



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο  
Σχολή Χημικών Μηχανικών

Τομέας Επιστήμης και Τεχνικής των Υλικών

**Ανάπτυξη υπολογιστικών εργαλείων για τη μελέτη  
του εγκλεισμού αντικαρκινικών φαρμάκων στο  
μέταλλο-οργανικό πλαίσιο MIL-100(Fe)**

Διπλωματική Εργασία  
Αλέξιος Κωστάκης

Επιβλέπων Καθηγητής  
Γεώργιος Κ. Παπαδόπουλος

Αθήνα 2021

*Στους γονείς μου,  
Βασιλική και Παναγιώτη.*

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή της διπλωματικής εργασίας κ. Γεώργιο Κ. Παπαδόπουλο για την δυνατότητα που μου προσέφερε να ασχοληθώ με την παρούσα διπλωματική εργασία. Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω τον Δρα Παναγιώτη Κολοκάθη για την άψογη καθοδήγησή του, την άμεση και πολύτιμη βοήθειά του όταν παρουσιάζονταν δυσκολίες, αλλά και για το φιλικό και ευχάριστο εργασιακό περιβάλλον που δημιούργησε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης αυτής. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω ολόψυχα την οικογένεια και τους φίλους μου για την παρουσία τους και την υποστήριξη τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

## Περίληψη

Ο σχεδιασμός νέων πορωδών υλικών και η ανάπτυξη προηγμένων βιοιατρικών συστημάτων έχουν ανοίξει το δρόμο σε προχωρημένες μορφές θεραπειών, όπου συμβατικά ή γονιδιακά φάρμακα εγκλείονται σε νανουλικά-μεταφορείς με σκοπό την ελεγχόμενη και στοχευμένη αποδέσμευση τους σε διάφορα σημεία του σώματος (π.χ. καρκινικοί όγκοι).

Η παρούσα διπλωματική εργασία αφορά στην υπολογιστική θερμοδυναμική μελέτη των φαρμάκων Busulfan και 5-Fluorouracil εντός του προσφάτως συντεθέντος πορώδους Πολυμερούς Σύνταξης (coordination polymer), του Μέταλλο-οργανικού Πλαισίου (metalorganic framework) με τον κωδικό MIL100-(Fe) (Materials of Institute Lavoisier). Η εκπονηθείσα μελέτη αποσκοπεί στην προσομοίωση της θερμοδυναμικής ισορροπίας των φαρμάκων εντός του υλικού και σε συγκέντρωση νερού αντιστοιχούσα στην τιμή χημικού δυναμικού,  $\mu(T,P)$ , υπό συνθήκες πίεσης και θερμοκρασίας του ανθρώπινου οργανισμού όταν το σύστημα MIL100-(Fe) – φάρμακο –  $H_2O$  ευρίσκεται σε ισορροπία με το περιβάλλον μέσο (αίμα).

Η υπολογιστική διαδικασία περιέλαβε: 1) χρήση της στοχαστικής μεθόδου προσομοίωσης Monte Carlo (MC) στο μεγάλο κανονικό στατιστικό σύνολο  $(\mu, V, T)$  με σκοπό την εισαγωγή των μορίων νερού στον ψηφιακά ανακατασκευασμένο κρύσταλλο MIL100-(Fe), και 2) εφαρμογή μοριακής δυναμικής (ΜΔ) του όλου συστήματος MIL100-(Fe) – νερού – φαρμάκων, στο ισοβαρές-ισόθερμο στατιστικό σύνολο, προκειμένου να εξαχθούν διάφορες θερμοδυναμικές ιδιότητες του συστήματος από την επεξεργασία των τροχιών που παρήχθησαν. Βασικό μέρος της υπολογιστικής διαδικασίας απετέλεσε η ανάπτυξη πακέτου υπολογιστικών εργαλείων με σκοπό την αποδοτική εκτέλεση πολλαπλών κύκλων προσομοίωσης MC/ΜΔ, και την ομαλή διαχείριση του μεγάλου όγκου των αρχείων εισόδου/εξόδου των υπό μελέτη συστημάτων.

## Abstract

The design and development of new advanced nanomaterials has opened routes for effective medications toward targeted therapies, mainly by allowing encapsulation of the drug (conventional or gene-based) in these structures, which this way are acting as nanocarriers aiming at releasing controlled doses at the point of interest (e.g. cancer tumor). Also, the tremendous increase of the CPU power over the last years has advanced full-atom simulations of these big systems, and made modeling a useful complimentary tool for the biomedical research.

This thesis is concerned with the computational thermodynamics of the inclusion of the commercial drugs Busulfan and 5-Fluorouracil in a novel coordination polymer, the metal-organic framework coded as MIL100-(Fe) (**M**aterials of **I**nstitute **L**avoisier). The aim of the study was to find the final concentration of the water molecules (under conditions of pressure and temperature of the human blood) inside the MIL100-(Fe) crystal, in equilibrium with the exterior (human blood).

For this, grand canonical Monte Carlo (MC) simulations were utilized to introduce the water molecules into the MIL100-(Fe) crystal at the correct chemical potential; and subsequently, computational molecular dynamics (MD) modeled the trajectories of the system MIL100-(Fe) – drug – water. We devised a package of computing tools in order to execute multiple efficient simulation cycles MC / MD, as well as to manage the input / output files of the demanding systems of this work.

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	3
Περίληψη .....	4
Abstract .....	5
1. Αντικαρκινική Θεραπεία & Συστήματα Μεταφοράς Φαρμάκων.....	8
2. Νανομεταφορείς.....	10
2.1 Μέταλλο-Οργανικά Πλαίσια (MOFs) .....	10
2.1.1 MIL100-(Fe).....	11
2.2 Αντικαρκινικά Φάρμακα προς μελέτη: .....	16
2.2.1 Busulfan.....	16
2.2.2 5-Fluorouracil .....	17
2.2.3 Δομή μορίων φαρμάκων .....	17
3. Υπολογιστικό Μέρος.....	19
3.1 Μέθοδος Monte Carlo.....	19
3.1.1. Importance Sampling .....	19
3.1.2. Ο Αλγόριθμος Metropolis Monte Carlo .....	20
3.1.3. Ο Αλγόριθμος Metropolis Monte Carlo στο Μέγα Κανονικό Σύνολο ...	20
3.2 Μοριακή Δυναμική (Molecular Dynamics) .....	24
3.2.1. Μέθοδος Μοριακής Δυναμικής.....	24
3.2.2. Εξισώσεις κίνησης Μοριακής Δυναμικής .....	24
3.2.3 Περιγραφή πεδίου δυνάμεων .....	24
3.2.4 Αλγόριθμος MD - LAMMPS.....	25
3.3 «Χάρτες» αλληλεπιδράσεων .....	26
4. Python scripts.....	27
4.1 Συνοπτική Παρουσίαση.....	27
4.2 Scripts .....	28
4.3 Υπολογιστικοί κύκλοι .....	35
5. Επεξεργασία και συζήτηση αποτελεσμάτων.....	36
5.1 Διαγράμματα $N - \text{Drug Concentration}$ .....	36
5.2 Διαγράμματα $N - \text{time}$ .....	37
5.2.1. Διαγράμματα $N - t$ για το Busulfan .....	39
5.2.2. Διαγράμματα $N - t$ για το 5-Fluorouracil.....	44
5.2.3. Σύγκριση αποτελεσμάτων για τα δυο φάρμακα .....	48

5.3 Ακτινική Κατανομή (Radial Distribution): $g(r)$ .....	57
5.3.1 Ορισμός.....	57
5.3.2 Διαγράμματα R. D. ....	58
5.3.2.1. Διαγράμματα R.D. – Busulfan.....	58
5.3.2.2. Διαγράμματα R.D. – 5-Fluorouracil .....	65
5.3.3. Σύγκριση αποτελεσμάτων R.D.....	73
6. Συμπεράσματα.....	74
Βιβλιογραφία .....	75
Παράρτημα Ι – Python Scripts .....	78

## 1. Αντικαρκινική Θεραπεία & Συστήματα Μεταφοράς Φαρμάκων

Ιστορικά, οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες είναι μόρια χαμηλού μοριακού βάρους που έχουν αναπτυχθεί από τη δεκαετία του 1940 και έχουν επιτρέψει την πρόοδο στη διαχείριση του καρκίνου, εισάγοντας σταδιακά την έννοια της χημειοθεραπείας και τη δυνατότητα αποτελεσματικής θεραπείας ασθενών με πολλές διαφορετικές χημικές ουσίες. Η πρώτη ουσία που χρησιμοποιήθηκε το 1943 το κυκλοφωσφαμίδιο, ένα παράγωγο μουστάρδας αζώτου που χορηγείται για λεμφώματα, ενώ τα κύρια μόρια που εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται σήμερα συντέθηκαν κατά τα επόμενα 25 χρόνια. [1,2].

Η συμβατική χημειοθεραπεία ενέχει περιορισμούς που προκύπτουν από τη μη-ειδική κατανομή των φαρμάκων στον οργανισμό του ασθενούς κατά τη συστηματική χορήγησή τους, τη μη ικανοποιητική φαρμακοκινητική τους, και τη γρήγορη απέκκρισή τους μέσω της μεταβολικής διαδικασίας. Οι περιορισμοί αυτοί οδηγούν στην ανάγκη για επαναληπτικές υψηλές δόσεις ή χορήγησης συνδυασμού χημειοθεραπευτικών ουσιών με αποτέλεσμα σωρευτικές τοξικότητες και πλήθος σοβαρών παρενεργειών που αποτελούν μείζονα εμπόδιο στη θεραπεία των ασθενών [6, 7].

Μια άλλη πρόκληση είναι η δυσκολία διανομής του θεραπευτικού φαρμάκου σε όλο τον καρκινικό όγκο. Η αποδιοργανωμένη δομή των συμπαγών όγκων περιλαμβάνει ανώμαλη αρχιτεκτονική και λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων που περιορίζουν τη διανομή φαρμάκων στο κεντρικό τμήμα του όγκου. Επιπλέον η εγγενής αντίσταση στα αντικαρκινικά φάρμακα περιπλέκεται από την επίκτητη ανθεκτικότητα σε πολλά φάρμακα. Με αποτέλεσμα η κυτταρική ευαισθησία σε μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου που προκαλούνται από φάρμακα, όπως η απόπτωση, παρεμποδίζεται και συνεπώς απαιτεί τη χρήση μη ανθεκτικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων [1].

Στο πεδίο της φαρμακευτικής νανοτεχνολογίας, ο εγκλεισμός των φαρμάκων σε νανοδομές (**νανομεταφορείς φαρμάκων**) μπορεί να βοηθήσει ως προς την άρση των ανωτέρω περιορισμών, επιτυγχάνοντας τη χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων φαρμάκου με ασφάλεια, βελτιωμένες φαρμακοκινητικές και ελεγχόμενη αποδέσμευση του φαρμάκου στο καρκινικό όγκο [1,2,5]. Οι νανομεταφορείς μπορούν να παραδώσουν φάρμακα με ασφάλεια και χωροχρονικά ελεγχόμενο τρόπο, ενισχύοντας έτσι τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, και μειώνοντας τις συστηματικές παρενέργειες τους. Επιπλέον, οι νανομεταφορείς μπορούν να σχεδιαστούν κατάλληλα σε μοριακό επίπεδο ώστε συσσωρεύονται επιλεκτικά σε όγκους, εκμεταλλευόμενοι την ανώμαλη αγγειακή δομή των συμπαγών όγκων, γνωστή ως το φαινόμενο ενισχυμένης διαπερατότητας και συγκράτησης (EPR) [2]. Πολλοί συμπαγείς όγκοι είναι γνωστό ότι αναπτύσσουν διαρροή τριχοειδών τοιχωμάτων, μέσω των οποίων οι νανομεταφορείς μπορούν να έχουν πρόσβαση σε όγκους. Δεδομένου ότι οι νανομεταφορείς δεν διασχίζουν εύκολα το φυσιολογικό ενδοθήλιο, το φαινόμενο EPR τους επιτρέπει να προσεγγίζουν όγκους πιο επιλεκτικά από τα ελεύθερα φάρμακα, το οποίο μεταφράζεται σε σχετικά χαμηλή τοξικότητα σε φυσιολογικούς ιστούς και υψηλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε όγκους [3]. Για να επωφεληθούν από το φαινόμενο EPR, οι νανομεταφορείς πρέπει να παραμείνουν σταθεροί στην κυκλοφορία του αίματος και να αποφύγουν τη νεφρική κάθαρση. Για το λόγο αυτό, σωματίδια μικρότερα από



10 nm σπάνια θεωρούνται νανομεταφορείς φαρμάκων καθώς υπόκεινται σε κάθαρση μέσω του συστήματος απέκκρισης των νεφρών [4].

Για την επίτευξη των ανωτέρω στόχων με σκοπό πιο αποτελεσματικές θεραπείες, σχεδιάζονται και δοκιμάζονται διαφορετικού τύπου νανομεταφορείς με από οργανικά μόρια μέχρι πορώδη νανοδομές με ποικίλες μορφολογίες και επιφανειακές ιδιότητες.

Η φαρμακευτική νανοτεχνολογία έχει αποκτήσει αυξανόμενο ενδιαφέρον τις τελευταίες δεκαετίες. Με βάση την παγκόσμια ανάπτυξη της αγοράς έως το 2011, οι παγκόσμιες πωλήσεις νανοϊατρικής θα αυξηθούν από 50,1 δισεκατομμύρια δολάρια το 2011 σε 96,9 δισεκατομμύρια δολάρια το 2016, με τα προϊόντα για διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και για τη θεραπεία του καρκίνου να αντιπροσωπεύουν το 43,8% των συνολικών πωλήσεων [1].

## 2. Νανομεταφορείς

### 2.1 Μέταλλο-Οργανικά Πλαίσια (MOFs)

Τα μέταλλο-οργανικά πλαίσια (MOFs) είναι μια καινοτόμα κατηγορία προηγμένων πορωδών υλικών, γνωστά και ως πορώδη πολυμερή σύνταξης (PCPs), τα οποία διερευνώνται διεθνώς σε ποικίλες εφαρμογές, μεταξύ άλλων και ως πολλά υποσχόμενοι νανομεταφορείς φαρμάκων [5]. Τα εκτεταμένα δίκτυα μόνο- / δύο- / τρισδιάστατων MOFs σχηματίζονται από τη σύνδεση ανόργανων μετάλλων (π.χ. μετάλλων μετάβασης και μετάλλων λανθανιδίου) με οργανικά μόρια (οργανικοί συνδέτες π.χ. καρβοξυλικά, φωσφονικά, ιμιδαζολικά, και φαινόλες). Το 1995, η ομάδα του καθηγητή Yaghi μελέτησε ένα μικροπορώδες MOF αποτελούμενο από 1,3,5-βενζολο-καρβοξυλικό άλας (BTC) και κατιόν κοβαλτίου [6]. Το 1999, η ίδια ομάδα ανέφερε το σχεδιασμό και τη σύνθεση του MOF-5, το οποίο περιέχει συμπλέγματα 1,4-βενζενδικαρβοξυ-αργά (BDC) και  $Zn_4O$  [7]. Το MOF-5 παρουσίασε εξαιρετικά μεγάλη επιφάνεια Langmuir  $2900 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ . Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, λόγω του εξαιρετικά υψηλού εμβαδού επιφανείας και του όγκου των πόρων, καθώς και του συντονιζόμενου μεγέθους πόρων και της χημικής σύνθεσης, τα MOF έχουν μελετηθεί για διάφορες εφαρμογές, όπως, για παράδειγμα, αποθήκευση και διαχωρισμό αερίου [8], χημικό διαχωρισμό [9], κατάλυση [10], ανίχνευση [11], ως ημιαγωγοί [12], και για βιοεπεξεργασία [13].

Τα τελευταία χρόνια, οι βιοϊατρικές εφαρμογές MOFs για την μεταφορά φαρμάκων έχουν προσελκύσει αυξανόμενη προσοχή. Όταν το μέγεθος των σωματιδίων MOF μειώθηκε σε νανοκλίμακα, αυτά τα nano-MOFs (NMOFs) μπορούν να λειτουργήσουν ως αποτελεσματικοί νανοφορείς για την παράδοση παραγόντων για απεικόνιση, χημειοθεραπεία, φωτοθερμική θεραπεία ή φωτοδυναμική θεραπεία [14]. Μέχρι στιγμής, διάφορα συστήματα με βάση τα νανοσωματίδια έχουν μελετηθεί για την παράδοση φαρμάκων, όπως λιποσώματα, μικκύλια, δενδριμερή, μικροφουσαλίδες και στερεά σωματίδια [15]. Σε σύγκριση με άλλα πορώδη υλικά, τα MOF δείχνουν αρκετά εξαιρετικά πλεονεκτήματα, όπως (1) υψηλή επιφάνεια και πορώδες για τη δέσμευση θεραπευτικών παραγόντων και (2) εύκολη τροποποίηση των φυσικών (π.χ. μέγεθος και σχήμα πόρων) και χημικών ιδιοτήτων των MOFs μέσω οργανικών συστάδων ή / και οργανικών προσδεμάτων. Για παράδειγμα, ορισμένα MOF που περιέχουν μέταλλα λανθανίδης εκπέμπουν φθορισμό υπό υπεριώδη ακτινοβολία [11]. Επιπλέον, οι επιθυμητές λειτουργικές ομάδες μπορούν να προστεθούν στα οργανικά προσδέματα μετά τη συνθετική τροποποίηση [16]. Άλλα πλεονεκτήματα των MOF περιλαμβάνουν (3) διάχυση υποστρωμάτων για αλληλεπίδραση με τα ενσωματωμένα μόρια μέσω των ανοιχτών κοιλοτήτων και πόρων του MOF. (4) Παρουσιάζουν μέτρια ισχύ των δεσμών σύνταξης, καθιστώντας τα MOFs βιοαποικοδομήσιμα και (5) καλά καθορισμένες δομές ευεργετικές για μελέτες αλληλεπίδρασης ξενιστή-επισκέπτη [17]. Με αυτές τις μοναδικές ιδιότητες, τα MOF έχουν θεωρηθεί ως ένας από τους καλύτερους υποψήφιους για παράδοση φαρμάκων και θεραπεία καρκίνου.

Μέχρι στιγμής, μια σειρά μορίων έχει επιλεγεί ως θεραπευτικοί παράγοντες για τη διερεύνηση των MOF για εφαρμογές διανομής φαρμάκων. Για παράδειγμα, αντικαρκινικά

φάρμακα όπως η δοξορουβικίνη, η σισπλατίνη, η τοποτεκάνη, η καμπτοθεικίνη και η 5-φθοροουρακίλη έχουν ενσωματωθεί σε MOFs για ενδοκυτταρική παράδοση και θεραπεία καρκίνου. Αναπτύχθηκαν επίσης MOF που λειτουργούν με φωτοευαισθητοποιητές για φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) [18]. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια μελετήθηκε η παράδοση πολλών βιομορίων από τους νανοφορείς MOF [19]. Τα βιομόρια υπάρχουν σε οργανισμούς και είναι κρίσιμα για τις βιολογικές διεργασίες. Περιλαμβάνουν μακρομόρια, π.χ. νουκλεϊκά οξέα, πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες και μικρά μόρια, π.χ. αμινοξέα και λιπαρά οξέα. Η παράδοση αυτών των μορίων με βασικές βιολογικές λειτουργίες ως βιομοριακά φάρμακα παρέχει μια νέα οδό για τη θεραπεία ασθενειών.

Από την ευρεία γκάμα των MOFs που υπάρχουν προς μελέτη, για την παρούσα διπλωματική εργασία αποφασίστηκε να μελετηθεί ο νανομεταφορέας **MIL100-(Fe)**, που ανήκει στην κατηγορία των υλικών του Ινστιτούτου Lavoisier (Materials of Institute Lavoisier).

### 2.1.1 MIL100-(Fe)

Τα Υλικά του Ινστιτούτου Lavoisier (MILs) είναι μέταλλο-οργανικά πλαίσια (MOFs) που περιλαμβάνουν ανόργανα μέταλλα μετάβασης συνδεδεμένα με μια ποικιλία λειτουργικών οργανικών τμημάτων, σχηματίζοντας έτσι τρισδιάστατα πορώδη πολυμερή σύνταξης. Διαθέτουν συμμετρίες που μπορούν να βρεθούν σε υλικά όπως οι ζεόλιθοι ή ακόμη και νέες τοπολογίες για το δίκτυο των πόρων τους. Η δυνατότητα τροποποίησης των ανόργανων – οργανικών συνδυασμών του πλαισίου τους καθιστά αυτά τα υλικά ιδιαίτερα ευαίσθητα στην τροποποίηση του χημικού και τοπολογικού τους εσωτερικού – και δημιουργεί ένα μεγάλο αριθμό δικτύων πόρων, καθιστώντας τα έτσι υποσχόμενους υποψήφιους ως δεσμευτές άνθρακα, καταλύτες και φορείς φαρμάκων (στις ομόλογες δομές των μη τοξικών μετάλλων τους). Ένα πρόσφατο παράδειγμα της προαναφερθείσας στρατηγικής τροποποίησης είναι η σύνθεση μιας σειράς υβριδικών μεσοπορώδων μεταλλικών καρβοξυλικών, ονομαζόμενα MIL-100, καθοδηγούμενη από τεχνικές βελτιστοποίησης/ελαχιστοποίησης, γνωστές ως «αυτοματοποιημένες συναρμολογήσεις δευτερευόντων μονάδων». Ακολουθώντας αυτήν τη διαδικασία, συντέθηκαν αρκετές εκδοχές του MIL-100 που ποικίλλουν στα κατιόντα (Cr, Fe, Al, Sc, V, Mn) και ανιόντα (F, OH, Cl, SO<sub>4</sub>) που περιέχει .

Από τη σχετική βιβλιογραφία [20] όσον αφορά τον πειραματικό σχεδιασμό διαφόρων MILs υπάρχουν οι εξής πληροφορίες:



Εικόνα 1. Εικόνες SEM για τα MILs 53,88 και 100.

Η μορφολογία των συνθεθειμένων υλικών παρατηρήθηκε με τη μέθοδο SEM και φαίνεται στην εικόνα 1. Οι εικόνες SEM δείχνουν ότι η μορφολογία των υλικών είναι διαφορετική. Αυτές οι διαφορές σχετίζονται με τις συνθήκες σύνθεσης και κρυστάλλωσης του προϊόντος συμπεριλαμβανομένης της αναλογίας αντιδραστηρίων, διαλυτών, συνθετικών τεχνικών. Οι συνθεθειμένοι κρύσταλλοι MIL (Fe) είναι μικροί, πλήρεις, ομοιογενείς και έχουν διαμέτρους από 200 nm έως 500 nm. Αυτό το μέγεθος καθιστά το υλικό εύκολο στην κίνηση στο ανθρώπινο σώμα, ειδικά στα αιμοφόρα αγγεία. Η επιφάνεια και η διάμετρος των πόρων είναι κρίσιμοι παράγοντες για προσρόφηση και απελευθέρωση φαρμάκων σε πορώδη πλαίσια ως συστήματα διανομής φαρμάκων. Το εμβαδόν επιφανείας των υλικών που μετρήθηκαν με το ισοθερμικό προσρόφησης N<sub>2</sub> δείχνεται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας των υλικών είναι διαφορετικά. Το MIL-88 (Fe) έχει τη μικρότερη επιφάνεια και διάμετρο πόρων σε σύγκριση με τα άλλα δύο υλικά. Εν τω μεταξύ, η επιφάνεια του υλικού MIL-100 (Fe) είναι πολύ μεγαλύτερη από το MIL-53 (Fe) και το MIL-88 (Fe).

Πίνακας 1. Εμβαδόν επιφάνειας, όγκος και διάμετρος πόρων για τα MILs 53,88 και 100.

Materials	Surface area $S_{BET}$ (m <sup>2</sup> /g)	Volume pore (cm <sup>3</sup> /g)	Diameter pore (nm)
MIL-53(Fe)	35.01	0.210 - 0.250	29.07 - 32.37
MIL-88(Fe)	17.42	0.032 - 0.034	8.05 - 9.00
MIL-100(Fe)	1,579.61	0.230 - 0.580	2.41 - 4.82

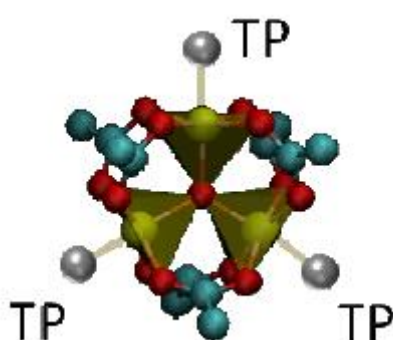
Το εμβαδόν των υλικών σχετίζεται με τη μορφολογική του κατάσταση. Το MIL-100 έχει αμετάβλητη δομή υπό διαφορετικές συνθήκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, το MIL-100 (Fe) είχε την υψηλότερη επιφάνεια (BET) και την καλύτερη χωρητικότητα αποθήκευσης από τρία δείγματα MIL (Fe) ισοδύναμα με ZIF και MOF(Zn) [20]. Αυτές οι επιφανειακές παράμετροι σχετίζονται με την ικανότητα μεταφοράς και απελευθέρωσης φαρμάκων. Όσο υψηλότερη είναι η επιφάνεια, τόσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα μεταφοράς. Ωστόσο, όσο υψηλότερο είναι το μέγεθος των πόρων, τόσο πιο γρήγορα απελευθερώνεται το φάρμακο.

Μεταξύ των πολυάριθμων αρχιτεκτονικών MOF που έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής, το τρικαρβοξυλικό σίδηρο-βενζόλιο, MIL-100(Fe), θεωρείται ως μια από τις πιο ενδιαφέρουσες κατασκευές λόγω της παρουσίας ενεργών τοποθεσιών σιδήρου, οι οποίες καθιστούν το δίκτυο διασυνδεδεμένων μεσοπορώδων κλωβών ικανό να φιλοξενεί μεγάλες ποσότητες

ουσιών. Ωστόσο, επειδή είναι βιοσυμβατό και βιοαποικοδομήσιμο, είναι ένας υποσχόμενος υποψήφιος για ιατρικές εφαρμογές. Το MIL-100(Fe) πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε σε κυκλαρόφησης-εκρόφησης νερού για αποθήκευση ενέργειας για εφαρμογές θέρμανσης και ηλιακής ψύξης.

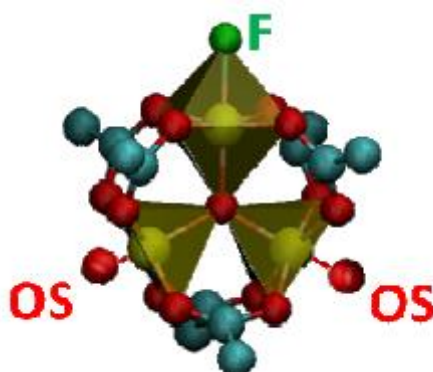
Η διαδικασία της ψηφιακής αναπαράστασης του κελιού MIL-100 περιγράφεται αναλυτικά στην αναφορά [21] :

- Αναπαραστάθηκαν στο χώρο οι συντεταγμένες όλων των ατόμων, συμπεριλαμβανομένων 816 τερματικών θέσεων (terminal positions – TP). Έπειτα έγινε ομαδοποίηση των 816 TP σε 272 τριάδες, η κάθε μία από τις οποίες ανήκε σε ένα τρίμερες σιδήρου (εικόνα 2).



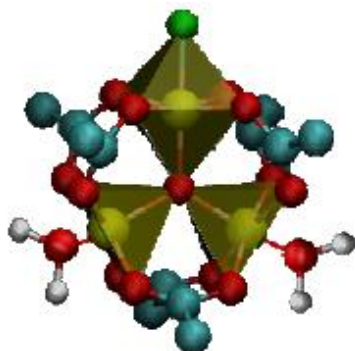
Εικόνα 2. Απεικόνιση τριμερούς σιδήρου

- Ακολούθησε η κατανομή ενός ατόμου φθορίου (F) και 2 ατόμων οξυγόνου από τα <<δομικά>> νερά (OS) στις τελικές θέσεις κάθε τριμερούς, όπως φαίνεται στην εικόνα 3.



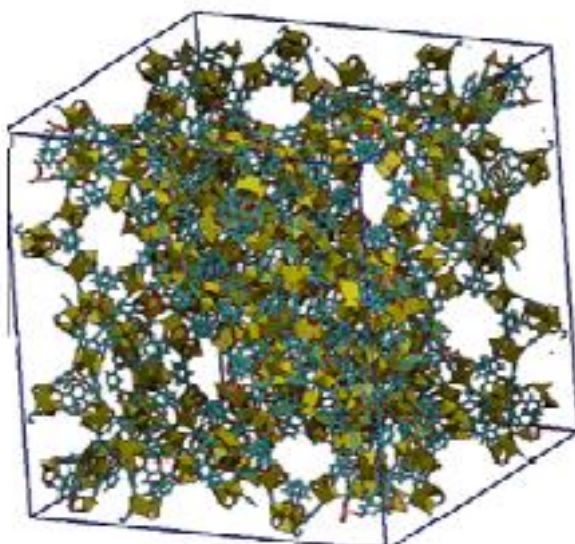
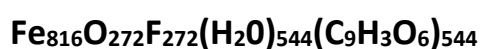
Εικόνα 3. Θέσεις Φθορίου F και δομικών οξυγόνων OS στο τρίμερές Fe.

- Άτομα υδρογόνου (H) κατανεμήθηκαν μαζί με τα άτομα οξυγόνου των δομικών νερών, με βάση το μοντέλο SPCE/E για κάθε μόριο νερού, δηλαδή: Απόσταση O-H: 0,1 nm και γωνιά μορίου H-O-H: 109,5° (εικόνα 4).



Εικόνα 4. Θέσεις ατόμων Η (άσπρο χρώμα) στα άκρα του τριμερούς Fe.

- Τελική μορφή κελιού, 12784 συντεταγμένες ατόμων (εικόνα 5):

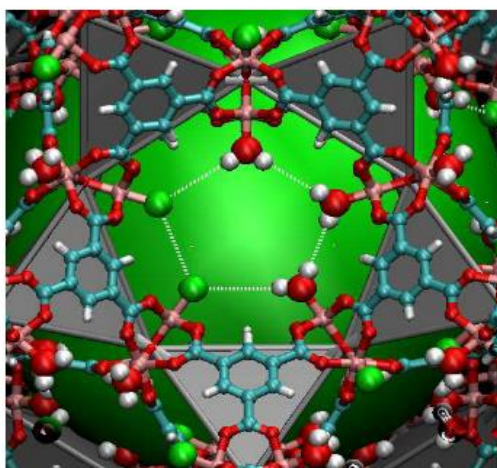


Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση κελιού προσομοίωσης για το MIL100-Fe.

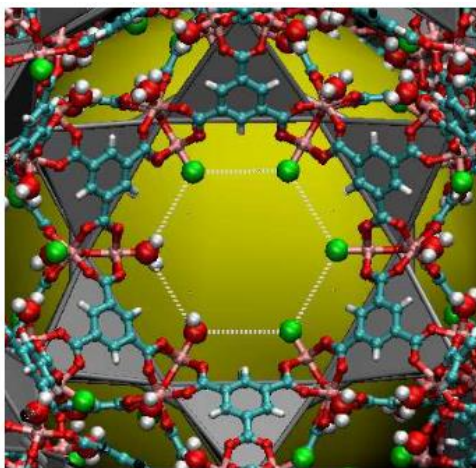
Στις παρακάτω εικόνες (εικόνα 6 και 7) απεικονίζονται ένα δίκτυο πόρων που αποτελείται από δύο τύπους μεσοπορώδους κοιλότητων [21].

A. Μια μικρή κοιλότητα με διάμετρο περίπου 2,5 nm, Οι φυσικές εισοδοι σε αυτήν την κοιλότητα είναι πενταγωνικά ανοίγματα με αποτελεσματική διάμετρο 0,52 nm.

B. Μια μεγάλη κοιλότητα με διάμετρο περίπου 2,9 nm. Οι φυσικές εισοδοι σε αυτήν την κοιλότητα είναι πενταγωνικά και εξαγωνικά παράθυρα με αποτελεσματικές διαμέτρους 0,52 και 0,88 nm, αντίστοιχα.

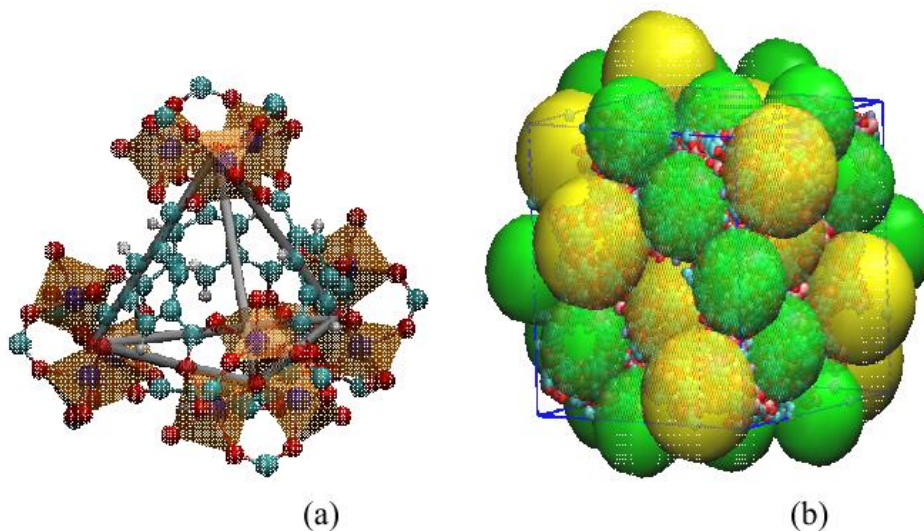


Εικόνα 6. Μικρή κοιλότητα στον κρύσταλλο MIL100-Fe.



Εικόνα 7. Μεγάλη κοιλότητα στον κρύσταλλο MIL100-Fe.

Πενταγωνικά (πάνω) και εξαγωνικά (κάτω) ανοίγματα μικρών (πράσινων εγγεγραμμένων σφαιρών) και μεγάλων (κίτρινων χαραγμένων σφαιρών) κοιλότητων στο πλέγμα MIL- 100 (Fe). Στις εικόνες εμφανίζονται τα δομικά  $H_2O$  (κόκκινο: O, λευκό: H) και τα ανιόντα φθορίου (πράσινο). Τα γκρι τετράεδρα δηλώνουν τα Super Tetrahedra (ST) που σχηματίζονται από τους προσδετες (Ligands) (κυανό: C, λευκό: H) και τα μεταλλικά οκτάεδρα (κόκκινο: O, ροζ: Fe) [21].



Εικόνα 8. Απεικόνιση υπερτετραεδρων ST.

Εικόνα 8a: Τα υπερ-τετραεδρα (ST) σχηματίζονται από τα τριμερή των μεταλλικών οκτάεδρων (πορτοκαλί χρώμα) μοιραζόμενα μια κοινή κορυφή. Οι γκριζες γραμμές είναι βοηθητικές για την κατανόηση της δομής.

Εικόνα 8b: Η κοινή κορυφή των ST οριοθετεί τις μικρές και μεγάλες πολυεδρικές κοιλότητες (όπως παρουσιάζονται ως πράσινες και κίτρινες σφαίρες αντίστοιχα) [21].

