

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Departamento de Farmacociências

Curso de Bacharelado em Química Medicinal

Raíssa Rossoni Rodrigues

Impactos da Bioacumulação dos Nanoplásticos: Análise das Interações com Membranas Lipídicas Aplicando Simulações de Dinâmica Molecular *all-atom*

Porto Alegre

2025

Raíssa Rossoni Rodrigues

Impactos da Bioacumulação dos Nanoplásticos: Análise das Interações com Membranas Lipídicas Aplicando Simulações de Dinâmica Molecular *all-atom*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Química Medicinal da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Química Medicinal.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Espinosa de Oliveira

Porto Alegre
2025

Catálogo na Publicação

Rodrigues, Raíssa Rossoni

Impactos da bioacumulação dos nanoplásticos: análise das interações com membranas lipídicas aplicando simulações de dinâmica molecular all-atom / Raíssa Rossoni Rodrigues. -- 2025.

43 p. : il., graf. ; 30 cm.

Monografia (trabalho de conclusão de curso) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Curso de Química Medicinal, 2025.

Orientador(a): Prof. Dr. Tiago Espinosa de Oliveira.

1. Dinâmica molecular. 2. Poliestireno. 3. Nanoplásticos. I. Título.

Agradecimentos

A conclusão deste trabalho foi marcada por muitos desafios, mas também por grandes aprendizados e amadurecimento pessoal e acadêmico. Foram meses de dedicação, aprendizados, erros e acertos, e também de superação. Alguns momentos de insegurança e outros de cansaço, mas cada obstáculo foi essencial para o meu crescimento pessoal e profissional. Hoje sinto orgulho por ter conseguido chegar até aqui e gratidão a todas as pessoas que estiveram ao meu lado e tornaram esse sonho possível.

Agradeço primeiramente aos meus pais, Maria Gorete e Milton, por todo o amor, incentivo e apoio ao longo de todas as etapas da minha vida acadêmica e pessoal. Cada conquista minha é também de vocês. Obrigada por acreditarem em mim, por me ensinarem o valor do esforço e por me inspirarem a seguir em frente com determinação e dedicação.

Ao meu namorado, Enrique, agradeço pela compreensão, paciência e por me apoiar em todos os momentos dessa caminhada. Seu carinho, apoio e incentivo foram fundamentais nos momentos difíceis para que eu encontrasse motivação e percebesse que sou muito mais forte do que imaginava.

Às amigas que a faculdade me proporcionou, Giulia, Julia, Camila e Amanda, obrigada por tornarem essa jornada mais leve. Agradeço pelas conversas, risadas e por compartilharem comigo os altos e baixos dessa trajetória universitária.

Aos colegas e amigos do grupo de pesquisa NanoBio Interfaces, agradeço pela colaboração, pelos aprendizados e pela troca constante de ideias que foram indispensáveis para o desenvolvimento deste projeto.

Agradeço especialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Tiago, pela paciência, orientação cuidadosa e pela confiança durante o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço por todo o aprendizado proporcionado ao longo desta jornada, que foi fundamental para o amadurecimento deste projeto e da pesquisadora que me tornei.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho. Cada gesto, palavra e apoio recebido fizeram parte desta conquista.

Resumo

Os plásticos, amplamente utilizados no cotidiano e altamente resistentes à degradação biológica, representam um problema ambiental crescente. Uma parte das milhões de toneladas de plástico produzidas anualmente alcança os oceanos, causando riscos não somente aos organismos aquáticos, mas também à saúde humana devido à possibilidade de bioacumulação. O poliestireno, um polímero termoplástico amplamente utilizado em embalagens, pode se fragmentar, assim como outros materiais plásticos, quando exposto à radiação e a outros fatores ambientais, originando estruturas denominadas micro e nanoplásticos. A grande preocupação atual tem se voltado para os nanoplásticos, que são capazes de se acumular nos tecidos de seres vivos e causar toxicidade. Nesse contexto, as simulações de dinâmica molecular *all-atom* podem ser consideradas uma ferramenta importante para auxiliar na compreensão desse problema, a fim de investigar o comportamento dos nanoplásticos em contato com as membranas celulares. Com isso, busca-se uma melhor compreensão do comportamento e das propriedades desses polímeros, assim como investigar as perturbações que esses materiais causam na composição lipídica das membranas. Os estudos de dinâmica molecular foram conduzidos utilizando o pacote GROMACS e os parâmetros do campo de forças CHARMM36. Os sistemas: (a) membrana de 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) e (b) membrana de DPPC + poliestireno, foram submetidos a temperaturas diversas, a fim de investigar as características e os comportamentos desses sistemas. Os resultados obtidos demonstram que o aumento da temperatura e a presença de 30% (mol/mol) de poliestireno influenciam significativamente o comportamento e as propriedades da bicamada lipídica de DPPC. Além disso, pela visualização da trajetória da simulação é possível verificar que ocorre uma incorporação do poliestireno na bicamada. À vista disso, os resultados obtidos corroboram os resultados experimentais de que o comportamento fluido da membrana é afetado pela presença de nanoplásticos.

Palavras-chave: Dinâmica Molecular, Poliestireno, Nanoplásticos.

Abstract

Plastics, widely used in everyday life and highly resistant to biological degradation, represent a growing environmental concern. A portion of the millions of tons of plastic produced annually reaches the oceans, posing risks not only to aquatic organisms but also to human health due to the potential for bioaccumulation. Polystyrene, a thermoplastic polymer widely used in packaging, can fragment, like other plastic material, when exposed to radiation and other environmental factors, giving rise to structures known as micro and nanoplastics. Current scientific concern has focused on nanoplastics, which are capable of accumulating in the tissues of living organisms and causing toxicity. In this context, all-atom molecular dynamics simulations can be considered an important tool to aid in understanding this problem, in order to investigate the behavior of nanoplastics in contact with cellular membranes. This aims to provide a better understanding of the behavior and properties of these polymers, as well as to uncover the disturbances that these materials cause in the lipid composition of membranes. Molecular dynamics studies were conducted using the GROMACS package and the CHARMM36 force field parameters. The systems: (a) a 1,2-dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) membrane and (b) DPPC membrane + polystyrene, were subjected to different temperatures in order to investigate the characteristics and behaviors of these systems. The results demonstrated that the increase in temperature and the presence of 30% (mol/mol) polystyrene significantly influence the behavior and properties of the DPPC lipid bilayer. Furthermore, by visualizing the simulation trajectory, it is possible to verify that the polystyrene is incorporated into the bilayer. Therefore, the results corroborate experimental results showing that the fluid behavior of lipid membranes is affected by the presence of nanoplastics.

Key-words: Molecular Dynamics, Polystyrene, Nanoplastics.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Classificação dos tipos de plásticos.	10
Figura 2 – Fórmula estrutural do poliestireno.	12
Figura 3 – Composição lipídica das membranas.	14
Figura 4 – Fase cristalina, gel, ondulada e fluida da membrana.	15
Figura 5 – Estrutura molecular da membrana de DPPC.	16
Figura 6 – Acumulação dos nanofragmentos de poliestireno na cadeia alimentar.	17
Figura 7 – Gráfico representando o número de artigos por ano que incluíam o termo <i>molecular dynamics</i> em revistas de maior impacto.	19
Figura 8 – Simulação de uma bicamada de DPPC em duas fases distintas.	20
Figura 9 – Gráfico mostrando a variação da área por lipídio (nm^2) com o aumento de temperatura (K)	28
Figura 10 – Gráfico mostrando a variação da espessura (nm) com o aumento de temperatura (K)	29
Figura 11 – Mapas de espessuras das bicamadas (nm), contendo os sistemas DPPC e DPPC+PS nas temperaturas de 283 K, 293 K e 303 K	29
Figura 12 – Mapas de espessuras das bicamadas (nm), contendo os sistemas DPPC e DPPC+PS nas temperaturas de 313 K, 323 K e 333 K	30
Figura 13 – Gráfico mostrando a variação da constante de elasticidade (mN/m) pelo aumento de temperatura (K)	31
Figura 14 – Gráfico mostrando a variação do coeficiente de difusão ($10^{-5} cm^2/s$) pelo aumento de temperatura (K)	32
Figura 15 – Gráfico mostrando a variação do parâmetro de ordem pelo aumento de temperatura (K)	33
Figura 16 – Gráfico mostrando a cadeia carbônica do sistema de DPPC pela variação do parâmetro de ordem	34
Figura 17 – Gráfico mostrando a cadeia carbônica do sistema de DPPC+PS pela variação do parâmetro de ordem	34

Sumário

1	Introdução	7
2	Revisão Bibliográfica	9
2.1	Plásticos	9
2.2	Nanoplásticos	11
2.3	Poliestireno	12
2.4	Membranas celulares	14
2.5	Interação entre membranas celulares e nanoplásticos	17
2.6	Simulações de Dinâmica Molecular	19
3	Objetivos	22
3.1	Objetivos Gerais	22
3.1.1	Objetivos Específicos	22
4	Metodologia	23
5	Resultados e Discussão	27
5.1	Área por lipídio	27
5.2	Espessura da bicamada	28
5.3	Constante de elasticidade	30
5.4	Coefficiente de difusão	31
5.5	Parâmetro de ordem	31
6	Conclusões e Perspectivas	35
	Referências	37

1 Introdução

O desenvolvimento da civilização moderna está fortemente associado ao uso do plástico, um material amplamente presente no cotidiano e empregado pela maioria da população mundial. No início de sua comercialização, acreditava-se que ele apresentava menor toxicidade do que o vidro. Entretanto, atualmente já se sabe que a produção de plásticos em larga escala resulta em produtos que muitas vezes serão utilizados por um curto período de tempo, mas que possuem uma biodegradação extremamente limitada. Com isso, o ciclo de vida desses materiais, desde sua fabricação até seu descarte, torna-se uma grande ameaça para o meio ambiente. Na década de 1950, a produção mundial de plástico era de aproximadamente 1,7 milhão de toneladas por ano; contudo, esse número cresceu devastadoramente, atingindo 335 milhões de toneladas produzidas em 2016. Estima-se que 8 milhões de toneladas cheguem aos oceanos através de diferentes maneiras, como insumos acidentais, tratamento insuficiente de resíduos e despejo ilegal de lixo [1].

Dada a grande diversidade de materiais plásticos existentes, eles são usualmente classificados de acordo com a composição química do monômero e outras cadeias laterais relevantes que constituem o polímero [2]. O poliestireno, por exemplo, é um polímero aromático obtido pelo processo de polimerização de monômeros de estireno. Esse polímero é um termoplástico que possui alta durabilidade e é transparente, podendo ser facilmente tingido. Com isso, ressalta-se a grande importância do poliestireno na produção de brinquedos, embalagens, eletrodomésticos, entre outros produtos presentes no cotidiano. Um dos grandes destaques é a produção de poliestireno expandido, conhecido comercialmente como Isopor[®], através de um rápido aquecimento de *pellets* de poliestireno juntamente com um agente espumante, gerando materiais que são amplamente utilizados para a produção de recipientes para alimentos, como copos e bandejas descartáveis [1].

Inicialmente, o estudo sobre poluição plástica era focado principalmente na presença de microplásticos no ambiente marinho. No entanto, a grande preocupação atual é a fragmentação dos plásticos em uma escala ainda menor: os nanoplásticos [3]. Nanoplásticos podem ser definidos como estruturas que possuem tamanhos variando entre 1 e 1000 nm. São formados a partir da degradação de objetos plásticos e podem exibir comportamento coloidal, que é extremamente relevante para entender as propriedades desses materiais. Ao atingir a escala nanométrica, a sedimentação de partículas plásticas pode ser impedida pelas colisões com moléculas de água ou outras espécies iônicas presentes no meio. Desse modo, essas interações resultam em um movimento aleatório por toda a solução, conhecido como movimento browniano, que pode ser estimado quando o tamanho das partículas se aproxima de 100 nm [4].

Materiais que possuem uma escala tão pequena de tamanho, como os nanoplásticos,

conseguem entrar com facilidade na cadeia alimentar e há cada vez mais evidências que comprovam que objetos na escala nanométrica estão sendo encontrados em formas de vida marinha [3]. Os nanoplásticos podem ser ingeridos acidentalmente por seres vivos presentes nos oceanos, e as nanoestruturas plásticas podem se acumular nos tecidos de organismos vivos e impedir seu metabolismo [5]. A penetração dos nanoplásticos ocorre em seres vivos do nível trófico mais baixo, como os plânctons, até um nível mais alto, como predadores. Acredita-se que a principal forma de entrada dos nanoplásticos no corpo humano seja através do trato gastrointestinal [2]. Por isso, há uma grande preocupação em relação à bioacumulação desses materiais em frutos do mar, como mexilhões, peixes e camarões, que poderão ser consumidos por seres humanos que estarão expostos à possível toxicidade dos nanoplásticos [1].

As membranas celulares são a primeira barreira que agentes externos encontram ao interagir com as células da maior parte dos organismos vivos. Desse modo, a investigação e análise das membranas celulares são uma das principais formas de avaliar a toxicidade de nanofragmentos plásticos ao entrarem em contato com as células. Em destaque, a organização dos fosfolipídios das membranas possui funções essenciais em processos de sinalização celular, e até mínimas mudanças na estrutura lipídica podem causar alterações irreversíveis e gerar uma grande ameaça à viabilidade celular [3].

