

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS/FÍSICA

FÁBIO ANDREI BISCHOF

INTERFACES DPPE/SALMOURA, UM ESTUDO SOBRE MEMBRANAS CELULARES  
VIA DINÂMICA MOLECULAR CLÁSSICA

PONTA GROSSA - PR  
2020

FÁBIO ANDREI BISCHOF

INTERFACES DPPE/SALMOURA, UM ESTUDO SOBRE MEMBRANAS CELULARES  
VIA DINÂMICA MOLECULAR CLÁSSICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração em Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências/Física.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Stori de Lara

PONTA GROSSA- PR  
2020

B621 Bischof, Fábio Andrei  
Interfaces Dppe/Salmoura, um estudo sobre membranas celulares: via  
Dinâmica Molecular Clássica / Fábio Andrei Bischof. Ponta Grossa, 2020.  
68 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências - Área de Concentração: Física),  
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Stori de Lara.

1. Dinâmica molecular. 2. Simulação computacional. 3. Potenciais de  
interação. I. Lara, Lucas Stori de. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa.  
Física. III.T.

CDD: 530.1

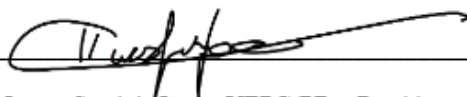
## TERMO DE APROVAÇÃO

FÁBIO ANDREI BISCHOF

**“Interfaces DPPE/Salmoura, um estudo sobre membranas celulares via dinâmica molecular clássica.”**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção no grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências – Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

Orientador:



Prof. Dr. Lucas Stori de Lara - UEPG/PR – Presidente



Prof. Dr. Sérgio Ricardo de Lázaro - UEPG/PR – Titular



Prof. Dr. Maurício Aparecido Ribeiro - UTFPR – Titular

Ponta Grossa, 15 de dezembro de 2020.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por ser minha força e amparo.

Agradeço a meus pais por sempre me apoiarem.

Aos amigos que sempre que possível me auxiliaram de alguma forma.

Agradeço aos professores pelos aprendizados adquiridos.

Agradeço em especial ao Professor Lucas Stori de Lara, pela oportunidade e pelo conhecimento passado durante este trabalho, sempre me ajudando e tendo paciência comigo durante as dificuldades.

Agradeço a CAPES e a Pós-Graduação em Ciências, área de concentração em Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pelos auxílios durante o período de mestrado.

Agradeço ao CENAPAD-SP, pela disponibilidade dos servidores para efetuar as simulações.

Muito Obrigado a todos!

*“A dúvida é o princípio da  
sabedoria”.*

*Aristóteles.*

## RESUMO

Nesse trabalho um estudo computacional referente a propriedades estruturais e condutividade iônica entre membranas fosfolipídicas formadas por DPPE, um fosfolípido presente em grande parte das células dos seres vivo, como a bactéria *E. coli*, foi realizado. Para isto, utilizamos a metodologia de Dinâmica Molecular Clássica (DMC), implementada através do software LAMMPS e visualizada pelo software VMD, baseada na aproximação de Born-Oppenheimer em que as partículas são regidas por interações do tipo Newtoniana, sujeitas a potenciais de interação clássicos. Em nosso modelo de membranas celulares são utilizadas bicamadas fosfolipídicas, com um canal de Gramicidina em seu interior. Acima e abaixo das camadas fosfolipídicas, foi introduzida uma solução iônica de KCl (cloreto de potássio), visando a troca de íons de uma extremidade a outra no sistema, através do canal de Gramicidina. Dois sistemas distintos foram modelados, um contendo um polímero condutor (PEDOT:PSS) e o outro não, de forma que o papel do polímero a ser investigado neste sistema, seria o de facilitar a passagem de cátions K pelo canal de Gramicidina. A partir das simulações, percebemos uma maior organização estrutural no sistema que continha o PEDOT:PSS, observado através das análises de perfis de densidade e de distribuição radial de pares. Além disso, um maior fluxo de cátions K foi observado. Medidas como pressão de superfície também foram realizadas e estão de acordo com resultados experimentais. Análises de efeitos na aplicação de um potencial elétrico externo, também foram utilizadas uma vez que existe a presença de um polímero condutor. Com a presença do potencial elétrico, a troca de íons presentes nos dois sistemas foi intensificada, onde a presença do PEDOT:PSS ocasionou um aumento no fluxo de íons através do canal de Gramicidina. Porém, campos elétricos superiores a 0.1V demonstraram não ser efetivos, devido a provocarem a fragmentação da membrana fosfolipídica. Com base em nossas simulações é possível verificar que a presença do polímero condutor PEDOT:PSS, próxima à uma membrana celular, pode alterar o fluxo de íons nesta membrana. É possível afirmar ainda que, um modelo de sensor biológico, à base de PEDOT:PSS, pode analisar uma atividade bacteriana, por exemplo, através da análise do fluxo de íons. E ainda, ser utilizada como um modo de neutralizar e destruir a atividade bacteriana.

Palavras-chave: Dinâmica molecular, Simulação computacional, Potenciais de interação.

## ABSTRACT

In this work, a computational study regarding structural properties and ionic conductivity between phospholipid membranes formed by DPPE, a phospholipid present in most cells of living beings, such as the *E. coli* bacterium, was carried out. For this, we used the Classic Molecular Dynamics (DMC) methodology, implemented through the LAMMPS software and visualized by the VMD software, based on the Born-Oppenheimer approach in which the particles are governed by Newtonian interactions, subject to classical interaction potentials. In our cell membrane model, phospholipid bilayers are used, with a Gramicidin channel inside. Above and below the phospholipid layers, an ionic solution of KCl (potassium chloride) was introduced, aiming at the exchange of ions from one end to the other in the system, through the Gramicidine channel. Two distinct systems were modeled, one containing a conductive polymer (PEDOT: PSS) and the other not, so that the role of the polymer to be investigated in this system would be to facilitate the passage of K cations through the Gramicidin channel. From the simulations, we noticed a greater structural organization in the system that contained PEDOT: PSS, observed through the analysis of density profiles and radial distribution of pairs. In addition, a greater flow of K cations was observed. Measurements such as surface pressure were also performed and are in accordance with experimental results. Analysis of effects in the application of an external electrical potential, were also used since there is the presence of a conductive polymer. With the presence of the electric potential, the exchange of ions present in the two systems was intensified, where the presence of PEDOT: PSS caused an increase in the flow of ions through the Gramicidin A channel, however, electric fields greater than 0.1V proved not to be effective, due to the fragmentation of the phospholipid membrane. Based on our simulations, it is possible to verify that the presence of the conductive polymer PEDOT: PSS, close to a cell membrane, can alter the flow of ions in this membrane. It is also possible to state that a model of biological sensor, based on PEDOT: PSS, can analyze a bacterial activity, for example, through the analysis of the ion flow. And yet, be used as a way to neutralize and destroy bacterial activity.

Keywords: Molecular dynamics, Computational simulation, Interaction potentials.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação da Bactéria Escherichia Coli.....	14
Figura 2 - Representação de um fosfolipídio de DPPE, essa estrutura é dividida basicamente em três partes fosfato, glicerol e ácido graxo. Cores: ciano – C; azul –N;vermelho–O; marrom–P; branco - H .....	17
Figura 3 - Representação de uma bicamada fosfolipídica presente na membrana celular.....	18
Figura 4 - Representação de uma estrutura de Gramicidina. A figura (a), ilustra a forma helicoidal que a estrutura possui e a figura (b) representa o canal no interior da Gramicidina. Cores: ciano – C; azul – N; vermelho – O; branco – H.....	19
Figura 5 - Forma estrutural do polímero condutor PEDOT:PSS. (a) PEDOT, (b) PSS, (c) e (d) modelo PEDOT:PSS.....	20
Figura 6 - Caixas replicadas para uma condição periódica de contorno.....	31
Figura 7 - Potencial de Lenard-Jones, representando a importância dos fatores próprios do sistema $\epsilon ab$ e $\sigma ab$ ; .....	33
Figura 8 - Potenciais de interação intramoleculares de ligação (a) e angular (b).....	35
Figura 9 - Potencial de interação intramolecular de torção.....	36
Figura 10 - Representações dos sistemas estudados após a fase de equilíbrio dos parâmetros termodinâmicos: (a) DPPE; (b) DPPE+GA e (c) DPPE+GA/PEDOT:PSS. As caudas hidrofóbicas e as cabeças hidrofílicas do DPPE são representadas em verde e vermelho respectivamente, como em (a). As moléculas constituintes do canal GA estão representadas por esferas largas, na parte central da figura em (b), na mesma fase dos fosfolipídios DPPE. E para o PEDOT:PSS as moléculas encontram-se na base da figura em (c).....	37
Figura 11 - Representação de uma Distribuição Radial de Pares G(r) e um histograma.....	41
Figura 12 - Perfis de densidades para os sistemas: (a) H <sub>2</sub> O+KCl/DPPE, (b) H <sub>2</sub> O+KCl/DPPE+GA, (c) H <sub>2</sub> O+KCl/DPPE+GA/PEDOT:PSS, sem campo elétrico externo. Percebe-se uma pequena compactação na bicamada de fosfolipídios quando na presença de Gramicidina (b), quando comparado aos sistemas sem Gramicidina (a).....	46

Figura 13 - Sistemas (a) DPPE/GA/ H <sub>2</sub> O + KCl e (d) DPPE/GA/PEDOT: PSS/ H <sub>2</sub> O+KCl. (b) Mesmo de (a), apenas a representação das moléculas de DPPE foram removidas. Em (c) e (e) apresentamos a presença dos íons K, e em (f) de moléculas de água ao redor do canal de GA. Aqui não temos aplicação de potencial elétrico. Neste sentido, embora observa-se íons no interior do canal, eles estão confinados em seu interior, não sendo possível mensurar qualquer tipo de corrente iônica.....	47
Figura 14 - Perfil de densidade para os Sistema H <sub>2</sub> O + KCl / DPPE + GA / PEDOT: PSS, considerando um potencial elétrico de 1.0 V. Nesta situação temos uma total desorganização das fases óleo/solução. ....	49
Figura 15 - Perfil de densidade para os íons sobre ação de um potencial elétrico externo.....	49
Figura 16 - Estimativa da variação de densidade iônica $\Delta\rho_{ion}$ . ....	50
Figura 17 - Distribuição Radial de Pares G(r) para o sistema para o sistema DPPE+ Gramicidina+Solução, para a interação do Fosfolipídio DPPE com a Água.....	51
Figura 18 - Distribuição Radial de Pares G(r) para o sistema para o sistema DPPE+ Gramicidina+ Solução, para a interação da Solução KCl com a Água. ....	52
Figura 19 - Distribuição Radial de Pares G(r) para o sistema para o sistema com o PEDOT:PSS, para a interação do Fosfolipídio DPPE com a Água.....	54
Figura 20 - Distribuição Radial de Pares G(r) para o sistema para o sistema com o PEDOT:PSS, para a interação da Solução de KCl com a Água.....	54
Figura 21 - Distribuição Radial de Pares G(r) para o sistema para o sistema com o PEDOT:PSS, para a interação do polímero condutor PEDOT:PSS com a Água. ....	55
Figura 22 - Medidas de Pressão de superfície para os sistemas contendo DPPE + Gramicidina + Solução, comparação entre as isotermas obtidas experimentalmente (linhas cheias) e via DMC (pontos), para uma membrana de DPPE com e sem a Gramicidina. DP99GRA1 - relação de 99 moléculas de DPPE para 1 estrutura de Gramicidina. ....	59
Figura 23 - Medidas de Pressão de superfície para os sistemas contendo PEDOT:PSS. ....	59

Figura 24 - (a) Situação final do sistema, H<sub>2</sub>O + KCl / DPPE + GA / PEDOT: PSS, investigando as propriedades de preenchimento de moléculas de água entre a camada inicial de deposição DPPE + GA / PEDOT: PSS. Tempo de simulação 150.0 ns. (b) mesmo de (a), sem a presença de DPPE (para visualização)..... 60

Figura 25 – Perfis de densidade dos sistemas, H<sub>2</sub>O + KCl / DPPE + GA / PEDOT: PSS, investigando as propriedades de preenchimento de moléculas de água entre a camada inicial de deposição DPPE + GA / PEDOT: PSS. Tempo de simulação 150,0 ns. .... 61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de Moléculas na simulação. ....	38
Tabela 2 - Estimativas da corrente iônica e da condutância nos sistemas DPPE+GA, e DPPE+GA/PEDOT:PSS. ....	51
Tabela 3 - Primeiros picos para as distâncias atômicas no sistema DPPE/GA/Solução Iônica.....	53
Tabela 4 - Primeiros picos para as distâncias atômicas no sistema DPPE/GA/Solução Iônica mediante aplicação de potencial elétrico.....	53
Tabela 5 - Primeiros picos para as distâncias atômicas no sistema DPPE/GA/Solução/PEDOT:PSS sem aplicação de potencial elétrico. ....	55
Tabela 6 - Primeiros picos para as distâncias atômicas no sistema DPPE/GA/Solução/PEDOT:PSS com aplicação de potencial elétrico.....	56
Tabela 7 - Pressão de superfície ( $\pi$ ) via DMC à 300 K e considerando compressão no plano xy em (atm). Aqui $\gamma_0$ e $\gamma$ representam as tensões superficiais água/ar e DPPE/GA/água, respectivamente. ....	57
Tabela 8 - Pressão de superfície ( $\pi$ ) via DMC à 300 K e considerando compressão no plano xy em (atm). Aqui $\gamma_0$ e $\gamma$ representam as tensões superficiais água/ar e DPPE/GA/água/PEDOT:PSS, respectivamente. ....	58

## LISTA DE SIGLAS

CVFF	Covalente force field
DMC	Dinâmica molecular Clássica
DMPC	(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)
DOPC	(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)
DPPC	(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)
DPPE	(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine)
<i>E. Coli</i>	Escherichia Coli
GA	Gramicidina A
LAMMPS	Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator
NPT	Ensemble isobárico-isotérmico
NVE	Ensemble micro canônico
NVT	Ensemble canônico
PEDOT:PSS	Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) polystyrene sulfonate
PPPM	Particle-Particle-Particle-Mesh
SPC/E	Simple extended point charge
VMD	Visual Molecular Dynamics

## SUMÁRIO

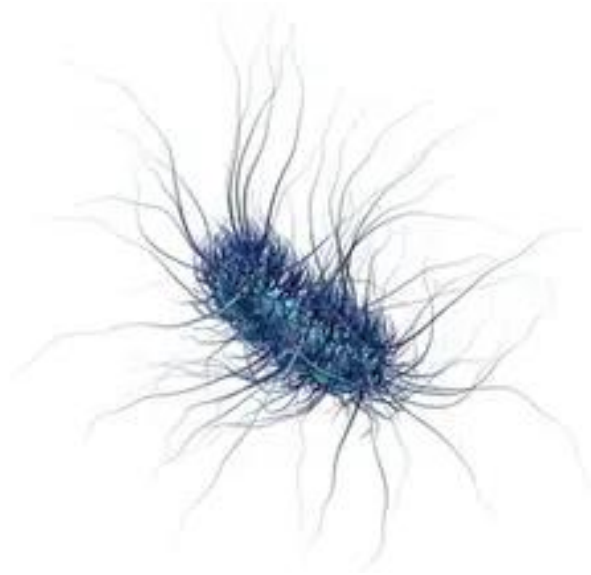
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 COMPONENTES DO SISTEMA.....</b>	<b>16</b>
2.1 FOSFOLIPÍDIOS.....	16
2.2 GRAMICIDINA .....	18
2.3 POLÍMERO PEDOT:PSS .....	19
<b>3 DINÂMICA MOLECULAR CLÁSSICA.....</b>	<b>21</b>
3.1 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER .....	21
3.2 O MÉTODO DE DINÂMICA MOLECULAR CLÁSSICA .....	24
3.3 MÉTODO DAS DIFERENÇAS FINITAS .....	26
3.4 ENSEMBLES .....	27
3.5 CONDIÇÕES PERIÓDICAS DE CONTORNO.....	30
3.6 POTENCIAIS DE INTERAÇÃO .....	32
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>37</b>
4.1 CÓDIGOS E SIMULAÇÕES.....	39
4.2 PROPRIEDADES FÍSICAS.....	40
4.2.1 Perfil de Densidade .....	40
4.2.2 Distribuição Radial de Pares.....	40
4.2.3 Tensão Superficial.....	41
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>45</b>
5.1 PERFIS DE DENSIDADE.....	45
5.2 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS.....	51
5.3 MEDIDAS DE PRESSÃO DE SUPERFÍCIE E TENSÃO SUPERFICIAL.....	56
5.4 TRANSPORTE DE ÁGUA PELA BICAMADA .....	60
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>62</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>64</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente as Ciências Naturais estão sendo cada vez mais objeto de estudo em nossa sociedade, visto a demanda por conhecimento e suas futuras aplicações. Isso evidencia cada vez mais a interdisciplinaridade presente na pesquisa científica contemporânea. Áreas como Física, Química e Biologia se complementam atualmente, possibilitando resultados muito relevantes no cenário científico contemporâneo, tendo como a Biofísica uma de suas consequências. Ela constitui-se da união dos conceitos físicos com os biológicos, sendo de fundamental importância para descrever o funcionamento de estruturas presentes nos seres vivos (CAMPBELL, 2000). Esta área compreende o estudo tanto em macro e microescala, sendo de grande utilidade para o desenvolvimento de estruturas biológicas, medicamentos, biomateriais, produtos agrícolas, entre outros. A evolução de áreas como a Biofísica, está diretamente ligada a evolução dos métodos computacionais. Existem vários métodos empregados nessa área, tanto teóricos quanto experimentais. Ambos são muito utilizados atualmente para a descoberta, funcionamento e combate de organismos de interesse geral, tais quais como vírus, bactérias, membranas entre outros.

Neste trabalho direcionaremos nosso estudo via métodos computacionais, utilizando a Dinâmica Molecular Clássica (DMC) para a análise estrutural e de difusão iônica em uma bicamada fosfolipídica de DPPE (1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine). Membranas desta natureza, encontram-se por exemplo em bactérias do tipo *E.Coli* (PIGGOT, 2011), representada pela Figura 1, cujo interesse nesse trabalho é o de aplicações tecnológicas em nanoescala com o intuito de realizar técnicas bactericidas, que necessariamente atuariam nessas membranas.

Figura 1 - Representação da Bactéria *Escherichia Coli*.



Fonte: (CCM, 2017).

As *E. Coli* são encontradas normalmente no intestino da maioria dos animais, incluindo humanos. Algumas cepas<sup>1</sup> de *E. Coli* podem causar ampla variedade de doenças intestinais e extra-intestinais, tais como diarreia, infecções do trato urinário, septicemia e meningite neonatal (LOPES, 2016). Um possível método para o combate de uma bactéria patógena consiste em evitar sua replicação, porém, para que isso ocorra, faz-se necessário gerar mecanismos capazes de desestabilizar a sua membrana plasmática e conseqüentemente sua reprodução.

A membrana é constituída basicamente por lipídios (glicolipídios, colesterol e os fosfolipídios) e proteínas, tendo uma composição lipoproteica (STANSFIELD, 2003; DEAMER, 2017). A estrutura lipídica de maior importância e abundância é a de fosfolipídios, organizada em uma dupla camada, sendo de extrema relevância estrutural, visto que todos os componentes presentes na membrana plasmática estão conectados a eles (BOESZEBATTAGLIA, 1997). Com isso, os fosfolipídios são essenciais no transporte de nutrientes, íons e fármacos tanto para o interior da célula quanto exterior, porém em um processo limitado (FAGONE, 2009).

