



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA
MESTRADO ACADÊMICO EM FÍSICA

ANA THAIS DE VASCONCELOS FEITOSA

ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA HIDRATAÇÃO NA RESPOSTA ELÁSTICA DO
POLÍMERO POLIETILENOGLICOL

FORTALEZA

2024

ANA THAIS DE VASCONCELOS FEITOSA

ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA HIDRATAÇÃO NA RESPOSTA ELÁSTICA DO
POLÍMERO POLIETILENOGLICOL

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Física do Programa de Pós-Graduação em Física do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Física.
Área de Concentração: Física

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Lucas Nunes de Oliveira

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F336e Feitosa, Ana Thais de Vasconcelos.

Estudo da Influência da Hidratação na Resposta Elástica do Polímero Polietilenoglicol / Ana Thais de Vasconcelos Feitosa. – 2024.
72 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Física, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Cláudio Lucas Nunes de Oliveira.

1. Polietilenoglicol (PEG). 2. Dinâmica Molecular. 3. Propriedades Elásticas. 4. Interações Solvente-Polímero. I. Título.

CDD 530

ANA THAIS DE VASCONCELOS FEITOSA

ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA HIDRATAÇÃO NA RESPOSTA ELÁSTICA DO
POLÍMERO POLIETILENOGLICOL

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Física do Programa de Pós-Graduação em Física do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Física.
Área de Concentração: Física

Aprovada em: 29/08/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Cláudio Lucas Nunes de
Oliveira (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jeanlex Soares de Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jorge Luiz Bezerra de Araújo
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Dedicado à minha família e amigos que me apoiaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha mãe Ana Patrícia, à minha avó Ademilde e ao meu irmão Antony Samuel por todo apoio e incentivo demonstrado ao longo da minha vida.

Agradeço a todos os professores do Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará.

Agradeço a todos os professores e colegas do grupo de Física Biológica.

Agradeço a todos os amigos que se importaram, apoiaram, aconselharam e me incentivaram durante essa jornada, Júnior, Coala, Diêgo, André, Ian, Pedro, Glauber, Caio, Genivaldo, William, Wagner, Higo, Renata e Gilvan.

Agradeço ao meu webamigo Jay por sempre me apoiar e por não me deixar desistir.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Nesta dissertação, investigamos as propriedades elásticas do polímero hidrofílico polietilenoglicol (PEG) utilizando simulações de dinâmica molecular implementadas no software LAMMPS. O estudo focou na resposta elástica do PEG submetido a forças de alongamento aplicadas a suas extremidades, analisando seu comportamento em dois ambientes distintos: imerso em água e no vácuo. Para cada cenário, foi configurada uma caixa de simulação tridimensional, com o reservatório de água preparado utilizando o modelo TIP4P e o PEG configurado com o campo de força CHARMM. As simulações consideraram as interações intermoleculares específicas de cada ambiente, bem como as condições normais de temperatura e pressão. Durante a fase de termalização, observou-se que a temperatura e a densidade da água alcançaram um estado estacionário, permitindo o equilíbrio adequado da molécula de PEG no sistema. Após esse equilíbrio, aplicamos forças de alongamento, inicialmente constantes e posteriormente variáveis linearmente, e a resposta do sistema foi monitorada ao longo do tempo. Os resultados mostram que, enquanto a distância de extremidade a extremidade do PEG se comporta de maneira semelhante em ambos os meios para tempos longos, há diferenças significativas nos estágios iniciais, especialmente na variação da temperatura, com o vácuo exibindo maior instabilidade térmica. Concluímos que a água, como um bom solvente, estabiliza termicamente o PEG e influencia sua conformação, em contraste com o vácuo, onde essas interações estabilizadoras estão ausentes. Este trabalho contribui para o entendimento da mecânica de polímeros hidrofílicos como o PEG em diferentes condições ambientais, com implicações importantes para o desenvolvimento de materiais biomédicos e sistemas de liberação controlada de medicamentos.

Palavras-chave: polietilenoglicol (PEG) ; dinâmica molecular; propriedades elásticas; interações solvente-polímero.

ABSTRACT

In this dissertation, we investigate the elastic properties of the hydrophilic polymer polyethylene glycol (PEG) using molecular dynamics simulations implemented in the LAMMPS software. The study focused on the elastic response of PEG when subjected to stretching forces applied to its ends, analyzing its behavior in two distinct environments: immersed in water and in a vacuum. For each scenario, a three-dimensional simulation box was configured, with the water reservoir prepared using the TIP4P model and the PEG set up with the CHARMM force field. The simulations take into account the specific intermolecular interactions of each environment, as well as standard conditions of temperature and pressure. During the thermalization phase, it was observed that the temperature and water density reached a steady state, allowing the proper equilibration of the PEG molecule in the system. After this equilibrium was achieved, stretching forces were applied, initially constant and later varying linearly, and the system's response was monitored over time. The results show that while the end-to-end distance of PEG behaves similarly in both environments over long timescales, there are significant differences in the initial stages, especially in temperature variation, with the vacuum exhibiting greater thermal instability. We conclude that water, as a good solvent, thermally stabilizes PEG and influences its conformation, in contrast to the vacuum, where these stabilizing interactions are absent. This work contributes to the understanding of the mechanics of hydrophilic polymers like PEG under different environmental conditions, with important implications for the development of biomedical materials and controlled drug delivery systems.

Keywords: polyethyleneglycol (PEG); molecular dynamics; elastic properties; solvent-polymer interactions

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Visão geral dos sistemas transportadores para sistemas de distribuição de medicamentos. Onde a bola azul representa o medicamento, a linha ondulada azul representa o PEG e a linha ondulada laranja representa o polímero hidrofóbico. 15
- Figura 2 – Figura ilustrativa da estrutura molecular referente aos monômeros dos polímeros sintéticos polietileno, polipropileno e poliestireno. 18
- Figura 3 – Figura ilustrativa da estrutura molecular dos biopolímeros celulose, amido e quitina. 19
- Figura 4 – Exemplos de diferentes arquiteturas de cadeias poliméricas. (a) Estrutura linear; (b) Estrutura anelar; (c) Estrutura ramificada em estrela; (d) Estrutura ramificada em H; (e) Estrutura ramificada em pente; (f) Estrutura em escada; (g) Estrutura dendrítica; (h) Estrutura ramificada aleatória. 20
- Figura 5 – Representação de diferentes tipos de copolímeros baseados na organização dos monômeros ao longo da cadeia. Alternado, aleatório, enxerto, diblock, triblock, multiblock e ABC triblock. 21
- Figura 6 – Representação estrutural de dois tipos de polipropileno baseados na microestrutura da cadeia polimérica. À esquerda, polipropileno cabeça-a-cabeça, onde os grupos metila (CH_3) estão conectados em posições adjacentes ao longo da cadeia. À direita, polipropileno cabeça-a-cauda, com os grupos metila alternadamente posicionados, resultando em uma organização mais regular da cadeia. 22
- Figura 7 – Representação das configurações dos isômeros cis e trans do polibutadieno. No isômero cis (à esquerda), os átomos de hidrogênio ligados aos carbonos da ligação dupla estão do mesmo lado da cadeia, resultando em uma estrutura mais dobrada. No isômero trans (à direita), os átomos de hidrogênio estão em lados opostos, conferindo à cadeia uma estrutura mais linear. 23
- Figura 8 – Representação das diferentes configurações táticas de polímeros. Isotático (acima): todos os grupos substituintes (R) estão alinhados do mesmo lado da cadeia principal. Sindiotático (meio): os grupos substituintes (R) alternam-se regularmente de lado ao longo da cadeia. Atático (abaixo): os grupos substituintes (R) estão distribuídos de forma aleatória ao longo da cadeia. 24

Figura 9 – Representação esquemática do modelo <i>Freely Jointed Chain</i> (FJC). A cadeia polimérica é modelada como uma sequência de segmentos rígidos (representados pelos vetores \vec{r}_i), conectados por juntas flexíveis. Os ângulos θ_{ij} entre os segmentos consecutivos são aleatórios e independentes, resultando em uma estrutura altamente flexível que pode adotar diversas conformações. O vetor \vec{R}_n representa o vetor de extremidade a extremidade da cadeia, enquanto os monômeros A_i são posicionados ao longo da cadeia de maneira aleatória, sem correlação entre si.	25
Figura 10 – Representação do modelo <i>Freely Rotating Chain</i> (FRC). O FRC impõe restrições nos ângulos de rotação entre os monômeros adjacentes, resultando em uma correlação entre os vetores de ligação \vec{r}_i e \vec{r}_j ao longo da cadeia polimérica. Nesta figura, os vetores de ligação são mostrados com seus respectivos ângulos de rotação θ , destacando como a flexibilidade da cadeia é reduzida pela presença de ângulos de ligação constantes e a correlação espacial dos segmentos. Essa correlação influencia a estrutura e as propriedades globais da cadeia polimérica.	27
Figura 11 – Representação das condições periódicas de contorno em uma simulação por DM. A caixa principal da simulação é replicada de forma periódica em todas as suas dimensões.	50
Figura 12 – Representação da construção da lista de vizinhos de Verlet. O raio de corte do potencial é representado pelo círculo sólido e o raio da lista de vizinhos é representado pelo círculo tracejado. Na primeira parte da figura, as bolinhas brancas representam as partículas que estão dentro do raio de corte do potencial e dentro do raio da lista de vizinhos, as cinzas representam as partículas que estão incluídas apenas na lista de vizinhos e as pretas as partículas fora de ambas as listas. Com o passar do tempo, as partículas irão assumir outras posições e as listas devem ser atualizadas.	51
Figura 13 – Reservatório de água. A cor branca representa o átomo de oxigênio e a azul o átomo de hidrogênio. O tamanho de ambos os átomos foi reduzido para melhorar a visualização.	57
Figura 14 – Comportamento da (a) temperatura e da (b) densidade do reservatório de água durante a fase de termalização.	58

Figura 15 – (a) Imagem ilustrativa do PEG. Os átomos de carbono estão na cor cinza, os átomos de oxigênio em vermelho e os átomos de hidrogênio em branco. O tamanho dos átomos foi reduzido para melhorar a visualização. (b) Comportamento da temperatura da molécula PEG.	59
Figura 16 – (a) Molécula de PEG inserida no reservatório de água. Para efeitos visuais, a água é representada como um campo contínuo e não por suas moléculas. (b) Comportamento da temperatura do sistema H ₂ O + PEG durante a fase de termalização.	60
Figura 17 – Comportamento da distancia de extremidade a extremidade do PEG à aplicação de forças constantes durante toda simulação, equivalentes a 10 <i>pN</i> , 30 <i>pN</i> , 50 <i>pN</i> , 100 <i>pN</i> , 300 <i>pN</i> , 500 <i>pN</i> e 600 <i>pN</i> com um período de 40 <i>ps</i> de equilíbrio, (a) na água (b) no vácuo. A linha tracejada em laranja marca o início da aplicação da força.	62
Figura 18 – Comportamento da distancia de extremidade a extremidade do PEG à aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 <i>pN</i> a 700 <i>pN</i> com um período de 40 <i>ps</i> de equilíbrio, (a) na água (b) no vácuo. A linha tracejada em laranja marca o início da aplicação da força. E em (c) podemos observar o comportamento da força no decorrer da simulação.	64
Figura 19 – Comportamento da temperatura do sistema durante a fase de equilíbrio e à aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 <i>pN</i> a 700 <i>pN</i> no PEG, em (a) na água e (b) no vácuo.	65
Figura 20 – Comportamento da energia interna em relação ao tempo a medida que o PEG é esticado com a aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 <i>pN</i> a 700 <i>pN</i> (a) na água e (b) no vácuo.	66
Figura 21 – Descreve o comportamento da energia livre em relação a aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 <i>pN</i> a 700 <i>pN</i> no PEG (a) na água e (b) no vácuo.	66
Figura 22 – Comportamento da entropia em relação a variação a aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 <i>pN</i> a 700 <i>pN</i> no PEG (a) na água, e (b) no vácuo.	67

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Polietilenoglicol (PEG)	14
2	INTRODUÇÃO A CADEIAS POLIMÉRICAS	18
2.1	Polímeros	18
2.2	Estruturas e Arquiteturas de Cadeias Poliméricas	19
2.2.1	<i>Homopolímeros e Heteropolímeros</i>	20
2.2.2	<i>Isomeria</i>	21
2.3	Modelos de Cadeias Poliméricas	23
2.3.1	Cadeia Ideal	24
2.3.1.1	<i>Freely Jointed Chain (FJC)</i>	24
2.3.1.2	<i>Freely Rotating Chain (FRC)</i>	26
2.3.1.3	<i>Comprimento de Kuhn</i>	29
2.3.1.4	<i>Worm Like Chain (WLC)</i>	30
2.3.1.5	<i>Distribuição de vetores extremidade a extremidade</i>	33
2.3.1.6	<i>Energia livre de uma cadeia ideal</i>	37
2.3.2	Cadeia Real	39
2.3.2.1	<i>Exclusão de Volume</i>	40
2.3.2.2	<i>Rigidez da Cadeia</i>	40
2.3.2.3	<i>Energia Livre e Entropia em Cadeias Reais</i>	42
2.3.2.4	<i>Estiramento de uma Cadeia Real</i>	42
3	METODOLOGIA	44
3.1	Simulação Computacional	44
3.2	Dinâmica Molecular	45
3.2.1	<i>Campo de Força</i>	46
3.2.2	<i>Integração das equações de movimento</i>	47
3.2.2.1	<i>Método de Verlet</i>	47
3.2.3	<i>Ensemble estatístico</i>	48
3.2.4	<i>Condições iniciais, minimização de energia e termalização</i>	48
3.2.5	<i>Constraints moleculares</i>	49
3.2.6	<i>Condições periódicas de contorno</i>	49

3.2.7	<i>Lista de vizinhos</i>	50
3.3	Software LAMMPS	51
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	54
4.1	Parâmetros da simulação	54
4.2	Definição do reservatório de água	57
4.3	Definição do PEG	58
4.4	Junção dos sistemas água + PEG	60
4.5	Aplicação de força constante de alongamento	61
4.6	Aplicação de uma força que aumenta linearmente com o tempo	62
4.7	Discussões	67
5	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS	70

1 INTRODUÇÃO

Os seres vivos manifestam-se através de uma diversidade química e biológica ampla, que evolui dinamicamente em todas as escalas, desde o microscópico até o macroscópico. As moléculas, menores unidades de uma substância que mantêm suas propriedades químicas, formam a base de todas as macromoléculas biológicas. O conceito de macromolécula foi introduzido por Hermann Staudinger em 1920 (STAUDINGER, 1920), quando ele demonstrou que certas substâncias químicas continham mais de 1.000 átomos e suas massas molares podiam atingir mais de 10 quilogramas por mol. Staudinger provou que a remoção de algumas unidades repetitivas em uma macromolécula não afetava significativamente suas propriedades químicas ou físicas. Esse conceito levou ao entendimento da natureza fundamental de materiais cruciais para a biologia, como os polímeros (HU, 2012).

Polímeros são macromoléculas compostas por repetições de unidades menores, chamadas monômeros, ligados por ligações covalentes em longas cadeias. Eles podem ser naturais, como proteínas, DNA e polissacarídeos, ou sintéticos, como plásticos, borrachas, resinas e fibras sintéticas. A capacidade dos polímeros de formar diferentes arranjos estruturais confere-lhes uma versatilidade única, tornando-os essenciais em diversas aplicações industriais, tecnológicas e biomédicas (PAINTER; COLEMAN, 1997). A compreensão da estrutura, propriedades e comportamento dos polímeros é essencial para o desenvolvimento de materiais inovadores com características específicas, como maior durabilidade, resistência, elasticidade ou resposta a estímulos.

Essas macromoléculas podem apresentar estruturas complexas que se adaptam para executar funções essenciais à manutenção da vida. Proteínas e ácidos nucleicos, por exemplo, são capazes de adotar mudanças conformacionais significativas durante o desempenho de suas funções, que dependem da interação com seu ambiente mecânico (MELLER *et al.*, 2001). Entender como esses processos químicos e biológicos se relacionam com campos de estresse aplicados, tanto em condições normais quanto patológicas, pode revelar novas maneiras de tratar doenças. Devido à complexidade desses sistemas, métodos computacionais tornaram-se ferramentas importantes para auxiliar nesses estudos, além de serem mais econômicos e menos invasivos que ensaios experimentais.

Muitos polímeros sintéticos são solúveis apenas em solventes orgânicos (não polares). No entanto, devido às crescentes preocupações com o desenvolvimento sustentável, há um interesse significativo em desenvolver processos e formulações ambientalmente amigáveis que

explorem as propriedades vantajosas das soluções aquosas de polímeros solúveis em água. A utilização de polímeros multifuncionais solúveis em água para modificar superfícies permite ajustar diretamente a resposta biológica de materiais artificiais ou dispositivos biomédicos quando estão em contato com fluidos biológicos, como o sangue (PAINTER; COLEMAN, 1997). A imobilização de polímeros biocompatíveis funcionalizados na superfície desses materiais possibilita a modificação das propriedades, tornando-os mais antitrombóticos, antimicrobianos e anti-inflamatórios, melhorando sua compatibilidade biológica na área biomédica.

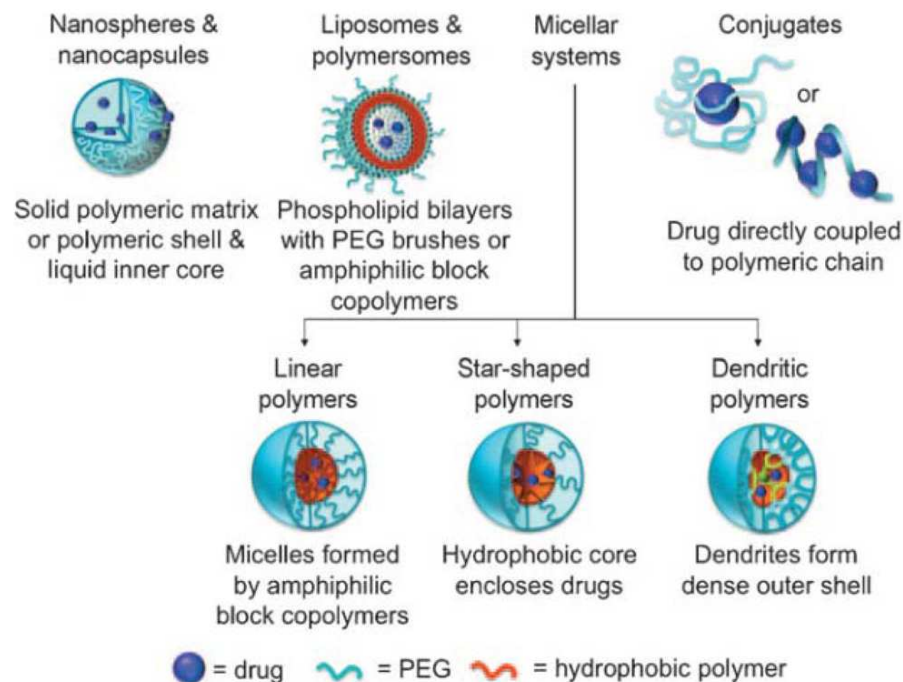
1.1 Polietilenoglicol (PEG)

Dentro deste vasto campo de estudo, o polietilenoglicol, comumente conhecido como "PEG", emerge como um dos polímeros sintéticos de maior relevância, tanto por sua simplicidade estrutural quanto por suas amplas aplicações. O PEG é um polímero linear, solúvel em água, composto por unidades repetitivas de etilenoglicol. Sua estrutura molecular, representada por $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$, onde n indica o número de unidades repetitivas, permite que ele termine em grupos hidroxila (-OH), conferindo-lhe propriedades hidrofílicas. Devido à sua natureza não tóxica e ao seu "efeito furtivo" (*stealth*), o PEG é amplamente utilizado em aplicações médicas e farmacêuticas como carregador de drogas (KNOP *et al.*, 2010; HARRIS; CHESS, 2003), ligante molecular, espaçador (MEI *et al.*, 2009) e na formulação de hidrogéis (BURDICK; MURPHY, 2012). Nesses contextos, a resposta elástica do PEG contra deformações conformacionais é de grande importância (LIESE *et al.*, 2017).

O PEG também é solúvel em vários solventes orgânicos, como tolueno, cloreto de metileno, etanol e acetona, o que facilita a modificação de suas extremidades para ligação eficiente a outras moléculas, como medicamentos ou agentes terapêuticos (KADAJI; BETA-GERI, 2011). Através do processo de PEGuilação, em que o PEG é conjugado covalentemente a moléculas biológicas, como proteínas e peptídeos, é possível melhorar significativamente as propriedades farmacológicas e terapêuticas de biofármacos (VERONESE; MERO, 2008). Esse processo modifica propriedades físicas e químicas, como conformação, ligação eletrostática e hidrofobicidade, ampliando a eficácia dos tratamentos.

No desenvolvimento de sistemas de liberação de medicamentos, o PEG desempenha um papel central em tecnologias avançadas, como nanoesferas, nanocápsulas, lipossomas, polímerossomas, sistemas micelares e conjugados. Cada um desses sistemas oferece vantagens específicas, como a liberação gradual de medicamentos, aumento da estabilidade química e

Figura 1 – Visão geral dos sistemas transportadores para sistemas de distribuição de medicamentos. Onde a bola azul representa o medicamento, a linha ondulada azul representa o PEG e a linha ondulada laranja representa o polímero hidrofóbico.



Fonte: Kadajji; Betageri (2011, p.3).

física, e a capacidade de resposta a estímulos específicos no local alvo, maximizando a eficácia terapêutica e minimizando a toxicidade sistêmica (KADAJJI; BETAGERI, 2011).