Com isso, tendo em vista a importância das membranas celulares, as simulações de dinâmica molecular se apresentam como ferramentas importantes para a investigação e compreensão das propriedades desses sistemas. A simulação de dinâmica molecular descreve a variação no comportamento de moléculas em função do tempo e é considerada um método clássico de simulação. Esse método de simulação possibilita a obtenção de modelos moleculares que se aproximam da realidade biológica, pois a flexibilidade das moléculas e a temperatura do sistema são características levadas em consideração nesse método de simulação.

O estudo dos nanoplásticos torna-se cada vez mais necessário, não apenas pelo impacto ambiental causado por esses materiais, afetando a biodiversidade dos oceanos, mas também pelos possíveis riscos à saúde humana, tendo em vista que os nanoplásticos, ao serem ingeridos acidentalmente por organismos marinhos, podem passar pelo processo de bioacumulação na cadeia alimentar, chegando até nós, seres humanos. Desse modo, ressalta-se a importância de investigar, de um ponto de vista microscópico, como os nanoplásticos interagem com as membranas biológicas e afetam sua composição lipídica, utilizando simulações de dinâmica molecular *all-atom*.

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Plásticos

Os polímeros sintéticos, comumente conhecidos como plásticos, constituem uma classe de materiais de grande diversidade estrutural e aplicações, cujo desenvolvimento tecnológico ocorreu majoritariamente ao longo do último século. O primeiro plástico sintético foi produzido no início do século XX e era chamado de baquelite, obtido pela polimerização do fenol com formaldeído e utilizado em utensílios domésticos e materiais de construção. Entretanto, a produção massiva de plásticos começou somente no final da Segunda Guerra Mundial, na década de 50, com uma produção de aproximadamente 5 milhões de toneladas por ano. A aplicação desses materiais se estendeu para a medicina, transporte, agricultura e, principalmente, para embalagens descartáveis [6, 7].

Os polímeros, compostos formados por unidades estruturais químicas repetidas, são produzidos por meio de processos industriais de polimerização. As propriedades físico-químicas e mecânicas desses materiais podem ser adaptadas, através da inserção de aditivos, como estabilizadores térmicos, ou pela adição de outros materiais, como fibras de carbono, para melhorar o desempenho, a aparência e conseguir atingir aplicações específicas [2].

Com isso, os plásticos revolucionaram a sociedade moderna por serem materiais extremamente versáteis, tendo em vista que são considerados baratos, fortes, duráveis, resistentes à corrosão e com propriedades de isolamento elétrico e térmico. A gama de polímeros existentes e a riqueza de diversidade em suas propriedades, como inúmeras formas, cores e tamanhos distintos, tornam a produção de produtos plásticos presentes no cotidiano cada vez maior [7].

Desde a década de 1950, a produção de plásticos aumentou exponencialmente, substituindo materiais tradicionais em diversos setores da indústria. Essa transição foi impulsionada pela busca por materiais mais leves e econômicos [6]. Entretanto, muitos objetos plásticos são considerados de uso único, sendo manipulados por um curto espaço de tempo e, logo em seguida, descartados. A grande problemática é que esses materiais apresentam alta resistência ao envelhecimento e degradação biológica extremamente lenta, o que leva ao acúmulo progressivo de resíduos plásticos em diversos ecossistemas, principalmente no marinho [8].

Estima-se que 75% de todo lixo marinho seja constituído de plástico e esse material está se acumulando nas praias, nas costas até mesmo de ilhas mais isoladas, na superfície do mar, no fundo do oceano e também no gelo marinho do Ártico [6]. A maior parte do plástico encontrado no ambiente aquático tem origem em fontes terrestres, como

resultado de derrames acidentais ou propositais, além de enchentes intensas que podem arrastar esses materiais das margens para as águas. Ademais, os sistemas ineficientes de tratamento de efluentes urbanos e industriais, assim como a gestão inadequada de resíduos e as descargas impróprias ou ilegais em áreas costeiras densamente urbanizadas, contribuem para que haja um aumento crescente de materiais plásticos encontrados na água. Adicionalmente, a atividade de aquacultura também pode aumentar o acúmulo de plástico no oceano, visto que equipamentos utilizados na pesca, como redes, cordas e cabos, podem ser perdidos ou abandonados no mar, intensificando a poluição plástica [9].

Atualmente, há uma numeração estabelecida pela Associação Brasileira de Normas Técnicas que identifica os diferentes tipos de plásticos e os classifica em 7 classes diferentes, como esquematizado na Figura 1 [10]. Esse sistema de identificação permite diferenciar os polímeros e facilitar o processo de reciclagem desses materiais. Além disso, a numeração traz uma maior consciência para o consumidor, permitindo que ele saiba qual tipo de plástico está comprando ou consumindo [11].



Figura 1 – Classificação dos tipos de plásticos.

Reproduzido de Ref. [10]

Apesar dos esforços para reduzir a produção e utilização de plásticos, promovendo a reciclagem de forma correta e eficiente, a produção global desse material continua a crescer. O desenvolvimento de materiais alternativos, como substitutos biodegradáveis, além da implementação de sistemas de coleta, reciclagem e descarte mais eficientes, são demandas urgentes a serem implementadas mundialmente [6].

Os plásticos devem ser tratados não apenas como resíduos, mas como um legado geológico e ambiental da humanidade, possivelmente deixando uma “assinatura plástica” nos registros futuros. Além de produzir novos materiais que sejam sustentáveis, outro grande desafio é gerenciar os materiais já existentes da maneira menos prejudicial possível à biodiversidade dos ecossistemas [7].

2.2 Nanoplásticos

A biodegradabilidade dos plásticos é fortemente influenciada pelos materiais empregados na sua fabricação, pela composição química e pela estrutura do polímero, bem como pelas condições ambientais às quais são expostos. No entanto, apesar desses fatores influenciarem o processo, a maior parte dos plásticos apresenta elevada resistência à degradação biológica. Assim, no ambiente marinho, esses materiais estão sujeitos principalmente a processos físicos, químicos e biológicos que, embora geralmente lentos e pouco eficientes em promover degradação completa, contribuem para sua fragmentação progressiva ao longo do tempo [2].

Quando expostos à radiação solar, à ação hidrolítica da água e a processos oxidativos da atmosfera, os polímeros não se degradam completamente, mas sofrem fragmentação gradual, originando fragmentos cada vez menores, como micro e nanoplásticos [12]. Embora existam vários estudos sobre os microplásticos, a ocorrência e os efeitos dos fragmentos plásticos na escala nanométrica ainda são pouco compreendidos e geram uma crescente preocupação devido ao aumento desses materiais nas águas marítimas [13].

A definição precisa do termo “nanoplástico” ainda é assunto de debate dentro da comunidade científica. Segundo Gigault *et al.* (2018) [4], nanoplásticos podem ser definidos como fragmentos plásticos que são produzidos de forma não intencional, com tamanho variando de 1 a 1000 nm e que apresentam comportamento coloidal. Ao contrário de nanomateriais fabricados, que são produzidos para aplicações específicas, os nanoplásticos surgem de forma acidental durante processos de degradação de plásticos maiores ou durante a fabricação de materiais plásticos. Além disso, os nanoplásticos, devido a suas dimensões reduzidas, podem permanecer suspensos em soluções aquosas, podendo interagir com outras substâncias presentes no ambiente [4].

Desse modo, nanoplásticos e microplásticos diferem não apenas em termos de tamanho, mas também em suas propriedades essenciais. Uma das diferenças mais marcantes é que, enquanto os microplásticos geralmente flutuam, os nanoplásticos se comportam como colóides [14]. Ademais, os nanoplásticos se diferenciam dos microplásticos nas propriedades de transporte, nas interações com a luz, na alta fração de moléculas expostas na superfície de partículas, na biodisponibilidade e nos tempos de difusão relacionados à liberação de aditivos plásticos [15].

A heterogeneidade física e química associada aos nanoplásticos, devido à sua diversidade de composições e morfologias, pode influenciar sua reatividade e também afetar as interações com sistemas biológicos. Um exemplo relevante é o intemperismo provocado pela radiação UV, que intensifica a fragmentação de plásticos em micro e nanoplásticos, além de alterar as propriedades químicas do material, como a polaridade, modificando de forma significativa sua capacidade de adsorver diferentes substâncias [16].

A dispersão de nanoplásticos no meio ambiente é um dos problemas mais desafiadores

que os pesquisadores e a sociedade como um todo enfrentam nos dias atuais, tendo em vista que esses fragmentos plásticos podem ser transportados por longas distâncias pelas correntes marítimas, razão pela qual plásticos têm sido encontrados em locais muito distantes de onde foram originalmente lançados [17].

2.3 Poliestireno

Geralmente, a composição química do monômero, assim como as cadeias laterais relevantes, são utilizadas como base para categorizar os diferentes tipos de plásticos [2]. Existem diversas classes de plásticos, como polietileno (PE), polipropileno (PP), poliestireno (PS), poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(cloreto de vinila) (PVC), entre outros [18].

Nos últimos anos, as atividades relacionadas ao poliestireno, tanto no campo da pesquisa acadêmica quanto nas indústrias, têm crescido de forma expressiva. O poliestireno, representado na Figura 2, é um polímero amplamente utilizado devido às suas características como baixo custo, leveza, facilidade de fabricação, versatilidade, eficiência térmica, durabilidade e resistência à umidade, que estão diretamente relacionadas à sua estrutura que possui hidrocarbonetos e à facilidade com que pode ser polimerizado [19, 20].

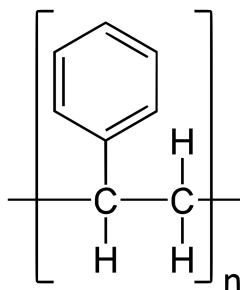


Figura 2 – Fórmula estrutural do poliestireno.

O poliestireno é um polímero aromático originado da polimerização dos monômeros de estireno (vinilbenzeno), que é obtido a partir do etileno e do benzeno. A produção em larga escala de poliestireno ocorre por meio da desidrogenação catalítica do etilbenzeno, resultando na formação dos monômeros de estireno [21].

O poliestireno pode apresentar diferentes taticidades, de acordo com a disposição espacial dos grupos fenila ao longo da cadeia polimérica, o que pode interferir em suas propriedades físicas e estruturais. O poliestireno atático, que possui os grupos laterais dispostos de forma aleatória, é o mais comum e amplamente utilizado comercialmente. Já o poliestireno isotático apresenta todas as unidades fenila do mesmo lado da cadeia principal (configuração *R* ou *S*) e o poliestireno sindiotático é caracterizado pela alternância regular dos grupos laterais. De modo geral, a taticidade influencia diretamente o

grau de cristalinidade, transparência e propriedades mecânicas do poliestireno, sendo um parâmetro essencial para o controle de suas aplicações industriais [22].

Esse polímero é um termoplástico, podendo ser aquecido e facilmente moldado repetidas vezes. O poliestireno é caracterizado por ter alta translucidez, durabilidade e ser facilmente tingido. A degradação do poliestireno só acontece com a exposição desse polímero a temperaturas maiores que 330 °C, resultando no monômero de estireno como seu principal produto [1]. Além disso, o poliestireno é considerado um polímero amorfo, por apresentar cadeias poliméricas emaranhadas aleatoriamente. O emaranhamento das cadeias em materiais amorfos reduz a fluidez durante o processo de fusão e, consequentemente, diminui a retração e a deformação. Polímeros amorfos geralmente têm pontos de amolecimento mais baixos, demonstram maior resistência ao impacto e apresentam propriedades uniformes em todas as direções [23].

Na forma sólida, esse polímero é empregado na fabricação de equipamentos de proteção individual (EPIs), brinquedos, eletrodomésticos, entre outros produtos. Também é utilizado na produção do Isopor[®], um material de elasticidade limitada, que pode ser expandido ou moldado por fusão [1].

O grande destaque da utilização do poliestireno é como isolante e protetor de alimentos no processo de embalagem. Diversos itens alimentícios, bebidas e refeições para viagem podem ser armazenados em embalagens de poliestireno, sendo uma maneira fácil e acessível de conservar alimentos. Além disso, também é utilizado para transportar bens de consumo e produtos de saúde e farmacêuticos, fornecendo isolamento e proteção contra vários fatores externos, como umidade, ar e temperatura, mantendo suas propriedades nas condições necessárias [19].

A grande problemática é que a estabilidade e alta resistência à degradação do poliestireno tornam-o um desafio ambiental significativo após o descarte. Apesar de sua estrutura estável, o poliestireno pode servir como fonte de carbono para microrganismos, similar a outros hidrocarbonetos. Contudo, o alto peso molecular limita sua utilização como substrato para reações enzimáticas, dificultando os processos de biodegradação [20]. No entanto, taxas lentas de biodegradação não significam que os polímeros plásticos e seus aditivos sejam inativos biologicamente. O processo de polimerização dos monômeros que compõem os plásticos nunca é totalmente concluído, e os monômeros residuais, como o estireno, juntamente com catalisadores remanescentes, podem migrar da matriz polimérica para os materiais com os quais entram em contato [12].