Assim, controlar o fluxo de fármacos, por exemplo, seria de extrema importância para o combate de infecções. Uma das linhas estudadas é a utilização de polímeros condutores, biocompatíveis (transporte de fármacos) ou não (sensores), motivo pelo qual originou-se este

---

<sup>1</sup> Se refere a um grupo de descendentes com um ancestral comum que compartilham semelhanças morfológicas ou fisiológicas.



trabalho. Em especial, aqui utilizamos o polímero condutor PEDOT:PSS (poly(3,4-ethylenedioxythiophene) polystyrene sulfonate). Neste ponto, e com intuito de investigar as propriedades destes polímeros em membranas, utilizou-se simulações computacionais de Dinâmica Molecular Clássica (DMC), como ferramenta necessária em investigar estas estruturas em nanoescala (WOOLF, 1996; ALLEN, 2003).

Neste trabalho focamos em analisar o funcionamento da membrana fosfolipídica com um canal de gramicidina, examinando o transporte de íons potássio (K) na presença ou não de um polímero condutor, o PEDOT:PSS. Medidas estruturais como perfis de densidade e difusão, e de superfície como tensão superficial e fluxo de íons, serão apresentados.

Nos capítulos 1, 2 e 3, apresentaremos uma revisão bibliográfica básica, tratando sobre os elementos moleculares em nosso trabalho, e também uma discussão sobre a Dinâmica Molecular Clássica (DMC), técnica essa que nos fornecerá os meios necessários para realizar nossas análises físicas. No capítulo 4 temos a metodologia empregada em nosso trabalho, em como estes sistemas foram modelados, descrição dos parâmetros físicos à serem determinados, softwares e códigos computacionais. Finalmente, nos capítulos 5 e 6, apresentaremos a discussão dos resultados como também suas conclusões.

## 2 COMPONENTES DO SISTEMA

Neste capítulo apresentaremos as estruturas que compõe os nossos sistemas, sendo essas os fosfolipídios, canal de Gramicidina A (GA) e o polímero condutor PEDOT: PSS, assim como suas propriedades características.

### 2.1 FOSFOLIPÍDIOS

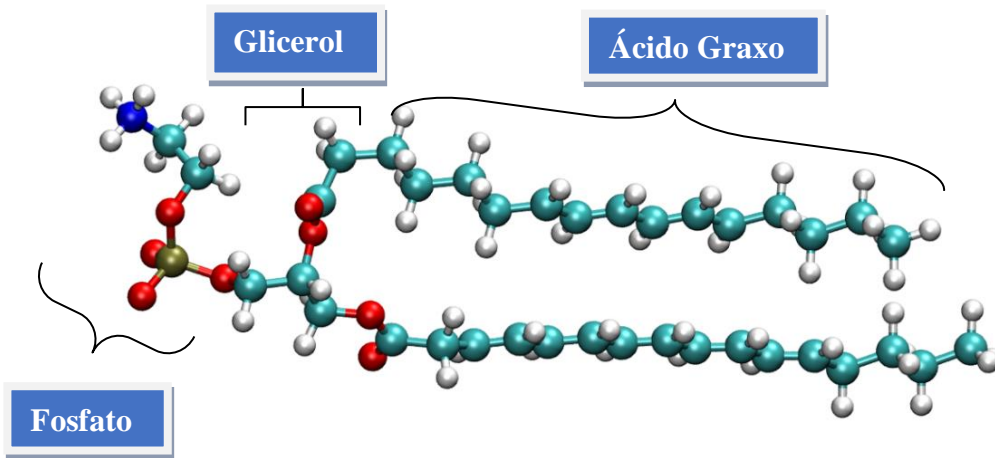
Os lipídios são estruturas de grande diversidade e estão presentes em uma boa parcela dos seres vivos parte dos seres vivos. Devido as suas várias composições, proporcionam uma grande classe de funções biológicas, desde energética até estruturais. Podem ser classificados em diferentes grupos, sendo estes: Ceras, ácidos Graxos, esteroides e os fosfolipídios, nos últimos, que são nosso objeto de estudo, a classificação de sua estrutura baseia-se em suas composições químicas, sendo conduzidas pelos elementos hidrofóbicos e hidrofílicos<sup>2</sup> distintos que formam o lipídio (SINGER, 1972). Essas estruturas são compostas basicamente por carbono, hidrogênio e oxigênio, mas podem conter enxofre, nitrogênio e fósforo (PUBCHEM, 2020), compondo a classe estrutural com maior presença nas membranas celulares, constituída por fosfolipídios.

Através da figura 2, podemos perceber uma divisão em três partes: uma primeira pertencendo aos ácidos graxos, uma ao glicerol, e outra ao grupo de fosfato. Cada uma é de extrema importância para a configuração dos fosfolipídios, visto que possuem propriedades hidrofóbicas para o caso dos ácidos graxos, e hidrofílicas para o caso dos grupos de fósforo. Essas duas características são de grande importância para a sua aplicação estrutural na membrana celular, pois elas evitam que a célula seja invadida pela água presente a seu redor, assim o seu interior permanece intacto. Os fosfolipídios presentes na membrana celular estão dispostos em uma camada dupla, onde os grupos de fósforo estão presentes na camada externa e interna ao interior da célula (BOESZE-BATTAGLIA, 1997). Os ácidos graxos estão no interior dessa bicamada fosfolipídica como é representado na figura 3.

---

<sup>2</sup> É a propriedade física de uma molécula que aparentemente é atraída por uma massa de água.

Figura 2 - Representação de um fosfolípido de DPPE, essa estrutura é dividida basicamente em três partes: fosfato, glicerol e ácido graxo. Cores: ciano – C; azul – N; vermelho – O; marrom – P; branco – H.



Fonte: O autor.

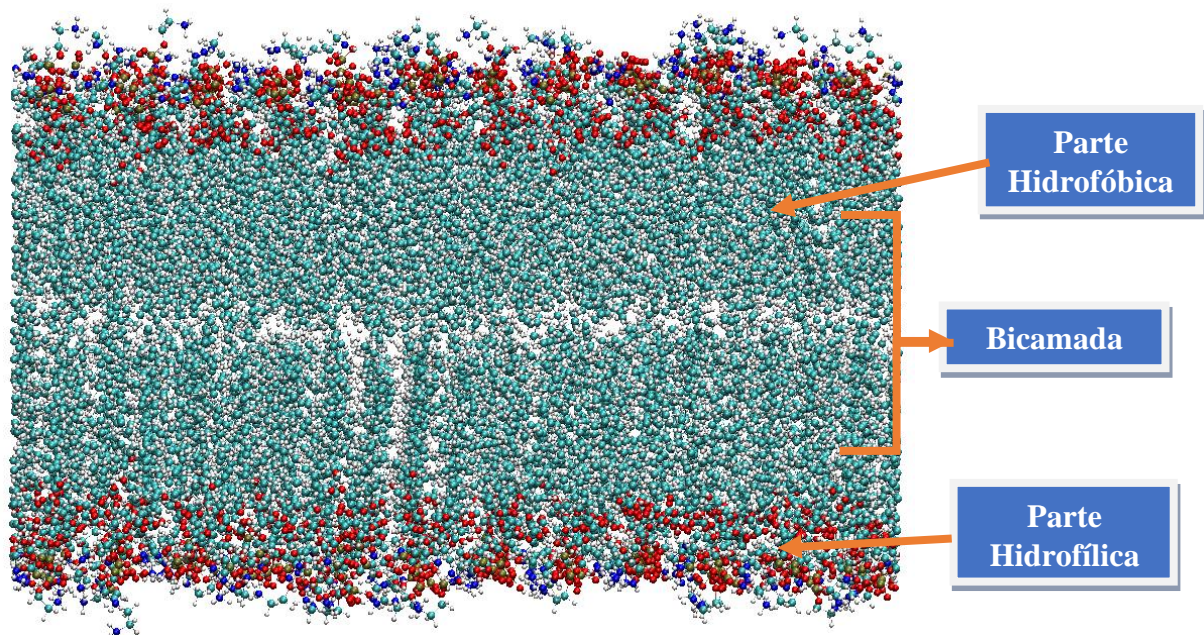
Os fosfolípidos possuem características de excelente biocompatibilidade e uma anfifilicidade<sup>3</sup>. Estas propriedades únicas tornam os fosfolípidos a classe mais apropriada a ser empregada como importantes excipientes<sup>4</sup> farmacêuticos, e conseqüentemente possuem uma ampla gama de aplicações em sistemas de entrega de medicamentos. Estas características fornecem aos fosfolípidos a propriedade de que quando introduzidos em meio aquoso, a auto-montagem de fosfolípidos gera estruturas supermoleculares diferentes, que são dependentes de suas propriedades e condições específicas. Por exemplo, fosfolípidos têm propensão a formação lipossomas<sup>5</sup>, que podem ser empregados como portadores de drogas, podendo também ser portadores de estruturas naturais, como proteínas (WIRTZ, 1991).

<sup>3</sup> Pode ser definido como toda espécie química, de origem orgânica ou inorgânica que possui em sua estrutura química uma parte polar e hidrofílica e outra apolar e hidrofóbica, e que seja capaz de promover a interação entre meios que apresentam polaridade diferente.

<sup>4</sup> É uma substância farmacologicamente inativa usada como veículo para o princípio ativo, ajudando na sua preparação ou estabilidade.

<sup>5</sup> Lipossomas são pequenas vesículas formadas por pelo menos uma bicamada concêntrica de fosfolípidos que se organizam espontaneamente em meio aquoso ou por ultrassons em meio aquoso em que o componente da solução usada pode preencher a cavidade do interior do lipossoma.

Figura 3 - Representação de uma bicamada fosfolipídica presente na membrana celular.



Fonte: O autor.

Fosfolípidios possuem diversas composições, estando diretamente ligado ao grupo de fosfato que o constitui, algumas composições conhecidas são DPPC, DOPC, DMPC e o DPPE (MCCONNEL, 1975), esse último compõe nosso objeto de estudo nesse trabalho, juntamente a um canal de Gramicidina em seu interior.

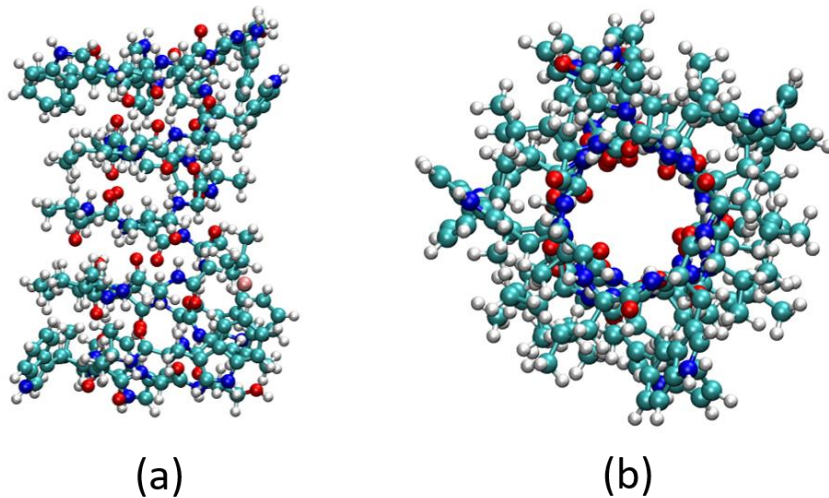
## 2.2 GRAMICIDINA

A Gramicidina A (figura 4) é uma estrutura helicoidal formada por uma cadeia linear de polipeptídios, sendo estes um conjunto de dois ou mais aminoácidos em interação. As gramicidinas são constituídas de peptídeos lineares com quinze aminoácidos hidrofóbicos, sendo esses os responsáveis pela forma da estrutura (FINKELSTEIN, 1981). A Gramicidina A é muito eficaz em membranas de bicamada lipídica artificiais (MUELLER, 1967), concentrações submicromolares podem aumentar a condutância da membrana mais de  $10^7$  vezes acima da bicamada não modificada (MYERS, 1972). Membranas modificadas pela gramicidina A são idealmente permeáveis a pequenos cátions univalentes (HLADKY, 1972), isso mantém a naturalidade do sistema mesmo com sua inserção.

A gramicidina é um antibiótico pentadecapeptídico produzido por uma bactéria chamada, *Bacillus brevis* ATCC 8185 durante sua fase de esporulação (ATCC, 2020). Essa estrutura combinada com os DPPE's possuem uma condição extremamente favorável para um

fluxo coordenado de íons, visto que o canal possui uma afinidade com os íons, favorecendo uma passagem livre aos mesmos (HLADKY, 1972; TOSTESON, 1968). Com o intuito de verificar como é realizada a transição iônica, foi introduzido campos elétricos externos junto a um polímero condutor, no caso o PEDOT:PSS.

Figura 4 - Representação de uma estrutura de Gramicidina. A figura (a), ilustra a forma helicoidal que a estrutura possui e a figura (b) representa o canal no interior da Gramicidina. Cores: ciano – C; azul – N; vermelho – O; branco – H.



Fonte: O autor.

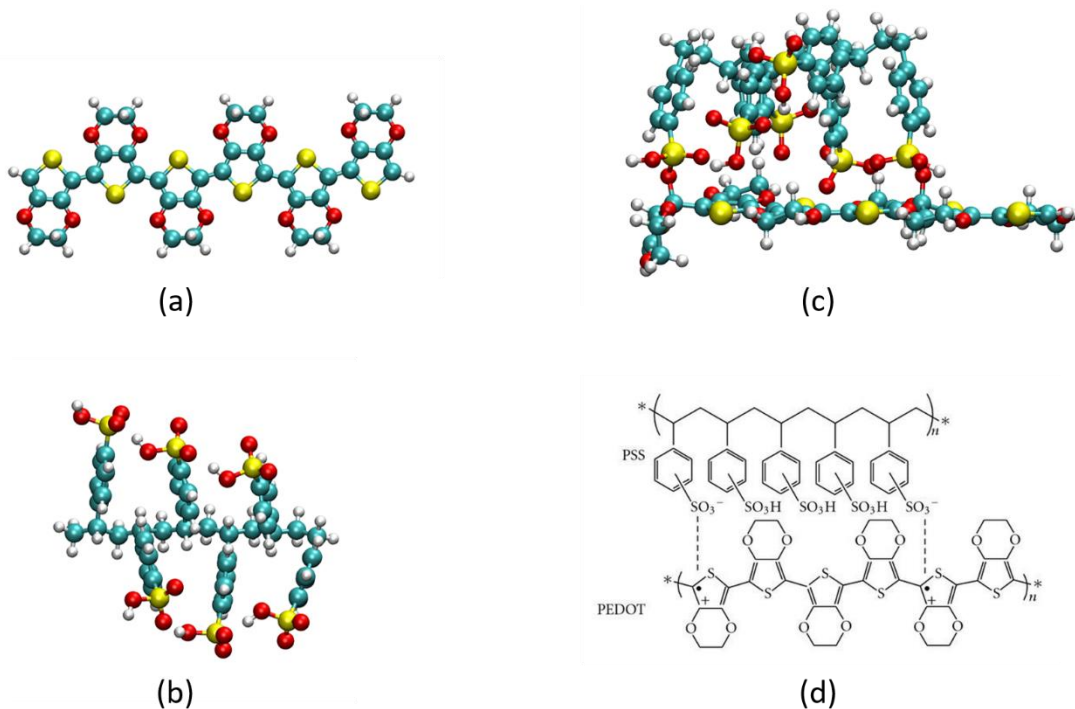
### 2.3 POLÍMERO PEDOT:PSS

Os polímeros são formados por unidades químicas denominadas meros, que se repetem inúmeras vezes por toda a cadeia. A reação química que conduz a formação de polímeros é chamada de polimerização (KHANAM, 2015). Existe uma grande gama de polímeros, mas os polímeros conjugados destacam-se pois combinam características vantajosas dos polímeros convencionais, como baixo peso, capacidade de processamento e flexibilidade, com as propriedades físicas funcionais dos semicondutores convencionais, como absorção e emissão de luz. Com isso podem ser usados em diversas aplicações, tais quais diodos emissores de luz, células solares, dispositivos de armazenamento de memória e transistores de efeito de campo, bem como aplicações biológicas.

O PEDOT é um membro relativamente novo da família dos polímeros condutores, que mostra propriedades interessantes, incluindo melhores estabilidades eletroquímica, ambiental e térmica em suas propriedades elétricas se comparadas com outros politiofenos. O PEDOT é

construído a partir de monômeros de etilenodioxitiofeno (EDOT), sendo insolúvel em muitos solventes comuns e instável em seu estado neutro, pois se oxida rapidamente ao entrar em contato com o ar. Para melhorar sua processabilidade, pode-se adicionar uma solução de polieletrólito (PSS), resultando em uma dispersão aquosa de PEDOT: PSS, onde PEDOT é o seu estado oxidado (NARDES, 2007).

Figura 5 - Forma estrutural do polímero condutor PEDOT:PSS. (a) PEDOT, (b) PSS, (c) e (d) modelo PEDOT:PSS.



Fonte: O autor.

Neste trabalho, o polímero condutor utilizado é o PEDOT:PSS, onde o polímero PEDOT foi dopado por uma reação de oxidação pelo PSS, formando então um polímero conjugado. Ocorrida a oxidação do PEDOT, este perde elétrons da banda de valência para o PSS, ou seja, ele fica com uma banda semipreenchida. Deste modo, ele se torna um condutor do tipo-p (COLUCCI, 2016). O PEDOT: PSS combina alta condutividade e boa transparência na região visível com excelente estabilidade sob condições ambiente. As características condutoras do PEDOT:PSS são de extremo interesse em nosso trabalho, visto que procuramos aumentar cada vez mais o fluxo de íons que atravessa o interior da estrutura de Gramacidina. Para realizar as nossas análises, iremos recorrer a um método computacional conhecido como Dinâmica Molecular Clássica (DMC), essa técnica será de extrema importância para conferir as propriedades dos sistemas baseados na união dos fosfolipídios, gramicidina e do polímero condutor PEDOT:PSS.

### 3 DINÂMICA MOLECULAR CLÁSSICA

Simulações computacionais são munidas de grande aplicabilidade, principalmente no meio de pesquisa científica, sendo muito eficientes para descoberta de novas estruturas e compreensão de seu funcionamento. Simulações estas que aliadas a técnicas experimentais, podem ser uma eficiente ferramenta para interpretação de dados de difícil acesso quando voltados a técnicas experimentais, ou também, para obtenção de previsões do comportamento associadas a uma dada estrutura em laboratório, gerando assim, maior autonomia aos pesquisadores. Estes métodos em sua maioria possuem uma boa aproximação com resultados experimentais, isso dá a segurança necessária para a sua utilização.

Um dos métodos computacionais mais recorrentes em simulação de estruturas moleculares, é a Dinâmica Molecular Clássica (DMC). Esta técnica é de extrema utilidade, tendo muitas aplicações em sistemas e processos biológicos como a visão e a fotossíntese, processos enzimáticos e transporte em canais iônicos (WARSHEL, 2002). A DMC permite a descrição de sistemas biológicos com grande precisão para as configurações iniciais de uma molécula ou sistemas moleculares. Onde através do método, define-se o comportamento destas estruturas para determinados parâmetros de contorno, como os campos de força e os ensembles associados.

A DMC consiste basicamente na aplicação das Leis de Newton para determinação dos potenciais de interação aos quais os átomos e moléculas estão sujeitos em uma determinada estrutura. Em DMC, os átomos empregados no sistema são considerados como esferas rígidas e estão sempre sujeitos á potenciais de interação clássicos, não considerando a contribuição dos elétrons nesse cálculo. Essas quantidades não contidas no desenvolvimento são justificadas pela aproximação de Born-Oppenheimer (COMBES, 1976), nela é possível separar os movimentos dos núcleos e elétrons, possibilitando assim uma interpretação clássica para um grupo de átomos e moléculas.

