

PROJETO DE PESQUISA

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Código:	PIJ13495-2016
Título do Projeto:	Parametrização de campos de força granulados para interação entre moléculas orgânicas em ambiente hidrofóbico
Tipo do Projeto:	INTERNO (2ª Renovação)
Categoria do Projeto:	Pesquisa Científica
Situação do Projeto:	RENOVADO
Unidade:	ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA (11.25)
Centro:	ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA (11.25)
Palavra-Chave:	Dinâmica molecular, parametrização campos de força, coarse-grained, nanotubos de carbono, grafeno, polímeros orgânicos, interações não-ligadas
E-mail:	elton.carvalho@ect.ufrn.br
Edital:	Edital Nº 01/2018 - Edital de Bolsas de Pesquisa da UFRN
Cota:	2018-2019 (01/08/2018 a 31/07/2019)

ÁREA DE CONHECIMENTO

Grande Área:	Ciências Exatas e da Terra
Área:	Física
Subárea:	Física Atômica e Molecular
Especialidade:	Estudos de Átomos e Moléculas Especiais

GRUPO E LINHA DE PESQUISA

Grupo de Pesquisa:	
Linha de Pesquisa:	Parametrização de campos de força para dinamica molecular

COMITÊ DE ÉTICA

Nº Protocolo:	Não possui protocolo de pesquisa em Comitê de Ética
----------------------	---

CORPO DO PROJETO

Resumo

Este projeto consiste na busca de um campo de forças adequado para efetuar simulações de dinâmica molecular de longa duração envolvendo moléculas orgânicas grandes, como nanotubos de carbono e polímeros orgânicos interagindo com solventes orgânicos. Consideramos um problema em que se pode fazer progresso incremental (encapsulamento de nanotubos de carbono por polifluorenos) ao aplicar um campo de forças melhorado como ponto de partida para o desenvolvimento desse campo de forças.

Ao longo da realização do projeto, pretendemos aplicar heurísticas de busca e otimização mais avançadas, como algoritmos genéticos, otimização por enxame de partículas ou simulated annealing a fim de otimizar os parâmetros de maneira eficiente. O critério de avaliação da qualidade (fitness) dos parâmetros obtidos envolvem propriedades da interação entre moléculas pequenas, como solventes orgânicos e monômeros orgânicos, entre elas a energia livre de hidratação ou a energia livre de partição da molécula de interesse entre água e octanol.

Como um objetivo mais amplo, considera-se implementar o campo de forças resultante deste trabalho como uma extensão do campo de forças MARTINI, de extensa aplicação em simulações de sistemas biológicos e, com isso, ampliar as possibilidades de aplicação de simulações de dinâmica molecular no estudo de biocompatibilidade de novos materiais.

Introdução/Justificativa

(incluindo os benefícios esperados no processo ensino-aprendizagem e o retorno para os cursos e para os professores da UFRN em geral)

Nanotubos de carbono de parede simples (SWNT — Single-wall carbon nanotube) são estruturas cilíndricas cujas paredes são formadas por uma camada única de átomos de carbono[1, 2]. Podemos descrever sua estrutura como se fosse uma das folhas do grafite, chamada de grafeno, enrolada para formar um cilindro de diâmetro de 0,7 nm a poucas dezenas de nanômetros e comprimento de vários micrômetros a poucos centímetros[3, 4].

Uma propriedade importante dos SWNTs é sua estrutura eletrônica dependente da geometria: dependendo da direção em que a folha de grafeno é enrolada em relação a sua estrutura cristalina, os tubos podem ser metálicos ou semicondutores. Isso garante aos nanotubos grande potencial de aplicação em diversas áreas[5], que dependem de propriedades bem definidas dos nanotubos, como por exemplo o gap eletrônico ou o diâmetro. A título de ilustração, nanotubos semicondutores são essenciais na fabricação de dispositivos eletrônicos, como transistores, enquanto a presença de tubos condutores nesses dispositivos pode torná-los inutilizáveis. Amostras altamente enriquecidas em uma única espécie de nanotubo permitem sua aplicação em diagnóstico e terapia oncológica em doses extremamente baixas[6]. Propriedades mecânicas, como o diâmetro, podem ter um papel importante em aplicações que dependam do comportamento dinâmico dos tubos, como por exemplo na síntese de armadilhas à base de hidrogéis[7] para cultura de tecidos biológicos.