## 2.2 Αντικαρκινικά Φάρμακα προς μελέτη:

### 2.2.1 Busulfan

Η βουσουλφάνη (1,4-βουτανοδιόλη-διμεθυλοσουλφονικό άλας) με χημικό τύπο  $C_6H_{14}O_6S_2$  είναι ένας παράγοντας αλκυλίωσης που χρησιμοποιείται ευρέως σε χημειοθεραπείες υψηλής δόσης για τη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και μη κακοήθων διαταραχών [22], όπως ανοσοανεπάρκεια [23]. Για μεγάλο χρονικό διάστημα, η βουσουλφάνη ήταν διαθέσιμη μόνο για λήψη από το στόμα [24], αλλά έχει αναφερθεί μεγάλη μεταβλητότητα βιοδιαθεσιμότητας εντός και μεταξύ των ασθενών τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά [25].

Σημαντικές παρενέργειες έχουν περιγράψει κατά τη διάρκεια αυτών των θεραπειών, με την ηπατική φλεβοαποφρακτική νόσο να είναι ο πιο σοβαρός και συχνός τραυματισμός υψηλού κινδύνου [26]. Η τοξικότητα του ήπατος έχει συσχετιστεί με υψηλή συστηματική έκθεση στη βουσουλφάνη.

Το κύριο μειονέκτημα όλων των υπάρχοντων ενδοφλέβιων ναυοφορέων busulfan είναι το χαμηλό ωφέλιμο φορτίο τους, συνήθως χαμηλότερο από 1% ( $\beta / \beta$ ).



### 2.2.2 5-Fluorouracil

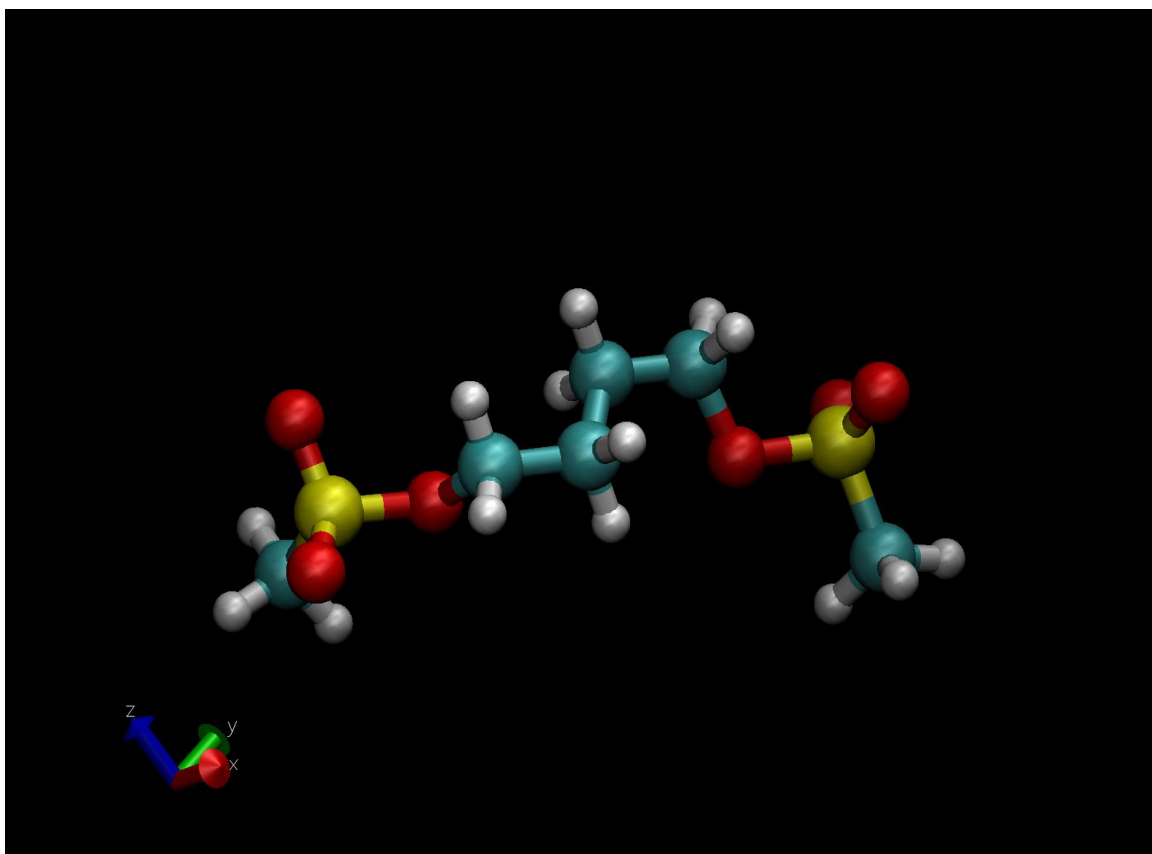
Το μόριο 5-φθοροουρακίλης ( $C_4H_3FN_2O_2$ ) μοριακής μάζας 130,1 g είναι σχετικά μικρό. Έχει την ικανότητα να σχηματίζει κρυστάλλους ή άλατα μετά από συνδυασμό με άλλα μόρια, που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τις βιολογικές ιδιότητες. Η 5-φθοροουρακίλη (5-FU) είναι ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία διαφόρων ειδών όγκου, όπως καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου και του κεφαλιού και του λαιμού. Έχει ένα ευρύ φάσμα δραστηριότητας ενάντια σε διάφορους τύπους καρκίνου και δρα προκαλώντας το φαινόμενο της απόπτωσης στα καρκινικά κύτταρα. Η κύρια πρόκληση της χρήσης του 5-FU είναι ο σύντομος βιολογικός χρόνος ημιζωής του, η χαμηλή επιλεκτικότητα και οι τοξικές παρενέργειες στον μυελό των οστών και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Προκειμένου να μειωθούν αυτοί οι περιορισμοί, τα συστήματα διανομής φαρμάκων έχουν ληφθεί υπόψη για την ελεγχόμενη απελευθέρωση του φαρμάκου 5-FU στο σημείο στόχευσης [20].

Η βιβλιογραφία δείχνει ότι τα μεσοπορώδη νανοσωματίδια διοξειδίου του πυριτίου, νανοπηκτές, νανοσωματίδια χιτοζάνης, μαγνητικά νανοσωματίδια, μεταλλικά-οργανικά πλαίσια (MOFs) (με άλλα βιοσυμβατά μέταλλα εκτός από σίδηρο) [20] έχουν χρησιμοποιηθεί ως δυνητικά συστήματα για παράδοση φαρμάκων 5-FU.

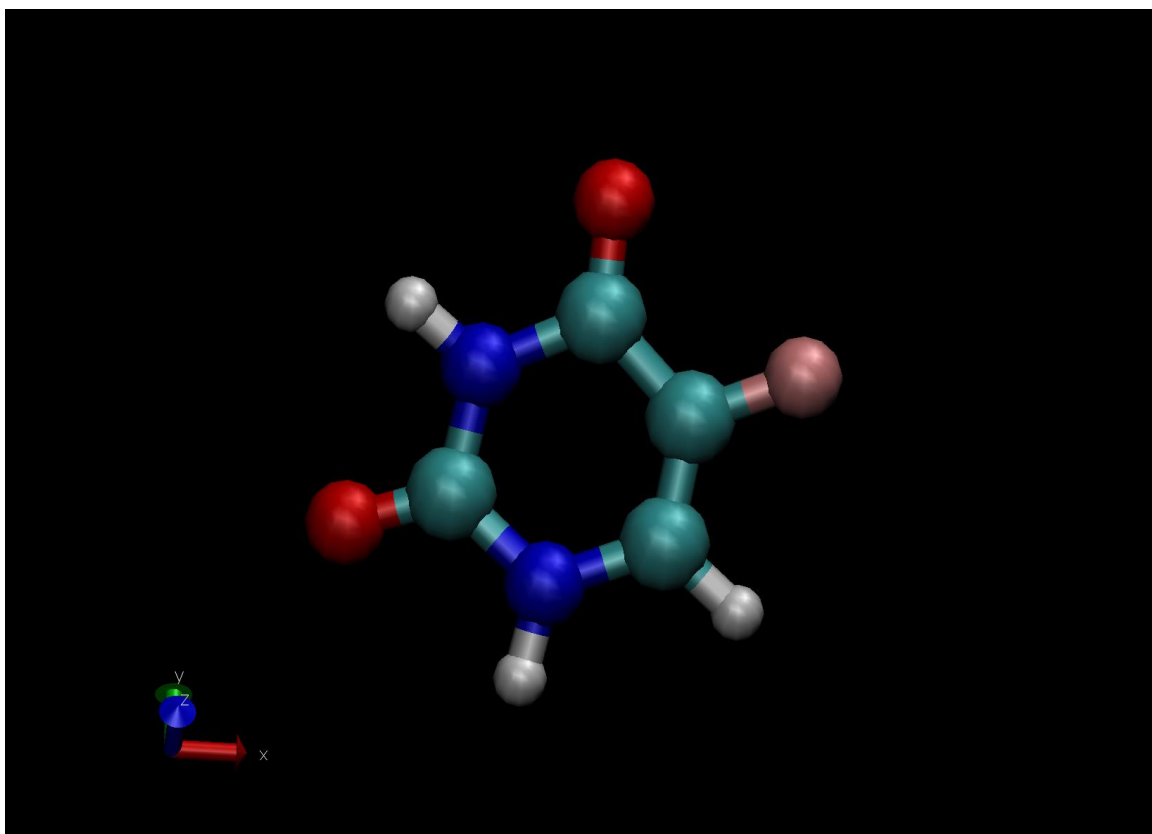
### 2.2.3 Δομή μορίων φαρμάκων

Τα μόρια των Busulfan και 5-Fluorouracil φαίνονται στις Εικόνες 9 και 10 αντίστοιχα. Όπως φαίνεται στην εικόνα 9, το μόριο του Busulfan αποτελείται από 28 άτομα συνολικά σε ένα μεγάλο μόριο με τη μορφή αλυσίδας. Με κίτρινο χρώμα αναπαρίστανται τα 2 άτομα θείου S, με κόκκινο χρώμα τα 6 άτομα οξυγόνου O, ενώ με γαλάζιο και άσπρο χρώμα αναπαρίστανται τα 6 άτομα άνθρακα C και τα 14 άτομα υδρογόνου H αντίστοιχα. Το μόριο αυτό παρουσιάζει έναν άξονα συμμετρίας ως προς το κέντρο της αλυσίδας.

Από την άλλη, στην εικόνα 10, το μόριο του 5-Fluorouracil αποτελείται από μόλις 12 άτομα, με το μόριο να εμπεριέχει έναν αρωματικό δακτύλιο και το μοναδικό μόριο φθορίου F εμφανίζεται με ροζ χρώμα, ενώ τα 4 άτομα άνθρακα C, 3 άτομα υδρογόνου H και 2 άτομα οξυγόνου O αναπαρίστανται με γαλάζιο, άσπρο και κόκκινο χρώμα αντίστοιχα. Τέλος, με σκούρο μπλε χρώμα απεικονίζονται τα 2 άτομα αζώτου N.



Εικόνα 9. Μόριο Busulfan



Εικόνα 10. Μόριο 5-Fluorouracil

### 3. Υπολογιστικό Μέρος

#### 3.1 Μέθοδος Monte Carlo

Μια αρχική προσέγγιση της μεθόδου είναι ο υπολογισμός πολυδιάστατων ολοκληρωμάτων. Έστω το ολοκλήρωμα

$$\int_a^b h(x) dx \quad (3.2.1.1\alpha)$$

Εάν ήταν εφικτό να αποσυντεθεί το  $h(x)$  σε μια συνάρτηση  $f(x)$  και μια συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας  $p(x)$  που ορίζεται στο διάστημα  $(a, b)$ , τότε :

$$\int_a^b h(x) dx = \int_a^b f(x)p(x) dx = E_{p(x)}[f(x)] \quad (3.2.1.1\beta)$$

έτσι ώστε το ολοκλήρωμα μπορεί να εκφραστεί ως η προσδοκία του  $f(x)$  έναντι της πυκνότητας  $p(x)$ . Έτσι, εάν σχεδιάσουμε έναν μεγάλο αριθμό  $x_1, \dots, x_n$  τυχαίων μεταβλητών από την πυκνότητα  $p(x)$ , τότε :

$$\int_a^b h(x) dx = E_{p(x)}[f(x)] \approx \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f(x_i) \quad (3.2.1.1\gamma)$$

Αυτό αναφέρεται ως Ολοκλήρωση Monte Carlo.

#### 3.1.1. Importance Sampling

Υποθέτοντας ότι η πυκνότητα  $p(x)$  προσεγγίζει περίπου την πυκνότητα (ενδιαφέροντος)  $q(x)$ , τότε :

$$\begin{aligned} \int f(x)q(x) dx & \\ &= \int f(x) \left( \frac{q(x)}{p(x)} \right) p(x) dx \\ &= E_{p(x)} \left[ f(x) \left( \frac{q(x)}{p(x)} \right) \right] \end{aligned} \quad (3.2.1.2\alpha)$$

Αυτό αποτελεί τη βάση για τη μέθοδο του importance sampling, με:

$$\int f(x)q(x) dx \approx \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f(x_i) \left( \frac{q(x_i)}{p(x_i)} \right) \quad (3.2.1.2\beta)$$

όπου το  $x_i$  αντλείται από την κατανομή που δίνεται από το  $p(x)$ .

### 3.1.2. Ο Αλγόριθμος Metropolis Monte Carlo

Ο αλγόριθμος Metropolis Monte Carlo αποτελεί έναν ιδιοφυή αλγόριθμο για τη δειγματοληψία σε έναν πολυδιάστατο χώρο σύμφωνα με μια (μη ομοιόμορφη) κατανομή πιθανότητας και για τον υπολογισμό μέσων τιμών ανάλογα με την κατανομή αυτή.

Έστω μια δεδομένη κατανομή πιθανότητας σε έναν πολυδιάστατο χώρο. Η κατανομή καθορίζεται από τις πιθανότητες  $\Pi_m$  του να βρίσκεται κανείς σε κάθε σημείο  $m$  του πολυδιάστατου χώρου. Ο πολυδιάστατος αυτός χώρος καταστάσεων μπορεί να είναι διακριτός ή συνεχής. Στην τελευταία περίπτωση,

$$\Pi_m = \rho(\mathbf{r}_m) d^{3N} r \quad (3.2.1.3\alpha)$$

όπου  $\rho(\mathbf{r}_m)$  είναι η πυκνότητα πιθανότητας στο σημείο  $\mathbf{r}_m$  και  $d^{3N} r$  είναι ένας στοιχειώδης όγκος στον πολυδιάστατο χώρο με κέντρο το  $\mathbf{r}_m$ . Αναζητείται μια επαρκής αριθμητική διαδικασία για τη δειγματοληψία του πολυδιάστατου χώρου καταστάσεων σύμφωνα με τη δεδομένη κατανομή πιθανότητας. Με την έννοια *δειγματοληψία* εννοείται η επιλογή ενός πεπερασμένου συνόλου σημείων (καταστάσεων),  $m_1, m_2, \dots, m_t, \dots, m_\tau$  δοκιμές, (όπου η κάθε κατάσταση μπορεί να εμφανίζεται περισσότερες από μία φορές στην ακολουθία), με τέτοιο τρόπο ώστε η πιθανότητα να βρεθεί κάθε κατάσταση  $m_t$  στην ακολουθία ισούται με την προδιαγεγραμμένη  $\Pi_{m_t}$ .

### 3.1.3. Ο Αλγόριθμος Metropolis Monte Carlo στο Μέγα Κανονικό Σύνολο

Η εφαρμογή του αλγόριθμου Metropolis Monte Carlo στο Μέγα Κανονικό στατιστικό σύνολο, όπου το σύστημα περιγράφεται από σταθερό χημικό δυναμικό  $\mu$ , όγκο  $V$  και θερμοκρασία  $T$ , είναι ιδιαίτερα πολύτιμη για τη μελέτη φαινομένων ρόφησης σε πόρους και επιφάνειες. Ο πρώτος αλγόριθμος Monte Carlo στο Μέγα Κανονικό σύνολο (Grand Canonical Monte Carlo - GCMC), με τη μορφή που εφαρμόζεται σήμερα, προτάθηκε από τους Norman και Filinov.

Στην περίπτωση του GCMC αλγόριθμου, ο χώρος καταστάσεων περιλαμβάνει και τον αριθμό των σωματιδίων  $N$  που υπάρχουν στο σύστημα και τις συντεταγμένες  $r^N$  των σωματιδίων αυτών. Η πιθανότητα μιας δεδομένης μικροκατάστασης  $m$  στο Μέγα Κανονικό σύνολο δίνεται από την εξίσωση:

$$\rho_m^{\mu VT} = \frac{1}{N!} \frac{\exp(\mu\beta N)}{\Lambda^{3N}} \exp(-\beta U_m) \frac{1}{\Xi(\mu, V, T)} \quad (3.2.1.5\alpha)$$

όπου  $\Lambda = h^2 / (2\pi m k_B T)$  είναι το θερμικό μήκος κύματος ενός μορίου μάζας  $m$ .

Ο λόγος των πιθανοτήτων των καταστάσεων που εισέρχεται στο κριτήριο επιλογής του αλγόριθμου Metropolis γίνεται:

$$\begin{aligned} \frac{\Pi_n}{\Pi_m} &= \frac{\rho_n^{\mu VT}}{\rho_m^{\mu VT}} = \frac{\exp[-\beta(U_n - N_n\mu) - \ln N_n! - 3N_n \ln \Lambda + N_n \ln V]}{\exp[-\beta(U_m - N_m\mu) - \ln N_m! - 3N_m \ln \Lambda + N_m \ln V]} \\ &= \exp \left[ -\beta(U_n - U_m) + \beta\mu(N_n - N_m) - \ln \frac{N_n!}{N_m!} - 3(N_n - N_m) \ln \Lambda + (N_n - N_m) \ln V \right] \end{aligned} \quad (3.2.1.5\beta)$$

Συγκεκριμένα, αν  $N_n - N_m = 1$  (δημιουργία ενός μορίου),

$$\begin{aligned} \frac{\rho_n^{\mu VT}}{\rho_m^{\mu VT}} &= \exp[-\beta(U_n - U_m) + \beta\mu - \ln(N_m + 1) - 3 \ln \Lambda + \ln V] \Rightarrow \\ \frac{\rho_n^{\mu VT}}{\rho_m^{\mu VT}} &= \exp \left[ -\beta(U_n - U_m) + \ln \left( \frac{\beta f V}{N_m + 1} \right) \right] \end{aligned} \quad (3.2.1.5\gamma)$$

όπου  $f = \exp(\beta\mu) / (\beta\Lambda^3)$  είναι η τάση διαφυγής (πηκτικότητα).

Αν  $N_n + N_m = 1$  (καταστροφή ενός μορίου),

$$\frac{\rho_n^{\mu VT}}{\rho_m^{\mu VT}} = \exp[-\beta(U_n - U_m) + \beta\mu - \ln N_m - 3 \ln \Lambda + \ln V] \Rightarrow$$

$$\frac{\rho_n^{\mu VT}}{\rho_m^{\mu VT}} = \exp \left[ -\beta(U_n - U_m) + \ln \left( \frac{N_m}{\beta f V} \right) \right] \quad (3.2.1.5\delta)$$

Αν  $N_n = N_m$  (μετακίνηση ενός μορίου),

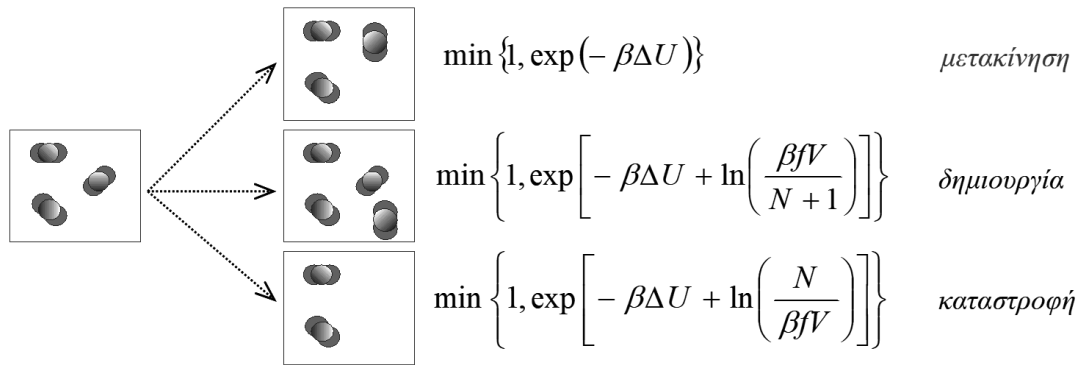
$$\frac{\rho_n^{\mu VT}}{\rho_m^{\mu VT}} = \exp \left[ -\beta(U_n - U_m) \right] \quad (3.2.1.5\epsilon)$$

προκύπτει το κριτήριο επιλογής που ισχύει και για τη μετακίνηση στο κανονικό σύνολο.

Στην πράξη, ο αλγόριθμος GCMC επιχειρεί τρεις τύπους κινήσεων:

- (α) μετακίνηση (μεταφορά ή/και περιστροφή) ενός τυχαία επιλεγμένου μορίου κατά ένα τυχαίο διάνυσμα
- (β) δημιουργία ενός νέου μορίου σε μία τυχαία επιλεγμένη θέση στο κουτί της προσομοίωσης
- (γ) καταστροφή ενός τυχαία επιλεγμένου μορίου

Η δημιουργία και η καταστροφή ενός μορίου επιχειρούνται με την ίδια συχνότητα, ώστε να εξασφαλιστεί η μικροσκοπική αντιστρεπτότητα. Οι τρεις τύποι των κινήσεων απεικονίζονται στην εικόνα 11, μαζί με τα αντίστοιχα κριτήρια επιλογής.



Εικόνα 11. Οι τύποι κινήσεων και τα αντίστοιχα κριτήρια επιλογής στον αλγόριθμο Metropolis Monte Carlo στο Μέγα Κανονικό σύνολο.

Το  $\langle N \rangle$  είναι ο μέσος όρος των τιμών του  $N$  στο χώρο των φάσεων, ο οποίος στο Μέγα Κανονικό Σύνολο δίνεται από την εξίσωση:

$$\langle N \rangle = \frac{\sum_{N=0}^{\infty} N \exp(\beta\mu N) Q(N, V, T)}{\sum_{N=0}^{\infty} \exp(\beta\mu N) Q(N, V, T)} = \frac{\sum_{N=0}^{\infty} N \exp(\beta\mu N) Q(N, V, T)}{\Xi(\mu, V, T)} \quad (3.2.1.5\sigma\tau)$$

όπου  $\Xi(\mu, V, T)$  η συνάρτηση μερισμού του Μέγα Κανονικού συνόλου και  $Q(N, V, T)$  η συνάρτηση μερισμού του Κανονικού Συνόλου, οι οποίες συνδέονται με τη σχέση:

$$\Xi(\mu, V, T) = \sum_{N=0}^{\infty} \exp(\beta\mu N) Q(N, V, T) \quad (3.2.1.5\zeta)$$

Το  $\langle N \rangle$  στον αλγόριθμο GCMC υπολογίζεται ως ο αριθμητικός μέσος όρος των απεικονίσεων του συστήματος, δεδομένου ότι η συχνότητα της δειγματοληψίας κάθε μικροκατάστασης είναι ανάλογη της πυκνότητας πιθανότητας της συγκεκριμένης μικροκατάστασης, δηλαδή ακολουθείται η μέθοδος της δειγματοληψίας σπουδαιότητας. Προκύπτει:

$$\langle N \rangle = \frac{1}{\tau_{\text{δοκιμές}}} \sum_{m=1}^{\tau_{\text{δοκιμές}}} N(m)$$

Ο αλγόριθμος Grand Canonical Monte Carlo που χρησιμοποιήθηκε για την παρούσα διπλωματική εργασία ήταν ο Cassandra v1.2. Πρόκειται για έναν ανοιχτό κώδικα [27].

## 3.2 Μοριακή Δυναμική (Molecular Dynamics)

### 3.2.1. Μέθοδος Μοριακής Δυναμικής

Η κλασική μοριακή δυναμική (MD) είναι ένα υπολογιστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται για την προσομοίωση δυναμικών ιδιοτήτων μοριακών συστημάτων [1, 2]. Συγκεκριμένα, για κάθε ένα από τα  $N$  σωματίδια επιλύονται οι εξισώσεις κίνησης του Newton για να υπολογιστεί η χωροχρονική εξέλιξη του συστήματος.

### 3.2.2. Εξισώσεις κίνησης Μοριακής Δυναμικής

Σε μια προσομοίωση MD το σύνολο των συζευγμένων διαφορικών εξισώσεων (εξισώσεις Newton) που δίδονται από την αναφορά [28]:

$$m_i \frac{d\vec{u}_i}{dt} = \sum_j F_{3}(\vec{r}_i, \vec{r}_j) + \sum_j \sum_k F_{3}(\vec{r}_i, \vec{r}_j, \vec{r}_k) + \dots \quad (3.3.2\alpha)$$

$$\frac{d\vec{r}_i}{dt} = \vec{u}_i \quad (3.3.2\beta)$$

όπου το  $m_i$  είναι η μάζα του ατόμου  $i$ , το  $\vec{r}_i$  και το  $\vec{u}_i$  είναι η θέση και η ταχύτητά του, το  $\vec{F}_2$  είναι η δύναμη που περιγράφει αλληλεπιδράσεις μεταξύ ατόμων, το  $\vec{F}_3$  περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις τριών σωμάτων και μπορούν να προστεθούν πολλές αλληλεπιδράσεις σώματος.

### 3.2.3 Περιγραφή πεδίου δυνάμεων

Οι δυνάμεις που αναπτύσσονται στο σύστημα Mil-100(Fe) - φαρμάκου και νερού είναι:

#### **Δυνάμεις Coulomb**

Τα φορτισμένα άτομα του Mil-100(Fe), καθώς και του νερού, αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με ηλεκτροστατικές δυνάμεις Coulomb, σύμφωνα με την εξίσωση :

$$|F_E| = k \frac{|q_1 q_2|}{r^2} \quad (3.3.2\gamma)$$

Όπου  $F_E$  είναι η ηλεκτροστατική δύναμη,  $k$  η σταθερά του νόμου Coulomb,  $q_1$  και  $q_2$  τα φορτία των ατόμων και  $r$  η μεταξύ τους απόσταση [29].



### Αλληλεπιδράσεις van der Waals

Η μοντελοποίηση των αλληλεπιδράσεων Van der Waals, μπορεί να πραγματοποιηθεί με ακρίβεια, κάνοντας χρήση του δυναμικού Lennard –Jones, το οποίο αποδίδει αξιόπιστες ενέργειες δεσμών και μήκη δεσμού και έχει τη μορφή :

$$V^{LJ}(r) = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (3.3.2\delta)$$

Όπου  $r$  είναι η απόσταση μεταξύ των δύο ατόμων,  $\varepsilon$  το βάθος φρέατος του δυναμικού και  $\sigma$  η απόσταση στην οποία το διαμοριακό δυναμικό μεταξύ των δύο σωματιδίων είναι μηδέν (διάμετρος σκληρής σφαίρας). [30].

Για την παραμετροποίηση της εξίσωσης της δυναμικής ενέργειας χρησιμοποιήθηκε το πεδίο δυνάμεων Dreiding [37].

#### 3.2.4 Αλγόριθμος MD - LAMMPS

Ο αλγόριθμος μοριακής δυναμικής που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διπλωματική εργασία προέρχεται από τον κώδικα LAMMPS 2001, ο οποίος είναι ανοιχτός και ευέλικτος σε αλλαγές κώδικα.

Οι εξισώσεις κίνησης που ενσωματώνονται στον εν λόγω αλγόριθμο περιγράφονται με ακρίβεια από τους Melchionna et al [31], ως εξής:

$$\zeta_{\alpha}' = V_{Ta}^2 * \left( \frac{T(t)}{T_{ext}} - 1 \right) \quad (3.3.4\alpha)$$

$$\mathbf{r}_{ai}' = \frac{\mathbf{p}_{ai}}{m_{ai}} \quad (3.3.4\beta)$$

$$\mathbf{p}_{ai}' = \mathbf{F}_{ai} - \zeta_{\alpha} * \mathbf{p}_{ai} \quad (3.3.4\gamma)$$

$$T(t) = \frac{2 * E_{kin}}{3 * k_B} \quad (3.3.4\delta)$$

Οπού :

- $V_{TA}$  : συχνότητα θερμοστάτη
- $\zeta_{\alpha}$  : συντελεστής τριβής
- $\mathbf{p}_{ai}$  : ορμή σωματιδίου  $i$
- $\mathbf{r}_{ai}$  : διάνυσμα θέσης σωματιδίου  $i$

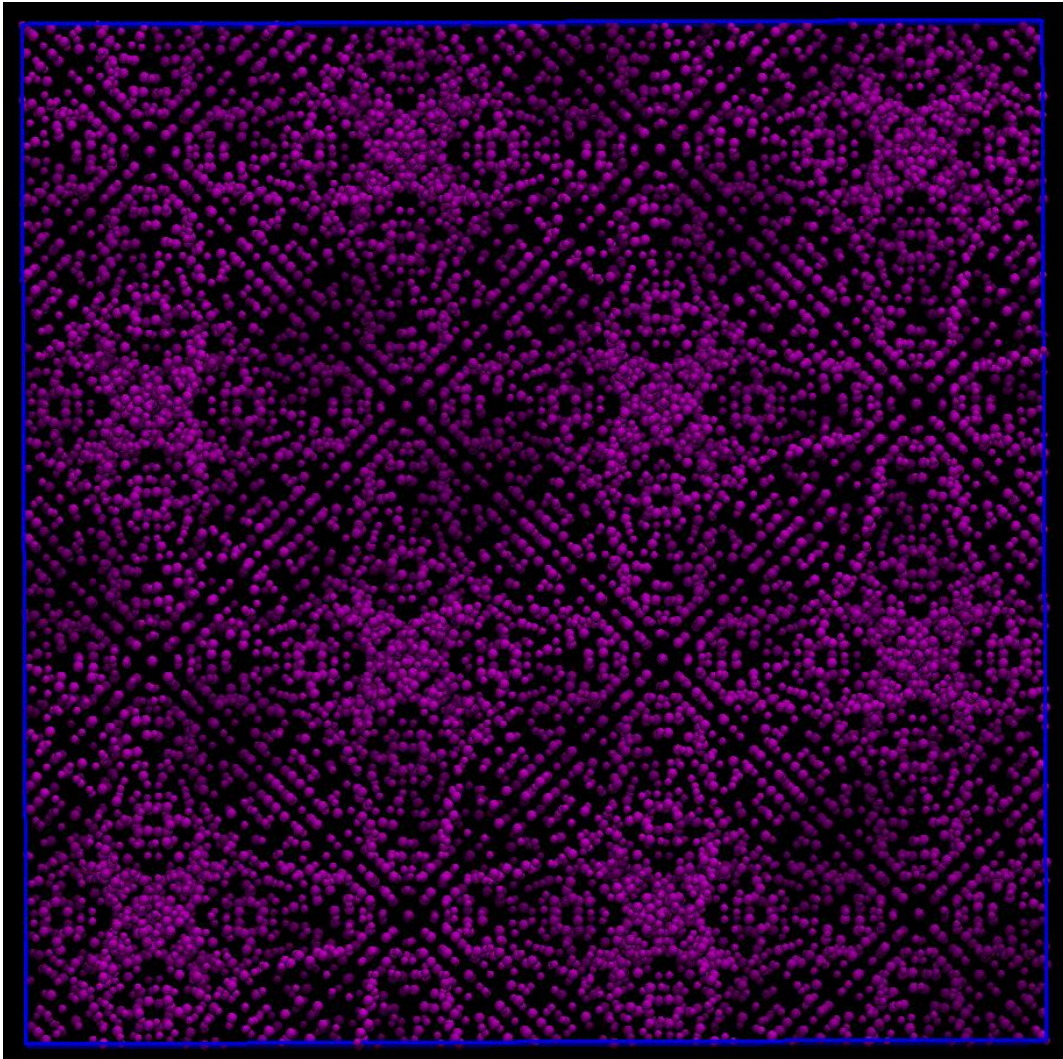
- $T(t)$  ,  $T_{ext}$  : Θερμοκρασία στιγμής  $t$  και θερμοκρασία στόχου αντίστοιχα
- $k_B$  : σταθερά Boltzmann

### 3.3 «Χάρτες» αλληλεπιδράσεων

Ο τεράστιος όγκος υπολογισμών που απαιτείται τόσο κατά τη χρήση του αλγορίθμου LAMMPS όσο και του αλγορίθμου Cassandra οδήγησε στη χρήση προϋπολογισμένων χαρτών (Maps) δυνάμεων, οι οποίοι ελαττώνουν σημαντικά τον υπολογιστικό χρόνο.

Κάθε σημείο πάνω στο πλέγμα αντιστοιχεί σε μια τιμή ενέργειας, όσον αφορά τις ηλεκτροστατικές και τις van der Waals αλληλεπιδράσεις. Κατά τον υπολογισμό γίνεται κάθε φορά παρεμβολή (interpolation) με βάση τις γνωστές γειτονικές τιμές στο πλέγμα, κάνοντας την υπολογιστική διαδικασία πολύ πιο σύντομη.

Κατά τις προσομοιώσεις ο κρύσταλλος MIL100-Fe θεωρείται ακίνητος, ενώ τα μόρια νερού και τα φάρμακα κινούνται ελεύθερα στο εσωτερικό του.

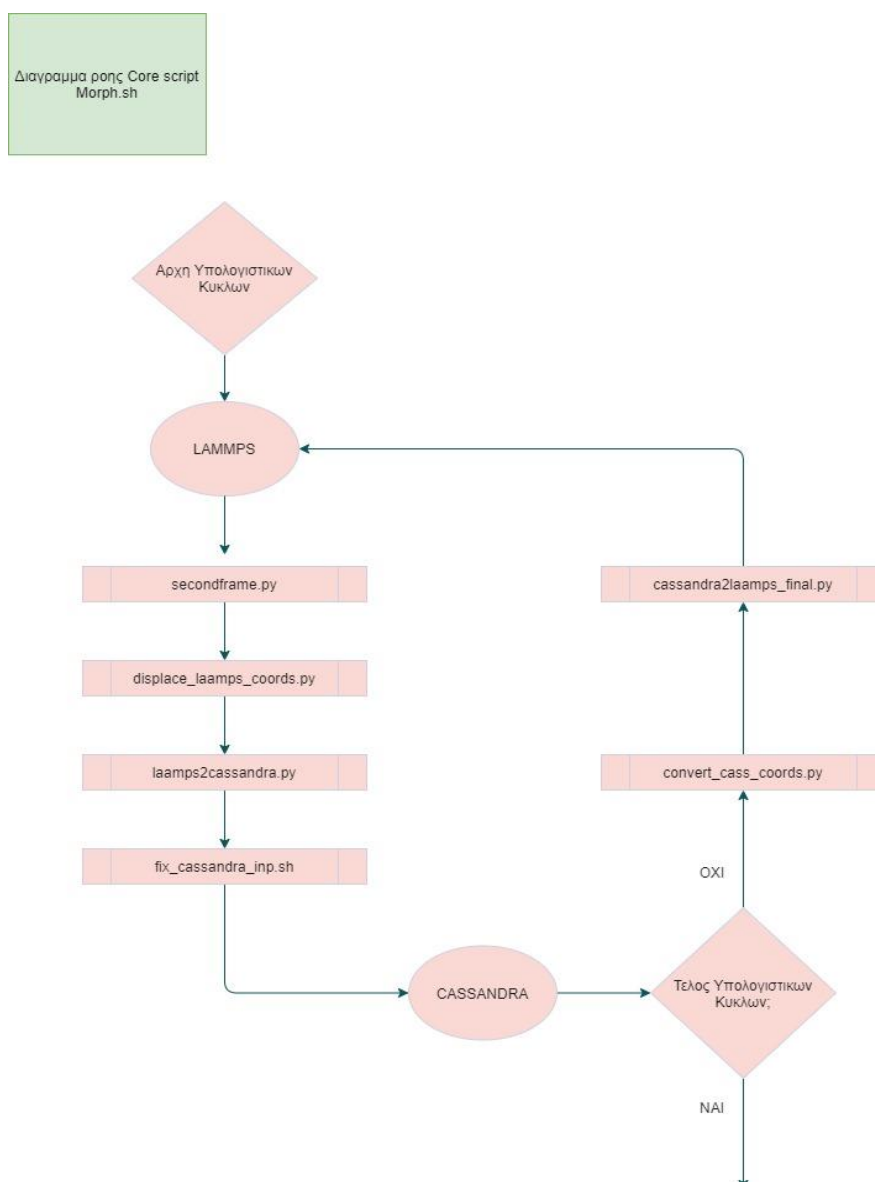


Εικόνα 12. «Χάρτης» MIL-100 .