#### 3.1 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER

A técnica de DMC utiliza do modelo dinâmico Newtoniano, ou seja, caracterizado em sua totalidade pela disposição das forças presentes no sistema para descrição do movimento de átomos e moléculas. Forças estas, que são descritas pelas equações de Newton, que conectam os potenciais presentes no sistema com as forças inerentes às interações de seus componentes.

Tal formulação possui validade dentro do âmbito clássico, ou seja, para baixas velocidades, pequenas massas e dimensões suficientes para descrição de um sistema onde fenômenos de natureza quântica não contribuam para a evolução do fenômeno (GOLDSTEIN, 2002). Uma vez que átomos e moléculas estão inevitavelmente sujeitos a efeitos da escala quântica, necessita-se de uma aproximação que nos permita descrever as interações entre átomos e moléculas de modo clássico, tornando possível aplicação do método de DMC. Essa aproximação é conhecida como Born-Oppenheimer. A aproximação de modo mais geral, atua na separação do movimento nuclear e eletrônico. O argumento para que tal aproximação tenha validade está no fato dos elétrons possuírem massa muito inferior ao núcleo, deixando seu centro de massa muito próximo deste último, além de seu deslocamento ser munido de uma velocidade extremamente elevada quando comparada ao núcleo. Os elétrons adaptam-se quase que instantaneamente a qualquer contribuição nuclear, dessa forma, eles agem como uma nuvem de cargas, regidas pelo movimento do núcleo, adaptando-se instantaneamente a qualquer posição deste, onde permanece praticamente estático, com isso é viável desconsiderar o efeito dos elétrons e descrever os átomos como propostos por Dalton, em um modelo de esferas rígidas. Com esse conceito é possível aplicar os potenciais clássicos necessários para descrição de seus movimentos e suas interações (NUSSENZVEIG, 2013).

A dinâmica dos Átomos pode ser construída considerando a equação de Schrödinger (SAKURAI, 2017) em forma funcional para um sistema molecular estacionário, dada por:

$$H(\mathbf{r}, \mathbf{R})\varphi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E\varphi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (1)$$

Onde  $\mathbf{R} = (\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \mathbf{R}_3, \dots)$  são as coordenadas de movimento do núcleo e  $\mathbf{r} = (\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3, \dots)$  as coordenadas de movimento dos elétrons.

O Hamiltoniano do sistema descreve as interações elétricas  $U$  e a energia cinética  $K$  de elétrons representados pelo índice ( $e$ ) e núcleos representados pelo índice ( $n$ ), assim temos:

$$H = K_n + K_e + U_{ne} + U_{nn} + U_{ee} \quad (2)$$

i. Energia cinética nuclear:

$$K_n = - \sum_A \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 \quad (3)$$



ii. Energia potencial entre os núcleos:

$$U_{nn} = - \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|} \quad (4)$$

iii. Energia cinética eletrônica:

$$K_e = - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad (5)$$

iv. Energia potencial entre os elétrons:

$$U_{ee} = - \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \quad (6)$$

v. Energia potencial entre os elétrons-núcleos:

$$U_{ne} = - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}_i|} \quad (7)$$

Realizando uma separação de variáveis dada pela relação 8, pode-se separar os movimentos dos núcleos  $\mathbf{R}$ , dos movimentos dos elétrons  $\mathbf{r}$ .

$$\varphi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \varphi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \varphi_n(\mathbf{R}) \quad (8)$$

Essa relação estabelece que  $\varphi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  atua sobre o movimento dos elétrons e  $\varphi_n(\mathbf{R})$  sobre o movimento dos átomos. Aplicando a relação 8 em 1 realizando a separação de variáveis e resolvendo para o Hamiltoniano apresentado em 2, a relação resultante é dada na forma:

$$(K_n + K_e + U_{ne} + U_{nn} + U_{ee}) \varphi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \varphi_n(\mathbf{R}) = E \varphi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \varphi_n(\mathbf{R}) \quad (9)$$

A segunda aproximação é conhecida como adiabática, e pode ser estabelecida por

$$K_n \varphi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \varphi_n(\mathbf{R}) = \varphi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) K_n \varphi_n(\mathbf{R}) \quad (10)$$

Reorganizando os termos para a equação 9, têm-se:

$$\varphi_e K_n \varphi_n + \varphi_n K_e \varphi_e + (U_{ne} + U_{nn} + U_{ee}) \varphi_e \varphi_n = E \varphi_e \varphi_n \quad (11)$$

continuando o processo de separação de variáveis:

$$\frac{1}{\varphi_n} K_n \varphi_n + \frac{1}{\varphi_e} K_e \varphi_e + (U_{ne} + U_{nn} + U_{ee}) - E = 0 \quad (12)$$

$$\frac{1}{\varphi_n} K_n \varphi_n + \frac{1}{\varphi_e} K_e \varphi_e = E - (U_{ne} + U_{nn} + U_{ee}) = E'(R) \quad (13)$$

Chega-se nas relações para o movimento separado dos elétrons e núcleos respectivamente:

$$(K_e + U_{ne} + U_{nn} + U_{ee}) \varphi_e(r, R) = H_e \varphi_e(r, R) = E(R) \varphi_e(r, R) \quad (14)$$

$$(K_n + E(R)) \varphi_n(R) = H_n \varphi_n(R) = E' \varphi_n(R) \quad (15)$$

O resultado obtido pela equação 15 revela a independência com relação ao movimento dos elétrons e o dos núcleos atômicos. A resolução da equação permite obter a energia  $E(R)$  para as diversas posições do núcleo. A partir desta energia é possível obter os potenciais de interação clássicos e seus parâmetros de contorno, que serão os responsáveis pela determinação da posição dos átomos e moléculas presentes nas análises. Com essas determinações nosso sistema em estudo pode ser determinado com grande exatidão por meio interações clássicas, relacionando assim os núcleos atômicos com os potenciais obtidos pelas Leis de Newton e suas evoluções temporais por meio de métodos de integração.

### 3.2 O MÉTODO DE DINÂMICA MOLECULAR CLÁSSICA

A DMC é um método de simulação computacional cujo foco principal consiste no estudo do comportamento de um sistema de partículas em função do tempo. Assim, por meio da integração das equações de movimento para um sistema, determinam-se as propriedades de equilíbrio ou de transporte que o caracterizam. A modelagem computacional oferece não apenas formas de solução para cálculos matemáticos, mas também o desenvolvimento e análise de estruturas moleculares. Assim, a simulação em ambientes computacionais permite que pesquisadores sejam capazes de entender o comportamento da matéria em uma escala que não pode ser naturalmente observada, ou ainda em situações físicas impossíveis de serem alcançadas em laboratórios (como, por exemplo, altas pressões ou condições extremas de

temperatura, número de partículas envolvidas, etc). Dessa forma, a compreensão e a observação de um problema são analisadas com grande precisão e rapidez.

As simulações de DMC consistem na previsão das trajetórias de um sistema de partículas, sendo regidas pelas leis de Newton, ou seja, a partir da disposição das forças presentes. A descrição dos movimentos através de forças é denominada dinâmica newtoniana, seus princípios básicos foram desenvolvidos por Isaac Newton (1643-1727), com base nos trabalhos já existentes de Galileu Galilei (1564-1642), Aristóteles (385 a.C- 322 a.C), entre outros, onde se definiu que o movimento dos objetos era devido a uma quantidade inerente a eles, esse agente foi chamado de momentum, ou quantidade de movimento, onde sua variação no tempo é denominada força. Modulando então, tanto a posição, quanto forma de objetos (NEWTON, 1846).

A força é definida através da quantidade de movimento. O momento linear de um objeto ou partícula é dado pelo produto entre sua massa e velocidade. Sendo:

$$\mathbf{p} = m\mathbf{v} \quad (16)$$

Considerando que a massa  $m$  não varia com o tempo, derivando as relações em  $t$ , temos:

$$\frac{d\mathbf{p}}{dt} = m \frac{d\mathbf{v}}{dt} = m \frac{d\mathbf{r}}{dt} = m\ddot{\mathbf{r}} = m\mathbf{a} = \mathbf{F} \quad (17)$$

A partir da equação 17, podemos integrar ambos os lados e obter as equações que regem os movimentos das partículas presentes em um determinado sistema de interesse e relacioná-las com as forças que causam esses atos. A força está relacionada diretamente com o conceito de potencial, visto a relação:

$$\mathbf{F} = -\nabla U = -\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} U \quad (18)$$

onde  $U$  é o potencial de interação a que uma partícula está sujeita.

Numa simulação de DMC, as partículas movem-se considerando uma condição inicial para suas posições e velocidades,  $(\mathbf{r}_0; \mathbf{v}_0)$ , de acordo com a equação de movimento  $F/m_i = \ddot{\mathbf{r}}$ , onde  $\mathbf{r}_i$  é a posição da partícula  $i$ ,  $m_i$  é a sua massa e  $\mathbf{v}_i$  é a sua velocidade. Os movimentos são descritos por meio das forças clássicas relacionadas ao movimento por meio da Segunda Lei de

Newton. Basicamente, para sistemas moleculares essas forças descrevem com grande exatidão o movimento dos átomos em estudo, conseguindo gerar suas posições com o decorrer do tempo.

### 3.3 MÉTODO DAS DIFERENÇAS FINITAS

O método conhecido como diferenças finitas é o método empregado para gerar trajetórias atômicas com um modelo de potencial contínuo. A ideia essencial é que a integração é decomposta em muitos estágios separados no tempo por um intervalo, ou tempo de integração,  $dt$ . A força total em cada partícula na configuração no tempo  $t$  é calculada como um vetor soma de suas interações com as outras partículas. Da força, calcula-se as acelerações das partículas, que são então combinadas com as posições e velocidades no tempo  $t$  para obtermos as posições e velocidades no tempo  $t+dt$ ,  $t+2dt$ ,  $t+3dt$ , e assim por diante:

$$\mathbf{r}(t + dt) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i(t)dt + \frac{1}{2}\mathbf{a}_i(t)dt^2 + \frac{1}{6}\mathbf{b}_i(t)dt^3 + \dots \quad (19)$$

$$\mathbf{v}_i(t + dt) = \mathbf{v}_i(t) + \mathbf{a}_i(t)dt + \frac{1}{2}\mathbf{b}_i(t)dt^2 + \dots \quad (20)$$

$$\mathbf{a}_i(t + dt) = \mathbf{a}_i(t) + \mathbf{b}_i(t)dt + \dots \quad (21)$$

Este seria o método de integração das equações de movimento mais amplamente empregado.

Outro método é o do algoritmo de Verlet (VERLET, 1967), aqui usa-se as posições e acelerações no tempo  $t$  e as posições e acelerações no tempo  $t-dt$  para calcular as novas posições em  $t+dt$  e expressar a posição em função da velocidade e aceleração.

$$\mathbf{r}_i(t + dt) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i(t)dt + \frac{1}{2}\mathbf{a}_i(t)dt^2 + \frac{1}{6}\mathbf{b}_i(t)dt^3 + \dots \quad (22)$$

+

$$\mathbf{r}_i(t - dt) = \mathbf{r}_i(t) - \mathbf{v}_i(t)dt + \frac{1}{2}\mathbf{a}_i(t)dt^2 - \frac{1}{6}\mathbf{b}_i(t)dt^3 + \dots \quad (23)$$

resultando:

$$\mathbf{r}_i(t + dt) = 2\mathbf{r}_i(t) + \mathbf{r}_i(t - dt) + \mathbf{a}_i(t)dt^2 \quad (24)$$

assim conseguimos a seguinte relação:

$$\mathbf{r}_i(t + dt) = 2\mathbf{r}_i(t) + \mathbf{r}_i(t - dt) + \frac{\mathbf{F}_i(t)}{m} dt^2 \quad (25)$$

Uma vez que as velocidades não aparecem na equação 25 que determina a trajetória, devem ser calculadas, e uma das maneiras é somando 22 e 23:

$$\mathbf{r}_i(t + dt) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i(t)dt + \frac{1}{2}\mathbf{a}_i(t)dt^2 + \dots$$

–

$$\mathbf{r}_i(t - dt) = \mathbf{r}_i(t) - \mathbf{v}_i(t)dt + \frac{1}{2}\mathbf{a}_i(t)dt^2 + \dots$$

Obtendo a seguinte expressão para a velocidade:

$$\mathbf{v}_i(t) = \frac{\mathbf{r}_i(t+dt) - \mathbf{r}_i(t-dt)}{2dt} \quad (26)$$

Os sistemas utilizados em DMC possuem muitas partículas, assim para descrever sua trajetória necessita-se de algumas condições para relacionar o movimento a nível molecular com características macroscópicas. Através do conceito de Ensembles é possível analisar como um conjunto de partículas pode se movimentar a pressões e temperaturas definidas. Assim através das equações de movimento e os potenciais de interação apresentados pode-se modelar com extrema precisão o sistema desejado.

### 3.4 ENSEMBLES

Devido ao grande número de partículas presentes em uma simulação de DMC, necessitamos de ferramentas capazes de descrever como essas partículas se organizam, algo que é fornecida pela Mecânica Estatística. Os sistemas são comandados pelas leis da mecânica, tanto no âmbito clássico ou quântico. No caso de uma simulação em DMC, leva-se em conta apenas fenômenos clássicos relacionados ao movimento das partículas, onde a Mecânica Estatística nos fornece postulados estatísticos básicos e a teoria de probabilidades. Assim pode-se definir os estados microscópicos de um sistema e relacionando-os com princípios termodinâmicos obter os estados macroscópicos dos mesmos, possibilitando medidas como energia, pressão e temperatura (SALINAS, 1997).

Descrever o estado microscópico exato de um conjunto de N partículas é algo muito complicado de ser efetuado. No entanto, o estado de equilíbrio termodinâmico é determinado

em função de umas poucas variáveis tais como volume  $V$ , temperatura  $T$  e pressão  $P$  (SALINAS, 1997). Além do mais, de um ponto de vista prático ou aplicado, resulta mais importante conhecer propriedades globais ou macroscópicas da matéria, como a temperatura ou a pressão, do que a posição e velocidade de uma partícula individual em um gás ou líquido.

Como já discutido, o problema da Mecânica Estatística reside na associação de um peso ou probabilidade de ocorrência aos diferentes microestados e predizer o resultado médio de um conjunto grande de medidas de um observável dado. A própria teoria fornece, por sua vez, uma predição das flutuações que podem ocorrer nestas medidas. Como estamos falando de resultados médios em um número grande de medidas ou observações, vamos desenvolver um formalismo de ensembles ou conjunto de sistemas idênticos, em oposição à análise de um sistema particular.

Quando se prepara uma simulação é necessário definir essas variáveis de estados, para assim manter o nosso sistema a uma condição invariável com a evolução temporal. Para que isso aconteça é necessário definir alguns parâmetros a serem fixados. Pode-se considerar uma caixa imaginária e definir um número de partículas constante ( $N$ ), volume constante ( $V$ ) e que a energia total do sistema não varie ( $E$ ), definindo assim o macroestado do sistema. Dentro desses macroestados, constituídos de microestados, logo, um Ensemble é a coleção destes últimos.

Os Ensembles mais comuns são: o micro canônico (NVE) que já foi dado como exemplo, o canônico (NVT) que mantém o número de partículas constante  $N$ , volume  $V$  e a temperatura  $T$  e o isobárico-isotérmico (NPT) que mantém constante o número de partículas  $N$ , pressão  $P$  e temperatura  $T$  (LARA, 2013). Em DMC, um dos meios de manter a temperatura do sistema constante é utilizando o algoritmo Nosé-Hoover (NOSE, 1984; HOOVER, 1985). Neste método, um banho térmico é acoplado ao sistema o qual pode trocar energia com o sistema, a fim de manter a temperatura constante, segundo a lei-zero da termodinâmica (NUSSENZVEIG, 2013). Nosé-Hoover descrevem um conjunto de equações dinâmicas acopladas escritas como:

$$\dot{q}_i = \frac{1}{m} p_i ,$$

$$\dot{p}_i = -\frac{\partial U}{\partial q_i} - p_i \frac{p_i}{Q},$$

$$\dot{\mathfrak{X}}_i = \frac{p_{\mathfrak{X}i}}{Q_1},$$

$$p_{\mathfrak{X}1} = \left[ \sum_i \frac{p_i^2}{m_i} - 3Nk_bT \right] - p_{\mathfrak{X}1} \frac{p_{\mathfrak{X}2}}{Q_2} \quad (27)$$

$$p_{\mathfrak{X}j} = \left[ \sum_i \frac{p_{\mathfrak{X}_{i-1}}^2}{Q_{i-1}} - k_bT \right] - p_{\mathfrak{X}j} \frac{p_{\mathfrak{X}_{j-1}}}{Q_{j-1}}$$

$$p_{\mathfrak{X}M} = \left[ \sum_i \frac{p_{\mathfrak{X}_{M-1}}^2}{Q_{M-1}} - k_bT \right]$$

Onde  $q_i$  e  $p_i$  são as variáveis canonicamente conjugadas, ou seja, coordenadas e momentos generalizados para o átomo  $i$ ,  $m_i$  é a massa do átomo  $i$ ,  $\mathfrak{X}$  e  $p_{\mathfrak{X}}$  são as coordenadas e o momento do banho térmico,  $Q_i$  é o momento de inércia para  $p_{\mathfrak{X}}$  e  $\mathfrak{X}$ . Desta forma, temos para este conjunto de equações, o Hamiltoniano:

$$H = U + \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + \sum_{j=1}^M \frac{p_{\mathfrak{X}j}^2}{2Q_j} + 3Nk_bT \frac{p_{\mathfrak{X}1}}{Q_j} + \sum_{j=2}^M 3Nk_bT \frac{p_{\mathfrak{X}1}}{Q_j} \quad (28)$$

Em um ensemble isobárico-isotérmico NPT o número de átomos (N), pressão (P) e temperatura (T) são mantidas constantes. A pressão mantém-se constante através da inclusão de um pistão em contato com o sistema. Neste caso tem-se uma pressão  $P$  dada pelo teorema de Virial atuando sobre todos os átomos e também uma pressão externa  $P_{ext}$  devido ao pistão. Assim, através das relações obtidas por Nosé-Hoover combinadas agora com a sistemática de Andersen (ANDERSEN, 1980), um conjunto de equações dinâmicas resultantes são escritas como:

$$\dot{q}_i = \frac{1}{m_i} p_i + \frac{p_i p_v}{3MV},$$

$$\dot{p}_i = -\frac{\partial U}{\partial q_i} - p_i \left( \frac{p_{\mathfrak{X}1}}{Q_1} + \frac{p_i p_v}{3MV} \right),$$

$$\dot{x}_i = \frac{p_{xi}}{Q_1},$$

$$p_{x1} = \left[ \sum_i \frac{\dot{p}_i^2}{m_i} - 3Nk_bT \right] - p_{x1} \frac{p_{x2}}{Q_2}, \quad (29)$$

$$p_{xj} = \left[ \sum_i \frac{p_{xi-1}^2}{Q_{i-1}} - K_bT \right] - p_{xj} \frac{p_{xj-1}}{Q_{j-1}},$$

$$p_{xM} = \left[ \sum_i \frac{p_{xi-1}^2}{Q_{i-1}} - K_bT \right],$$

$$\dot{V} = \frac{pv}{M},$$

$$pv = P - P_{ext}.$$

onde  $V$  é o volume do sistema,  $pv$  é o momento do pistão com massa  $M$ . Desta forma o Hamiltoniano pode ser escrito como:

$$H = U + \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + \sum_{j=1}^M \frac{p_{xj}^2}{2Q_j} + 3Nk_bT \frac{p_{x1}}{Q_j} + \sum_{j=2}^M 3Nk_bT \frac{p_{x1}}{Q_j} + \frac{p_v^2}{2M} + P_{ext}V \quad (30)$$

### 3.5 CONDIÇÕES PERIÓDICAS DE CONTORNO

No processo de simulação computacional por DMC, devem ser realizados alguns procedimentos para que a técnica possua êxito. Em sistemas macroscópicos existe um número gigantesco de átomos presentes em nossas estruturas, algo que é inviável do ponto de vista computacional, pois além de não ser necessário um número excessivo de átomos para extrair as propriedades macroscópicas dos sistemas, exige um alto custo computacional, gerando um tempo desnecessário com cálculos extras para o processador efetuar.

