

PRÊMIO NOBEL DE FÍSICA: O QUE SÃO PINÇAS ÓPTICAS?

NOBEL PRIZE IN PHYSICS: WHAT ARE OPTICAL TWEEZERS?

Carlos Henrique Moreira Lima^{1*}

¹Docente do Centro de Ciências Biológicas e da Natureza (CCBN), Universidade Federal do Acre – UFAC, Rio Branco, Acre, Brasil

* Autor e correspondente: e-mail chenrique.chml@gmail.com

RESUMO

Em 2 de Outubro de 2018, a Real Academia de Ciências da Suécia anunciou os ganhadores do Prêmio Nobel de Física. Dentre os ganhadores, estava o norte-americano Arthur Ashkin, de 96 anos, por sua contribuição na invenção das pinças ópticas e aplicações nas ciências biológicas. Mas o que são as pinças ópticas? Neste artigo de revisão descreveremos o funcionamento desta técnica, seus princípios, aplicações e perspectivas futuras.

Palavras-chave: Arthur Ashkin, Pinças Ópticas, Física Biológica.

ABSTRACT

On October 2, 2018, the Royal Swedish Academy of Sciences announced the Nobel Prize in Physics winners. Among the winners was the American Arthur Ashkin, 96, for his contribution to the invention of optical tweezers and applications in biological sciences. But what are optical tweezers? In this review paper we will describe how this technique works, its principles, applications and future perspectives.

Palavras-chave: Arthur Ashkin, Optical tweezers, biological physics.

1. INTRODUÇÃO

O ganhador do Nobel de física 2018, Arthur Ashkin nasceu no Brooklyn, Nova York, em uma família de origem judeu-ucraniana. Ele estudou física na Columbia University em Nova York e continuou seus estudos na Cornell University em Ithaca, Nova York, obtendo seu doutorado em 1952.

Ele começou a trabalhar no Bell Labs em Holmdel, Nova Jersey, onde permaneceu o resto de sua carreira e fez o seu trabalho premiado com o Nobel. O fenômeno do pinçamento óptico foi descoberto em 1969 nos laboratórios Bell, junto com alguns colaboradores [1,2]. Duas recentes revisões sobre o assunto podem ser encontradas nas referências [3,4]. Grosso modo, uma pinça óptica consiste em um feixe de laser fortemente focalizado através da objetiva de um microscópio [1].

Desde o início de sua descoberta as pinças ópticas foram usadas e ainda são aplicadas no estudo de uma variedade de sistemas biológicos, dentre os quais podemos citar: manipulação de células individuais [5], estudo de propriedades mecânicas de membranas celulares [6], formação de bolhas (do termo inglês blebs) em células, na formação de células

híbridas, dinâmica dos cromossomos durante o processo de mitose, no estudo de proteínas, como a RNA polimerase [7], no estudo das propriedades mecânicas de biomoléculas, como o DNA [8]. Outras importantes aplicações dessa técnica podem ser encontradas nas referências [9].



Figura 1 – Arthur Ashkin

Fonte <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2018/ashkin/facts/>

1.1 Princípio teórico do funcionamento da pinça óptica

O princípio físico da pinça óptica consiste em uma competição de “cabo de guerra” entre a força de gradiente e a força devido à pressão de radiação, que atuam sobre o material dielétrico. A figura abaixo descreve “cabo de guerra”

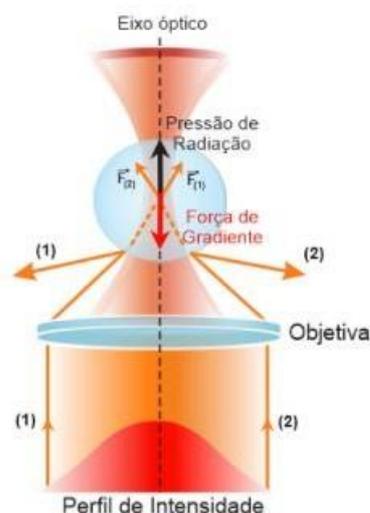


Figura 2 - Esquema do aprisionamento da microesfera no foco do feixe de luz, devido ao equilíbrio entre duas forças que surgem devido aos raios refletidos (Pressão de Radiação) e aos raios refratados (Força de Gradiente) sobre a microesfera.

