

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas
Campus de São José do Rio Preto

Rafael Musa Lyrio do Valle

ESTUDO CONFORMACIONAL DE
POLIANFÓTEROS FRACOS UTILIZANDO
SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO

São José do Rio Preto - SP

2012

RAFAEL MUSA LYRIO DO VALLE

ESTUDO CONFORMACIONAL DE POLIANFÓTEROS FRACOS UTILIZANDO
SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Biofísica Molecular, área de Biofísica Molecular, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Sidney Jurado de Carvalho
Professor Doutor
UNESP - São José do Rio Preto
Orientador

Dr. Antonio Caliri
Professor Doutor
USP - Ribeirão Preto

Prof. Dr. Jorge Chahine
Professor Doutor
UNESP - São José do Rio Preto

São José do Rio Preto, 1 de agosto de 2012.

Lyrio-do-Valle, Rafael Musa.

Estudo conformacional de polianfóteros fracos utilizando simulações de Monte Carlo / Rafael Musa Lyrio do Valle. - São José do Rio Preto : [s.n.], 2012.

52 f. : 29 il. ; 30 cm.

Orientador: Sidney Jurado de Carvalho

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas

1. Polímeros. 2. Método de Monte Carlo. 3. Polianfóteros fracos. I. de Carvalho, Sidney Jurado. II. Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. III. Título.

CDU – 678.7

Dedicado a Alfredo, Vera e Naila.

Agradecimentos

Gostaria de iniciar agradecendo à CAPES pelo apoio financeiro e ao GRID-UNESP pelos recursos computacionais.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Sidney Jurado de Carvalho por todo apoio, paciência e dedicação depositados na minha formação e na execução de meu trabalho.

A todos os meus colegas do departamento, em especial para o Daniel, Goiás, Volpe, Tibúrcio, Viniboy, Gabriel, Davi, Clayton e o Carrros, pelos momentos de risadas e descontração na Cantina do Gil. Um agradecimento especial ao Daniel pelas conversas e discussões sobre meu trabalho e ao Tibúrcio pela imensurável ajuda com o GRID.

Ao grande Marcão da cantina pelos deliciosos salgados e pelas agradáveis conversas. Ao amigo Drão pelas risadas, piadas infames e pelo carinho.

A todos os professores do departamento, em especial para os professores Elso e José Ruggiero, com os quais trabalhei na iniciação científica. Ao professor Vitor pelas conversas e orientações sobre minha vida acadêmica. Ao professor Jorge Chahine pelas melhores aulas de física da minha vida.

Aos funcionários Ilva, Paulinho, Barbosa e Marcelino por toda ajuda que sempre me prestaram e em especial para o Thiago que sempre me ajudou pacientemente com os problemas relativos ao Linux.

Aos membros da banca do exame geral de qualificação Prof. Dr. Jorge Chahine e Prof. Dr. Elso Drigo Filho e da banca de defesa Prof. Dr. Antonio Caliri, Prof. Dr. Jorge Chahine, Prof. Dr. Alexandre Suman de Araujo e Dr. Leandro Cristante por terem aceitado o convite.

Por fim, gostaria de agradecer à minha família (Alfredo, Vera e Alfredo Lucas) pelo amor, carinho e confiança em mim depositados. Aos meus gatos, sem os quais eu provavel-

mente teria enlouquecido. E em especial para minha Naila, sem a qual eu não seria um cem avos do que hoje sou.

"Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena acreditar no sonho que se tem."

Renato Russo (1960-1996)

Resumo

Neste trabalho utilizamos simulações de Monte Carlo para estudar as propriedades elétricas e conformacionais de polianfóteros fracos, investigando o efeito da estrutura primária, do pH da solução e da valência dos contraíons. O polímero foi representado por um conjunto de esferas rígidas conectadas por um potencial harmônico (modelo *bead-spring*) e os contraíons da solução, de valência 1, 2 e 3, foram tratados de maneira explícita segundo o modelo primitivo restrito. Todo o sistema foi confinado em uma célula esférica com o polímero fixado em seu centro. Dentre as análises de propriedades elétricas do polianfótero, foi observado que a fração de grupos básicos protonados se aproxima do caso ideal com o aumento da valência dos contraíons, para todas as sequências primárias estudadas. Diferentemente do que ocorre para homopolímeros carregados, nos quais os efeitos de correlação entre contraíons multivalentes provocam alta compactação da cadeia, o raio de giração de polianfóteros com contraíons trivalentes se mostrou muito próximo de cadeias (*self-avoiding walk*). Em relação ao efeito da sequência primária, cadeias com baixa carga líquida apresentaram maior compactação nos casos de distribuição de monômero com menor número de blocos, assim como já previsto na literatura utilizando eletrólito implícito através da teoria de Debye-Hückel. A medida que aumentamos o valor de pH, o polianfótero fica carregado e conformações globulares não são mais observadas. Nestas condições, verificamos a formação de estruturas conhecidas como *tadpoles* apenas utilizando contraíons monovalente. Em nossa análise de *Scaling*, os valores conhecidos na literatura para o índice ν da relação $R_g \sim N_m^\nu$ foram obtidos para os casos Alternado (caso SAW) e Dibloco (caso globular) em regimes de pH nos quais a macromolécula está neutra apenas considerando diluição infinita.

Palavras-chave: Polímeros, Polianfóteros Fracos, Simulação de Metrópolis Monte Carlo

Abstract

In this work we use the Monte Carlo simulations to study conformational and electrical properties of weak Polyampholytes and investigate the effect of the primary structure, pH and the valency of the counterion on these conformations. The polymer was represented by a set of rigid spheres connected by a harmonic potential (*bead-spring* model) and the counterions of the solution of valency 1, 2 and 3 were treated explicitly according to the restricted primitive model. The system was enclosed in a spherical cell with the polymer set at its center. Among the analysis of electrical properties of the polyampholyte, it was observed that the fraction of protonated basic groups approaches the ideal case with the increase in valency of the counterion for all the primary sequence studied. Differently from what occurs for homopolymers, in which the effects of correlation between multivalent counterions cause high compression of the chain, the radius of gyration of polyampholytes considering trivalent counterions is very close to those obtained for Gaussian chains with excluded volume interaction (*Self-Avoiding Walk*). Regarding the effect of primary sequence, chains with low net charge showed higher compression in cases of fewer blocks monomers distribution, as already provided in previous work using implicit counterions by the Debye-Hückel theory. As the pH increased, the polyampholyte has a net charge and globular conformations are no longer observed. Accordingly, we observed the formation of structures known as *tadpoles* using monovalent counterions. In our analysis of *Scaling*, the known values for the index ν (in $R_g \sim N_m^\nu$) were obtained for Alternating case (SAW) and Diblock case (globular) in pH regimes in which the macromolecule has no net charge and only considering infinite dilution.

Keywords: Polymers, Weak Polyampholytes, Monte Carlo Simulations

Lista de Figuras

3.1	Ilustração do modelo Bead-Spring	6
3.2	Ilustração das 4 sequências primárias utilizadas neste trabalho.	7
3.3	Ilustração do modelo da célula.	8
4.1	Ilustração do movimento de translação para um monômero da cadeia. O eixo z está perpendicular ao plano da folha.	11
4.2	Ilustração do movimento de Pivot. O eixo de rotação é o eixo z (perpendicular ao plano da folha e o ângulo de rotação vale θ)	11
4.3	Energia Total $U_t(k_B T)$ para 3 conformações iniciais durante o processo de equilíbrio.	16
5.1	Fração de grupos básicos protonados α_+ em função do pH da solução para todas as sequências primárias.	22
5.2	Fração de grupos básicos protonados α_+ em função do pH da solução para todas as sequências primárias, utilizando contraíons monovalentes e trivalentes.	23
5.3	Fração de grupos ácidos desprotonados α_- em função do pH da solução para as sequências primárias.	23
5.4	Fração de grupos ácidos desprotonados α_- em função do pH da solução para para todas as sequências primárias, utilizando contraíons monovalentes.	24
5.5	Raio de giração R_g em função do pH da solução para todas as sequências primárias nos casos monovalente, divalente e trivalente (de cima para baixo, respectivamente).	25
5.6	Concentração de contraíons em função da distância r aos monômeros ácidos, $C_{CIA}(r)$, e básicos, $C_{CIB}(r)$, para o caso Alternado em $\text{pH} = 13$ nas três valências de contraíons.	26
5.7	Concentração de contraíons em função da distância r aos monômeros ácidos, $C_{CIA}(r)$, e básicos, $C_{CIB}(r)$, para o caso Alternado em $\text{pH} = 1$ nas três valências de contraíons.	27

5.8	Conformações para o caso Alternado em $pH = 13$ nos casos de contraíons divalentes e trivalentes. Os grupos em azul representam os monômeros básicos, os em vermelhos representam os ácidos, os grupos em verde representam os contraíons e os em pretos representam as partículas negativas.	28
5.9	Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para diferentes estruturas idealizadas. Em todos os casos, a distância entre os monômeros foi mantida fixa e as curvas foram suavizadas.	30
5.10	Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ e conformações para a sequência primária Alternado no caso de contraíons monovalentes.	31
5.11	Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para as novas estruturas idealizadas. Todas as curvas foram suavizadas.	32
5.12	Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ e conformações para a sequência primária Dibloco em vários regimes de pH no caso de contraíons monovalentes.	33
5.13	Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ e conformações para a sequência primária Octobloco em vários regimes de pH no caso de contraíons monovalentes.	34
5.14	Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ e conformações para a sequência primária Tetrabloco em vários regimes de pH no caso de contraíons monovalentes.	35
5.15	Carga média dos grupos básicos para as diferentes sequências primárias no regime de $pH = 12,5$. Não representamos nesta figura os grupos ácidos, uma vez que todos eles tem carga média igual a -1.	37
5.16	Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para o caso Dibloco para regimes de $pH \geq 6$ e algumas conformações obtidas em $pH = 12,5$	38
5.17	Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para o caso Octobloco para regimes $pH \geq 6$ e algumas conformações obtidas em $pH = 12,5$	39
5.18	Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para o caso Tetrabloco para regimes $pH \geq 6$ e algumas conformações obtidas em $pH = 12,5$	40
5.19	Funções $n_{AB}(r)$, $n_{AA}(r)$ e $n_{BB}(r)$ para cada as sequências Alternado e Octobloco em $pH = 6$	41
5.20	Funções $n_{AB}(r)$, $n_{AA}(r)$ e $n_{BB}(r)$ para cada as sequências Alternado e Octobloco em $pH = 11$	42

5.21	Valores de ν em função do pH para todas as sequências primárias no caso de contraíons monovalentes e de Raio de Célula $R_c = 1000 \text{ \AA}$	42
5.22	Curva de ν para o caso Alternado em pH = 6 obtido em várias concentrações do polímero.	44
5.23	Curva de ν para o caso Dibloco em pH = 6 obtido em várias concentrações do polímero.	44

Lista de Tabelas

4.1	Relação dos parâmetros de entrada utilizados em cada simulação.	13
5.1	Valores obtidos para ν em regimes de pH próximos à região do PI.	43

Sumário

1	Introdução	1
2	Objetivos	4
3	Descrição do modelo	5
3.1	O modelo do polímero	5
3.2	O modelo da célula	7
4	Ferramentas computacionais	9
4.1	Simulação de Monte Carlo	10
4.2	Parâmetros de entrada	12
4.3	Processo de Equilibração	15
4.4	Grandezas médias calculadas	17
5	Resultados e discussões	21
5.1	Influência da valência de contraíons na fração de grupos carregados e no Raio de Giração	21
5.2	Análises do efeito da sequência primária na conformação do PA	29
5.3	O efeito do grau de polimerização e da concentração do polímero	41
6	Considerações finais	45
	Referências Bibliográficas	48

Capítulo 1

Introdução

Polímeros são moléculas com grande massa molecular constituídas por unidades moleculares de baixa massa molecular relativa, denominadas monômeros, ligadas por reações de polimerização [1–3]. Polímeros formados por apenas uma espécie de monômero são denominados *homopolímeros*, enquanto que se houverem mais de uma espécie em composição estas macromoléculas são denominadas *heteropolímeros* ou *copolímeros* [4]. Caso seus monômeros constituintes contenham grupos iônicos ou ionizáveis, o polímero é chamado de *polieletrólito* (PE). Uma classe importante de polieletrólito são os polianfóteros (PA) [5, 6], copolímeros que contém grupos catiônicos e aniônicos e podem apresentar uma distribuição de carga *annealed* ou *quenched* [7]. No primeiro caso, a síntese da macromolécula é feita utilizando grupos ácidos e básicos fracos, de modo que sua carga (ionização dos grupos) pode ser controlada pelo pH da solução. No caso *quenched*, a carga dos grupos e sua posição na cadeia são fixas e impostas quimicamente durante o processo de síntese.

As propriedades dos PA ainda não estão totalmente entendidas e têm sido objeto de intenso estudo teórico [8–11], computacional [12–14] e experimental [15–17] nas últimas décadas. Este interesse se deve, principalmente, à sua grande aplicabilidade em áreas como as de biotecnologia, nanotecnologia e meio-ambiente. Como exemplo podemos citar a formação de complexos entre DNA e PA fracos para aumentar as atividades de transferência gênica [18–20], a estabilização de dispersões de nanopartículas [21, 22] e a utilização de PA com distribuição de monômeros carregados em bloco para separação de proteínas [23, 24]. Além disso, moléculas poliméricas carregadas servem de modelo para investigar o comportamento de várias biomoléculas. Como exemplos de polímeros com importantes funções biológicas

podemos citar o DNA (PE) e as proteínas (PA), os quais têm, respectivamente, os nucleotídeos e aminoácidos como suas unidades monoméricas.

Experimentalmente observa-se que a viscosidade de soluções de PA possui um mínimo no ponto isoelétrico [25] devido a redução do volume do polímero causada pelo aumento das interações intramoleculares [26]. Nestes casos, a conformação do polímero é controlada por interações atrativas entre grupos de carga oposta ao longo da cadeia (*Efeito Polianfótero*) e o mesmo adquire uma conformação globular em solução aquosa [17]. Strauss e colaboradores [27] observaram que o copolímero neutro é único caso insolúvel em água. Na presença de sal, a blindagem eletrostática das interações atrativas causa um aumento no volume da cadeia e, conseqüentemente, na viscosidade da solução [28]. Se o PA estiver altamente carregado, o comportamento do polímero é controlado por interações repulsivas (*Efeito Polieletrólito*) e o mesmo adquire uma conformação estendida [29]. No entanto, com adição de sal conformações mais compactas voltam a ser observadas [26].

O primeiro estudo teórico com o objetivo de estudar as propriedades conformacionais de PA foi desenvolvido por Edwards, King e Pincus [9]. Neste trabalho eles mostraram que um PA neutro, porém com distribuição randômica de cargas positivas e negativas, adquire uma conformação globular. Posteriormente, Higgs e Joanny [29], utilizando teoria de *Scaling* [30], confirmaram o resultados acima e verificaram este mesmo comportamento também para PA levemente carregados e obtiveram os regimes de carga líquida da macromolécula na qual o este efeito ainda é dominante. Este mesmo comportamento foi observado por Shusharia e colaboradores [31] para PA formado por dois blocos com carga oposta (Dibloco). Em contraste com o caso randômico, verificou-se que PA com distribuição alternada de cargas positivas e negativas comporta-se como uma cadeia Gaussiana com interações de volume excluído, SAW (*self-avoiding walk*) [32].

O número de estudos utilizando simulações computacionais vem contribuindo significativamente para o entendimento das propriedades destes polímeros. Utilizando simulações de Monte Carlo, Kantor e Kadar [33] mostraram que, no caso de PA randômicos, há um valor crítico de carga da macromolécula, $Q_c = q_0\sqrt{N}$, onde q_0 é a carga de cada monômero, tal que para $Q > Q_c$, observa-se uma expansão da cadeia com a diminuição da temperatura, enquanto que para $Q < Q_c$ ocorre o comportamento inverso. Em analogia com a instabilidade de Rayleigh para gotículas carregadas, estes autores propuseram que a cadeia adquire,

quando carregada, uma conformação típica de um colar de contas (*pear-necklace*) e encontraram fraca influência da sequência primária dos PAs randômicos no raio de giração da cadeia [34]. No entanto, Srivastava e Muthukumar [35] encontram forte dependência da conformação e energia da macromolécula na sequência de monômeros.

Em todos os trabalhos citados acima, o eletrólito é incluído no modelo através da utilização da teoria de Debye-Hückel [36]. Nesta aproximação os íons presentes na solução são tratados de maneira implícita considerando apenas seu comportamento médio. Como resultado, o aumento da força iônica I causa a blindagem das interações eletrostáticas recuperando o comportamento ideal no limite de $I \rightarrow \infty$. Entretanto, esta abordagem não considera os efeitos de correlação entre contraíons e não consegue reproduzir a compactação de PE induzida por íons multivalentes observada por Khan e colaboradores através de experimentos com DNA utilizando microscopia de fluorescência [16]. Khan and Jönsson [37], utilizando o método MC, observaram que o raio de giração de cadeias de PE diminui com o aumento da carga do monômero utilizando contraíons divalentes e trivalentes explicitamente.

A influência da regulação de carga na conformação de PE também tem sido objeto de estudo utilizando simulações computacionais [38–44]. A interação eletrostática entre os monômeros carregados afeta as propriedades destes grupos e tal alteração é descrita pela diferença entre as constantes de dissociação obtidas na ausência e na presença de interação eletrostática entre os grupos, ΔpK . Ullner e colaboradores mostraram que, para baixos valores de fração de grupos carregados, α , os resultados obtidos por simulação de MC para ΔpK utilizando contraíons explícitos concordam melhor com os resultados experimentais se comparados com o caso implícito [45]. Também abordando o efeito do modelo utilizado para os íons da solução, MC, Carnal and Stoll [46] mostraram que o uso de contraíons explícitos afeta o equilíbrio ácido-base em soluções com PE.

Deste modo, tendo em vista que o processo de regulação de carga tem forte influência na conformação do polímero, assim como a sua sequência primária e, uma vez que utilização de contraíons explícitos afeta o equilíbrio ácido-base em soluções com PE, analisaremos de maneira sistemática a influência destes três fatores na conformação de polianfóteros fracos.

Capítulo 2

Objetivos

A maioria dos estudos teóricos, experimentais e computacionais descritos anteriormente utilizam uma distribuição randômica de carga. Abrangendo o processo de regulação de carga, os estudos por simulação computacional até então desenvolvidos foram realizados quase que exclusivamente para homopolímeros. Os únicos casos abordando polianfóteros foram realizados considerando contraíons implícitos. Inserido neste contexto, realizaremos simulações de Monte Carlo utilizando polianfóteros com distribuições de grupos ácidos e básicos em bloco e contraíons explícitos com o objetivo de:

1. Verificar o efeito da valência dos contraíons e da sequência primária no grau de ionização dos monômeros e no raio de giração da cadeia.
2. Identificar a correlação entre o grau de ionização dos monômeros e a conformação do polianfótero.
3. Caracterizar a conformação do polímero em regimes de pH onde o houver efeito da valência dos contraíons.
4. Obter as relações de escala entre o raio de giração e o grau de polimerização da cadeia.

Capítulo 3

Descrição do modelo

Para o tratamento teórico da solução polieletrólítica de interesse neste trabalho utilizamos um modelo simplificado no qual o solvente é descrito apenas por seu comportamento médio através de sua constante dielétrica. Segundo a classificação realizada por Friedman [47], este nível de detalhamento pode ser denominado "nível de descrição de McMillian-Mayer". Deste modo, o solvente aquoso foi tratado como um meio dielétrico homogêneo e contínuo [48] com constante dielétrica $\epsilon_r = 78,7$ à temperatura de 298 K. Para o tratamento dos íons presentes na solução utilizamos o modelo primitivo restrito [36], no qual estas espécies são tratados como esferas rígidas de raio $R_i = 2 \text{ \AA}$ e carga líquida central $Q_i = Z_i e$, onde e é a carga elementar. Neste caso, a energia potencial da interação entre quaisquer duas partículas carregadas i e j separadas pela distância r_{ij} é dada pelo potencial coulombiano

$$U_{el}(r_{ij}) = \begin{cases} \infty & , \quad r_{ij} < (R_i + R_j) \\ \frac{Z_i Z_j e^2}{4\pi\epsilon_r \epsilon_0 r_{ij}} & , \quad r_{ij} \geq (R_i + R_j) \end{cases} \quad (3.1)$$

onde ϵ_0 é a permissividade elétrica do vácuo, Z_i e Z_j são as valências das partícula i e j , respectivamente, da mesma forma para os raios R_i e R_j .

