

## SIMULAÇÃO MOLECULAR DE FILMES DE LANGMUIR

**Aluno: Italo Oliveira Monteiro**  
**Orientador: André Silva Pimentel**

### Introdução

Bicamadas fosfolipídicas são de extrema importância, pois essas estruturas estão presentes na membrana celular encontrada nos seres vivos. Entre suas funções biológicas pode-se citar a seletividade e o transporte extracelular de pequenas moléculas.

Já há um tempo vem sendo realizado diversos estudos sobre as propriedades de bicamadas formadas por fosfolipídios com o objetivo de relacionar os resultados obtidos ao funcionamento de células reais [1]. Uma possibilidade de analisar esses sistemas é através de simulações computacionais, sendo essa técnica também conhecida como Dinâmica Molecular (DM) [2]. A DM utiliza a Mecânica Clássica para descrever as interações que ocorrem entre os átomos do conjunto de moléculas sendo estudado.

O primeiro passo é constituir bases realizando estudos em sistemas onde um único tipo de lipídio é encontrado e, posteriormente, estender o conhecimento obtido para a aplicação em sistemas multicomponentes. Optou-se, portanto, trabalhar com dois lipídios, só que tratar cada um separadamente. A primeira escolha foi o 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC) por se tratar de um fosfolipídio já bastante estudado, e o outro é o 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DPPE), que foi escolhido por ter estrutura quase que idêntica ao DPPC, mas com cabeça polar diferente.

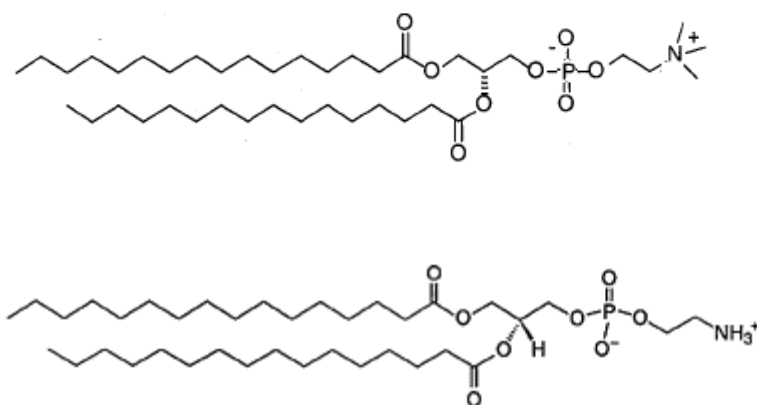


Fig. 1: Estruturas do DPPC e do DPPE. Pode-se notar que diferença entre as moléculas encontra-se apenas na cabeça polar.

Neste trabalho analisaremos o momento dipolo em camadas fosfolipídicas constituídas por essas duas moléculas, pois muitas das funcionalidades celulares e características conformacionais estão relacionadas com as propriedades elétricas dos sistemas celulares.

### Filmes de Langmuir

Há um grande número de moléculas que possuem em sua estrutura uma parte hidrofílica e outra hidrofóbica. Devido à sua natureza anfifílica, quando adicionadas à água, essas moléculas organizam-se na interface água/ar formando uma monocamada como o ilustrado na

Fig. 2. Essas estruturas são denominadas filmes de Langmuir e são utilizadas em estudos de diversas áreas de interesse, como a nanotecnologia, por exemplo.

Para que o filme seja estável o suficiente são usadas em sua construção moléculas que possuam caudas hidrofóbicas suficientemente longas, normalmente cadeias de hidrocarboneto com 12 carbonos ou mais. A cabeça polar, como é denominada a parte que fica imersa na água, é responsável pela ligação do filme com o substrato (água). Há também relatos de filmes formados na interface de dois líquidos imiscíveis, como água e óleo[3].