Muitos polímeros plásticos de uso comercial contêm altas concentrações de aditivos monoméricos bioativos, como estabilizadores UV, plastificantes, retardantes de chama, compostos antiaderentes e corantes, que podem se desprender em ritmos variáveis, dependendo das condições ambientais [12].

O monômero de estireno é classificado pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) como provável carcinogênico em seres humanos, com base em evidências

limitadas em humanos, mas evidências suficientes em animais de experimentação [1, 24].

2.4 Membranas celulares

As membranas biológicas desempenham papel essencial nos organismos vivos, visto que atuam como barreiras seletivamente permeáveis entre o interior e o exterior das células, possibilitando a manutenção de ambientes bioquímicos específicos. Um dos principais componentes da estrutura das membranas biológicas é a bicamada lipídica [25]. Cada camada da membrana consiste em diversos fosfolipídios, que são compostos por uma ou duas cadeias de ácidos graxos, formando as caudas hidrofóbicas e uma cabeça hidrofílica constituída por um grupo fosfato e glicerol, como mostrado na Figura 3 [26].

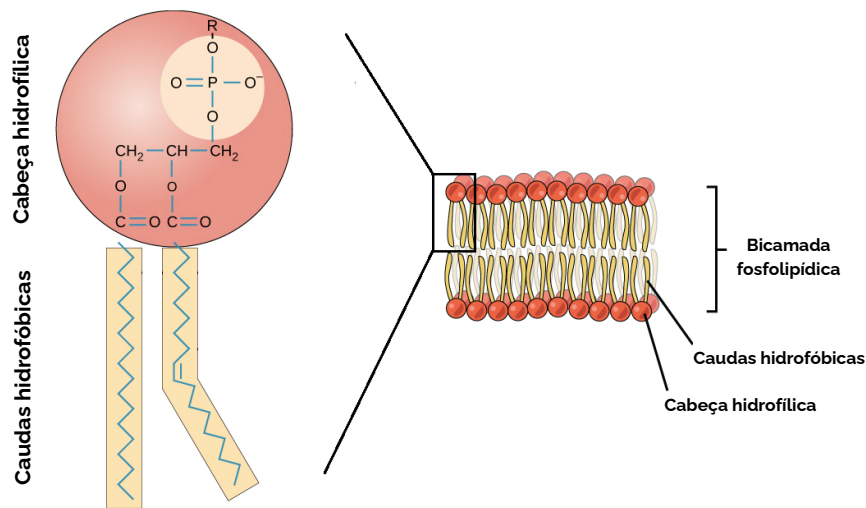


Figura 3 – Composição lipídica das membranas.

Adaptado de Ref. [26]

A região polar representada pela cabeça dos fosfolipídios permite a interação com o meio aquoso, tanto no aspecto intracelular quanto extracelular da membrana. Já as caudas, de natureza apolar, possuem ácidos graxos saturados e insaturados que influenciam diretamente na fluidez da membrana. Dessa forma, os fosfolipídios são classificados como moléculas anfipáticas, por possuírem simultaneamente regiões hidrofílicas e hidrofóbicas [26].

As duas camadas ficam posicionadas uma de frente para a outra com as caudas hidrofóbicas na parte interna, conferindo à membrana a característica de permeabilidade seletiva [27]. A capacidade de um material de atravessar a membrana celular depende de seu tamanho e solubilidade. Moléculas como oxigênio e dióxido de carbono, assim como substâncias lipossolúveis, conseguem passar com facilidade através da bicamada lipídica. Por outro lado, compostos hidrossolúveis ou moléculas que possuem carga elétrica não conseguem atravessar livremente a membrana e, por isso, necessitam da presença de pro-

teínas transportadoras ou canais específicos para facilitar sua entrada ou saída da célula [26].

A bicamada lipídica não é considerada homogênea, tendo em vista que pode apresentar regiões com composição lipídica distinta, que desempenham papéis cruciais em processos como sinalização celular, transporte de moléculas e resposta a estresses ambientais. A composição lipídica das membranas influencia diretamente sua fluidez, curvatura e interação com proteínas de membrana [28].

De acordo com a composição, temperatura, pressão ou presença de campos externos, a bicamada pode assumir diferentes fases lamelares, como cristalina, gel, ondulada e fluida, como mostrado na Figura 4 [29, 30].

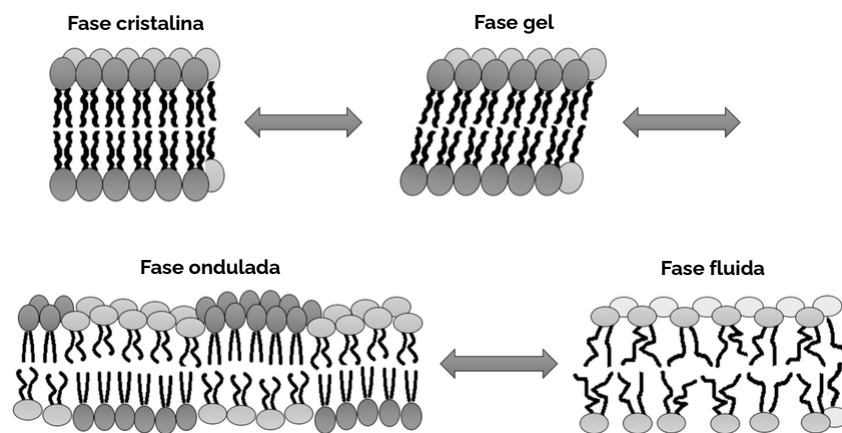


Figura 4 – Fase cristalina, gel, ondulada e fluida da membrana.

Adaptado de Ref. [29]

Na fase cristalina, os lipídios se apresentam altamente organizados, com cadeias de hidrocarbonetos predominantemente na conformação *trans*, o que resulta em um ambiente lipídico compacto. Essa organização promove uma significativa redução na difusão lateral dos lipídios e níveis reduzidos de hidratação da membrana. Nessa fase, os lipídios estão alinhados paralelamente [31].

Dependendo da composição lipídica, do grau de hidratação ou da presença de determinados íons, as cadeias de hidrocarbonetos podem se inclinar em relação ao plano da bicamada, originando a fase de gel [32]. A principal transição de fase de primeira ordem, da fase gel para a fase fluida, ocorre a uma temperatura crítica de fusão (T_m), que é específica para cada composição de bicamada [33]. Essa transição é marcada pela fusão da ordem das cadeias de hidrocarbonetos no interior da bicamada fosfolipídica [34].

Entretanto, antes dessa transição, geralmente ocorre uma pré-transição, que leva à formação de uma fase ondulada, caracterizada por ondulações periódicas unidimensionais. Já na fase fluida, os lipídios tornam-se desorganizados, apresentando maior mobilidade lateral e rotacional [35].

As mudanças estruturais moleculares estão associadas a mudanças conformacionais na estrutura da membrana lamelar. Durante a transição de fase, a deformação da configuração *trans* da cadeia alquílica na fase gel passa a ter orientação *gauche* [36] que induz a desorganização lipídica, assim como causa um aumento considerável na área da bicamada [37].

Por muito tempo, a bicamada lipídica foi vista apenas como um suporte passivo para proteínas de membrana, mas estudos mostram que a composição lipídica tem influência direta e ativa na atividade funcional da membrana, incluindo a modulação de proteínas e a resposta celular a estímulos externos [28]. As transições de fase das biomembranas têm despertado interesse crescente, pois esse fenômeno pode influenciar de forma significativa processos celulares fundamentais, como a permeabilização da membrana [38].

Uma das membranas mais utilizadas como material de estudo é a bicamada lipídica de 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), que é formada por dois ácidos palmíticos e uma cabeça polar de fosfatidilcolina. As fosfatidilcolinas constituem a classe de fosfolipídios mais abundante nas membranas biológicas de células eucarióticas, presentes tanto em organismos animais quanto vegetais. Essas moléculas representam a principal fonte de colina, um nutriente essencial envolvido em diversos processos metabólicos e estruturais. A estrutura molecular do DPPC está representada na Figura 5 e esse fosfolipídio sofre a principal transição de fase em $T_m = 314,45$ K a um custo entálpico de aproximadamente 35 kJ/mol [39].

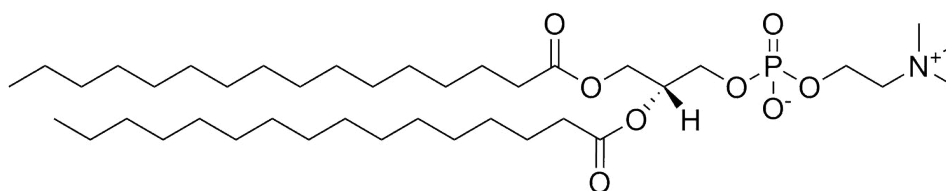


Figura 5 – Estrutura molecular da membrana de DPPC.

Com isso, as membranas celulares, por serem as primeiras barreiras enfrentadas por qualquer corpo estranho que adentra um organismo vivo, se destacam como principal alvo de investigação na análise da potencial toxicidade de fragmentos plásticos. Em especial, a organização lateral dos lipídios que compõem as membranas exerce um papel essencial em diversos processos das células, devido à presença de microdomínios transitórios conhecidos como *lipid rafts* ou balsas lipídicas [3].

Esses microdomínios se caracterizam por uma elevada concentração de colesterol e esfingolipídios, sendo importantes na sinalização celular, na organização da membrana e na interação entre a célula e o meio externo [40]. Mesmo alterações sutis nessa organização lipídica podem impactar significativamente esses processos e representar um risco à integridade e funcionalidade celular [3].

2.5 Interação entre membranas celulares e nanoplásticos

A presença de detritos plásticos nos oceanos gera consequências devastadoras para a vida marinha. O impacto dos macroplásticos nos oceanos é amplamente conhecido e envolve o emaranhamento ou a ingestão desses materiais principalmente por grandes mamíferos marinhos, como baleias e golfinhos, mas também por aves, peixes e tartarugas, resultando em lesões, alterações comportamentais e, conseqüentemente, a morte desses animais [6, 9].

Entretanto, os prejuízos causados pelos nanoplásticos ainda são objetos de estudo muito recentes e trazem grandes preocupações devido às alterações no equilíbrio dos ecossistemas marinhos que esses fragmentos podem causar [6, 9].

Microplásticos e nanoplásticos podem penetrar no organismo humano por três vias principais: ingestão, por alimentos contaminados; inalação, especialmente em ambientes urbanos; e contato com a pele, principalmente em contextos de trabalhadores expostos diretamente aos plásticos [2].

Acredita-se que o trato gastrointestinal seja a principal via de entrada dos nanoplásticos no corpo humano [2]. Estudos realizados em condições controladas mostram que os nanoplásticos penetram nos organismos vivos e são capazes de se bioacumular, sendo transportados ao longo da cadeia alimentar aquática [41, 1].

Com isso, os nanofragmentos plásticos podem ser transferidos para o próximo nível trófico, iniciando nos fitoplânctons, passando pelos zooplânctons e alcançando os peixes, como mostrado na Figura 6 [41, 1].

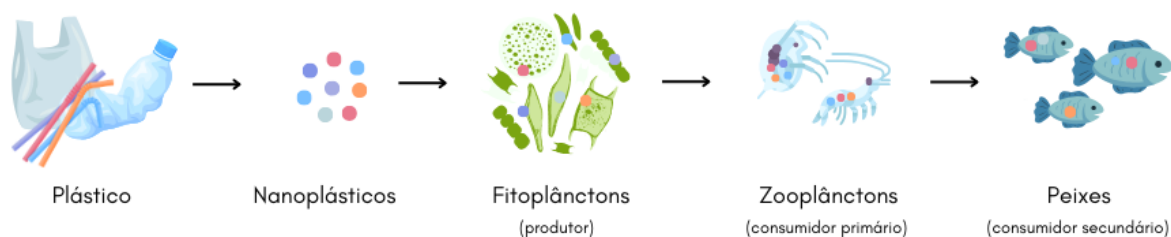


Figura 6 – Acumulação dos nanofragmentos de poliestireno na cadeia alimentar.

Elaborada pela autora, com base na Ref. [1]

Com isso, se intensifica o acúmulo de nanoplásticos na cadeia alimentar e, conseqüentemente, se amplia a exposição humana a esses materiais, por meio da ingestão de frutos do mar, como peixes, camarões e mariscos contaminados [41].

O metabolismo lipídico dos peixes, em especial a mobilização das reservas de gordura, é impactado devastadoramente pela presença dos nanoplásticos. Estudos demonstraram que peixes alimentados com nanofragmentos de poliestireno por meio de uma cadeia

alimentar apresentaram movimentos e comportamento de caça mais lentos, evidenciando alterações comportamentais significativas em relação aos peixes controle [41].

Os resultados desses estudos indicam fortemente uma possível perturbação no metabolismo lipídico como consequência da ingestão de nanoplásticos [41]. Além disso, os nanofragmentos de poliestireno absorvidos pelas brânquias e pela corrente sanguínea são distribuídos para diversos órgãos, incluindo o cérebro [42].

