



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΙΙΙ: ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΤΩΝ
ΥΛΙΚΩΝ

Εργαστήριο Υπολογιστικής Επιστήμης και Μηχανικής των Υλικών
Computational Materials Science and Engineering Group (Co.M.S.E.)

In Silico Μελέτη Φαρμάκου του Κεντρικού
Νευρικού Συστήματος σε Ενυδατωμένες
Λιπιδικές Διπλοστιβάδες

Γεώργιος Μικαελιάν

Επιβλέπων:

Καθηγητής: Θεόδωρος Ν. Θεοδώρου

Συνεπιβλέπων:

Δρ. Γρηγόριος Μεγαριώτης

Διπλωματική Εργασία

Αθήνα, Ιούνιος 2021

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Abstract	6
Ευχαριστίες.....	7
1. Θεωρητικό μέρος.....	8
1.1. Βιολογία και φυσικοχημεία των συστατικών του προς προσομοίωση συστήματος	8
1.1.1. Φλουοξετίνη.....	8
1.1.1.1. Φαρμακευτική δράση και χρήση του μορίου	8
1.1.1.2. Χημεία του μορίου	9
1.1.2. β-κυκλοδεξτρίνη.....	11
1.1.2.1. Βιοχημεία του μορίου.....	11
1.1.2.2. Υπερμοριακή χημεία των συμπλόκων με κυκλοδεξτρίνες.....	14
1.1.2.3. Φαρμακευτική χρήση των κυκλοδεξτρινών	16
1.1.2.4. 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη.....	18
1.1.3. Λιπιδική μεμβράνη από διπλοστιβάδες DPPC.....	19
1.1.3.1. Βιολογία λιπιδικών μεμβρανών.....	19
1.1.3.2. Αυθόρμητος σχηματισμός διπλοστιβάδας στο υδατικό διάλυμα και δυνατές εσωτερικές κινήσεις της.....	21
1.1.3.3. Θερμοδυναμική των διπλοστοιβάδων	24
1.1.3.4. Στοιχεία θεωρίας της παθητικής μεμβρανικής μεταφοράς μικρών μορίων	28
1.2. Μοριακές Προσομοιώσεις	30
1.2.1. Εισαγωγικά στοιχεία.....	30
1.2.2. Μοριακή Δυναμική	32
1.2.3. Σημαντικές παραδοχές στις Μοριακές Προσομοιώσεις.....	34
2. Υπολογιστικό μέρος.....	38
2.1. Λεπτομέρειες των υπολογιστικών εργαλείων και μεθόδων υπολογισμού	38
2.1.1. Περιοδικές Συνοριακές Συνθήκες	38
2.1.2. Αρχικές συνθήκες.....	39
2.1.3. Στατιστική Συλλογή	39
2.1.4. Θερμοστάτης	42
2.1.5. Βαροστάτης	43
2.1.6. Πεδίο Δυνάμεων.....	44
2.1.6.1. Διαλυμένες ουσίες (διπλοστιβάδα, φλουοξετίνες και κυκλοδεξτρίνες) ..	45
2.1.6.2. Νερό.....	49
2.1.7. Ολοκλήρωση των εξισώσεων κίνησης.....	50
2.1.8. Διατήρηση ορισμένων μηκών χημικών δεσμών σε σταθερές τιμές.....	51
2.1.9. Ελαχιστοποίηση ενέργειας	52

2.1.10.	Μείωση αλγοριθμικής πολυπλοκότητας κατά την αποτελεσματική άθροιση των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων	54
2.2.	Θεωρία και μεθοδολογία υπολογισμών	56
2.2.1.	Κέντρο μάζας.....	56
2.2.2.	Γυροσκοπική ακτίνα.....	57
2.2.3.	Γωνία μεταξύ επιπέδων	57
2.2.4.	Ακτινική Συνάρτηση Κατανομής	58
2.2.5.	Ανάλυση δεσμών υδρογόνου	58
2.2.6.	Υπολογισμός εγκλεισμένων μορίων νερού εντός της κοιλότητας των κυκλοδεξτρινών.....	59
2.2.7.	Τρόποι εφαρμογής του βαροστάτη.....	61
2.2.8.	Παράμετρος τάξης αλκυλικών αλυσίδων.....	61
3.	Αποτελέσματα και συζήτηση αποτελεσμάτων.....	62
3.1.	Σύνοψη μοντέλων και εργαλείων για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων	62
3.2.	Προσομοίωση φλουοξετίνης και λιπιδικών διπλοστιβάδων.....	64
3.2.1.	Δυνατότητα διείσδυσης φαρμάκου εντός της μεμβράνης.....	64
3.2.2.	Αλληλεπίδραση μορίων φλουοξετίνης με τη διπλοστιβάδα.....	67
3.3.	Προσομοίωση β-κυκλοδεξτρίνης και ουδέτερης φλουοξετίνης	69
3.3.1.	Μελέτη συμπλοκοποίησης	69
3.3.2.	Ελεύθερη β-κυκλοδεξτρίνη στο νερό.....	71
3.3.3.	Ανάλυση δεσμών υδρογόνου με το ουδέτερο μόριο της φλουοξετίνης.....	80
3.3.3.1.	Φλουοξετίνη και νερό.....	80
3.3.3.2.	Φλουοξετίνη και β-κυκλοδεξτρίνη.....	84
3.4.	Προσομοίωση β-κυκλοδεξτρίνης και ουδέτερης φλουοξετίνης	85
3.4.1.	Μελέτη συμπλοκοποίησης	85
3.4.2.	Ελεύθερη πρωτονιωμένη φλουοξετίνη στο νερό.....	88
3.4.3.	Ανάλυση δεσμών υδρογόνου με το πρωτονιωμένο μόριο της φλουοξετίνης..	89
3.4.3.1.	Φλουοξετίνη και νερό.....	89
3.4.3.2.	Φλουοξετίνη και β-κυκλοδεξτρίνη.....	91
3.5.	Προσομοίωση φλουοξετίνης και 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνης.....	92
3.5.1.	Μελέτη συμπλοκοποίησης ουδέτερης φλουοξετίνης και 2-υδροξυ-προπυλο-β-κυκλοδεξτρίνης.....	92
3.5.2.	2-υδροξυ-προπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη στο νερό	94
3.5.3.	Συμπλοκοποίηση πρωτονιωμένης φλουοξετίνης και 2-υδροξυ-προπυλο-β-κυκλοδεξτρίνης.....	98
4.	Συμπεράσματα	100
	Προτάσεις για μελλοντική έρευνα.....	101
5.	Βιβλιογραφία.....	103

Περίληψη

Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκαν ατομιστικές προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής σχετικές με το μόριο της φλουοξετίνης. Πρόκειται για ένα μόριο της οικογένειας των επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σερετονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) και είναι η δραστική ουσία του γνωστού αντικαταθλιπτικού φαρμάκου, Prozac. Ένα σημαντικό κομμάτι της εργασίας αυτής είναι οι προσομοιώσεις της φλουοξετίνης σε υδατικό περιβάλλον παρουσία λιπιδικών διπλοστιβάδων διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνης (DiPalmitoylPhosphatidylCholine, DPPC) στην πλήρως υγροκρυσταλλική φάση υπό διαφορετικές συγκεντρώσεις του μορίου της φλουοξετίνης. Από τις προσομοιώσεις αυτές μελετήθηκαν η δυνατότητα μετάβασης/διείσδυσης του φαρμάκου από την υδατική φάση στη λιπιδική, καθώς και οι αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με τη διπλοστιβάδα. Επίσης, στα πλαίσια της ασφαλούς μεταφοράς του εν λόγω φαρμάκου στο σημείο δράσης του (κεντρικό νευρικό σύστημα εν προκειμένω), καθώς και της Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης Φαρμάκου, εξετάστηκε η δυνατότητα αυθόρμητης συμπλοκοποίησης του μορίου αυτού με τα μόρια β-κυκλοδεξτρίνη και 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη, ένα παράγωγο της β-κυκλοδεξτρίνης, σε υδατικό περιβάλλον. Πρόκειται για έναν κυκλικό ολιγοσακχαρίτη του αμύλου που χρησιμοποιείται συχνά στα πλαίσια της Φαρμακευτικής Χημείας για το σχηματισμό μη ομοιοπολικών υπερμοριακών συμπλόκων με διάφορες φαρμακευτικές ουσίες.

Ο σκοπός των προσομοιώσεων αυτών είναι αφενός η φυσικοχημική και διαμορφωσιακή μελέτη των συστημάτων αυτών σε μοριακό επίπεδο, αλλά και η εξέταση ορισμένων σημαντικών ερωτημάτων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μελλοντική έρευνα σχετική με τα προαναφερθέντα μόρια. Αυτά σε συνδυασμό με την ποιοτική και ποσοτική εξάρτηση των συστημάτων αυτών από ορισμένες παραμέτρους. Έτσι, η επίδραση του pH λήφθηκε υπόψη πραγματοποιώντας τις ίδιες προσομοιώσεις και υπολογισμούς για το μόριο της φλουοξετίνης, τόσο στην ουδέτερη, όσο και στην πρωτονιωμένη κατάσταση. Επίσης, μελετήθηκε και η επίδραση της υποκατάστασης της β-κυκλοδεξτρίνης με 2-υδροξυπροπυλομάδες στη διαμόρφωση του ίδιου του μορίου στο υδατικό διάλυμα, καθώς και η δυνατότητα συμπλοκοποίησης.

Τα συμπεράσματα που εξήχθησαν από την εργασία αυτή είναι ότι όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί φλουοξετίνης και κυκλοδεξτρίνης που εξετάστηκαν (ουδέτερη και πρωτονιωμένη φλουοξετίνη με β-κυκλοδεξτρίνη και 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη σε υδατικό διάλυμα) οδήγησαν σε ευσταθή σύμπλοκα, που δημιουργήθηκαν αυθόρμητα. Ενώ αρχικά τα δύο μόρια είχαν τοποθετηθεί απομακρυσμένα μεταξύ τους, σε όλα τα υπολογιστικά πειράματα σχηματίστηκε σταθερό σύμπλοκο, το οποίο δε διασπάσθηκε ποτέ κατά τη διάρκεια του χρόνου προσομοίωσης. Όσον αφορά τις προσομοιώσεις με τα μόρια DPPC, έχουμε ότι

αφενός η φλουοξετίνη εισέρχεται πλήρως στη λιπιδική τους φάση και αφετέρου ασκεί μια σχετικά ελαφριά επίδραση στη διαμόρφωση των λιπιδικών αλυσίδων.

Η εργασία αυτή υποστηρίχθηκε από υπολογιστικό χρόνο που δόθηκε από το Εθνικό Δίκτυο Υποδομών Έρευνας και Τεχνολογίας (ΕΔΥΤΕ) στο υπερυπολογιστικό σύστημα ARIS (Advanced Research Information System) στα πλαίσια των έργων με IDs pr009027_thin (MOLSINP) and pr010032_thin (MuSiBioSOB).

Abstract

In the present diploma thesis, atomistic Molecular Dynamics simulations were carried out on fluoxetine, a molecule belonging to the class of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) which is the active component of Prozac, a well-known antidepressant drug. An important part of this thesis is devoted to the simulations of fluoxetine in fully hydrated DPPC bilayers in the liquid-crystalline phase, L_a . Based on these simulations, the possibility of transfer of the drug from the aqueous phase to the lipid one and the interactions of the drug with the bilayer were studied. Additionally, in the context of safe transport of this drug to its target site (central nervous system in this case) and controlled drug release, the possibility of spontaneous complexation of this molecule with β -cyclodextrin and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, a derivative of β -cyclodextrin, in aqueous solutions was examined. Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides which are often used in the context of Pharmaceutical Chemistry for the formation of non-covalent supramolecular complexes with several pharmaceutical compounds.

The purpose of these simulations is on one hand, to conduct a physicochemical and conformational study of these systems at the molecular level and on the other hand, to examine of some important questions which are relevant to future research on the aforementioned molecules and their biological action. The qualitative and quantitative dependence of the aforementioned systems on certain parameters was examined systematically. For example, the effect of pH was taken into account by conducting the same simulations for the fluoxetine molecule in both the neutral and the protonated state. In addition, the affection of substitution of β -cyclodextrin by 2-hydroxypropyl groups on the conformation of the molecule itself in aqueous solution and on the tendency for complexation was examined.

The conclusions drawn from this thesis are that all the possible combinations of fluoxetine and cyclodextrins that were examined (neutral and protonated fluoxetine with β -cyclodextrin and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin) led to stable complexes. In all cases examined, complexes formed spontaneously from initial configurations wherein the molecules had been placed far from each other. The formed, complexes were never observed to dissociate during the simulations. In regard to the simulations in the presence of dipalmitoylphosphatidylcholine molecules, fluoxetine was found to enter fully into the lipid phase with little effect on the conformation of lipid chains.

This thesis was supported by computational time granted by the National Research Infrastructures for Research and Technology (GRNET) on the National High Performance Computing facility –ARIS (Advanced Research Information System– under project IDs pr009027_thin (MOLSINP) and pr010032_thin (MuSiBioSOB).

Ευχαριστίες

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Υπολογιστικής Επιστήμης και Μηχανικής των Υλικών (COMSE laboratory) υπό την επίβλεψη του καθηγητή κύριου Θεοδώρου.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου, καθώς και την ευγνωμοσύνη που αισθάνομαι για τον κύριο Θεοδώρου αφενός για την ανάθεση αυτού του εξαιρετικά ενδιαφέροντος θέματος και αφετέρου για όλα όσα μου μεταλαμπάδευσε κατά τη συνεργασία μας. Τον κύριο Θεοδώρου τον γνώρισα από το πρώτο κιόλας έτος της σχολής και έκτοτε δεν έχει πάψει να αποτελεί πηγή έμπνευσης ως ερευνητής και άνθρωπος, και ανεξάντλητων πληροφοριών για ενδιαφέρουσες περιοχές της επιστήμης κατά τη διάρκεια των μαθημάτων ή και συζητήσεων. Πέρα από τον τεράστιο όγκο γνώσεων και ερευνητικού έργου, εκτιμώ και θαυμάζω τον κύριο Θεοδώρου για την ευγένεια και την προθυμία να βοηθήσει με τον όποιο τρόπο σε κάθε τι που χρειαζόμουν.

Θέλω επίσης να δώσω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στον μεταδιδακτορικό ερευνητή Γρηγόριο Μεγαριώτη για την τεράστια συνεισφορά του με κάθε τρόπο στην εκπόνηση αυτής της εργασίας. Το μεγάλο πλήθος γνώσεων μαζί με την εμπειρία που διαθέτει ο κύριος Μεγαριώτης στα συστήματα τα οποία μελετούσαμε βοήθησαν με μοναδικό τρόπο στην εκπόνηση αυτής της εργασίας, καθώς οι συμβουλές και οι κατευθύνσεις που έδινε σε κάθε μας συνάντηση δρούσαν καταλυτικά για την εξέλιξη και τη συνέχεια της εργασίας. Αξιοσημείωτη είναι επίσης και η προθυμία του κυρίου Μεγαριώτη να απαντά στις πάρα πολλές ερωτήσεις που είχα κατά τη συνεργασία μας, αλλά και οι πολύ ακριβείς και κατατοπιστικές απαντήσεις που έδινε κάθε φορά.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης την κυρία Δρ. Νίκη Βέργαδου για την πολύτιμη συνεισφορά της στη διπλωματική αυτή κατά τη διάρκεια των πολύ ενδιαφερουσών συζητήσεων που είχαμε σε σχέση με τα προς μελέτη συστήματα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά και όλη την ομάδα που απαρτίζει το εργαστήριο Υπολογιστικής Επιστήμης και Μηχανικής των Υλικών για την πολύ όμορφη ατμόσφαιρα και χημεία που σχηματιζόταν κατά τη διάρκεια των συναντήσεών μας, καταστάσεις που παίζουν κρίσιμο ρόλο για την παραγωγικότητα και την καλή ψυχολογία. Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κύριους Άρη Σγούρο, Νίκο Ρωμανό και Σπύρο Καλλιβωκά για τις χρήσιμες συμβουλές και βοήθειες που έδιναν με μεγάλη προθυμία, καθώς και για τις πολύ ενδιαφέρουσες συζητήσεις μας.

Νιώθω ότι δεν μπορώ να περιγράψω το πόσο πολλά πράγματα έχω αποκομίσει από τους παραπάνω ανθρώπους και καταστάσεις, διότι χάρη σε αυτούς είχα τη δυνατότητα να έρθω σε επαφή με πολύ ενδιαφέροντα συστήματα και να αντιμετωπίσω τις θεμελιώδεις και υπολογιστικές επιστήμες, που μου διέγειραν το ενδιαφέρον, υπό διαφορετική σκοπιά από αυτήν που αντιμετώπιζα ως φοιτητής, πλάι σε ανθρώπους με τόσο μεγάλο ερευνητικό έργο και πολύ θετική διάθεση να βοηθήσουν.

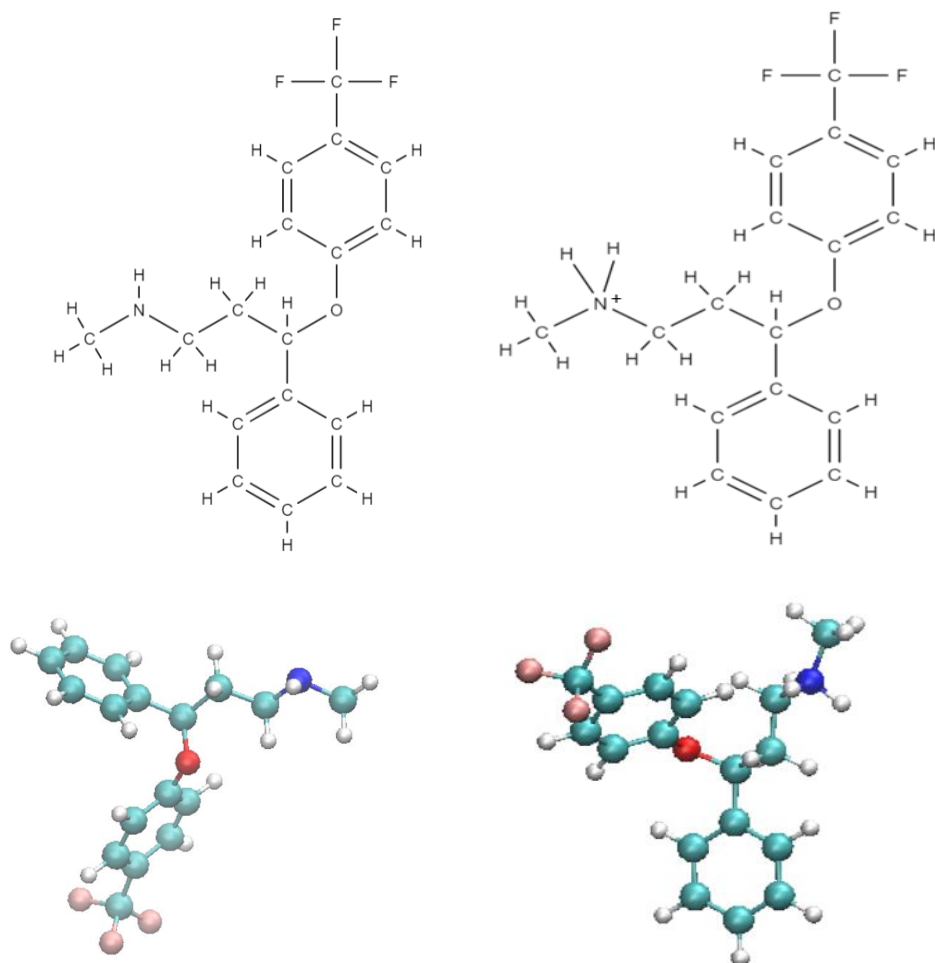
1. Θεωρητικό μέρος

1.1. Βιολογία και φυσικοχημεία των συστατικών του προς προσομοίωση συστήματος

1.1.1. Φλουοξετίνη

1.1.1.1. Φαρμακευτική δράση και χρήση του μορίου

Η φλουοξετίνη (FLUoxetine, FLU) είναι το φαρμακευτικό μόριο που εξετάζεται στην εργασία αυτή και απεικονίζεται στις εικόνες 1. Πρόκειται για ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο. Ανήκει στην ευρύτερη κατηγορία φαρμάκων, που ονομάζονται Επιλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σερετονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) και χρησιμοποιούνται σε ασθένειες που συνοδεύονται από την έλλειψη σερετονίνης. Ένας τρόπος αύξησης της συγκέντρωσής της στον εγκέφαλο θα ήταν η απ' ευθείας χορήγηση σερετονίνης στον ασθενή. Όμως η σερετονίνη δε δύναται να διαπερνά τον Αιματοεγκεφαλικό Φραγμό (Blood-Brain Barrier) [1], προκειμένου να φτάσει στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Central Nervous System), όπου και θα δρούσε, συνεπώς χρειάζεται μια διαφορετική φαρμακολογική προσέγγιση. Και αυτή παρέχεται από τους SSRIs οι οποίοι πρέπει να μπορούν να διαπερνούν τον Αιματοεγκεφαλικό Φραγμό (η FLU το κάνει [2]) και λειτουργούν στην περιοχή των Χημικών Συνάψεων. Οι Χημικές Συνάψεις είναι βιολογικοί κόμβοι, μέσω των οποίων ένα νευρικό κύτταρο μπορεί να «επικοινωνήσει» με ένα άλλο νευρικό κύτταρο ή μη (πχ μυϊκό ή αδενικό κύτταρο) για τη διεκπεραίωση μιας συγκεκριμένης λειτουργίας [3]. Συνοπτικά, ο μηχανισμός μέσω του οποίου συμβαίνει αυτό είναι η απελευθέρωση ενός μορίου νευροδιαβιβαστή (φορέας του ηλεκτροχημικού σήματος που χρειάζεται να μεταφερθεί από το νευρικό κύτταρο στο παραδοτέο, προκειμένου να γίνει η επικοινωνία) από το εν λόγω νευρικό κύτταρο το οποίο θα κατευθυνθεί σε ένα χώρο ο οποίος λέγεται Σχισμή Σύναψης και πρόκειται να γίνει η μεταφορά του. Πρόκειται για ένα κενό εύρους περίπου 20 nm [4] από το οποίο πρέπει ο νευροδιαβιβαστής να περάσει, για να γίνει η ανταλλαγή της χημικής πληροφορίας. Το αρχικό κύτταρο λέγεται προσυναπτικό και εκεί είναι ο χώρος που παράγεται ο νευροδιαβιβαστής. Μόλις αυτός περάσει τη Σχισμή ή Κενό Σύναψης θα βρεθεί στο μετασυναπτικό κύτταρο. Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις δυνατές ανταλλαγές νευρικών σημάτων, οι Χημικές Συνάψεις καταλήγουν να δομούν ένα κύκλωμα τέτοιου τύπου σημάτων σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα. Κατά μέσο όρο ένα 10% της ποσότητας του νευροδιαβιβαστή επαναπροσλαμβάνεται από το προσυναπτικό κύτταρο, με αποτέλεσμα να μην περνά στο μετασυναπτικό που είναι και ο στόχος. Έτσι, μία κατηγορία φαρμάκων αναστέλλουν επιλεκτικά την εν λόγω επαναπρόσληψη ενός νευροδιαβιβαστή, με αποτέλεσμα να παραμένει ο νευροδιαβιβαστής για περισσότερο χρόνο στο Κενό Σύναψης και να περάσει μεγαλύτερη ποσότητά του στο μετασυναπτικό. Στην περίπτωση της FLU, που είναι ένας SSRI, αναστέλλεται η επαναπρόσληψη της σερετονίνης, η έλλειψη της οποίας είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό εκτός των άλλων και της κατάθλιψης.



Εικόνες 1: (α)-πάνω αριστερά: Συντακτικός τύπος ουδέτερου μορίου FLU, (β)-πάνω δεξιά: συντακτικός τύπος πρωτονιωμένου μορίου FLU⁺, (γ)-κάτω αριστερά: εικόνα μοριακής οπτικοποίησης του προσομοιωμένου ουδέτερου μορίου FLU και (δ)-κάτω δεξιά: εικόνα μοριακής οπτικοποίησης του προσομοιωμένου πρωτονιωμένου μορίου FLU⁺. Στις εικόνες μοριακής οπτικοποίησης, τα γαλάζια άτομα είναι άνθρακες, τα άσπρα είναι υδρογόνα, το κόκκινο είναι οξυγόνο, το μπλε είναι άζωτο και τα ροζ είναι φθόρια. Οι εικόνες (α) και (β) των συντακτικών τύπων κατασκευάστηκαν από την εφαρμογή ανοικτής πρόσβασης MolView [5].

Όσον αφορά την FLU, πρόκειται για ένα από τα πιο επιτυχημένα φάρμακα που περιλαμβάνουν άτομα φθορίου στο μόριό τους [6]. Οι σημαντικότερες ψυχιατρικές παθήσεις τις οποίες καταπολεμά είναι η κατάθλιψη, η βουλιμία και οι κρίσεις πανικού [7-9]. Στις περισσότερες χώρες, η FLU είναι ο πιο διαδεδομένος και σε κλινικό επίπεδο SSRI για την καταπολέμηση της κατάθλιψης [10]. Στις αρχές του 1988 έγινε αποδεκτό ως φάρμακο SSRI και έκτοτε έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες για την αναλυτικότερη φαρμακευτική δράση του [11].

1.1.1.2. Χημεία του μορίου

Πολύ σημαντικό ρόλο στη Φαρμακευτική Χημεία παίζει η εναντιομέρεια ή το φαινόμενο της χειρομορφίας. Πρόκειται για ένα φαινόμενο στην Οργανική Χημεία που συνδέεται άμεσα με τον υβριδισμό sp^3 και εμφανίζεται κάθε φορά που ένα άτομο

άνθρακα συνδέεται με τέσσερις διαφορετικούς υποκαταστάτες (εξού και ο προαναφερθείς τύπος υβριδισμού) και ανακαλύφθηκε πρώτη φορά από τον Luis Pasteur το 1848 [12]. Οι σχετικές θέσεις των υποκαταστατών στο χώρο ορίζουν στερεοδιαμορφώσεις του ίδιου μορίου που εν γένει διαθέτουν διαφορετικές φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες (συγκεκριμένα σε μια μεγάλη πλειοψηφία η υψηλή εκλεκτικότητα των ενζυμικών και άλλων βιομοριακών αλληλεπιδράσεων οφείλεται έως κάποιο βαθμό στο φαινόμενο αυτό, καθώς μία χειρική μορφή ενός μορίου πολλές φορές είναι ικανή να διεκπεραιώσει την εκάστοτε διεργασία, ενώ οι άλλες όχι). Από το συντακτικό τύπο του μορίου της FLU (εικόνες 1) μπορεί κανείς να διακρίνει ότι υπάρχει ένα στερεογονικό κέντρο, δηλαδή ένα άτομο άνθρακα το οποίο συνδέεται με τέσσερις διαφορετικούς υποκαταστάτες. Πρόκειται για τον sp^3 άνθρακα που συνδέεται με ένα άτομο οξυγόνου, ένα μη αρωματικό sp^3 άνθρακα, έναν αρωματικό άνθρακα και ένα άτομο υδρογόνου. Συνεπώς ορίζονται δύο εναντιομερικές μορφές της FLU. Αυτές είναι η R και η S (από τις λατινικές λέξεις *rectus* και *sinister* αντίστοιχα που σημαίνουν «δεξί» και «αριστερό» [12] και δηλώνουν μία δεξιόστροφη και μία αριστερόστροφη κατεύθυνση ως προς το κέντρο χειρομορφίας). Προκειμένου να προσδιοριστεί η στερεοαπεικόνιση ενός χειρόμορφου μορίου χρησιμοποιούνται οι κανόνες Cahn-Ingold-Prelog. Σύμφωνα με τους κανόνες αυτούς κατατάσσονται οι τέσσερις υποκαταστάτες σε μια σειρά προτεραιότητας, βάσει του ατομικού αριθμού των ομόλογων ατόμων. Τότε εάν το καμπύλο βέλος που κινείται προς την κατεύθυνση ελαττωμένης προτεραιότητας έχει δεξιόστροφη φορά, τότε πρόκειται για R εναντιομερές, διαφορετικά είναι S. Στην περίπτωση του κέντρου χειρομορφίας της FLU, η σειρά ελαττωμένης προτεραιότητας είναι οξυγόνο, αρωματικός άνθρακας, μη αρωματικός άνθρακας και υδρογόνο. Όσον αφορά τους δύο άνθρακες, χρειάζεται να εξετάσουμε και το δεύτερο άτομο, αφού οι άνθρακες είναι ίδιοι.. Στις προσομοιώσεις που ακολουθούν, χρησιμοποιείται το R-εναντιομερές της FLU.

Τέλος, δύο άλλες σημαντικές ιδιότητες της χημείας της FLU είναι ότι είναι έντονα λιπόφιλη και ισχυρή βάση. Αυτά φαίνονται από το γεγονός ότι η διαλυτότητά της στο νερό είναι 0.0017 mg/mL [13] (χαμηλή, άρα πρόκειται για υδρόφοβο μόριο και αυτό συνδέεται και με τη λιποφιλικότητα του μορίου) και έχει σταθερά οξέος pK_a ίση με 9.8 [13] (υψηλή, άρα είναι εξαιρετικά ασθενές οξύ ή ισχυρή βάση). Η λιποφιλικότητα συνδέεται με το συντελεστή κατανομής του συστατικού σε οκτανόλη προς νερό που γενικά σε φυσικοχημικά πλαίσια περιγράφει την ισχύ των υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων ενός μορίου. Και εξορισμού του όταν η τιμή του είναι μεγαλύτερη του ενός, τότε η ουσία είναι περισσότερο διαλυτή σε λιπόφιλα περιβάλλοντα (η FLU έχει $\log P$ ίσο με 4.05 [14] γεγονός που δεικνύει έντονα τη λιπόφιλη φύση του μορίου). Όσον αφορά τη σταθερά οξέος της FLU, δεδομένης αυτής μπορούμε να προσδιορίσουμε σε ποια μορφή θα βρίσκεται και σε ποιο ποσοστό στο διάλυμα δεδομένου pH. Αναλυτικότερα, η οξεοβασική θεωρία Brønsted-Lowry καταλήγει στην εξίσωση Henderson-Hasselbalch η οποία συσχετίζει το pH του διαλύματος με το λόγο των δύο μορφών ενός μονοσθενούς μορίου ως προς το ηλεκτρικό φορτίο που δύναται να αποκτήσει. Η εν λόγω εξίσωση είναι:

$$pH = pK_a + \log_{10} \left(\frac{[base]}{[acid]} \right) \quad (\text{εξ. 1.1.1.2.1.}) \quad ,$$

όπου [base] είναι η συγκέντρωση της βασικής μορφής και [acid] της όξινης και όπως φαίνεται από την εξίσωση (1.1.1.2.1.), η πρώτη κυριαρχεί σε υψηλές τιμές pH και η δεύτερη σε χαμηλές και συγκεκριμένα για pH άνω του pKa, η βασική μορφή βρίσκεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%, ενώ για μικρότερα pH από το pKa παραπάνω από τα μισά είναι όξινα. Οι όξινες μορφές έχουν μεγαλύτερο ηλεκτρικό φορτίο σε αλγεβρική τιμή από τις βασικές. Και στην περίπτωση της FLU που υπάρχουν μόνο δύο μορφές, η όξινη είναι πρωτονιωμένη (εικόνες 1β και 1δ) με φορτίο +e και η βασική είναι ουδέτερη (εικόνες 1α και 1γ) ηλεκτροστατικά. Τα μόρια είναι ίδια με τη διαφορά ότι το άτομο αζώτου έχει ένα άτομο υδρογόνου στην ουδέτερη κατάσταση και δύο στην πρωτονιωμένη. Προκειμένου να έχουμε μια εικόνα για τη ρεαλιστική κατάσταση που επικρατεί στον ανθρώπινο οργανισμό μπορούμε να αντικαταστήσουμε στην εξίσωση (1.1.1.2.1.) το pH του αίματος.

$$\log_{10} \left(\frac{[base]}{[acid]} \right) = pH - pK_a \xrightarrow{pH_{blood} \approx 7.4} \log_{10} \left(\frac{[base]}{[acid]} \right) = 7.4 - 9.8 \Rightarrow$$

$$\log_{10} \left(\frac{[base]}{[acid]} \right) = -2.4 \xrightarrow{\begin{matrix} base=FLU \\ acid=FLU^+ \end{matrix}} \frac{[FLU^+]}{[FLU]} = 10^{2.4} \approx 251 \Rightarrow \begin{cases} FLU^+: 99.6\% \\ FLU: 0.4\% \end{cases}$$

Έτσι, στο ανθρώπινο σώμα σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα η FLU εμφανίζεται στην πρωτονιωμένη μορφή της. Στις προσομοιώσεις που ακολουθούν χρησιμοποιήθηκαν και τα δύο είδη.

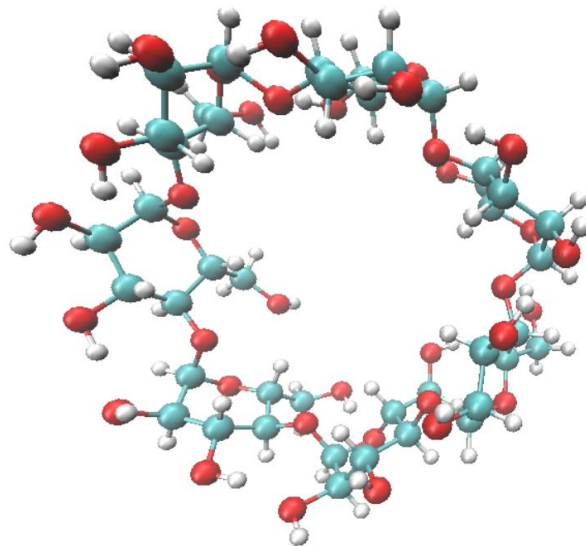
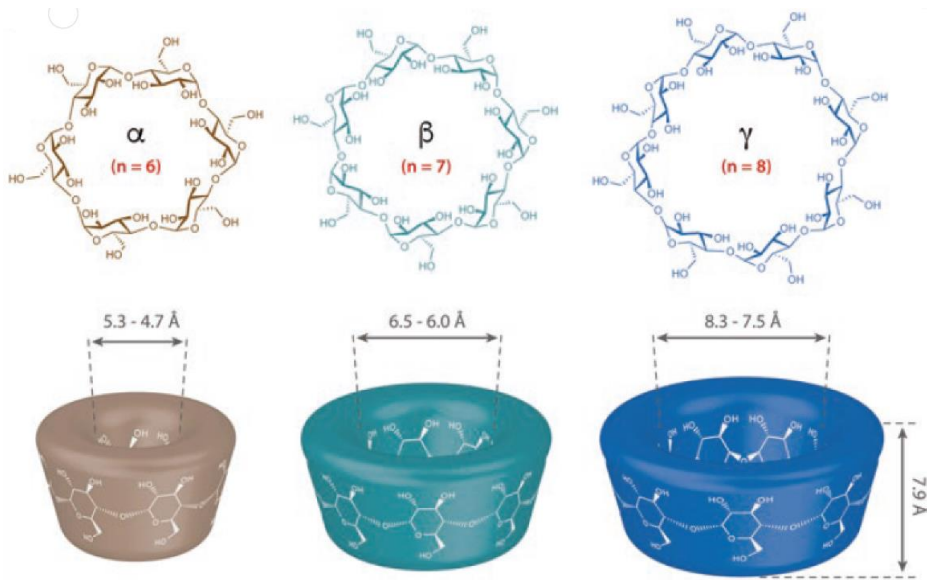
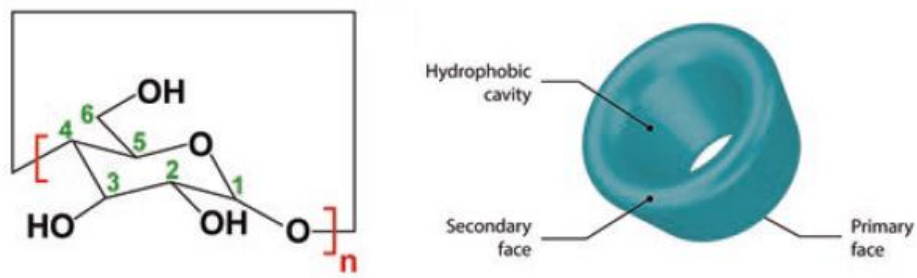
1.1.2. β-κυκλοδεξτρίνη

1.1.2.1. Βιοχημεία του μορίου

Ένα άλλο σημαντικό μόριο στις προσομοιώσεις που ακολουθούν είναι η β-κυκλοδεξτρίνη (β-CycloDextrin, β-CD) και είναι το συμπλοκοποιητικό μέσο της FLU. Ανήκει σε μια ευρύτερη κατηγορία οργανικών μορίων, τις κυκλοδεξτρίνες που είναι όλες τους ολιγομερή μονοσακχαριτών. Συγκεκριμένα παράγονται/προέρχονται από την ενζυμική αποικοδόμηση του αμύλου, ενός από τους σημαντικότερους πολυσακχαρίτες (υδατάνθρακες) στη φύση [15]. Έτσι και η χημεία που περιγράφει τα μόρια αυτά είναι κοινή με αυτήν των υδατανθράκων και των ολιγομερών τους και θα περιγραφεί παρακάτω.

Τα σάκχαρα είναι οργανικά μόρια που περιέχουν υδροξυλομάδες και καρβονυλομάδες και διαθέτουν πολλά κέντρα χειρομορφίας, με αποτέλεσμα να μπορούν εν δυνάμει να βρεθούν σε αρκετές στερεοαπεικονίσεις ανά μόριο. Ωστόσο, λόγω του τρόπου με τον οποίο βιοσυντίθενται οι μονοσακχαρίτες στη φύση (πχ γλυκόζη και φρουκτόζη) εμφανίζονται σε R στερεοαπεικόνιση που για ιστορικούς λόγους καλείται D (από τη λέξη dextrorotatory που σημαίνει «δεξιόστροφη» [12] και από το συμβολισμό αυτό προέρχεται και το δεύτερο συνθετικό της κυκλοδεξτρίνης). Όσον αφορά τη μορφή των σακχάρων στο χώρο, πολλοί απαντώνται σε μια κυκλική δομή. Ο λόγος βρίσκεται σε μια πολύ γνωστή αντίδραση στο πεδίο της Οργανικής

Χημείας, την όξινα καταλυόμενη μετατροπή μιας αλδεΐδης σε ημιακετάλη, μέσω μιας αλκοόλης, δηλαδή έπειτα από την αντίδραση της καρβονυλομάδας της αλδεΐδης με την υδροξυλομάδα της αλκοόλης. Η ίδια αντίδραση μπορεί να συμβεί και ενδομοριακά και πράγματι συμβαίνει στην περίπτωση των σακχάρων, μιας και αυτά διαθέτουν αμφοτέρες τις ομάδες εντός του μορίου τους. Ένα σημαντικό παράδειγμα αποτελεί η γλυκόζη η οποία σε υδατικό διάλυμα απαντά κυρίως με τη δομή του κλειστού εξαμελούς δακτυλίου της πυρανόζης [12] ύστερα από την προαναφερθείσα ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσθήκη. Στερεοχημικά, η δομή αυτή μοιάζει με αυτήν των κυκλοεξανικών δακτυλίων, με αποτέλεσμα να αποκτά το σάκχαρο δομή ανακλίντρου με αξονικούς και ισημερινούς υποκαταστάτες. Η δομή αυτή είναι η σταθερότερη, καθώς ελαχιστοποιεί την ελεύθερη ενέργεια των διαμορφώσεων. Ενδεικτικά, στις ατομικές αυτές θέσεις είναι ελαχιστοποιημένες η τάση στρέψης (εμπόδια ελεύθερης ενέργειας στις περιστροφές των ατόμων γύρω από δεσμούς), επειδή τα άτομα υδρογόνου είναι απομακρυσμένα μεταξύ τους, οι γωνιακές τάσεις (αποκλίσεις από την κβαντομηχανικά προβλεπόμενη σταθερή γεωμετρία του μορίου ή της ομάδας) είναι επίσης ελαχιστοποιημένες, επειδή όλοι οι άνθρακες είναι τετραεδρικοί, δηλαδή στη γεωμετρικά σταθερότερη κατάσταση τους ως sp^3 υβριδισμένοι. Επίσης δεν υπάρχουν στερεοχημικές τάσεις καθώς τα φαινόμενα αποκλειόμενου όγκου (ισχυρές απώσεις σε πολύ κοντινές αποστάσεις για κβαντομηχανικούς κυρίως λόγους) είναι ελαχιστοποιημένα επειδή τα άτομα υδρογόνου έχουν διατομικές αποστάσεις πολύ μεγαλύτερες από τις ακτίνες van der Waals τους. Με την κυκλοποίηση του μονοσακχαρίτη δημιουργείται και ένα ανωμερικό κέντρο, ο ημιακελικός άνθρακας (πρώην καρβονυλικός). Τότε αναλόγως με τη στερεοδιαμόρφωση γύρω από τον άνθρακα αυτό ορίζονται δύο διαστερομερή, το α (τα δύο άτομα οξυγόνου είναι σε θέση *cis* μεταξύ τους) και το β (τα άτομα οξυγόνου είναι σε θέση *trans*). Εν συνεχεία, αναφέρεται άλλη μία αντίδραση της Οργανικής Χημείας που βρίσκει εφαρμογή στη βιοχημεία των μορίων αυτών. Πρόκειται για την αντίδραση μιας ημιακετάλης και μιας αλκοόλης και παράγει μία ακετάλη [12], καθώς αντικαταστάθηκε και η άλλη υδροξυλομάδα που περιείχε η ημιακετάλη. Εάν η ημιακετάλη είναι ένας μονοσακχαρίτης, τότε η παραγόμενη ακετάλη καλείται γλυκοζίτης και η αντίδραση αυτή θεωρείται θεμελιώδους σημασίας για τον πολυμερισμό των μορίων αυτών προς παραγωγή ολιγοσακχαριτών και πολυσακχαριτών ή υδατανθράκων. Έτσι, εάν η υδροξυλομάδα της αλκοόλης προέρχεται και αυτή από ένα σάκχαρο, τότε έχουμε ότι δύο μονοσακχαρίτες δομούν ένα δισακχαρίτη και ο δεσμός αυτός λέγεται γλυκοζιτικός. Και η πλήρης ονομασία του καθορίζεται από τις αριθμήσεις των ανθράκων που ενώθηκαν στα μονοσακχαριτικά μόρια στα οποία αρχικά ανήκαν. Έτσι, έχοντας αναφερθεί στα παραπάνω, το άμυλο είναι ένα πολυμερές το οποίο δομείται με την ακολουθία τέτοιων χημικών δεσμών και συγκεκριμένα με δεσμούς $1 \rightarrow 4 - \alpha$ γλυκοζιτικούς, δηλαδή οι επαναλαμβανόμενες δομικές μονάδες έχουν *cis* στερεοαπεικόνιση στον ανωμερικό άνθρακα και αντιδρά ο ανωμερικός άνθρακας C1 του ενός μονομερούς με τον C4 του άλλου (εικόνα 2α). Έτσι, οι κυκλοδεξτρίνες είναι ολιγομερή τέτοιων δεσμών και επαναλαμβανόμενων δομικών μονάδων αφού προέρχονται από το άμυλο και συγκεκριμένα η α -CD έχει 6, η β -CD 7 και η γ -CD 8 δομικές μονάδες.

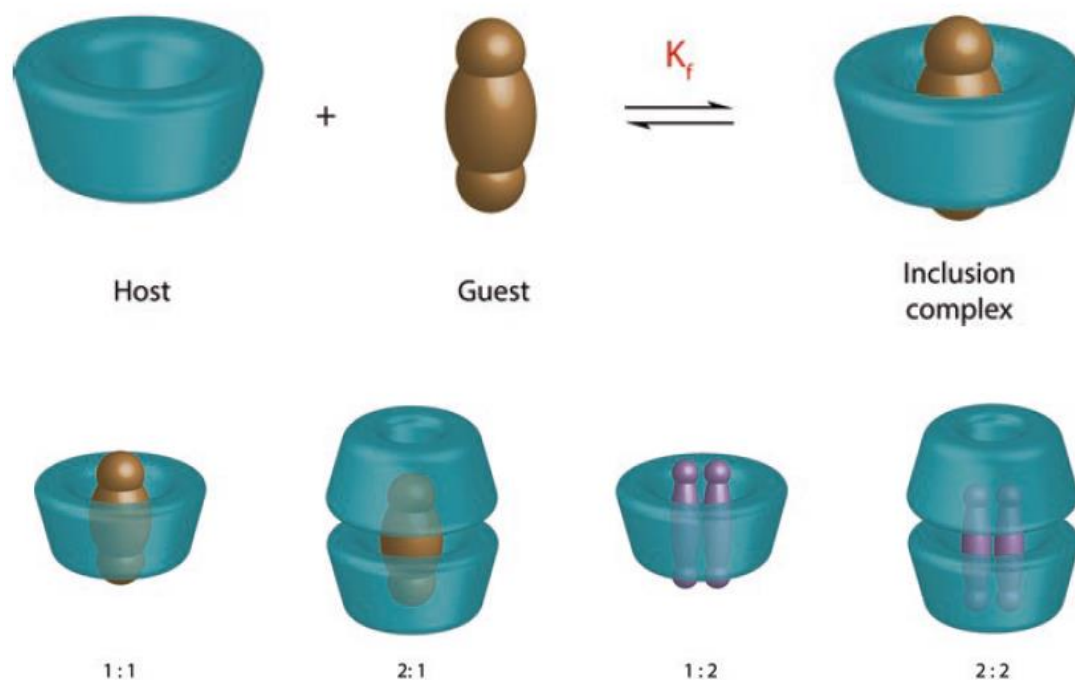


Εικόνες 2: (α)-πάνω αριστερά [15]: εικόνα δείχνει σχηματικά τον πολυμερισμό μέσω 1-4-α γλυκοζιτικών δεσμών, (β)-η πάνω δεξιά [15]: εικόνα δείχνει αδροποιημένα τις τρεις περιοχές που ορίζονται για κάθε κυκλοδεξτρίνη, (γ)-μεσαία εικόνα [15]: δείχνει κάθε κυκλοδεξτρίνη στη γεωμετρία κόλουρου κόνου της που αναφέρθηκε και στο κύριο μέρος και τις σχετικές διαστάσεις του εν λόγω τρισδιάστατου σχήματος (όπως αναλύεται στα αποτελέσματα ορίζονται διάφορα γεωμετρικά μεγέθη των μορίων αυτών και υπολογίζονται στη συνέχεια) και (δ)-κάτω εικόνα: Εικόνα μοριακής οπτικοποίησης της β-CD.

1.1.2.2. Υπερμοριακή χημεία των συμπλόκων με κυκλοδεξτρίνες

Η γεωμετρία των μορίων αυτών στο χώρο είναι εκείνη του κόλουρου κώνου και σταθεροποιείται μέσω δεσμών υδρογόνου των εξωτερικών υδροξυλομάδων που διαθέτουν τα μόρια αυτά [15] (δύο δευτερεύουσες υδροξυλομάδες C2- και C3- στη μεγάλη διάμετρο και μία, την κύρια C6-, στη μικρή ανά δομική μονάδα). Τα παραπάνω φαίνονται σχηματικά στις εικόνες 2.

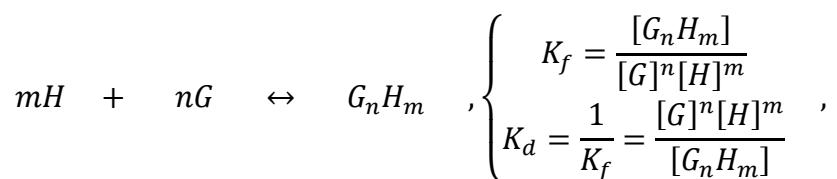
Αξίζει να παρατηρηθεί η αμφίφιλη φύση του μορίου της β -CD ως προς τη συμπεριφορά του σε υδατικό διάλυμα. Η εσωτερική κοιλότητα του μορίου είναι λιπόφιλη (λόγω της έντονης υδρογονανθρακικής φύσης του απουσία χαρακτηριστικών πολικών ομάδων) και η εξωτερική περιοχή είναι υδρόφιλη, λόγω των δεσμών υδρογόνου που δύναται να σχηματίσει μέσω των υδροξυλομάδων. Η ιδιότητα αυτή, μαζί και με τη γενικότερη χημεία που περιγράφει τα μόρια αυτά, τα καθιστά κατάλληλα μόρια-υποδοχείς (host molecules) για το σχηματισμό σταθερών υπερμοριακών συμπλόκων, δηλαδή συμπλόκων με άλλα μικρότερα μόρια που σταθεροποιούνται μέσω μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων. Οι εν λόγω συμπλοκοποιήσεις φαίνονται σχηματικά στις εικόνες 3.



Εικόνες 3: (α)-πάνω [15]: Αδροποιημένη απότύπωση της αντίδρασης συμπλοκοποίησης μεταξύ του host μορίου κυκλοδεξτρίνης με το πιθανό guest μόριο και (β)-κάτω [15]: αδροποιημένες απεικονίσεις πιθανών συμπλόκων εγκλεισμού διαφόρων στοιχειομετριών

Από την εικόνα 3β φαίνεται ότι υπάρχουν στοιχειομετρικά αρκετές περιπτώσεις συμπλοκοποίησης. Αυστηρά, η στοιχειομετρία του υπερμοριακού συμπλόκου δίνεται από τον αριθμό των μορίων που συμμετέχουν στο σχηματισμό του και συμβολίζεται με το συμβατό χημικό τύπο της μορφής G_nH_m [16], δηλαδή έχουμε m host μόρια, H (εν προκειμένω β -CD και 2-υδροξυπροπυλο- β -CD) και n

guest μόρια, G (εν προκειμένω το φάρμακο FLU στην ουδέτερη και στην πρωτονιωμένη μορφή του) και στην περίπτωση μας έχουμε 1:1 στοιχειομετρία συμπλόκου, όπως θα σχολιαστεί και στο [κεφάλαιο των αποτελεσμάτων](#) για κάθε σύμπλοκο. Το εν λόγω φαινόμενο είναι καθαρά φυσικό (εξού και η έννοια του υπερμοριακού συμπλόκου και όχι ενός νέου σύνθετου μορίου, όπως θα ήταν ένα σύμπλοκο ομοιοπολικής κατασκευής) μιας και σταθεροποιείται μέσω φυσικών διαμοριακών αλληλεπιδράσεων και όχι χημικών, δηλαδή δε γίνεται ανταλλαγή ηλεκτρονίων μεταξύ των αλληλοεπιδρώντων ειδών για σχηματισμό χημικών δεσμών. Πρόκειται για δυναμικό φαινόμενο, συνεπώς συχνά περιγράφεται με όρους αμφίδρομων χημικών αντιδράσεων, λόγω της δυναμικής ισορροπίας (ισορροπία μεταξύ των ελεύθερων και συμπλοκοποιημένων μορφών) στην οποία καταλήγουν και αυτές εάν έχουμε σταθερό σύμπλοκο. Έτσι, έχουμε:



όπου K_f είναι η Σταθερά Σχηματισμού (Formation Constant) της συμπλοκοποίησης και K_d η Σταθερά Αποδόμησής του (Dissociation Constant). Όπως και στις αμφίδρομες αντιδράσεις, έτσι και εδώ, όσο μεγαλύτερη είναι η Σταθερά Σχηματισμού (παίζει το ρόλο της σταθεράς της αντίδρασης ισορροπίας), τόσο περισσότερο ευνοείται θερμοδυναμικά (όχι κατ' ανάγκη και κινητικά) το σύμπλοκο, δηλαδή τόσο αρνητικότερη είναι η ελεύθερη ενέργεια συμπλοκοποίησης (ελεύθερη ενέργεια συμπλόκου μείον του αθροίσματος των ελευθέρων ενεργειών των μορίων host και guest στην ελεύθερη τους κατάσταση στο υδατικό διάλυμα). Οι παράγοντες που οδηγούν στη συμπλοκοποίηση είναι καθαρά φυσικής προέλευσης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω και συνοπτικά είναι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, δεσμοί υδρογόνου καθώς και άλλες δυνάμεις van der Waals [15]. Τα παραπάνω αποτελούν ενεργειακούς παράγοντες, δηλαδή μειώνουν την εσωτερική ενέργεια ή ενθαλπία του συμπλόκου. Όμως, η ελεύθερη ενέργεια καθορίζεται και από την εντροπία και ένας εντροπικός παράγοντας είναι η απομάκρυνση παγιδευμένων μορίων νερού εντός της υδρόφοβης κοιλότητας, καθώς έτσι τα μόρια νερού αποκτούν μεταφορικούς και περιστροφικούς βαθμούς ελευθερίας, μιας και απελευθερώνονται στο υδατικό διάλυμα. Για παράδειγμα μερικές πρωτεΐνες σε υδατικό διάλυμα εγκλωβίζουν σε πιθανά σημεία πρόσδεσης/συμπλοκοποίησης μόρια νερού τα οποία προκειμένου να σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου με την πρωτεΐνη και με τα μόρια νερού του καθαρού διαλύματος, αποκτούν πολύ αυστηρά καθορισμένες απεικονίσεις στις οποίες επιτρέπονται ελάχιστες περιστροφές και μεταβολές γενικότερα. Οπότε η εκτόπισή τους από άλλα μόρια για συμπλοκοποίηση, μειώνει κατά πολύ την ελεύθερη ενέργεια του συμπλόκου για εντροπικούς λόγους [17]. Στην περίπτωση των μορίων αυτής της εργασίας, έχουμε την εργασία των de Sousa και συνεργατών [18] για το σύμπλοκο πρωτονιωμένης FLU/β-CD σε υδατικό διάλυμα στους 296 K. Η ενθαλπία συμπλοκοποίησης ήταν -4.1 kcal/mol και ο όρος της εντροπίας συμπλοκοποίησης (TΔS) ήταν $+1.0$ kcal/mol, με αποτέλεσμα η ελεύθερη ενέργεια συμπλοκοποίησης να είναι αρνητική (άρα είναι θεωρητικά αυθόρμητη η συμπλοκοποίηση) και ίση με -5.1 kcal/mol ($\Delta F = \Delta H - T\Delta S$). Η εν λόγω συμπλοκοποίηση τροποποιεί και πολλές φορές

βελτιώνει τα φυσικά, χημικά ή ακόμα και τα βιολογικά χαρακτηριστικά εάν το guest μόριο είναι φάρμακο [19] και για το λόγο αυτό συναντούμε τις κυκλοδεξτρίνες σε 56 φαρμακευτικά προϊόντα [15] (2018).

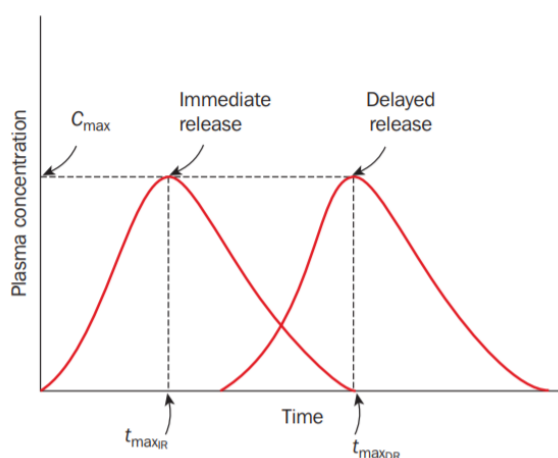
1.1.2.3. Φαρμακευτική χρήση των κυκλοδεξτρινών

Η συμπλοκοποίηση ενός φαρμάκου με κάποια κυκλοδεξτρίνη έχει ως αποτέλεσμα να βελτιώνει τα φαρμακευτικά χαρακτηριστικά του, όπως έχει σημειωθεί. Παρακάτω αναφέρονται αναλυτικότερα ορισμένα πλεονεκτήματα της χρήσης του συμπλόκου με β -CD για την καλύτερη μεταφορά του φαρμάκου.