A Fig. 1 ilustra os diferentes sistemas de liberação de medicamentos baseados em polímeros, incluindo nanoesferas, nanocápsulas, lipossomas, polímerosossomas, sistemas micelares e conjugados, cada um oferecendo vantagens específicas, conforme explicado a seguir:

- **Nanoesferas:** São compostas por uma matriz polimérica sólida que dispersa o medicamento, permitindo uma liberação gradual conforme a matriz se degrada.
- **Nanocápsulas:** Possuem uma casca polimérica sólida que encapsula um núcleo líquido, liberando o medicamento por difusão ou degradação da casca.
- **Lipossomas:** Estruturas compostas por bicamadas fosfolipídicas que encapsulam medicamentos no núcleo aquoso ou nas bicamadas, com PEG na superfície para aumentar a solubilidade e prolongar o tempo de circulação no corpo.
- **Polímerosossomas:** Formados por copolímeros anfifílicos, oferecem maior estabilidade química e física, proporcionando uma liberação prolongada e controlada do medicamento.
- **Sistemas micelares:** Compostos por moléculas anfifílicas que se auto-agregam em soluções aquosas, formando micelas que encapsulam o medicamento em núcleos hidrofóbicos. Dependendo da estrutura do polímero usado, as micelas podem ser classificadas em três

tipos principais: polímeros lineares, que formam micelas com um núcleo central encapsulando o medicamento; polímeros em forma de estrela, que possuem um núcleo hidrofóbico para encerrar o medicamento; e polímeros dendríticos, nos quais os dendritos criam uma casca densa ao redor do núcleo medicamentoso.

- **Sistemas conjugados:** Envolvem a ligação química do medicamento a uma cadeia polimérica, permitindo uma liberação precisa em resposta a estímulos específicos no local alvo, aumentando a eficácia terapêutica e reduzindo a toxicidade sistêmica.

Os conjugados PEG-medicação apresentam várias vantagens, como a redução da imunogenicidade das proteínas, aumento do tempo de permanência no corpo e diminuição da degradação enzimática. O PEG oculta as proteínas do sistema imunológico, reduzindo a probabilidade de uma resposta imune adversa. Além disso, prolonga o tempo de circulação do medicamento no sangue, aumentando a chance de atingir o local alvo antes de ser eliminado. O PEG também protege o medicamento contra a degradação enzimática, mantendo sua eficácia por um período mais longo. Essas características asseguram que o medicamento alcance seu local de ação sem ser rapidamente eliminado pelo corpo. Por essas razões, muitos medicamentos conjugados, bem como formulações lipossomais e micelares no mercado ou em ensaios clínicos avançados, contêm PEG (KADAJI; BETAGERI, 2011).

Além disso, o PEG exibe comportamento viscoelástico, combinando características viscosas e elásticas que dependem de seu peso molecular, grau de ramificação e condições ambientais, como temperatura e hidratação. Essa elasticidade é crucial na fabricação de hidrogéis de PEG, que têm se mostrado particularmente úteis no desenvolvimento de sistemas de liberação de medicamentos para o tratamento do câncer (WANG *et al.*, 2023). A capacidade dos hidrogéis de PEG de encapsular e liberar medicamentos de forma controlada é fundamental para manter níveis terapêuticos adequados no local do tumor, melhorando a eficácia do tratamento e reduzindo efeitos colaterais sistêmicos. Esses hidrogéis podem ser projetados para responder a estímulos específicos, tanto externos quanto internos, como luz, campos magnéticos, variações de pH e presença de enzimas, proporcionando um controle preciso na administração de terapias.

O comportamento do PEG em soluções aquosas é fundamental para suas aplicações biomédicas e biotécnicas. Em solução, o PEG se comporta como uma molécula altamente móvel, com um grande volume de exclusão, o que significa que pode ocupar um grande espaço e impedir a aproximação de outras moléculas. Essa característica é especialmente útil para a precipitação e purificação de proteínas e ácidos nucleicos, bem como na formação de sistemas bifásicos que

facilitam a separação e purificação de biomoléculas. A interação do PEG com a água pode ser ajustada por meio de modificações químicas, permitindo um controle preciso sobre suas propriedades de solubilidade (HARRIS, 1992).

Compreender como a elasticidade do PEG varia em função de fatores como concentração, temperatura e presença de outros solutos é essencial para otimizar sua utilização em formulações farmacêuticas, melhorando a eficácia e segurança dos tratamentos biomédicos. Estudar essas características não apenas aprofunda o conhecimento científico sobre comportamentos poliméricos em solução, mas também impulsiona o desenvolvimento de novas tecnologias e métodos eficientes para a biomedicina, farmacologia e engenharia química. Este trabalho visa, portanto, investigar as propriedades mecânicas do PEG, utilizando simulações de dinâmica molecular para explorar os efeitos de deformações nas propriedades elásticas desse polímero, tanto no vácuo quanto em soluções aquosas. A dinâmica molecular, uma das técnicas numéricas mais versáteis, permite obter informações detalhadas sobre o comportamento dinâmico microscópico das moléculas, fornecendo *insights* valiosos para o desenvolvimento de novas aplicações biomédicas.

O texto está organizado da seguinte forma: no capítulo 2, apresentamos uma introdução aos materiais poliméricos; no capítulo 3, revisamos os principais conceitos do método de dinâmica molecular; e, finalmente, discutimos nossos resultados e conclusões.

2 INTRODUÇÃO A CADEIAS POLIMÉRICAS

2.1 Polímeros

Polímeros são cadeias de moléculas longas e repetitivas, constituídas por unidades menores chamadas monômeros, conectados por ligações covalentes resultantes de uma reação química conhecida como polimerização. As cadeias formadas por essa reação podem ser lineares ou apresentar ramificações complexas. A quantidade de unidades monoméricas em um polímero pode variar de algumas centenas a milhões, dependendo do tipo de polímero (MOELLER; MATYJASZEWSKI, 2012). Os polímeros podem ser classificados de acordo com diversos critérios, incluindo origem, estrutura, topologia, composição, propriedades físicas e químicas, aplicabilidade, interação com o meio ambiente e comportamento diante de estímulos externos. De maneira abrangente, podemos dividi-los em duas categorias principais: polímeros sintéticos e polímeros naturais, também chamados de biopolímeros.

Polímeros sintéticos são macromoléculas artificiais produzidas através de processos químicos industriais, não ocorrendo naturalmente. Eles geralmente apresentam estruturas simples e lineares. Exemplos comuns de polímeros sintéticos incluem polietileno, polipropileno e poliestireno. A Fig. 2 (MATERIA, 2024) ilustra a estrutura molecular referente às unidades repetitivas desses polímeros. Os polímeros sintéticos oferecem vantagens significativas em termos de controle sobre suas propriedades físicas e químicas, pois sua estrutura e propriedades podem ser ajustadas durante o processo de fabricação. Isso permite a produção de materiais com características específicas, como resistência, flexibilidade, resistência à temperatura e a produtos químicos, entre outros. No entanto, a produção e o descarte de polímeros sintéticos levantam preocupações ambientais, pois muitos são derivados de recursos fósseis não renováveis e não biodegradáveis, podendo persistir no ambiente por longos períodos.

Figura 2 – Figura ilustrativa da estrutura molecular referente aos monômeros dos polímeros sintéticos polietileno, polipropileno e poliestireno.

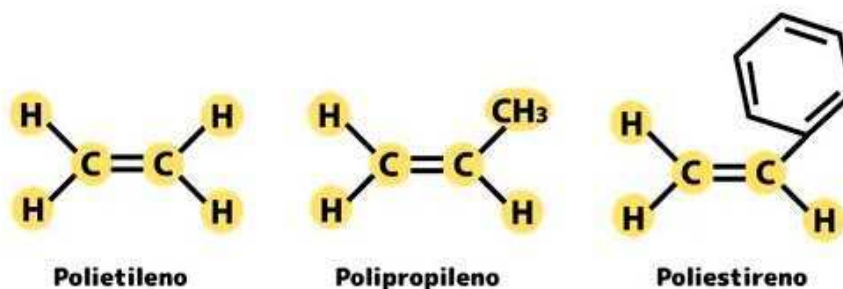
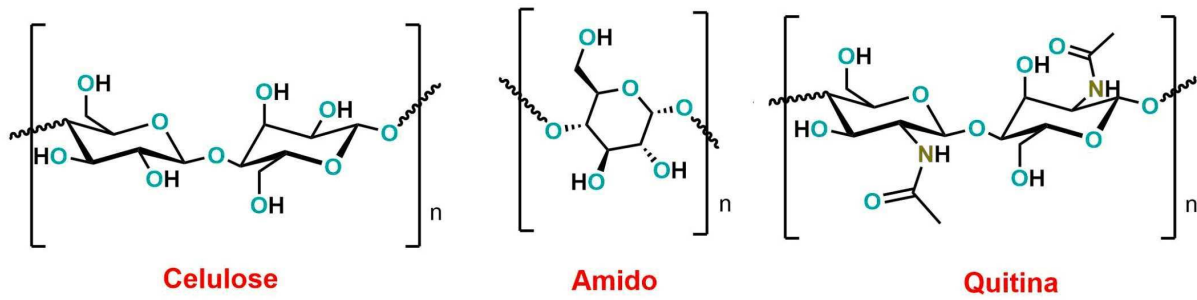


Figura 3 – Figura ilustrativa da estrutura molecular dos biopolímeros celulose, amido e quitina.



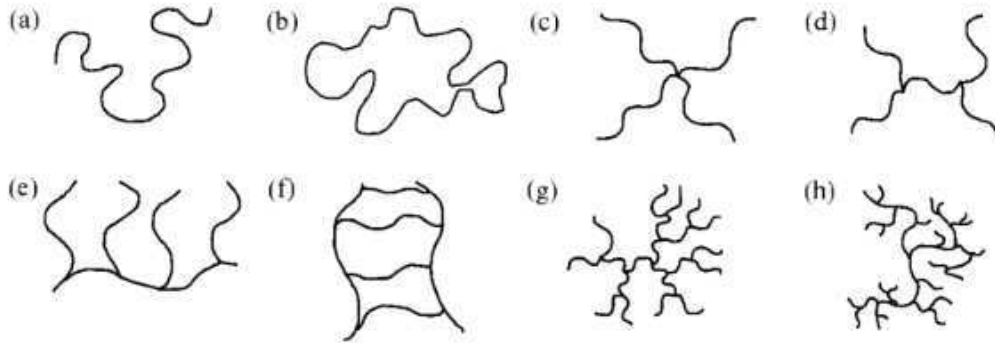
Fonte: Materia (2024).

Biopolímeros, por outro lado, são macromoléculas naturais produzidas por organismos vivos. Eles desempenham funções essenciais na biologia e na ecologia, formando estruturas fundamentais como proteínas, ácidos nucleicos (DNA e RNA), polissacarídeos (celulose e quitina) e lipídios. Devido às suas funções biológicas, os biopolímeros geralmente apresentam estruturas complexas e diversas, com conformações tridimensionais. Por exemplo, as proteínas podem dobrar-se em estruturas tridimensionais complexas com funções biológicas específicas, enquanto os polissacarídeos podem formar redes fibrosas que proporcionam suporte estrutural em plantas e artrópodes. A Fig. 3 (MATERIA, 2024) apresenta a estrutura molecular dos biopolímeros celulose, amido e quitina, que são constituintes principais das paredes celulares das plantas, fontes de energia dietética, e componentes fundamentais do exoesqueleto de insetos, aranhas, crustáceos e outros artrópodes, respectivamente. Além disso, a biodegradabilidade dos biopolímeros é uma vantagem ecológica significativa, pois permite a decomposição natural e a reintegração dos materiais no ciclo biogeoquímico.

2.2 Estruturas e Arquiteturas de Cadeias Poliméricas

A estrutura de uma cadeia polimérica desempenha um papel fundamental na determinação das propriedades da macromolécula. As arquiteturas poliméricas podem variar amplamente, incluindo estruturas lineares, cíclicas, ramificadas em estrela, ramificadas em H, em pente, em escada, dendríticas e ramificadas aleatoriamente. Na Fig. 4, são apresentados exemplos dessas diferentes arquiteturas. Estruturas lineares, por exemplo, oferecem alta flexibilidade e facilidade de processamento, enquanto as estruturas cíclicas proporcionam maior estabilidade térmica e resistência à degradação. Estruturas ramificadas em estrela melhoram a solubilidade e a processabilidade dos polímeros, e as estruturas ramificadas em H oferecem um equilíbrio entre flexibilidade e resistência mecânica. Estruturas em pente são conhecidas por aumentar

Figura 4 – Exemplos de diferentes arquiteturas de cadeias poliméricas. (a) Estrutura linear; (b) Estrutura anelar; (c) Estrutura ramificada em estrela; (d) Estrutura ramificada em H; (e) Estrutura ramificada em pente; (f) Estrutura em escada; (g) Estrutura dendrítica; (h) Estrutura ramificada aleatória.



Fonte: Rubinstein; Colby (2003, p. 6).

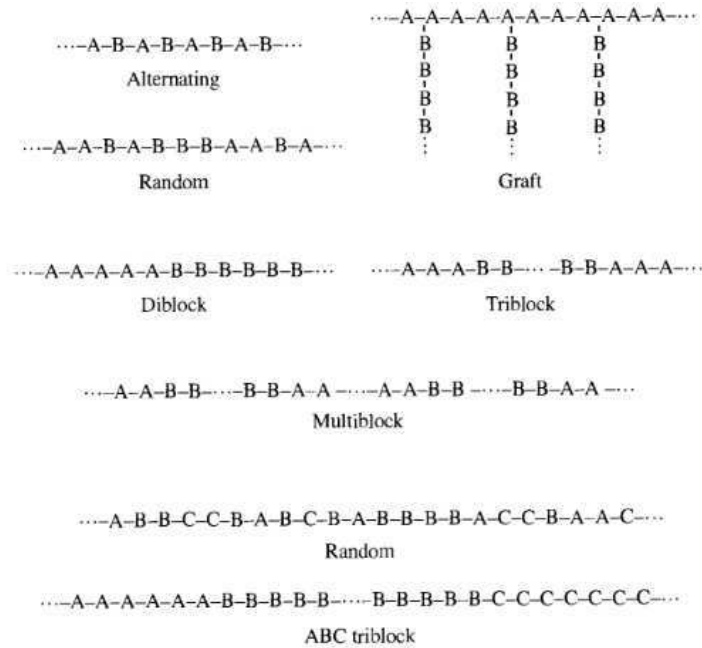
a resistência térmica e a estabilidade dimensional, sendo particularmente úteis em aplicações técnicas. Estruturas em escada fornecem rigidez e estabilidade química, enquanto as dendríticas, com alta funcionalidade superficial, são ideais para aplicações em nanotecnologia. Por fim, as estruturas ramificadas aleatoriamente permitem um ajuste fino entre rigidez e flexibilidade, ampliando a versatilidade dos polímeros em diversas aplicações industriais.

2.2.1 Homopolímeros e Heteropolímeros

Polímeros compostos por um único tipo de monômero repetido ao longo de toda a cadeia são chamados de homopolímeros. Já os polímeros que contêm dois ou mais tipos de unidades químicas são conhecidos como copolímeros ou heteropolímeros. Por exemplo, ao considerar dois tipos de monômeros, *A* e *B*, podemos ter homopolímeros com sequências como *AAAA...* ou *BBBB...*, além de diversas estruturas de copolímeros, como mostrado na Fig. 5.

Um copolímero onde os monômeros *A* e *B* se repetem de forma regular ao longo da cadeia é classificado como alternado. No caso dos copolímeros enxertados (*graft*), uma cadeia principal é composta por monômeros de um tipo (por exemplo, *A*), enquanto cadeias laterais feitas de outro tipo de monômero (por exemplo, *B*) estão ligadas a essa estrutura principal. Copolímeros também podem ser formados por blocos distintos de monômeros. Se a cadeia é composta por dois blocos diferentes, temos um dibloco; se são três blocos, trata-se de um tribloco. Quando a cadeia é composta por múltiplos blocos alternados, o copolímero é classificado como multibloco. Além disso, copolímeros podem apresentar uma distribuição monomérica sem uma

Figura 5 – Representação de diferentes tipos de copolímeros baseados na organização dos monômeros ao longo da cadeia. Alternado, aleatório, enxerto, diblock, triblock, multiblock e ABC triblock.



Fonte: Rubinstein; Colby (2003, p. 7).

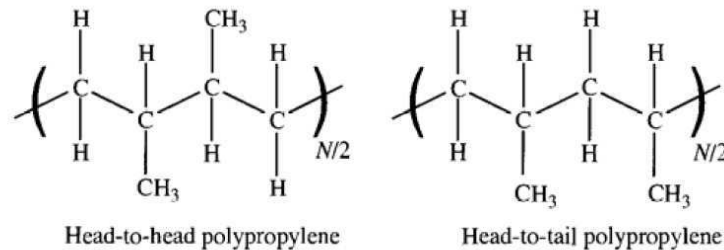
ordem definida, sendo chamados de aleatórios. Em alguns casos, copolímeros podem envolver mais de dois tipos de monômeros, como nos triblocos ABC, onde três diferentes monômeros (A, B, C) são organizados em blocos distintos ao longo da cadeia.

As propriedades dos heteropolímeros dependem tanto da composição (a fração de cada tipo de monômero presente) quanto da sequência em que esses diferentes monômeros são combinados na cadeia (PAINTER; COLEMAN, 1997). Exemplos importantes de copolímeros aleatórios incluem proteínas naturais e biomoléculas de DNA, que são compostas por sequências de diferentes tipos de unidades químicas, cada uma desempenhando funções específicas de acordo com sua composição e estrutura molecular.

2.2.2 Isomeria

Além da arquitetura e da identidade química dos monômeros que compõem uma cadeia polimérica, a microestrutura do polímero, que se refere à organização dos átomos ao longo da cadeia, é outro fator crucial estabelecido durante o processo de polimerização (RUBINSTEIN; COLBY, 2003). A isomeria em polímeros, que inclui isomeria de sequência, isomeria estrutural e estereoisomeria, desempenha um papel determinante na definição dessa microestrutura e, conseqüentemente, nas propriedades finais da cadeia polimérica.

Figura 6 – Representação estrutural de dois tipos de polipropileno baseados na microestrutura da cadeia polimérica. À esquerda, polipropileno cabeça-a-cabeça, onde os grupos metila (CH_3) estão conectados em posições adjacentes ao longo da cadeia. À direita, polipropileno cabeça-a-cauda, com os grupos metila alternadamente posicionados, resultando em uma organização mais regular da cadeia.



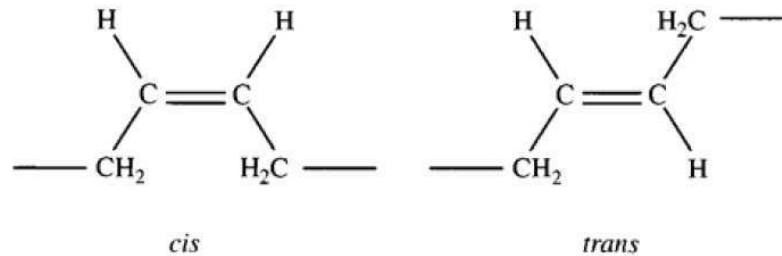
Fonte: Rubinstein; Colby (2003, p. 4).

A isomeria de sequência refere-se à ordem em que os monômeros são dispostos ao longo da cadeia polimérica. Por exemplo, no polipropileno, a organização dos monômeros pode resultar em isômeros cabeça-a-cabeça e cabeça-a-cauda. Como mostrado na Fig. 6, no isômero cabeça-a-cabeça, os grupos metila (CH_3) dos monômeros adjacentes estão ligados a carbonos contíguos na espinha dorsal da cadeia, enquanto no isômero cabeça-a-cauda, os grupos metila alternam-se, resultando em uma organização mais regular da cadeia. Essas variações afetam significativamente as propriedades do polímero, como densidade e resistência.

A isomeria estrutural ocorre em compostos que possuem uma ligação dupla carbono-carbono ($\text{C}=\text{C}$) ou em compostos cíclicos na espinha dorsal, onde há diferentes maneiras de organizar os átomos ao longo da cadeia. Por exemplo, no polibutadieno, a polimerização do butadieno pode resultar em isômeros cis e trans, como mostrado na Fig. 7. No isômero cis do polibutadieno, os átomos de hidrogênio ligados aos carbonos da ligação dupla estão no mesmo lado da cadeia principal, conferindo uma estrutura mais dobrada. No isômero trans, esses átomos de hidrogênio estão em lados opostos, resultando em uma estrutura mais linear. Essa diferença na configuração espacial afeta significativamente as propriedades físicas e químicas do polímero. O polibutadieno cis tende a ser mais flexível e possui menor capacidade de cristalização devido à sua estrutura dobrada, resultando em menores pontos de fusão e ebulição. Em contraste, o polibutadieno trans, com sua estrutura mais reta, permite um empacotamento mais eficiente das cadeias poliméricas, resultando em maior densidade, rigidez e capacidade de cristalização.

A estereoisomeria envolve a disposição tridimensional dos átomos na cadeia polimérica e é especialmente relevante em polímeros vinílicos, que são uma classe de polímeros caracterizados pela presença de uma ligação dupla carbono-carbono ($\text{C}=\text{C}$) em sua estrutura.

Figura 7 – Representação das configurações dos isômeros cis e trans do polibutadieno. No isômero cis (à esquerda), os átomos de hidrogênio ligados aos carbonos da ligação dupla estão do mesmo lado da cadeia, resultando em uma estrutura mais dobrada. No isômero trans (à direita), os átomos de hidrogênio estão em lados opostos, conferindo à cadeia uma estrutura mais linear.



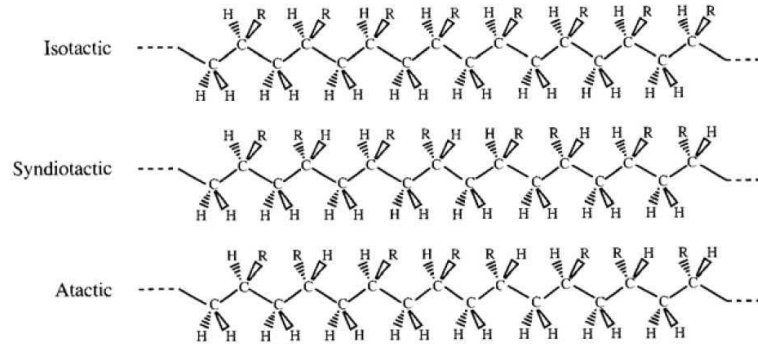
Fonte: Rubinstein; Colby (2003, p. 4).

