca^{2+} . Aunque ampliamente investigada desde perspectivas biológicas y de biomateriales, su descripción desde un enfoque estrictamente químico sigue siendo limitada. El presente estudio desarrolla un análisis detallado de la estructura molecular primaria, composición elemental, distribución de grupos funcionales, estados de protonación y propiedades electrónicas de la unidad monomérica, correlacionando estos aspectos con la organización reticular supramolecular. Se propone un modelo estadístico de celda unitaria bidimensional basado en la conectividad trivalente de los dominios LN, incluyendo discusión de parámetros de red y densidad superficial. Se abordan propiedades vibracionales colectivas, estimación de temperatura de Debye efectiva, fundamentos termodinámicos de la autoasociación y modelado mecánico de la malla supramolecular. También se analiza la influencia del pH y la coordinación de Ca^{2+} en la modulación de la energía libre del sistema. Se identifican vacíos experimentales y se proponen enfoques avanzados que incluyen calorimetría, espectroscopía vibracional, dispersión de rayos X y modelado cuántico. Se concluye que la polilaminina representa un sistema macromolecular organizado cuya comprensión completa requiere integración entre química estructural, termodinámica, mecánica estadística y ciencia de materiales.

Palabras clave: polilaminina; laminina; autoasociación; fisicoquímica; red supramolecular.

1. INTRODUÇÃO

A polilaminina (PLn) consiste em uma rede supramolecular formada pela autoassociação da laminina, glicoproteína heterotrimérica de aproximadamente 850 quilodalton (kDa), componente majoritário da matriz extracelular das membranas basais (Freire; Coelho-Sampaio, 2000). Diferentemente de polímeros sintéticos convencionais, sua organização resulta de interações não covalentes cooperativas entre domínios específicos da proteína, particularmente os domínios LN localizados nas extremidades dos braços curtos, formando uma malha poligonal organizada (Barroso *et al.*, 2008).

A autoassociação da laminina depende de cálcio e de condições eletrostáticas específicas, com concentração crítica aproximada de 60 nM em meio neutro (Freire; Coelho-Sampaio, 2000). Barroso *et al.* (2008), verificaram que a acidificação do meio remove a dependência da concentração crítica, o que promove polimerização instantânea e formação de folhas homogêneas com organização semelhante à membrana basal natural. Esse fenômeno foi atribuído à modulação do potencial eletrostático superficial da molécula, alterando a distribuição de cargas nos domínios estruturais.

Quimicamente, a PLn é composta por três cadeias polipeptídicas (α , β e γ), unidas por interações *coiled-coil* centrais e estabilizadas por múltiplas pontes dissulfeto (Silva, 2018). A arquitetura tridimensional apresenta três braços curtos e um braço longo, cuja região C-terminal interage com receptores celulares, enquanto os braços curtos promovem a formação da rede supramolecular. A polimerização ocorre por reconhecimento específico entre domínios

LN, sem participação direta do braço longo, cuja extremidade distal assume caráter eletropositivo em pH ácido, o que impede interações homofílicas (Barroso *et al.*, 2008; Freire; Coelho-Sampaio, 2000).

Dessa forma, a PLn representa um sistema macromolecular híbrido constituído por: ligações peptídicas com caráter parcial de dupla ligação devido à ressonância; cadeias laterais com ampla diversidade de grupos funcionais; glicosilações complexas contendo açúcares com múltiplos centros quirais; domínios ricos em cisteína responsáveis por pontes dissulfeto; sítios de coordenação metálica para Ca^{2+} (Silva, 2018).

A presença de fosfatos, sulfatos e ácidos siálicos no microambiente extracelular contribui para criação de gradientes de potencial eletrostático capazes de modular a autoassociação. Aplicações realizado por Silva (2018) demonstraram interesse translacional da PLn como biomaterial para encapsulamento celular e terapias regenerativas, bem como estudos clínicos em para lesão medular (Valasques Júnior, 2026). Entretanto, apesar do avanço biológico e biomédico, ainda não existe descrição exaustiva sob perspectiva físico-química sólida envolvendo: modelagem cristalográfica hipotética da rede; parâmetros de rede supramolecular; descrição termoelástica; temperatura de Debye estimada; propriedades eletrônicas locais; distribuição de densidade eletrônica; análise de estados vibracionais; comportamento espectroscópico completo; modelagem de banda eletrônica em nível molecular coletivo.

A formação original da pesquisadora envolvida, com base em química de proteínas e bioquímica estrutural da Dra. Tatiana Lobo Coelho de Sampaio da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), estabelece o alicerce para expandir o estudo da PLn sob abordagem rigorosamente química, indo além da descrição morfológica e funcional.