3.1 O modelo do polímero

Com o intuito de estudar os aspectos gerais do comportamento de polianfóteros, utilizamos uma representação simplificada para o polímero representando-o por uma cadeia de



Figura 3.1: Ilustração do modelo Bead-Spring

N_m monômeros conectados entre si por um potencial harmônico [49] (bead-spring model) [50]

$$U_h(r) = \frac{1}{2}kr^2, \quad (3.2)$$

como representado na figura 3.1. Os monômeros representam grupos tituláveis ácidos ou básicos e são representados por uma esferas rígidas com raio $R_m = 2 \text{ \AA}$, carga líquida central $Q_m = Z_m e$, sendo e a carga elementar, e constante de dissociação intrínseca $pK_0^A = 2,17$ ou $pK_0^B = 9,53$ para grupos ácidos e básicos, respectivamente. Estes valores foram adotados por corresponder aos grupos amina e carboxílico, respectivamente. Este modelo é conveniente para comparações com teorias existentes uma vez que o comportamento Gaussiano é reproduzido em condições nas quais as interações entre os monômeros podem ser desprezadas.

Definimos a constante elástica do potencial harmônico [51] através do equilíbrio entre a força eletrostática repulsiva e a força elástica atrativa na ausência de perturbações externas. Considerando que, nestas condições, a distância de equilíbrio entre dois monômeros adjacentes seja d , a constante k é então definida por

$$kd = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_r\epsilon_0 d^2} \quad (3.3)$$

onde ϵ_r é a constante dielétrica do solvente.

Foram consideradas quatro tipos de sequências primárias com diferentes estruturas em bloco para os resíduos básicos (B) e ácidos (A). A figura 3.2 apresenta estas estruturas considerando um exemplo com apenas 16 monômeros. Consideramos neste trabalho que o número de grupos ácidos N_A é igual ao número de grupos básicos N_B de modo que

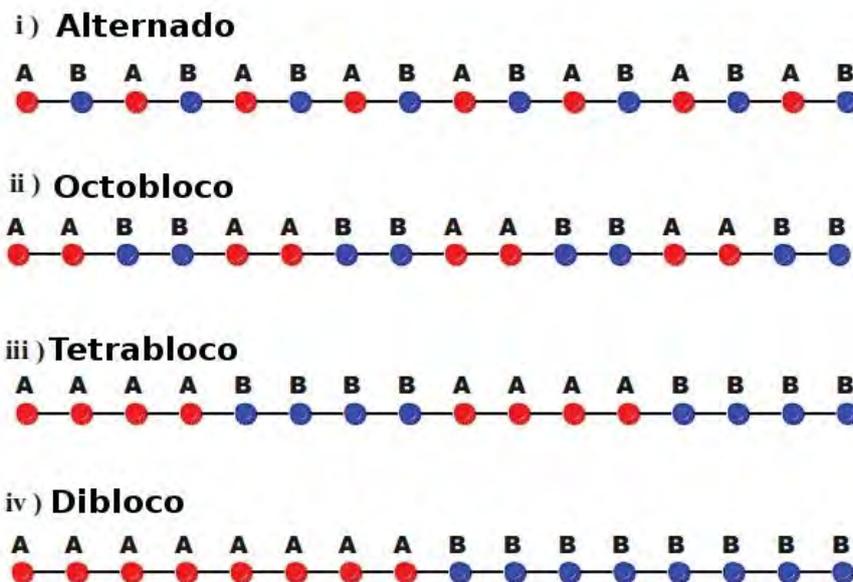


Figura 3.2: Ilustração das 4 sequências primárias utilizadas neste trabalho.

$$N_A + N_B = N_m.$$

3.2 O modelo da célula

Em regimes de baixa concentração pode-se considerar que as macromoléculas se comportam independentemente uma das outras. Deste modo, consideraremos um sistema composto por apenas uma cadeia e íons neutralizantes, os quais serão confinados em uma célula esférica de raio R_c , relacionado com a concentração do polímero, assumindo que o efeito do confinamento não exerce influência direta na conformação da cadeia. Este modelo é conhecido como o *modelo da célula* [52] e está representado na figura 3.3.

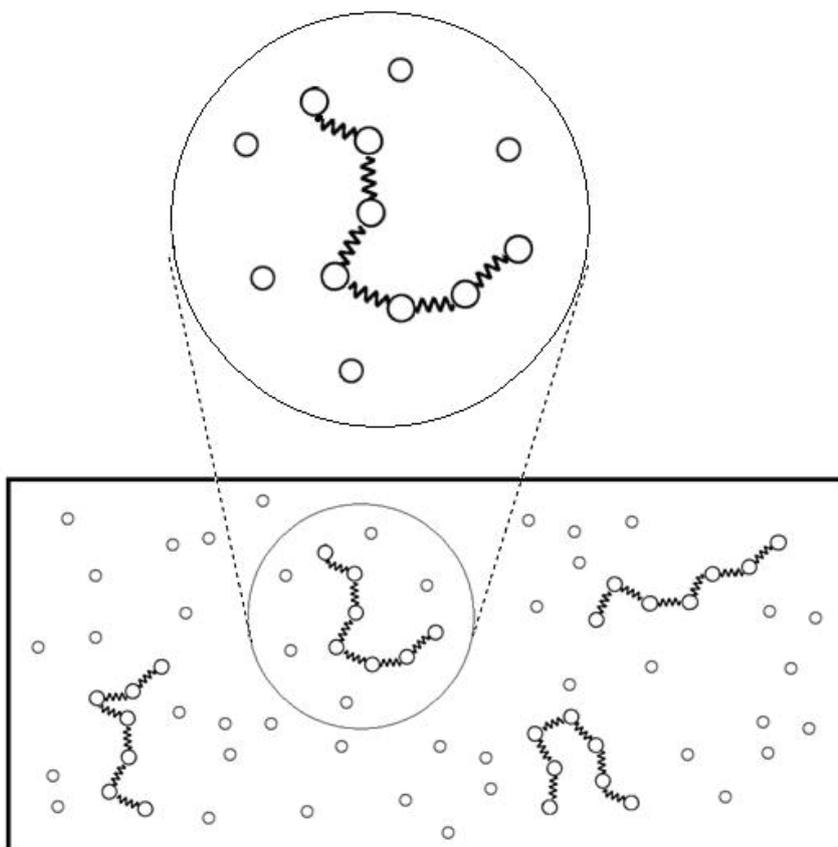


Figura 3.3: Ilustração do modelo da célula.

Capítulo 4

Ferramentas computacionais

Neste trabalho um estudo estatístico do sistema será realizada via simulação computacional na qual utilizaremos o algoritmo de Metropolis Monte Carlo [53–56]. O algoritmo básico deste método é apresentado a seguir.

Seja $\Gamma(m) = \{\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N\}$ o conjunto que contém as posições de todas as partículas constituintes do sistema e $U(\Gamma(m))$ a energia potencial do sistema nesta configuração m .

1. Uma configuração m' é gerada a partir da configuração m anterior através de movimentos aleatórios nas partículas constituintes do sistema. Tais mudanças irão gerar um novo conjunto de posições $\Gamma(m')$ e uma nova energia $U(\Gamma(m'))$.
2. A diferença de energia $\Delta U = U(\Gamma(m')) - U(\Gamma(m))$ entre estas configurações é calculada.
3. Se $\Delta U < 0$, a nova configuração é aceita, $\Gamma(m+1) = \Gamma(m')$ e voltamos ao passo 1.
4. Se $\Delta U > 0$, o valor de $e^{-\Delta U/k_B T}$ é comparado com um número l aleatoriamente gerado e compreendido entre 0 e 1.
 - (a) Se $e^{\Delta U/k_B T} < l$, a nova configuração não é aceita, $\Gamma(m+1) = \Gamma(m)$ e voltamos ao passo 1.
 - (b) Se $e^{\Delta U/k_B T} > l$, a nova configuração é aceita, $\Gamma(m+1) = \Gamma(m')$ e voltamos ao passo 1.

O algoritmo anterior deve ser repetido um número suficiente de vezes, de modo a permitir que o sistema perca a 'memória inicial' e gere uma nova configuração descorrelacionada

da configuração inicial. Obtida esta nova configuração, propriedades deste sistema são obtidas para posterior cálculo de médias segundo a relação 4.1. O número de configurações é tal que permita boa convergência dos valores médios calculados.

$$\langle A \rangle = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M A_m \quad (4.1)$$

onde A_m é o valor que a grandeza A adquire na configuração m .

4.1 Simulação de Monte Carlo

O programa foi desenvolvido pelo orientador e pelo discente em linguagem Fortran e as simulações de Monte Carlo (MC) foram realizadas num ensemble semi-grand-canônico de acordo com o algoritmo de Metropolis. Neste trabalho, durante a geração de novos estados, é possível a realização das seguintes mudanças no sistema:

- *Movimento translacional*: neste tipo de movimento, uma partícula i do sistema é aleatoriamente escolhida e sua posição \vec{r}_i é modificada para um valor $\vec{r}_i + \Delta\vec{r}$, (veja na seção *Parâmetros de Entrada*). Neste caso, monômeros e íons podem realizar este tipo de movimento, com exceção do monômero que se encontra no meio do polímero ($N_m/2$). Este tem sua posição definida como $\vec{r}_{N_m/2} = \vec{0}$ e permanece fixa no centro da célula durante toda a simulação. Deste modo, o polímero não apresenta movimentos translacionais. A figura 4.1 ilustra o movimento translacional de um monômero do polímero no plano xy .

- *Movimento de Pivot*[44]: o movimento de pivot é utilizado apenas no polímero e permite o movimento de mais de uma partícula utilizando-se uma matriz de rotação. Nele, um monômero e um eixo (x, y ou z) são aleatoriamente escolhidos. O eixo escolhido será o eixo de rotação e parte do polímero irá rotacionar em torno deste eixo. A partícula escolhida ficará fixa e não sofrerá mudança em sua posição. Uma vez que o monômero localizado na metade da cadeia deve permanecer fixo durante toda a simulação, sofrerá rotação apenas o lado da cadeia que apresentar o menor número de monômeros. Isto implica também que o primeiro e o último monômero da cadeia não devam ser escolhidos. A figura 4.2, ilustra o movimento para a cadeia representada na figura 3.1. O ângulo θ utilizado na matriz de rotação também é escolhido aleatoriamente. No entanto, seu valor deve estar entre 0 e um

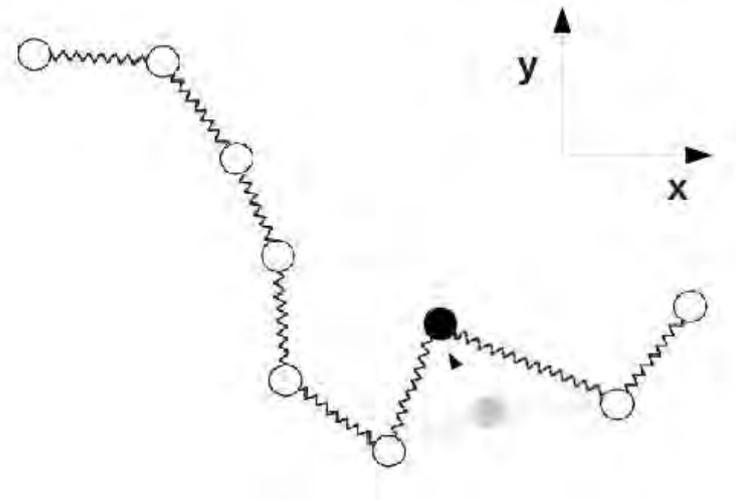


Figura 4.1: Ilustração do movimento de translação para um monômero da cadeia. O eixo z está perpendicular ao plano da folha.

valor máximo definido inicialmente em cada simulação (veja na seção seguinte). No exemplo descrito na figura, a rotação ocorre em torno do eixo z .

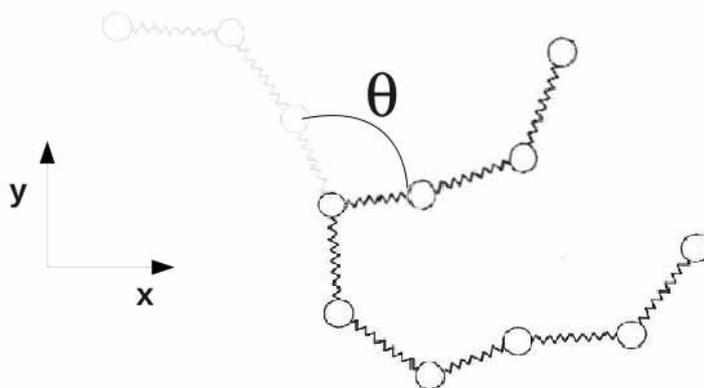


Figura 4.2: Ilustração do movimento de Pivot. O eixo de rotação é o eixo z (perpendicular ao plano da folha e o ângulo de rotação vale θ)

Além destes dois movimentos, a carga dos monômeros pode ser alterada, ou seja, eles podem ser protonados ou desprotonados. Os grupos ácidos podem ter carga $-e$ se desprotonados ou carga nula quando protonados. Os grupos básicos podem ter carga nula se desprotonados ou carga $+e$ quando protonados. Todas as mudanças provocam a seguinte variação de energia do sistema:

$$\Delta U = \Delta U_h + \Delta U_{el} \pm \chi k_B T \ln 10 (pH - pK) \quad (4.2)$$

onde, a grandeza ΔU é a diferença entre a energia da nova configuração e da configuração

anterior, ΔU_h é a variação da energia potencial harmônica, ΔU_{el} é a variação da energia eletrostática e o último termo do lado direito representa a mudança de energia ao protonar (+) ou desprotonar (-) um grupo [40]. A constante χ assume os valores +1 para os grupos ácidos e -1 para os monômeros básicos.

4.2 Parâmetros de entrada

No primeiro passo da simulação ocorrem a leitura dos parâmetros utilizados na simulação, as definições das constantes físicas utilizadas e a definição das posições aleatórias dos constituintes do sistema. A seguir apresentamos na tabela 4.1 os parâmetros de entrada e seus valores (ou faixa de valores) utilizados nas simulações. A utilização explícita destes íons promove um alto custo computacional, de modo que limitamos o trabalho a uma cadeia com no máximo 200 monômeros. Como o raio da célula R_c é definido de modo que o sistema esteja em um regime muito diluído e permita que qualquer polímero simulado caiba totalmente esticado dentro da célula, o valor desta grandeza foi $100nm$ (cuja concentração do polímero é $0,396\mu M$) para a maioria dos sistemas simulados. Nas simulações em que o efeito da concentração do polímero foi analisada, o valor de R_c variou chegando até $700nm$. A valência de todos os contraíons assumiu os valores 1, 2 ou 3. Já a valência possível dos monômeros é definida como +1 ou -1, dependendo do tipo de monômero. Monômeros ácidos podem possuir valência -1, enquanto monômeros básicos podem possuir valência +1. Descrevêmo-la como possível, lembrando que os monômeros podem estar protonados ou desprotonados, ou seja, podem ter carga nula num determinado momento da simulação. O raio dos monômeros é definido como 2 \AA em todas as simulações, assim como para todas as outras partículas. Como discutido anteriormente, a separação de equilíbrio dos monômeros d é o parâmetro utilizado para definição da constante elástica. Seu valor é definido como $4,5 \text{ \AA}$ de modo a deixar a distância média entre os monômeros aproximadamente igual ao comprimento de Bjerrum ($7,14 \text{ \AA}$) na temperatura simulada. O pH também é um parâmetro fixo numa dada simulação e para cada sistema realiza-se um total de 27 simulações com o pH variando de 0,5 a 13,5. Para alguns casos específicos foram realizadas 13 simulações com valores de pH variando de 1 a 13.

A simulação compreende dois processos. O primeiro, conhecido como *Equilibração*, é

<i>Parâmetros</i>	Significado
R_c	Raio da célula
Z_c	Valência dos Contraíons
R_m	Raio dos monômeros
d	Seperação média entre monômeros
T	Temperatura
pH	pH
N_{pe}	Número de passos para a Equilibração
N_{pp}	Número de passos para a Produção
$Seed$	Semente do gerador de números aleatórios
$\Delta\vec{r}_{max}$	Deslocamento máximo do monômero
$\Delta\vec{r}_{cmax}$	Deslocamento máximo do contraíons
N_{ind}	Número de passos para geração de um nova configuração
P_{pivot}	Probabilidade de execução do movimento de Pivot
P_{cont}	Probabilidade de movimentação de contraíons
P_{tit}	Probabilidade de protonação ou desprotonação de um monômero

Tabela 4.1: Relação dos parâmetros de entrada utilizados em cada simulação.

o processo que permite a equilibração do sistema. O processo utilizado para varrer o espaço conformacional e obter os dados para o cálculo das medias é chamado de *Produção*. Para o processo de *Produção* foi utilizado 1×10^7 passos de MC para todas as simulações.

O deslocamento máximo dos monômeros $\Delta\vec{r}_{max}$ e o ângulo máximo θ_{max} para o Pivot são parâmetros fixos de entrada. Já os valores de deslocamento $\Delta\vec{r}$ e ângulo θ variam durante a simulação e são obtidos a partir dos anteriores, respectivamente. A relação 4.3 a seguir ilustra, por exemplo, como o valor de $\Delta\vec{r}$ é obtido a partir de $\Delta\vec{r}_{max}$ durante a simulação. Um raciocínio análogo é utilizado na obtenção do valor de θ .

$$\Delta\vec{r} = 2\Delta\vec{r}_{max}(0,5 - l) \quad (4.3)$$

Todas as grandezas que apresentam índice *max* são definidas de modo que a aceitação dos respectivos movimentos durante a produção não seja menor que 20%. O número aleatório l é obtido a partir de uma rotina presente no programa. Nesta rotina, a semente *Seed* é utilizada para geração de um número entre 0 e 1, o qual é atribuído à variável l . Após seu uso, a variável *Seed* é atualizada e assume um novo valor, o qual irá gerar um novo número aleatório quando requisitado. Por consequência, as grandezas $\Delta\vec{r}$ e θ são variáveis durante a simulação, assumindo aleatoriamente valores entre 0 e o máximo definido no início do programa.

Apesar de não constar como parâmetro de entrada, o movimento translacional de um monômero (P_{mon}) tem probabilidade de ocorrência durante a simulação e é definido no

programa como:

$$P_{mon} = 1 - P_{pivot} \quad (4.4)$$

Considerando que a probabilidade de movimentação de todas as partículas da solução é maior que a probabilidade de protonação ou desprotonação dos monômeros, definimos como 0,3 a probabilidade de executar o movimento translacional dos contraíons (ou das partículas negativas existentes na solução), 0,3 para a execução do Pivot (0,7 para o movimento translacional dos monômeros) e 0,2 para variação do pH (os dois últimos somente para monômeros). Novas configurações são obtidas a cada 1000 passos de MC realizados dentro de cada passo da *Produção*.