Os raios refletidos produzem uma pressão de radiação, enquanto os raios refratados produzem uma pressão de gradiente sobre a microesfera.

Para que haja pinçamento óptico, deve haver uma vantagem entre a força de gradiente e a pressão de radiação. Para que isso ocorra, o índice de refração da esfera deve ser maior que o do meio que a circunda e o perfil de intensidades do feixe de luz deve ser gaussiano. A figura 2 descreve essas forças atuando numa microesfera.

A combinação destas forças sobre a microesfera tenderá a aprisioná-la na região focal do feixe. Isso só ocorre devido a força devido à pressão de radiação se deve ao fato de que a luz transporta momento em seus fótons, logo produz força. Ao incidir sobre um objeto, o momento linear dos fótons é transmitido aos objetos. Podemos descrever esta interação pela equação abaixo:

$$\vec{p} = \hbar \vec{k} \quad (1)$$

onde \vec{k} é o seu vetor de onda e \hbar é a constante de Planck dividida por 2π .

$$\vec{p} = \hbar \vec{k} = \hbar \frac{\omega}{c} = \frac{E}{c} \quad (2)$$

Onde C é a velocidade da luz, ω é a frequência angular da luz incidente e $E = \hbar\omega$ é a energia de cada fóton. Para N fótons, teremos que $E_{tot} = N\hbar\omega$. A força total exercida por um feixe com N fótons por segundo incidindo sobre a microesfera pode ser obtida a partir da equação (2). Usando a 2a Lei de Newton, teremos

$$F = \frac{dP}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{E_{tot}}{c} \right) = \frac{P_{tot}}{c} \quad (3)$$

onde P_{tot} é a potência do feixe incidente. Deste modo, podemos estimar o valor da força na equação (3), como sendo

$$F \approx \frac{1 \times 10^{-11} W}{3 \times 10^8 \frac{m}{s}} \approx 10^{-11} N = 10 pN \quad (4)$$

De fato, em experimentos com pinças ópticas, as forças estão na escala de piconewton. Para compreendermos de forma qualitativamente o funcionamento da pinça óptica, devemos analisar as forças que atuam na microesfera.

Como já descrevemos anteriormente, essas forças são pressão de radiação e força de gradiente. A pressão de radiação, surge sempre que a luz é refletida ou absorvida ao incidir numa interface entre dois meios. A expressão para a força de radiação, devido a um raio, pode ser escrita como:

$$F \propto \frac{P_{Raio}}{v} \quad (5)$$

$$v = \frac{c}{n_m} \quad (6)$$

onde P_{Raio} é a potência do raio e n_m é o índice de refração do meio de incidência. A figura abaixo descreve a pressão de radiação em uma microesfera.

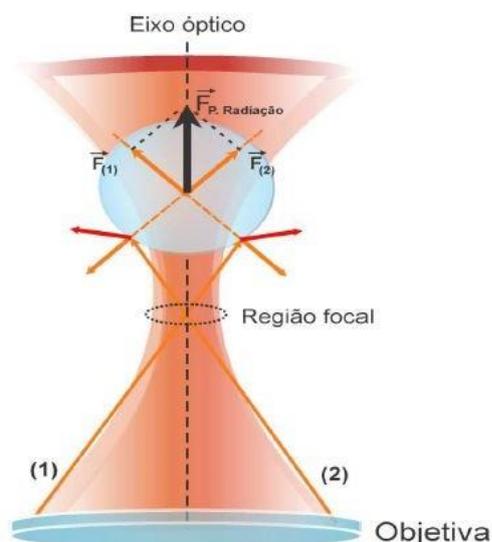


Figura 3 – Esquema de ação da pressão de radiação. A força resultante neste caso, age empurrando a microesfera no sentido de incidência do feixe. enda

Agora vamos descrever a outra força que aparece no pinçamento óptico. Esta força surge devido ao fato do momento linear total do sistema raio-objeto ter que ser conservado.

O raio de luz, ao refratar em um objeto, em geral é desviado de sua trajetória original se os índices de refração do meio de incidência e do objeto forem diferentes.