De forma semelhante, o impacto dos nanoplásticos ao entrarem no organismo humano é extremamente prejudicial. A absorção desses fragmentos plásticos permite que eles sejam distribuídos sistemicamente por meio da circulação sanguínea, chegando a diferentes órgãos, como fígado, pulmões, trato gastrointestinal e cérebro [2].

O tamanho tem sido considerado um fator crucial na capacidade das partículas na nanoescala se translocarem dentro dos organismos. Por se aproximarem do tamanho de proteínas naturais, os nanoplásticos podem ser suficientemente pequenos para serem absorvidos por meio de fagocitose, pinocitose, macropinocitose ou transporte passivo, podendo assim permear membranas celulares e atingir diferentes estruturas biológicas [15, 1].

A capacidade dos nanoplásticos de penetrar e se acumular com facilidade nas membranas celulares representa uma ameaça significativa, não apenas para a célula em si, mas também para o organismo como um todo [1]. Estudos demonstram que os nanoplásticos conseguem atravessar barreiras fisiológicas, como epitélio intestinal e a barreira hematoencefálica [2]. A interação desses polímeros com as membranas depende principalmente da estrutura, do comprimento da cadeia e da aromaticidade desse material [43].

Pesquisas com células humanas indicam que nano e microplásticos podem provocar diferentes respostas celulares, como citotoxicidade, reduzindo a viabilidade celular e causando perda da integridade da membrana plasmática. Além disso, também podem gerar genotoxicidade, gerando potenciais danos ao DNA e ativação de vias inflamatórias. O estresse oxidativo também é um efeito preocupante, tendo em vista que a produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio (ERO) é um mecanismo central de toxicidade, levando a danos oxidativos [2].

Estudos *in vivo*, focados principalmente em indivíduos que mantêm contato direto e frequente com plásticos, também apontam os possíveis efeitos dos nanoplásticos sobre diversos sistemas do corpo humano. A pele e os sistemas digestivo, respiratório, nervoso e reprodutivo podem ser fortemente afetados pelos efeitos dos nanoplásticos. A exposição a esses materiais pode estar associada a distúrbios respiratórios, como câncer de pulmão e asma; a sintomas neurológicos, como fadiga e tontura; e também a doenças inflamatórias intestinais e distúrbios na microbiota [2].

Com isso, levantam-se as grandes preocupações sobre a transferência trófica e os elevados riscos para seres humanos. A evidência sobre o transporte sistêmico dos nanoplásticos demonstra que organismos podem reter fragmentos por períodos suficientemente longos,

levando à acumulação desses materiais [5].

2.6 Simulações de Dinâmica Molecular

Nos últimos anos, as simulações de dinâmica molecular (DM) passaram a exercer um papel cada vez mais significativo na biologia molecular e no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos. Essas simulações permitem prever o movimento de cada átomo em uma proteína ou em outro sistema molecular ao longo do tempo, com base em modelos físicos que descrevem as interações interatômicas [44].

As simulações de dinâmica molecular permitem observar uma ampla variedade de processos biomoleculares importantes, incluindo mudanças conformacionais, conexão de ligantes e desdobramento de proteínas, revelando as posições de todos os átomos em resolução temporal de femtossegundos, que equivale a 1×10^{-15} segundos. O comportamento de proteínas e outras biomoléculas pode ser capturado com resolução atômica completa e precisão temporal extremamente alta [45].

As primeiras simulações de dinâmica molecular de gases simples foram realizadas no final da década de 1950 [46] e as de uma proteína foram realizadas no final da década de 1970 [47]. No entanto, esse método de simulação está se tornando mais popular e visível principalmente nos últimos anos, como representado na Figura 7 [45].

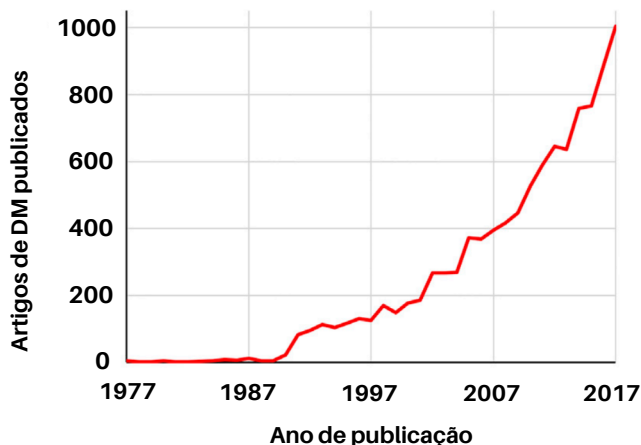


Figura 7 – Gráfico representando o número de artigos por ano que incluíam o termo *molecular dynamics* em revistas de maior impacto.

Adaptado de Ref. [45]

Esse crescente interesse dos pesquisadores experimentais por abordagens computacionais se deve ao avanço substancial na velocidade computacional, na precisão dos modelos e na acessibilidade das ferramentas de simulação, aliados à crescente disponibilidade de dados experimentais [45].

As forças em uma simulação de dinâmica molecular são calculadas usando um modelo conhecido como campo de força, que são parâmetros responsáveis por descrever as

interações intra e intermoleculares. Um campo de força ideal deve ter concordância com os dados experimentais disponíveis, respeitando tanto os limites da simulação quanto as incertezas experimentais [48].

Nas simulações de bicamadas lipídicas, um dos campos de força mais empregados nos últimos anos tem sido o CHARMM (*Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics*); esse é um campo de força *all-atom* que descreve todos os hidrogênios explicitamente. Além disso, ele fornece uma descrição mais detalhada das interações intramoleculares e possui uma variedade mais rica de parâmetros para ângulos diedros, desenvolvidos com base em cálculos quânticos [48].

Para garantir a estabilidade, o tempo dos passos da simulação deve ser curto, normalmente sendo de alguns femtosegundos cada. A grande maioria dos processos bioquímicos relevantes ocorre em escalas de tempo que variam de nano a microssegundos. Para capturar esses eventos com fidelidade, uma simulação típica precisa abranger milhões ou até bilhões de passos de tempo. Além disso, a cada passo, são calculadas milhões de interações interatômicas, o que torna as simulações de dinâmica molecular extremamente exigentes do ponto de vista computacional [45].

As simulações de dinâmica molecular representam uma ferramenta poderosa que pode complementar os métodos experimentais, sendo amplamente utilizadas na investigação de diversos aspectos das bicamadas lipídicas. Essas simulações possuem grande importância para explorar propriedades da bicamada que variam significativamente, uma vez que a análise experimental é bastante desafiadora, devido à reduzida espessura (aproximadamente 4,5 nm), à elevada fluidez e à heterogeneidade intrínseca das bicamadas [49].

A quantidade de trabalhos sobre simulações de sistemas de membranas lipídicas aumentou drasticamente, e diversas revisões surgiram abordando esse método na última década e mais recentemente [48]. A Figura 8 [50] representa o *snapshot* de uma simulação de dinâmica molecular de uma bicamada de DPPC na fase gel (a) e na fase fluida (b), onde as caudas dos fosfolipídios são representadas em laranja; os grupos colina e fosfato em amarelo e azul, respectivamente; e as moléculas de água em ciano [50].

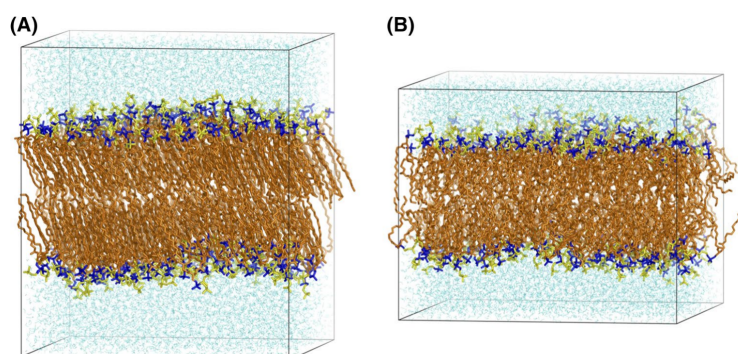


Figura 8 – Simulação de uma bicamada de DPPC em duas fases distintas.

Reproduzido de Ref. [50]

Simulações computacionais aplicadas a diversos sistemas de membranas lipídicas possibilitam, em nível molecular, a elucidação das relações detalhadas entre a estrutura química e as propriedades físicas das bicamadas. Essas simulações permitem explicar particularidades específicas de sistemas biológicos, fazer previsões sobre seu comportamento e aprofundar a compreensão de seus mecanismos [48].

Dessa maneira, com o aumento da capacidade computacional e aprimoramento de algoritmos e metodologias, as simulações de dinâmica molecular se mostram cada vez mais fundamentais para elucidar mecanismos funcionais de biomoléculas, compreender a base estrutural de diversas doenças e auxiliar no planejamento e descoberta de novos fármacos [51].

3 Objetivos

3.1 Objetivos Gerais

Analisar, de um ponto de vista microscópico, as interações dos nanoplásticos com as membranas modelo de organismos biológicos de modo a buscar uma melhor compreensão do comportamento e das propriedades dos fragmentos de poliestireno, assim como investigar as perturbações que esses materiais causam na composição lipídica das membranas, por meio de simulações de dinâmica molecular *all-atom*.

3.1.1 Objetivos Específicos

- Elaborar simulações de dinâmica molecular *all-atom* de membranas modelo de DPPC em solução aquosa.
- Efetuar simulações de dinâmica molecular *all-atom* de membranas modelo de DPPC com a presença de oligômeros de estireno em concentração de 30% (mol/mol) do sistema total, em distintas temperaturas.
- Analisar as membranas puras e as com a presença de fragmentos de poliestireno de modo a buscar compreender os efeitos causados por esse oligômero.
- Investigar como a presença de nanoplásticos pode gerar mudanças em diversas propriedades das membranas e causar grande toxicidade em organismos biológicos.

4 Metodologia

As interações entre os nanoplásticos e as membranas foram investigadas por meio de simulações de dinâmica molecular *all-atom*. Essa abordagem permite acompanhar a evolução temporal dos movimentos das partículas presentes nos sistemas [52]. Dessa forma, considerando a influência dos potenciais intra e intermoleculares, torna-se possível determinar a sequência de posições e velocidades, resultando na trajetória molecular de todo o sistema.

Os estudos de dinâmica molecular foram conduzidos utilizando o pacote GROMACS 2023.2 [53]. O *webserver* CHARMM-GUI (<https://www.charmm-gui.org>) [54] foi utilizado para a construção dos sistemas que, posteriormente, foram equilibrados seguindo o protocolo do programa. Esse procedimento contemplou uma etapa inicial de minimização de energia, seguida por simulações NVT (conjunto canônico), onde o número de partículas (N), volume (V) e temperatura (T) são constantes, para estabilização térmica. Além de simulações NPT (conjunto isotérmico-isobárico), no qual o número de partículas (N), pressão (P) e temperatura (T) são constantes, para ajuste de densidade. As restrições de posição foram gradualmente reduzidas até alcançar a etapa de produção sem restrições, permitindo o adequado equilíbrio estrutural da membrana [55].

Os parâmetros utilizados nas simulações para descrever os fosfolipídios e os oligômeros de estireno baseiam-se no campo de força CHARMM36 [56], estabelecendo um conjunto de parâmetros que reproduzem características do comportamento das moléculas e são utilizados para realizar cálculos de mecânica molecular. O campo de força escolhido descreve todos os átomos do sistema de forma explícita, por isso chamado de *all-atom*, fornecendo uma descrição detalhada das interações intra e intermoleculares e trazendo uma grande riqueza de detalhes químicos para as simulações [57].

Os sistemas que foram avaliados são membranas modelo compostas por lipídios de 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), que possui estrutura mostrada na Figura 5, e que pertence ao grupo das fosfatidilcolinas (PC). Cada membrana é composta por 128 lipídios, sendo 64 lipídios em cada monocamada da membrana. Os sistemas foram solvatados com 40 moléculas de água para cada molécula de lipídio, utilizando o modelo TIP3P (*transferable intermolecular potential with three point*) [58]. Para os sistemas contendo nanoplástico, foi construída uma cadeia composta por 5 monômeros de estireno (oligômero atático), representando um segmento de poliestireno de baixo peso molecular.

Primeiramente, os sistemas avaliados apresentavam membranas de DPPC de forma pura, ou seja, sem a adição de poliestireno. Posteriormente, foram analisadas as membranas de DPPC com a presença de oligômeros de estireno em concentração de 30% (mol/mol) do sistema total. Essa proporção foi definida com base no estudo experimental

e computacional de Morandi et al. (2021) [3], que demonstrou que essa fração oligomérica garante que ocorram perturbações detectáveis na estrutura da membrana.

Os sistemas foram submetidos a uma janela de oito temperaturas, variando entre 283 K e 363 K (aproximadamente 10 °C a 90 °C), com intervalos de 10 K entre cada condição. Essa faixa inclui temperaturas inferiores, próximas e superiores à temperatura de transição de fase do DPPC, que ocorre em torno de 314 K (aproximadamente 41 °C). Com isso, 16 sistemas foram simulados e buscou-se investigar como o comportamento dessas estruturas seria afetado pela presença dos oligômeros de estireno, assim como pela variação de temperatura do sistema.