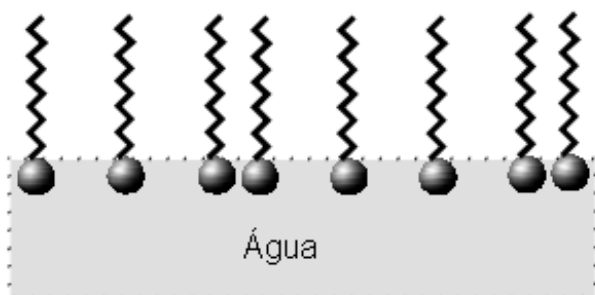


Fig. 2: Estrutura de um filme de Langmuir

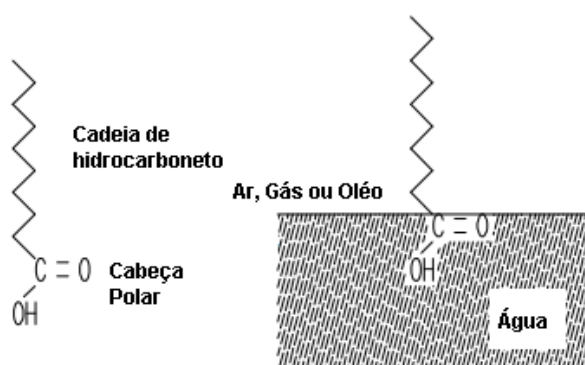


Fig. 3: Ilustração mostrando as componentes de uma molécula anfifílica e sua orientação na superfície líquida.

## Objetivo

Utilizando a técnica da Dinâmica Molecular deseja-se obter informações sobre o momento dipolo em membranas fosfolipídicas constituídas por DPPC e DPPE. Com os resultados obtidos poder observar os efeitos da mudança da cabeça polar presente em cada uma das moléculas.

## Metodologia

Primeiramente utilizou-se o software Cellmicrocosmos para construir os dois sistemas a serem estudados. Os sistemas consistem em duas camadas contendo 64 lipídios (DPPC ou DPPE) e densidade aproximada de  $64 \text{ moléculas}/\text{Å}^2$  cada uma. As camadas são dispostas de maneira que a região polar de uma camada esteja de frente para região polar da outra, estando estas separadas por uma distância de aproximadamente  $60 \text{ Å}$ . O espaço vazio entre as camadas é posteriormente preenchido com água. Finaliza-se a etapa de construção inserindo o sistema no centro de uma caixa de simulação cujo comprimento é de  $500 \text{ Å}$  na direção z. O estudo foi restrito a modelar sistemas com mesmas características como, por exemplo, dimensão da caixa de simulação e número de lipídios por camada. A ideia é que nenhum outro fator, que não a cabeça polar, possa causar possíveis diferenças nos resultados obtidos.

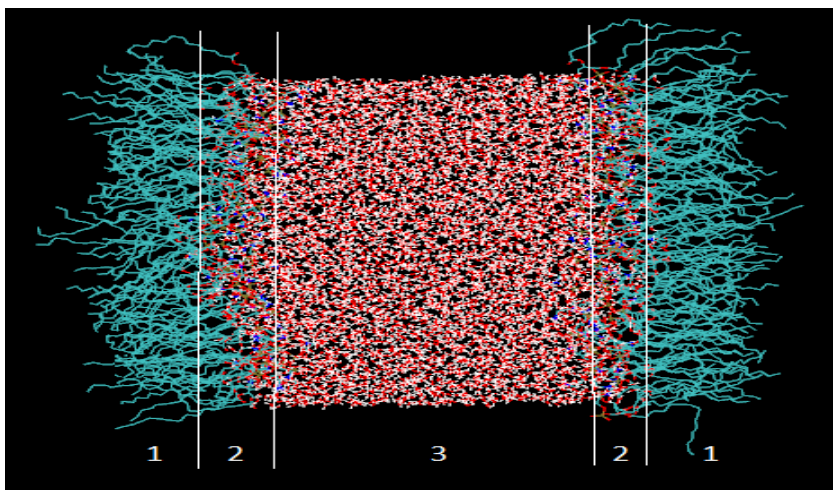


Fig. 2: Filmes de Langmuir de DPPE (1) cauda apolar (2) interface cabeça polar/água (3) água