Com isso, o raio refratado terá um momento linear em uma direção diferente do raio incidente. Então, pela 2ª Lei de Newton, o objeto sofrerá uma variação de momento de mesmo módulo e sentido contrário à variação de momento do raio.

Uma vez que a microesfera possui massa, então consequentemente surgirá uma força sobre ela para fazer variar seu momento. Toda nossa análise acima foi feita para um único raio. A figura abaixo descreve a força de gradiente que atua na microesfera.

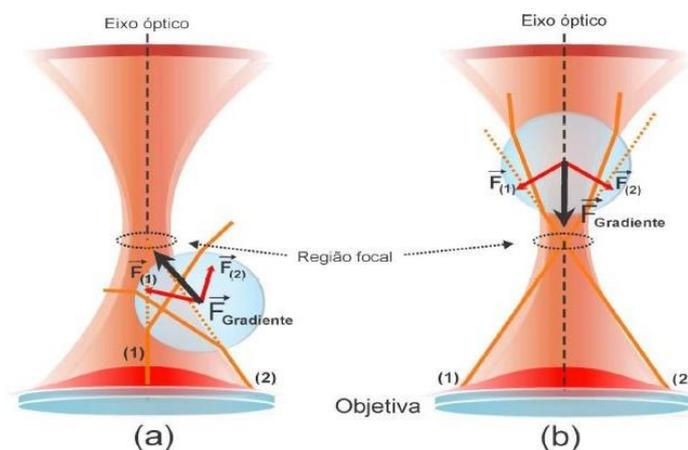


Figura 4 – Esquema de ação da força de gradiente em ação numa microesfera a) abaixo da região do foco e b) acima da região do foco. A força neste caso age empurrando a microesfera na direção do foco.

Imaginemos que vários raios atinjam a microesfera, de forma que cada raio incidente dá origem a um raio refletido e um raio refratado. Como já descrevemos os raios refletidos darão origem à pressão de radiação, enquanto os raios refratados darão origem a forças semelhantes às citadas no parágrafo anterior para que ocorra a o pinçamento a força de gradiente tem que ser maior que a pressão de radiação.

Toda discussão acima foi feita no limite da óptica geométrica [2]. Nesse regime, o raio da microesfera é muito maior que o comprimento de onda da luz ($a \gg \lambda$).

2. MONTAGEM EXPERIMENTAL DA PINÇA ÓPTICA

Para construção de uma pinça óptica são necessários basicamente três equipamentos. Um microscópio, ou mais especificamente, uma objetiva de microscópio de grande aumento e grande abertura numérica e um laser com potência da ordem de décimos de watt montados sobre uma mesa estabilizada para filtrar as vibrações mecânicas do ambiente.

A figura 5 descreve a montagem experimental utilizada para realização das medidas com a pinça óptica no laboratório física biológica da Universidade Federal de Viçosa - UFV coordenada pelo professor Marcio Santos Rocha.

A região entre as linhas pontilhadas representa o microscópio Nikon Eclipse T i-s, com óptica corrigida no infinito, objetiva de 100X e abertura numérica (A abertura numérica

é um parâmetro fornecido pelo fabricante da lente e, quanto maior o seu valor, maior será a abertura do cone de luz focalizado e, conseqüentemente, mais forte será a força de gradiente, responsável pelo pinçamento óptico.) $NA = 1,4$. A objetiva, possui uma alta abertura numérica, e ela tem a função de focalizar o feixe de laser infravermelho e prender as microesferas na região focal.

A radiação é emitida por um laser infravermelho (IV), modelo IPG Photonics YLR-5-1064-LP, com potência máxima de 6,0 W, $\lambda = 1064$ nm e operando no modo TEM_{00} . E_1 , E_2 , E_3 e E_4 são espelhos, onde E_1 e E_2 permitem uma precisão maior no alinhamento da pinça óptica, E_3 é um espelho dicróico e E_4 permite que o laser chegue até a outra saída do microscópio. F_1 representa uma associação de filtros que permite controlar o valor da constante de força da pinça óptica e, conseqüentemente, o módulo da força óptica aplicada.