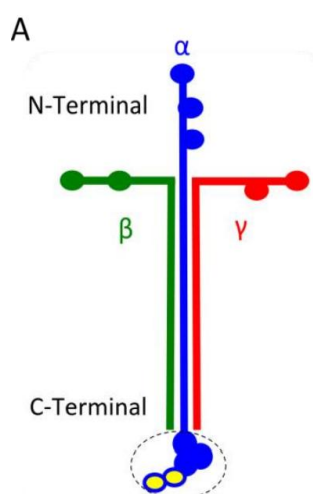
Dessa forma, este estudo propõe-se uma análise integral da PLn sob enfoque químico estrutural, considerando: organização de rede supramolecular; proposta de célula unitária periódica idealizada; parâmetros de rede; propriedades termodinâmicas e vibracionais; características eletrônicas; estados de protonação; propriedades eletrostáticas; estabilidade cinética e termodinâmica; potenciais estudos futuros em físico-química macromolecular.

2. ESTRUTURA MOLECULAR PRIMÁRIA E COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA PLN

A PLn é uma organização supramolecular resultante da associação cooperativa de lamininas heterotriméricas, glicoproteínas da matriz extracelular com massa molecular aproximada de 850 kDa. Sob perspectiva química, a compreensão de sua constituição demanda

exame detalhado da unidade estrutural básica que lhe dá origem. Dessa forma, a descrição da estrutura primária da PLn está diretamente relacionada às sequências lineares das três cadeias polipeptídicas α , β e γ que integram cada molécula de laminina, as quais se organizam repetidamente ao longo da malha polimérica formada. Na Figura 1 é apresentado o esquema da laminina heterotrimérica composta pelas cadeias α (azul), β (verde) e γ (vermelho), com três braços curtos N-terminais responsáveis pela polimerização via domínios LN e um braço longo C-terminal envolvido em interações com receptores celulares (Silva, 2018).

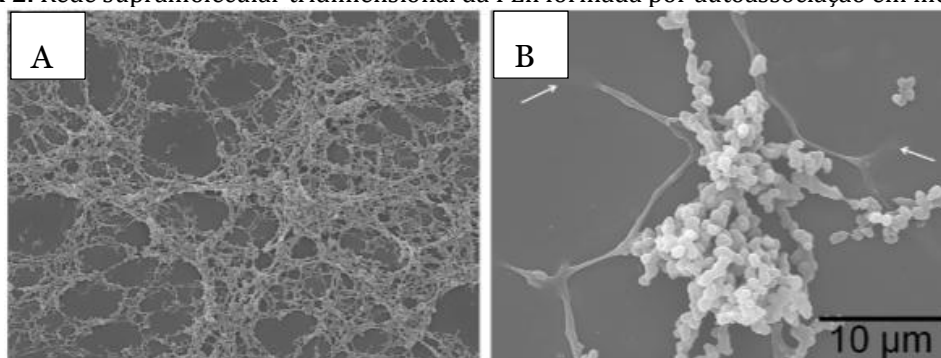
Figura 1. Estrutura Heterotrimérica da Laminina (α , β , γ)



Fonte: Adaptado de Silva (2018)

A PLn pode ser entendida como um polímero biomimético gerado a partir da interação entre monômeros proteicos denominados lamininas (LM). Desenvolvido e caracterizado por pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), esse sistema polimérico surge espontaneamente quando lamininas são expostas a ambiente ácido ($\text{pH} > 7$), independentemente da concentração proteica inicial empregada. No contexto biotecnológico, sua capacidade de estimular crescimento axonal em modelos experimentais tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Siqueira-Santos *et al.*, 2019)

Figura 2. Rede supramolecular tridimensional da PLn formada por autoassociação em meio ácido



Fonte: Adaptado de Hochman-Mendez *et al.* (2014).

A Figura 2 mostra a rede tridimensional da PLn formada em meio ácido, uma malha reticular organizada resultante da autoassociação orientada dos domínios LN dos braços curtos da laminina. A morfologia confirma interação intermolecular específica e formação de estrutura supramolecular estável em escala micrométrica (10 μm). Cada cadeia polipeptídica apresenta milhares de resíduos de aminoácidos organizados em sequência específica definida por ligações peptídicas do tipo amida. A ligação peptídica resulta da condensação entre o grupo carboxila de um aminoácido e o grupo amina de outro, formando a unidade estrutural $-\text{CO}-\text{NH}-$. Quimicamente, essa ligação não se comporta como uma simples ligação simples C-N. A presença de ressonância entre o par eletrônico do nitrogênio e a carbonila adjacente gera caráter parcial de dupla ligação, o que confere planaridade à unidade peptídica e restringindo rotação em torno do eixo C-N. O comprimento médio da ligação C-N na amida peptídica situa-se em torno de 1,32 Å, valor intermediário entre ligação simples e dupla, o que evidencia sua natureza conjugada (Freire; Coelho-Sampaio, 2000).