As simulações foram conduzidas em um *ensemble* NPT (temperatura e pressão constantes) por 250 ns para cada sistema, com controle de temperatura realizado pelo termostato V-rescale [59]. A pressão foi mantida em 1 bar por meio do barostato semi-isotrópico de Parrinello-Rahman, que permite a variação independente das dimensões da caixa de simulação, preservando sua simetria estrutural [60].

A fim de avaliar a variabilidade estatística e aumentar a confiabilidade dos resultados, foram realizadas três réplicas independentes para cada condição de temperatura dos sistemas contendo oligômeros de estireno. As réplicas independentes diferem apenas nas *random seeds*, que são sementes aleatórias utilizadas para a geração das velocidades iniciais dos átomos, garantindo a independência estatística das trajetórias, permitindo a estimativa das médias com maior robustez.

Os resultados obtidos nas simulações de dinâmica molecular possibilitaram a caracterização de propriedades estruturais e mecânicas das biomembranas. Foi possível calcular propriedades importantes da curvatura da membrana e foram avaliados os parâmetros de área da membrana no plano xy , área por lipídio, espessura média da bicamada, parâmetro de ordem, coeficiente de difusão e constante de elasticidade.

As análises da área e da área por lipídio apresentam grande importância para entendermos como a organização das caudas dos fosfolípidios será afetada pela presença dos oligômeros de estireno. A área por lipídio ($A_{\text{lipídio}}$) foi determinada a partir da razão entre a área superficial total da membrana ($A_{\text{superfície}}$) e o número total de lipídios ($n_{\text{lipídios}}$), conforme a Equação 4.1:

$$A_{\text{lipídio}} = \frac{A_{\text{superfície}}}{n_{\text{lipídios}}} = \frac{L_x \cdot L_y}{n_{\text{lipídios}}} \quad (4.1)$$

em que $A_{\text{superfície}}$ representa a área total da membrana, $n_{\text{lipídios}}$ o número de lipídios presentes no sistema e L_x e L_y representam as dimensões laterais da caixa de simulação no plano da membrana [61].

Avaliar a espessura também é de grande interesse para compreendermos como os fragmentos de poliestireno poderão se acumular dentro da membrana. A espessura da membrana (E_{membrana}) foi calculada como a média das diferenças entre as distâncias radiais

das superfícies externa (r_{ext}) e interna (r_{int}), considerando o número total de quadros simulados (N_F), conforme a Equação 4.2:

$$E_{\text{membrana}} = \frac{\sum_{\text{frames}} (r_{\text{ext}} - r_{\text{int}})}{N_F} \quad (4.2)$$

onde r_{ext} e r_{int} correspondem, respectivamente, às distâncias médias das superfícies externa e interna da bicamada, e N_F é o número de quadros analisados durante a simulação [61].

As propriedades mecânicas da bicamada foram determinadas a partir das flutuações de área resultantes do acoplamento semi-isotrópico do sistema submetido ao barostato de Parrinello-Rahman. Dessa forma, o módulo elástico de alongamento isotérmico da bicamada, também conhecido como constante de elasticidade (K_A), foi calculado conforme a Equação 4.3:

$$K_A = \frac{k_B T \langle A \rangle}{\langle A^2 \rangle - \langle A \rangle^2} \quad (4.3)$$

em que k_B representa a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta e $\langle A \rangle$ e $\langle A^2 \rangle$ correspondem, respectivamente, ao valor médio e à flutuação quadrática média (variância) da área de uma monocamada, sendo $A = L_x L_y$, onde L_x e L_y representam as dimensões laterais da caixa de simulação [62].

Além disso, o coeficiente de difusão é um parâmetro relevante para observar a mobilidade dos fosfolipídios, indicando se haverá uma variação na fluidez da membrana causada pela presença do polímero. O coeficiente de difusão (D) foi calculado pela relação de Einstein, considerando o movimento bidimensional das moléculas na bicamada lipídica, conforme a Equação 4.4:

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle |\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(0)|^2 \rangle}{2dt} \quad (4.4)$$

na qual $\mathbf{r}(t)$ representa a posição da partícula no instante t , $\mathbf{r}(0)$ é a posição inicial e d corresponde à dimensionalidade do sistema ($d = 2$ para o plano da membrana) [63].

As alterações estruturais na organização dos fosfolipídios foram avaliadas por meio do cálculo do parâmetro de ordem carbono-carbono S das cadeias alquílicas, em relação à direção normal da bicamada (z). Esse parâmetro, que descreve o grau de orientação das cadeias lipídicas, é calculado para cada grupo $(\text{CH}_2)_i$ de uma cadeia de acordo com a Equação 4.5:

$$S_i = \frac{1}{2} (3 \cos^2 \theta - 1) \quad (4.5)$$

onde θ representa o ângulo formado entre o vetor que liga os dois carbonos adjacentes ao grupo CH_2 selecionado e o eixo normal da membrana [62].

Além disso, a análise da variação de S em função da temperatura foi ajustada por meio da função sigmoidal de Boltzmann, frequentemente utilizada para descrever transições entre dois estados estruturais. A função é dada por:

$$f(T) = A_2 + \frac{A_1 - A_2}{1 + \exp\left(\frac{T-x_0}{dx}\right)}, \quad (4.6)$$

onde:

- A_1 representa o valor máximo do parâmetro de ordem (fase gel);
- A_2 representa o valor mínimo do parâmetro de ordem (fase fluida);
- x_0 é a temperatura de transição (*midpoint*) entre as duas fases;
- dx determina a inclinação da curva.

Com isso, foi possível realizar análises das propriedades estruturais e dinâmicas de membranas lipídicas sob diferentes temperaturas, fornecendo um conjunto de dados que possibilita compreender de forma detalhada os efeitos moleculares associados à presença de nanoplásticos em sistemas biomiméticos.

5 Resultados e Discussão

A partir das simulações de dinâmica molecular realizadas para os dois sistemas, em diferentes temperaturas, foi possível avaliar os efeitos térmicos e também os da incorporação de oligômeros de estireno sobre as propriedades estruturais e dinâmicas da membrana lipídica. O primeiro sistema era composto de uma bicamada composta exclusivamente por DPPC e o segundo contendo uma mistura de DPPC com 30% (mol/mol) de oligômeros de estireno, representando segmentos de poliestireno.

5.1 Área por lipídio

A área por lipídio ($A_{\text{lipídio}}$) é um parâmetro importante para caracterizar a organização molecular das bicamadas. Como mostrado na Figura 9, observa-se que o sistema composto apenas por DPPC possui um comportamento característico de transição de fase, onde em temperaturas mais baixas a bicamada apresenta-se na fase gel, na qual as cadeias lipídicas se encontram mais ordenadas, resultando em menores valores de $A_{\text{lipídio}}$. À medida que a temperatura aumenta, ocorre a transição para a fase fluida, evidenciada pelo aumento progressivo da $A_{\text{lipídio}}$ e pela maior mobilidade das caudas. Esse comportamento é consistente com o observado experimentalmente para membranas puras de DPPC, cuja transição de fase ocorre em torno de 314-315 K, e confirma que as simulações realizadas reproduzem adequadamente o comportamento esperado para esse tipo de sistema [64].

Quando comparados aos sistemas contendo o oligômero de estireno, os resultados obtidos evidenciaram que, em todas as temperaturas analisadas, esses sistemas apresentaram valores de $A_{\text{lipídio}}$ superiores aos observados para a membrana pura de DPPC. Além disso, verificou-se um aumento progressivo de $A_{\text{lipídio}}$ com o incremento da temperatura, demonstrando um comportamento típico associado à transição da bicamada, que passa da fase gel para a fase fluida.

Além disso, o aumento da $A_{\text{lipídio}}$ na presença de segmentos de poliestireno indica que o oligômero promove um maior espaçamento entre os fosfolipídios, que passam a ocupar uma maior área do que inicialmente, causando uma organização menos compacta das cadeias carbônicas. Esse efeito sugere que os fragmentos de poliestireno se intercalam entre as caudas lipídicas, aumentando o desordenamento estrutural e a fluidez da bicamada. Resultados semelhantes foram reportados por Morandi et al. (2021) [3], que observaram a inserção de oligômeros de estireno nas regiões apolares da bicamada, alterando significativamente a ordem e a miscibilidade das fases da membrana lipídica.

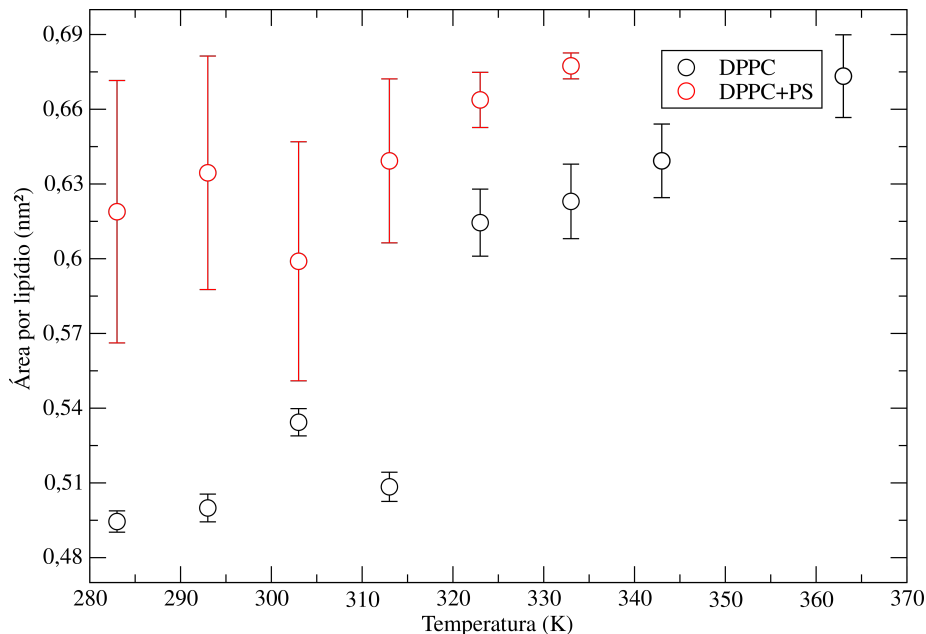


Figura 9 – Gráfico mostrando a variação da área por lipídio (nm^2) com o aumento de temperatura (K)

5.2 Espessura da bicamada

A espessura da bicamada ($E_{membrana}$) é um parâmetro estrutural fundamental de ser analisado e os resultados obtidos, mostrados na Figura 10, revelam que os sistemas contendo oligômeros de estireno apresentaram maiores valores em comparação ao sistema puro, independentemente da temperatura submetida. Entretanto, com o aumento da temperatura e, principalmente após a transição de fase, observou-se uma redução acentuada da $E_{membrana}$ para ambos os sistemas, destacando que as bicamadas se tornam mais desordenadas e flexíveis.

A diminuição da $E_{membrana}$ com o incremento da temperatura reflete em uma maior mobilidade das cadeias carbônicas, corroborando os resultados de área por lipídio e evidenciando o afinamento da membrana associado à desorganização das caudas lipídicas. Esse comportamento condiz com observações experimentais e computacionais que descrevem a redução da $E_{membrana}$ como uma característica marcante da transição gel-fluída, segundo Kuerka et al., 2011 [64]. Já a presença de fragmentos de poliestireno nos sistemas intensifica esse processo, resultando em um afinamento mais acentuado da bicamada em uma temperatura menor do que nos sistemas puros, evidenciando que o oligômero atua como um agente de desorganização estrutural.

Para aprofundar a análise das alterações estruturais, foram gerados mapas bidimensionais de espessura da bicamada, mostrados na Figura 11 e na Figura 12. Nesses mapas, cores frias indicam regiões de menor espessura, enquanto cores quentes representam áreas mais espessas da bicamada. Para a membrana pura, observa-se um forte predomínio

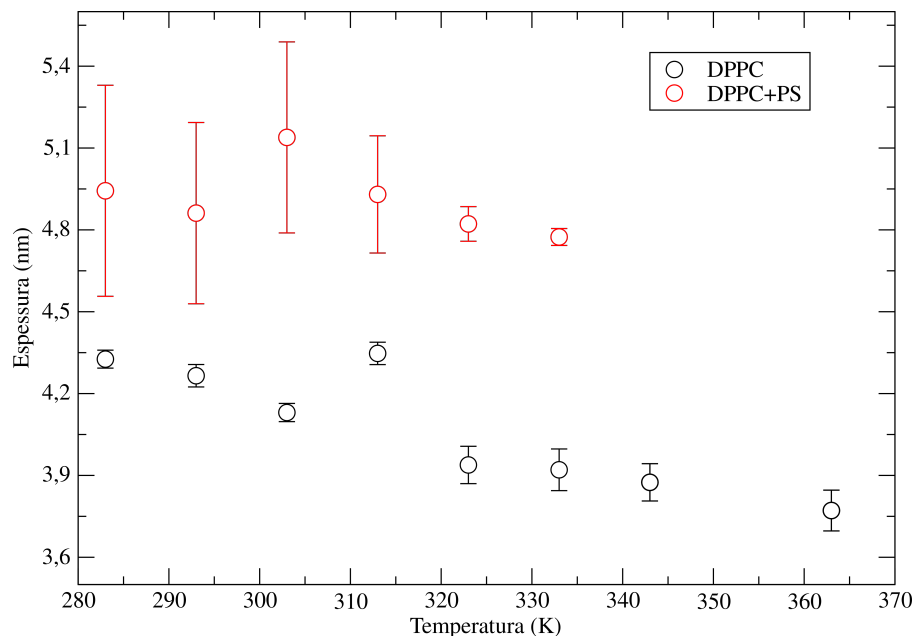


Figura 10 – Gráfico mostrando a variação da espessura (nm) com o aumento de temperatura (K)

de cores frias, principalmente nas temperaturas após a transição de fase, destacando a diminuição da espessura com a elevação da temperatura. Já nos sistemas contendo os fragmentos de poliestireno destacam-se extensas áreas em tons mais quentes, evidenciando que possuem uma maior espessura que os sistemas puros e que há uma grande desorganização estrutural causada pela presença do oligômero.