Durante o processo de Equilibração e Produção, os movimentos descritos no parágrafo anterior são utilizados. No entanto, não é possível mover monômeros e contraíons ao mesmo tempo, de modo que, a cada passo, apenas uma destas partículas sofrerá alteração em sua posição. Na geração de novas conformações, seguimos o seguinte roteiro:

1. Ao gerarmos um número aleatório l , verificamos se este é maior ou menor que a probabilidade de mover um contraíon. Se não, um íon da solução (contraíon ou alguma das partículas negativas presentes no sistema) será aleatoriamente escolhido e sua posição será alterada utilizando a relação 4.3. Esta nova posição será aceita ou não seguindo os critérios presentes no algoritmo de Metropolis Monte Carlo descrito anteriormente. Vale destacar novamente que não há variação de carga, sendo a translação o único movimento possível para estas partículas.
2. Caso o número aleatório l seja maior que a probabilidade de mover um contraíon (ou de uma partícula negativa), as possíveis alterações serão realizadas nos monômeros. Neste caso, um novo número aleatório l será gerado e, se este for menor que a probabilidade do Pivot, P_{pivot} , movimentaremos a cadeia segundo o algoritmo do Pivot descrito anteriormente. Caso o valor de l seja maior que P_{pivot} , o movimento translacional (relação 4.3) será utilizado e um monômero da cadeia será aleatoriamente escolhido para tal.
3. O processo de protonação ou desprotonação poderá ocorrer independentemente do movimento escolhido anteriormente (pivot ou translacional). Após um destes dois movimen-

tos, um novo número aleatório l será escolhido e, caso este seja menor que P_{tit} , o processo de protonação ou desprotonação dos monômeros irá ocorrer.

Vale lembrar que aqui, assim como no caso dos contrações, todas as mudanças estão sujeitas aos critérios presentes no algoritmo de Metropolis Monte Carlo.

No processo de Equilibração, estas mudanças ocasionarão a formação de novas conformações e a cada N_{ind} passos, a energia total do sistema (elétrica + potencial elástica) será calculada. Como veremos na seção 4.3, o sistema estará equilibrado quando esta energia oscilar em torno de uma média bem definida. Atingido o equilíbrio, dá-se início ao processo de Produção. Neste processo, o algoritmo utilizado na geração de novas conformações (estados do sistema) também será utilizado. No entanto, neste processo, após um total de N_{ind} passos, algumas propriedades conformacionais e elétricas da cadeia serão obtidas e armazenadas para um posterior cálculo de médias. Estas grandezas e como as calculamos estão descritas na seção 4.4.

4.3 Processo de Equilibração

No início da simulação se faz necessário definir as posições iniciais de cada constituinte do sistema. Tal processo é realizado de modo que as partículas sejam dispostas de maneira aleatória dentro da célula. Neste ponto, a energia do sistema pode ser alta e sua configuração estatisticamente não representativa. Torna-se então necessário que o sistema passe por um processo de equilíbrio, no qual ele atinja o equilíbrio, com sua energia oscilando em torno de uma média bem definida, e perca totalmente a memória do estado inicial da simulação. No entanto, uma vez que iniciamos a simulação com uma configuração totalmente aleatória, necessitamos verificar se o sistema não ficou 'preso' em regiões de mínimos locais de energia. Para isso, realizamos o processo de equilíbrio utilizando 3 configurações iniciais diferentes para o polímero. O primeiro caso é o *Aleatório*, já citado acima, no qual a configuração inicial é definida aleatoriamente pelo programa. O segundo foi o caso *Compacto*, no qual os monômeros são localizados em uma rede cúbica, compreendendo uma caixa cúbica com 60 Å de aresta, separados por uma distância $2R$. O terceiro e último caso é o *Linear*, no qual os monômeros estão dispostos ao longo do eixo x, separados por uma distância de $2R$ e com as coordenadas y e z iniciais nulas. Se após o processo de equilíbrio todas as 3 configurações

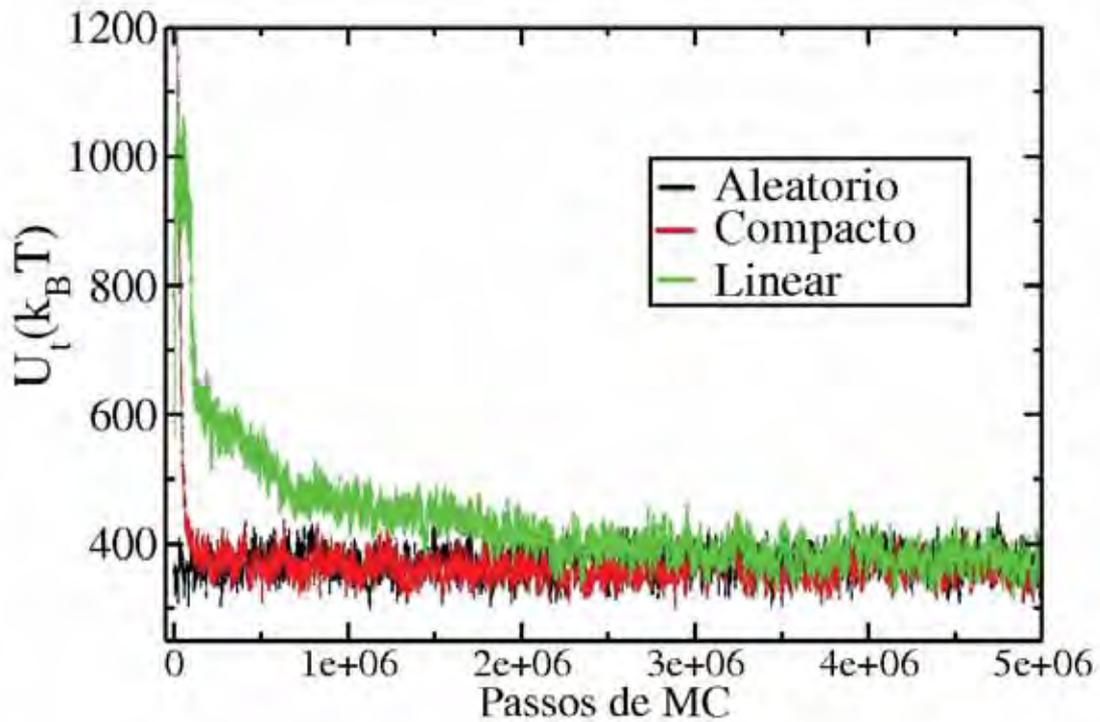


Figura 4.3: Energia Total $U_t(k_B T)$ para 3 conformações iniciais durante o processo de equilíbrio.

equilibrarem em torno da mesma energia média, teremos um forte indício de que o sistema atingiu o equilíbrio.

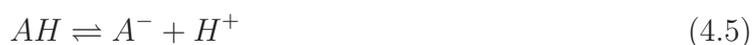
A figura 4.3 ilustra o processo de equilíbrio para o caso Dibloco em $pH = 6$ e grau de polimerização igual a 200. O caso Dibloco foi escolhido, uma vez que este foi o que necessitou de um maior número de passos de MC para equilíbrio do sistema. Uma vez a primeira configuração obtida aleatoriamente apresentou alta energia inicial, apresentamos os valores de energia total para o caso *Aleatório* após a equilíbrio já ter sido atingida. Observamos que todos os casos “caminham” para o mesmo mínimo de energia, o que sugere fortemente que o sistema atingiu o equilíbrio.

O número de passos de equilíbrio variou em cada caso, sendo que o caso Dibloco necessitou de 4×10^7 passos no caso de $N_m = 200$. Já o caso Alternado necessitou de somente 5×10^6 passos. A dificuldade aumentou também com o grau de polimerização, obrigando-nos a estabelecer um limite de 200 monômeros na cadeia. Com a finalidade de poupar tempo computacional, várias simulações nos casos de maiores blocos e maior grau de polimerização tiveram como configuração inicial o caso Linear. Mesmo com baixa entropia conformacional

inicial, esta era a configuração inicial que permitia atingir equilíbrio mais rapidamente.

4.4 Grandezas médias calculadas

A cada passo de MC, durante o processo de Produção, várias grandezas são calculadas e seus valores armazenados para posterior cálculo de médias. Uma vez que os monômeros representam grupos ácidos ou básicos fracos, estes estarão protonados ou desprotonados dependendo do pH da solução. Um monômero ácido está neutro quando protonado e negativamente carregado (com carga $-e$) quando desprotonado, como representado na relação a seguir [57]:



Por outro lado, o monômero básico está neutro quando desprotonado e positivamente carregado (com carga $+e$) quando protonado [57]:



Algumas das grandezas calculadas terão seus valores comparados com o caso *Ideal*, caso no qual o valor pK_0 de cada monômero é definido de modo a representar as propriedades ácidas e básicas de cada grupo na ausência de qualquer interação com outros monômeros da solução. Neste caso, para os grupos ácidos definimos [58]:

$$pK_0^A = -\log K_0^A = -\log \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (4.7)$$

onde K_0^A é a constante de equilíbrio da relação 4.5. Para os grupos ácidos no caso ideal, o valor $pK_0^A = 2,17$ indica que no regime de $pH = 2,17$ metade dos grupos ácidos estarão desprotonados (carregados).

E para os básicos [58]:

$$pK_0^B = -\log K_0^B = -\log \frac{[H^+][B]}{[BH^+]} \quad (4.8)$$

onde K_0^B é a constante de equilíbrio da relação 4.6. Para os grupos básicos no caso ideal, o valor $pK_0^B = 9,53$ indica que no regime de $pH = 9,53$ metade dos grupos básicos estarão protonados (carregados).

A fração de grupos carregados será dada, para cada tipo de monômero, em cada regime de pH , pelas relações:

$$\alpha_-^{Id} = \left(\frac{N_A}{N_m} \right) \left(1 + \frac{[H^+]}{K_0^A} \right)^{-1} \quad (4.9)$$

onde α_-^{Id} representa a fração de grupos ácidos carregados (ou desprotonados) no caso *Ideal*.

E para os básicos:

$$\alpha_+^{Id} = \left(\frac{N_B}{N_m} \right) \left(1 + \frac{K_0^B}{[H^+]} \right)^{-1} \quad (4.10)$$

onde α_+^{Id} representa a fração de grupos básicos carregados (ou protonados) no caso *Ideal*.

Durante a simulação, uma das grandezas médias obtidas foi carga média de cada monômero e seu valor foi obtido pela relação:

$$\langle q_j \rangle = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} q_j^i \quad (4.11)$$

onde q_j é o valor da carga do monômero j no passo i e N_p é o número total de passos de MC.

A partir deste valor, é possível obter a fração média α de grupos desprotonados α_- e dos grupos protonados α_+ .

$$\alpha_- = \frac{1}{N_p N_m} \sum_{i=1}^{N_p} \sum_{j=1}^{N_A} q_j^i \quad (4.12)$$

$$\alpha_+ = \frac{1}{N_p N_m} \sum_{i=1}^{N_p} \sum_{j=1}^{N_B} q_j^i \quad (4.13)$$

onde N_A é número total de grupos ácidos e N_B é número total de grupos básicos.

Veja que pela relação acima, os valores de α foram calculados em função do número total de monômeros da macromolécula. Para um valor de $\alpha_- = 0,5$, todos o grupos ácidos se encontram desprotonados. Do mesmo modo, Para um valor de $\alpha_+ = 0,5$, todos o grupos básicos se encontram protonados

Outra importante propriedade é o Raio de Giração (R_g) [22], com seu valor quadrático médio $\langle R_g^2 \rangle$, calculado por:

$$\langle R_g^2 \rangle = \frac{1}{N_p N_m} \sum_{i=1}^{N_p} \sum_{m=1}^{N_m} (\vec{r}_m - \vec{R}_{cm})^2, \quad (4.14)$$

onde \vec{r}_m é vetor posição do monômero m e \vec{R}_{cm} é o vetor posição do centro de massa do polímero também calculado a cada passo de MC.

Por fim, a grandeza $n_{GJ}(r)$ representa o número médio de grupos G vizinhos, a uma distância r , que um determinado grupo J possui e é chamado de número de coordenação. Para cada grupo, estes índices serão representados por: A para grupos ácidos, B para grupos básicos, CI para contraíons e N para partículas negativas. Deste modo, por exemplo, $n_{CIA}(r)$ é o número médio de vizinhos contraíons que um grupo ácido possui a uma distância r e será obtida da seguinte maneira:

$$n_{CIA}(r) = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} n_{CIA}^i(r) \quad (4.15)$$

onde i representa, como anteriormente, um determinado passo de MC. Em todos os gráficos deste trabalho a distância r está medida em Å, assim como o R_g .

Para o cálculo grandeza $n(r)$, consideramos que um dado monômero do polímero está no centro de uma esfera (contida totalmente dentro da célula) e dividimos esta esfera em fatias de espessura 1 Å. Em cada fatia construída o número de vizinho de cada tipo é contabilizado e seus valores computados em $n(r)$ dependendo do tipo do monômero central. A média é então calculada sobre todos os monômeros no centro da esfera. No caso específico das curvas $n_{CIA}(r)$, $n_{CIB}(r)$, $n_{NA}(r)$ e $n_{NB}(r)$, a análise da concentração em mol/L (M)

é mais apropriada. Como exemplo para a curva $n_{CIA}(r)$, a concentração será obtida pela relação:

$$C_{CIA}(r) = \frac{n_{CIA}(r)}{V_f(r)} \quad (4.16)$$

onde $C_{CIA}(r)$ é a concentração de contraíons a uma distância r dos grupos ácidos e $V_f(r)$ é o volume de cada fatia.

Capítulo 5

Resultados e discussões

5.1 Influência da valência de contraíons na fração de grupos carregados e no Raio de Giração

Inicialmente vamos analisar os resultados obtidos para as propriedades elétricas e conformacionais do polímero, em função do pH da solução, considerando contraíons com diferentes valências (1, 2 e 3). A cadeia possui grau de polimerização $N_m = 200$ e está inserida numa célula de raio $R_c = 1000 \text{ \AA}$, correspondendo a concentração macromolecular $0,396 \mu M$.

A figura 5.1 ilustra os resultados da fração de grupos básicos protonados α_+ (eq. 4.12) para as diferentes sequências primárias e apresenta também a curva ideal obtida pela equação 4.10. Observa-se que a macromolécula apresenta, independentemente da sequência primária e da valência dos íons, uma maior quantidade de grupos básicos protonados em regimes de $pH \geq pK_B^0$, em relação ao caso ideal. No caso Alternado, por exemplo, para $pH = pK_B^0$ aproximadamente 90% dos grupos básicos permanecem protonados na presença de contraíons monovalentes, enquanto que no caso ideal, este valor é de 50%. Este comportamento se deve às interações eletrostáticas entre os monômeros carregados, as quais dificultam a neutralização destes grupos. Mesmo no caso Dibloco, no qual há um bloco formado apenas de monômeros básicos, este efeito é observado e, como veremos adiante, é resultado da interação deste bloco com o bloco ácido adjacente. Além disso, a curva de α_+ se aproxima do caso ideal com o aumento da valência de contraíons, para todas as sequências. Este comportamento pode ser entendido simplesmente pelo aumento da blindagem eletrostática causada pelos contraíons de maior valência e tal efeito é menor no caso Alternado.

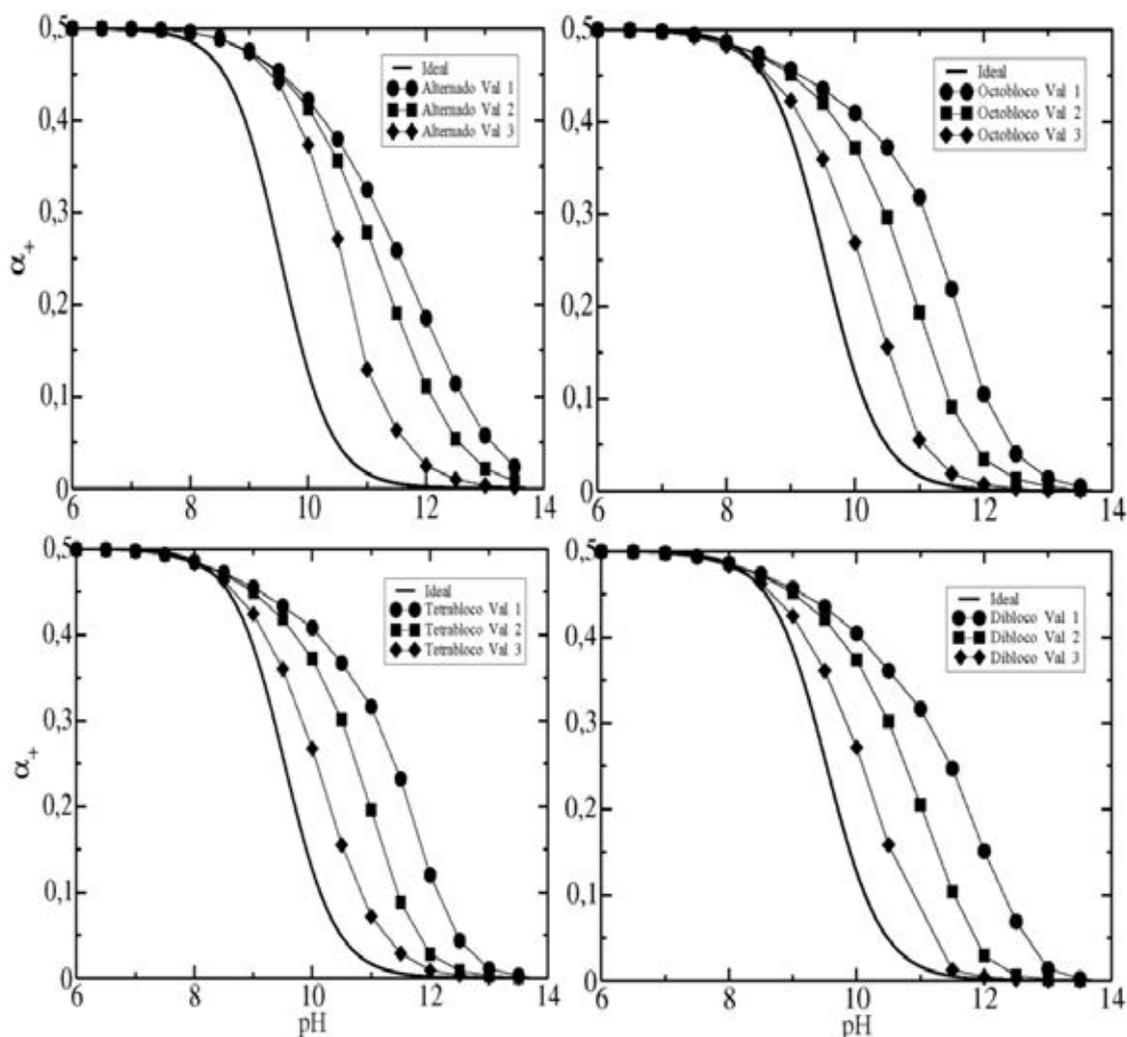


Figura 5.1: Fração de grupos básicos protonados α_+ em função do pH da solução para todas as sequências primárias.

Na figura 5.2 podemos observar o efeito da sequência primária no grau de protonação dos grupos básicos para diferentes valências. No caso de contraíons monovalentes, observa-se apenas uma pequena diferença no valor de α_+ para todo o intervalo de pH mostrado, com as estruturas em bloco apresentando um valor ligeiramente menor de α_+ em comparação com o caso Alternado. Já para o caso trivalente, também não há diferença no valor de α_+ entre as estruturas em bloco, porém o caso Alternado apresenta grau de protonação significativamente maior. Podemos inferir então que os blocos negativamente carregados atraem fortemente os contraíons trivalentes positivos, promovendo a desprotonação dos grupos básicos.