A composição elementar da laminina, e consequentemente da PLn, é dominada por carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio e enxofre. O carbono representa aproximadamente metade da massa molecular total, sendo o elemento estrutural predominante, responsável pela formação do esqueleto macromolecular. O nitrogênio encontra-se majoritariamente nas amidas peptídicas e nas cadeias laterais de resíduos básicos e polares. O oxigênio está presente nas carbonilas, hidroxilas e grupos carboxílicos. O enxofre aparece principalmente nos resíduos de cisteína e metionina, sendo as cisteínas quimicamente relevantes por permitirem a formação de pontes dissulfeto.

As pontes dissulfeto constituem ligações covalentes formadas pela oxidação de dois grupos tiol de cisteína, resultando na ligação $-\text{S}-\text{S}-$. O comprimento médio dessa ligação é aproximadamente 2,05 Å, e sua energia de dissociação situa-se em torno de 240 kJ/mol. Na laminina, essas ligações são determinantes para a estabilização estrutural dos domínios individuais antes da etapa de autoassociação supramolecular. A presença dessas ligações confere resistência estrutural à unidade monomérica, influenciando diretamente o comportamento físico-químico da rede resultante.

Além das ligações peptídicas e dissulfeto, a laminina apresenta extensas modificações pós-traducionais sob forma de glicosilações N-ligadas, especialmente em resíduos de asparagina. Essas cadeias de carboidratos incluem manose, N-acetilglicosamina, galactose e ácido siálico. Quimicamente, esses açúcares introduzem múltiplos centros quirais adicionais à estrutura proteica, ampliando a complexidade estereoquímica global. A presença de ácido

siálico, com grupo carboxílico ionizável, contribui para modulação da densidade de carga superficial e para o comportamento eletrostático da molécula em solução.

A diversidade de grupos funcionais presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos é um dos aspectos mais relevantes sob perspectiva química. Resíduos de ácido aspártico e ácido glutâmico apresentam grupos carboxilato capazes de sofrer protonação ou desprotonação conforme o pH do meio. Lisina e arginina apresentam grupos básicos com carga positiva estável em ampla faixa de pH fisiológico. Histidina, por sua vez, possui imidazol com pKa próximo ao fisiológico, o que a torna particularmente sensível a pequenas variações de pH. Resíduos como serina e treonina introduzem grupos hidroxila capazes de estabelecer ligações de hidrogênio. A tirosina adiciona grupo fenólico aromático, enquanto a asparagina e glutamina apresentam amidas laterais neutras, porém polares (Hochman-Mendez *et al.*, 2014).

A distribuição dessas cargas ao longo da sequência primária gera um padrão heterogêneo de regiões eletropositivas e eletronegativas. Em pH neutro, grupos carboxilato encontram-se predominantemente desprotonados, o que causa repulsão eletrostática intermolecular. Em meio ácido, ocorre protonação parcial desses grupos, reduzindo repulsão e favorecendo aproximação molecular, fenômeno que está diretamente relacionado ao processo de autoassociação descrito experimentalmente. Essa alteração no estado de protonação constitui um mecanismo químico central na formação da PLn (Freire; Coelho-Sampaio, 2000).

Sob perspectiva de hibridização eletrônica, os carbonos do esqueleto principal encontram-se majoritariamente em estado sp^2 nas carbonilas e sp^3 nos carbonos α e cadeias laterais saturadas. O nitrogênio da amida apresenta geometria aproximadamente trigonal plana devido à conjugação eletrônica, enquanto aminas primárias exibem geometria piramidal sp^3 . O enxofre nas pontes dissulfeto apresenta hibridização aproximada sp^3 , com ligações sigma predominantes.

A estereoquímica global da PLn é determinada pela configuração L dos aminoácidos naturais, exceto glicina, que é aquiral. A quiralidade dos carbonos α influencia diretamente a organização tridimensional subsequente, impactando a formação das interações entre domínios LN que sustentam a rede supramolecular.

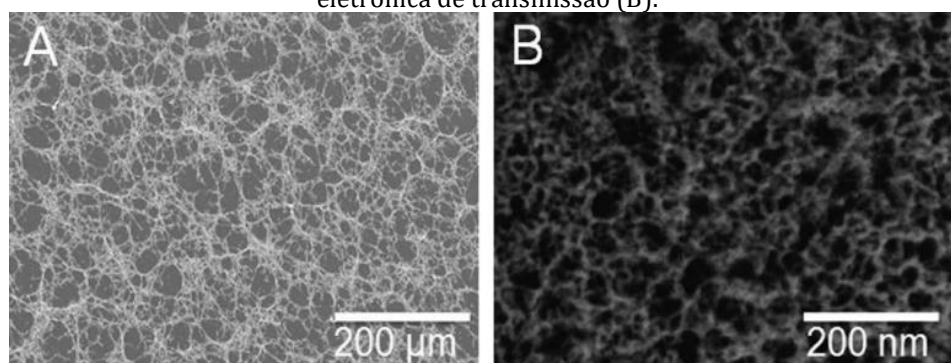
Do ponto de vista estequiométrico, não existe fórmula molecular fixa para a PLn, uma vez que se trata de sistema macromolecular polidisperso. A unidade repetitiva corresponde à laminina heterotrimérica, cuja massa aproximada é 850 kDa. A rede resultante não apresenta estequiometria discreta como polímeros sintéticos, mas organização cooperativa baseada em interações específicas entre domínios estruturais (Freire; Coelho-Sampaio, 2000).