Essa isomeria é frequentemente descrita pela tacticidade do polímero, que se refere à orientação dos grupos substituintes (grupos R) ao longo da cadeia. Polímeros isotáticos, onde todos os grupos R estão no mesmo lado da cadeia, resultam em uma estrutura regular que facilita a cristalização, tornando o material mais rígido e resistente. Polímeros sindiotáticos apresentam grupos R alternados regularmente, o que também promove a formação de cristais e resulta em materiais rígidos, mas com alguma flexibilidade. Em contraste, polímeros atáticos têm grupos R dispostos aleatoriamente, impedindo a cristalização eficiente e resultando em estruturas amorfas, mais flexíveis e com menor resistência mecânica. A disposição dos grupos substituintes afeta diretamente as propriedades físicas dos polímeros, como cristalinidade, densidade e resistência, permitindo a manipulação da microestrutura do material para obter características específicas essenciais para diversas aplicações industriais.

2.3 Modelos de Cadeias Poliméricas

Os polímeros possuem uma estrutura complexa devido à sua natureza macromolecular, e essa complexidade se reflete em suas propriedades físicas, influenciadas por fatores como a flexibilidade das cadeias, a interação entre os monômeros e o ambiente. Assim, para descrever e prever as propriedades mecânicas dos polímeros, diversos modelos teóricos foram desenvolvidos, levando em consideração, ou descartando, algumas complexidades intrínsecas dos polímeros. Esses modelos teóricos fornecem uma base para simplificar e entender o comportamento dos polímeros em diferentes condições e escalas, permitindo previsões e o desenvolvimento de novos materiais. Por exemplo, eles são usados para prever a elasticidade, resistência, comportamento

Figura 8 – Representação das diferentes configurações táticas de polímeros. Isotático (acima): todos os grupos substituintes (R) estão alinhados do mesmo lado da cadeia principal. Sindiotático (meio): os grupos substituintes (R) alternam-se regularmente de lado ao longo da cadeia. Atático (abaixo): os grupos substituintes (R) estão distribuídos de forma aleatória ao longo da cadeia.



Fonte: Rubinstein; Colby (2003, p. 5).

em solução, resposta a tensões mecânicas e dinâmica das cadeias em diferentes condições ambientais, sendo cruciais em biopolímeros e na engenharia de materiais. De maneira geral, modelos idealizados tratam os polímeros de forma simplificada, ignorando muitas interações intermoleculares e intramoleculares, enquanto modelos mais realistas consideram efeitos como a exclusão de volume (interações do tipo *hard-core*), forças de van der Waals e interações eletrostáticas, essenciais para uma descrição realista dos polímeros. A combinação de modelos teóricos com métodos experimentais e computacionais avançados tem proporcionado *insights* profundos sobre o comportamento dos polímeros, permitindo um entendimento detalhado e o desenvolvimento de materiais inovadores, garantindo que essa área de estudo permaneça dinâmica e relevante.

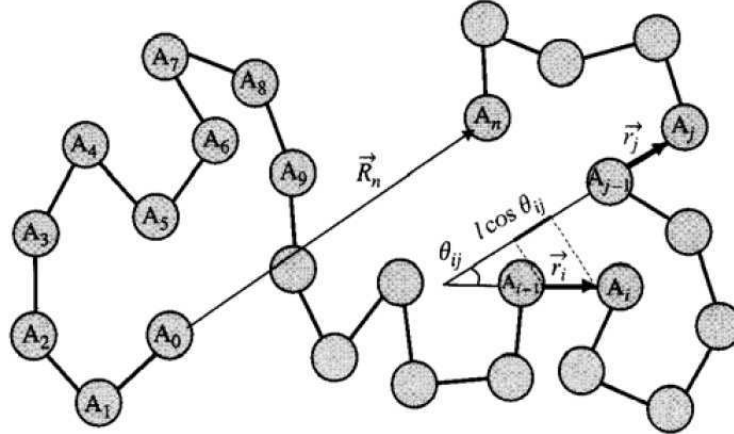
2.3.1 Cadeia Ideal

Um modelo ideal de cadeia polimérica considera conformações sem levar em conta as interações entre monômeros distantes ao longo da cadeia, mesmo que ao longo da dinâmica eles se aproximem espacialmente (RUBINSTEIN; COLBY, 2003). A seguir, descrevemos alguns modelos de cadeias ideais. Cada modelo faz suposições diferentes sobre os ângulos de torção e ângulos de ligação.

2.3.1.1 Freely Jointed Chain (FJC)

O modelo *Freely Jointed Chain* (FJC) é o modelo mais simples de uma cadeia ideal e é utilizado para representar polímeros flexíveis. Nesse modelo, a cadeia polimérica é

Figura 9 – Representação esquemática do modelo *Freely Jointed Chain* (FJC). A cadeia polimérica é modelada como uma sequência de segmentos rígidos (representados pelos vetores \vec{r}_i), conectados por juntas flexíveis. Os ângulos θ_{ij} entre os segmentos consecutivos são aleatórios e independentes, resultando em uma estrutura altamente flexível que pode adotar diversas conformações. O vetor \vec{R}_n representa o vetor de extremidade a extremidade da cadeia, enquanto os monômeros A_i são posicionados ao longo da cadeia de maneira aleatória, sem correlação entre si.



Fonte: Rubinstein; Colby (2003, p. 51).

representada como uma sequência de segmentos rígidos de comprimentos iguais, conectados entre si por juntas flexíveis. Os ângulos entre os segmentos consecutivos são completamente aleatórios e independentes, resultando em uma estrutura que pode adotar inúmeras conformações possíveis (GENNES, 1979). Simplificadamente, esse modelo funciona como se os monômeros fossem caminhantes aleatórios onde a direção de cada segmento é aleatória e não influenciada pelos outros segmentos. Isso implica que não há interação ou correlação entre os monômeros, permitindo que dois ou mais monômeros possam ocupar o mesmo lugar no espaço. Esse modelo é apropriado para polímeros onde a rigidez é irrelevante.

Para entender melhor esse modelo, consideremos um polímero B_i composto por $n + 1$ monômeros (com $0 \leq i \leq n$), como mostrado na Fig. 9. O vetor de ligação \vec{r}_i vai do monômero A_{i-1} para o monômero A_i . O polímero está em seu estado ideal se não houver interações entre os monômeros A_i e A_j que estão separados por um número suficiente de ligações ao longo da cadeia, de modo que $|i - j| \gg 1$.

O vetor da distância de extremidade a extremidade é a soma de todos os n vetores de ligação na cadeia,

$$\vec{R}_n = \sum_{i=1}^n \vec{r}_i. \quad (2.1)$$

Devido à natureza aleatória e independente das direções possíveis dos vetores \vec{r}_i , o valor médio

da distância entre as extremidades do polímero é zero,

$$\langle \vec{R}_n \rangle = 0. \quad (2.2)$$

Essa equação nos mostra a média do *ensemble* e denota uma média sobre todos os possíveis estados do sistema acessados, seja considerando muitas cadeias ou muitas conformações diferentes da mesma cadeia. Esse caso específico, corresponde a média sobre um conjunto de cadeias de n ligações com todas as possíveis orientações de ligação. Como não há uma direção preferencial nesse conjunto, o vetor médio da distância de extremidade a extremidade é zero. Assim, a média mais simples diferente de zero é a distância quadrática média da distância entre as extremidades do polímero,

$$\langle R^2 \rangle = \langle \vec{R}_n \cdot \vec{R}_n \rangle = \left\langle \left(\sum_{i=1}^n \vec{r}_i \right) \cdot \left(\sum_{j=1}^n \vec{r}_j \right) \right\rangle = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \vec{r}_i \cdot \vec{r}_j \rangle. \quad (2.3)$$

Se todos os vetores de ligação possuem o mesmo comprimento, $l = |\vec{r}_i|$, o produto escalar da Eq. (2.3) pode ser escrito em termos do ângulo θ_{ij} entre os vetores de ligação \vec{r}_i e \vec{r}_j ,

$$\vec{r}_i \cdot \vec{r}_j = l^2 \cos \theta_{ij}. \quad (2.4)$$

Então, a Eq. (2.3) pode ser reescrita na forma

$$\langle R^2 \rangle = l^2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \cos \theta_{ij} \rangle. \quad (2.5)$$

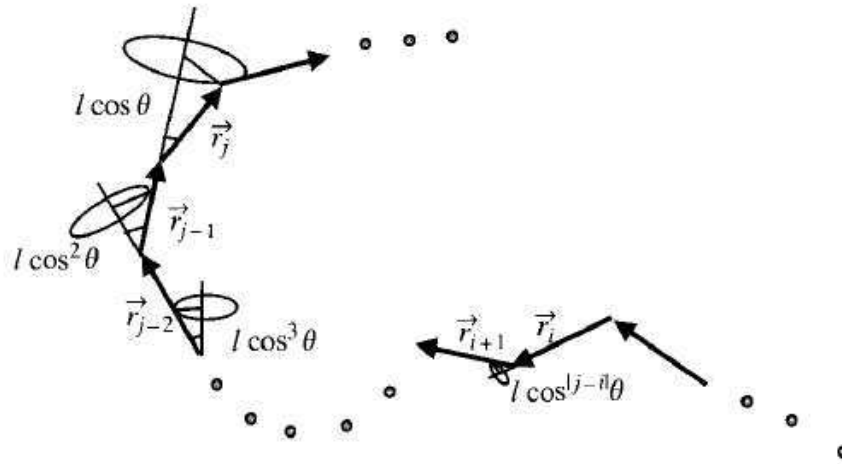
Como não existem correlações entre as direções dos diferentes vetores de ligação, $\langle \cos \theta_{ij} \rangle = 0$ para $i \neq j$. Portanto, apenas onde $\langle \cos \theta_{ij} \rangle = 1$, para $i = j$, existem termos não nulos na soma dupla. Logo, o valor quadrático médio da distância entre as extremidades no modelo *Freely Jointed Chain* é dado por

$$\langle R^2 \rangle = nl^2. \quad (2.6)$$

2.3.1.2 *Freely Rotating Chain (FRC)*

O modelo *Freely Rotating Chain* (FRC) é uma extensão do modelo *Freely Jointed Chain* (FJC), introduzindo restrições nos ângulos de rotação entre os monômeros adjacentes. Enquanto o modelo FJC permite que cada segmento da cadeia polimérica gire livremente e independentemente, o FRC considera uma correlação entre as direções dos segmentos, resultando em uma flexibilidade reduzida da cadeia. No modelo FRC, os comprimentos das ligações entre

Figura 10 – Representação do modelo *Freely Rotating Chain* (FRC). O FRC impõe restrições nos ângulos de rotação entre os monômeros adjacentes, resultando em uma correlação entre os vetores de ligação \vec{r}_i e \vec{r}_j ao longo da cadeia polimérica. Nesta figura, os vetores de ligação são mostrados com seus respectivos ângulos de rotação θ , destacando como a flexibilidade da cadeia é reduzida pela presença de ângulos de ligação constantes e a correlação espacial dos segmentos. Essa correlação influencia a estrutura e as propriedades globais da cadeia polimérica.



Fonte: Rubinstein; Colby (2003, p. 55).

os monômeros são constantes, assim como os ângulos de ligação. Embora as rotações ao longo das ligações sejam livres e igualmente prováveis, as restrições impostas pelos ângulos de rotação fixos tornam o modelo FRC uma representação mais realista da flexibilidade das cadeias poliméricas do que o modelo FJC.

Assume-se que todos os ângulos de torção ϕ_i , que variam de $-\pi$ a π , têm a mesma probabilidade de ocorrência, desconsiderando as possíveis variações na probabilidade de diferentes ângulos de torção devido a interações específicas entre os monômeros (RUBINSTEIN; COLBY, 2003). Portanto, o modelo FRC não considera as variações no potencial energético $U(\phi)$ associadas a diferentes ângulos de torção. Para calcular a distância média quadrática de extremidade a extremidade, dada pela Eq. (2.3), é necessário determinar a correlação entre os vetores de ligação \vec{r}_i e \vec{r}_j . Essa correlação é transmitida ao longo da cadeia por meio das ligações que conectam esses vetores. No modelo FRC, o componente do vetor \vec{r}_j perpendicular ao vetor \vec{r}_{j-1} se anula devido às rotações livres do ângulo de torção ϕ_i , conforme ilustrado na Fig. 10.

A única correlação remanescente entre os vetores de ligação é o componente do vetor \vec{r}_j na direção do vetor \vec{r}_{j-1} , dado por $l \cos \theta$. O vetor de ligação \vec{r}_{j-1} transfere essa correlação para o vetor \vec{r}_{j-2} , mas apenas o componente ao longo de \vec{r}_{j-2} persiste, resultando em $l(\cos \theta)^2$.

Assim, as correlações do vetor de ligação \vec{r}_j no vetor \vec{r}_i são reduzidas pelo fator $(\cos \theta)^{|i-j|}$, à medida que o número de segmentos de cadeia entre esses vetores aumenta. Isso implica que a correlação entre \vec{r}_i e \vec{r}_j decai exponencialmente com a distância ao longo da cadeia:

$$\langle \vec{r}_i \cdot \vec{r}_j \rangle = l^2 (\cos \theta)^{|i-j|}. \quad (2.7)$$

A distância média quadrática de extremidade a extremidade da cadeia no modelo FRC pode ser expressa em termos de cossenos,

$$\begin{aligned} \langle R^2 \rangle &= \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \vec{r}_i \cdot \vec{r}_j \rangle = \sum_{i=1}^n \left(\sum_{j=1}^{i-1} \langle \vec{r}_i \cdot \vec{r}_j \rangle + \langle \vec{r}_i^2 \rangle + \sum_{j=1}^{i-1} \langle \vec{r}_i \cdot \vec{r}_j \rangle \right), \\ &= \sum_{i=1}^n \langle \vec{r}_i^2 \rangle + l^2 \sum_{i=1}^n \left(\sum_{j=1}^{i-1} (\cos \theta)^{i-j} + \sum_{j=i+1}^n (\cos \theta)^{j-i} \right) \\ &= nl^2 + l^2 \sum_{i=1}^n \left(\sum_{k=1}^{i-1} \cos^k \theta + \sum_{k=1}^{n-i} \cos^k \theta \right). \end{aligned} \quad (2.8)$$

Como o termo $(\cos \theta)^{|i-j|}$ decai rapidamente à medida que o número de ligações entre os vetores \vec{r}_i e \vec{r}_j aumenta,

$$(\cos \theta)^{|i-j|} = \exp[|i-j| \ln(\cos \theta)] = \exp \left[-\frac{|i-j|}{s_p} \right], \quad (2.9)$$

onde s_p é o número de ligações principais em um segmento de persistência. O segmento de persistência é a escala na qual as correlações entre os vetores de ligação decaem significativamente. Em outras palavras, s_p representa a distância média ao longo da cadeia na qual as orientações dos vetores de ligação tornam-se estatisticamente independentes,

$$s_p = -\frac{1}{\ln(\cos \theta)}. \quad (2.10)$$

Dado que o decaimento é rápido, a soma na Eq. (2.8) pode ser aproximada por uma série infinita sobre k ,

$$\sum_{i=1}^n \left(\sum_{k=1}^{i-1} \cos^k \theta + \sum_{k=1}^{n-i} \cos^k \theta \right) \cong 2 \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^{\infty} \cos^k \theta = 2n \sum_{k=1}^{\infty} \cos^k \theta = 2n \left(\frac{\cos \theta}{1 - \cos \theta} \right). \quad (2.11)$$

Assim, a distância média quadrática de extremidade a extremidade do modelo *Freely Rotating Chain* é uma função simples do número de ligações na cadeia n , do comprimento de cada ligação l , e do ângulo de ligação θ ,

$$\langle R^2 \rangle = nl^2 + 2nl^2 \left(\frac{\cos \theta}{1 - \cos \theta} \right) = nl^2 \left(\frac{1 + \cos \theta}{1 - \cos \theta} \right). \quad (2.12)$$

Para uma cadeia polimérica típica, há correlações entre os vetores de ligação (especialmente entre os vizinhos) e $\langle \cos \theta_{ij} \rangle \neq 0$. No entanto, em uma cadeia ideal, não há interação entre monômeros distantes ao longo do contorno da cadeia, de modo que, para monômeros suficientemente distantes, suas orientações tornam-se estatisticamente independentes, onde

$$\lim_{|i-j| \rightarrow \infty} \langle \cos \theta_{ij} \rangle = 0. \quad (2.13)$$

Definimos o coeficiente C'_i como a soma das correlações angulares para um vetor de ligação \vec{r}_i com todos os outros vetores da cadeia,

$$C'_i = \sum_{j=1}^n \langle \cos \theta_{ij} \rangle. \quad (2.14)$$

Para uma cadeia longa, assume-se que C'_i é aproximadamente constante ao longo da cadeia. Assim, podemos definir a média dessas somas de correlações angulares ao longo da cadeia como

$$C_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C'_i. \quad (2.15)$$

A equação da distância média quadrática de extremidade a extremidade $\langle R^2 \rangle$ da Eq. (2.5) pode ser reescrita em termos de C_n ,

$$\langle R^2 \rangle = l^2 \sum_{i=1}^n C'_i = nl^2 C_n. \quad (2.16)$$

Aqui, C_n é chamado de razão característica de Flory, que quantifica a influência das correlações locais entre os vetores de ligação em uma cadeia polimérica e pode ser vista como uma medida da rigidez do polímero em um modelo de cadeia ideal. Para cadeias longas, a razão característica de Flory se aproxima de um valor finito C_∞ , ou seja,

$$\langle R^2 \rangle = nl^2 C_\infty. \quad (2.17)$$

A razão de Flory proporciona uma compreensão de como a estrutura local e as correlações entre os segmentos de uma cadeia polimérica influenciam sua conformação global. No modelo *Freely Rotating Chain*, a razão de Flory é dada por

$$C_\infty = \frac{1 + \cos \theta}{1 - \cos \theta}. \quad (2.18)$$

2.3.1.3 Comprimento de Kuhn

Polímeros flexíveis exibem várias propriedades universais que são independentes da estrutura química específica de suas unidades monoméricas. Para facilitar a descrição dessas

cadeias poliméricas, emprega-se o conceito de uma cadeia equivalente *Freely Jointed* (RUBINS-TEIN; COLBY, 2003). Essa cadeia fictícia é projetada para termos propriedades idênticas às de uma cadeia polimérica real em termos do quadrado médio da distância de extremidade a extremidade, $\langle R^2 \rangle$, e da distância máxima de extremidade a extremidade, R_{max} , que corresponde à maior distância possível entre as duas extremidades de uma cadeia polimérica quando ela está completamente esticada.

A cadeia equivalente consiste em N segmentos conectados por juntas livres, com um comprimento efetivo b , conhecido como comprimento de Kuhn. Esses segmentos podem se mover livremente em qualquer direção, similarmente aos elos de uma corrente. A extensão total da cadeia livremente articulada, denominada comprimento de contorno, é a soma dos comprimentos de todos esses segmentos. Dessa forma, o comprimento de contorno da cadeia é dado por, $Nb = R_{max}$. Isso significa que o produto do número de segmentos, N , pelo comprimento de cada segmento, b , resulta na distância máxima de extremidade a extremidade, R_{max} . Essa relação é fundamental para calcular o comprimento de Kuhn, uma medida crucial da flexibilidade de uma cadeia polimérica.

O quadrado médio da distância de extremidade a extremidade é então dado por

$$\langle R^2 \rangle = Nb^2 = bR_{max} = C_{\infty}nl^2. \quad (2.19)$$

Consequentemente, a cadeia equivalente livremente articulada possui

$$N = \frac{R_{max}^2}{C_{\infty}nl^2}, \quad (2.20)$$

com os segmentos equivalentes apresentando comprimento

$$b = \frac{\langle R^2 \rangle}{R_{max}} = \frac{C_{\infty}nl^2}{R_{max}}. \quad (2.21)$$

Os segmentos de Kuhn são ideais dentro da cadeia polimérica, onde cada segmento se comporta como se estivesse livremente articulado, sem restrições angulares. Isso significa que, mesmo que a cadeia real tenha uma estrutura complexa, com ângulos de ligação e interações estéricas, a cadeia equivalente simplificada leva em conta apenas a soma das contribuições de cada segmento, permitindo uma modelagem mais simples e eficaz das propriedades físicas do polímero.

2.3.1.4 Worm Like Chain (WLC)

O modelo *Worm Like Chain* (WLC), também conhecido como modelo de Kratky-Porod, é uma versão especial do modelo *Freely Rotating Chain* para ângulos de ligação muito

pequenos. Nesse modelo, a cadeia polimérica é tratada como um fio contínuo e semiflexível, com uma certa rigidez ao longo de seu comprimento. A flexibilidade de uma cadeia WLC resulta da capacidade da cadeia de dobrar-se e torcer-se, apesar de sua rigidez intrínseca. Essa flexibilidade é determinada principalmente pelo comprimento de persistência l_p e pela agitação térmica, que causa flutuações na cadeia, levando-a a se dobrar e torcer espontaneamente. Esse modelo é particularmente útil para a modelagem de polímeros biológicos, como o DNA e algumas proteínas, onde a rigidez e a curvatura são fundamentais para sua estrutura e função (RUBINSTEIN; COLBY, 2003).

Para ângulos de ligação pequenos $\theta \ll 1$, podemos expandir o $\cos \theta$ da Eq. (2.10) em torno de $\theta = 0$,

$$\cos \theta \cong 1 - \frac{\theta^2}{2}. \quad (2.22)$$

Para valores pequenos de x , a aproximação $\ln(1 - x) \cong -x$ é válida. Aplicando essa aproximação ao $\cos \theta$, temos,

$$\ln(\cos \theta) \cong -\frac{\theta^2}{2}. \quad (2.23)$$

Como θ é pequeno, isso implica que a cadeia não se dobra significativamente em pequenas distâncias. Consequentemente, o segmento de persistência da cadeia s_p abrange um grande número de ligações principais, já que é necessário considerar um segmento longo da cadeia para que a orientação mude significativamente. Podemos expressar s_p como,

$$s_p = -\frac{1}{\ln(\cos \theta)} \cong \frac{2}{\theta^2}. \quad (2.24)$$

Em outras palavras, se considerarmos que cada ligação principal tem um comprimento l , então o segmento de persistência s_p conterá muitas dessas ligações l . Assim, podemos definir l_p como

$$l_p = s_p l = l \frac{2}{\theta^2}. \quad (2.25)$$

Quanto maior o valor de s_p , mais rígida é a cadeia, pois as correlações angulares entre os vetores de ligação persistem por uma distância maior ao longo da cadeia.