Ao contrário dos resultados apresentados acima para α_+ , não foi observada variação na fração de grupos ácidos desprotonados, α_- , em relação às diferentes valências dos contraíons, como mostra a figura 5.3. Nela mostramos somente os resultados obtidos para os casos Alternado e Octobloco, mas a mesma invariância foi observada para os casos Tetrabloco e

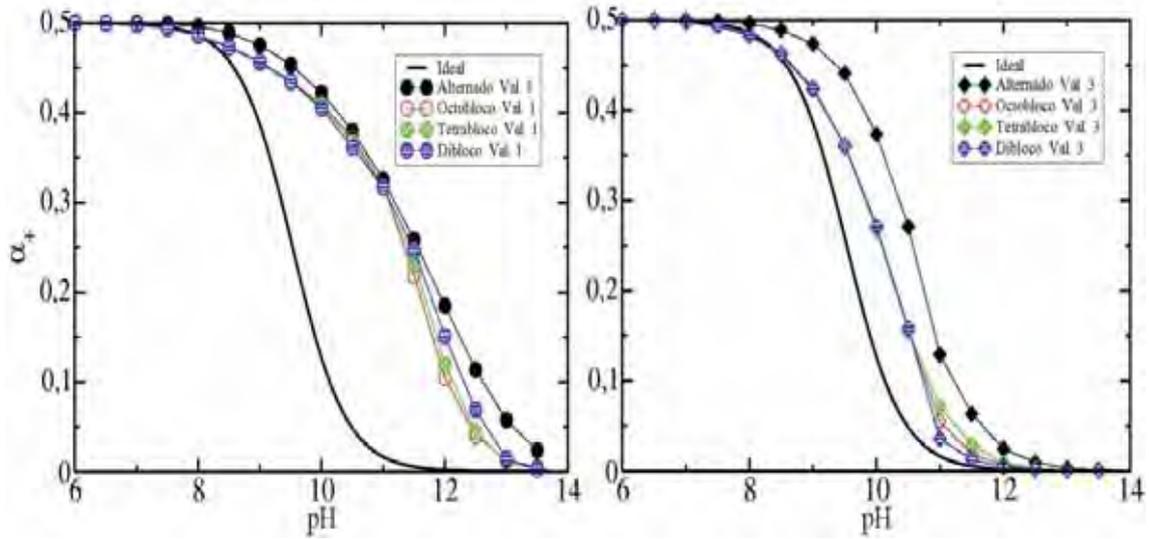


Figura 5.2: Fração de grupos básicos protonados α_+ em função do pH da solução para todas as sequências primárias, utilizando contraíons monovalentes e trivalentes.

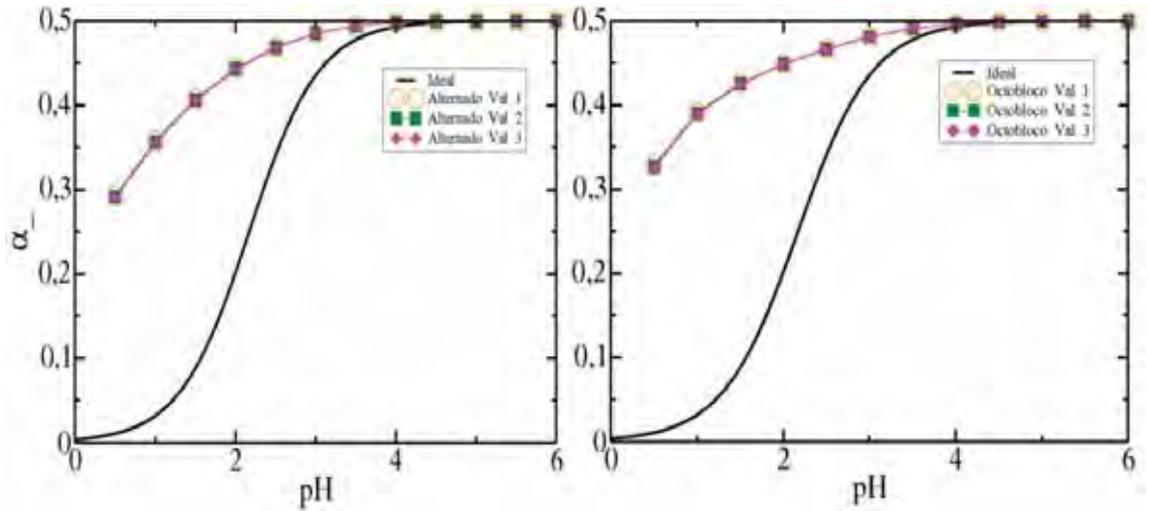


Figura 5.3: Fração de grupos ácidos desprotonados α_- em função do pH da solução para as sequências primárias.

Dibloco. Outro comportamento conflitante com os resultados anteriores para baixos valores de pH é o efeito da sequência primária no grau de protonação apresentado na figura 5.4. Observa-se que para $pH \leq pK_0^A$ o caso Alternado é o caso que apresenta menor fração de grupos ácidos desprotonados (carregados), ao contrário do observado para a fração de grupos básicos protonados em regimes de $pH \geq pK_0^B$.

O efeito da valência de contraíons no raio de giração R_g do polímero, em função do pH, pode ser avaliado através dos resultados apresentados na figura 5.5. Como observado experimentalmente [17, 26], o polímero apresenta conformação mais compacta em regimes de pH próximos ao PI devido a atração de grupos opostamente carregados (Efeito Polianfótero, [29]). Para todas as sequências primárias analisadas, o polímero está neutro em pHs variando

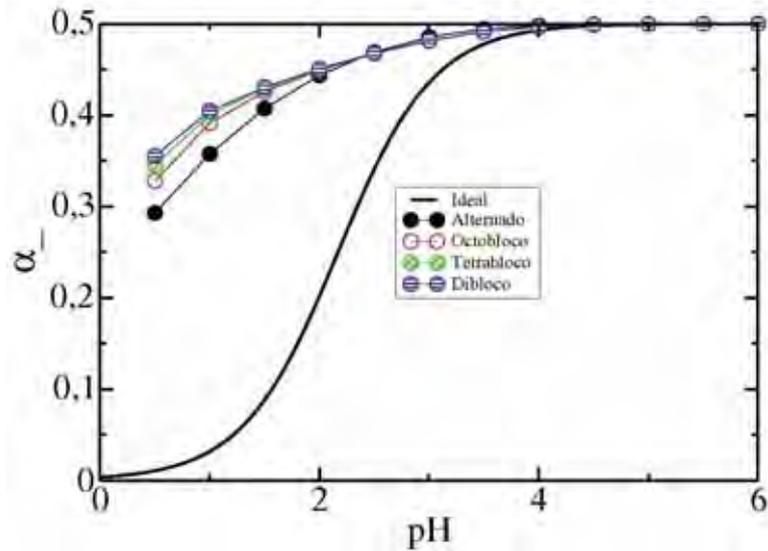


Figura 5.4: Fração de grupos ácidos desprotonados α_- em função do pH da solução para para todas as sequências primárias, utilizando contraíons monovalentes.

de 4 a 8, aproximadamente, e apresenta menores valores para o raio de giração. Ainda nestas condições, dentre todos os casos analisados, cadeias com distribuição alternada de grupos ácidos e básicos apresentaram menor compactação em relação às estruturas em bloco. Este resultado está em concordância com trabalhos anteriores [32] nos quais polianfóteros com distribuição *quenched* de carga alternada se comportam como cadeias com apenas interações de volume excluído e possuem maior raio de giração se comparados com casos globulares [46]. Para outros regimes de pH, o aumento no Rg é consequência do aumento da carga média do polímero. Considerando as estruturas em bloco, para altos valores de pH ($pH > 11$), o Dibloco foi aquele com menor valor de raio de giração, seguido pelos casos Tetrabloco e Octobloco.

Ainda considerando regimes de $pH > 11$, observamos menor valor no Rg do polímero para quase todas as sequências com o aumento da valência de contraíons, assim como observado para polieletrólitos [37, 46]. A exceção ocorreu para o caso Alternado no caso trivalente, uma vez que este apresentou praticamente o mesmo valor de Rg nos regimes de $pH > 3$. Como observado na figura, neste regime de valência de contraíons, todas as sequências primárias em bloco apresentaram valores muito próximos do Rg obtido para o caso Alternado em regimes de $pH > 12$. Deste modo, diferentemente do que ocorre para homopolímeros carregados, nos quais os efeitos de correlação entre contraíons multivalentes provocam alta compactação da cadeia, o raio de giração de polienfóteros com contraíons trivalentes se mostrou muito próximo do obtido para cadeias gaussianas com interação volu-

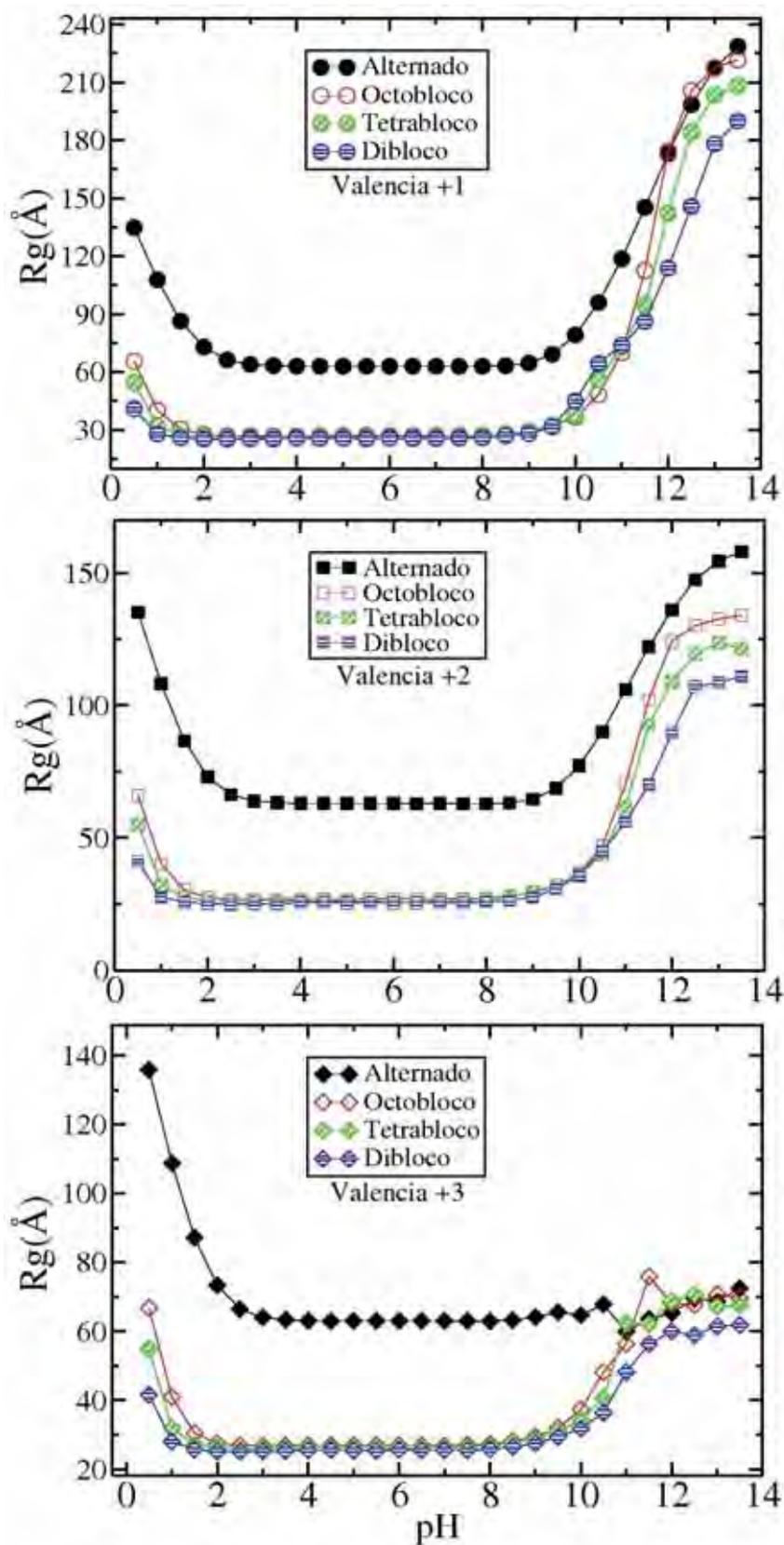


Figura 5.5: Raio de giração R_g em função do pH da solução para todas as sequências primárias nos casos monovalente, divalente e trivalente (de cima para baixo, respectivamente).

me excluído em estudo preliminares (aproximadamente 63 \AA). Para regimes de $pH \leq pK_0^A$, assim como observado para a fração de grupos ácidos desprotonados, não houve variação significativa no valor de raio de giração com aumenta da valência de contraíons em nenhuma das sequências primárias consideradas.

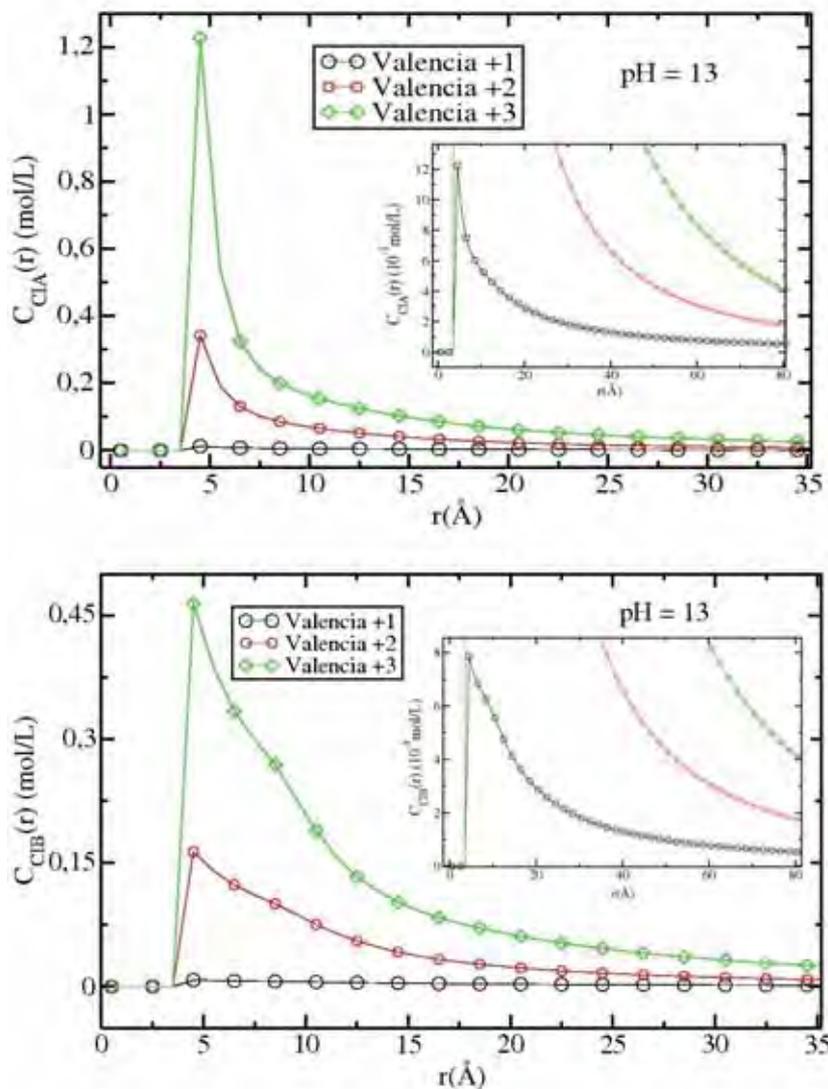


Figura 5.6: Concentração de contraíons em função da distância r aos monômeros ácidos, $C_{CIA}(r)$, e básicos, $C_{CIB}(r)$, para o caso Alternado em $pH = 13$ nas três valências de contraíons.

Para entender a diferença de comportamento em valores extremos de pH , vamos analisar as concentrações de contraíons e de partículas negativas em função da distância destes com os diferentes grupos (ácidos e básicos) em $pH = 1$ e $pH = 13$. A figura 5.6 apresenta os resultados obtidos para o caso Alternado, mas uma discussão análoga pode ser realizada para as outras sequências primárias. Em $pH = 13$, a macromolécula está negativamente carregada e irá atrair os contraíons. Podemos observar então na figura que a concentração

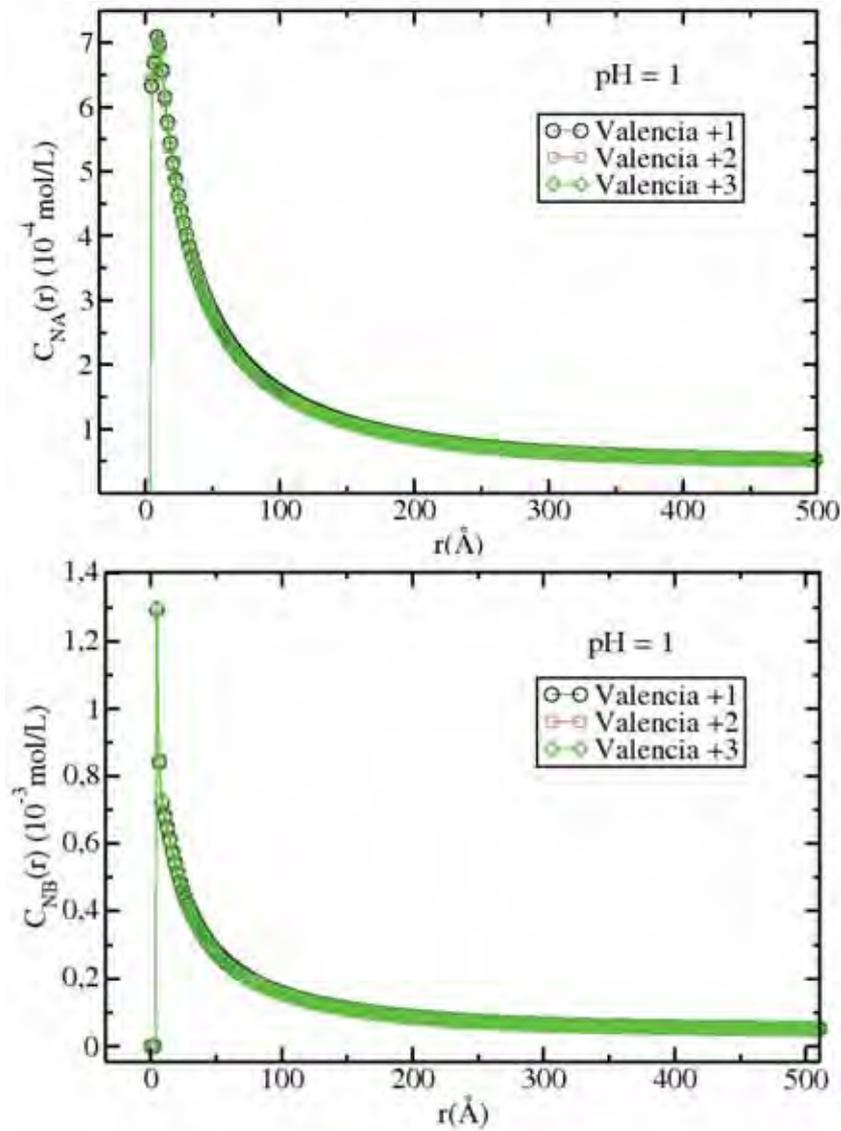


Figura 5.7: Concentração de contraíons em função da distância r aos monômeros ácidos, $C_{CIA}(r)$, e básicos, $C_{CIB}(r)$, para o caso Alternado em $\text{pH} = 1$ nas três valências de contraíons.

de contraíons nas proximidades de cada grupo do polímero é maior no caso de maior valência, alcançando aproximadamente 1,2 M de contraíons trivalentes nas proximidades dos grupos ácidos. Em $\text{pH} = 1$, a macromolécula está positivamente carregada e irá atrair as partículas negativas para regiões próximas à ela e, como pode ser verificado na figura 5.7, o aumento da valência dos contraíons não altera a distribuição destas partículas. Portanto, não observamos variação para α_- e R_g em regimes de baixo pH para as diferentes valências de contraíons, como ocorrido para α_+ e R_g em regimes de alto pH .

As conformações mostrada na figura 5.8 foram obtidas para o caso Alternado nas valências 2 e 3 nos valores de $\text{pH} = 13$ e ilustram o comportamento discutido anteriormente. Tais conformações foram escolhidas por possuírem energias próximas ao seu valor médio.