A estrutura primária da PLn não se resume à sequência linear de aminoácidos, mas constitui um sistema químico altamente complexo cuja distribuição de grupos funcionais, estados eletrônicos e padrões de carga determinam o comportamento supramolecular subsequente (Freire; Coelho-Sampaio, 2000).

3. MODELO DE CÉLULA UNITÁRIA E PARÂMETROS DE REDE

A organização supramolecular da PLn pode ser interpretada sob formalismo de redes periódicas bidimensionais. Embora a PLn não constitua um cristal convencional no sentido de simetria translacional infinita tridimensional, sua organização poligonal observada por microscopia eletrônica permite propor um modelo reticular idealizado com ordem de médio alcance.

Figura 3. Morfologia reticular da PLn observada por microscopia eletrônica de varredura (A) e microscopia eletrônica de transmissão (B).



Fonte: Hochman-Mendez *et al.* (2014)

A Figura 3 demonstra que a malha formada apresenta padrão reticular consistente mesmo com variação de três ordens de magnitude na ampliação, confirmando a presença de organização estrutural cooperativa e repetitiva em múltiplas escalas.

As folhas poligonais descritas experimentalmente apresentam “struts” com dimensões aproximadas de 21 ± 5 nm, correspondentes aos braços curtos da laminina, e 86 ± 3 nm, associadas ao braço longo. A partir desses valores, é possível propor uma célula unitária bidimensional aproximada, baseada na interconectividade trigonal dos domínios LN localizados nas extremidades dos braços curtos (Hochman-Mendez *et al.*, 2014).

Considerando que cada molécula de laminina atua como nó de coordenação trivalente, a rede pode ser modelada como retículo quase-hexagonal bidimensional, cuja simetria ideal se aproxima de um grupo plano $p6m$. Nesse modelo, o parâmetro de rede fundamental (a) corresponde à distância média entre dois nós LN adjacentes, estimada na ordem de 20–25 nm,

compatível com o comprimento efetivo dos braços curtos. A área da célula unitária idealizada pode ser expressa como (Equação 1):

$$A = (\sqrt{3} / 2) \cdot a^2 \quad (1)$$

Assumindo $a \approx 22$ nm, obtém-se área aproximada de 419 nm^2 por unidade reticular. Essa área representa a superfície ocupada por um nó de coordenação e suas conexões diretas dentro da malha supramolecular. A espessura da folha polimérica, observada por técnicas de microscopia eletrônica, situa-se na ordem de dezenas de nanômetros, o que permite tratar a PLn como sistema quase-bidimensional. Nessa condição, a densidade superficial da rede pode ser estimada por (Equação 2):

$$\rho_s = \frac{M_{\text{unitária}}}{A} \quad (2)$$

em que $M_{\text{unitária}}$ corresponde à fração de massa associada a cada nó reticular, considerando a contribuição parcial de três moléculas adjacentes conectadas ao mesmo ponto de coordenação.

Embora a rede não apresente periodicidade cristalina perfeita, sua organização cooperativa permite aplicação de conceitos da física do estado sólido adaptados a sistemas macromoleculares organizados. A célula unitária proposta deve ser entendida como unidade estrutural repetitiva estatística, e não como cristal convencional com simetria translacional infinita.

Outro parâmetro estrutural relevante é o número de coordenação, definido como o número de conexões intermoleculares estabelecidas por cada domínio LN. No modelo idealizado, cada domínio participa de três interações equivalentes, resultando em número de coordenação igual a 3. Esse valor influencia diretamente a energia de coesão da rede e sua rigidez mecânica global.

A presença de cálcio exerce papel químico central na estabilização da malha. O íon Ca^{2+} atua como centro de coordenação eletrostática, o que reduz a repulsão entre domínios carregados e contribuindo para estabilização geométrica da rede. Sob perspectiva reticular, o Ca pode ser interpretado como modulador do potencial intermolecular, influenciando o parâmetro de rede por alteração da distância de equilíbrio entre nós estruturais.