Αρχικά, έχουμε ενίσχυση της διαλυτότητας. Δηλαδή ένα σχετικά υδρόφοβο μόριο (όπως είναι η FLU που αναφέρθηκε και [προηγούμενος](#)) παγιδεύεται στο εσωτερικό της κοιλότητας της κυκλοδεξτρίνης, με αποτέλεσμα οι υδρόφοβες χαρακτηριστικές ομάδες να είναι εγκλωβισμένες (αυτό συμβαίνει και στις προσομοιώσεις που ακολουθούν, όπως θα φανεί στα [αποτελέσματα](#)) και να έχουμε εν τέλει ένα υδατοδιαλυτό σύμπλοκο κυκλοδεξτρίνης το οποίο μεταφέρεται ευκολότερα σε υδατικό περιβάλλον [20,21]. Πέρα από την ενίσχυση της διαλυτότητας, ο εγκλωβισμός ενός υδρόφοβου φαρμάκου σε ένα υδρόφιλο μέσο, ενισχύει και τη βιοδιαθεσιμότητά του (το κλάσμα της ποσότητας φαρμάκου που λήφθηκε που καταφέρνει να φτάσει στο σημείο δράσης του [22]). Και αυτό επιτυγχάνεται, μέσω των καλύτερων συνθηκών μεταφοράς φαρμάκου, αλλά και επειδή τα υδρόφοβα μόρια έχουν την τάση να αυτο-οργανώνονται (υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις), για να ελαττώσουν την επαφή με τα μόρια νερού. Έτσι και τα υδρόφοβα μόρια φαρμάκων σε υδατικά περιβάλλοντα έχουν την τάση να συσσωματώνονται/κρυσταλλώνονται σε τέτοιες δομές, φαινόμενο που η συμπλοκοποίηση με την κυκλοδεξτρίνη θα αποτρέψει σε μεγάλο βαθμό [20,23]. Επίσης, η εν λόγω συμπλοκοποίηση αυξάνει τη χημική, φυσική και θερμική σταθερότητα του φαρμάκου. Επί παραδείγματι ένα μόριο φαρμάκου ενδεχομένως να είναι ευαίσθητο προς αποδόμηση όταν εκτεθεί σε περιβάλλον παρουσία οξυγόνου, νερού, θερμότητας, ραδιενέργειας κλπ διότι πυροδοτούνται οι κατάλληλες χημικές αντιδράσεις αποδόμησής του. Όμως, όταν το φάρμακο βρίσκεται στην κοιλότητα της κυκλοδεξτρίνης, τα διαχυτικά φαινόμενα για τις αντιδράσεις αυτές καθίστανται πολύ δυσκολότερα, με αποτέλεσμα να προστατεύεται το φάρμακο και να ενισχύεται η σταθερότητά του [20,24]. Τέλος, η συμπλοκοποίηση με μία κυκλοδεξτρίνη δύναται να καλύψει τυχόν δυσάρεστες οσμές και γεύσεις που πιθανόν να έχει το φάρμακο στην ελεύθερη μορφή του [20]. Η συμπλοκοποίηση παίζει, επίσης, σημαντικό ρόλο και στην Ελεγχόμενη Αποδέσμευση Φαρμάκου, σύμφωνα με την οποία παρατείνεται η αποδέσμευση του φαρμάκου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το φαρμακευτικό όφελος της διεργασίας αυτής φαίνεται γραφικά στο διάγραμμα 1

Από τα παραπάνω, κύριο ρόλο παίζει η Ελεγχόμενη Αποδέσμευση Φαρμάκου και η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας. Όσον αφορά τη βιοδιαθεσιμότητα πρόκειται για μια σημαντική έννοια της Φαρμακοκινητικής η οποία συνοψίζει στην τιμή της πολλούς παράγοντες από την απορρόφηση έως και την κατανομή του φαρμάκου ύστερα από τη λήψη του από τον ασθενή. Μία προσπάθεια ομαδοποίησης των

παραγόντων αυτών είναι οι εμπειρικοί κανόνες των 5 του Lipinski οι οποίοι βασίζονται στην αναγνώριση ότι τα περισσότερα στοματικά φάρμακα είναι σχετικά μικρά και λιπόφιλα μόρια [25,26]. Αναλυτικά, οι εν λόγω κανόνες υπαγορεύουν ότι όταν ένα φάρμακο έχει α) μοριακό βάρος άνω των 500 Da, β) λογαριθμικό συντελεστή κατανομής σε διάλυμα οκτανόλης προς νερού, logP (ορισμός υδροφοβικότητας) άνω του 5, γ) περισσότερους από 5 δότες δεσμών υδρογόνου και δ) 10 δέκτες τότε λογικά θα έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα υπό στοματική χορήγηση (στοματικά χορηγείται και το Prozac που περιέχει την FLU). Η FLU παρόλο που ικανοποιεί όλα τα κριτήρια, είναι ένα αρκετά υδρόφοβο μόριο, όπως έχει αναφερθεί. Τότε, σε αυτή την περίπτωση η συμπλοκοποίηση με κυκλοδεξτρίνες βελτιώνει το κομμάτι της διαλυτότητας, ενώ δεν επηρεάζει τη διαπερατότητα της FLU στη μεμβράνη [27]. Εφόσον ο σκοπός ήταν η ενίσχυση της διαλυτότητας και όχι της διαπερατότητας, βελτιώνεται συνολικά κι η βιοδιαθεσιμότητα. Όμως, οι κυκλοδεξτρίνες με τη σειρά τους ικανοποιούν μόνο το κριτήριο της διαλυτότητας (η β-CD έχει διαλυτότητα στο νερό ίση με 18.5 g/L [15] ενώ συγκριτικά υπενθυμίζεται ότι η FLU είχε 0.0017 mg/mL ή 0.0017 g/L, δηλαδή 4 τάξεις μεγέθους μικρότερη της β-CD) καθώς το εξωτερικό τους είναι υδρόφιλο, αλλά συνάπτουν πολλούς δεσμούς υδρογόνου και είναι πολύ ογκώδη μόρια με μεγάλα μοριακά βάρη. Άρα δε διαπερνούν αυτά τις μεμβράνες, αλλά βοηθούν την άφιξη του υδρόφοβου φαρμάκου σε αυτές, χωρίς να επιδρούν στη διαπερατότητά του. Και αυτό συμβαίνει χάρη στην υδρόφοβη κοιλότητά τους.



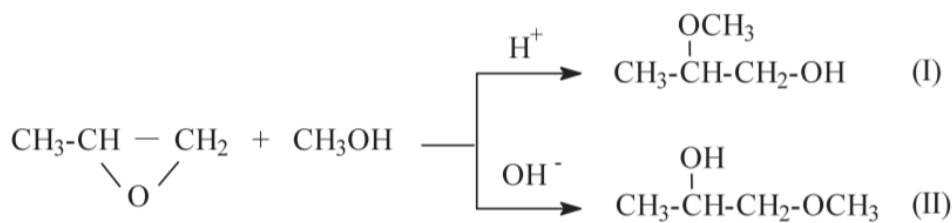
Διάγραμμα 1: [28] Ιδανικό διάγραμμα συγκέντρωσης φαρμακευτικής ουσίας στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου. Πρόκειται για ένα σημαντικό διάγραμμα στα πλαίσια της Φαρμακοκινητικής, δηλαδή της μελέτης της απορρόφησης, μεταφοράς και διανομής του φαρμάκου από τη στιγμή που θα ληφθεί από τον ασθενή.

Η γενική συμπεριφορά είναι αρχικά η συγκέντρωση να αυξάνεται με το χρόνο από το μηδέν, επειδή σταδιακά διαλύεται το φάρμακο μέχρις ότου φτάσει μια μέγιστη τιμή στο αίμα. Τότε, αρχίζει να μειώνεται, επειδή αντιδρά «προσφέροντας» τη φαρμακευτική του δράση. Η αριστερή καμπύλη ξεκινά αμέσως και αφορά τη μη τροποποιημένη λήψη. Η δεξιά είναι εκείνη που αντιστοιχεί στην ελεγχόμενη/τροποποιημένη αποδέσμευση, όπου παρατείνεται ο χρόνος δράσης, καθώς ξεκινά από μεταγενέστερο χρόνο η αύξηση της συγκέντρωσής του, άρα και η χρονική διάρκεια δραστηριότητας.

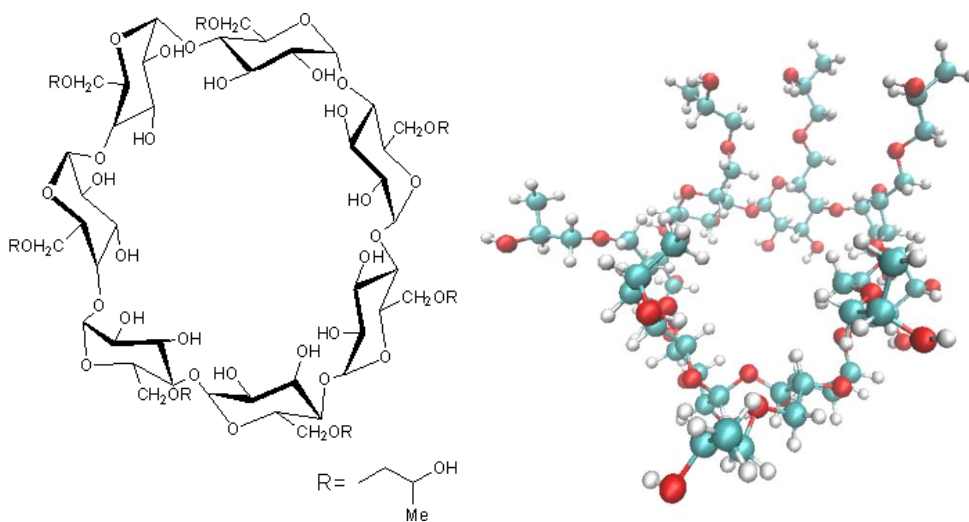
1.1.2.4. 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη

Στα πλαίσια της Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης Φαρμάκου στη φαρμακευτική χημεία των κυκλοδεξτρινών, είναι σύνηθες να χρησιμοποιείται ένα παράγωγο μιας κυκλοδεξτρίνης, παρά μια καθαρή. Το παράγωγο περιέχει τουλάχιστον μία υποκατάσταση σε κάποια ομάδα του μορίου, τυχαία ή επιλεγμένη. Στις προσομοιώσεις που ακολουθούν χρησιμοποιείται η 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη (2-HydroxyPropyl-β-CycloDextrin, HP-β-CD) η οποία έχει βρεθεί ότι έχει μεγαλύτερη διαλυτότητα στο νερό από την β-CD και μικρότερη τοξικότητα [29-31]. Η σύνθεση του μορίου αυτού προκύπτει από αντιδράσεις συμπύκνωσης των υδροξυλομάδων της β-CD με το προπυλενοξείδιο. Αναλυτικότερα, η β-CD διαθέτει 7 κύριες και 14 δευτερεύουσες υδροξυλομάδες, δηλαδή συνολικά διαθέτει 21 πιθανά κέντρα τέτοιων αντιδράσεων συμπύκνωσης, άρα και αντίστοιχου βαθμού υποκατάστασης. Εν προκειμένω, έχουν υποκατασταθεί όλες οι 7 κύριες υδροξυλομάδες. Η προαναφερθείσα αντίδραση είναι μια γνωστή αντίδραση στην Οργανική Χημεία και φαίνεται σχηματικά για την απλούστερη περίπτωση αλκοόλης που είναι η μεθανόλη στην εικόνα 4, ενώ στις εικόνες 5 έχουμε απεικονίσεις του μορίου της HP-β-CD.

Η υποκατάσταση μπορεί να προσφέρει στο εκάστοτε φαρμακολογικό σύστημα αρκετά προτερήματα και παρακάτω θα αναφερθούν δύο σημαντικά από αυτά. Αρχικά, είναι γνωστό ότι η β-CD παρουσιάζει το αρνητικό φαινόμενο διαλυτότητας, σύμφωνα με το οποίο έχει μια τάξη μεγέθους μικρότερη τιμή διαλυτότητας από τις α και γ (145 και 232 έχουν οι α-CD και γ-CD, ενώ η β-CD έχει 18.5 σε g/L στους 25°C [15]). Αυτό πιθανόν να δημιουργεί προβλήματα και στη μεταφορά του εκάστοτε υδρόφοβου φαρμάκου με το οποίο θα είναι συμπλοκοποιημένη, συνεπώς μία γνωστή τακτική είναι η προσθήκη υδρόφιλων υποκαταστάσεων, για να αυξήσουν τη διαλυτότητα του μορίου [32]. Το άλλο σημαντικό προτέρημα είναι η Ελεγχόμενη Αποδέσμευση Φαρμάκου που αναφέρθηκε προηγουμένως. Οι εργασίες [33-35] είναι μερικές χαρακτηριστικές που αποδεικνύουν ότι η συμπλοκοποίηση ενός φαρμάκου με ένα παράγωγο μιας κυκλοδεξτρίνης αυξάνει το χρόνο απελευθέρωσης του φαρμάκου. Συγκεκριμένα, στην [33] δειχθηκε η αύξηση του χρόνου δράσης της νιφεδιπίνης όταν είναι συμπλοκοποιημένη με HP-β-CD σε σχέση με την καθαρή νιφεδιπίνη. Στην [34] εκτός των άλλων συγκρίθηκε ο χρόνος απελευθέρωσης της πιρετανίδης όταν συμπλοκοποιούταν με β-CD, HP-β-CD και διμεθυλο-β-κυκλοδεξτρίνη. Καλύτερες επιδόσεις (μεγαλύτερους χρόνους απελευθέρωσης) έδωσαν με φθίνουσα σειρά η διμεθυλο-β-κυκλοδεξτρίνη, η HP-β-CD και τελευταία η καθαρή β-CD. Στην [35] συγκρίθηκαν οι χρόνοι αποδέσμευσης διλτιαζέμης όταν εισάγεται καθαρή, συμπλοκοποιημένη με διαίθυλο-β-κυκλοδεξτρίνη και τριαίθυλο-β-κυκλοδεξτρίνη. Καλύτερες επιδόσεις έδειξαν, με φθίνουσα σειρά, η τριαίθυλο-β-κυκλοδεξτρίνη, η διαίθυλο-β-κυκλοδεξτρίνη και το μικρότερο χρόνο αποδέσμευσης η καθαρή διλτιαζέμη. Οι παραπάνω μελέτες καταδεικνύουν ότι η υποκατάσταση της β-CD ασκεί θετική φαρμακευτική επίδραση στα πλαίσια της Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης Φαρμάκου. Οπότε πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις της FLU και παρουσία της HP-β-CD σε υδατικό περιβάλλον.



Εικόνα 4: [36] Αντίδραση συμπύκνωσης μεταξύ του οξειδίου του προπυλενίου (αριστερό αντιδρών) και της μεθανόλης (δεξί αντιδρών) σε όξινο και βασικό καταλυτικό περιβάλλον. Η αντίδραση που αφορά τη δική μας περίπτωση με την HP-β-CD είναι η (II), δηλαδή σε βασικό περιβάλλον. Αυτή η αντίδραση συμβαίνει συνολικά 7 φορές, σε κάθε μία κύρια υδροξυλομάδα, άρα αντί για την ομάδα -CH₃ της μεθανόλης, εδώ έχουμε R-OH, όπου το R είναι όλη η υπόλοιπη β-CD, ώστε R-OH να είναι η β-CD. Τότε το προϊόν στην (II) θα ήταν το ίδιο με τη διαφορά ότι δεξιά από το αιθερικό οξυγόνο θα είχαμε R αντί ξανά για την ομάδα -CH₃. Δηλαδή πλέον η κυκλοδεξτρίνη θα είναι ίδια μόνο που το υδροξύλιο εκείνο θα έχει αντικατασταθεί από μία 2-υδροξυ-προπυλομάδα.



Εικόνα 5: (α)-αριστερά: Το μόριο της HP-β-CD στο οποίο γίνονται και οπτικά σαφείς οι υποκαταστάσεις στις κύριες υδροξυλομάδες της αμιγούς β-CD και (β)-δεξιά: Το μόριο της HP-β-CD από εικόνα μοριακής οπτικοποίησης.

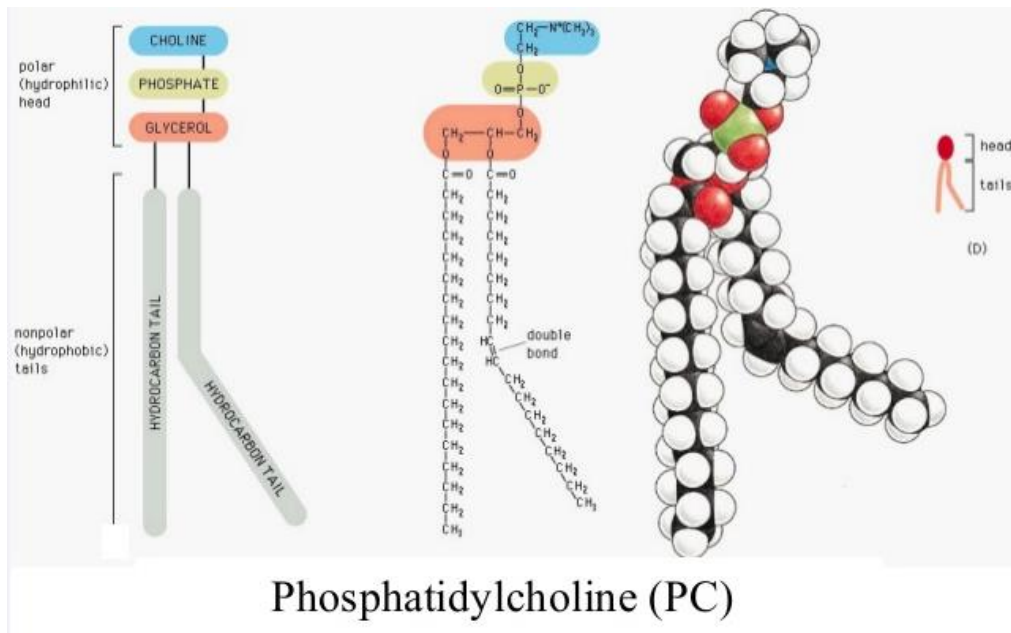
1.1.3. Λιπιδική μεμβράνη από διπλοστιβάδες DPPC

1.1.3.1. Βιολογία λιπιδικών μεμβρανών

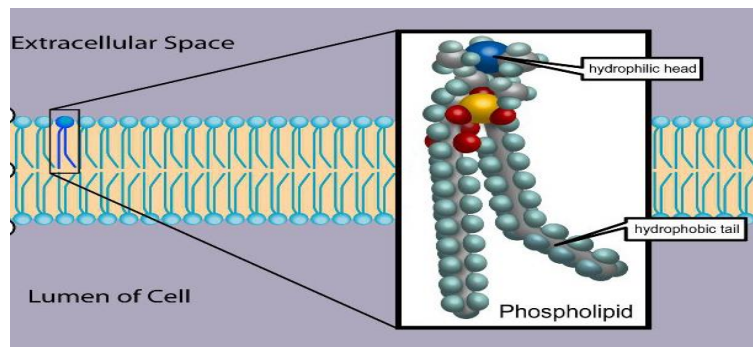
Τα λιπίδια αποτελούν μία από τις βασικές κατηγορίες βιολογικών μακρομορίων (ακολουθούν τα νουκλεϊκά οξέα, οι πρωτεΐνες και οι υδατάνθρακες). Το σημαντικότερο στοιχείο στα μόρια αυτά είναι τα λιπαρά οξέα τα οποία είναι μακριές υδρογονανθρακικές αλυσίδες με μία καρβοξυλομάδα στο άκρο τους. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι όλα τα λιπίδια έχουν σίγουρα ένα υδρόφοβο κομμάτι στο μόριό τους. Στην πραγματικότητα ένα λιπίδιο θα είναι είτε υδρόφοβο, είτε αμφίφιλο μόριο ως προς τη συμπεριφορά του σε ένα υδατικό διάλυμα, μιας και η υδροφοβικότητά του έχει εξασφαλιστεί από τις υδρογονανθρακικές

αλυσίδες (και η υδροφιλία εξασφαλίζεται από τυχόν υδρόφιλες χαρακτηριστικές ομάδες που δύνανται να διαθέτουν τα μόρια αυτά). Συγκεκριμένα, τις κυτταρικές μεμβράνες τις αποτελούν κατά κύριο λόγο τα φωσφολιπίδια, εξαιτίας της αμφιφιλικής τους φύσης.

Όλος ο Ενδοκυττάριος Χώρος είναι ουσιαστικά ένα υδατικό διάλυμα (η λεγόμενη κυτοσόλη [37]), όπως και ο Εξωκυττάριος. Συνεπώς, υπάρχει η ανάγκη να διαχωρίζονται αυτοί οι δύο ρευστοί χώροι, προκειμένου ένα κύτταρο να διατηρεί τη χημική του σύσταση η οποία συνδέεται με την πραγματοποίηση όλων των απαραίτητων βιοχημικών του λειτουργιών, και να αλληλεπιδρά επιλεκτικά με το εξωτερικό περιβάλλον του, μέσω ανταλλαγής διαφόρων συστατικών (κατά γενικό κανόνα εισαγωγή θρεπτικών συστατικών και εξαγωγή κυτταρικών αποβλήτων). Ο διαχωρισμός αυτός επιτυγχάνεται μέσω των λιπιδικών μεμβρανών και πολλές φορές με τη βοήθεια κατάλληλων πρωτεϊνών μεταφοράς. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι λιπιδικές μεμβράνες αποτελούνται κυρίως από φωσφολιπίδια. Η μοριακή τους δομή είναι τέτοια, ώστε να μπορούμε να θεωρήσουμε ότι αποτελούνται από μία υδρόφιλη κεφαλή και ένα ζεύγος υδρόφοβων αλυσίδων (ουρών), για παράδειγμα η φωσφατιδυλοχολίνη (μία τέτοια είναι και η διπλοστιβάδα που επιλέχτηκε στην εργασία αυτή) που έχει ως υδρόφιλη κεφαλή ένα μικρό μόριο χολίνης συνδεδεμένο με μια φωσφορική ομάδα (βλ. εικόνα 6) [38]. Όταν ένα αμφίφιλο μόριο αυτής της χημείας εισάγεται σε ένα υδατικό διάλυμα, έχει την τάση να διαμορφώνει κλειστές δομές, με τρόπο τέτοιο ώστε στο εσωτερικό τους να βρίσκονται οι υδρόφοβες αλυσίδες και στο εξωτερικό τους, το οποίο έρχεται σε άμεση επαφή με το υδατικό διάλυμα, να βρίσκονται οι υδρόφιλες κεφαλές, εφόσον σχηματίζουν ευνοϊκές αλληλεπιδράσεις με το νερό. Έτσι, η τελική δομή που λαμβάνουν στο χώρο είναι της διπλοστιβάδας (γενικά οι διπλοστιβάδες μπορούν να έχουν διάφορες γεωμετρίες στο χώρο, όπως είναι οι επίπεδες ή οι κλειστές σφαιρικές που είναι τα κυστίδια ή λιποσώματα αν αυξηθεί περαιτέρω το μέγεθος). Πρόκειται για ένα στρώμα λιπιδίων πάχους γύρω στα 5 nm [38,39] (άρα γύρω στα 50 άτομα), όπου εκατέρωθεν αυτού προεξέχουν οι υδρόφιλες κεφαλές και στο εσωτερικό βρίσκονται οι υδρόφοβες ουρές (βλ. εικόνα 7). Τέλος, όσον αφορά τη σύσταση των κυτταρικών μεμβρανών, αξίζει να αναφερθεί πως μολονότι η λιπιδική διπλοστιβάδα είναι το βασικό συστατικό της δομής τους, παρεμβάλλονται και άλλα βιομόρια, σημαντικά για την πραγματοποίηση των κυτταρικών λειτουργιών με κύρια παραδείγματα να αποτελούν οι πρωτεΐνες, μέσω των οποίων γίνεται κατά κύριο λόγο η μεμβρανική μεταφορά διαφόρων συστατικών εντός και εκτός του κυττάρου, και οι υδατάνθρακες οι οποίοι προστατεύουν την κυτταρική επιφάνεια από μηχανικές βλάβες, παρέχουν την απαραίτητη λείανση στην επιφάνεια του κυττάρου και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση των κυττάρων μεταξύ τους [38].



Εικόνα 6:[38] Η φωσφατιδυλοχολίνη είναι το πιο κοινό φωσφολιπίδιο της κυτταρικής μεμβράνης. Αριστερά φαίνονται ποιοτικά τα πέντε τμήματα στα οποία χωρίζεται το εν λόγω μόριο. Ένα μόριο χολίνης, μία φωσφορική ομάδα και ένα μόριο γλυκερόλης, που μαζί απαρτίζουν την υδρόφιλη κεφαλή και τις δύο υδρογονοανθρακικές ουρές που αποτελούν το υδρόφοβο τμήμα του μορίου. Η δεύτερη εικόνα δείχνει τις πέντε περιοχές αυτές (άρα και όλο το μόριο τελικά) ως προς τους χημικούς τους τύπους. Η τρίτη εικόνα δείχνει το χωροπληρωτικό μοντέλο του μορίου αναπαριστώντας τα άτομά του ως σφαίρες. Τέλος, στο δεξί σχήμα φαίνεται απλοϊκά το γεγονός ότι τελικά όλη αυτή η χημική δομή έχει σαν αποτέλεσμα να παραγάγει ένα μόριο που να έχει μία υδρόφιλη κεφαλή και δύο υδρόφοβες ουρές, οι οποίες αποκλίνουν στα σημεία των ακόρεστων δεσμών.



Εικόνα 7: Σχηματική απεικόνιση λιπιδικής μεμβράνης-διπλοστιβάδας. Επίσης, φαίνεται και η διάταξη στο χώρο που έχουν λάβει τα μόρια φωσφολιπιδίων, όπου οι υδρόφοβες ουρές βρίσκονται μέσα στην κλειστή διάταξη και οι υδρόφιλες κεφαλές αλληλεπιδρούν εννοϊκά με το εσωτερικό και το εξωτερικό υδατικό περιβάλλον του κυττάρου.

1.1.3.2. Αυθόρμητος σχηματισμός διπλοστιβάδας στο υδατικό διάλυμα και δυνατές εσωτερικές κινήσεις της

Ο σχηματισμός των λιπιδικών διπλοστιβάδων κατά την εισαγωγή των αμφίφιλων μορίων σε πολικό διαλύτη είναι μια διεργασία που συμβαίνει αυθόρμητα, σε στάδια και βασίζεται στις διαμοριακές δυνάμεις που αναπτύσσουν τα αμφίφιλα

μόρια μεταξύ τους και, καθώς και τα μόρια του διαλύτη και τα μόρια του διαλύτη μεταξύ τους, αλλά και σε εντροπικούς παράγοντες.

Όταν εισάγονται αυτά τα μόρια σε πολικό διαλύτη (εν προκειμένω νερό) έχουν την τάση να συσσωρεύονται μεταξύ τους αυθόρμητα, προκειμένου τα υδρόφοβα τμήματα να αποφεύγουν την άμεση επαφή με τα μόρια νερού, ενώ τα υδρόφιλα να είναι σε επαφή με αυτό. Ο λόγος είναι ότι τα υδρόφιλα τμήματα είναι πολωμένα ή πολώσιμα, με αποτέλεσμα να αλληλεπιδρούν ελκτικά με τα μόρια του νερού, μέσω δυνάμεων διπόλου–διπόλου ή διπόλου–επαγόμενου διπόλου, αντίστοιχα, ή και με πολύ σημαντικούς δεσμούς υδρογόνου. Όμως, τα υδρόφοβα τμήματα, λόγω της μη πολικότητάς τους, δεν μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου ή πολικές δυνάμεις με τα μόρια νερού, με αποτέλεσμα να μην είναι ευνοϊκή η αλληλεπίδρασή τους. Έτσι, καταλήγουν να κλείνονται στο εσωτερικό αυτών των δομών (πέρα από την ενθαλπική συνιστώσα που περιγράφηκε με τις αλληλεπιδράσεις, αυτή η «συσσώρευση» των υδρόφοβων αυξάνει και την εντροπία των απεικονίσεων [39]) και να τις σταθεροποιούν, μέσω των υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων. Το φαινόμενο αυτό λέγεται αυτοσυγκρότηση ή αυτοσυναρμογή (self-assembly) [39] και είναι το πρώτο στάδιο από το οποίο περνούν τα αμφίφιλα μόρια σε ένα υδατικό περιβάλλον. Πρόκειται για ένα αρκετά συνηθισμένο φαινόμενο στη νανοκλίμακα που συμβαίνει αυθόρμητα και διέπεται από τις δυνάμεις και τα επιμέρους φαινόμενα στα επίπεδα εκείνα. Η αυτοσυγκρότηση μπορεί επίσης να οριστεί και ως η παραγωγή τάξης στα συστήματα συστατικών με μέγεθος nm έως mm (αυτοσυγκρότηση μεσοκλίμακας) [40].

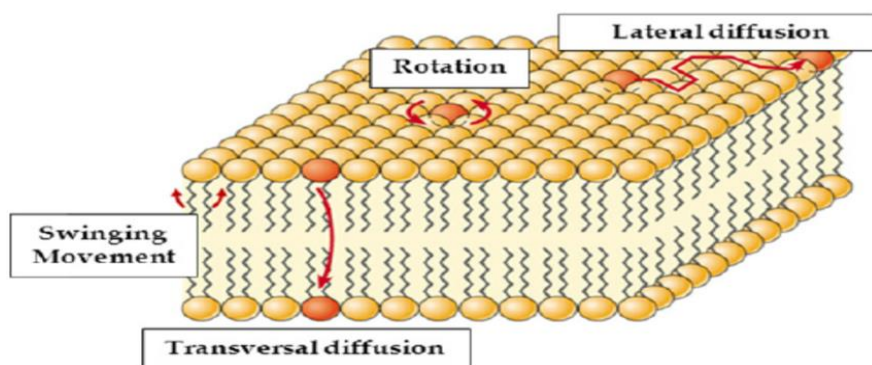
Με αυτό τον τρόπο σχηματίζεται αρχικά ένα κολλοειδές διάλυμα ή φάση διασποράς. Ένα κολλοειδές διάλυμα είναι αυτό στο οποίο έχουν διασπαρθεί τα μόρια σε συσσωματώματα και έχουν σχηματίσει σωματίδια τα οποία είναι αρκετά μικρά, ώστε να μην καθιζάνουν, λόγω της βαρύτητάς τους. Αντιθέτως, είναι διασκορπισμένα σε μία φάση, λόγω της θερμικής κίνησης Brown [40] (χαρακτηριστική στις μεσοσκοπικές τάξεις μεγέθους) και δομούν μία κολλοειδή διασπορά. Σε αυτή τη φάση τα σωματίδια αυξάνουν σταδιακά το μέγεθός τους, διότι κατά αυτό τον τρόπο μειώνουν την ελεύθερη ενέργειά τους, διότι μειώνεται η επιφάνεια ανά όγκο (η επιφάνεια είναι ανάλογη με το τετράγωνο ενός χαρακτηριστικού μήκους, ενώ ο όγκος με τον κύβο, άρα ο εν λόγω λόγος είναι αντιστρόφως ανάλογος με το μήκος αυτό, άρα μειώνεται με την αύξηση του μεγέθους του σωματιδίου). Όμως οι επιφάνειες γενικά είναι ενεργειακά «φορτισμένες» σε σχέση με τα εσωτερικά σημεία, λόγω της μη μηδενικής συνισταμένης δύναμης που ασκείται στα επιφανειακά μόρια από τα εσωτερικά. Αυξάνοντας ολοένα τη συγκέντρωση των λιπιδίων, σε ένα κρίσιμο σημείο θα σχηματιστούν τα μικκύλια. Τα μικκύλια είναι υπερμοριακές δομές σε διαστάσεις κολλοειδούς, όπου οι υδρόφοβες ουρές τους τείνουν να συσσωρευτούν και οι υδρόφιλες κεφαλές παρέχουν προστασία έχοντας σχηματίσει τις λεγόμενες μονοστιβάδες. Η συγκέντρωση αυτή λέγεται Κρίσιμη Συγκέντρωση Μικκυλίων (Critical Micelle Concentration, CMC) και είναι αυτή που πρέπει να ξεπεραστεί, ώστε τα λιπίδια (και οποιοδήποτε αμφίφιλο μόριο) να σχηματίσουν μικκύλια. Επίσης, χρειάζεται να ξεπεραστεί και κάποια θερμοκρασία, η θερμοκρασία Krafft. Η θερμοκρασία Krafft είναι η ελάχιστη δυνατή θερμοκρασία στην οποία είναι θερμοδυναμικά δυνατός ο σχηματισμός μικκυλίου. Δηλαδή σε θερμοκρασίες

μικρότερες του σημείου Krafft δεν ορίζεται CMC. Ο λόγος που υπάρχει ένα κάτω φράγμα στη θερμοκρασία σχηματισμού μικκυλίου είναι πως κάτω από αυτήν, η θερμική κίνηση δεν είναι αρκετά ισχυρή, ώστε να προκαλέσει μερική ή ολική κατάρρευση της κρυσταλλικής δομής, συνεπώς και ανασυγκρότηση των σωματιδίων σε μικκύλια. Οι δυνάμεις που συγκρατούν μία κρυσταλλική ή ημικρυσταλλική φάση είναι σχετικά ισχυρές και σπάνε με την αύξηση της θερμοκρασίας, αφού προσδίδεται θερμική ενέργεια και τα σωματίδια δύνανται να διαφεύγουν από τα πηγάρια δυναμικής ενέργειας των δυνάμεων αυτών. Επίσης, η αυξημένη θερμοκρασία είναι σε θέση να ενεργοποιήσει και τη διάχυση των σωματιδίων, ώστε να ανασυγκροτηθούν κατάλληλα και να σχηματίσουν τα μικκύλια ή μονοστιβάδες. Έτσι, η θερμοδυναμική φάση του συστήματος αυτού φαίνεται να εξαρτάται από ορισμένες εντατικές παραμέτρους, όπως είναι η θερμοκρασία ή/και η συγκέντρωση (εάν η θερμοκρασία είναι η μόνη παράμετρος που καθορίζει τη θερμοδυναμική φάση, έχουμε θερμοτροπικούς υγρούς κρυστάλλους, αλλά εάν παίζει ρόλο και η συγκέντρωση των μικκυλίων, τότε έχουμε λυοτροπικούς υγρούς κρυστάλλους). Όμως οι μεμβράνες της εργασίας αυτής δε βρίσκονται στο στάδιο των μικκυλίων, αλλά έχουμε διπλοστιβάδες. Έτσι, κάποια μικκύλια σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από την CMC σχηματίζουν εκτεταμένα παράλληλα φύλλα πάχους δύο μορίων, που ονομάζονται επίπεδες διπλοστιβάδες ή φυλλίδια (lamellae) [39]. Γενικότερα, μία εναλλακτική ερμηνεία του φαινομένου της αυτοσυγκρότησης υδρόφοβων ή αμφίφιλων μορίων σε πολικό (υδατικό εδώ) διαλύτη είναι ότι αποτελεί αποτέλεσμα της διάλυσης ενός πολυμερούς σε «κακό διαλύτη». Ένας κακός διαλύτης είναι αυτός ο οποίος δεν είναι σε θέση να αναπτύξει ισχυρές διαμοριακές αλληλεπιδράσεις με τα μακρομόρια που πρόκειται να διαλυθούν. Τότε, το συνολικό δυναμικό που βιώνουν τα μονομερικά τμήματα του πολυμερούς ευνοεί το πλησίασμά τους, αφού έτσι αποφεύγουν την επαφή με τα μόρια διαλύτη. Έτσι, σχηματίζονται κλειστές δομές. Και πράγματι τα λιπίδια έχουν πολυμερική ή ολιγομερική φύση και δεν παρουσιάζουν ευνοϊκές αλληλεπιδράσεις με τα μόρια νερού.

Η γεωμετρία των μορίων των λιπιδίων στο χώρο, καθώς και οι αλληλεπιδράσεις τους παρέχουν μερικές σημαντικές ιδιότητες σε αυτά που τα καθιστούν κατάλληλα να εκτελέσουν τους εκάστοτε βιοχημικούς τους ρόλους, καθώς και την κατάλληλη φυσικοχημεία που τα περιγράφει, ώστε να μπορούν να λειτουργήσουν ως φυσικά υπόβαθρα στα οποία προσκολλώνται και εισχωρούν τα μόρια φαρμάκων. Η τελευταία αυτή ιδιότητα θα μελετηθεί στις προσομοιώσεις που ακολουθούν. Παρακάτω θα σχολιαστούν μερικές εκ των ιδιοτήτων των λιπιδίων.

Όπως έχει αναφερθεί, στο εξωτερικό εκατέρωθεν της διπλοστοιβάδας υπάρχει νερό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η μετανάστευση των λιπιδίων της μεμβράνης προς την εξωτερική περιοχή. Και είναι ενεργειακά πολύ ευκολότερο να κινούνται στο επίπεδο της διπλοστοιβάδας. Δηλαδή, τα λιπίδια της μεμβράνης έχουν διαθέσιμη μόνο την πλευρική διάχυση (ανταλλαγή θέσεων μεταξύ δύο μορίων λιπιδίων εντός της μεμβράνης), περιστροφή των υδρόφοβων ουρών και κάμψη αυτών. Και ενεργειακά δύσκολη είναι η εγκάρσια διάχυση (“flip-flop”) κάθετα στο επίπεδο της μεμβράνης και για το λόγο αυτό συμβαίνει σπάνια (της τάξης μεγέθους των εβδομάδων [41]). Τα παραπάνω φαίνονται σχηματικά στην εικόνα 8. Επίσης, η εγκάρσια μετάβαση μεταξύ των δύο στοιβάδων δεν είναι δύσκολη μόνο για τα μόρια

που απαρτίζουν τη διπλοστιβάδα, αλλά και για ξένα μόρια εντός αυτής. Οι εργασίες [42-44] αποτελούν μερικά παραδείγματα, όπου εκτός των άλλων πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής σε φάρμακα εντός τέτοιων διπλοστιβάδων και στους χρόνους της νανοκλίμακας δεν παρατηρήθηκε κάποια εγκάρσια μετάβαση των προς εξέταση φαρμάκων, γεγονός που καταδεικνύει τη δυσκολία και τη σπανιότητα του φαινομένου αυτού.



Εικόνα 8: [45] Επιτρέπονται οι ταλαντωτικές και περιστροφικές κινήσεις και πλευρικές διαχύσεις οι οποίες ενεργοποιούνται από τη θερμική κίνηση. Ωστόσο, το ενεργειακό φράγμα για την εγκάρσια διάχυση είναι μεγάλο.

Ποσοτικά, στην υγροκρυσταλλική φάση έχει βρεθεί ότι οι υδρογονοανθρακικές ουρές περιστρέφονται με συχνότητα γύρω στις 500 στροφές το δευτερόλεπτο ($f=500$ Hz) υπό συνήθεις συνθήκες [38]. Ενώ για την πλευρική διάχυση έχει βρεθεί ότι ένα μόριο λιπιδίου δύναται να διανύσει περίπου 2 μm το δευτερόλεπτο ($u=2$ $\mu\text{m/s}$) [38].

1.1.3.3. Θερμοδυναμική των διπλοστιβάδων

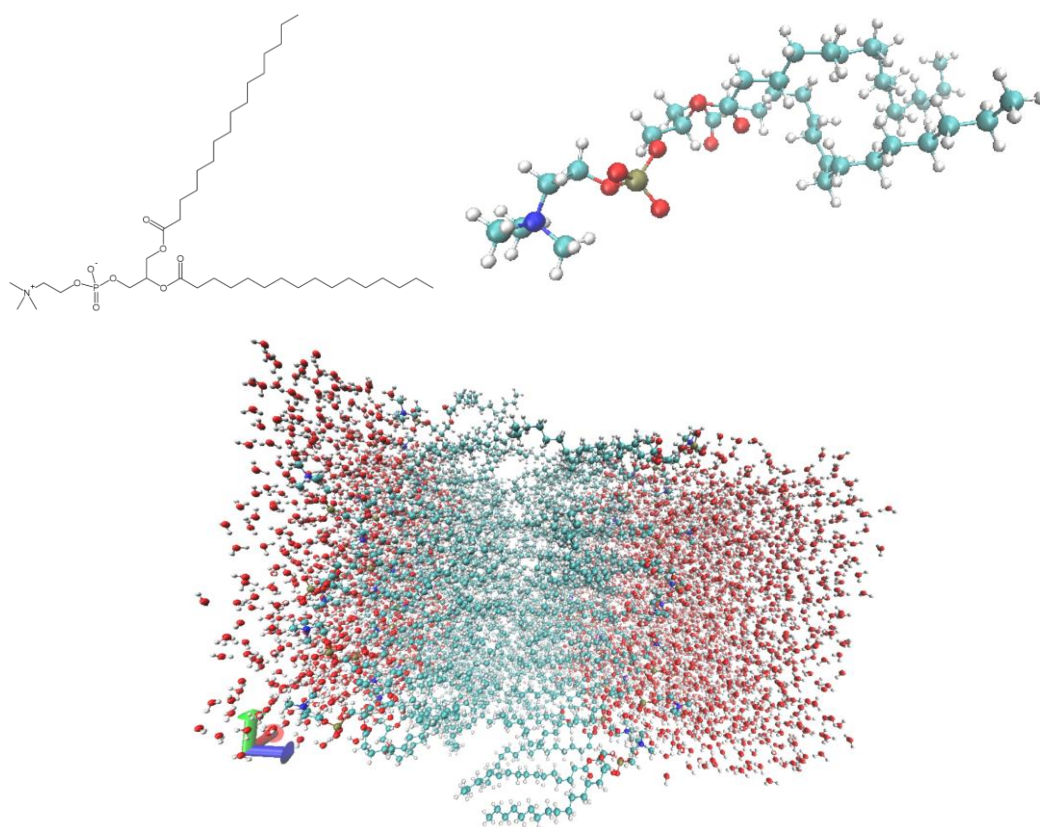
Σύμφωνα με τα [παραπάνω](#), φαίνεται ότι η εγκάρσια διάχυση είναι σχεδόν απαγορευτική στα λιπίδια, ενώ οι υπόλοιπες στο επίπεδο της μεμβράνης είναι σχεδόν πλήρως ελεύθερες. Στην υγροκρυσταλλική φάση γίνονται σχετικά πιο συχνά. Για το λόγο αυτό, οι λιπιδικές διπλοστιβάδες αποκαλούνται και διδιάστατα ρευστά στη φάση αυτή, καθώς υπάρχει ελευθερία ροής στις δύο διαστάσεις του επιπέδου της μεμβράνης και όχι στην τρίτη, την κάθετη προς αυτήν. Αναλυτικότερα, λόγω αυτής της διδιάστατης ρευστότητας, οι λιπιδικές μεμβράνες ανήκουν στην κατάσταση Υγρού Κρυστάλλου, συνεπώς πρόκειται για μοριακά στερεά Μαλακής Ύλης (Soft Matter), δηλαδή την κατηγορία εκείνη της στερεάς κατάστασης, όπου απουσιάζει η αυστηρή κρυσταλλικότητα-συμμετρία στη δομή [46]. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά της κατάστασης του Υγρού Κρυστάλλου είναι πως υπάρχει δυνατότητα ροής, όπως στα συνήθη ρευστά (μάλιστα οι μοριακές κινήσεις που λαμβάνουν χώρα σχετικά εύκολα από ενεργειακή άποψη μπορούν να συσχετιστούν με διεργασίες τυχαίου περιπάτου [47]), όμως, παρόλα αυτά, τα μόρια εμφανίζουν κάποια τάξη στις θέσεις

τους στο χώρο, όπως στα συνήθη κρυσταλλικά στερεά. Όσον αφορά τη φυσική κατάσταση αυτή, οι Υγροί Κρύσταλλοι κατατάσσονται σε θερμοτροπικούς και λυοτροπικούς. Στην πρώτη κατηγορία, ανήκουν τα υλικά τα οποία βρίσκονται στη φάση του υγρού κρυστάλλου υπό συγκεκριμένα θερμοκρασιακά εύρη, δηλαδή η μόνη παράμετρος που παίζει ρόλο στο σχηματισμό αυτής της κατάστασης είναι η θερμοκρασία. Ο λόγος είναι ότι σε υψηλές θερμοκρασίες, συμβαίνει έντονη θερμική κίνηση και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να καταρρέει η «κρυσταλλική»-τακτική διάταξη των μορίων στο χώρο, ενώ σε χαμηλές θερμοκρασίες δεν υπάρχει η δυνατότητα ροής και το υλικό τείνει να γίνει καθαρά κρυσταλλικό, άρα σε ακραίες θερμοκρασίες χάνεται μία εκ των δύο σημαντικών ιδιοτήτων, προκειμένου να χαρακτηριστεί η φάση ως υγροκρυσταλλική (ροή και μοριακή τακτικότητα). Στους λυοτροπικούς Υγρούς Κρυστάλλους, εκτός από τη θερμοκρασία, η φάση τους καθορίζεται και από τη συγκέντρωση των μορίων που την συγκροτούν. Έτσι, σε χαμηλές συγκεντρώσεις σχηματίζονται κολλοειδείς διασπορές, χωρίς να οδηγούν σε υγροκρυσταλλική φάση. Όπως αναλύθηκε και [προηγουμένως](#), τα λιπίδια ανήκουν ξεκάθαρα σε αυτή την κατηγορία, καθώς για αυτά ορίζονται αμφότερες οι ποσότητες CMC και θερμοκρασία Krafft. Μάλιστα, οι τιμές αυτές ορίζονται και για το DPPC και συγκεκριμένα έχει θερμοκρασία Krafft ίση με 42 °C [48] και CMC ίσο με 1.36 μM [49]. Ωστόσο, υπενθυμίζεται ότι στην εργασία αυτή τα λιπιδικά μόρια δε βρίσκονται στην κατάσταση των μικκυλίων, αλλά των επίπεδων διπλοστιβάδων, μιας και οι συγκεντρώσεις είναι αρκετά μεγαλύτερες του CMC (της τάξης του 1-10 mM, δηλαδή 3 με 4 τάξεις μεγέθους άνω του CMC), συνεπώς δε θα μας απασχολήσουν η θερμοκρασία Krafft και το CMC, μιας και αυτά αναφέρονται στα μικκύλια ή μονοστιβάδες DPPC. Έτσι, τα λιπίδια παρουσιάζουν μια τακτικότητα σε μοριακό επίπεδο, λόγω του σχηματισμού της διπλοστιβάδας, καθώς και ρευστότητα, λόγω της πλευρικής διάχυσης και των περιστροφών των αλυσίδων, όπως προαναφέρθηκε. Επίσης, στη ρευστότητα βοηθούν και τα μόρια διαλύτη (νερού εν προκειμένω) που διατάσσονται γύρω των δομών αυτών [50].

Για δεδομένο σύστημα λιπιδίου και διαλύτη ορίζεται ένα Διάγραμμα Φάσεων που, ανάλογα με τις τιμές που παίρνουν διάφορα εντατικά μεγέθη (θερμοκρασία, πίεση, συγκέντρωση), μας πληροφορεί για τη φάση στην οποία ανήκει το λιπίδιο και καθορίζει έτσι την πλήρη θερμοδυναμική που αφορά το σύστημα. Ένα συγκεκριμένο λιπίδιο μπορεί να προσλαμβάνει διάφορες φάσεις, αλλά οι δύο κύριες είναι η στερεή και η ρευστή ή, όπως συχνά λέγονται, η φάση γέλης (gel phase) και η υγροκρυσταλλική (liquid crystalline phase) αντίστοιχα. Οι δύο φάσεις αυτές αναφέρονται στην κινητικότητα που έχουν τα μεμονωμένα λιπίδια εντός της διπλοστιβάδας (στις δύο πλευρικές διαστάσεις, όπως έχει ήδη αναφερθεί). Έχοντας αναφερθεί σε αυτήν την κατάσταση της ύλης, αξίζει να σημειωθεί ότι στις μοριακές προσομοιώσεις που θα πραγματοποιηθούν, όλα τα λιπίδια ανήκουν εξ ολοκλήρου στην υγροκρυσταλλική φάση L_a . Όσον αφορά τη διαπερατότητα της λιπιδικής διπλοστιβάδας από ένα μικρό μόριο, αυτή φαίνεται να αυξάνεται καθώς μεταβαίνουμε από τη φάση γέλης στην υγροκρυσταλλική [51,52].

Η φάση γέλης συναντάται σε χαμηλές θερμοκρασίες και η υγροκρυσταλλική σε υψηλές. Θεωρητικά η μετάβαση μεταξύ των δύο συμβαίνει σε μια θερμοκρασία που είναι το ανάλογο της θερμοκρασίας τήξης στα συνήθη υλικά (σε ορισμένες

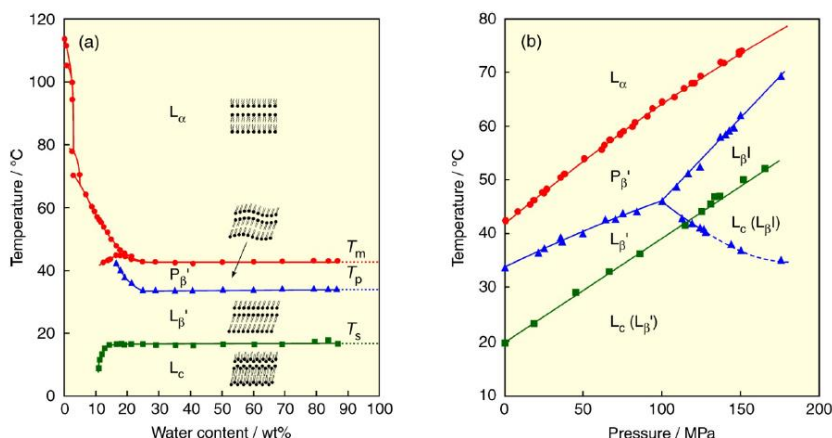
υγροκρυσταλλικές μεμβράνες έχουμε και μια ενδιάμεση φάση των δύο προαναφερθεισών που είναι η ripple phase, όπως συμβαίνει και στο DPPC). Έτσι, σε χαμηλές θερμοκρασίες η θερμική κίνηση δεν είναι αρκετά ισχυρή, ώστε να δημιουργήσει την απαιτούμενη ροή και το σύστημα θεωρείται gel. Όσον αφορά τη φαινομενολογία της Θερμοδυναμικής Μετάβασης Φάσης, θεωρείται ότι είναι πρώτης τάξης κατά Ehrenfest. Αυτό σημαίνει ότι κατά τη μετάβαση αυτή, η συνάρτηση ελεύθερης ενέργειας του συστήματος είναι συνεχής, ενώ οι πρώτες παράγωγοι αυτής είναι ασυνεχείς στο σημείο της μετάβασης. Δηλαδή αλλάζουν απότομα τιμές, με αποτέλεσμα και η αρχική και η τελική φάση να διαφοροποιούνται στις τιμές των συναρτήσεων αυτών. Αξίζει όμως να σχολιαστεί ότι συχνά στη βιβλιογραφία οι μεταβάσεις αυτές στα λιπίδια χαρακτηρίζονται ως μεταβάσεις ασθενώς πρώτης τάξης κατά Ehrenfest, λόγω των σχετικά μικρών θερμοτήτων (λανθανουσών) που παίρνουν τιμές 30-50 kJ/mol [53]. Αυτό συμβαίνει επειδή οι μοριακές δομές αυτές είναι πολύ πιο περίπλοκες από τα κοινά υλικά, με αποτέλεσμα η δομική αλλαγή κατά τη μετάβαση να είναι ηπιότερη και να μην έχουμε μετάβαση από την πλήρη κρυσταλλική τάξη (κρυσταλλικό στερεό) σε πλήρη κατάσταση ροής (συνηθισμένο ρευστό), αλλά από μία μερική κρυσταλλική τάξη σε μερική ροή, χωρίς να έχει χαθεί πλήρως η κρυσταλλικότητα.



Εικόνες 9: (α)-πάνω αριστερά: συντακτικός τύπος μορίου DPPC, (β)-πάνω δεξιά: εικόνα μοριακής οπτικοποίησης μιας αλυσίδας DPPC με το χρυσό άτομο να είναι ο φώσφορος και (γ)-κάτω: μια εικόνα μοριακής οπτικοποίησης του συστήματος DPPC/νερό, προκειμένου να φανεί η δομή της διπλοστοιβάδας από δύο μονοστοιβάδες. Οι εικόνες (α) και (β) μπορούν να συγκριθούν με την εικόνα 6 που αναφέρεται σε ένα γενικό PC και η (γ) με την εικόνα 7 η οποία δείχνει ξανά γενικά πώς σχηματίζει τη διπλοστοιβάδα ένα PC στο νερό.

Η επιλογή μιας φωσφορικής λιπιδικής διπλοστιβάδας σε κατάσταση υγρού κρυστάλλου δεν είναι τυχαία. Πειράματα έχουν δείξει ότι η συγκεκριμένη κατηγορία μορίων προσομοιώνει αρκετά καλά τη βιολογική μεμβράνη των κυττάρων των θηλαστικών [54]. Στις προσομοιώσεις που ακολουθούν το μόριο αυτό είναι το DPPC, μία φωσφατιδυλοχολίνη (PC) και απεικονίζεται στις εικόνες 9. Το μόριο αυτό αποτελεί σημείο αναφοράς για φωσfolιπίδια που δομούν κυτταρικές μεμβράνες, βιολογικές μονοστιβάδες, λιποσώματα κλπ [55].

Η θερμοδυναμική φάση ή κατάσταση ενός λιπιδικού συστήματος βρίσκεται θεωρητικά από το Διάγραμμα Φάσεων, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, και αυτό διέπεται από τον κανόνα φάσεων Gibbs, μέσω του οποίου συσχετίζονται οι ανεξάρτητες μεταβλητές οι οποίες συγκαθορίζουν τις φάσεις αυτές. Στα διαγράμματα 2, δίνονται τα διαγράμματα φάσεων του DPPC σε νερό με μεταβλητές θερμοκρασία-περιεκτικότητα σε νερό (2α) και τις κλασικές θερμοκρασία-πίεση (2β).



Διαγράμματα 2: [56] (α)-αριστερά: Διάγραμμα φάσεων DPPC με ανεξάρτητες μεταβλητές τη θερμοκρασία και την περιεκτικότητα σε νερό και (β)-δεξιά: τη θερμοκρασία και την πίεση

Στις προσομοιώσεις που ακολουθούν η θερμοκρασία και η πίεση είναι αντίστοιχα 323 K ή 50 °C και 1 bar. Σύμφωνα με το διάγραμμα 2β, η κατάσταση που αντιστοιχεί σε αυτές τις συνθήκες είναι η L_{α} ή αλλιώς Λυοτροπική Φάση Λαμέλλας (Lyotropic Lamellar Phase L_{α}). Ο σχηματισμός μιας τέτοιας δομής οφείλεται στα ενεργειακά και εντροπικά φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα στις νανοσκοπικές και μεσοσκοπικές κλίμακες μεγέθους και χρόνου, όπως [έχει αναλυθεί](#). Έχει σχολιαστεί ότι στην κατάσταση αυτή έχουμε τη συμπεριφορά του διδιάστατου ρευστού, δηλαδή σε κατεύθυνση κάθετη του επιπέδου της διπλοστιβάδας παρατηρείται μια οιονεί τάξη μακράς εμβέλειας σαν να ήταν στερεό και στις δύο παράλληλες μία αταξία σαν να ήταν υγρό μέσα στο οποίο τα μόρια διαλύτη ή επιφανειοδραστικών ουσιών μπορούν να διαχέονται ελεύθερα [57].

1.1.3.4. Στοιχεία θεωρίας της παθητικής μεμβρανικής μεταφοράς μικρών μορίων

Στην εργασία αυτή εξετάζεται η διαπερατότητα της διπλοστιβάδας DPPC από το φάρμακο FLU. Συνεπώς το θεωρητικό υπόβαθρο της διεργασίας αυτής είναι η διαμεμβρανική μεταφορά ενός μορίου. Αυτή χωρίζεται σε δύο σημαντικές κατηγορίες, την ενεργό και την παθητική μεταφορά [38]. Η παθητική μεταφορά είναι εκείνη που πραγματοποιείται με καθαρά φυσικές διεργασίες απουσία χημικών αλληλεπιδράσεων. Οι φυσικές διεργασίες αυτές είναι η διάχυση κατά Fick και η ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση στην περίπτωση που το μεταφερόμενο είδος είναι ηλεκτρικά φορτισμένο. Έτσι, η διαμεμβρανική μεταφορά ευνοείται όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά συγκέντρωσης (διάχυση Fick) και εξαρτάται από το φορτίο του ιόντος και τη διαφορά δυναμικού της μεμβράνης (η τιμή της στην ισορροπία καθορίζεται από τις συνεχείς μεταφορές προς τα μέσα και προς τα έξω των διαφόρων ιόντων και έτσι αποκαθίσταται μία μη μηδενική σταθερή διαφορά δυναμικού), συνεπώς από διαφορές ηλεκτροχημικού δυναμικού εντός και εκτός του κυττάρου. Όμως, ο μηχανισμός αυτός είναι αργός και πολλές φορές δεν επιτυγχάνει καν την επιθυμητή μεταφορά. Έτσι, υπάρχουν και πρωτεΐνες (μεμβρανικές) οι οποίες μέσω ειδικών αλληλεπιδράσεων επιτρέπουν τη μεταφορά των διαφόρων ειδών. Ο μηχανισμός αυτός λέγεται ενεργός μεταφορά. Εν προκειμένω εξετάζεται η παθητική μεταφορά και συγκεκριμένα εκείνη μέσω διάχυσης.