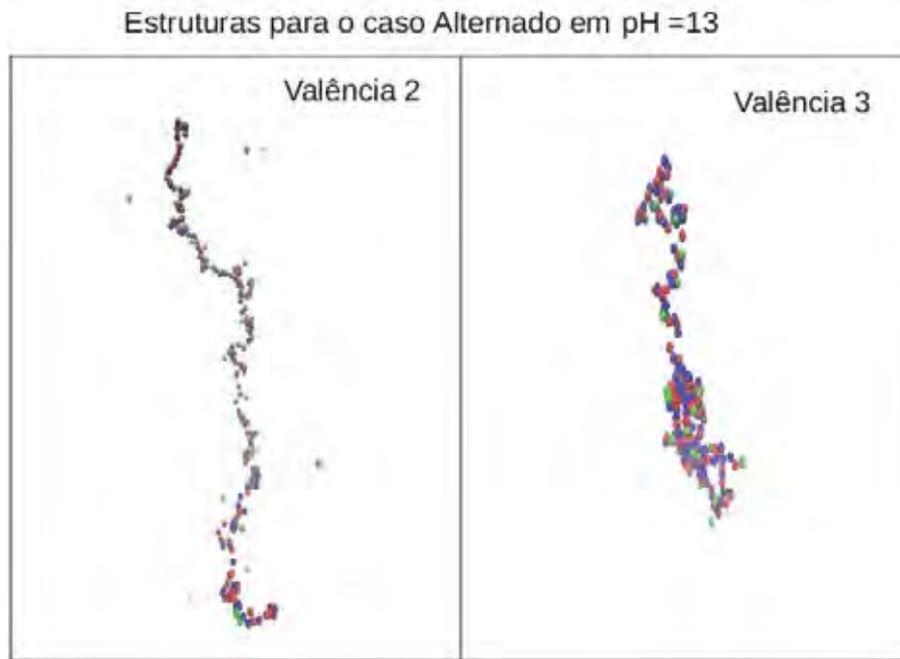


Figura 5.8: Conformações para o caso Alternado em $pH = 13$ nos casos de contraíons divalentes e trivalentes. Os grupos em azul representam os monômeros básicos, os em vermelhos representam os ácidos, os grupos em verde representam os contraíons e os em pretos representam as partículas negativas.

Nela observamos que em $pH = 13$ vários contraíons estão ligados à molécula ou muito próximos à ela. No caso monovalente os contraíons também estão próximos à macromolécula, mas estes não interagem com a mesma magnitude observada no caso de valências maiores (resultado não ilustrado aqui). Vale ressaltar aqui que, embora a figura demonstre uma compactação da cadeia devido a esta interação, os resultados presentes na figura 5.5 indicam que o R_g do caso Alternado no caso trivalente é praticamente o mesmo para regimes de $pH > 3$.

Para regimes de $pH \leq pK_0^A$, assim como ocorrido para a grandeza α_- , como dito anteriormente, não observamos qualquer efeito do aumento da valência de contraíons no valor de R_g em nenhuma sequência primária. Deste modo, as partículas negativas da cadeia interagem com a cadeia de maneira similar ao caso monovalente em $pH \geq pK_0^B$ e conformações como as observadas na figura 5.8 também não foram observadas nestes regimes de pH (resultado não ilustrado aqui).

5.2 Análises do efeito da sequência primária na conformação do PA

Com o intuito de verificar o efeito da sequência primária na conformação da cadeia, verificaremos o comportamento da função $n_{AB}(r)$, o qual é definida como o número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos, para identificar possíveis padrões característicos. Vamos nos restringir a altos valores de pH e contraíons monovalentes, onde observamos da figura 5.5 diferenças significativas no raio de giro de cadeias com diferentes números de blocos.

Segundo trabalhos anteriores [6], nestas condições o polianfótero é carregado e se comporta como um homopolímero carregado, ou seja, apresentando uma conformação esticada. Partindo destas informações, vamos inicialmente verificar como a função $n_{AB}(r)$ se comporta para algumas conformações idealizadas. Na figura 5.9, temos para cada sequência primária a respectiva conformação idealizada esticada, estática e com distâncias fixas entre os monômeros. Vemos que para estes casos idealizados, o número total de picos é metade de número total de blocos para todos os casos e estes estão sempre localizados nos pontos de junção dos blocos. Uma vez que o caso Dibloco é o único caso simétrico, seu pico é centralizado. Além disso, a medida que o número de blocos aumenta, o máximo de cada pico diminui com a distância r entre os monômeros. Considerando que as distâncias entre os monômeros não são fixas nas simulações aqui realizadas, esperamos que não haja nenhum vale nulo nas curvas para nenhum caso, mas apenas um comportamento "oscilatório".

Iniciando nossa discussão com o caso Alternado, apresentamos na figura 5.10 as conformações obtidas para esta sequência primária e as funções $n_{AB}(r)$ em alguns valores de pH. Tais conformações são representações de conformações com energias próximas ao seu valor médio em cada regime de pH. No regime de pH = 6 o polímero está neutro e se comporta como uma cadeia ideal com volume excluído [32]. A medida que o valor de pH é aumentado, o polímero adquire conformação esticada e a curva $n_{AB}(r)$ se torna mais suave, adquirindo uma forma muito parecida com a idealizada para o caso Alternado (fig 5.9) e não apresentando "oscilações".

Embora o PA se comporte como um homopolímero carregado em regimes de alto valor de pH, Kantor e Kadar [33] propuseram outras duas conformações possíveis para PAs

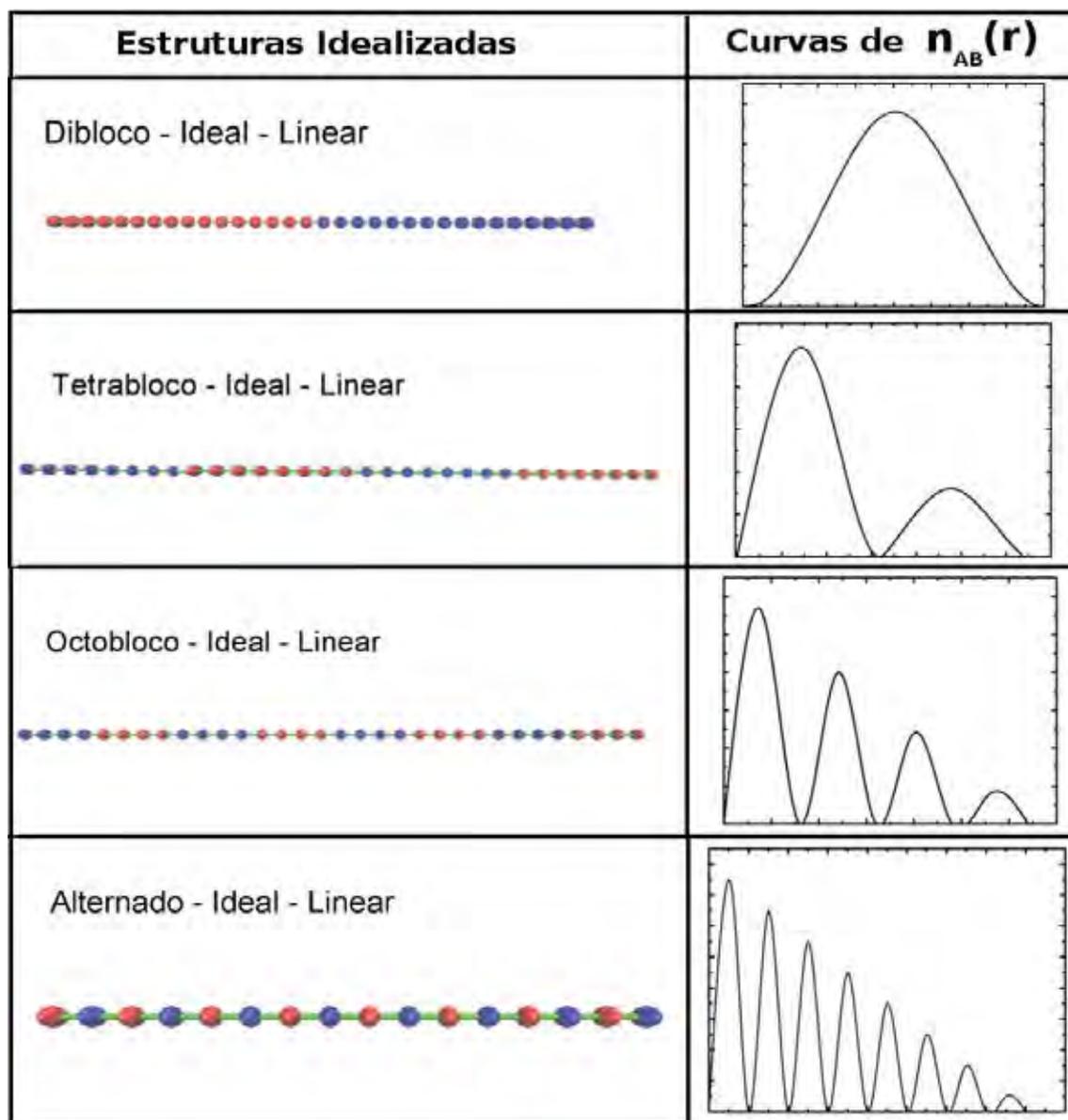


Figura 5.9: Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para diferentes estruturas idealizadas. Em todos os casos, a distância entre os monômeros foi mantida fixa e as curvas foram suavizadas.

randômicos em tais condições. Na primeira delas o polímero forma uma estrutura conhecida como *pearl necklace*. Nesta conformação, aglomerados de monômeros aproximadamente esféricos (*beads*) estão ligados por regiões alongadas (*strings*) em uma estrutura parecida com um colar de contas. Em outra conformação possível, a conformação do polímero apresentará duas regiões distintas: um aglomerado de monômeros em um dos extremos da cadeia e outra região alongada e carregada no outro extremo. Ulrich e Stoll [14], realizando simulações com MC e contrações implícitas, observaram a segunda conformação nos casos Dibloco e Octobloco. Esta conformação é muito interessante, uma vez que estas moléculas podem formar aglomerados semelhantes à mistelas, como já observado experimentalmente [15]. A

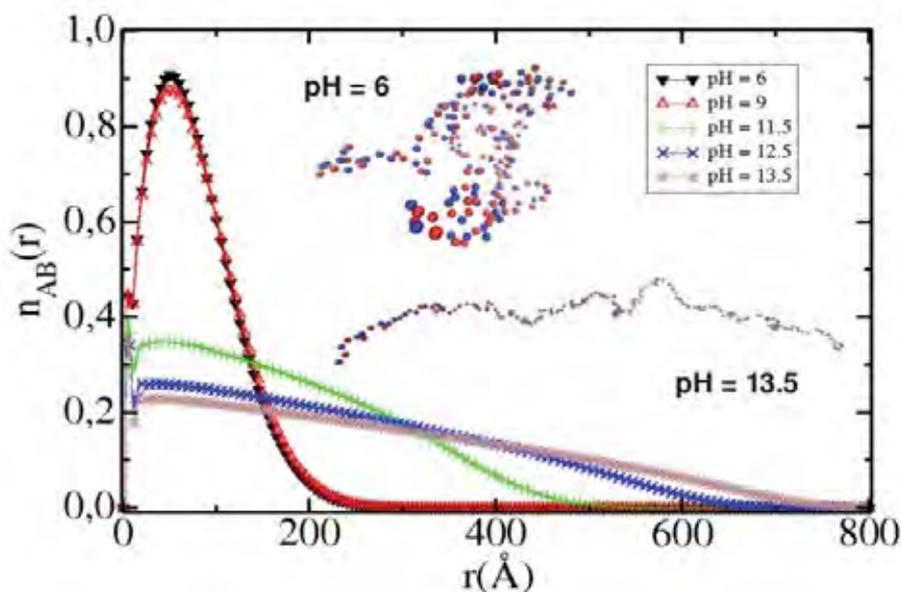


Figura 5.10: Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ e conformações para a sequência primária Alternado no caso de contraíons monovalentes.

formação de conformações similares a esta (chamadas de *tadpoles*) foi prevista para Diblocos *quenched* por Shusharina e colaboradores [31] utilizando a teoria de *Scaling*.

Partindo destas informações, idealizamos novas conformações nas quais o bloco básico da extremidade da cadeia interage com o bloco ácido adjacente em uma conformação similar aos *tadpoles* para casos Octobloco, Tetrabloco e Dibloco. As novas conformações idealizadas e as respectivas funções $n_{AB}(r)$ estão presentes na figura 5.11. Observamos que o caso dibloco não apresenta um pico centralizado e uma região na qual a função se mantém constante, como também podemos verificar para o tetrabloco. Já para Octoblocos, a interação do bloco básico com o bloco ácido adjacente afeta o comportamento de $n_{AB}(r)$, em relação ao caso esticado, mas “oscilações” ainda são verificadas.

Apresentamos na figura 5.12 as conformações obtidas para o caso Dibloco e as funções $n_{AB}(r)$ em alguns valores de pH. No regime de $\text{pH} = 6$ o polímero está apresenta a formação uma conformação globular. Em regimes de pH próximos a 11, o PA se apresenta não colapsado e com os blocos esticados e sobrepostos. Analisando apenas a conformação em outros regimes, observamos a formação da segunda estrutura descrita por Kantor e Kadar, em concordância com as observações realizadas anteriormente por Carnal e Stoll utilizando apenas contraíons implícitos. Não foi observada para o caso Dibloco, no entanto, conformações do tipo *pearl necklace* em nenhum regime de pH. A medida que aumentamos o valor do pH, a curva não adquire uma estrutura parecida com o caso idealizado (esticado) presente na figura

5.9. O pico da curva $n_{AB}(r)$ não fica centralizado e, em $\text{pH} = 12,5$, observamos uma região na qual a curva fica praticamente constante (entre 200 \AA e 400 \AA), assim como observado para a curva nas estruturas presentes na figura 5.11.

No caso Octobloco, a figura 5.13 ilustra as conformações obtidas. A curva em $\text{pH} = 6$, assim como para o caso Dibloco no mesmo regime, representa uma estrutura globular, e, a medida que aumentamos o valor de pH , o pico da curva também se descentraliza. Em $\text{pH} = 11,5$, a conformação do polímero está esticada, mas grupos ácidos e básicos ainda interagem fortemente, formando uma estrutura parecida com a estrutura *pearl-necklace* descrita por Kantor e Kadar. Em regimes de $\text{pH} = 12,5$ e $\text{pH} = 13,5$, a curva $n_{AB}(r)$ adquire uma forma muito parecida com as curvas obtidas nas figuras 5.11 e 5.9, respectivamente.

No caso Tetrabloco, assim como para os casos anteriores, observamos na figura 5.14 uma curva $n_{AB}(r)$ que caracteriza a conformação globular da macromolécula. No regime de $\text{pH} = 11,5$, observamos que a curva de $n_{AB}(r)$ adquire um forma parecida com o obtida no caso idealizado 5.11 e a representação conformacional obtida para este regime mostra,

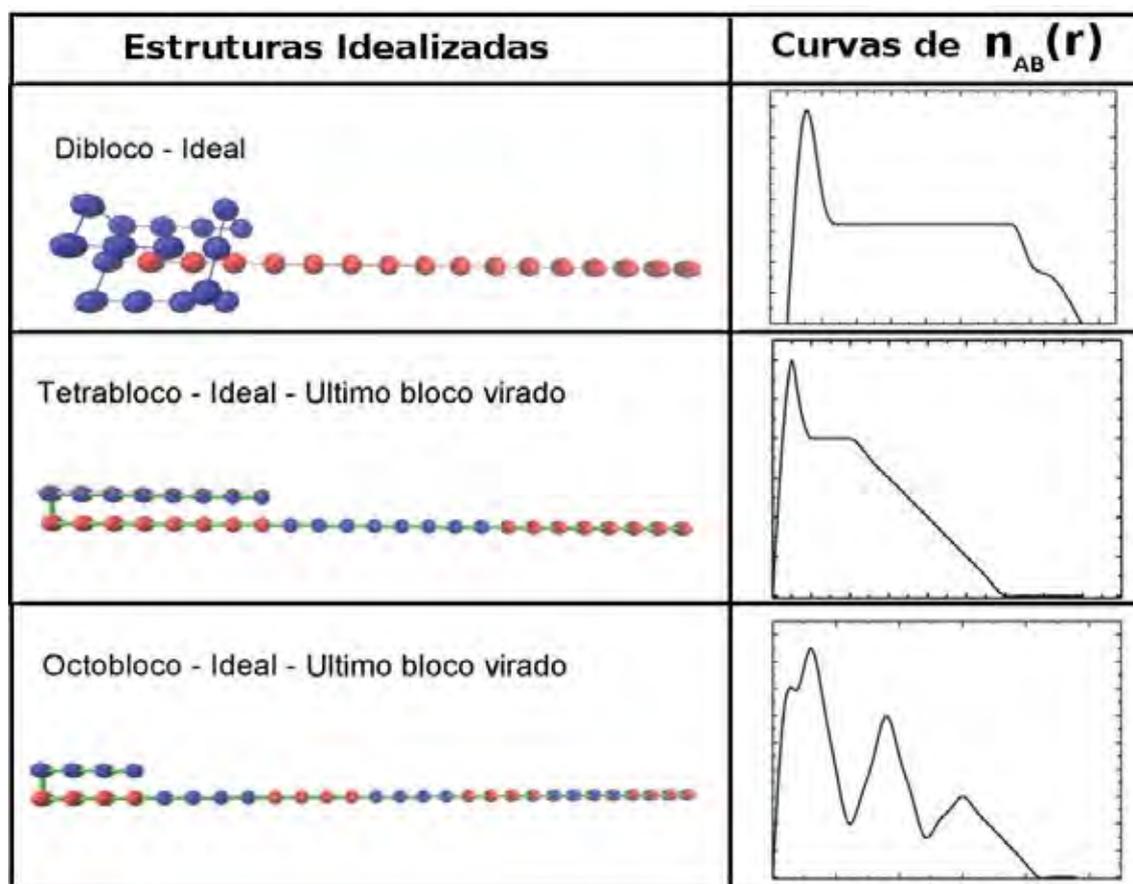


Figura 5.11: Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para as novas estruturas idealizadas. Todas as curvas foram suavizadas.