## 4. Python scripts

### 4.1 Συνοπτική Παρουσίαση

Η χρήση των δυο λογισμικών Cassandra και LAMMPS, στην εργασία αυτή οδήγησε στην ανάγκη να γραφτούν scripts σε Python, με σκοπό την ανταλλαγή της πληροφορίας μεταξύ των δύο λογισμικών, και τη διεκπεραίωση των υπολογισμών. Δημιουργήθηκαν συνολικά 9 scripts, τα οποία και θα αναλυθούν περαιτέρω παρακάτω. Τα scripts παρουσιάζονται στο Παράρτημα I, ενώ συνοπτικά δίνεται το διάγραμμα ροής της διαδικασίας για τη χρήση των scripts:



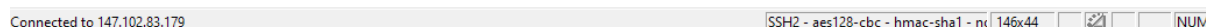
Εικόνα 13. Διάγραμμα ροής Core Script Morph.sh

## 4.2 Scripts

**Κύριο shell script : Morph.sh για το φάρμακο Fluorouracil / Bandito.sh για το φάρμακο Busulfan (Παράρτημα I : Εικόνες 38-40).** Αποτελεί το βασικό script που φορτώνεται στο slot του cluster με την εντολή `qsub -q all.q@compute-0-X.local morph.sh N`, όπου X αριθμός του slot στο cluster και N ο αριθμός των κύκλων του πακέτου LAMMPS-Cassandra που επιθυμεί ο χρήστης.

Από το Morph.sh καλούνται με συγκεκριμένη σειρά τα υπόλοιπα 8 scripts, ενώ παράλληλα δημιουργεί ένα directory στο οποίο αποθηκεύονται όλα τα αποτελέσματα των κύκλων προσομοίωσης. Σημειώνεται πως το βασικό script είτε περιέχει εντολές που ανανεώνουν αυτόματα τις παραμέτρους στα αρχεία εισόδου των αλγορίθμων που αλλάζουν σε κάθε κύκλο, είτε καλεί τα ειδικά διαμορφωμένα scripts για να κάνουν τις συγκεκριμένες αλλαγές, όπως για παράδειγμα την αλλαγή του αριθμού των ατόμων που προστίθενται ή αφαιρούνται, ο αριθμός των δεσμών και των γωνιών που δημιουργούνται κ.ο.κ.

```
[student01@euclides 43]# qstat -f
queueName          qtype resv/used/tot. load_avg arch      states
-----
all.q@compute-0-1.local  BIP  0/0/144      0.01  lx-amd64
-----
all.q@compute-0-2.local  BIP  0/0/144      0.01  lx-amd64
[student01@euclides 43]#
[student01@euclides 43]# qsub -q all.q@compute-0-2.local bandito_43.sh 10
```

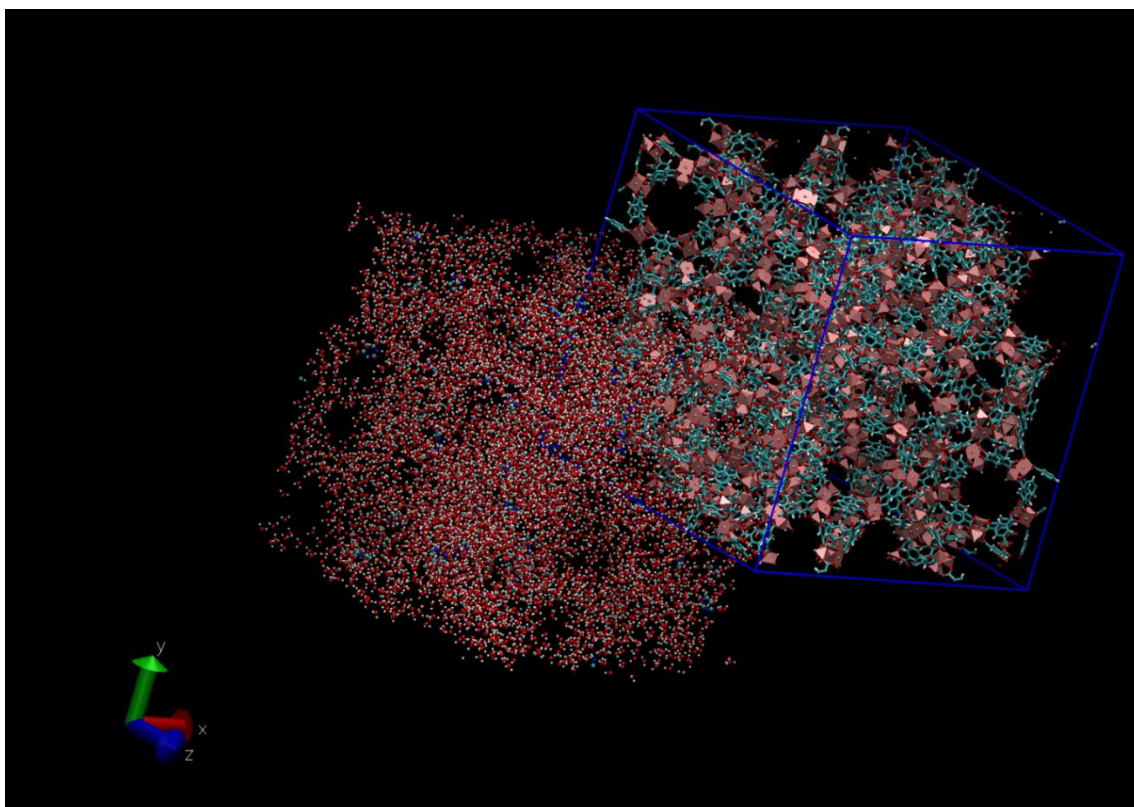


Εικόνα 14. Εντολή `qsub` στο cluster για 10 υπολογιστικούς κύκλους.

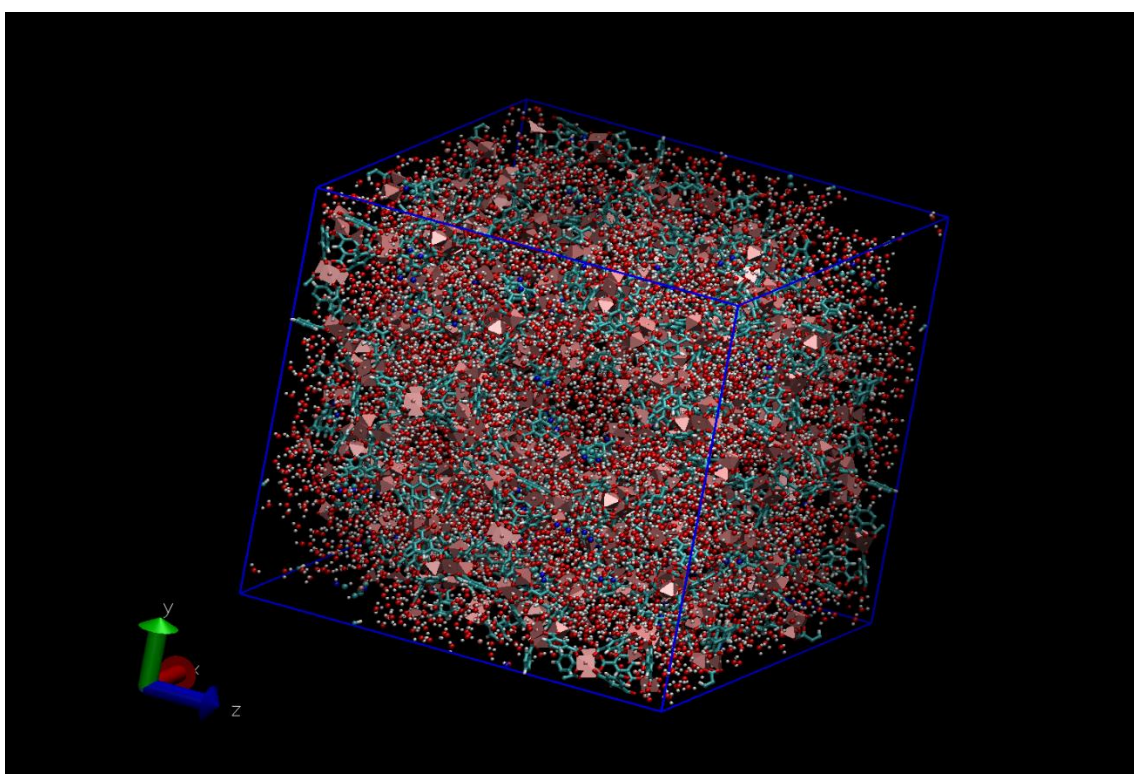
**Script call\_laamps.sh (Παράρτημα I : Εικόνα 41)** : Το script αυτό καλεί την εκκίνηση του αλγορίθμου LAMMPS, ορίζοντας το αρχείο εισόδου σε κάθε περίπτωση, ενώ αποθηκεύει και το αρχείο εξόδου .txt κάθε κύκλου στο directory.

**Script secondframe.py (Παράρτημα I : Εικόνα 42):** Καθώς ολοκληρώνεται η προσομοίωση μοριακής δυναμικής από το λογισμικό LAMMPS, λαμβάνονται οι συντεταγμένες δυο στιγμιότυπων της τροχιάς (frames) του συστήματος, μια πριν την εξισορρόπηση και μια μετά. Για τη συνέχεια των υπολογισμών χρησιμοποιείται το δεύτερο στιγμιότυπο, συνεπώς το script αυτό απομονώνει το ζητούμενο frame.

**Script displace\_laamps\_coords.py (Παράρτημα I : Εικόνες 43-45):** Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το σύστημα που εξετάζεται στην παρούσα διπλωματική εργασία αποτελείται από ένα κυβικό κουτί συγκεκριμένων διαστάσεων. Το LAMMPS ορίζει ως το σημείο (0,0,0) το κέντρο του κουτιού, ενώ το Cassandra ορίζει το σημείο (0,0,0) το ένα άκρο του κουτιού. Συνεπώς το script αυτό λύνει το πρόβλημα των σχετικών συντεταγμένων.



Εικόνα 15. Input για Cassandra χωρίς τη χρήση του `displace_laamps_coords.py`



Εικόνα 16. Input για Cassandra μετά τη χρήση του `displace_laamps_coords.py`

**Script laamps2cassandra.py (Παράρτημα I : Εικόνες 46-47)** : Το script αυτό μετατρέπει το αρχείο εξόδου .xyz που δημιουργήθηκε κατά το τρέξιμο του LAMMPS και το μετατρέπει σε αρχείο εισόδου .xyz για το Cassandra.

**Script fix\_cassandra\_inp.sh (Παράρτημα I : Εικόνα 48)** : Αποτελεί ένα από τα ειδικά scripts που ανανεώνουν τις παραμέτρους για να δημιουργήσουν τα τελικά αρχεία εισόδου.

**Script call\_cassandra.sh (Παράρτημα I : Εικόνα 49)** : Εδώ καλείται το υπολογιστικό πακέτο Cassandra, ορίζοντας το αρχείο εισόδου σε κάθε περίπτωση και αποθηκεύοντας το αρχείο εξόδου .txt κάθε κύκλου στο directory.

**Script convert\_cass\_coords.py (Παράρτημα I : Εικόνα 50)** : Όπως και προηγουμένως, το script αυτό αλλάζει τις συντεταγμένες του αρχείου .xyz προκειμένου να δημιουργηθεί το επόμενο αρχείο input για το LAMMPS. Τα αρχεία συντεταγμένων .xyz αναγράφονται πάντα με την αρχή του κουτιού στο σημείο (0,0,0).

**Script cassandra2laamps\_final.py (Παράρτημα I : Εικόνες 51-61)** : Το τελικό αυτό script περιέχει συνολικά 390 γραμμές κώδικα Python, με σκοπό την μετατροπή του αρχείου εξόδου .xyz του αλγορίθμου Cassandra στο αρχείο εισόδου για τον αλγόριθμο LAMMPS. Ενώ το αρχείο εξόδου .xyz φέρει μόνο τις συντεταγμένες του κάθε ατόμου, το αρχείο εισόδου πρέπει να περιέχει πληροφορίες για τη συνδεσμολογία των ατόμων, όπως π.χ. για τους δεσμούς μεταξύ των ατόμων, τις γωνίες, τις δίεδρες γωνίες κλπ. . Το σύνθετο αυτό script, χρησιμοποιεί συνολικά 3 διαφορετικά αρχεία για να διατηρήσει αφενός το ζητούμενο template, και αφετέρου να διαβάζει και να χρησιμοποιεί παραμέτρους αναλόγως το φάρμακο και το loading που επιθυμεί ο χρήστης.

Όπως γίνεται φανερό στις παρακάτω τέσσερις εικόνες, το αρχείο output από το Cassandra φέρει μόνο τον συνολικό αριθμό των ατόμων του συστημάτων και τις συντεταγμένες κάθε ατόμου στον κρύσταλλο (εικόνα 17), ενώ το αρχείο εισόδου για το LAMMPS έχει δημιουργηθεί με βάση ένα τελείως διαφορετικό template (εικόνες 18-20). Η αλλαγή όλων αυτών των παραμέτρων και η εισαγωγή τους στα σωστά σημεία του LAMMPS input datafile αποτελεί μια χρονοβόρα διαδικασία.

dc_outcassandra@xyz			
1		20992	
2	MC_STEP:	20000000	
3	O	10.71906	42.98106
4	H	9.90207	43.51194
5	H	10.46913	42.22319
6	O	15.29851	43.00923
7	H	15.32456	43.72044
8	H	16.2297	42.80196
9	O	10.71672	7.17923
10	H	10.29388	6.59903
11	H	10.53821	8.13989
12	O	10.87951	2.65613
13	H	10.0899	2.60916
14	H	11.36736	1.78337
15	O	46.61639	43.04119
16	H	45.78968	43.60285
17	H	47.15587	43.19252
18	O	46.74193	38.52773
19	H	47.62494	38.13908
20	H	46.59984	38.39933
21	O	46.6097	7.19609
22	H	46.14171	8.07428
23	H	46.0669	6.5924
24	O	46.65241	2.71724
25	H	47.1939	2.08986
26	H	45.67969	2.56878
27	O	28.66699	33.2967
28	H	29.19152	34.04425
29	H	27.91259	33.04832
30	O	33.22907	28.6254
31	H	33.05252	27.64159
32	H	34.21125	28.78537
33	O	28.73649	68.99685
34	H	29.0317	68.41186
35	H	28.60458	69.93059
36	O	33.20956	64.52311
37	H	32.88654	64.25593
38	H	34.20919	64.54994
39	O	64.57365	28.62562
40	H	64.89714	27.73523
41	H	64.59144	28.64745
42	O	69.19753	28.6519
43	H	69.58293	29.51267
44	H	69.74492	28.31489
45	O	64.51167	64.54909
46	H	64.5014	65.03162
47	H	63.85828	63.79259
48	O	69.12295	64.47667
49	H	69.86288	64.24701
50	H	69.22298	63.94214
51	O	2.62467	46.61653
			2.63847
			2.8636
			2.03584
			7.11035
			7.81284
			6.81049
			38.54706
			37.85094
			38.33433
			42.85693
			43.46873
			42.87394
			38.45872
			38.4259
			37.63043
			42.96778
			42.70467
			43.94927
			2.61337
			2.71216
			2.02949
			7.1488
			7.70842
			7.32707
			25.10175
			25.50921
			25.70937
			25.04237
			25.073
			24.94374
			60.98059
			61.736
			61.31335
			60.95604
			61.86394
			60.95192
			56.42645
			56.74669
			55.42684
			60.94936
			61.28184
			60.18334
			20.61595
			19.74013
			20.58797
			25.17023
			24.53797
			26.00943
			7.07167

Εικόνα 17. Μορφή αρχείου output.xyz από CASSANDRA

```

Busulfan_43.txt
1 BU WITH WATER IN HYDRATED MIL100
2
3 20992 atoms
4 20949 bonds
5 8746 angles
6     2451 dihedrals
7     0 impropers
8
9     11 atom types
10    29 bond types
11    51 angle types
12    57 dihedral types
13
14    0.0000000000000000E+000    71.68700000000000    xlo xhi
15    0.0000000000000000E+000    71.68700000000000    ylo yhi
16    0.0000000000000000E+000    71.68700000000000    zlo zhi
17
18 Masses
19
20 1 195.084 # Pt
21 2 126.904 # I
22 3 35.45 # Cl
23 4 18.998 # F
24 5 14.007 # N
25 6 32.06 # S
26 7 15.999 # O
27 8 12.011 # C
28 9 1.008 # H
29 10 1.008 # Hb
30 11 15.999 # OW
31
32 Bond Coeffs
33
34     1     350.0000000    1.1012000
35     2     350.0000000    1.0972000
36     3     350.0000000    1.0971000
37     4     350.0000000    1.7955000
38     5     700.0000000    1.4421000
39     6     700.0000000    1.4404000
40     7     350.0000000    1.6263000
41     8     350.0000000    1.4737000
42     9     350.0000000    1.0984000
43    10     350.0000000    1.0999000
44    11     350.0000000    1.5201000
45    12     350.0000000    1.1008000
46    13     350.0000000    1.1006000
47    14     350.0000000    1.5444000
48    15     350.0000000    1.1003000
49    16     350.0000000    1.1005000
50    17     350.0000000    1.5198000
51    18     350.0000000    1.0982000
52    19     350.0000000    1.0999000
53    20     350.0000000    1.4788000
54    21     350.0000000    1.6199000
55    22     700.0000000    1.4409000
56    23     700.0000000    1.4430000
57    24     350.0000000    1.7874000
58    25     350.0000000    1.0972000
59    26     350.0000000    1.0972000
60    27     350.0000000    1.1004000
61    28     500.0000000    1.0000000
62    29     0.0000000    1.6332831
63
64 Angle Coeffs
65
66     1     100.0000000    108.8906000
67     2     100.0000000    109.3358000

```

Εικόνα 18. Μορφή αρχείου input.txt για LAMMPS (1)



```

478 Atoms
479
480 1 1 11 -0.8476 10.71906 42.98106 2.63847
481 2 1 10 0.4238 9.90207 43.51194 2.8636
482 3 1 10 0.4238 10.46913 42.22319 2.03584
483 4 2 11 -0.8476 15.29851 43.00923 7.11035
484 5 2 10 0.4238 15.32456 43.72044 7.81284
485 6 2 10 0.4238 16.2297 42.80196 6.81049
486 7 3 11 -0.8476 10.71672 7.17923 38.54706
487 8 3 10 0.4238 10.29388 6.59903 37.85094
488 9 3 10 0.4238 10.53821 8.13989 38.33433
489 10 4 11 -0.8476 10.87951 2.65613 42.85693
490 11 4 10 0.4238 10.0899 2.60916 43.46873
491 12 4 10 0.4238 11.36736 1.78337 42.87394
492 13 5 11 -0.8476 46.61639 43.04119 38.45872
493 14 5 10 0.4238 45.78968 43.60285 38.4259
494 15 5 10 0.4238 47.15587 43.19252 37.63043
495 16 6 11 -0.8476 46.74193 38.52773 42.96778
496 17 6 10 0.4238 47.62494 38.13908 42.70467
497 18 6 10 0.4238 46.59984 38.39933 43.94927
498 19 7 11 -0.8476 46.6097 7.19609 2.61337
499 20 7 10 0.4238 46.14171 8.07428 2.71216
500 21 7 10 0.4238 46.0669 6.5924 2.02949
501 22 8 11 -0.8476 46.65241 2.71724 7.1488
502 23 8 10 0.4238 47.1939 2.08986 7.70842
503 24 8 10 0.4238 45.67969 2.56878 7.32707
504 25 9 11 -0.8476 28.66699 33.2967 25.10175
505 26 9 10 0.4238 29.19152 34.04425 25.50921
506 27 9 10 0.4238 27.91259 33.04832 25.70937
507 28 10 11 -0.8476 33.22907 28.6254 25.04237
508 29 10 10 0.4238 33.05252 27.64159 25.073
509 30 10 10 0.4238 34.21125 28.78537 24.94374
510 31 11 11 -0.8476 28.73649 68.99685 60.98059
511 32 11 10 0.4238 29.0317 68.41186 61.736
512 33 11 10 0.4238 28.60458 69.93059 61.31335
513 34 12 11 -0.8476 33.20956 64.52311 60.95604
514 35 12 10 0.4238 32.88654 64.25593 61.86394
515 36 12 10 0.4238 34.20919 64.54994 60.95192
516 37 13 11 -0.8476 64.57365 28.62562 56.42645
517 38 13 10 0.4238 64.89714 27.73523 56.74669
518 39 13 10 0.4238 64.59144 28.64745 55.42684
519 40 14 11 -0.8476 69.19753 28.6519 60.94936
520 41 14 10 0.4238 69.58293 29.51267 61.28184

```

Εικόνα 19. Μορφή αρχείου input.txt για LAMMPS (2)

```

51174 Dihedrals
51175
51176 1 1 1633 1634 1646
51177 2 2 1643 1633 1634 1647
51178 3 3 1643 1633 1634 1635
51179 4 4 1644 1633 1634 1646
51180 5 5 1644 1633 1634 1647
51181 6 6 1644 1633 1634 1635
51182 7 7 1645 1633 1634 1646
51183 8 8 1645 1633 1634 1647
51184 9 9 1645 1633 1634 1635
51185 10 10 1633 1634 1635 1636
51186 11 11 1646 1634 1635 1636
51187 12 12 1647 1634 1635 1636
51188 13 13 1634 1635 1636 1648
51189 14 14 1634 1635 1636 1649
51190 15 15 1634 1635 1636 1637
51191 16 16 1635 1636 1637 1650
51192 17 17 1635 1636 1637 1651
51193 18 18 1635 1636 1637 1638
51194 19 19 1648 1636 1637 1650
51195 20 20 1648 1636 1637 1651
51196 21 21 1648 1636 1637 1638
51197 22 22 1649 1636 1637 1650
51198 23 23 1649 1636 1637 1651
51199 24 24 1649 1636 1637 1638
51200 25 25 1636 1637 1638 1652
51201 26 26 1636 1637 1638 1653
51202 27 27 1636 1637 1638 1639
51203 28 28 1650 1637 1638 1652
51204 29 29 1650 1637 1638 1653
51205 30 30 1650 1637 1638 1639
51206 31 31 1651 1637 1638 1652
51207 32 32 1651 1637 1638 1653
51208 33 33 1651 1637 1638 1639
51209 34 34 1637 1638 1639 1655
51210 35 35 1637 1638 1639 1654
51211 36 36 1637 1638 1639 1640

```

Εικόνα 20. Μορφή αρχείου input.txt για LAMMPS (3)

Απαιτείται λοιπόν από τον χρήστη η δημιουργία ενός αρχείου .csv με συγκεκριμένη μορφή και διάταξη, διαφορετικό για κάθε συγκέντρωση φαρμάκου, στο οποίο θα ορίζονται ο αριθμός των μορίων του συγκεκριμένου φαρμάκου, ο αριθμός των δομικών νερών του κρυστάλλου MIL-100(Fe), ο αριθμός των δεσμών, των γωνιών, των δίδρων και των improperers του συστήματος, καθώς και διάφορα επαναλαμβανόμενα για το αρχείο input του LAMMPS μοτίβα ενεργειών και φορτίων, όπως φαίνεται στις παρακάτω δυο εικόνες.

```
Drug_csv_data_format
1 1η γραμμή : Drug_mols, Drug_atoms_per_mol, Drug_angles_per_mol, fixed_water_mols, Dihedrals_const, Impropers_const, drug_bonds, drug_bonds_per_mol ,improprs_const_dos
2 2η γραμμή : Drug pattern
3 3η γραμμή : Water pattern
4 4η γραμμή : drug energy pattern
5 5η γραμμή : Water energy pattern
6 6η γραμμή : col3 bond pattern drug
7 7η γραμμή : col4 bond pattern drug
8 8η γραμμή : col2 bond pattern water
9 9η γραμμή : two water pattern
10 10η γραμμή : three water pattern
11 11η γραμμή : col3 drug angles pattern
12 12η γραμμή : col4 drug angles pattern
13 13η γραμμή : col5 drug angles pattern
14 14η γραμμή : dihedrals col3 pattern
15 15η γραμμή : dihedrals col4 pattern
16 16η γραμμή : dihedrals col5 pattern
17 17η γραμμή : dihedrals col6 pattern
18 18η γραμμή : improprs col2 pattern
19 19η γραμμή : improprs col3 pattern
20 20η γραμμή : improprs col4 pattern
21 21η γραμμή : improprs col5 pattern
22 22η γραμμή : improprs col6 pattern
```

Εικόνα 21. Drug\_csv\_format.

```
Fluoracile_csv_48.csv
1 48, 12, 18, 544, 24, 24, 576, 12
2 8, 8, 5, 8, 5, 8, 4, 7, 10, 7, 10, 9
3 11, 10, 10
4 0.05097, 0.59287, -0.52542, 0.64783, -0.39380, -0.08980, -0.14499, -0.49112, 0.35012, -0.53177, 0.33782, 0.19730
5 -0.84760, 0.42380, 0.42380
6 1,2,3,4,5,6,1,2,4,3,5,6
7 2,3,4,5,6,1,7,8,9,10,11,12
8 13, 13, 14
9 1, 0, 0
10 2, 2, 1
11 2,2,6,1,1,3,2,2,4,3,3,5,4,4,6,5,5,1
12 1,1,1,2,2,2,3,3,3,4,4,4,5,5,5,6,6,6
13 6,7,7,3,8,8,4,9,9,5,10,10,6,11,11,1,12,12
14 3,8,2,2,3,8,5,12,1,1,4,9,2,2,5,10,3,3,6,11,4,4,1,12
15 2,2,1,1,2,2,6,6,2,2,3,3,3,3,4,4,4,4,5,5,5,5,6,6
16 1,1,6,6,1,1,1,1,3,3,2,2,4,4,3,3,5,5,4,4,6,6,5,5
17 6,6,5,12,7,7,7,7,4,9,8,8,5,10,9,9,6,11,10,10,1,12,11,11
18 1,2,3,4,3,5,1,2,3,4,3,5
19 6,1,2,3,4,5,18,13,14,15,16,17
20 1,2,3,4,5,6,13,14,15,16,17,18
21 2,3,4,5,6,1,14,15,16,17,18,13
22 7,8,9,10,11,12,19,20,21,22,23,24
23
```

Εικόνα 22. 5-Fluorouracil\_48\_csv\_file.

### 4.3 Υπολογιστικοί κύκλοι

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι επτά συγκεντρώσεις φαρμάκων που μελετήθηκαν, τέσσερις για το φάρμακο Busulfan και τρεις για το 5-Fluorouracil.

Πίνακας 2. Συγκεντρώσεις Φαρμάκων προς μελέτη.

Drug Loading	Busulfan (Molecules)	5-Fluorouracil (Molecules)
1st	43	48
2nd	87	96
3rd	130	192
4th	173	

Κάθε υπολογιστικός κύκλος ξεκινάει με τον κρύσταλλο MIL-100(Fe) να έχει στο εσωτερικό του μόνο τα μόρια του φαρμάκου, τα οποία είναι ελεύθερα να κινηθούν και αλλά 544 μόρια νερού, που αποτελούν τα δομικά νερά του κρυστάλλου και είναι ακίνητα.

Κάθε κύκλος ξεκινάει με τον αλγόριθμο μοριακής δυναμικής, για ένα κυβικό κελί προσομοίωσης διαστάσεων **71,687 x 71,687 x 71,687 Å**, και σταθερή θερμοκρασία στους **309,75 K**, ενώ ο αριθμός ατόμων του συστήματος *N* είναι διαφορετικός για κάθε συγκέντρωση φαρμάκου και για κάθε στάδιο του υπολογιστικού κύκλου. Το LAMMPS θα τρέξει συνολικά για **150000 υπολογιστικά βήματα** ανά κύκλο, με τιμή **timestep 0,1 fs**.

Έπειτα ακολουθεί η μετατροπή του αρχείου output του LAMMPS στο αρχείο input για το επόμενο run του CASSANDRA μέσω των αντίστοιχων scripts.

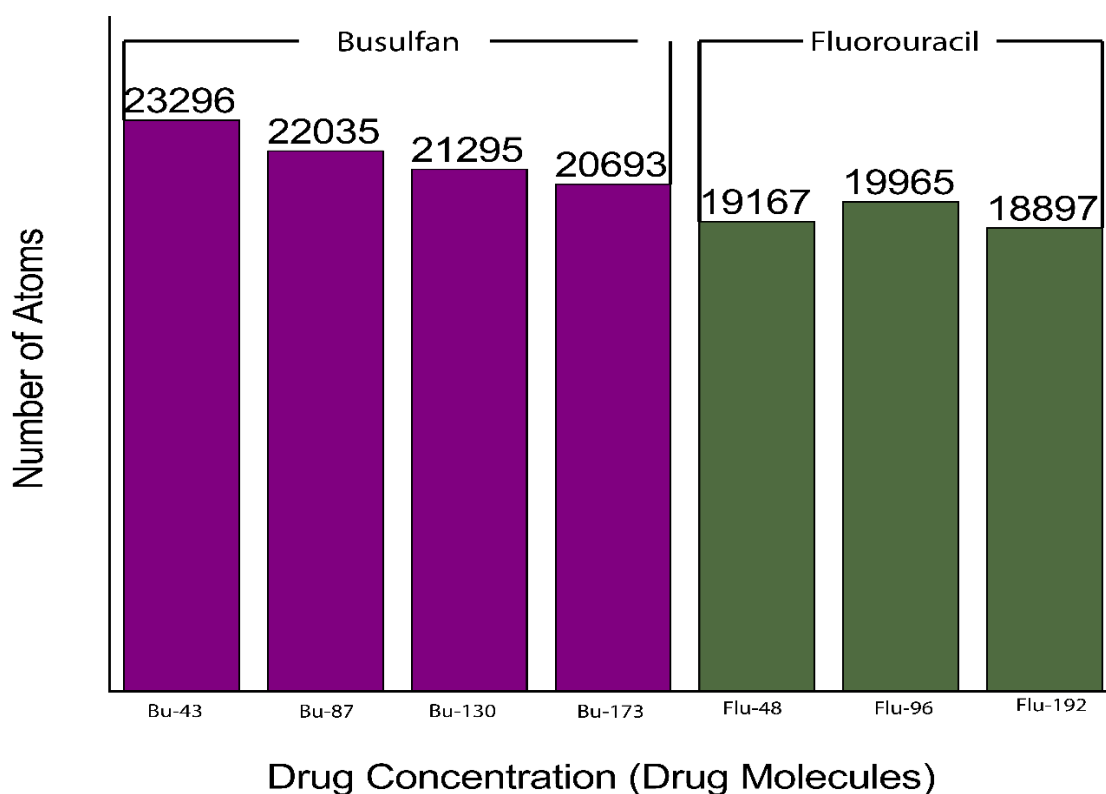
Ο αλγόριθμος GCMC θα δεχθεί σαν πληροφορίες εισόδου πάλι τις διαστάσεις του κυβικού κελιού **71,687 x 71,687 x 71,687 Å** και σταθερή θερμοκρασία στους **309,75 K**, ενώ θα εισαχθεί και η τιμή του χημικού δυναμικού στο εξωτερικό του κρυστάλλου  **$\mu = -49.564335$  kJ/mol**.

Η τιμή χημικού δυναμικού  $\mu_i$  στο εσωτερικό του κρυστάλλου έχει υπολογιστεί με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να είναι σταθερή σε οποιοδήποτε σημείο του διαλύματος, πάρα το γεγονός ότι στο υδατικό διάλυμα περιέχονται και μόρια φαρμάκου [32]. Το CASSANDRA θα τρέξει σε κάθε κύκλο για **2000000 υπολογιστικά βήματα**. Αν δεν είναι αυτός ο τελευταίος υπολογιστικός κύκλος, με το πέρας των βημάτων αυτών ακολουθούν τα δυο scripts που θα δημιουργήσουν το νέο αρχείο input για το LAMMPS και θα ξεκινήσει εκ νέου η υπολογιστική διαδικασία.

## 5. Επεξεργασία και συζήτηση αποτελεσμάτων

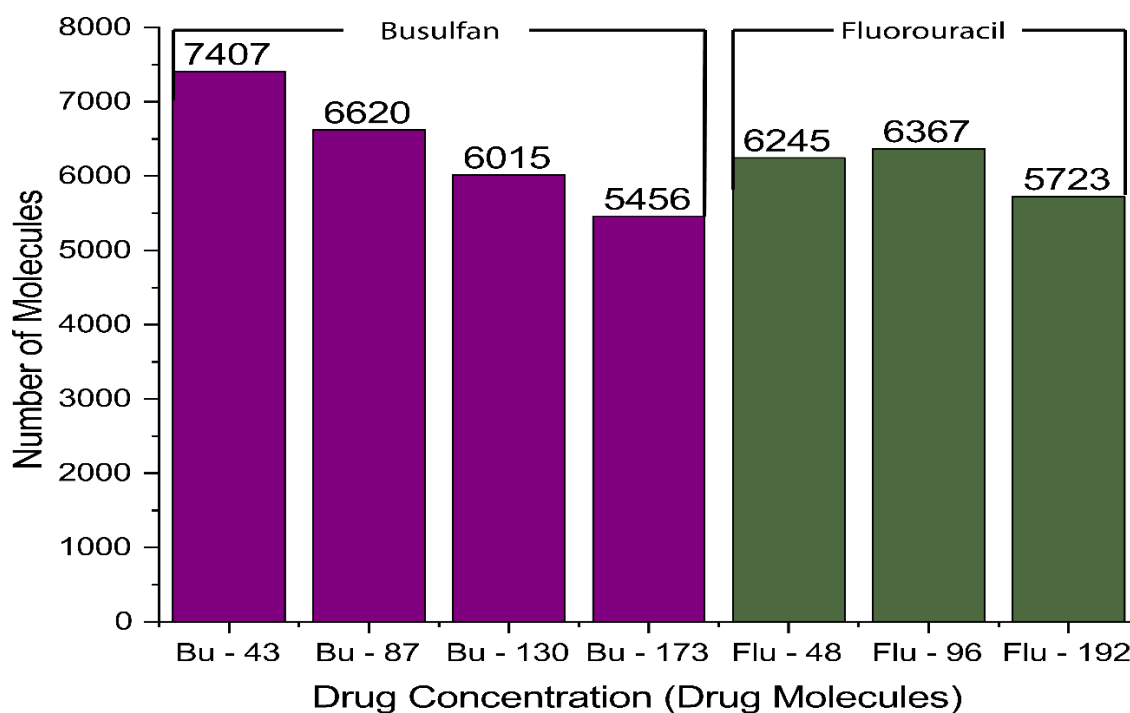
### 5.1 Διαγράμματα $N$ – Drug Concentration

Αρχικά παρουσιάζονται τα διαγράμματα των διαφορετικών συγκεντρώσεων για κάθε φάρμακο ως προς τον τελικό αριθμό των συνολικών ατόμων ή μορίων του συστήματος στα οποία κρίθηκε ότι έφτασαν εν τέλει στην επιθυμητή εξισορρόπηση του χημικού δυναμικού. Όπως είναι φανερό, και για τις επτά συγκεντρώσεις ο αριθμός  $N$  κυμαίνεται σε αρκετές χιλιάδες άτομα, με την παρατήρηση ότι για το φάρμακο Busulfan, και οι τέσσερις συγκεντρώσεις οδήγησαν σε συστήματα με παραπάνω από 20000 άτομα, ενώ καθώς αυξάνεται ο αριθμός των μορίων του φαρμάκου, μειώνεται σταδιακά και ο τελικός αριθμός των συνολικών ατόμων/μορίων.