Έχουν αναπτυχθεί πολλά μαθηματικά μοντέλα βασισμένα στο φορμαλισμό της θεωρίας της διάχυσης κατά Fick [58-61]. Μία συνοπτική περιγραφή αυτών βασίζεται στο μοντέλο της διπλής στιβάδας διάχυσης κατά Nernst, όπου η διπλή στοιβάδα συνίσταται από τη μεμβράνη την ίδια και μία στιβάδα νερού που καλείται Μη Αναδεδυμένο Στρώμα Νερού (Unstirred Water Layer, UWL). Πρόκειται για μία ρευστομηχανική έννοια που σχετίζεται με τις μακροσκοπικές αναμίξεις και το ποσοστό επίτευξής τους, αλλά χρησιμοποιείται πολύ συχνά στα φαινόμενα μεταφοράς μέσω βιολογικών μεμβρανών, μιας και αποτελεί ακόμα μία αντίσταση διάχυσης. Το γενικό προφίλ συγκέντρωσης σε τέτοιου τύπου προβλήματα προβλέπεται από την εξίσωση διάχυσης. Εάν επικαλεστούμε πλήρως επίπεδη μονοδιάστατη γεωμετρία (μεμβράνη και UWL, με την κίνηση να λαμβάνει χώρα στον κάθετο άξονα της διπλοστιβάδας), μόνιμες συνθήκες, ισοτροπία (χωρική ανεξαρτησία του συντελεστή διάχυσης) και απουσία εξωτερικών πηγών, προκύπτει ότι η κατανομή των διαφόρων συγκεντρώσεων είναι γραμμική. Έτσι, μπορεί εύκολα να οριστεί η επιφανειακή ροή του είδους, σύμφωνα με το νόμο Fick της διάχυσης:

$$J = -D\nabla C \xrightarrow{\text{επίπεδο 1-D}} J = -D \frac{dC}{dx} \cdot \hat{x} \xrightarrow{C(x): \text{γραμμική}} J = D \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad (\text{εξ. 1.1.3.4.1.}) ,$$

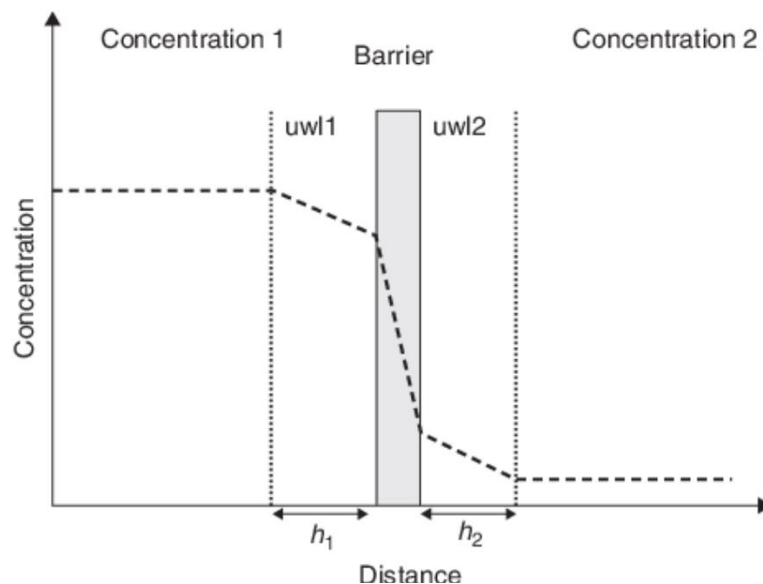
όπου το αρνητικό πρόσημο απορροφήθηκε από τον όρο ΔC (δηλώνει την αρνητική βαθμίδα της συγκέντρωσης), Δx είναι το συνολικό πάχος του επίπεδου φιλμ και ο διανυσματικός συμβολισμός απαλείφθηκε, επειδή όλο το πρόβλημα καταστρώνεται σε μία κατεύθυνση, οπότε αρκούν οι αλγεβρικές τιμές των μεγεθών. Η γραμμικότητα της εξίσωσης (1.1.3.4.1.) μάς επιτρέπει να χρησιμοποιήσουμε τις έννοιες της Γραμμικής Θεωρίας Αποκρίσεων σε διαφορές δυναμικού και να πούμε ότι η διαφορά

συγκέντρωσης είναι η διαφορά δυναμικού που κινεί το φαινόμενο της διάχυσης, η ροή είναι το αποτέλεσμα της κινητήριας αυτής δύναμης και ο συντελεστής αναλογίας τους είναι η «αγωγιμότητα» του φαινομένου ή το αντίστροφο της αντίστασης. Χρησιμοποιώντας το φορμαλισμό αυτό, το μοντέλο της διπλής στοιβάδας διάχυσης προβλέπει μία ισοδύναμη αντίσταση που να είναι άθροισμα των επιμέρους (διάχυση στο UWL και στη μεμβράνη), επειδή οι διαχύσεις στα δύο στρώματα αυτά αποτελούν συνεχείς διεργασίες μόνιμης κατάστασης:

$$R_{eq} = R_{UWL} + R_m \xrightarrow{P_{eq} = \frac{1}{R_{eq}}} P_{eq} = \left(\frac{1}{P_{UWL}} + \frac{1}{P_m} \right)^{-1} \Rightarrow$$

$$P_{eq} = \frac{P_{UWL} P_m}{P_{UWL} + P_m} \text{ (εξ. 1.1.3.4.2.) } ,$$

όπου με P συμβολίζεται η αγωγιμότητα και η R είναι η αντίσταση. Η εικόνα της διάχυσης φαίνεται στο διάγραμμα 3.



Διάγραμμα 3: [62] Συγκέντρωση συναρτήσει της απόστασης x (κάθετος άξονας ως προς το επίπεδο της διπλοστοιβάδας). Το πρόβλημα που περιγράφεται στο κυρίως κείμενο αφορά μόνο τα στρώματα “uwl1” και “Barrier”. Έτσι, στην bulk φάση θεωρούμε ότι η διάχυση είναι τόσο ταχεία που η συγκέντρωση είναι παντού η ίδια. Όμως μειώνεται γραμμικά στη στοιβάδα uwl1 μέχρι κάποιας συγκέντρωσης και από εκεί και ύστερα μειώνεται γραμμικά με διαφορετική εν γένει κλίση προς μια άλλη συγκέντρωση ισορροπίας.

Εάν χρησιμοποιηθεί η ισοδύναμη αγωγιμότητα, τότε η διαφορά συγκέντρωσης ισούται με τη συγκέντρωση εξόδου από τη μεμβράνη με τη συγκέντρωση εισόδου στο στρώμα του νερού. Άρα έχουμε:

$$J_{UWL} = J_m = J \xrightarrow{\text{(εξ. 1.1.3.4.2.)}} J = \frac{P_{UWL} P_m}{P_{UWL} + P_m} \cdot \Delta C_{tot}$$

Σημειώνεται ότι η εξίσωση (1.1.3.4.1.) προβλέπει για το συντελεστή αναλογίας-αγωγιμότητα P να είναι $D/\Delta x$, όπου D είναι ο συντελεστής διάχυσης και

Δι το πάχος του εκάστοτε στρώματος διάχυσης. Όμως θα πρέπει αυτή η ποσότητα να πολλαπλασιαστεί με το συντελεστή κατανομής της ουσίας που διαχέεται (φάρμακο εν προκειμένω) στις δύο φάσεις αυτές (μεμβρανική και νερού), επειδή η αρχική συγκέντρωση του στρώματος της μεμβράνης είναι η συγκέντρωση εξόδου στο στρώμα του νερού πολλαπλασιασμένη με τη σταθερά αυτή που ισούται με το λόγο των συγκεντρώσεων ισορροπίας στις δύο φάσεις αυτές. Έτσι, δεδομένων των αγωγιμοτήτων μπορούμε να προσδιορίσουμε τις κατάλληλες ποσότητες που περιγράφουν το φαινόμενο αυτό. Μάλιστα, σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιείται η προσέγγιση του ελέγχοντος σταδίου, όπου μία αγωγιμότητα είναι πολύ μεγαλύτερη από την άλλη και απλοποιείται η παραπάνω παράσταση. Στην περίπτωση των μικρών υδρόφοβων οργανικών μορίων, όπως είναι η FLU, το ελέγχον στάδιο είναι η διάχυση στην υδατική φάση. Στην περίπτωση αυτή έχουμε ότι $P_m \gg P_{UWL}$, άρα ο συντελεστής αναλογίας μεταξύ J και ΔC_{tot} είναι η αγωγιμότητα στο υδατικό στρώμα. Σε αυτή την περίπτωση η συμπλοκοποίηση με κυκλοδεξτρίνη βελτιώνει τα διαχυτικά φαινόμενα του φαρμάκου [63], αφού βοηθείται το ελέγχον στάδιο της διεργασίας.

1.2. Μοριακές Προσομοιώσεις

1.2.1. Εισαγωγικά στοιχεία

Με τη γενική έννοια των μοριακών προσομοιώσεων εννοούνται οι προσομοιώσεις σε υπολογιστή που αφορούν το πεδίο της μοριακής μοντελοποίησης. Η μοριακή μοντελοποίηση αναπτύσσει θεωρητικές και υπολογιστικές τεχνικές, προκειμένου να περιγράψει τις κινήσεις και τη συνολική συμπεριφορά ενός μοριακού συστήματος, δηλαδή των ατόμων και μορίων που το απαρτίζουν. Βρίσκει ποικίλες εφαρμογές σε πολλά επιστημονικά πεδία (η εργασία αυτή εστιάζει κυρίως στο πεδίο της Υπολογιστικής Βιοφυσικής), λόγω του γεγονότος ότι από την αναλυτική προσέγγιση των κινήσεων των μορίων δύναται να αναδυθούν πολλές και σπουδαίες ιδιότητες οι οποίες πολύ συχνά έχουν σημαντικό αντίκτυπο και σε ανώτερες κλίμακες μεγέθους, όπως είναι η μεσοσκοπική ή ακόμα και η μακροσκοπική. Η προσέγγιση της συμπεριφοράς των μορίων μπορεί να γίνει με δύο τρόπους, ανάλογα με την κλίμακα μεγέθους που επιλέγεται κάθε φορά ως η ελάχιστη στην προσομοίωση, δηλαδή ποιες φυσικές οντότητες θεωρούνται ως διακριτά μεμονωμένα σωματίδια χωρίς εσωτερική δομή. Η μία προσέγγιση είναι αυτή της Μοριακής Μηχανικής, κατά την οποία οι προσομοιώσεις είναι ατομιστικές, δηλαδή τα μικρότερα σωματίδια στο σύστημα θεωρούνται πως είναι τα άτομα. Στην προσέγγιση αυτή χρησιμοποιούνται οι εξισώσεις κίνησης της Κλασικής Μηχανικής, με την παραδοχή ότι σε αυτή την κλίμακα μεγέθους τα κβαντικά φαινόμενα είναι αμελητέα και μπορούν να αγνοηθούν στον υπολογισμό συγκεκριμένων ιδιοτήτων. Η άλλη προσέγγιση στη μοριακή μοντελοποίηση είναι η Κβαντική Χημεία κατά την οποία λαμβάνεται υπόψη κι η εσωτερική δομή των ατόμων ως η συνολική οντότητα που απαρτίζεται από τον πυρήνα και τα ηλεκτρόνια (ενδέχεται για μεγαλύτερη ακρίβεια σε ορισμένους υπολογισμούς να λαμβάνεται υπόψη και η εσωτερική δομή των πυρήνων ως το σύνολο από πρωτόνια και νετρόνια και ακόμη και αυτά, λαμβάνοντας υπόψη και τις

αντίστοιχες αλληλεπιδράσεις σε εκείνες τις κλίμακες). Σαφώς υπάρχουν και οι ανώτερες κλίμακες μεγέθους, όπως οι μεσοσκοπικές, που απαιτούν κατάλληλες αδροποιήσεις. Στην εργασία αυτή υιοθετείται η προσέγγιση της Μοριακής Μηχανικής, μιας και οι προσομοιώσεις θα είναι πλήρως ατομιστικές. Όπως θα εξηγηθεί και παρακάτω η μη εφαρμογή της Κβαντικής Μηχανικής δεν επιφέρει μεγάλα σφάλματα, επειδή ούτως ή άλλως πολλά φαινόμενα που σχετίζονται με αυτήν είναι υποσκιασμένα (ηλεκτρονιακές και πυρηνικές μεταπτώσεις για παράδειγμα), αλλά και πολλές τιμές και παράμετροι στα μοριακά μοντέλα που πάρθηκαν έχουν προκύψει από *ab initio* υπολογισμούς ή ημιεμπειρικές εκφράσεις στα πλαίσια της Υπολογιστικής Χημείας.

Η ανάγκη για χρήση τεχνικών και θεωριών που αποτελούν απλοποιήσεις στους ισχυρισμούς τους και είναι όρια άλλων θεμελιωδέστερων (όπως είναι η Κλασική Μηχανική ως προσέγγιση της Κβαντικής) γεννάται από το εγγενώς υψηλό υπολογιστικό κόστος για προσομοιώσεις οι οποίες βασίζονται στις πρώτες αρχές [64,65] ακόμα και σε ένα κβαντικό σύστημα που απαρτίζεται από μερικές εκατοντάδες άτομα [66]. Σε ένα αισιόδοξο σενάριο, το υπολογιστικό κόστος στις κβαντικές προσομοιώσεις βαίνει ως $O(n^4)$ (στηριγμένες στη μέθοδο Hartree-Fock), όπου n είναι ο αριθμός των ηλεκτρονίων εξωτερικής στοιβάδας [65,67], συνεπώς σε σχετικά μεγάλα ατομικά ή μοριακά συστήματα το υπολογιστικό κόστος γίνεται μεγάλο. Προκειμένου να αναφέρουμε και ένα παράδειγμα σχετικό με τις προσομοιώσεις που ακολουθούν, τονίζεται ότι πολλά host-guest υπερμοριακά συστήματα είναι αρκετά μικρά, ώστε να μπορούν να υπολογιστούν από τις πρώτες αρχές. Ωστόσο, οι υπολογισμοί αυτοί είναι κυρίως περιορισμένοι στο κενό, επειδή η εκπεφρασμένη (explicit) θεώρηση των μορίων διαλύτη υπερβαίνει τα όρια των κβαντομηχανικών υπολογισμών [68].

Έχοντας περιγράψει με κατάλληλα μοριακά μοντέλα τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά των συστημάτων, δημιουργείται η ανάγκη για εξαγωγή μακροσκοπικών ιδιοτήτων των συστημάτων αυτών ως μέσων τιμών ως προς κατάλληλες κατανομές. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει κατεξοχήν με τη βοήθεια της Στατιστικής Μηχανικής, η οποία πλέον με τα σημερινά θεωρητικά και υπολογιστικά εργαλεία είναι σε θέση να περιγράψει ατομικά και μοριακά συστήματα, τόσο περίπλοκα όπως είναι οι υπερμοριακές βιολογικές οργανώσεις της ύλης [69]. Υπολογιστικά, υπάρχουν δύο τρόποι με τους οποίους δειγματοληπτούνται τα κατάλληλα κάθε φορά στατιστικά σύνολα (συλλογές) και αυτοί είναι οι προσομοιώσεις Monte Carlo και Μοριακής Δυναμικής (Molecular Dynamics) όπου και στις δύο μία μακροσκοπική ιδιότητα εκφράζεται ως μέση τιμή της ιδιότητας αυτής από το μικροσκοπικό επίπεδο. Οι αλγόριθμοι Monte Carlo λαμβάνουν μέση τιμή στην περιοχή του χώρου φάσεων (περιγράφεται η έννοια αυτή [στη συνέχεια](#)) που είναι προσπελάσιμη, ανάλογα με το στατιστικό σύνολο που προσομοιώνεται, ενώ η Μοριακή Δυναμική λαμβάνει χρονική μέση τιμή της ιδιότητας αυτής δεδομένης της αρχικής κατάστασης. Και αν ισχύει η Εργοδική Υπόθεση, τότε αποδεικνύεται ότι οι δύο αυτές μέσες τιμές πρέπει να είναι ίσες μεταξύ τους. Στην εργασία αυτή θα πραγματοποιηθούν προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής. Η γενική μεθοδολογία τους έγκειται σε μια εκτίμηση ενός αρχικού σημείου στο χώρο φάσεων του συστήματος και ύστερα ακολουθείται ένας καλά ορισμένος αλγόριθμος (αναλύεται [παρακάτω](#)) ο

οποίος θα οδηγήσει σε ισορροπία έπειτα από ορισμένα χρονικά βήματα. Σε περίπτωση που η αρχική εκτίμηση βρίσκεται αρκετά μακριά από την κατάσταση ισορροπίας, εμφανίζονται υπολογιστικές δυσκολίες στην προσέγγιση των δυνάμεων που αναπτύσσονται, συνεπώς χρησιμοποιούνται ειδικοί αλγόριθμοι οι οποίοι έχουν σκοπό να οδηγούν το σύστημα προς περιοχές του χώρου απεικονίσεων με χαμηλή δυναμική ενέργεια [64].

1.2.2. Μοριακή Δυναμική

Η Μοριακή Δυναμική περιγράφει τη χρονική εξέλιξη ενός μοριακού συστήματος επιλύοντας αριθμητικά τις εξισώσεις κίνησης του Νεύτωνα. Η φιλοσοφία πίσω από τις προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής είναι ότι είναι εφικτό να μελετηθεί η μέση συμπεριφορά ενός συστήματος πολλών σωματιδίων υπολογίζοντας απλώς τη χρονική του εξέλιξη αριθμητικά και εξάγοντας ύστερα τη μέση τιμή της ποσότητας ενδιαφέροντος πάνω σε ένα σημαντικό χρονικό διάστημα [70]. Έτσι, ο γενικός αλγόριθμος των προσομοιώσεων Μοριακής Δυναμικής συνίσταται από τα παρακάτω βήματα:

1) Στην προσέγγιση της Νευτώνειας Μηχανικής, η θεμελιώδης εξίσωση της κίνησης είναι η διαφορική εξίσωση του Δεύτερου Νόμου του Νεύτωνα. Σύμφωνα με αυτήν, η συνολική δύναμη που ασκείται σε ένα σωματίδιο είναι ίση με το ρυθμό μεταβολής της ορμής του. Όμως, οι διαμοριακές δυνάμεις είναι κεντρικές άρα και συντηρητικές, με αποτέλεσμα να μπορούν για αυτές να ορίζονται δυναμικές ενέργειες (δυναμικά), άρα οι κλίσεις των δυναμικών θα εισαχθούν στις εν λόγω εξισώσεις. Η διαφορική εξίσωση έχει ως λύση τη χρονική συνάρτηση της ορμής ή θέσης, μιας και αυτά τα μεγέθη συνδέονται απλώς με την πράξη της διαφορίσης. Συνεπώς, το δυναμικό σαν συνάρτηση της θέσης του σωματιδίου (και άρα η δύναμη που είναι η αρνητική βαθμίδα του δυναμικού) θεωρείται γνωστό. Ως διαφορική εξίσωση, η εξίσωση κίνησης είναι δεύτερης τάξης εάν η εξαρτημένη μεταβλητή είναι η θέση και πρώτης τάξης εάν είναι η ορμή ή ταχύτητα. Αλλά ακόμα και αν η ορμή ή ταχύτητα ληφθούν ως οι εξαρτημένες μεταβλητές θα χρειαστεί να ολοκληρωθούν, για να δώσουν τη χρονική συνάρτηση της θέσης. Οπότε, και στις δύο περιπτώσεις φαίνεται να χρειάζεται να δοθούν δύο αρχικές συνθήκες για κάθε σωματίδιο (αρχική θέση και αρχική ταχύτητα). Συνοπτικά, θα λέγαμε ότι στο πρώτο βήμα πρέπει να δοθούν τα εξής inputs, για να τρέξουν οι προσομοιώσεις:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Ορισμός της χωρικής συνάρτησης δυναμικού: } U(\{\mathbf{r}_i\}_i) \\ \text{Ορισμός όλων των αρχικών θέσεων: } \{\mathbf{r}_i(0)\}_i \\ \text{Ορισμός όλων των αρχικών ταχυτήτων: } \{\mathbf{u}_i(0)\}_i \end{array} \right. ,$$

όπου \mathbf{r}_i είναι το διάνυσμα θέσης του i -οστού ατόμου και \mathbf{u}_i η ταχύτητά του και είναι εν γένει συναρτήσεις του χρόνου. Όπως, θα αναλυθεί και [παρακάτω](#), το συνολικό δυναμικό ορίζεται με τη βοήθεια των Πεδίων Δυνάμεων που αναφέρονται σε όλες τις πιθανές αλληλεπιδράσεις που δύνανται να αναπτυχθούν μεταξύ των ατόμων. Και στην αρχή παρατίθεται η γενική συνάρτησή του ως προς τους χωρικούς βαθμούς ελευθερίας και αυτοί σε κάθε επανάληψη θα ενημερώνονται και θα αλλάζει το

δυναμικό, σύμφωνα με τη συναρτησιακή σχέση που υπαγορεύει το εκάστοτε Πεδίο Δυνάμεων.

2) Δεδομένου του δυναμικού ως συνάρτηση όλων των ατομικών θέσεων, μπορεί να οριστεί η δύναμη που ασκείται σε κάθε άτομο από τον ορισμό της δυναμικής ενέργειας:

$$U(\{r_i\}): \mathbf{F}_i := -\nabla_{r_i} U \xrightarrow{\text{σε καρτεσιανές}} \mathbf{F}_i = -\frac{\partial U}{\partial x_i} \mathbf{i} - \frac{\partial U}{\partial y_i} \mathbf{j} - \frac{\partial U}{\partial z_i} \mathbf{k} ,$$

όπου \mathbf{F}_i η δύναμη στο άτομο i . Για τον αριθμητικό υπολογισμό της δύναμης σε κάθε άτομο, γίνονται κάποιες απλοποιήσεις. Οι μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις λαμβάνονται κατά ζεύγη, ενώ οι δεσμικές μπορούν να αναπτύσσονται μεταξύ 2, 3 ή και 4 ατόμων/κέντρων αλληλεπίδρασης (μήκους, επίπεδης γωνίας και διέδρης γωνίας αντίστοιχα) και θα αναλυθούν στη [συζήτηση περί των Πεδίων Δυνάμεων](#). Ενδεικτικά, ο υπολογισμός μιας δύναμης που αναπτύσσεται ως ζεύγη είναι ως εξής:

$$\mathbf{F}_i = \sum_{j \neq i} \mathbf{F}_{ij} ,$$

όπου \mathbf{F}_{ij} είναι η δύναμη που ασκεί το j -οστό άτομο στο i -οστό άτομο. Αυτές θα μπορούσαν να είναι οι μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις και η δύναμη που θα υπολογιστεί από τον παραπάνω τύπο προστίθεται με τις άλλες που ασκούνται στο i -οστό άτομο, λόγω των χημικών δεσμών. Τελικά, μετά από κάθε χρονικό βήμα ανανεώνεται η τιμή του δυναμικού, σύμφωνα με τις νέες ατομικές θέσεις.

3) Δεδομένων τώρα και της δύναμης και των αρχικών θέσεων και ταχυτήτων μπορούν να ολοκληρωθούν αριθμητικά οι διαφορικές εξισώσεις κίνησης στο χρόνο. Όπως αναφέρθηκε περιγραφικά παραπάνω οι προσεγγίσεις είναι οι εξής δύο:

a) Η εξίσωση για κάθε άτομο είναι δεύτερης τάξης ως προς τη θέση:

$$\mathbf{F}_i = \frac{d\mathbf{p}_i}{dt} \xrightarrow{p_i = m_i \mathbf{u}_i} \mathbf{F}_i = \frac{d(m_i \mathbf{u}_i)}{dt} \xrightarrow{u_i = \frac{dr_i}{dt}} \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i}$$

Συνεπώς το πρόβλημα αρχικών τιμών διατυπώνεται ως εξής:

$$\begin{cases} \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i} \\ \mathbf{r}_i(0) = \mathbf{r}_{i,0} \\ \frac{d\mathbf{r}_i}{dt}(0) \equiv \mathbf{u}_i(0) = \mathbf{u}_{i,0} \end{cases} \quad \text{για κάθε άτομο } i$$

b) Η εξίσωση κίνησης είναι πρώτης τάξης ως προς την ταχύτητα και αυτή ορίζεται ως η πρώτη χρονική παράγωγος της θέσης:

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{u}_i}{dt} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i} \\ \mathbf{u}_i(0) = \mathbf{u}_{i,0} \end{cases} \quad \text{και} \quad \begin{cases} \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \mathbf{u}_i(t) \\ \mathbf{r}_i(0) = \mathbf{r}_{i,0} \end{cases} \quad \text{για κάθε άτομο } i$$

1.2.3. Σημαντικές παραδοχές στις Μοριακές Προσομοιώσεις

Αξίζει να αναφερθεί ξανά πως οι αυστηρές φυσικές αρχές και οι νόμοι που περιγράφουν τα φαινόμενα στις εξεταζόμενες κλίμακες έχουν υψηλό υπολογιστικό κόστος, ώστε να θεωρούνται εφικτές. Συνεπώς, το λογισμικό το οποίο χρησιμοποιείται κάνει ορισμένες κρίσιμες παραδοχές οι οποίες αξίζει να αναφερθούν και να σχολιαστούν.

1) Η αυστηρή φυσική που διέπει τις ατομικές και μοριακές κλίμακες είναι η Κβαντομηχανική. Εφόσον όμως, στη Μοριακή Δυναμική επιλύονται οι κλασικές εξισώσεις κίνησης Νεύτωνα για κάθε άτομο, αγνοείται η κβαντική φύση της ύλης και εργαζόμαστε με τους νόμους της Κλασικής Μηχανικής. Είναι σημαντικό να αναφερθεί η έννοια του Κλασικού και Κβαντικού Ορίου η οποία ποσοτικοποιεί κατά κάποιο τρόπο την επίδραση των κβαντικών φαινομένων σε ένα σύστημα ή πρόβλημα. Επί παραδείγματι, υποθέτουμε την περίπτωση της Κανονικής Συλλογής, NVT. Σε αυτήν αποδεικνύεται ότι η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας των μικροκαταστάσεων περιγράφεται από την κατανομή Boltzmann:

$$\rho(E_i) \equiv \frac{N_i}{N_{tot}} = \frac{\exp(-\beta E_i)}{Q} ,$$

όπου N_i το πλήθος των αντιγράφων που βρίσκονται στη μικροκατάσταση i , N_{tot} το συνολικό πλήθος των αντιγράφων, E_i η ενέργεια στην i -οστή μικροκατάσταση, $\beta=1/(k_B T)$ ο παράγοντας Boltzmann και Q η συνάρτηση επιμερισμού και δίνεται από τον τύπο:

$$Q = \sum_i \exp(-\beta E_i)$$

Στην περίπτωση, όπου όλες οι μικροκαταστάσεις περιγράφονται από τις ίδιες κβαντικές διεργασίες, δηλαδή τα δυναμικά, οι ενέργειες E_i της κάθε μικροκατάστασης $\{i\}$ μπορούν να αντικατασταθούν από τις ιδιοτιμές ενέργειας της Χαμιλτονιανής που περιγράφει τις διεργασίες και άρα κάθε αντίγραφο θα έχει και διαφορετική εν γένει κυματοσυνάρτηση, ανάλογα με τη διεγερμένη κατάσταση [71], άρα και την αντίστοιχη ενέργεια. Σύμφωνα με το φορμαλισμό της Κβαντομηχανικής μπορεί εύκολα ναδειχθεί ότι σε κάθε δέσμια κατάσταση (δηλαδή η κυματοσυνάρτηση να μηδενίζεται στα άκρα του πεδίου ορισμού της), το ενεργειακό φάσμα είναι διακριτό [71]. Έτσι, σε ένα τέτοιο πρόβλημα, το χαρακτηριστικό της κβαντομηχανικής λύσης είναι ότι η ενέργεια έχει διακριτό φάσμα, σε αντίθεση με την αντίστοιχη κλασική λύση, όπου δεν υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος λόγος, ώστε η ενέργεια να παίρνει ορισμένες μόνον τιμές, αφού αυτή εκφράζεται ως άθροισμα της κινητικής και της δυναμικής ενέργειας (και όχι ως ιδιοτιμή κάποιου τελεστή). Και η ταχύτητα μπορεί να πάρει συνεχώς όλες τις τιμές και αν η δυναμική ενέργεια έχει μία σαφή συναρτησιακή έκφραση με τη θέση, τότε θα παίρνει και αυτή συνεχείς τιμές, αφού και η θέση παίρνει. Συνεπώς, έχοντας πει αυτά, διακρίνονται δύο περιπτώσεις, όσον αφορά τον όρο βE_i .

a) Εάν, είναι μικρός αυτός ο όρος, τότε είναι γενικά μικρές οι ενέργειες διέγερσης, σε σχέση με τη θερμική ενέργεια του συστήματος. Συνεπώς, μπορεί να θεωρηθεί πως η θερμική ενέργεια είναι αρκετή, ώστε να διεγείρει τα κβαντικά συστήματα συνέχεια, με αποτέλεσμα να μην κάνουμε και μεγάλο σφάλμα εάν χρησιμοποιούμε την κλασική λύση στο εκάστοτε πρόβλημα. Μαθηματικά, αυτό που γίνεται είναι ότι όλες οι περιγραφές μεταβαίνουν από το διακριτό στο συνεχές ανάλογό τους. Ένα σημαντικό παράδειγμα είναι ο ορισμός της συνάρτησης επιμερισμού:

$$Q = \sum_{n=1}^{\infty} \exp(-\beta E_n) \cdot (\Delta n) \xrightarrow{\Delta n \rightarrow dn} Q \cong \int_1^{\infty} \exp[-\beta E(n)] dn$$

Δηλαδή, μπορεί να θεωρηθεί πως η ενέργεια λαμβάνει συνεχείς τιμές και να ακολουθηθεί η κλασική προσέγγιση του προβλήματος.

b) Εάν, είναι μεγάλος αυτός ο όρος, τότε δεν μπορούν να αγνοηθούν τα κβαντικά φαινόμενα και αν κάνουμε την παραπάνω παραδοχή, θα έχουμε σημαντικά σφάλματα. Και ο λόγος θα είναι ότι εφαρμόζοντας τη συνεχή προσέγγιση, θα έχουμε πολύ συχνά διεγέρσεις, ενώ στην πραγματικότητα είναι δύσκολη να γίνει η παραμικρή διέγερση. Τότε, στην περίπτωση αυτή εξακολουθούμε να χρησιμοποιούμε κλασικές προσεγγίσεις, αλλά οι συγκεκριμένες δέσμιες καταστάσεις θεωρούνται ως εντελώς αδιέγερτες. Η διαδικασία με την οποία γίνεται αυτό εξηγείται στο [υπολογιστικό μέρος](#). Τέτοια προβλήματα στα οποία θα κληθεί να παρθούν οι παραπάνω παραδοχές είναι ορισμένα μήκη δεσμών.

Ένα απλό ενδεικτικό παράδειγμα δυναμικού που ισχύει με καλή ακρίβεια συνήθως σε προβλήματα με μικρές διεγέρσεις είναι αυτό του Αρμονικού Ταλαντωτή. Σε αυτή την περίπτωση, η λύση της εξίσωσης Schrödinger οδηγεί στην εξής ακολουθία για την ενέργεια:

$$E_n = \hbar\omega \left(n + \frac{1}{2} \right)$$

Συνεπώς, το κάθε άλμα ισαπέχει κατά ενέργεια $\hbar\omega$. Οπότε, ο όρος που εξετάζεται είναι ο εξής:

$$\beta\Delta E = \frac{\hbar\omega}{k_B T} ,$$

όπου \hbar είναι η ανηγμένη σταθερά Planck και ω η κυκλική συχνότητα της Αρμονικής Ταλάντωσης. Πράγματι, ο παραπάνω τύπος μπορεί να συνοψίσει ποιοτικά τα προαναφερθέντα σχετικά με το Κλασικό Όριο. Προκειμένου να βρισκόμαστε στο Κλασικό (Συνεχές) Όριο, πρέπει αυτός ο όρος να είναι μικρός, ώστε η διέγερση να είναι ενεργειακά εύκολη. Αυτό συμβαίνει υπό χαμηλή συχνότητα ταλάντωσης (και στο κλασικό ανάλογο η χαμηλή συχνότητα ταλάντωσης συνεπάγει και χαμηλή ενέργεια ταλάντωσης) ή υψηλή περίοδο ισοδύναμα (ή χαρακτηριστικός χρόνος ταλάντωσης). Επίσης, όπως ήταν αναμενόμενο, ικανοποιείται σε υψηλή θερμοκρασία, καθώς τότε η θερμική ενέργεια είναι μεγάλη και βοηθούνται όλες οι

διεγέρσεις. Όσον αφορά τους στατιστικούς βαθμούς ελευθερίας για τους οποίους γίνεται η συζήτηση, έχουμε τους ενδομοριακούς και διαμοριακούς. Οι διαμοριακοί εξαρτώνται από τις σχετικές θέσεις των μορίων μεταξύ τους και χαρακτηρίζονται από αρκετά μικρές ενέργειες, ώστε σχεδόν πάντα να ικανοποιείται το Κλασικό Όριο. Οι ενδομοριακοί όμως αποτελούνται από τους δονητικούς, διέδρες γωνίες, ηλεκτρονιακούς και πυρηνικών spin. Σε συνήθεις θερμοκρασίες, η θερμική ενέργεια είναι της τάξης $k_B T = 10^{-21} - 10^{-20}$ J ανά βαθμό ελευθερίας. Και συγκριτικά, αναφέρεται ότι η συνεισφορά των πυρηνικών spin είναι της τάξεως των 10^{-11} J ανά βαθμό ελευθερίας, η ηλεκτρονιακή είναι 10^{-17} J ανά βαθμό ελευθερίας, ενώ η σχετική με τους δονητικούς βαθμούς ελευθερίας είναι 10^{-20} J ανά βαθμό ελευθερίας. Συνεπώς οι πρώτοι δύο ανήκουν ξεκάθαρα στο Κβαντικό Όριο και μια κλασική αντιμετώπιση τους πιθανόν να οδηγούσε σε τεράστια σφάλματα. Οι δονητικοί έχουν περίπου τις ίδιες τάξεις μεγέθους με τη θερμική ενέργεια, με αποτέλεσμα οι σχετικά αργοί να μπορούν να αντιμετωπιστούν με αρκετά καλή ακρίβεια με μία κλασική προσομοίωση.

2) Εφόσον οι προσομοιώσεις είναι καθαρά ατομιστικές, αγνοούνται οι ηλεκτρονιακές καταστάσεις/μεταβάσεις. Δηλαδή γίνεται η παραδοχή ότι όλα τα ηλεκτρόνια βρίσκονται στις θεμελιώδεις στάθμες τους και η παραμικρή μεταβολή που θα προκληθεί στο άτομο (η ίδια η κίνηση, δηλαδή η αλλαγή της θέσης για παράδειγμα) θα οδηγήσει ακαριαία και το ηλεκτρόνιο στη νέα του διαμόρφωση στη θεμελιώδη στάθμη ξανά, με αποτέλεσμα οι μόνες θέσεις που να παίζουν ρόλο είναι αυτές των πυρήνων που ταυτίζονται με αυτές των ατόμων. Ο φορμαλισμός πίσω από αυτή την παραδοχή παρέχεται από την προσέγγιση Born–Oppenheimer. Η προσέγγιση αυτή αποσκοπεί στο να απλοποιήσει τα θεωρητικά και υπολογιστικά δύσκολα Προβλήματα Πολλών Σωματιδίων (Many-Body Problems) που εμφανίζονται σε προβλήματα Κβαντικής Χημείας και Μοριακής Φυσικής και έγκεινται σε αυτό της επίλυσης της εξίσωσης Schrödinger σε ένα σύστημα, όπου θεωρούνται ευκίνητα τα ηλεκτρόνια και οι πυρήνες των ατόμων. Έτσι, αντιμετωπίζονται οι πυρήνες ως ακίνητοι (Μοριακή Απεικόνιση) κατά την επίλυση της εξίσωσης Schrödinger για τα ηλεκτρόνια [72]. Η λογική πίσω από αυτή την προσέγγιση είναι η τεράστια μάζα του πυρήνα σε σχέση με τα ηλεκτρόνια μέσα στο άτομο. Η προσέγγιση αυτή είναι ικανοποιητική στις πλείστες περιπτώσεις.

3) Τα Πεδία Δυνάμεων που χρησιμοποιούνται είναι προσεγγιστικά. Πεδίο Δυνάμεων σε μια μοριακή προσομοίωση είναι ένα σύνολο τύπων και παραμέτρων που σκοπό έχει να προσεγγίσει τη συνολική δυναμική ενέργεια του συστήματος ως συνάρτηση των θέσεων των πυρήνων. Στο γενικό φορμαλισμό που υπάρχει στις μοριακές προσομοιώσεις, το Πεδίο Δυνάμεων χωρίζεται σε έναν όρο δεσμικών και σε έναν μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων:

$$E_{total} = E_{bonded} + E_{non-bonded}$$

Στο [Πεδίο Δυνάμεων της εργασίας αυτής](#), οι δύο όροι αυτοί χωρίζονται στους εξής:

$$\begin{cases} E_{bonded} = E_{covalent} + E_{angle} + E_{dihedral} \\ E_{non-bonded} = E_{electrostatic} + E_{van\ der\ Waals} \end{cases}$$

Οι δεσμικές αλληλεπιδράσεις αναφέρονται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ ατόμων του ίδιου μορίου που τοπολογικά μπορούν να θεωρηθούν πως ανήκουν σε μια περιοχή που αλληλεπιδρούν, μέσω χημικών δεσμών. Ο πρώτος όρος αναφέρεται στις λεγόμενες ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις και έχει να κάνει με το μοντέλο που περιγράφει τα μήκη των δεσμών, άρα περιγράφει την αλληλεπίδραση μεταξύ δύο ατόμων. Ο δεύτερος όρος έχει να κάνει με την περιγραφή της γωνίας ενός δεσμού και άρα αλληλεπίδραση τριών ατόμων. Και ο τρίτος όρος με τη διεδρη γωνία, άρα λαμβάνει υπόψη του αλληλεπιδράσεις μεταξύ τεσσάρων ατόμων. Οι μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις περιγράφουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ τοπολογικά μακρινών περιοχών. Σε αυτές υπάγονται οι διαμοριακές δυνάμεις, αλλά και ορισμένες ενδομοριακές. Η περίπτωση των μη δεσμικών ενδομοριακών αλληλεπιδράσεων εμφανίζεται συχνά στην περίπτωση των πολυμερών (μη τοπικές αλληλεπιδράσεις) [73], αλλά και στα μικρότερα μόρια όπως στην εργασία αυτή.

4) Μία παραδοχή που συμβαίνει επίσης στα πλαίσια των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων είναι ότι αυτές λαμβάνονται μόνον κατά ζεύγη, όπως σχολιάστηκε και στη [συζήτηση περί των βημάτων στον αλγόριθμο της Μοριακής Δυναμικής](#). Στην πραγματικότητα οι αλληλεπιδράσεις αυτές εξαρτώνται και από τον περιβάλλοντα χώρο τους, εφόσον οι περισσότερες από αυτές έχουν να κάνουν με έννοιες, όπως είναι η διπολική ροπή και η πολωσιμότητα των μορίων ή μοριακών ομάδων. Και θεωρητικά, θα μπορούσε να αναπτυχθεί το πολυπολικό ανάπτυγμα και να λαμβάνονταν υπόψη όλες οι δυνατές αλληλεπιδράσεις (δυάδες, τριάδες κλπ). Αυτό θα επιλύταν με λήψη αλληλεπιδράσεων περισσότερων κέντρων, όπως και στις δεσμικές. Κάτι τέτοιο, όμως είναι υπολογιστικά δύσκολο, αφού ήδη οι κατά ζεύγη μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις παρουσιάζουν ένα υπολογιστικό κόστος $O(n^2)$ [74,75], όπου n είναι ο αριθμός των ατόμων της προσομοίωσης. Σε αυτή την περίπτωση και αυτά απλοποιούνται περαιτέρω με ορισμένες κατάλληλες αριθμητικές μεθόδους, όπως είναι η άθροιση κατά Ewald που το ρίχνει στο $O(n \log n)$. Ωστόσο, τα προβλήματα αυτά που αναδύονται επιλύονται έως ένα βαθμό με κατάλληλη εκλογή στις παραμέτρους που συνοδεύουν τα παραπάνω μοντέλα, τα οποία σκοπό έχουν να απορροφήσουν όσο γίνεται φαινόμενα πόλωσης και άλλα φαινόμενα που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν θεωρητικά, λόγω υπολογιστικών δυσκολιών.

5) Ορίζεται μία ακτίνα αποκοπής. Δηλαδή για κάθε άτομο ορίζεται μια σφαίρα με κέντρο το άτομο αυτό και ακτίνα την ακτίνα αποκοπής (cut-off radius) και θεωρείται ότι δεν αναπτύσσονται μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις van der Waals με άτομα εκτός αυτής. Με αυτό το τρόπο αντιμετωπίζονται οι μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις τύπου van der Waals. Η λογική πίσω από αυτή την παραδοχή είναι ότι πράγματι σε μεγάλες αποστάσεις, θα έχουν σβήσει σε μεγάλο βαθμό οι όποιες αλληλεπιδράσεις. Και ο λόγος για τον οποίο γίνεται αυτό είναι ότι με αυτή τη διαδικασία μειώνεται το υπολογιστικό κόστος σε $O(n)$ [75], καθώς οι αποσβεννύμενες ουρές των ελκτικών δυναμικών ενεργειών έχουν σημαντική συνεισφορά στο υπολογιστικό κόστος. Ουσιαστικά, η ακτίνα αποκοπής αλλάζει το συναρτησιακό τύπο του Πεδίου Δυνάμεων που έχει επιλεγεί. Δηλαδή για αποστάσεις εντός της ακτίνας αποκοπής, τα μη δεσμικά δυναμικά van der Waals είναι εκείνα τα οποία υπαγορεύονται από το Πεδίο Δυνάμεων, ενώ για αποστάσεις μεγαλύτερες είναι μηδενικά. Αυτό όμως δημιουργεί μια έντονη ασυνέχεια στις συναρτήσεις δυναμικής ενέργειας, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε θεμελιώδη

προβλήματα στον ορισμό των διαφόρων δυνάμεων. Αυτό συμβαίνει λόγω της σχέσης της διαφορίσης που συνδέει τη δυναμική ενέργεια με τη δύναμη. Συνεπώς μία μέθοδος αντιμετώπισης του προβλήματος αυτού είναι η ήπια/ομαλή μετάβαση της δυναμικής ενέργειας προς το μηδέν. Δηλαδή σε μια απόσταση μικρότερη από την ακτίνα αποκοπής, αλλάζει ο τύπος της δυναμικής ενέργειας σε ομαλές συναρτήσεις της Αριθμητικής Ανάλυσης οι οποίες βαίνουν προς το μηδέν, ώστε όταν η απόσταση γίνει ίση με την ακτίνα αποκοπής, η μετάβαση στο μηδέν να είναι αβίαστη.

6) Η τελευταία παραδοχή αναφέρεται στα σφάλματα που αναδύονται από τη θεώρηση στις Συνοριακές Συνθήκες που λαμβάνονται. Οι Συνοριακές Συνθήκες που λαμβάνονται είναι περιοδικές [64]. Παρακάτω σχολιάζεται η ανάγκη για χρήση Περιοδικών Συνοριακών Συνθηκών.

2. Υπολογιστικό μέρος

2.1. Λεπτομέρειες των υπολογιστικών εργαλείων και μεθόδων υπολογισμού

2.1.1. Περιοδικές Συνοριακές Συνθήκες

Ο λόγος που χρησιμοποιούνται Περιοδικές Συνοριακές Συνθήκες στις ατομιστικές προσομοιώσεις είναι προκειμένου να περιοριστούν οι επιδράσεις των επιφανειακών φαινομένων. Η αιτία που εμφανίζεται μια τέτοια ανάγκη είναι η ίδια η τάξη μεγέθους των συστημάτων που υποβάλλονται σε προσομοίωση. Όπως [έχει προαναφερθεί](#), ο λόγος της επιφάνειας προς τον όγκο ενός συστήματος αυξάνεται με μείωση των διαστάσεών του. Αυτό συνεπάγεται ότι σε μία ατομιστική προσομοίωση στο πρωτεύον κουτί της προσομοίωσης (το σύστημα που προσομοιώνεται) ένα σημαντικό κλάσμα των ατόμων βρίσκονται στα σύνορά του και όχι στο εσωτερικό. Το κλάσμα αυτό είναι 12% για παράδειγμα σε ένα κυβικό κουτί, όπου η κάθε του διάσταση έχει μήκος όσο 50 ατόμων, ενώ σε ένα μακροσκοπικό σύστημα με διάσταση για παράδειγμα ίση με 10^8 άτομα είναι περίπου 0.000006% το κλάσμα των ατόμων που βρίσκονται στις έδρες του κύβου. Πόσο μάλλον εάν τα άτομα ήταν της τάξης του αριθμού Avogadro. Έτσι στη μοριακή κλίμακα, τα επιφανειακά φαινόμενα είναι πολύ σημαντικότερα, άρα χρήζουν προσεκτικής αντιμετώπισης. Η περιοδικότητα που επιβάλλεται στις Συνοριακές Συνθήκες είναι σε θέση να παρέχει μια ομαλή «τοπολογική» συνάφεια μεταξύ όμοιων κουτιών προσομοίωσης, έτσι ώστε να είναι δυνατή η παραγωγή ολόκληρου του μακροσκοπικού συστήματος με επανάληψη του πρωτεύοντος κουτιού που παίζει το ρόλο της στοιχειώδους κυψελίδας κατ' αναλογία με τη Φυσική Στερεάς Κατάστασης. Η ομοιότητα (=περιοδικότητα) των κουτιών εξαφανίζει τα επιφανειακά φαινόμενα, καθώς για κάθε άτομο που φεύγει από το κουτί, ένα γειτονικό το λαμβάνει. Τέλος, υπάρχει η ανάγκη να γνωρίζουμε ότι η διεργασία αυτή παράγει αρκετά ικανοποιητικά τη συμπεριφορά της φάσης όγκου (bulk phase) και όχι επιφανειακής, δηλαδή μπορούν να προσεγγιστούν με ακρίβεια οι διάφορες θερμοδυναμικές ιδιότητες (μακροσκοπικές εν γένει) συνεχών φάσεων. Στις

πλείστες περιπτώσεις αυτή η συνθήκη ικανοποιείται όταν το κουτί είναι σχετικά μεγάλο. Μία ποσοτική εκτίμηση της επιτυχίας των Περιοδικών Συνοριακών Συνθηκών είναι εάν οι διαστάσεις των κουτιών είναι αρκετά μεγαλύτερες από τα χαρακτηριστικά μήκη κύματος των δομικών συσχετίσεων και διακυμάνσεων που διέπουν τη μακροσκοπική συμπεριφορά. Οι διακυμάνσεις μήκους κύματος μεγαλύτερο από τις διαστάσεις του κουτιού προσομοίωσης αποκόπτονται λόγω των Περιοδικών Συνοριακών Συνθηκών. Για παράδειγμα σε ένα σύστημα ατόμων αερίου που αλληλεπιδρούν με δυναμικό Lennard-Jones μακριά από το κρίσιμο σημείο, τα άτομα δεν αισθάνονται την περιοδική γεωμετρία για μήκος κουτιού περίπου ίσο με σ και άνω που είναι αρκετά μικρό, καθώς οι μόνες διακυμάνσεις βρίσκονται αυστηρά στην ατομική κλίμακα. Στις προσομοιώσεις που ακολουθούν, τα υδατικά διαλύματα που περιέχουν μόνο κυκλοδεξτρίνη και φλουοξετίνη πράγματι παρουσιάζουν πολύ λίγα σφάλματα λόγω της περιοδικότητας των Συνοριακών Συνθηκών. Αλλά τα σφάλματα γίνονται σημαντικότερα με την παρουσία των μεμβρανών, διότι αυτές εμφανίζουν και διακυμάνσεις μεγαλύτερων μηκών κύματος. Στην περίπτωση μας, τα κουτιά προσομοίωσης είναι απλώς κυβικά με όγκους της τάξης 200-400 nm³ (στα συστήματα απουσία της μεμβράνης οι ακμές ήταν ίσες, όμως παρουσία μεμβρανών η κάθετη διάσταση ήταν σχεδόν η διπλάσια από τις άλλες δύο). Επεκτείνοντας τη συζήτηση περί της επίδρασης των Περιοδικών Συνοριακών Συνθηκών στη διπλοστιβάδα, αναφέρεται ότι η διπλοστοιβάδα θεωρείται ως ένα επίπεδο που επεκτείνεται απεριόριστα, αφού σε κάθε κουτί προσομοίωσης επαναλαμβάνεται η ίδια επίπεδη γεωμετρία ως αντίγραφο.

2.1.2. Αρχικές συνθήκες

Σύμφωνα με τον [αλγόριθμο της Μοριακής Δυναμικής](#), προκειμένου να ξεκινήσουν οι προσομοιώσεις χρειάζεται να δοθούν οι αρχικές συνθήκες οι οποίες τροφοδοτούν τις εξισώσεις κίνησης των ατόμων. Εάν ισχύει η Εργοδική Υπόθεση στο μοριακό σύστημα που εξετάζεται, τότε θεωρητικά οι χρονικές μέσες τιμές των διαφόρων θερμοδυναμικών μεγεθών δεν πρέπει να εξαρτώνται από την επιλογή των αρχικών συνθηκών [70] και αυτός είναι και ο λόγος της ισοδυναμίας μεταξύ Μοριακής Δυναμικής και αλγορίθμων Monte Carlo, όπως σχολιάστηκε και [προηγουμένως](#). Γενικά, οι αρχικές συντεταγμένες επιλέγονται με τέτοιο τρόπο, ώστε οι διάφορες μοριακές απεικονίσεις να είναι κοντά στην πραγματικότητα, προκειμένου να εξασφαλιστεί η σύγκλιση με μεγαλύτερη βεβαιότητα. Όσον αφορά τις αρχικές ταχύτητες μια καλή πρώτη εκτίμηση είναι η κατανομή Maxwell-Boltzmann η οποία διέπει τις μοριακές ταχύτητες στα πλαίσια της Κινητικής Θεωρίας. Ακόμα και να μην ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα για τα συστήματα που μελετάμε, αποτελεί μία καλή αρχική προσέγγιση. Συνεπώς μόλις επιλεγεί μια αρχική θερμοκρασία για την προσομοίωση, οι αρχικές ταχύτητες των ατόμων παίρνουν τυχαίες τιμές οι οποίες εμπίπτουν στην κατανομή Maxwell-Boltzmann που αντιστοιχεί στην επιλεγείσα θερμοκρασία (η θερμοκρασία εμφανίζεται παραμετρικά στην εν λόγω κατανομή).

2.1.3. Στατιστική Συλλογή

Όλες οι μοριακές τεχνικές και θεωρίες σε θεωρητικό και υπολογιστικό επίπεδο χρησιμοποιούν και εξάγουν πληροφορίες για σωματίδια σε εκείνες τις

κλίμακες μεγέθους (άτομα και μόρια). Προκειμένου όμως να είμαστε σε θέση να παράγουμε και πληροφορίες που αφορούν τις μακροσκοπικές κλίμακες μεγέθους, γίνεται χρήση των εννοιών και τεχνικών της Στατιστικής Μηχανικής. Στα πλαίσια της Στατιστικής Μηχανικής Ισορροπίας, ορίζονται μερικές σημαντικές έννοιες οι οποίες χρησιμοποιούνται και στις μοριακές προσομοιώσεις. Μία εξ αυτών είναι ο Χώρος Φάσεων. Ο Χώρος Φάσεων είναι άμεσα συνυφασμένος με την Νευτώνεια Μηχανική, όπου για κάθε σωματίδιο ο δεύτερος νόμος του Νεύτωνα μπορεί να διαιρεθεί σε δύο διαφορικές εξισώσεις για κάθε διάσταση με εξαρτημένες μεταβλητές τη θέση και την ορμή και ανεξάρτητη το χρόνο, όπως φαίνεται παρακάτω:

$$\left\{ \begin{array}{l} \mathbf{y}_1 \equiv \mathbf{r}(t) \\ \mathbf{y}_2 \equiv m \frac{d\mathbf{r}}{dt} := m\mathbf{u}(t) = \mathbf{p}(t) \end{array} \right. \xrightarrow{\Sigma \mathbf{F} = m \frac{d^2 \mathbf{r}}{dt^2}} \left\{ \begin{array}{l} \mathbf{y}_2 = \frac{d\mathbf{y}_1}{dt} \\ \Sigma \mathbf{F} = \frac{d\mathbf{y}_2}{dt} \end{array} \right.$$

Έτσι, έχει μετατραπεί μία διαφορική εξίσωση δεύτερης τάξης σε ένα σύστημα δύο διαφορικών εξισώσεων πρώτης τάξης (εάν η διαφορική εξίσωση είναι γραμμική, τότε θα είναι και το σύστημα, και ομοίως για τις μη γραμμικές). Στη Θεωρία των Διαφορικών Εξισώσεων είναι γνωστός ο εν λόγω μετασχηματισμός σε διαφορικές εξισώσεις υψηλής τάξης. Και στα συστήματα των διαφορικών εξισώσεων ορίζεται και ο Χώρος Φάσεων ο οποίος έχει και γεωμετρική υπόσταση. Πρόκειται για το μαθηματικό χώρο στον οποίο βρίσκονται οι λύσεις του συστήματος και σε ένα πρόβλημα Μηχανικής αυτές είναι τα διανύσματα θέσης και οι ορμές όλων των σωματιδίων, δηλαδή η τροχιά του συστήματος στο χώρο αυτό παρέχει όλες τις πληροφορίες της χρονικής εξέλιξης κατά την κίνηση των σωματιδίων του συστήματος. Στη Στατιστική Μηχανική αυτών των συστημάτων χρησιμοποιείται μάλιστα ο φορμαλισμός Hamilton, σύμφωνα με τον οποίο τα διανύσματα θέσης γενικεύονται σε βαθμούς ελευθερίας και για καθέναν ορίζεται και μία γενικευμένη ορμή. Έτσι, σε ένα σύστημα N σωματιδίων σε 3 διαστάσεις, έχουμε $3 \cdot 2N = 6N$ διαστάσεις (3 για τη θέση και 3 για την ορμή για κάθε σωματίδιο). Συνεπώς ένα σημείο στο χώρο αυτό αποτελεί ένα στιγμιότυπο στο οποίο όλες οι θέσεις και οι ορμές των σωματιδίων είναι καθορισμένες. Ένα σημείο στο Χώρο Φάσεων λέγεται μικροκατάσταση. Όμως, πολλές μικροκαταστάσεις συμβάλλουν στη διαμόρφωση των μέσων τιμών των χαρακτηριστικών του συστήματος που παρατηρούνται μακροσκοπικά και γενικότερα στη μακροσκοπική συμπεριφορά, όπως αυτή περιγράφεται από τις θερμοδυναμικές ιδιότητες. Τότε, λέμε ότι όλες αυτές οι μικροκαταστάσεις περιγράφουν μια κοινή μακροκατάσταση. Και το μεγάλο πλήθος των μικροκαταστάσεων γεννά την εγγενή στατιστική περιγραφή που απαιτείται για τα μακροσκοπικά συστήματα. Προκειμένου να προσομοιωθεί ένα σύστημα σε μοριακή κλίμακα σε θεωρητικό ή υπολογιστικό επίπεδο, είναι σημαντικό να μπορεί να ορίζεται ένα συγκεκριμένο σύνολο (συλλογή) μικροκαταστάσεων για κάθε μακροκατάσταση που θα επιθυμείται να προσομοιωθεί. Για κάθε διαφορετική μακροκατάσταση με διαφορετικούς μακροσκοπικούς περιορισμούς κάθε φορά, ορίζεται και διαφορετικό στατιστικό σύνολο μικροκαταστάσεων που είναι προσπελάσιμο με διαφορετική πυκνότητα πιθανότητας εμφάνισης της κάθε μιας [76]. Και ανάλογα με την κατανομή των πιθανοτήτων στις μικροκαταστάσεις, η πιθανότερη μακροκατάσταση είναι εκείνη που αντιστοιχεί στο μεγαλύτερο πλήθος

μικροκαταστάσεων [77]. Μία στατιστική συλλογή ορίζεται από τις μακροσκοπικές μεταβλητές οι οποίες διατηρούνται σταθερές και αυτές με τη σειρά τους από τους περιορισμούς που επιλέγονται. Τότε η πιθανότερη κατανομή πιθανοτήτων θα βρεθεί μεγιστοποιώντας το στατιστικό βάρος ή ισοδύναμα την εντροπία πληροφορίας του συστήματος υπό τους περιορισμούς αυτούς.

Το στατιστικό σύνολο που χρησιμοποιείται στις προσομοιώσεις που ακολουθούν είναι το ισοβαρές-ισοθερμοκρασιακό ή NPT . Αυτό σημαίνει ότι το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία με λουτρό θερμότητας σταθερής θερμοκρασίας T και με βαροστάτη πίεσης P ή «λουτρό πίεσης», όπως συχνά καλείται. Όσον αφορά τους περιορισμούς, επιτρέπεται η μεταφορά ενέργειας (θερμότητας) προς και από το λουτρό θερμότητας, ώστε τα συστήματα αυτά να έρθουν σε θερμική ισορροπία και να έχουν την ίδια θερμοκρασία κι αν μην έχουν κατ' ανάγκη ίδια ενέργεια, καθώς συνεχώς εισέρχονται και εξέρχονται ποσότητες ενέργειας. Επίσης επιτρέπονται και οι «εξασκήσεις» μηχανικών τάσεων μεταξύ συστήματος και περιβάλλοντος, ώστε να είναι ίση μακροσκοπικά η πίεση του συστήματος με αυτή του λουτρού πίεσης. Αυτό έχει ως συνέπεια «ταλαντώσεις» στον όγκο του κουτιού/συστήματος. Όμως δεν επιτρέπεται η μεταφορά μάζας, διότι τότε θα είχαμε ανταλλαγή σωματιδίων και δε θα ήταν σταθερός ο αριθμός τους. Σε υπολογιστικό επίπεδο, είναι σημαντικό να μπορούμε να παραγάγουμε τους προαναφερθέντες περιορισμούς. Αυτό επιτυγχάνεται με τους θερμοστάτες και βαροστάτες με τους οποίους διατηρείται σταθερή η θερμοκρασία και η πίεση αντίστοιχα και περιγράφονται παρακάτω. Και αυτό επειδή εάν δεν εφαρμοστεί κανένας περιορισμός στις κλασικές εξισώσεις κίνησης, το μακροσκοπικό σύστημα που παράγεται είναι το μικροκανονικό ή NVE . Ο λόγος είναι ότι στη Μοριακή Δυναμική επιλύονται οι εξισώσεις του Νεύτωνα:

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \mathbf{F}_i := \sum_{j \neq i}^N \mathbf{F}_{ij} \Rightarrow m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = -\nabla_{\mathbf{r}_i} \left[\sum_{j \neq i}^N U(\mathbf{r}_{ij}) \right] \quad \forall i$$

Εφόσον η δυναμική ενέργεια είναι μόνο συνάρτηση των θέσεων, πάντα είμαστε σε θέση να καταφύγουμε σε πρώτη ολοκλήρωση ως προς τη θέση:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \frac{d\mathbf{u}_i}{dr_i} \frac{dr_i}{dt} \quad (\text{κανόνας αλυσίδας}) \\ \nabla_{\mathbf{r}_i} \equiv \frac{d}{dr_i} \equiv \frac{d}{dr_i} \hat{\mathbf{r}}_i \end{array} \right. \quad m_i \frac{d\mathbf{u}_i}{dr_i} \frac{dr_i}{dt} = -\frac{d}{dr_i} \left[\sum_{j \neq i}^N U(\mathbf{r}_{ij}) \right] \Rightarrow$$

$$m_i \frac{dr_i}{dt} d\mathbf{u}_i = -d \left(\sum_{j \neq i}^N U \right) \xrightarrow{\frac{dr_i}{dt} = \mathbf{u}_i} m_i \mathbf{u}_i \cdot d\mathbf{u}_i = -d \left(\sum_{j \neq i}^N U \right) \int \Rightarrow$$

$$\frac{m_i u_i^2}{2} = - \sum_{j \neq i}^N U(\mathbf{r}_{ij}) + c \Leftrightarrow \frac{m_i u_i^2}{2} + \sum_{j \neq i}^N U(\mathbf{r}_{ij}) = c = E \quad (\text{εξ. 2.1.3.1.})$$

Όμως, το αριστερό σκέλος της εξίσωσης (2.1.3.1.) είναι η συνολική Μηχανική Ενέργεια του συστήματος, συνεπώς αυτή διατηρείται σταθερή (και ίση με τη σταθερά ολοκλήρωσης c) το οποίο είναι γνωστό και ως Θεώρημα Μεταβολής της Κινητικής

Ενέργειας ή Θεώρημα Έργου-Ενέργειας. Εκτός από την ενέργεια όμως, το μικροκανονικό σύστημα υπαγορεύει και σταθερό όγκο και αριθμό σωματιδίων. Έτσι, χρειαζόμαστε τους θερμοστάτες και βαροστάτες, για να παρέχουν τους επιπλέον περιορισμούς που χρειαζόμαστε.