Dibloco

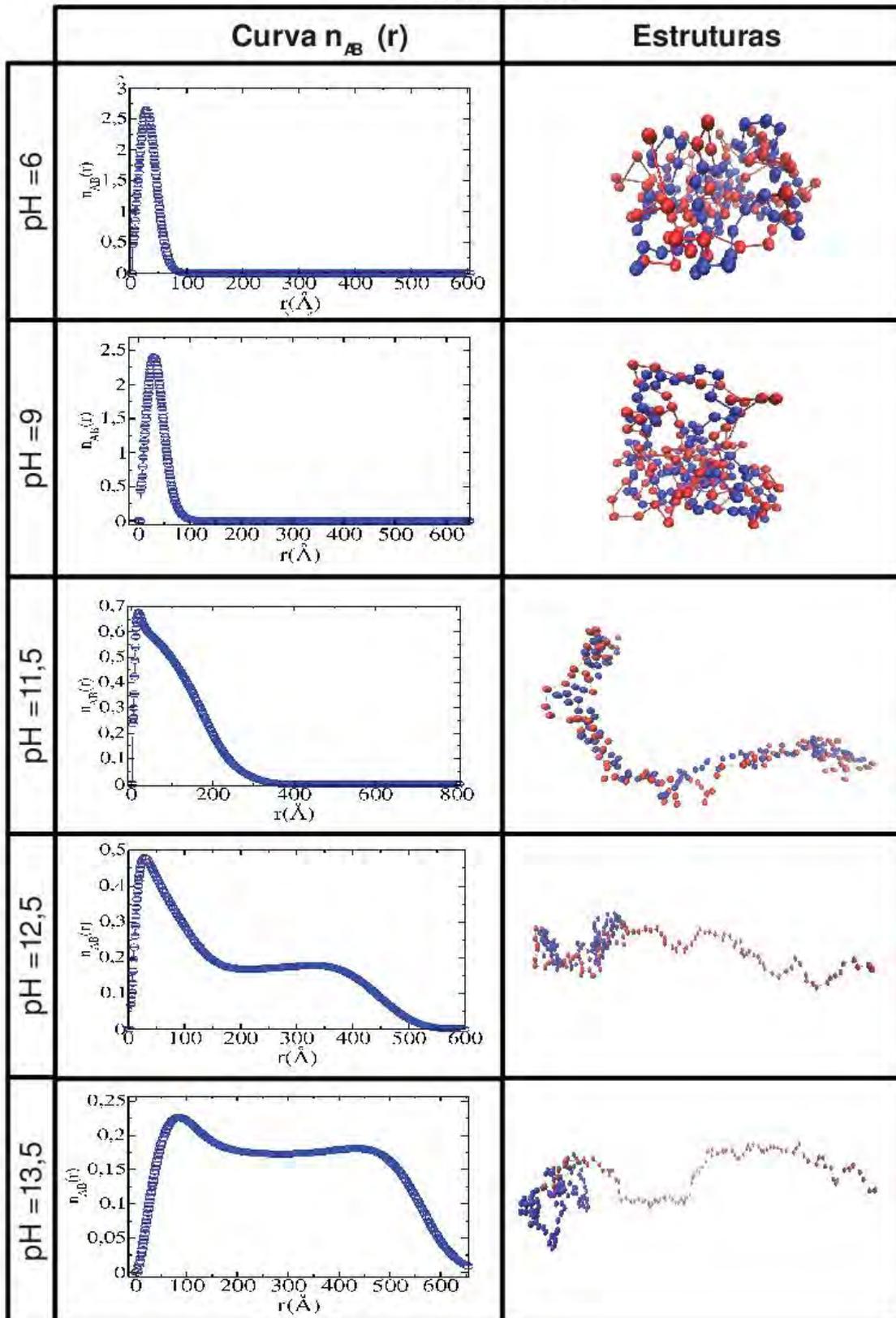


Figura 5.12: Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ e conformações para a sequência primária Dibloco em vários regimes de pH no caso de contrações monovalentes.

Octobloco

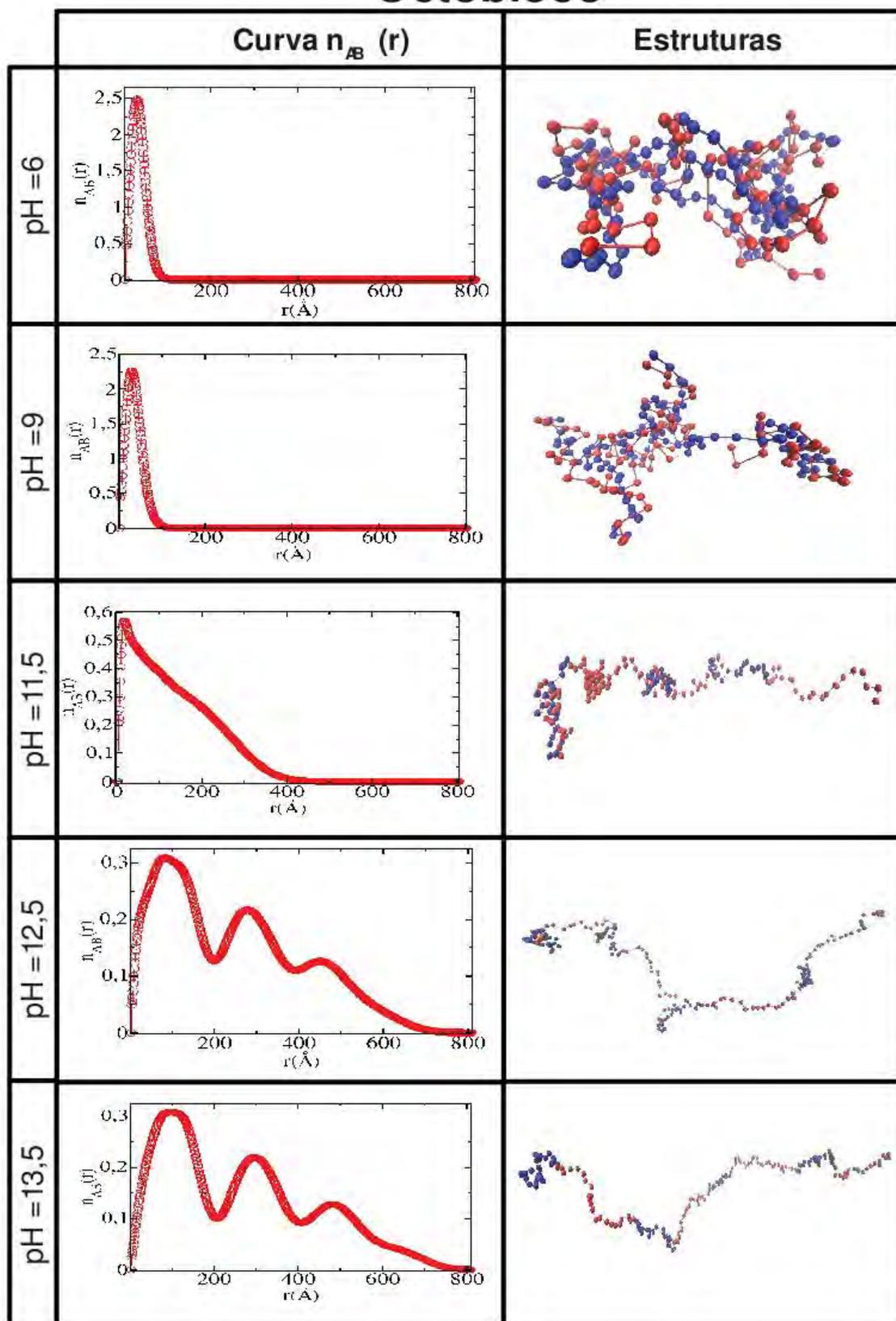


Figura 5.13: Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ e conformações para a sequência primária Octobloco em vários regimes de pH no caso de contrações mono-valentes.

Tetrabloco

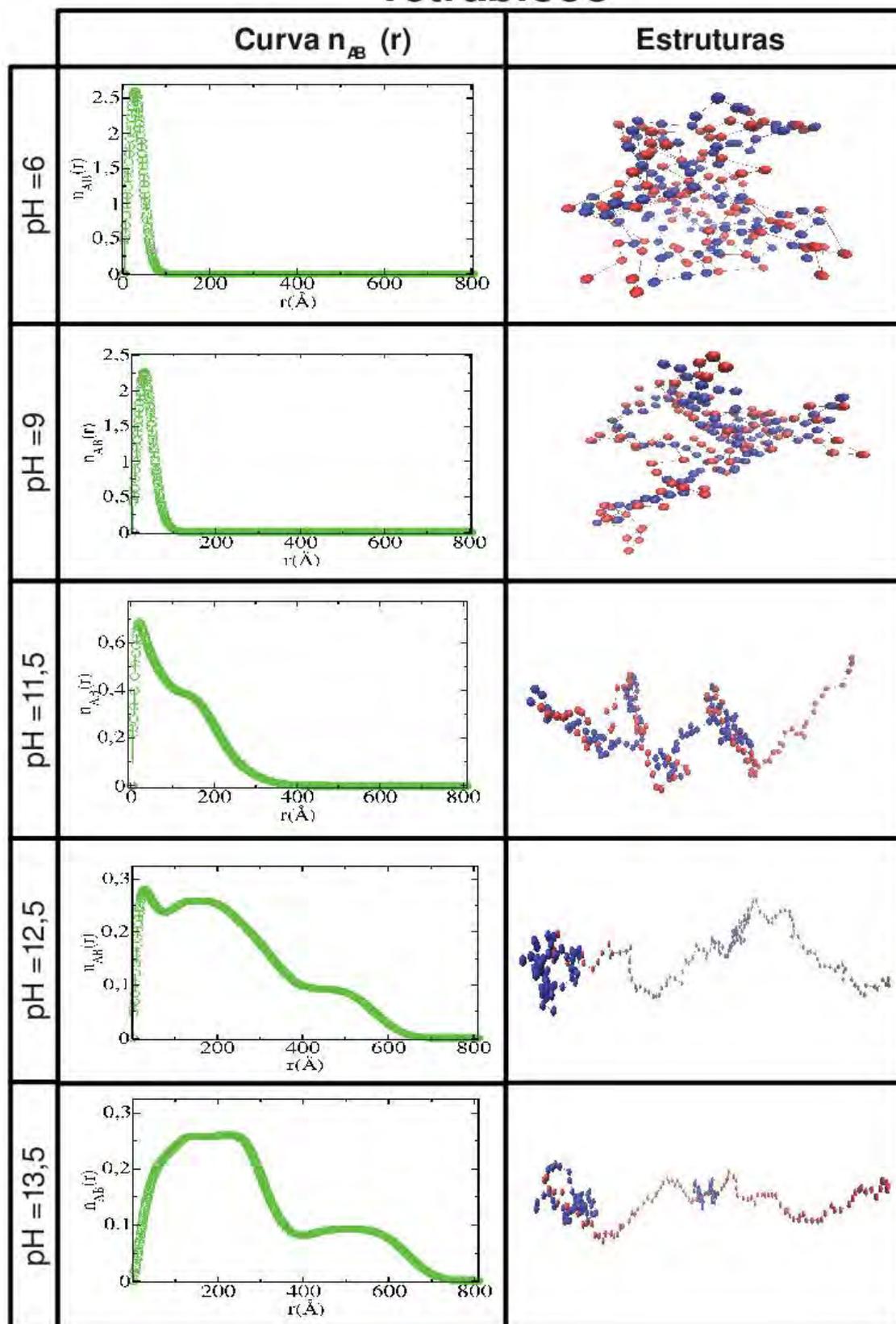


Figura 5.14: Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ e conformações para a sequência primária Tetrabloco em vários regimes de pH no caso de contrações mono-valentes.

assim como no caso idealizado, uma cauda formada por grupos ácidos carregados e uma região na qual os blocos básicos interagem com o bloco ácido presente no meio do polímero. Já em $\text{pH} = 13,5$, regime no qual o polímero está quase totalmente carregado, verificamos a formação de dois picos na curva, assim como obtido na figura 5.9. Este comportamento reflete a diminuição da interação do grupo básico da extremidade com o bloco ácido adjacente a medida que o número médio de grupos básico protonados diminui.

No caso Dibloco esta interação forma uma estrutura com duas regiões distintas: uma região globular e uma cauda carregada (como um homopolímero). No trabalho de Shusharina e colaboradores [31] duas formas possíveis para os *tadpoles* são descritas. Na primeira, a região globular é maior que a cauda enquanto que na segunda forma ocorre o contrário. Não foi observado neste trabalho conformações *tadpoles* da primeira forma, apenas da segunda. Outro ponto importante deste trabalho está no fato de o Dibloco considerado apresentar assimetria de tamanho dos blocos, o que lhes conferia uma assimetria intermediária de carga. Além disso, mesmo tendo tamanhos diferentes, cada bloco possuía a mesma densidade carga e as cargas eram fixas. Nossos resultados mostram, porém, que a formação destas estruturas também pode ocorrer em casos simétricos em certos regimes de pH , ou seja, em regimes nos quais a molécula também se encontra numa intermediária assimetria de carga. Deste modo, o menor R_g para o caso Dibloco em regimes de alto valor de pH , é consequência da forte interação de todo o bloco básico com os grupos ácidos localizados próximo à junção dos dois blocos. A medida que o número de blocos aumenta, menor é o número de grupos básicos na extremidade que interagem com o bloco ácido adjacente levando a um maior valor de R_g . Além disso, os grupos básicos presentes no meio do PA, nestes casos, tendem à ficar esticados, devido à repulsão eletrostática entre os blocos ácidos carregados. No entanto, estas conformações, apesar de similares, não caracterizam, nos casos Tetrabloco e Octobloco, um *tadpole* como descrito por Shusharina [31], já que a parte esticada da cadeia não é um homopolímero.

A figura 5.15 mostra a carga média $\langle Q_{mon} \rangle$ dos monômeros básicos em função da sua posição na cadeia para $\text{pH} = 12,5$. Nela observamos que no caso Alternado os grupos presentes nas extremidades da cadeia são aqueles que apresentam menor carga média, num comportamento inverso ao observado para homopolímeros carregados utilizando simulações de MC com contraíons explícitos [46]. Analisando os casos Octobloco e Tetrabloco, verifica-se

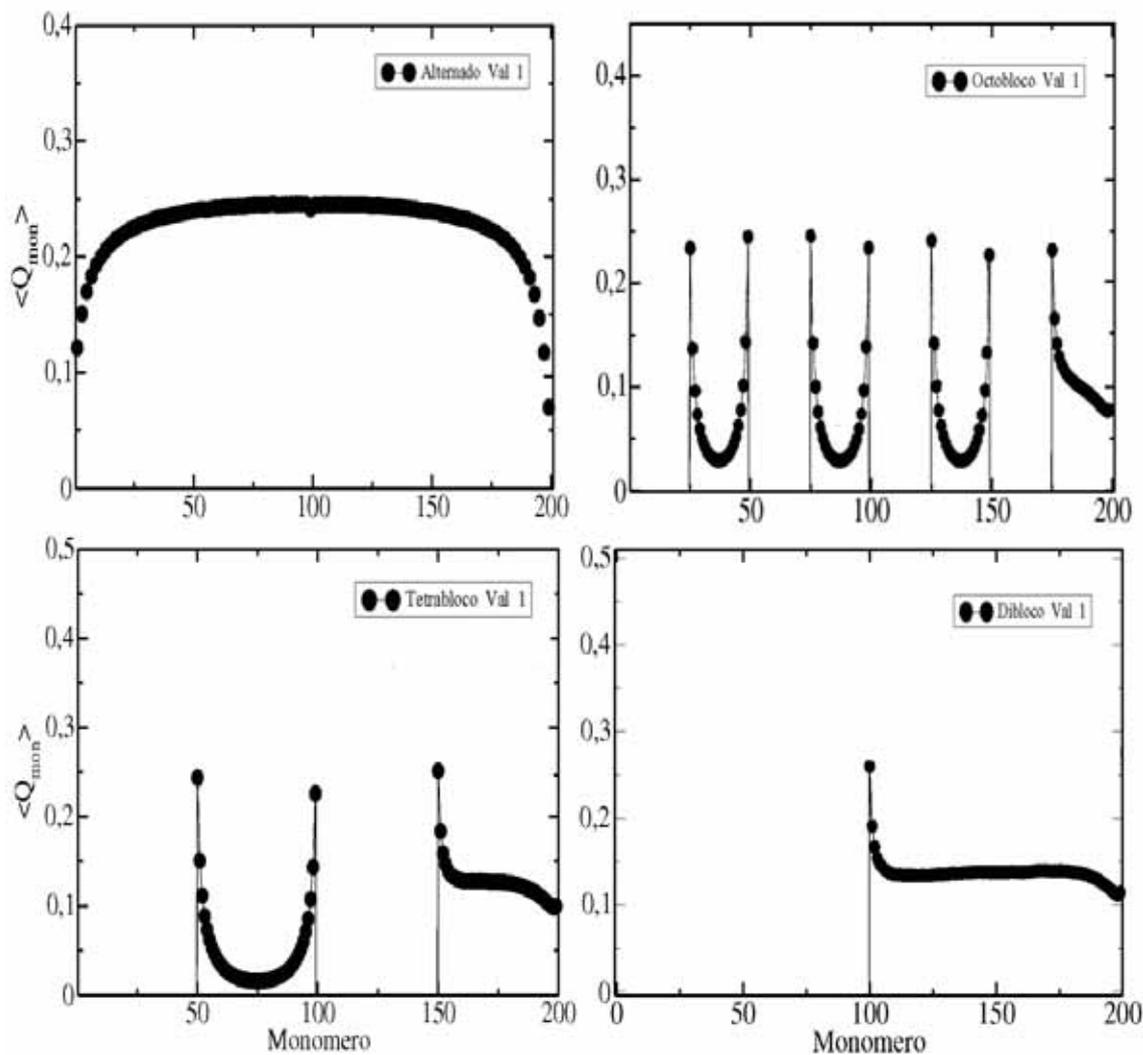


Figura 5.15: Carga média dos grupos básicos para as diferentes sequências primárias no regime de $\text{pH} = 12,5$. Não representamos nesta figura os grupos ácidos, uma vez que todos eles tem carga média igual a -1 .

que os grupos com menor carga média são aqueles localizados nas regiões centrais de blocos internos da cadeia. Considerando os blocos da extremidade, observa-se no caso Dibloco, diferentemente do obtido para PA utilizando simulações de MC e *rod-like chains* [14], que as cargas médias dos grupos são praticamente as mesmas e menor para os grupos presentes na extremidade da cadeia. Isto se deve à forte interação dos monômeros básicos com alguns monômeros ácidos do bloco adjacente e conseqüente formação de estruturas *tadpoles*. Como vemos na figura, tal característica é menos acentuada nos casos Tetrabloco e Octobloco, uma vez que o número de monômeros básicos no bloco da extremidade é menor que no caso Dibloco. Além disso, para todos os casos em bloco, os grupos básicos presentes nas junções entre blocos ácidos e básicos têm maior carga média que os demais.

A figura 5.16 ilustra, para o caso Dibloco, as funções de $n_{AB}(r)$ obtidas nos casos de pH

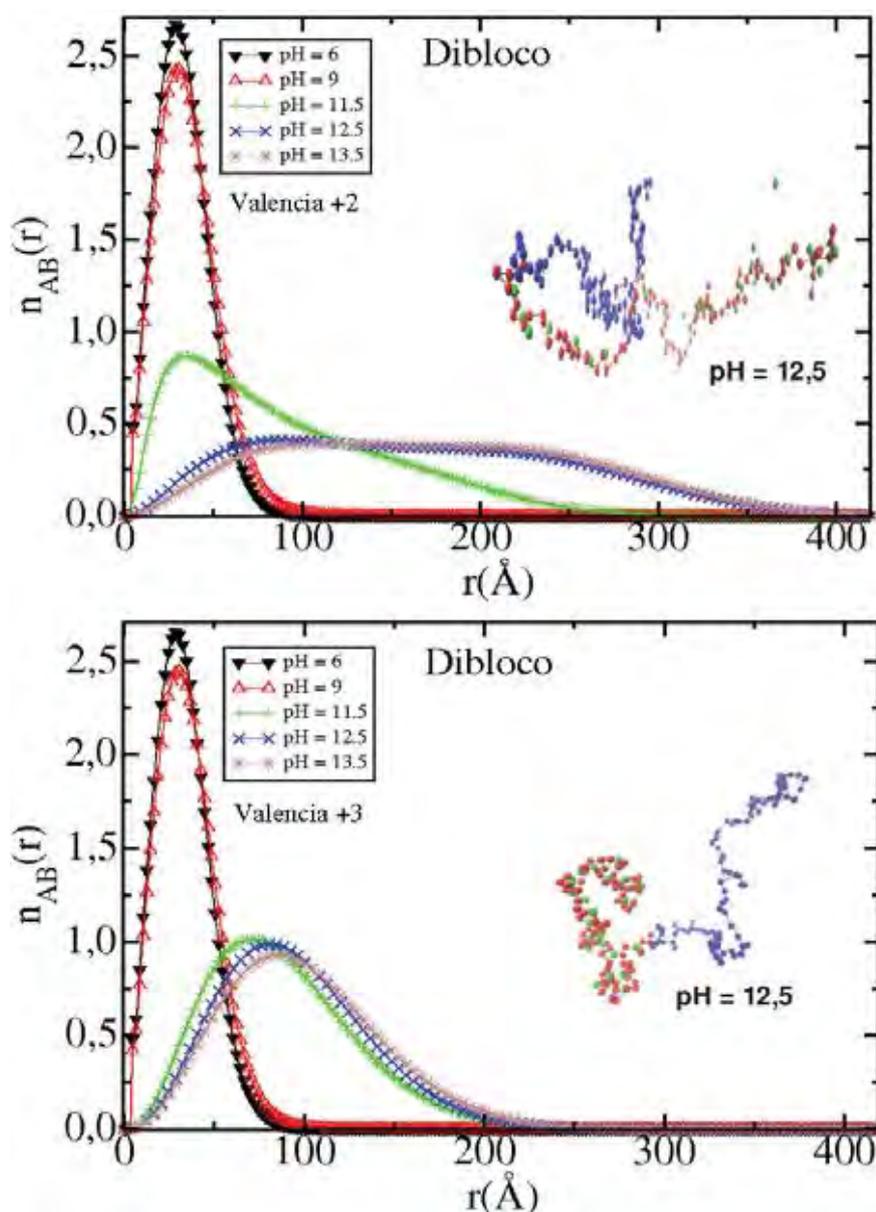


Figura 5.16: Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para o caso Dibloco para regimes de $pH \geq 6$ e algumas conformações obtidas em $pH = 12,5$.

iguais a 6, 9, 11,5, 12,5 e 13,5 para as valências 2 e 3 e a conformação obtida em $pH = 12,5$. Como ilustrado na figura, muitos contraíons estão próximos à macromolécula, blindando as interações entre os grupos básicos e os grupos ácidos. Foi observada a formação de estruturas similares às conformações *tadpoles* em menores regimes de pH (próximos a 11, não ilustrado aqui). No caso de valência 3, a função $n_{AB}(r)$ que caracteriza a formação das estruturas *tadpoles* não acontece em nenhum regime de pH . Além disso, ocorre um comportamento inverso do ocorrido em valência 1, com o pico ainda centralizado e a curva mais suave a medida que o pH aumenta. No entanto, uma vez que o R_g diminui com o aumento da valência dos contraíons, a cadeia não fica totalmente esticada como no caso idealizado.