Διάγραμμα 1. Τελικός αριθμός ατόμων συστήματος ανά συγκέντρωση φαρμάκου.

Αντίθετα, για τις τρεις συγκεντρώσεις του 5-Fluorouracil δεν παρατηρείται η ίδια σταδιακή μείωση. Επιπλέον, ο συνολικός αριθμός των ατόμων δεν ξεπερνάει σε καμία συγκέντρωση τα 20000 άτομα, όπως συνέβη με το Busulfan. Αξίζει να σημειωθεί πως και στα δυο φάρμακα παρατηρείται πως τελικά η μεγαλύτερη συγκέντρωση μορίων σε κάθε περίπτωση οδηγεί στον χαμηλότερο αριθμό συνολικών μορίων στο σύστημα (5456 συνολικά μόρια με 173 μόρια Busulfan στο σύστημα και 5723 συνολικά μόρια συστήματος για 192 μόρια 5-Fluorouracil. Υπενθυμίζεται ότι ένα μόριο Busulfan αποτελείται από 28 άτομα σε μορφή αλυσίδας, ενώ ένα μόριο 5-Fluorouracil αποτελείται από 12 άτομα σε έναν αρωματικό δακτύλιο.



Διάγραμμα 2. Τελικός αριθμός μορίων συστήματος ανά συγκέντρωση φαρμάκου.

## 5.2 Διαγράμματα $N - time$

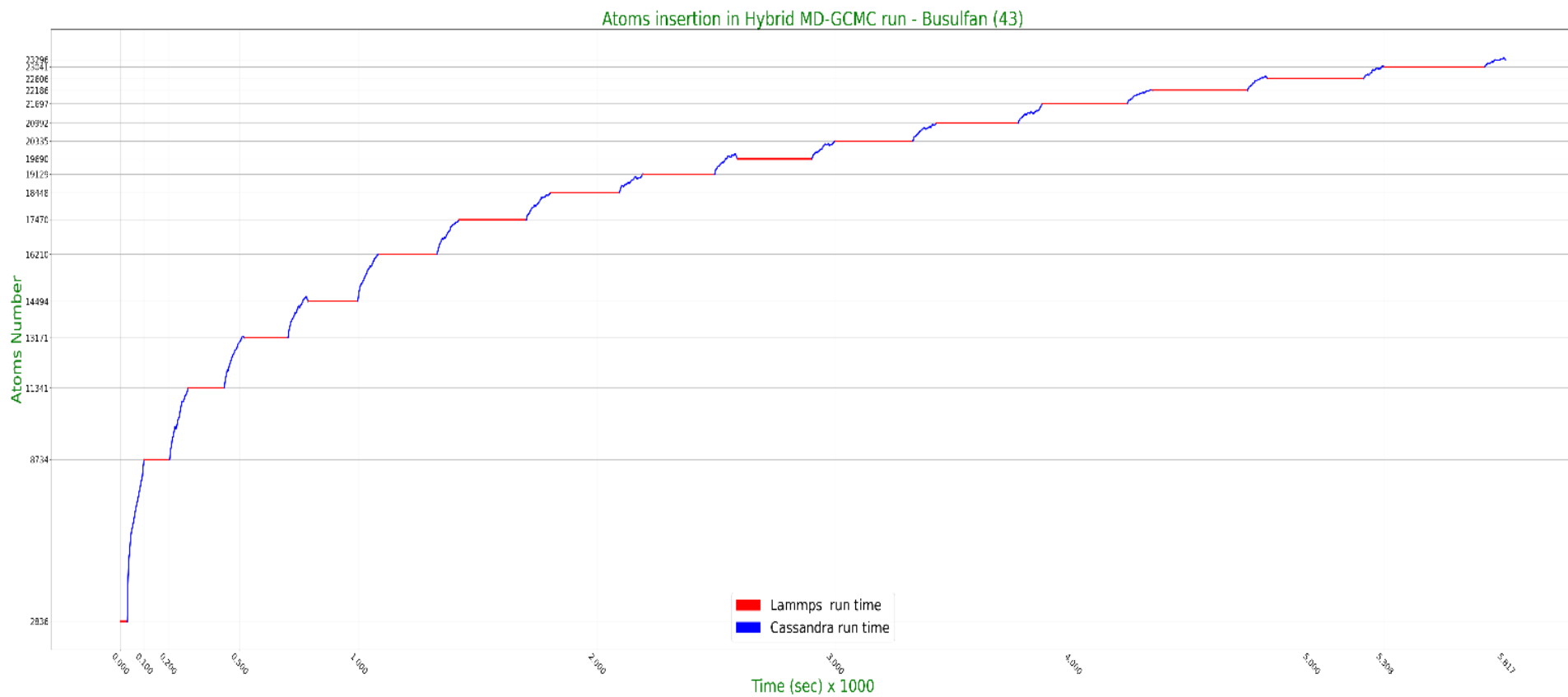
Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα διαγράμματα  $N$  (atoms) –  $t$  (sec) και για τα δυο φάρμακα. Απεικονίζουν τη σταδιακή αύξηση των συνολικών ατόμων του συστήματος μετά από κάθε υπολογιστικό κύκλο. Με κόκκινο χρώμα παρουσιάζονται τα πλατό κατά τα οποία έτρεχε ο αλγόριθμος της μοριακής δυναμικής, οπότε ο αριθμός  $N$  διατηρούνταν σταθερός. Από την άλλη, με μπλε χρώμα παρουσιάζονται οι προσομοιώσεις Grand Canonical Monte Carlo, όπου φαίνεται η αύξηση του αριθμού  $N$ .

Όπως είναι φανερό, όσο ο κρύσταλλος είναι σχετικά «άδειος» το LAMMPS χρειάζεται πολύ λιγότερο χρόνο για να εκτελέσει τα υπολογιστικά βήματα, ενώ συγκρίνοντας τους αρχικούς με τους τελικούς κύκλους φαίνεται πως ο υπολογιστικός χρόνος για τον ίδιο αριθμό βημάτων γίνεται μέχρι και 10 φορές μεγαλύτερος, όταν ο κρύσταλλος είναι πλέον γεμάτος με αρκετές χιλιάδες μόρια νερού.

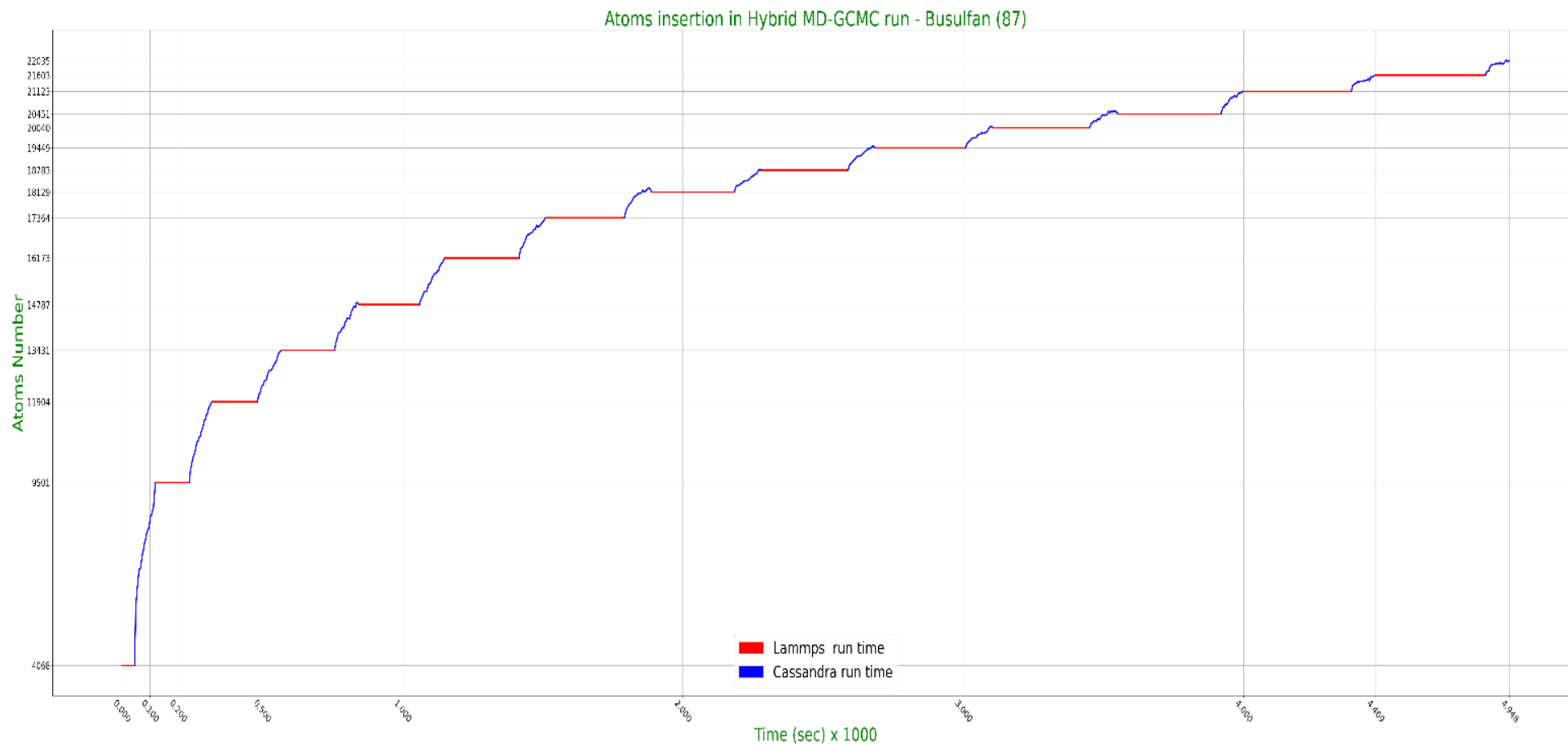
Και στην περίπτωση του Cassandra φαίνεται πως επηρεάζεται ο υπολογιστικός χρόνος καθώς ο κρύσταλλος γεμίζει, ωστόσο σε πολύ μικρότερη κλίμακα. Ωστόσο, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως όσο ο κρύσταλλος περιέχει από καθόλου έως και λίγες χιλιάδες μόρια νερού, κάθε προσομοίωση GCMC προσθέτει απότομα από εκατοντάδες έως και χιλιάδες μόρια νερού ανά υπολογιστικό κύκλο, ενώ στους τελικούς κύκλους φαίνεται πως η πιθανότητα να προστεθεί ένα μόριο νερού στο σύστημα είναι περίπου ίση με την πιθανότητα να αφαιρεθεί ένα ήδη υπάρχον από αυτό, γεγονός που σηματοδοτεί και την τελική εξισορρόπηση του συστήματος.

Τα διαγράμματα 3-6 αφορούν τις τέσσερις συγκεντρώσεις του φαρμάκου Busulfan και τα διάγραμμα 8-10 αφορούν τις υπόλοιπες τρεις συγκεντρώσεις του φαρμάκου 5-Fluorouracil, με αύξουσα σειρά.

### 5.2.1. Διαγράμματα N – t για το Busulfan

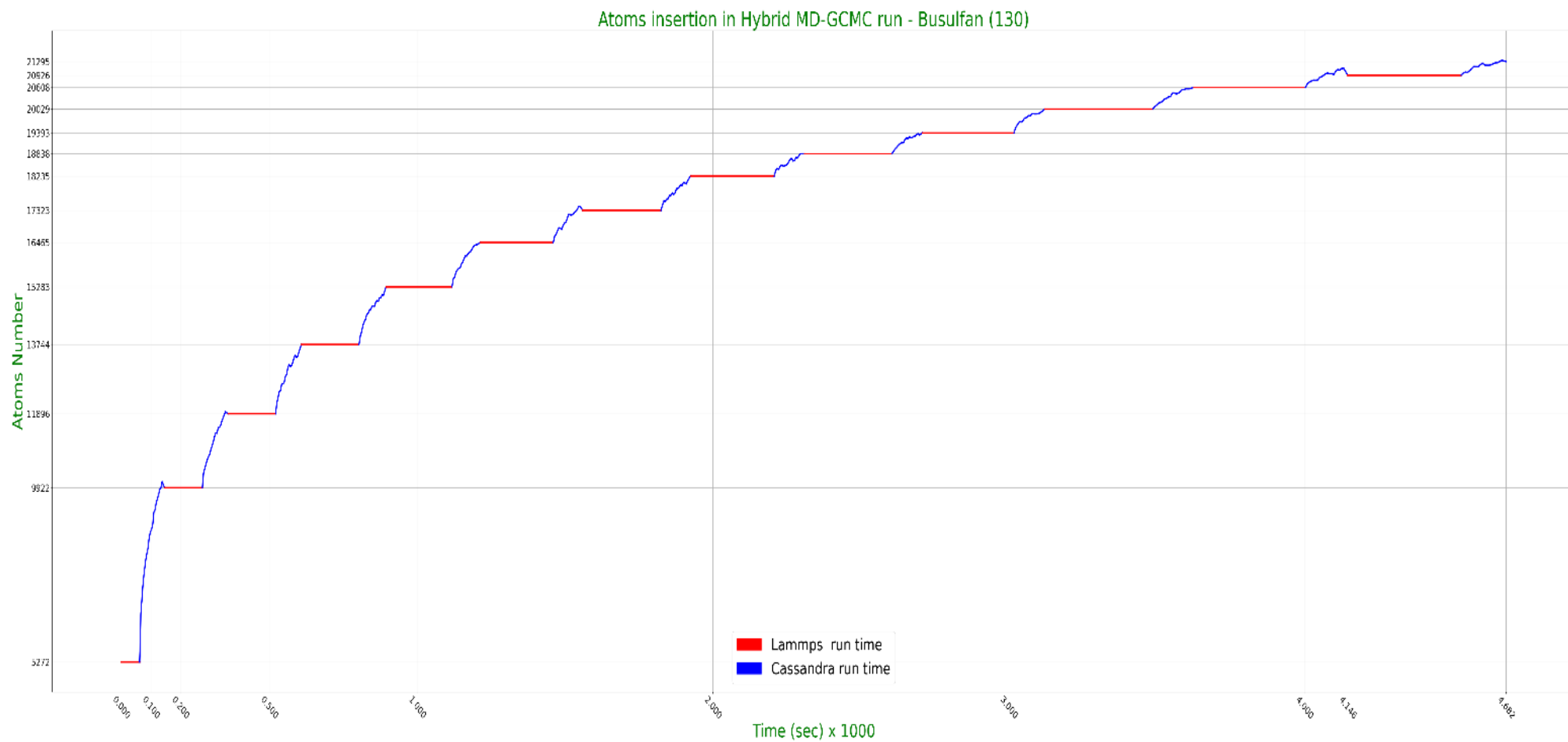


Διάγραμμα 3. Διάγραμμα N - t για το φάρμακο Busulfan (43 μόρια φαρμάκου).

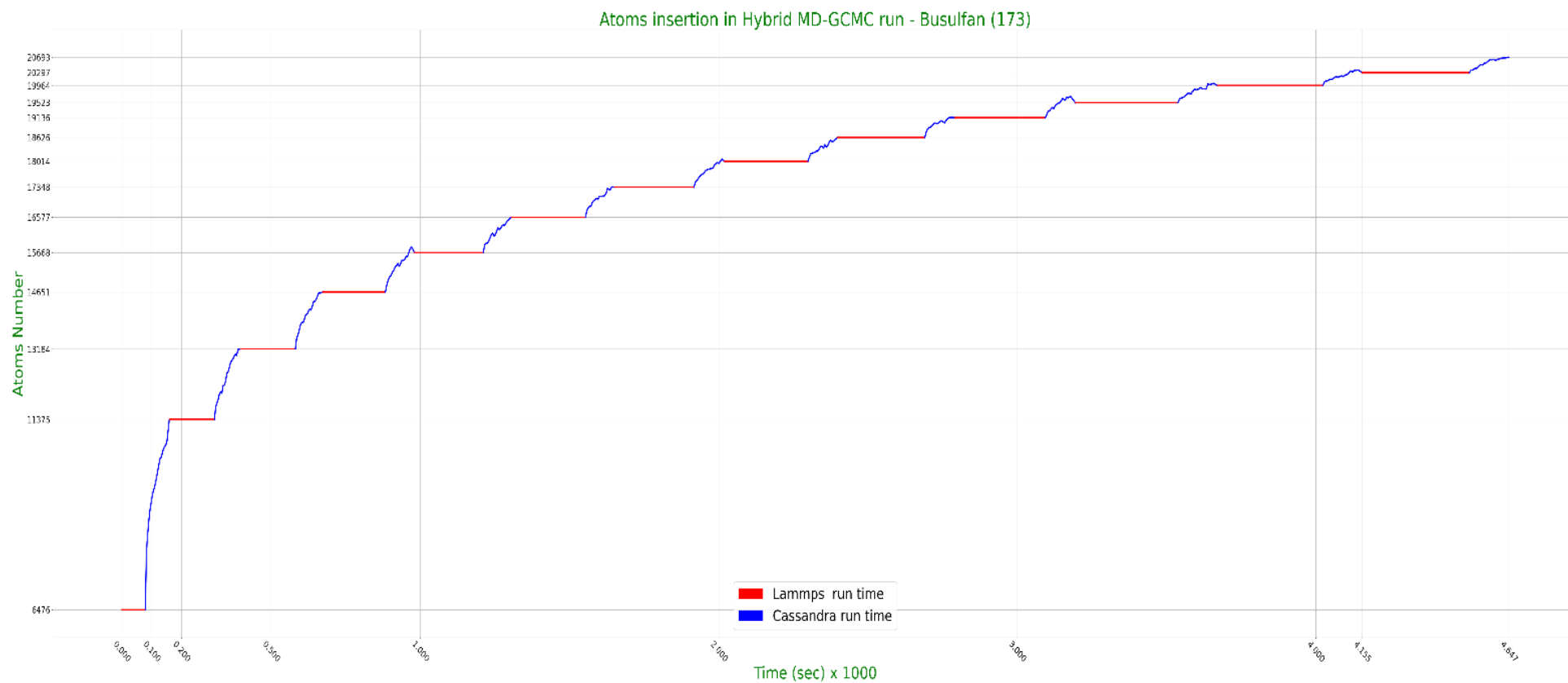


Διάγραμμα 4. Διάγραμμα N - t για το φάρμακο Busulfan (87 μόρια φαρμάκου).

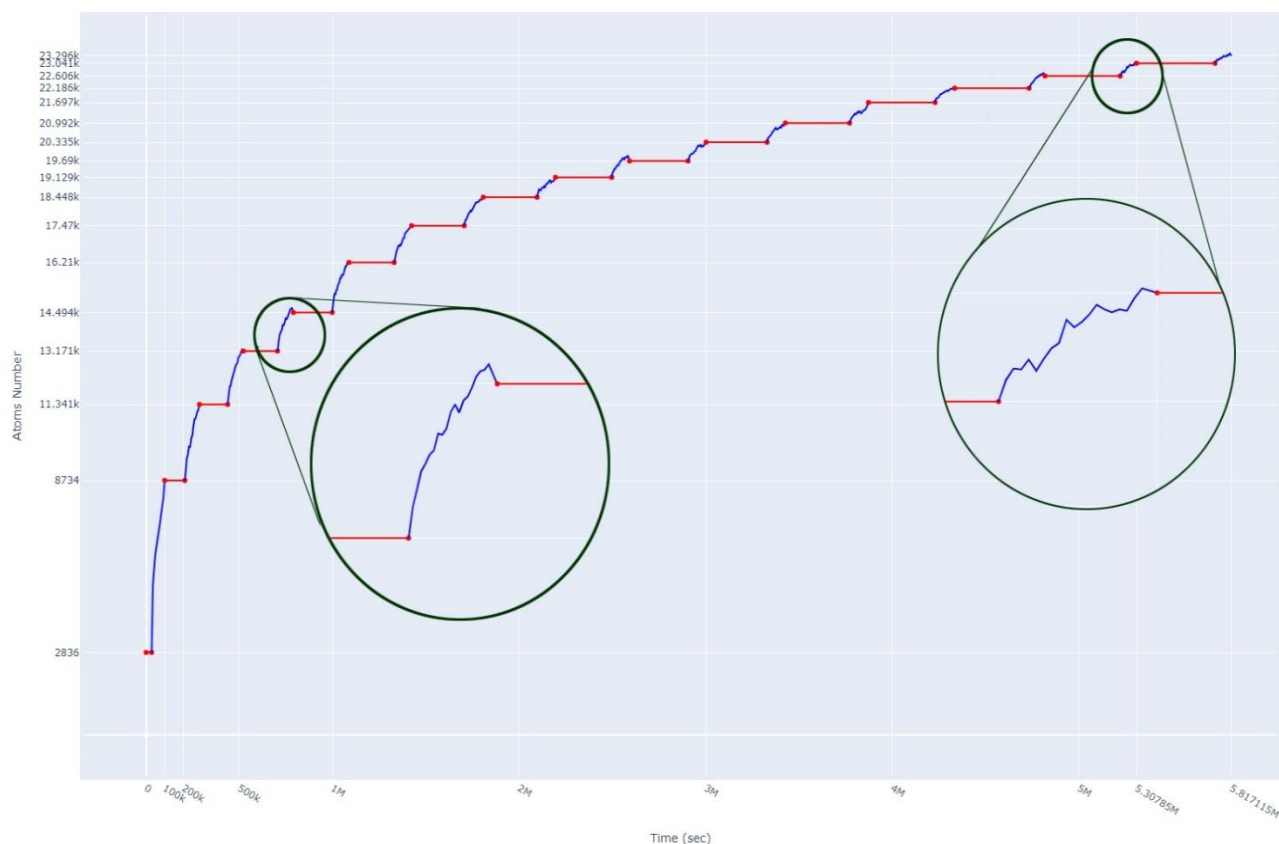




Διάγραμμα 5. Διάγραμμα N - t για το φάρμακο Busulfan (130 μόρια φαρμάκου).



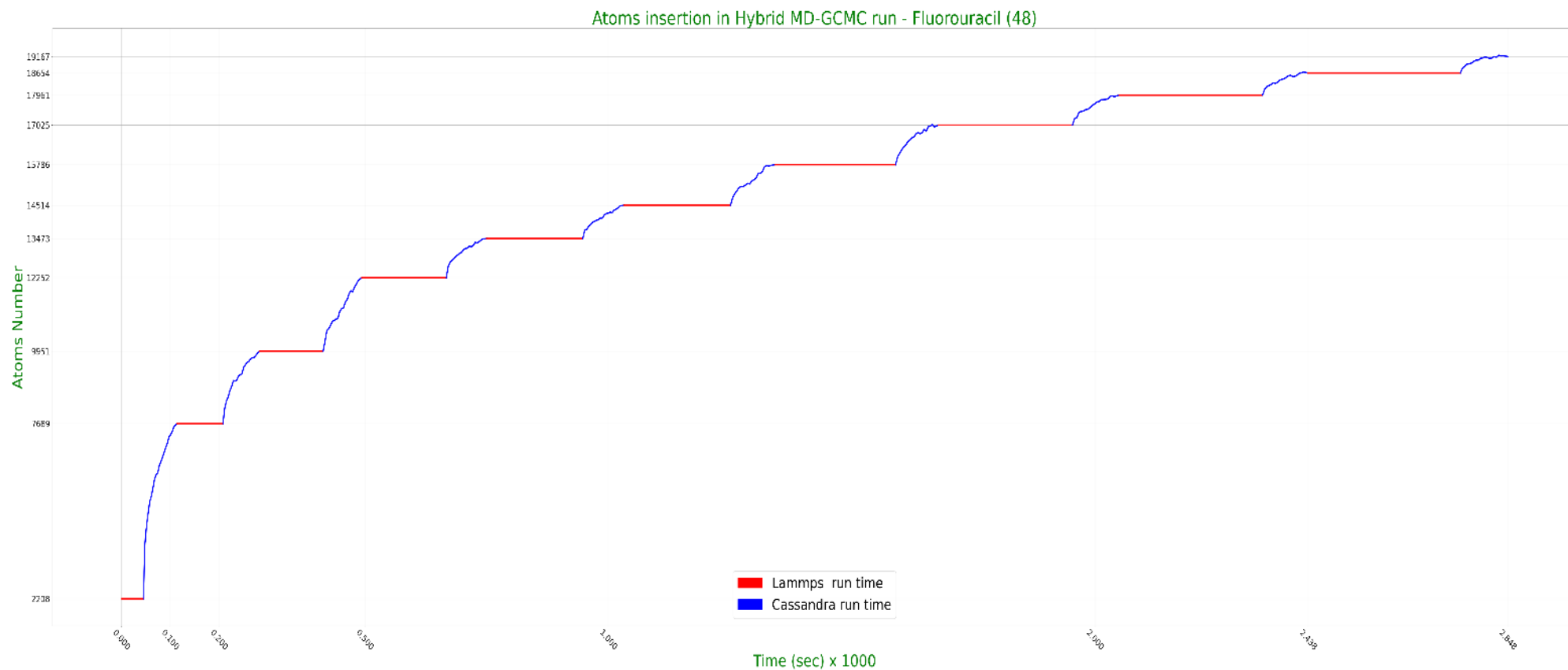
Διάγραμμα 6. Διάγραμμα N - t για το φάρμακο Busulfan (173 μόρια φαρμάκου).



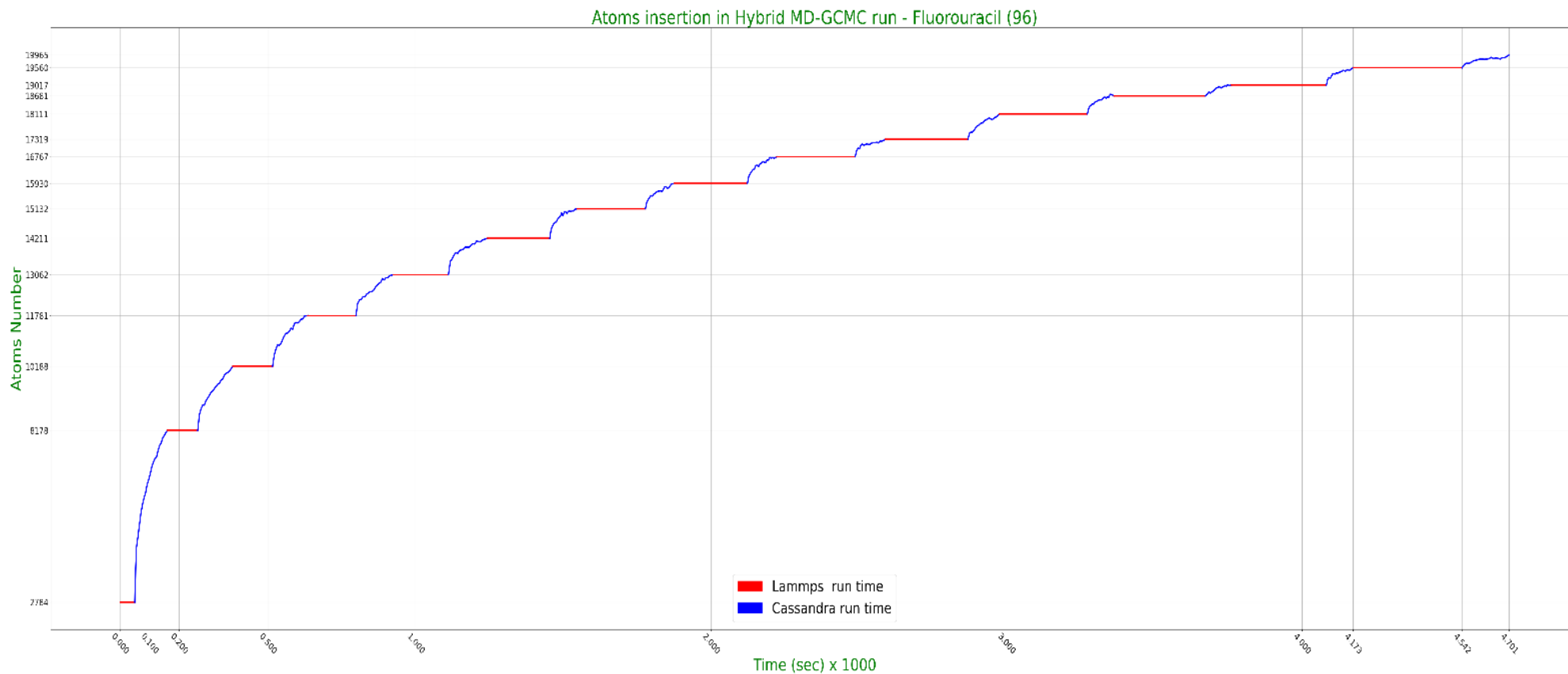
Διάγραμμα 7. Διάγραμμα N - t για το φάρμακο Busulfan (43 μόρια φαρμάκου)- Μεγέθυνση.

Στο παραπάνω διάγραμμα έχει πραγματοποιηθεί μεγέθυνση σε δυο διαφορετικές προσομοιώσεις του αλγορίθμου Cassandra για το φάρμακο Busulfan, με συγκέντρωση 43 μορίων στον κρύσταλλο. Σκοπός της μεγέθυνσης είναι να φανεί πως στους αρχικούς υπολογιστικούς κύκλους είναι πιθανότερο να επιβεβαιώνεται το κριτήριο της προσθήκης ενός μορίου νερού στον κρύσταλλο MIL-100(Fe), όπως φαίνεται και από τη συνεχόμενη τάση να εισέρχονται μόρια στο σύστημα, ενώ στην περίπτωση των τελευταίων κύκλων, παρότι συνεχίζει η ανοδική τάση της καμπύλης, σημειώνονται συχνότερα αρκετές προσθαφαιρέσεις στον αριθμό N. Φυσικά, είναι λογικό πως στους τελευταίους υπολογιστικούς κύκλους οι τελικές προσθήκες μορίων μετά το πέρας κάθε προσομοίωσης GCMC δεν ξεπερνούν πολλές φορές τα 100 μόρια νερού, γεγονός που αποτυπώνεται και στην συνολική τάση της καμπύλης να γίνει παράλληλη με τον άξονα των τετμημένων.

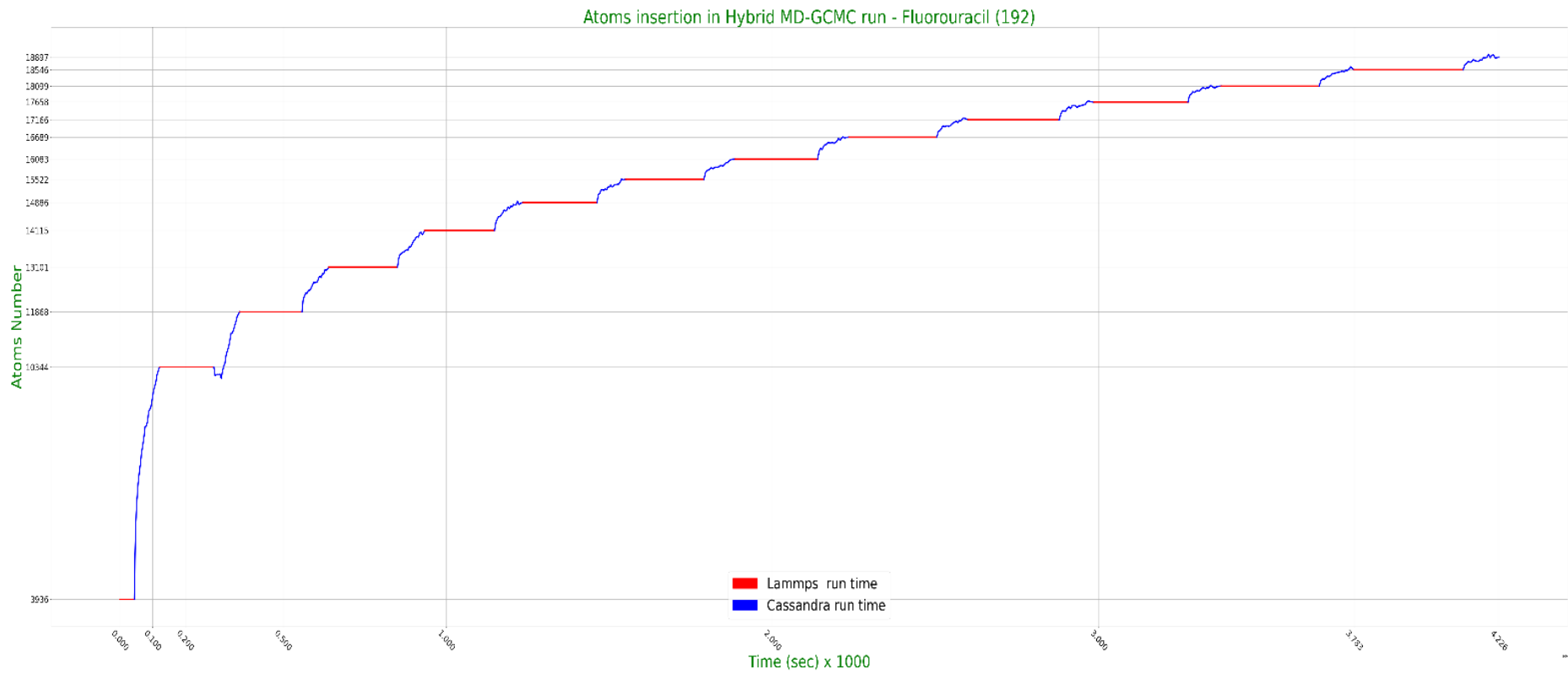
### 5.2.2. Διαγράμματα N – t για το 5-Fluorouracil



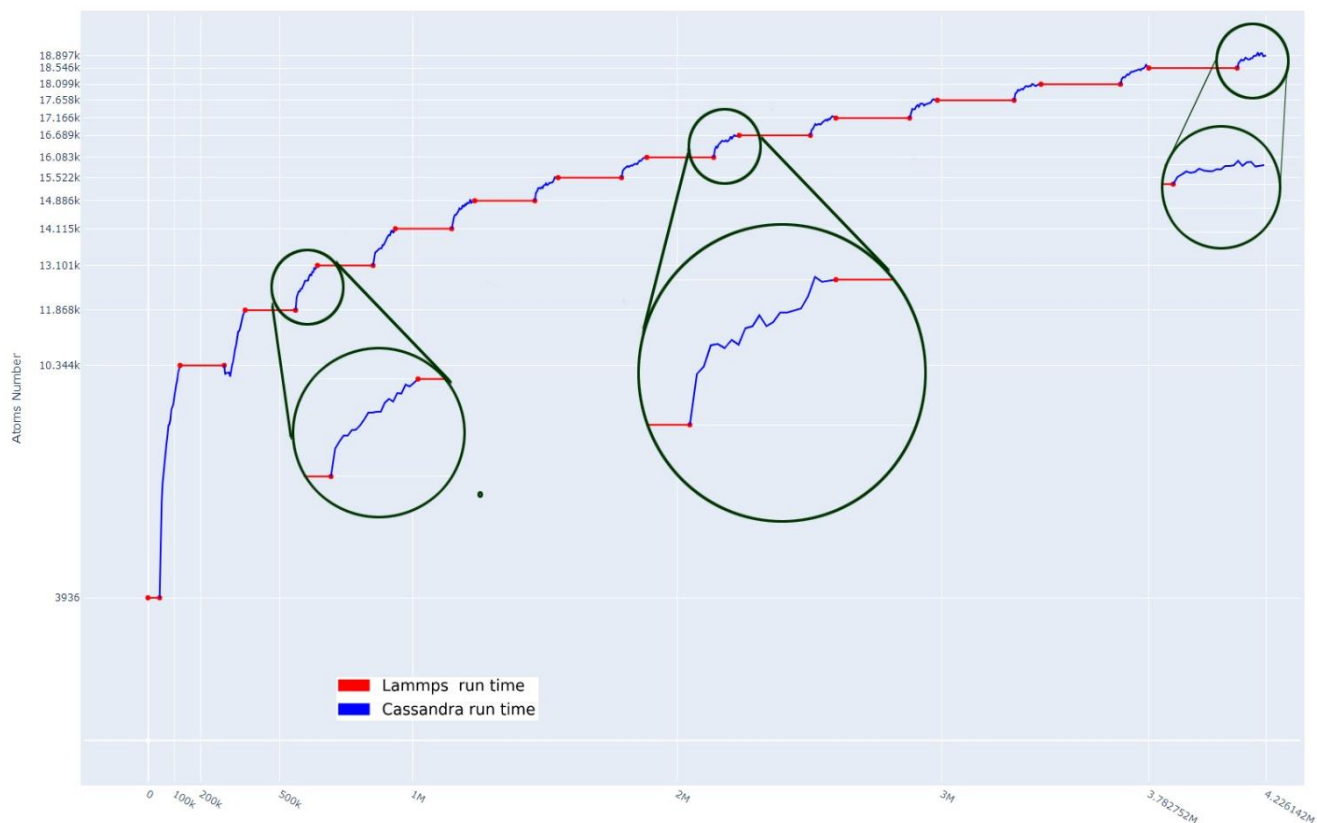
Διάγραμμα 8. Διάγραμμα N - t για το φάρμακο 5-Fluorouracil (48 μόρια φαρμάκου).