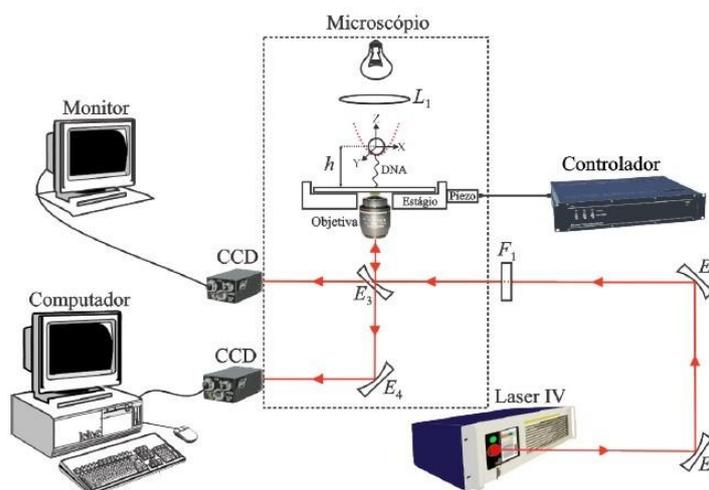


Figura 5 – Montagem experimental

O motor piezoelétrico, representado na Figura 5, é o responsável por deslocar. O estágio do microscópio e, conseqüentemente, a lamínula com precisão nanométrica.

A lente L_1 , representa o condensador do sistema de iluminação do microscópio. Abaixo da lente L_1 está representado o poço de potencial gerado pela pinça óptica, o sistema de referência utilizado e a nossa solução de DNA e microesferas.

Note que estamos representando a situação na qual uma das pontas da molécula de DNA se encontra adsorvida na microesfera e a outra ponta adsorvida na lamínula, que é o nosso porta amostras.

A altura h representa a distância do centro de massa da microesfera pinçada em relação à lamínula. Finalmente, nas duas saídas do microscópio são conectadas duas câmeras CCD, modelos Jai BM-500GE e Jai CV-A50IR, que enviam as imagens até o monitor e ao computador, permitindo assim que todo o experimento seja monitorado.

2.1 Calibração da Pinça Óptica

Podemos observar que quando aprisionamos um objeto na pinça óptica, temos um grau de liberdade nas três dimensões, mas será que a força que atua na microesfera tem a mesma intensidade em todas as direções? Ao fazer qualquer tipo de medida usando a pinça óptica o equipamento tem que estar calibrado em relação aos deslocamentos da microesfera [10,11,12].

Nesse momento vamos descrever um pouco sobre a teoria de calibração de pinça óptica é uma linha de pesquisa ativa nessa, vamos descrever um procedimento clássico de calibração, conhecido como método de Stokes que é usado em vários laboratórios [13].

Esse método consiste em deslocar a lamínula do microscópio com velocidade v constante e medir a nova posição de equilíbrio da microesfera. A microesfera é presa no poço de potencial gerado pela da pinça óptica é um oscilador harmônico browniano, devido ao movimento dentro deste poço de potencial, que é harmônico para pequenos deslocamentos em relação à posição de equilíbrio abaixo descreve como se comporta a microesfera no poço de potencial.

A figura 6 descreve uma situação na qual a microesfera se encontra em repouso no ponto de equilíbrio no poço de potencial. Nesse caso, como o piezo que movimenta a lamínula está em repouso, então a velocidade média, v da microesfera é nula e, conseqüentemente, a força de Stokes média também é nula.

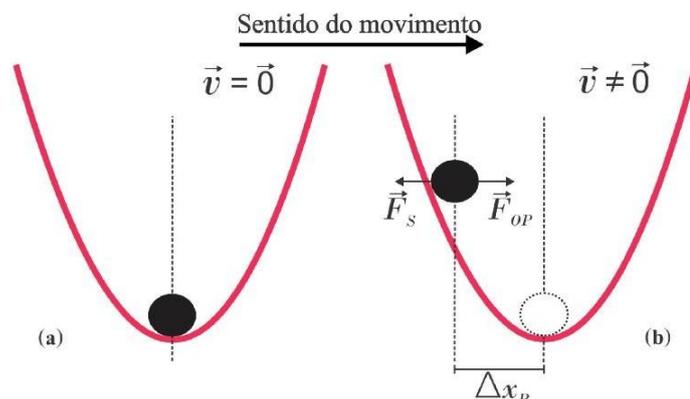


Figura 6 – Temos a microesfera aprisionada na posição de equilíbrio no poço de potencial. (b) Com acionarmos do piezoelétrico, a microesfera é empurrada pelo fluido e fica em equilíbrio em uma nova posição no poço de potencial. Nessa posição, a força de Stokes \vec{F}_S é igual, em módulo, à força óptica \vec{F}_{OP} .