Outra consequência de um pequeno valor de θ é que a razão característica de Flory da cadeia WLC é muito grande,

$$C_\infty = \frac{1 + \cos \theta}{1 - \cos \theta} \cong \frac{2 - (\theta^2/2)}{(\theta^2/2)} \cong \frac{4}{\theta^2}. \quad (2.26)$$

Portanto, a rigidez de uma cadeia polimérica WLC se reflete tanto no grande comprimento de persistência, l_p , quanto na grande razão característica de Flory, C_∞ , ambos resultantes de ângulos de ligação pequenos θ . Um pequeno valor de θ indica que a cadeia é relativamente reta e rígida ao longo de grandes distâncias, resultando em grandes valores de l_p e C_∞ .

A distância quadrática média de extremidade a extremidade da cadeia WLC pode ser avaliada usando o decaimento exponencial das correlações entre os vetores tangentes ao longo da cadeia, Eq. (2.9),

$$\langle R^2 \rangle = l^2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \cos \theta_{ij} \rangle = l^2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (\cos \theta)^{|i-j|} = l^2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \exp\left(-\frac{|i-j|l}{l_p}\right). \quad (2.27)$$

A soma sobre as ligações pode ser transformada em uma integração ao longo do contorno da cadeia,

$$\begin{aligned} l \sum_{i=1}^n &\rightarrow \int_0^{R_{max}} du, \\ l \sum_{j=1}^n &\rightarrow \int_0^{R_{max}} dv, \end{aligned} \quad (2.28)$$

com o qual podemos calcular

$$\begin{aligned} \langle R^2 \rangle &= \int_0^{R_{max}} \left[\int_0^{R_{max}} \exp\left(-\frac{|u-v|}{l_p}\right) dv \right] du, \\ &= \int_0^{R_{max}} \left[\exp\left(-\frac{u}{l_p}\right) \int_0^u \exp\left(\frac{v}{l_p}\right) dv + \exp\left(\frac{u}{l_p}\right) \int_u^{R_{max}} \exp\left(-\frac{v}{l_p}\right) dv \right] du, \\ &= l_p \int_0^{R_{max}} \left[\exp\left(-\frac{u}{l_p}\right) \left(\exp\left(\frac{u}{l_p}\right) - 1 \right) + \exp\left(\frac{u}{l_p}\right) \left(-\exp\left(-\frac{R_{max}}{l_p}\right) \exp\left(\frac{u}{l_p}\right) \right) \right] du, \\ &= l_p \int_0^{R_{max}} \left[2 - \exp\left(-\frac{u}{l_p}\right) - \exp\left(-\frac{R_{max}}{l_p}\right) \exp\left(\frac{u}{l_p}\right) \right] du, \\ &= l_p \left[2R_{max} + l_p \left(\exp\left(-\frac{R_{max}}{l_p}\right) - 1 \right) - l_p \exp\left(-\frac{R_{max}}{l_p}\right) \left(\exp\left(\frac{R_{max}}{l_p}\right) - 1 \right) \right], \\ &= 2l_p R_{max} - 2l_p^2 \left(1 - \exp\left(-\frac{R_{max}}{l_p}\right) \right). \end{aligned} \quad (2.29)$$

Existem dois limites simples para esta expressão. O primeiro é o limite de cadeia ideal, aplicável a cadeias WLC muito mais longas do que seu comprimento de persistência ($R_{max} \gg l_p$),

$$\langle R^2 \rangle \cong 2l_p R_{max} = bR_{max}. \quad (2.30)$$

Neste caso, a cadeia pode ser considerada uma linha reta com uma rigidez persistente ao longo de l_p . O segundo limite é o de bastão rígido, que se aplica a cadeias WLC muito mais curtas que

seu comprimento de persistência. Podemos expandir a exponencial da Eq. (2.29) para $R_{max} \ll l_p$,

$$\exp\left(-\frac{R_{max}}{l_p}\right) \cong 1 - \frac{R_{max}}{l_p} + \frac{1}{2}\left(\frac{R_{max}}{l_p}\right)^2 + \dots \quad (2.31)$$

Levando a

$$\langle R^2 \rangle \cong R_{max}^2. \quad (2.32)$$

Neste caso, a cadeia se comporta como um bastão rígido, sem flexibilidade significativa ao longo de sua extensão. A média quadrática da distância de extremidade a extremidade da cadeia WLC, dada pela Eq. (2.29), é uma transição suave entre esses dois limites simples.

A principal diferença entre cadeias FJC e WLC é que cada segmento de comprimento de Kuhn b da cadeia FJC é assumido como completamente rígido, sem dobras ou flutuações, enquanto as cadeias WLC consideram que os segmentos são rígidos em escalas menores que o comprimento de Kuhn, mas ainda podem se dobrar e flutuar. Isso significa que, embora a cadeia não seja completamente rígida, ela apresenta rigidez em escalas curtas, permitindo uma flexibilidade mais realista para polímeros rígidos. Essa flexibilidade permite que a cadeia adote diferentes modos de flexão, afetando a forma como ela responde a forças externas.

2.3.1.5 Distribuição de vetores extremidade a extremidade

A conformação de um polímero pode ser caracterizada pela distância média ao quadrado entre suas extremidades. No entanto, a distribuição dos vetores de ponta a ponta oferece uma compreensão muito mais profunda do comportamento e da forma de uma cadeia polimérica no espaço (RUBINSTEIN; COLBY, 2003). Para uma cadeia ideal, onde os segmentos podem se orientar livremente de forma aleatória, essa conformação pode ser modelada como uma caminhada aleatória. Em uma cadeia ideal, cada conformação possível pode ser representada como uma caminhada aleatória. Uma partícula realizando passos aleatórios traça uma caminhada aleatória. Se o comprimento de cada passo é constante e a direção de cada passo é independente dos passos anteriores, a trajetória dessa caminhada aleatória corresponde à conformação de uma cadeia livremente articulada (FJC). Assim, as propriedades estatísticas de caminhadas aleatórias e de cadeias ideais são equivalentes.

Considere uma caminhada aleatória em uma rede tridimensional, onde cada passo tem coordenadas cartesianas independentes de $+1$ ou -1 . A projeção dessa caminhada em cada eixo cartesiano se comporta como uma caminhada aleatória unidimensional com passos

unitários. A independência dos componentes unidimensionais é uma característica essencial de qualquer caminhada aleatória (e também de qualquer cadeia polimérica ideal). Para ilustrar uma caminhada aleatória unidimensional, imagine um bêbado em um beco escuro. Suponha que ele comece na porta do bar, que está na origem de um sistema de coordenadas unidimensional, e faça passos unitários aleatórios para frente ou para trás ao longo do beco. Defina $W(N, x)$ como o número de diferentes trajetórias possíveis para o bêbado ir do bar até a posição x em N passos. Por exemplo, após o primeiro passo, ele pode estar na posição $x = +1$ ou $x = -1$, fazendo $W(1, 1) = W(1, -1) = 1$.

Uma expressão geral para $W(N, x)$ pode ser obtida da seguinte maneira: cada trajetória do bêbado consiste em N_+ passos para frente e N_- passos para trás. O número total de passos é $N = N_+ + N_-$ e sua posição final é dada por $x = N_+ - N_-$. Os passos para frente (N_+) e para trás (N_-) determinam tanto a posição final x quanto o número total de passos N . Assim, o número total de trajetórias $W(N, x)$ é igual ao número de combinações de N_+ passos para cima e N_- passos para baixo, que é dado por um coeficiente binomial,

$$W(N, x) = \frac{(N_+ + N_-)}{N_+!N_-!} = \frac{N!}{\left(\frac{N+x}{2}\right)! \left(\frac{N-x}{2}\right)!}. \quad (2.33)$$

Onde o fatorial é definido como $N! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \dots N$. O número total de caminhadas possíveis em N passos é 2^N , pois cada passo tem duas opções independentes. Supondo que todas essas caminhadas são igualmente prováveis, a probabilidade de o bêbado estar na posição x após N passos é dada por $W(N, x)$ dividido por 2^N ,

$$P(N, x) = \frac{W(N, x)}{2^N} = \frac{N!}{2^N \left(\frac{N+x}{2}\right)! \left(\frac{N-x}{2}\right)!}. \quad (2.34)$$

A Eq. (2.34) é a distribuição de probabilidade exata para uma caminhada aleatória unidimensional. No entanto, para valores grandes de N , torna-se inconveniente calcular os fatoriais devido ao crescimento rápido desses números. Em qualquer N , a probabilidade de encontrar o bêbado é maior na origem (em $x = 0$ para N par e em $x = \pm 1$ para N ímpar). Essa probabilidade diminui rapidamente à medida que x aumenta, tornando conveniente utilizar uma aproximação Gaussiana para a função de distribuição, válida para $x \ll N$, conforme derivado a seguir.

Primeiro, tomamos o logaritmo natural da função de distribuição,

$$\ln \left(\frac{W(N, x)}{2^N} \right) = -N \ln 2 + \ln(N!) - \ln \left(\frac{N+x}{2} \right)! - \ln \left(\frac{N-x}{2} \right)!, \quad (2.35)$$

Cada um dos dois últimos termos pode ser reescrito usando a definição do fatorial,

$$\begin{aligned}\ln\left(\frac{N+x}{2}\right)! &= \ln\left[\left(\frac{N}{2}\right)!\left(\frac{N}{2}+1\right)\left(\frac{N}{2}+2\right)\dots\left(\frac{N}{2}+\frac{x}{2}\right)\right], \\ &= \ln\left(\frac{N}{2}\right)! + \sum_{s=1}^{x/2} \ln\left(\frac{N}{2}+s\right). \\ \ln\left(\frac{N-x}{2}\right)! &= \ln\left(\frac{N}{2}\right)! - \sum_{s=1}^{x/2} \ln\left(\frac{N}{2}+1-s\right).\end{aligned}\tag{2.36}$$

O logaritmo da distribuição de probabilidade pode ser reescrito como,

$$\begin{aligned}\ln\left(\frac{W(N,x)}{2^N}\right) &= -N\ln 2 + \ln(N!) - \ln\left(\frac{N}{2}\right)! - \sum_{s=1}^{x/2} \ln\left(\frac{N}{2}+s\right) - \ln\left(\frac{N}{2}+1-s\right), \\ &= -N\ln 2 + \ln(N!) - 2\ln\left(\frac{N}{2}\right) - \sum_{s=1}^{x/2} \ln\left[\frac{(N/2+s)}{(N/2)+1-s}\right].\end{aligned}\tag{2.37}$$

Expandindo o logaritmo no último termo para $s \ll N/2$ até o termo linear $\ln(1+y) \cong y$ para $|y| \ll 1$, chegamos à essência da aproximação Gaussiana,

$$\begin{aligned}\ln\left[\frac{(N/2+s)}{(N/2)+1-s}\right] &= \ln\left[\frac{1+2s/N}{1-(2s/N)+(2/N)}\right], \\ &= \ln\left(1+\frac{2s}{N}\right) - \ln\left(1-\frac{2s}{N}+\frac{2}{N}\right), \\ &\cong \frac{4s}{N} - \frac{2}{N}.\end{aligned}\tag{2.38}$$

Com isso, o logaritmo da distribuição de probabilidade se simplifica para

$$\begin{aligned}\ln\left(\frac{W(N,x)}{2^N}\right) &\cong -N\ln 2 + \ln(N!) - 2\ln\left(\frac{N}{2}\right)! - \sum_{s=1}^{x/2} \left(\frac{4s}{N} - \frac{2}{N}\right), \\ &\cong -N\ln 2 + \ln(N!) - 2\ln\left(\frac{N}{2}\right)! - \frac{4}{N} \sum_{s=1}^{x/2} s + \frac{2}{N} \sum_{s=1}^{x/2} 1, \\ &\cong -N\ln 2 + \ln(N!) - 2\ln\left(\frac{N}{2}\right)! - \frac{4}{N} \frac{(x/2)(x/2+1)}{2} + \frac{x}{N}, \\ &\cong -N\ln 2 + \ln(N!) - 2\ln\left(\frac{N}{2}\right)! - \frac{x^2}{2N}.\end{aligned}\tag{2.39}$$

Isso leva à aproximação gaussiana da distribuição de probabilidade,

$$\frac{W(N,x)}{2^N} \cong \frac{1}{2^N} \frac{N!}{(N/2)!(N/2)!} \exp\left(-\frac{x^2}{2N}\right).\tag{2.40}$$

Usando a aproximação de Stirling para N grande,

$$N! \cong \sqrt{2\pi N} \left(\frac{N}{e}\right)^N,\tag{2.41}$$

o coeficiente na frente do exponencial pode então ser reescrito,

$$\frac{1}{2^N} \frac{N!}{(N/2)!(N/2)!} \cong \frac{1}{2^N} \frac{\sqrt{2\pi N} \exp(-N)}{(\sqrt{\pi N} (N/2)^{n/2} \exp(-N/2))^2} = \sqrt{\frac{2}{\pi N}}. \quad (2.42)$$

Levando à distribuição de probabilidade final para a conformação da cadeia polimérica,

$$\frac{W(N, x)}{2^N} \cong \sqrt{\frac{2}{\pi N}} \exp\left(-\frac{x^2}{2N}\right). \quad (2.43)$$

A distribuição de probabilidade P_{1d} pode ser definida como a probabilidade $P(N, x)dx$ de que o bêbado seja encontrado em um intervalo dx ao longo do eixo x . Essa função de distribuição de probabilidade difere da Eq. (2.34) por um fator de 2, resultando em,

$$P_{1d} = \frac{1}{\sqrt{2\pi N}} \exp\left(-\frac{x^2}{N}\right). \quad (2.44)$$

A distância típica ao quadrado do bêbado a partir da origem após N passos é determinada pelo deslocamento quadrático médio,

$$\langle x^2 \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 P_{1d}(N, x) dx = \frac{1}{\sqrt{2\pi N}} \int_{-\infty}^{\infty} x^2 \exp\left(-\frac{x^2}{N}\right) dx = N. \quad (2.45)$$

Portanto, a função de distribuição de probabilidade pode ser reescrita em termos do deslocamento quadrático médio,

$$P_{1d}(N, x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi \langle x^2 \rangle}} \exp\left(-\frac{x^2}{2\langle x^2 \rangle}\right). \quad (2.46)$$

Essa função tem um máximo em $x = 0$ e decai rapidamente para distâncias maiores do que o deslocamento quadrático médio ($x > \sqrt{\langle x^2 \rangle}$).

A função de distribuição de probabilidade para o deslocamento de uma caminhada aleatória unidimensional pode ser generalizada para caminhadas aleatórias tridimensionais. A probabilidade de uma caminhada, começando na origem do sistema de coordenadas, terminar após N passos, com cada passo de comprimento b , em uma posição R_x, R_y, R_z , dentro de um volume dR_x, dR_y, dR_z , é dada por

$$P_{3d}(N, \vec{R}) dR_x dR_y dR_z = P_{1d}(N, R_x) dR_x P_{1d}(N, R_y) dR_y P_{1d}(N, R_z) dR_z. \quad (2.47)$$

O deslocamento quadrático médio de uma caminhada aleatória a partir da origem é igual ao vetor de extremidade a extremidade de uma cadeia livremente articulada (FJC), com o número de monômeros N igual ao número de passos,

$$\langle R^2 \rangle = \langle R_x^2 \rangle + \langle R_y^2 \rangle + \langle R_z^2 \rangle = Nb^2. \quad (2.48)$$

Como cada eixo cartesiano é equivalente e apresenta caminhadas unidimensionais independentes,

$$\langle R_x^2 \rangle = \langle R_y^2 \rangle = \langle R_z^2 \rangle = \frac{Nb^2}{3}. \quad (2.49)$$

A função de distribuição de probabilidade unidimensional para os componentes de uma caminhada aleatória ao longo de cada um desses eixos pode ser obtida substituindo esses deslocamentos quadráticos médios na Eq. (2.44),

$$\begin{aligned} P_{1d}(N, R_x) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi\langle R_x^2 \rangle}} \exp\left(-\frac{R_x^2}{2\langle R_x^2 \rangle}\right), \\ &= \sqrt{\frac{3}{2\pi Nb^2}} \exp\left(-\frac{3R_x^2}{2Nb^2}\right). \end{aligned} \quad (2.50)$$

A função de distribuição de probabilidade para o vetor de extremidade a extremidade \vec{R} de uma cadeia linear ideal de N monômeros é o produto das três funções de distribuições independentes, conforme a Eq. (2.47),

$$\begin{aligned} P_{3d}(N, \vec{R}) &= \left(\frac{3}{2\pi Nb^2}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3(R_x^2 + R_y^2 + R_z^2)}{2Nb^2}\right), \\ &= \left(\frac{3}{2\pi Nb^2}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3\vec{R}^2}{2Nb^2}\right). \end{aligned} \quad (2.51)$$

Como função de cada componente cartesiano R_i do vetor de extremidade a extremidade \vec{R} , essa função de distribuição de probabilidade mantém uma forma simétrica ao longo dos três eixos. A média de cada componente é $\langle R_i \rangle = 0$. Como função da distância de extremidade a extremidade $R = |\vec{R}|$, essa função de distribuição de probabilidade pode ser reescrita em termos de coordenadas esféricas,

$$P_{3d}(N, R)4\pi R^2 dR = 4\pi \left(\frac{3}{2\pi Nb^2}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3R^2}{2Nb^2}\right) R^2 dR. \quad (2.52)$$

A distribuição de probabilidade para a distância de extremidade a extremidade R indica a probabilidade de encontrar o vetor de extremidade a extremidade \vec{R} dentro de uma casca esférica com raio entre R e $R + dR$. A aproximação gaussiana é válida apenas para vetores de extremidade a extremidade muito menores do que a extensão máxima da cadeia, ou seja, $|\vec{R}| \ll R_{max} = Nb$. Para $|\vec{R}| > Nb$, a Eq. (2.51) prediz uma probabilidade finita (embora exponencialmente pequena), o que é fisicamente irracional, pois uma cadeia real não pode ser esticada indefinidamente.

2.3.1.6 Energia livre de uma cadeia ideal

A entropia S de um sistema é definida como o produto da constante de Boltzmann k pelo logaritmo natural do número de estados acessíveis Ω . No contexto de uma cadeia livremente

articulada (FJC), que consiste de N monômeros e um vetor de extremidade a extremidade \vec{R} , $\Omega(N, R)$ representa o número de conformações possíveis. Portanto, a entropia pode ser expressa como função de N e \vec{R} ,

$$S(N, \vec{R}) = k \ln \Omega(N, \vec{R}). \quad (2.53)$$

A função de distribuição de probabilidade, P_{3d} , descreve a fração de todas as conformações cujo vetor de extremidade a extremidade se encontra entre \vec{R} e $\vec{R} + d\vec{R}$,

$$P_{3d}(N, \vec{R}) = \frac{\Omega(N, \vec{R})}{\int \Omega(N, \vec{R}) d\vec{R}}. \quad (2.54)$$

A relação entre a entropia de uma cadeia ideal e sua função de distribuição de probabilidade é dada por

$$S(N, \vec{R}) = k \ln P_{3d}(N, \vec{R}) + k \ln \left[\int \Omega(N, \vec{R}) d\vec{R} \right]. \quad (2.55)$$

Utilizando a equação da função de distribuição de probabilidade, a expressão para a entropia torna-se

$$S(N, \vec{R}) = -\frac{3}{2}k \frac{\vec{R}^2}{Nb^2} + \frac{3}{2}k \ln \left(\frac{3}{2\pi Nb^2} \right) + k \ln \left[\int \Omega(N, \vec{R}) d\vec{R} \right]. \quad (2.56)$$

Os dois últimos termos desta equação dependem apenas do número de monômeros N e são independentes do vetor de extremidade a extremidade \vec{R} , podendo ser representados como $S(N, 0)$,

$$S(N, \vec{R}) = -\frac{3}{2}k \frac{\vec{R}^2}{Nb^2} + S(N, 0). \quad (2.57)$$

A energia de Helmholtz F para a cadeia é a diferença entre a energia interna U e o produto da temperatura absoluta T pela entropia S ,

$$F(N, \vec{R}) = U(N, \vec{R}) - TS(N, \vec{R}). \quad (2.58)$$

Dado que a energia $U(N, \vec{R})$ de uma cadeia ideal é independente do vetor de extremidade a extremidade \vec{R} — pois os monômeros não interagem —, a energia livre torna-se

$$F(N, \vec{R}) = \frac{3}{2}KT \frac{\vec{R}^2}{Nb^2} + F(N, 0), \quad (2.59)$$

onde $F(N, 0)$ é a energia livre quando as extremidades da cadeia coincidem no mesmo ponto.

O número máximo de conformações de uma cadeia ideal ocorre quando $\vec{R} = 0$, implicando que a cadeia tem mais arranjos possíveis quando suas extremidades estão próximas

uma da outra, maximizando a entropia. À medida que \vec{R} aumenta, o número de conformações possíveis diminui, reduzindo a entropia e elevando a energia livre. A energia livre de uma cadeia ideal $F(N, \vec{R})$ cresce quadraticamente com o tamanho do vetor \vec{R} , sugerindo que a elasticidade entrópica segue a Lei de Hooke (RUBINSTEIN; COLBY, 2003). Para manter a cadeia estendida com um vetor de extremidade a extremidade fixo \vec{R} , forças iguais e opostas devem ser aplicadas nas extremidades, proporcionais a \vec{R} ,

$$f_x = \frac{\partial F(N, \vec{R})}{\partial R_x} = \frac{3kT}{Nb^2} R_x. \quad (2.60)$$

Essa força é linear em \vec{R} e age como uma mola elástica simples,

$$\vec{f} = \frac{3kT}{Nb^2} \vec{R}. \quad (2.61)$$

A constante de proporcionalidade $\frac{3kT}{Nb^2}$ é a constante de mola entrópica para uma cadeia ideal, variando com o número de monômeros N , o tamanho de cada monômero b , e a temperatura T . A natureza entrópica da elasticidade em polímeros os distingue de materiais como metais e cerâmicas, cuja deformação requer deslocamento de átomos de suas posições preferidas, sendo influenciada pela temperatura de maneira oposta aos polímeros. Na Eq. (2.61), a força necessária aumenta à medida que a cadeia é esticada, pois há menos conformações possíveis para maiores distâncias entre as extremidades. A dependência linear da força decorre da aproximação gaussiana, válida somente quando $|\vec{R}| \ll R_{max} = Nb$. Se a cadeia é esticada até $|\vec{R}| \approx R_{max}$, a relação torna-se não linear, com a força divergindo à medida que $|\vec{R}|$ se aproxima de R_{max} .