Η γενική φιλοσοφία πίσω από τους αλγορίθμους των θερμοστατών και βαροστατών βρίσκεται στη Στατιστική Μηχανική. Σύμφωνα με αυτήν, η διαδικασία εξαγωγής ορθών κατανομών υπό δεδομένους περιορισμούς είναι η μεγιστοποίηση της στατιστικής εντροπίας υπό τις δεσμεύσεις αυτές. Και για κάθε μέγεθος που διατηρείται σταθερό, ορίζεται και μία συνθήκη/δέσμευση που πρέπει να ισχύει στην πιθανότερη κατανομή, άρα και ένας πολλαπλασιαστής Lagrange στο πρόβλημα μεγιστοποίησης. Ο εν λόγω πολλαπλασιαστής θα είναι πάντοτε μια εντατική θερμοδυναμική ιδιότητα, η διατήρηση της οποίας «αναγκάζει» μια άλλη εκτατική ιδιότητα να διακυμαίνεται. Έτσι, προκύπτει ότι η διατήρηση της θερμοκρασίας προκαλεί διακυμάνσεις στην ενέργεια, ενώ η διατήρηση της πίεσης στον όγκο. Οπότε στα πλαίσια της Στατιστικής Μηχανικής, αλλά και της Μοριακής Δυναμικής, θα πρέπει να βρεθούν σχέσεις που συνδέουν τη θερμοκρασία με τις ενέργειες και την πίεση με τον όγκο, ώστε οι εξισώσεις αυτές να λειτουργήσουν ως στόχοι ικανοποίησης των αλγορίθμων των θερμοστατών και βαροστατών. Η πρώτη εξίσωση είναι αυτή που συνδέει τη μέση κινητική ενέργεια των βαθμών ελευθερίας με τη θερμική ενέργεια ($k_B T$), δηλαδή το θεώρημα ισοκατανομής της ενέργειας και η δεύτερη είναι η εξίσωση virial του Clausius που συνδέει πίεση και όγκο.

2.1.4. Θερμοστάτης

Μια πρώτη προσέγγιση σε στατιστικό σύνολο σταθερής θερμοκρασίας θα μπορούσε να επιτευχθεί με τη βοήθεια του αλγορίθμου του θερμοστάτη Berendsen [78]. Συνοπτικά, στο θερμοστάτη αυτό σε κάθε ένα συγκεκριμένο αριθμό βημάτων, ενημερώνεται η ταχύτητα κάθε ατόμου πολλαπλασιάζοντάς την με μια σταθερά, άρα κι η κινητική ενέργεια κλιμακώνεται με το τετράγωνο της ποσότητας αυτής. Η ενημέρωση αυτή προέρχεται από τη θερμική σύζευξη του προς προσομοίωση συστήματος με ένα θερμοστάτη άπειρης θερμοχωρητικότητας και θερμοκρασίας ίσης με αυτήν που επιθυμούμε να επιβάλουμε και στο σύστημα. Με αυτό τον τρόπο, απαλείφονται οι διακυμάνσεις της κινητικής ενέργειας. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι η μέθοδος αυτή δε δειγματοληπτεί καλά το επιθυμητό στατιστικό σύνολο [79], αλλά και πολλές φορές φαίνεται να γεννά το Φαινόμενο του Ιπτάμενου Παγωμένου Κύβου (Flying Ice Cube Effect) [80]. Το φαινόμενο αυτό έγκειται στην παραβίαση του θεωρήματος ισοκατανομής ενέργειας της Κλασικής Στατιστικής Φυσικής, μιας και η συνολική ενέργεια φαίνεται να μην είναι ανάλογη με τον αριθμό των βαθμών ελευθερίας του συστήματος (τετραγωνικοί όροι γενικευμένης θέσης ή ορμής στη συνολική Χαμιλτονιανή). Μια άλλη προσέγγιση είναι ο θερμοστάτης Andersen [81]. Στη μέθοδο αυτή η θερμική σύζευξη γίνεται μέσω στοχαστικών συγκρούσεων, όπου επανειλημμένα ενημερώνονται όλες οι ταχύτητες των ατόμων, σύμφωνα με την κατανομή Maxwell-Boltzmann. Όμως ούτε αυτή η μέθοδος καλό είναι να χρησιμοποιείται εάν πρόκειται να εξαχθούν δυναμικές ιδιότητες (πχ συντελεστής διάχυσης, ιξώδες κλπ) [82].

Ο θερμοστάτης που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί εν προκειμένω είναι ο θερμοστάτης Nosé-Hoover [83,84]. Διαφοροποιείται από τους προηγούμενους στο γεγονός ότι χρησιμοποιείται ο φορμαλισμός Lagrange ή Hamilton, για να προσεγγίσει το πρόβλημα εξισορρόπησης του συστήματος σε στατιστικό σύνολο σταθερής θερμοκρασίας. Αναλυτικά, ο Nosé πρόσθεσε δύο μεταβλητές στην Λαγκρανζιανή ή Χαμιλτονιανή του συνολικού συστήματος [83] και στη συνέχεια ο Hoover [84] απλοποίησε το φορμαλισμό και καθιέρωσε τον εν λόγω θερμοστάτη. Έτσι, και εδώ έχουμε ξανά την κλιμάκωση των ατομικών ταχυτήτων με έναν αριθμό, s . Η μεταβλητή s πρόκειται να είναι ελεύθερη μεταβλητή της Λαγκρανζιανής του συστήματος. Έτσι, πέρα από το μετασχηματισμό των ταχυτήτων, πρέπει να προστεθεί ένας τετραγωνικός όρος της χρονικής παραγώγου του s (η γενικευμένη ταχύτητα που αντιστοιχεί στο μέγεθος αυτό), για να μπορεί να περιγραφεί αργότερα και δυναμικά, αλλά και ένας όρος δυναμικής ενέργειας, για να οδηγεί ο αλγόριθμος αυτός σωστά σε ένα στατιστικό σύνολο σταθερής θερμοκρασίας [83] (το κανονικό, NVT , εάν δεν εισαχθεί κάποιος βαροστάτης, όπως συμβαίνει και στην αναφορά [83]). Έπειτα, αναλόγως με το φορμαλισμό που ακολουθείται, θα έχουμε πλέον να λύσουμε δυναμικά, όχι τις Νευτώνειες εξισώσεις κίνησης, αλλά τις τροποποιημένες. Οι εξισώσεις κίνησης θα προκύψουν από τις εξισώσεις Euler-Lagrange για κάθε βαθμό ελευθερίας από την Λαγκρανζιανή που προκύπτει [83] ή από τις συμμετρικές εξισώσεις Hamilton ξανά για κάθε βαθμό ελευθερίας από την Χαμιλτονιανή, με αποτέλεσμα να εισαχθεί και αυτό το s στις εξισώσεις κίνησης. Η χρήση των φορμαλισμών αυτών της Κλασσικής Μηχανικής καθιστά το θερμοστάτη Nosé-Hoover μια ντετερμινιστική μέθοδο και χρονικά συμμετρική (δηλαδή η αντιστροφή της μεταβλητής του χρόνου θα οδηγήσει το σύστημα ξανά σε προηγούμενες θέσεις ακολουθώντας την αντίστροφη πορεία της τροχιάς του στο Χώρο Φάσεων). Αντίθετα, η μέθοδος Berendsen ενημερώνει συνεχώς τις ατομικές ταχύτητες και δεν παράγει το σωστό στατιστικό σύνολο. Επίσης οι μέθοδοι Langevin και Andersen, που εφαρμόζονται μέσω στοχαστικών (άρα όχι ντετερμινιστικών) διαδικασιών (παρόλο που προσομοιώνουν το σωστό στατιστικό σύνολο εμφανίζουν σφάλματα στον υπολογισμό δυναμικών ιδιοτήτων (π.χ., του συντελεστή διάχυσης με το θερμοστάτη Langevin, επειδή δεν ισχύει η διατήρηση ορμής). Έτσι, τόσο οι θερμοστάτες Berendsen όσο και οι Langevin και Andersen εμφανίζουν υπολογιστικά και φυσικά προβλήματα [84] και ο θερμοστάτης Nosé-Hoover είναι προτιμότερος.

2.1.5. Βαροστάτης

Σύμφωνα με το τελευταίο σχόλιο του υποκεφαλαίου της [στατιστικής συλλογής](#), αντιλαμβανόμαστε ότι ο βαροστάτης πρέπει να λάβει υπόψη του διακυμάνσεις στον όγκο του κουτιού της προσομοίωσης. Συνεπώς η προσέγγιση που ακολουθούν όλοι οι γνωστοί βαροστάτες είναι να μεταβάλλουν ανά ένα συγκεκριμένο πλήθος επαναλήψεων τις διασωματιδιακές αποστάσεις, πολλαπλασιάζοντας τα διανύσματα θέσεις με σταθερές. Η πρώτη προσέγγιση ήταν αυτή του Berendsen στην ίδια εργασία για το θερμοστάτη [78], όπου ακολουθείται η ίδια φιλοσοφία με το θερμοστάτη. Η σύζευξη του συστήματός μας με ένα «κλουτρό πίεσης» έχει ως αποτέλεσμα να έχουμε μια κινητική πρώτης τάξης για την πίεση με ένα χαρακτηριστικό χρόνο. Και ο στόχος εδώ θα είναι οι όροι του θεωρήματος virial να δώσουν την επιθυμητή πίεση. Σε αντίθεση με τον Berendsen, ο βαροστάτης Andersen [81] δεν έχει παρόμοια λογική με τον ομώνυμο θερμοστάτη, αλλά ακολουθείται η φιλοσοφία του θερμοστάτη Nosé-

Hoover. Δηλαδή η κλιμάκωση γεννά νέο βαθμό ελευθερίας στη συνολική Λαγκρανζιανή ή Χαμιλτονιανή, συνεπώς και δύο νέες μεταβλητές. Ο όρος της δυναμικής ενέργειας του νέου βαθμού ελευθερίας που εισάγει ο βαροστάτης στην Λαγκρανζιανή του προβλήματος έχει και κάποια φυσική σημασία. Και αυτή είναι ότι η προσθήκη αυτού του όρου θεωρείται ότι ασκεί στο σύστημα ένα έργο τύπου P-V από ένα ισότροπο έμβολο το οποίο έχει μεταβλητό όγκο ίσο με τη νέα μεταβλητή. Το έργο αυτό αποτυπώνεται στον όρο $+aQ$ της δυναμικής ενέργειας (ομοιότητα με τον όρο PV). Δεδομένων αυτών, μπορεί κανείς να λύσει τις εξισώσεις Euler-Lagrange ξανά και να λάβει τις εξισώσεις κίνησης που περιγράφουν τη δυναμική των γενικευμένων συντεταγμένων του προβλήματος. Στην εργασία αυτή χρησιμοποιείται ο βαροστάτης Parrinello-Rahman.

Ο βαροστάτης Parrinello-Rahman [86,87] ακολουθεί την ίδια λογική με του Andersen και τους υπόλοιπους (βαροστάτες εμβόλου Nosé-Hoover, Martyna-Tuckerman-Klein, Langevin κλπ) με το φορμαλισμό Lagrange με τη διαφορά ότι δε μεταβάλλεται μόνο το μέγεθος του κουτιού, αλλά και το σχήμα του. Ξανά θα χρειαστεί να καθοριστεί η Λαγκρανζιανή ή ισοδύναμα η Χαμιλτονιανή του προβλήματος, ώστε μέσω των εξισώσεων Euler-Lagrange ή Hamilton αντίστοιχα να εξαχθούν οι εξισώσεις κίνησης των συντεταγμένων του προβλήματος. Ένα τελευταίο σχόλιο που χρειάζεται να αναφερθεί πάνω στους θερμοστάτες και βαροστάτες είναι ότι οι μέθοδοι Berendsen που δε δειγματοληπτούν σωστά το στατιστικό σύνολο που θεωρητικά στοχεύουν, χαρακτηρίζονται από γρήγορη σύγκλιση και εξάλειψη διακυμάνσεων. Από την άλλη μεριά, παρόλο που οι Nosé-Hoover για θερμοστάτη και Parrinello-Rahman για βαροστάτη προσομοιώνουν καλά το στατιστικό σύνολο, εάν οι αρχικές συνθήκες απέχουν πολύ από τη θερμοκρασία και πίεση στόχου αντίστοιχα, τότε οι διακυμάνσεις στην ενέργεια και στον όγκο αντίστοιχα ενδέχεται να είναι τόσο μεγάλες, ώστε να μη δύναται να ανταπεξέλθει η προσομοίωση την επιβολή αυτή. Συνεπώς πολλές φορές συνιστάται να χρησιμοποιείται η μέθοδος Berendsen για τους πρώτους χρόνους, ώστε να απαλειφθούν οι έντονες διακυμάνσεις αυτές και αργότερα οι προαναφερθέντες θερμοστάτες και βαροστάτες που προσομοιώνουν σωστά τα στατιστικά σύνολα.

2.1.6. Πεδίο Δυνάμεων

Το Πεδίο Δυνάμεων είναι ένα από τα σημαντικότερα κομμάτια που αφορούν μια μοριακή προσομοίωση. Όπως [έχει αναφερθεί](#) πρόκειται για το μαθηματικό μοντέλο το οποίο θα καθορίσει τις συναρτήσεις δυναμικής ενέργειας ως προς τις θέσεις των ατόμων, συνεπώς και τις δυνάμεις (με παραγωγή ως προς τις θέσεις), ώστε να τροφοδοτεί συνεχώς το σύστημα για την αριθμητική επίλυση των εξισώσεων κίνησης. Όπως αναφέρθηκε και στις παραδοχές των μοριακών προσομοιώσεων, τα Πεδία Δυνάμεων αποτελούν αθροίσματα δύο όρων, των δεσμικών και των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων. Και ο κάθε όρος αποτελεί άθροισμα άλλων. Επίσης, γίνεται διάκριση ανάμεσα στα μόρια διαλύτη και αυτά των διαλυμένων ουσιών. Εν προκειμένω ο διαλύτης είναι το νερό και οι διαλυμένες ουσίες είναι η λιπιδική διπλοστιβάδα, τα μόρια φαρμάκου και οι κυκλοδεξτρίνες. Έτσι, ο διαλύτης και οι διαλυμένες ουσίες ακολουθούν διαφορετικά Πεδία Δυνάμεων για την ορθή προσομοίωση του μοριακού συστήματος. Σημαντική σημείωση σε αυτό το σημείο

είναι ότι πρέπει να είναι συμβατά τα δύο αυτά Πεδία Δυνάμεων, έτσι ώστε για να προσομοιωθούν σωστά οι αλληλεπιδράσεις διαλύτη-διαλύτη, διαλύτη-διαλυμένης ουσίας και διαλυμένης ουσίας-διαλυμένης ουσίας [88].

2.1.6.1. Διαλυμένες ουσίες (διπλοστιβάδα, φλουοξετίνες και κυκλοδεξτρίνες)

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο Πεδίο Δυνάμεων για λιπιδικές διπλοστιβάδες είναι το CHARMM-36 [88,89]. Παρακάτω σχολιάζονται οι συναρτήσεις δυναμικής ενέργειας του εν λόγω Πεδίου Δυνάμεων, ξεκινώντας από τις δεσμικές.

Το δυναμικό των μηκών των δεσμών είναι αρμονικό. Η λογική πίσω από τις δυναμικές ενέργειες των μηκών των δεσμών είναι παρόμοια με αυτήν από τις διαμοριακές δυνάμεις, δηλαδή σε μακρινές αποστάσεις (σχετικά με την απόσταση ισορροπίας) έχουμε έλξεις και σε κοντινές έχουμε απώσεις. Όμως πάντα ορίζεται και ένα ελάχιστο στη δυναμική ενέργεια το οποίο αναφέρεται στο σημείο ισορροπίας (αφού η κλίση που είναι η δύναμη είναι μηδενική στα ακρότατα). Εάν το πηγάδι δυναμικής ενέργειας του ελαχίστου είναι αρκετά βαθύ, τότε μπορεί να υποθεθεί ότι δεν πρόκειται το σύστημα να απομακρυνθεί πολύ από τη γειτονιά του ελαχίστου, συνεπώς η δυναμική ενέργεια μπορεί να προσεγγιστεί από το ανάπτυγμα Taylor της δεύτερου βαθμού γύρω από την απόσταση ισορροπίας. Όμως η πρώτη παράγωγος της δυναμικής ενέργειας στο σημείο ισορροπίας είναι μηδέν εξ ορισμού του σημείου ισορροπίας, ενώ η δεύτερη παράγωγος είναι θετική, επειδή το ακρότατο είναι συγκεκριμένα και ελάχιστο. Άρα έχουμε κανονικά ένα Αρμονικό Δυναμικό. Όμως πρέπει να τονιστεί ότι η αρμονικότητα αίρεται σε μεγάλες διεγέρσεις, επειδή παύει να αποτελεί καλή προσέγγιση το ανάπτυγμα Taylor. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση ικανοποιείται συνήθως στην περίπτωση των χημικών δεσμών, καθώς η θερμική ενέργεια δεν είναι αρκετά υψηλή, για να διεγείρει τόσο τους δεσμούς, ώστε να παραβιάζεται η αρμονικότητα του δυναμικού σε μεγάλο βαθμό. Έτσι, το Πεδίο Δυνάμεων CHARMM-36 υποθέτει ένα δυναμικό για το μήκος του δεσμού μεταξύ ενός ατόμου i και ενός j :

$$U_{ij}^{covalent}(r_{ij}) = \frac{1}{2} k_{ij}^{covalent} \cdot (r_{ij} - r_{ij}^{(0)})^2 \Rightarrow$$

$$U_{cov} = \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{1}{2} k_{ij}^{cov} \cdot (r_{ij} - r_{ij}^{(0)})^2 \quad (\text{εξ. 2.1.6.1.1.})$$

, όπου εξωτερικά το $\frac{1}{2}$ εξασφαλίζει ότι δε θα καταμετρηθεί δύο φορές η ίδια αλληλεπίδραση (ij και ji), τα i και j σαρώνουν όλα τα άτομα (δεν πρέπει να γίνουν ίσα, επειδή η δύναμη που ασκεί ένα άτομο στον εαυτό του είναι μηδενική), k_{ij}^{cov} είναι η αρμονική σταθερά του χημικού δεσμού μεταξύ των i και j , r_{ij} είναι η απόσταση των ατόμων αυτών και $r_{ij}^{(0)}$ είναι η απόσταση ισορροπίας (εκεί όπου εμφανίζεται το ελάχιστο στη δυναμική ενέργεια) και συνήθως προσδιορίζεται είτε από πειραματικές μετρήσεις, είτε από ab initio υπολογισμούς.

Όσον αφορά τις γωνίες, αυτή τη φορά χρειάζονται τρία κέντρα αλληλεπίδρασης, για να οριστεί το δυναμικό. Ο λόγος είναι ότι για να οριστεί το

μήκος ενός δεσμού χρειάζονται μόνο δύο σημεία (=άτομα), ενώ μια γωνία απαιτεί να οριστούν δύο μη ταυτόσημες και μη παράλληλες ευθείες, άρα τρία σημεία. Όμως και εδώ έχουμε παρόμοια λογική με την περίπτωση του μήκους των δεσμών. Οι διεγέρσεις (απομακρύνσεις από το σημείο ισορροπίας) των γωνιών μεταξύ τριών διαδοχικών ατόμων δεν είναι τόσο μεγάλες, ώστε να έχουμε σημαντικές αποκλίσεις από την αρμονικότητα. Οπότε και εδώ το δυναμικό έχει τη μορφή:

$$U_{ijk}^{angle}(\theta_{ijk}) = \frac{1}{2} k_{ijk}^{angle} \cdot (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^{(0)})^2 \Rightarrow$$

$$U_{ang} = \frac{1}{6} \sum_i \sum_{j \neq i} \sum_{k \neq i,j} \frac{1}{2} k_{ijk}^a \cdot (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^{(0)})^2 \quad (\text{εξ. 2.1.6.1.2.}) \quad ,$$

όπου το 1/6 εδώ μπήκε για να μη καταμετρείται πολλαπλές φορές η ίδια αλληλεπίδραση και τα υπόλοιπα μεγέθη ακολουθούν την ίδια λογική με την εξίσωση (2.1.6.1.1.). Τα αθροίσματα σαρώνουν όλα τα άτομα και με θ_{ijk} συμβολίζεται η γωνία μεταξύ των ατόμων i, j και k .

Οι διέδρες γωνίες έχουν μια λίγο διαφορετική μορφή δυναμικού. Τα φράγματα και τα πηγάδια δυναμικής ενέργειας που εμφανίζουν συναρτήσει της διέδρης γωνίας είναι πολύ μικρότερα από αυτά των επίπεδων γωνιών και των μηκών των δεσμών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η διέδρη γωνία να είναι πολύ πιο εύκολα διεγερόμενη και αυτός είναι και ο λόγος που η ταχύτητα εναλλαγής των στερεοϊσομερών είναι η μεγαλύτερη σε σχέση με τις άλλες μορφές ισομέρειας στην Οργανική Χημεία. Τη διέδρη γωνία την διαμορφώνουν τέσσερα άτομα, καθώς τόσα χρειάζονται προκειμένου να οριστούν δύο μη ταυτόσημα και μη παράλληλα επίπεδα (τα πρώτα τρία άτομα ορίζουν το πρώτο επίπεδο και τα τρία τελευταία το άλλο). Έτσι, μπορούν να οριστούν τα δύο κεντρικά άτομα ως αναφορά και να μελετηθεί η περιστροφή των ακραίων (όπως γίνεται στις προβολές Newman στις διαμορφώσεις των αλκανίων γύρω από δύο άτομα άνθρακα συνδεδεμένων με σ δεσμό). Έτσι, στις διάφορες διαμορφώσεις που μπορούν να σχηματιστούν με αυτό τον τρόπο, υπάρχουν μερικές στις οποίες εμφανίζονται στερεοχημικά φαινόμενα. Έτσι, οι σταθερές διαμορφώσεις είναι εκείνες που ελαχιστοποιούν τα φαινόμενα αυτά, δηλαδή μεγιστοποιούν τις αποστάσεις μεταξύ των ακραίων ατόμων. Οπότε, στις γωνίες όπου εμφανίζεται στερεοχημική τάση έχουμε φράγματα δυναμικής ενέργειας και εκεί όπου είναι ελαχιστοποιημένα τα φαινόμενα αυτά έχουμε πηγάδια. Ένα άλλο μαθηματικό χαρακτηριστικό που θα έχει η δυναμική ενέργεια των διέδρων γωνιών πέρα από τα τοπικά ελάχιστα και μέγιστα θα είναι η περιοδικότητά της, καθώς η μετατόπιση κατά 360° σε μια γωνία δεν επιφέρει καμιά μεταβολή στις τριγωνομετρικές ιδιότητές της. Οι δύο αυτές ιδιότητες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το εν λόγω δυναμικό οφείλει να είναι τριγωνομετρικό ή για μεγαλύτερη ακρίβεια άθροισμα τριγωνομετρικών συναρτήσεων:

$$U_{ijkl}^{dihedral}(\varphi_{ijkl}) = \sum_{m=1}^6 k_m^{dih} [1 + \cos(n_m \varphi_{ijkl})] \Rightarrow$$

$$U_{dihedral} = \frac{1}{24} \sum_i \sum_{j \neq i} \sum_{k \neq i,j} \sum_{l \neq i,j,k} \left\{ \sum_{m=1}^6 k_m^{dih} [1 + \cos(n_m \varphi_{ijkl})] \right\} \quad (\text{εξ. 2.1.6.1.3})$$

Η σταθερά k_m^{dih} καθορίζει το εύρος στο οποίο φτάνει η ταλάντωση του μοστού συνημιτόνου και η n_m παρέχει την περιοδικότητά του. Στους υπολογισμούς που θα γίνουν, η διέδρη γωνία φ ακολουθεί τη σύμβαση IUPAC ή τη λεγόμενη «βιοχημική». Σύμφωνα με αυτήν, η τιμή $\varphi=0$ αντιστοιχεί στη διαμόρφωση cis και η φ παίρνει τιμές από -180° έως $+180^\circ$ rad (η διαφορά της μέγιστης και της ελάχιστης τιμής πρέπει να κάνει 360° , καθώς αυτή είναι η περίοδος του τριγωνομετρικού κύκλου). Ενδεικτικά στην περίπτωση των αλκανίων έχουμε ότι οι τάσεις στρέψης μεταξύ των ομάδων H-H, H-CH₃ και CH₃-CH₃ είναι 4.0, 6.0 και 11.0 kJ/mol περίπου [12]. Συνεπώς οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι της τάξης των διαμοριακών δυνάμεων (<100 kJ/mol) και σίγουρα όχι της τάξης των ενεργειών έκτασης των χημικών δεσμών (>200 kJ/mol), εξού και η έντονη αναρμονικότητα που παρουσιάζουν. Έχοντας ολοκληρώσει τη συζήτηση για τις δεσμικές αλληλεπιδράσεις, αξίζει να σχολιαστεί το γεγονός ότι τα δυναμικά δε φαίνεται άμεσα να εξαρτώνται από τα διανύσματα θέσης των ατόμων που συμμετέχουν κάθε φορά, καθώς το δυναμικό των δεσμών εξαρτάται από την απόσταση των δύο αλληλεπιδρώντων ατόμων, των γωνιών από τη γωνία των τριών ατόμων και των διέδρων γωνιών από τη διέδρη γωνία των τεσσάρων ατόμων. Στην πραγματικότητα όμως, ο δεσμός, η γωνία και η διέδρη γωνία είναι ειδικές συναρτήσεις των θέσεων των ατόμων που συμμετέχουν.

Οι μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις προσπαθούν να προσομοιώσουν τις διαμοριακές δυνάμεις. Σε υπολογιστικό επίπεδο θα ήταν ανέφικτο να εφοδιάσουμε το μοριακό σύστημα με όλες τις δυνατές διαμοριακές δυνάμεις που θα μπορούσαν να αναπτυχθούν, καθώς κάθε κέντρο αλληλεπίδρασης θα εμπλεκόταν σε έναν τεράστιο αριθμό υπολογιστικά ακριβών αλληλεπιδράσεων που θα εξαρτιόντουσαν από διπολικές ροπές, πολωσιμότητες κλπ. Επίσης, λαμβάνονται κατά ζεύγη, καθώς θα ήταν ασύμφορο οποιοσδήποτε αριθμός αλληλεπιδρώντων σωματιδίων άνω του δύο. Έτσι, όλες οι πιθανές αλληλεπιδράσεις van der Waals συνοψίζονται σε ένα δυναμικό Lennard-Jones της μορφής:

$$U_{vdW} \equiv U_{LJ}(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (\text{εξ. 2.1.6.1.4.})$$

Πρόκειται για ένα διπαραμετρικό δυναμικό. Στις δύο παραμέτρους ρυθμίζονται και λαμβάνονται υπόψη όλες οι αλληλεπιδράσεις van der Waals. Παρόλο που είναι παράμετροι προς ρύθμιση έχουν και ένα φυσικό νόημα. Η ε_{ij} είναι το βάθος του πηγαδιού δυναμικής ενέργειας του σημείου ισορροπίας, δηλαδή είναι $\varepsilon_{ij} = -U_{LJ}(r_0)$. Το σ_{ij} λέγεται διάμετρος κρούσης. Πρόκειται για μια αδροποιημένη παραδοχή ότι τα δύο αλληλεπιδρόντα άτομα είναι σφαίρες με κοινή διάμετρο και ισχύει ότι $r_0 = 2^{1/6} \sigma_{ij}$. Θεωρητικά, όμως, το δυναμικό Lennard – Jones ορίζεται για δύο όμοια άτομα, έστω τα $i-i$ και $j-j$, άρα έχουμε αντίστοιχα τα ε_{ii} και σ_{ii} και ε_{jj} και σ_{jj} . Όμως υπάρχουν οι κανόνες ανάμιξης που υπαγορεύουν τις $i-j$ παραμέτρους συναρτήσεων των $i-i$ και $j-j$. Εν προκειμένω χρησιμοποιούνται οι κανόνες επιλογής Lorentz – Berthelot, όπου υπαγορεύουν ότι η διάμετρος κρούσης είναι ο αριθμητικός

μέσος των επιμέρους διαμέτρων κρούσης (Lorentz [90]) και ότι το ενεργειακό βάθος είναι ο γεωμετρικός μέσος των ενεργειακών βαθών (Berthelot [91]). Όσον αφορά τη διάμετρο κρούσης η εξήγηση εκπορεύεται άμεσα από τη φυσική της σημασία: είναι το ημίαθροισμα των διαμέτρων των δύο σφαιρών που εφάπτονται μεταξύ τους. Ο κανόνας Berthelot συνδέεται με την εξίσωση London για τις δυνάμεις διασποράς, όπου οι πολωσιμότητες των δύο αλληλεπιδρώντων σωματιδίων πολλαπλασιάζονται στον υπολογισμό της δυναμικής ενέργειας της αλληλεπίδρασης, έτσι η μέση τιμή εδώ δίνεται ως η τετραγωνική ρίζα του γινομένου των πηγαδιών, αφού οι πολωσιμότητες συνδέονται με αυτά. Όσον αφορά την ίδια τη μορφή του δυναμικού Lennard – Jones, αυτό αποτελείται από δύο όρους. Ο όρος έκτης τάξης αποτυπώνει το ελκτικό κομμάτι, ενώ της δωδεκάτης το απωστικό, εξού και το αρνητικό και το θετικό πρόσημο στη δυναμική ενέργεια αντίστοιχα. Ο ελκτικός όρος έχει θεωρητική προέλευση, επειδή οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις van der Waals οδηγούν σε ένα δυναμικό το οποίο βαίνει ως την έκτη δύναμη του αντιστρόφου της απόστασης μεταξύ των σωματιδίων που αλληλεπιδρούν (αλληλεπίδραση Keesom, London κλπ). Το απωστικό κομμάτι είναι εμπειρικό και προήλθε από προσαρμογή πολλών πειραματικών δεδομένων σε έναν όρο της μορφής $1/r^n$. Ωστόσο με υπολογισμούς Κβαντικής Χημείας φαίνεται ότι το απωστικό κομμάτι ταιριάζει καλύτερα σε μια εκθετική συνάρτηση της μορφής $\exp(-ar)$ [92], η οποία είναι υπολογιστικά ακριβότερη.

Τέλος, έχουμε και τις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις. Αυστηρά θα απαιτούσαν να οριστεί μια διπολική ροπή για κάθε πολωμένο δεσμό και μια πολωσιμότητα για τους μη πολωμένους, για να ληφθούν και οι διπολικές αλληλεπιδράσεις (και αντίστοιχες έννοιες για τις τετραπολικές αλληλεπιδράσεις κλπ). Όμως αυτό θα απαιτούσε ορισμό περισσότερων κέντρων αλληλεπίδρασης από τα άτομα. Έτσι, προκειμένου να το αποφύγουμε αυτό, οι ηλεκτροστατικές (όπως κι οι van der Waals και όλες οι δεσμικές) χρησιμοποιούν τα άτομα ξανά ως κέντρα αλληλεπίδρασης. Όμως τα άτομα αυτά καθ' αυτά είναι ηλεκτρικά ουδέτερα εξορισμού τους και μόνο τα ιόντα θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν ηλεκτροστατικά ως αυτόνομα σημειακά φορτία. Τότε σε αυτή την περίπτωση θεωρείται πως το κάθε άτομο συνοδεύεται με ένα ηλεκτρικό φορτίο, συνεπώς κι οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις προσομοιώνονται ως δυναμικά Coulomb, όπως ακριβώς στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ιόντων. Τα φορτία αυτά λέγονται μερικά και δεν πρόκειται για πραγματικά σταθερά ηλεκτρικά φορτία σε ηλεκτροστατικά πλαίσια. Κατ' αρχήν δεν είναι ακέραια πολλαπλάσια του στοιχειώδους φορτίου, όπως οφείλουν να είναι τα ελεύθερα φορτία στη φύση [93], μιας και η συνηθισμένη ύλη απαρτίζεται από ακέραιο πλήθος ηλεκτρονίων και πρωτονίων. Η ύπαρξή τους οφείλεται στη μη συμμετρική κατανομή των ηλεκτρονίων που συμμετέχουν στο σχηματισμό ενός χημικού δεσμού. Θεωρητικά η κατανομή αυτή προβλέπεται από την Κβαντομηχανική, σύμφωνα με την οποία καθορίζεται η κατανομή των ηλεκτρονίων γύρω από ένα άτομο ή μόριο. Όμως, εν προκειμένω αγνοείται η κβαντική φύση των ατόμων ως κατανομές μικρότερων οντοτήτων που υπάγονται στους κβαντικούς νόμους και αντιμετωπίζονται ως σημειακά φορτία των οποίων τα φορτία μπορούν να βρεθούν είτε με μεθόδους Υπολογιστικής Χημείας, είτε πειραματικά με προσαρμογές. Η μέθοδος αυτή αποδεικνύεται να είναι υπολογιστικά πολύ οικονομικότερη κι ως γεννά σημαντικά σφάλματα σε ανισότροπες κατανομές φορτίων

[94]. Έτσι, το ηλεκτροστατικό δυναμικό μεταξύ δύο ατόμων i και j (ξανά κατά ζεύγη):

$$U_{el}(r_{ij}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r} \cdot \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (\text{εξ. 2.1.6.1.5}) \quad ,$$

όπου q_i είναι το μερικό φορτίου του ατόμου i και q_j του j . Τελικά, το πεδίο δυνάμεων που χρησιμοποιείται είναι το εξής:

$$U = U_{cov} + U_{ang} + U_{dih} + U_{vdW} + U_{el} \quad ,$$

όπου οι επιμέρους όροι δίνονται από τις εξισώσεις (2.1.6.1.1.-2.1.6.1.5.).

2.1.6.2. Νερό

Στα πλαίσια της Υπολογιστικής Χημείας και Φυσικής, οι διαλύτες μπορούν να προσομοιωθούν με δύο τρόπους. Ο ένας είναι θεωρώντας το καθένα μόριο διαλύτη ξεχωριστά ως μεμονωμένο σωματίδιο (explicit solvent model) και ο άλλος θεωρώντας το διαλύτη (cluster, καθαρός διαλύτη, διάλυμα με το διαλύτη να είναι σε συντριπτική πλειοψηφία κλπ) ως συνεχές μέσο το οποίο ασκεί μία συνολική αδροποιημένη επίδραση (implicit solvation method), μέσω της πολωσιμότητας κλπ στις διάφορες διαλυμένες ουσίες. Το Μοντέλο Νερού στην εργασία αυτή ανήκει στην πρώτη κατηγορία. Τα explicit water models χαρακτηρίζονται από τρεις σημαντικούς παράγοντες: τον αριθμό των σημείων αλληλεπίδρασης (interaction sites), εάν γενικά το μοντέλο επιτρέπει ορισμένες ευκαμψίες και εάν το μοντέλο περιλαμβάνει φαινόμενα πολωσιμότητας. Στην εργασία αυτή χρησιμοποιείται το μοντέλο TIP3P (Transferable Intermolecular Potential with 3 Points) [95]. Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει τρία σημεία αλληλεπίδρασης ανά μόριο νερού και αυτά είναι τα τρία άτομα (σημεία) που περιέχει (ένα άτομο οξυγόνου και δύο υδρογόνου). Όσον αφορά την ευελιξία του, όλες οι δεσμικές αλληλεπιδράσεις είναι άκαμπτες, δηλαδή όλα τα μήκη, γωνίες και δίεδρες γωνίες είναι στις θέσεις ισορροπίας τους και δεν επιτρέπονται ταλαντώσεις τους (δεν ορίζονται δίεδρες εν προκειμένω αφού το νερό διαθέτει τρία άτομα). Αυτό επιτυγχάνεται εισάγοντας έναν ολόνομο περιορισμό για κάθε τέτοιο μέγεθος στη συνολική Λαγκρανζιανή του προβλήματος. Μία συνοπτική περιγραφή της μεθοδολογίας αυτής παρουσιάζεται [παρακάτω](#). Η αιτία για να έχει νόημα ένας τέτοιος περιορισμός έχει εξηγηθεί στις [παραδοχές των μοριακών προσομοιώσεων](#) στα πλαίσια της Κλασικής Μηχανικής και είναι ότι οι χρόνοι χαλάρωσης των ταλαντώσεων των μεγεθών αυτών είναι τόσο μικροί (ή ισοδύναμα οι συχνότητες ταλάντωσης πολύ μεγάλες), ώστε οι ενέργειες στην προσομοίωση να μην μπορούν να διεγείρουν σημαντικά τους βαθμούς ελευθερίας αυτούς σε ανώτερες υπαρκτές στάθμες. Έτσι, το TIP3P λαμβάνει υπόψη του μόνο τις μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων νερού. Και συγκεκριμένα έχουμε ξανά ένα δυναμικό Lennard–Jones που συνοψίζει τις αλληλεπιδράσεις van der Waals και ένα δυναμικό Coulomb που συνοψίζει τις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις ξανά, έχοντας εισαγάγει σε κάθε άτομο των μορίων νερού ένα μερικό φορτίο.

$$U_{TIP3P} = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r} \cdot \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \left(\frac{C_{12}}{r_{00}^{12}} - \frac{C_6}{r_{00}^6} \right) \quad (\text{εξ. 2.1.6.2.1.})$$

Ο πρώτος όρος στην εξίσωση (2.1.6.2.1.) που περιλαμβάνει δύο αθροίσεις προσομοιώνει το δυναμικό Coulomb και ο όρος εντός παρενθέσεως είναι το δυναμικό Lennard–Jones. Η κάθε άθροιση σαρώνει τα τρία άτομα του εκάστοτε μορίου νερού. Ενώ το δυναμικό Lennard – Jones λαμβάνει τις αλληλεπιδράσεις των ατόμων οξυγόνου των μορίων νερού.

2.1.7. Ολοκλήρωση των εξισώσεων κίνησης

Στο [βασικό αλγόριθμο της Μοριακής Δυναμικής](#) περιλαμβάνεται και το σημαντικό βήμα της αριθμητικής επίλυσης των εξισώσεων κίνησης για την εξαγωγή των ατομικών τροχιών. Κανονικά, αυτό θα μπορούσε να υλοποιηθεί με τη βοήθεια των ήδη υπάρχουσών μεθόδων επίλυσης διαφορικών εξισώσεων της Αριθμητικής Ανάλυσης. Όμως, τα προβλήματα Μηχανικής που εξετάζονται έχουν ορισμένες ιδιαιτερότητες που απορρέουν από τη φυσική των συστημάτων, συνεπώς κατασκευάζονται πιο εξειδικευμένοι αλγόριθμοι. Ένας τέτοιος είναι και αυτός που χρησιμοποιείται στις προσομοιώσεις και είναι ο leapfrog [96]. Γενικά, ο αλγόριθμος αυτός επιλύει αριθμητικά αυτόνομες διαφορικές εξισώσεις της μορφής:

$$\frac{d^2\mathbf{r}}{dt^2} = \mathbf{f}(\mathbf{r}) \quad \text{ή} \quad \begin{cases} \frac{d\mathbf{u}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{r}) \\ \frac{d\mathbf{r}}{dt} = \mathbf{u} \end{cases}$$

Την ακριβώς παραπάνω μορφή έχουν και οι εξισώσεις κίνησης Newton, όπου \mathbf{r} και \mathbf{u} είναι το διάνυσμα θέσης και η ταχύτητα αντίστοιχα και η συνάρτηση \mathbf{f} είναι απλώς η επιτάχυνση που στη συνέχεια αυτή ισούται με τη συνολική δύναμη (που είναι πράγματι συνάρτηση των θέσεων, λόγω της συντηρητικότητάς της) προς τη μάζα του σωματιδίου. Οι περισσότερες μέθοδοι επίλυσης των διαφορικών εξισώσεων στηρίζονται στα πολυώνυμα Taylor και στην κατάλληλη ανακατανομή των όρων τους, ώστε να οδηγηθούν σε μαθηματικές εκφράσεις συναρτήσεων και του βήματος Δt που να δίνουν το αποτέλεσμα (τη συνάρτηση που αναζητείται σε διάφορα χρονικά σημεία). Εφόσον για τη χρονική στιγμή που βρισκόμαστε έχουν υπολογιστεί οι δυνάμεις και το δυναμικό κάθε αλληλεπίδρασης από το Πεδίο Δυνάμεων, μπορούμε να ακολουθήσουμε έναν καλά ορισμένο αλγόριθμο, για να μεταβούμε στις θέσεις και ταχύτητες της επόμενης χρονικής στιγμής. Έτσι, εφαρμόζοντας θεώρημα Taylor πρώτης τάξης για τις θέσεις και τις ταχύτητες έχουμε:

$$\mathbf{u}\left(t - \frac{\Delta t}{2} + \Delta t\right) = \mathbf{u}\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{d\mathbf{u}}{dt}(t) \cdot \Delta t \xrightarrow{\frac{d\mathbf{u}}{dt} = \frac{\mathbf{F}}{m}} \mathbf{u}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{u}\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\mathbf{F}(t)}{m} \cdot \Delta t$$

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \frac{d\mathbf{r}}{dt}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \cdot \Delta t \xrightarrow{\frac{d\mathbf{r}}{dt} = \mathbf{u}} \mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{u}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \cdot \Delta t$$

Δύο θετικά που έχει αυτή η μέθοδος και την καθιστά κατάλληλη για τα συστήματα αυτά είναι ότι είναι χρονικά αντιστρέψιμη και συμπλεκτική. Η έννοια της χρονικής αντιστρεψιμότητας έχει σχολιαστεί και [παραπάνω](#) στους θερμοστάτες και βαροστάτες. Πρόκειται για την ιδιότητα που χαρακτηρίζει τις ντετερμινιστικές δυναμικές διαφορικές εξισώσεις που εάν αντιστραφεί η ανεξάρτητη μεταβλητή του χρόνου, το σύστημα μπορεί να οδηγηθεί υπό την ίδια τροχιά που είχε ακολουθήσει σε προηγούμενα σημεία στο Χώρο Φάσεων που είχε βρεθεί. Μαθηματικά, θα λέγαμε ότι η διαφορική εξίσωση παραμένει αναλλοίωτη στο μετασχηματισμό ($t \rightarrow t_{end} - t$). Η χρονική αντιστρεπτότητα είναι μια ιδιότητα που χαρακτηρίζει τις εξισώσεις κίνησης της Μηχανικής, συνεπώς είναι σημαντικό και η αριθμητική μέθοδος ολοκλήρωσής τους να την έχει επίσης. Η άλλη ιδιότητα ήταν ότι είναι μια συμπλεκτική μέθοδος ολοκλήρωσης, δηλαδή δεν παραβιάζει τη διατήρηση της ενέργειας στη Χαμιλτονιανή Μηχανική, και αυτή είναι επίσης μια σημαντική ιδιότητα. Για παράδειγμα οι κλασικές μέθοδοι Runge-Kuta και Euler δεν είναι τέτοιες μέθοδοι.

2.1.8. Διατήρηση ορισμένων μηκών χημικών δεσμών σε σταθερές τιμές

Στο [υποκεφάλαιο](#) των παραδοχών των Μοριακών Προσομοιώσεων, τονίστηκε ότι οι προσομοιώσεις είναι καθαρά κλασικές. Στα πλαίσια αυτά, τα δυναμικά των μηκών των δεσμών είναι αυτά του Κλασικού Αρμονικού Ταλαντωτή, όπως σημειώθηκε και στη [συζήτηση περί του Πεδίου Δυνάμεων](#). Ωστόσο, υπάρχουν δεσμοί των οποίων οι χρόνοι χαλάρωσης είναι πολύ μικροί ή αντίστοιχα οι συχνότητες ή ενέργειες ταλάντωσης πολύ μεγάλες. Τότε, στις συνθήκες θερμοκρασίας (ή πιο σωστά «θερμικής ενέργειας» της τάξης του $k_B T$) που επικρατούν στην προσομοίωση, αυτοί οι ταλαντωτές ανήκουν με καλή ακρίβεια στο Κβαντικό Όριο και η αντιμετώπισή τους ως κλασικών ταλαντωτών εγκυμονεί σφάλματα. Ένας τρόπος αντιμετώπισης του προβλήματος αυτού είναι να θεωρήσουμε τη μεταβλητή αυτή (π.χ. μήκος δεσμού) ως σταθερά της προσομοίωσης και όχι ως ταλαντούμενη. Τέτοιοι δεσμοί στις προσομοιώσεις που ακολουθούν θεωρούνται όλοι οι χημικοί ομοιοπολικοί δεσμοί που περιέχουν άτομα υδρογόνου. Λόγω του μικρού τους μεγέθους τα άτομα υδρογόνου είναι σε θέση να πραγματοποιούν ισχυρούς δεσμούς, επειδή τα δεσμευμένα άτομα έχουν τη δυνατότητα να πλησιάζουν σε πολύ μικρές αποστάσεις. Και η υψηλή ισχύς του δεσμού οδηγεί σε υψηλή ενέργεια, άρα και συχνότητα. Όμως, θεωρώντας ορισμένους δεσμούς ως ολόνομους δεσμούς στα πλαίσια της Μηχανικής Lagrange (εξισώσεις που συσχετίζουν τις γενικευμένες συντεταγμένες του προβλήματος και ίσως αυτόνομα και το χρόνο), μειώνονται και οι συνολικοί βαθμοί ελευθερίας που χρειάζεται να ληφθούν υπόψη, με αποτέλεσμα να δύναται να αυξήσουμε και το χρονικό βήμα ολοκλήρωσης, Δt , των εξισώσεων κίνησης. Συγκεκριμένα, αυτή η αύξηση μπορεί να φτάσει και έναν παράγοντα του 4 [97].

Ο αλγόριθμος που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για την επιβολή σταθερών μηκών δεσμών είναι ο LINCS (LINear Constraint Solver) [97]. Η μέθοδος έχει βρεθεί ότι είναι γρηγορότερη από την SHAKE [70] που είναι μια επαναληπτική μέθοδος διατήρησης των δεσμών. Η μέθοδος LINCS είναι ένας αλγόριθμος γραμμικής

επίλυσης που σκοπό έχει να ενημερώσει τα διανύσματα θέσης των ατόμων, ώστε να ληφθούν υπόψη οι περιορισμοί. Άρα καταλήγει σε μια εξίσωση, όπου οι νέες θέσεις εκφράζονται ως συνάρτηση των θέσεων χωρίς περιορισμούς (οι τελευταίοι δρουν ως input). Έτσι, το προς επίλυση πρόβλημα είναι οι γνωστές εξισώσεις κίνησης για όλα τα άτομα και οι περιορισμοί για σταθερά μήκη δεσμών είναι οι εξής:

$$g_k(\mathbf{r}) = |\mathbf{r}_{i_k} - \mathbf{r}_{j_k}| - d_k \quad \text{και} \quad g_k(\mathbf{r}) = 0 \quad \forall k \in [1, \dots, n] \quad ,$$

όπου οι δείκτες i_k και j_k αναπαριστούν τα διανύσματα θέσης των ομώνυμων ατόμων, d_k είναι η τιμή της σταθερής αυτής απόστασης. Η παραπάνω συμπτυκνωμένη μορφή περιγράφει n στο πλήθος εξισώσεις που εκφράζουν n ολόνομους περιορισμούς. Αυτό άλλωστε φαίνεται από το γεγονός ότι ο περιορισμός έχει τη μορφή ισότητας που εξαρτάται μόνο από το διάνυσμα των θέσεων (θα μπορούσε θεωρητικά να εξαρτάται και από το χρόνο και άμεσα και όχι μέσω των θέσεων, δηλαδή μη αυτόνομα). Τελικά, η μέθοδος καταλήγει στην επιθυμητή εξίσωση που συνδέει τα διανύσματα θέσης πριν και μετά τους περιορισμούς και με τη βοήθεια του αλγορίθμου leapfrog για τη χρονική εξέλιξη των θέσεων και ταχυτήτων και γίνονται ενημερώσεις της εξίσωσης αυτής ανά επανάληψη.

2.1.9. Ελαχιστοποίηση ενέργειας

Ένα άλλο σημαντικό κομμάτι της προσομοίωσης είναι ο αλγόριθμος που θα χρησιμοποιηθεί για την ελαχιστοποίηση της ενέργειας. Ως γνωστόν, οι φυσικές διεργασίες συμβαίνουν με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ενέργεια του συστήματος. Συνεπώς και μια ρεαλιστική αρχική κατάσταση οφείλει να αναζητά τις θέσεις εκείνες που ελαχιστοποιούν την ενέργεια. Συνεπώς και εδώ πρόκειται για ένα θέμα Αριθμητικής Ανάλυσης. Εν προκειμένω χρησιμοποιείται η πολύ διαδεδομένη μέθοδος ελαχιστοποίησης της ενέργειας, μέθοδος της απότομης καθόδου (Steepest Descent) που ανήκει στην ευρύτερη κατηγορία των μεθόδων μείωσης της κλίσης (Gradient Descent) που αρχικά προτάθηκαν από τον Cauchy [98]. Το πρόβλημα Μαθηματικής Βελτιστοποίησης έγκειται στην αναζήτηση τοπικών ελαχίστων μιας συνάρτησης πολλών μεταβλητών, έστω $f(\mathbf{x})$. Η ιδέα πίσω από τη μέθοδο βρίσκεται στο γνωστό θεώρημα της Μαθηματικής Ανάλυσης που αποτυπώνει τη γεωμετρική ερμηνεία της βαθμίδας μιας βαθμωτής συνάρτησης:

$$\frac{df}{d\hat{\mathbf{u}}}(\mathbf{x}_0) = \nabla f(\mathbf{x}_0) \cdot \hat{\mathbf{u}} \Rightarrow \frac{df}{d\hat{\mathbf{u}}}(\mathbf{x}_0) = |\nabla f(\mathbf{x}_0)| \cdot \cos[\nabla f(\mathbf{x}_0), \hat{\mathbf{u}}] \quad ,$$

όπου $\frac{df}{d\hat{\mathbf{u}}}(\mathbf{x}_0)$ είναι η κατευθυνόμενη παράγωγος της f ως προς τη διεύθυνση του μοναδιαίου διανύσματος $\hat{\mathbf{u}}$. Εφόσον το συνημίτονο μιας γωνίας παίρνει τιμές από -1 έως +1, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή της κατευθυνόμενης παραγώγου μιας συνάρτησης πολλών μεταβλητών f σε ένα σημείο \mathbf{x}_0 λαμβάνεται όταν η γωνία του $\hat{\mathbf{u}}$ με τη βαθμίδα της f στο σημείο εκείνο είναι π ή 0 rad αντίστοιχα, δηλαδή το εν λόγω διάνυσμα είναι αντίρροπο ή ομόρροπο αντίστοιχα με τη βαθμίδα. Το διάνυσμα $-\nabla f(\mathbf{x}_0)$ έχει την κατεύθυνση που οδηγεί στην εντονότερη ελαχιστοποίηση της f τοπικά στο σημείο εκείνο. Έτσι, είναι εύλογο να δημιουργηθεί μια επαναληπτική

διαδικασία η οποία θα ενημερώνει σε κάθε επανάληψη τη διανυσματική μεταβλητή \mathbf{x} , σύμφωνα με την παραπάνω παρατήρηση ως εξής:

$$\mathbf{x}^{(n+1)} = \mathbf{x}^{(n)} - \gamma^{(n)} \cdot \nabla f(\mathbf{x}^{(n)})$$

Η τιμή του συντελεστή γ που πολλαπλασιάζει την αρνητική βαθμίδα πρέπει να επιλεγθεί κατάλληλα, ώστε το σύστημα να συγκλίνει στο ελάχιστο, αλλά και σε λίγες επαναλήψεις. Οι δύο ακραίες περιπτώσεις είναι να επιλεγθεί μεγάλη τιμή του γ που θα οδηγήσει σε απόκλιση της μεθόδου ή πολύ μικρή τιμή που οδηγεί πολύ αργά σε σύγκλιση. Σε μεγάλες τιμές έχουμε απόκλιση, επειδή το θεώρημα που προαναφέρθηκε έχει τοπικό χαρακτήρα (θεώρημα Taylor πρώτης τάξης), άρα η αρνητική βαθμίδα δε θα οδηγεί εν γένει σε ελαχιστοποίηση της f οσοδήποτε μακριά από το σημείο \mathbf{x}_0 . Μία βέλτιστη τιμή (διαφορετική για κάθε επανάληψη εν γένει) μπορεί να δοθεί υποθέτοντας ότι η βαθμίδα της f ότι είναι μια συνεχής συνάρτηση κατά Lipschitz, δηλαδή η παράγωγός της να είναι άνω φραγμένη και το όριο αυτό λέγεται σταθερά Lipschitz για τη συνάρτηση αυτή. Όταν λοιπόν, η βαθμίδα έχει ένα τέτοιο όριο αποδεικνύεται ότι η μέθοδος συγκλίνει για κάθε γ το οποίο είναι μικρότερο ή ίσο του αντιστρόφου της σταθεράς Lipschitz της βαθμίδας της f [99]. Άρα, το πρόβλημα μεγιστοποίησης προβλέπει ως βέλτιστο γ να είναι η αντίστροφη σταθερά Lipschitz, αφού είναι η μέγιστη δυνατή τιμή που δίνει σύγκλιση. Άρα:

$$\mathbf{x}^{(n+1)} = \mathbf{x}^{(n)} - \frac{\nabla f(\mathbf{x}^{(n)})}{L[\nabla f]} ,$$

όπου ο συμβολισμός $L[\cdot]$ δηλώνει την εν λόγω σταθερά. Τώρα, θα εφαρμόσουμε τον παραπάνω τύπο στο φυσικό πρόβλημα που εξετάζουμε. Η συνάρτηση f που θέλουμε να ελαχιστοποιήσουμε είναι η δυναμική ενέργεια $V(\mathbf{r})$ και η ανεξάρτητη διανυσματική μεταβλητή από την οποία εξαρτάται είναι όλες οι θέσεις των ατόμων της προσομοίωσης σε ένα διάστημα $3N$ μεταβλητών, όπου N ο αριθμός των ατόμων. Και τέλος, η αρνητική βαθμίδα της δυναμικής ενέργειας είναι η ίδια η δύναμη (διάστημα $3N$ διαστάσεων, όπως εξηγήθηκε και στην ανάλυση της μεθόδου LINCS):

$$\mathbf{r}^{(n+1)} = \mathbf{r}^{(n)} + \mathbf{F}(\mathbf{r}^{(n)}) \cdot \frac{h_n}{\max_{n=1 \dots 3N} [|\mathbf{F}(\mathbf{r}^{(n)})|]} ,$$

όπου h_n η μέγιστη μετατόπιση και ως $\max_{n=1 \dots 3N} [|\mathbf{F}(\mathbf{r}^{(n)})|]$ συμβολίζεται η μέγιστη σε μέτρο συνιστώσα του $3N$ διανύσματος της δύναμης κατά την n -οστή επανάληψη [58].

Έτσι, ορίστηκε μια επαναληπτική μέθοδος που εάν η επιλογή της $\frac{h_n}{\max_{n=1 \dots 3N} [|\mathbf{F}(\mathbf{r}^{(n)})|]}$ για

το συντελεστή γ που σχολιάστηκε είναι καλή, τότε γεννά μια ακολουθία σημείων $\{\mathbf{r}^{(n)}\}_{n=1}^{n=end}$ η οποία έχει τη συμπεριφορά η δυναμική ενέργεια να φθίνει συνεχώς, με αποτέλεσμα η ακολουθία αυτή των σημείων να συγκλίνει στο επιθυμητό σημείο ελάχιστης δυναμικής ενέργειας. Η επαναληπτική μέθοδος λήγει είτε έπειτα από ένα συγκεκριμένο αριθμό επαναλήψεων είτε όταν ικανοποιηθεί η συνθήκη ανοχής: η μέγιστη κατά απόλυτη τιμή συνιστώσα της δύναμης (ουσιαστικά μερική παράγωγος της δυναμικής ενέργειας, αφού αναζητείται μέγιστό της) να είναι μικρότερη από έναν προκαθορισμένο αριθμό ϵ (θεωρητικά πρέπει να είναι μηδενική, αφού είναι η κλίση μιας συνάρτησης που παρουσιάζει ελάχιστο).