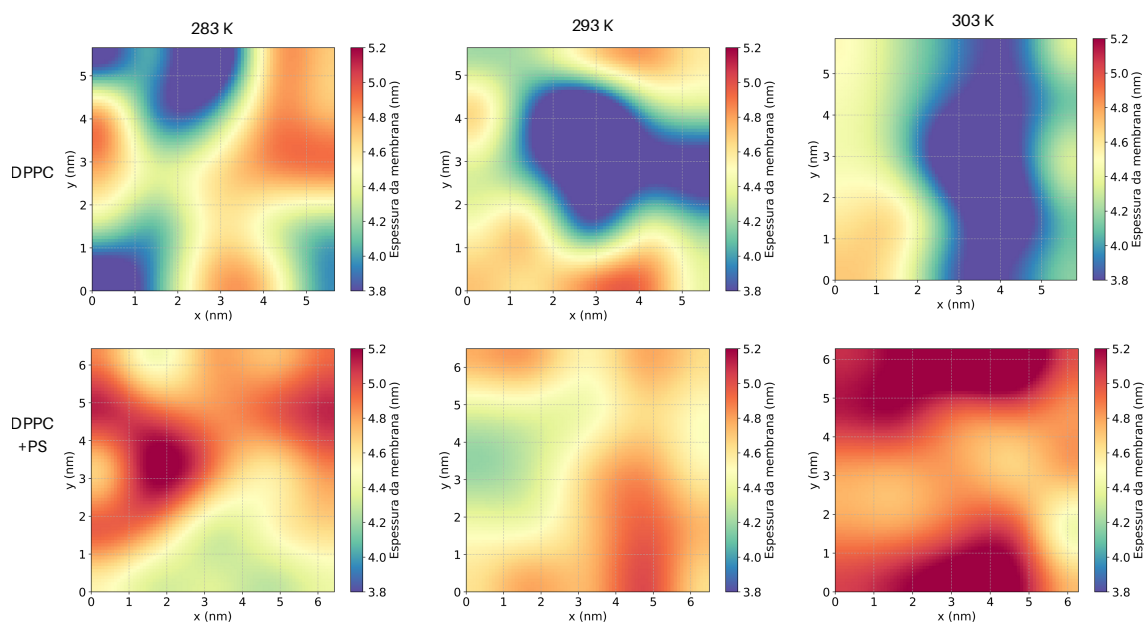


Figura 11 – Mapas de espessuras das bicamadas (nm), contendo os sistemas DPPC e DPPC+PS nas temperaturas de 283 K, 293 K e 303 K

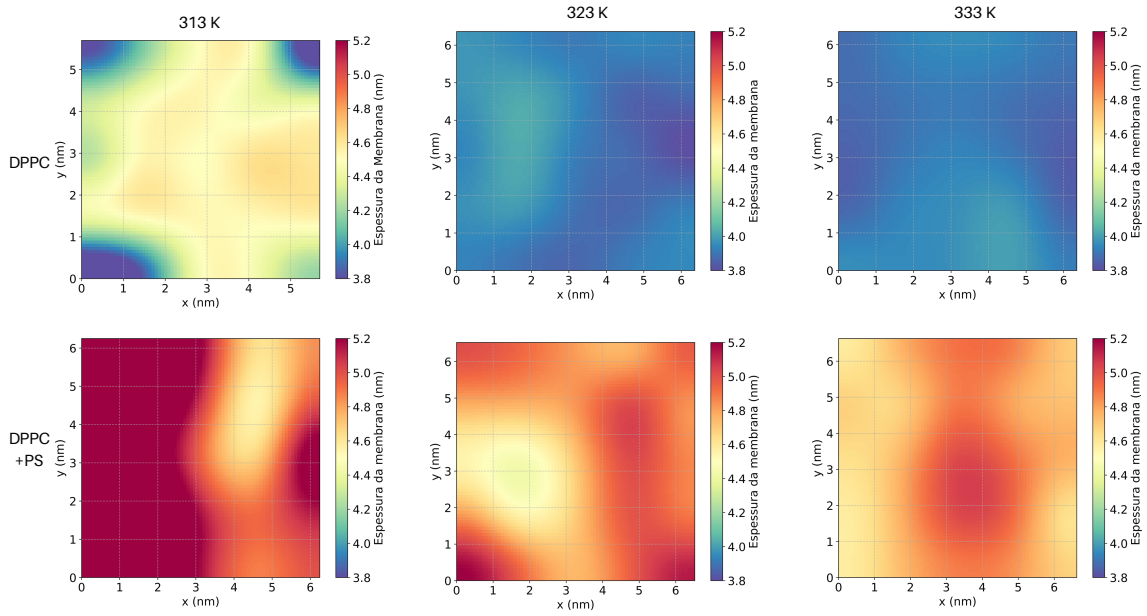


Figura 12 – Mapas de espessuras das bicamadas (nm), contendo os sistemas DPPC e DPPC+PS nas temperaturas de 313 K, 323 K e 333 K

5.3 Constante de elasticidade

A constante de elasticidade (K_A) é um parâmetro termodinâmico que quantifica a resistência da membrana a deformações de área. Os resultados, exibidos na Figura 13, demonstraram uma queda significativa de K_A com o aumento da temperatura, tanto para o sistema puro quanto para o sistema contendo o oligômero. Essa redução indica que as bicamadas tornam-se menos rígidas e mais suscetíveis à deformação, sendo uma consequência direta da maior desorganização estrutural e do aumento da fluidez do sistema.

Na literatura, os valores de K_A para bicamadas de DPPC na fase fluida é tipicamente relatado em torno de 231 mN/m, com intervalos aceitáveis entre 180-330 mN/m, dependendo do método experimental ou computacional empregado. Desse modo, os resultados obtidos, que apresentaram valor médio de 224,24 mN/m considerando as temperaturas de 323 K e 333 K, estão coerentes com os reportados na literatura [65].

Além disso, o sistema contendo os segmentos de poliestireno apresentou valores de K_A ligeiramente inferiores em relação ao sistema puro na maior parte da faixa de temperatura analisada. Esse resultado destaca que a presença do oligômero compromete a integridade da bicamada, enfraquecendo as interações entre os lipídios e promovendo uma estrutura mais maleável. A incorporação do oligômero reduz a tensão superficial da membrana, fazendo com que ela se torne mais flexível e suscetível a deformações.

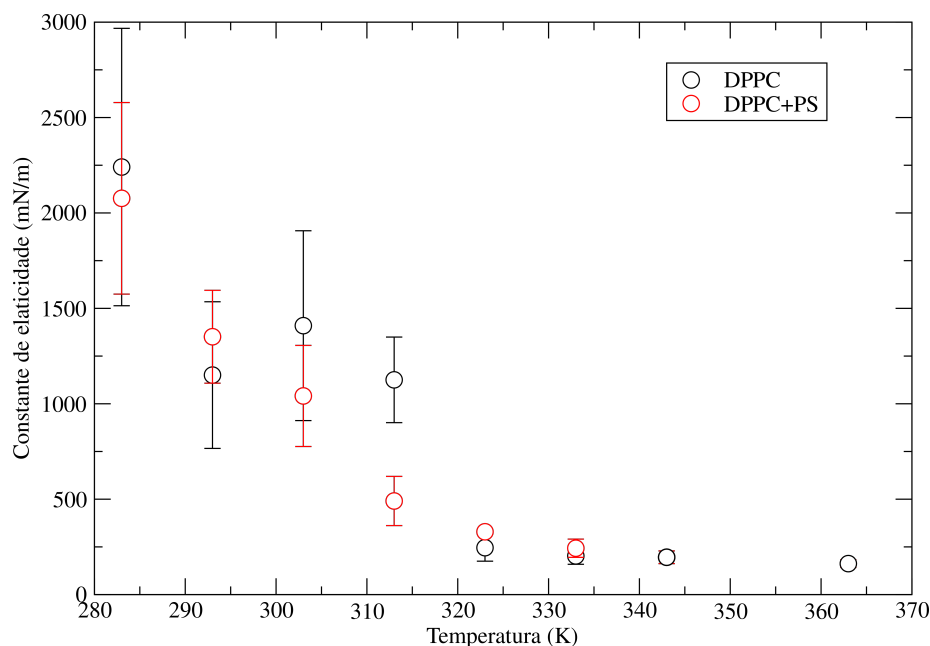


Figura 13 – Gráfico mostrando a variação da constante de elasticidade (mN/m) pelo aumento de temperatura (K)

5.4 Coeficiente de difusão

O coeficiente de difusão (D) foi calculado a partir da análise do deslocamento quadrático médio, refletindo a mobilidade lateral dos fosfolipídios da bicamada. Observando a Figura 14, verificou-se que D aumenta com o incremento de temperatura, sendo esse um comportamento esperado para sistemas lipídicos submetidos a aquecimento progressivo. O aumento da difusão é um indicativo direto do ganho de fluidez da bicamada e redução do ordenamento das cadeias lipídicas.

Comparativamente, o sistema contendo fragmentos de poliestireno apresentou valores de D superiores aos da membrana pura, sobretudo nas temperaturas intermediárias e elevadas. Essa diferença evidencia que a incorporação do oligômero reduz as restrições de movimento impostas pela matriz lipídica, tornando o sistema mais fluido. Esse resultado condiz com o aumento da área por lipídio e com a diminuição da espessura da bicamada avaliados anteriormente, que em conjunto demonstram que a membrana tende a ficar mais flexível e com maior grau de desordem com a presença do oligômero.

5.5 Parâmetro de ordem

As mudanças estruturais nas caudas dos fosfolipídios foram quantificadas por meio do cálculo do parâmetro de ordem S . Esse parâmetro varia de 0 (total desordem) a 1 (ordem máxima), sendo um indicador do grau de alinhamento das cadeias lipídicas, conforme mostrado na Equação 4.5.

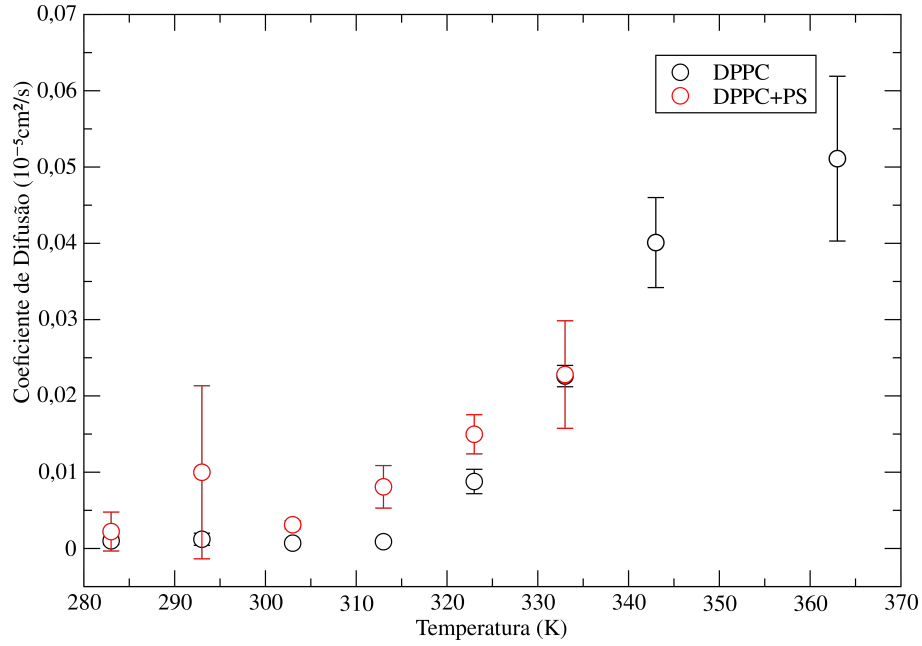


Figura 14 – Gráfico mostrando a variação do coeficiente de difusão ($10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$) pelo aumento de temperatura (K)

Os resultados, mostrados na Figura 15, mostraram que S tende a diminuir com o aumento da temperatura do sistema, confirmando a transição de uma fase ordenada para uma fase fluida. A presença de segmentos de poliestireno no sistema também levou à redução de S , principalmente em temperaturas intermediárias, o que indica que o oligômero interfere no alinhamento das caudas lipídicas e aumenta a desorganização da bicamada. Valores mais próximos de zero sugerem um comportamento característico de bicamadas com maior mobilidade molecular. Essas tendências são coerentes com os resultados de área por lipídio e difusão lateral, reforçando o entendimento de que os fragmentos de poliestireno induzem uma maior desordem e fluidez dos sistemas.