Os nanotubos, entretanto, são sintetizados em processos com características estocásticas, de forma que não é possível produzir amostras monodispersas de nanotubos, com diâmetro e ângulo quiral (e, portanto, gap eletrônico) bem definidos a priori, propriedades necessárias para sua efetiva aplicação em tecnologia.

Separação de nanotubos

É necessário então separar dessas amostras polidispersas os nanotubos de interesse quando a aplicação exige uma geometria específica. Diversas estratégias foram desenvolvidas nos últimos anos[8] e consistem, por exemplo, em destruir os tubos que não têm as características de interesse, fazendo passar uma corrente elétrica que faça evaporar os tubos condutores; cromatografia e eletroforese; solubilização seletiva e centrifugação e outras técnicas derivadas dessas.

No contexto de solubilização seletiva, uma variedade de substâncias pode ser utilizada para suspender os nanotubos em solução, incluindo surfactantes[9, 10], cadeias de DNA[11, 12] e polímeros orgânicos[13, 14, 3]. Em particular, um desses polímeros chama a atenção devido a propriedades eletrônicas e geométricas que o tornam interessante em diversas aplicações. O polímero conjugado poli[9,9-dioctilfluorenil-2,7-diil] (PFO) é semicondutor e fluorescente, o que o torna atraente para aplicações de optoeletrônica em dispositivos como LEDs[15] e painéis fotovoltaicos[16]. Com sua condutividade, fluorescência e capacidade de absorção de luz dependentes da estrutura, o PFO também se mostra útil em aplicações de eletrônica biocompatível, como biossensores e eletrodos para células nervosas. Por ser um polímero do tipo "hairy-rod", que apresenta uma cadeia principal relativamente rígida dotada de cadeias laterais relativamente curtas e flexíveis, a solubilidade dos polifluorenos em diferentes substâncias varia de acordo com as propriedades das cadeias laterais, o que permite sua aplicação através de diversos métodos, como impressão a jato de tinta de circuitos eletrônicos[17] e deposição de filmes finos de solução[25].

Chama atenção o fato de os nanotubos serem suspensos seletivamente[14], dependendo de sua quiralidade e diâmetro. Ou seja, os nanotubos são encapsulados pelo polímero, isoladamente, de maneira dependente de suas propriedades geométricas e, com isso, nanotubos de geometria incompatível com o polímero se reagrupam e precipitam. Isso se observa através de medidas de absorção de luz e de fluorescência, que confirmam que os tubos estão suspensos individualmente e que a suspensão privilegia tubos semicondutores[14, 18]. A seletividade dos polifluorenos depende

fortemente do solvente utilizado e da cadeia lateral anexada à unidade de fluoreno[19, 20], de forma que a seletividade parece estar relacionada às propriedades estruturais e geométricas do polifluoreno em solução de tolueno.

O comportamento do PFO em solução tem sido foco de estudos recentes[17] e experimentos associados a cálculos quânticos[21] trouxeram luz à natureza das interações entre cadeias de PFO, especialmente sobre a chamada fase β . À medida que a concentração de PFO em tolueno aumenta, mostrou-se que a tendência é que as cadeias se agreguem, ligando-se umas às outras através da interdigitação dos radicais otil, que, por interações do tipo van der Waals, conectam-se alternadamente como um zíper. Essa interconexão é fortemente dependente da estrutura das cadeias laterais, uma vez que cadeias muito longas estão sujeitas a deformações que dificultam o contato e cadeias curtas permitem que as cadeias principais de fluoreno interajam mais fortemente, competindo com os radicais.