Todas as simulações foram realizadas no software GROMACS [4], utilizando o campo de força Gromos53A6. A dinâmica foi dividida em duas etapas: a primeira num tempo menor de 500 ps, utilizada como ferramenta de controle de possíveis desvios do sistema; a segunda, mediante resposta positiva da primeira, num tempo maior de 50 ns. Em todas as dinâmicas a temperatura, o número total de moléculas e a pressão foram mantidos constantes (*Ensemble NPT*), permitindo que o tamanho e o formato da caixa de simulação estivessem livres para se autoajustarem.

## Resultados

As trajetórias coletadas ao final de cada simulação foram usadas para gerar os gráficos abaixo do momento dipolo ( $\mu_{\perp}$ ) em relação à direção z. Integrando as curvas e dividindo pelo intervalo de integração obtém-se o momento dipolo do sistema na direção z (perpendicular ao plano dos filmes de Langmuir). Os primeiros dois picos são referentes à interface cabeça polar/água [região 2 figura 3] do primeiro filme e os dois últimos referentes à interface do filme oposto. Teoricamente, ambos os filmes deveriam apresentar valores próximos para  $\mu_{\perp}$ . Os desvios observados podem ser justificados, pois cada filme pode apresentar diferentes conformações das moléculas. É importante notar que somente são observados valores não nulos nas regiões próximas a interface água/cabeça polar.

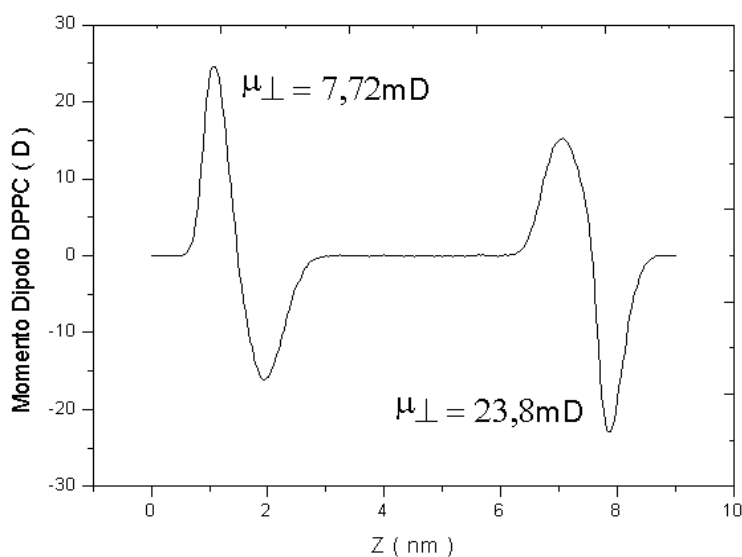


Gráfico 1: Momento dipolo do DPPC em Debye com respeito a direção z.