Διάγραμμα 9. Διάγραμμα N - t για το φάρμακο 5-Fluorouracil (96 μόρια φαρμάκου).



Διάγραμμα 10. Διάγραμμα N - t για το φάρμακο 5-Fluorouracil (192 μόρια φαρμάκου).



Διάγραμμα 11. Διάγραμμα N - t για το φάρμακο 5-Fluorouracil (48 μόρια φαρμάκου) - Μεγέθυνση

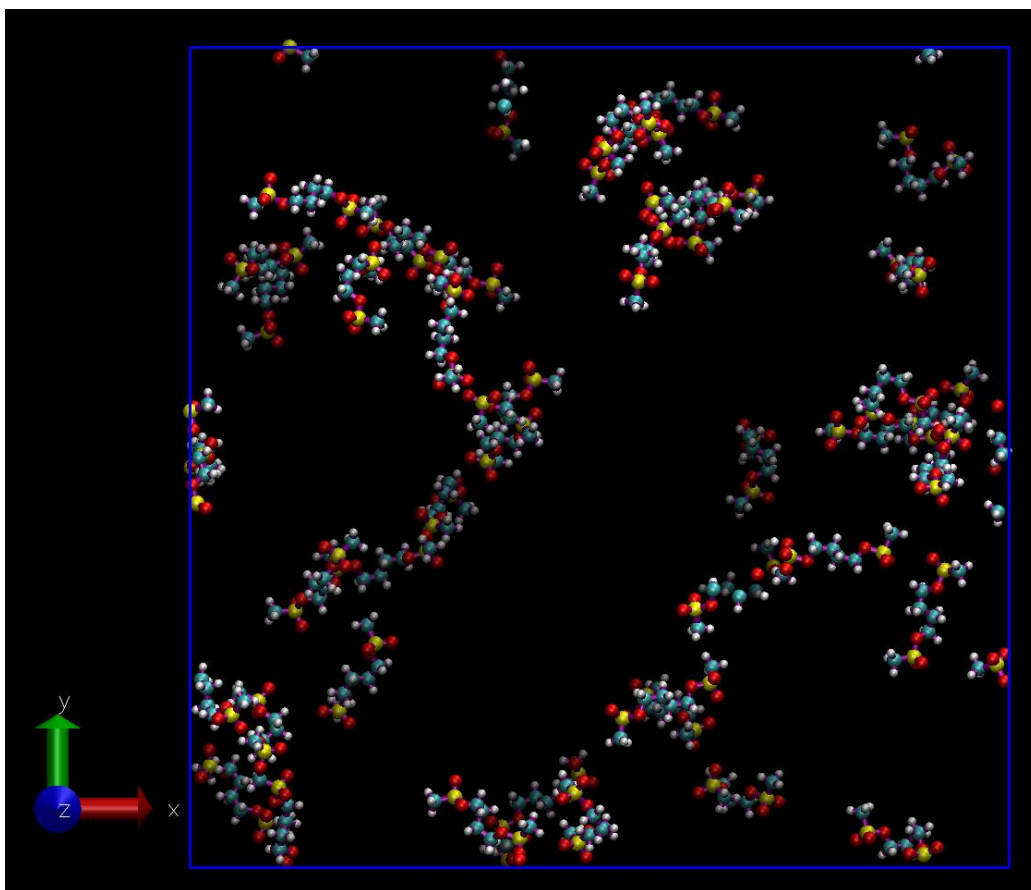
Ομοίως με πριν, στο παραπάνω διάγραμμα έχει πραγματοποιηθεί μεγέθυνση σε δυο διαφορετικές προσομοιώσεις του αλγορίθμου Cassandra για το φάρμακο 5-Fluorouracil, με συγκέντρωση 48 μορίων στον κρύσταλλο. Είναι ξανά φανερό πως στους αρχικούς υπολογιστικούς κύκλους είναι πιο πιθανό να επιβεβαιωθεί το κριτήριο της προσθήκης ενός μορίου νερού στον κρύσταλλο MIL100-Fe, ενώ στους τελευταίους κύκλους παρότι συνεχίζει η ανοδική τάση της καμπύλης, σημειώνονται με μεγαλύτερη συχνότητα προσθήκες αλλά και αφαιρέσεις στον αριθμό N. Στους τελευταίους υπολογιστικούς κύκλους εξακολουθούν οι τελικές προσθήκες μορίων μετά το πέρας κάθε προσομοίωσης GCMC να δείχνουν πως εν τέλει το σύστημα φαίνεται να έρχεται σταδιακά σε ισορροπία με το εξωτερικό του κρυστάλλου MIL-100(Fe).

### 5.2.3. Σύγκριση αποτελεσμάτων για τα δυο φάρμακα

Παρατηρήθηκε πως οι διαφορετικές συγκεντρώσεις μεταξύ των ιδίων φαρμάκων δεν φάνηκε να επηρεάζει τον υπολογιστικό χρόνο. Ο χρόνος αυτός φαίνεται πως είναι ανάλογος με το μέγεθος του συστήματος (αριθμού  $N$ ) συνολικά.

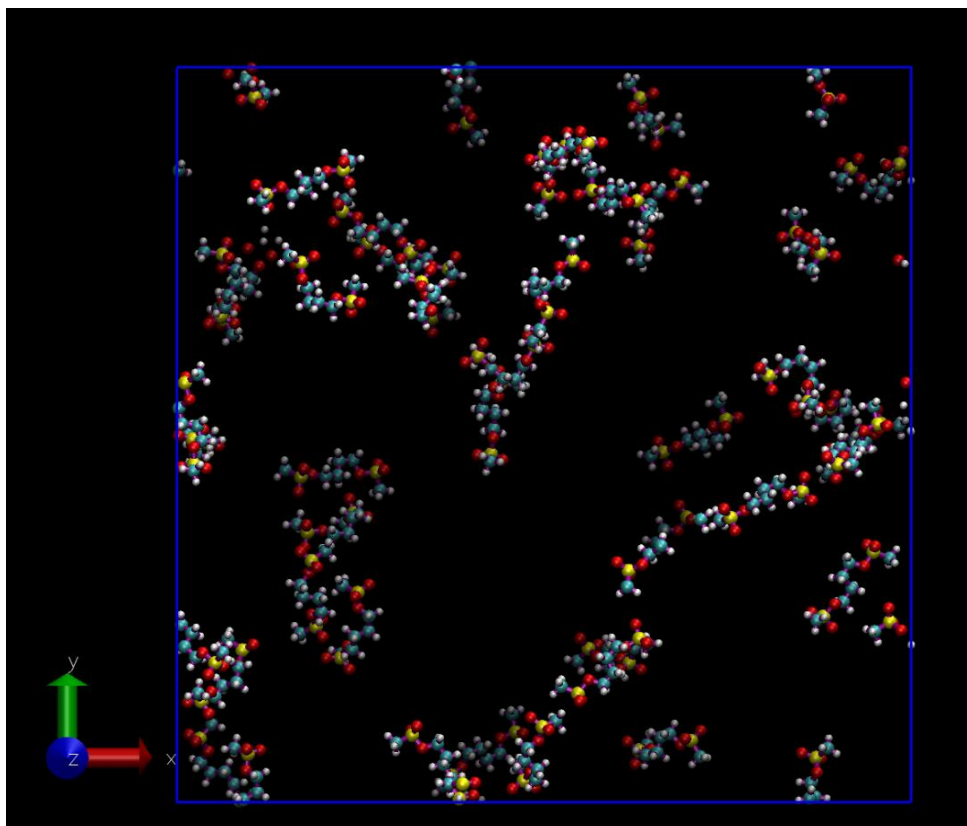
Μεταξύ των δυο φαρμάκων, παρατηρείται πως το σύστημα με το φάρμακο Busulfan χρειάστηκε περισσότερους υπολογιστικούς κύκλους για να συγκλίνει και να εξισορροπήσει σε σχέση με το σύστημα του 5-Fluorouracil. Συγκεκριμένα, για τις τέσσερις συγκεντρώσεις του Busulfan απαιτήθηκαν από 14 μέχρι και 16 υπολογιστικοί κύκλοι, ενώ για το 5-Fluorouracil χρειάστηκαν από 10 μέχρι και 14.

Στη συνέχεια παρατίθενται οι αρχικές και οι τελικές διαμορφώσεις για κάθε διαφορετική συγκέντρωση των φαρμάκων, από την αρχή κάθε υπολογιστικού κύκλου που ο κρύσταλλος δεν έχει νερά, μέχρι και το σημείο της τελικής εξισορρόπησης όπου ο κρύσταλλος έχει γεμίσει με νερά.

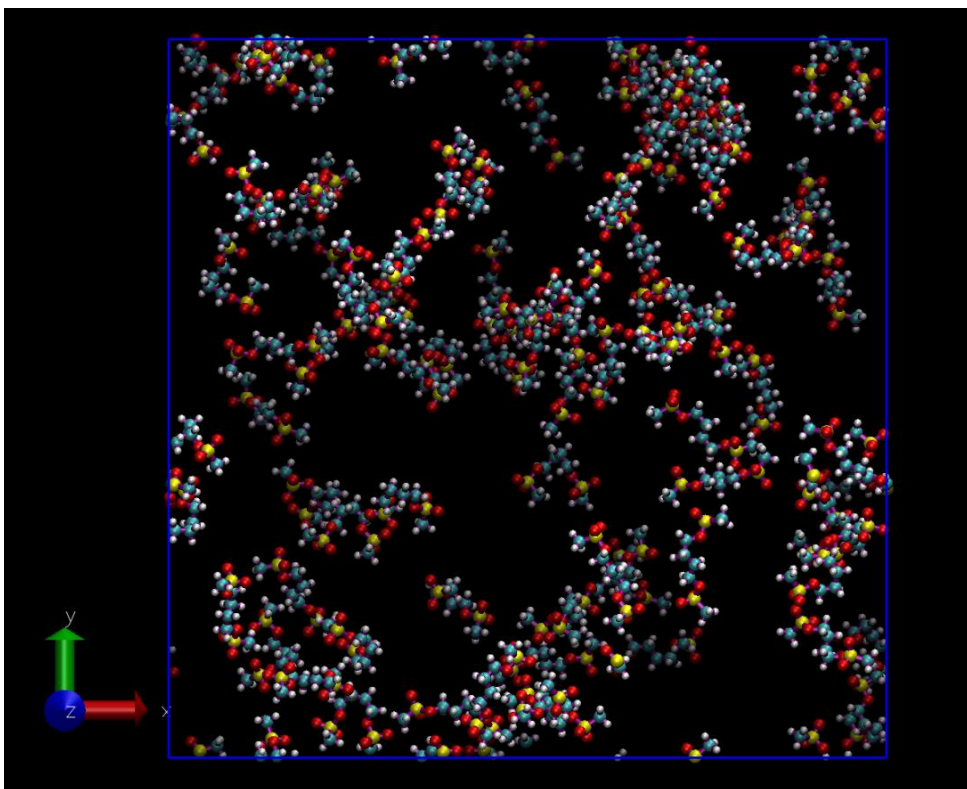


Εικόνα 23. Αρχική διαμόρφωση για τα 43 μόρια Busulfan.

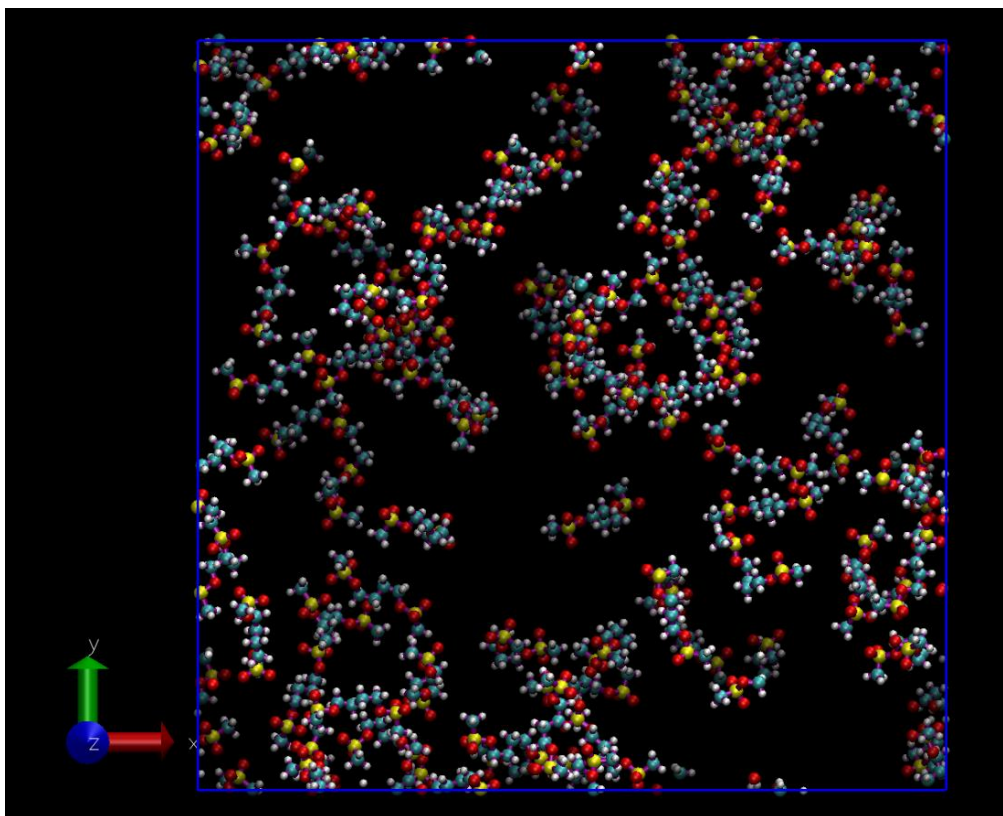




Εικόνα 24. Τελική διαμόρφωση για τα 43 μόρια Busulfan.

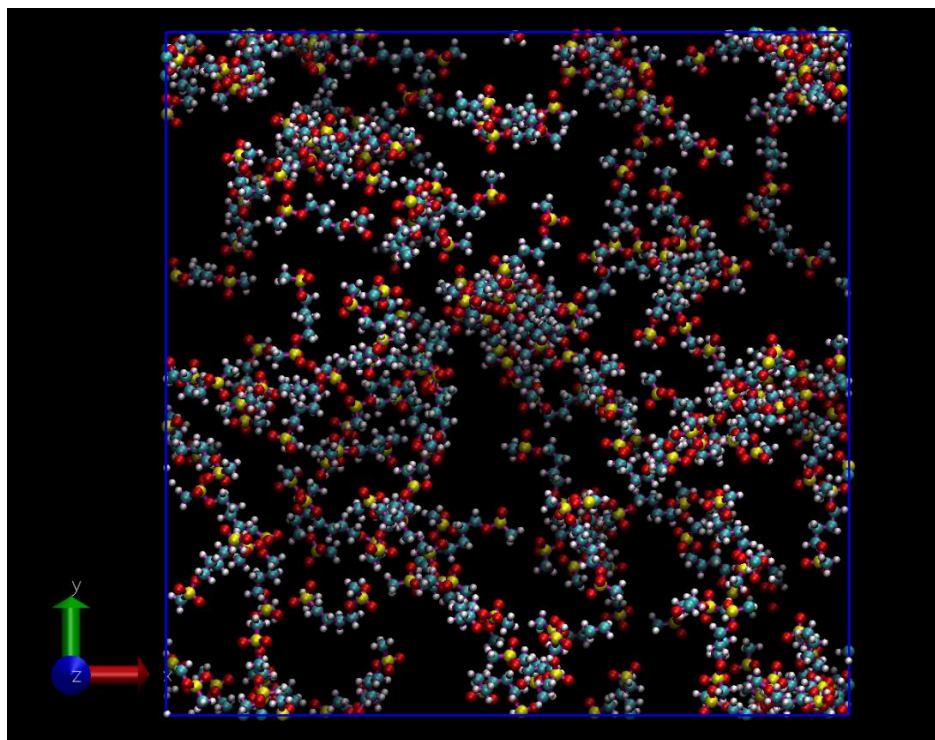


Εικόνα 25. Αρχική διαμόρφωση για τα 87 μόρια Busulfan.

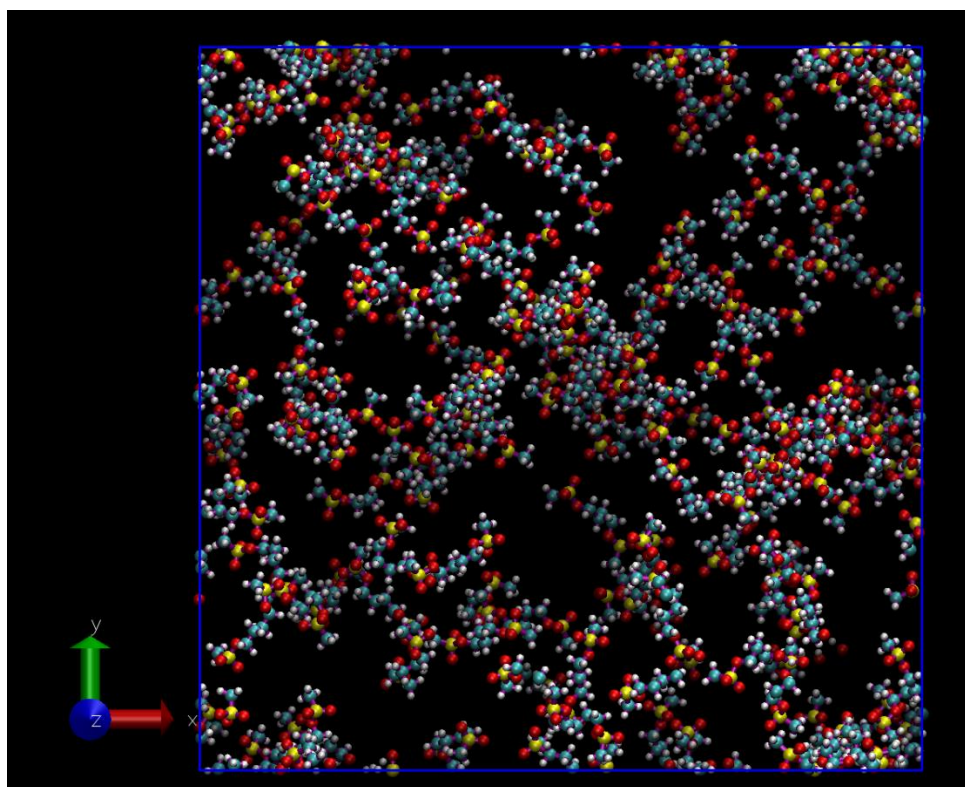


Εικόνα 26. Τελική διαμόρφωση για τα 87 μόρια Busulfan.

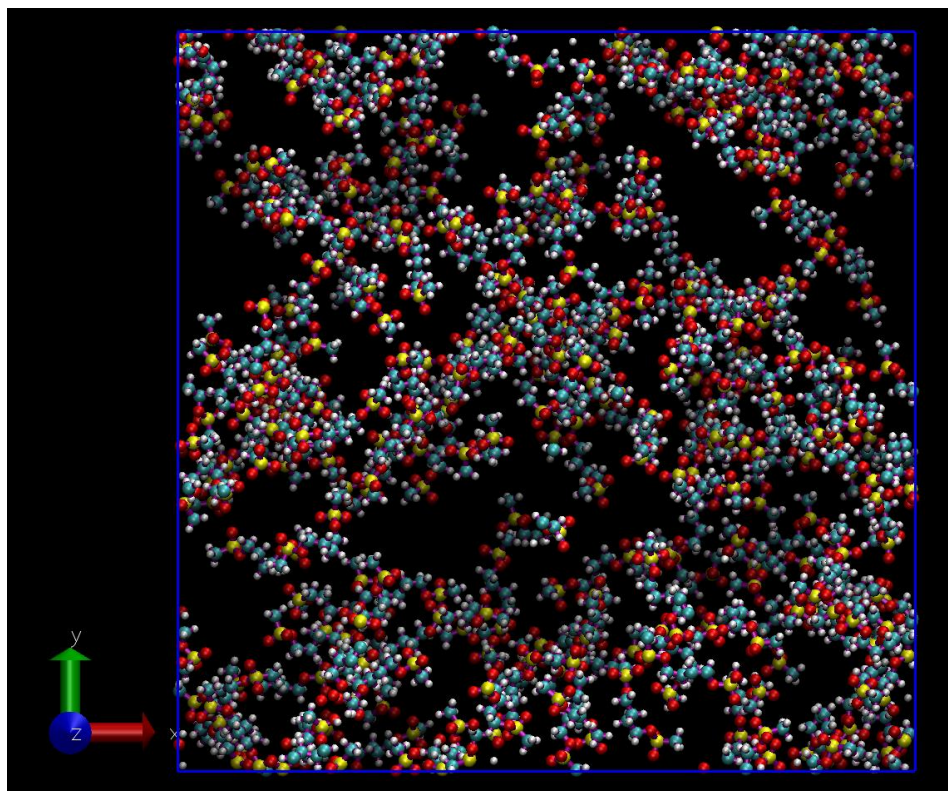
Για τις δυο αυτές χαμηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου Busulfan φαίνεται πως τα μόρια του φαρμάκου μετά από αρκετούς υπολογιστικούς κύκλους έχουν διαφορετικές συντεταγμένες στον χώρο του κρυστάλλου. Για λόγους ευκρίνειας δεν απεικονίζονται τα μόρια του νερού και η δομή του πλέγματος του κρυστάλλου, ενώ με μπλε σκούρο χρώμα παρουσιάζονται τα όρια του κελιού προσομοίωσης .



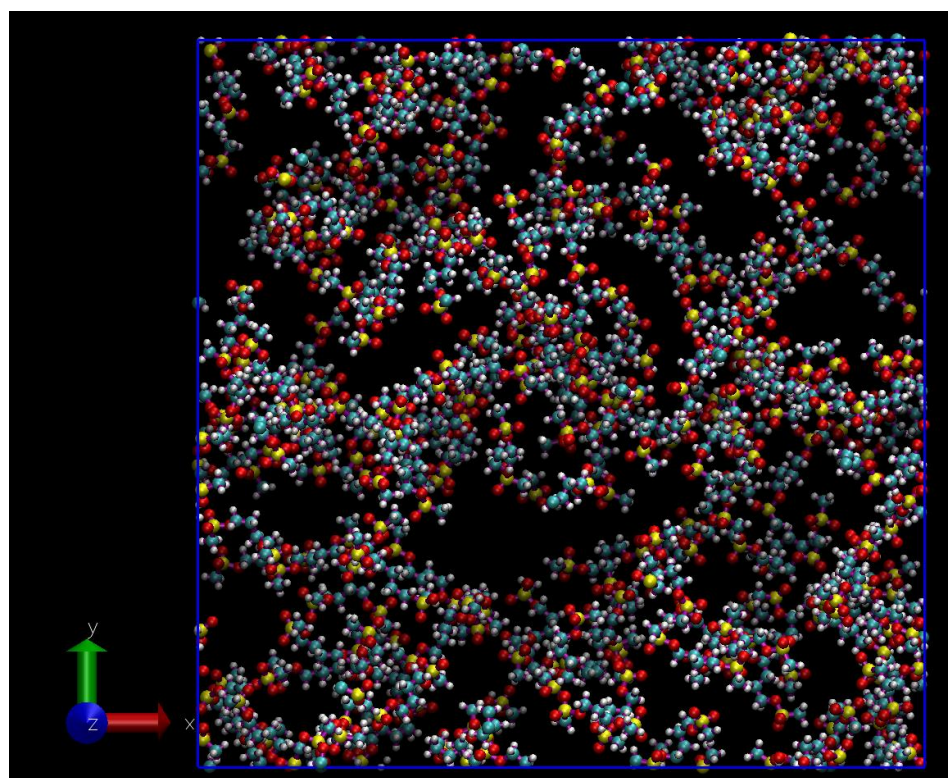
Εικόνα 27. Αρχική διαμόρφωση για τα 130 μόρια Busulfan.



Εικόνα 28. Τελική διαμόρφωση για τα 130 μόρια Busulfan.



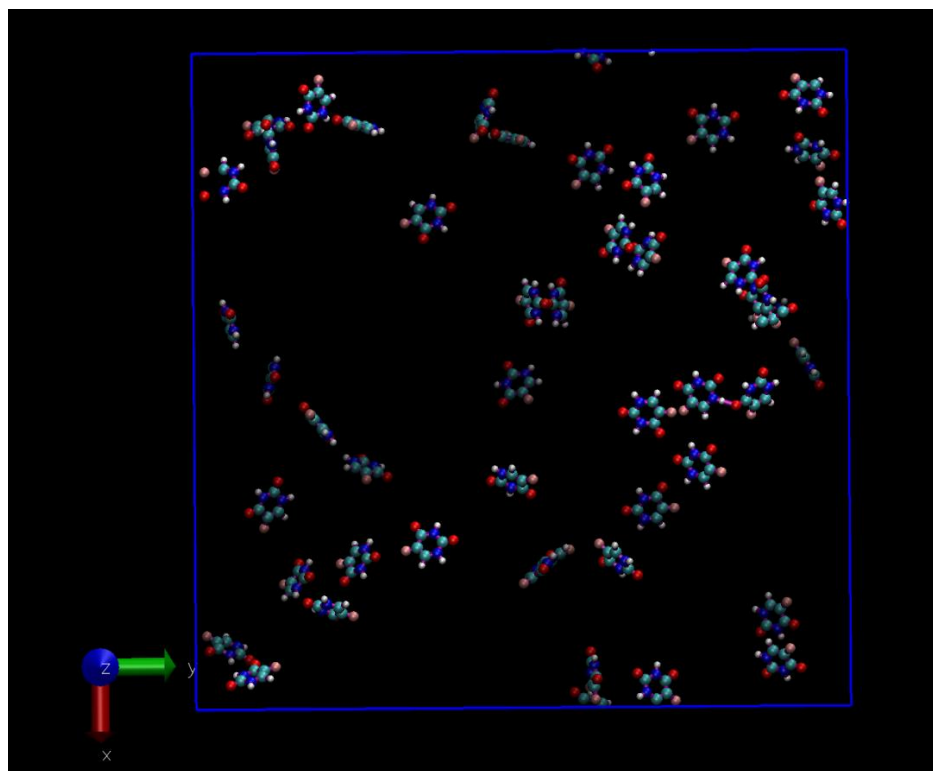
Εικόνα 29. Αρχική διαμόρφωση για τα 173 μόρια Busulfan.



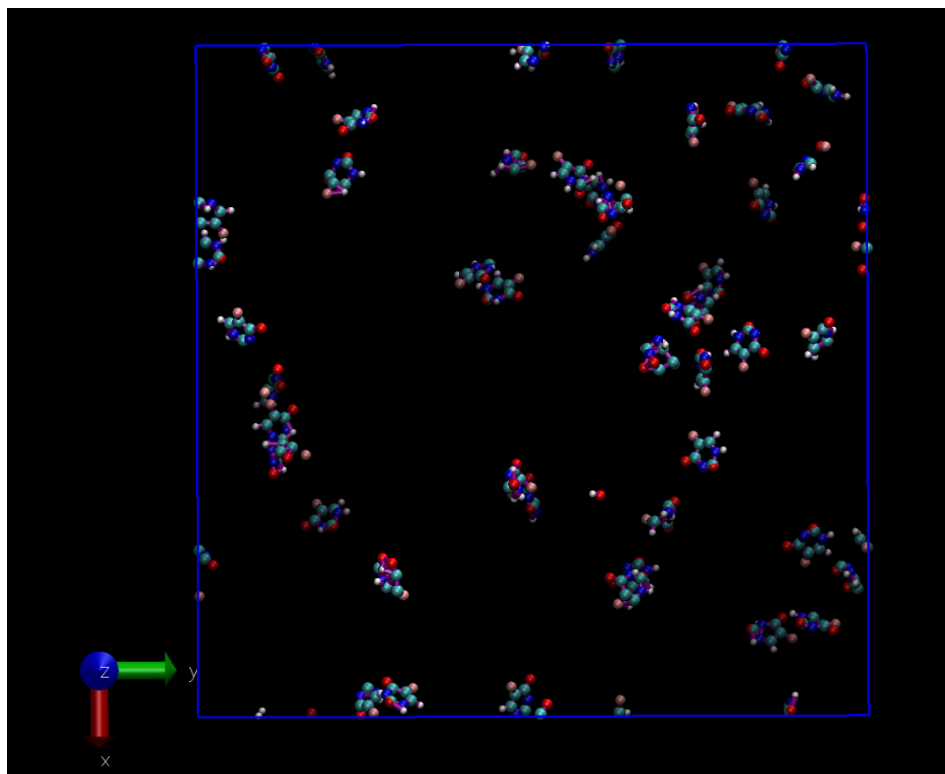
Εικόνα 30. Τελική διαμόρφωση για τα 173 μόρια Busulfan.

Και στις δυο υψηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου Busulfan παρατηρείται αλλαγή στις αρχικές συντεταγμένες των μορίων. Είναι φανερό το γεγονός πως σε αυτές τις συγκεντρώσεις, πολλά μόρια ήταν αρχικά συνωστισμένα στα άκρα του κυβικού κελιού, και στις τελικές διαμορφώσεις αποτυπώνεται η τάση που έχουν να κατανεμηθούν πιο ομοιόμορφα στον χώρο. Υπενθυμίζεται πως το μόριο του Busulfan αποτελείται από 28 άτομα συνολικά, κάνοντας την κίνηση του σημαντικά πιο δύσκολη καθώς ο κρύσταλλος γεμίζει με ελευθέρως μόρια νερού.

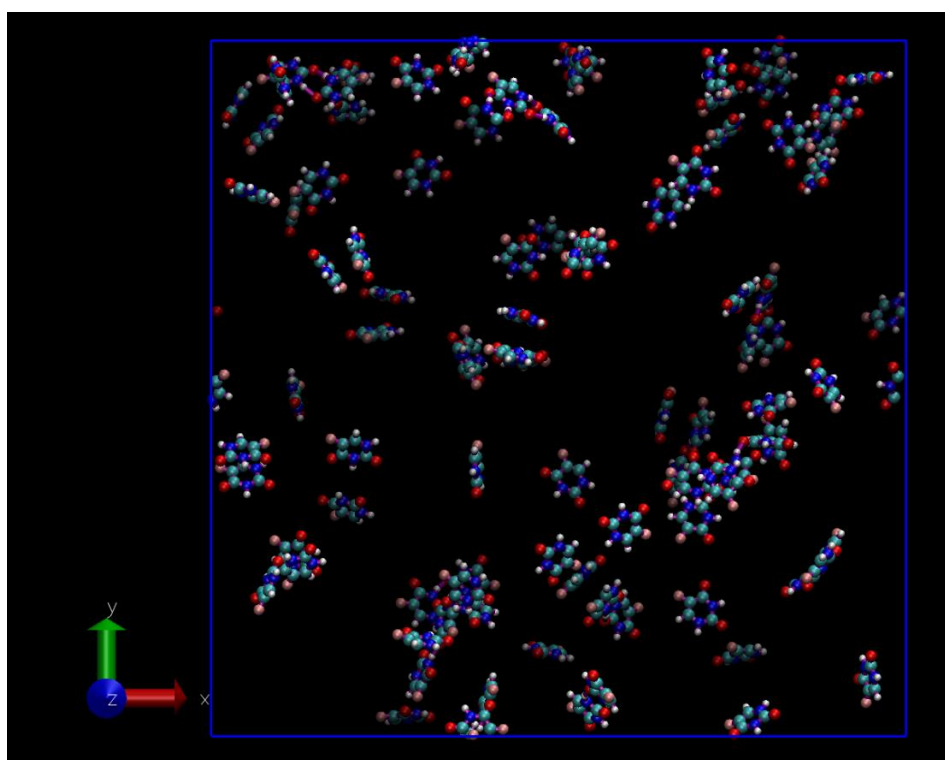
Στις Εικόνες 31-36 απεικονίζονται οι αρχικές και τελικές διαμορφώσεις των συγκεντρώσεων του φαρμάκου 5-Fluorouracil.



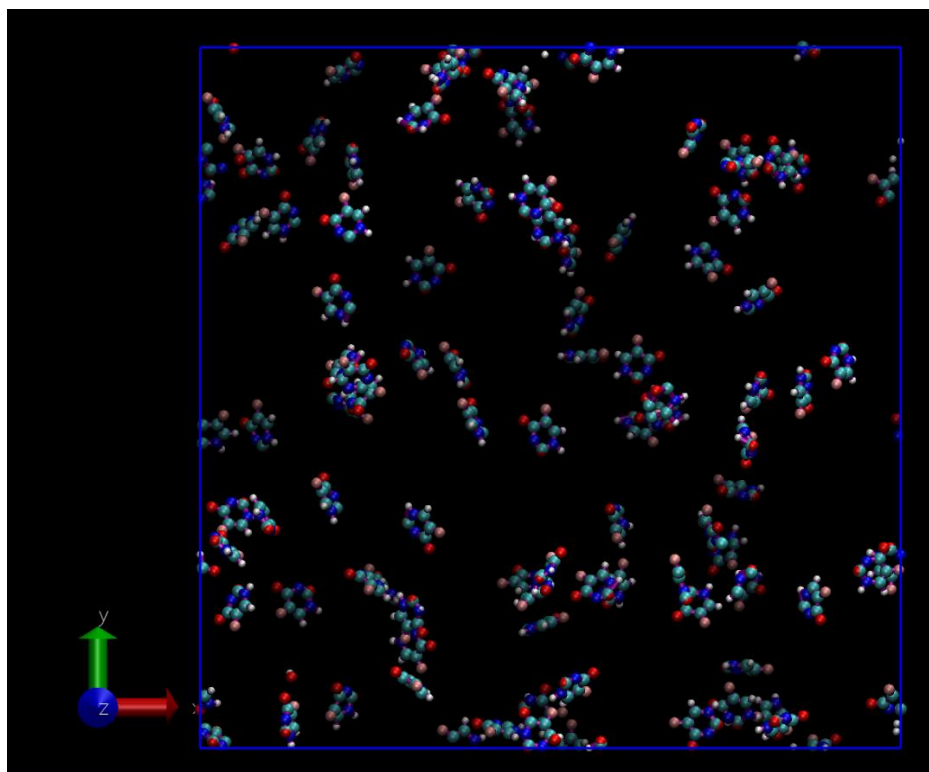
Εικόνα 31. Αρχική διαμόρφωση για τα 48 μόρια 5-Fluorouracil.