Interação entre polifluorenos e nanotubos de carbono

Em trabalhos anteriores, utilizamos dinâmica molecular para compreender o mecanismo de suspensão e a seletividade do polifluoreno[22] e, a fim de comparar os resultados da simulação com as observações experimentais, desenvolvemos na Universidade de São Paulo uma técnica para obter o espectro de emissão do polímero na presença do nanotubo. A técnica consiste em, partindo de uma estrutura de nanotubos, polímeros e solvente em equilíbrio, obter uma série de amostras (snapshots) de uma trajetória de dinâmica molecular e calcular, através de um método semiempírico como o ZINDO[23, 24] o espectro de absorção de cada uma das configurações a fim de obter um espectro médio. Se a dinâmica molecular for realizada com um campo de forças que reproduza a estrutura do estado excitado da molécula de interesse, o espectro resultante será comparável com o espectro de emissão da molécula em solução.

Esta técnica nos permitiu compreender que, de fato, a interdigitação das cadeias laterais do polifluoreno e a fase β desempenham um papel importante na seletividade dos nanotubos. Mais tarde, pudemos aplicar esse modelo em derivados de polifluoreno com cadeias laterais maiores, capazes de suspender tubos de maior diâmetro, algo até então inédito[25].

Modelos granulados

Explorar a conformação de moléculas complexas como polifluorenos ao redor de nanotubos de carbono em solução é um problema formidável, tanto em relação ao número de átomos envolvidos quanto em duração das simulações. O cálculo do espectro de emissão exige informação sobre as coordenadas atômicas com certa precisão e a simulação atômica é capaz de fornecer isso, com a contrapartida de ser computacionalmente custosa. Simulações atômicas praticáveis, portanto, são acompanhadas de compromissos, como a extensão, limitada a poucos nanossegundos, e o número de partículas, na forma de camadas de solvatação enquanto critérios cuidadosos de escolha das condições iniciais e análise da energia de interação nos permitem realizar as simulações atômicas em condições sensatas.

Por outro lado, o espaço de fase pode ser explorado mais amplamente através de simulações mais longas com a contrapartida de uma menor resolução nas interações e coordenadas atômicas. É possível, por exemplo, aumentar o passo de integração removendo as vibrações de mais alta frequência, como as ligações C-H, seja através de vínculos ou de campos de força de átomos unidos — united-atom, UA — como o OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations)[26] e GROMOS-96[27], que reduzem a complexidade do sistema ao "embutir" os hidrogênios aos átomos pesados ligados a eles.

Também é possível reduzir a complexidade das moléculas com estratégias granuladas ou "coarse-grained", que consistem em utilizar grãos ou "beads" para representar conjuntos de átomos. Assim, reduz-se o número de partículas na simulação e se elimina vibrações de alta frequência, em troca de uma resolução menor das coordenadas atômicas e simplificação das interações intermoleculares.

Há diversas[28] implementações de campos de forças granulados, que diferem nas técnicas de parametrização e na forma com que os átomos são associados aos grãos, o chamado "mapeamento". Tipicamente desenvolvidos para sistemas biológicos, envolvem parâmetros para água[29], lipídios[30, 31], proteínas[32, 33], ácidos nucleicos[34] e carboidratos[35]. Cada um desses campos de força foi parametrizado com um objetivo específico, seja reproduzir a densidade de solventes no estado líquido, reproduzir a função de distribuição de pares, estrutura em larga escala ou propriedades termodinâmicas. Os mesmos princípios podem ser aplicados a simulações em física de materiais ao parametrizar um campo de forças granulado tendo em vista reproduzir propriedades termodinâmicas, mecânicas ou macroscópicas das moléculas de interesse.

Em particular, o campo de forças MARTINI[33] usa grãos para representar, cada um, três a quatro átomos pesados (elementos que não sejam hidrogênio). Isso permite passos de integração até 20 vezes maiores que aqueles de simulações atômicas (10 fs a 40 fs) ao eliminar vibrações de alta frequência, com a vantagem de ser facilmente implementável em pacotes de dinâmica molecular existentes, como o GROMACS[36].