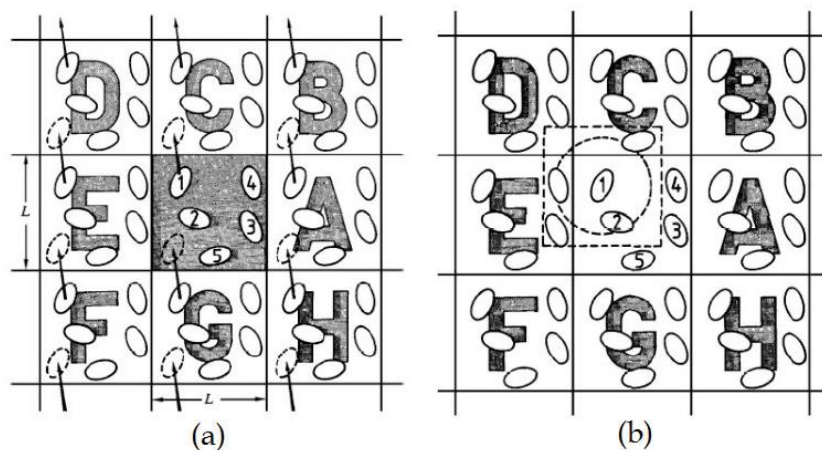


Para realizar estas simulações necessita-se considerar que o sistema de  $N$  partículas encontra-se em uma caixa teórica de volume  $V$ , onde consideramos que o sistema de átomos presentes dentro da caixa está sujeito a condições termodinâmicas advindas dos ensembles característicos presentes nos sistemas e aos potenciais de interação entre os átomos, resultando assim em um sistema reduzido em comparação ao macroscópico, mas com as mesmas propriedades.

Ao utilizar um sistema compacto o principal problema consiste no comportamento do mesmo com o passar do tempo, as moléculas presentes nesse sistema podem-se dispersar de uma maneira bem elevada dentro da caixa, podendo até sair de dentro dela, ocasionando uma diminuição do número de partículas dentro da caixa. Esse fato é conhecido como efeito de borda, ao não ser considerado corre-se o risco de não ter o número constante de partículas ocasionando um erro elevado em nossa simulação.

Para manter o número de átomos constante no interior da caixa utiliza-se uma técnica conhecida como condições periódicas de contorno (figura 6). Este procedimento está baseado em replicar a caixa referencial de volume  $V$  para uma grade infinita, sendo essas caixas idênticas a referência, isso permite com que a partícula que sai da caixa referencial se desloque para a subsequente permitindo a entrada de outro átomo com o mesmo sentido e velocidade que a anterior, mantendo assim o número de átomos constante.

Figura 6. Caixas replicadas para uma condição periódica de contorno.



Fonte: (MADEIRA, 2012).

Utilizando esta técnica, torna-se possível manter o número constante de partículas  $N$  presentes na simulação e o volume  $V$  também visto que a estrutura se propaga de uma forma

infinita. Os potenciais de interação de longo alcance que agem sobre cada partícula também podem ser determinados nesse caso pela distância  $r$  de interação deles, não ultrapassando a distâncias das arestas das caixas para não invadir o espaço da outra. Assim normalmente o espaço considerado é sempre menor que a distância das caixas (PAYNE, 1995).

### 3.6 POTENCIAIS DE INTERAÇÃO

Como foi apresentado na seção 3.2, às forças que interagem em sistemas de partículas podem ser obtidas através da equação 18, onde os potenciais de interação estão diretamente relacionados com a força.

O potencial de interação trata do conjunto de forças presentes em cada região ou molécula, esses potenciais podem ser de curto ou longo alcance, dependendo basicamente do problema abordado. Esses potenciais buscam representar da melhor forma a energia total do sistema, sendo ajustáveis para determinadas situações estruturais e termodinâmicas envolvidas nas simulações moleculares presentes no sistema (LARA, 2013).

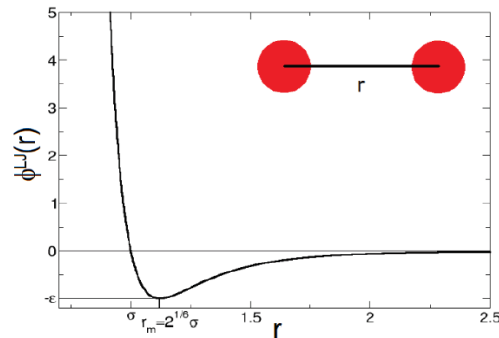
A escolha dos potenciais de interação é um fator de extrema importância para o estudo do sistema, devido a sua relação com as forças envolvidas e sua evolução com o tempo. Os potenciais de interação são supostos pelas distâncias das moléculas presentes, ou seja, a sua posição em relação a outra sendo assim relacionada com as forças, esses potenciais que agem a distância são conhecidos como potenciais intermoleculares. No caso em que a molécula apresenta movimentos internos relevantes deve-se adicionar um potencial interno relacionado a essas forças, conhecidos também como potenciais intramoleculares. Sendo este:

$$U_{\text{Total}} = U_{\text{intra}} + U_{\text{inter}} \quad (31)$$

O mais utilizado método para a interação intermolecular é o potencial de Lenard-Jones (figura 7), ele trata de forças atrativas e repulsivas entre um par de átomos ou moléculas. Assim quando um par de moléculas está próximo ambos ficam sujeitos a interações dadas por suas distâncias no caso o parâmetro  $r_{ab}$ . O potencial referente a molécula  $i$  e  $j$  é expresso por:

$$U_{ij} = \sum_{a,b \in i,j} U_{ab} = \sum_{a,b} 4\epsilon_{ab} \left[ \left( \frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^{12} + \left( \frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^6 \right] \quad (32)$$

Figura 7 - Potencial de Lenard-Jones, representando a importância dos fatores próprios do sistema  $\epsilon_{ab}$  e  $\sigma_{ab}$ ;



Fonte: O Autor.

Onde os parâmetros  $\epsilon_{ab}$  e  $\sigma_{ab}$ , são característicos de cada material, servindo de ajuste para o cálculo do potencial referente ao sítio a. O potencial possui termos referentes a atração das moléculas representado por  $-\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}}\right)^6$  e um termo referente a repulsão  $\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}}\right)^{12}$ . Quando ocorre de as partículas estarem a pequenas distâncias, está relacionado com o princípio de exclusão de Pauli (MASSIMI, 2005), com base nessas informações temos:

$$U_{ab} = \sum_{a,b} \left\{ 4\epsilon_{ab} \left[ \left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}}\right)^6 \right] \right\} \quad (33)$$

Observa-se também que o parâmetro  $\sigma$  é a distância em que o potencial intermolecular é nulo, enquanto  $\epsilon$  corresponde a profundidade do poço de potencial, ou seja, seu valor mínimo. Esse mínimo de potencial é atingido quando a separação intermolecular é  $r = 2^{1/6}\sigma$ .

O potencial pode ter termos referentes às cargas das moléculas caracterizados por forças de Coulomb, ele está caracterizado pelas cargas  $q_a$  e  $q_b$  que as moléculas podem ter e os campos elétricos que elas geram, assim podem relacioná-las da seguinte forma:

$$U_{Coulomb} = \sum_{a,b} \left\{ \frac{q_a q_b}{4\pi\epsilon_0 r_{ab}} \right\} \quad (34)$$

Para obtermos o potencial de interação intermolecular total é acrescido um termo referente a carga  $q_{a,b}$ , como segue:

$$U_{inter} = \sum_{a,b} \left\{ 4\epsilon_{ab} \left[ \left( \frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^{12} + \left( \frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^6 \right] + \frac{q_a q_b}{4\pi\epsilon_0 r_{ab}} \right\} \quad (35)$$

As interações intramoleculares são obtidas dentro de determinada estrutura, são conhecidos também por potenciais ligados dados por:

$$U_{intra} = U_{ligação} + U_{torção} + U_{angular} \quad (36)$$

representando os potenciais referentes as interações, sendo  $U_{ligação}$  o potencial de ligação,  $U_{torção}$  o potencial de torção representando o movimento dos ângulos diedros e  $U_{angular}$  o potencial de vibração molecular.

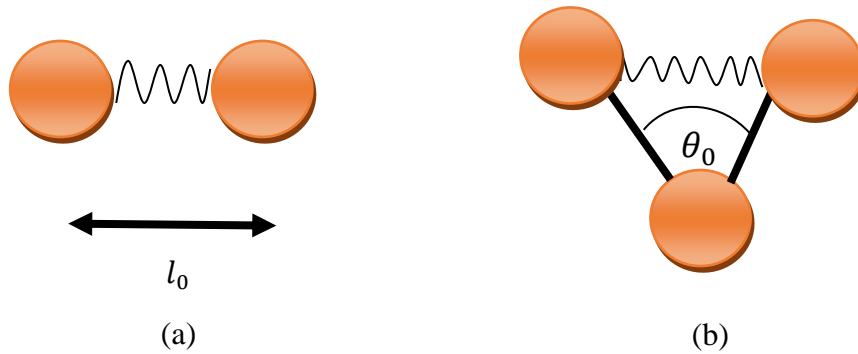
Os termos de estiramento e deformação angular (figura 8) que uma molécula pode sofrer durante a simulação são geralmente descritos por potenciais harmônicos na forma:

$$U_{ligação} = \sum k_b (r - r_0)^2 \quad (37)$$

Onde  $r$  corresponde ao comprimento de deslocamento e  $k_b$  é a constante de força. Esse potencial de ligação  $U_{ligação}$  é associado com a Lei de Hooke  $\mathbf{F} = -k\mathbf{r}$ , visto que as moléculas da rede são consideradas como esferas ligadas por molas, como no caso de um oscilador harmônico, o sistema irá oscilar ao redor de um ponto de equilíbrio (NUSSENZVEIG, 2013). Se forem consideradas as oscilações das moléculas como infinitesimais, pode-se expandir a Lei de Hooke em série de Taylor, assim:

$$F(r) = F_0 + r \left( \frac{dF}{dr} \right)_0 + \frac{1}{2!} r^2 \left( \frac{d^2F}{dr^2} \right)_0 + \frac{1}{3!} r^3 \left( \frac{d^3F}{dr^3} \right)_0 + \dots \quad (38)$$

Figura 8 - Potenciais de interação intramoleculares de ligação (a) e angular (b).



Fonte: O autor.

Considerando para pequenas oscilações e, assim, somente admitindo os termos lineares em  $r$  e no estado de equilíbrio em  $F_0 = 0$ , têm-se que:

$$F(r) \approx r \left( \frac{dF}{dr} \right)_0 \quad (39)$$

Onde

$$\left( \frac{dF}{dr} \right)_0 = \left( \frac{d^2V}{dr^2} \right)_0 = -k \quad (40)$$

Assim é obtida a constante de força referente ao potencial de vibração linear do sistema e este mesmo procedimento é utilizado para os demais potenciais.

Outro potencial é referente a deformação angular da molécula, porém a constante  $k_\theta$  pode ser obtida semelhantemente ao potencial de ligação linear, sendo caracterizado por:

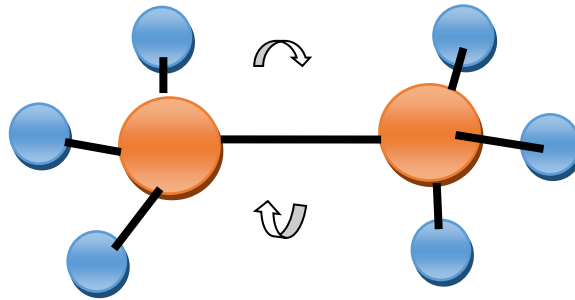
$$U_{angular} = \sum k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (41)$$

onde  $\theta$  corresponde ao ângulo de equilíbrio de ligação e  $k_\theta$  são as constantes de força. Finalmente temos o potencial de torção (Figura 9):

$$U_{ligação} = \sum k_\phi (1 + \cos M + \beta) \quad (42)$$

onde  $k_\phi$  é a constante de torção da molécula,  $M$  é um fator de multiplicidade,  $\phi$  é o ângulo e  $\beta$  é uma fase qualquer.

Figura 9 - Potencial de interação intramolecular de torção.



Fonte: O autor.

Através dos potenciais citados, a interação sobre cada molécula presente no sistema assume a seguinte forma geral:

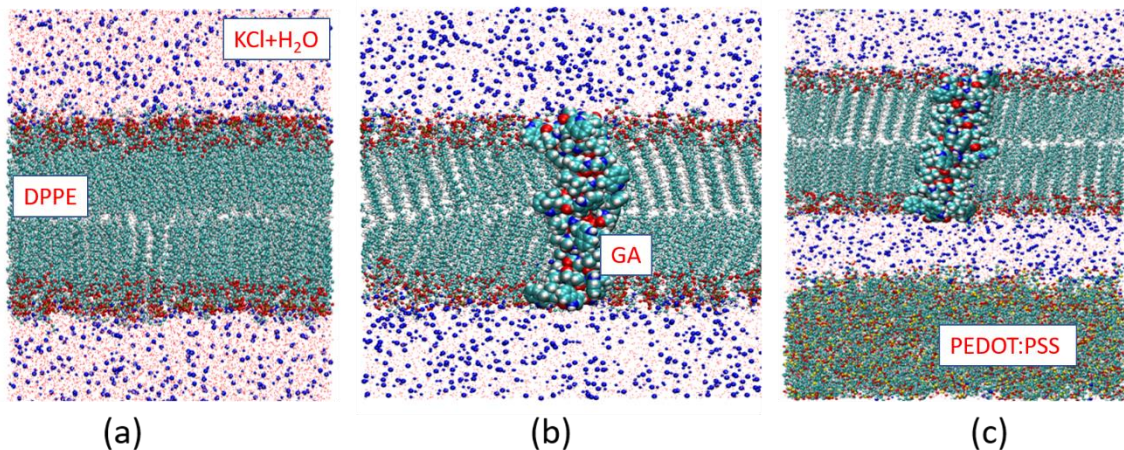
$$U_{total} = U_{ab} + U_{ligação} + U_{torção} + U_{angular} \quad (43)$$

Esses são os potenciais mais gerais implementados para as interações moleculares e sua evolução no tempo, a partir deles consegue-se obter importantes propriedades da estrutura e determinar as acelerações a que os átomos estão sujeitos, determinando assim junto com suas posições iniciais já definidas, as suas trajetórias futuras (LARA, 2013).

#### 4. METODOLOGIA

Compreendidos os aspectos gerais da teoria, podemos apresentar os sistemas estudados e a metodologia utilizada para realizar as análises. Os sistemas desenvolvidos referem-se a uma bicamada fosfolipídica, composto pelo fosfolipídio DPPE, um canal de Gramicidina (GA) e uma faixa do polímero conjugado com propriedades condutoras PEDOT:PSS. Para as análises foram montados sistemas distintos, contendo ou não o polímero condutor.

Figura 10 - Representações dos sistemas estudados após a fase de equilibração dos parâmetros termodinâmicos: (a) DPPE; (b) DPPE+GA e (c) DPPE+GA/PEDOT:PSS. As caudas hidrofóbicas e as cabeças hidrofílicas do DPPE são representadas em verde e vermelho respectivamente, como em (a). As moléculas constituintes do canal GA estão representadas por esferas largas, na parte central da figura em (b), na mesma fase dos fosfolipídios DPPE. E para o PEDOT:PSS as moléculas encontram-se na base da figura em (c).



Fonte: O autor.

O primeiro sistema foi organizado da seguinte forma: Solução, água, íons de potássio e cloro e bicamada fosfolipídica de DPPE. A solução é localizada nas duas extremidades do sistema como indica a figura 10-(a), montou-se duas camadas de fosfolipídios de DPPE sobrepostas entre si, onde as partes hidrofílicas da estrutura permanecem em contato com a solução e a parte hidrofóbica está voltada para a parte interna da bicamada.

Na figura 10-(b) inseriu-se um canal de gramicidina, atravessando a estrutura e mantendo contato com as duas extremidades das soluções iônicas. E na figura 10-(c), consideramos a presença do polímero condutor PEDOT:PSS, na extremidade inferior.

Em nossas simulações foram definidos potenciais de longo alcance (Lennard-Jones e Coulomb), e de curto alcance relativos ao movimento vibracional das moléculas. Esses potenciais fornecem as interações entre o DPPE, Gramicidina e Solução. Para isso, o campo de

força CVFF (covalente force field) comumente usado para descrever pequenos cristais orgânicos (amidas, ácidos carboxílicos, etc.), estruturas de fase gasosa, peptídeos, proteínas e uma ampla gama de sistemas orgânicos (LANGE,2016) e o SPC/E utilizado para os sistemas que contém água, sendo o mais indicado para a nossa solução (LEE, 1996), foram utilizados. Condições periódicas de contorno foram aplicadas e as simulações foram realizadas nos ensembles NVT (ensemble canônico) e NPT (ensemble isotérmico-isobárico).

Tabela 1 - Número de Moléculas na simulação.

Temperatura a Pressão	Moléculas e íons	Nº
300K; 1 atm	Água	14792
	KCl	4438
	DPPE	99
	GA	1
	PEDOT:PSS*	128

Fonte: O Autor.

Nota:\* PEDOT/PSS – 1:1 proporção. 6 monômeros/molécula

Primeiramente foram realizadas simulações de equilibração no Ensemble NVT, sob condições de 1 atm, com temperaturas variando de 1 K até sua estabilização em 300K com tempo de relaxamento da temperatura de 25 fs, onde o tempo de simulação foi 1 ps. Após o processo de equilibração de energia, passamos a fase de produção onde executamos a simulação no Ensemble NPT por um tempo de 150 ns. Para interações eletrostáticas de longo alcance, utilizamos o método do espaço recíproco entre as partículas conhecido como PPPM (EASTWOOD, 1988). Nos cálculos foi utilizado um raio de corte de  $12 \text{ \AA}$  para as interações de Van der Waals, advindas do potencial de Lenard-Jones. Para o Ensemble NPT o controle da pressão e da temperatura foram realizadas respectivamente pelo barostato de Andersen (BERTHELOT, 1898) e pelo termostato Nose-Hoover (LORENTZ, 1881). Após o processo de produção, foram realizadas as análises para o sistema em questão, tais quais: Perfil de Densidade e Difusão, Tensão Superficial e Cálculo de Distribuição Radial de Pares. Após a realização das análises citadas, aplicou-se um campo elétrico externo no sistema, variando sua intensidade a cada 0,5 ns, com os valores de 0 V, 0,1 V, 0,25 V, 0,5V e finalmente 1,0 V.