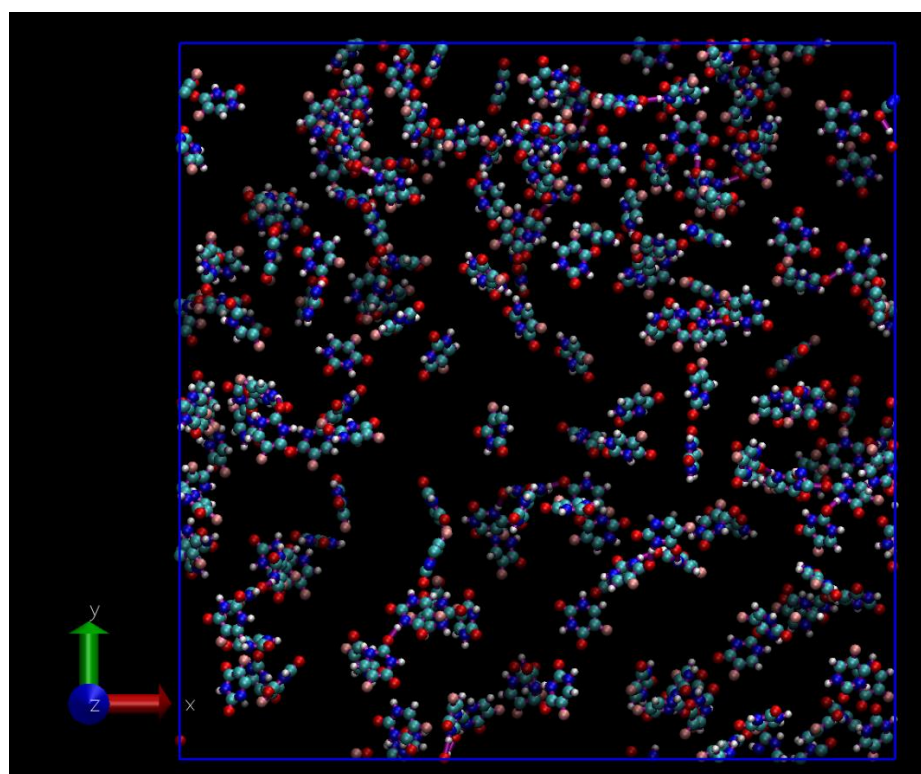
Εικόνα 32. Τελική διαμόρφωση για τα 48 μόρια 5-Fluorouracil.



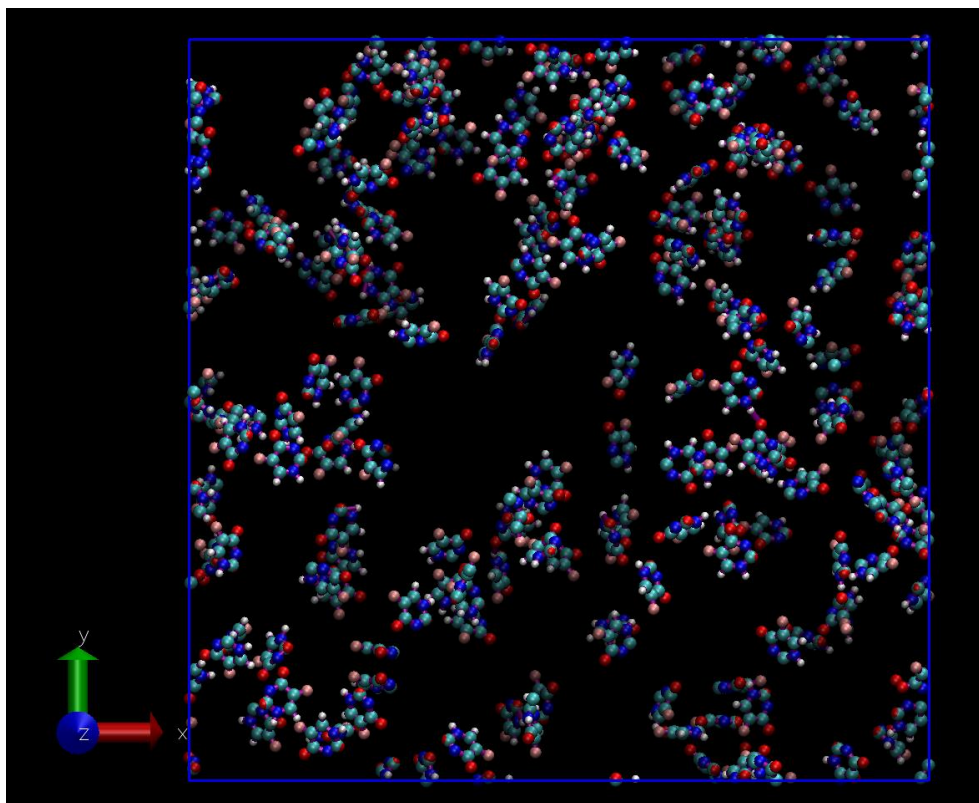
Εικόνα 33. Αρχική διαμόρφωση για τα 96 μόρια 5-Fluorouracil.



Εικόνα 34. Τελική διαμόρφωση για τα 96 μόρια 5-Fluorouracil.



Εικόνα 35. Αρχική διαμόρφωση για τα 192 μόρια 5-Fluorouracil.



Εικόνα 36. Τελική διαμόρφωση για τα 192 μόρια 5-Fluorouracil.

Και σε αυτήν την περίπτωση επιβεβαιώνεται το γεγονός πως στις χαμηλές συγκεντρώσεις των 48 και 96 μορίων οι αρχικές και τελικές διαμορφώσεις διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό. Επιπλέον, όπως και με τα μόρια του φαρμάκου Busulfan, στην υψηλή συγκέντρωση των 192 μορίων 5-Fluorouracil, τα μόρια που βρίσκονται αρχικά στο άνω αριστερό και κάτω δεξί άκρο του κελιού προσομοίωσης εμφανίζουν την τάση να κατανεμηθούν ομοιόμορφα.

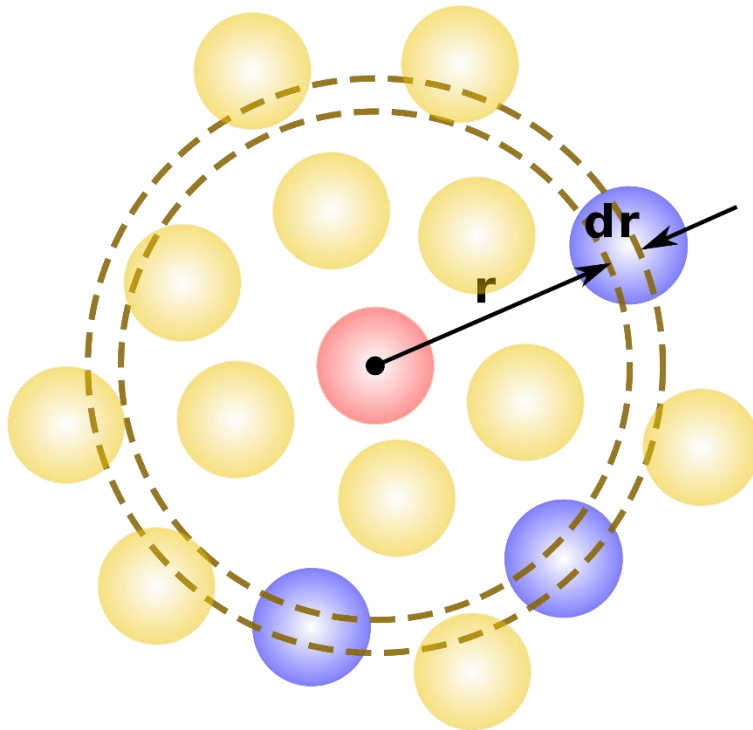
Οι τελικές διαμορφώσεις των συγκεντρώσεων και των δυο φαρμάκων ελήφθησαν έπειτα από προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής για έναν αρκετά μεγάλο αριθμό υπολογιστικών βημάτων (1200000), των οποίων τα αρχεία εισόδου ήταν αυτά που δημιουργήθηκαν κατά το πέρας του τελευταίου υπολογιστικού κύκλου κάθε συγκέντρωσης.



## 5.3 Ακτινική Κατανομή (Radial Distribution): $g(r)$

### 5.3.1 Ορισμός

Η συνάρτηση ακτινικής κατανομής, (ή η συνάρτηση συσχέτισης ζεύγους  $g(r)$ ) σε ένα σύστημα σωματιδίων (άτομα, μόρια, κ.λπ.), περιγράφει πώς η πυκνότητα μεταβάλλεται ως συνάρτηση της απόστασης από ένα σωματίδιο αναφοράς. Εάν ένα δεδομένο σωματίδιο θεωρείται ότι είναι στη θέση  $O$ , και εάν  $\rho = N / V$  είναι η μέση πυκνότητα αριθμού σωματιδίων, τότε η μέση τοπική πυκνότητα χρόνου σε απόσταση από το  $O$  είναι  $\rho g(r)$ . Αυτός ο απλοποιημένος ορισμός ισχύει για ένα ομοιογενές και ιστροπικό σύστημα. Με απλούστερους όρους είναι ένα μέτρο της πιθανότητας εύρεσης ενός σωματιδίου σε απόσταση  $r$  από ένα δεδομένο σωματίδιο αναφοράς, σε σχέση με αυτό για ένα ιδανικό αέριο. Ο γενικός αλγόριθμος περιλαμβάνει τον προσδιορισμό πόσων σωματιδίων βρίσκονται σε απόσταση  $r$  και  $r + dr$  μακριά από ένα σωματίδιο. Έτσι λοιπόν, στην εικόνα 37, το κόκκινο σωματίδιο είναι το σωματίδιο αναφοράς, και τα μπλε σωματίδια είναι εκείνα των οποίων τα κέντρα βρίσκονται εντός του κυκλικού κελύφους, διακεκομμένα με πορτοκαλί χρώμα.



Εικόνα 37. Σχηματική απεικόνιση ακτινικής κατανομής.

### 5.3.2 Διαγράμματα R. D.

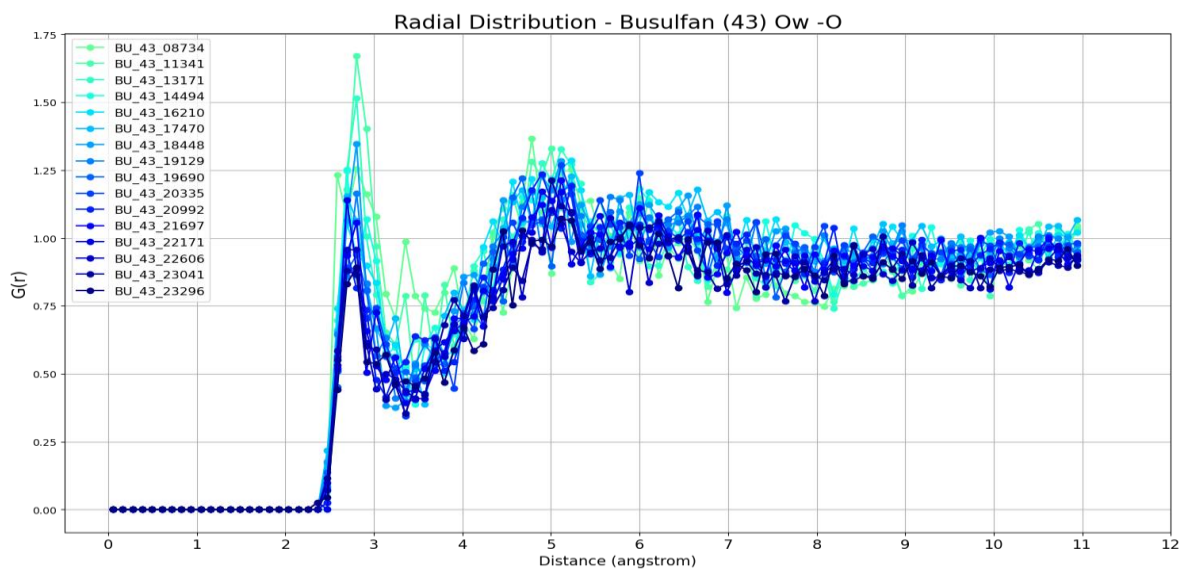
Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν τα διαγράμματα ακτινικής κατανομής που σχεδιάστηκαν για κάθε συγκέντρωση φαρμάκου.

Με ανοιχτό γαλάζιο χρώμα απεικονίζονται οι κύκλοι κατά τους οποίους ο κρύσταλλος ήταν σχετικά «άδειος» από μόρια νερού, και κάθε επόμενη προσομοίωση GCMC φέρει και ένα τόνο πιο σκούρας απόχρωσης του μπλε, έτσι ώστε να είναι ευδιάκριτα τα αποτελέσματα.

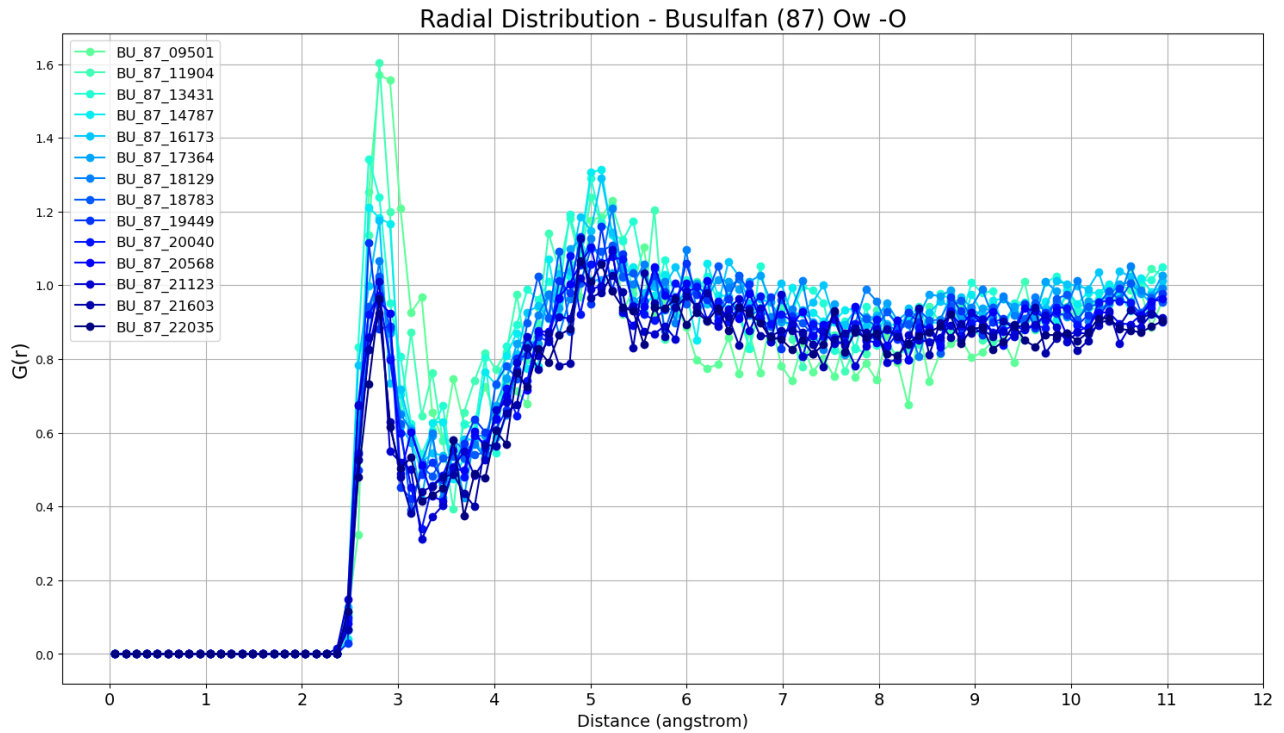
Ο υπολογισμός της συνάρτησης της ακτινικής κατανομής έγινε, για το φάρμακο Busulfan, μεταξύ των οξυγόνων των δομικών νερών,  $O_w$ , και των ατόμων του Οξυγόνου  $O$ , άνθρακα  $C$  και θείου  $S$ , για μια απόσταση από 0 μέχρι 11 angstroms. Αντίστοιχα, για το φάρμακο 5-Fluorouracil, η  $G(r)$  υπολογίστηκε για τους συνδυασμούς  $O_w - O$ ,  $O_w - C$ ,  $O_w - N$  και  $O_w - F$ , για απόσταση ξανά από 0 μέχρι 11 angstroms.

Για να έχει νόημα η σύγκριση των διαγραμμάτων αυτών, παρουσιάζονται για όλες τις συγκεντρώσεις του ίδιου φαρμάκου τα διαγράμματα της ακτινικής κατανομής μεταξύ των ιδίων ατόμων. Δηλαδή, αρχικά παρουσιάζονται τα τέσσερα συγκεντρωτικά διαγράμματα για τη κατανομή μεταξύ των οξυγόνων των νερών και των υπολοίπων οξυγόνων ( $O_w - O$ ) και για τις τέσσερις συγκεντρώσεις του Busulfan (43, 87, 130 και 173 μορίων), ενώ στη συνέχεια θα παρουσιαστούν τα διαγράμματα ακτινικής κατανομής μεταξύ των οξυγόνων των νερών και των ατόμων του άνθρακα για τις τέσσερις συγκεντρώσεις του Busulfan, κ.ο.κ..

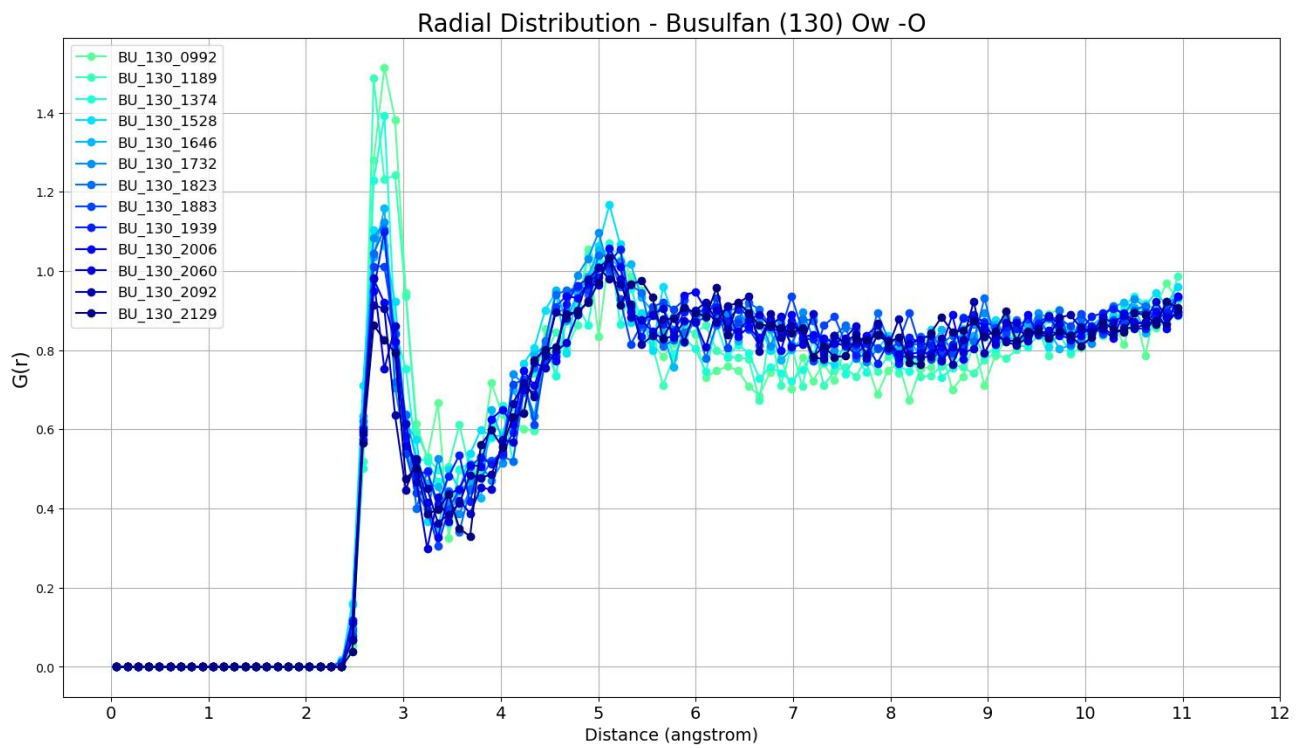
#### 5.3.2.1. Διαγράμματα R.D. – Busulfan



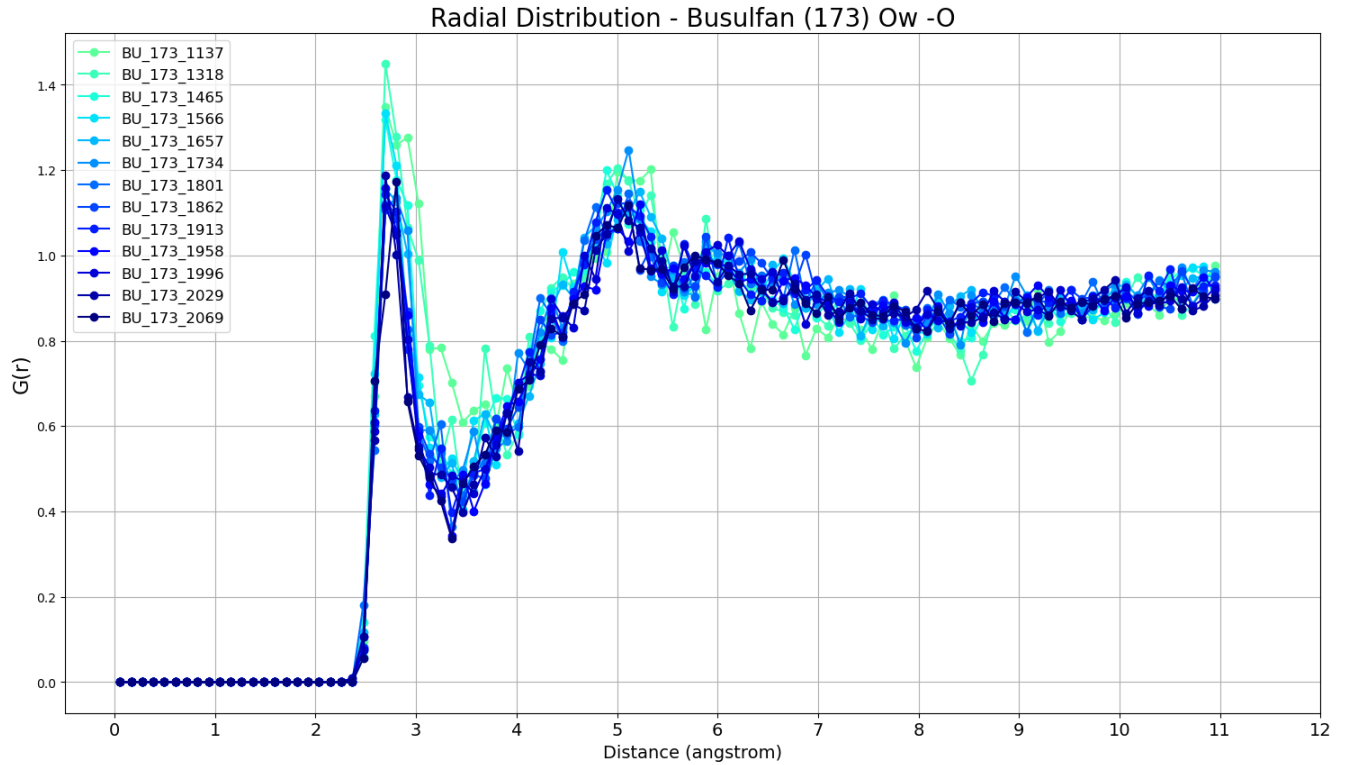
Διάγραμμα 12. Ακτινική κατανομή ζεύγους  $O_w - O$  (43 μόρια Busulfan)



Διάγραμμα 13. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - O (87 μόρια Busulfan).

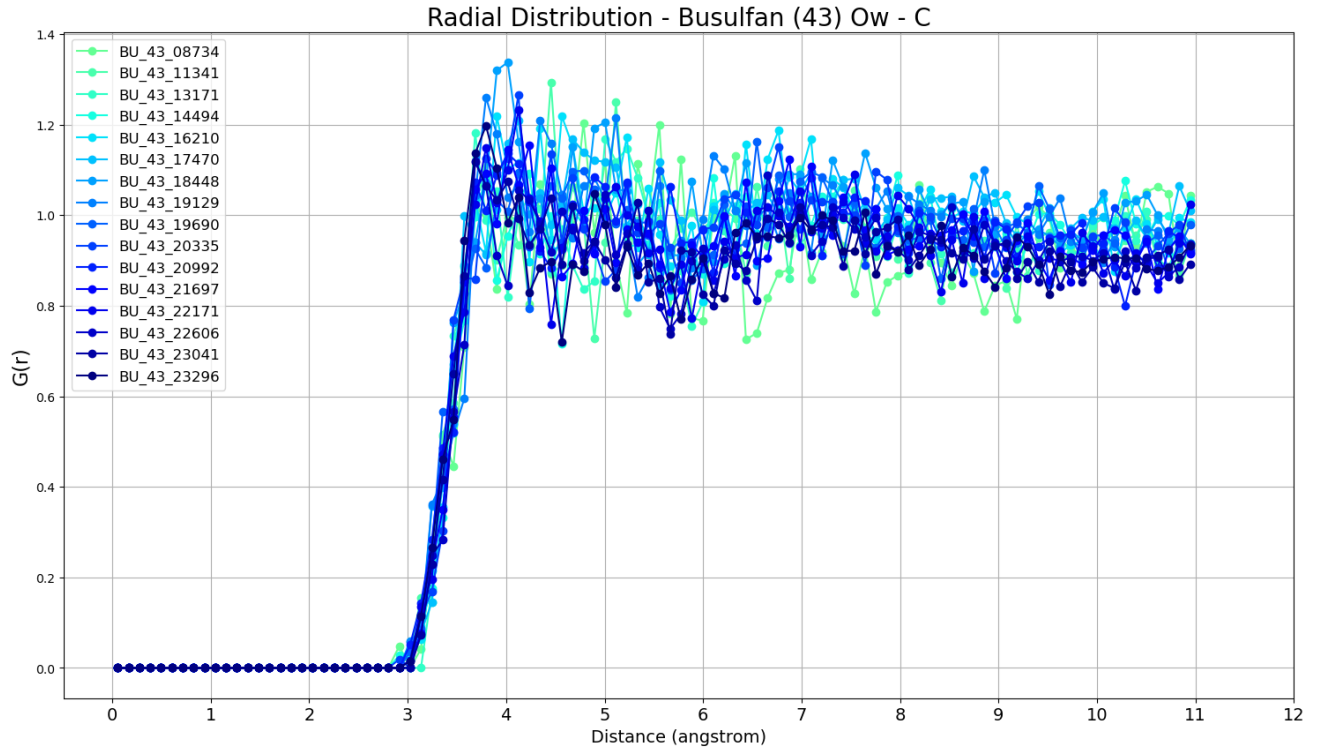


Διάγραμμα 14. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - O (130 μόρια Busulfan).

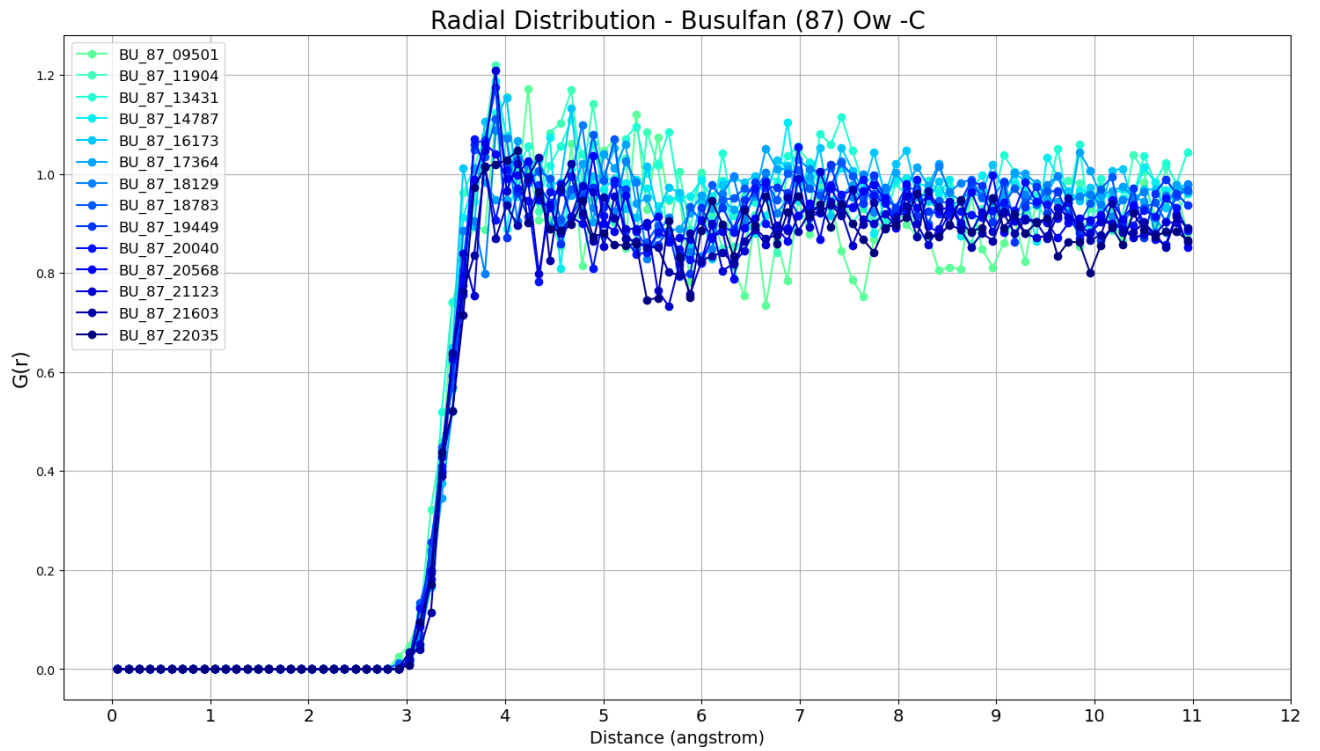


Διάγραμμα 15. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - O (173 μόρια Busulfan).

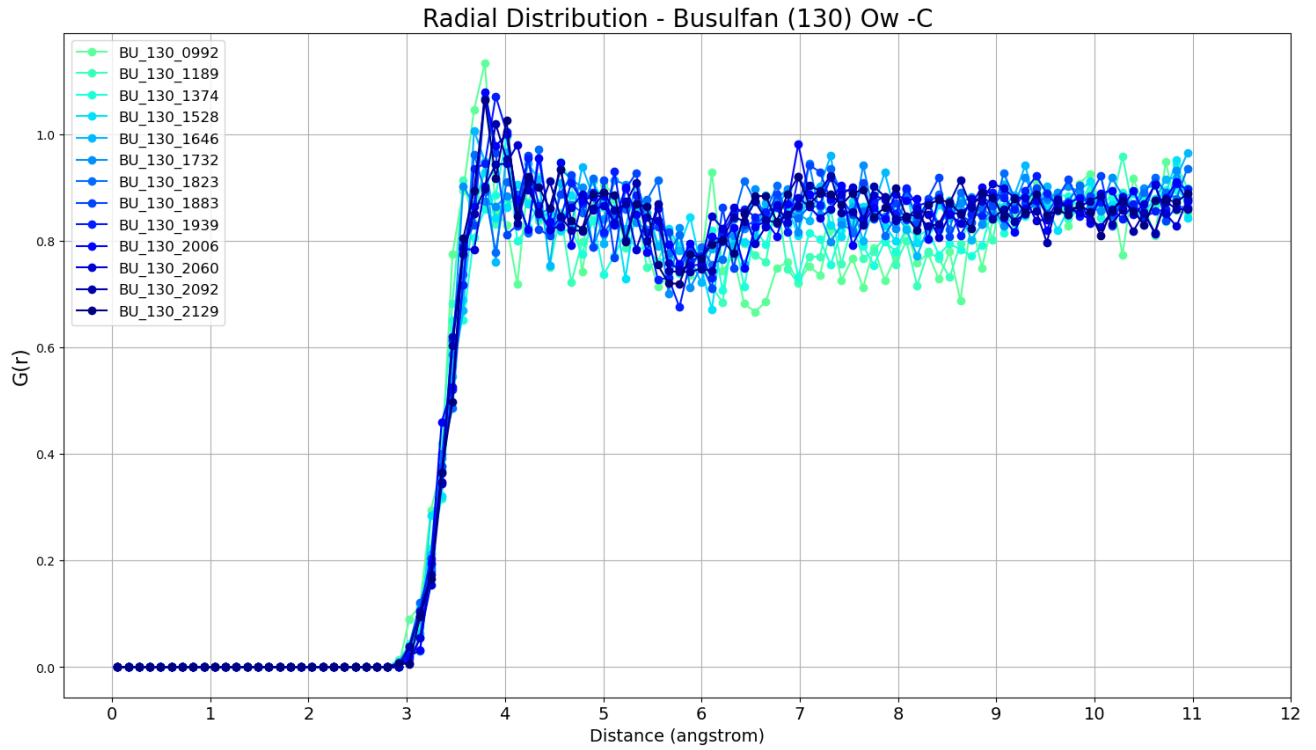
Όπως γίνεται αντιληπτό, και τα τέσσερα διαγράμματα μεταξύ των οξυγόνων του συστήματος εμφανίζουν την πρώτη κορυφή στα 2,9 Å, συμπεριφορά αναμενόμενη λόγω της δημιουργίας των δεσμών υδρογόνου των νερών. Παράλληλα, στα 5 Å που εμφανίζεται η δεύτερη κατά σειρά κορυφή, φαίνεται πως υπάρχει ένα δεύτερο στρώμα γειτονικών νερών που κάνουν δεσμούς υδρογόνου. Άρα τα μόριά του Busulfan περιβάλλονται από μόρια νερού στο χώρο του κρυστάλλου, με το πρώτο στρώμα στα 2,9 Å και το δεύτερο στα 5 Å.