Uma vez que se perde resolução atômica na abordagem granulada, não é possível utilizá-la diretamente como fonte das geometrias para cálculo do espectro de emissão. Para recuperar a informação das coordenadas atômicas, utilizamos um procedimento conhecido como "retromapeamento" ou "back mapping"[37, 38]. Nele, as coordenadas dos grãos servem como base para o posicionamento dos átomos e sessões curtas de dinâmica molecular com vínculos permitem que a estrutura atômica relaxe sem deixar de obedecer à conformação dos grãos.

Desta forma, a simulação granulada pode explorar o espaço de conformações e fornecer condições iniciais para simulações atômicas mais precisas. As simulações atômicas, por sua vez, fornecem as conformações para o cálculo do espectro de emissão, de forma que podemos obter uma amostragem mais representativa do estado do polímero nas condições experimentais.

O campo de forças MARTINI foi inicialmente desenvolvido para lipídios em solução aquosa e posteriormente estendido para proteínas, ácidos nucleicos e açúcares, com recentes aplicações em nanopartículas de carbono, como fulerenos[39, 40], grafeno[41, 42] e nanotubos de carbono[43, 44, 45]. Nele, os grãos interagem entre si tanto através de ligações químicas quanto através de interações não ligadas. As interações não-ligadas consistem em potenciais de Coulomb entre as cargas elétricas dos grãos e um termo de van der Waals, regido pelo potencial de Lennard-Jones como implementado no pacote Gromacs[36], em que um parâmetro representa o tamanho efetivo da partícula e outro representa a intensidade da interação entre pares.

Neste campo de forças se define quatro tipos principais de grãos, dos quais apenas um porta uma carga líquida, sempre um número inteiro de cargas elementares, para representar íons. Cada um destes quatro tipos de partículas é dividido em subtipos de acordo com sua hidrofobicidade ou sua tendência a doar ou receber elétrons em ligações de hidrogênio.

As interações entre grãos ligados seguem formas funcionais tradicionais, com termos harmônicos de ligação, ângulos e torções próprias e impróprias. Não há, entretanto, parâmetros gerais definidos nesse campo de força, de forma que a topologia de cada molécula deve ser modelada independentemente, já que ela depende do mapeamento dos átomos para os grãos.

Por ter sido implementado inicialmente para lidar com sistemas biológicos, em que o balanço entre as interações envolvendo grupos hidrofílicos e hidrofóbicos executa um papel mais importante que as diferenças mais sutis entre diversas estruturas de carbono, é necessária uma investigação mais cuidadosa a fim de se desenvolver uma extensão do campo de forças MARTINI para lidar com essas sutilezas, como a adoção de um número maior de tipos de grãos, com parâmetros de van der Waals refinados para sistemas baseados em carbono, em particular os aromáticos.

Biocompatibilidade de nanomateriais

Há um crescente interesse na aplicação dos nanotubos como "scaffolding" ou armação de suporte para crescimento de tecidos[46] para próteses biocompatíveis e a preocupação com a biossegurança desses novos materiais[47, 48]. As raízes biológicas do campo de forças MARTINI associadas ao desenvolvimento do campo de força para materiais proposto nesse projeto de pesquisa abrem as portas para essa nova classe de estudos em física de materiais.

Com os frutos deste projeto será possível realizar simulações de interação entre nanomateriais de carbono — nanotubos, em particular — e estruturas moleculares biológicas, como membranas lipídicas e proteínas, para os quais o campo de forças MARTINI é otimizado. Simulações como essas permitem guiar mais eficientemente futuros estudos in vitro e in vivo de biocompatibilidade dos nanomateriais e podem levar ao desenvolvimento acelerado de nanomateriais com aplicações biológicas.