Como já mencionado a microesfera presa no poço de potencial da pinça óptica se comporta como um oscilador harmônico browniano, estando sujeito à força óptica restauradora e a força aleatória devido à interação com o fluido. A Figura 6(b), mostra a situação na qual a lamínula se movimenta com uma velocidade constante, v , movimentando fluido no qual as microesferas estão imersas.

Esse deslocamento do fluido origina uma força de atrito, chamada de força de Stokes, que faz com que a microesfera atinja uma nova posição de equilíbrio dentro do poço de potencial. Nessa nova posição de equilíbrio a força de Stokes tem o mesmo módulo, à força óptica gerada pelo laser. A força de Stokes pode ser escrita como:

$$\vec{F}_S = -\gamma\vec{v} \quad (7)$$

onde γ é o coeficiente de atrito viscoso e v é a velocidade. O coeficiente de atrito viscoso sobre uma microesfera em solução aquosa é dada pela expressão aproximada [14].

$$\gamma = \gamma_0 \left[1 - \frac{9}{16} \left(\frac{a}{h} \right) + \frac{1}{8} \left(\frac{a}{h} \right)^3 - \frac{45}{256} \left(\frac{a}{h} \right)^4 - \frac{1}{16} \frac{a^5}{h} \right]^{-1} \quad (8)$$

onde a é o raio da microesfera, h é a distância de seu centro em relação à lâmina, e

$$\gamma_0 = 6\pi\eta_a a \quad (9)$$

onde η_a é a viscosidade da água (meio onde as microesferas se encontram). A viscosidade de um material depende fortemente da temperatura. Podemos determinar o valor da viscosidade da água como função da temperatura usando a equação empírica [15].

$$n_a = 10^{-3} \left[0,26 + 1,51 \exp\left(\frac{-t_c}{29}\right) \right] \quad (10)$$

Onde t_c é a temperatura em graus Celsius e a viscosidade neste caso é encontrada na unidade Pa.s. Na nova posição de equilíbrio, mostrada na Figura 6 (b), podemos escrever que, em módulo, $\vec{F}_{OP} = \vec{F}_S$, ou seja

$$\kappa\Delta_{xp} = \gamma\vec{v} \quad (11)$$

Isolando Δ_{xp} , temos que :

$$\Delta_{xp} = \frac{\gamma}{\kappa_x} \vec{v} \quad (12)$$

Sabendo o valor da temperatura, a equação (10) é utilizada para descobrir o valor da viscosidade. O valor do raio da microesfera já vem informado pelo fabricante é $1,5\mu$. A altura h é encontrada deslocando-se o foco do microscópio onde, inicialmente, focalizamos o fundo da lamínula e, na sequência, ajustamos o foco do microscópio até a altura h desejada.

Por último, essa altura h é multiplicada pelo índice de refração relativo da água e do vidro, o que fornece o valor real da altura do centro da microesfera em relação à lamínula.

Para descobrir o valor de Δ_{xp} , todo o experimento é filmado utilizando-se o programa StreamPix, que faz a captura das imagens formando um vídeo. Vamos dividir o procedimento em duas partes. A primeira iniciamos uma gravação com a microesfera em repouso dentro do poço de potencial gerado pela pinça.

Iniciamos o vídeo com a microesfera parada dentro do poço de potencial da pinça, afim de encontrar a posição do centro de massa da microesfera quando ela se encontra como

mostrado na Figura 6(a), após aproximadamente 5 segundos, o piezo que movimenta a lamínula é acionado com uma determinada velocidade e a microesfera atinge a nova posição de equilíbrio, como mostrado na Figura (b).