Em meio ácido, a protonação parcial de grupos carboxilato altera o potencial eletrostático superficial, reduzindo barreiras energéticas associadas à aproximação molecular.

Quimicamente, isso implica diminuição do termo eletrostático repulsivo no balanço energético intermolecular, que pode ser representado por (Equação 3):

$$E_{\text{total}} = E_{\text{vdW}} + E_{\text{eletrostático}} + E_{\text{H-bond}} + E_{\text{coordenação}} \quad (3)$$

A redução de $E_{\text{eletrostático}}$ desloca o mínimo da curva de energia potencial para distâncias intermoleculares menores, impactando diretamente o parâmetro de rede e favorecendo a organização reticular. Sob perspectiva termodinâmica, a formação da célula unitária resulta da minimização coletiva da energia livre do sistema hidratado. A rede formada apresenta ordem de médio alcance, característica típica de sistemas mesomórficos biopoliméricos.

Adicionalmente, modelagem por dinâmica molecular em escala supramolecular permitiria estimar flutuações térmicas do parâmetro de rede e sua dependência de força iônica, pH e concentração de Ca^{2+} . A interpretação da PLn sob formalismo de célula unitária e parâmetros de rede não substitui a abordagem biológica, mas acrescenta descrição quantitativa indispensável para compreensão integral de sua organização físico-química (Hochman-Mendez *et al.*, 2014).

4. PROPRIEDADES ELETRÔNICAS E VIBRACIONAIS DA PLN

A PLN, enquanto rede supramolecular, apresenta propriedades eletrônicas e vibracionais que diferem substancialmente de sólidos cristalinos convencionais. Não se trata de um material com estrutura de bandas eletrônicas delocalizadas como metais ou semicondutores; entretanto, a distribuição de densidade eletrônica ao longo da rede e os modos vibracionais coletivos podem ser descritos sob formalismo físico-químico adaptado a sistemas macromoleculares organizados.

Do ponto de vista eletrônico, cada unidade de laminina contém milhares de ligações covalentes do tipo σ e π , predominantemente localizadas em: ligações peptídicas conjugadas; anéis aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptofano); pontes dissulfeto; e carbonilas polares.

A ligação peptídica apresenta conjugação eletrônica entre o nitrogênio e a carbonila adjacente, resultando em distribuição eletrônica parcialmente deslocalizada. Essa conjugação estabiliza a estrutura secundária e influencia propriedades espectroscópicas, especialmente na região do ultravioleta distante.

A densidade eletrônica total da PLN é fortemente polarizada, com regiões de alta densidade próximas às carbonilas e regiões de menor densidade em cadeias laterais apolares.

Essa heterogeneidade eletrônica gera potencial eletrostático superficial anisotrópico, cuja redistribuição em pH ácido constitui elemento central para autoassociação (Barroso *et al.*, 2008; Hochman-Mendez *et al.*, 2014).

Em meio ácido, ocorre protonação parcial de grupos carboxilato, reduzindo densidade negativa superficial e alterando o campo eletrostático intermolecular. Sob perspectiva quântica simplificada, isso corresponde à modificação local do potencial coulombiano efetivo entre domínios estruturais, deslocando o equilíbrio de interação (Freire; Coelho-Sampaio, 2000).

Embora a PLn não apresente banda de condução ou valência no sentido sólido clássico, pode-se discutir afinidade eletrônica local de grupos funcionais específicos. Carbonilas apresentam caráter fortemente eletronegativo, com capacidade de atuar como aceitadoras de ligação de hidrogênio. Grupos amônio protonados exibem caráter eletropositivo intenso. O balanço entre esses centros determina padrões de interação intermolecular.

No que se refere às propriedades vibracionais, a PLn apresenta dois níveis principais de modos vibracionais: I. Modos intramoleculares locais; e II. Modos coletivos supramoleculares.

Os modos intramoleculares incluem vibrações típicas de proteínas: estiramento C=O ($\sim 1650\text{ cm}^{-1}$, banda amida I); deformação N-H ($\sim 1550\text{ cm}^{-1}$, amida II); estiramentos C-H alifáticos ($\sim 2850\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$); e vibrações S-S ($\sim 500\text{--}550\text{ cm}^{-1}$). Esses modos são sensíveis à conformação secundária e ao ambiente eletrostático. Já os modos coletivos emergem da organização reticular descrita anteriormente. Quando moléculas de laminina se conectam por domínios LN formando malha bidimensional, surgem vibrações cooperativas de baixa frequência associadas à flexão e extensão da rede.