Benefícios para os estudantes envolvidos

Para realização deste projeto, será necessário o uso de ferramentas utilizadas em pesquisa de ponta na área de física computacional e física de materiais. Operação de clusters de computadores, programação em "shell script" e em linguagens como Python e C, por exemplo, são habilidades e competências que se espera desenvolver ou aprimorar entre os estudantes envolvidos no projeto.

O contato com algoritmos de dinâmica molecular e a importância de conceitos de mecânica clássica, mecânica estatística, termodinâmica e química em sua aplicação permitirão ao aluno crescer no domínio desses conceitos de maneira que a vivência em sala de aula ao longo dos cursos regulares de graduação facilmente permite.

Estudantes mais avançados podem ter contato com os conceitos de química quântica e/ou físico-química e as ferramentas computacionais que os implementam.

Existe também a possibilidade de contato dos estudantes com grupos de pesquisa externos, como o grupo de dinâmica molecular da Universidade de Groningen, nos Países Baixos, que desenvolve o campo de forças MARTINI, com quem o coordenador do projeto já trabalhou durante estágio de doutoramento. Também com isso, há oportunidades de aproximação da UFRN com a entidade holandesa.

Objetivos

Primeiramente, pretendemos estender o campo de forças MARTINI para sistemas baseados em carbono, com foco especial na interação entre estruturas aromáticas e alquilas, buscando uma solução em sintonia com a filosofia minimalista do campo MARTINI, que consiste em manter em um mínimo a quantidade de parâmetros e tipos de partículas. Aplicar essa extensão a sistemas como tolueno líquido, nanotubos de carbono, polímeros aromáticos e utilizá-la no processo de refinamento da técnica de cálculo do espectro de emissão de moléculas em solução.

A médio e longo prazo, pretendemos expandir a parametrização para que inclua parâmetros para diferentes polímeros, como politiofenos e polifenilenos, que também são de interesse na área de nanotubos de carbono. Eventualmente, em colaboração com o grupo da Universidade de Groningen, podemos buscar incorporar os novos parâmetros à versão oficial do MARTINI, tornando-o um campo de forças mais abrangente. A aplicação desses parâmetros em sistemas biológicos, como armações biocompatíveis para crescimento de tecido é uma consequência desejável da estratégia de desenvolvimento apresentada neste projeto.

Em última análise, o objetivo de projetos em dinâmica molecular é simular o mundo à nossa volta. Dadas as limitações computacionais, existe um balanço entre escala e resolução, de forma que não é viável ainda simular sistemas de grande porte com resolução atômica. Desenvolver, então, um conjunto de parâmetros para simulações com menor resolução mas ainda capazes de fornecer informações precisas sobre sistemas mesoscópicos e, mais ainda, uma heurística eficiente para obter esses parâmetros é o objetivo deste projeto.

Aperfeiçoar um campo de forças para que, com uma única e consistente ferramenta, se possa simular sistemas biológicos, nanomateriais, polímeros e solventes orgânicos é um projeto de longo prazo que dá espaço para a formação de importantes redes de colaboração interdisciplinar e funciona como amálgama para o desenvolvimento de um grupo de pesquisa de impacto.

Ao final da primeira fase, esperamos ter um modelo robusto e bem testado para os nanotubos de carbono, tolueno e polifluoreno implementado no campo de forças MARTINI, que possa ser utilizado para gerar amostras mais abrangentes para o cálculo de espectros de emissão.

Consideraremos concluída a segunda fase com a parametrização de outros solventes orgânicos de interesse na separação de nanotubos, como clorofórmio e tetrahidrofurano, e de outros polímeros, como politiofeno e polifenileno, além de seus copolímeros. Em particular, esperamos que essa parametrização seja obtida com o menor número possível de novos tipos atômicos e intensidades de interação acrescentados ao campo de forças MARTINI. Idealmente, buscamos um campo de forças granulado capaz de representar adequadamente uma ampla variedade de substâncias orgânicas, como aquelas testadas por Coleman e colaboradores[49].