2.3.2 Cadeia Real

Os modelos de cadeias poliméricas ideais, como discutido na seção anterior, são fundamentais para a compreensão inicial do comportamento de polímeros. No entanto, na prática, as cadeias poliméricas não são completamente flexíveis nem livres de interações intermoleculares. Para uma descrição mais precisa e realista, é essencial considerar fatores como a exclusão de volume, a rigidez intrínseca das cadeias e as interações de longo alcance, como as forças eletrostáticas e de Van der Waals. No modelo de cadeia real, leva-se em conta que os monômeros ao longo da cadeia polimérica não podem ocupar o mesmo espaço simultaneamente, um efeito conhecido como exclusão de volume. Essa exclusão gera uma repulsão efetiva entre os segmentos da cadeia, resultando em uma cadeia mais estendida do que seria previsto por um modelo

ideal. Enquanto a cadeia ideal pode ser aproximada por uma caminhada aleatória simples, o modelo de cadeia real se assemelha a uma caminhada aleatória auto-evitante, na qual o caminhante (representando os monômeros) não pode retornar a uma região do espaço já ocupada anteriormente. Isso torna a caminhada mais restrita e representa melhor o comportamento físico dos polímeros em condições reais. Nesta seção, abordaremos apenas as propriedades básicas do modelo de cadeia real, sem entrar em detalhes mais complexos, para fornecer uma visão geral que contrastará com o modelo ideal discutido anteriormente.

2.3.2.1 *Exclusão de Volume*

No modelo de cadeia ideal, a distância quadrática média entre as extremidades da cadeia $\langle R^2 \rangle$ é linearmente proporcional ao número de monômeros N , com cada segmento da cadeia sendo tratado como um caminhante aleatório, sem interações entre si. Entretanto, em uma cadeia real, os monômeros ocupam espaço físico e, portanto, dois segmentos não podem ocupar o mesmo ponto no espaço simultaneamente. Esse fenômeno, conhecido como exclusão de volume, faz com que a cadeia polimérica seja mais estendida do que o previsto pelo modelo ideal. A exclusão de volume é uma interação repulsiva que aumenta a distância quadrática média entre as extremidades da cadeia. Para modelar essa interação e descrever o comportamento da cadeia real, introduzimos o expoente crítico de Flory, ν , que leva em conta o volume excluído por cada monômero (GENNES, 1979), resultando na seguinte expressão,

$$\langle R^2 \rangle = N^{2\nu} b^2. \quad (2.62)$$

Onde b é o comprimento de Kuhn, que é o comprimento efetivo de cada segmento. O expoente crítico de Flory, depende das interações entre os monômeros e o solvente em que o polímero está dissolvido. Em um bom solvente, onde as interações entre os segmentos da cadeia e o solvente são mais favoráveis do que as interações entre os próprios segmentos, o valor de ν é positivo, refletindo a expansão da cadeia. A exclusão de volume não apenas afeta o tamanho da cadeia, mas também modifica a distribuição das conformações possíveis, o que tem um impacto direto na entropia e, conseqüentemente, na energia livre do sistema.

2.3.2.2 *Rigidez da Cadeia*

No modelo de cadeia ideal, como o modelo de Cadeia Livremente Articulada (FJC), assume-se que a cadeia polimérica é completamente flexível, permitindo que os segmentos

consecutivos possam adotar qualquer orientação angular sem restrições. No entanto, essa suposição simplifica excessivamente a realidade para muitos polímeros, que apresentam rigidez intrínseca devido à estrutura química dos monômeros, às interações intramoleculares e às restrições geométricas, como ângulos de ligação e torções. Para descrever cadeias que possuem rigidez, o modelo *Worm-Like Chain* (WLC) é frequentemente utilizado. Embora seja um modelo idealizado, ele fornece uma representação mais realista para polímeros semiflexíveis, incorporando o efeito da rigidez na conformação da cadeia (KIERFELD *et al.*, 2004). Entretanto, quando se considera exclusão de volume junto com a rigidez, a situação se torna mais complexa, e a combinação desses efeitos geralmente não pode ser feita simplesmente multiplicando termos. Para descrever corretamente o comportamento de cadeias reais, onde ambos os efeitos são importantes, é necessário adotar abordagens mais avançadas.

Uma dessas abordagens é a Teoria de Escalonamento de De Gennes, que fornece uma estrutura teórica para entender como a conformação da cadeia muda em diferentes regimes de concentração e interação (GENNES, 1979). Segundo essa teoria, o raio de giração, R_g , de uma cadeia polimérica em um bom solvente escala com o número de monômeros N de acordo com,

$$R_g = N^{\nu} b, \quad (2.63)$$

onde o raio de giração, R_g , é uma medida do tamanho da cadeia que considera a distribuição dos monômeros ao redor do centro de massa da cadeia. Ele representa o "tamanho médio" da cadeia, ponderando cada monômero de acordo com sua distância ao centro de massa. Em essência, R_g fornece uma visão global de como os monômeros estão distribuídos no espaço, em vez de apenas medir a distância entre as extremidades da cadeia, como faz a distância de ponta a ponta.

De Gennes também analisou como as propriedades das cadeias poliméricas mudam conforme a concentração do polímero na solução varia, identificando diferentes regimes (diluído, semidiluído e concentrado) onde os efeitos de rigidez e exclusão de volume interagem de maneira complexa.

Para capturar todos esses efeitos em sistemas específicos, muitas vezes é necessário recorrer a simulações computacionais, como as simulações de Monte Carlo (MC) e Dinâmica Molecular (DM) (FRENKEL; SMIT, 2002). Essas simulações permitem modelar explicitamente as interações entre os monômeros e entre o polímero e o solvente, fornecendo uma maneira precisa de investigar o comportamento da cadeia polimérica real.

Nas simulações de Monte Carlo, amostras do espaço conformacional da cadeia são geradas de maneira probabilística, permitindo calcular propriedades como o raio de giração enquanto se considera explicitamente a exclusão de volume e a rigidez. Por outro lado, as simulações de Dinâmica Molecular seguem a evolução temporal das partículas da cadeia, permitindo a observação de como a cadeia responde a forças externas e como suas propriedades dinâmicas são influenciadas pela rigidez e exclusão de volume. Em simulações de DM, a exclusão de volume é naturalmente considerada, uma vez que as partículas são modeladas como esferas rígidas (ou elipses, etc.) que não podem se sobrepor. A rigidez pode ser incorporada através de potenciais que restringem os ângulos de ligação ou as torções.

2.3.2.3 *Energia Livre e Entropia em Cadeias Reais*

Em cadeias ideais, a energia livre é predominantemente governada pela entropia, uma vez que as interações entre os monômeros são ignoradas. No entanto, em cadeias reais, a situação é mais complexa devido à presença de interações de exclusão de volume, rigidez intrínseca e, em alguns casos, interações de longo alcance, como forças eletrostáticas e de Van der Waals. A energia livre F de uma cadeia real pode ser expressa levando em conta tanto a contribuição entálpica quanto a entrópica (RUBINSTEIN; COLBY, 2003),

$$F = U_{\text{interações}} - TS, \quad (2.64)$$

onde $U_{\text{interações}}$ inclui contribuições devido à exclusão de volume, rigidez e outras interações intermoleculares. Em um bom solvente, as interações de exclusão de volume fazem com que a cadeia se expanda, aumentando a energia livre em comparação com uma cadeia ideal. Por outro lado, a rigidez da cadeia, caracterizada pelo comprimento de persistência l_p , reduz o número de conformações disponíveis, o que diminui a entropia S do sistema.

2.3.2.4 *Estiramento de uma Cadeia Real*

O estiramento de uma cadeia polimérica envolve a aplicação de uma força externa que puxa as extremidades da cadeia, resultando em uma transição na conformação do polímero de um estado mais enrolado para um estado mais esticado. Nas cadeias ideais, o estiramento é governado principalmente pela entropia: à medida que a cadeia é esticada, o número de conformações disponíveis para os monômeros diminui, o que resulta em uma força restauradora que tende a resistir ao estiramento. Esse comportamento é geralmente descrito pela Lei de

Hooke para pequenas deformações, onde a força é linearmente proporcional à extensão. Já nas cadeias reais, a rigidez da cadeia desempenha um papel crucial na resposta ao estiramento. A rigidez faz com que a cadeia exiba uma resposta não linear à força aplicada, diferenciando-se significativamente do comportamento de uma cadeia ideal (RUBINSTEIN; COLBY, 2003).

Para um regime em que a força de estiramento é baixa, no início do estiramento a cadeia real ainda mantém parte de sua conformação enrolada. A resposta à força é não linear, pois a força deve superar a rigidez intrínseca da cadeia para começar a esticá-la significativamente. A rigidez gera correlações angulares entre os segmentos, dificultando o estiramento inicial. Para um regime de força de estiramento moderado, a cadeia real começa a se alinhar mais com a direção da força aplicada. Nesse regime, a cadeia exibe um comportamento de estiramento que combina tanto a resposta entropia-elástica quanto a rigidez. A força necessária para esticar a cadeia aumenta mais rapidamente. E sob forças elevadas, a cadeia se aproxima de um estado completamente esticado, onde os efeitos de exclusão de volume e rigidez se tornam mais pronunciados. A força necessária para continuar o estiramento aumenta drasticamente, pois a rigidez impõe uma resistência adicional ao alinhamento completo dos segmentos da cadeia.

Além da rigidez, a exclusão de volume é outro fator crítico no comportamento de estiramento de cadeias reais. A exclusão de volume afeta a distribuição de conformações possíveis e adiciona uma componente de energia associada às interações repulsivas entre segmentos próximos. Assim, à medida que a cadeia é esticada, a exclusão de volume aumenta a força necessária para continuar o estiramento (GENNES, 1979).

3 METODOLOGIA

3.1 Simulação Computacional

A simulação computacional, ou modelagem computacional, consiste na utilização de técnicas numéricas realizadas em computadores, permitindo reproduzir o funcionamento de praticamente qualquer ação do mundo real com algum nível de precisão. A principal vantagem da modelagem computacional é a possibilidade de simular e analisar fenômenos físicos que não podem ser tratados analiticamente, com menor custo e de maneira menos invasiva em relação aos experimentos reais reproduzidos em laboratório. Em alguns casos, o fenômeno físico não pode ser reproduzido em laboratório e pode apenas ser observado na natureza, mas ainda assim pode ser simulado computacionalmente, como, por exemplo, os fenômenos climáticos e astrofísicos. Uma vantagem crucial do uso de simulações é a praticidade e rapidez para realizar diferentes configurações internas do sistema através de pequenas modificações, enquanto nos experimentos em laboratório somente os parâmetros macroscópicos são controlados. A comparação entre os resultados numéricos e experimentais permite testar modelos físicos que melhor descrevem o fenômeno de interesse. Sistemas biológicos, por exemplo, podem ser estudados computacionalmente através de modelos da mecânica quântica, mecânica clássica ou mecânica estatística, frequentemente com o uso de equações não lineares que não podem ser resolvidas analiticamente, exceto em casos especiais (MELLER *et al.*, 2001).

Simulações computacionais podem ser entendidas como um processo amplo, buscando descrever o comportamento do sistema, desenvolver teorias e hipóteses e utilizar o próprio modelo para prever comportamentos futuros. Existem diversas técnicas e algoritmos destinados a simulações em nível atômico-molecular. Dentro desse contexto, uma das mais utilizadas é o método de Dinâmica Molecular (DM), que consiste em modelar a evolução temporal de um conjunto de átomos, moléculas ou partículas interagindo entre si e obedecendo às equações de movimento de Newton. Esse método numérico possibilita estimar as posições e as velocidades de cada átomo, molécula ou partícula em um instante futuro do tempo em uma ampla variedade de processos físicos. Por exemplo, essas simulações são capazes de descrever importantes processos biomoleculares, como aqueles que apresentam mudanças conformacionais em polímeros (KARPLUS; MCCAMMON, 2002).

3.2 Dinâmica Molecular

A simulação de Dinâmica Molecular (DM) é baseada nos fundamentos da Mecânica Newtoniana e fornece informações sobre o comportamento microscópico dos átomos que compõem o sistema em função do tempo, através da integração numérica das equações de movimento (NAMBA *et al.*, 2008). A partir dessas informações, as propriedades macroscópicas como pressão, energia interna, volume, temperatura, entropia e energia livre podem ser determinadas pela mecânica estatística. Na DM, as interações entre os átomos do sistema são definidas pelos potenciais de interação, que possibilitam o cálculo das forças que atuam sobre cada átomo. O conjunto dos potenciais interatômicos é chamado de campo de força.

Nas simulações de DM, a evolução temporal de um conjunto de partículas interagentes é feita pela integração numérica das equações de movimento de Newton. Para um sistema com N partículas, a força resultante em uma determinada partícula i de massa m_i pode ser escrita como,

$$\vec{F}_i = \sum_{j=1}^N \vec{F}_{i,j} = m_i \vec{a}_i, \quad (3.1)$$

onde $\vec{F}_{i,j}$ é a força de interação entre as partículas i e j e o somatório é feito sobre todas as partículas do sistemas com exceção de i nos permite calcular sua aceleração da seguinte forma,

$$\vec{a}_i = \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2}. \quad (3.2)$$

Se as forças que atuam em um corpo i são conservativas, a energia total do sistema, dada pela soma da energia cinética com a energia potencial, se conserva e temos a seguinte relação,

$$\vec{F}_i = - \frac{\partial V}{\partial \vec{r}_i} \quad (3.3)$$

onde V é a energia potencial do sistema. Um conjunto completo dos potenciais de interação entre as partículas é chamado de campo de força. Ou seja, com as posições de todas as partículas do sistema, podemos calcular todas as interações através do potencial $V(r)$. Em seguida, a força resultante e, portanto, a aceleração de cada partícula é calculada. Finalmente, aplicamos tratamentos da cinemática para conhecer as novas posições das partículas dado um intervalo de tempo.

3.2.1 Campo de Força

O conjunto completo dos potenciais de interação entre as partículas de um sistema é denominado campo de força (GUNSTEREN; BERENDSEN, 1990). De maneira geral, em sistemas moleculares, devemos considerar tanto forças intermoleculares quanto intramoleculares. Forças intramoleculares ocorrem da interação entre os átomos que compõem a molécula. As forças intermoleculares, por outro lado, são exercidas em decorrência da interação entre diferentes moléculas. Assim, a energia potencial total do sistema, $V(r)$, é descrita como a soma de vários termos de energia, como mostra a Eq. (3.4), incluindo contribuições para átomos ligados (comprimentos, V_l e ângulos de ligação, V_θ) e termos para átomos não ligados (interações de van der Waals, V_{vdw} , e de Coulomb, V_{elet}),

$$V(r) = \sum V_l + \sum V_\theta + \sum V_{vdw} + \sum V_{elet}. \quad (3.4)$$

Em sistemas moleculares que envolvem um conjunto de quatro átomos, devemos incluir um termo V_ϕ na Eq. (3.4), referente ao chamado potencial impróprio, também conhecido como diedros ou potenciais de torção, que descreve a energia associada à rotação de um conjunto de quatro átomos em torno de um ângulo diedro em uma molécula.

As interações entre pares de átomos não ligados covalentemente são descritas por potenciais compostos pelos termos de van der Waals e o termo eletrostático, representados normalmente pelos potenciais de Lennard-Jones, Eq. (3.5), e de Coulomb, Eq. (3.6),

$$V_{vdw} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right], \quad (3.5)$$

onde ϵ_{ij} é a profundidade do potencial entre a barreira atrativa e a repulsiva, e σ_{ij} é a distância finita na qual o potencial interpartícula é zero, e

$$V_{elet} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}}, \quad (3.6)$$

onde q_i e q_j correspondem à magnitude das cargas pontuais de cada átomo, r_{ij} à distância entre as cargas, ϵ_0 à permissividade do vácuo e ϵ_r à constante dielétrica relativa do meio. Em suma, a escolha do campo de força depende do sistema e das propriedades que desejamos estudar. No caso de sistemas biomoleculares, os algoritmos de campos de força mais utilizados são *CHARMM* (BROOKS *et al.*, 1983), *GROMOS* (GUNSTEREN; BERENDSEN, 1987), *AMBER* (WEINER *et al.*, 1986), entre outros.

Uma vez definido o campo de força, é possível calcular as forças que atuam sobre cada átomo, calculando-se a derivada primeira da energia potencial, obtida do campo de força escolhido, em relação às posições desses átomos. Integrando as equações de movimento, podemos obter as velocidades e, assim, as mudanças nas posições dos átomos, permitindo encontrar a energia potencial e a energia cinética do sistema. Realizando esse procedimento sucessivamente, obtemos então a trajetória de cada átomo do sistema.

3.2.2 Integração das equações de movimento

Para resolver numericamente as equações de movimento do sistema, podemos fazer uso de alguns métodos, como o método de Verlet (VERLET, 1967), o método de Beeman (BEEMAN, 1976) e o método *Leap-frog* (HOCKNEY, 1970). Neste trabalho, aplicamos o método de Verlet, que explicaremos a seguir.

3.2.2.1 Método de Verlet

O método de verlet consiste em um algoritmo baseado no método de diferenças finitas, no qual utiliza as posições e acelerações dos átomos no tempo t e as posições do passo anterior, $r(t - \Delta t)$, para determinar as novas posições no tempo $r(t + \Delta t)$. Para isso, iremos expandir em série de Taylor as funções $r(t - \Delta t)$ e $r(t + \Delta t)$ em torno de t ,

$$\vec{r}(t - \Delta t) = \vec{r}(t) - \Delta t \dot{\vec{r}}(t) + \frac{\Delta t^2}{2!} \ddot{\vec{r}}(t) - \frac{\Delta t^3}{3!} \dddot{\vec{r}}(t) + O(\Delta t^4), \quad (3.7)$$

e

$$\vec{r}(t + \Delta t) = \vec{r}(t) + \Delta t \dot{\vec{r}}(t) + \frac{\Delta t^2}{2!} \ddot{\vec{r}}(t) + \frac{\Delta t^3}{3!} \dddot{\vec{r}}(t) + O(\Delta t^4). \quad (3.8)$$

Somando as Equações (3.7) e (3.8), substituindo $\ddot{\vec{r}}(t) = \vec{a}(t)$ e isolando $\vec{r}(t + \Delta t)$ teremos,

$$\vec{r}(t + \Delta t) = 2\vec{r}(t) - \vec{r}(t - \Delta t) + \vec{a}(t)\Delta t^2 + O(\Delta t^4). \quad (3.9)$$

Para encontrarmos os valores das velocidades das partículas, devemos utilizar as expansões de $r(t - \Delta t)$ e $r(t + \Delta t)$ até segunda ordem,

$$\vec{r}(t - \Delta t) = \vec{r}(t) - \Delta t \dot{\vec{r}}(t) + \frac{\Delta t^2}{2!} \ddot{\vec{r}}(t) + O(\Delta t^3), \quad (3.10)$$

e

$$\vec{r}(t + \Delta t) = \vec{r}(t) + \Delta t \dot{\vec{r}}(t) + \frac{\Delta t^2}{2!} \ddot{\vec{r}}(t) + O(\Delta t^3). \quad (3.11)$$

Subtraindo as Eqs.(3.11) e (3.10), substituindo $\dot{\vec{r}}(t) = \vec{v}(t)$ e isolando $\vec{v}(t)$,

$$\vec{v}(t) = \frac{\vec{r}(t + \Delta t) - \vec{r}(t - \Delta t)}{2\Delta t} + O(3), \quad (3.12)$$

que pode ser utilizado para calcular a velocidade das partículas ao longo do tempo.

3.2.3 *Ensemble estatístico*

Chama-se ensemble o conjunto de configurações e propriedades que representam o estado do sistema mantidas constantes durante a integração das equações de movimento de Newton (ALLEN, 2004). Em simulações de DM, é necessário conhecer qual ensemble estatístico representa, de forma mais realista, o fenômeno físico estudado. As opções de ensemble, os mais comuns são (HUANG, 2008):

- Microcanônico (ou NVE) onde o número de partículas, o volume e a energia total do sistema são conservados;
- Canônico (ou NVT) onde o número de partículas, o volume e a temperatura são constantes;
- Grand-canônico (ou μVT) onde o potencial químico, o volume e a temperatura são mantidos constantes;
- Isobárico-isoentalpico (ou NPH) onde o número de partículas, a pressão e a entalpia são constantes e
- Isotérmico-isobárico (ou NPT), onde o número de partículas, a pressão e a temperatura são constantes.

3.2.4 *Condições iniciais, minimização de energia e termalização*

Para resolver as equações de movimento em simulações de DM, é necessário especificar as posições e velocidades iniciais dos átomos que constituem o sistema, bem como a geometria da caixa de simulação. Geometrias tridimensionais comumente utilizadas são cúbicas, paralelepípedicas e octaédricas truncadas (NAMBA *et al.*, 2008). A fim de evitar vieses impostos pelas condições iniciais escolhidas arbitrariamente, é necessário realizar um processo numérico chamado de termalização, que consiste em resolver as equações de movimento por um determinado intervalo de tempo, minimizando a energia total do sistema. Essa minimização de energia é uma técnica que busca encontrar o conjunto de coordenadas que minimizam a energia mecânica do sistema. Os algoritmos de minimização mais comuns são o método *steepest descent* (ARFKEN *et al.*, 1985) e o método dos gradientes conjugados (HESTENES; STIEFEL,

1952). A finalização dessa etapa ocorre quando o sistema entra em equilíbrio termodinâmico, permitindo gerar as trajetórias dos átomos e calcular as propriedades de interesse para o sistema.