2.1.10. Μείωση αλγοριθμικής πολυπλοκότητας κατά την αποτελεσματική άθροιση των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων

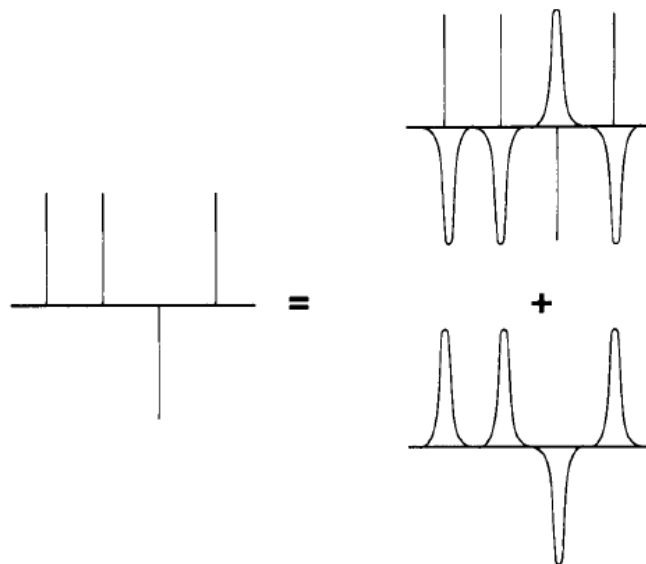
Οι διαμοριακές αλληλεπιδράσεις και οι ενέργειές τους εξάγονται με τη βοήθεια του Πεδίου Δυνάμεων που αποτελείται από ένα σύνολο εξισώσεων που χρησιμοποιούν ως δεδομένα εισόδου τις συντεταγμένες όλων των ατόμων για την εξαγωγή των δυναμικών ενεργειών. Και όπως [έχει αναφερθεί](#), το Πεδίο Δυνάμεων ταυτίζεται με ένα άθροισμα δύο όρων, εκείνο των δεσμικών και εκείνο των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων. Οι δεσμικές αλληλεπιδράσεις είναι συναρτήσεις των αποστάσεων λίγων μόνο ατόμων κάθε φορά (το πολύ τεσσάρων στην περίπτωση των δίδερων γωνιών). Όμως, οι μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις (ηλεκτροστατικές τύπου Coulomb και διαμοριακές τύπου Lennard-Jones) είναι μακράς εμβέλειας (θεωρητικά άπειρης), με αποτέλεσμα να αποτελούν αθροίσματα υπερβολικά μεγάλου πλήθους όρων. Αμφότερες οι ηλεκτροστατικές και οι Lennard-Jones είναι αλληλεπιδράσεις κατά ζεύγη, δηλαδή λαμβάνονται ανά δύο άτομα (ο κάθε όρος εξαρτάται από δύο ατομικές θέσεις). Αυτό σημαίνει ότι ο αλγόριθμος υπολογισμού των χωρίς καμία επεξεργασία έχει πολυπλοκότητα $O(N^2)$, όπου N ο αριθμός των ατόμων ή κέντρων αλληλεπίδρασης. Και αυτή η πολυπλοκότητα είναι ασύμφορα μεγάλη για μία ατομιστική προσομοίωση με ένα πλήθος ατόμων τάξης μεγέθους 10^3 και παραπάνω [70]. Μία καλή μέθοδος για την επίλυση του μεγάλου αυτού αθροίσματος με μικρότερη πολυπλοκότητα είναι ο ορισμός μιας ακτίνας αποκοπής, όπως [έχει σχολιαστεί](#). Δηλαδή για κάθε άτομο ορίζεται μια σφαίρα με κέντρο το άτομο αυτό και με μια ακτίνα, που λέγεται ακτίνα αποκοπής. Τότε, το παραπάνω άθροισμα υπολογίζεται στην περίπτωση, όπου η καθαρή απόσταση των ατόμων είναι μικρότερη της ακτίνας αυτής. Όμως, η αποκοπή αυτή είναι επόμενο ότι γεννά ορισμένα σφάλματα, μερικά εκ των οποίων περιγράφονται στην εργασία των Steinbach και Brooks [100]. Οπότε, παρόλο που η πολλαπλότητα καταλήγει να είναι $O(N)$, αναζητούνται αποτελεσματικότεροι τρόποι άθροισης των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων. Και ένα μέτρο της συνεισφοράς της «ουράς» της δυναμικής ενέργειας που αποκόπηκε δίνεται από το εξής ολοκλήρωμα:

$$\Delta U_{tail} = \frac{N}{2} \langle \rho \rangle \cdot \int U(r) d\Omega(r) \xrightarrow{d\Omega=4\pi r^2 dr} \Delta U_{tail} = \frac{N}{2} \langle \rho \rangle \cdot \int_{R_c}^{\infty} U(r) \cdot 4\pi r^2 dr ,$$

όπου ρ είναι η αριθμητική πυκνότητα των ατόμων και ο όρος $N/2$ υπάρχει διότι το ολοκλήρωμα αφορά ένα άτομο. Από την παραπάνω εξίσωση φαίνεται ότι το δυναμικό $U(r)$ πρέπει να μειώνεται με την απόσταση r , γρηγορότερα από r^{-3} (αυτό δεν ισχύει επί παραδείγματι στην περίπτωση των ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων που βαίνουν ως $1/r$). Η συνθήκη αυτή ισχύει στην περίπτωση των αλληλεπιδράσεων Lennard-Jones, όπου η απόσβεση είναι έκτης δύναμης. Ωστόσο, χρειάζεται η αποκοπή να γίνει ομαλά, άρα σε αποστάσεις μικρότερες από την ακτίνα αποκοπής ήδη να αλλάζει ο συναρτησιακός τύπος των δυνάμεων van der Waals όπως [έχει σχολιαστεί](#). Στη συνέχεια, έχουμε τις μεθόδους Ewald με υπολογιστική απαίτηση της

τάξεως $O(N^{1.5})$ και τη μέθοδο σωματιδίου-πλέγματος Ewald (Particle Mesh Ewald, PME) που κλιμακώνεται ως $O(N \log N)$.

Η μέθοδος άθροισης Ewald [101] αναγνωρίζει τις υπολογιστικές δυσκολίες της απευθείας άθροισης των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων. Αρχικά, αναφέρεται ότι το πρόβλημα που καλείται να αντιμετωπιστεί είναι η άθροιση των ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων Coulomb, σε ένα σύστημα N φορτισμένων ατόμων, όπου στο καθένα αντιστοιχίζεται ένα μερικό ηλεκτρικό φορτίο, αλλά το μοριακό σύστημα είναι συνολικά αφόρτιστο. Το δυναμικό μεταξύ δύο φορτίων βαίνει ως $1/r$ συναρτήσει του r , με αποτέλεσμα να συγκλίνει πολύ αργά και η ακτινική αποκοπή να επιφέρει σημαντικά σφάλματα. Ο λόγος είναι ότι η κατανομή ηλεκτρικού φορτίου του κάθε ατόμου αναπαρίσταται από συναρτήσεις Dirac, δηλαδή τα φορτία είναι σημειακά. Η αιτία για την αργή απόσβεση είναι ότι η πυκνότητα φορτίου αλλάζει πολύ απότομα. Εάν αυξανόταν το εύρος γύρω από το κέντρο της $\rho(r)$ (δηλαδή το άτομο) και να μην είναι μηδενικό (η συνάρτηση Dirac έχει μηδενικό εύρος γύρω από το μοναδικό σημείο της όπου έχει μη μηδενική τιμή) θα προέκυπταν «ομαλότερες» λύσεις. Εάν η διεύρυνση γίνει συμμετρικά προς τις δύο κατευθύνσεις (αύξηση και μείωση του r ως προς το σημείο r_0 του ατόμου), τότε θα έχουμε μια κατανομή τύπου Gauss. Η φυσική ερμηνεία αυτού είναι ότι βοηθάει να υποθέσουμε ένα διάχυτο φορτίο γύρω από κάθε άτομο, που θα έχει αντίθετο ηλεκτρικό φορτίο με το άτομο αυτό και θα θωρακίζει το δυναμικό του. Τότε είναι επόμενο ότι όσο απομακρυνόμαστε από το άτομο, το καθαρό φορτίο θα είναι πολύ μικρότερο από το μερικό του φορτίο, με αποτέλεσμα το πεδίο να μειώνεται πολύ γρηγορότερα με την απόσταση από ό, τι πριν. Έτσι και η σειρά θα συγκλίνει πολύ γρηγορότερα. Ωστόσο, έτσι θα έχουμε καταλήξει να υπολογίζουμε τη δυναμική ενέργεια μεταξύ θωρακισμένων φορτίων, ενώ το πραγματικό πρόβλημα ήταν μεταξύ σημειακών φορτίων. Επομένως, πρέπει να αφαιρεθεί η συνεισφορά των διάχυτων κατανομών που εισάχθηκαν. Σχηματικά, η διαδικασία αυτή αποτυπώνεται και στην εικόνα 10.



Εικόνα 10 [64]: Η αρχική κατανομή του αθροίσματος των συναρτήσεων Dirac αναλύεται στην κατανομή των τεθωρακισμένων φορτίων και των αντίθετων θωρακίσεων (ή αφαίρεση των θωρακίσεων). Οι κατακόρυφες είναι οι συναρτήσεις Dirac και οι ομαλές κορυφές είναι οι συναρτήσεις Gauss.

Η μαθηματική υλοποίηση των σκέψεων αυτών οδήγησε στην εξής έκφραση του αθροίσματος:

$$V_{el} = \left[\frac{1}{2V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{4\pi}{k^2} |\rho(\mathbf{k})|^2 \cdot \exp\left(-\frac{k^2}{4\alpha}\right) \right] - \left(\sqrt{\frac{\alpha}{\pi}} \cdot \sum_{i=1}^N q_i^2 \right) + \left[\frac{1}{2} \cdot \sum_{i \neq j}^N \frac{q_i q_j \cdot \operatorname{erfc}(\sqrt{\alpha} r_{ij})}{r_{ij}} \right]$$

$$\text{όπου } \rho(\mathbf{k}) = \sum_{i=1}^N q_i \cdot \exp(i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}) \quad ,$$

όπου \mathbf{k} είναι η μεταβλητή του Μετασχηματισμού Fourier που εξ ορισμού της έχει μονάδες αντίστροφου μήκους και α είναι η παράμετρος της κατανομής Gauss του φορτίου που προαναφέρθηκε και είναι τέτοια ώστε το εκθετικό Gauss της κατανομής να είναι $\exp(-\alpha r^2)$. Έχουν χρησιμοποιηθεί παραπάνω οι μονάδες μέτρησης Gauss, ώστε να έχουν πιο απλή μορφή οι ηλεκτρομαγνητικές εκφράσεις. Ο πρώτος όρος είναι το συνδυασμένο δυναμικό των σημειακών φορτίων και της διάχυτης ατμόσφαιρας που δημιουργείται γύρω απ' αυτά, ο δεύτερος είναι το δυναμικό της ατμόσφαιρας (εξού και το αρνητικό πρόσημο, ώστε να παραμείνει μόνο το δυναμικό των σημειακών φορτίων) και ο τρίτος είναι οι κοντινές αλληλεπιδράσεις μεταξύ σημειακών φορτίων και των ατμοσφαιρών τους.

Τέλος, στην παρούσα εργασία χρησιμοποιείται η PME [102] και συγκεκριμένα η SPME (Smooth PME) [103]. Πρόκειται για την ίδια αντιμετώπιση με την τυπική μέθοδο Ewald με τη διαφορά ότι το άθροισμα που υπολογίστηκε στο Χώρο Fourier, αντί να υπολογιστεί για κάθε \mathbf{k} , ορίζεται σε ένα πλέγμα (mesh) πάνω στο οποίο γίνεται η άθροιση. Συνεπώς χρησιμοποιούνται εργαλεία Αριθμητικής Ανάλυσης, για να κατασκευαστεί το εν λόγω πλέγμα αποτελεσματικά. Η μέθοδος SPME χρησιμοποιεί τις συναρτήσεις παρεμβολής cardinal B-spline, για να το κάνει αυτό (πολύκλαδες συναρτήσεις που ισούνται με κάποιο πολώνυμο σε κάθε υποδιάστημα ορισμού).

2.2. Θεωρία και μεθοδολογία υπολογισμών

2.2.1. Κέντρο μάζας

Η παρακολούθηση του ενδεχόμενου σχηματισμού συμπλόκου μεταξύ των μορίων κυκλοδεξτρίνης και φλουοξετίνης γίνεται παρακολουθώντας την απόσταση των κέντρων μάζας των δύο μορίων. Για την καταγραφή της απόστασης, χρειαζόμαστε δύο σημεία και αυτά είναι τα κέντρα μάζας των δύο μορίων. Η επιλογή των κέντρων μάζας ως των σημείων από τα οποία θα υπολογιστούν οι σχετικές αποστάσεις έγινε, επειδή συνηθίζεται, σε τέτοιου τύπου προβλήματα Μηχανικής, οι μεταφορικές κινήσεις συλλογών σωματιδίων ή στερεών σωμάτων που αφορούν μαζικά όλη τη συλλογή ή το σώμα, αντίστοιχα, να αντιμετωπίζονται ως μεταφορικές

κινήσεις ενός μόνο σημείου που έχει μάζα ίση με το άθροισμα των μαζών των επιμέρους σωματιδίων που απαρτίζουν το σύστημα και θέση ίση με το κέντρο μάζας που δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$\mathbf{r}_{cm} = \frac{\sum_{i=1}^N m_i \mathbf{r}_i}{\sum_{i=1}^N m_i} ,$$

ο δείκτης i κινείται σε όλα τα άτομα του μορίου (N το πλήθος), \mathbf{r} είναι διάνυσμα θέσης (άρα αναλύεται στις τρεις διαστάσεις του χώρου) και m είναι η μάζα. Ουσιαστικά, το διάνυσμα θέσης του σημείου του κέντρου μάζας είναι η σταθμισμένη μέση τιμή των διανυσμάτων θέσης των ατόμων με συντελεστές στατιστικής βαρύτητας να είναι τα μαζικά κλάσματα των ατόμων σε όλο το μόριο. Στην περίπτωση ενός συνεχούς μέσου θα παίρναμε τον ίδιο τύπο για το κέντρο μάζας στον οποίο τα αθροίσματα θα έχουν αντικατασταθεί από ολοκληρώματα που είναι τα συνεχή ανάλογα των αθροισμάτων. Όμως στην περίπτωσή μας τα μόρια αποτελούνται από διακριτά άτομα με καλά καθορισμένη θέση στο χώρο, άρα κρατάμε τη διακριτή μορφή του κέντρου μάζας. Οι αποστάσεις υπολογίστηκαν κάνοντας χρήση της εντολής *gmx distance* του υπολογιστικού πακέτου GROMACS.

2.2.2. Γυροσκοπική ακτίνα

Η γυροσκοπική ακτίνα είναι μία ιδιότητα η οποία συχνά χρησιμοποιείται στο πεδίο των πολυμερών (εξού και η χρήση της στην κυκλοδεξτρίνη η οποία είναι ένα ολιγομερές, όπως έχει εξηγηθεί και στη θεωρία). Θα υπολογιστεί στην περίπτωση της β -CD και της HP- β -CD όταν αυτές είναι ελεύθερες στο υδατικό διάλυμα για συγκριτικούς λόγους με τη βιβλιογραφία. Ο κατά IUPAC ορισμός της στην Επιστήμη Πολυμερών είναι ο εξής [104]:

$$R_g = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N s_i^2 m_i}{\sum_{i=1}^N m_i}} ,$$

όπου ξανά ο δείκτης i σαρώνει όλα τα άτομα του μορίου. Εδώ s είναι η απόσταση του εκάστοτε ατόμου από το κέντρο μάζας. Η γυροσκοπική ακτίνα είναι ένα μέτρο της έκτασης του πολυμερούς στο χώρο. Ο υπολογισμός αυτός θα γίνει με τη βοήθεια της εντολής *gmx gyrate* του GROMACS.

2.2.3. Γωνία μεταξύ επιπέδων

Η γωνία μεταξύ δύο επιπέδων ορίζεται να είναι ίση με τη γωνία που σχηματίζουν τα κάθετα διανύσματα στα επίπεδα αυτά. Ο υπολογισμός αυτός θα γίνει για τα μόρια της β -CD και HP- β -CD με τη βοήθεια της εντολής *gmx gangle* του GROMACS. Για την εφαρμογή της εντολής αυτής θα πρέπει να οριστούν δύο ομάδες των τριών ατόμων που η κάθε μία ορίζει και ένα επίπεδο (τρία άτομα/σημεία ορίζουν

ένα επίπεδο). Τότε από τις συντεταγμένες των σημείων αυτών, ορίζεται η εξίσωση του επιπέδου, συνεπώς έχουμε και τα κανονικοποιημένα (κάθετα) διανύσματα των επιπέδων. Ένα επίπεδο περιγράφεται από μια εξίσωση της μορφής $f=0$ στο χώρο, όπου f είναι μια γραμμική συνάρτηση των μεταβλητών x , y και z . Τότε εξορισμού της βαθμίδας μιας βαθμωτής συνάρτησης, το κανονικοποιημένο διάνυσμα θα είναι ίσο με τη βαθμίδα της f , διαιρεμένο προς τη νόρμα/μέτρο της βαθμίδας της f , δηλαδή:

$$\mathbf{n} = \frac{\nabla f}{\|\nabla f\|}$$

Η γραμμικότητα της συνάρτησης f (επίπεδη επιφάνεια) έχει ως αποτέλεσμα το κανονικοποιημένο διάνυσμα να είναι σταθερό στο χώρο, συνεπώς δεν υπάρχει η ανάγκη για να οριστεί σε ποιο σημείο του χώρου γίνεται ο υπολογισμός του εν λόγω διανύσματος.

2.2.4. Ακτινική Συνάρτηση Κατανομής

Ένα μέγεθος το οποίο συνδέεται άμεσα με την οργάνωση ενός μορίου σε ένα διάλυμα γύρω από ένα σημείο είναι η Ακτινική Συνάρτηση Κατανομής (Radial Distribution Function, RDF). Ορίζεται ως ο λόγος της τοπικής αριθμητικής πυκνότητας συγκεκριμένων ατόμων ή μορίων γύρω από ένα σημείο αναφοράς προς την αριθμητική πυκνότητα στο καθαρό διάλυμα (bulk phase) των ατόμων ή μορίων αυτών αντίστοιχα. Μαθηματικά, ορίζεται ως:

$$g(r) = \frac{\rho(r)}{\rho_{\infty}} , \text{ όπου } \rho_{\infty} = \lim_{r \rightarrow \infty} \rho(r) ,$$

όπου r είναι η απόσταση από το σημείο αναφοράς και ρ είναι η αριθμητική πυκνότητα των επιλεγέντων ατόμων/μορίων σε απόσταση r από το σημείο αναφοράς. Ο υπολογισμός της ποσότητας αυτής γίνεται με τη βοήθεια της εντολής `gmx rdf` του GROMACS.

Με τη βοήθεια του RDF μπορεί κανείς να διακρίνει τις γειτονιές των μορίων ή ατόμων γύρω από ένα συγκεκριμένο σημείο (σημείο αναφοράς) ως τα τοπικά μέγιστα. Το ολοκλήρωμα της συνάρτησης αυτής, εξ ορισμού της, μπορεί να δώσει και τον αριθμό των μορίων ή ατόμων που βρίσκονται μέσα σε ένα συγκεκριμένο όγκο γύρω από το σημείο αναφοράς. Αυτή η ιδιότητα σχολιάζεται [παρακάτω](#) λεπτομερέστερα.

2.2.5. Ανάλυση δεσμών υδρογόνου

Ένα πολύ σημαντικό κομμάτι της επεξεργασίας των αποτελεσμάτων των προσομοιώσεων είναι ο υπολογισμός και η λεπτομερής ανάλυση των δεσμών υδρογόνου. Αυτά γίνονται με τη βοήθεια της εντολής `gmx hbond` του GROMACS και τις περαιτέρω λειτουργίες και δυνατότητες που αυτή διαθέτει. Παρακάτω σχολιάζεται η θεωρία στην οποία στηρίζεται το υπολογιστικό κομμάτι των δεσμών υδρογόνου,

αλλά και τα χαρακτηριστικά του από υπολογιστική σκοπιά που χρησιμοποιεί και η παρούσα εντολή, άρα και εργασία.

Από θερμοδυναμική άποψη σε υπολογιστικό και θεωρητικό επίπεδο, ο σχηματισμός και η λύση δεσμών υδρογόνου αντιμετωπίζονται ως διεργασίες Eyring [105], δηλαδή ως σπάνια συμβάντα που χαρακτηρίζονται από ένα φράγμα ελεύθερης ενέργειας, προκειμένου να πραγματοποιηθούν. Οι διεργασίες αυτές περιγράφονται από τη Θεωρία Μεταβατικής Κατάστασης, σύμφωνα με την οποία η πραγματοποίηση της εν λόγω διεργασίας απαιτεί τη μετάβαση από μία ευσταθή περιοχή σε μια άλλη περνώντας από μία ασταθή μεταβατική κατάσταση συγκρότησης ενός ενεργοποιημένου συμπλόκου. Περνώντας στον υπολογισμό των δεσμών υδρογόνου από μοριακή προσομοίωση, χρησιμοποιούνται διάφορα κριτήρια που με την ικανοποίησή τους έχουμε δεσμό υδρογόνου ή όχι. Τα πιο θεμελιώδη και αυστηρά κριτήρια είναι αυτά που βασίζονται στις κυματοσυναρτήσεις των αλληλεπιδρώντων ατόμων ή μορίων [106] ή στην κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας, όπως στο μοντέλο “atoms in molecules” [107]. Σε πλαίσια κλασικών προσομοιώσεων ορίζονται κριτήρια ενεργειακής και γεωμετρικής βάσης. Τα πρώτα βασίζονται σε ενέργειες αλληλεπίδρασης και είναι υπολογιστικά πολύ φθηνότερα [108]. Παρόλα αυτά έχουν μικρή εκλεκτικότητα όσον αφορά τους διάφορους τύπους αλληλεπιδράσεων και πρέπει να διαμορφώνονται κατάλληλα, αναλόγως με το Πεδίο Δυνάμεων [108]. Έτσι, επιλέγονται τα γεωμετρικά κριτήρια στα οποία βασίζεται και το GROMACS και συγκεκριμένα, προκειμένου να έχουμε δεσμό υδρογόνου, πρέπει η απόσταση μεταξύ δότη και δέκτη να είναι μικρότερη ή ίση των 0.35 nm και η γωνία των ατόμων υδρογόνου-δέκτης-δότης να είναι μικρότερη ή ίση από 30°. Κλείνοντας με τους δεσμούς υδρογόνου, αξίζει να σχολιαστεί ότι, εν αντιθέσει προς άλλες διαμοριακές αλληλεπιδράσεις, στους δεσμούς υδρογόνου υπάρχει μια ελαφριά αλληλεπίδραση μεταξύ των τροχιακών των δύο ομάδων που αλληλεπιδρούν. Αυτό παρέχει στην αλληλεπίδραση αυτή ένα χαρακτήρα ενός ασθενούς σ δεσμού, άρα και μια κατευθυντικότητα σε αντίθεση ξανά με άλλες, φυσικές αλληλεπιδράσεις (πχ ηλεκτροστατικής φύσης). Οπότε και αυτό συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης γεωμετρικών κριτηρίων.

2.2.6. Υπολογισμός εγκλεισμένων μορίων νερού εντός της κοιλότητας των κυκλοδεξτρινών

Όπως αναφέρθηκε [παραπάνω](#), ο αριθμός των μορίων νερού θα ευρεθεί με τη βοήθεια της Ακτινικής Συνάρτησης Κατανομής, $g(r)$, των ατόμων των μορίων νερού με σημείο αναφοράς το εικονικό κέντρο μάζας όλων των ατόμων της εκάστοτε κυκλοδεξτρίνης. Έτσι, η Ακτινική Συνάρτηση Κατανομής ορίζεται ως ο λόγος της αριθμητικής πυκνότητας των προς μελέτη σωματιδίων (άτομα οξυγόνου των μορίων νερού εν προκειμένω) σε μια απόσταση r από το σημείο αναφοράς (κέντρο των ατόμων β-CD ή HP-β-CD εν προκειμένω) προς την αριθμητική πυκνότητά τους σε άπειρη απόσταση από το κέντρο, δηλαδή στην bulk φάση τους. Μαθηματικά, έχουμε:

$$g(r) := \frac{N}{\langle N \rangle} \frac{V(r)}{V} , \text{ όπου } \langle \frac{N}{V} \rangle := \lim_{r \rightarrow \infty} \frac{N}{V} ,$$

όπου N είναι ο αριθμός των ατόμων, V ο όγκος της σφαίρας ακτίνας r από το κέντρο. Έτσι, έχουμε:

$$\frac{dN}{dV}(r) = g(r) \cdot \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle \Rightarrow dN = \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle g(r) dV \Rightarrow N = \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle \int_{\text{κοιλότητα}} g(r) dV(r)$$

Έτσι, ολοκληρώνοντας πάνω στο χώρο που ορίζει η κοιλότητα της κυκλοδεξτρίνης την $g(r)$, έχουμε και τον αριθμό των ατόμων N . Το r εκφράζει την απόσταση από το κέντρο. Συνεπώς, το ολοκλήρωμα όγκου μεταπίπτει πολύ απλά σε ένα απλό μονοδιάστατο ολοκλήρωμα ως προς το r , μετασχηματίζοντας το σύστημα συντεταγμένων μας από καρτεσιανές σε σφαιρικές. Η Ιακωβιανή του σφαιρικού μετασχηματισμού είναι η εξής:

$$J = r^2 \sin(\theta) \Rightarrow dx dy dz = r^2 \sin(\theta) dr d\theta d\varphi$$

Έχοντας εκφράσει και το στοιχείο όγκου στο επιθυμητό σύστημα συντεταγμένων, μπορούμε να εκφράσουμε με απλούστερο τρόπο το ολοκλήρωμα, I :

$$I = \int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} \int_0^{R_{eq}} r^2 g(r) \sin(\theta) dr d\theta d\varphi \Rightarrow I = 4\pi \cdot \int_0^{R_{eq}} r^2 g(r) dr \quad ,$$

όπου R_{eq} είναι η ισοδύναμη ακτίνα της κυκλοδεξτρίνης. Θεωρητικά, η κυκλοδεξτρίνη έχει σχήμα κόλουρου κώνου, οπότε σίγουρα η θεώρηση της κοιλότητας ως σφαιρικής επιφέρει σφάλματα. Ωστόσο η προσέγγιση αυτή φαίνεται να ακολουθείται και σε άλλες προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής, όπως είναι αυτές στις εργασίες [109,110]. Στην εργασία αυτή η ακτίνα αυτή θεωρήθηκε ότι είναι ίση με το ήμισυ της εσωτερικής διαμέτρου της κοιλότητας (βλ. εικόνες 14). Έτσι, σε προγραμματιστικό περιβάλλον Matlab, θα εκτελεστεί η μέθοδος ολοκλήρωσης τραπεζίου της συνάρτησης $r_i^2 g_i$ από 0 έως R_{eq} . Τώρα μένει να προσεγγιστεί η σταθερά $\left\langle \frac{N}{V} \right\rangle$. Τα άτομα οξυγόνου των μορίων νερού είναι αριθμητικά όσα και τα μόρια νερού, αφού για κάθε μόριο νερού υπάρχει ένα άτομο οξυγόνου.

$$\begin{aligned} \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle &= \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle_{H_2O} \xrightarrow{N=N_A \cdot n} \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle = N_A \left\langle \frac{n}{V} \right\rangle_{H_2O} \xrightarrow{n=\frac{m}{Mr(H_2O)}} \\ \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle &= \frac{N_A}{Mr(H_2O)} \left\langle \frac{m}{V} \right\rangle_{H_2O} \xrightarrow{\text{bulk: } \left\langle \frac{m}{V} \right\rangle_{H_2O} = \rho_{H_2O}} \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle = \frac{N_A}{Mr(H_2O)} \rho_{H_2O} \\ \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle &= \frac{6.023 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}}{18 \cdot 10^{-3} \frac{\text{kg}}{\text{mol}}} \cdot \left(997 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3} \right) \Rightarrow \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle = 0.33 \cdot 10^{29} \frac{\text{atoms}}{\text{m}^3} \xrightarrow{\text{m}^3=10^{27} \text{ nm}^3} \\ \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle &= 33 \frac{\text{atoms}}{\text{nm}^3} \xrightarrow{0 \text{ atoms} = H_2O \text{ molecules}} \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle = 33 \frac{\text{molecules}}{\text{nm}^3} \end{aligned}$$

Το ολοκλήρωμα πάνω στον όγκο της κοιλότητας έχει μονάδες nm^3 , αφού και η απόσταση r_i εισάγεται σε nm . Άρα αν πολλαπλασιαστεί με το 33 που εξήχθη

αμέσως παραπάνω, το αποτέλεσμα θα είναι καθαρός αριθμός και συγκεκριμένα θα δίνει τον επιθυμητό αριθμό μορίων. Άρα για τα εγκλεισμένα μόρια νερού έχουμε:

$$N_{molecules} = I \cdot \left\langle \frac{N}{V} \right\rangle \quad (\text{εξ. 2.2.6.1.})$$

2.2.7. Τρόποι εφαρμογής του βαροστάτη

Στην εργασία αυτή χρησιμοποιείται ο βαροστάτης Parrinello-Rahman, προκειμένου να προσομοιωθεί ορθά ένα ισοβαρές στατιστικό σύνολο (και ο θερμοστάτης ρυθμίζει να είναι και ισοθερμοκρασιακό). Στις προσομοιώσεις που συμμετέχουν μόνο τα μόρια κυκλοδεξτρίνης (β -CD και HP- β -CD) και FLU (ουδέτερη και πρωτονιωμένη) στο νερό, η πίεση διατηρείται ισότροπα στο χώρο. Δηλαδή, ο βαροστάτης ρυθμίζει ώστε το στοιχείο $\frac{P_{xx}+P_{yy}+P_{zz}}{3}$ (μέση πίεση προς όλες τις διευθύνσεις) της πίεσης να είναι ίσο με 1 bar. Ο λόγος είναι ότι το σύστημα αυτό δε διαθέτει κάποια ειδική συμμετρία, συνεπώς ισχύει αρκετά καλά η ισοτροπία του χώρου.

Όσον αφορά τις προσομοιώσεις των μορίων φλουοξετίνης παρουσία των διπλοστιβάδων DPPC, η διατήρηση της πίεσης γίνεται ημι-ισότροπα. Δηλαδή ρυθμίζεται η πίεση που ασκείται πλευρικά (στο επίπεδο) στη διπλοστιβάδα και αυτή που ασκείται κατακόρυφα σε αυτήν να είναι ίσες με 1 bar ανεξάρτητα και όχι ως σύνολο το στοιχείο $\frac{P_{xx}+P_{yy}+P_{zz}}{3}$. Αναλυτικά, η πλευρική πίεση είναι η $\frac{P_{xx}+P_{yy}}{2}$ και η κάθετη είναι P_{zz} . Εδώ έχει θεωρηθεί ότι το επίπεδο της διπλοστιβάδας εκτείνεται στο επίπεδο xy , συνεπώς ο άξονας z κείται κάθετα στο επίπεδο. Επίσης, σχολιάζεται ότι η πίεση στο επίπεδο της διπλοστιβάδας κατανέμεται και ρυθμίζεται ισότροπα, δηλαδή ξανά αφορά μια μέση πίεση, εξού και η διαίρεση του αθροισμάτων των διαγώνιων στοιχείων με το 2 (όχι με το 3, επειδή το ισότροπο επίπεδο είναι διδιάστατο και όχι τριδιάστατο σαν τον ισότροπο χώρο του καθαρού υδατικού διαλύματος προηγουμένως).

Η έννοια της κατευθυντικότητας στα στοιχεία της πίεσης, γεννάται από το γεγονός ότι η πίεση είναι ένας τανυστής δεύτερης τάξης (δυαδικό στοιχείο), συνεπώς στον τρισδιάστατο Ευκλείδειο Χώρο, αναπαρίσταται ως ένας 3×3 πίνακας. Συγκεκριμένα ορίζεται ως το αρνητικό του θερμοδυναμικού τανυστή τάσης. Ο λόγος είναι ότι η πίεση ορίζεται ως η δύναμη ανά μονάδα επιφάνειας που ασκείται προς τα έξω, ενώ ο τανυστής τάσης προς τα μέσα σε μια κλειστή επιφάνεια. Και τα διαγώνια στοιχεία (P_{ii} και τ_{ii}) αναπαριστούν τις ορθές τάσεις στις διάφορες επιφάνειες, ενώ τα μη διαγώνια στοιχεία με τις διατμητικές.

2.2.8. Παράμετρος τάξης αλκυλικών αλυσίδων

Μια τελευταία σημαντική επίσης ιδιότητα που θα σχολιαστεί είναι η παράμετρος τάξης των αλκυλικών αλυσίδων DPPC. Η παράμετρος τάξης των λιπιδικών ουρών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μελετηθεί η κινητικότητα των αλυσίδων σε συστήματα λιπιδικών μεμβρανών [111]. Πιθανές αλλαγές στην ιδιότητα αυτή δείχνουν εάν αυξάνεται ή μειώνεται η παράμετρος τάξης (μπορεί να συνδεθεί και με τη θερμοδυναμική φάση των λιπιδικών μορίων που εξηγήθηκε και στο [θεωρητικό μέρος](#)) στην υδρόφοβη γειτονιά της διπλοστιβάδας. Επίσης, μπορεί να μελετηθεί το πώς μεταβάλλεται η παράμετρος τάξης στη διπλοστοιβάδα ξεκινώντας από την υδρόφιλη γειτονιά των φωσφολιπιδίων μέχρι τον υδρόφοβο πυρήνα. Είναι πιθανό η διεύθυνση ενός μορίου φαρμάκου εντός της υδρόφοβης περιοχής της διπλοστιβάδας να επηρεάσει την τακτικότητα των αλυσίδων σε σημαντικό σχετικό βαθμό [112].

Όσον αφορά, το μαθηματικό ορισμό της ιδιότητας αυτής δίνεται η μέση τιμή πάνω στις δύο ουρές των λιπιδικών μορίων DPPC και δίνεται από την εξίσωση [113,114]:

$$-S_{CD} = \frac{2}{3}S_{xx} + \frac{1}{3}S_{yy} \quad ,$$

όπου τα στοιχεία S_{xx} και S_{yy} είναι τα δύο πρώτα στοιχεία του ταυστή παραμέτρου τάξης, \bar{S} του οποίου οι καρτεσιανές συντεταγμένες είναι οι εξής [113][114]:

$$S_{ij} = \frac{1}{2} \langle 3 \cos(\theta_i) \cos(\theta_j) - \delta_{ij} \rangle \quad ,$$

όπου δ_{ij} είναι το δέλτα του Kronecker και θ_i είναι η γωνία που σχηματίζει μοριακός άξονας i με το κανονικοποιημένο διάνυσμα το οποίο κείται κάθετα του επιπέδου της διπλοστιβάδας. Οι υπολογισμός αυτός αφορά μία μεθυλομάδα ($-\text{CH}_2$) των αλκυλικών αλυσίδων, έστω την n -οστή. Τότε, οι μοριακοί άξονες ορίζονται ως εξής [113,114]:

- Ο μοριακός άξονας z αναπαρίσταται από το διάνυσμα το οποίο έχει ως αρχή το αμέσως προηγούμενο ($n - 1$) και πέρας το αμέσως επόμενο ($n + 1$) άτομο άνθρακα στην ουρά.
- Ο μοριακός άξονας y είναι κάθετος στο z και βρίσκεται στο επίπεδο που ορίζεται από τα ($n - 1$), n και ($n + 1$) - οστά άτομα άνθρακα της ουράς.
- Ο μοριακός άξονας x είναι απλώς κάθετος στους άλλους δύο που ορίστηκαν.

3. Αποτελέσματα και συζήτηση αποτελεσμάτων

3.1. Σύνοψη μοντέλων και εργαλείων για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων

Οι προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής, καθώς και η επεξεργασία των τροχιών έγιναν με τη βοήθεια του υπολογιστικού πακέτου GROMACS 5.1.1 [115]. Η μοριακή οπτικοποίηση έγινε με τη βοήθεια του Visual Molecular Dynamics (VMD)

[116]. Τα διαγράμματα μαζί με ορισμένους σύντομους υπολογισμούς έγιναν στο προγραμματιστικό περιβάλλον του Matlab [117]. Τέλος, η αρχική δομή (συντεταγμένες) της HP-β-CD πάρθηκαν με τη βοήθεια του προγράμματος Maestro Schrodinger [118] χρησιμοποιώντας ως αρχική δομή την β-CD και προσθέτοντας σε αυτήν τις υδροξυλοπροπυλομάδες.

Όλες οι προσομοιώσεις που ακολουθούν διεξήχθησαν στο στατιστικό σύνολο *NPT*. Στις προσομοιώσεις των μορίων κυκλοδεξτρίνης και φλουοξετίνης στο νερό απουσία των διπλοστιβάδων, η πίεση διατηρούνταν σταθερή ισότροπα και ίση με 1 bar, ενώ η θερμοκρασία ήταν στους 310 K χρησιμοποιώντας βαροστάτη Parrinello-Rahman [86,87] και θερμοστάτη Nosé-Hoover [83,84] αντίστοιχα. Ο ίδιος βαροστάτης και θερμοστάτης χρησιμοποιήθηκαν και στις προσομοιώσεις των μορίων φλουοξετίνης παρουσία των διπλοστιβάδων DPPC, αλλά η θερμοκρασία είχε τιμή 323 K, ώστε οι μεμβράνες να βρίσκονται στην υγροκρυσταλλική φάση. Όμως η διατήρηση της πίεσης γίνεται ημι-ισότροπα, δηλαδή διατηρούνται ανεξάρτητα μεταξύ τους τα στοιχεία της πίεσης $\frac{P_{xx}+P_{yy}}{2}$ και P_{zz} ίσα με 1 bar το καθένα, όπως έχει εξηγηθεί [προηγούμενως](#). Η χρονική σταθερά του βαροστάτη λήφθηκε ίση με 4.0 ps, ενώ η χρονική σταθερά του θερμοστάτη ήταν 1.0 ps. Οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις λήφθηκαν υπόψη με τη βοήθεια της μεθόδου PME [101], ενώ οι μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις Lennard-Jones υπολογίστηκαν με τη βοήθεια μιας ακτίνας αποκοπής ίσης με 1.2 nm. Οι δυνάμεις βαίνουν ομαλά προς το μηδέν από την απόσταση 1.0 nm έως την ακτίνα αποκοπής. Το Πεδίο Δυνάμεων για όλα τα μόρια εκτός του νερού είναι το CHARMM-36 (οι μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις προέρχονται από το CHARMM-22) [88,89], ενώ για τα μόρια νερού είναι το TIP3P [95]. Οι ομοιοπολικοί δεσμοί που περιείχαν άτομα υδρογόνου λήφθηκαν ως άκαμπτοι με τη μέθοδο LINCS [97]. Τα αρχεία τοπολογίας των μορίων παράχθηκαν από τον server SwissParam [119]. Ο συνδυασμός των προαναφερθέντων Πεδίων Δυνάμεων έχει χρησιμοποιηθεί σε πρόσφατες μελέτες [120-123]. Οι προσομοιώσεις που έγιναν περιλαμβάνουν ένα μεγάλο αριθμό μορίων και καλύπτουν ένα αρκετά ευρύ φάσμα χρόνου (της τάξης των 0.1-1 μs). Επίσης, λαμβάνονται σχεδόν όλοι οι ατομιστικοί βαθμοί ελευθερίας υπόψη. Όλα αυτά γεννούν μεγάλες υπολογιστικές απαιτήσεις οι οποίες καλύφθηκαν από τις HPC (High Performance Computing) resources του ελληνικού υπερυπολογιστή ARIS [124].

Τα προσομοιωμένα συστήματα είναι τα εξής:

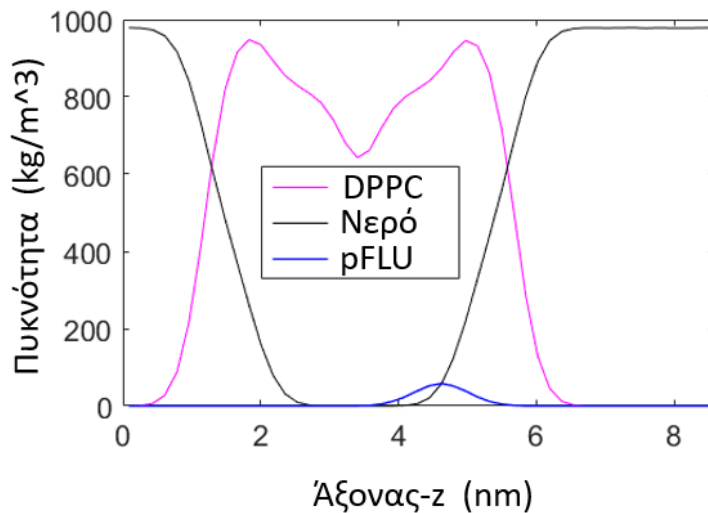
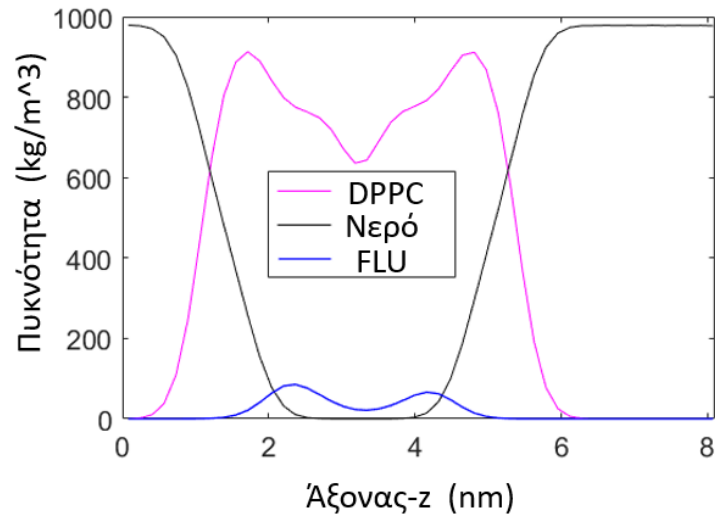
- ➔ Υδατικά διαλύματα ουδέτερης FLU και διπλοστιβάδων DPPC σε 3 διαφορετικές συγκεντρώσεις φαρμάκου (0.35, 3.4 και 9.4% με 1, 10 και 30 αντίστοιχα μόρια FLU). Η συγκέντρωση ορίζεται ως το ποσοστιαίο κλάσμα μορίων FLU προς το άθροισμα των μορίων FLU και DPPC, δηλαδή
$$C\% = \frac{N_{FLU}}{N_{FLU} + N_{DPPC}} \cdot 100\%.$$
- ➔ Υδατικό διάλυμα πρωτονιωμένης FLU (pFLU) και διπλοστιβάδων DPPC σε συγκέντρωση 0.35%.
- ➔ Υδατικό διάλυμα ουδέτερης FLU και β-CD (13824 μόρια νερού, 1 μόριο FLU και 1 μόριο β-CD).

- ➔ Υδατικό διάλυμα pFLU με ανιόν χλωρίου (για λόγους διατήρησης της ηλεκτρικής ουδετερότητας) και β-CD (13824 μόρια νερού, 1 μόριο pFLU, 1 ανιόν χλωρίου και 1 μόριο β-CD).
- ➔ Υδατικό διάλυμα ουδέτερης FLU και HP-β-CD (13824 μόρια νερού, ένα μόριο FLU και ένα HP-β-CD).
- ➔ Υδατικό διάλυμα pFLU και HP-β-CD (13824 μόρια νερού, ένα μόριο pFLU, ένα HP-β-CD και ένα ανιόν χλωρίου).

3.2. Προσομοίωση φλουοξετίνης και λιπιδικών διπλοστιβάδων

3.2.1. Δυνατότητα διείσδυσης φαρμάκου εντός της μεμβράνης

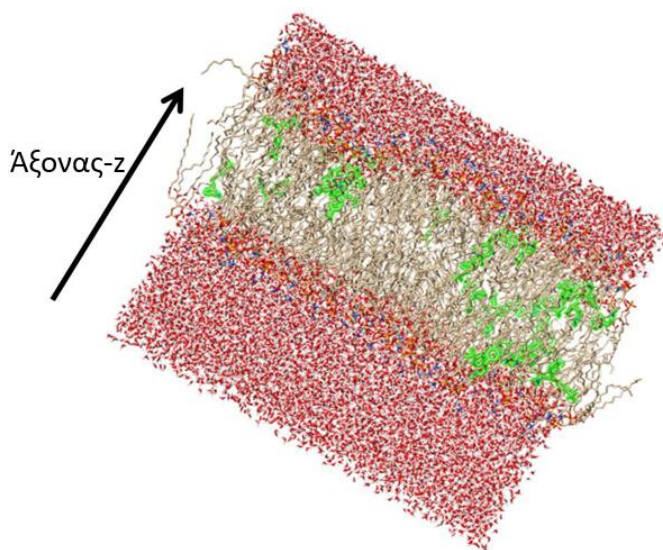
Αρχικά εξετάζεται το ενδεχόμενο της διείσδυσης της φλουοξετίνης (σε ουδέτερη και πρωτονιωμένη κατάσταση) στο εσωτερικό των διπλοστιβάδων DPPC. Για το σκοπό αυτό κατασκευάστηκαν τα προφίλ μαζικής πυκνότητας κατά μήκος του άξονα Z ο οποίος είναι κάθετος στις δύο μονοστιβάδες της λιπιδικής μεμβράνης. Τα προαναφερθέντα διαγράμματα αντιστοιχούν στα τελευταία 500 ns των προσομοιώσεων Μοριακής Δυναμικής και αφορούν το DPPC, το φάρμακο και τα μόρια νερού. Τα παραπάνω φαίνονται στα διαγράμματα 4 για την FLU και pFLU.



Διαγράμματα 4: (α)-πάνω: Διάγραμμα μαζικής πυκνότητας DPPC, FLU και μορίων νερού κατά μήκος του άξονα Z σε συγκέντρωση 9.4% για την FLU και (β)-κάτω: Διαγράμματα μαζικής πυκνότητας DPPC, pFLU και μορίων νερού σε συγκέντρωση 0.34%. Η πυκνότητα της pFLU έχει πολλαπλασιαστεί επί ένα παράγοντα 10, για ευκρίνεια. Τα διαγράμματα αυτά κατασκευάστηκαν με τη βοήθεια της εντολής `gmx density` του GROMACS.

Τα διαγράμματα 4 είναι σε θέση να δίνουν πληροφορίες για τη σχετική θέση των διαφόρων μορίων που επιλέχθηκαν ως προς το κέντρο της διπλοστιβάδας. Δύο θεωρητικώς αναμενόμενα αποτελέσματα είναι οι μορφές των κατανομών για τα μόρια νερού και DPPC. Τα μόρια νερού αποφεύγουν τα λιπόφιλα περιβάλλοντα, όπως είναι το εσωτερικό της διπλοστιβάδας. Έτσι παρουσιάζουν ένα ελάχιστο σε μηδενική πυκνότητα στο κέντρο της διπλοστιβάδας και όσο απομακρυνόμαστε αξονικά, η πυκνότητα αυξάνεται συμμετρικά ως προς τις δύο κατευθύνσεις. Εκτός πλέον της διπλοστιβάδας τείνει περίπου στην τιμή 1000 kg/m^3 , που είναι και η μαζική πυκνότητα του καθαρού νερού. Όσον αφορά τα μόρια DPPC, κάνουν ένα τοπικό ελάχιστο προς το κέντρο και δύο μέγιστα εκατέρωθεν του κέντρου που σηματοδοτούν και τις υδρόφιλες κεφαλές, δηλαδή τα άκρα των μεμβρανών. Τέλος, η σημαντικότερη κατανομή είναι αυτή του φαρμάκου. Και στα δύο διαγράμματα οι κορυφές του φαρμάκου βρίσκονται εντός της διπλοστιβάδας, επειδή βρίσκονται εντός της περιοχής

που έχει μη μηδενικές τιμές η κατανομή των μορίων DPPC, δηλαδή της περιοχής που οριοθετείται από τις κορυφές των αλυσίδων. Όσον αφορά την FLU, κατά μέσο όρο οι κορυφές της βρίσκονται κατά 0.9 nm μακριά από το κέντρο της διπλοστιβάδας. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι προς το κέντρο της μεμβράνης, η FLU έχει πολύ μικρότερες τιμές πυκνότητας, αλλά όχι μηδενικές. Αυτό σημαίνει ότι γεγονότα διαπίδυσης λαμβάνουν χώρα στη χρονική κλίμακα των μερικών εκατοντάδων νανοδευτερολέπτων. Στην εικόνα 11 έχουμε και τη μοριακή οπτικοποίηση των μορίων FLU μέσα στη μεμβράνη σε ένα τυχαίο στιγμιότυπο της προσομοίωσης.



Εικόνα 11: Εικόνα μοριακής οπτικοποίησης των 30 μορίων FLU (9.4%) με πράσινο χρώμα στο εσωτερικό των αλυσίδων DPPC σε υδατικό περιβάλλον.

Όσον αφορά την pFLU στη λιπιδική μεμβράνη DPPC, αναλύεται στο διάγραμμα 4β. Αναφέρεται ότι η καμπύλη για το προφίλ της pFLU έχει πολλαπλασιαστεί επί 10 για μεγαλύτερη ευκρίνεια κατά την ανάγνωση των κορυφών και των μη μηδενικών περιοχών του (λόγω της μικρής συγκέντρωσης των 0.34%). Ούτως ή άλλως, αυτό που παίζει ρόλο σε αυτά τα διαγράμματα είναι οι θέσεις και τα εύρη των κορυφών και όχι ποσοτικά τα ύψη τους. Η μοναδική κορυφή της pFLU βρίσκεται και αυτή στο εσωτερικό των διπλοστιβάδων για τον ίδιο λόγο με την FLU, αλλά σε απόσταση 1.22 nm από το κέντρο κατά μήκος της Z κατεύθυνσης. Αυτή η διαφορά στην απόσταση οφείλεται στο ηλεκτρικό φορτίο του μορίου της φλουοξετίνης, καθώς το φορτίο γενικά αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για τη διαπερατότητα ενός χημικού είδους σε βιολογικές μεμβράνες. Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι στον Αιματοεγκεφαλικό Φραγμό δεν ευνοούνται πολύ οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, με αποτέλεσμα τα ηλεκτρικώς ουδέτερα μόρια να τον διαπερνούν ευκολότερα από τα φορτισμένα. Αυτό επιβεβαιώνεται και από την εργασία των Liu και συνεργατών [125], στην οποία αναφέρεται ότι τα ουδέτερα μόρια έχουν μεγαλύτερους συντελεστές διαπερατότητας από τις όξινες μορφές (όπως είναι εδώ η FLU και η pFLU αντίστοιχα). Η εργασία των Do και συνεργατών [126] εκτός των άλλων ασχολείται πειραματικά και με τη διαπερατότητα της FLU σε λιποσώματα DPPC σε pH 7.4 και 9.5, όπου στην πρώτη περίπτωση στο διάλυμα υπάρχει σχεδόν

pFLU κατ' αποκλειστικότητα, ενώ στη δεύτερη έχουμε κατά περίπου 80% pFLU και 20% FLU. Και βρέθηκε ότι ο συντελεστής κατανομής μεταξύ λιπιδικής και υδατικής φάσης σχεδόν διπλασιάστηκε κατά τη μετάβαση από pH=7.4 σε pH=9.5, όπου το κλάσμα των pFLU στο διάλυμα είναι μικρότερο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η ουδέτερη FLU εισέρχεται στα zwitterionic λιποσώματα DPPC σε μεγαλύτερη έκταση από την pFLU.

Τέλος, σχολιάζεται ότι προς το κέντρο της μεμβράνης, η πυκνότητα της pFLU είναι μηδενική, γεγονός που αποδεικνύει ότι τα φράγματα ελεύθερης ενέργειας για τη διαπίδυση μεταξύ των μονοστιβάδων DPPC είναι μεγαλύτερα (άρα και το συμβάν σπανιότερο), ώστε στον ίδιο χρόνο προσομοίωσης δεν παρατηρήθηκε η εν λόγω διεργασία.

3.2.2. Αλληλεπίδραση μορίων φλουοξετίνης με τη διπλοστιβάδα

Στη συνέχεια, εξετάζονται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ FLU και DPPC, καθώς και τυχόν επιδράσεις που ασκεί η FLU στη διπλοστιβάδα DPPC. Συνεπώς ξεκινούμε με την ανάλυση δεσμών υδρογόνου η οποία φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ DPPC-FLU, FLU-νερό και FLU-FLU

Συγκέντρωση % (μόρια FLU)	DPPC-FLU	FLU-νερό	FLU-FLU
0.35 (1)	0.1	0.6	-
3.4 (10)	0.2	0.5	0.0
9.4 (30)	0.1	0.5	0.0

Το πρώτο συμπέρασμα σχετικά με την ανάλυση δεσμών υδρογόνου του πίνακα 1 είναι ότι η εξάρτηση της εν λόγω ανάλυσης από τη συγκέντρωση της FLU φαίνεται να είναι πολύ ασθενής. Σύμφωνα με την ανάλυση δεσμών υδρογόνου της ελεύθερης FLU στο υδατικό διάλυμα που αναφέρεται [παρακάτω](#), έχουμε κατά μέσο όρο 2.1 δεσμούς υδρογόνου μεταξύ FLU και μορίων νερού. Οι 0.5 και 0.6 δεσμοί υδρογόνου στον πίνακα 1 είναι σημαντικά λιγότεροι και αυτό οφείλεται στη διείσδυση της FLU στη διπλοστιβάδα. Λόγω του υδρόφοβου χαρακτήρα του εσωτερικού της διπλοστιβάδας, τα μόρια νερού έχουν μεγάλες μέσες αποστάσεις με τα μόρια FLU, άρα ικανοποιούνται δυσκολότερα τα γεωμετρικά κριτήρια των δεσμών υδρογόνου, αφού βρίσκονται ελάχιστα μόρια νερού στη διπλοστιβάδα σε σύγκριση με το διάλυμα. Οι 0.1 και 0.2 δεσμοί υδρογόνου μεταξύ FLU και DPPC δεικνύουν ένα πολύ ασθενές δίκτυο δεσμών υδρογόνου. Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η διείσδυση και η σταθεροποίηση στο εσωτερικό της διπλοστιβάδας συμβαίνει κυρίως μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων και όχι μέσω των δεσμών υδρογόνου, επειδή το δίκτυο δεσμών υδρογόνου το οποίο σχηματίζεται είναι εξαιρετικά ασθενές.

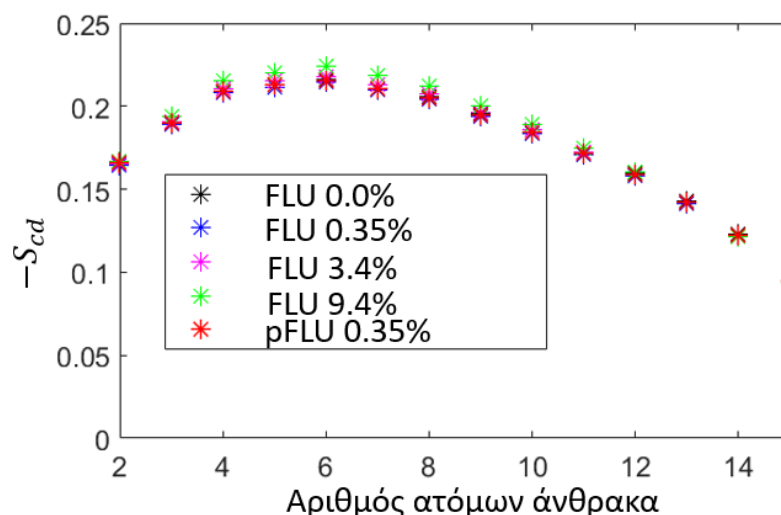
Όσον αφορά, την επίδραση της FLU στα μόρια DPPC, υπολογίζεται μία εκ των σημαντικότερων ιδιοτήτων των βιολογικών μεμβρανών. Πρόκειται για την επιφάνεια ανά λιπιδικό μόριο. Η ιδιότητα αυτή μπορεί να μετρηθεί και πειραματικά και συγκεκριμένα για διπλοστιβάδες DPPC σε θερμοκρασία 323 K, το μέγεθος αυτό παίρνει τιμές $0.62 \pm 0.02 \frac{\text{nm}^2}{\text{λιπίδιο}}$ [127]. Στον πίνακα 2 φαίνεται η ιδιότητα αυτή συναρτήσει της συγκέντρωσης της FLU.

Πίνακας 2: Τιμές επιφανείας ανά λιπίδιο DPPC συναρτήσει της συγκέντρωσης FLU

Συγκέντρωση % (μόρια FLU)	Επιφάνεια ανά λιπίδιο ($\frac{\text{nm}^2}{\text{λιπίδιο}}$)
0.35 (1)	0.640±0.002
3.4 (10)	0.647±0.003
9.4 (30)	0.664±0.002

Από τον πίνακα 2 έχουμε για επιβεβαίωση ότι πράγματι οι τιμές της επιφανείας ανά λιπίδιο σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις είναι πολύ κοντά στις βιβλιογραφικές των $0.62 \frac{\text{nm}^2}{\text{λιπίδιο}}$. Επίσης παρατηρείται ότι η αύξηση της συγκέντρωσης της FLU έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνει την εν λόγω ιδιότητα.

Η τελευταία ιδιότητα που θα μας απασχολήσει είναι η παράμετρος τάξης των αλκυλικών αλυσίδων. Στο διάγραμμα 5 έχουμε γραφικές παραστάσεις της παραμέτρου τάξης συναρτήσει του αριθμού ατόμων άνθρακα των αλυσίδων με παραμέτρους τις διάφορες συγκεντρώσεις της FLU και pFLU.