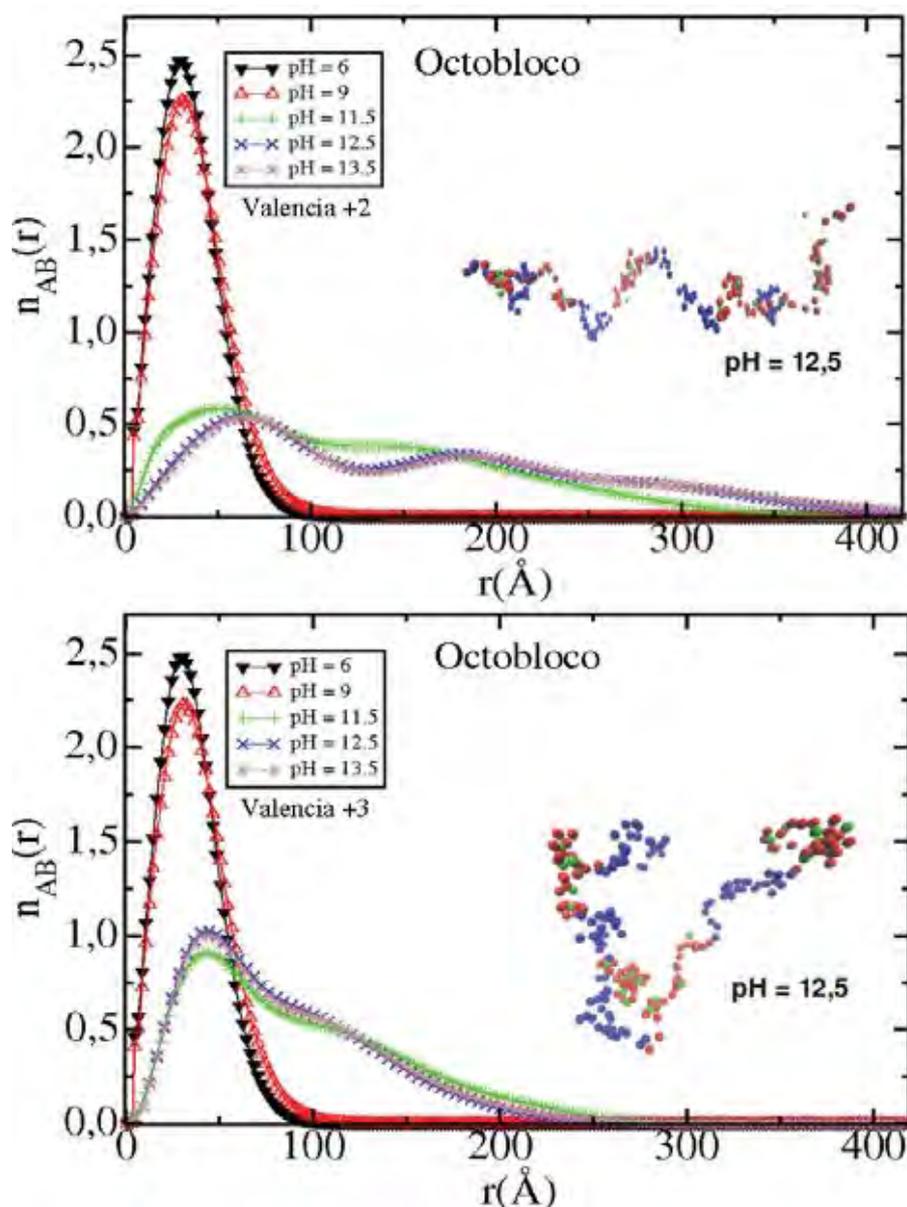


Figura 5.17: Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para o caso Octobloco para regimes $pH \geq 6$ e algumas conformações obtidas em $pH = 12,5$.

Analisando os casos divalente e trivalente para os casos Octobloco e Tetrabloco (figuras 5.17 e 5.18, respectivamente), assim como ocorrido para o caso Dibloco, observa-se que as curvas padrões obtidas nas estruturas idealizadas não ocorrem mais no caso trivalente. Em ambos os casos, a curva $n_{AB}(r)$ em regimes de alto valor de pH , tende para uma forma similar à obtida para o caso Dibloco. Isto indica que nestes regimes a forma adquirida para esta curva, a priori, independe da sequência primária, assim como observado na formação de conformações globulares.

Por fim, segundo Joanny e colaboradores [29], PA neutros com distribuição randômica de carga apresenta uma estrutura colapsada, uma vez que, em torno de cada carga, é formada

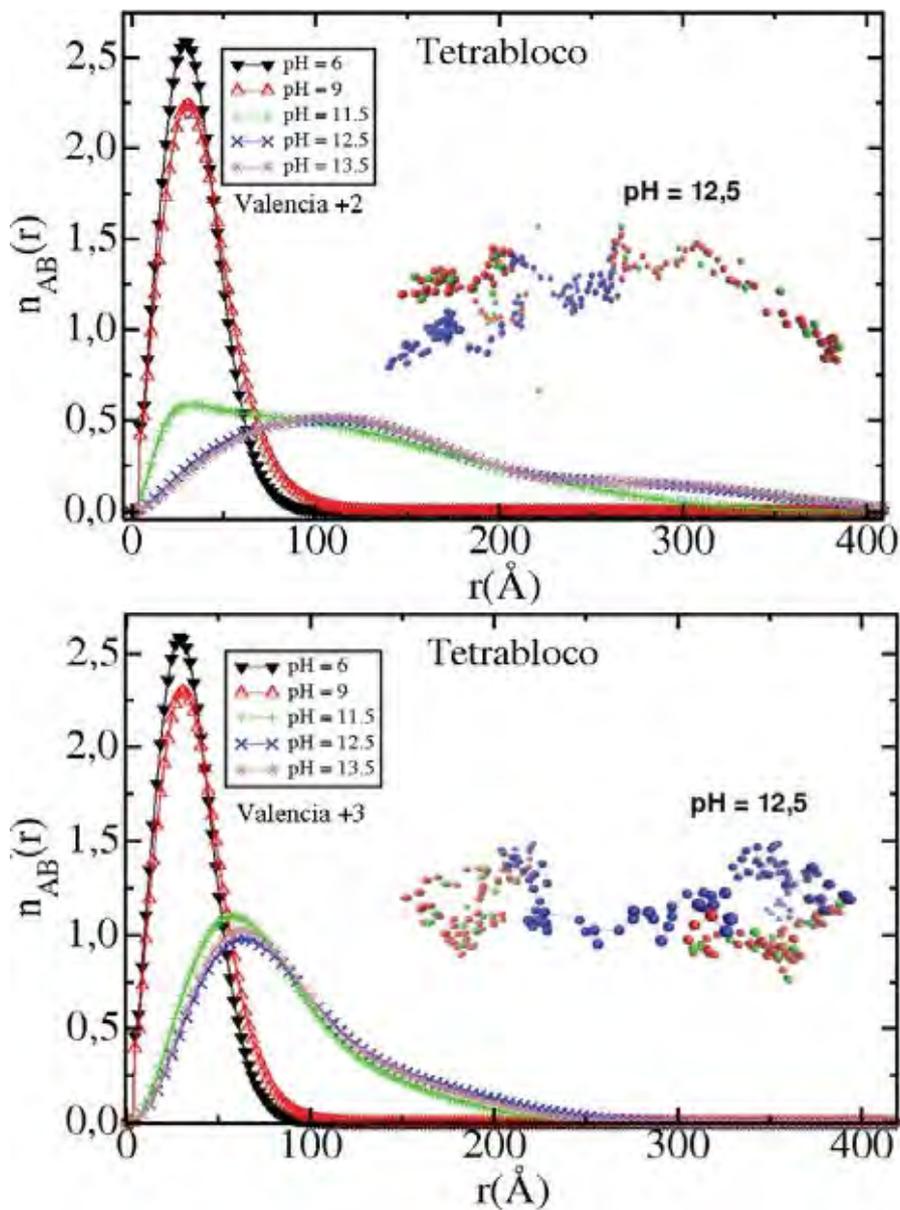


Figura 5.18: Número médio de monômeros ácidos em função da distância r aos monômeros básicos $n_{AB}(r)$ para o caso Tetrabloco para regimes $pH \geq 6$ e algumas conformações obtidas em $pH = 12,5$.

uma camada contendo preferencialmente cargas opostas que blindam as interações Coulombianas repulsivas. A figura 5.19 ilustra os resultados obtidos em $pH = 6$ para as funções $n_{AB}(r)$, $n_{AA}(r)$, $n_{BB}(r)$ para as os casos Alternado e Octobloco, utilizando contraíons monovalentes. Nelas observamos que um determinado grupo possui, em média, aproximadamente o mesmo número de vizinhos ácidos e básicos em regimes de pH nos quais o polímero tem carga média nula. Este comportamento ocorre para todas as sequências primárias analisadas.

A figura 5.20 ilustra as funções $n_{AA}(r)$, $n_{AB}(r)$ e $n_{BB}(r)$ para regimes nos quais a macromolécula está carregada ($pH = 11$). Observamos que, ao contrário do que ocorre para o caso Alternado, os picos não são mais coincidentes no caso Octobloco. Neste caso, o pico da

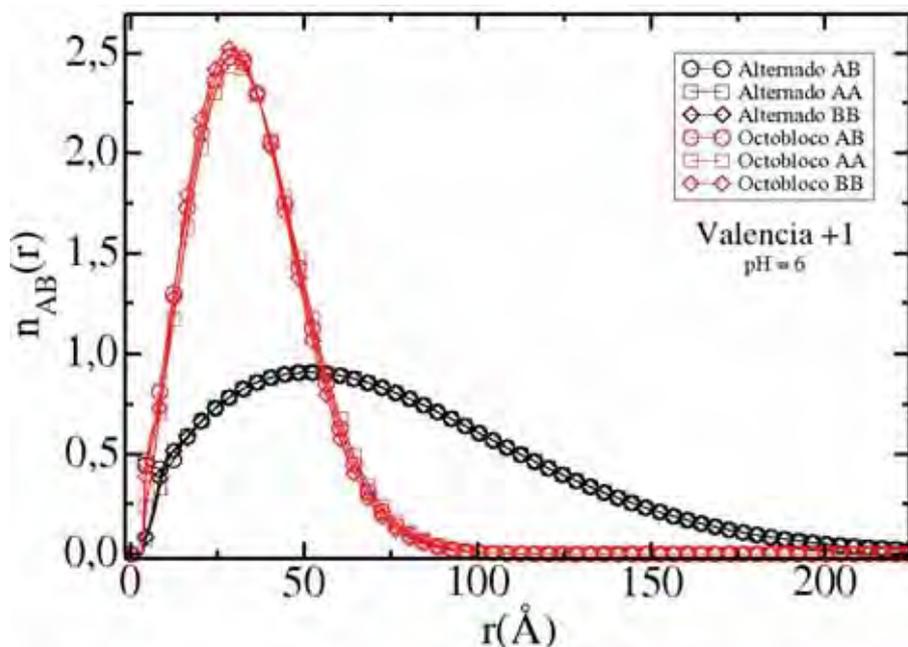


Figura 5.19: Funções $n_{AB}(r)$, $n_{AA}(r)$ e $n_{BB}(r)$ para cada as sequências Alternado e Octobloco em $\text{pH} = 6$.

função $n_{BB}(r)$ é maior em comparação com a função $n_{AA}(r)$ e este comportamento reflete a influência da fração dos grupos carregados na conformação da cadeia. Pela figura 5.1, neste valor de pH as macromoléculas tem, em média, 65% dos grupos básicos protonados e praticamente 100% dos grupos ácidos desprotonados. Deste modo, a medida que o polímero fica carregado, os grupos com maior fração de grupos carregados ficam mais distantes entre si. No entanto, o caso Alternado é um caso especial uma vez que as três curvas são coincidentes, independentemente da carga do polímero.

5.3 O efeito do grau de polimerização e da concentração do polímero

Discutiremos agora os resultados para o R_g em função de N_m obtidos para as quatro sequências primárias. Buscamos com isso encontrar o valor da grandeza ν obtida da relação $R_g \sim N_m^\nu$. Alguns valores de ν são bem conhecidos na literatura e nos indicam qual regime conformacional a macromolécula se encontra. Para cadeias ideais o valor de ν é 0,5 e, quando o efeito de volume excluído é considerado, o valor de ν aumenta para 0,588 [59]. Outros valores importantes são o caso no qual a macromolécula se encontra no estado globular com $\nu = 0,333$ [60] e o caso no qual ela está totalmente carregada com $\nu = 1$ [61].

Obtivemos os valores de ν para polianfóteros em concentração de $0,396 \mu\text{M}$, correspondendo ao raio de cécula $R_c = 1000 \text{ \AA}$, considerando apenas contraíons monovalentes. Os

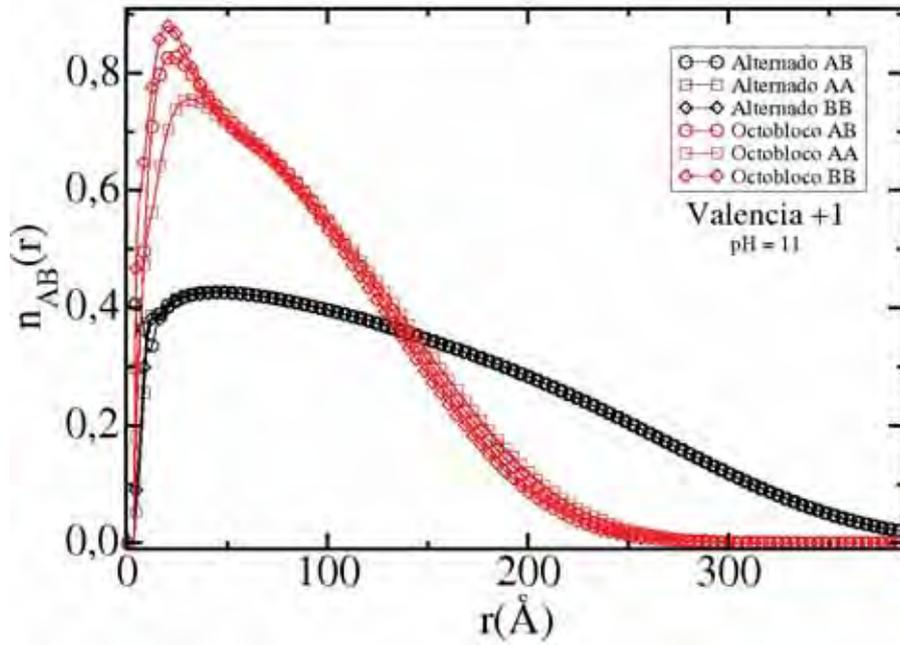


Figura 5.20: Funções $n_{AB}(r)$, $n_{AA}(r)$ e $n_{BB}(r)$ para cada as seqüências Alternado e Octobloco em pH = 11.

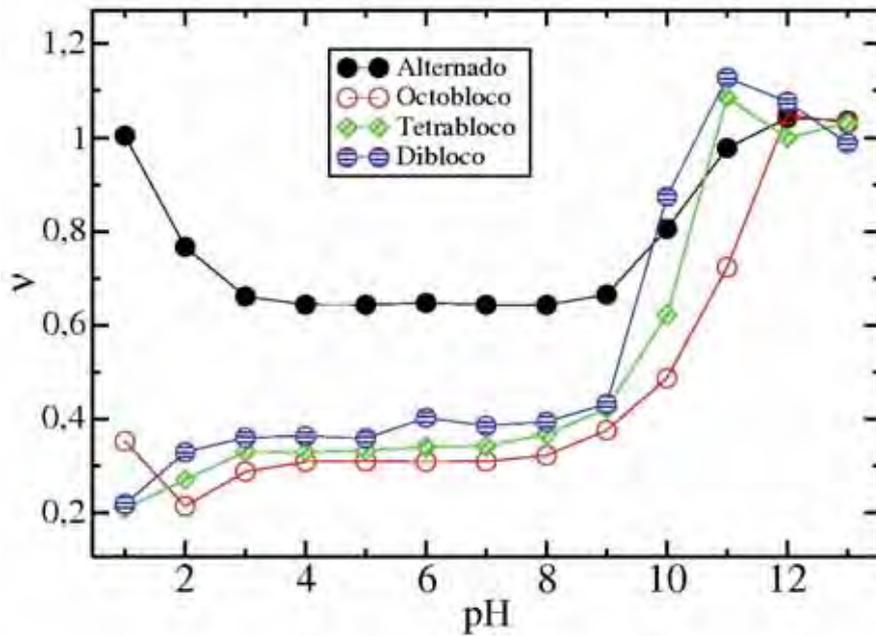


Figura 5.21: Valores de ν em função do pH para todas as seqüências primárias no caso de contrações monovalentes e de Raio de Célula $R_c = 1000 \text{ \AA}$.

resultados encontrados estão presentes na figura 5.21 para o intervalo de pH de 1 a 13. Tivemos uma grande dificuldade em obter os valores desta grandeza nos regimes de $pH \sim pK_0^A$ para os casos Tetrabloco e Dibloco. Nestes regimes de pH, os valores obtidos para estes dois casos estão bem abaixo do valor 0,333, chegando a aproximadamente 0,21 para o caso Tetrabloco em $pH = 1$. Para valores de $pH \geq pK_0^B$, no entanto, as quatro seqüências primárias apresentaram valores maiores que o obtido no PI, chegando a 1 nos casos de pH extremo

<i>Estrutura</i>	<i>IE</i>	<i>Literatura</i>
Alternado	0,643 +/- 0,003	0,588
Octobloco	0,308 +/- 0,002	0,333
Tetrabloco	0,340 +/- 0,006	0,333
Dibloco	0,373 +/- 0,010	0,333

Tabela 5.1: Valores obtidos para ν em regimes de pH próximos à região do PI.

uma vez que neste regime o PA se comporta como um homopolímero carregado [6]. Já para o caso Alternado, o menor valor de ν ocorre em regimes próximos à região do PI e também chega a 1 para baixos valores de pH.