3.2.5 *Constraints moleculares*

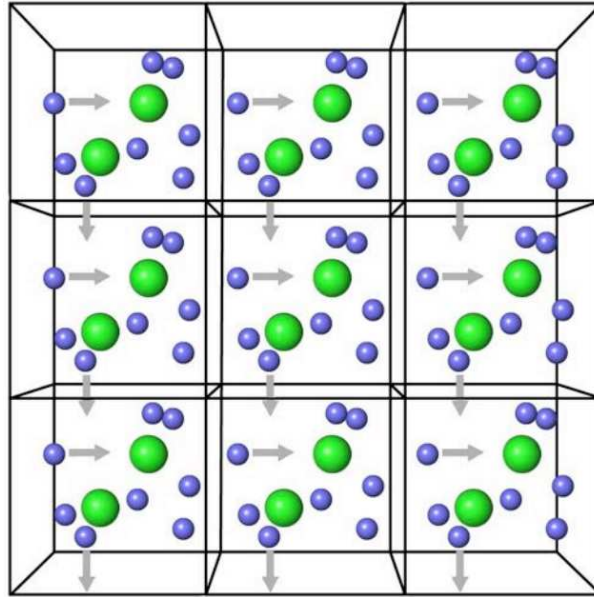
Forças intramoleculares geralmente apresentam uma ordem de magnitude maior que as forças intermoleculares, resultando em movimentos vibracionais mais rápidos que os translacionais e rotacionais (NAMBA *et al.*, 2008). Isso implica em um aumento do tempo de cálculo e, conseqüentemente, do tempo da simulação. Para contornar esse problema, podemos “congelar” os movimentos mais rápidos, restringindo os graus de liberdade dos movimentos que ocorrem com mais frequência, aumentando a eficiência numérica através da utilização de um passo temporal maior na integração das equações de movimento sem alterar o comportamento físico do sistema (GUNSTEREN; BERENDSEN, 1977). Existem vários métodos usados para realizar constraints moleculares, sendo os mais utilizados os algoritmos *shake* (ALLEN, 1987; CICCOTTI *et al.*, 1982), *rattle* (ANDERSEN, 1983) e *lincs* (HESS *et al.*, 1997).

3.2.6 *Condições periódicas de contorno*

O grande número de átomos envolvidos em simulações de DM pode ocasionar efeitos de superfície indesejáveis. A maneira mais eficiente de eliminar esses efeitos é utilizando condições periódicas de contorno apropriadas (FRENKEL; SMIT, 2002). Nessa técnica, a caixa da simulação é replicada lateralmente em todas as suas dimensões, de forma periódica. Quando um átomo se move na caixa original, sua imagem periódica em uma das caixas replicadas se move da mesma maneira. Caso um átomo saia da caixa principal, uma de suas imagens entrará pela face oposta com o mesmo vetor velocidade. Assim, o número de átomos da caixa central e do sistema é mantido constante. A Fig. 11 (VERLI, 2014) ilustra a funcionalidade das condições periódicas de contorno para uma caixa cúbica.

A utilização das condições periódicas de contorno requer uma atenção adicional no cálculo de todas as forças exercidas sobre cada átomo do sistema. Isso porque, se um sistema contém N átomos onde o potencial é expresso como a soma das interações entre pares de átomos, então as interações com as partículas das caixas imagem também devem que ser incluídas nessa soma. Contudo, essa inclusão resultará em uma soma com infinitos termos (NAMBA *et al.*, 2008). Para resolver essa questão, podemos empregar o procedimento denominado convenção da imagem mínima (FRENKEL; SMIT, 2002). Nesse procedimento aplicamos um “trucamento”

Figura 11 – Representação das condições periódicas de contorno em uma simulação por DM. A caixa principal da simulação é replicada de forma periódica em todas as suas dimensões.



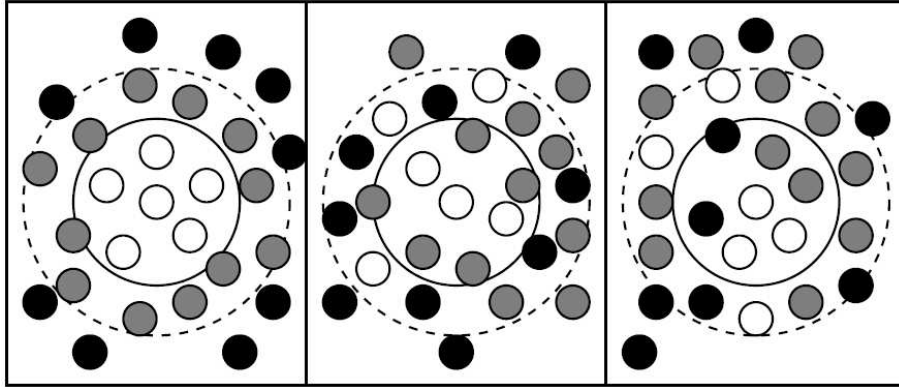
Fonte: Verli (2014, p. 180).

no potencial em um raio de corte esférico, geralmente da ordem de $L/2$, sendo L o comprimento da caixa de simulação, evitando então as interações dos átomos com a sua própria imagem ou com um mesmo átomo duas vezes.

3.2.7 Lista de vizinhos

Em simulações de DM, o cálculo das forças sobre cada átomo do sistema consome bastante tempo computacional, pois, em um sistema com N átomos, o tempo necessário para examinar todos os pares é proporcional a $\frac{N(N-1)}{2}$ e para cada par devemos considerar pelo menos r_{ij}^2 (ALLEN, 2004). Entretanto, algumas técnicas computacionais podem ser aplicadas para reduzir o custo computacional, como o uso de um raio de corte no potencial e uma lista de vizinhos, conforme proposta por Verlet (VERLET, 1967). A primeira técnica considera uma esfera de influência no potencial fora da qual as interações são irrelevantes quando a distância entre pares é maior que um raio de corte r_c . A segunda técnica consiste em uma lista construída no início da simulação, contendo os vizinhos de cada partícula dentro de uma região um pouco maior do que a esfera definida pelo raio de corte. Nas próximas etapas da simulação, apenas os átomos que aparecem na lista serão considerados no cálculo das forças exercidas por cada átomo, evitando cálculos desnecessários e aumentando a eficiência computacional. A lista de vizinhos precisa ser reconstruída dentro de um intervalo de tempo não muito grande, mas também não

Figura 12 – Representação da construção da lista de vizinhos de Verlet. O raio de corte do potencial é representado pelo círculo sólido e o raio da lista de vizinhos é representado pelo círculo tracejado. Na primeira parte da figura, as bolinhas brancas representam as partículas que estão dentro do raio de corte do potencial e dentro do raio da lista de vizinhos, as cinzas representam as partículas que estão incluídas apenas na lista de vizinhos e as pretas as partículas fora de ambas as listas. Com o passar do tempo, as partículas irão assumir outras posições e as listas devem ser atualizadas.



Fonte: Allen *et al* (2004, p. 11).

muito curto. A Fig. 12 (ALLEN, 2004) representa a busca por vizinhos próximos de um átomo.

3.3 Software LAMMPS

O *Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator* (LAMMPS) é um software livre gratuito de código-fonte aberto para simulações de dinâmica molecular, desenvolvido na década de 1990 sob um acordo cooperativo de pesquisa e desenvolvimento entre dois laboratórios do Departamento de Energia dos Estados Unidos: o *Sandia National Laboratories* e o *Lawrence Livermore National Laboratory*, e outros três laboratórios de empresas do setor privado. Atualmente, o software é mantido e distribuído por pesquisadores do *Sandia National Laboratories* e da *Temple University* sob os termos da Licença Pública GNU. O LAMMPS foi originalmente projetado para ser utilizado em sistemas de processamento paralelo, utilizando técnicas de decomposição espacial para dividir o domínio da simulação em pequenos domínios, que são atribuídos a processadores diferentes para processamento paralelo. Através da técnica *Message Passing Interface* (MPI), o uso de múltiplos processadores é feito de maneira eficiente. O LAMMPS também possibilita ao usuário opções de comandos que permitem o uso de placas de vídeo GPUs no processamento das simulações (FALK *et al.*, 2016). Para aumentar a eficiência computacional, o LAMMPS utiliza o método de verificação da lista de vizinhos para mapear as partículas do sistema.

O LAMMPS é atualmente utilizado para modelar o comportamento de um conjunto

de partículas em estado líquido, sólido ou gasoso, sistemas atômicos, poliméricos, biológicos, metálicos e granulares, usando uma variedade de campos de potenciais e condições de contorno. Esses sistemas podem ser compostos por apenas algumas partículas até milhões ou bilhões de partículas. O software integra numericamente as equações de movimento de Newton para um sistema composto de átomos, moléculas ou partículas macroscópicas que interagem entre si através de forças de curto ou longo alcance. Para executar uma simulação usando o LAMMPS, é necessário escrever uma série de comandos em um *script* de entrada, que normalmente possui as seguintes partes: inicialização, definição do sistema, configurações da simulação, visualização e execução da simulação. É possível que algumas dessas etapas sejam desnecessárias em algum *script* e a ordem pode ser alterada. Por exemplo, as partes 3 e 5 podem ser repetidas. Ou seja, podemos rodar a simulação, depois mudar algumas configurações, rodar outra simulação e assim por diante, ou a parte 4 pode ser omitida. A seguir, detalhamos cada uma dessas etapas.

1. Inicialização: Na primeira seção do *script* se deve indicar o tipo de simulação que será executada, especificando as informações básicas do sistema, como estilo dos átomos (definindo se estamos trabalhando com um sistema molecular, sistema com ou sem cargas, corpos rígidos etc.), a dimensão do problema (em 2 ou 3 dimensões), as unidades de medida, como os átomos vão interagir entre si (definindo o potencial de interação) e as condições de contorno (que podem ser periódicas ou não).
2. Definição do Sistema: Na segunda seção do *script* são determinados a topologia molecular dos átomos que serão utilizados, suas massas, posições e velocidades iniciais e o tamanho da caixa de simulação.
3. Configurações da Simulação: Depois que os átomos e a topologia molecular são definidos, se deve especificar os coeficientes do campo de força, parâmetros da simulação e opções de saída. Nesta etapa, são definidos qual método de integração das equações de movimento será utilizado, o tamanho do *timestep*, o raio de corte da lista de vizinhos, a definição do ensemble termodinâmico, se será utilizado ou não o equilíbrio de cargas do sistema e quais propriedades serão calculadas e extraídas (podendo extrair várias propriedades a cada *timestep*, tanto individualmente, para cada átomo, como para todo o sistema).
4. Visualização: Nesta parte, se pode pedir ao LAMMPS que imprima algumas informações termodinâmicas, como temperatura e energia, a cada N passos no tempo definidos pelo usuário.
5. Rodar a Simulação: Nesta parte, a simulação é executada e pode-se realizar uma mini-

mização de energia do sistema, ajustando as coordenadas e velocidades dos átomos que estão muito próximos uns dos outros até que um dos critérios de parada seja atingido. Por padrão, o LAMMPS usa o algoritmo de gradiente conjugado (CG).

Para visualizar as propriedades, utilizamos um programa compatível com os arquivos de saída gerados pelo LAMMPS, permitindo a visualização e análise de dados de simulações atomísticas. Os programas gratuitos mais utilizados para essa finalidade são o *Visual Molecular Dynamics* (VMD) (HUMPHREY *et al.*, 1996) e o *Open Visualization Tool* (OVITO) (STUKOWSKI, 2015).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste trabalho, investigamos as propriedades elásticas de um pequeno polímero hidrofílico, o polietilenoglicol (PEG) contendo 10 segmentos de unidades repetitivas. Utilizando o software de Dinâmica Molecular LAMMPS, aplicamos inicialmente uma força constante de alongamento em ambas as extremidades do polímero e medimos a variação de seu comprimento ao longo do tempo. Fazemos isso para diferentes magnitudes da força. Posteriormente, aplicamos uma outra condição de contorno onde a força aumenta linearmente com o tempo. Precisamente, aumentamos a força de 0 a $10,07 \text{ kcal/mol}/\text{Å}$, o que é equivalente a uma mudança de 0 pN a 700 pN , ao decorrer da simulação. Medimos novamente a variação do comprimento do PEG e sua energia interna durante a aplicação da força. E, por fim, através da integração da relação força-extensão, calculamos a variação da energia livre (F) e a entropia (S) do polímero durante a aplicação da força variável. Para avaliar o efeito do meio nos resultados, consideramos duas condições físicas: na primeira, o polímero está imerso em um reservatório de água com temperatura constante; na segunda, ele se encontra no vácuo.

4.1 Parâmetros da simulação

Ao longo de toda a simulação, utilizamos o sistema de unidades "real", onde as massas são expressas em gramas por mol (g/mol), as distâncias em Ångstrons (Å), o tempo em femtossegundos (fs), a temperatura em Kelvin (K), e as energias em quilocalorias por mol ($kcal/mol$). O estilo de átomos do nosso sistema é definido como "full", permitindo que cada átomo seja caracterizado por uma massa e uma carga. Esses átomos podem formar moléculas através de ligações, ângulos, diédros e interações impróprias.

Para modelar as interações entre os átomos, adotamos o estilo de ligação "harmonic", que trata as ligações atômicas como molas harmônicas, retornando a energia potencial à medida que os átomos se afastam da distância de equilíbrio. Os estilos dos ângulos e diédros são definidos como "charmm", baseados no campo de força CHARMM. Esse campo de força modela não apenas as interações entre as moléculas de PEG, mas também as interações entre as moléculas de água e as moléculas de PEG.

Os átomos no sistema interagem através do potencial de Lennard-Jones (LJ) e das interações coulombianas. Ambos os tipos de interação utilizam um raio de corte de 12 Å , mas de maneiras distintas. Para as interações de Lennard-Jones, apenas os átomos que estão a uma

distância menor ou igual ao raio de corte interagem entre si; as interações fora desse alcance são negligenciadas. Por outro lado, nas interações coulombianas, as interações dentro do raio de corte são calculadas diretamente, enquanto as interações entre átomos a distâncias superiores ao raio de corte são tratadas no espaço recíproco, utilizando métodos como o PPPM (Particle-Particle Particle-Mesh). Este método é especialmente eficaz para calcular interações de longo alcance em sistemas com partículas carregadas, como no caso da água.

No nosso sistema as moléculas de água são definidas pelo modelo "TIP4P". Esse modelo descreve a água como uma entidade de quatro pontos, onde três correspondem aos átomos físicos de hidrogênio e oxigênio, e o quarto é uma carga fictícia localizada ao longo da bissetriz do ângulo H-O-H, fora do centro geométrico da molécula. As interações entre as moléculas são modeladas pelo potencial de Lennard-Jones, aplicado apenas ao átomo de oxigênio, enquanto os átomos de hidrogênio têm interações puramente eletrostáticas. O modelo fixa o ângulo H-O-H em $104,52^\circ$ e a distância de ligação O-H em $0,9572^\circ \text{ \AA}$, valores próximos dos experimentais (JORGENSEN *et al.*, 1983).

Já a molécula do PEG é construída utilizando um gerador de PEG baseado no campo de força CHARMM. O campo de força CHARMM calcula a energia interna total de um sistema molecular como a soma de várias contribuições energéticas, que podem ser divididas em termos de interações ligadas e não ligadas (BROOKS *et al.*, 2009). Para as interações ligadas, temos alguns tipos distintos. São eles:

Energia de Ligação: Modelada como uma mola harmônica, onde a energia é proporcional ao quadrado do deslocamento da distância de ligação (distância entre dois átomos ligados) em relação à distância de equilíbrio,

$$E_{ligacao} = \sum_{ligacoes} k_b (r - r_0)^2, \quad (4.1)$$

onde k_b é a constante de força da ligação, r é a distância atual da ligação, e r_0 é a distância de equilíbrio.

Energia de Ângulo: Similar à energia de ligação, mas aplicada ao ângulo formado por três átomos conectados,

$$E_{angulo} = \sum_{angulos} k_\theta (\theta - \theta_0)^2, \quad (4.2)$$

onde k_θ é a constante de força do ângulo, θ é o ângulo atual, e θ_0 é o ângulo de equilíbrio.

Energia de Diédrio: Descreve a rotação ao longo da ligação central de quatro átomos conectados (diédrio). Esta energia tem uma forma mais complexa, com uma função periódica,

$$E_{diedro} = \sum_{diedros} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)], \quad (4.3)$$

onde V_n é a constante de força do diédrio, n é a periodicidade, ϕ é o ângulo diédrico, e γ é o deslocamento de fase.

Interação Urey-Bradley: Um termo adicional que considera a interação direta entre os dois átomos exteriores em um ângulo (não comumente usada em todos os campos de força, mas incluída no CHARMM para melhorar a precisão),

$$E_{UreyBradley} = \sum_{UreyBradley} k_{ub}(S - S_0)^2, \quad (4.4)$$

onde S é a distância entre os dois átomos e S_0 é a distância de equilíbrio.

E para as interações não ligadas temos:

Potencial de Lennard-Jones (LJ): Descreve as interações van der Waals entre átomos que não estão diretamente ligados. Tem um termo atrativo e um termo repulsivo,

$$E_{LJ} = \sum_{i < j} \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right], \quad (4.5)$$

onde ϵ_{ij} é a profundidade do poço potencial e σ_{ij} é a distância na qual o potencial é zero.

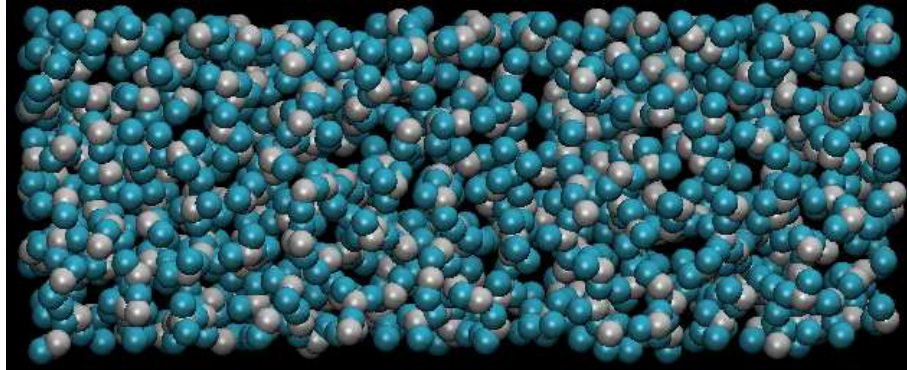
Interações Coulombianas: Modela as interações eletrostáticas entre todas as cargas no sistema,

$$E_{Coulomb} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}, \quad (4.6)$$

onde q_i e q_j são as cargas dos átomos i e j , r_{ij} é a distância entre eles, e ϵ_0 é a constante de permissividade elétrica no vácuo.

Ao realizar uma simulação de dinâmica molecular usando o CHARMM, todos esses termos são calculados a cada passo de simulação para determinar as forças atuantes nos átomos

Figura 13 – Reservatório de água. A cor branca representa o átomo de oxigênio e a azul o átomo de hidrogênio. O tamanho de ambos os átomos foi reduzido para melhorar a visualização.



Fonte: Elaborado pelo autor.

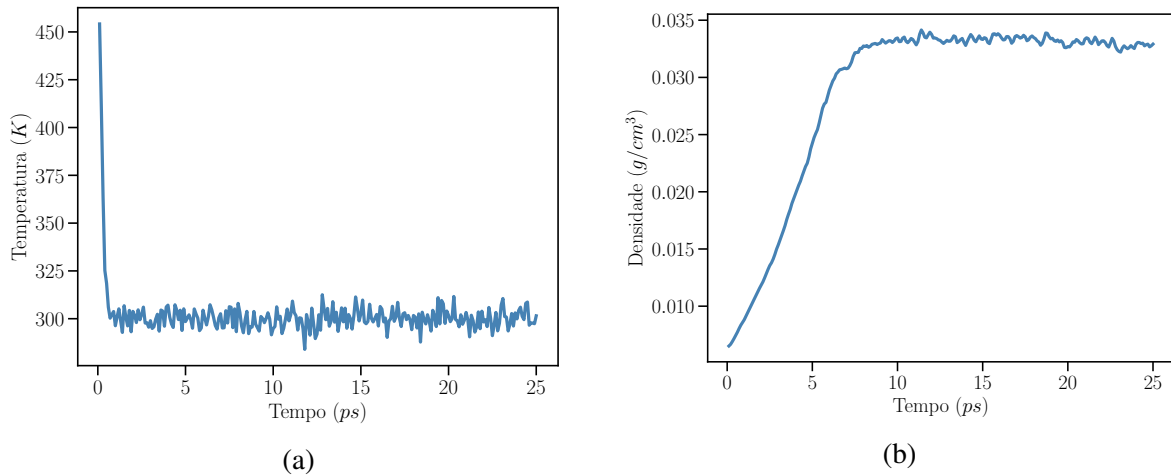
e, conseqüentemente, a evolução temporal do sistema. O CHARMM é particularmente apreciado por sua capacidade de equilibrar precisão e eficiência computacional, permitindo simulações realistas de sistemas biológicos e materiais moleculares. Dessa forma, ele fornece uma descrição detalhada das interações atômicas, que é crucial para entender processos bioquímicos e propriedades físicas em nível molecular.

4.2 Definição do reservatório de água

Inicialmente, definimos uma caixa de simulação tridimensional com dimensões de $8 \times 3 \times 3 \text{ nm}^3$, garantindo espaço suficiente para acomodar todos os tipos de átomos envolvidos na simulação (oxigênio, hidrogênio e o PEG), bem como todos os tipos de ligações, ângulos e diédros. Também incluímos um arquivo de parâmetros que contém informações essenciais, como massas atômicas, energias de interação, distâncias de equilíbrio de ligação, entre outros.

Para modelar as moléculas de água, utilizamos o modelo *H2OTip4p* e criamos aleatoriamente 700 moléculas de H_2O com o comando *create-atoms*. Devido à natureza aleatória da criação das moléculas, é necessário eliminar sobreposições, pois moléculas excessivamente próximas podem gerar interações não físicas e causar erros numéricos. Para resolver esse problema, utilizamos o comando *delete-atoms* para remover qualquer átomo de água sobreposto em um raio de 2 Å. Além disso, aplicamos o algoritmo *shake* para restringir as ligações O-H e os ângulos H-O-H, preservando a geometria das moléculas de água rígidos durante a simulação. Para equilibrar o sistema, utilizamos o ensemble NPT, que mantém a temperatura constante em 300 K e a pressão isotrópica em 1 atm, com constantes de relaxamento de 100 fs para a temperatura e 1.000 fs para a pressão.

Figura 14 – Comportamento da (a) temperatura e da (b) densidade do reservatório de água durante a fase de termalização.



Fonte: Elaborado pelo autor.