Utilizando o programa *ImageJ*, que fornece os valores do centróide da microesfera em função do tempo, é possível determinar o valor de Δ_{xp} . Todo esse procedimento é repetido para diferentes valores da velocidade do piezo que desloca a lamínula. A Figura 7 mostra o gráfico obtido para o Δ_{xp} em função da velocidade v do piezo, conforme o procedimento descrito acima. A equação (11) foi, então, utilizada para ajustar os pontos experimentais da Figura 7.

Em nossos experimentos, a constante de força obtida foi de aproximadamente $3,5 Np/\mu m$, que faz com que a faixa de forças aplicadas ao DNA, durante todo o estiramento da molécula, esteja dentro do regime entrópico.

De fato, essa faixa de forças gera grandes vantagens no nosso caso, entre as quais podemos citar: O modelo WLC, de Marko e Siggia, utilizado para ajustar os gráficos de força x extensão, só pode ser utilizado no regime de baixas forças ($< 5 pN$), que é chamado regime entrópico, logo, é esperado que tal equação descreva melhor os experimentos realizados no limite de baixas forças.

O equilíbrio químico entre a molécula de DNA e os compostos não é consideravelmente alterado nesse regime de forças [11]. É bem estabelecido, hoje em dia, que no regime entálpico (altas forças) podem modificar o equilíbrio químico entre a molécula de DNA e os fármacos em solução. De fato, recentemente [16].

Mostraram que importantes parâmetros de interação dependem fortemente das forças aplicadas aos complexos DNA - fármacos [16] e, portanto, é esperado que algumas propriedades mecânicas desses complexos, como por exemplo, o comprimento de persistência, A , e de contorno, L , sejam também dependentes do regime de forças empregado, uma vez que elas dependem da quantidade de fármacos ligado ao DNA.

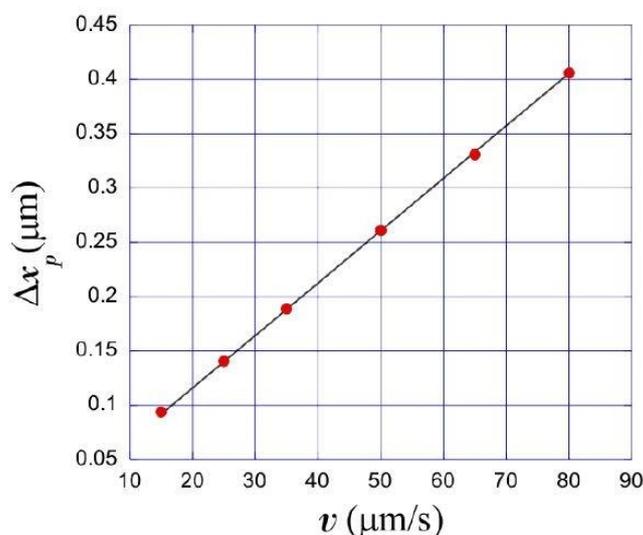


Figura 7 – Gráfico descreve o processo de calibração da pinça óptica via método de Stokes.

3. APLICAÇÕES DA PINÇA ÓPTICA

São inúmeras aplicações, vamos dar ênfase em algumas áreas, priorizando sistemas biológicos e nanotecnologia.

3.1 Aplicação em alguns sistemas biológicos

Muito cedo na história das pinças ópticas Ashkin et al. Mostrou que materiais biológicos poderiam ser capturados sem um dano à amostra usando laser na faixa do infravermelho [1]. Estudos de moléculas únicas [11,17,18] a biofísica celular [19,20].

Nessa seção, consideraremos uma aplicação particularmente bem-sucedida, na investigação e determinação das propriedades mecânicas e elásticas de células sanguíneas (hemácias), DNA, RNA e etc.

No Brasil podemos destacar alguns grupos como: Física Biológica na Universidade Federal de Viçosa (UFV), liderado pelo professor Marcio Santos Rocha, onde nos últimos dez anos vem contribuindo no estudo de moléculas únicas com publicações relevantes na área, principalmente na caracterização de fármacos e ligantes interagindo com o DNA [11,17].