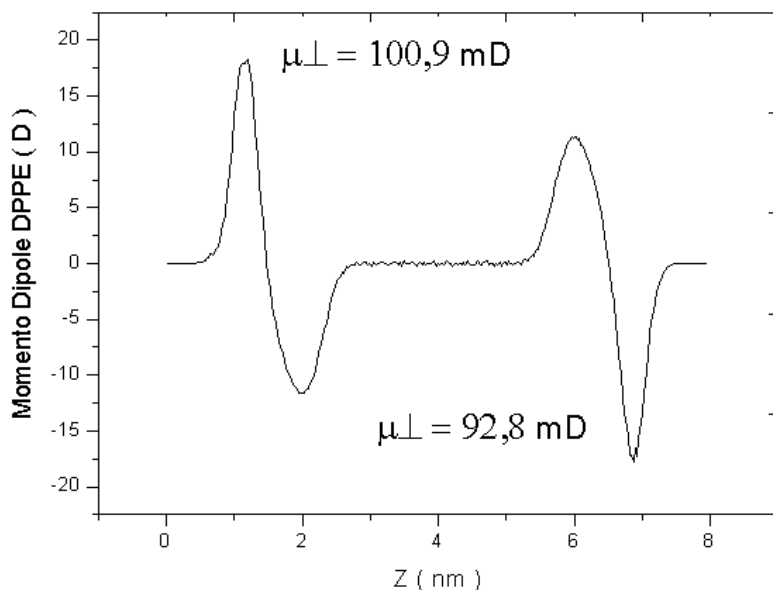


Gráfico 2: Momento dipolo do DPPE.

Como esperado observa-se no Gráfico 2 o comportamento do DPPE semelhante ao do DPPC visto no Gráfico 1. Neste trabalho serão considerados os valores médios de 15,76 mD para o DPPC e 96,85 mD para o DPPE para fins comparativos com valores experimentais encontrados em trabalhos anteriores. Foram tomados como referência os valores de 671 mD para o momento dipolo do DPPE [5] e 584 mD referente ao DPPC [6]. Como pode ser observado, há grande divergência entre os valores encontrados através da Dinâmica Molecular e os obtidos experimentalmente. Deve-se lembrar de que há também erros envolvidos durante a execução dos experimentos que poderiam ocasionar pequenas diferenças entre os valores. Mas como até mesmo a ordem de grandeza entre os valores obtidos e os encontrados em outras publicações é visivelmente discrepante, somos levados a concluir que ainda há falhas durante a execução da dinâmica ou até mesmo nos dados experimentais em questão.

Sabe-se também que a organização e certo alinhamento das moléculas no filme são requeridos para se tentar obter valores próximos aos experimentais. Acredita-se que em filmes onde moléculas se encontram de maneira muito desorganizada o momento dipolo de uma molécula tende a cancelar o da outra, causando assim, divergência entre o valor esperado e o realmente obtido. Suspeitamos que a complexidade estrutural possa ter impedido que o sistema tenha se organizado suficientemente bem para que pudesse ser recolhido qualquer dado a partir dele. Optou-se, portanto, em realizar novamente o método para moléculas onde a cabeça polar seria mais pontual que a cabeça polar de um lipídio e com parte apolar também simplificada, sendo reduzida a apenas uma cadeia hidrocarbônica. Foram então construídos dois novos sistemas: um contendo ácido esteárico e outro octadecilamina. Essas duas moléculas seguem o mesmo princípio adotado para os lipídios, ou seja, a única diferença entre as estruturas das duas moléculas encontra-se na cabeça polar.

Esperávamos valores em torno de 200 mD para o ácido esteárico e 400 mD para a octadecilamina [7]. Já os valores médios calculados a partir da DM de  $\mu_{\perp}$  médio para os dois sistemas encontram-se nos gráficos abaixo. Comparando os resultados da DM com os experimentais, podemos concluir que mudar a complexidade das moléculas que compõem o sistema não foi suficiente para que o método utilizado nesse trabalho fosse capaz de se ajustar aos dados experimentais.