Esses modos podem ser classificados como: modos acústicos longitudinais, associados a variações de distância entre nós; modos transversais de flexão da folha supramolecular; e modos torsionais localizados em junções de coordenação. A frequência desses modos depende da rigidez efetiva da conexão intermolecular e da massa distribuída por unidade reticular. Utilizando aproximação harmônica simples (Equação 4):

$$v \approx \left(\frac{1}{2\pi}\right) \sqrt{\frac{k_{eff}}{m_{eff}}} \quad (4)$$

onde k_{eff} representa constante de força intermolecular efetiva e m_{eff} corresponde à massa associada ao nó reticular.

Considerando a massa molecular ($\sim 850\text{ kDa}$ por unidade), as frequências coletivas situam-se tipicamente em faixa sub-THz a GHz, características de sistemas macromoleculares

hidratados. Outro parâmetro relevante é a temperatura de Debye coletiva, adaptada para redes biopoliméricas. Embora a PLn não seja cristal, pode-se estimar temperatura de Debye efetiva associada aos modos vibracionais coletivos de baixa frequência. Utilizando aproximações típicas para proteínas, a temperatura de Debye situar-se-ia na faixa de 150–220 K, refletindo rigidez intermediária entre polímeros flexíveis e sólidos orgânicos rígidos.

A presença de água estruturada ao redor da rede influencia significativamente o espectro vibracional. Interações de hidrogênio entre cadeias laterais e moléculas de água introduzem amortecimento vibracional e alargamento de bandas espectrais. Assim, a PLn deve ser tratada como sistema acoplado proteína–solvente.

Adicionalmente, a coordenação de Ca^{2+} modifica a rigidez local da rede, alterando constantes de força intermolecular e, conseqüentemente, o espectro vibracional coletivo. A remoção de cálcio por quelantes provoca desorganização estrutural, evidenciando contribuição eletrostática para estabilidade vibracional.

5. IMPORTÂNCIA QUÍMICA E BIOMATERIAL DA PLN

A relevância da PLn vai além da sua aplicação biomédica direta e encontra fundamento na sua singularidade química como sistema macromolecular auto-organizado. Diferentemente da laminina isolada, cuja extração rompe sua organização supramolecular nativa, a PLn restaura uma arquitetura reticular estabilizada por interações intermoleculares específicas. Essa reorganização representa um fenômeno de engenharia molecular espontânea, no qual modulação eletrostática induzida por pH conduz à formação de uma rede cooperativa termodinamicamente estável (Mesquita *et al.*, 2022).

Quimicamente, a importância da PLn reside na capacidade de converter unidades proteicas solúveis em um arranjo supramolecular estruturado, com propriedades emergentes que não estão presentes no monômero isolado. A acidificação do meio promove redistribuição de carga superficial, alterando estados de protonação de resíduos carboxílicos e modificando o potencial eletrostático intermolecular. Esse ajuste químico reduz repulsões coulombianas e permite aproximação orientada entre domínios LN, favorecendo interações de hidrogênio e forças de dispersão cooperativas (Chize *et al.*, 2025).

A organização tridimensional observada por microscopia eletrônica confirma que a PLn forma uma malha reticular com padrão morfológico repetitivo em múltiplas escalas. Essa organização é indicativa de minimização coletiva da energia livre do sistema hidratado. O

resultado é um material biomimético cuja estabilidade decorre da soma de interações fracas distribuídas ao longo da rede, fenômeno típico de sistemas supramoleculares cooperativos.

A importância da PLn se manifesta na sua biocompatibilidade. A rede formada preserva os domínios estruturais responsáveis por interação com receptores celulares, mas em um contexto reticular estabilizado. Isso significa que a PLn mantém topologia funcional compatível com reconhecimento molecular, sem necessidade de modificação covalente adicional.

Outro aspecto central é a estabilidade físico-química da PLn quando comparada à laminina isolada. A forma polimerizada apresenta menor suscetibilidade à desnaturação e difusão rápida, uma vez que a conectividade intermolecular limita mobilidade translacional das unidades constituintes (Hochman-Mendez *et al.*, 2014). Essa estabilidade pode ser interpretada como redução do potencial químico individual das moléculas integradas à rede.

No contexto regenerativo, os efeitos observados experimentalmente decorrem da capacidade da PLn de recriar microambiente químico favorável à adesão celular e à orientação estrutural de células neurais. Essa propriedade não deve ser atribuída apenas a fatores biológicos, mas à organização espacial dos grupos funcionais expostos na superfície da malha. A disposição periódica de domínios proteicos cria gradientes químicos e topográficos capazes de modular sinalização celular (Chize *et al.*, 2025).

O uso da PLn em modelos de lesão medular demonstra que sua organização supramolecular atua como matriz substitutiva biomimética. Sob perspectiva química, a rede fornece ambiente com propriedades eletrostáticas, mecânicas e estruturais semelhantes às encontradas na membrana basal fisiológica. A diferença fundamental reside na indução controlada dessa organização por meio de modulação de pH (Hochman-Mendez *et al.*, 2014).