Com a terceira fase, mais geral, pretendemos ter implementada uma heurística robusta de parametrização, a fim de, ao longo dos anos, refinar os parâmetros do campo de força ao incluir novas moléculas no conjunto de referência.

Eventualmente, espera-se obter um campo de forças robusto, compatível com moléculas biológicas e nanomateriais, capaz de simular desde sistemas puramente biológicos até sistemas de interesse nanotecnológico, passando, sem perda de qualidade, pela interação entre esses sistemas, em aplicações como engenharia de tecidos biológicos, biocompatibilidade e citotoxicidade.

Metodologia

Inicialmente, a parametrização pode ser feita através de busca simples, com variação dos parâmetros (comprimentos de ligação, forças de mola das ligações e torções, além dos termos de van der Waals) em uma grade. Testes da qualidade dos parâmetros consistem em, por exemplo, densidade da fase líquida, a entalpia de vaporização e outras características de corpo[49], que servem como referência para modelar os parâmetros referentes à interação da molécula com outras semelhantes a ela. Para ajustar os parâmetros entre a molécula de interesse e outras, uma abordagem possível é calcular a energia livre de hidratação e a energia livre de partição entre água e octanol, que costumam ser acessíveis experimentalmente e servem de base comum de comparação entre diferentes moléculas.

Testes mais abrangentes, a fim de validar os parâmetros para moléculas mais gerais, como diferentes polímeros e solventes orgânicos, necessitarão de maior poder computacional. Para reduzir o impacto do aumento do número de parâmetros, pode-se empregar heurísticas de busca mais avançadas, como algoritmos genéticos, otimização por enxame de partículas ou simulated annealing a fim de otimizar os parâmetros de maneira eficiente.

Referências

[1] Sumio Iijima and Toshinari Ichihashi. Nature, 363:603–605, 1993. doi:10.1038/363603a0

[2] Riichiro Saito, Gene Dresselhaus, and Mildred S. Dresselhaus. Physical properties of carbon nanotubes. Imperial College Press, London, 1998. ISBN 9781860940934.

[3] Widiantha Gomulya, Jia Gao, and Maria Antonietta Loi. The European Physical Journal B, 86(10):1–13, 2013. doi:10.1140/epjb/e2013-40707-9.

[4] Kenji Hata et al. Science, 306:1362–1364, 2004. doi:10.1126/science.1104962.

[5] Ray H Baughman, Anvar A Zakhidov, and Walt A de Heer. Science, 297:787–792, 2002. doi:10.1126/science.1060928.

[6] Alexander L. Antaris et al. ACS Nano, 7(4):3644–3652, 2013. doi:10.1021/nn4006472.

[7] Sanjib Bhattacharyya et al. Biomacromolecules, 9(2):505–509, 2008. doi:10.1021/bm7009976.

[8] Mark C Hersam. Nature nanotechnology, 3(7):387–394, July 2008. doi:10.1038/nnano.2008.135.

[9] Michael S Arnold et al. Nature Nanotech., 1:60–65, 2006. doi:10.1038/nnano.2006.52.

[10] Elton J F Carvalho and Maria Cristina dos Santos. ACS Nano, 4(2):765–770, February 2010. doi:10.1021/nn901350s.

[11] Ming Zheng et al. Science, 302:1545–1548, 2003. doi:10.1126/science.1091911.

[12] Minseok Kwak et al. Angewandte Chemie International Edition, 50(14):3206–3210, 2011. doi:10.1002/anie.201007098.

[13] Wenhui Yi et al. The Journal of Physical Chemistry B, 112:12263–12269, 2008. doi:10.1021/jp804083n.

[14] Adrian Nish, Jeong-Yuan Hwang, James Doig, and Robin J Nicholas. Nat Nano, 2:640–646, 2007. doi:10.1038/nnano.2007.290.

[15] C. I. Wilkinson et al. Appl. Phys. Lett., 79:171, May 2001. doi:10.1063/1.1383799.