Além disso, a análise da curva sigmoideal ajustada aos valores de S em função da temperatura, representada pelas linhas pontilhadas na Figura 15, revelou informações importantes sobre a transição de fase. Essa função matemática descreve a passagem suave entre dois estados de ordenamento, do valor mínimo (fase fluida) ao valor máximo (fase gel), apresentando um ponto de inflexão x_0 que representa a temperatura de transição. Para o sistema puro, a temperatura estimada de transição foi de 317,15 K, valor bastante próximo ao experimental reportado para DPPC puro. Por outro lado, o sistema contendo segmentos de poliestireno apresentou uma transição em 311,35 K, evidenciando que a inserção do oligômero na bicamada provoca um abaixamento da temperatura de transição, consistente com a perda de ordenamento estrutural induzida pela presença do oligômero.

O parâmetro dx , relacionado à inclinação da curva sigmoideal, mostrou que a transição do sistema com fragmentos de poliestireno é mais abrupta, enquanto a do DPPC puro ocorre de forma ligeiramente mais suave. Isso indica que o oligômero intensifica a ruptura

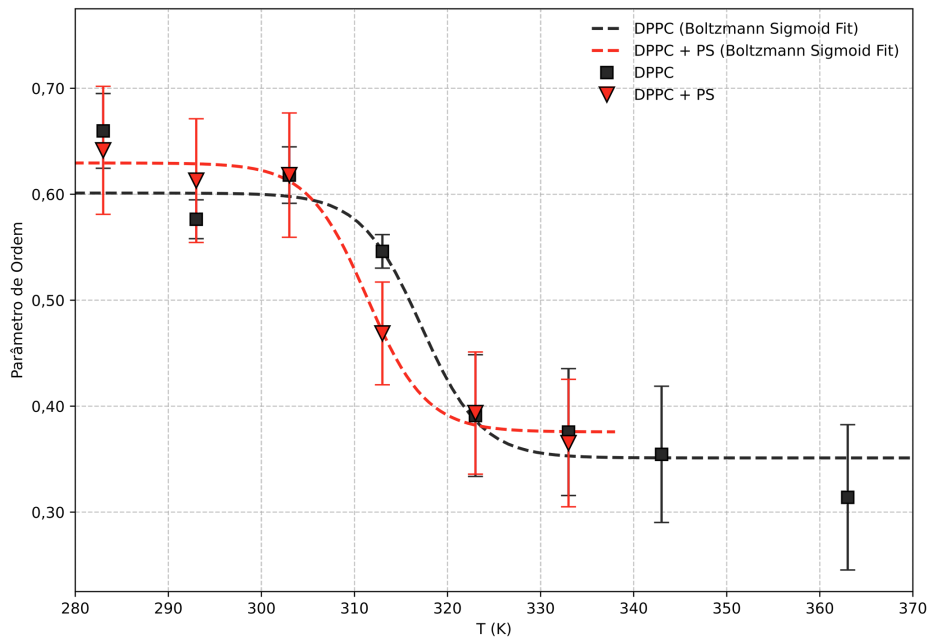


Figura 15 – Gráfico mostrando a variação do parâmetro de ordem pelo aumento de temperatura (K)

do ordenamento das caudas lipídicas próximo à transição. Ainda, observou-se que, na fase gel, os valores de S para o sistema contendo o oligômero são ligeiramente mais elevados, sugerindo que, em baixas temperaturas, as caudas se encontram um pouco mais rígidas devido à reorganização imposta pela presença do oligômero.

Além disso, os resultados mostrados na Figura 16 e Figura 17, revelam o parâmetro de ordem S , calculado em função da posição de cada carbono ao longo da cadeia alquila dos lipídios. Os carbonos próximos à cabeça dos fosfolipídios apresentam valores mais altos de S , pois essa região é mais restrita devido à proximidade com o grupo polar e às interações intermoleculares da superfície da bicamada. Os valores de S tendem a diminuir gradualmente com o acréscimo de temperatura, indicando maior mobilidade das cadeias à medida que se afastam da cabeça polar.

Observou-se também que os valores de S são consistentemente menores nos sistemas contendo segmentos de poliestireno, indicando maior desorganização das cadeias e aumento da fluidez da membrana. Essa redução da ordem é atribuída à intercalação parcial do oligômero entre as caudas lipídicas, interferindo nas interações hidrofóbicas, o que promove uma estrutura menos rígida e mais dinâmica, em conformidade com os resultados de área por lipídio e coeficiente de difusão.

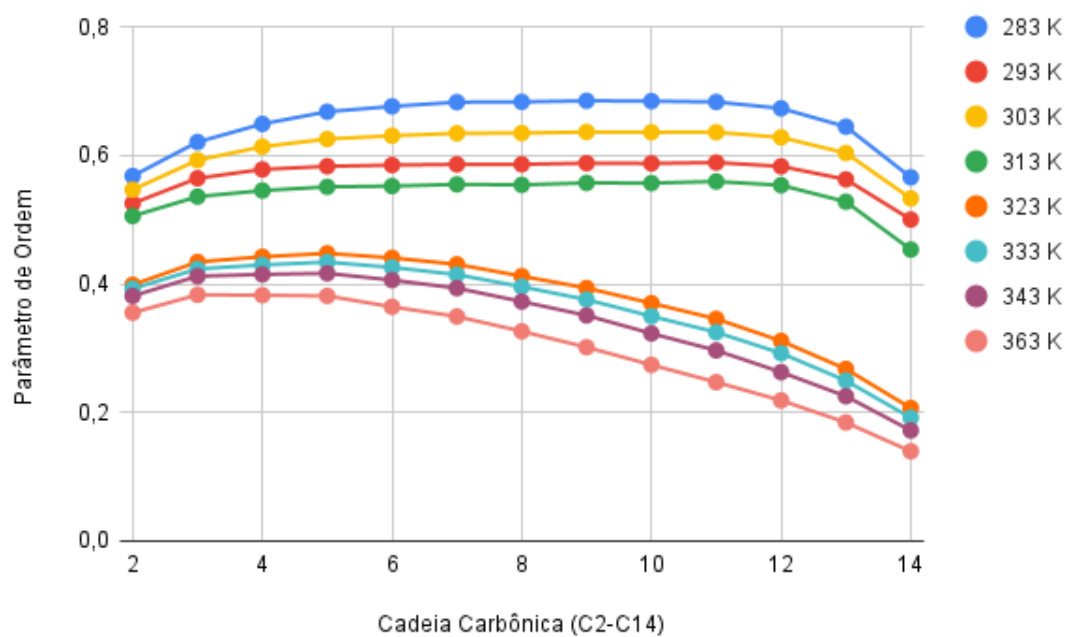


Figura 16 – Gráfico mostrando a cadeia carbônica do sistema de DPPC pela variação do parâmetro de ordem

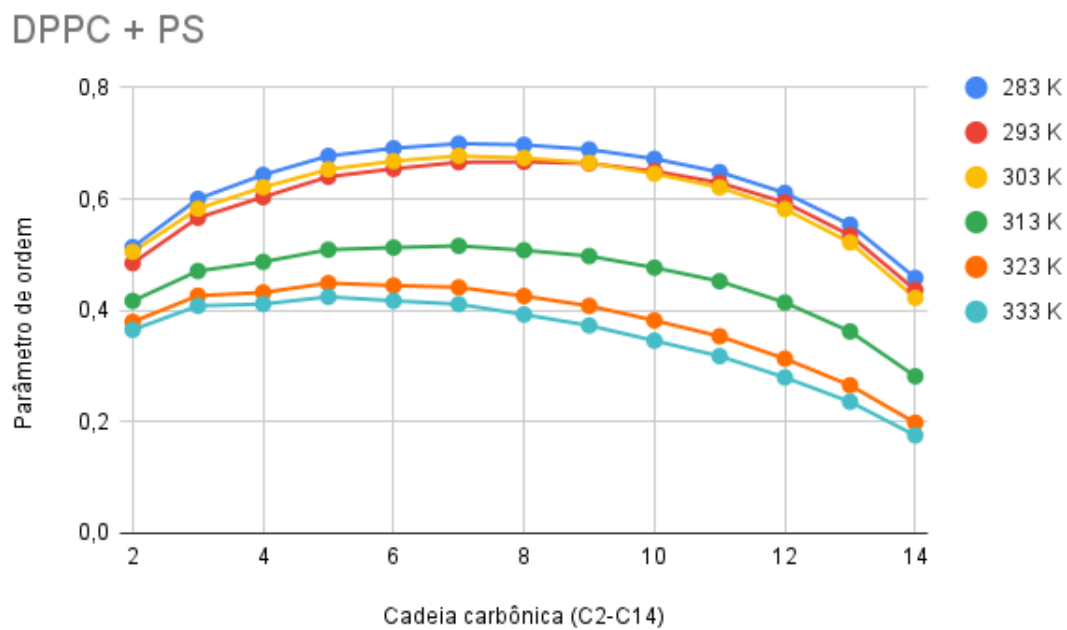


Figura 17 – Gráfico mostrando a cadeia carbônica do sistema de DPPC+PS pela variação do parâmetro de ordem

6 Conclusões e Perspectivas

De forma integrada, os parâmetros analisados demonstram que tanto o aumento da temperatura quanto a presença de 30% (mol/mol) de oligômeros de estireno influenciam significativamente o comportamento e as propriedades da bicamada lipídica de DPPC.

Observou-se que a área por lipídio aumentou tanto com a presença de segmentos de poliestireno quanto com o incremento de temperatura, indicando um maior espaçamento entre os fosfolipídios. Esse comportamento está diretamente relacionado com o aumento do coeficiente de difusão, que reflete a maior mobilidade dos fosfolipídios e a desorganização das caudas em temperaturas mais elevadas. A espessura da bicamada apresentou valores mais altos nos sistemas contendo os fragmentos de poliestireno, sugerindo que ocorre uma reorganização estrutural decorrente da incorporação do oligômero na região hidrofóbica da bicamada. Entretanto, após a transição de fase, essa espessura diminuiu, acompanhando o aumento da fluidez e da desordem do sistema. De forma semelhante, a constante de elasticidade e o parâmetro de ordem diminuíram com a elevação da temperatura, evidenciando que as bicamadas tornam-se progressivamente menos rígidas e mais desorganizadas.

Além disso, esses resultados indicam que os segmentos de poliestireno são efetivamente incorporados à bicamada lipídica, promovendo alterações estruturais e dinâmicas compatíveis com uma membrana mais fluida. Com isso, os resultados obtidos corroboram os resultados experimentais [3] de que o comportamento fluido da membrana é afetado pela presença do oligômero, demonstrando que a acumulação desse material em membranas lipídicas leva à redução da organização dos fosfolipídios e à alteração das propriedades de transição de fase da bicamada.

Do ponto de vista biológico, as alterações observadas podem ter implicações relevantes, uma vez que a fluidez e a integridade estrutural das membranas celulares estão fortemente relacionadas a processos essenciais, como transporte de íons e permeabilidade seletiva. Desse modo, os resultados obtidos reforçam a hipótese de que a bioacumulação de nanoplásticos, como o poliestireno, pode afetar de maneira significativa a funcionalidade de membranas celulares, promovendo desorganização estrutural e comprometendo propriedades físico-químicas fundamentais para a viabilidade celular.

Como perspectiva para trabalhos futuros, pretende-se avaliar o efeito de diferentes taticidades do poliestireno (isotático, sindiotático e atático) sobre às propriedades das membranas lipídicas. Tendo em vista que a taticidade influencia na rigidez e nas interações do polímero [22], é possível que cada configuração apresente comportamentos distintos de interação com a bicamada. A comparação entre essas diferentes interações permitiria compreender de que modo a taticidade afetaria na fluidez e no ordenamento lipídico,

ampliando o entendimento sobre as interações entre nanoplásticos e membranas biológicas.