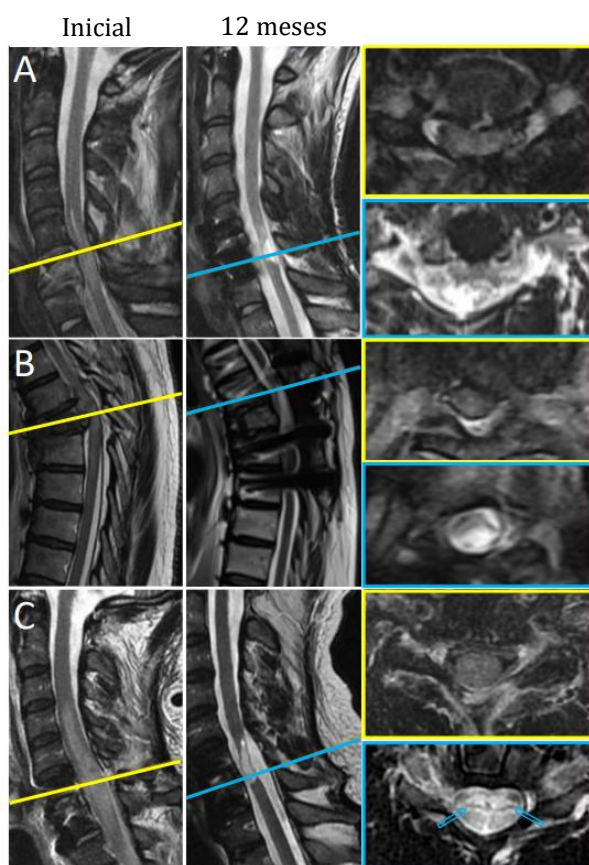
Além disso, a PLn constitui exemplo paradigmático de como princípios da química supramolecular podem ser aplicados ao desenvolvimento de biomateriais funcionais. A formação espontânea do polímero em solução ácida, independentemente da concentração inicial dentro de determinada faixa, evidencia processo cooperativo governado por equilíbrio termodinâmico e não por reações covalentes irreversíveis.

A importância estratégica da PLn, portanto, não se limita ao potencial terapêutico observado em estudos experimentais e clínicos preliminares. Seu valor científico reside na demonstração de que redes proteicas podem ser reconstruídas por controle preciso de variáveis químicas simples, como pH e força iônica. Tal abordagem abre caminho para desenvolvimento de novos sistemas supramoleculares baseados em proteínas estruturais (Menezes *et al.*, 2024).

A PLn representa um sistema macromolecular organizado cujo impacto decorre diretamente de sua química estrutural. A combinação entre autoassociação orientada, estabilidade reticular, modulação eletrostática e preservação de domínios funcionais confere à PLn posição singular na interface entre química supramolecular, ciência de materiais biológicos e engenharia biomolecular.

Na Figura 4, é apresentado imagens de ressonância magnética demonstrando evolução estrutural da medula espinhal antes e após 12 meses da administração intramedular de PLn em pacientes com lesão medular aguda. Observa-se reorganização tecidual e redução de áreas de descontinuidade medular nas imagens de seguimento.

Figura 4. Ressonância magnética da medula espinhal com a administração de PLn



Fonte: Adaptado de Menezes *et al.* (2024)

A análise das imagens por ressonância magnética indica reorganização estrutural do tecido medular após tratamento, sugerindo possível restauração parcial da integridade anatômica. Embora se trate de estudo preliminar sem grupo controle e ainda em fase de avaliação regulatória, os dados apontam potencial terapêutico significativo da PLn como matriz supramolecular bioativa.

Do ponto de vista químico e estrutural, os resultados reforçam a hipótese de que a estabilidade reticular da PLn, associada à sua capacidade de modular interações intermoleculares no microambiente lesionado, pode constituir fator determinante para recuperação funcional observada (Siqueira-Santos *et al.*, 2019).

6. CONCLUSÃO

A análise desenvolvida neste trabalho demonstra que a PLn deve ser interpretada como um sistema macromolecular organizado cuja compreensão exige abordagem rigorosamente físico-química. Sua formação por autoassociação da laminina em meio ácido decorre de rearranjos eletrostáticos induzidos por protonação, coordenação de Ca^{2+} , forças de dispersão, ligações de hidrogênio e reorganização da camada de solvatação. A rede resultante representa um estado estruturado que emerge da minimização coletiva da energia livre do sistema hidratado (Freire; Coelho-Sampaio, 2000).

Sob perspectiva estrutural, a PLn pode ser descrita como malha bidimensional de coordenação trivalente baseada na interconectividade dos domínios LN. Embora não constitua cristal convencional, apresenta ordem de médio alcance suficiente para aplicação de conceitos reticulares, análise de densidade superficial e modelagem estatística de célula unitária. A organização supramolecular observada deriva diretamente da natureza química da estrutura primária da laminina, da distribuição eletrônica de seus grupos funcionais e da modulação do potencial eletrostático intermolecular.