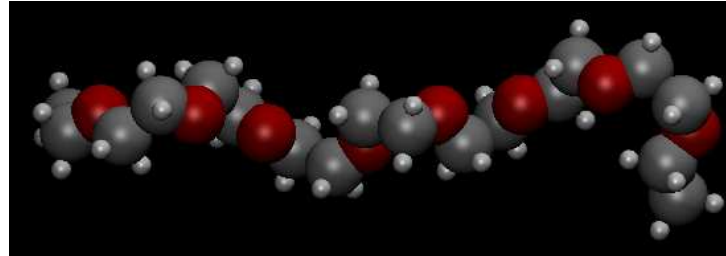
Por fim, definimos o passo de tempo como 1 *fs* e executamos a simulação com um tempo total de 25.000 passos de tempo, totalizando 25 *ps*. Ao final da simulação, o estado final das moléculas de água é impresso no arquivo "H2O.data", que será utilizado posteriormente quando incluirmos o polímero. Na Fig. 13, é possível observar a caixa de simulação contendo as moléculas de água. Podemos observar a termalização do sistema na Fig. 14, onde a temperatura e a densidade do reservatório de água são calculados e impressos a cada 100 passos de simulação.

4.3 Definição do PEG

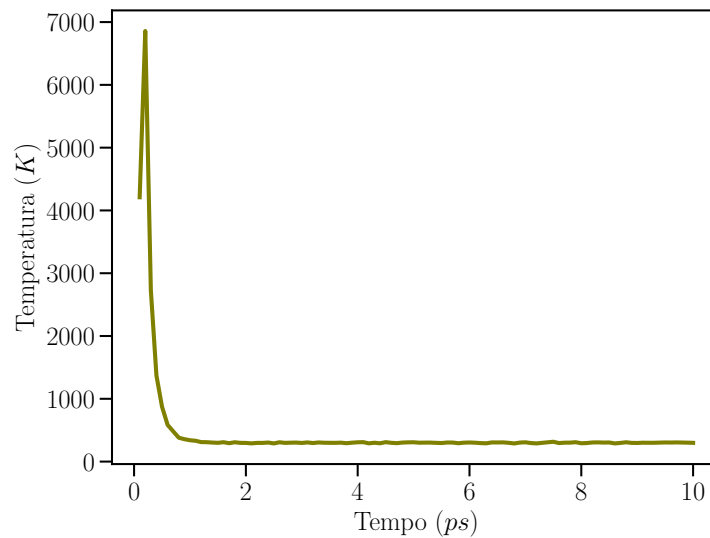
Para modelar o PEG em uma caixa vazia, precisamos incluir um comando chamado *special-bonds* na inicialização do *script* que desativa as interações de Lennard-Jones e Coulomb entre os átomos que são os primeiros e segundos vizinhos na mesma molécula, garantindo que essas interações não interfiram com as forças de ligação diretamente aplicadas entre os átomos conectados. Além disso, para os átomos que são terceiros vizinhos, apenas metade das interações de Lennard-Jones e Coulomb é considerada, refletindo mais precisamente a realidade física onde essas interações são parcialmente compensadas pela estrutura do polímero. Essa abordagem assegura que a simulação represente de forma realista o comportamento intramolecular do PEG, evitando distorções nas propriedades físicas simuladas.

Em seguida, criamos um arquivo contendo todos os parâmetros iniciais das moléculas de PEG, incluindo átomos, ligações, cargas, entre outros, os quais foram preparados usando o gerador de PEG. Posteriormente, realizamos uma minimização de energia para encontrar uma

Figura 15 – (a) Imagem ilustrativa do PEG. Os átomos de carbono estão na cor cinza, os átomos de oxigênio em vermelho e os átomos de hidrogênio em branco. O tamanho dos átomos foi reduzido para melhorar a visualização. (b) Comportamento da temperatura da molécula PEG.



(a)



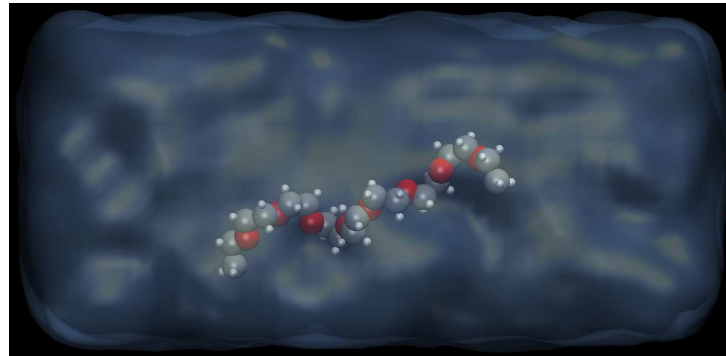
(b)

Fonte: Elaborado pelo autor.

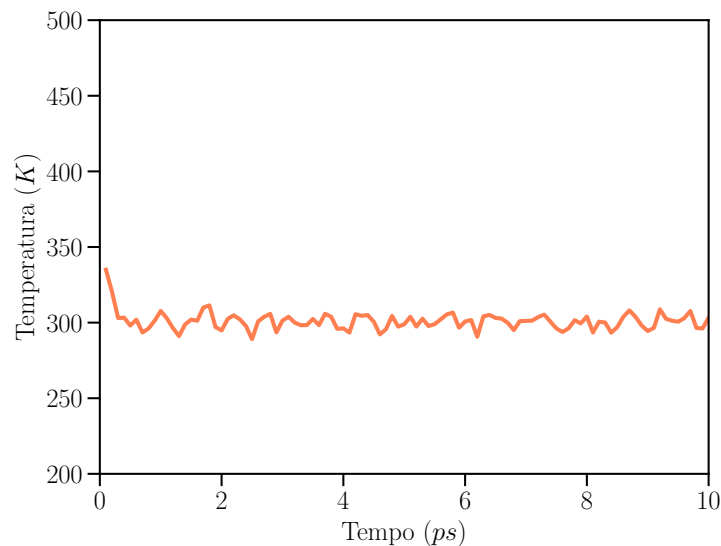
configuração de baixa energia para o sistema. A minimização continua até que a diferença de energia entre os passos seja menor que $1,0 \times 10^{-4}$, a força seja menor que $1,0 \times 10^{-6}$, ou até um máximo de 1.000 iterações, com um limite de 100 passos de força por iteração.

Após a minimização, aplicamos o ensemble NVE e o termostato de Berendsen, mantendo a temperatura do sistema em 300 K com uma constante de relaxamento de 100 fs. Definimos o passo de tempo como 1 fs e executamos a simulação por um total de 10.000 passos. Ao final da simulação, o estado final do sistema é salvo no arquivo "PEG.data", que será utilizado posteriormente. Na Fig. 15, podemos observar o PEG e a temperatura média do sistema registrada a cada 100 passos de simulação.

Figura 16 – (a) Molécula de PEG inserida no reservatório de água. Para efeitos visuais, a água é representada como um campo contínuo e não por suas moléculas. (b) Comportamento da temperatura do sistema H₂O + PEG durante a fase de termalização.



(a)



(b)

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4 Junção dos sistemas água + PEG

Com as caixas de simulação contendo as moléculas de água e o PEG preparadas, podemos agora combinar os dois sistemas. Para isso, importamos os arquivos de dados gerados anteriormente, "H2O.data" e "PEG.data", e removemos os átomos de água que estão a menos de 2 Å dos átomos do PEG, a fim de evitar sobreposições não físicas que poderiam comprometer a estabilidade da simulação. Em seguida, aplicamos o algoritmo *shake* às moléculas de água (H₂O) para manter as ligações O-H e os ângulos H-O-H rígidos, assegurando que a geometria das moléculas de água seja preservada durante toda a simulação.

Em seguida, aplicamos o ensemble NPT ao sistema, mantendo a temperatura cons-

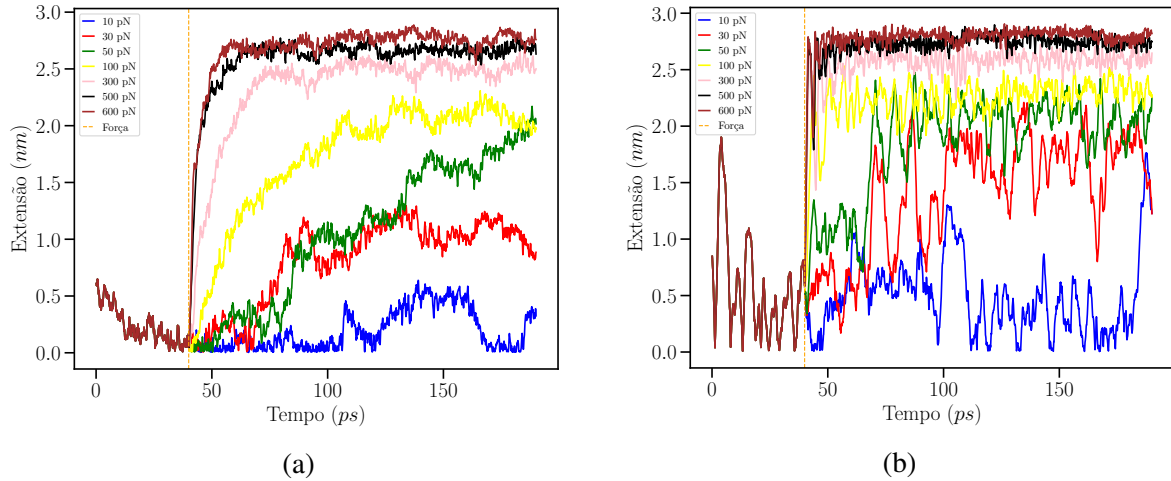
tante em 300 K e a pressão isotrópica em 1 atm, com constantes de relaxamento de 100 fs para a temperatura e 1.000 fs para a pressão. O volume da caixa de simulação é ajustado conforme necessário para manter a pressão constante. O passo de tempo da simulação é definido como 1 fs, e a temperatura é registrada a cada 100 passos de simulação. Na Fig. 16, é possível observar a molécula de PEG imersa em água, onde a água é representada como um campo contínuo para maior clareza e o comportamento da temperatura do sistema.

4.5 Aplicação de força constante de alongamento

Com o sistema montado, podemos então analisar o comportamento do PEG a deformações tanto na água como no vácuo. Precisamos inicialmente carregar os arquivos de dados que contém as informações de posição, tipos de átomos, ligações, ângulos e diédros para os sistemas composto por PEG e água. Aplicamos novamente o algoritmo *shake* para as moléculas de água e o ensemble NVT para manter a temperatura do sistema em 300 K. Como na etapa anterior utilizamos o ensemble NPT e agora o NVT executamos a simulação para 40.000 fs para equilibrar o sistema. Após o equilíbrio, nós finalmente aplicamos uma força constante no eixo x a ambas as extremidades do polímero, nos átomos de oxigênio localizados nas extremidades. Nós simulamos diferentes magnitudes de força aplicada, com valores 10 pN, 30 pN, 50 pN, 100 pN, 300 pN, 500 pN e 600 pN. Assim, executamos a simulação por mais 150.000 fs, durante os quais a força de estiramento é aplicada, totalizando 190.000 fs de simulação. Coletamos os dados referentes as distâncias de extremidade a extremidade a cada 100 passos de simulação. Para o caso da PEG no vácuo, apenas excluímos os comandos referentes as moléculas de água. Na Fig. 17 podemos observar o comportamento da distancia de extremidade a extremidade a aplicação de forças constantes de estiramento tanto na água quanto no vácuo.

Nesta figura podemos observar que antes da aplicação da força, o comportamento do PEG difere significativamente entre os dois meios. Na água, Fig. 17(a), o PEG apresenta uma extensão inicial menor, o que sugere que as interações com as moléculas de água, como as interações hidrofílicas e as ligações de hidrogênio, estão comprimindo a estrutura do polímero, resultando em uma conformação parcialmente colapsada. Essas interações fazem com que o PEG mantenha uma estrutura mais compacta e menos estendida na fase de equilíbrio. Em contraste, no vácuo, Fig. 17(b), o PEG exhibe uma maior extensão inicial, indicando que, na ausência de um solvente, sua estrutura é mais aberta e menos restrita. Isso resulta em uma maior variabilidade em sua extensão e estrutura durante a fase de equilíbrio, já que não há

Figura 17 – Comportamento da distancia de extremidade a extremidade do PEG à aplicação de forças constantes durante toda simulação, equivalentes a 10 pN , 30 pN , 50 pN , 100 pN , 300 pN , 500 pN e 600 pN com um período de 40 ps de equilíbrio, (a) na água (b) no vácuo. A linha tracejada em laranja marca o início da aplicação da força.



Fonte: Elaborado pelo autor.

interações solvente-polímero para estabilizar ou comprimir o polímero. Após a aplicação das forças, ambas as curvas mostram um aumento na extensão do PEG, mas a taxa de estiramento é visivelmente mais rápida no vácuo. A ausência de interações com o solvente permite que o PEG se estenda mais facilmente, alcançando rapidamente uma extensão máxima que se estabiliza em valores elevados, especialmente para forças maiores. Já na água, o estiramento do PEG é mais gradual e requer mais força para alcançar extensões equivalentes. Isso reflete a resistência adicional imposta pelas interações entre o PEG e as moléculas de água, que retardam o processo de estiramento e resultam em uma curva de extensão mais dispersa e com maiores flutuações ao longo do tempo.

4.6 Aplicação de uma força que aumenta linearmente com o tempo

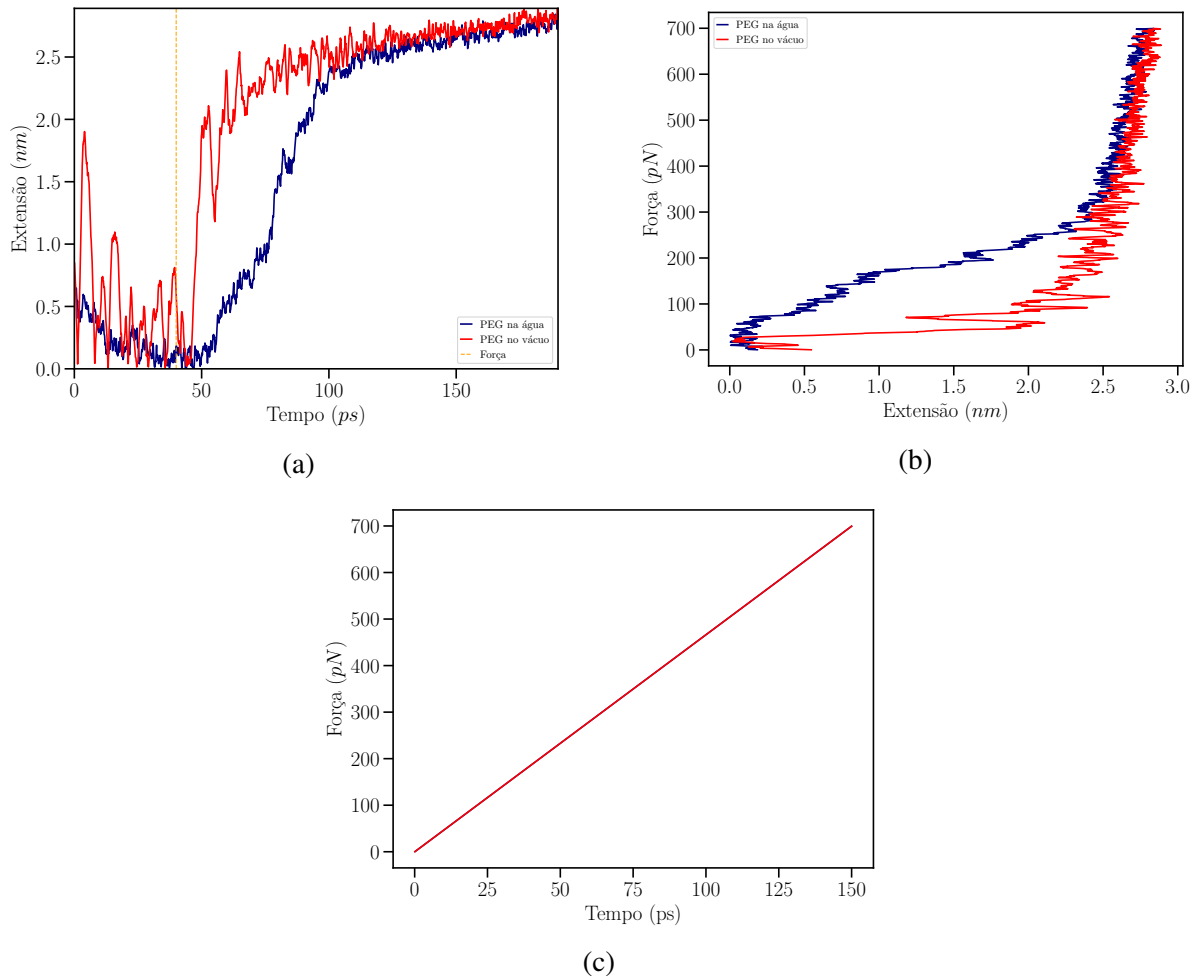
Por fim, aplicamos os mesmos procedimentos descritos na seção anterior, mas com a aplicação de uma força que aumenta linearmente com o tempo, indo de 0 a 10,01 $kcal/mol/\text{Å}$ (0 pN a 700 pN), ou seja aumentando gradualmente ao longo da simulação. Coletamos os dados referentes as distâncias de extremidade a extremidade e a energia interna a cada 100 passos de simulação durante a aplicação da força variável. Novamente, analisamos o comportamento do sistema tanto no vácuo quanto na água. Na Fig. 18 podemos observar o comportamento da distância de extremidade a extremidade do PEG durante a aplicação da força variável e a variação da extensão do polímero a medida que a força aplicada aumenta.

Na imagem (a) da Fig. 18 podemos observar que o PEG no vácuo continua a se estender mais facilmente do que na água, mas a extensão aumenta de forma mais progressiva em comparação com a aplicação de força constante. A resposta inicial é similar àquela observada quando a força era constante, mas à medida que a força aumenta, o PEG no vácuo atinge uma extensão máxima de maneira mais suave e contínua. A variação na extensão é mais moderada ao longo do tempo, refletindo a natureza crescente da força aplicada. Já o PEG na água também mostra um aumento progressivo na extensão, mas a diferença em relação ao vácuo se torna ainda mais evidente. A curva do PEG na água exibe um aumento gradual na extensão, com flutuações ao longo do tempo. Isso sugere que, mesmo com a força aumentando, as interações com as moléculas de água continuam a fornecer uma resistência significativa ao estiramento, retardando a resposta do PEG. A diferença na taxa de estiramento entre a água e o vácuo é mais pronunciada do que nos gráficos anteriores com força constante.

Na imagem (b) da Fig. 18, podemos observar que a curva de força versus extensão para o PEG na água exibe uma resposta de força mais alta em comparação com o PEG no vácuo para extensões equivalentes. Isso indica que, na água, o PEG requer mais força para ser esticado, o que pode ser atribuído às interações adicionais com as moléculas de água, como as ligações de hidrogênio, que oferecem resistência ao estiramento. Essas interações solvente-polímero criam um ambiente onde o PEG está mais rigidamente confinado, resultando em uma maior força necessária para alcançar a mesma extensão observada no vácuo. Por outro lado, o PEG no vácuo, sem essas interações estabilizadoras, é mais facilmente esticado, exigindo uma força menor para se alongar. Esse comportamento é esperado, já que no vácuo o PEG não enfrenta a resistência adicional das interações com o solvente, permitindo que a molécula se estenda mais livremente.

Na Fig. 19 podemos analisar o comportamento da temperatura do sistema durante a aplicação da força que aumenta linearmente com o decorrer da simulação. Em (a) o PEG interage com as moléculas de água, o que tende a estabilizar a temperatura do sistema. A água atua como um reservatório térmico, absorvendo e dissipando energia, o que resulta em flutuações de temperatura menores. Essa estabilidade térmica sugere que o sistema PEG + água tem uma melhor regulação térmica, com a água ajudando a amortecer as variações de energia causadas pelo estiramento do PEG. Já em (b) o PEG não está interagindo com moléculas de solvente, o que significa que as flutuações térmicas observadas refletem exclusivamente as interações internas do PEG, como as forças de ligação e a resposta ao estiramento. As flutuações maiores na temperatura observadas no gráfico são indicativas de um sistema onde as interações são

Figura 18 – Comportamento da distancia de extremidade a extremidade do PEG à aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 pN a 700 pN com um período de 40 ps de equilíbrio, (a) na água (b) no vácuo. A linha tracejada em laranja marca o inicio da aplicação da força. E em (c) podemos observar o comportamento da força no decorrer da simulação.



Fonte: Elaborado pelo autor.

puramente intramoleculares, sem o amortecimento.

Podemos também analisar o comportamento da energia interna em ambos os sistemas como mostrado na Fig. 20. Em (a), que representa a energia interna do PEG na água, observamos oscilações ao longo do tempo, que refletem as flutuações energéticas típicas de um sistema em equilíbrio dinâmico. Essas variações indicam que a energia do sistema responde tanto ao ambiente aquoso quanto às forças aplicadas ao PEG durante a simulação. A presença da água, com suas interações complexas, como as ligações de hidrogênio, contribui para essas flutuações contínuas, mantendo o sistema em uma dinâmica constante de troca de energia. Já em (b), percebemos um comportamento diferente, com um aumento gradual da energia interna ao longo do tempo. Essa tendência sugere que, à medida que o PEG é esticado no vácuo, ele acumula mais

energia interna devido ao aumento da tensão interna, sem as flutuações complexas induzidas por interações com o solvente. A ausência de um meio como a água significa que o PEG no vácuo se comporta de forma mais isolada, e o aumento da energia interna está principalmente associado ao trabalho feito para esticar a molécula, resultando em uma estrutura mais tensa e energeticamente elevada.

A energia livre F do PEG pode ser obtida através da integração da relação força-extensão em relação ao estado de referência sem força ($f = 0$). Com o intuito de compreender o comportamento termodinâmico do PEG durante a aplicação da força variável em ambos os meios, podemos analisar a energia livre (F) que pode ser obtida através da integração da relação força-extensão em relação ao estado de referência sem força ($f = 0$) como mostrado na Eq. (4.7),

$$F(x) = \int_0^x f(x') dx'. \quad (4.7)$$

Assim, podemos observar o comportamento da energia livre à medida que o PEG é esticado em função da variação da força aplicada em ambos os sistemas, como mostrado na Fig. 21. Em (a) observa-se que a energia livre aumenta de forma contínua e significativa ao longo do tempo. Esse aumento mais acentuado indica que as interações entre o PEG e as moléculas de água exigem mais energia para esticar a molécula, refletindo a resistência oferecida pelo meio aquoso. Em (b) o aumento da energia livre ao longo do tempo também é observado, porém, com uma inclinação menos pronunciada. Isso sugere que, no vácuo, onde as interações solvente-polímero estão ausentes, o PEG pode ser esticado com menor acréscimo de energia livre, resultando em uma resposta mais suave em comparação com o ambiente aquoso. As

Figura 19 – Comportamento da temperatura do sistema durante a fase de equilíbrio e à aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 pN a 700 pN no PEG, em (a) na água e (b) no vácuo.