## 4.1 CÓDIGOS E SIMULAÇÕES

Conhecido a metodologia por trás da Dinâmica Molecular Clássica, faz-se necessário definir um software adequado para as nossas necessidades, nesse trabalho utilizamos o LAMMPS para as nossas simulações. Através do LAMMPS é possível também modelar estruturas atômicas, poliméricas, biológicas, metálicas, granulares etc. Sua grande aplicabilidade está diretamente ligada as condições de contorno e ao grande número de potências de interação que o software possui, nos quais podemos retratar diferentes simulações com uma precisão maior. Enumerando os principais benefícios na utilização do LAMMPS destacamos os seguintes pontos:

- O LAMMPS foi projetado para ser executado de forma eficiente em computadores contendo processadores paralelos, mas também é possível utilizá-lo em processamento com placas gráficas e com um único processador em computadores portáteis, utilizando nessa a opção em paralelo caso o processador contenha mais núcleos de processamento. Ele é executado em qualquer computador que contenha um compilador C++ e que suporte bibliotecas MPI.
- O LAMMPS possui a capacidade de simular sistemas com poucas partículas ou bilhões de partículas, tudo relacionado a máquina em que ele está instalado.
- Como o LAMMPS é um software livre e de código aberto, é possível modificá-lo de acordo com as necessidades empregadas em cada simulação, algo que não é tão corriqueiro devido ao grande número de ferramentas já disponibilizadas. Entre as principais possíveis modificações estão a inclusão de novos potenciais, tipos de átomos, condições de contorno, entre outros.

Para a visualização e análise da estrutura utilizamos o software Visual Molecular Dynamics<sup>6</sup> (VMD). Através dele, pode-se estudar sistemas atômicos, poliméricos, biológicas, metálicos, entre outros. Ele pode ser utilizado para visualizar moléculas mais gerais com diferentes tipos

---

<sup>6</sup> O VMD foi desenvolvido sob o comando do investigador principal Klaus Schulten no grupo de Biofísica Teórica e Computacional do Beckman Institute na Universidade de Illinois em Urbana-Champaign, lançando a primeira versão do programa em 1995, sendo esse um software muito utilizado em modelagem molecular.

de ilustrações, para o cálculo da  $G(r)$  utilizamos uma de suas funções de análise, gerando assim os histogramas (SANDIA NATIONAL LABS AND TEMPLE UNIVERSITY, 2020; UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN, 2020).

## 4.2 PROPRIEDADES FÍSICAS

Apresentados alguns aspectos fundamentais da dinâmica molecular, é pertinente usufruir desses conceitos para extração de informações relevantes, referentes a estrutura estudada por meio de algumas propriedades a serem apresentadas em nossos resultados.

### 4.2.1 Perfil de Densidade

O perfil de densidade é de grande importância para a análise estrutural de um sistema, através dele pode-se identificar características físicas, posições estruturais de cada componente do sistema e sua movimentação com o decorrer da simulação. Ao analisar a interface considerando um plano paralelo a  $xy$ , pode-se definir a densidade pelo eixo  $z$ , dividindo o sistema em  $N$  números de placas retangulares de larguras  $\Delta z$ . Se  $N_{xi}$  é o número de moléculas ou átomos na  $i^{th}$  camada após um intervalo de integração  $j$  e  $M$  é a massa de cada molécula ou átomo, a densidade após certo intervalo de tempo é dada por:

$$\rho(x_i) = \langle \rho \rangle = \left\langle \frac{N_x M}{L_x L_y \Delta z} \right\rangle, \quad (44)$$

com  $N_x$  e  $M$  sendo a massa total do sistema e  $L_x L_y \Delta z$  sendo o volume total da nossa caixa. Onde os elementos  $L_x$  e  $L_y$  representam os comprimentos da caixa na direção  $x$  e  $y$  respectivamente (LARA, 2013).

### 4.2.2 Distribuição Radial de Pares

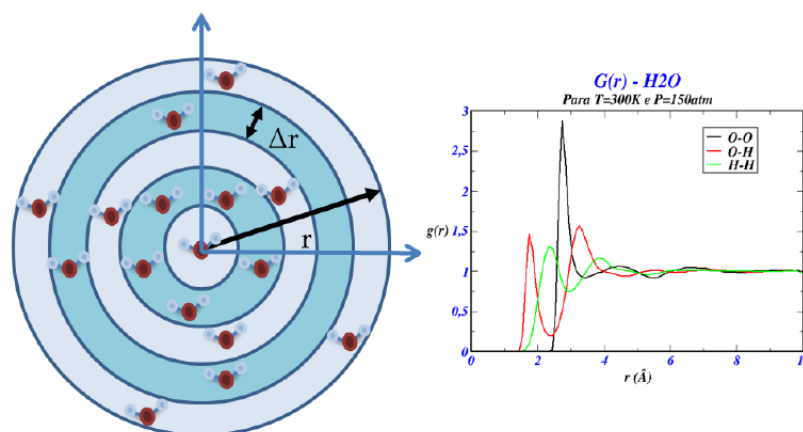
A função radial de pares  $g_{ab}(r)$  é muito utilizada para analisar como é o comportamento estrutural de um determinado sistema. Através dela consegue-se determinar partes líquidas, sólidas e gasosas presentes na estrutura em análise. De uma forma geral, a  $g_{ab}(r)$  atua como

uma função probabilidade, onde define-se um ponto de origem, normalmente um átomo, obtendo através dela a probabilidade de encontrar uma determinada partícula em relação a esse ponto pré-determinado. A  $g_{ab}(r)$  pode ser expressa pela seguinte equação:

$$g_{ab}(r) = \frac{N_{ab}(r, r + \Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_b}, \quad (45)$$

sendo  $r$  a distância entre os átomos,  $N_{ab}$  representa o número médio de átomos  $b$  presentes no interior camada esférica entre as posições  $r$  e  $r + \Delta r$  definida no ponto de referência pelo átomo  $a$ , o elemento de volume da camada esférica da camada é dado por  $4\pi r^2 \Delta r$ , e  $\rho_b$  é a densidade numérica média de átomos  $b$  no sistema (MADEIRA e VITIELLO, 2012).

Figura 11 - Representação de uma Distribuição Radial de Pares  $G(r)$  e um histograma.



Fonte: (LARA, 2013).

Os resultados dessa análise para uma simulação computacional são representados através de histogramas, eles demonstram quantas vezes ocorre o par de átomos  $a$  e  $b$  em função da distância  $r$ . Com o decorrer da simulação o histograma é normalizado para o número de passos e partículas utilizadas na caixa de simulação (Figura 11).

#### 4.2.3 Tensão Superficial

A tensão superficial é uma propriedade física diretamente ligada as fases da matéria de determinados sistemas. Essa propriedade é obtida por meio das forças de coesão presentes em moléculas vizinhas, onde as moléculas presentes em determinada estrutura sofrem atrações

mútuas em várias direções, ocorrendo uma diferença de forças em moléculas que estão no interior da estrutura e na sua camada externa, visto que essas possuem apenas forças de atração ocasionadas pelas moléculas internas, gerando assim uma resultante vetorial, como exemplo esse acúmulo de forças atrativas gera a curva em gotas de água presentes em um vidro ou uma folha de árvore.

A Tensão superficial pode ser definida como o trabalho necessário para aumentar a área superficial ( $dA$ ) de uma substância numa determinada quantidade, exemplificado pela seguinte equação:

$$dW_r = \gamma dA, \quad (46)$$

a tensão superficial pode ser escrita em termos das pressões equação (47), ou seja

$$\gamma = \int_{-L_b}^{L_a} dz(p_{ab}(z) - p_T(z)), \quad (47)$$

onde as distâncias  $L_a$  e  $-L_b$  determinam as regiões superficiais,  $p_T(z)$  é componente tangencial do tensor  $\mathbf{p}$  e  $p_{ab}(z)$  é tal que,

$$p_{ab}(z) = \begin{cases} p_a, & z > 0, \\ p_b, & z < 0. \end{cases} \quad (48)$$

O principal problema para se determinar a equação 47 está em determinar a componente  $p_T(z)$ , determinada essencialmente pelo tensor  $\mathbf{p}$ . Como a Tensão superficial é uma grandeza macroscópica, temos que explorar o sistema microscopicamente para determinar precisamente o valor de  $p_T(z)$ .

Em termos dos valores médios da equação 47 a tensão superficial pode ser escrita como:

$$\gamma = L_z \langle p_{ab}(z) - p_T(z) \rangle, \quad (49)$$

sendo as componentes normais e tangencias são escritas como:

$$\langle p_{ab}(z) \rangle = \langle p_z \rangle \quad (50)$$

$$\langle p_T(z) \rangle = \frac{\langle p_x \rangle + \langle p_y \rangle}{2} \quad (51)$$

Ao tratarmos a tensão superficial, em termos dos valores médios dos tensores pressão, consideramos os seus diferentes valores, para cada partícula de um sistema, determinando a pressão local em uma região ocupada qualquer de volume (V).

Supondo que temos dois termos semelhantes, o tensor pressão  $\mathbf{P}$  e o tensor *stress*  $\boldsymbol{\sigma}$ . Como a pressão é uma grandeza termodinâmica e o tensor *stress* é uma quantidade de mecânica, o primeiro é definido como um valor de média temporal e o último, calculado instantaneamente. Assim a relação entre as duas quantidades é dada simplesmente por:

$$P = -\langle \sigma \rangle \quad (52)$$

Quando um tamanho finito de uma superfície é considerado, a pressão sobre a superfície é da pela soma de força  $f_{ij}$  entre átomos  $i$  e  $j$  para este plano definida como uma força por unidade de área.

$$P = \left\langle \sum_{i,j} \frac{f_{ij}}{A} \right\rangle \quad (53)$$

Porém não sabemos como a força age sobre a superfície. Pode ser em linha reta, ou pode ser curvado para evitar a superfície. Agora, se considerarmos a superfície suficiente grande, a pressão sobre a superfície pode ser calculada facilmente, pois a força deve passar através da superfície e não a desviar dela. Esta consideração foi proposta por Todd e Evans (TODD, 1995) para calcular a pressão local em uma superfície grande dentro de uma caixa de volume (V).

Seguindo este último raciocínio, vamos agora considerar um sistema finito com dimensões de comprimentos  $L_x$ ,  $L_y$  e  $L_z$  tal que a pressão total é escrita segundo virial como:

$$P = \left\langle \frac{1}{3V} \left( \sum_i^N \frac{p_i^2}{m_i} + \sum_i^N r_i F_i \right) \right\rangle. \quad (54)$$

Este teorema pode ainda ser derivado como uma força atuando sobre uma superfície de área A. Então, conforme a equação (53) o tensor *stress* em uma superfície infinita pode ser calculado como uma soma de forças que passam através da superfície S em z, a variação do momento local, é escrita como:

$$-\frac{1}{\delta t} \frac{1}{A} \sum_{z_i \leq z, z_i + v_{zi} \delta t \geq z} 2m_i v_{zi} \quad (55)$$

Portanto, utilizando as equações 52, 53 e 55, podemos escrever o tensor *stress* resultante na direção  $z$  como:

$$-\sigma_z = \frac{1}{L_z} \int_0^{L_z} \frac{1}{A} \left\{ \frac{1}{\delta t} \sum_{z_i \leq z, z_i + v_{zi} \delta t \geq z} 2m_i v_{zi} + \sum_{i,j} |f_{ij}|_z \right\} \quad (56)$$

para cada átomo dentro da caixa de volume  $V = L_x L_y L_z$ .

Com as contribuições do tensor *stress*, podemos então utilizá-las para a determinação das suas componentes normais e tangenciais a uma superfície qualquer, sendo que, pela da equação 55, temos um valor para a tensão interfacial para cada superfície definida. Um exemplo prático para a determinação da pressão por átomo ou local é considerar um sistema com várias sub interfaces, todas de espessura  $\Delta z$ . Como resultado, a contribuição do tensor *stress* para cada segmento  $\Delta z$ , é igual à:

$$-\sigma_z = \frac{1}{\Delta z} \int_0^{L_z} \frac{1}{A} \left\{ \frac{1}{\delta t} \sum_{z_i \leq z, z_i + v_{zi} \delta t \geq z} 2m_i v_{zi} + \sum_{i,j} |f_{ij}|_z \right\} . \quad (57)$$

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 PERFIS DE DENSIDADE

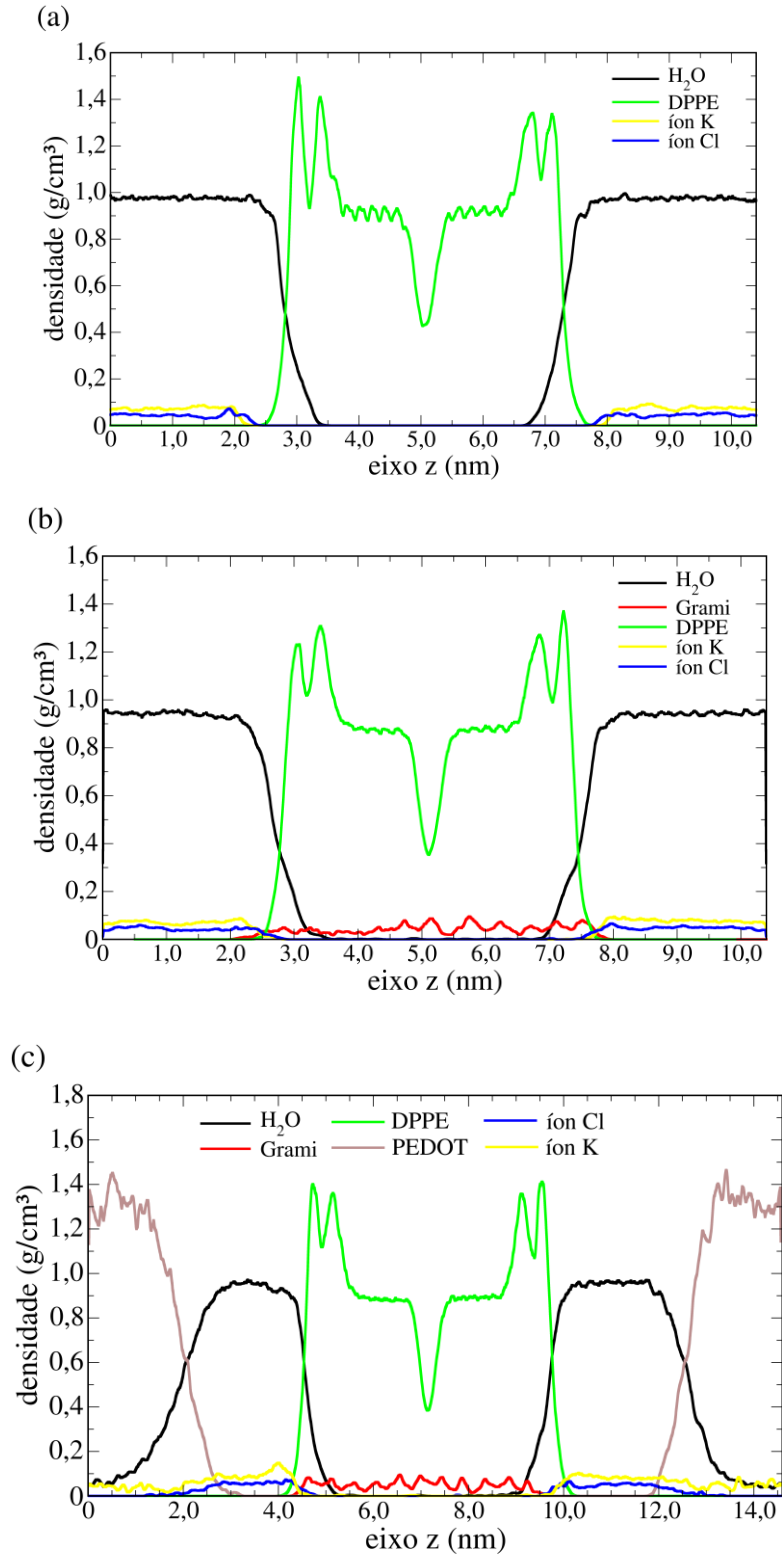
Inicialmente realizamos nossas simulações das bicamadas contendo DPPE simplesmente; DPPE + GA e DPPE + GA + PEDOT: PSS. Para comparar a espessura, calculamos a densidade de massa de todas as moléculas e traçamos as densidades na figura 12. Sabe-se que os grupos polares de lipídios afetam não apenas a orientação das moléculas de água na interface bicamada / água, mas também sua dinâmica. Na verdade, as propriedades da água interfacial diferem da água pura em massa. (DISALVO, 2014; VOLKOV, 2007).

Através dos perfis de densidade da figura 12 é possível verificar diferenças estruturais dos fosfolipídios DPPE (curvas verdes) tanto na presença do canal Gramicidina (figura 12-b) quanto na presença do polímero condutor PEDOT: PSS (figura 12-c). na interface DPPE/Solução Iônica. A espessura da camada DPPE é da ordem de ~ 5,0 nm, enquanto para as interfaces contendo gramicidina e contendo PEDOT: PSS, a ordem é de ~ 4,5 nm e 5,5 nm, respectivamente. Percebe-se que há uma pequena compactação dos fosfolipídios devido à presença da gramicidina, porém, com a inclusão do PEDOT:PSS há uma ligeira expansão, quando comparado com a interface DPPE/Solução Iônica.

Ainda na figura 12, em todos os sistemas percebe-se que as estruturas lipídicas da bicamada dependem apenas da repulsão entre os lipídios e a solução adjacente, e não da atração intrínseca entre regiões apolares, interações hidrofóbicas, que dependem da distância entre as moléculas. Como visto em (SHINODA, 2007; BOCKMANN, 2003), os cátions, ao neutralizar as cargas negativas dos lipídios e dos íons cloreto para polarizar a solução aquosa, proporcionam um aumento da entropia que facilita essa interação óleo/água. O sistema busca um estado termodinâmico mais estável, o que gera menos moléculas de água ordenadas nas proximidades das bicamadas (LEHNINGER, 2007).

Em nosso caso, temos como cátion os íons K. Assim, com cabeças polares dos fosfolipídios solvatadas e presença de íons K, há um aumento da repulsão entre as cabeças polares e a porção apolar dos lipídios, permitindo o aprisionamento de íons dentro da Gramicidina e por sua vez interagindo com interações hidrofóbicas.

Figura 12 - Perfis de densidades para os sistemas: (a) H<sub>2</sub>O+KCl/DPPE, (b) H<sub>2</sub>O+KCl/DPPE+GA, (c) H<sub>2</sub>O+KCl/DPPE+GA/PEDOT:PSS, sem campo elétrico externo. Percebe-se uma pequena compactação na bicamada de fosfolípidios quando na presença de Gramicidina (b), quando comparado aos sistemas sem Gramicidina (a).