A acidificação do meio constitui elemento químico determinante na formação da rede, pois altera estados de protonação de resíduos carboxilato, reduz repulsão coulombiana e desloca o mínimo de energia potencial para distâncias intermoleculares menores. Esse ajuste influencia simultaneamente estabilidade termodinâmica, comportamento vibracional coletivo e propriedades mecânicas da malha formada. A dependência de cálcio reforça o papel de coordenação metálica na estabilização geométrica e energética do sistema.

No domínio eletrônico e vibracional, a PLn apresenta distribuição de densidade eletrônica heterogênea e modos coletivos de baixa frequência associados à conectividade reticular. A ausência de caracterização espectroscópica sistemática desses modos evidencia campo aberto para investigação por técnicas vibracionais avançadas e modelagem quântica de fragmentos estruturais.

A modelagem mecânica indica que a rigidez da rede emerge da cooperação entre múltiplas interações fracas distribuídas. Pequenas alterações no microambiente químico

podem produzir modificações macroscópicas na arquitetura supramolecular, evidenciando natureza cooperativa e altamente sensível do sistema.

A importância química da PLn ganha dimensão adicional quando considerada sua aplicação clínica em lesão medular aguda. A administração intramedular da rede supramolecular estabilizada demonstrou, em estudo clínico piloto, recuperação motora voluntária em pacientes previamente diagnosticados com lesão funcionalmente completa. Sob enfoque químico, tal resultado pode ser correlacionado à capacidade da PLn de recriar matriz extracelular organizada, restaurando gradientes eletrostáticos, topografia molecular e suporte estrutural necessários ao crescimento axonal e à modulação inflamatória. A rede polimerizada apresenta maior estabilidade local quando comparada à laminina isolada, favorecendo manutenção de microambiente químico compatível com regeneração neural.

Esses achados reforçam que a eficácia observada não é fenômeno exclusivamente biológico, mas consequência direta da organização supramolecular induzida por controle químico do sistema. A PLn exemplifica como princípios de química supramolecular podem ser aplicados à reconstrução funcional de matrizes biológicas.

Conclui-se que a polilaminina representa paradigma de material biopolimérico organizado cujas propriedades emergentes derivam diretamente de fundamentos químicos. A integração entre química estrutural, termodinâmica, mecânica estatística e ciência de materiais não apenas amplia compreensão desse sistema, mas também orienta o desenvolvimento racional de novas matrizes supramoleculares para aplicações regenerativas.

7. REFERÊNCIAS

BARROSO, M. M. S. *et al.* **Artificial Laminin Polymers Assembled in Acidic pH Mimic Basement Membrane Organization.** Journal of Biological Chemistry, Volume 283, Issue 17, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M709301200>

CHIZE, C. de M. *et al.* **A laminin-based therapy for dogs with chronic spinal cord injury: promising results of a longitudinal trial.** Front. Vet. Sci. 12:1592687, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1592687>

FREIRE, E.; COELHO-SAMPAIO, T. **Self-assembly of Laminin Induced by Acidic pH.** Journal of Biological Chemistry, v. 275, n. 2, p. 817-822, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.275.2.817>

HOCHMAN-MENDEZ, C. *et al.* **A Fractal Nature for Polymerized Laminin.** Plos one, v. 9, n. 10, p. e109388, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109388>

MENEZES, K. *et al.* **Return of voluntary motor contraction after complete spinal cord injury: a pilot human study on polylaminin.** MedRxiv, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.02.19.24301010>

MESQUITA, F. C. P. *et al.* **Polymerized Laminin-521: A Feasible Substrate for Expanding Induced Pluripotent Stem Cells at a Low Protein Concentration.** Cells,11, 3955. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11243955>

SIQUEIRA-SANTOS, de R. *et al.* **Biological activity of laminin/polylaminin-coated poly-ε-caprolactone filaments on the regeneration and tissue replacement of the rat sciatic nerve.** Materials Today Bio 3,100026, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2019.100026>

SILVA, C. L. L. **Terapias alternativas para o diabetes mellitus tipo 1: caracterização funcional do gene *Txnip* na diferenciação β-pancreática e desenvolvimento de biomaterial inovador para microencapsulamento celular.** 2018. 201p. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Bioquímica). Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2018. DOI: <https://doi.org/10.11606/T.46.2018.tde-24082018-083447>

VALASQUES JÚNIOR, G. L. **Pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos para tratamento de doenças.** Revista Científica Eletrônica Do Conselho Regional De Farmácia Da Bahia, 5(1), e05012601, 2026. DOI: <https://doi.org/10.70673/rcecrfba.v5i1.104>