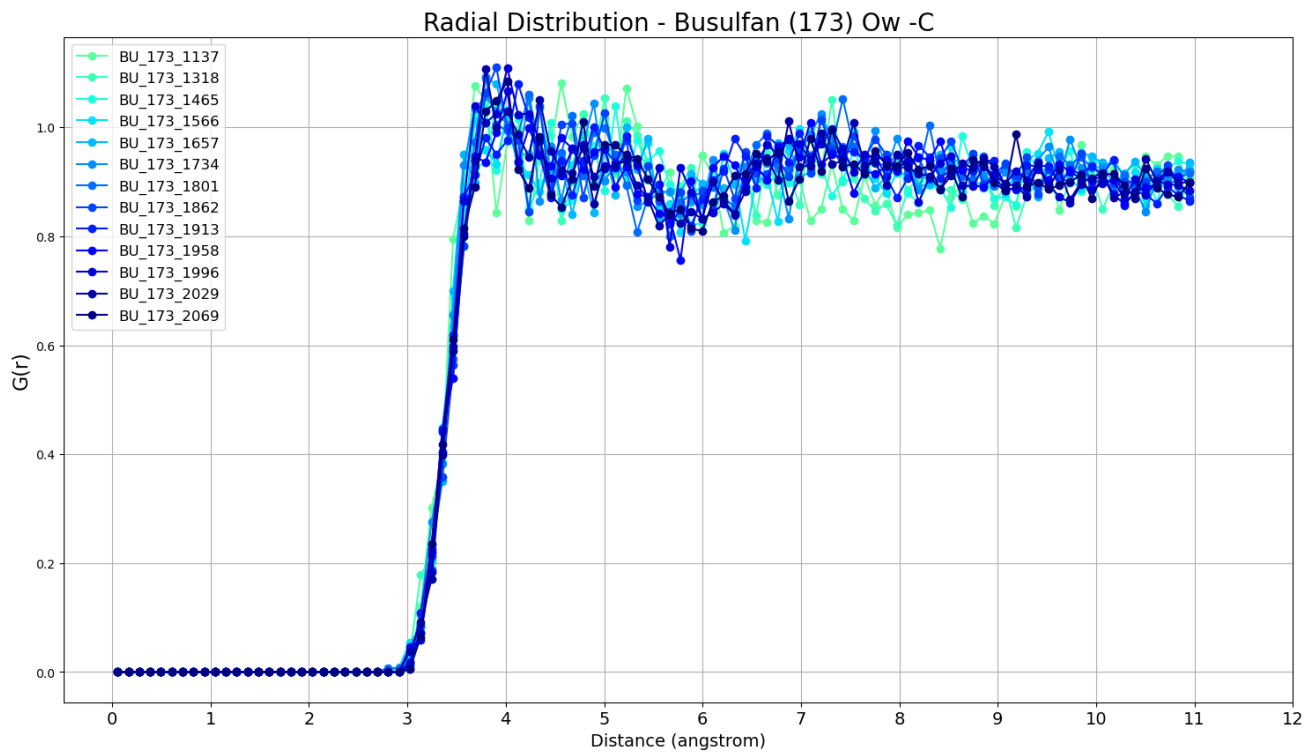
Διάγραμμα 16. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - C (43 μόρια Busulfan).



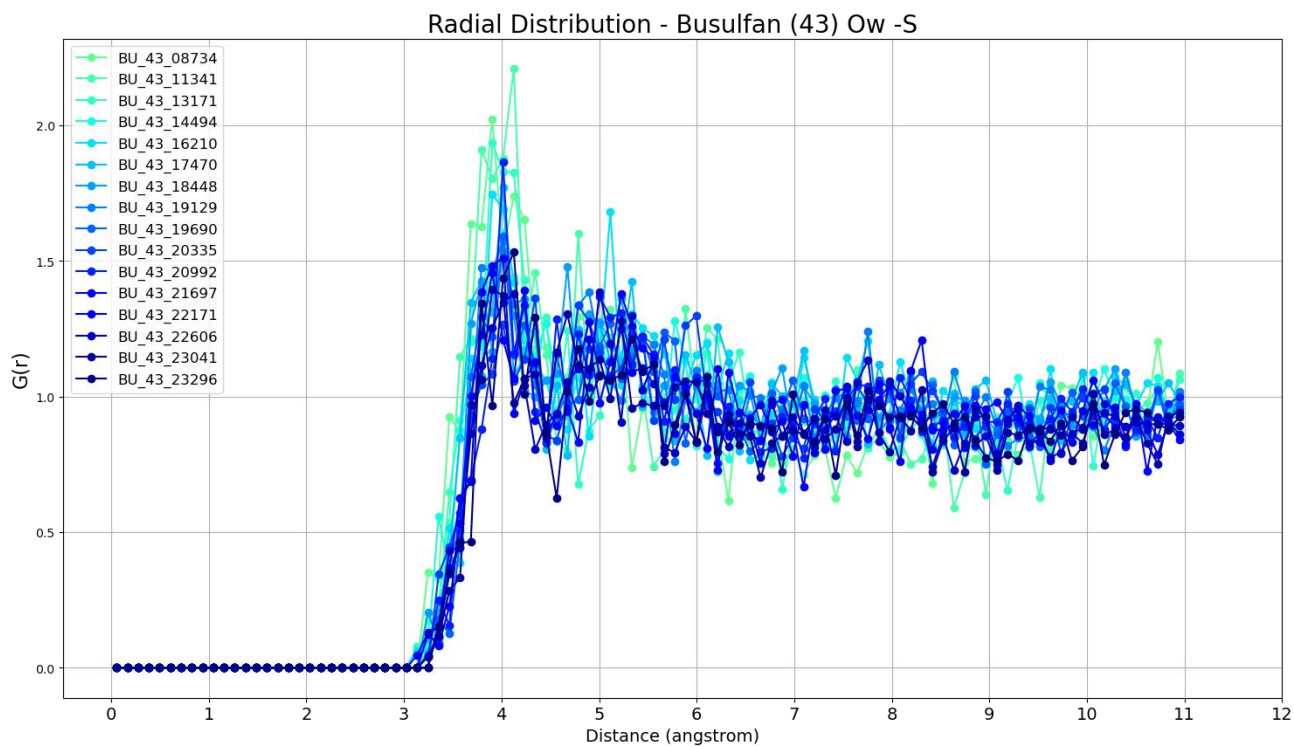
Διάγραμμα 17. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - C (87 μόρια Busulfan)



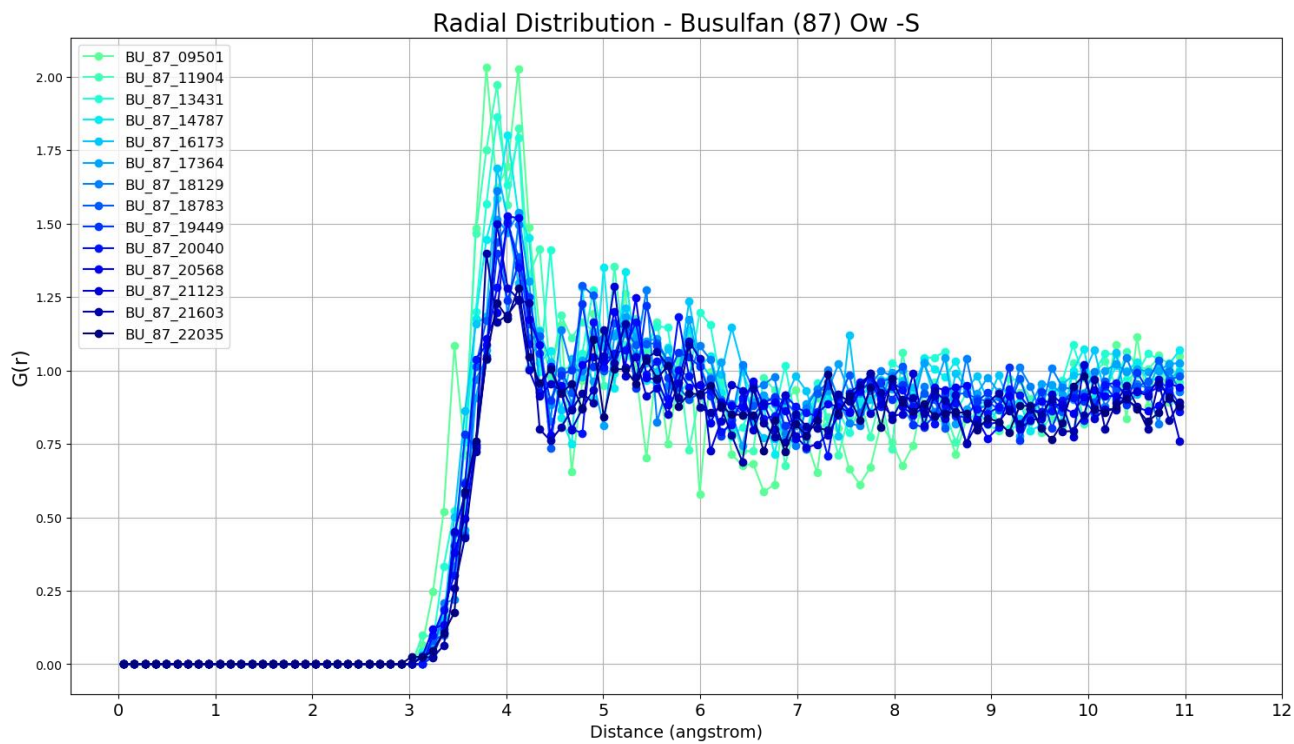
Διάγραμμα 18. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - C (130 μόρια Busulfan).



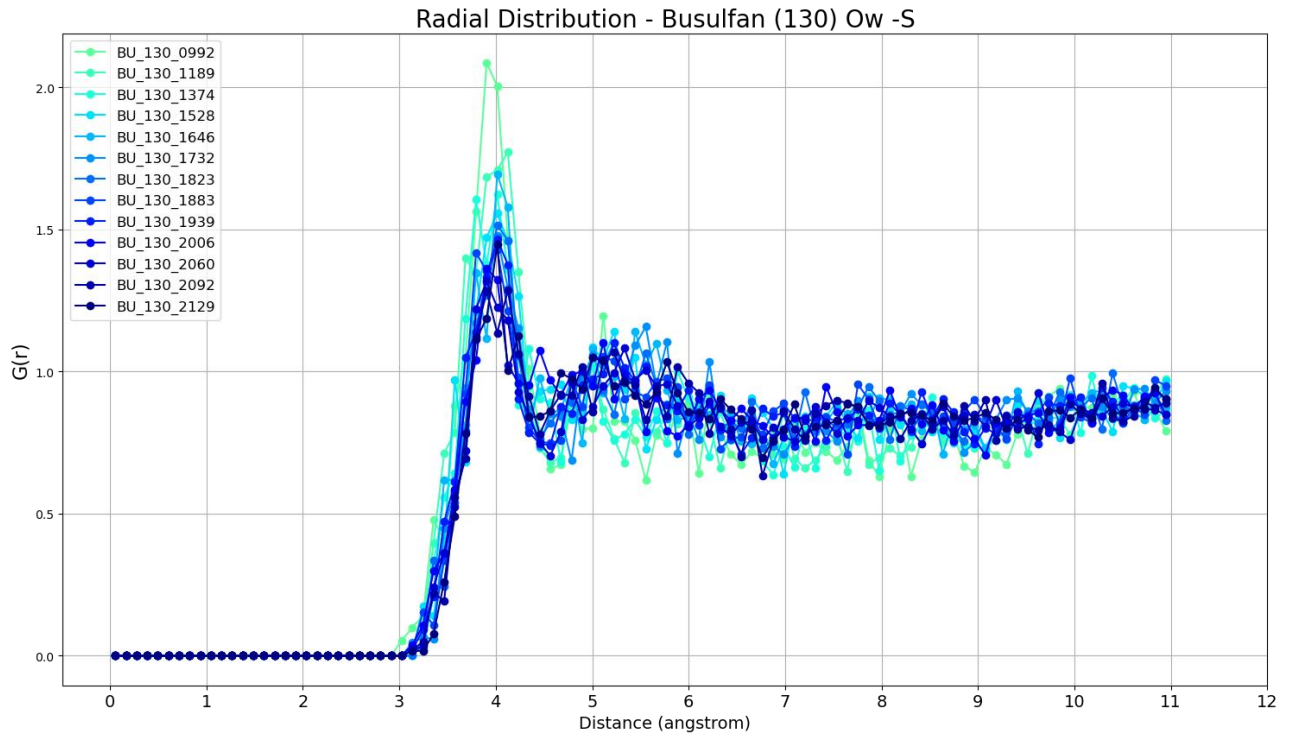
Διάγραμμα 19. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - C (173 μόρια Busulfan).



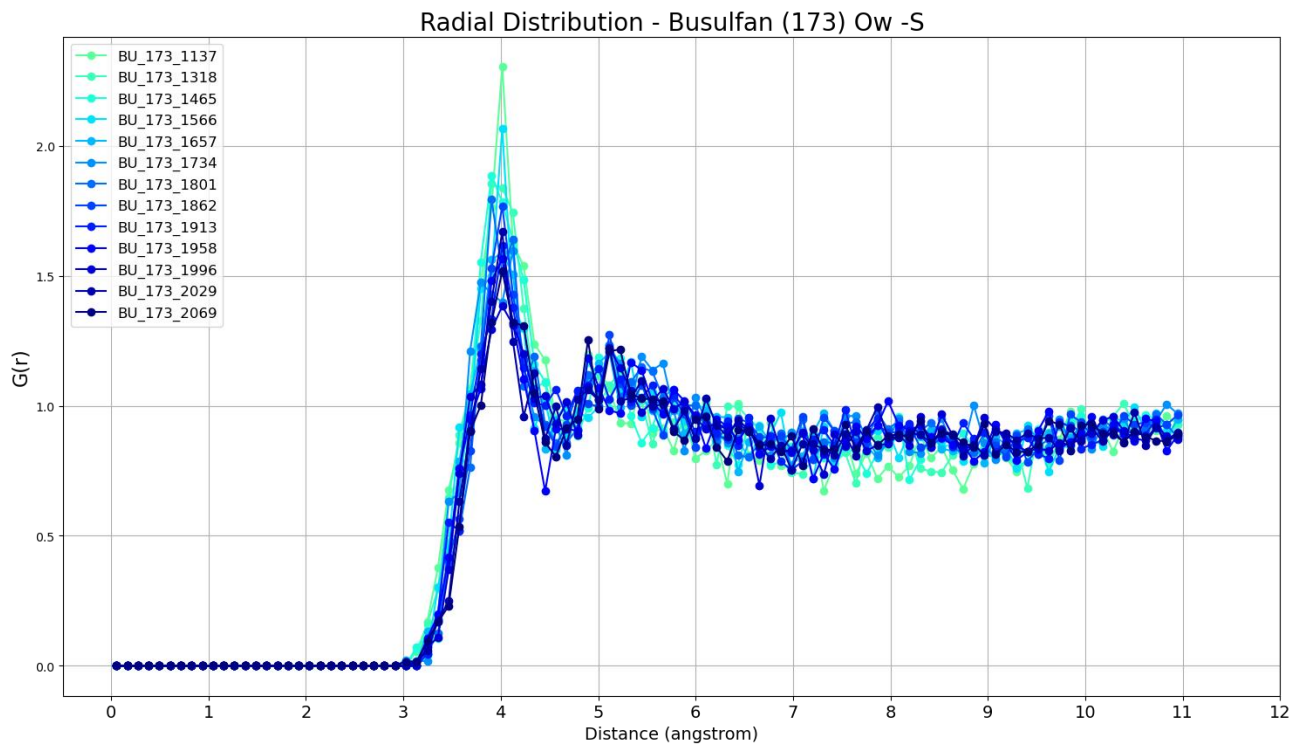
Διάγραμμα 20. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - S (43 μόρια Busulfan).



Διάγραμμα 21. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - S (87 μόρια Busulfan).



Διάγραμμα 22. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - S (130 μόρια Busulfan).



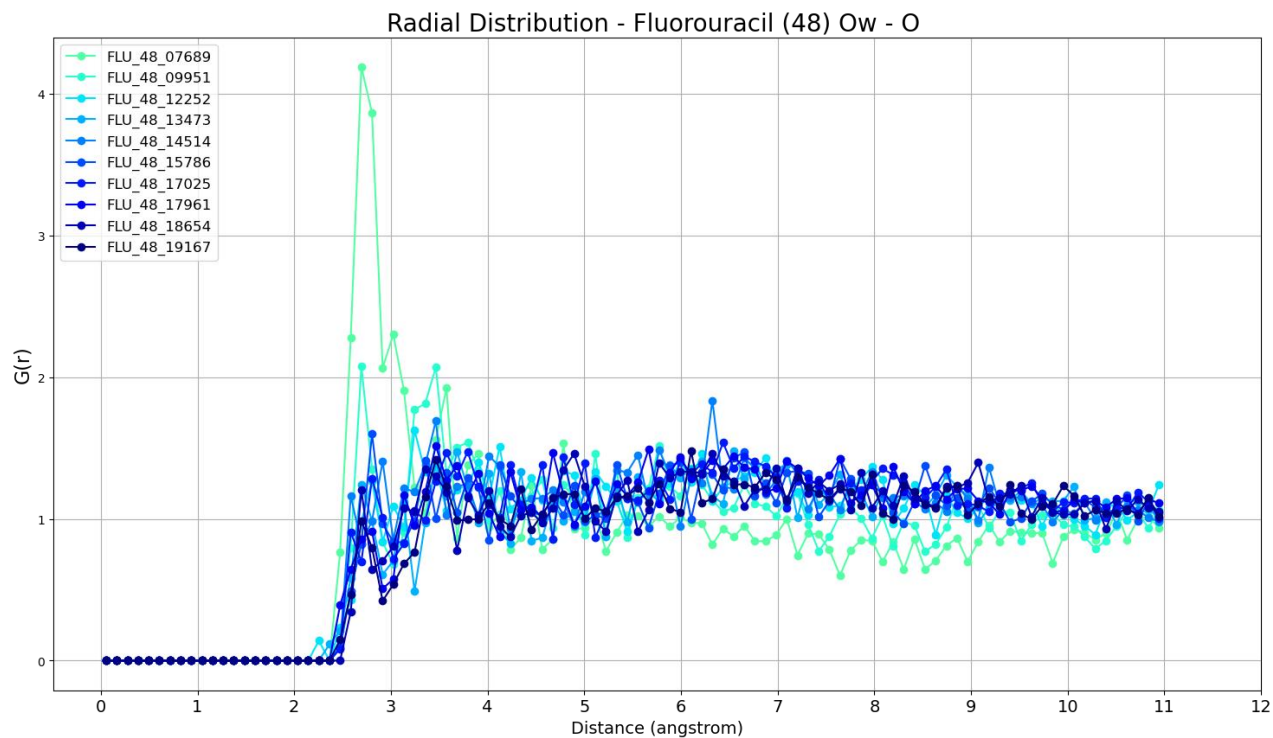
Διάγραμμα 23. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - S (173 μόρια Busulfan).



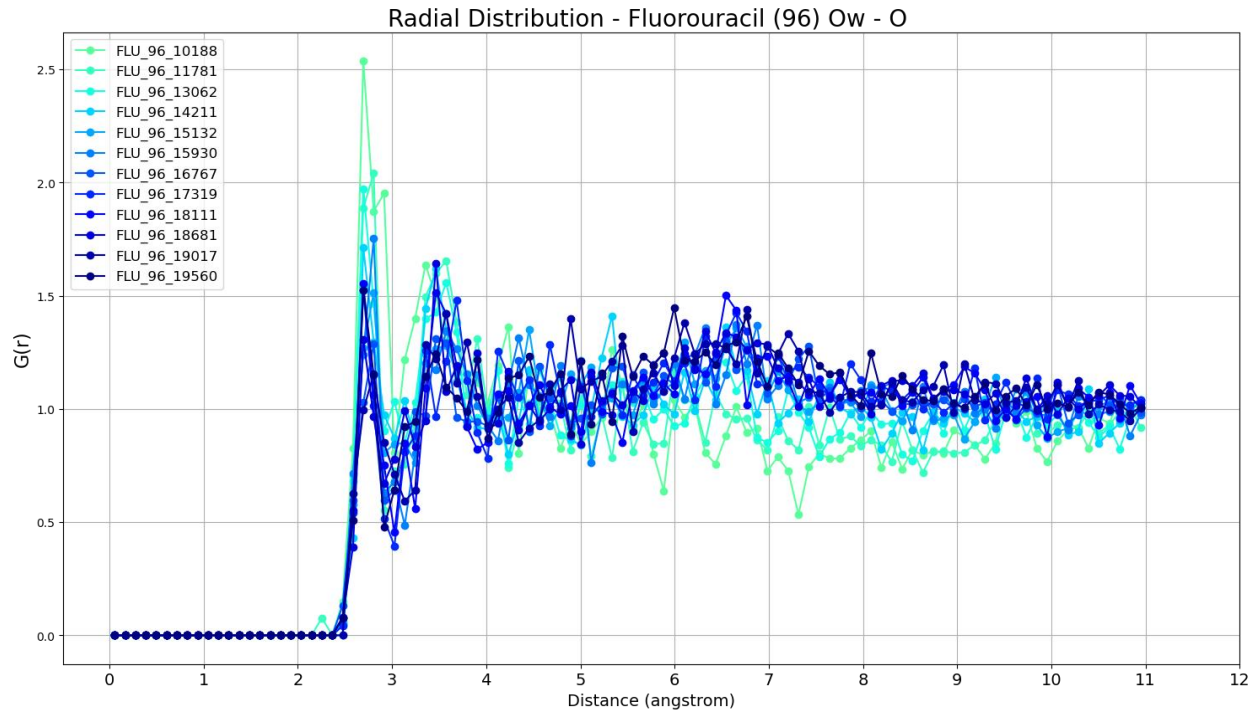
Όπως συνέβη και προηγουμένως, η κορυφή και σε αυτά τα διαγράμματα παρουσιάζεται στην απόσταση των 4 Å, όπου λόγω του θετικού φορτίου του θείου και των ατόμων του υδρογόνου, γίνεται αντιληπτό ότι αυτή η απόσταση αποτελεί ακτίνα Van der Waals.

### 5.3.2.2. Διαγράμματα R.D. – 5-Fluorouracil

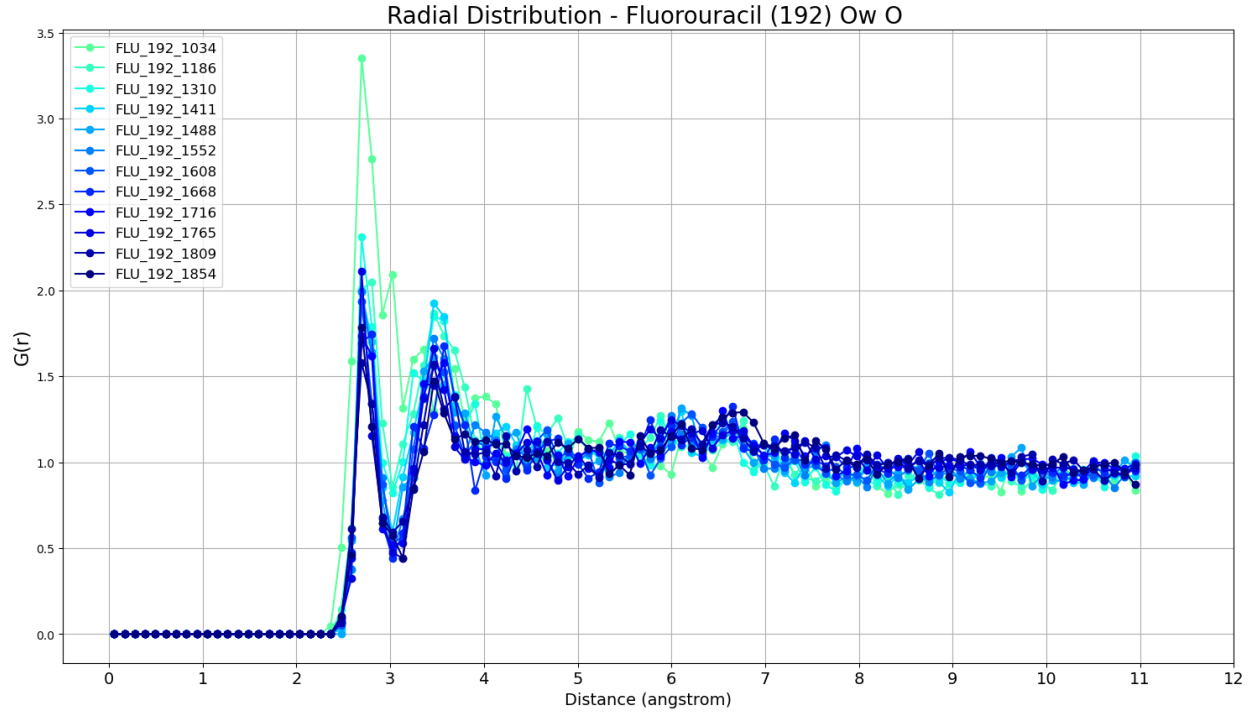
Ακολουθούν τα διαγράμματα ακτινικής κατανομής για το φάρμακο 5-Fluorouracil.



Διάγραμμα 24. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - O (48 μόρια 5-Fluorouracil).

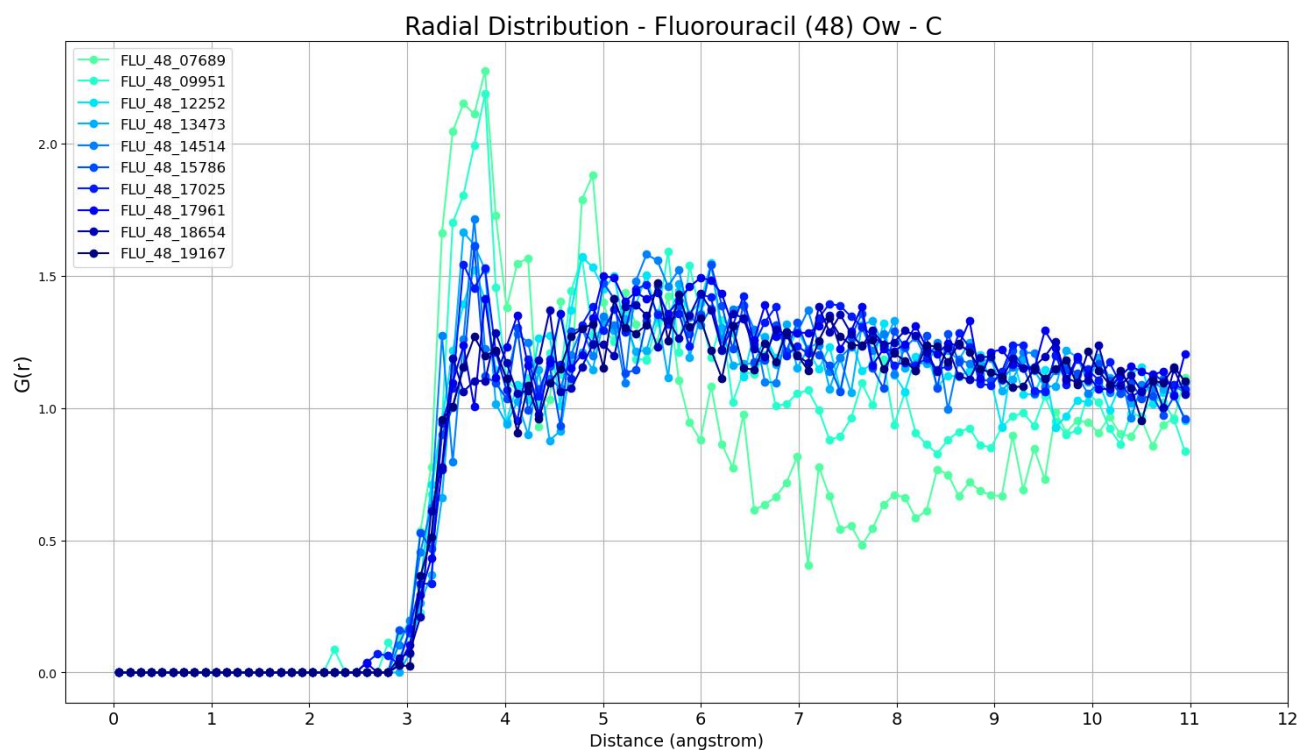


Διάγραμμα 25. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - O (96 μόρια 5-Fluorouracil).

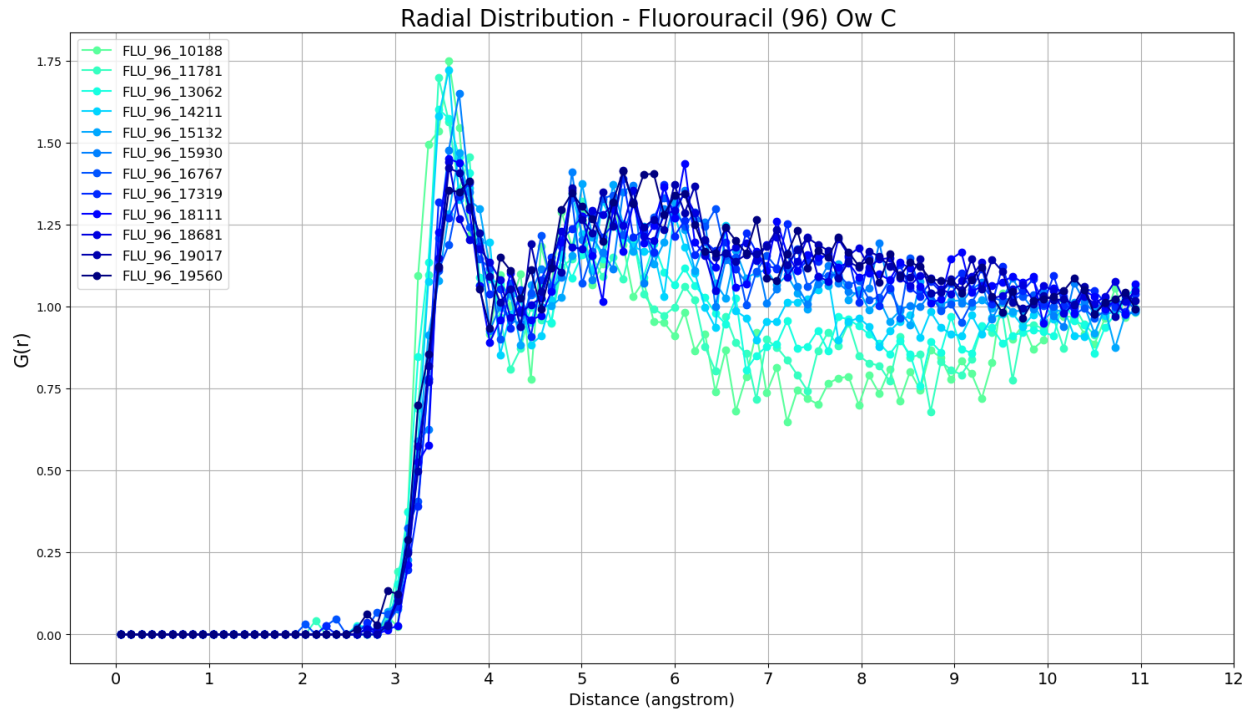


Διάγραμμα 26. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - O (192 μόρια 5-Fluorouracil).

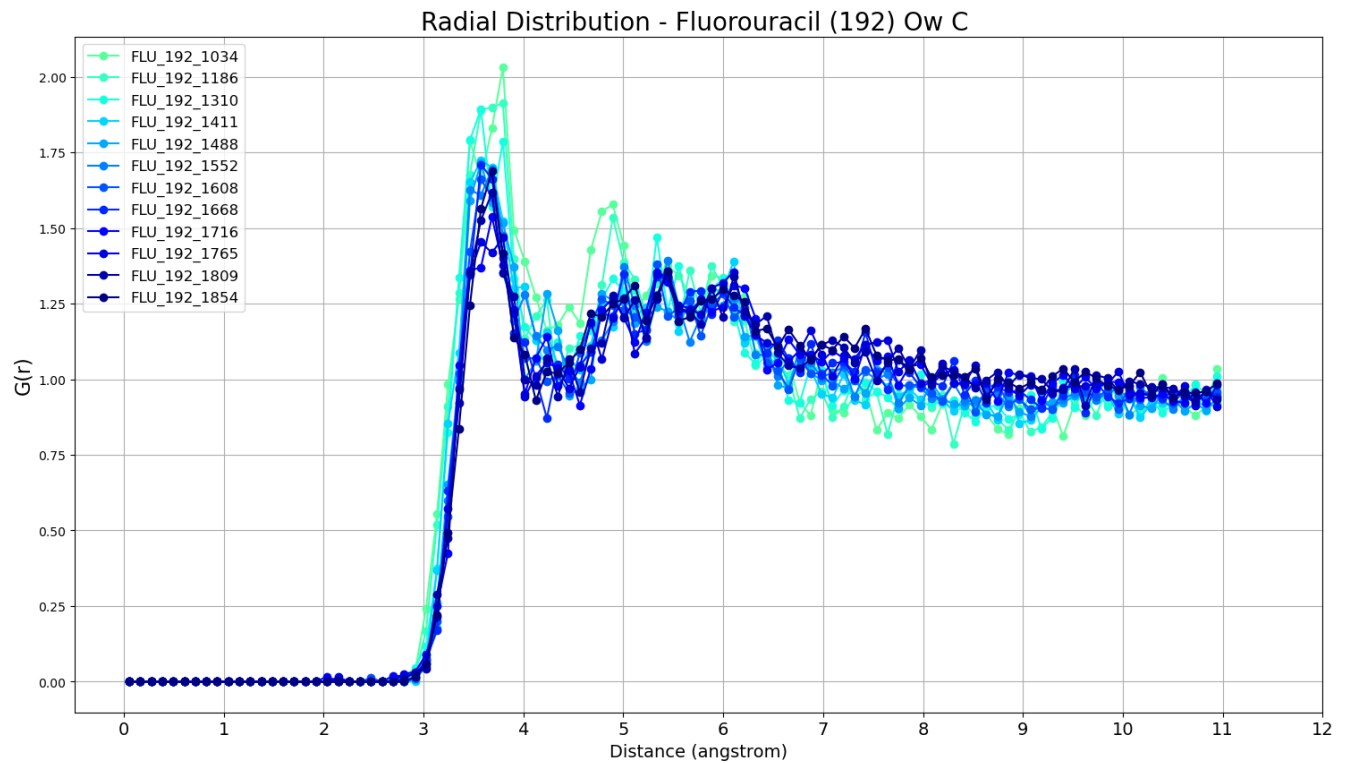
Η πρώτη κορυφή του διαγράμματος παρατηρείται στα 2,9 Å, υποδηλώνοντας την παρουσία δεσμού υδρογόνου των νερών των μορίων του φαρμάκου με τα οξυγόνα των μορίων του νερού. Ωστόσο, και μια δεύτερη κορυφή εμφανίζεται στα 3,6 Å, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη δευτέρου στρώματος από μόρια νερού σε πιο κοντινή απόσταση από το Busulfan. Επιπλέον, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως τα αποτελέσματα των πρώτων κύκλων δείχνουν πολύ μεγάλες διακυμάνσεις, με τη συμπεριφορά αυτή να εξομαλύνεται στις καμπύλες με σκούρο μπλε χρώμα.



Διάγραμμα 27. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - C (48 μόρια 5-Fluorouracil).