[16] Henry J. Snaith et al. Nano Letters, 2(12):1353–1357, 2002. doi:10.1021/nl0257418.

[17] Matti Knaapila and Michael Winokur. Structure and morphology of polyfluorenes in solutions and the solid state. In Ullrich Scherf and Dieter Neher, editors, Polyfluorenes, volume 212 of Advances in Polymer Science, pages 227–272. Springer Berlin / Heidelberg, 2008. doi:10.1007/12_2008_149.

[18] J Gao and M A Loi. Eur. Phys. J. B, 75(2):121–126, 2010. doi:10.1140/epjb/e2009-00420-0.

[19] Jeong-Yuan Hwang et al. Journal of the American Chemical Society, 130(11):3543–3553, March 2008. doi:10.1021/ja0777640.

[20] J. Gao, M. Kwak, J. Wildeman, A. Herrmann, and M.A. Loi. Carbon, 49(1):333–338, 2011. doi:10.1016/j.carbon.2010.09.036.

[21] Licinia L. G. Justino et al. Macromolecules, 44(2):334–343, 2011. doi:10.1021/ma102235r.

[22] Jia Gao, Maria Antonietta Loi, Elton José Figueiredo de Carvalho, and Maria Cristina dos Santos. ACS Nano, 5(5):3993–3999, 2011. doi:10.1021/nn200564n.

[23] Michael C. Zerner, Gilda H. Loew, Robert F. Kirchner, and Ulrich T. Mueller-Westerhoff. Journal of the American Chemical Society, 102(2):589–599, 1980. doi:10.1021/ja00522a025.

[24] M C Zerner. Semiempirical molecular orbital methods. In K B Lipkowitz and D B Boyd, editors, Reviews in Computational Chemistry, volume 2, pages 313–365. VCH Publishers, 1991. doi:10.1002/9780470125793.ch8.

[25] Widianta Gomulya et al. Advanced Materials, 25:2948–2956, 2013. doi:10.1002/adma.201300267.

[26] William L. Jorgensen and Julian. Tirado-Rives. Journal of the American Chemical Society, 110(6):1657–1666, 1988. doi:10.1021/ja00214a001.

[27] David van der Spoel, Erik Lindahl, Berk Hess, and The GROMACS development team. GROMACS User Manual version 4.6. www.gromacs.org, 2012.

[28] Helgi I. Ingólfsson et al. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, 2013. doi:10.1002/wcms.1169.

[29] Sereina Riniker and Wilfred F. van Gunsteren. The Journal of Chemical Physics, 134(8):084110, 2011. doi:10.1063/1.3553378.

[30] John C. Shelley et al. The Journal of Physical Chemistry B, 105(19):4464–4470, 2001. doi:10.1021/jp010238p.

[31] Siewert J. Marrink, Alex H. de Vries, and Alan E. Mark. The Journal of Physical Chemistry B, 108 (2):750–760, 2004. doi:10.1021/jp036508g.

[32] Julien Maupetit, P. Tuffery, and Philippe Derreumaux. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 69(2):394–408, 2007. doi:10.1002/prot.21505.

[33] Siewert J Marrink et al. The journal of physical chemistry B, 111(27):7812–7824, July 2007. doi:10.1021/jp071097f.

[34] Zhen Xia et al. The Journal of Physical Chemistry B, 114(42):13497–13506, 2010. doi:10.1021/jp104926t.

[35] Cesar A. López et al. Journal of Chemical Theory and Computation, 5(12): 3195–3210, 2009. doi:10.1021/ct900313w.

[36] Sander Pronk et al. Bioinformatics, 29(7): 845–854, 2013. doi:10.1093/bioinformatics/btt055.

[37] Andrzej J. Rzepiela et al. Journal of Computational Chemistry, 31(6):1333–1343, 2010. doi:10.1002/jcc.21415.