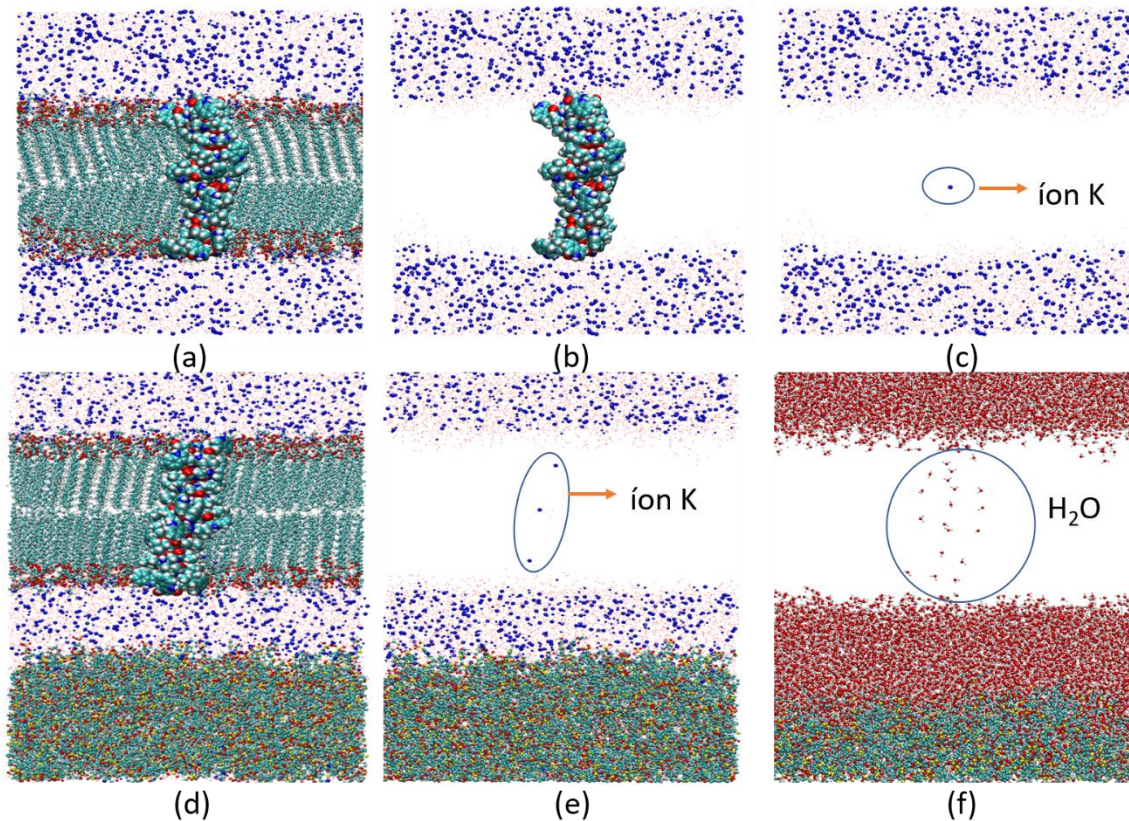


Fonte: O Autor.



Com a inclusão de PEDOT: PSS, um ligeiro aumento nos íons K é observado junto com a bicamada no intervalo de tempo de simulação. Com este aumento, o processo de permeabilidade dos íons K na Gramicidina foi facilitado e o mesmo com a água, veja a figura 13.

Figura 13 - Sistemas (a) DPPE/GA/ H<sub>2</sub>O + KCl e (d) DPPE/GA/PEDOT: PSS/ H<sub>2</sub>O+KCl. (b) Mesmo de (a), apenas a representação das moléculas de DPPE foram removidas. Em (c) e (e) apresentamos a presença dos íons K, e em (f) de moléculas de água ao redor do canal de GA. Aqui não temos aplicação de potencial elétrico. Neste sentido, embora observa-se íons no interior do canal, eles estão confinados em seu interior, não sendo possível mensurar qualquer tipo de corrente iônica.



Fonte: O Autor.

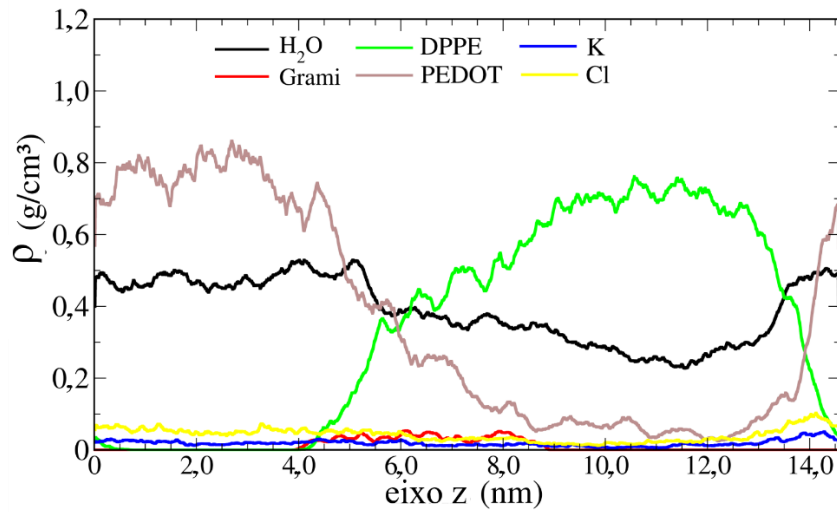
Na figura 13 é possível observar alguns resultados qualitativos referentes à permeabilidade iônica relacionada ao canal GA com e sem a inclusão de PEDOT: PSS e sem a presença de potencial elétrico externo. As figuras 13 (a), (b) e (c) referem-se ao mesmo intervalo de tempo de simulação, mostrando que após a 120 ns, vemos a presença de íons K no interior do canal GA. Em contrapartida, na presença de PEDOT: PSS, o número de íons no canal aumentou, porém não foi possível estimar uma corrente iônica através do canal GA ou da bicamada DPPE, conforme visto nas figuras 13 (c), (d) e (e), apenas que os íons estão confinados no interior do canal.

Sabe-se que a corrente elétrica através do canal iônico é determinada em nível microscópico pelos fluxos iônicos presentes na solução. Estudos eletrofisiológicos mostram que os canais de K formam poros longos e estreitos, cujos íons são parcialmente desidratados e se movem ordenadamente em uma única fila cercada por moléculas de água (ZHOU, 2001). O fluxo de íons K observados mostram que a linha formada por íons multivalentes possuem como arranjos sempre um sistema contendo dois ou três íons no interior do canal GA (MORAIS-CABRAL, 2001). Além disso, geralmente o canal não é uma região onde os íons estão sob a ação de um potencial elétrico uniforme, mas uma região caracterizada pela presença de um conjunto finito de sítios de ligação, específicos para íons permeáveis. Tais sítios de ligação correspondem a mínimos de potencial eletrostático separados por picos através dos quais as espécies permeantes (íons e água) devem passar, de modo que, de acordo com Lauger (LÄUGER, 1973), esses sítios são formados por uma série de grupos peptídeos a base de carbonila. Situação visualizada em nossas simulações.

Outro ponto que corrobora nossos resultados quanto a passagem de íons K no interior da gramicidina, em fila, é que dentro da classificação de canais iônicos, vários canais são capazes de distinguir entre íons quimicamente muito semelhantes, como  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , de modo que a seletividade dos canais constitui um desafio relevante. Experimentalmente, em poros particularmente estreitos, como o de gramicidina A (gA), sabe-se que os íons se movem em fila única durante a permeação, incapazes de ultrapassar mesmo moléculas de água (KUYUCAK, 2001).

Continuando com nossas análises, mas agora considerando uma exposição da bicamada em um potencial elétrico externo, observamos que, dependendo da intensidade do campo, ela muda de uma orientação organizada para a desorganizada de moléculas de fosfolípidios. Como forma de ilustrar esta afirmação, na figura 14 apresentamos o perfil de densidade para o sistema contendo PEDOT: PSS quando um campo elétrico equivalente ao potencial de 1,0 V é aplicado, através de nossas observamos que campos com intensidades superiores a 0,1 V, não são efetivos para os nossos sistemas, vistos que promovem uma desorganização elevada da membrana.

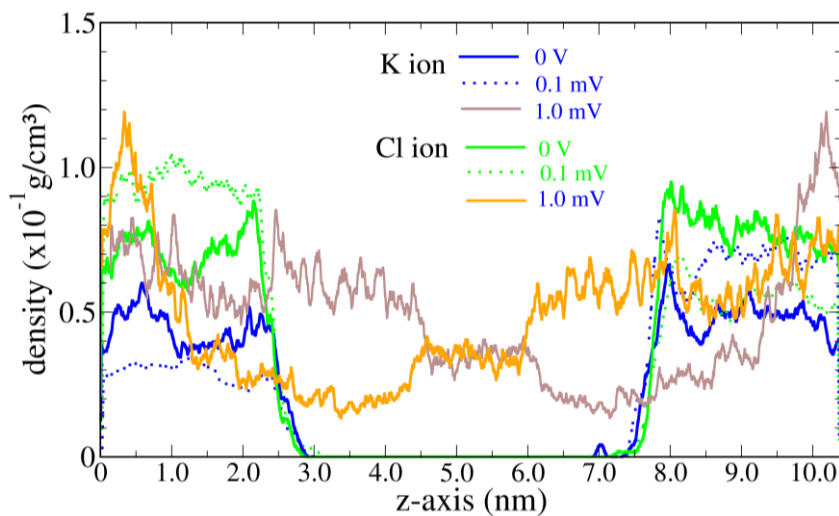
Figura 14 - Perfil de densidade para os Sistema H<sub>2</sub>O + KCl / DPPE + GA / PEDOT: PSS, considerando um potencial elétrico de 1.0 V. Nesta situação temos uma total desorganização das fases óleo/solução.



Fonte: O Autor.

À medida que o potencial elétrico externo é aplicado, verificamos o fluxo de íons no interior do canal Gramicidina através do perfil de densidade da figura 15, onde neste caso, não há presença de PEDOT: PSS. Quando não temos nenhum potencial aplicado, a densidade de K e Cl permanece equilibrada e separada pela camada DPPE/GA. Já com a aplicação de um potencial elétrico de 0,1 V, notamos um desequilíbrio das densidades entre as regiões 0,0-3,0 nm e 7,5-10,5 nm para os íons K e Cl, indicando claramente que ocorreu a passagem dos íons pelo canal Gramicidina.

Figura 15 - Perfil de densidade para os íons sobre ação de um potencial elétrico externo.



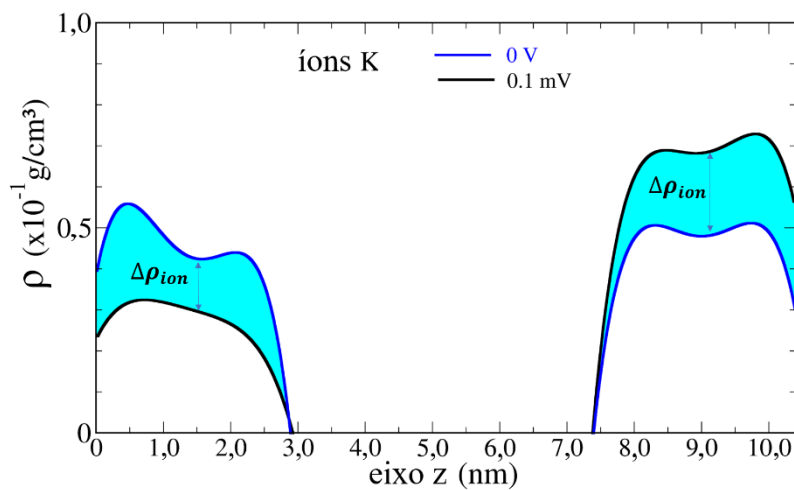
Fonte: O Autor.

Em complemento a figura 15, estimamos uma maneira de quantificar uma medida de corrente iônica, baseadas nas informações do perfil de densidades. Assim os valores aproximados de corrente iônica,  $i_{ion}$ , pode ser exemplificado de acordo com as propriedades obtidas em nossas simulações tal que a equação resultante é dada por:

$$i_{ion} = \frac{\Delta V \cdot A \cdot \Delta \rho_{ion} \cdot q}{\Delta M_{ion} \cdot \Delta t} = \frac{n \cdot q}{\Delta t} \quad (58)$$

onde,  $\Delta \rho_{ion}$  é a variação da densidade,  $q$ , a carga,  $M_{ion}$ , a massa molar do íon,  $V$ , o volume na região estimada para a variação da densidade,  $A$ , constante de Avogadro,  $n$ , número de íons e  $\Delta t$  o intervalo de tempo. Para este cálculo consideramos que o volume é dado por  $V=10.0 \times 10.0 \times 3.0 \text{ nm}^3$ , conforme o produto  $L_x \times L_y \times L_z$ , respectivamente.

Figura 16 - Estimativa da variação de densidade iônica  $\Delta \rho_{ion}$ .



Fonte: O Autor.

Portanto, na figura 16, apresentamos a obtenção do parâmetro  $\Delta \rho_{ion}$ , e consequentemente a obtenção dos valores de corrente iônica em nossos sistemas. De acordo com a literatura, (HILLE, 2001), centenas de milhares íons difundem-se através de um gradiente eletroquímico pela membrana celular ( $\sim 10^8$  íons/s).

Com as informações dos perfis de densidades, estimamos a corrente iônica que acaba passando pela bicamada, mediante a equação 49 vista na metodologia, e colocados na tabela 2.

Tabela 2 - Estimativas da corrente iônica e da condutância nos sistemas DPPE+GA, e DPPE+GA/PEDOT:PSS.

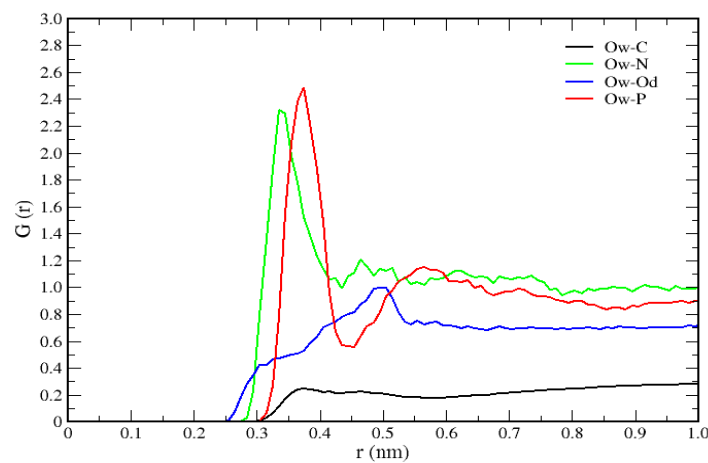
Sistemas	Potencial (V)	$i_{\text{ion}} (x 10^8 \text{ ions/s})$
DPPE+GA	0	0
	0,1	1,2
	1,0	-
DPPE+GA/ PEDOT:PSS	0	0,4
	0,1	5,0
	1,0	-

Fonte: O Autor.

## 5.2 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS

Utilizamos medidas de distribuição radial de pares  $g(r)$ , apresentada pela equação 37, a fim de analisarmos as propriedades estruturais de nossos sistemas onde, inicialmente consideramos a situação de nossos sistemas sem a aplicação de potencial elétrico. Assim, na figura 17, a  $g(r)$  para as interações entre as moléculas de DPPE e a solução aquosa estimam as distâncias entre os átomos de oxigênio da água (Ow) e os átomos de carbono (C), nitrogênio (N), oxigênio (Od) e fósforo (P) do DPPE.

Figura 17 - Distribuição Radial de Pares  $G(r)$  para o sistema para o sistema DPPE + Gramicidina + Solução, para a interação do Fosfolipídio DPPE com a Água.

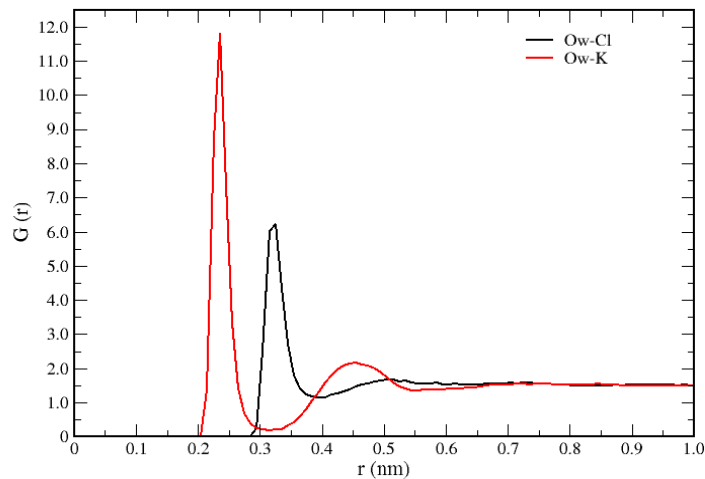


Fonte: O Autor.

Pelo gráfico podemos observar o caráter líquido da solução, especificamente quando analisamos os picos verde (interação Ow-N) e vermelho (interação Ow-P) presentes na figura 17. Para as distâncias Ow-N temos 0,33 nm e para Ow-P, 0,38 nm para distâncias até o primeiro pico. Sendo estes bem definidos em comparação com a interação Ow-C onde não temos picos revelando suas distâncias médias e com Ow-Od com um em  $\sim 0,49$  nm, mas não bem definido.

Através disso podemos observar que o nosso Oxigênio da água, possui uma afinidade muito maior com o Nitrogênio e com o Fósforo, ambos pertencentes a camada hidrofílica do DPPE, como era de se imaginar devido as propriedades do fosfolipídio.

Figura 18 - Distribuição Radial de Pares  $G(r)$  para o sistema para o sistema DPPE + Gramicidina + Solução, para a interação da Solução KCl com a Água.



Fonte: O Autor.

Realizamos também uma análise referente a interação da solução iônica com a água, assim podemos verificar como os íons estão posicionados em relação ao nosso Ow referência como é caracterizado na figura 18. Logo temos as distâncias Ow-Cl pela curva preta e Ow-K pela curva vermelha, tal que: para Ow-K temos a distância até o primeiro pico em 0,25 nm, enquanto para Ow-Cl, temos 0,34 nm. Tais valores são típicos de íons em solução aquosa de modo que os cátions são mais solvatados em comparação aos ânions quando em solução (HEINZINGER, 1976). Além disso, a intensidade dos picos, nos mostra o quão solvatado e organizado são os íons em solução. Na tabela 3, apresentamos as distâncias para os primeiros picos, ou primeiras camadas de solvatação, para o sistema analisado.

Tabela 3 - Primeiros picos para as distâncias atômicas no sistema DPPE/GA/Solução Iônica.

Posições DPPE + Água	
Ow-C	Sem definição
Ow-N	~0,33 nm
Ow-Od	~0,48 nm e ~0,49 nm
Ow-P	~0,38 nm
Posições Solução + Água	
Ow-Cl	~0,34 nm
Ow-K	~0,25 nm

Fonte: O Autor.

Quando consideramos a aplicação de potencial elétrico verificamos os seguintes resultados de primeiros picos:

Tabela 4 - Primeiros picos para as distâncias atômicas no sistema DPPE/GA/Solução Iônica mediante aplicação de potencial elétrico.

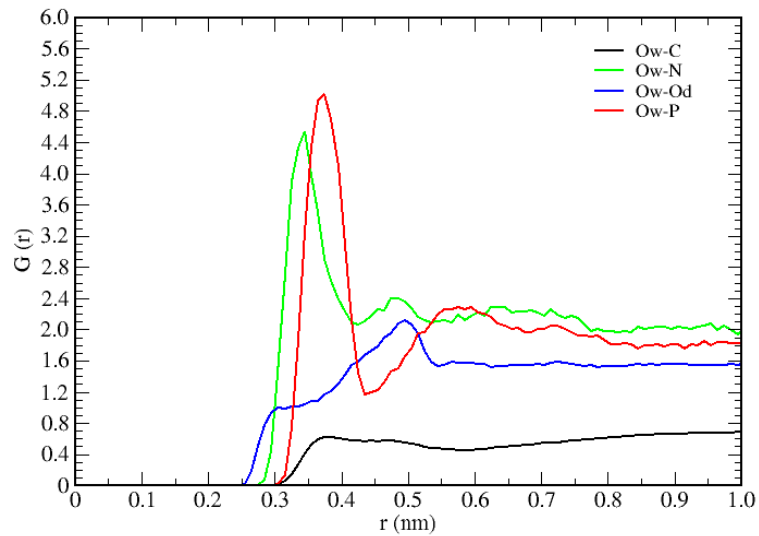
DPPE + Água	0,10 V	0,25 V	0,50 V
Ow-C	Sem definição	~0,47 nm	~0,47 nm
Ow-N	~0,38 nm	~0,33 nm	~0,35 nm
Ow-O	~0,5 nm	~0,49 nm	~0,51 nm
Ow-P	~0,33 nm	~0,35 nm	~0,36 nm
Solução + Água			
Ow-Cl	0,34 nm	~0,32 nm	~0,34 nm
Ow-K	0,25 nm	~0,27 nm	~0,26 nm

Fonte: O Autor.