A professora Adriana Fontes vinculada ao departamento de Biofísica e Radiobiologia da Universidade Federal do Pernambuco (UFPE), que usa ferramentas biofotônicas (pinça

óptica e pontos quânticos) na caracterização de propriedades biofísicas de células vivas, tais como: hemácias e protozoários [21].

Grupo de Física Biológica da Universidade Federal de Minas Gerais, que por muitos anos foi liderado pelo professor Oscar Nassif de Mesquita, e atualmente o Professor Ubirajara Agero Batista é quem lidera o grupo de pesquisa. O foco da pesquisa é o estudo da técnica de desfocalização para avaliar a importância da motilidade do citoesqueleto na dinâmica de processos celulares, como a fagocitose exibida por macrófagos.

3.2 Teoria de Pinça óptica

A teoria de pinça óptica mais completa foi desenvolvida pelo grupo de pesquisa da UFRJ desenvolvida pelos pesquisadores Mazolli, Maia Neto e Nussenzveig.

A teoria MDSA de pinças ópticas é a mais geral que existe na atualidade, podendo ser usada para esferas em qualquer faixa de tamanho. Ela também leva em conta a condição seno de Abbe, são: objetivas modernas não são lentes simples, mas sim um conjunto de lentes associadas.

Para melhorar a qualidade da imagem do sistema, essas objetivas são construídas de forma a satisfazer a chamada condição seno de Abbe. Segundo esta condição, o raio da abertura circular da objetiva R está relacionado com a distância focal f através da expressão $R = f \sin \theta$, onde θ é metade do ângulo de abertura do feixe (cônico), focalizado pela objetiva.

Para uma lente convencional, esta relação seria $R = f \tan \theta$. Uma discussão mais detalhada sobre a condição seno de Abbe pode ser encontrada nas referências [22].

É importante salientar que, nos limites assintóticos, a teoria MDSA se reduz aos casos anteriores (OG para microesferas grandes e Rayleigh para microesferas pequenas). Maiores detalhes sobre a teoria, bem como o detalhamento dos cálculos, podem ser encontrados nas referências [15,22].

3.3 Aplicações em materiais

Nas últimas décadas, muito esforço foi dedicado à fabricação de máquinas nas escalas microscópicas, muitas vezes inspiradas em sistemas biológicos [23].

Para o desenvolvimento dessa tecnologia as pinças ópticas são de extrema importância para produção destes nano dispositivos. Neste contexto, pinças ópticas são uma ferramenta poderosa para montar micro e nanodispositivos graças à sua capacidade de manipulação sem contato invasivo [4,22,23,24,25].

Além disso, eles são capazes de aplicar e detectar forças e torques extremamente pequenos na ordem de (*femtonewton*). Podemos afirmar que nesta escala qualquer avanço tecnológico para construção de microdispositivos, as pinças ópticas são essenciais para tal desenvolvimento.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O atual Nobel de física Arthur Ashkin desenvolveu a técnica experimental de aprisionamento micro objetos que se tornou uma ferramenta essencial para manipulação de vários sistemas biológicos, corroborando para compreensão de diversos temas científicos, já citados.

Aqui discutimos alguns aspectos fundamentais da teoria e experimental prática de pinças ópticas com foco em uma seleção de aplicações em biologia.

Alguns grupos de pesquisas brasileiros que utilizam a técnica de pinçamento óptico, vinculados às universidades: (Universidade Federal de Viçosa - UFV, Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG, Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ e Universidade Federal do Pernambuco- UFPE), tiveram e tem um papel importante para o fortalecimento da técnica devido ao número de artigos relevantes na área.

Depois de quase 50 anos desde as experiências pioneiras de Arthur Ashkin em forças ópticas em micropartículas, esse campo empolgante ainda está ganhando força se expandindo a cada dia e sendo aplicada em pesquisas de alto fator de impacto para comunidade acadêmica [26].

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao professor Marcio Santos Rocha bem como pelas valorosas sugestões e comentários.

REFERÊNCIAS

1. ASHKIN A. Acceleration and trapping of particles by radiation pressure. **Phys. Rev. Lett.** 1970;: 1560 – 1572.
2. ASHKIN A. Optical trapping and manipulation of neutral particles using lasers. **P. Natl. Acad. Sci.** 1997; 94: 4853 – 4860.