A tabela 5.1 apresenta os valores de ν obtidos em $\text{pH} = 6$ para as quatro sequências e os valores encontrados na literatura citados anteriormente. No caso Octobloco, o valor obtido está abaixo do valor esperado assumindo aproximadamente 0,31 em todos os valores de pH próximos à região do PI. O caso Tetrabloco é aquele de maior concordância com os resultados da literatura e, em torno da região do PI, todos os valores de ν oscilaram em torno de 0.333, como visto na figura 5.21.

Em estudos preliminares utilizando contraíons implícitos (teoria de Debye-Hückel) nesta mesma concentração do polímero, obtivemos os valores $\nu = 0.597$ e $\nu = 0.326$ para os casos Alternado e Dibloco, respectivamente, em grande concordância com resultados da literatura. No entanto, os valores obtidos para as estas sequências no caso explícito estão, como ilustrado na tabela 5.1, acima dos valores esperados para ambos os casos.

Embora estejamos em um regime de alta diluição, realizamos a mesma análise de ν em $\text{pH} = 6$ para o caso Alternado em novas concentrações de polímero, chegando ao caso de Raio de Célula $R_c = 6000 \text{ \AA}$ (concentração do polímero igual a 1,8 $n\text{M}$). Os resultados obtidos estão presentes na figura 5.22 e observamos que o valor de ν para o caso Alternado próximo ao PI tende ao valor 0.588 a medida que diminuimos a concentração do polímero (aumentamos o Raio da célula). A mesma análise foi realizada para o caso Dibloco e a figura 5.23 ilustra os resultados obtidos. Nela observamos o mesmo comportamento obtido no caso Alternado, com o valor de ν diminuindo com o aumento de R_c e assumindo o valor aproximado de 0,3. Deste modo, observamos que a concentração, em conjunto com a utilização de íons explícitos, tem influência na conformação do polímero e modifica o comportamento da macromolécula frente ao aumento do grau de polimerização N_m .

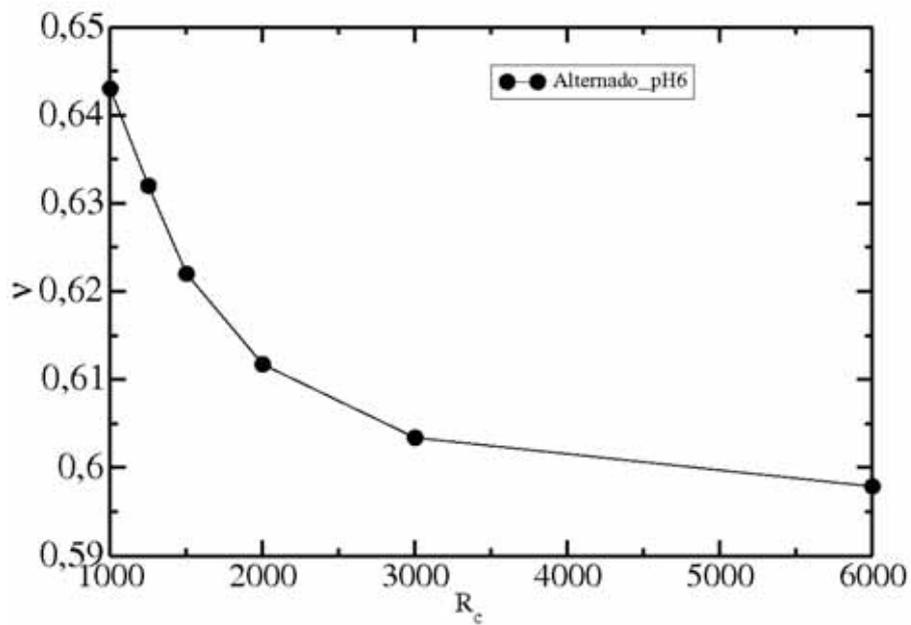


Figura 5.22: Curva de ν para o caso Alternado em $\text{pH} = 6$ obtido em várias concentrações do polímero.

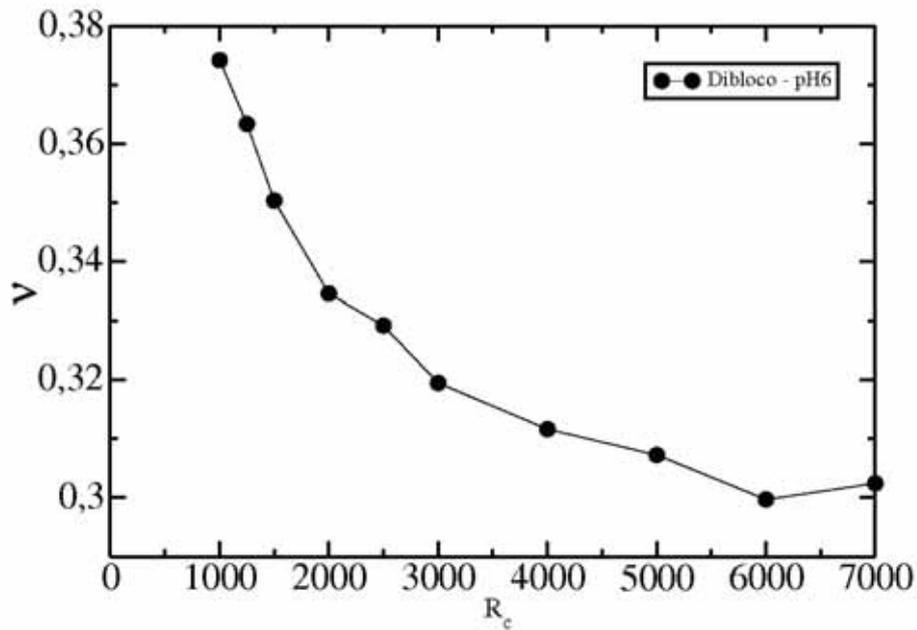


Figura 5.23: Curva de ν para o caso Dibloco em $\text{pH} = 6$ obtido em várias concentrações do polímero.

Capítulo 6

Considerações finais

O presente trabalho destinou-se a estudar propriedades elétricas e conformacionais de polianfóteros fracos com diferentes sequências primárias, em função do pH da solução e da valência dos contraíons. No caso monovalente, foi observado que a macromolécula apresenta, assim como descrito na literatura, maior compactação em regimes de $pH \approx PI$. O caso Alternado apresentou maior raio de giração nestes regimes, uma vez que seu comportamento segue aproximadamente o descrito por cadeias ideais apenas com interações de volume excluído. Para regimes nos quais o polímero está altamente carregado, em $pH \approx 12$, verificamos a formação de estruturas conhecidas como *tadpoles* no caso Dibloco. Observamos neste regime que, embora o caso Dibloco apresente apenas um bloco com um tipo de monômero, quase todos eles adquirem aproximadamente a mesma carga média, refletindo a forte interação destes grupos com o bloco ácido adjacente. Não foi observado tal comportamento em $pH \approx 13$, uma vez que nestes regimes quase todos os monômeros básicos estão desprotonados e não mais interagem com o bloco ácido adjacente. Para análises destas conformações verificamos o comportamento da função $n_{AB}(r)$ e encontramos padrões bem característicos de algumas conformações.

Nos regimes de $pH \geq pK_0^B$, o aumento da valência dos contraíons ocasionou um aumento da blindagem eletrostática da interação entre os monômeros e levou a fração de grupos básicos protonados α_+ a se aproximar do comportamento ideal. Como consequência, as cadeias apresentaram uma conformação mais compacta e não foi possível observar, para contraíons divalentes e trivalentes, a formação das estruturas *tadpoles*. Já nos regimes de $pH \leq pK_0^A$, nenhuma variação foi observada para a fração de grupos ácidos desprotonados,

α_- e para o raio de giração.

Por fim, realizamos uma análise de *scaling* de modo a encontrar a relação entre o raio de giração e o grau de polimerização da cadeia ($R_g \sim N_m^\nu$). Baseando-se em resultados da literatura, obtivemos o valor do expoente ν , em função do pH, para todas as sequências primárias. Observamos que em todas as sequências, para regimes de $pH \geq pK_0^B$, o valor de ν aumenta com o aumento do pH da solução, atingindo ao valor 1, característico de homopolímeros carregados. O caso Alternado foi o único caso *simétrico*, no qual o valor de ν apresentou um mínimo em regimes de pH próximo à região do *PI*. Para distribuições de monômeros em bloco, no entanto, obtivemos em regimes de $pH \approx pK_0^A$ valores de ν menores que o obtido próximo ao *PI*. Este comportamento não era esperado, uma vez que nestes regimes o polímero está carregado e possui raio de giração maior que o caso globular. Novas análises deverão ser realizadas nestes regimes.

Em regimes de $pH \approx PI$, os casos Octobloco, Tetrabloco e Dibloco apresentam estruturas globulares. Segundo a literatura, o valor de ν característico para estas conformação é aproximadamente 0,333. Os valores obtidos por nós para estas três sequências primárias em $pH = 6$ foram 0,308, 0,34 e 0,37, respectivamente. Da mesma forma, obtivemos para o caso Alternado um valor para ν diferente do descrito na literatura ($\nu = 0,64$). Como citado anteriormente, polianfóteros neutros com distribuição alternada de carga se comportam como uma cadeia ideal com volume excluído, de modo que o valor esperado para ν é 0,588. Partindo do pressuposto que em regimes de menor concentração macromolecular a influência dos contraíons explícitos na solução será menor, realizamos para o caso Alterado uma análise de ν em $pH = 6$ variando a concentração do polímero. Neste caso, obtivemos que o valor de ν vai sistematicamente se aproximando do valor 0,588 a medida que aumentamos o raio da célula, indicando a influência da concentração do polímero em seu comportamento frente ao aumento do grau de polimerização. Uma análise análoga foi realizada para o caso Dibloco e o mesmo comportamento foi observado, de forma que em regimes de alta diluição $\nu \approx 0.3$

O custo pago pela utilização de íons explícitos é a grande demanda de tempo computacional. Conseqüentemente, os trabalhos são limitados a realizar simulações com pequeno grau de polimerização. O elevado custo computacional, até mesmo para os processos de equilíbrio, limitou nosso trabalho a utilizar apenas 200 monômeros. Além disso, para

cadeias maiores, a alta compactação prejudicava a utilização do movimento de *pivot*. Testes realizados com cadeias de 256 e 400 monômeros apresentavam baixíssima aceitação na utilização deste movimento, mesmo para valores de ângulos de rotação muito pequenos. Futuramente, a realização de simulações com maiores graus de polimerização ajudarão na análise e verificação dos resultados até então obtidos.

Referências Bibliográficas

- [1] IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.
- [2] ALLCOCK R. H.; LAMPE. F. W. *Contemporary Polymer Chemistry*. New Jersey, Prentice- Hall, 1990.
- [3] FLORY P. J. *Principles of Polymer Chemistry*. Ithaca, Cornell University Press, 1992.
- [4] CANTOR C. R.; SCHIMMEL P. R. *Biophysical Chemistry Part III: The behaviour of biological macromolecules*. New York, W. H. Freeman and Company, 1980.
- [5] DOBRYNIN A. V.; RUBINSTEIN M. Polyampholytes. *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.*, 42, 2004.
- [6] CIFERRI A.; KUDAIBERGENOV S. Natural and synthetic polyampholytes, 1^a theory and basic structures. *Macromol. Rapid Commun.*, 28, 2007.
- [7] RAPHAEL E.; JOANNY J. F. Annealed and quenched polyelectrolytes. *Europhys. Lett.* 13 (7), p.623–628, 1990.
- [8] FOGOLARI F.; BRIGO A.; MOLINARI H. The poisson-boltzmann equation for biomolecular eletrostatics: a tool for structural biology. *J. Mol. Recognit.*, 15,p.377–392,2002.
- [9] EDWARDS S. F. et al. *Ferroelectrics*, 30, p.3–6, 1980.
- [10] WITTMER J.; JOHNER A.; JOANNY J. F.. Random and alternating polyampholytes.*Europhys. Lett.*, 24, 1993.
- [11] MESSINA R. Eletrostatics in soft matter. *J. Phys.; Condens. Matter*, 21, 2009.

- [12] BAUMKETNER A. et al. Helix transitions in di-block polyampholyte. *J. Phys.; Condens. Matter*, 13, 2001.
- [13] WANG Z.; RUBINSTEIN M. Regimes of conformational transitions of a diblock polyampholyte. *Macromolecules*, 39, 2006.
- [14] ULRICH S.; SEIJO M.; STOLL S. A monte carlo study of weak polyampholytes: stiffness and primary pstructure influences on tritation curves and chains conformations. *J. Chem. Phys. B.*, 111, p.8459-8467, 2007.
- [15] GOLOUB T.; de KEISER A.; STUART M. A. C. Association behavior of ampholytic diblock copolymers. *Macromolecules*, 32, 1999.
- [16] KHAN M. O.; MEL'NIKOV S. M.; JöNSSON B. Anomalous salt effects on DNA conformation: Experiment and theory. *Macromolecules*, 32, p.8836-8840, 1999.
- [17] YANG J. H.; JOHN M. S. *J. Polym. Sci. Part A*, 33, 2613, 1995.
- [18] MEHRDAD H.; MOHMAMMAD-ALI S.; KOBRA R. Copolymers: Efficient carriers for intelligent nanoparticulate drug targeting and gene therapy. *Macromol. Biosci.*, 12, 2012.
- [19] GONZALEZ-AMARUNDIZ J. V. et al. Polypeptides and polyaminoacids in drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 9(2), 2012.
- [20] OSADA K. et al. Quantized folding of plasmid dna condensed with block cationer into characteristic rod structures promoting transgene efficacy. *J. Am. Chem. Soc.*, 132(5), 2010.
- [21] LOOS M. R. et al. Effect of block-copolymer dispersants on properties of carbon nanotube/epoxy systems. *Compos. Sci. Technol.*, 72(4), 2012.
- [22] EVANS D. F.; WENNERSTRÖM H. *The Colloidal Domain - Where physics, chemistry, biology and Technology meet*. Wiley - VCH, 1999.
- [23] ALI Sk. A.; AL-MUALLEM H. A.; WAZEEER M. I. M. Synthesis of a new amino acid/sulfur dioxide copolymer and its use in aqueous two-phase polymer systems. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 40(14), 2002.

- [24] ZHOU Y.; HUANG W.; LIU J.; ZHU X.; YAN D. Self-assembly of hyperbranched polymers and its biomedical applications. *Adv. Mater.*, 22(41), 2010.
- [25] STRAUSS U. P.; YU-CHIH-CHIAO. Hydrophobic polyampholytes. *Macromolecules*, 19, 1986.
- [26] McCORMICK C. L.; SALAZAR L. C. *Macromolecules*, 25, 1992.
- [27] STRAUSS U. P.; YU-CHIH-CHIAO. Aqueous solution properties of ampholytic copolymers prepared in microemulsions. *Macromolecules*, 26, 1993.
- [28] JOHNSON C. B.; McCORMICK C. L. *Macromolecules*, 21, 664, 1988.
- [29] JOANNY J. F.; HIGGS P. G. Theory of polyampholytes solutions. *J. Chem. Phys*, 94, 1991.
- [30] de GENNES P. *Scaling Concepts in Polymer Physics*. London, Cornell University, 1970.
- [31] SHUSHARINA N. P. et al. Scaling theory of diblock polyampholytes solutions. *Macromolecules*, 38, 2005.
- [32] IMBERT J. B.; VICTOR J. M. Collapse of an alternating polyampholyte: Evidence for tricriticality in 2 and 3 dimensions. *Europhys. Lett.*, 24(3), 1993.
- [33] KARDAR M.; KANTOR Y. Instabilities of charged polyampholytes. *Phys. Rev. E*, 51(2), 1995.
- [34] KARDAR M.; KANTOR Y.. Excess charge in polyampholytes. *Europhys. Lett.*, 27(9), 1994.
- [35] SRIVASTAVA D.; MUTHUKUMAR M. Sequence dependence of conformations of polyampholytes. *Macromolecules*, 29, 1996.
- [36] MCQUARRIE D. A. *Statistical Mechanics*. New York, Harper Collins, 1976.
- [37] KHAN M. O.; JöNSSOM. B. Electrostatic correlations fold DNA. *Biopolymers*, 49, p.121–125, 1999.
- [38] ULRICH S. et al. Titration of hydrophobic polyelectrolytes using monte carlo simulations. *J. Chem. Phys*, 122, 2005.

- [39] WOODWARD C. E.; ULLNER M. Simulations of the titration of linear polyelectrolytes with explicit simple ions: Comparisons with screened coulomb models and experiments. *Macromolecules*, 33, 2000.
- [40] REED C. E.; REED W. F. Monte Carlo study of titration of linear polyelectrolytes. *J. Chem. Phys.*, 96, 1992.
- [41] CARNAL F.; STOLL S. Chain stiffness, salt valency and concentration influences on titration curves of polyelectrolytes: Monte Carlo simulation. *J. Chem. Phys.*, 134, 2011.
- [42] ULLNER M.; JÖNSSON B. A monte carlo study of titrating polyelectrolytes. *J. Chem. Phys.*, 104(8), 1996.
- [43] PANAGIOTOPOULOS A. Z. Charge correlations effects on ionization of weak polyelectrolytes. *J. Phys.; Condens. Matter*, 21, 2009.
- [44] CHODAONOWSKI P.; STOLL S. Monte carlo simulations of hidrofobic polyelectrolytes: Evidence of complex configurational transitions. *J. Chem. Phys.*, 111:6069–6081, 1999.
- [45] ULLNER M.; Woodward C. E. Simulations of the titration of linear polyelectrolytes with explicit simple ions: Comparisons with screened coulomb models and experiments. *Macromolecules*, 33, 2000.
- [46] CARNAL F.; ULRICH S.; STOLL S. Influence of explicit ions on titrating curves and conformations of flexible polyelectrolytes: A Monte Carlo study. *Macromolecules*, 43, 2010.
- [47] FRIEDMAN H. L. Electrolyte solutions at equilibrium. *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 32, 1981.
- [48] HONIG B.; SHARP K.; YANG A. Macroscopic models of aqueous solutions: Biological and chemical applications. *J. of Chem. Phys.*, 97, 1993.
- [49] MCKELVEY J. P.; GROTCHE H. *Física 1*. São Paulo, Harper Row do Brasil, 1999.
- [50] UNDERHILL P.; DOYLE P. On the coarse-graining of polymers into bead-spring chains. *J. Non-Newtonian Fluid Mech.*, 122, 2004.
- [51] MCKELVEY J. P.; GROTCHE H. *Física 3*. São Paulo, Harper Row do Brasil, 1999.

- [52] WENNERSTRÖM, H.; JÖNSSON B.; LINSE P. The cell model for polyelectrolyte systems. exact statistical mechanics relations, monte carlo simulations, and the poisson-boltzmann approximation. *J. Chem. Phys.*, 74, 1982.
- [53] METROPOLIS N. A. et al. Equation of state calculations by fast computing machines. *J. Chem. Phys.*, 21, 1953.
- [54] THIJSEN J. M. *Computacional Physics*. Cambridge, Cambridge University Press, 1999.
- [55] VESELY F. J. *Computacional Physics - An introduction*. New York, Plenum Press, 1994.
- [56] SCHERER C. *Métodos Computacionais da Física*. São Paulo, Editora Livraria da Física, 2005.
- [57] UCKO D. A. *Química para Ciências da Saúde: Uma introdução à química geral, orgânica e biológica*. Manole, 1992.
- [58] ATKINS P. *Físico-Química - Fundamentos*. Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos S.A., 2003.
- [59] DOI M. *Introduction to polymer Physics*. New York, Oxford University Press, 1995.
- [60] YAMAKOV V. et al. Conformations of random polyampholytes. *Phys. Rev. Lett.*, 85, 2000.
- [61] EVERAERS R. *Computer simulations and scaling concepts in polymer physics*. PhD thesis, Max-Planck-Institute for Polymer Research, 2003.