Os resultados da tabela 4 nos mostram que, com a aplicação do potencial elétrico, o comportamento da primeira camada de solvatação não é modificado significativamente, no entanto, quando analisamos as interações DPPE/Água, percebe-se tais modificações, veja por exemplo as interações para a primeira camada em Ow-P. Com a aplicação de potencial elétrico, algumas interações tendem a ficar mais afastadas.

Agora, realizamos as mesmas análises, porém com a presença do polímero condutor PEDOT:PSS. Neste sistema além das interações DPPE/Água e Água/íons, consideramos as interações entre Ow e átomos da estrutura do PEDOT:PSS - Carbono (C), Oxigênio (Op), dois átomos de Enxofre (S) e (S (2)) presentes na estrutura.

Figura 19 - Distribuição Radial de Pares  $G(r)$  para o sistema para o sistema com o PEDOT:PSS, para a interação do Fosfolipídio DPPE com a Água.

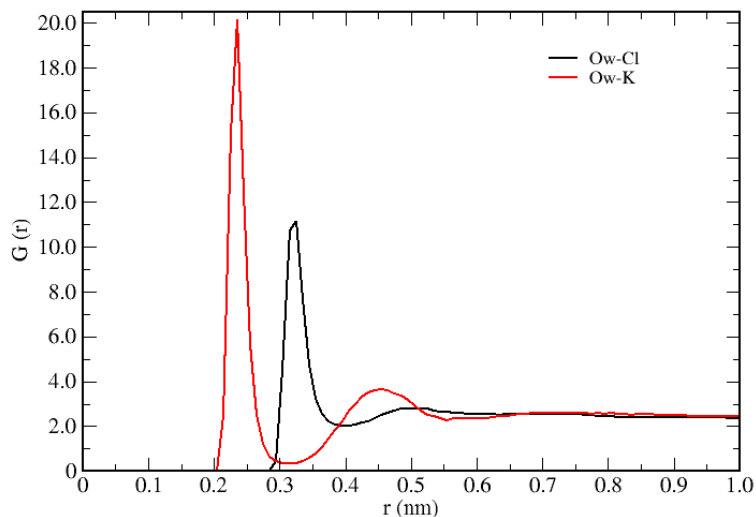


Fonte: O Autor.

Na figura 19 temos as distâncias para os átomos de DPPE/água. Observamos picos definidos para as curvas verde (Ow-N) e vermelha (Ow-P), de modo que as distâncias dos primeiros picos foram de 0,33 nm e 0,38 nm respectivamente. Para o Oxigênio (O) e para o Carbono (C), o padrão também foi similar ao caso sem PEDOT:PSS. O mesmo pode-se dizer quando consideramos os primeiros picos para íons (figura 20) em relação aos Ow.

Quando comparado ao sistema anterior, podemos perceber que as posições dos átomos foram praticamente as mesmas, porém a intensidade das  $g(r)$  foi superior com a aquisição do PEDOT:PSS, caracterizando a maior organização que esse sistema possui.

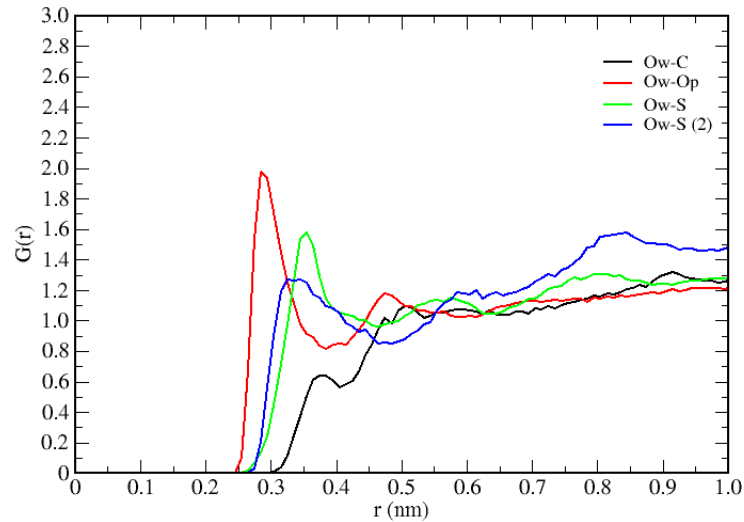
Figura 20 - Distribuição Radial de Pares  $G(r)$  para o sistema para o sistema com o PEDOT:PSS, para a interação da Solução de KCl com a Água.



Fonte: O Autor.



Figura 21 - Distribuição Radial de Pares  $G(r)$  para o sistema para o sistema com o PEDOT:PSS, para a interação do polímero condutor PEDOT:PSS com a Água.



Fonte: O Autor.

Para as interações PEDOT:PSS e água, figura 21, observamos que para o polímero a maior afinidade está na relação com o Oxigênio (Ow), presente na curva vermelha (Ow-Op) com cerca de  $\sim 0,27$  nm de distância entre os átomos. O enxofre mais próximo é o S (2) mas com uma posição não tão definida entre  $\sim 0,3$  nm e  $\sim 0,35$  nm, diferente do enxofre S que está em cerca de  $\sim 0,36$  nm do Oxigênio (Ow). Logo, na tabela 5, apresentamos as distâncias dos primeiros picos para o sistema contendo PEDOT:PSS.

Tabela 5 - Primeiros picos para as distâncias atômicas no sistema DPPE/GA/Solução/PEDOT:PSS sem aplicação de potencial elétrico.

Posições DPPE + Água	
O-C	Sem def.
O-N	$\sim 0,33$ nm
O-O	$\sim 0,49$ nm
O-P	$\sim 0,38$ nm
Posições Solução + Água	
O-Cl	$\sim 0,34$ nm
O-K	$\sim 0,25$ nm
Posições PEDOT:PSS + Água	
O-C	$\sim 0,37$ nm
O-O	$\sim 0,27$ nm
O-S	$\sim 0,36$ nm
O-S (2)	$\sim 0,3$ nm e $0,35$ nm

Fonte: O Autor.

Com a aplicação de potencial elétrico e na presença de PEDOT:PSS verificamos os seguintes resultados de primeiros picos (tabela 6):

Tabela 6 - Primeiros picos para as distâncias atômicas no sistema DPPE/GA/Solução/PEDOT:PSS com aplicação de potencial elétrico.

DPPE + Água	0,10 V	0,25 V	0,50 V
Ow-C	Sem definição	Sem definição	~0,44 nm
Ow-N	~0,33 nm	~0,33 nm	~0,29 nm
Ow-Od	~0,48 nm	~0,50 nm	~0,48 nm
Ow-P	~0,38 nm	~0,36 nm	~0,34 nm
<hr/>			
Solução + Água			
Ow-Cl	~0,36 nm	~0,33 nm	~0,32 nm
Ow-K	~0,26 nm	~0,26 nm	~0,26 nm
<hr/>			
PEDOT:PSS + Água			
Ow-C	~0,38 nm	~0,37 nm	~0,36 nm
Ow-Op	~0,28 nm	~0,28 nm	~0,28 nm
Ow-S	~0,36 nm	~0,36 nm	~0,36 nm
Ow-S (2)	~0,34 nm	~0,31 nm	~0,32 nm

Fonte: O Autor.

Nota-se que com o aumento do potencial aplicado, temos uma ligeira compactação entre as distâncias Ow-P e Ow-N, na interação DPPE/Água. Justamente na parte hidrofílica da molécula de DPPE. Para as demais interações, as distâncias não se modificaram significativamente.

### 5.3 MEDIDAS DE PRESSÃO DE SUPERFÍCIE E TENSÃO SUPERFICIAL

Como forma de compararmos diretamente nossos resultados medidas de pressão de superfície e de tensão superficial, foram realizadas do ponto de vista experimental e computacional. As medidas experimentais foram realizadas por nosso colaborador junto a Universidade Federal do Rio de Janeiro, no Instituto de Macromoléculas Profa. Eloisa Mano – UFRJ.

Para a pressão de superfície ( $\pi$ ), temos sua expressão dada pela equação 50, obtida pelo método de Wilhelmy, que é um método absoluto que monitora as forças que atuam na placa, geralmente feita de platina ou papel de filtro, para ser mantida estacionária contra mudanças na tensão superficial (DYNAROWICZ-ŁATKA, 2001).

$$\pi = \gamma_0 - \gamma \quad (59)$$

onde  $\gamma_0$  é a tensão superficial da água pura e  $\gamma$  é a tensão superficial da bicamada/solução. Temos do ponto de vista computacional que  $\gamma$  pode ser estimado conforme equação 47, mostrada no capítulo 4. Assim é possível estimar computacionalmente, resultados compatíveis com a equação 59.

Especificamente, para estas pressões de superfícies teóricas ( $\pi_{MD}$ ), cada valor de tensão superficial  $\gamma$  foram obtidas em várias simulações distintas, modificando as áreas de superfície de contato entre as fases na bicamada surface. Em cada simulação a superfície de contato é comprimida, durante 2,0 ns (tempo de simulação), no ensemble NPT. Logo, apresentamos os resultados para estas medidas, na ausência e presença do polímero condutor PEDOT:PSS, nas tabelas 7 e 8 respectivamente.

Tabela 7 - Pressão de superfície ( $\pi$ ) via DMC à 300 K e considerando compressão no plano xy em (atm). Aqui  $\gamma_0$  e  $\gamma$  representam as tensões superficiais água/ar e DPPE/GA/água, respectivamente.

Pressão lateral (plano xy) (atm)	$\gamma_0$ (mN/m) <sup>a</sup>	$\gamma$ (mN/m) <sup>a</sup>	$\pi$ (mN/m) <sup>a</sup>
1	72.6	71.4	1.2
5	72.6	67.7	4.9
10	72.6	62.7	9.9
12	72.4	59.8	12.6
17	72.4	55.6	16.8
22	72.4	49.9	22.5
30	72.4	42.8	29.6
33	72.4	39.0	33.4
40	72.3	32.5	39.8
45	72.3	27.0	45.3

Fonte: O Autor.

Nota: <sup>a</sup>Erro numerico de 0.2 mN/m.

Tabela 8 - Pressão de superfície ( $\pi$ ) via DMC à 300 K e considerando compressão no plano xy em (atm). Aqui  $\gamma_0$  e  $\gamma$  representam as tensões superficiais água/ar e DPPE/GA/água/PEDOT:PSS, respectivamente.

Pressão lateral (plano xy) (atm)	$\gamma_0$ (mN/m) <sup>a</sup>	$\gamma$ (mN/m) <sup>a</sup>	$\pi$ (mN/m) <sup>a</sup>
1	72.6	71.4	1.2
5	72.6	64.7	7.9
10	72.6	60.9	11.7
12	72.4	56.8	15.6
17	72.4	51.6	20.8
22	72.4	47.4	25.0
30	72.4	42.2	30.2
33	72.4	38.0	34.4
40	72.3	33.3	39.0
45	72.3	26.1	46.2

Fonte: O Autor.  
numérico de 0.2 mN/m.

Nota: <sup>a</sup>Erro

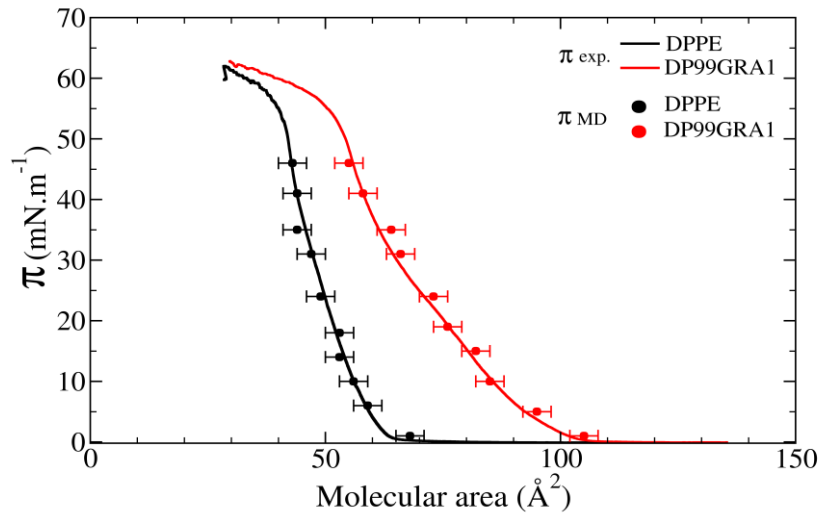
Com base nestes resultados comparamos graficamente nossos resultados computacionais com as isotermas de Langmuir- Blodgett<sup>7</sup> obtidas experimentalmente. Para a figura 22. Quanto menor à área molecular, no intervalo de 40 à 70 Å<sup>2</sup>, para o sistema contendo a bicamada apenas de DPPE (curva preta), maior o empacotamento das moléculas de DPPE, na superfície do filme.

Já para a curva vermelha, bicamada contendo Gramicidina (relação de 99 moléculas de DPPE para 1 estrutura de Gramicidina), a região onde ocorre este empacotamento de moléculas é maior, região entre 60 e 110 Å<sup>2</sup>. Isto deve-se justamente pelas interações dos grupos hidrofóbicos e hidrofílicos de ambas as estruturas (DPPE e Gramicidina), durante o processo de empacotamento, tais interações produzem uma espécie de competição na ocupação de espaço, o que leva a diferentes conformações à medida que a superfície de contato entre as fases óleo/solução é comprimida.

É possível verificar a concordância entre os resultados computacionais e experimentais, demonstrando que nosso modelo é ótimo em demonstrarmos os efeitos na tensão de superfície, quando no processo de empacotamento de moléculas na região da interface. Resultados similares à estas comparações também já foram descritas na literatura, ver por exemplo em (WROBEL, 2020).

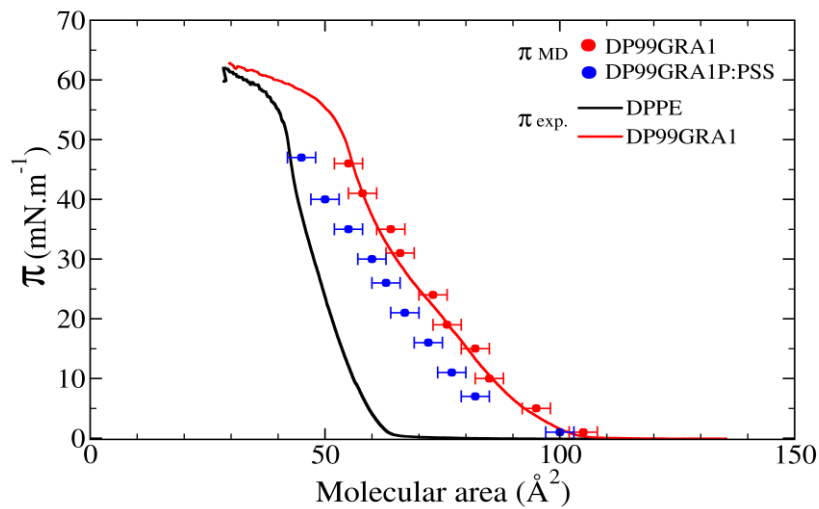
<sup>7</sup> O modelo de Langmuir explica processos relacionados a adsorção de moléculas em uma superfície. Maiores informações ver em (MASEL, 1996).

Figura 22 - Medidas de Pressão de superfície para os sistemas contendo DPPE + Gramicidina + Solução, comparação entre as isotermas obtidas experimentalmente (linhas cheias) e via DMC (pontos), para uma membrana de DPPE com e sem a Gramicidina. DP99GRA1 - relação de 99 moléculas de DPPE para 1 estrutura de Gramicidina.



Fonte: O Autor.

Figura 23 - Medidas de Pressão de superfície para os sistemas contendo PEDOT:PSS.



Fonte: O Autor.

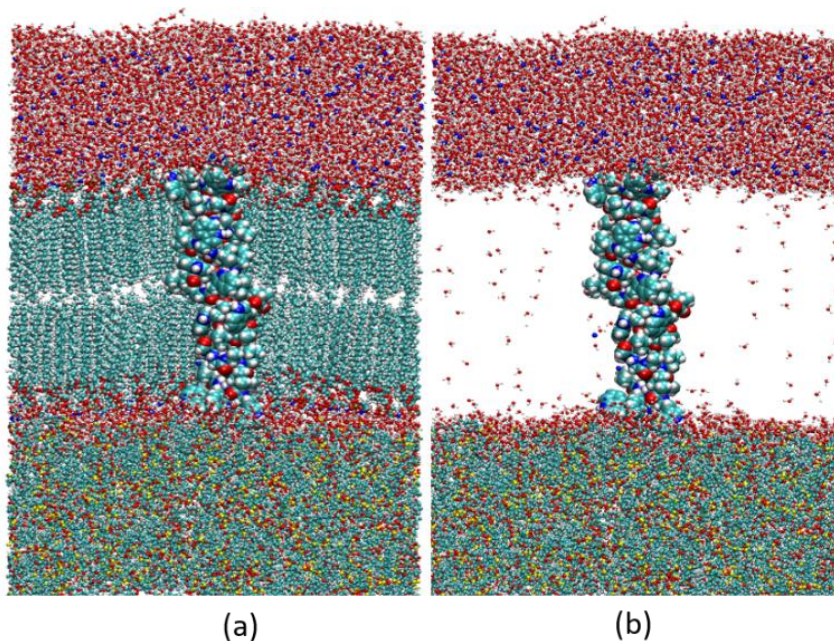
Como em nossos modelos, experimentais e computacionais, também estimamos os valores de pressão de superfície na presença de PEDOT:PSS, figura 23. No entanto, as medidas experimentais não foram realizadas, porém conforme nossa proposta de cálculo, é possível identificar uma curva de tendência baseados em nossos resultados (pontos azuis). Nota-se que

a presença do PEDOT:PSS tende a suavizar ainda mais o empacotamento da bicamada DPPE/Gramicidina, pois a região onde ocorre tal empacotamento encontra-se entre 40 à 100 Å<sup>2</sup>.

#### 5.4 TRANSPORTE DE ÁGUA PELA BICAMADA

Um dos pontos importantes do trabalho era de saber se no processo experimental, existe já previamente uma camada de água que separa as estruturas de DPPE+GA com o PEDOT:PSS, ou que ocorre naturalmente algum processo de preenchimento com moléculas de águas entre estas estruturas. Pensando nisto, realizamos então uma simulação considerando que as interfaces DPPE+GA/PEDOT:PSS, apresentam-se em contato direto, enquanto temos uma outra região contendo a interface DPPE+GA/H<sub>2</sub>O. Utilizamos os mesmos procedimentos de equilíbrio e de aquisição de dados termodinâmicos visto para os demais modelos. Após todo o processo computacional, percebe-se na figura 24, que moléculas de água procuram preencher, ou se acomodar, juntamente entre os sistemas DPPE+GA/PEDOT:PSS.