3. NEUMAN KC, BLOCK M. Optical trapping. **Rev. Sci. Instrum.** 2004; 75: 2787 – 2809.
4. GRIER DG. A revolution in optical manipulation. **Nature.** 2003; 424: 810 – 816.
5. STELLAMANN E. Optical trapping reveals propulsion forces, power generation and motility efficiency of the unicellular parasites *Trypanosoma brucei brucei*. **Sci Rep.** 2014; 4: 6515 – 6520.
6. SCHWINGE MBM. Force Mapping during the Formation and Maturation of Cell Adhesion Sites with Multiple Optical Tweezers. **Plos One.** 2013; 8: 1 – 12.
7. REBANE AA, MA L, ZHANG Y. Structure-Based Derivation of Protein Folding Intermediates and Energies from Optical Tweezers. **Biophys J.** 2016; 110: 441 – 456.
8. GALLA L. Hydrodynamic Slip on DNA Observed by Optical Tweezers-Controlled Translocation Experiments with Solid-State and Lipid-Coated Nanopores. **Nano Lett.** 2014; 14: 4176 – 4182.
9. STEVENSON DJD, GUNN-MOORE F, DHOLAKIA K. Light forces the pace: optical manipulation for biophotonics. **J of Biomed Opt.** 2010.; 15: 041503 – 041521.
10. BAUMANN G. Stretching of single collapsed dna molecules. *Biophysical Journal.* 2000.; 78: 1965 – 1978.
11. BAZONI R. Force-dependent persistence length of DNA intercalator complexes measured in single molecule stretching experiments.. **Soft Matter.** 2015; 4: 1000 – 1039.
12. Y. MURAYAMA, WADA H, SANO N. Dynamic force spectroscopy of a single condensed DNA. *Europhysics Letters.* 2007.; 1902 – 191079.
13. ALVES PS. Teoria e Calibração de Pinça Óptica. Viçosa- MG: Dissertação (Mestrado em Física) — Universidade Federal de Viçosa.; 2012.
14. ROOSEN G. The resistance against the movement of a rigid sphere in viscous fluids, which is embedded between two parallel layered barriers. **Annals. Physics.** ; 10: 89-119.
15. VIANA NB. Pinças ópticas e aplicações Belos Horizonte- MG: **Tese (Doutorado)** — Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.
16. VLADESCU I. Quantifying force-dependent and zero force DNA intercalation by single - molecule stretching. **Nature Methods.** 2007; 4: 577 – 522.
17. ROCHA MS. Extracting physical chemistry from mechanics: a new approach to investigate DNA interactions with drugs and proteins in single molecule experiments. **Integrative Biology.** 2015.; 976-986.

18. LIMA CHM“. Estudo da Interação do Intercalante Doxorubicina em Condensados de DNA Via Espectroscopia de Força Viçosa-MG: **Tese (Doutorado em Física)** — Universidade Federal de Viçosa; 2018.
19. TATIANE SVPea. Anomalous diffusion and q-Weibull velocity distributions in epithelial cell migration. **PLoS One**. 2017; 12: 1 – 19.
20. PONTES Bea. Structure and elastic properties of tunneling nanotubes. **European Biophysics Journal**. 2008; 14: 121 – 129.
21. PONTES A. Quantum dots in biomedical research, biomedical engineering technical applications in Medicine. **InTech**. 2012; 12: 976 – 986.
22. MAZOLLI A, MAIA NETO PA, NUSSENZVEIG HM. A revolution in optical manipulation. **Nature**. 2003;: 3021 – 3041.
23. BROWNE WR, FERINGA BL. Making molecular machines work.. **Nature Nanotechnology**. 2006; 1: 25 – 35.
24. JONES Pea. Rotation detection in light-driven nanorotors. **ACS Nano**. 2009;: 3077 – 3084.
25. SINCLAIR Gea. Assembly of 3 dimensional structures using programmable holographic optical tweezers. **Optics Express**. 2004; 12: 5475 – 5480.
26. A.MARTÍNEZ I, ROLDÁN E, RICA RA. Colloidal heat engines: a review. **Soft Matter**. 2017; 110: 22 – 36.