Διάγραμμα 5: Παράμετρος τάξης συναρτήσει ατόμων άνθρακα αλυσίδων DPPC για διάφορες συγκεντρώσεις των μορίων FLU και pFLU

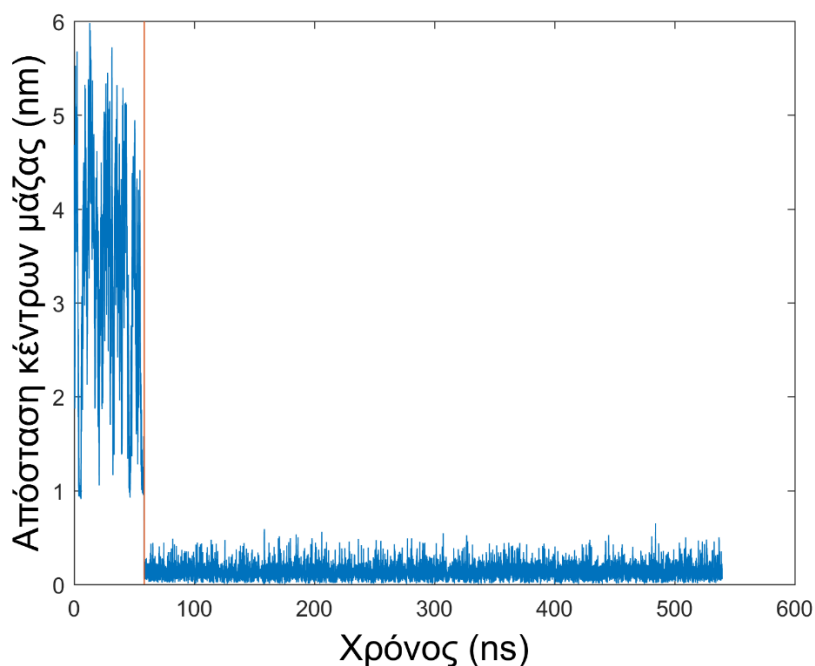
Από το διάγραμμα 5 συμπεραίνουμε ότι οι FLU και pFLU δεν επηρεάζουν σημαντικά την τακτικότητα των αλυσίδων (ιδίως σε μεγάλο αριθμό ατόμων άνθρακα

των αλυσίδων DPPC) για συγκεντρώσεις έως και 9.5%. Προς επιβεβαίωση της ορθότητας των υπολογισμών που παρατίθενται, μπορεί κανείς να παρατηρήσει την ομοιότητα ποιοτικά και ποσοτικά των γραφικών παραστάσεων του διαγράμματος 5 της καθαρής DPPC (0.0% FLU) με αυτά της βιβλιογραφίας για λιπιδικά μόρια DPPC [128-130]. Ενώ σημειώνεται ότι πειραματικές μελέτες τοποθετούν την τιμή $-S_{CD}$ για την τέταρτη έως την όγδοη μεθυλομάδα ($-CH_2$) γύρω στα 0.20 ± 0.02 [123,131,132] κάτι το οποίο επίσης παρατηρείται με καλή ακρίβεια και στους υπολογισμούς της εργασίας αυτής (διάγραμμα 5 αριθμό ατόμων άνθρακα από 4 έως 8).

3.3. Προσομοίωση β-κυκλοδεξτρίνης και ουδέτερης φλουοξετίνης

3.3.1. Μελέτη συμπλοκοποίησης

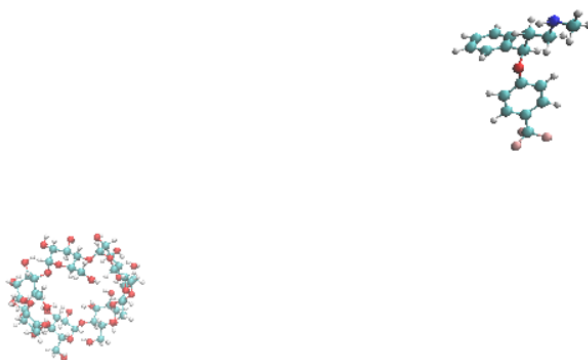
Σε πρώτο στάδιο, κρίνεται αναγκαία η εξέταση της σταθερότητας και μια πρόχειρη εκτίμηση της κινητικής του σχηματισμού του συμπλόκου. Για το σκοπό αυτό παρουσιάζεται το διάγραμμα απόστασης-χρόνου μεταξύ των δύο μορίων για όλο το χρόνο προσομοίωσης. Για την ακρίβεια αποτυπώθηκαν οι αποστάσεις μεταξύ των κέντρων μάζας των μορίων FLU και β-CD για κάθε χρονική στιγμή της προσομοίωσης, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 6.



Διάγραμμα 6: Διάγραμμα απόστασης-χρόνου μεταξύ των κέντρων μάζας των μορίων β-CD και FLU για όλο το χρόνο προσομοίωσης (0-540 ns).

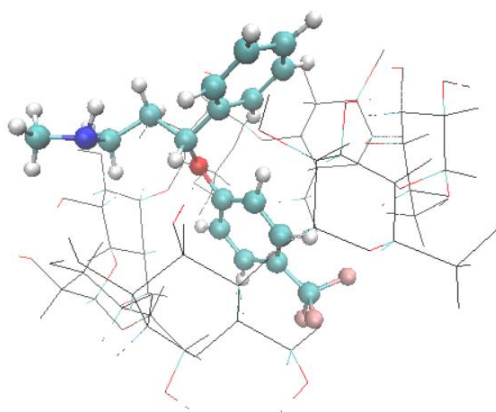
Στο διάγραμμα 6 παρατηρούμε ότι η εν λόγω απόσταση ενώ αρχικά ήταν σχετικά μεγάλη, από τη χρονική στιγμή των 58.4 ns περίπου (κατακόρυφη κόκκινη

γραμμή στο διάγραμμα 6), ήταν πολύ μικρή. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή της απόστασης για το πρώτο χρονικό διάστημα που αναφέρθηκε ήταν 3.25 nm και 0.13 nm για το δεύτερο. Δεδομένων και των σχετικών ατομικών μεγεθών, η πρώτη μέση τιμή καταδεικνύει ξεκάθαρα ότι τα δύο μόρια δε βρίσκονται σε επαφή μεταξύ τους. Η δεύτερη τιμή όμως, είναι της τάξης των μηκών των χημικών δεσμών, δηλαδή είναι σαφές ότι τα δύο μόρια συμπλοκοποιήθηκαν. Μάλιστα, το σύμπλοκο φαίνεται να είναι και σταθερό, επειδή η απόσταση εξακολουθούσε να είναι μικρή από τη χρονική στιγμή των 58.4 ns και μετά. Συνεπώς, ενώ τα μόρια αρχικά ξεκίνησαν μακριά το ένα από το άλλο (4.53 nm), όπως αποκαλύπτει και η εικόνα 12 έπειτα από 58.4 ns συμπλοκοποιήθηκαν αυθόρμητα και το σχηματιζόμενο σύμπλοκο παρέμεινε σταθερό (εικόνα 13).



Εικόνα 12: Στιγμιότυπο κατά τη χρονική στιγμή $t=0$ (αρχικές συνθήκες). Τα δύο μόρια τοποθετήθηκαν αρχικά μακριά το ένα από το άλλο (απόσταση μεταξύ των κέντρων μάζας τους είναι 4.53 nm). Το αριστερό μόριο είναι η β -CD και το δεξί η FLU.

Όσον αφορά τη γεωμετρία του σχηματιζόμενου συμπλόκου, παρατίθεται αρχικά μια εικόνα Μοριακής Οπτικοποίησης του στην εικόνα 13 σε μια τυχαία χρονική στιγμή της προσομοίωσης.



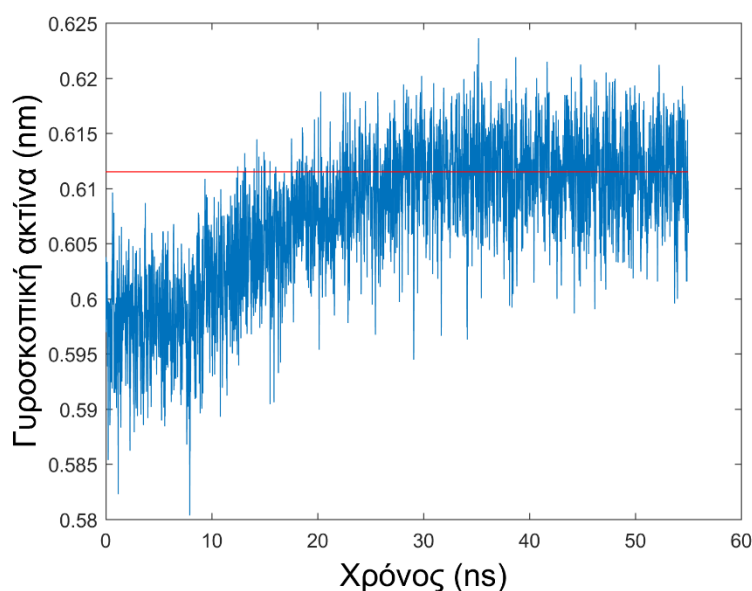
Εικόνα 13: Στιγμιότυπο κατά τη χρονική στιγμή 207.92 ns της προσομοίωσης, όπου τα δύο μόρια είναι συμπλοκοποιημένα. Η β -CD συμβολίζεται με γραμμές, ενώ η FLU με χρωματιστές σφαίρες για το κάθε άτομο της.

Στην εικόνα 13 επιβεβαιώνεται η συμπλοκοποίηση και οπτικά. Παρατηρείται ότι δεν έχει εισέλθει στην κοιλότητα της β -CD όλο το μόριο της FLU, αλλά ένα

τμήμα της, ενώ το υπόλοιπο βρίσκεται εκτός, στο υδατικό διάλυμα. Υπενθυμίζεται ότι το εσωτερικό της κοιλότητας της β -CD είναι έντονα υδρόφοβο, συνεπώς αναμένεται να είναι περισσότερο ευνοϊκό να εισέρχονται υδρόφοβα τμήματα της FLU σε αυτό (σταθεροποίηση, μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων). Έτσι, στο εσωτερικό βρίσκεται ο αρωματικός δακτύλιος που είναι ενωμένος με την ομάδα $-CF_3$ (φαινοξικός δακτύλιος), καθώς και το άτομο οξυγόνου το οποίο είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με το δακτύλιο. Εκτός της κοιλότητας βρίσκονται η αμινομάδα μαζί με τους άνθρακες, με τους οποίους είναι συνδεδεμένη, καθώς και ο άλλος αρωματικός δακτύλιος (φαινυλικός δακτύλιος).

3.3.2. Ελεύθερη β -κυκλοδεξτρίνη στο νερό

Κατά τα πρώτα 50-55 ns της προσομοίωσης η β -CD θεωρείται ελεύθερη στο υδατικό διάλυμα. Συνεπώς θα πραγματοποιηθούν ορισμένοι υπολογισμοί για αυτό το διάστημα και θα συγκριθούν με τη βιβλιογραφία, προκειμένου να ελεγχθεί έως κάποιο βαθμό η ορθότητα των προσομοιώσεων (Πεδίο Δυνάμεων και λοιπές συνθήκες προσομοίωσης), άρα και των υπολογισμών που ακολουθούν. Στους υπολογισμούς αυτούς γίνεται η υπόθεση ότι η παρουσία της FLU στο διάλυμα μπορεί να αγνοηθεί και η β -CD συμπεριφέρεται όπως θα συμπεριφερόταν σε ένα αμιγώς υδατικό διάλυμα. Ξεκινούμε με τον υπολογισμό ορισμένων γεωμετρικών χαρακτηριστικών της β -CD. Αρχικά έχουμε τη μελέτη της γυροσκοπικής ακτίνας του μορίου που φαίνεται στο διάγραμμα 7.



Διάγραμμα 7: Υπολογιζόμενη γυροσκοπική ακτίνα συναρτήσει του χρόνου για το χρονικό διάστημα 30-50 ns της προσομοίωσης, όπου η β -CD φαίνεται ότι η γυροσκοπική ακτίνα έχει εξισορροπηθεί γύρω από τη μέση τιμή της. Η σταθερή κόκκινη ευθεία εκφράζει τη μέση γυροσκοπική ακτίνα (μέση τιμή) η οποία υπολογίστηκε ίση με 0.612 nm.

Η γυροσκοπική ακτίνα διακυμαίνεται γύρω από τη μέση τιμή της συναρτήσεως του χρόνου και υπολογίζεται ίση με (0.612 ± 0.002) nm. Η τιμή αυτή έρχεται σε

συμφωνία με την εργασία των Yong και συνεργατών [133], όπου η εν λόγω τιμή ταλαντωνόταν εντός του διαστήματος 0.6 και 0.625 nm. Ενώ στην εργασία των Kerdpol και άλλων [134] έχει υπολογιστεί η κατανομή πιθανότητας των γυροσκοπικών ακτίνων και αυτή λαμβάνει σημαντικές τιμές από 0.60 έως 0.65 nm και το μέγιστο είναι κάπου στο μέσον αυτών των τιμών.

Συνεχίζοντας με τις γεωμετρικές ιδιότητες, αναφέρεται περαιτέρω ότι στην εργασία [134] έγιναν προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής και εξήχθησαν διάφορες κατανομές πιθανότητας γεωμετρικών μεγεθών, όπως η γυροσκοπική ακτίνα προηγούμεως. Μία άλλη ιδιότητα είναι η ενδομοριακή απόσταση γειτονικών O2 και O3 δευτερευουσών υδροξυλομάδων (βλ. εικόνα 2α για τις θέσεις των οξυγόνων αυτών και εικόνα 14στ για τη μοριακή οπτικοποίησή τους). Η μέση τιμή από τις προσομοιώσεις της διπλωματικής αυτής υπολογίζεται ίση με (0.294 ± 0.003) nm, ενώ ένα μέγιστο της κατανομής του μεγέθους αυτού κυμαίνεται μεταξύ των 0.25 και 0.40 στην εργασία [134]. Οι δύο μετρήσεις αυτές θεωρούνται αρκετά κοντινές μεταξύ τους.

Στη συνέχεια, έχουμε τον υπολογισμό της διαμέτρου της κοιλότητας, όπως αυτή προσεγγίζεται από την εργασία των Raffaini και συνεργατών [109]. Στη συγκεκριμένη εργασία η διάμετρος υπολογίζεται ως η απόσταση μεταξύ αντιδιαμετρικών γλυκοζιτικών ατόμων οξυγόνου (δηλαδή να απέχουν κατά τρεις ή τέσσερις μονομερικές ομάδες της β-CD, αφού υπάρχουν συνολικά επτά). Συνολικά εξήχθη η απόσταση μεταξύ επτά τέτοιων ζευγών γλυκοζιτικών οξυγόνων και λήφθηκε η μέση τιμή τους. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 3 και μια οπτική περιγραφή του τρόπου υπολογισμού της διαμέτρου στις εικόνες 14.

Ένα άλλο σημαντικό γεωμετρικό χαρακτηριστικό είναι η κυκλικότητα της κοιλότητας της β-CD, όπως αυτή υπολογίζεται στην εργασία των Yong και συνεργατών [133]. Για τον υπολογισμό αυτό, ορίστηκαν τρεις «ακτίνες» του μορίου, έστω L_1 , L_2 και L_3 . Τότε, η κυκλικότητα υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο:

$$C = 1 - \frac{(L_2 - L_1)^2 + (L_3 - L_1)^2 + (L_3 - L_2)^2}{2 \cdot (L_1 + L_2 + L_3)^2}$$

Όπως μπορεί εύκολα να δειχθεί, εάν η διατομή της κοιλότητας ήταν τέλεια κυκλική, τότε οι ακτίνες αυτές θα ήταν όλες ίσες μεταξύ τους και θα έδιναν $C=1$. Οι ακτίνες αυτές ορίζονται ως οι αποστάσεις μεταξύ ενός γλυκοζιτικού οξυγόνου και του μέσου του ευθυγράμμου τμήματος που ενώνει δύο άλλα αντιδιαμετρικά γλυκοζιτικά οξυγόνα. Οπότε βρέθηκαν τρία ζευγάρια αντιδιαμετρικών γλυκοζιτικών οξυγόνων, άρα και τρία σημεία (μέσα των ευθειών που συνδέουν τα άτομα του κάθε ζεύγους). Και μετράται η απόσταση που έχει από αυτά τα τρία σημεία το έβδομο γλυκοζιτικό οξυγόνο που απέμεινε και λαμβάνεται η μέση τιμή στα πρώτα 55 ns της προσομοίωσης, όπου η β-CD ήταν ελεύθερη. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 3 και μια οπτική περιγραφή του τρόπου υπολογισμού των ακτίνων αυτών στις εικόνες 14.

Έχοντας υπολογίσει τη διάμετρο και την κυκλικότητα της β-CD, υπολογίστηκε στη συνέχεια η εσωτερική διάμετρος, το ύψος, καθώς και ορισμένες σημαντικές διεδρες γωνίες στο μόριο αυτό. Οι παραπάνω υπολογισμοί έγιναν

σύμφωνα με την εργασία των Bodor και συνεργατών [135]. Τα αποτελέσματα βρίσκονται στους πίνακες 3 και 4 και μια οπτική περιγραφή του τρόπου υπολογισμού των παραπάνω ιδιοτήτων στις εικόνες 14.

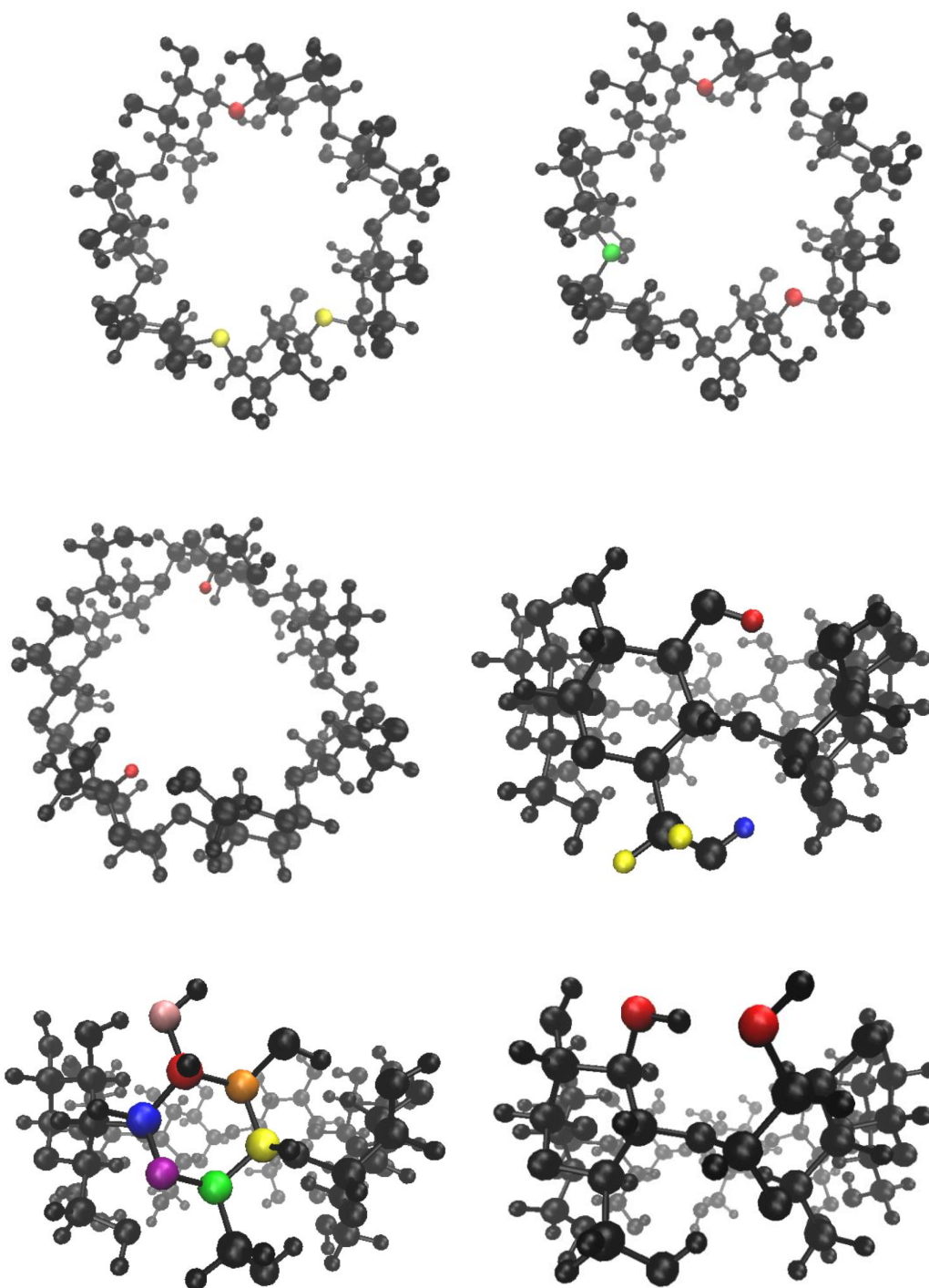
Κλείνοντας με τις αμιγώς γεωμετρικές ιδιότητες, υπολογίστηκε και η μέση κλίση ή τάση προς κλίση του τρισδιάστατου σχήματος του μορίου στο υδατικό διάλυμα. Ο υπολογισμός αυτός έγινε ορίζοντας τη γωνία που σχηματίζει το επίπεδο ενός δακτυλίου μιας μονομερικής μονάδας της β-CD με το επίπεδο που ορίζουν τα γλυκοζιτικά οξυγόνα του μορίου. Συνολικά, η β-CD έχει 7 τέτοιους δακτυλίους, άρα ανά στιγμιότυπο ορίζονται 7 τέτοιες γωνίες. Έτσι, υπολογίστηκαν οι 7 γωνίες και η μέση τιμή τους ανά στιγμιότυπο και αποτυπώθηκαν γραφικά συναρτήσει του χρόνου προσομοίωσης στο διάγραμμα 8. Η χρονική μέση τιμή της μέσης τιμής ανά στιγμιότυπο ήταν ίση με 94° (ταλαντώσεις της γωνίας ανάμεσα στις τιμές 80-110°), ενώ η βιβλιογραφία την τοποθετεί στις 82.7° [133] με έντονη διακύμανση (περίπου 20°).

Πίνακας 3: Μεγάλη διάμετρος, κυκλικότητα κοιλότητας, εσωτερική διάμετρος και ύψος του μορίου της β-CD με το θεωρητικό σχήμα του κόλουρου κώνου.

Ιδιότητα	Βιβλιογραφία	Μέση τιμή
Μεγάλη διάμετρος (nm)	1.01 ± 0.13 [109]	0.9508 ± 0.0003
Κυκλικότητα (-)	0.9997 [133]	0.9996
Εσωτερική διάμετρος (nm)	X-ray: 0.6345 [135] AM1: 0.6147 [135]	0.808 ± 0.006
Ύψος (nm)	X-ray: 0.6398 και 0.6214 AM1: 0.6575 και 0.6232 [135]	0.60 ± 0.04 και 0.56 ± 0.02

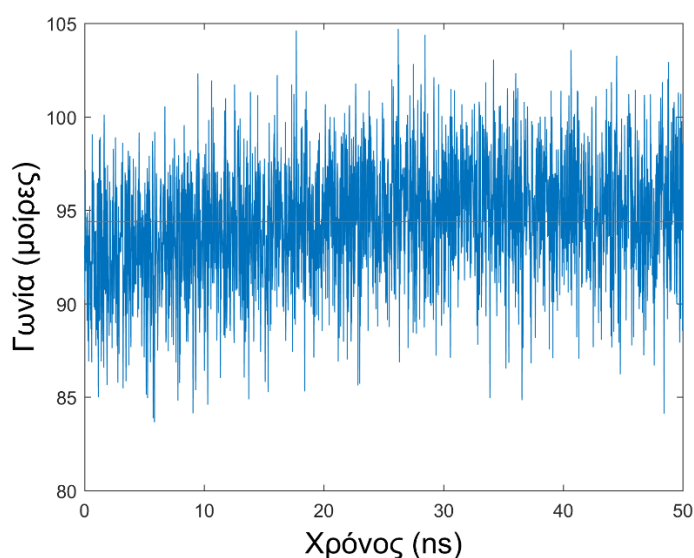
Πίνακας 4: Ορισμένες σημαντικές διέδρες γωνίες στο μόριο της β-CD σε σύγκριση με την εργασία [135].

Διέδρη γωνία (μοίρες)	X-ray (βιβλιογραφία)	AM1 (βιβλιογραφία)	Μέση τιμή
C1-C2-C3-C4	-58.6	-54.9 [-59.7, -51.6]	-52.6 ± 0.6
C2-C3-C4-C5	+57.4	+54.3 [51.0, 60.1]	+47.2 ± 0.6
C3-C4-C5-O5	-55.0	-53.2 [-57.4, -48.7]	-49.95 ± 0.05
C4-C5-O5-C1	+56.4	+55.3 [51.2, 59.6]	+59.7 ± 0.4
C5-O5-C1-C2	-58.2	-56.5 [-58.2, -53.9]	-64.6 ± 0.6
O5-C1-C2-C3	+58.8	+55.4 [52.6, 57.8]	+60.89 ± 0.04



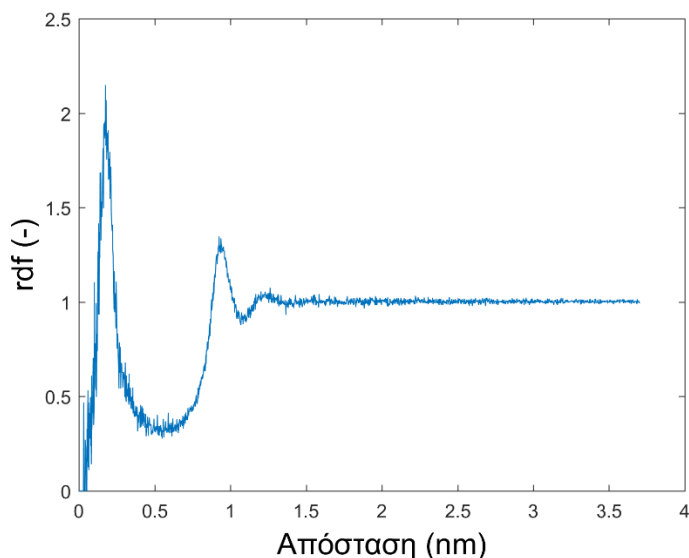
Εικόνες 14: Σε κάθε μία εικόνα δίνεται μια οπτική περιγραφή των ατόμων που χρησιμοποιήθηκαν για τους υπολογισμούς στους πίνακες 3 και 4. Όλα τα άτομα της β-CD είναι μαύρα και μόνο ορισμένα σημαντικά άτομα κάθε φορά είναι χρωματισμένα διαφορετικά. (α)-πρώτη γραμμή και αριστερά: Έχουν χρωματιστεί τρία γλυκοζιτικά άτομα οξυγόνου. Για κάθε κόκκινο άτομο οξυγόνου αντιστοιχούν τα δύο κίτρινα όπως φαίνονται τα οποία και θεωρούνται αντιδιαμετρικά του. Τότε η κάθε απόσταση κόκκινου-κίτρινου ατόμου είναι μία μέτρηση της διαμέτρου της κοιλότητας. (β)-πρώτη γραμμή-δεξιά: Έχουν χρωματιστεί ξανά τρία άτομα γλυκοζιτικού οξυγόνου. Τα δύο κόκκινα είναι ξανά δύο αντιδιαμετρικά, όπως ορίστηκαν προηγουμένως. Τότε μία «ακτίνα» του μορίου (συμβολισμός L_i στο κείμενο) είναι η απόσταση μεταξύ του τρίτου (πράσινου) ατόμου οξυγόνου από το μέσον του ευθυγράμμου τμήματος που ορίζουν τα δύο κόκκινα άτομα. (γ)-δεύτερη γραμμή και αριστερά: Έχουν χρωματιστεί δύο αντιδιαμετρικά

άτομα υδρογόνου. Τα υδρογόνα αυτά συνδέονται με το άτομο άνθρακα C6. Η απόσταση μεταξύ αυτών των υδρογόνων αποτελεί μία μέτρηση της εσωτερικής διαμέτρου του μορίου. (δ)-δεύτερη γραμμή και δεξιά: Έχουν χρωματιστεί τρία άτομα υδρογόνου τα οποία ανήκουν στο ίδιο μονομερές. Το κόκκινο άτομο είναι το υδρογόνο της κύριας (O6) υδροξυλομάδας. Με μπλε είναι το υδρογόνο της μίας εκ των δύο δευτερευουσών υδροξυλομάδων και μάλιστα της υδροξυλομάδας εκείνης η οποία βρίσκεται με καλύτερη προσέγγιση στην ευθεία που περιέχει το κόκκινο υδρογόνο και έχει διεύθυνση παράλληλη με τον άξονα του μορίου. Και με κίτρινα είναι τα άτομα υδρογόνου που συνδέονται με τον άνθρακα που με τη σειρά του συνδέεται με την τελευταία υδροξυλομάδα που αναφέρθηκε (αυτήν που περιέχει το μπλε υδρογόνο). Τότε η απόσταση μεταξύ των δύο υδροξυλικών υδρογόνων αποτελεί την πρώτη μέτρηση του ύψους και η απόσταση του κόκκινου υδρογόνου με τα δύο κίτρινα είναι δύο μετρήσεις της δεύτερης τιμής που δόθηκε για το ύψος του μορίου. (ε)-τρίτη γραμμή και αριστερά: Έχουν χρωματιστεί 7 άτομα ενός μονομερούς της β-CD. Το μπλε αντιστοιχεί στο άτομο άνθρακα C1, το κόκκινο στον άνθρακα C2, το πορτοκαλί στον άνθρακα C3, το κίτρινο στον άνθρακα C4, το πράσινο στον άνθρακα C5, το μωβ στο οξυγόνο O5 και το ροζ στο οξυγόνο O2. (στ)-τρίτη γραμμή και δεξιά: Έχουν χρωματιστεί ένα O2 και ένα O3 υδροξυλικά οξυγόνα γειτονικών γλυκοζιτικών μονάδων.



Διάγραμμα 8: Μέση γωνία μεταξύ των επιπέδων των δακτυλίων της β-CD με το επίπεδο των γλυκοζιτικών οξυγόνων της (το επίπεδο που κείται κάθετα στον άξονα του κόλουρου κώνου που περιγράφει το μόριο) συναρτήσει του χρόνου. Με κόκκινη γραμμή φαίνεται η μέση τιμή στο χρόνο η οποία είναι ίση με 94° .

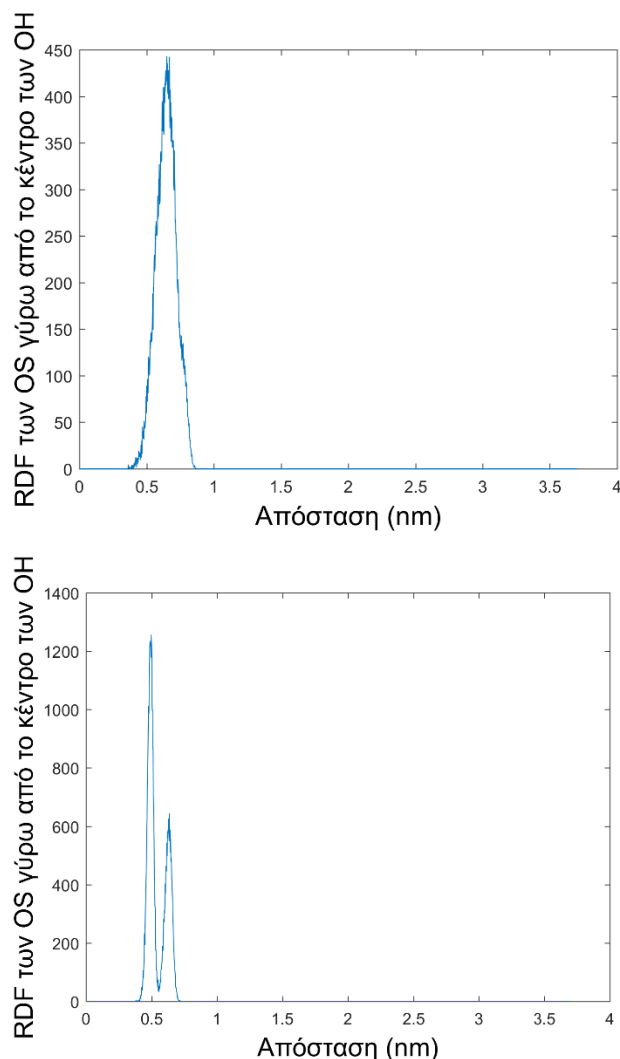
Στη συνέχεια, έχουμε τα διάφορα RDFs που σχετίζονται με το μόριο της β-CD. Αρχικά, παρατίθεται το RDF με σημείο αναφοράς το κέντρο της β-CD και τα επιλεγέντα άτομα είναι τα άτομα οξυγόνου όλων των μορίων νερού, ώστε να δούμε πώς κατανέμεται το νερό γύρω από την β-CD. Τα παραπάνω φαίνονται στο διάγραμμα 9.



Διάγραμμα 9: Διάγραμμα RDF των ατόμων οξυγόνου των μορίων νερού γύρω από το κέντρο μάζας της β -CD.

Στο διάγραμμα 9 μπορούμε να διακρίνουμε ορισμένα σημαντικά ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά. Αρχικά, σχολιάζεται η μεγάλη ομοιότητα που υπάρχει μεταξύ του διαγράμματος αυτού και του αντίστοιχου στην εργασία των Cai και συνεργατών [136] σε ποιοτικό, αλλά και σε ποσοτικό επίπεδο, καθώς και με την εργασία των Cezard και συνεργατών [137]. Ένα σημαντικό ποιοτικό χαρακτηριστικό είναι ότι διακρίνονται δύο σημαντικές κορυφές οι οποίες δηλώνουν τις δύο στοιβάδες ενυδάτωσης που σχηματίζουν τα μόρια νερού γύρω από την β -CD. Η πρώτη κορυφή βρίσκεται περίπου στα 0.2 nm, ενώ η δεύτερη κοντά στα 0.95 nm. Δεδομένης και της ακτίνας της κοιλότητας, αντιλαμβανόμαστε ότι η πρώτη κορυφή βρίσκεται στο εσωτερικό της κοιλότητας (πράγματι παρά το υδρόφοβο περιβάλλον κάθε φορά καταλαμβάνουν θέσεις μερικά λίγα μόρια νερού, όπως έχει αναφερθεί και στο [θεωρητικό μέρος](#)), ενώ η δεύτερη αποτελεί ένα εξωτερικό στρώμα. Στο παραπάνω ποιοτικό αποτέλεσμα καταλήγουν και οι εργασίες [136] και [138] αντίστοιχα. Ποσοτικά, οι εργασίες [136,137] προσεγγίζουν τις αποστάσεις των στρωμάτων αυτών περίπου στις ίδιες με αυτές του διαγράμματος 9 (περίπου 0.2 nm), ενώ οι Manunza και συνεργάτες [138] τοποθετούν τις αποστάσεις αυτές στα 0.3 nm και 0.54 nm αντίστοιχα (μοριακή προσομοίωση ενός μορίου β -CD και 514 μορίων νερού διάρκειας 5 ns με Πεδίο Δυνάμεων GLYCAM). Επίσης, μπορεί να σχολιαστεί ότι η πρώτη κορυφή του διαγράμματος 9 έχει μεγαλύτερο ύψος από τη δεύτερη. Και αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η αλληλεπίδραση των εγκλεισμένων μορίων νερού με την β -CD είναι εντονότερη από τα εξωτερικά μόρια νερού. Ένα ακόμα ποιοτικό χαρακτηριστικό είναι ότι υπάρχει μια περιοχή στην οποία το διάγραμμα RDF κάνει ελάχιστο γύρω στα 0.5 nm περίπου. Οι περιοχές εκείνες αντιστοιχούν στα περιφερειακά άτομα του μορίου της β -CD, άρα απαγορεύεται μέσω φαινομένου αποκλεισμένου όγκου η κατάληψη θέσεων από μόρια νερού. Κλείνοντας με το διάγραμμα 9, ένα σημαντικό ποσοτικό χαρακτηριστικό/έλεγχος είναι ότι η RDF τείνει προς το 1, όσο η απόσταση αυξάνεται από ένα σημείο και μετά, επειδή πλέον έχουμε απομακρυνθεί αρκετά από το κέντρο της β -CD, συνεπώς οι αποστάσεις αυτές αναφέρονται στο καθαρό διάλυμα πια. Στη συνέχεια ακολουθούν κι άλλοι

συνδυασμοί διαγραμμάτων RDF προς σύγκριση με την εργασία των Manunza και συνεργατών [138]. Συγκεκριμένα πρόκειται για δύο διαγράμματα, όπου και στα δύο το σημείο αναφοράς είναι το κέντρο μάζας των υδροξυλικών οξυγόνων, ενώ τα εξεταζόμενα άτομα είναι στη μία περίπτωση ξανά τα υδροξυλικά οξυγόνα, ενώ στην άλλη τα γλυκοζιτικά (διαγράμματα 10).

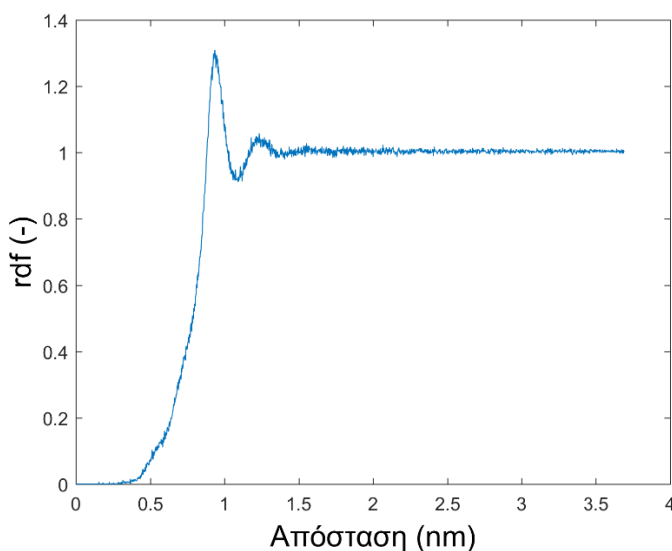


Διαγράμματα 10: Διαγράμματα RDF γύρω από το κέντρο μάζας των υδροξυλικών ατόμων οξυγόνου της β -CD. Ο συμβολισμός των ατόμων αυτών είναι OH, ενώ με OS συμβολίζονται τα γλυκοζιτικά. Έτσι, το άνω διάγραμμα αντιστοιχεί στην περίπτωση όπου τα εξεταζόμενα άτομα για τον υπολογισμό του RDF είναι τα υδροξυλικά οξυγόνα, ενώ στο κάτω είναι τα γλυκοζιτικά.

Η ποιοτική ομοιότητα των διαγραμμάτων 10 με τα αντίστοιχα της εργασίας [138] φαίνεται στο γεγονός ότι το RDF μεταξύ OH-OH παρουσιάζει ένα μέγιστο και το RDF μεταξύ OH-OS δύο μέγιστα, ενώ και τα δύο διαγράμματα δίνουν μηδενικά RDF για μικρές και μεγάλες αποστάσεις. Η φυσική ερμηνεία του τελευταίου είναι ότι για μικρές αποστάσεις από το κέντρο των OH δε βρίσκεται κανένα άτομο της β -CD, καθώς τα άτομά της είναι κατανεμημένα γύρω της υπό μία ελάχιστη ακτίνα και ύστερα. Ενώ σε μεγάλες αποστάσεις από το εν λόγω κέντρο, σταματά να υφίσταται το μόριο της β -CD και πλέον μελετάμε το υπόλοιπο υδατικό διάλυμα στο οποίο σαφώς και δεν υπάρχουν γλυκοζιτικά ή υδροξυλικά (ή οποιαδήποτε άλλα) άτομα της β -CD. Ωστόσο τα διαγράμματα 10 διαφέρουν από αυτά της εργασίας [138] σε

ποσοτικό επίπεδο, μιας και οι κορυφές στα διαγράμματα 10 είναι πολύ πιο στενές, γεγονός που υπαγορεύει ότι οι διάφορες ενδομοριακές αποστάσεις στο μόριο της β -CD παίρνουν τιμές σε στενότερα όρια, άρα η β -CD που προσομοιώνεται σε αυτή την εργασία είναι πιο άκαμπτη από αυτήν της εργασίας [138].

Παραπάνω αποδείχθηκε ποιοτικά ότι κατά μέσο όρο ανά πάσα στιγμή βρίσκονται ορισμένα μόρια νερού εντός της υδροφοβικής κοιλότητας της β -CD. Στο [προηγούμενο κεφάλαιο](#) αναπτύχθηκε μια τεχνική, σύμφωνα με την οποία θα μπορούσε να εξαχθεί ο αριθμός των εγκλεισμένων μορίων νερού στην κοιλότητα κατά μέσο όρο. Σύμφωνα με τις θεωρήσεις αυτές, το αποτέλεσμα ήταν 6.4, δηλαδή κατά μέσο όρο 6 ή 7 μόρια νερού. Το αποτέλεσμα αυτό συγκρίνεται με τη βιβλιογραφία στην οποία ο αριθμός αυτός προσεγγίζεται ως 14 [139], 6.5 [140], 7 [141], 4.85 [133], 6 [142], 3 [143], 2-4 [144], 4 [145], 6.3 [109], 6.13 [146] και 1.0-8.2 (αναλόγως το Πεδίο Δυνάμεων στις προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής) [137]. Συγκεκριμένα στην εργασία των Obaidat και συνεργατών [139] μελετήθηκε η συμπλοκοποίηση της β -CD με το φάρμακο της Ievodora με Μοριακή Δυναμική και βρέθηκε ότι κατά τη συμπλοκοποίηση, το φάρμακο εκτόπισε και τα 14 μόρια νερού που είχαν υπολογίσει ότι προϋπήρχαν. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και στη διπλωματική αυτή κατά τη συμπλοκοποίηση με την FLU όσον αφορά την εκτόπιση των εγκλεισμένων μορίων νερού. Απόδειξη αυτού αποτελεί το διάγραμμα 11 το οποίο αφορά το RDF με σημείο αναφοράς το κέντρο της β -CD και τα εξεταζόμενα άτομα να είναι τα άτομα οξυγόνου των μορίων νερού, όμως ο υπολογισμός αυτή τη φορά έγινε για χρόνους από 60 ns έως τα 207.92 ns που αποτελεί μία στατιστικά μεγάλη χρονική περίοδο και πράγματι αφορά την κατάσταση όπου τα δύο μόρια είναι συμπλοκοποιημένα, μιας και τη στιγμή των 58.4 ns σχηματίστηκε το σύμπλοκο και παρέμεινε σταθερό.

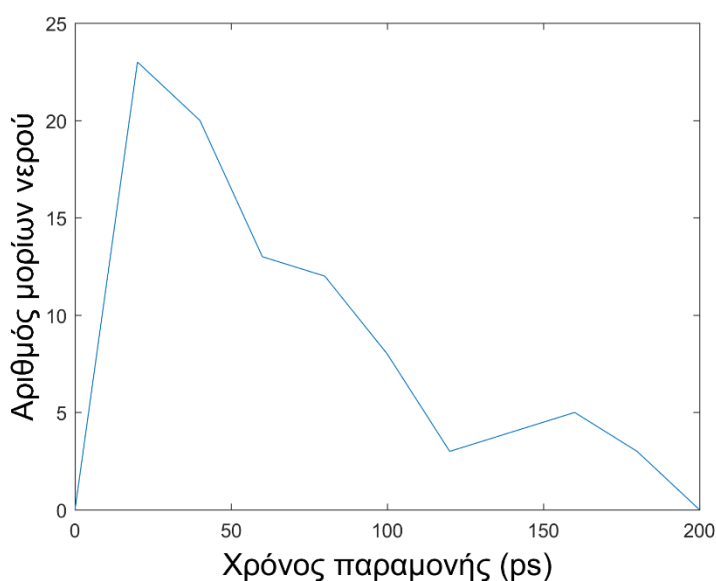


Διάγραμμα 11: Διάγραμμα RDF μεταξύ κέντρον β -CD και εξεταζόμενα άτομα είναι τα άτομα οξυγόνου των μορίων νερού για χρόνους μετά της συμπλοκοποίησης (60-207.92 ns).

Στο διάγραμμα 11 παρατηρούμε ότι μετά τη συμπλοκοποίηση χάθηκε η πρώτη κορυφή ενυδάτωσης (βλ. διάγραμμα 8) που αντιστοιχούσε στα παγιδευμένα μόρια νερού εντός της κοιλότητας. Και συγκεκριμένα ξεκινά η $g(r)$ να λαμβάνει

σημαντικές τιμές σε αποστάσεις που υπερβαίνουν την ακτίνα της κοιλότητας, άρα όλα τα μόρια έχουν εκτοπιστεί. Αυτό μπορεί να αποδειχθεί και αριθμητικά επιλύοντας το αριθμητικό ολοκλήρωμα (βλ. [προηγούμενο κεφάλαιο](#)) του νέου αυτού RDF στον όγκο της κοιλότητας. Το αποτέλεσμα που λήφθηκε ήταν $9.6 \cdot 10^{-4}$ μόρια νερού, δηλαδή 0 ουσιαστικά. Ενώ η δεύτερη κορυφή ενυδάτωσης υπάρχει και διατηρεί την ίδια θέση και ύψος της, δηλαδή ο εγκλεισμός της FLU δε φαίνεται να επηρέασε τα εξωτερικά μόρια νερού πλησίον της β -CD.

Όσον αφορά τα παγιδευμένα μόρια νερού εντός της κοιλότητας της β -CD, δεν είναι σταθερά. Δηλαδή τα κατά μέσο όρο 6 ή 7 μόρια νερού δεν είναι τα ίδια, αλλά έχουμε ένα δυναμικό φαινόμενο, κατά το οποίο έχουμε συνεχώς εισόδους και εξόδους από μόρια νερού, με αποτέλεσμα κατά μέσο όρο σε ένα χρονικό στιγμιότυπο να βρούμε 6.4 μόρια νερού (εξού και ο δεκαδικός αριθμός αφού προέρχεται από στατιστική εκτίμηση). Προκειμένου να προσεγγιστεί έως κάποιο βαθμό η κινητική του δυναμικού αυτού φαινομένου (ρόφηση-εκρόφηση μορίων νερού από την κοιλότητα της β -CD σε μοριακό επίπεδο), εξήχθη η κατανομή χρόνων παραμονής των μορίων νερού εντός της κοιλότητας. Η κατανομή αυτή (μη κανονικοποιημένη) φαίνεται στο διάγραμμα 12.



Διάγραμμα 12: Γραφική παράσταση μη κανονικοποιημένης κατανομής χρόνου παραμονής μορίων νερού στην κοιλότητα της β -CD σε δείγμα 91 μορίων νερού.

Για το διάγραμμα 12 χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα για 91 μόρια νερού. Αρχικά, για καθένα από τα μόρια αυτά υπολογίστηκαν με την εντολή *gmx distance* του GROMACS οι αποστάσεις του ατόμου οξυγόνου του εκάστοτε μορίου νερού από το κέντρο μάζας της β -CD κάθε χρονική στιγμή (με βήμα 20 ps) μέχρι τα 50 ns. Έπειτα κατασκευάστηκε κώδικας στο Matlab ο οποίος χρησιμοποιεί τα δεδομένα αυτά προκειμένου να ελέγξει εάν οι αποστάσεις που υπολογίστηκαν είναι μικρότερες από την ισοδύναμη ακτίνα της κοιλότητας. Αν ναι, τότε θεωρούμε ότι έχουμε εγκλεισμό. Τότε τα αποτελέσματα αυτά αποτυπώθηκαν γραφικά στο διάγραμμα 12. Η μέση τιμή χρόνου παραμονής φαίνεται να είναι τα 66 ps, ενώ στην εργασία των Cezard και συνεργατών [137] η ίδια ποσότητα ως 48.2-54.3 ps (αναλόγως το Πεδίο

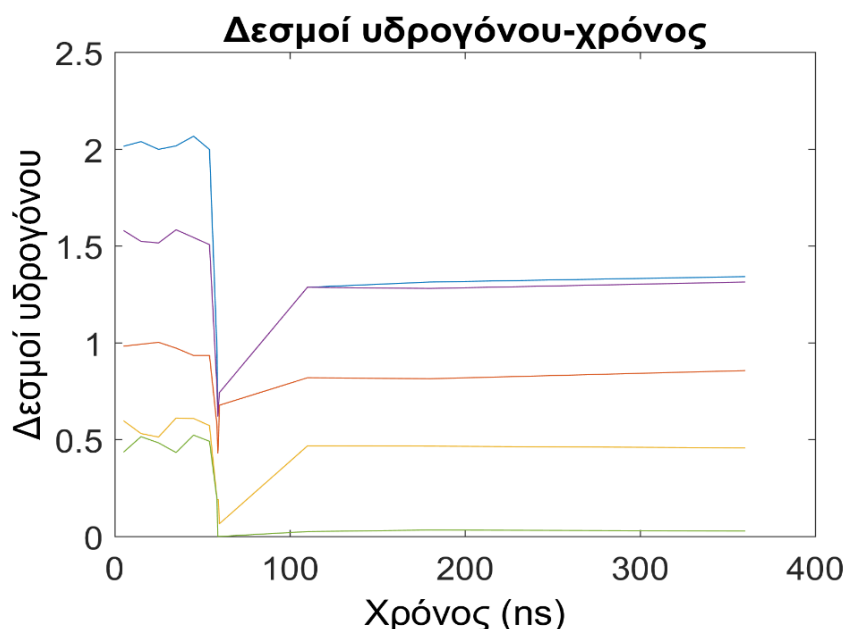
Δυνάμεων). Η μέση τιμή καθώς και η ίδια η μορφή του διαγράμματος είναι αρκετά όμοια και με το αντίστοιχο διάγραμμα χρόνων παραμονής της εργασίας [136].

Κλείνοντας με τις ιδιότητες της β -CD στο υδατικό διάλυμα, αξίζει να σχολιαστεί ότι μερικές από τις εργασίες με τις οποίες συγκρίθηκαν οι παρόντες υπολογισμοί είχαν πραγματοποιηθεί σε ελαφρώς διαφορετικές θερμοκρασίες από τους 310 K που είναι οι υπολογισμοί της εργασίας αυτής. Στην εργασία των Winkler και συνεργατών [147] μελετήθηκε η β -CD σε νερό, για να εξεταστούν οι ιδιότητες ενυδάτωσης της β -CD εκτός των άλλων και συναρτήσει της θερμοκρασίας. Για προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής που πραγματοποιήθηκαν από 120 K έως και θερμοκρασίες δωματίου δεν ανιχνεύτηκε μεταβολή στις ιδιότητες ενυδάτωσης, συνεπώς αυτές καθίστανται ανεξάρτητες από τη θερμοκρασία με καλή ακρίβεια.

3.3.3. Ανάλυση δεσμών υδρογόνου με το ουδέτερο μόριο της φλουοξετίνης

3.3.3.1. Φλουοξετίνη και νερό

Στη συνέχεια μελετώνται οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ FLU και των μορίων νερού. Συγκεκριμένα υπολογίστηκαν κατά μέσο όρο οι δεσμοί υδρογόνου του μορίου της FLU με τα μόρια νερού ανά στιγμιότυπο της προσομοίωσης, αλλά ανιχνεύτηκαν και το ποια άτομα συμμετέχουν στους δεσμούς αυτούς και πόσοι δεσμοί αντιστοιχούν στο κάθε άτομο. Τα αποτελέσματα φαίνονται γραφικά στο διάγραμμα 13.



Διάγραμμα 13: Δυναμική εξέλιξη δεσμών υδρογόνου της FLU+νερό. Η μπλε καμπύλη αναφέρεται στους συνολικούς δεσμούς υδρογόνου του μορίου της FLU, η μωβ στους συνολικούς που σχηματίζει το άτομο αζώτου, η κόκκινη στους δεσμούς υδρογόνου του αζώτου ως δέκτης, η κίτρινη τους δεσμούς υδρογόνου του αζώτου ως δότης και η πράσινη τους δεσμούς υδρογόνου του οξυγόνου (μόνο ως δέκτης μπορεί να δράσει).

Πριν σχολιαστεί η ανάλυση δεσμών υδρογόνου, αξίζει να σχολιαστούν οι δεκαδικοί αριθμοί στους υπολογιζόμενους δεσμούς υδρογόνου. Αυτοί οφείλονται στο γεγονός ότι οι δεσμοί υδρογόνου δομούν ένα δυναμικό δίκτυο το οποίο καταστρέφεται και αναδημιουργείται με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα, σχηματίζεται διαφορετικός αριθμός δεσμών υδρογόνου ανά στιγμιότυπο της προσομοίωσης, οπότε η μέση τιμή σε όλα τα στιγμιότυπα του διαστήματος αυτού δύναται να δώσει δεκαδικό αριθμό ως αποτέλεσμα.

Η ανάλυση έδωσε ότι το μόριο της FLU διαθέτει ένα άτομο δότη και δύο άτομα δέκτες σε πιθανό σχηματισμό δεσμού υδρογόνου. Ο δότης είναι το άτομο αζώτου το οποίο είναι συνδεδεμένο με ένα άτομο υδρογόνου και το οποίο μπορεί να το διαθέσει, ενώ δέκτες είναι ξανά το άτομο του αζώτου και το άτομο οξυγόνου του μορίου εξαιτίας των ζευγών ασύζευκτων ηλεκτρονίων που διαθέτει κάθε άτομο (ένα για το άζωτο και δύο για το οξυγόνο). Άλλες πιθανές ομάδες για συμμετοχή σε δεσμούς υδρογόνου, είναι τα άτομα φθορίου και οι δύο αρωματικοί δακτύλιοι του μορίου της FLU. Όσον αφορά το φθόριο, αυτό σχολιάζεται στη συνέχεια. Οι αρωματικοί δακτύλιοι διαθέτουν αρκετά ηλεκτρόνια στο χώρο τους μέσω του φαινομένου του συντονισμού από την π-συζυγία. Συνεπώς θεωρητικά θα μπορούσαν να δράσουν ως δέκτες δεσμών υδρογόνου. Ωστόσο, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα στους δακτυλίους αυτούς είναι αρκετά διάχυτη, οπότε η ικανότητά τους να δράσουν σε δεσμούς υδρογόνου είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με άλλες μικρότερες ομάδες ή άτομα (πχ άτομα αζώτου και οξυγόνου) και προκειμένου να δράσουν ως δέκτες, χρειάζεται ο δότης να είναι πολύ ισχυρός [148].

Όσον αφορά το πλήθος των δεσμών υδρογόνου φαίνεται από το διάγραμμα 13 ότι έχει μια κοινή ποιοτική συμπεριφορά για όλα τα συμμετέχοντα άτομα στο μόριο της FLU (άρα και για την ίδια την FLU ως σύνολο). Πριν γίνει η συμπλοκοποίηση ($t < 58.4$ ns) υπάρχει ένα σταθερό πλήθος δεσμών υδρογόνου για κάθε άτομο με μικρή διακύμανση. Έπειτα ακολουθείται μια μικρή δυναμική περιοχή που διαρκεί περίπου 2 ns κατά την οποία μειώνεται το πλήθος των δεσμών υδρογόνου και σταθεροποιείται εκ νέου σε μια νέα τιμή μικρότερη από την προηγούμενη έχοντας ξανά μικρές διακυμάνσεις. Η συμπεριφορά αυτή οφείλεται στη συμπλοκοποίηση, διότι μιας και η FLU είναι παγιδευμένη στην κοιλότητα της β -CD, ορισμένα σημεία στο μόριό της είναι πολύ λιγότερο προσβάσιμα στα μόρια νερού, για να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου (υπενθυμίζεται ότι η FLU κατά τη συμπλοκοποίηση έχει εκτοπίσει όλα τα μόρια νερού από το εσωτερικό της κοιλότητας της β -CD). Έτσι, κατά μέσο όρο η FLU σχηματίζει 2.0 δεσμούς υδρογόνου εκ των οποίων οι 0.5 προέρχονται από το άτομο οξυγόνου και οι 1.5 από το άζωτο (0.5 ως δότης και 1.0 ως δέκτης) πριν τη συμπλοκοποίηση και 1.3 μετά από αυτήν εκ των οποίων οι 0.0 προέρχονται από το οξυγόνο (λιγότεροι από 0.1 δηλαδή, όπου και θεωρούνται αμελητέοι) και οι 1.3 από το άζωτο (0.5 ως δότης και 0.8 ως δέκτης).