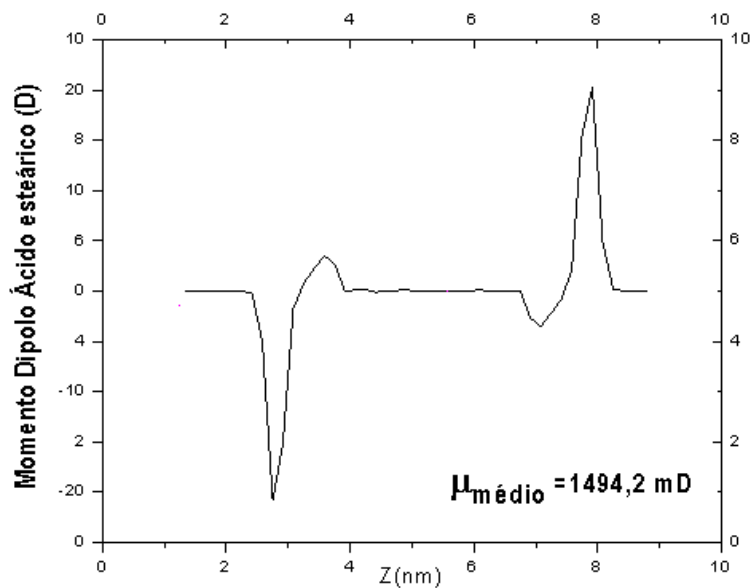


Gráfico 3: Momento dipolo do ácido esteárico em Debye com respeito a direção z.

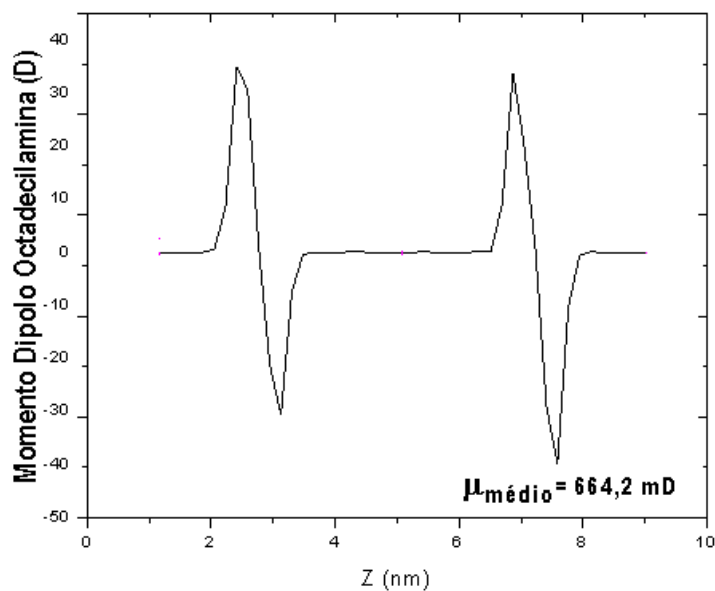


Gráfico 4: Momento dipolo da octadecilamina.

O projeto deve passar, portanto, por uma fase de reavaliação da metodologia e readaptação de parâmetros envolvidos na simulação. Possivelmente, a falha encontra-se na falta de um modelo de água que descreva a variação da polarizabilidade da água. Somente após estes reajustes será possível aprimorar os resultados futuramente obtidos.

## Referência

1- NOSÉ, Shūichi. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. *Molecular Physics*, 1984, vol.52, No. 02, 255-268.

2 - STERN, Henry A. Calculation of the dielectric permittivity profile for a nonuniform system: Application to a lipid bilayer simulation. *J. Chem. Phys.* 118, 3401 (2003); doi: 10.1063/1.1537244.

3- Langmuir and Langmuir-Blodgett Films-What and how? Disponível em: <[www.ksvltd.fi](http://www.ksvltd.fi)> Acesso em: 25 jul. 2013.

4 -LINDAHL, Erick. GROMACS 3.0: a package for molecular simulation and trajectory analysis. *Molecular modeling annual*. August 2001, Volume 7, Issue 8, pp 306-317

5 -BEITINGER, Heinz. Surface potentials and electric dipole moments of ganglioside and phospholipid monolayers: contribution of the polar headgroup at the water/lipid interface

6-HODA, Kazuki. Mode of interaction of ganglio side Langmuir monolayer originated from echinoderms: Three binary systems of ganglioside/DPPC, ganglioside/DMPE, and ganglioside/cholesterol. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 52 (2006) 57-75.

7- JR., Osvaldo N. Oliveira, BONARDI, Cláudia. The Surface Potential of Langmuir Monolayers Revisited. *Langmuir* 1997, 13, 5920-5924