[38] Tsjerk A. Wassenaar et al. J. Marrink, and D. Peter Tieleman. Journal of Chemical Theory and Computation, 10(2):676–690, 2014. doi:10.1021/ct400617g.

[39] Jirasak Wong-Ekkabut et al. Nature nanotechnology, 3(6):363–368, June 2008. doi:10.1038/nnano.2008.130.

[40] Robert S G D’Rozario et al. Nanotechnology, 20(11):115102, March 2009. doi:10.1088/0957-4484/20/11/115102.

[41] Alexey V. Titov, Petr Král, and Ryan Pearson. ACS Nano, 4(1):229–234, 2010. doi:10.1021/nn9015778.

[42] Dan Wu and Xiaoning Yang. The Journal of Physical Chemistry B, 116(39):12048–12056, 2012. doi:10.1021/jp3043939.

[43] E Jayne Wallace and Mark S P Sansom. Nanotechnology, 20(4):045101, January 2009. doi:10.1088/0957-4484/20/4/045101.

[44] Niladri Patra and Petr Král. Journal of the American Chemical Society, 133(16):6146–6149, 2011. doi:10.1021/ja2009778.

[45] Hwanky Lee and Hyungsu Kim. The Journal of Physical Chemistry C, 116(16):9327–9333, 2012. doi:10.1021/jp3010663.

[46] Erin Leigh Hopley et al. Biotechnology Advances, (0):–, 2014. doi:10.1016/j.biotechadv.2014.05.003.

[47] S.K. Smart et al. I. Cassady, G.Q. Lu, and D.J. Martin. Carbon, 44(6):1034 – 1047, 2006. doi:10.1016/j.carbon.2005.10.011.

[48] A.A. Shvedova et al. R. Kisin, D. Porter, P. Schulte, V.E. Kagan, B. Fadeel, and V. Castranova. doi:10.1016/j.pharmthera.2008.10.009.

[49] Carl Coleman et al. Journal of Chemical Theory and Computation, (8):61–74, 2012. doi:10.1021/ct200731v.

MEMBROS DO PROJETO

CPF	Nome	Categoria	CH Dedicada	Tipo de Participação
316.771.408-52	ELTON JOSE FIGUEIREDO DE CARVALHO	DOCENTE	30	COORDENADOR(A)

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Atividade	2016					2017												
	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BUSCA DE PARÂMETROS PARA MOLÉCULAS PEQUENAS ATRAVÉS DO MÉTODO DE BUSCA EM GARDE									X	X	X	X	X	X				
ESTUDO DE HEURÍSTICAS DE BUSCA EM TOY-MODELS		X	X	X	X	X	X											
IMPLEMENTAÇÃO DAS HEURÍSTICAS DE BUSCA NA PARAMETRIZAÇÃO DO CAMPO DE FORÇAS																		
TESTES DE COMPATIBILIDADE DO CAMPO DE FORÇAS COM MARTINI																		
REFINAMENTO DOS PARÂMETROS																		
SIMULAÇÕES DE PRODUÇÃO																		
TREINAMENTO DOS BOLSISTAS NAS FERRAMENTAS: GROMACS, BASH, PYTHON ETC.																		

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES - (CONT.)

Data	Situação	Usuário
31/05/2016 16:21	DISTRIBUÍDO PARA AVALIAÇÃO (AUTOMATICAMENTE)	JORGE TARCISIO DA ROCHA FALCAO (<i>felipecamarao</i>)
20/06/2016 10:40	APROVADO	JORGE TARCISIO DA ROCHA FALCAO (<i>felipecamarao</i>)
05/08/2016 22:41	EM EXECUÇÃO	ELTON JOSE FIGUEIREDO DE CARVALHO (<i>eltonfc</i>)
29/03/2017 18:27	RENOVADO	ELTON JOSE FIGUEIREDO DE CARVALHO (<i>eltonfc</i>)
19/03/2018 16:16	RENOVADO	ELTON JOSE FIGUEIREDO DE CARVALHO (<i>eltonfc</i>)