Άξιο παρατήρησης είναι το γεγονός ότι τα τρία άτομα φθορίου φαίνεται να μη συμμετέχουν καθόλου στο σχηματισμό δεσμών υδρογόνου, ενώ θεωρητικά διαθέτουν 3 ασύζευκτα ζεύγη ηλεκτρονίων. Η παραδοσιακή θεωρία Pauling για τους δεσμούς υδρογόνου υπαγορεύει ότι ο σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει την ισχύ ή και την ίδια ακόμα την ύπαρξη ενός δεσμού υδρογόνου είναι η ηλεκτραρνητικότητα των συμμετεχόντων ατόμων. Αυτό απορρέει από την ίδια τη φύση του δεσμού

υδρογόνου ως την αλληλεπίδραση δύο ηλεκτραρνητικών ατόμων, ενώ ανάμεσά τους παρεμβάλλεται ένα (ηλεκτροθετικό) άτομο υδρογόνου όπου και είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με ένα από αυτά τα δύο άτομα. Και είναι γνωστό ότι το φθόριο είναι το πιο ηλεκτραρνητικό στοιχείο στη φύση, συνεπώς η χαμηλή του ισχύ ως δέκτη δεσμού υδρογόνου φαίνεται παράδοξη. Ωστόσο, επιβεβαιώνεται και από τη βιβλιογραφία ότι η ομάδα -CF δεν είναι καλός δέκτης δεσμών υδρογόνου [18,149-151]. Μάλιστα, η εργασία των de Sousa και συνεργατών [18] αφορούσε το σύστημα β-CD με pFLU και στην οποία δεν παρατηρήθηκε δεσμός υδρογόνου μεταξύ ατόμων φθορίου της pFLU και μορίων νερού. Η αιτία για το παράδοξο αυτό φαινόμενο (ως προς την παραδοσιακή θεωρία) ερμηνεύεται κβαντομηχανικώς. Έτσι, υπό τη σκοπιά αυτή, ο δεσμός υδρογόνου μπορεί να περιγραφεί με τη βοήθεια της Θεωρίας Μοριακών Τροχιακών ή Θεωρίας Γραμμικού Συνδυασμού Ατομικών Τροχιακών (Linear Combination of Atomic Orbitals theory, LCAO theory), δηλαδή η συνολική κυματοσυνάρτηση που περιγράφει το σύστημα των πυρηνικών κέντρων και ηλεκτρονίων που συμμετέχουν στο δεσμό (δέκτης, δότης, άτομο υδρογόνου και ηλεκτρόνια) δίνεται ως έναν κατάλληλο γραμμικό συνδυασμό των ατομικών τροχιακών των συμμετεχόντων ατόμων. Όπως σημειώθηκε και στο [υπολογιστικό μέρος των δεσμών υδρογόνου](#), πρόκειται για μια διαμοριακή ή ενδομοριακή αλληλεπίδραση στην οποία φαίνεται να αλληλεπιδρούν ελαφρώς και τα τροχιακά των συμμετεχόντων ατόμων [148]. Έτσι και στην εργασία [151] δίνονται δύο πιθανοί παράγοντες που ερμηνεύουν την ανικανότητα της συγκεκριμένης ομάδας να συνάψει δεσμό υδρογόνου ως δέκτης. Ο ένας χρησιμοποιεί την ιδέα ότι ο δεσμός υδρογόνου είναι το ενδιάμεσο στάδιο για τη μεταφορά ενός πρωτονίου στα πλαίσια μιας οξεοβασικής θεωρίας. Συνεπώς, υπό αυτή την οπτική, θα πρέπει οι ισχύες του δότη και δέκτη ως βάσεις να είναι παρόμοιες, δηλαδή στα πλαίσια της LCAO, θα πρέπει οι ενέργειες των δύο πυρηνικών κέντρων να έχουν παρόμοια βάθη (έχει θεωρηθεί μοριακό τροχιακό με 3 πυρηνικά κέντρα και 4 ηλεκτρόνια). Όμως, για παράδειγμα η ενέργεια σύνδεσης ενός 2p ηλεκτρονίου του φθορίου είναι κατά 3 eV μεγαλύτερη αυτηνής στην περίπτωση του οξυγόνου (και εν προκειμένω ο δότης είναι το άτομο οξυγόνου ενός μορίου νερού) [152]. Ο δεύτερος παράγοντας είναι η ανικανότητα συμμετοχής του ατόμου φθορίου στην ομάδα -CF σε ένα δίκτυο κβαντικού απεντοπισμού ηλεκτρονίων που αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό ισχυροποίησης της ικανότητας σύναψης δεσμών υδρογόνου και αυτό, επειδή η ομάδα αυτή συμμετέχει μόνο σε σ ομοιοπολικούς δεσμούς, διακόπτοντας πιθανές συζυγίες. Μια άλλη εξήγηση είναι ότι τα άτομα φθορίου είναι τόσο ηλεκτραρνητικά, ώστε τα ηλεκτρόνια που διαθέτει είναι πολύ ισχυρά συνδεδεμένα με αυτά, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να συμμετάσχει σε κάποιον πιθανό δεσμό υδρογόνου [148]. Η εξήγηση αυτή φαίνεται να έχει ομοιότητες με την πρώτη εξήγηση της [151] στην οποία χρησιμοποιήθηκε το γεγονός ότι το πηγάδι δυναμικής ενέργειας του φθορίου που συγκρατεί τα ηλεκτρόνια είναι πολύ βαθύτερο από αυτό του οξυγόνου. Και το μεγάλο βάθος του πηγαδιού δυναμικής ενέργειας σηματοδοτεί ισχυρή σύνδεση των ηλεκτρονίων με τον πυρήνα του φθορίου. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα ιόντα φθορίου τα οποία είναι πολύ ισχυροί δέκτες δεσμών υδρογόνου [148,151].

Ξανά, η παραδοσιακή θεωρία Pauling θα προέβλεπε κατά μέσο όρο δύο δεσμούς υδρογόνου να σχηματίζει το οξυγόνο ανά στιγμιότυπο όταν η FLU είναι ελεύθερη στο υδατικό διάλυμα, λόγω της ηλεκτραρνητικότητάς του και των δύο

ζευγών ασύζευκτων ηλεκτρονίων που διαθέτει και όχι 0.5 όπως εδώ. Η συμπεριφορά αυτή μπορεί να ερμηνευθεί με τη βοήθεια της αναφοράς [153], σύμφωνα με την οποία τα άτομα οξυγόνου στα οργανικά μόρια που είναι ενωμένα με δύο άτομα (όχι υδρογόνα) και ένα εκ των οποίων έχει υβριδισμό sp^2 , είναι σχετικά ασθενείς δέκτες δεσμών υδρογόνου. Και στην περίπτωσή μας, το άτομο οξυγόνου είναι ενωμένο με ένα άτομο άνθρακα ενός αρωματικού δακτυλίου, που εξορισμού της αρωματικότητας έχει υβριδισμό sp^2 , και με ένα άλλο άτομο άνθρακα sp^3 . Άρα αυτό μειώνει τη δυνατότητα δημιουργίας δεσμών υδρογόνου ως δέκτη με βάση την εργασία αυτή. Στην εργασία [154] ερμηνεύεται το φαινόμενο αυτό λαμβάνοντας υπόψη το τοπικό περιβάλλον γύρω από το άτομο δέκτη (οξυγόνο εδώ). Συγκεκριμένα η αλληλουχία χημικών δεσμών αυτή (sp^2-sp^3) μπορεί να συμμετάσχει σε μια π συζυγία κβαντικού απεντοπισμού ηλεκτρονίων. Στη δική μας περίπτωση, δύναται ένα μέρος του ασύζευκτου ηλεκτρονιακού νέφους του ατόμου οξυγόνου (υπεύθυνο για τη σύναψη δεσμών υδρογόνου ως δέκτη) να συμμετέχει στο σύστημα π απεντοπισμού της αρωματικότητας με το οποίο είναι συνδεδεμένο το οξυγόνο. Έτσι, όμως έχουμε ελάττωση στην ηλεκτρονιακή πυκνότητα στην περιοχή του ατόμου οξυγόνου και αυτό οδηγεί σε ελάττωση της ικανότητάς του να συνάπτει δεσμούς υδρογόνου ως δέκτης. Όσοι παράγοντες επηρεάζουν την ηλεκτρονιακή πυκνότητα μιας ομάδας, επηρεάζουν αντίστοιχα και την ικανότητα της ομάδας αυτής να δρα ως δέκτης δεσμών υδρογόνου [148] και όσο μειώνεται η ηλεκτρονιακή πυκνότητα, τόσο μειώνεται και η ικανότητα της ομάδας για σύναψη δεσμού υδρογόνου ως δέκτης. Και γενικότερα είναι γνωστό ότι ένα sp^3 άτομο οξυγόνου το οποίο συνδέεται με ένα sp^2 άτομο άνθρακα, σπανίως δρα ως δέκτης δεσμών υδρογόνου [148].

Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι το άζωτο σχημάτιζε 1.5 δεσμούς υδρογόνου με τα μόρια νερού πριν από τη συμπλοκοποίηση, ενώ θεωρητικά αναμένονταν 2 σταθεροί όσο γίνεται, ένας ως δότης και ένας ως δέκτης (αφού διαθέτει ένα άτομο υδρογόνου που δύναται να χάσει και ένα ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων αντίστοιχα). Ως δέκτης, πράγματι έδωσε περίπου ένα σταθερό δεσμό, αλλά ως δότης έδωσε 0.5. Γενικά, είναι γνωστό ότι η ομάδα N-H των αλειφατικών αμινών (η αμινομάδα συνδέεται μόνο με υδρογόνο και αλκυλικές ομάδες, όπως είναι στην περίπτωσή μας) δεν είναι ισχυρός δότης δεσμού υδρογόνου [154]. Ένα πιο συγκεκριμένο παράδειγμα με το οποίο θα μπορούσαμε να συγκρίνουμε το αποτέλεσμά μας βρίσκεται στην εργασία των Ebrahimi και συνεργατών [155], όπου δεν παρατηρήθηκε δεσμός υδρογόνου μεταξύ των ομάδων N-H---O-H με το άζωτο να είναι ο δότης στο ουδέτερο μόριο της προλίνης, παρά τις θεωρητικές προβλέψεις. Στη δική μας περίπτωση, ο δεσμός υδρογόνου είναι ξανά μεταξύ μιας ομάδας N-H (της FLU) και μιας O-H (του νερού) με το άζωτο να είναι ο δότης. Και εκτός από αυτό, το χημικό περιβάλλον του δότη N-H της FLU είναι παρόμοιο με αυτό της προλίνης, καθώς και στις δύο περιπτώσεις το άζωτο είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με δύο άτομα άνθρακα με σ δεσμούς. Τέλος και η FLU εδώ και η προλίνη είναι ηλεκτρικά ουδέτερες. Όπως θα δούμε [παρακάτω](#), αυτό δεν εμφανίζεται στην pFLU, όπου το άζωτο δίνει δύο δεσμούς υδρογόνου σταθερά ως δότης, όπως και αναμενόταν.

Αξίζει να σχολιαστεί ότι οι παραπάνω λεπτομέρειες σχετικά με τις ικανότητες των διαφόρων ατόμων να συνάπτουν δεσμούς υδρογόνου ως δότες ή δέκτες συνδέεται με κβαντικά χαρακτηριστικά που έχει η χημεία των συστημάτων αυτών.

Ωστόσο, φαίνεται ότι τα αποτελέσματα αυτά προβλέπονται και στις κλασικές ατομιστικές προσομοιώσεις που παρουσιάστηκαν. Τα κβαντικά φαινόμενα, φαινόμενα πόλωσης κλπ απορροφώνται όσο είναι εφικτό από τα σταθερά μερικά φορτία που έχουν ενσωματωθεί σε κάθε άτομο. Ενδεικτικά, μπορούμε να συγκρίνουμε ότι το μερικό φορτίο που συνοδεύει το άτομο αζώτου είναι -0.9000 , ενώ του οξυγόνου είναι -0.3625 (σε μονάδες στοιχειώδους φορτίου) και είναι σαφές ότι η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του αζώτου είναι σημαντικά μεγαλύτερη (σχεδόν ένα ηλεκτρόνιο γύρω από το άτομο, δηλαδή πλησιάζει την κατάσταση του μονοσθενούς ανιόντος) και αυτός είναι ο λόγος που καταφέρνει να συνάπτει ένα δεσμό υδρογόνου ως δέκτης κατά μέσο όρο, ενώ το οξυγόνο 0.5 . Για συγκριτικούς λόγους αναφέρεται ότι το μερικό φορτίο των ατόμων οξυγόνου των μορίων νερού είναι ίσο με -0.834 , εξού και η ευκολία των μορίων νερού να συνάπτουν δεσμούς υδρογόνου. Ενώ το μερικό φορτίο του ατόμου υδρογόνου που συνδέεται με το άζωτο $+0.3600$ το οποίο δεν είναι ιδιαίτερα υψηλό και αυτό ερμηνεύει τη μειωμένη ικανότητα του αζώτου ως δότη δεσμού υδρογόνου.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η συμπλοκοποίηση ελάττωσε τους δεσμούς υδρογόνου σε κάθε άτομο, άρα και στο σύνολο. Όμως αξίζει να σχολιαστεί ότι συγκεκριμένα στο άτομο του οξυγόνου εκμηδενίστηκε ο αριθμός αυτός. Αυτό αποτελεί άλλη μία ένδειξη ότι το άτομο του οξυγόνου ανήκει στην περιοχή της FLU που εγκλωβίστηκε πλήρως στην κοιλότητα της β -CD, όπως μπορεί να φανεί και από την εικόνα 13. Οπότε, δεν μπορούν τα μόρια νερού να το πλησιάσουν αρκετά, ώστε να ικανοποιηθούν τα γεωμετρικά κριτήρια των δεσμών υδρογόνου.

3.3.3.2. Φλουοξετίνη και β -κυκλοδεξτρίνη

Έπειτα πραγματοποιήθηκε η ίδια διαδικασία για τους δεσμούς υδρογόνου FLU με β -CD. Για χρόνους μικρότερους από το χρόνο συμπλοκοποίησης εμφανίζονται και εξαφανίζονται δεσμοί υδρογόνου συνεχώς, χωρίς να υπάρχει κάποια σταθερή συμπεριφορά. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι δεσμοί υδρογόνου άλλοτε ικανοποιούν και άλλοτε όχι τα γεωμετρικά κριτήρια που έχουν τεθεί, αναλόγως τις τυχαίες σχετικές θέσεις που θα έχουν τα δύο μόρια στο υδατικό διάλυμα. Άρα δεν μπορούμε να εξάγουμε κάποια στατιστικά σημαντική πληροφορία. Έτσι, η ανάλυση θα πραγματοποιηθεί για μεταγενέστερους χρόνους από τη συμπλοκοποίηση των δύο μορίων, όπου οι σχετικές αποστάσεις είναι σταθεροποιημένες σε μεγάλο βαθμό (διάγραμμα 6). Στον πίνακα 5 βρίσκονται τα αποτελέσματα της εν λόγω ανάλυσης.

Πίνακας 5: Ανάλυση δεσμών υδρογόνου FLU+β-CD

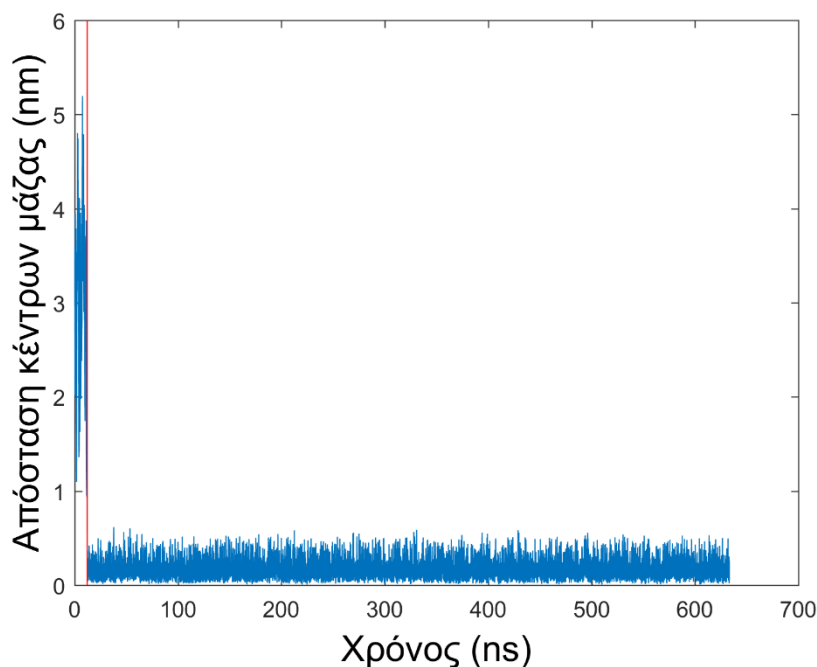
Χρόνος (ns)	Συνολικοί δεσμοί υδρογόνου	Δεσμοί υδρογόνου οξυγόνου	Δεσμοί υδρογόνου αζώτου ως δότης	Δεσμοί υδρογόνου αζώτου ως δέκτης	Δεσμοί υδρογόνου αζώτου συνολικά
60-160	0.2	0.0	0.1	0.1	0.2
160-200	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1
200-520	0.2	0.0	0.1	0.1	0.2

Κατά μέσο όρο το μόριο της FLU σχηματίζει 0.1-0.2 δεσμούς υδρογόνου με το β-CD ανά στιγμιότυπο στο σύμπλοκο εγκλεισμού τους εκ των οποίων τα 0.0 προέρχονται από το οξυγόνο της FLU και τα 0.1-0.2 από το άζωτο (0.1 ως δέκτης και 0.1 ως δότης). Εν ολίγοις, οι λίγοι δεσμοί υδρογόνου που σχηματίζονται οφείλονται στο άζωτο του μορίου. Λαμβάνοντας υπόψη και την εικόνα 13 του συμπλόκου, φαίνεται ότι η β-CD σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου κυρίως μέσω των υδροξυλικών του οξυγόνων και όχι των γλυκοζιτικών, μιας και το άζωτο βρίσκεται εκτός της κοιλότητας (αφού σχηματίζει 1.5 σταθερούς δεσμούς υδρογόνου με τα μόρια νερού πριν και 1.3 μετά τη συμπλοκοποίηση, δηλαδή χωρίς σημαντική μείωση), άρα θα ήταν δύσκολη η αλληλεπίδρασή του με τα εσωτερικά γλυκοζιτικά οξυγόνα της β-CD. Προς επιβεβαίωση του ισχυρισμού αυτού υπολογίστηκαν οι δεσμοί υδρογόνου που σχηματίζουν συνολικά όλα τα γλυκοζιτικά οξυγόνα της β-CD με την FLU ανά στιγμιότυπο σε ένα διάστημα 200 ns αρκετά μετά τη συμπλοκοποίηση. Και το αποτέλεσμα ήταν 0.0, άρα πρακτικά όλοι οι δεσμοί υδρογόνου γίνονται με τη βοήθεια των υδροξυλικών οξυγόνων της β-CD με το άζωτο της FLU. Συνεπώς, η ύπαρξη έστω και αυτών των ελάχιστων δεσμών υδρογόνου (0.1-0.2) αποκαλύπτει το γεγονός ότι έως κάποιο βαθμό το σύμπλοκο σταθεροποιείται με τη βοήθειά τους. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη γενική αρχή ότι τα σύμπλοκα εγκλεισμού των CDs σταθεροποιούνται σύμφωνα με τις υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, van der Waals, αλλά και δεσμούς υδρογόνου, όπως σημειώθηκε και στη [θεωρία](#). Και συγκεκριμένα, λαμβάνοντας υπόψη το ασθενές δίκτυο δεσμών υδρογόνου της β-CD με την FLU, οι παράγοντες σταθεροποίησης του συμπλόκου είναι κυρίως οι van der Waals και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις (παρόμοια και με τη διείδυση της FLU στη διπλοστοιβάδα DPPC).

3.4. Προσομοίωση β-κυκλοδεξτρίνης και ουδέτερης φλουοξετίνης

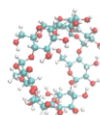
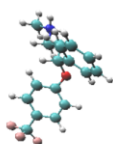
3.4.1. Μελέτη συμπλοκοποίησης

Αρχικά, χαράσσεται το διάγραμμα των αποστάσεων των κέντρων μάζας των μορίων β -CD και πρωτονιωμένης FLU (pFLU) συναρτήσει του χρόνου προσομοίωσης, προκειμένου να μελετηθεί η σταθερότητα και χονδρικά και η κινητική σχηματισμού του συμπλόκου (διάγραμμα 14).



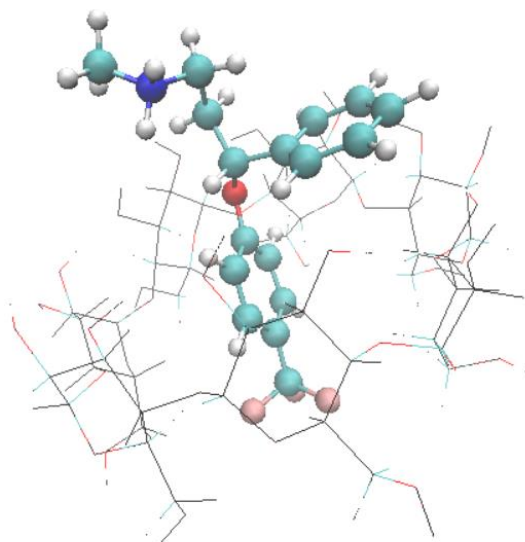
Διάγραμμα 14: Διάγραμμα απόστασης-χρόνου μεταξύ των κέντρων μάζας των μορίων β -CD και pFLU για όλο το χρόνο προσομοίωσης (0-633 ns).

Στο διάγραμμα 14 παρατηρούμε ότι η εν λόγω απόσταση ενώ αρχικά ήταν σχετικά μεγάλη από τη χρονική στιγμή των 12.12 ns περίπου (κατακόρυφη κόκκινη γραμμή στο διάγραμμα 14), ήταν πολύ μικρή. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή της απόστασης για το πρώτο χρονικό διάστημα που αναφέρθηκε ήταν 2.97 nm και 0.16 nm για το δεύτερο. Η δεύτερη μέση τιμή διαμοριακών αποστάσεων έχει ξανά την τάξη μεγέθους των χημικών δεσμών, άρα ξανά έχουμε σχηματισμό συμπλόκου μεταξύ των β -CD και pFLU αυτή τη φορά. Μάλιστα, το σύμπλοκο φαίνεται να είναι και σταθερό ξανά, επειδή η απόσταση εξακολουθούσε να είναι μικρή από τη χρονική στιγμή των 12.12 ns και μετά. Συνεπώς, ενώ τα μόρια αρχικά ξεκίνησαν μακριά το ένα από το άλλο (3.46 nm), όπως αποκαλύπτει και η εικόνα 15 έπειτα από 12.12 ns συμπλοκοποιήθηκαν και το σχηματιζόμενο σύμπλοκο παρέμεινε σταθερό (εικόνα 16).



Εικόνα 15: Στιγμιότυπο κατά τη χρονική στιγμή $t=0$ (αρχικές συνθήκες). Τα δύο μόρια τοποθετήθηκαν αρχικά μακριά το ένα από το άλλο (απόσταση μεταξύ των κέντρων μάζας τους είναι 3.46 nm). Το αριστερό μόριο είναι η pFLU και το δεξί η β -CD.

Όσον αφορά τη γεωμετρία του σχηματιζόμενου συμπλόκου, παρατίθεται αρχικά μια εικόνα Μοριακής Οπτικοποίησής του στην εικόνα 16 σε μια τυχαία χρονική στιγμή της προσομοίωσης.



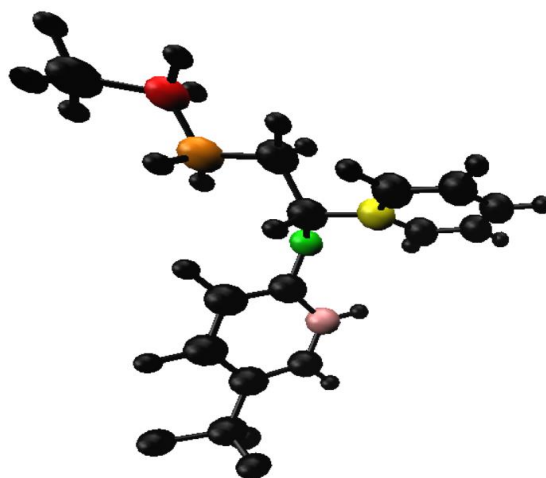
Εικόνα 16: Στιγμιότυπο κατά τη χρονική στιγμή 289.54 ns της προσομοίωσης, όπου τα δύο μόρια είναι συμπλοκοποιημένα. Η β -CD συμβολίζεται με γραμμές, ενώ η pFLU με χρωματιστές σφαίρες για το κάθε άτομό της.

Στην εικόνα 16 επιβεβαιώνεται η συμπλοκοποίηση και οπτικά. Παρατηρείται ότι δεν έχει εισέλθει στην κοιλότητα του β -CD όλο το μόριο της pFLU, αλλά ένα τμήμα της, ενώ το υπόλοιπο βρίσκεται εκτός, στο υδατικό διάλυμα και συγκεκριμένα πρόκειται για το ίδιο τμήμα που ίσχυε και στην περίπτωση της ουδέτερης FLU. Για την περίπτωση του συμπλόκου pFLU/ β -CD διατίθενται και βιβλιογραφικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, στην υπολογιστική εργασία των de Sousa και συνεργατών [17] αναφέρονται τρεις θεωρητικές περιπτώσεις, σύμφωνα με τις οποίες θα μπορούσε να γίνει η εν λόγω συμπλοκοποίηση. Ο ένας είναι να εισαχθεί ο φαινοξικός αρωματικός δακτύλιος (αυτός που εισήχθη σύμφωνα με την εικόνα 16), ο άλλος να εισαχθεί ο φαινυλικός, λόγω της υδροφοβικότητας των αρωματικών ομάδων. Ένας τρίτος τρόπος θα ήταν να έχουμε σύμπλοκο στοιχειομετρίας 2:1, δηλαδή με δύο μόρια β -CD και ένα pFLU όπου το καθένα μόριο β -CD θα αλληλεπιδρά και με διαφορετικό δακτύλιο ταυτόχρονα (περίπτωση στοιχειομετρίας 2:1 στην αδροποιημένη εικόνα 3β). Όμως, αυτός ο τρόπος θεωρείται σχεδόν αδύνατος εξαιτίας των υψηλών στερεικών τάσεων που αναπτύσσονται, λόγω του μεγάλου μοριακού όγκου που διαθέτει η β -CD. Στην εργασία [18] έγιναν υπολογισμοί με τη μέθοδο Συναρτησιακού της Πυκνότητας (Density Functional Theory, DFT) για τις δύο προαναφερθείσες γεωμετρίες και βρέθηκε ότι η διαμόρφωση της εικόνας 16 είναι σταθερότερη από την άλλη (με το φαινυλικό δακτύλιο εντός της κοιλότητας) κατά 11.7 kcal/mol στην αέρια φάση. Ενώ στην εργασία των Ali και συνεργατών [156], μέσω πειραμάτων 2D-ROESY, ανιχνεύθηκαν δύο τοπολογικές διαμορφώσεις του συμπλόκου σε ισορροπία.

Η μία είναι αυτή της εικόνας 16 με το φαινοζικό δακτύλιο εντός του cavity, ενώ στην άλλη διαμόρφωση είχε εισχωρήσει κατά το ήμισυ ο φαινυλικός δακτύλιος, δηλαδή αυτές που συνέκριναν και ο de Sousa και συνεργάτες στο κενό [18].

3.4.2. Ελεύθερη πρωτονιωμένη φλουοξετίνη στο νερό

Τα πρώτα 11 ns της προσομοίωσης η pFLU θεωρείται ελεύθερη στο υδατικό διάλυμα. Συνεπώς θα πραγματοποιηθούν ορισμένοι υπολογισμοί για αυτό το διάστημα και θα συγκριθούν με τη βιβλιογραφία, προκειμένου να ελεγχθεί έως κάποιο βαθμό η ορθότητα των προσομοιώσεων, άρα και των υπολογισμών που ακολουθούν. Το ίδιο θα μπορούσε να γίνει για την β-CD, όπως έγινε και [προηγουμένως](#). Όμως, θεωρητικά δε θα διαφέρουν από τους προηγούμενους υπολογισμούς. Επίσης, επιλέχθηκαν οι υπολογισμοί για την ελεύθερη β-CD να γίνουν στο σύστημα με την ουδέτερη FLU, επειδή ο χρόνος συμπλοκοποίησης ήταν μεγαλύτερος σε αυτή την περίπτωση, με αποτέλεσμα να έχουμε υπολογισμούς για μεγαλύτερους χρόνους για το μη συμπλοκοποιημένο διάλυμα, άρα και η στατιστική των υπολογισμών θα είναι καλύτερη (50-55 ns > 11-12 ns). Έτσι, θα υπολογιστούν μερικές ενδομοριακές αποστάσεις στην pFLU. Τα αποτελέσματα δίνονται αναλυτικά στον πίνακα 6 και εικόνα 17. Και παρατηρείται ότι υπάρχει σχετικά καλή συμφωνία με τις βιβλιογραφικές πηγές, λαμβάνοντας υπόψη αμφότερες τη μέση τιμή και το σφάλμα κάθε απόστασης.



Εικόνα 12: Οπτική απεικόνιση της pFLU. Όλα τα άτομα του μορίου είναι χρωματισμένα με μαύρο και με ειδικά χρώματα είναι τα άτομα τα οποία ορίζουν τις ενδομοριακές αποστάσεις του πίνακα 6. Έτσι, με πορτοκαλί είναι ο άνθρακας C4, με πράσινο είναι το οξυγόνο O1, με κίτρινο είναι ο άνθρακας C3 και με ροζ είναι ο άνθρακας C10 και με κόκκινο το άζωτο N1. Ο φαινοζικός δακτύλιος είναι αυτός που είναι συνδεδεμένος με το άτομο οξυγόνο και στον οποίο ανήκει ο C10, ενώ ο phenyl είναι ο άλλος στον οποίο ανήκει ο C3.

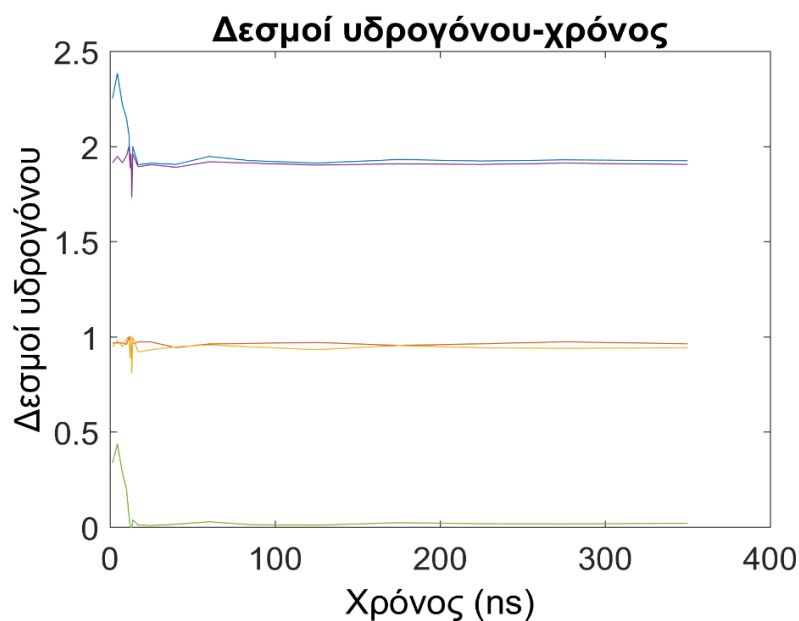
Πίνακας 6: Παράθεση και σύγκριση ενδομοριακών αποστάσεων εντός του μορίου pFLU στο διάλυμα (bulk phase). Ορισμένα άτομα που χρειάζονται αναφέρονται στην εικόνα 12.

Απόσταση	Βιβλιογραφία (nm)	Μέση τιμή (nm)
Κέντρο μάζας του φαινοξικού δακτυλίου – Κέντρο μάζας του φαινυλικού δακτυλίου	0.5079 [157]	0.56 ± 0.02
Κέντρο μάζας φαινοξικού δακτυλίου – Άτομο αζώτου	0.6697 [157]	0.642 ± 0.006
Κέντρο μάζας φαινυλικού δακτυλίου – Άτομο αζώτου	0.6195 [157]	0.54 ± 0.02
C3 – C10	0.326 [158]	0.40 ± 0.01
C4-O1	0.279 [158]	0.34 ± 0.03

3.4.3. Ανάλυση δεσμών υδρογόνου με το πρωτονιωμένο μόριο της φλουοξετίνης

3.4.3.1. Φλουοξετίνη και νερό

Ακολουθείται η ίδια ανάλυση στους δεσμούς υδρογόνου που εμφανίζονται στο σύστημα με την περίπτωση της ουδέτερης FLU. Έτσι, στο διάγραμμα 15 φαίνονται οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ pFLU και μορίων νερού.



Διάγραμμα 15: Δυναμική εξέλιξη δεσμών υδρογόνου pFLU+νερό. Η μπλε καμπύλη αναφέρεται στους συνολικούς δεσμούς υδρογόνου του μορίου pFLU, η μωβ στους συνολικούς δεσμούς υδρογόνου στους οποίους συμμετέχει το άτομο αζώτου, με πορτοκαλί το άζωτο ως δότης 1, με κίτρινο το άζωτο ως δότης 2 και με πράσινο το άτομο οξυγόνου.

Παρατηρούμε ξανά την απουσία των ατόμων φθορίου στην ανάπτυξη δεσμών υδρογόνου. Επίσης, αξίζει να σχολιαστεί το γεγονός ότι στην περίπτωση της pFLU το άζωτο συμμετέχει σε δύο δεσμούς υδρογόνου, αλλά και στους δύο ως δότης. Ο λόγος είναι τώρα το άζωτο έχει τη δυνατότητα σχηματισμού τριών δεσμών και να έχει ακόμα ένα ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων. Οπότε στην περίπτωση της ουδέτερης FLU σχηματίζει τρεις ομοιοπολικούς δεσμούς (2 με άνθρακα και 1 με υδρογόνο) και μένει το ζεύγος ηλεκτρονίων, με αποτέλεσμα να είναι σε θέση να δράσει ως δότης, λόγω του υδρογόνου του και ως δέκτης, λόγω του ζεύγους ηλεκτρονίων. Όμως στην pFLU έχει τους τρεις ίδιους δεσμούς και προστίθεται ένας τέταρτος με ακόμα ένα άτομο υδρογόνου το οποίο εξουδετερώνει το ζεύγος ηλεκτρονίων. Έτσι, διαθέτει δύο υδρογόνα ως δότης, αλλά δεν μπορεί καθόλου να δράσει ως δέκτης.

Για το χρονικό διάστημα πριν γίνει η συμπλοκοποίηση (12.12 ns), η ποιοτική συμπεριφορά των δεσμών υδρογόνου ως προς το χρόνο είναι κοινή με την ουδέτερη. Δηλαδή οι δεσμοί υδρογόνου έχουν μια μικρή διακύμανση σε καλά καθορισμένες σχετικά μέσες τιμές. Όμως στο μεταβατικό στάδιο κατά το οποίο γίνεται η συμπλοκοποίηση πέφτουν οι δεσμοί υδρογόνου μόνο για το οξυγόνο (πρακτικά εκμηδενίστηκαν), ενώ για το άζωτο δεν υπέστησαν κάποια αισθητή μεταβολή. Έτσι, κατά μέσο όρο η FLU σχηματίζει 2.3 δεσμούς υδρογόνου εκ των οποίων οι 0.3 προέρχονται από το άτομο οξυγόνου και οι 2.0 από το άζωτο (1.0 με το υδρογόνο 1 και 1.0 με το 2) πριν τη συμπλοκοποίηση και 1.9 μετά από αυτήν εκ των οποίων οι 0.0 προέρχονται από το οξυγόνο και οι 1.9 από το άζωτο (1.0 με το 1 και 0.9 με το 2).

Ξανά, η αναφορά [153] ερμηνεύει τη χαμηλή ισχύ ως δέκτη δεσμών υδρογόνου το άτομο οξυγόνου. Επίσης, η δραματική πτώση των δεσμών υδρογόνου του οξυγόνου κατά τη συμπλοκοποίηση αποδίδεται στον εγκλεισμό του και άρα το λιγότερο διαθέσιμο χώρο, για να πλησιάσουν τα μόρια νερού στην υδρόφοβη κοιλότητα. Και σε όρους μερικού φορτίου, έχουμε ότι η πρωτονίωση της αμινομάδας φαίνεται να μην επηρέασε ιδιαίτερα την ηλεκτρονιακή κατανομή στο άτομο του οξυγόνου, αφού το μερικό του φορτίου παρέμεινε ίσο με -0.3625.

Ένα άλλο ενδιαφέρον αποτέλεσμα είναι ότι οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ ατόμου αζώτου και μορίων νερού έπεσαν κατά 0.3 δεσμούς υδρογόνου ανά στιγμιότυπο στην ουδέτερη κατάσταση και κατά 0.1 στην πρωτονιωμένη κατά τη συμπλοκοποίηση. Γενικά, και στις δύο περιπτώσεις η αμινομάδα βρίσκεται εκτός της κοιλότητας, συνεπώς η ελάττωση των δεσμών υδρογόνου της είναι ελάχιστη και οφείλεται σε μια μικρή παρεμπόδιση που προκαλεί από τη μία πλευρά η ογκώδης β-CD στα μόρια νερού να πλησιάσουν την εν λόγω ομάδα. Όμως στην περίπτωση της pFLU, η πτώση είναι μικρότερη σε σημείο που να μη δύναται οριακά να θεωρηθεί καν στατιστικά σημαντική. Η αιτία μπορεί να φανεί οπτικά συγκρίνοντας τις εικόνες 13 και 16 των συμπλόκων στην ουδέτερη και πρωτονιωμένη κατάσταση του φαρμάκου αντίστοιχα. Και στις δύο περιπτώσεις, το άζωτο είναι έξω από την κοιλότητα, αλλά στην πρωτονιωμένη περίπτωση είναι πιο απομακρυσμένο από την κοιλότητα με αποτέλεσμα η επίδραση της β-CD να είναι ακόμα μικρότερη από όση είναι στην ουδέτερη, με αποτέλεσμα η συμπλοκοποίηση να μην επηρεάζει ιδιαίτερα την αλληλεπίδραση μεταξύ αζώτου και υπόλοιπου υδατικού διαλύματος. Για επαλήθευση υπολογίστηκε η μέση απόσταση μεταξύ ατόμου αζώτου και κέντρου μάζας της β-CD για τις δύο περιπτώσεις. Στην πρωτονιωμένη περίπτωση, η εν λόγω

απόσταση ήταν (0.666 ± 0.002) nm, ενώ στην ουδέτερη (0.57 ± 0.02) nm. Οπότε, πράγματι στην πρωτονιωμένη περίπτωση η εν λόγω απόσταση είναι μεγαλύτερη κατά 0.1 nm η οποία μπορεί να θεωρηθεί σημαντική σε ένα υπερμοριακό σύμπλοκο σαν αυτό, αλλά και συγκριτικά με τα υπολογιστικά [γεωμετρικά κριτήρια αποδοχής του δεσμού υδρογόνου που υιοθετούνται από το GROMACS](#). Μία πιθανή αιτία για αυτό μπορεί να είναι η μεγαλύτερη ικανότητα του ατόμου αζώτου να συνάπτει δεσμούς υδρογόνου με τα μόρια νερού στην pFLU σε σύγκριση με την FLU (2.0 και 1.5 αντίστοιχα στην ελεύθερη κατάσταση). Κλείνοντας και με το άζωτο, είναι άξιο παρατήρησης ότι η ικανότητα του ατόμου αυτού ως δότη είναι αυξημένη συγκριτικά με το ίδιο άτομο στην ουδέτερη κατάσταση. Ο λόγος είναι ότι το καθαρό θετικό φορτίο του μορίου της pFLU έχει σαν αποτέλεσμα να έχει σχηματιστεί ένα μερικό φορτίο +0.4500 στα δύο άτομα υδρογόνου το οποίο είναι σαφώς μεγαλύτερο από το +0.3600 που είχε το άτομο υδρογόνου της αμινομάδας στο ουδέτερο μόριο της FLU.

Σαν γενικό συμπέρασμα, η pFLU σχημάτισε κατά 0.3 κατά μέσο όρο περισσότερους δεσμούς υδρογόνου με το νερό από την FLU. Αυτό οφείλεται στο καθαρό ηλεκτρικό φορτίο που διαθέτει η pFLU. Είναι γνωστό άλλωστε ότι το pH παίζει σημαντικό ρόλο στη διαλυτότητα ενός μορίου, επειδή το pH συνδέεται με τις ηλεκτρικές καταστάσεις του μορίου. Και συχνά η ηλεκτρικά ουδέτερη κατάσταση χαρακτηρίζεται από ελάχιστη διαλυτότητα σε πολικούς διαλύτες, όπως είναι το νερό. Συνεπώς, οι περισσότεροι, έστω και κατά λίγο, δεσμοί υδρογόνου της pFLU θα μπορούσαν να συσχετιστούν με την ενδεχομένως υψηλότερη υδροφιλία του μορίου σε σχέση με την FLU. Αυτό αντανακλάται και από τη γεωμετρία των συμπλόκων με την β-CD, όπου η πρωτονιωμένη αμινομάδα της pFLU εκτείνεται εντονότερα προς το εξωτερικό της υδρόφοβης κοιλότητας της β-CD, λόγω των ευνοϊκότερων αλληλεπιδράσεων με το νερό, σε σχέση με την FLU.

3.4.3.2. Φλουοξετίνη και β-κυκλοδεξτρίνη

Τέλος μελετήθηκαν οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ της pFLU με την β-CD στον πίνακα 7.

Πίνακας 7: Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ pFLU και β-CD στη συμπλοκοποιημένη κατάσταση.

Χρόνος (ns)	Συνολικοί δ.Η.	δ.Η. οξυγόνου	δ.Η. αζώτου ως donor 1	δ.Η. αζώτου ως donor 2	δ.Η. αζώτου συνολικά
15-100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
100-150	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
150-288	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
288-568	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

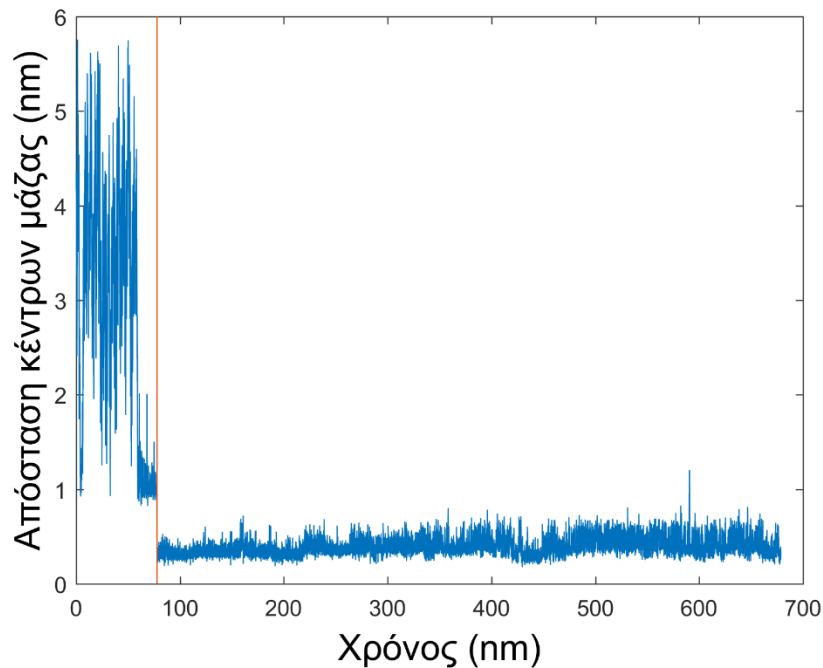
Και σε αυτή την περίπτωση το δίκτυο δεσμών υδρογόνου είναι εξαιρετικά ασθενές. Επίσης, επιβεβαιώνεται το τελευταίο συμπέρασμα για το άτομο αζώτου και τη σχετική του θέση ως προς την κοιλότητα. Σύμφωνα με την ανάλυση δεσμών υδρογόνου μεταξύ ουδέτερης FLU και β-CD είχαμε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι μόνο το άτομο αζώτου σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με την β-CD στο μόριο της FLU. Συνεπώς η κατά 0.1 nm μεγαλύτερη απόσταση αζώτου και κέντρου β-CD εξασθενεί το δίκτυο δεσμών υδρογόνου μεταξύ pFLU και β-CD σε βαθμό που εξαφανίστηκαν και αυτοί οι 0.1 ή 0.2 δεσμοί υδρογόνου που παρατηρούνταν.

3.5. Προσομοίωση φλουοξετίνης και 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνης

Μία συνήθης τακτική στη φαρμακευτική χημεία των κυκλοδεξτρινών είναι να χρησιμοποιείται κάποιο παράγωγό τους και όχι οι καθαρές, δηλαδή να έχει ορισμένους υποκαταστάτες. Στην εργασία αυτή μελετήθηκε η 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη (HP-β-CD), όπως αναφέρεται και στη [θεωρία](#). Δε διατίθενται στο διαδίκτυο οι αρχικές συντεταγμένες του μορίου αυτού, συνεπώς κατασκευάστηκαν. Συγκεκριμένα, φορτώθηκαν οι ατομικές συντεταγμένες του μορίου της β-CD στο πρόγραμμα Maestro Schrödinger και σε αυτό προστέθηκαν οι 2-HP ομάδες στις πρωτεύουσες υδροξυλομάδες της β-CD. Και αυτή η δομή έπαιξε το ρόλο της αρχικής διαμόρφωσης για τις προσομοιώσεις που ακολουθούν με την παράγωγη ένωση HP-β-CD. Η επιλογή της υποκατάστασης αυτής στηρίζεται και από την εργασία των Chen και Ji [159] στην οποία αναφέρεται ότι τα παράγωγα της β-CD με υδροξυλοπροπυλομάδες έχουν μεγαλύτερες χωρητικότητες από τις καθαρές β-CD, καθώς και οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις είναι ενισχυμένες, λόγω των υδροξυλοπροπυλομάδων. Για το σκοπό αυτό αναφέρεται η εργασία των Prabhhu και συνεργατών [160] στην οποία εξετάστηκαν τα σύμπλοκα της β-CD και HP-β-CD με την ντοπαμίνη και το δεύτερο σύμπλοκο ήταν σταθερότερο, καθώς έδωσε μεγαλύτερη σταθερά συμπλόκου K_f άρα και αρνητικότερη ελεύθερη ενέργεια συμπλοκοποίησης.

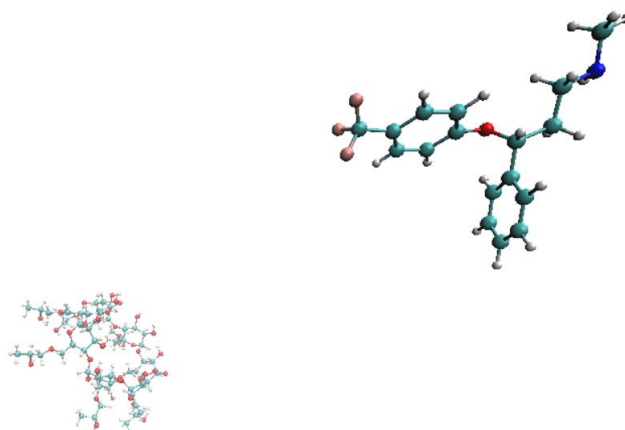
3.5.1. Μελέτη συμπλοκοποίησης ουδέτερης φλουοξετίνης και 2-υδροξυ-προπυλο-β-κυκλοδεξτρίνης

Τα δύο μόρια ξεκίνησαν αρχικά απομακρυσμένα μεταξύ τους και από μία χρονική στιγμή και μετά σχηματίστηκε το σύμπλοκο. Η διεργασία αυτή ξανά παρακολούθηθηκε μέσω της απόστασης των κέντρων μάζας των δύο μορίων στο διάγραμμα 16.

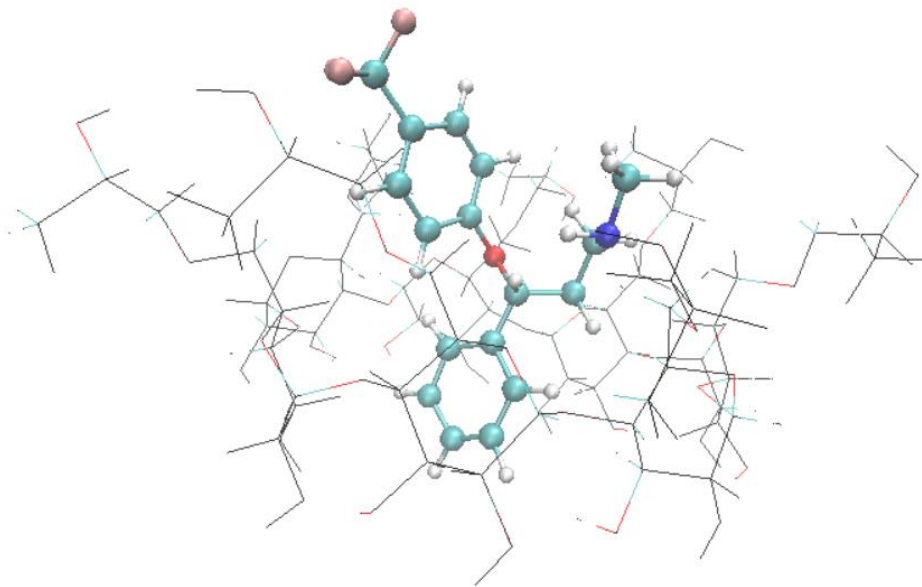


Διάγραμμα 16: Διάγραμμα απόστασης-χρόνου μεταξύ των κέντρων μάζας των μορίων HP-β-CD και FLU για όλο το χρόνο προσομοίωσης (0-579 ns).

Η κόκκινη γραμμή του διαγράμματος 16 δείχνει τη χρονική στιγμή που έγινε η συμπλοκοποίηση (77.92 ns). Παρατηρείται ότι για χρόνους μικρότερους από αυτόν, οι αποστάσεις των κέντρων μάζας των δύο μορίων είναι μεγάλες, ενώ στους μεταγενέστερους χρόνους είναι πολύ μικρότερες. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή της εν λόγω απόστασης για χρόνους μικρότερους από τα 77.92 ns είναι 2.85 nm, ενώ για χρόνους μετά από αυτή τη χρονική στιγμή είναι 0.39 nm. Ξανά δεδομένων των ατομικών και μοριακών μεγεθών, η δεύτερη απόσταση μπορεί να χαρακτηρίζει ένα υπερμοριακό σύμπλοκο. Στις εικόνες 13 και 14 φαίνονται τα δύο μόρια απομακρυσμένα και συμπλοκοποιημένα αντίστοιχα.



Εικόνα 13: Απεικόνιση των μορίων FLU και HP-β-CD στην πρώτη στιγμή της προσομοίωσης, όπου η απόσταση των μορίων είναι ίση με 4.35 nm.



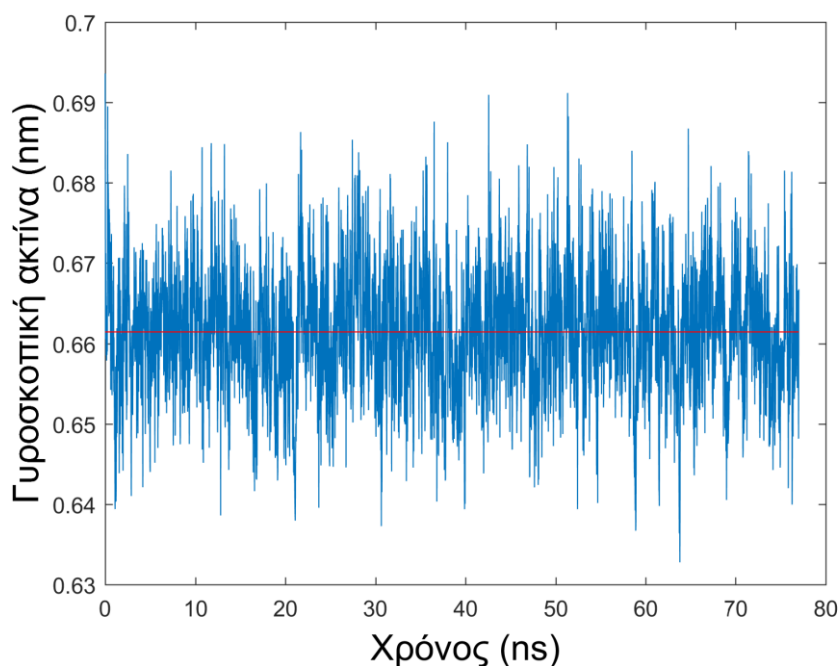
Εικόνα 14: Απεικόνιση των μορίων FLU και HP-β-CD κατά τη χρονική στιγμή 340.26 ns, όπου η απόσταση των δύο μορίων είναι 0.23 nm, άρα μπορούν να θεωρηθούν συμπλοκοποιημένα τα δύο μόρια.

Στην εικόνα 14 παρατηρείται και οπτικά το σύμπλοκο. Σε αυτό μπορούν να διακριθούν ορισμένες σημαντικές διαφορές με το σύμπλοκο της FLU με την β-CD. Η πρώτη είναι ότι το κομμάτι που εισήλθε στην κοιλότητα της HP-β-CD είναι ο φαινυλικός αρωματικός δακτύλιος και όχι ο φαινοξικός εν αντιθέσει με το σύμπλοκο με την β-CD. Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι ότι το μέρος της FLU που κείται εκτός της κοιλότητας βρίσκεται προς την πλευρά των πρωτευνόντων υδροξυλίων εν αντιθέσει με το σύμπλοκο με την β-CD όπου το εξωτερικό κομμάτι της FLU κατευθυνόταν προς τα δευτερεύοντα υδροξύλια. Όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις των δύο μορίων, υπολογίστηκαν οι δεσμοί υδρογόνου που σχηματίζουν τα δύο μόρια στην κατάσταση του συμπλόκου και κατά μέσο όρο ήταν ίσοι με 0.1. Αυτό υποδεικνύει ότι η σταθερότητα του συμπλόκου εξασφαλίζεται και σε αυτή την περίπτωση κυρίως μέσω υδρόφοβων και van der Waals αλληλεπιδράσεων, ενώ το δίκτυο των δεσμών υδρογόνου είναι εξαιρετικά ασθενές.

3.5.2. 2-υδροξυ-προπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη στο νερό

Όπως και στην περίπτωση της β-CD, έτσι και στην παράγωγη ένωση HP-β-CD, θα εξεταστούν ορισμένες ιδιότητές της στο υδατικό διάλυμα και θα συγκριθούν με τη βιβλιογραφία, όπου αυτή υπάρχει. Σύμφωνα με την αμέσως παραπάνω συζήτηση, για χρόνους μικρότερους από 77 ns, μπορούν να θεωρηθούν τα δύο μόρια ελεύθερα στο υδατικό διάλυμα. Άρα όποια ιδιότητα θα αναφερθεί παρακάτω, υπολογίστηκε από την προσομοίωση της ουδέτερης FLU και της HP-β-CD από την αρχή έως τα 77 ns.

Αρχικά, υπολογίστηκε η γυροσκοπική ακτίνα του ολιγομερικού μορίου. Η χρονική εξέλιξη της γεωμετρικής ιδιότητας αυτής φαίνεται στο διάγραμμα 17.

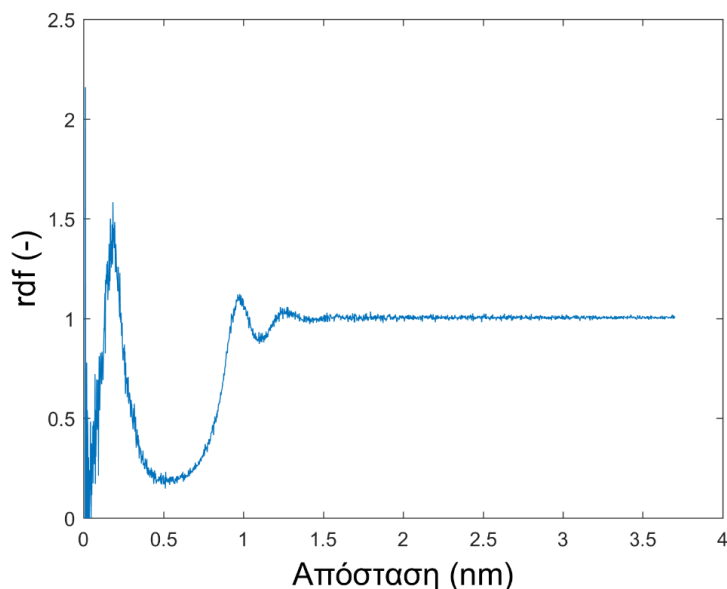


Διάγραμμα 17: Γυροσκοπική ακτίνα της HP-β-CD συναρτήσει του χρόνου. Η σταθερή κόκκινη ευθεία αναπαριστά τη μέση τιμή των μετρήσεων της γυροσκοπικής ακτίνας η οποία είναι 0.66 nm.

Η μέση γυροσκοπική ακτίνα στο χρονικό διάστημα που αναφέρθηκε ήταν ίση με (0.6614 ± 0.0003) nm η οποία είναι σαφώς μεγαλύτερη από το 0.608 nm της β-CD, λόγω των πιο ογκωδών υποκαταστατών στις πρωτεύουσες υδροξυλομάδες (το υδρογόνο έχει αντικατασταθεί με μια 2-υδροξυπροπυλομάδα). Στην εργασία των Yong και συνεργατών [133] έγιναν προσομοιώσεις και με HP-β-CD και υπολογίστηκε και η γυροσκοπική ακτίνα. Ωστόσο, στην [133] εξετάστηκαν διάφορα μοντέλα HP-β-CD με διαφορετικά πλήθη υποκαταστάσεων και σε διαφορετικά κέντρα-υδροξυλομάδες. Οπότε οι διαφορές συγκρίσεις θα γίνουν με τα εύρη που δίνονται στην [133]. Έτσι, η γυροσκοπική ακτίνα των διαφόρων HP-β-CD διακυμαίνεται μεταξύ των 0.66 και 0.75 nm που είναι κοντινό εύρος με την υπολογιζόμενη τιμή των 0.6614 nm της παρούσας εργασίας. Στην εργασία [134] υπολογίστηκε η κατανομή πιθανότητας των γυροσκοπικών ακτίνων για διάφορες HP-β-CD. Για εκείνη που απασχολεί και την παρούσα εργασία η κορυφή κυμαινόταν στις τιμές 0.625 και 0.75 nm, συνεπώς περιλαμβάνεται και η τιμή των 0.6614 nm.