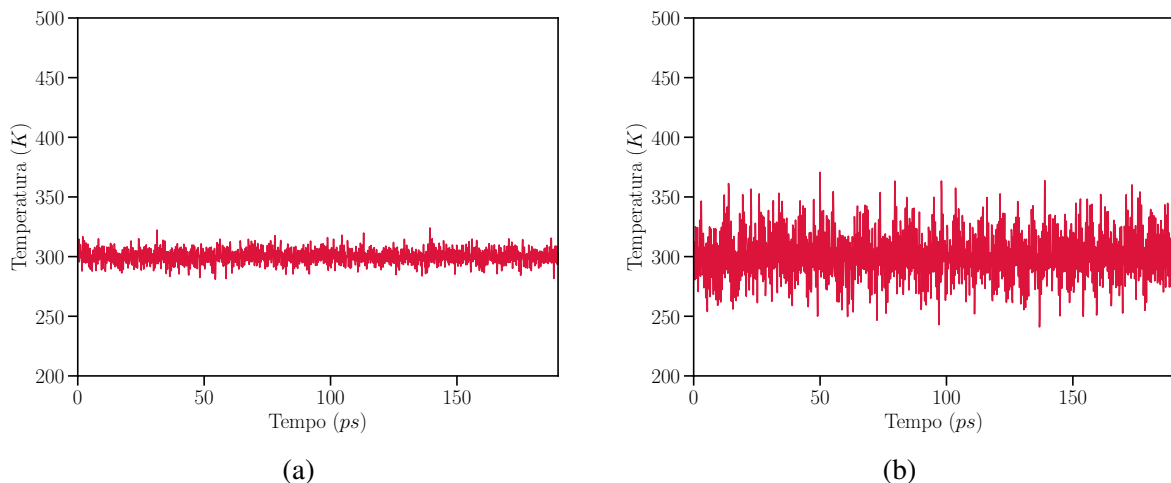
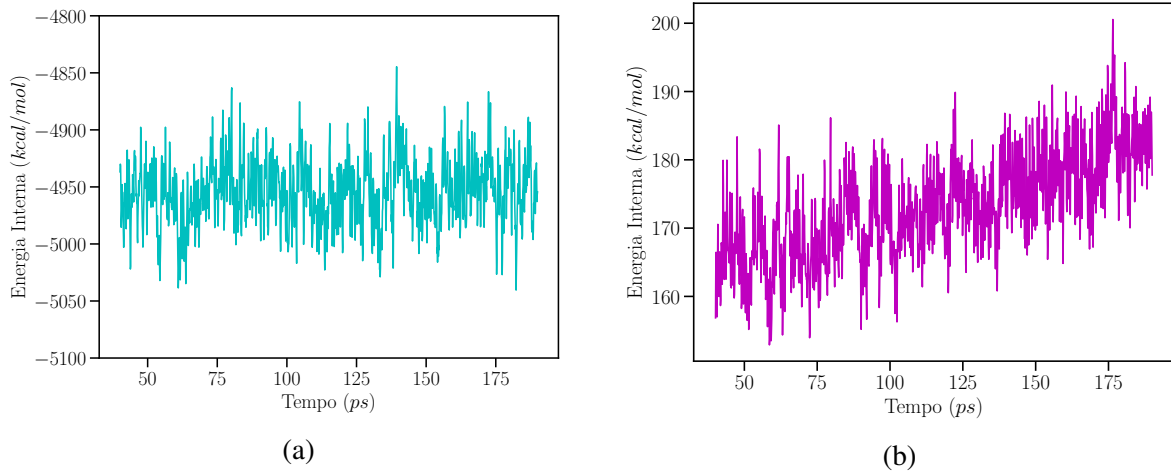


Figura 20 – Comportamento da energia interna em relação ao tempo a medida que o PEG é esticado com a aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 pN a 700 pN (a) na água e (b) no vácuo.



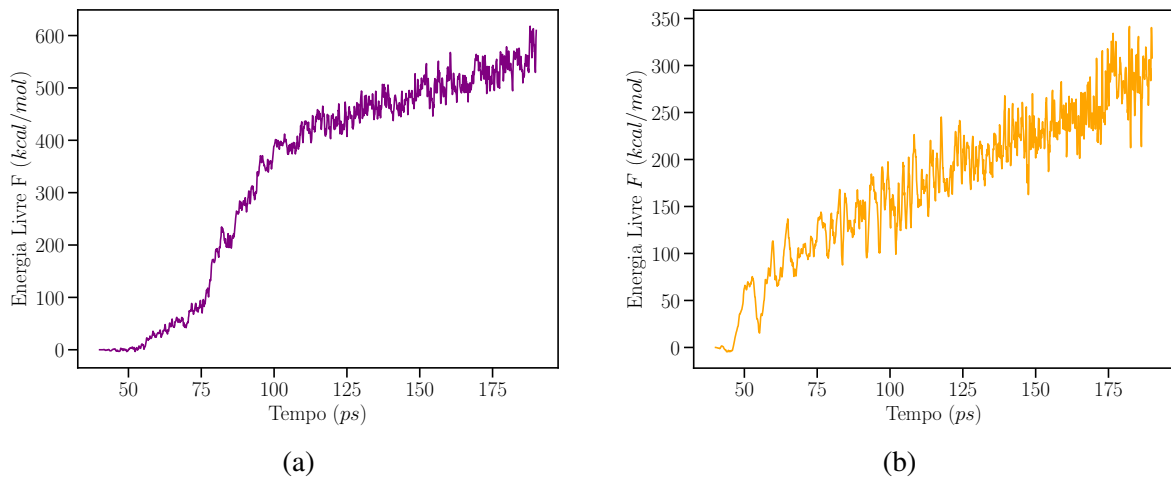
Fonte: Elaborado pelo autor.

flutuações observadas na energia livre em ambos os gráficos refletem a natureza dinâmica do estiramento do PEG, mas a magnitude e a taxa de aumento são claramente influenciadas pela presença do solvente, que impõe barreiras energéticas adicionais ao processo de estiramento.

Para analisar o comportamento das mudanças estruturais e a desordem molecular que ocorrem quando o PEG é submetido a força externa variável, podemos calcular a sua entropia. A entropia é calculada a partir do resultado para a energia livre F e os dados para a energia interna U obtidos durante a simulação,

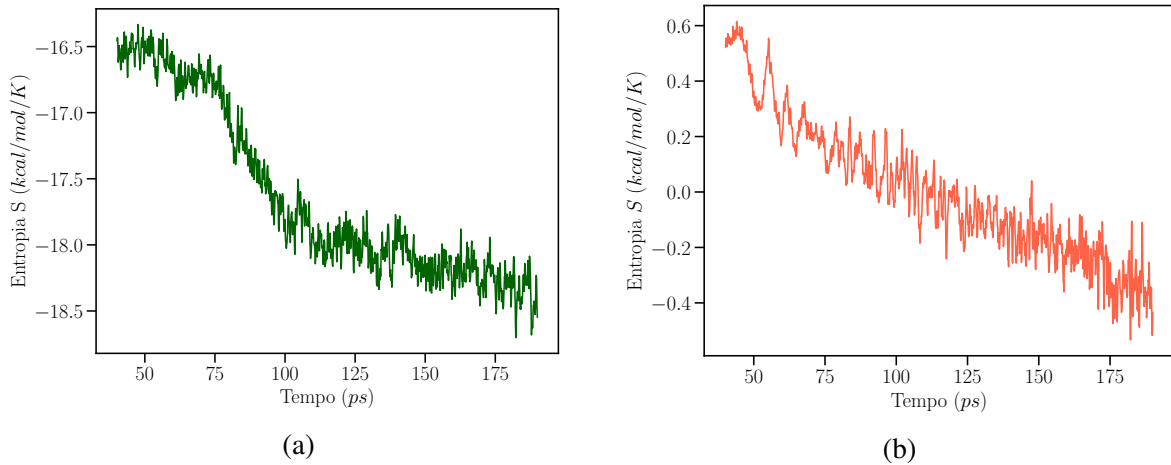
$$\Delta S(x) = \frac{U(x) - F(x)}{T}, \quad (4.8)$$

Figura 21 – Descreve o comportamento da energia livre em relação a aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 pN a 700 pN no PEG (a) na água e (b) no vácuo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 22 – Comportamento da entropia em relação a variação a aplicação de uma força que aumenta linearmente de 0 pN a 700 pN no PEG (a) na água, e (b) no vácuo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

onde T é a temperatura, que em todas as etapas da simulação definimos como 300 K .

Assim, podemos observar a evolução da entropia do PEG ao longo do tempo, tanto na água quanto no vácuo como mostra a Fig. 22. Em (a) observa-se uma diminuição gradual e contínua da entropia conforme o tempo avança. Inicialmente, a entropia exibe flutuações significativas, mas à medida que o estiramento do PEG progride, a entropia diminui de forma mais estável. Esse comportamento indica que, na água, as interações entre o PEG e as moléculas de água desempenham um papel importante na modulação da entropia do sistema. Essas interações, como as ligações de hidrogênio, ajudam a manter alguma flexibilidade conformacional do PEG, retardando a transição para um estado de baixa entropia. Por outro lado, em (b) a entropia apresenta uma diminuição mais abrupta ao longo do tempo. Após um período inicial de flutuações, a entropia do sistema cai rapidamente, indicando que o estiramento no vácuo impõe uma organização mais rígida ao polímero. Sem as interações com moléculas de solvente para amortecer a perda de entropia, o PEG no vácuo perde rapidamente suas conformações mais flexíveis, resultando em uma estrutura mais ordenada e menos entropicamente favorável.

4.7 Discussões

Os resultados obtidos nas nossas simulações evidenciam diferenças significativas nas análises termodinâmicas e conformacionais do PEG durante o estiramento em ambientes aquoso e de vácuo. Neste último, a ausência de interações solvente-polímero resulta em uma diminuição mais rápida da entropia e um aumento acentuado na distância de extremidade a extremidade, o que sugere que o PEG se torna mais organizado e rígido à medida que é esticado, alcançando

maiores extensões com menor resistência. Esse comportamento é consistente com a expectativa para cadeias reais, onde a exclusão de volume e a rigidez intrínseca da cadeia desempenham papéis fundamentais. A ausência de solvente elimina as interações competidoras, fazendo com que a conformação da cadeia seja dominada pela sua rigidez interna e pelas interações entre os próprios monômeros.

Por outro lado, quando o PEG está imerso em água, a presença de interações solvente-polímero, como as ligações de hidrogênio, adiciona complexidade ao sistema. Essas interações não apenas aumentam a energia livre associada ao estiramento, como também modulam a perda de entropia de forma mais gradual. Observa-se que a água atua para promover a manutenção de uma certa flexibilidade conformacional no PEG, mesmo sob forças consideráveis de estiramento. Isso é compatível com o modelo de cadeia real, onde as interações com o solvente e a exclusão de volume influenciam diretamente a energia livre e a entropia do sistema.

Os nossos resultados estão alinhados com os observados por (LIESE *et al.*, 2017), que destacam a transição do PEG de uma mola entrópica para uma mola energética devido aos efeitos da hidratação. No artigo, essa transição é atribuída à formação e ruptura de pontes de hidrogênio duplas com o estiramento, o que corrobora a observação de que as interações com a água aumentam a energia livre e reduzem o número de conformações disponíveis, diminuindo a entropia de forma mais controlada. No entanto, nossas simulações utilizam o campo de força CHARMM com o modelo de água TIP4P, enquanto o estudo de (LIESE *et al.*, 2017) utiliza o CHARMM35 e o modelo TIP3P, o que pode explicar as diferenças observadas nas energias livres e nas trajetórias conformacionais do PEG.

Além disso, nossa análise confirma que a rigidez da cadeia polimérica, modelada no contexto da cadeia real, desempenha um papel crucial no comportamento do PEG durante o estiramento. Em regimes de força baixa, a rigidez intrínseca da cadeia impede um estiramento significativo, exigindo forças adicionais para superar essa resistência inicial. Em um ambiente aquoso, essas forças são contrabalançadas pelas interações com o solvente, o que modera o efeito da rigidez e permite que o PEG mantenha alguma flexibilidade. Essa complexidade não é observada no vácuo, onde a ausência de interações solvente-polímero acentua a resposta rígida do PEG.

5 CONCLUSÃO

Nesta dissertação, realizamos um estudo detalhado das propriedades elásticas do polietilenoglicol (PEG) por meio de simulações de dinâmica molecular, explorando como diferentes ambientes influenciam o comportamento deste polímero. Analisamos o PEG sob a aplicação de forças de alongamento, tanto constantes quanto variáveis, em dois ambientes distintos: imerso em água e no vácuo. Os resultados indicam que, apesar de a distância de extremidade a extremidade do PEG apresentar comportamentos semelhantes para tempos longos em ambos os ambientes, existem diferenças marcantes nos estágios iniciais da deformação. Em particular, o vácuo exibe maior instabilidade térmica, o que pode ser atribuído à ausência de interações estabilizadoras que ocorrem na água. A água, como bom solvente, não só estabiliza termicamente o PEG, mas também influencia sua conformação durante o estiramento. Essas descobertas corroboram estudos anteriores e reforçam a importância das interações água-polímero na modulação das propriedades elásticas do PEG. As implicações deste trabalho são relevantes para o desenvolvimento de materiais biomédicos, especialmente em sistemas de liberação controlada de medicamentos, onde a compreensão detalhada das propriedades elásticas do PEG em diferentes ambientes pode informar o *design* de novos materiais e terapias mais eficazes. Este estudo também demonstra a eficácia das simulações de dinâmica molecular como uma ferramenta poderosa para prever o comportamento de polímeros sob diferentes condições.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, M.; TILDESLEY, D. J. **Computer simulation of liquids**. Clarendon: Oxford, 1987.
- ALLEN, M. P. Introduction to molecular dynamics simulation. *In: Computational Soft Matter: From Synthetic Polymers to Proteins*. [S.l.]: Jülich, Germany: NIC, 2004, (NIC Series). p. 1–28.
- ANDERSEN, H. C. Rattle: a “velocity” version of the shake algorithm for molecular dynamics calculations. **Journal of computational physics**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 24–34, 1983.
- ARFKEN, G.; WEBER, H.; HARRIS, F. **Mathematical methods for physicists**. New York, v. 19852, p. 309, 1985.
- BEEMAN, D. Some multistep methods for use in molecular dynamics calculations. **Journal of computational physics**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 130–139, 1976.
- BROOKS, B. R.; BRUCCOLERI, R. E.; OLAFSON, B. D.; STATES, D. J.; SWAMINATHAN, S. A.; KARPLUS, M. Charmm: a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. **Journal of computational chemistry**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 187–217, 1983.
- BROOKS, B. R.; III, C. L. B.; JR, A. D. M.; NILSSON, L.; PETRELLA, R. J.; ROUX, B.; WON, Y.; ARCHONTIS, G.; BARTELS, C.; BORESCH, S. *et al.* Charmm: the biomolecular simulation program. **Journal of computational chemistry**, United States, v. 30, n. 10, p. 1545–1614, 2009.
- BURDICK, J. A.; MURPHY, W. L. Moving from static to dynamic complexity in hydrogel design. **Nature communications**, United Kingdom, v. 3, n. 1, p. 1269, 2012.
- CICCOTTI, G.; FERRARIO, M.; RYCKAERT, J.-P. Molecular dynamics of rigid systems in cartesian coordinates: a general formulation. **Molecular physics**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 1253–1264, 1982.
- FALK, M.; GROTTTEL, S.; KRONE, M.; REINA, G. Interactive gpu-based visualization of large dynamic particle data. **Synthesis Lectures on Visualization**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 1–121, 2016.
- FRENKEL, D.; SMIT, B. **Computational science series: understanding molecular simulation: from algorithms to applications**. [S.l.]: Academic Press: San Diego, 2002.
- GENNES, P.-G. D. **Scaling concepts in polymer physics**. [S.l.]: Cornell University Press, United States, 1979.
- GUNSTEREN, W. F. V.; BERENDSEN, H. J. Groningen molecular simulation (gromos) library manual. **Biomos, Groningen**, [s. l.], v. 24, n. 682704, p. 13, 1987.
- GUNSTEREN, W. F. V.; BERENDSEN, H. J. Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry. **Angewandte Chemie International Edition in English**, [s. l.], v. 29, n. 9, p. 992–1023, 1990.
- GUNSTEREN, W. V.; BERENDSEN, H. J. Algorithms for macromolecular dynamics and constraint dynamics. **Molecular physics**, Taylor & Francis, v. 34, n. 5, p. 1311–1327, 1977.

- HARRIS, J. M. **Poly (ethylene glycol) chemistry: biotechnical and biomedical applications.** [S.l.]: Springer Science & Business Media, 1992.
- HARRIS, J. M.; CHESS, R. B. Effect of pegylation on pharmaceuticals. **Nature reviews drug discovery: effect of pegylation on pharmaceuticals**, United Kingdom, v. 2, n. 3, p. 214–221, 2003.
- HESS, B.; BEKKER, H.; BERENDSEN, H. J.; FRAAIJE, J. G. Lincs: a linear constraint solver for molecular simulations. **Journal of computational chemistry**, [s. l.], v. 18, n. 12, p. 1463–1472, 1997.
- HESTENES, M. R.; STIEFEL, E. Methods of conjugate gradients for solving linear systems. **Journal of research of the National Bureau of Standards**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 409–436, 1952.
- HOCKNEY, R. W. The potential calculation and some applications. **Methods Comput. Phys.**, [s. l.], v. 20, p. 135, 1970.
- HU, W. **Polymer physics: a molecular approach.** [S.l.]: Springer Science & Business Media, Germany, 2012.
- HUANG, K. **Statistical mechanics.** [S.l.]: John Wiley & Sons: Hoboken, 2008.
- HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. Vmd: visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, Oxford, v. 14, n. 1, p. 33–38, 1996.
- JORGENSEN, W. L.; CHANDRASEKHAR, J.; MADURA, J. D.; IMPEY, R. W.; KLEIN, M. L. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. **The journal of chemical physics: comparison of simple potential functions**, United States, v. 79, n. 2, p. 926–935, 1983.
- KADAJJI, V. G.; BETAGERI, G. V. Water soluble polymers for pharmaceutical applications. **Polymers: water soluble polymers**, Molecular Diversity Preservation International, Switzerland, v. 3, n. 4, p. 1972–2009, 2011.
- KARPLUS, M.; MCCAMMON, J. A. Molecular dynamics simulations of biomolecules. **Nature Structural Biology**, New York, v. 9, n. 9, p. 646–652, 2002.
- KIERFELD, J.; NIAMPLOY, O.; SA-YAKANIT, V.; LIPOWSKY, R. Stretching of semiflexible polymers with elastic bonds. **The European physical journal E: stretching of semiflexible polymers**, Germany, v. 14, p. 17–34, 2004.
- KNOP, K.; HOOGENBOOM, R.; FISCHER, D.; SCHUBERT, U. S. Poly (ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. **Angewandte chemie international edition: poly (ethylene glycol) in drug delivery**, Germany, v. 49, n. 36, p. 6288–6308, 2010.
- LIESE, S.; GENSLER, M.; KRYSIAK, S.; SCHWARZL, R.; ACHAZI, A.; PAULUS, B.; HUGEL, T.; RABE, J. P.; NETZ, R. R. Hydration effects turn a highly stretched polymer from an entropic into an energetic spring. **ACS nano: hydration effects turn a highly stretched polymer from an entropic into an energetic spring**, United States, v. 11, n. 1, p. 702–712, 2017.
- MATERIA, T. **Polímeros.** 2024. Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/polimeros/>. Acesso em: 27 set. 2024.

MEI, B. C.; SUSUMU, K.; MEDINTZ, I. L.; MATTOUSSI, H. Polyethylene glycol-based bidentate ligands to enhance quantum dot and gold nanoparticle stability in biological media. **Nature protocols**: polyethylene glycol-based bidentate ligands, Nature Publishing Group, United Kingdom, v. 4, n. 3, p. 412–423, 2009.

MELLER, J. *et al.* Molecular dynamics. **Encyclopedia of Life Sciences**: London, Nature Publishing Group USA, v. 18, 2001.

MOELLER, M.; MATYJASZEWSKI, K. **Polymer science**: a comprehensive reference. [S.l.]: Newnes, Netherlands, 2012.

NAMBA, A. M.; SILVA, V. B. da; SILVA, C. D. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Eclética Química**, São Paulo, Escola de Engenharia de Lorena, v. 33, n. 4, p. 67–78, 2008.

PAINTER, P. C.; COLEMAN, M. M. Fundamentals of polymer science: an introductory text.. United States: Elsevier, 1997.

RUBINSTEIN, M.; COLBY, R. H. **Polymer physics**. [S.l.]: Oxford University Press, United Kingdom, 2003.

STAUDINGER, H. **Über Polymerisation Ber. dtsh. chem.** [S.l.]: Ges, Germany, 1920.

STUKOWSKI, A. **Ovito**: open visualization tool. [S.l.]: OVITO Software GmbH: Darmstadt, 2015. Available at <https://ovito.org/>.

VERLET, L. Computer "experiments" on classical fluids. i. thermodynamical properties of lennard-jones molecules. **Physical review**, [s. l.], v. 159, n. 1, p. 98, 1967.

VERLI, H. **Bioinformática**: da biologia à flexibilidade molecular. [S.l.]: Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2014.

VERONESE, F. M.; MERO, A. The impact of pegylation on biological therapies. **BioDrugs**: impact of PEGylation, Springer, Switzerland, v. 22, p. 315–329, 2008.

WANG, Z.; YE, Q.; YU, S.; AKHAVAN, B. Poly ethylene glycol (peg)-based hydrogels for drug delivery in cancer therapy: a comprehensive review. **Advanced healthcare materials**: PEG-based hydrogels for drug delivery, Wiley Online Library, United States, v. 12, n. 18, p. 2300105, 2023.

WEINER, S. J.; KOLLMAN, P. A.; NGUYEN, D. T.; CASE, D. A. An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. **Journal of computational chemistry**, Wiley Online Library, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 230–252, 1986.