Referências

- [1] K. Kik, B. Bukowska, and P. Siciska, “Polystyrene nanoparticles: Sources, occurrence in the environment, distribution in tissues, accumulation and toxicity to various organisms,” *Environmental Pollution*, vol. 262, p. 114297, 2020.
- [2] E. Winiarska, M. Jutel, and M. Zemelka-Wiacek, “The potential impact of nano- and microplastics on human health: Understanding human health risks,” *Environmental Research*, vol. 251, p. 118535, 2024.
- [3] M. I. Morandi, M. Kluzek, J. Wolff, A. Schroder, F. Thalmann, and C. M. Marques, “Accumulation of styrene oligomers alters lipid membrane phase order and miscibility,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 118, no. 4, p. e2016037118, 2021.
- [4] J. Gigault, A. ter Halle, M. Baudrimont, P.-Y. Pascal, F. Gauffre, T.-L. Phi, H. El Hadri, B. Grassl, and S. Reynaud, “Current opinion: What is a nanoplastic?,” *Environmental Pollution*, vol. 235, pp. 1030–1034, 2018.
- [5] M. Al-Sid-Cheikh, S. J. Rowland, K. Stevenson, C. Rouleau, T. B. Henry, and R. C. Thompson, “Uptake, whole-body distribution, and depuration of nanoplastics by the scallop pecten maximus at environmentally realistic concentrations,” *Environmental Science & Technology*, vol. 52, no. 24, pp. 14480–14486, 2018. PMID: 30457844.
- [6] I. E. Napper and R. C. Thompson, “Plastic debris in the marine environment: History and future challenges,” *Global Challenges*, vol. 4, no. 6, p. 1900081, 2020.
- [7] R. C. Thompson, S. H. Swan, C. J. Moore, and F. S. vom Saal, “Our plastic age,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 364, no. 1526, pp. 1973–1976, 2009.
- [8] J. R. Jambeck, R. Geyer, C. Wilcox, T. R. Siegler, M. Perryman, A. Andrady, R. Narayan, and K. L. Law, “Plastic waste inputs from land into the ocean,” *Science*, vol. 347, no. 6223, pp. 768–771, 2015.
- [9] D. Moura, I. Mendes, J. Aníbal, and A. Gomes, “Micro e nanoplásticos: um macro-problema,” 2023.
- [10] Food Safety Brazil, “Preciso me preocupar com nanoplásticos na alimentação?,” <https://foodsafetybrazil.org/preocupar-com-nanoplasticos-na-alimentacao/>, 2023. Acesso em: 25 maio 2025.

- [11] L. Coltro, B. F. Gasparino, and G. d. C. Queiroz, “Reciclagem de materiais plásticos: a importância da identificação correta,” *Polímeros*, vol. 18, p. 119125, Apr 2008.
- [12] C. J. Moore, “Synthetic polymers in the marine environment: A rapidly increasing, long-term threat,” *Environmental Research*, vol. 108, no. 2, pp. 131–139, 2008. The Plastic World.
- [13] E. Bergami, E. Bocci, M. L. Vannuccini, M. Monopoli, A. Salvati, K. A. Dawson, and I. Corsi, “Nano-sized polystyrene affects feeding, behavior and physiology of brine shrimp *artemia franciscana* larvae,” *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 123, pp. 18–25, 2016. 6th Biannual ECOTOxicology MEeting (BECOME 2014) - Environmental emergencies: ecotoxicology as a management tool.
- [14] J. Gigault and M. Davranche, “Nanoplastics in focus: Exploring interdisciplinary approaches and future directions,” *NanoImpact*, vol. 37, p. 100544, 2025.
- [15] J. Gigault, H. El Hadri, B. Nguyen, B. Grassl, L. Rowenczyk, N. Tufenkji, S. Feng, and M. Wiesner, “Nanoplastics are neither microplastics nor engineered nanoparticles,” *Nature Nanotechnology*, vol. 16, pp. 501–507, May 2021.
- [16] P. Liu, X. Zhan, X. Wu, J. Li, H. Wang, and S. Gao, “Effect of weathering on environmental behavior of microplastics: Properties, sorption and potential risks,” *Chemosphere*, vol. 242, p. 125193, 2020.
- [17] J. M. Gonçalves and M. J. Bebianno, “Nanoplastics impact on marine biota: A review,” *Environmental Pollution*, vol. 273, p. 116426, 2021.
- [18] A. L. Andrady, “Microplastics in the marine environment,” *Marine Pollution Bulletin*, vol. 62, no. 8, pp. 1596–1605, 2011.
- [19] T. Arfin, F. Mohammad, and N. A. Yusof, “Applications of polystyrene and its role as a base in industrial chemistry,” *Polystyrene: synthesis, characteristics and applications*, pp. 269–280, 2015.
- [20] B. T. Ho, T. K. Roberts, and S. L. and, “An overview on biodegradation of polystyrene and modified polystyrene: the microbial approach,” *Critical Reviews in Biotechnology*, vol. 38, no. 2, pp. 308–320, 2018. PMID: 28764575.
- [21] J. Wünsch, *Polystyrene: Synthesis, Production and Applications*. RAPRA review reports: RAPRA Technology Limited, Rapra Technology Limited, 2000.
- [22] G. Odian, *Principles of Polymerization*. John Wiley & Sons, 4th ed., 2004.
- [23] A. Shrivastava, “1 - introduction to plastics engineering,” in *Introduction to Plastics Engineering* (A. Shrivastava, ed.), Plastics Design Library, pp. 1–16, William Andrew Publishing, 2018.

- [24] Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer, *Alguns produtos químicos industriais*. Organização Mundial da Saúde, 1994.
- [25] F. A. Henn and T. E. Thompson, “Synthetic lipid bilayer membranes,” *Annual Review of Biochemistry*, vol. 38, no. Volume 38, 1969, pp. 241–262, 1969.
- [26] C. Anamourlis, “The cell membrane,” *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, pp. S1–S7, 11 2020.
- [27] D. W. Deamer and J. Bramhall, “Permeability of lipid bilayers to water and ionic solutes,” *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 40, no. 2, pp. 167–188, 1986. Special Issue: Liposomes.
- [28] L. Vigh, P. V. Escribá, A. Sonnleitner, M. Sonnleitner, S. Piotto, B. Maresca, I. Horváth, and J. L. Harwood, “The significance of lipid composition for membrane activity: New concepts and ways of assessing function,” *Progress in Lipid Research*, vol. 44, no. 5, pp. 303–344, 2005.
- [29] J. B. Startek, B. Boonen, K. Talavera, and V. Meseguer, “Trp channels as sensors of chemically-induced changes in cell membrane mechanical properties,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 2, 2019.
- [30] M. J. Janiak, D. M. Small, and G. G. Shipley, “Temperature and compositional dependence of the structure of hydrated dimyristoyl lecithin,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 254, no. 13, pp. 6068–6078, 1979.
- [31] W. L. Vaz, “Lipid bilayers: properties,” *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*, pp. 1–15, 2007.
- [32] A. Tardieu, V. Luzzati, and F. Reman, “Structure and polymorphism of the hydrocarbon chains of lipids: A study of lecithin-water phases,” *Journal of Molecular Biology*, vol. 75, no. 4, pp. 711–733, 1973.
- [33] J. F. Nagle, “Theory of the main lipid bilayer phase transition,” *Annual Review of Physical Chemistry*, vol. 31, no. Volume 31,, pp. 157–196, 1980.
- [34] N. Salsbury and D. Chapman, “Physical studies of phospholipids viii. nuclear magnetic resonance studies of diacyl-l-phosphatidylcholines (lecithins),” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 163, no. 3, pp. 314–324, 1968.
- [35] T. Heimburg, *Thermal biophysics of membranes*. John Wiley & Sons, 2008.
- [36] J. Lippert and W. Peticolas, “Raman active vibrations in long-chain fatty acids and phospholipid sonicates,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 282, pp. 8–17, 1972.

- [37] H. Traeubl and E. Sackmann, “Crystalline-liquid crystalline phase transition of lipid model membranes. iii. structure of a steroid-lecithin system below and above the lipid-phase transition,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 94, pp. 4499–4510, Jun 1972.
- [38] A. Blicher, K. Wodzinska, M. Fidorra, M. Winterhalter, and T. Heimburg, “The temperature dependence of lipid membrane permeability, its quantized nature, and the influence of anesthetics,” *Biophysical Journal*, vol. 96, no. 11, pp. 4581–4591, 2009.
- [39] S. Mabrey and J. M. Sturtevant, “Investigation of phase transitions of lipids and lipid mixtures by sensitivity differential scanning calorimetry.,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 73, no. 11, pp. 3862–3866, 1976.
- [40] K. Simons and R. Ehehalt, “Cholesterol, lipid rafts, and disease,” *J Clin Invest*, vol. 110, pp. 597–603, Sept. 2002.
- [41] T. Cedervall, L.-A. Hansson, M. Lard, B. Frohm, and S. Linse, “Food chain transport of nanoparticles affects behaviour and fat metabolism in fish,” *PLOS ONE*, vol. 7, pp. 1–6, 02 2012.
- [42] S. Kashiwada, “Distribution of nanoparticles in the see-through medaka (*oryzias latipes*),” *Environmental Health Perspectives*, vol. 114, no. 11, pp. 1697–1702, 2006.
- [43] D. Bochicchio, L. Cantu, M. V. Cadario, L. Palchetti, F. Natali, L. Monticelli, G. Rossi, and E. Del Favero, “Polystyrene perturbs the structure, dynamics, and mechanical properties of dppc membranes: An experimental and computational study,” *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 605, pp. 110–119, 2022.
- [44] M. Karplus, “Molecular dynamics simulations of biomolecules,” *Accounts of Chemical Research*, vol. 35, pp. 321–323, Jun 2002.
- [45] S. A. Hollingsworth and R. O. Dror, “Molecular dynamics simulation for all,” *Neuron*, vol. 99, pp. 1129–1143, Sep 2018.
- [46] B. J. Alder and T. E. Wainwright, “Phase transition for a hard sphere system,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 27, pp. 1208–1209, 11 1957.
- [47] J. A. McCammon, B. R. Gelin, and M. Karplus, “Dynamics of folded proteins,” *Nature*, vol. 267, pp. 585–590, Jun 1977.
- [48] A. P. Lyubartsev and A. L. Rabinovich, “Recent development in computer simulations of lipid bilayers,” *Soft Matter*, vol. 7, pp. 25–39, 2011.

- [49] G. Shahane, W. Ding, M. Palaiokostas, and M. Orsi, “Physical properties of model biological lipid bilayers: insights from all-atom molecular dynamics simulations,” *Journal of Molecular Modeling*, vol. 25, p. 76, Feb 2019.
- [50] L. Sun and R. A. Böckmann, “Membrane phase transition during heating and cooling: molecular insight into reversible melting,” *European Biophysics Journal*, vol. 47, pp. 151–164, Mar. 2018.
- [51] D. W. Borhani and D. E. Shaw, “The future of molecular dynamics simulations in drug discovery,” *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, vol. 26, pp. 15–26, Jan 2012.
- [52] N. H. Morgon and K. R. Coutinho, “Métodos de química teórica e modelagem molecular,” 2007.
- [53] M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess, and E. Lindahl, “Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers,” *SoftwareX*, vol. 1-2, pp. 19–25, 2015.
- [54] S. Jo, T. Kim, V. G. Iyer, and W. Im, “Charmm-gui: A web-based graphical user interface for charmm,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 29, no. 11, pp. 1859–1865, 2008.
- [55] J. Lee, X. Cheng, S. Jo, A. D. MacKerell, J. B. Klauda, and W. Im, “Charmm-gui input generator for namd, gromacs, amber, openmm, and charmm/openmm simulations using the charmm36 additive force field,” *Biophysical journal*, vol. 110, no. 3, p. 641a, 2016.
- [56] J. Huang and A. D. MacKerell Jr, “Charmm36 all-atom additive protein force field: Validation based on comparison to nmr data,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 34, no. 25, pp. 2135–2145, 2013.
- [57] H. Verli, “Dinâmica molecular,” *Bioinformática: da biologia à flexibilidade molecular. Cap. 8, p. 173-187*, 2014.
- [58] P. Mark and L. Nilsson, “Structure and dynamics of the tip3p, spc, and spc/e water models at 298 k,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 105, no. 43, pp. 9954–9960, 2001.
- [59] M. Yang, “Molecular dynamics simulations: chemical advances and applications,” *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 2608, p. 012044, 10 2023.
- [60] M. Parrinello and A. Rahman, “Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method,” *Journal of Applied Physics*, vol. 52, pp. 7182–7190, 12 1981.

- [61] D. E. S. Santos, K. Coutinho, and T. A. Soares, “Surface assessment via grid evaluation (suave) for every surface curvature and cavity shape,” *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 62, no. 19, pp. 4690–4701, 2022. PMID: 35946873.
- [62] T. E. de Oliveira, F. Leonforte, L. Nicolas-Morgantini, A.-L. Fameau, B. Querleux, F. Thalmann, and C. M. Marques, “Fluid bilayer phase in aqueous mixtures of fatty alcohol and cationic surfactant,” *Phys. Rev. Res.*, vol. 2, p. 013075, Jan 2020.
- [63] L. Martínez, I. A. Borin, and M. S. Skaf, “Fundamentos de simulação por dinâmica molecular,” in *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular* (N. H. Morgon and K. Coutinho, eds.), pp. 391–414, São Paulo: Livraria da Física, 2007.
- [64] N. Kuerka, J. F. Nagle, and J. Katsaras, “Comparing membrane simulations to scattering experiments: Introducing the simtoexp software,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 1808, no. 11, p. 27612771, 2011.
- [65] S. J. Marrink and H. J. C. Berendsen, “Area and undulatory contributions to the interfacial tension in molecular dynamics simulations of bilayers,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 108, no. 2, pp. 245–251, 2004.