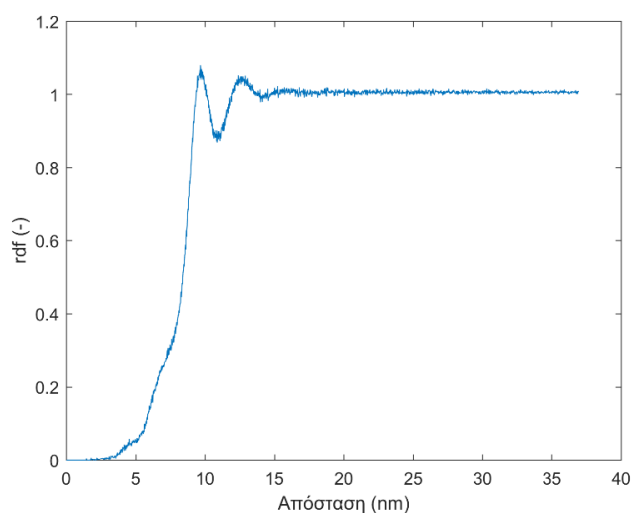
Στη συνέχεια, υπολογίστηκε και η κυκλικότητα του μορίου, όπως υπολογίστηκε και για την β-CD. Προέκυψε ίση με 0.9996, ενώ στην [133] δίνονται τιμές από 0.9983 έως 0.9993 για τις διάφορες HP-β-CD. Επιπροσθέτως υπολογίστηκε και η ενδομοριακή απόσταση γειτονικών O2 και O3 υδροξυλικών οξυγόνων, όπως ακριβώς υπολογίστηκαν και για την β-CD και φαίνονται οπτικά στην εικόνα 14στ. Η απόσταση αυτή έχει μια μέση τιμή ίση με (0.2932 ± 0.0002) nm. Στην [134] βρίσκεται μια ευρεία κορυφή της απόστασης αυτής μεταξύ 0.25 και 0.45 nm.

Τέλος, μια άλλη ιδιότητα που υπολογίστηκε είναι ο αριθμός των εγκλεισμένων μορίων νερού πριν και μετά τη συμπλοκοποίηση. Αρχικά δίνεται το διάγραμμα της ακτινικής συνάρτησης κατανομής στο διάγραμμα 18 των ατόμων οξυγόνου των μορίων νερού γύρω από την HP- β -CD.



Διάγραμμα 18: Διάγραμμα ακτινικής συνάρτησης κατανομής των ατόμων οξυγόνου των μορίων νερού με κέντρο αναφοράς το κέντρο του μορίου της HP- β -CD. Ο υπολογισμός έγινε για χρόνους από 0 έως 77 ns.

Τα ποιοτικά και ποσοτικά συμπεράσματα από το διάγραμμα 18 είναι παρόμοια με αυτά του διαγράμματος 7, συνεπώς οι υποκαταστάσεις δε φαίνεται ότι άλλαξαν σημαντικά τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της κατανομής των μορίων νερού γύρω από την κυκλοδεξτρίνη. Στο διάγραμμα 19 φαίνεται και το ίδιο διάγραμμα για χρόνους προσομοίωσης μετά από αυτόν της συμπλοκοποίησης.

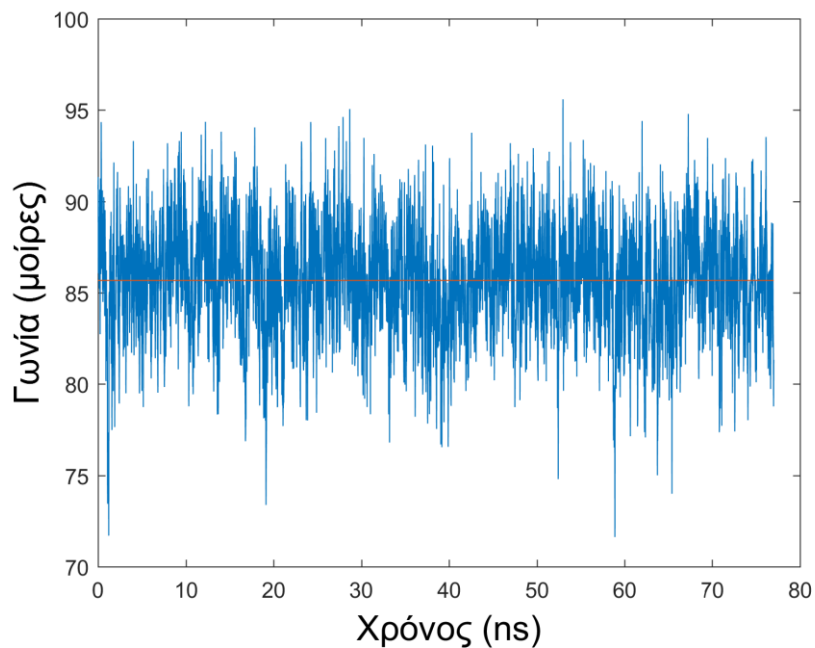


Διάγραμμα 19: Διάγραμμα ακτινικής συνάρτησης κατανομής των ατόμων οξυγόνου των μορίων νερού με κέντρο αναφοράς το κέντρο μάζας του μορίου της HP- β -CD για χρόνους προσομοίωσης 80-340.26 ns.

Και το διάγραμμα 19 με τη σειρά του έχει την παρόμοια εξήγηση με το διάγραμμα 10. Δηλαδή οι μηδαμινές τιμές της ακτινικής συνάρτησης κατανομής έως την εσωτερική ακτίνα του μορίου σηματοδοτούν ότι η συμπλοκοποίηση με την FLU εκτόπισε τα μόρια νερού, που υπολογίστηκαν προηγουμένως, από την κοιλότητα του μορίου.

Προκειμένου να γίνει ξανά ο υπολογισμός των εγκλεισμένων μορίων νερού στην κοιλότητα της HP-β-CD πριν τη συμπλοκοποίηση, υπολογίστηκε αρχικά η εσωτερική διάμετρος του μορίου όπως ακριβώς και στην περίπτωση της β-CD (οπτική εξήγηση στην εικόνα 14γ). Και αυτή είναι ίση με 0.81 nm όπως και στην περίπτωση της β-CD. Άρα η ισοδύναμη ακτίνα της κοιλότητας της HP-β-CD είναι ξανά τα 0.405 nm. Συνεπώς η εξίσωση (2.2.6.1.) έδωσε σαν αποτέλεσμα 5.3 μόρια νερού, δηλαδή περίπου ένα μόριο νερού κατά μέσο όρο λιγότερο από την β-CD. Αυτό θα μπορούσε να προβλεφθεί συγκρίνοντας τα διαγράμματα 9 και 18, όπου δείχνουν τις RDF των μορίων νερού γύρω από τις β-CD και HP-β-CD. Η πρώτη κορυφή ενυδάτωσης είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση της β-CD ($2.2 > 1.6$ περίπου), γεγονός το οποίο σηματοδοτεί ισχυρότερη αλληλεπίδραση β-CD και μορίων νερού σε σχέση με την HP-β-CD και το νερό. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με το γεγονός ότι διάφορες HP-β-CDs μειώνουν ελαφρώς την ικανότητα της κοιλότητας της κυκλοδεξτρίνης να φιλοξενεί μόρια, λόγω των ογκωδών υποκαταστατών τους [133], συν το γεγονός ότι οι κοιλότητες έχουν γίνει ακόμα πιο υδρόφοβες, λόγω της φύσης των συγκεκριμένων υποκαταστάσεων. Επιπροσθέτως, στην εργασία των Yong και συνεργατών [133] που μελετήθηκε η ιδιότητα αυτή της κοιλότητας για την αμιγή β-CD και διάφορες υποκαταστάσεις HP-β-CDs τα υπολογιζόμενα μόρια νερού κυμαινόντουσαν από 4 έως 5 (με την αμιγή να είναι 4.85) αποδεικνύοντας ότι δεν επηρεάζεται έντονα η ιδιότητα αυτή με τις προαναφερθείσες χημικές μετατροπές στην β-CD.

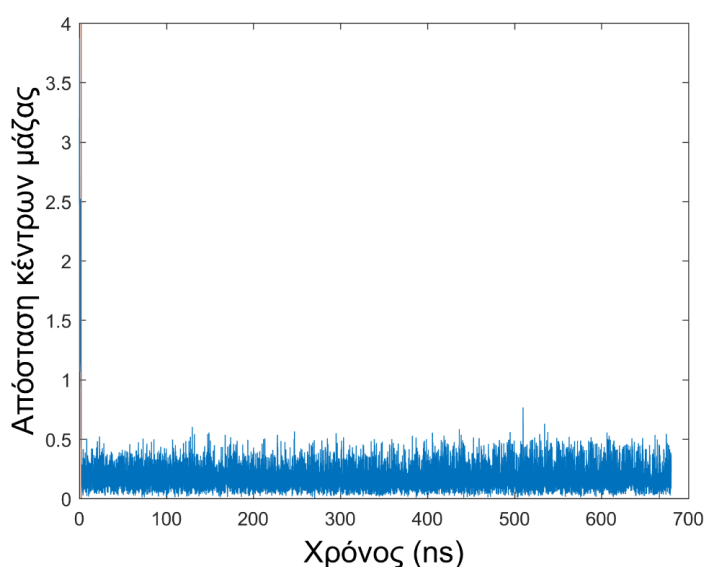
Κλείνοντας με τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της HP-β-CD ελεύθερης στο υδατικό διάλυμα, έγινε ο υπολογισμός της γωνίας του επιπέδου του κάθε δακτυλίου του μορίου με το επίπεδο των γλυκοζιτικών ατόμων οξυγόνου του μορίου, όπως και στην περίπτωση της β-CD (διάγραμμα 8). Η χρονική εξέλιξη της μέσης γωνίας των επιπέδων αυτών φαίνεται στο διάγραμμα 20. Η μέση τιμή στο χρόνο ήταν 86° και με διακύμανση από 72° έως 95° . Στην εργασία των Yong και συνεργατών [129] υπολογίστηκε η γωνία αυτή για διάφορες HP-β-CD και αυτή έπαιρνε τιμές $76-79^\circ$ με σχετικά μεγάλες διακυμάνσεις, όπως και στην περίπτωση της β-CD. Αξίζει να σχολιαστεί ότι και σε αυτούς τους υπολογισμούς, καθώς και σε αυτούς της εργασίας [133] η γωνία αυτή έχει μικρότερες τιμές στις παράγωγες β-CD σε σχέση με την αμιγή. Αυτό σημαίνει ότι η υποκατάσταση της β-CD έχει σαν αποτέλεσμα τη σύγκλιση προς τα μέσα του μορίου, άρα και διεύρυνση της εισόδου από φιλοξενούμενα μόρια [133].



Διάγραμμα 20: Μέση γωνία μεταξύ των επιπέδων των δακτυλίων της HP-β-CD με το επίπεδο των γλυκοζιτικών οξυγόνων της (το επίπεδο που κείται κάθετα στον άξονα του κόλουρου κώνου που περιγράφει το μόριο). Με κόκκινη γραμμή φαίνεται η μέση τιμή στο χρόνο η οποία είναι ίση με 86° .

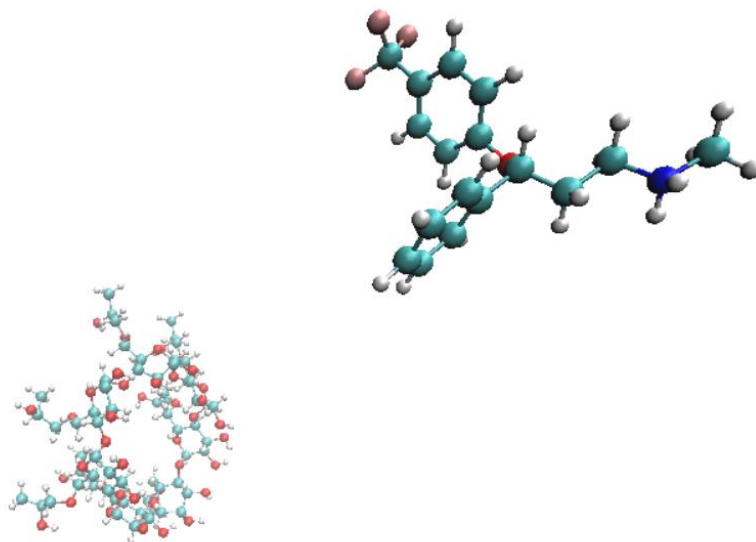
3.5.3. Συμπλοκοποίηση πρωτονιωμένης φλουοξετίνης και 2-υδροξυ-προπυλο-β-κυκλοδεξτρίνης

Αρχικά, παρακολουθείται η απόσταση των κέντρων μάζας των προς συμπλοκοποίηση μορίων, HP-β-CD και pFLU (διάγραμμα 21).

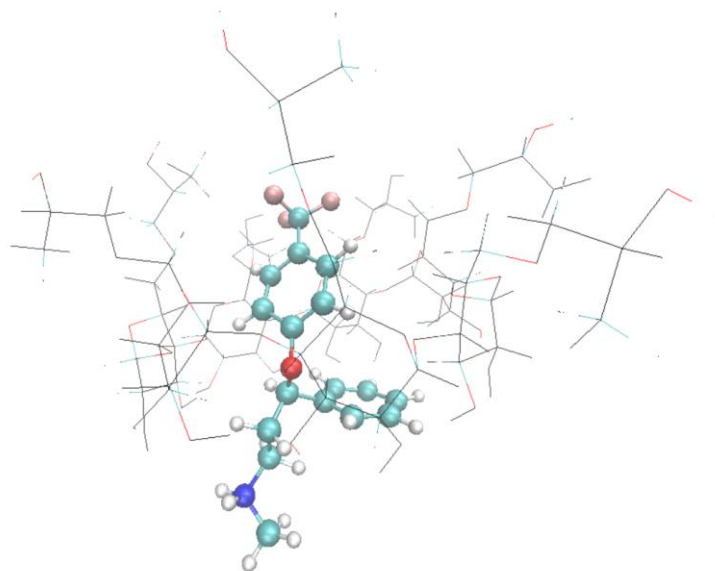


Διάγραμμα 21: Διάγραμμα απόστασης-χρόνου μεταξύ των κέντρων μάζας των μορίων HP-β-CD και pFLU για όλο το χρόνο προσομοίωσης (0-680 ns). Οι αποστάσεις υπολογίστηκαν με τη βοήθεια της εντολής `gmx distance` του `Gromacs` και η γραφική παράσταση με τη βοήθεια του `Matlab`.

Από το διάγραμμα 21, παρατηρείται ότι η συμπλοκοποίηση πραγματοποιήθηκε σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα συγκριτικά με τις προηγούμενες συμπλοκοποιήσεις και συγκεκριμένα σε 2.18 ns. Οι διαμοριακές αποστάσεις πριν και μετά το χρόνο αυτό ήταν 1.81 nm και 0.28 αντίστοιχα. Οπτικά, δίνονται ξανά οι εικόνες με τα δύο μόρια να είναι απομακρυσμένα και συμπλοκοποιημένα αντίστοιχα στις εικόνες 15 και 16 αντίστοιχα.



Εικόνα 15: Στιγμιότυπο κατά τη χρονική στιγμή $t=0$ (αρχικές συνθήκες). Τα δύο μόρια τοποθετήθηκαν αρχικά μακριά το ένα από το άλλο (απόσταση μεταξύ των κέντρων μάζας τους είναι 3.291 nm). Το αριστερό μόριο είναι η β -CD και το δεξί η pFLU.



Εικόνα 16: Απεικόνιση των μορίων pFLU και HP- β -CD κατά τη χρονική στιγμή 132.760 ns, όπου η απόσταση των δύο μορίων είναι 0.19 nm, άρα μπορούν να θεωρηθούν συμπλοκοποιημένα τα δύο μόρια.

Σε γενικές γραμμές το σύμπλοκο pFLU/HP-β-CD έχει παρόμοια γεωμετρία με αυτήν του FLU/HP-β-CD με ορισμένες διαφορές. Αμφότερες τις περιπτώσεις η ομάδα -CF₃ προσανατολίζεται προς την πλευρά των 2-HP υποκαταστάσεων. Και στις δύο περιπτώσεις συμπλόκων με την HP-β-CD οι αρωματικοί δακτύλιοι βρίσκονται πολύ κοντά στην κοιλότητα του μορίου είτε βρίσκονται μέσα, είτε όχι. Στην περίπτωση της ουδέτερης FLU, στην κοιλότητα βρισκόταν ο φαινυλικός δακτύλιος, ενώ στην εικόνα 16 της pFLU βρίσκεται ο φαινοξικός. Αλλά ένα κοινό γνώρισμα που παρατηρήθηκε και στα δύο σύμπλοκα με την pFLU (δηλαδή pFLU/β-CD και pFLU/HP-β-CD) είναι ότι η αμινομάδα είναι αρκετά πιο απομακρυσμένη από την κοιλότητα της κυκλοδεξτρίνης σε σχέση με το αντίστοιχο ουδέτερο σύμπλοκο. Και η ερμηνεία για αυτή τη συμπεριφορά είναι οι εντονότερες ελκτικές ευνοϊκές αλληλεπιδράσεις (ηλεκτροστατικής φύσης και δεσμοί υδρογόνου) που σχηματίζει η pFLU με το νερό με τη βοήθεια της ομάδας αυτής. Όσον αφορά τη σταθερότητα του συμπλόκου και σε αυτή την περίπτωση, έχουμε ότι ο μέσος όρος των δεσμών υδρογόνου μεταξύ των δύο μορίων στην κατάσταση του συμπλόκου ήταν 0.0. Αυτό σηματοδοτεί ξανά το γεγονός ότι το σύμπλοκο σταθεροποιείται σε μεγάλο βαθμό ξανά από υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις και τύπου van der Waals και όχι τόσο από το δίκτυο δεσμών υδρογόνου μιας και ξανά είναι πολύ ασθενές έως ανύπαρκτο.

4. Συμπεράσματα

Από τα διαγράμματα μαζικής πυκνότητας (διαγράμματα 3 και 4) συμπεραίνουμε ότι το μόριο της φλουοξετίνης μπορεί να εισαχθεί εντός της διπλοστιβάδας DPPC και στην ουδέτερη καθώς και στην πρωτονιωμένη κατάστασή της μέσα στο χρόνο προσομοίωσης των μερικών εκατοντάδων ns. Ποσοτικά, η FLU εισήχθη σε μεγαλύτερο βάθος από την pFLU, αφού οι αποστάσεις ισορροπίας τους από το κέντρο της διπλοστιβάδας ήταν 0.9 και 1.22 nm αντίστοιχα πάνω στον κάθετο άξονα στο επίπεδο της διπλοστιβάδας. Επίσης, η FLU είχε τη δυνατότητα και να περνά από το κέντρο της διπλοστιβάδας και να βρίσκεται και στις δύο μονοστιβάδες. Αυτή η διαπίδυση δεν παρατηρήθηκε στην περίπτωση της pFLU στον ίδιο χρόνο προσομοίωσης, γεγονός που καταδεικνύει ότι το φράγμα ελεύθερης ενέργειας για αυτή τη μετάβαση είναι μεγαλύτερο στην περίπτωση της pFLU. Οι διαφορές αυτές συσχετίστηκαν με την ύπαρξη σταθερού μη μηδενικού φορτίου στην pFLU που την καθιστά πιο υδρόφιλη, με αποτέλεσμα να μην ευνοούνται οι αλληλεπιδράσεις της με τη διπλοστιβάδα, σε σχέση με την ουδέτερη FLU. Η εν λόγω εισαγωγή, καθώς και σταθεροποίηση του φαρμάκου στο υδρόφοβο περιβάλλον των λιπιδίων φαίνεται να διέπεται κυρίως από τις υδρόφοβες μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις και όχι από τους δεσμούς υδρογόνου, λόγω του μικρού αριθμού εμφάνισης των δεύτερων. Επίσης, δείχθηκε ότι η εισαγωγή της FLU στην DPPC έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνει την επιφάνεια ανά λιπίδιο στις αλυσίδες, ενώ η τακτικότητά τους φαίνεται να μην επηρεάζεται σημαντικά για συγκεντρώσεις FLU έως 9.4%.

Η ανάλυση δεσμών υδρογόνου απέδειξε την πολύ χαμηλή ισχύ των οργανικών ατόμων φθορίου ως δεκτών δεσμών υδρογόνου, μία συμπεριφορά που έχει παρατηρηθεί αρκετές φορές στη βιβλιογραφία. Επιπρόσθετα, επιβεβαιώθηκε και η

χαμηλή ισχύς του ατόμου οξυγόνου της φλουοξετίνης ως δέκτης δεσμού υδρογόνου, λόγω της ομοιοπολικής του σύνδεσης με βενζολικό δακτύλιο, επειδή ένα μέρος της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του οξυγόνου συμμετέχει στον κβαντικό απεντοπισμό του δακτυλίου. Το άτομο αζώτου στην ουδέτερη FLU είχε λίγο χαμηλότερη ισχύ ως δέκτης δεσμών υδρογόνου από την αναμενόμενη, όπως έχει επίσης παρατηρηθεί και σε άλλες εργασίες. Αυτό όμως δεν ισχύει στην πρωτονιωμένη κατάσταση, στην οποία η φλουοξετίνη φαίνεται να είναι περισσότερο υδρόφιλη.

Όλα τα δυνατά ενδεχόμενα συμπλοκοποίησης που εξετάστηκαν έδωσαν σταθερά σύμπλοκα στοιχειομετρίας 1:1 τα οποία σχηματίστηκαν εντός των πρώτων 80 ns των προσομοιώσεων και παρέμειναν σταθερά για εκατοντάδες νανοδευτερόλεπτα. Συνεπώς, η β -CD και η HP- β -CD μπορούν να θεωρηθούν ως υποσχόμενα μόρια σε πιθανές φαρμακολογικές προσεγγίσεις της φλουοξετίνης σε συμπλοκοποιητικά μέσα. Σε όλες τις περιπτώσεις φαίνεται να εισάγεται το υδρόφοβο κομμάτι του φαρμάκου στην κοιλότητα των host μορίων και να εκτείνονται εξωτερικά οι υδρόφιλες ομάδες. Στο πρωτονιωμένο σύμπλοκο, μάλιστα, η αμινομάδα βρίσκεται περισσότερο «εξωτερικά» από την κοιλότητα, λόγω της προαναφερθείσας περισσότερο υδρόφιλης συμπεριφοράς της pFLU έναντι της FLU. Εξετάστηκαν και δύο πιθανοί σταθεροποιητικοί παράγοντες του συμπλόκου. Ο ένας είναι ότι το δίκτυο δεσμών υδρογόνου μεταξύ των δύο συμπλοκοποιημένων μορίων είναι εξαιρετικά ασθενές (ειδικά στην περίπτωση της pFLU, όπου οι υδρόφιλες ομάδες είναι ακόμα πιο απομακρυσμένες), γεγονός που καταδεικνύει ότι η συμπλοκοποίηση σταθεροποιείται κυρίως μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων. Ο άλλος είναι η επιβεβαίωση ότι αμφότερες η FLU και pFLU εκτοπίζουν όλα τα εγκλεισμένα μόρια νερού που προϋπήρχαν ενός της κοιλότητας της β -CD και HP- β -CD, προσφέροντας περισσότερους μεταφορικούς βαθμούς ελευθερίας σε αυτά τα μόρια νερού. Αριθμητικά, τα μόρια νερού αυτά ήταν 5-7 κατά μέσο όρο και όχι τα ίδια, αλλά εναλλάσσονταν (με ένα μέσο χρόνο παραμονής ίσο με 66 ps).

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων έγιναν αρκετοί υπολογισμοί επιβεβαίωσης (validation checks) οι οποίοι συγκρίθηκαν με δημοσιευμένα πειραματικά και υπολογιστικά (Μοριακή Μηχανική, αλλά και ημι-εμπειρικές και ab initio τεχνικές) αποτελέσματα όσον αφορά τα μόρια pFLU, β -CD, HP- β -CD ελεύθερα σε υδατικά διαλύματα.

Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας αναδύθηκαν ορισμένα ερωτήματα τα οποία θα αποτελέσουν τον πυρήνα μελλοντικών ερευνών που θα έχουν ως στόχο την επέκταση των θεωρητικών γνώσεων περί των προς μελέτη συστημάτων, αλλά και το σχεδιασμό πρωτοποριακών φαρμακολογικών προσεγγίσεων. Οι σημαντικότερες προτάσεις εξ αυτών είναι οι εξής:

1) Προσομοιώσεις των βιολογικών συστημάτων της εργασίας αυτής επεκτείνοντας τα χωρικά και χρονικά πλαίσια της προσομοίωσης (ιδίως στις

προσομοιώσεις που αφορούν τις μεμβράνες). Η επέκταση αυτή θα επιτρέψει τη μελέτη φαινομένων που λαμβάνουν χώρα σε μεγαλύτερες χωρικές και χρονικές κλίμακες (επί παραδείγματι της τάξης των 10-100 μs και 10-100 nm).

2) Προσομοιώσεις σε αδροποιημένο επίπεδο αναπαράστασης, προκειμένου τα υπό εξέταση συστήματα να μελετηθούν σε μεγαλύτερες χωρικές και χρονικές κλίμακες στις οποίες λαμβάνουν χώρα σύνθετες μεμβρανικές κινήσεις (για παράδειγμα οι περισταλτικές κινήσεις). Αυτές οι κινήσεις αναμένεται να έχουν σημαντικό ρόλο στις αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που διαπερνούν λιπιδικές μεμβράνες μέσω παθητικής διάχυσης.

3) Χρήση διαφορετικών συστημάτων για τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων του κεντρικού νευρικού συστήματος με λιπιδικές μεμβράνες. Τα συστήματα που θα μπορούσαν να εξεταστούν είναι διπλοστοιβάδες 1-παλμιτούλ 2-ολεΐλοφωσφατιδυλοχολίνη (palmitoyloleoylphosphatidylcholine, POPC)-χοληστερόλης παρουσία και απουσία μεμβρανικών πρωτεϊνών.

5) Προσομοιώσεις των σταθερών συμπλόκων που εξετάστηκαν παρουσία διπλοστοιβάδων DPPC για εξέταση του ενδεχομένου διείσδυσης του φαρμάκου στη διπλοστοιβάδα ενώ ήταν συμπλοκοποιημένη με κάποια κυκλοδεξτρίνη. Δηλαδή το σύμπλοκο πρόκειται να προσκολληθεί στην εξωτερική επιφάνεια της διπλοστοιβάδας και ύστερα το φάρμακο (μόνο) θα εισέλθει στο εσωτερικό της μεμβράνης, όπως εξηγείται και στη [θεωρία](#).

6) Εξέταση ενδεχομένων για στοιχειομετρικές συμπλοκοποίησης διαφορετικές της 1:1 μεταξύ των μορίων που εξετάστηκαν. Στις προσομοιώσεις αυτές δε θα μπορούσαν να εξεταστούν διαφορετικές στοιχειομετρικές, επειδή κάθε φορά είχαμε ένα μόριο host και ένα guest στο ίδιο σύστημα. Οπότε στο ίδιο σύστημα θα μπορούσαν να εισαχθούν περισσότερα μόρια FLU, pFLU, β -CD και HP- β -CD.

7) Εξαγωγή κινητικών και θερμοδυναμικών παραμέτρων που αφορούν τη συμπλοκοποίηση. Δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η πραγματοποίηση ίδιων προσομοιώσεων ξεκινώντας από διαφορετικά σημεία του Χώρου Φάσεων (θέσεις και ταχύτητες) για εξαγωγή ενός κινητικού μοντέλου για τη φυσική «αντίδραση» συμπλοκοποίησης. Το κινητικό μοντέλο έγκειται στη μαθηματική εξίσωση συσχετισμού ρυθμού συμπλοκοποίησης και συγκεντρώσεων των guest και host μορίων, αλλά και στην εκτίμηση των σταθερών που θα εμφανιστούν. Μερικές σημαντικές θερμοδυναμικές παράμετροι είναι η ελεύθερη ενέργεια, ενθαλπία, εντροπία κλπ συμπλοκοποίησης οι οποίες θα μπορούσαν να εξαχθούν με τη βοήθεια μεθόδων αποτελεσματικής δειγματοληψίας, όπως είναι η Δειγματοληψία Ομπρέλας (Umbrella Sampling).

8) Εξέταση διαφορετικών κυκλοδεξτρινών (α , γ ή ακόμα κι άλλες υποκαταστάσεις) εάν μπορούν να συμπλοκοποιηθούν με την FLU και την pFLU.

5. Βιβλιογραφία

- [1] EL-MERAHBI, Rabih, et al. The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis. *FEBS letters*, 2015, 589.15: 1728-1734.
- [2] WARREN, John B. Antidepressants and the developing nervous system. *British journal of clinical pharmacology*, 2012, 73.1: 1.
- [3] HAMMOND, Constance. Cellular and molecular neurophysiology. Academic Press, 2014.
- [4] WIDROW, Bernard, et al. Nature's Learning Rule: The Hebbian-LMS Algorithm. In: *Artificial Intelligence in the Age of Neural Networks and Brain Computing*. Academic Press, 2019. p. 1-30.
- [5] BERGWERF, Herman. MolView: an attempt to get the cloud into chemistry classrooms. 2015.
- [6] FRIED, Josef; SABO, Emily F. 9 α -Fluoro derivatives of cortisone and hydrocortisone. *Journal of the American Chemical Society*, 1954, 76.5: 1455-1456.
- [7] HIEMKE, Christoph; HÄRTTER, Sebastian. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*, 2000, 85.1: 11-28.
- [8] BERZAS, J. J.; ALANON, A.; LÁZARO, J. A. Cyclodextrin enhanced spectrofluorimetric determination of fluoxetine in pharmaceuticals and biological fluids. *Talanta*, 2002, 58.2: 301-309.
- [9] HEIKKINEN, Tuija, et al. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2003, 73.4: 330-337.
- [10] PRESKORN, S.; LANE, R.; MAGNUS, R. The SSRI withdrawal syndrome. *European Neuropsychopharmacology*, 1996, 6: 121.
- [11] STOKES, Peter E.; HOLTZ, Aliza. Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues. *Clinical therapeutics*, 1997, 19.5: 1135-1250.
- [12] MCMURRY, John. *Οργανική χημεία*. Πανεπιστημιακές Έκδοσεις Κρήτης, 2017.
- [13] <https://go.drugbank.com/drugs/DB00472>
- [14] ADLARD, Maxwell, et al. Rapid estimation of octanol–water partition coefficients using deoxycholate micelles in capillary electrophoresis. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1995, 21: 2241-2243.
- [15] FOURMENTIN, Sophie; CRINI, Grégorio; LICHTFOUSE, Eric (ed.). *Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis*. Springer International Publishing, 2018.
- [16] TABLET, Cristina; MATEI, Iulia; HILLEBRAND, Mihaela. The determination of the stoichiometry of cyclodextrin inclusion complexes by spectral methods:

possibilities and limitations. *Stoichiometry and Research—The Importance of Quantity in Biomedicine*, 2012, 47-76.

[17] YOUNG, Tom, et al. Motifs for molecular recognition exploiting hydrophobic enclosure in protein–ligand binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104.3: 808-813.

[18] DE SOUSA, Frederico B., et al. Supramolecular complex of fluoxetine with β -cyclodextrin: An experimental and theoretical study. *International journal of pharmaceuticals*, 2008, 353.1-2: 160-169.

[19] SZEJTLI, Jozsef. Cyclodextrin Technology. Vol. 1. *Springer, New York* (b) *Szejtli, J. (1998) Chem. Rev.*, 1988, 98: 1743.

[20] TIWARI, Gaurav; TIWARI, Ruchi; RAI, Awani K. Cyclodextrins in delivery systems: Applications. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2010, 2.2: 72.

[21] ARCHONTAKI, H. A.; VERTZONI, M. V.; ATHANASSIOU-MALAKI, M. H. Study on the inclusion complexes of bromazepam with β - and β -hydroxypropyl-cyclodextrins. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2002, 28.3-4: 761-769.

[22] HEBERT, Mary F.; MATTISON, D. R. Impact of pregnancy on maternal pharmacokinetics of medications. In: *Clinical Pharmacology During Pregnancy*. Amsterdam, Boston: Academic Press, 2013. p. 17-39.

[23] ARIMA, Hidetoshi, et al. Comparative studies of the enhancing effects of cyclodextrins on the solubility and oral bioavailability of tacrolimus in rats. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2001, 90.6: 690-701.

[24] ARIMA, Hidetoshi, et al. Enhancing effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on cutaneous penetration and activation of ethyl 4-biphenyl acetate in hairless mouse skin. *European journal of pharmaceutical sciences*, 1998, 6.1: 53-59.

[25] LIPINSKI, Christopher A., et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 1997, 23.1-3: 3-25.

[26] LIPINSKI, Christopher A. Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2004, 1.4: 337-341.

[27] LOFTSSON, Thorsteinn, et al. Pharmacokinetics of cyclodextrins and drugs after oral and parenteral administration of drug/cyclodextrin complexes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2016, 68.5: 544-555.

[28] ALI, Heyam Saad, et al. The Effect of Modified Release Dosage Forms on Absorption of Medications. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2019, 11.01: 30-33.

[29] GOULD, Sarah; SCOTT, Robert C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): a toxicology review. *Food and Chemical Toxicology*, 2005, 43.10: 1451-1459.

- [30] SCHÖNBECK, Christian, et al. Hydroxypropyl-substituted β -cyclodextrins: Influence of degree of substitution on the thermodynamics of complexation with tauroconjugated and glycoconjugated bile salts. *Langmuir*, 2010, 26.23: 17949-17957.
- [31] REYES-REYES, M. L., et al. Chiral recognition of abacavir enantiomers by (2-hydroxy) propyl- β -cyclodextrin: UHPLC, NMR and DFT studies. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2015, 82.3: 373-382.
- [32] MURA, P., et al. Interactions of ketoprofen and ibuprofen with β -cyclodextrins in solution and in the solid state. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 166.2: 189-203.
- [33] WANG, ZHENG, et al. Design and In-vitro Evaluation of a Modified-release Oral Dosage Form of Nifedipine by Hybridization of Hydroxypropyl- β -cyclodextrin and Hydroxypropylcellulose. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1993, 45.11: 942-946.
- [34] UEKAMA, Kaneto, et al. Design and In Vitro Evaluation of Slow-Release Dosage Form of Pretanide: Utility of β -Cyclodextrin: Cellulose Derivative Combination as a Modified-Release Drug Carrier. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1990, 79.3: 244-248.
- [35] HORIUCHI, Yasuhide; HIRAYAMA, Fumitoshi; UEKAMA, Kaneto. Slow-release characteristics of diltiazem from ethylated β -cyclodextrin complexes. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1990, 79.2: 128-132.
- [36] TIMOFEEVA, M. N., et al. Effect of the acid–base properties of Zr, Al-pillared clays on the catalytic performances in the reaction of propylene oxide with methanol. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2011, 104.1-2: 54-63.
- [37] ΚΑΡΑΝΙΚΟΛΑ, Αλίκη; ΑΝΑΣΤΑΣΗ, Παναγιώτα; ΑΜΟΥΝΤΣΟΝ, Σοφία-Θάνα. Γενετικά νοσήματα που οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Αιτιολογία, κλινική εικόνα και νοσηλευτικές παρεμβάσεις. 2021.
- [38] ALBERTS, B., et al. Βασικές αρχές κυτταρικής βιολογίας, 4η έκδοση. *Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη*, 2018.
- [39] ATKINS, Peter; DE PAULA, Julio. Atkins. *Φυσικοχημεία. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης*, 2015.
- [40] ΧΑΡΙΤΙΔΗΣ, Κ. Α. Νανοδομές & Νανοϋλικά., *Εκδόσεις ΕΜ Π, Αθήνα*, 2015.
- [41] HOMAN, Reynold; POWNALL, Henry J. Transbilayer diffusion of phospholipids: dependence on headgroup structure and acyl chain length. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1988, 938.2: 155-166.
- [42] FOTAKIS, Charalambos, et al. Comparative study of the AT1 receptor prodrug antagonist candesartan cilexetil with other sartans on the interactions with membrane bilayers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2012, 1818.12: 3107-3120.

- [43] LIOSSI, Adamantia S., et al. Exploring the interactions of irbesartan and irbesartan–2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex with model membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2017, 1859.6: 1089-1098.
- [44] MEGARIOTIS, Grigorios; ROMANOS, Nikolaos A.; THEODOROU, Doros N. Molecular simulations of dopamine in a lipid bilayer. In: *AIP Conference Proceedings*. AIP Publishing LLC, 2021. p. 130007.
- [45] SHIMIZU, Ichiro (ed.). *Trends in Alcoholic Liver Disease Research: Clinical and Scientific Aspects*. BoD–Books on Demand, 2012.
- [46] ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Ε. Ν. Φυσική Στερεάς Κατάστασης. *Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης*, 2017.
- [47] BERG, Howard C. *Random walks in biology*. Princeton University Press, 1993.
- [48] MARRA, Johan. Controlled deposition of lipid monolayers and bilayers onto mica and direct force measurements between galactolipid bilayers in aqueous solutions. *Journal of colloid and interface science*, 1985, 107.2: 446-458.
- [49] ZHANG, Haoshu; DUDLEY, Edward G.; HARTE, Federico. Critical synergistic concentration of lecithin phospholipids improves the antimicrobial activity of eugenol against *Escherichia coli*. *Applied and environmental microbiology*, 2017, 83.21.
- [50] Liang, Q., Liu, P., Liu, C., Jian, X., Hong, D., & Li, Y. (2005). Synthesis and properties of lyotropic liquid crystalline copolyamides containing phthalazinone moiety and ether linkages. *Polymer*, 46(16), 6258-6265
- [51] XIANG, Tian-Xiang; ANDERSON, Bradley D. Permeability of acetic acid across gel and liquid-crystalline lipid bilayers conforms to free-surface-area theory. *Biophysical journal*, 1997, 72.1: 223-237.
- [52] PHAM, Vy T., et al. On the interaction between fluoxetine and lipid membranes: Effect of the lipid composition. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2018, 191: 50-61.
- [23] SINGH, Shri. Phase transitions in liquid crystals. *Physics Reports*, 2000, 324.2-4: 107-269.
- [54] KIM, Evelina B., et al. Interactions of liquid crystal-forming molecules with phospholipid bilayers studied by molecular dynamics simulations. *Biophysical journal*, 2005, 89.5: 3141-3158.
- [55] CHARVIN, Delphine, et al. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2018, 17.11: 804-822.
- [56] MATSUKI, Hitoshi, et al. Thermotropic and barotropic phase behavior of phosphatidylcholine bilayers. *International journal of molecular sciences*, 2013, 14.2: 2282-2302.
- [57] ROUX, Didier; SAFINYA, Cyrus R.; NALLET, Frederic. Lyotropic Lamellar L α Phases. In: *Micelles, membranes, microemulsions, and monolayers*. Springer, New York, NY, 1994. p. 303-346.

- [58] HIGUCHI, T. Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1960, 11: 85-97.
- [59] ZWOLINSKI, Bruno J.; EYRING, Henry; REESE, Cecil E. Diffusion and Membrane Permeability. *The Journal of physical chemistry*, 1949, 53.9: 1426-1453.
- [60] FLYNN, G. L.; CARPENTER, O. S.; YALKOWSKY, Samuel H. Total mathematical resolution of diffusion layer control of barrier flux. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1972, 61.2: 312-314.
- [61] FLYNN, G. L.; YALKOWSKY, Samuel H. Correlation and prediction of mass transport across membranes I: Influence of alkyl chain length on flux-determining properties of barrier and diffusant. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1972, 61.6: 838-852.
- [62] BRODIN, Birger; STEFFANSEN, Bente; NIELSEN, Carsten Uhd. Passive diffusion of drug substances: the concepts of flux and permeability. *Molecular Biopharmaceutics*, 2010, 135-152.
- [63] LOFTSSON, Thorsteinn; BREWSTER, Marcus E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, 63.9: 1119-1135.
- [64] Emil Apol et al. GROMACS, Reference Manual. *Version 5.1.1*
- [65] Filip Obsivac. Implementation of selected empirical methods for partial atomic charges calculation. BATCHELOR'S THESIS, *MASARYK UNIVERSITY, FACULTY OF INFORMATICS*. 2017.
- [66] SILVA, Danylo A., et al. Prediction of correct intermolecular interactions in host-guest systems involving cyclodextrins. *Journal of Molecular Structure*, 2020, 1205: 127517.
- [67] VAREKOVA, Radka Svobodova, et al. Electronegativity equalization method: parameterization and validation for large sets of organic, organohalogen and organometal molecule. *International Journal of Molecular Sciences*, 2007, 8.7: 572-582.
- [68] SELLNER, Bernhard, et al. Molecular dynamics simulations of β -cyclodextrin-aziadamantane complexes in water. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2008, 112.3: 710-714.
- [69] ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Ε. Ν., Στατιστική Φυσική & Θερμοδυναμική. 2^η αναθεωρημένη έκδοση. *Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης*. 2016
- [70] Daan Frenkel, Berend Smit. Understanding Molecular Simulation, From Algorithms to Applications. *ACADEMIC PRESS – A Division of Harcourt, Inc., San Diego San Francisco New York, Boston London Sydney Tokyo*
- [71] ΣΤΕΦΑΝΟΣ, Τραχανάς. Κβαντομηχανική ΙΙ. *Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης*, 2016.

[72] ATKINS, Peter. ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΒΑΝΤΙΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ. ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΙΤΑΖΗΣΗ. 1999.

[73] http://mycourses.ntua.gr/courses/CHEM1098/document/polymer_notes.pdf

[74] Igor Tsukerman. Computational Methods for Nanoscale Applications, Particles, Plasmons and Waves. Springer, National Research Council of Canada, Ottawa, Ontario. 2005.

[75] Masaaki Geshi. The Art of High Performance Computing for Computational Science. Vol 2. Springer. 2019.

[76] LANDSBERG, Peter T. *Thermodynamics and statistical mechanics*. Courier Corporation, 2014.

[77] STEPHEN J. BLUNDELL, KATHERINE M. BLUNDELL. Θερμική φυσική. 2nd edition. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης. 2017.

[78] BERENDSEN, Herman JC, et al. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *The Journal of chemical physics*, 1984, 81.8: 3684-3690.

[79] MORISHITA, Tetsuya. Fluctuation formulas in molecular-dynamics simulations with the weak coupling heat bath. *The Journal of Chemical Physics*, 2000, 113.8: 2976-2982.

[80] HARVEY, Stephen C.; TAN, Robert K.-Z.; CHEATHAM III, Thomas E. The flying ice cube: velocity rescaling in molecular dynamics leads to violation of energy equipartition. *Journal of computational chemistry*, 1998, 19.7: 726-740.

[81] ANDERSEN, Hans C. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature. *The Journal of chemical physics*, 1980, 72.4: 2384-2393.

[82] BASCONI, Joseph E.; SHIRTS, Michael R. Effects of temperature control algorithms on transport properties and kinetics in molecular dynamics simulations. *Journal of chemical theory and computation*, 2013, 9.7: 2887-2899.

[83] NOSÉ, Shūichi. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. *Molecular physics*, 1984, 52.2: 255-268.

[84] HOOVER, William G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Physical review A*, 1985, 31.3: 1695.

[85] http://www.strodel.info/index_files/lecture/MDthermostats_handout.pdf

[86] PARRINELLO, Michele; RAHMAN, Aneesur. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *Journal of Applied physics*, 1981, 52.12: 7182-7190.

[87] NOSÉ, Shuichi; KLEIN, M. L. Constant pressure molecular dynamics for molecular systems. *Molecular Physics*, 1983, 50.5: 1055-1076.

[88] PASTOR, R. W.; MACKERELL JR, A. D. Development of the CHARMM force field for lipids. *The journal of physical chemistry letters*, 2011, 2.13: 1526-1532.

- [89] KLAUDA, Jeffery B., et al. Update of the CHARMM all-atom additive force field for lipids: validation on six lipid types. *The journal of physical chemistry B*, 2010, 114.23: 7830-7843.
- [90] LORENTZ, H. A. Ueber die Anwendung des Satzes vom Virial in der kinetischen Theorie der Gase. *Annalen der physik*, 1881, 248.1: 127-136.
- [91] BERTHELOT, Daniel. Sur le mélange des gaz. *Compt. Rendus*, 1898, 126: 1703-1706.
- [92] MURRELL, J.N., KETTLE, S.F., TEDDER, J.M., Ο χημικός δεσμός. Μια εισαγωγή στην κβαντική χημεία. *Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης*. 2015
- [93] EDWARD M. PURCELL. Ηλεκτρισμός και Μαγνητισμός. *ΣΕΙΡΑ ΦΥΣΙΚΗΣ ΤΟΥ BERKELEY, ΤΟΜΟΣ 2, ΔΕΥΤΕΡΗ ΑΓΓΛΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Ε.Μ.Π.* 2004
- [94] KRAMER, Christian; SPINN, Alexander; LIEDL, Klaus R. Charge anisotropy: where atomic multipoles matter most. *Journal of chemical theory and computation*, 2014, 10.10: 4488-4496.
- [95] JORGENSEN, William L., et al. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of chemical physics*, 1983, 79.2: 926-935.
- [96] HOCKNEY, Roger Williams; GOEL, S. P.; EASTWOOD, J. W. Quiet high-resolution computer models of a plasma. *Journal of Computational Physics*, 1974, 14.2: 148-158.
- [97] HESS, Berk, et al. LINCS: a linear constraint solver for molecular simulations. *Journal of computational chemistry*, 1997, 18.12: 1463-1472.
- [98] LEMARÉCHAL, Claude. Cauchy and the gradient method. *Doc Math Extra*, 2012, 251: 254.
- [99] http://www.onmyphd.com/?p=gradient.descent#h3_maxlambda
- [100] STEINBACH, Peter J.; BROOKS, Bernard R. New spherical-cutoff methods for long-range forces in macromolecular simulation. *Journal of computational chemistry*, 1994, 15.7: 667-683.
- [101] OPTISCHER UND ELEKTROSTATISCHER GITTERPOTENTIALE, Berechnung. Ewald, PP. *Die Ann. Phys*, 1921, 64: 253-287.
- [102] DARDEN, Tom; YORK, Darrin; PEDERSEN, Lee. Particle mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for Ewald sums in large systems. *The Journal of chemical physics*, 1993, 98.12: 10089-10092.
- [103] ESSMANN, Ulrich, et al. A smooth particle mesh Ewald method. *The Journal of chemical physics*, 1995, 103.19: 8577-8593.
- [104] STEPTO, Robert, et al. Definitions of terms relating to individual macromolecules, macromolecular assemblies, polymer solutions, and amorphous bulk

polymers (IUPAC Recommendations 2014). *Pure and Applied Chemistry*, 2015, 87.1: 71-120.

[105] VAN DER SPOEL, David, et al. Thermodynamics of hydrogen bonding in hydrophilic and hydrophobic media. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006, 110.9: 4393-4398.

[106] WENDLER, Katharina, et al. Estimating the hydrogen bond energy. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2010, 114.35: 9529-9536.

[107] KOCH, U.; POPELIER, Paul LA. Characterization of CHO hydrogen bonds on the basis of the charge density. *The Journal of Physical Chemistry*, 1995, 99.24: 9747-9754.

[108] TEPLUKHIN, A. V. Thermodynamically Motivated Criterion of Hydrogen Bonds in Water Simulations. *Journal of Structural Chemistry*, 2018, 59.6: 1368-1373.

[109] RAFFAINI, Giuseppina; GANAZZOLI, Fabio. Hydration and flexibility of α -, β -, γ - and δ -cyclodextrin: A molecular dynamics study. *Chemical physics*, 2007, 333.2-3: 128-134.

[110] CHIEF ELK, Jackson; BENJAMIN, Ilan. β -Cyclodextrin at the water/1-bromobutane interface: Molecular insight into reverse phase transfer catalysis. *Langmuir*, 2015, 31.18: 5086-5092.

[111] SEELIG, Anna; SEELIG, Joachim. Dynamic structure of fatty acyl chains in a phospholipid bilayer measured by deuterium magnetic resonance. *Biochemistry*, 1974, 13.23: 4839-4845.

[112] SADEGHPOUR, A., et al. Comparative study of interactions of aliskiren and AT1 receptor antagonists with lipid bilayers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2015, 1848.4: 984-994.

[113] TIELEMAN, D. Peter; BERENDSEN, H. J. C. Molecular dynamics simulations of a fully hydrated dipalmitoylphosphatidylcholine bilayer with different macroscopic boundary conditions and parameters. *The Journal of chemical physics*, 1996, 105.11: 4871-4880.

[114] LEONIS, Georgios, et al. Computational studies of darunavir into HIV-1 protease and DMPC bilayer: necessary conditions for effective binding and the role of the flaps. *Journal of chemical information and modeling*, 2012, 52.6: 1542-1558.

[115] VAN DER SPOEL, David, et al. GROMACS: fast, flexible, and free. *Journal of computational chemistry*, 2005, 26.16: 1701-1718.

[116] HUMPHREY, William; DALKE, Andrew; SCHULTEN, Klaus. VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, 1996, 14.1: 33-38.

[117] The Math Works, Inc. *MATLAB*. Version R2016b, The Math Works, Inc., 2016. Computer Software. www.mathworks.com/

[118] Schrödinger Release 2020: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021.

- [119] ZOETE, Vincent, et al. SwissParam: a fast force field generation tool for small organic molecules. *Journal of computational chemistry*, 2011, 32.11: 2359-2368.
- [120] KONSTANTINIDI, Athina, et al. Comparative Perturbation Effects Exerted by the Influenza A M2 WT Protein Inhibitors Amantadine and the Spiro [pyrrolidine-2, 2'-adamantane] Variant AK13 to Membrane Bilayers Studied Using Biophysical Experiments and Molecular Dynamics Simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2018, 122.43: 9877-9895.
- [121] KIRIAKIDI, Sofia, et al. Exploring the role of the membrane bilayer in the recognition of candesartan by its GPCR AT1 receptor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2020, 1862.3: 183142.
- [122] SINGH, Aditi; SOMVANSHI, Pallavi; GROVER, Abhinav. Pyrazinamide drug resistance in RpsA mutant (Δ 438A) of *Mycobacterium tuberculosis*: Dynamics of essential motions and free-energy landscape analysis. *Journal of cellular biochemistry*, 2019, 120.5: 7386-7402.
- [123] THAI, Nguyen Quoc; THEODORAKIS, Panagiotis E.; LI, Mai Suan. Fast Estimation of the Blood–Brain Barrier Permeability by Pulling a Ligand through a Lipid Membrane. *Journal of chemical information and modeling*, 2020, 60.6: 3057-3067.
- [124] <https://hpc.grnet.gr/>.
- [125] LIU, Xingrong, et al. Development of a computational approach to predict blood-brain barrier permeability. *Drug metabolism and disposition*, 2004, 32.1: 132-139.
- [126] DO, Tien TT, et al. Effect of electrostatic interaction between fluoxetine and lipid membranes on the partitioning of fluoxetine investigated using second derivative spectrophotometry and FTIR. *Chemistry and physics of lipids*, 2017, 207: 10-23.
- [127] NAGLE, J. F. Area/lipid of bilayers from NMR. *Biophysical journal*, 1993, 64.5: 1476-1481.
- [128] NADEMI, Yousef, et al. Molecular dynamics simulations and free energy profile of Paracetamol in DPPC and DMPC lipid bilayers. *Journal of Chemical Sciences*, 2014, 126.3: 637-647.
- [129] KLAUDA, Jeffery B., et al. An ab initio study on the torsional surface of alkanes and its effect on molecular simulations of alkanes and a DPPC bilayer. *The journal of physical chemistry B*, 2005, 109.11: 5300-5311.
- [130] SMONDYREV, Alexander M.; BERKOWITZ, Max L. Molecular dynamics simulation of DPPC bilayer in DMSO. *Biophysical journal*, 1999, 76.5: 2472-2478.
- [131] SEELIG, Joachim. Deuterium magnetic resonance: theory and application to lipid membranes. *Quarterly reviews of biophysics*, 1977, 10.3: 353-418.
- [132] SEELIG, Joachim; SEELIG, Anna. Lipid conformation in model membranes and biological membranes. *Quarterly reviews of biophysics*, 1980, 13.1: 19-61.

- [133] YONG, Chin Weng; WASHINGTON, Clive; SMITH, William. Structural behaviour of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in water: Molecular dynamics simulation studies. *Pharmaceutical research*, 2008, 25.5: 1092-1099.
- [134] KERDPOL, Khanittha, et al. Cavity Closure of 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin: Replica Exchange Molecular Dynamics Simulations. *Polymers*, 2019, 11.1: 145.
- [135] BODOR, Nicholas S.; HUANG, Ming-Ju; WATTS, John D. Theoretical studies on the structures of natural and alkylated cyclodextrins. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1995, 84.3: 330-336.
- [136] CAI, Wensheng, et al. Can the anomalous aqueous solubility of β -cyclodextrin be explained by its hydration free energy alone?. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2008, 10.22: 3236-3243.
- [137] CÉZARD, Christine, et al. Molecular dynamics studies of native and substituted cyclodextrins in different media: 1. Charge derivation and force field performances. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2011, 13.33: 15103-15121.
- [138] MANUNZA, B., et al. Structure and internal motion of solvated beta-cyclodextrine: a molecular dynamics study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 1997, 419.1-3: 133-137.
- [139] OBAIDAT, Rana, et al. Enhancement of levodopa stability when complexed with β -cyclodextrin in transdermal patches. *Pharmaceutical development and technology*, 2018, 23.10: 986-997.
- [140] LINDNER, Klaus; SAENGER, Wolfram. Crystal and molecular structure of cyclohepta-amylose dodecahydrate. *Carbohydrate Research*, 1982, 99.2: 103-115.
- [141] LAWTRAKUL, Luckhana; VIERNSTEIN, Helmut; WOLSCHANN, Peter. Molecular dynamics simulations of β -cyclodextrin in aqueous solution. *International journal of pharmaceuticals*, 2003, 256.1-2: 33-41.
- [142] KOEHLER, J. E. H.; SAENGER, W.; VAN GUNSTEREN, W. F. The flip-flop hydrogen bonding phenomenon. *European Biophysics Journal*, 1988, 16.3: 153-168.
- [143] ZABEL, Volker; SAENGER, Wolfram; MASON, Sax A. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. Part 23. Neutron diffraction study of the hydrogen bonding in. beta.-cyclodextrin undecahydrate at 120 K: from dynamic flip-flops to static homodromic chains. *Journal of the American Chemical Society*, 1986, 108.13: 3664-3673.
- [144] BOONYARATTANAKALIN, Kanokthip Srisuk; WOLSCHANN, Peter; LAWTRAKUL, Luckhana. Molecular dynamics of β -CD in water/co-solvent mixtures. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2011, 70.3: 279-290.
- [145] JANA, Madhurima; BANDYOPADHYAY, Sanjoy. Hydration Properties of α -, β -, and γ -Cyclodextrins from Molecular Dynamics Simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2011, 115.19: 6347-6357.

- [146] BETZEL, Christian, et al. Topography of cyclodextrin inclusion complexes, part 20. Circular and flip-flop hydrogen bonding in. beta.-cyclodextrin undecahydrate: a neutron diffraction study. *Journal of the American Chemical Society*, 1984, 106.24: 7545-7557.
- [147] WINKLER, Roland G., et al. Hydration of β -cyclodextrin: a molecular dynamics simulation study. *Journal of computer-aided molecular design*, 2000, 14.7: 659-667.
- [148] PATRICK, Graham L. An introduction to medicinal chemistry. Oxford university press, 2013.
- [149] HOWARD, Judith AK, et al. How good is fluorine as a hydrogen bond acceptor?. *Tetrahedron*, 1996, 52.38: 12613-12622.
- [150] SCHNEIDER, Hans-Jörg. Hydrogen bonds with fluorine. Studies in solution, in gas phase and by computations, conflicting conclusions from crystallographic analyses. *Chemical Science*, 2012, 3.5: 1381-1394.
- [151] DUNITZ, Jack D.; TAYLOR, Robin. Organic fluorine hardly ever accepts hydrogen bonds. *Chemistry—A European Journal*, 1997, 3.1: 89-98.
- [152] PRITCHARD, H. O.; SKINNER, H. A. The concept of electronegativity. *Chemical Reviews*, 1955, 55.4: 745-786.
- [153] BÖHM, Hans-Joachim, et al. Oxygen and Nitrogen in Competitive Situations: Which is the Hydrogen-Bond Acceptor?. *Chemistry—A European Journal*, 1996, 2.12: 1509-1513.
- [154] LAURENCE, Christian, et al. The p K BHX database: toward a better understanding of hydrogen-bond basicity for medicinal chemists. *Journal of medicinal chemistry*, 2009, 52.14: 4073-4086.
- [155] EBRAHIMI, Ali, et al. Characterization of conformers of non-ionized proline on the basis of topological and NBO analyses: Can nitrogen be a donor of hydrogen bond?. *Chemical physics*, 2006, 322.3: 289-297.
- [156] ALI, Syed Mashhood, et al. Complexation of fluoxetine hydrochloride with β -cyclodextrin. A proton magnetic resonance study in aqueous solution. *Il Farmaco*, 2005, 60.5: 445-449.
- [157] ROBERTSON, David W., et al. Molecular structure of fluoxetine hydrochloride, a highly selective serotonin-uptake inhibitor. *Journal of medicinal chemistry*, 1988, 31.1: 185-189.
- [158] GARRIDO, E. Manuela, et al. Fluoxetine and norfluoxetine revisited: new insights into the electrochemical and spectroscopic properties. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2009, 113.36: 9934-9944.
- [159] CHEN, Hongyan; JI, Hongbing. Effect of substitution degree of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the alkaline hydrolysis of cinnamaldehyde to benzaldehyde. *Supramolecular Chemistry*, 2014, 26.10-12: 796-803.

[160] PRABHU, A. Antony Muthu, et al. Investigation of 3D Contour Map and Intermolecular Interaction of Dopamine with β -Cyclodextrin and 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Journal of Solution Chemistry*, 2018, 47.3: 409-429.