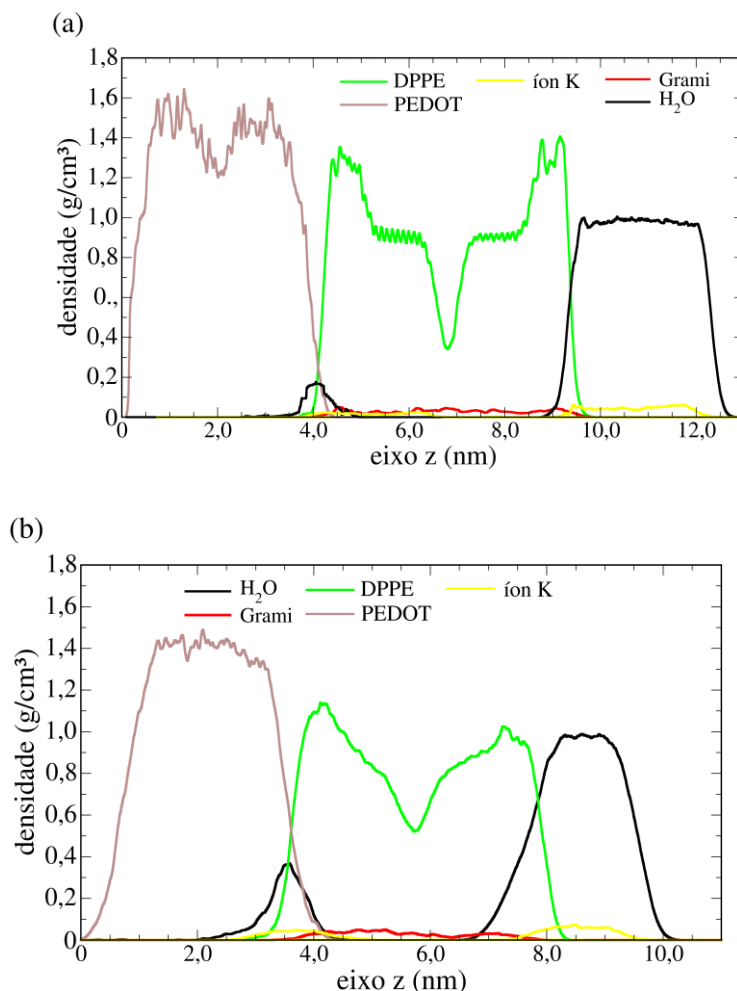
Figura 24 - (a) Situação final do sistema, H<sub>2</sub>O + KCl / DPPE + GA / PEDOT: PSS, investigando as propriedades de preenchimento de moléculas de água entre a camada inicial de deposição DPPE + GA / PEDOT: PSS. Tempo de simulação 150.0 ns. (b) mesmo de (a), sem a presença de DPPE (para visualização).



Fonte: O Autor.

Para corroborar com está análise, realizamos medidas dos perfis de densidade em dois tempos distintos, e vistos na figura 25.

Figura 25 – Perfis de densidade dos sistemas, H<sub>2</sub>O + KCl / DPPE + GA / PEDOT: PSS, investigando as propriedades de preenchimento de moléculas de água entre a camada inicial de deposição DPPE + GA / PEDOT: PSS. Tempo de simulação 150,0 ns.



Fonte: O Autor.

Nas figuras 25 (a) e (b), cujos valores de perfis de densidade foram capturados entre os intervalos de tempo de 40,0 à 70,0 ns, para (a), e entre os intervalos de 120,0 à 150,0 ns, para (b), é possível verificar um aumento da quantidade de água que migra para a interface DPPE+GA/PEDOT:PSS, região localizada entre as distâncias 2,0 à 4,2 nm (curva preta).

## 6 CONCLUSÃO

Através do método de Dinâmica Molecular Clássica, observamos modificações causadas estruturalmente e com relação ao fluxo de íons presentes nos sistemas. Estruturalmente observamos que a inserção do canal de Gramicidina A em nossa membrana fosfolipídica gerou um aumento na espessura da membrana em comparação a composta apenas por DPPE's. Com nossas análises, conseguimos obter um sistema mais ordenado para a configuração contendo o polímero condutor PEDOT:PSS, gerando inclusive uma expansão com relação a espessura da membrana fosfolipídica, influenciando também na elevação do transporte de íons através do canal de Gramicidina A. O sistema contendo apenas a Gramicidina A também se mostrou efetivo, manteve uma boa organização estrutural em nossas simulações, porém, não se obteve fluxo iônico através do canal. Ao inserimos um campo elétrico externo, verificamos que as propriedades condutoras do PEDOT:PSS se intensificam, gerando assim um aumento do fluxo de íons através do canal e pela variação da densidade dos mesmos nas extremidades do sistema, caracterizando assim uma elevação da sua movimentação. Assim como possibilitou um fluxo de água pelo exterior e pelo interior do canal, algo não encontrado no sistema contendo apenas a Gramicidina. Pudemos identificar através da inserção do campo elétrico que sua efetividade está relacionada a sua intensidade, pois potenciais elétricos com elevação maior que 0.1 V, acabam afetando a disposição estrutural do nosso sistema, desestabilizando a membrana fosfolipídica, não sendo útil para um transporte iônico controlado.

Pelas nossas análises de Distribuição Radial de Pares conseguimos verificar que a estrutura se encontra em uma fase líquida, algo que corrobora com a noção que possuímos sobre lipídios. Observamos que o sistema com o polímero condutor possuía curvas com intensidade superior quando comparadas ao sistema que apenas continha a Gramicidina, isso complementou o nosso resultado sobre organização estrutural da membrana fosfolipídica, onde os picos intensos demonstraram sua maior organização. Observamos que o átomo de Oxigênio (Ow) teve maiores interações com a parte hidrofílica da membrana fosfolipídica para ambos os sistemas, onde obtemos uma aproximação maior entre os átomos dessa camada com a solução no sistema em que o PEDOT:PSS estava inserido, evidenciando também a influência do polímero para esse aspecto.

Observamos em nossas análises de tensão superficial a elevada precisão entre os nossos resultados simulados quando comparados ao método experimental, temos que ambos os sistemas se encontram posicionados sob as isotermas, demonstrando a concordância entre os



resultados obtidos durante a simulação com os experimentais. Verificamos que a inserção da Gramicidina A no interior da membrana fosfolipídica possibilitou uma maior resistência da mesma a pressão externa, a conferindo uma maior rigidez. A inserção do PEDOT:PSS, que foi apenas computacional, nos demonstra uma atenuação desse processo, uma vez sua isoterma ficou posicionada entre a camada simples de DPPE e a camada contendo a Gramicidina, demonstrando assim que para um sistema menos suscetível a pressões apenas a inserção da Gramicidina seria o correto. O sistema contendo o PEDOT:PSS demonstrou ser mais interessante, visto suas propriedades apresentadas, tanto em estabilidade estrutural quanto em transporte iônico, tendo quase que cinco vezes mais fluxo de íons quando comparado ao sistema simples com campo elétrico de 0.1V aplicado. Dessa forma, mesmo apresentando uma maior suscetibilidade a pressões externas demonstra ser mais eficaz. O PEDOT:PSS pode ter aplicações em biosensores, devido a suas propriedades repulsivas, conseguindo verificar onde o fluxo é maior e consequentemente identificar a região para qual os íons se deslocam, sendo útil para controle de atividade bactericida. Essa configuração também pode agir no aumento de fluxo íons, sendo de extrema relevância para muitos seres vivos ou apenas como um meio de destruição para organismos indesejados.

## REFERÊNCIAS

- ALLEN, T. W; ANDERSEN, O. S; ROUX, B. Structure of Gramicidin A in a Lipid bilayer environment determined using molecular dynamics simulations and Solid-state NMR Data. **J. Am. Chem. Soc.** Centre-Ville, Canadá., p. 32, 2003.
- ANDERSEN, H. C. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature. **J. Chem. Phys.**, n. 72, p. 2384, 1980.
- ANDERSEN, O. S. Ion movement through Gramicidin A channels. **Biophysics Journal**, p. 147-165, 1983.
- ATCC. ATCC - The Global Bioresource Center. **ATCC**. Disponível em: <https://www.atcc.org/products/all/8185.aspx>. Acesso em: 17 out. 2020.
- BERTHELOT, D. Sur le mélange des gaz. **Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences**, v. 126, p. 1703-1855, 1898.
- BOCKMANN, R. A. et al. Effect of sodium chloride on a lipid bilayer. **Biophys. J.** Göttingen, Germany, v. 85, p. p. 1647-1655, 2003.
- BOESZE-BATTAGLIA, K; SCHIMMEL, R. Cell membrane lipid composition and distribution: implications for cell function and lessons learned from photoreceptors and platelets. **The Journal of Experimental Biology**, Stratford, USA, n. 200, p. 2927–2936, 1997.
- CAMPBELL, G. S; NORMAN, J. **An Introduction to Environmental Biophysics**. 2. ed. New York: Springer-Verlag New York, Inc., v. Volume 2, 2000.
- CCM. CCM Saúde. **CCM Saúde**, 2017. Disponível em: <https://saude.ccm.net/faq/7426-escherichia-coli-contagio-sintomas-e-cura>. Acesso em: 04 Novembro 2020.
- COLUCCI, R. **Desenvolvimento de um compósito contendo polímero condutor (PEDOT:PSS) e material ORMOSIL (GPTMS) com aplicação na fabricação de dispositivos eletroluminescentes**. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Rio Claro, p. 7-14. 2016.
- COMBES, J.M; DUCLOS, P; SEILER, R. The Born-Oppenheimer Approximation. **Rigorous Atomic and Molecular Physics**, Département de mathématique Université de Toulon France, p. 185-213, 1976.
- DEAMER, D. The Role of Lipid Membranes in Life's Origin. **Life**, Department of Biomolecular Engineering, University of California, Santa Cruz, CA 95060, Usa., n. 7,5, p. 1-17, Janeiro 2017.
- DISALVO, E. A. et al. Structural and thermodynamic properties of water-membrane interphases: significance for peptide/membrane interactions. **Adv. Colloid Interf. Sci.** **211**, Argentina, v. 211, p. 17–33, Setembro 2014.
- DYNAROWICZ-ŁATKA, P.; DHANABALAN, A.; JR, O. Modern physicochemical research on Langmuir monolayers. **Adv. Colloid Interface Sci.** **91**, 30-060 Kraków, Poland, v. 91, p. 221-293, Maio 2001.

- EASTWOOD, H. A. **Computer Simulation Using Particles**. New York: Bristol: Hilger, 1988.
- FAGONE, P; JACKOWSKI, S. Membrane phospholipid synthesis and endoplasmicreticulum function. **Journal of Lipid Research**, Memphis, n. 50, p. 311–316, Abril 2009.
- FINKELSTEIN, A; ANDERSEN, O. S. The Gramicidin A Channel: A Review of Its Permeability Characteristics with Special Reference to the Single-File Aspect of Transport. **The Journal of Membrane Biology**, New York, n. 59, p. 155–171, Outubro 1981.
- GOLDSTEIN, H; POOLE, C; SAFKO, J. **Classical Mechanics**. New York: Addison Wesley, 2002.
- HEINZINGER, K; VOGEL, P. C. Molecular Dynamics Study of Aqueous Solutions III. A Comparison of Selected Alkali Halides. **Z. Naturforsch**, Mainz, Germany, p. 463-475 , 1976.
- HILLE, B. **Ionic channels of excitable membranes, 3rd Ed**. Sunderland: Sinauer Associates Inc., 2001.
- HLADKY, S.B; HAYDON, D.A. Ion transfer across lipid membranes in the presence of gramicidin A: I. Studies of the unit conductance channel. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, Cambridge United Kingdom, v. 274, p. 294-312, Agosto 1972.
- HOOVER, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. **Phys. Rev. A**, n. 31, p. 1695–1697, 1985.
- KHANAM, P.N; PONNAMMA,D; AL-MADEED, M.A. Electrical Properties of Graphene Polymer Nanocomposites. **Springer**, Qatar, p. 25-47, Janeiro 2015.
- KUYUCAK, S; ANDERSEN, O. S; CHUNG, S. H. Models of permeation in ion channels. **Reports on progress in Physics**, Canberra, Australia, v. 64, p. p.1427-1472, Outubro 2001.
- LANGE, J. et al. Molecular Dynamic Simulation of Oxaliplatin Diffusion in Poly(lactic acid-co-glycolic acid).Part A: Parameterization and Validation of the Force-Field CVFF. **Macromol. Theory Simul**.Rio de Janeiro, Brasil, v. 25, p. 45–62, 2016.
- LARA, L. S. **Estudo de nanopartículas em interfaces fluido/fluido via dinâmica molecular: aplicações às tecnologias do petróleo**. Universidade Federal do ABC. Santo André-SP, p. 17-50. 2013.
- LÄUGER, P. Ion transport through pores: a rate theory analysis. **Biochim. Biophys. Acta**, p. 423-441, 1973.
- LEE, S.H; RASAIHA, J. C. Molecular Dynamics Simulation of Ion Mobility. 2. Alkali Metal and Halide Ions Usingthe SPC/E Model for Water at 25°C. **J. Phys. Chem.**,
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. São Paulo: Editora Sarvier, v. 4.ed, 2007.
- LOPES, E,S; MACIEL, W. C; TEIXEIRA, R. S. C; ALBUQUERQUE, A. H; VASCONCELOS, R. H; MACHADO, D. N; BEZERRA,W. G. A; SANTOS,I. C. L. Isolamento de Salmonella spp. e Escherichia colide psittaciformes: relevância em saúde pública. **Animal Pathology / Review article**, Fortaleza, Brasil., n. 83, p. 1-10, 2016.

LORENTZ, H. A. Ueber die Anwendung des Satzes vom Virial in der kinetischen Theorie der Gase. **Annalen der Physik**, v. 12, p. 127-136, 1881.

MADEIRA, L; VITIELLO, S. A. A função radial de distribuição de pares para sistemas Lennard-Jones bidimensionais. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, Instituto de Física "Gleb Wataghin", , Campinas, Brasil, v. 34 , n. 4, p. 1-8, Dezembro 2012.

MASEL, R. **Principles of Adsorption and Reaction on Solid Surfaces**. Urbana, Illinois: Wiley Interscience, 1996.

MASSIMI, M. **Pauli's Exclusion Principle**. Londo: Cambridge University Press, 2005.

MCCONNEL, H. M; WU, S.H.W. Phase Separations in Phospholipid Membranes. **Biochemistry**, Laboratory for Physical Chemistry ,Stanford, California, v. 14, n. 4, p. 847-854, Setembro 1975.

MORAIS-CABRAL, J. H; ZHOU, Y; MACKINNON, R. Energetic optimization of ion conduction rate by the K<sup>+</sup> selective filter. **Nature**, Department of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale University, New Haven, Connecticut, USA, p. 37-43, 2001.

MUELLER, P; RUDIN, D. O. Development of K<sup>+</sup> Na<sup>+</sup> discrimination in experimental bimolecular lipid membranes by macrocyclic antibiotics. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Philadelphia, v. 26, p. 398-404, Fevereiro 1967.

MYERS, V. B; HAYDON, D. A. Ion transfer across lipid membranes in the presence of gramicidin A: II. The ion selectivity. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, University of Cambridge, Physiological Laboratory, Downing Street, Cambridge United Kingdom, v. 274, p. 313-322, Agosto 1972.

NARDES, A. M. **Condutividade elétrica de películas finas de PEDOT:PSS**. Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 39-42. 2007.

NEWTON, I. **Principia mathematica philosophiae naturalis**. London: Cambridge University press editora, 1846.

NOSE, S. A unified formulation of the constant temperature molecular-dynamics methods. **J. Chem. Phys.**, n. 81, p. 511-519, 1984.

NUSSENZVEIG, H. M. **Curso Básico de Física 2: Fluidos, Oscilações e Ondas, Calor**. São Paulo: Blucher, 2013.

NUSSENZVEIG, H.M. **Curso de Física Básica 1: Mecânica**. São Paulo: Blucher, 2013.

PAYNE, M.C; MAKOV,G. Periodic boundary conditions in ab initio calculations. **PHYSICAL REVIEW B**, Cambridge,United Kingdom, v. 51, n. 7, p. 4014-4022, 1995.

PIGGOT, T.J; HOLDBROOK, D. A; KHALID, S. Electroporation of the E. coli and S. Aureus Membranes: Molecular Dynamics Simulations of Complex Bacterial Membranes. **The Journal of Physical Chemistry B**, United Kingdom, n. 115, p. 13381–13388, 2011.

PUBCHEM. PubChem. **PubChem**, 2020. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/24898189>. Acesso em: 02 Novembro 2020.

- SAKURAI, J.J; NAPOLITANO, J. **Modern Quantum Mechanics**. Londres: Cambridge University Press; 2nd Edition , 2017.
- SALINAS, S. R. A. **Introdução à Física Estatística**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1997.
- SANDIA NATIONAL LABS AND TEMPLE UNIVERSITY. LAMMPS Molecular Dynamics Simulator. **Lammps Molecular Dynamics Simulator**. Disponível em: <http://lammps.sandia.gov>. Acesso em: 17 out. 2020.
- SCHWEIGERT, I. V.; LEHTINEN, K. E. J.; CARRIER, M. J. A. Z. M. R. Structure and properties of silica nanoclusters at high temperatures. **Phys. Rev.B**, p. 65, 2002.
- SHINODA, K.; SHINODA, W; MIKAMI, M. Molecular dynamics simulation of an archeal lipid bilayer with sodium chloride. **Phys. Chem. Chem. Phys**, Tsukuba, Japan , v. 9, p. p. 643-650, 2007.
- SINGER, S.J ;NICOLSON,G.L. The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes. **American Association for the Advancement of Science**, La Jolla, EUA, v. 175, n. 4023, p. 720-731, 1972.
- STANSFIELD, W. D.; COLOMÉ, J. S.; CANO, R. J. **Molecular and Cell Biology**. New York: McGraw-Hill, 2003.
- THOMPSON, S. M. et al. A molecular dynamics study of liquid drops. **J. Chem. Phys.**, p. 81, 1984.
- TODD, B. D; EVANS, D.J; DAIVIS, P. J. Pressure tensor for inhomogeneous fluids. **Phys.Rev.E**, Australian National University, Canberra, v. 52, p. 1627-1638, 1995.
- TOSTESON, D.C, ANDREOLI, T.E, TIEFFENBERG,M and COOK,P. The Effects of Macrocyclic Compounds on Cation Transport in Sheep Red Cells and Thin and Thick Lipid Membranes. **The Journal of General Physiology**, North Carolina, n. 50, p. 373–384, 1968.
- UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN. VMD-Visual Molecular Dynamics. **Theoretical and Computation Biophysics Group**. Disponível em: <https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>. Acesso em: 17 out. 2020 .
- VERLET, L. Computer "Experiments" on Classical Fluids. I.Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. **Physical Review**, New York, n. 159, p. 98–103, 1967.
- VOLKOV, V. V.; PALMER, D. J.; RIGHINI, R. . Distinct water species confined at the interface of a phospholipid membrane. **Phys. Rev. Lett.** **99**, United Kingdom, v. 99, p. 078302, 2007.
- WARSHEL, A. Molecular Dynamics Simulations of Biological Reactions. **Accounts of chemical research**, California, USA, n. 35, p. 385-95, 2002.
- WIRTZ, K. W. Phospholipid transfer proteins. **Annu. Rev. Biochem**, Netherlands , n. 60, p. 73-99, 1991.

WOOLF, T.B ; ROUX, B. Structure, Energetics, and Dynamics of Lipid-Protein Interactions: A Molecular Dynamics Study of the Gramicidin A Channel in a DMPC Bilayer. **Proteins: Structure, Function, and Genetics**, Centre-Ville, Canadá, p. 23, 1996.

WROBEL, E. C. et al. The antibacterial activity of p-tert -butylcalix[6]arene and its effect on a membrane model: molecular dynamics and Langmuir film studies. **Physical Chemistry Chemical Physics**, Ponta Grossa, Brasil, v.22, p. 6154-6166, 2020.

ZHOU, Y; MORAIS-CABRAL. J. H; KAUFMAN. A; MACKINNON. R. Chemistry of ion coordination and hydration revealed by a K<sup>+</sup> channel-Fab complex at 2.0 Å resolution. **Nature**, USA, v. 414, p. 43-48, 2001.