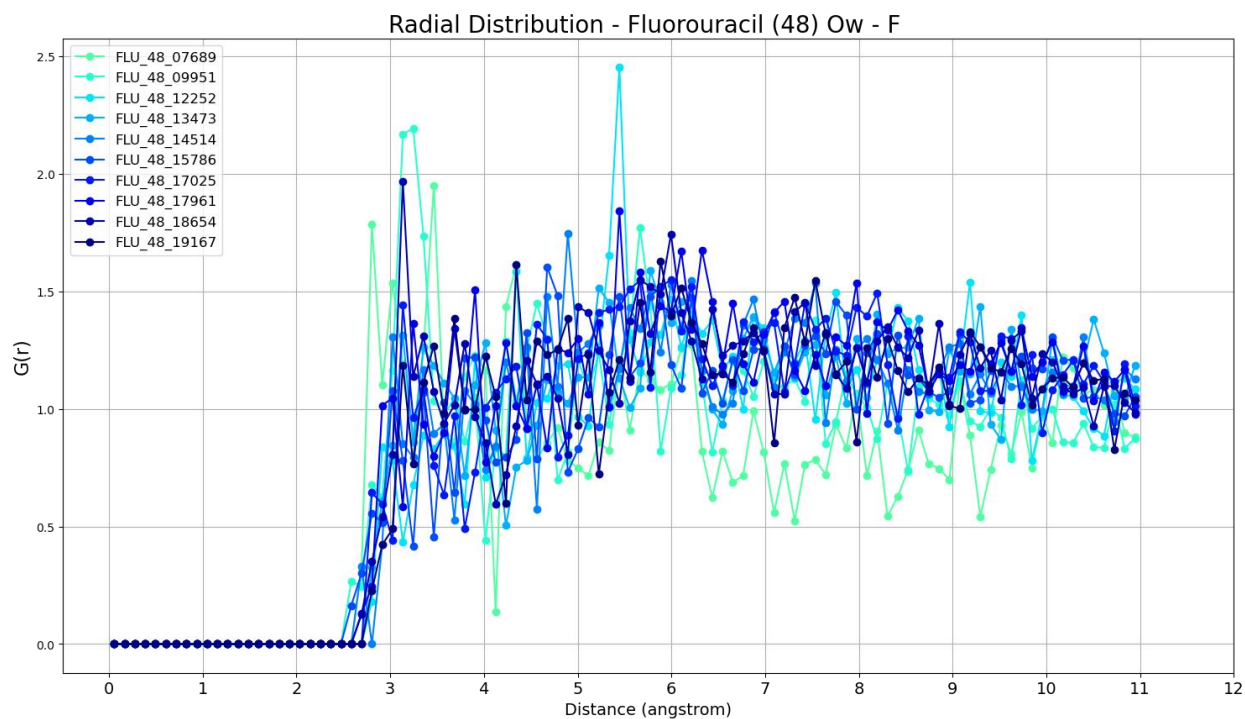


Διάγραμμα 28. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow – C (96 μόρια 5-Fluorouracil).

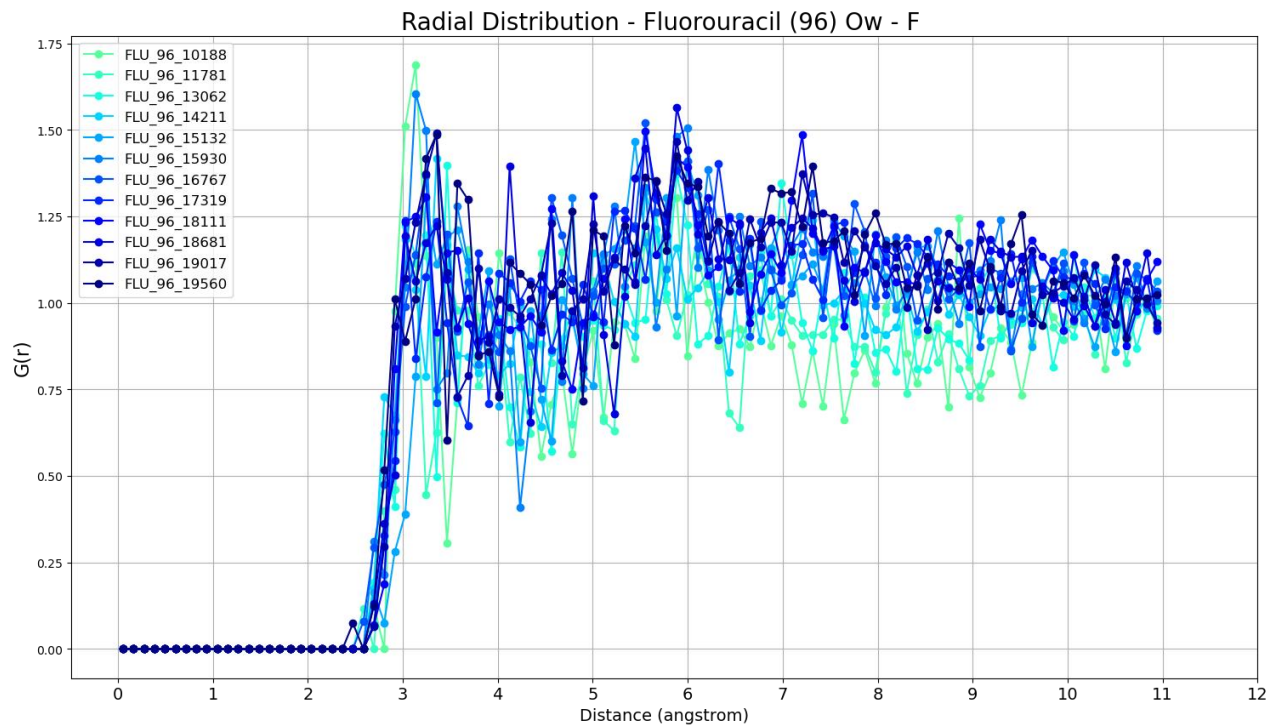


Διάγραμμα 29. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - C (192 μόρια 5-Fluorouracil).

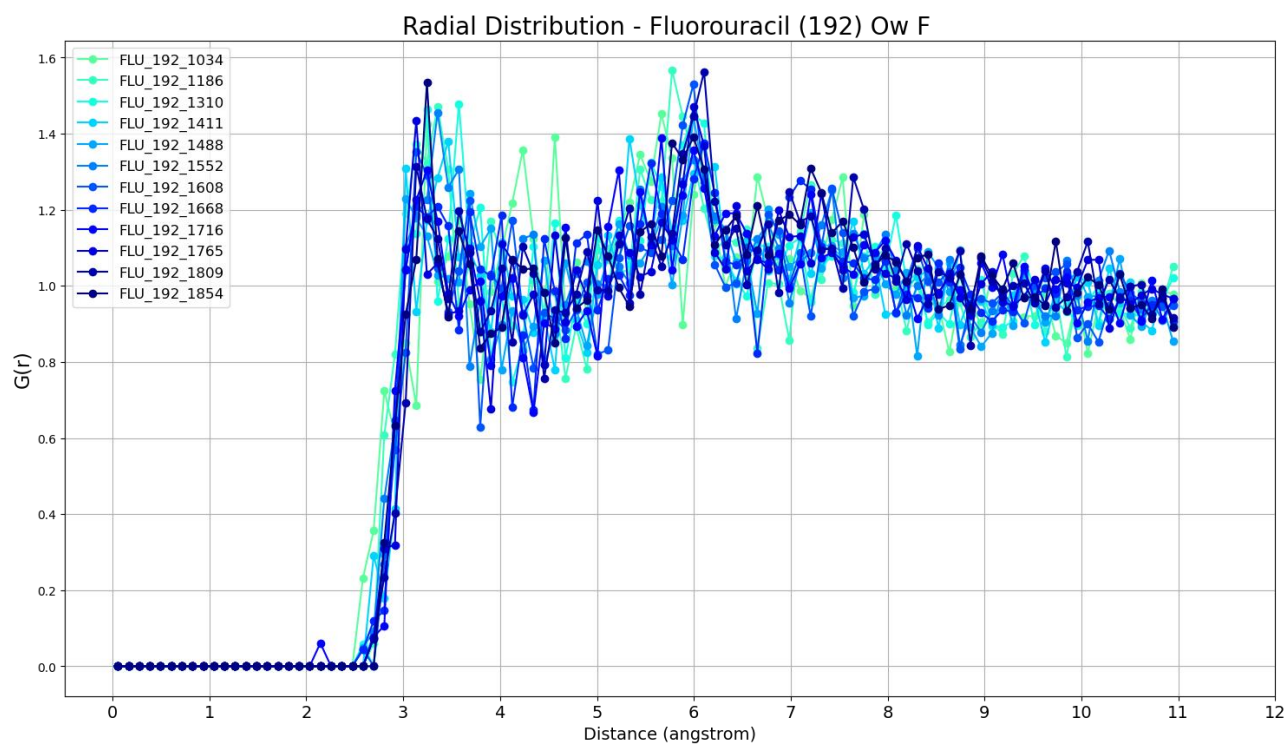
Αναφορικά με την ακτινική κατανομή του ζευγαριού Ow – C για το φάρμακο 5-Fluorouracil, επαναλαμβάνεται η ύπαρξη της κορυφής στα 3,5 - 4 Å, υποδηλώνοντας την ακτίνα του δεσμού Van der Waals. Ωστόσο, κυρίως στις 2 δυο χαμηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου παρατηρούνται έντονες διακυμάνσεις κατά την απεικόνιση των αποτελεσμάτων των πρώτων υπολογιστικών κύκλων. Είναι πιθανό αυτή η συμπεριφορά να οφείλεται στο γεγονός πως μετα από μόλις 1-2 προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής, τα μόρια του φαρμάκου να μην έχουν εξισορροπήσει στο εσωτερικό των κοιλοτήτων του κρυστάλλου MIL-100(Fe).



Διάγραμμα 30. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - F (48 μόρια 5-Fluorouracil).

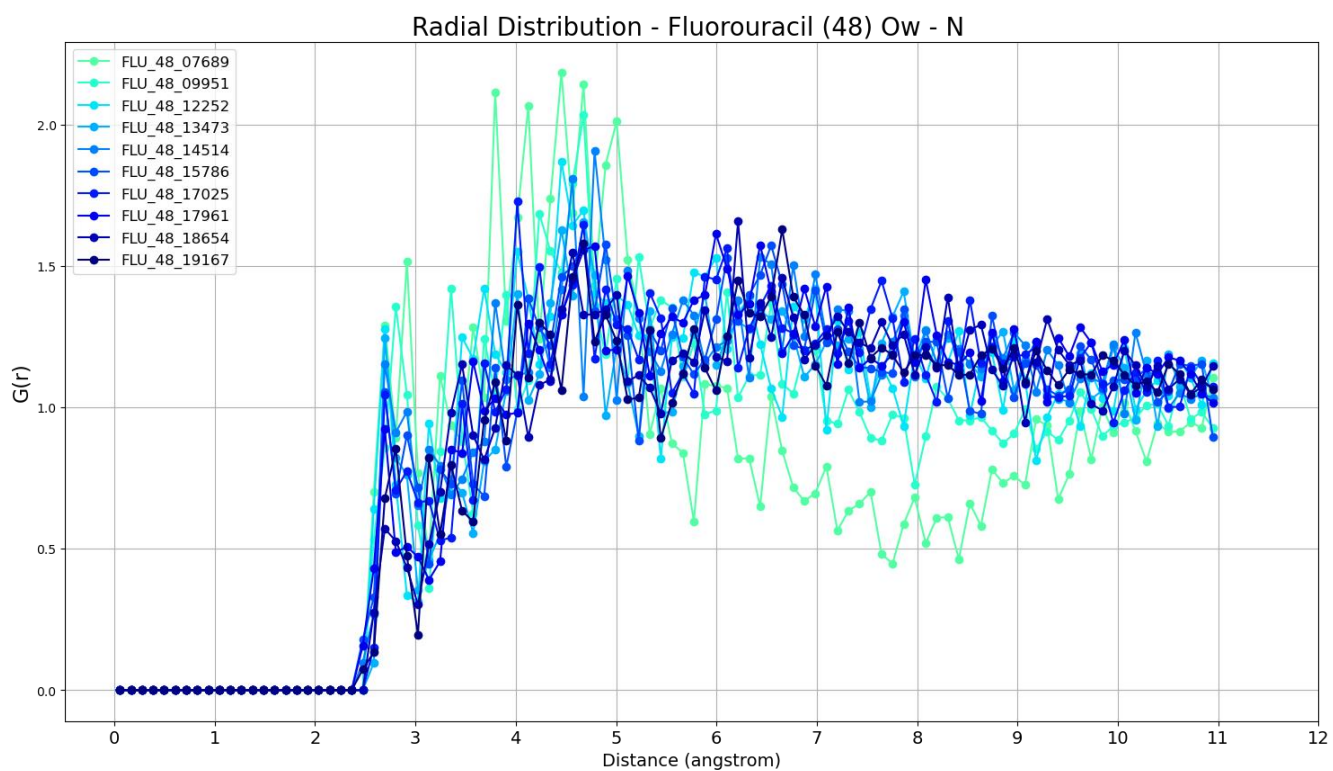


Διάγραμμα 31. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - F (96 μόρια 5-Fluorouracil).

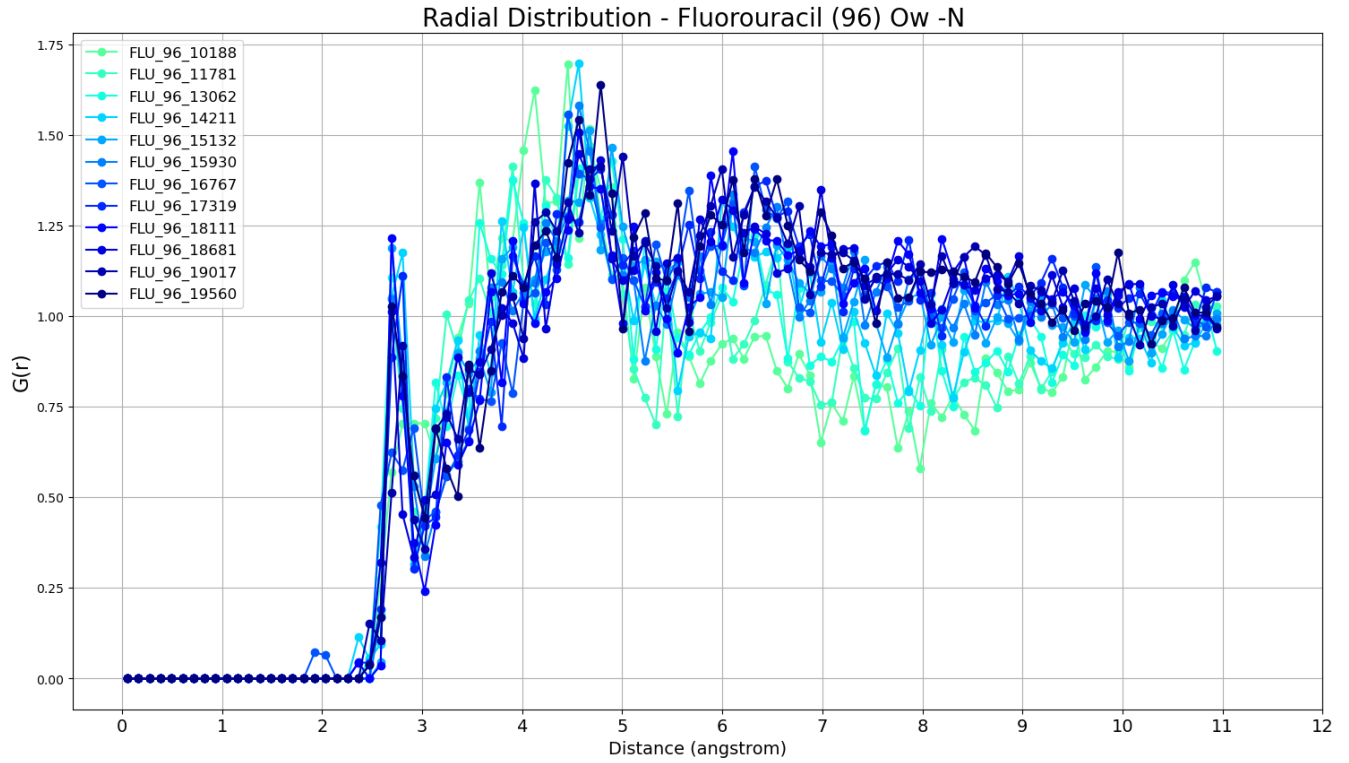


Διάγραμμα 32. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - F (192 μόρια 5-Fluorouracil).

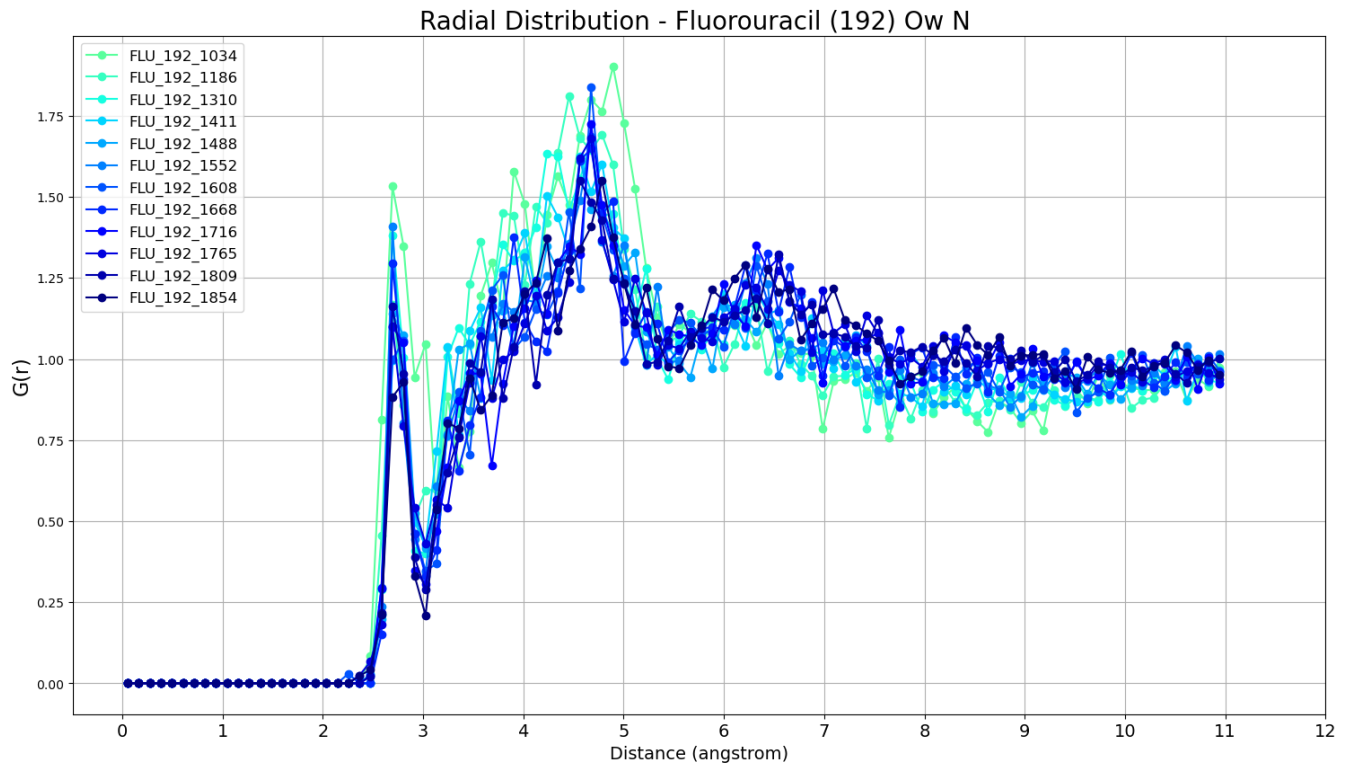
Στα παραπάνω διαγράμματα που απεικονίζεται η ακτινική κατανομή μεταξύ των Ow και F, παρατηρούνται έντονες διακυμάνσεις. Η πρώτη κορυφή, περίπου στα 3,1-3,2 Å, επιβεβαιώνεται και από την τιμή του ζευγαριού Ow-F στον πίνακα 3. Και σε αυτήν την περίπτωση η συγκέντρωση των 192 μορίων φαρμάκου παρουσιάζει μικρότερες διακυμάνσεις.



Διάγραμμα 33. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - N (48 μόρια 5-Fluorouracil).



Διάγραμμα 34. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - N (96 μόρια 5-Fluorouracil).



Διάγραμμα 35. Ακτινική κατανομή ζεύγους Ow - N (192 μόρια 5-Fluorouracil).



Σχετικά με την ακτινική κατανομή των οξυγόνων των νερών και του αζώτου του φαρμάκου, παρατηρούνται δυο κορυφές στα διαγράμματα. Η πρώτη κορυφή, στα 2,9 Å, υποδηλώνει την ύπαρξη δεσμού υδρογόνου, αρά και ενός πρώτου στρώματος με μόρια νερού. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως η δεύτερη κορυφή, στα 4,7 Å, υποδηλώνει την ύπαρξη και ενός δεύτερου στρώματος μορίων νερού, όπου μάλιστα και η τιμή της  $g(r)$  είναι υψηλότερη. Οι δύο πρώτες συγκεντρώσεις εμφανίζουν μικρές διακυμάνσεις, ενώ η συγκέντρωση των 192 μορίων φαρμάκου παρουσιάζει μικρότερες διακυμάνσεις, ειδικά στους τελευταίους υπολογιστικούς κύκλους.

### 5.3.3. Σύγκριση αποτελεσμάτων R.D.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα, παρατηρείται ξεκάθαρα πως το Busulfan παρουσιάζει μια αρκετά ομαλότερη συμπεριφορά σε σχέση με το 5-Fluorouracil.. Επιπλέον, και για τα δυο φάρμακα γίνεται αντιληπτό πως στους τελευταίους υπολογιστικούς κύκλους παρατηρείται μια πιο σταθερή καμπύλη με μικρότερες διακυμάνσεις. Αυτό συμβαίνει γιατί, όσο γεμίζει ο κρύσταλλος από ελεύθερα μόρια νερού, τα μόρια αυτά σταδιακά παίρνουν τις θέσεις τους γύρω από τα μόρια των φαρμάκων, σχηματίζοντας ολόκληρα στρωματά από νερό γύρω τους. Με αυτόν τον τρόπο η περιοχή κοντά στα μόρια των φαρμάκων έχει γεμίσει από μόρια νερού. Η  $g(r)$  εξ' ορισμού, για μεγάλες αποστάσεις  $r$ , τείνει πάντα προς τη μονάδα, γεγονός που επιβεβαιώνεται και στα είκοσι τέσσερα διαγράμματα ακτινικής κατανομής.

Συγκεκριμένα για τα μόρια του Busulfan, αυτά φαίνεται ότι περιβάλλονται από δυο στρωματά μορίων νερού, στα 2,9 και 5 Å. Η απουσία οξέων κορυφών από τα διαγράμματα ακτινικής κατανομής είναι πιθανόν να σημαίνει ότι υπάρχουν σε γειτονικές θέσεις και αλλά μόρια φαρμάκου.

Οι έντονες διακυμάνσεις στις χαμηλές συγκεντρώσεις του 5-Fluorouracil οφείλονται πιθανώς και στα αρνητικά μερικά φορτία που φέρουν τα άτομα του φθορίου και του αζώτου (-0,14499e και -0,3989e).

## 6. Συμπεράσματα

Η παρούσα θερμοδυναμική μελέτη του εγκλεισμού των φαρμάκων Busulfan και 5-Fluorouracil στον κρύσταλλο του πολυμερούς σύνταξης MIL-100(Fe) έδειξε ότι τα μόριά τους είναι ελεύθερα να κινηθούν στις μεγάλες κοιλότητες του κρυστάλλου MIL-100(Fe), καθώς αυτός γεμίζει με ελεύθερα μόρια νερού με τις συνθήκες εκτός του κρυστάλλου να προσομοιάζουν αυτές του αίματος.

Τα αποτελέσματα των υπολογισμών της συνάρτησης ακτινικής κατανομής επιβεβαιώνουν πως τα μόρια των φαρμάκων, καθώς ο κρύσταλλος γεμίζει, έχουν κινηθεί στις κοιλότητες και τα γειτονικά τους μόρια είναι ελεύθερα μόρια νερού.

Παρατηρήθηκε ότι οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις φαρμάκων δεν φαίνεται να επηρεάζουν τον υπολογιστικό χρόνο των προσομοιώσεων, ενώ στην περίπτωση του φαρμάκου 5-Fluorouracil η συγκέντρωση των 192 μορίων στον κρύσταλλο φαίνεται πως οδηγεί σε μια περισσότερο ομαλή συμπεριφορά στην χωρική κατανομή του στον κρύσταλλο.

Τα αποτελέσματα των τελικών συγκεντρώσεων των μορίων του νερού μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περαιτέρω μελέτες δυναμικής, όπως για παράδειγμα τον υπολογισμό συντελεστών διάχυσης. Παράλληλα, ένας ακόμα μελλοντικός στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη του ιδίου συστήματος μεταφοράς φαρμάκων, κάνοντας χρήση διαλύματος χλωριούχου νατρίου NaCl ως ρευστό στο εξωτερικό του κρυστάλλου αντί για υδατικό διάλυμα.

Τέλος, έγινε ανάπτυξη πακέτου υπολογιστικών εργαλείων με σκοπό την αποδοτική εκτέλεση πολλαπλών κύκλων προσομοίωσης MC/MD, και την ομαλή διαχείριση του μεγάλου όγκου των αρχείων εισόδου/εξόδου των υπό μελέτη συστημάτων.

## Βιβλιογραφία

- [1] X. Dong and R. J. Mumper, "Nanomedicinal strategies to treat multidrug-resistant tumors: Current progress," *Nanomedicine*, vol. 5, no. 4, pp. 597–615, 2010, doi: 10.2217/nnm.10.35.
- [2] H. (1986) Matsumura, Y. and Maeda, "A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumor-tropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs.," 1986.
- [3] S. Acharya and S. K. Sahoo, "PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 63, no. 3, pp. 170–183, 2011, doi: 10.1016/j.addr.2010.10.008.
- [4] R. A. Petros and J. M. Desimone, "Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 9, no. 8, pp. 615–627, 2010, doi: 10.1038/nrd2591.
- [5] S. T. Meek, J. A. Greathouse, and M. D. Allendorf, "Metal-organic frameworks: A rapidly growing class of versatile nanoporous materials," *Adv. Mater.*, vol. 23, no. 2, pp. 249–267, 2011, doi: 10.1002/adma.201002854.
- [6] O. M. Yaghi, G. Li, and Li Hailian, "Yaghi-Selective binding and removal of guests in a microporous metal-organic framework-Nature 1985," *Nature*, vol. 378, no. December, pp. 703–706, 1995.
- [7] "Design and synthesis of an exceptionally stable and highly," vol. 402, no. November, pp. 276–279, 1999.
- [8] M. P. Suh, H. J. Park, T. K. Prasad, and D. W. Lim, "Hydrogen storage in metal-organic frameworks," *Chem. Rev.*, vol. 112, no. 2, pp. 782–835, 2012, doi: 10.1021/cr200274s.
- [9] N. A. Khan and S. H. Jhung, "Adsorptive removal and separation of chemicals with metal-organic frameworks: Contribution of  $\pi$ -complexation," *J. Hazard. Mater.*, vol. 325, pp. 198–213, 2017, doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.11.070.
- [10] J. Lee, O. K. Farha, J. Roberts, K. A. Scheidt, S. T. Nguyen, and J. T. Hupp, "Metal-organic framework materials as catalysts," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 38, no. 5, pp. 1450–1459, 2009, doi: 10.1039/b807080f.
- [11] Y. Cui, B. Chen, and G. Qian, "Lanthanide metal-organic frameworks for luminescent sensing and light-emitting applications," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 273–274, pp. 76–86, 2014, doi: 10.1016/j.ccr.2013.10.023.
- [12] Y. Xu, Q. Li, H. Xue, and H. Pang, "Metal-organic frameworks for direct electrochemical applications," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 376, pp. 292–318, 2018, doi: 10.1016/j.ccr.2018.08.010.
- [13] Y. Zhang, L. Yang, L. Yan, G. Wang, and A. Liu, "Recent advances in the synthesis of spherical and nanoMOF-derived multifunctional porous carbon for nanomedicine applications," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 391, pp. 69–89, 2019, doi: 10.1016/j.ccr.2019.04.006.
- [14] M. Giménez-Marqués, T. Hidalgo, C. Serre, and P. Horcajada, "Nanostructured metal-organic frameworks and their bio-related applications," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 307, pp. 342–360, 2016, doi: 10.1016/j.ccr.2015.08.008.

- [15] J. K. Patra *et al.*, "Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects 10 Technology 1007 Nanotechnology 03 Chemical Sciences 0306 Physical Chemistry (incl. Structural) 03 Chemical Sciences 0303 Macromolecular and Materials Chemistry 11 Medical and He," *J. Nanobiotechnology*, vol. 16, no. 1, pp. 1–33, 2018, doi: 10.1186/s12951-018-0392-8.
- [16] W. Lu *et al.*, "Tuning the structure and function of metal-organic frameworks via linker design," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 43, no. 16, pp. 5561–5593, 2014, doi: 10.1039/c4cs00003j.
- [17] R. Anand *et al.*, "Host-guest interactions in Fe(III)-trimesate MOF nanoparticles loaded with doxorubicin," *J. Phys. Chem. B*, vol. 118, no. 29, pp. 8532–8539, 2014, doi: 10.1021/jp503809w.
- [18] M. Lismont, L. Dreesen, and S. Wuttke, "Metal-Organic Framework Nanoparticles in Photodynamic Therapy: Current Status and Perspectives," *Adv. Funct. Mater.*, vol. 27, no. 14, pp. 1–16, 2017, doi: 10.1002/adfm.201606314.
- [19] Y. Sun *et al.*, "Metal–Organic Framework Nanocarriers for Drug Delivery in Biomedical Applications," *Nano-Micro Lett.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–29, 2020, doi: 10.1007/s40820-020-00423-3.
- [20] H. Phuong Nguyen Thi, D. Ha Ninh, H. Sam, C. Giay, and H. Noi, "Investigation in Loading 5-Fluorouracil Ability of Iron-Organic Frameworks," *Vietnam J. Sci. Technol.*, vol. 56, no. 3B, pp. 219–227, 2018.
- [21] P. D. Kolokathis, E. Pantatosaki, and G. K. Papadopoulos, "Atomistic Modeling of Water Thermodynamics and Kinetics within MIL-100(Fe)," *J. Phys. Chem. C*, vol. 119, no. 34, pp. 20074–20084, 2015, doi: 10.1021/acs.jpcc.5b04284.
- [22] D. Peer, J. M. Karp, S. Hong, O. C. Farokhzad, R. Margalit, and R. Langer, "84 Nat nanotech 2007 R Langer Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy.pdf," *Nat. Nanotechnol.*, vol. 2, pp. 751–760, 2007, doi: 10.1038/nnano.2007.387.
- [23] C. H. Theunis *et al.*, "Biodegradable Long-Circulating Polymeric Nanospheres," *Science (80-. )*, vol. 263, no. March, p. 1600, 1994, [Online]. Available: [www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org).
- [24] A. S. Hasan *et al.*, "Effect of the microencapsulation of nanoparticles on the reduction of burst release," *Int. J. Pharm.*, vol. 344, no. 1–2, pp. 53–61, 2007, doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.066.
- [25] P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regí, M. Sebban, F. Taulelle, and G. Férey, "Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 45, no. 36, pp. 5974–5978, 2006, doi: 10.1002/anie.200601878.
- [26] N. J. Hinks, A. C. McKinlay, B. Xiao, P. S. Wheatley, and R. E. Morris, "Metal organic frameworks as NO delivery materials for biological applications," *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 129, no. 3, pp. 330–334, 2010, doi: 10.1016/j.micromeso.2009.04.031.
- [27] J. K. Shah *et al.*, "Cassandra: An open source monte carlo package for molecular simulation," *J. Comput. Chem.*, vol. 38, no. 19, pp. 1727–1739, 2017, doi: 10.1002/jcc.24807.
- [28] S. Plimpton, "Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics," *Journal of Computational Physics*, vol. 117, no. 1. pp. 1–19, 1995, doi: 10.1006/jcph.1995.1039.
- [29] P. Moon and D. E. Spencer, "The coulomb force and the ampere force," *J. Franklin Inst.*, vol. 257, no. 4, pp. 305–315, 1954, doi: [https://doi.org/10.1016/0016-0032\(54\)90621-3](https://doi.org/10.1016/0016-0032(54)90621-3).

- [30] S. A. Polymenis, *Physical Chemistry I: Chemical Thermodynamics and Applications*, 1st ed. Athens: University publications of the National Technical University of Athens, 2016.
- [31] S. Melchionna, G. Ciccotti, and B. Lee, "Molecular Physics : An International Journal at the Interface Between Chemistry and Physics Hoover NPT dynamics for systems varying in shape and size," *Mol. Phys.*, vol. 78, no. 3, pp. 533–544, 1993.
- [32] F. Moučka, I. Nezbeda, and W. R. Smith, "Chemical potentials, activity coefficients, and solubility in aqueous NaCl solutions: Prediction by polarizable force fields," *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 11, no. 4, pp. 1756–1764, 2015, doi: 10.1021/acs.jctc.5b00018.

## Παράρτημα Ι – Python Scripts

```
1 #!/bin/bash~
2 #SBATCH -pe mpich 8~
3 #SBATCH -N FLU_25~
4 #SBATCH -l h_vmem=14G~
5 #SBATCH -cwd~
6 #SBATCH -j y~
7 #SBATCH -S /bin/bash~
8 ~
9 echo "NHOSTS=$NHOSTS, NSLOTS=$NSLOTS, TMPDIR/machines=$TMPDIR/machines"~
10 cat $TMPDIR/machines~
11 #@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@~
12 echo '*****~
13 echo Started on:~
14 date~
15 #@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@@~
16 ~
17 echo~
18 echo~
19 echo Working directory is $SGE_O_WORKDIR~
20 #cd $SGE_O_WORKDIR~
21 echo~
22 echo~
23 pwd~
24 ~
25 #-----~
26 #-----RUN A SCRIPT WITH MPICH2-----~
27 #-----~
28 /opt/mpich2/gnu/bin/mpdboot -n $NHOSTS -f $TMPDIR/machines~
29 # /opt/mpich2/gnu/bin/mpdboot -f $TMPDIR/machines~
30 # HERE WE START A SPECIFIC NUMBER OF NODES FOR MPICH2~
31 ~
32 #-----~
33 ~
34 #----- form run output directory name -----~
35 ~
36 outdir="RUN_$(date +%d_%h_%y_%H_%M)"~
37 ~
38 mkdir $outdir~
39 #ccount=$((ccount))~
40 ccount=$1~
```

Εικόνα 38. Script Morph.sh (a).







```

1  #!/usr/bin/env python~
2  # coding: utf-8~
3  ~
4  # In[1]:~
5  ~
6  import sys~
7  ~
8  files_path = str(sys.argv[1])~
9  repetition = str(sys.argv[2])~
10 ~
11 ~
12 ~
13 ~
14 ~
15 #filenames~
16 ~
17 input_laamps_xyz_file = files_path+"/foutlaamps"+repetition+".xyz" #define the output LAAMPS xyz file~
18 output_xyz_file = files_path+"/doutlaamps"+repetition+".xyz" #define the output LAAMPS xyz file~
19 ~
20 # open xyz file~
21 fxyz = open(input_laamps_xyz_file)~
22 ~
23 #output file~
24 fout = open(output_xyz_file, "w")~
25 ~
26 ~
27 ~
28 line = fxyz.readline()~
29 atoms = int(line.strip())~
30 fout.write(line)~
31 line = fxyz.readline()~
32 fout.write(line)~
33 ~
34 for line in range(2208):~
35     line = fxyz.readline()~
36     if(line):~
37         fout.write(line)~
38 ~
39 thirds = int((atoms - 2208)/3)~

```

Εικόνα 43. Script displace\_laamps\_coords.py (a)

```

40 ~
41 for line in range(thirds):~
42     line0 = fxyz.readline()~
43     lineH1 = fxyz.readline()~
44     lineH2 = fxyz.readline()~
45     ~
46     O= str.split(line0)~
47     H1= str.split(lineH1)~
48     H2= str.split(lineH2)~
49     ~
50     O0= O[0]~
51     O1= float(O[1])~
52     O2= float(O[2])~
53     O3= float(O[3])~
54     ~
55     H1s = H1[0]~
56     H1x = float(H1[1])~
57     H1y = float(H1[2])~
58     H1z = float(H1[3])~
59     ~
60     H2s = H2[0]~
61     H2x = float(H2[1])~
62     H2y = float(H2[2])~
63     H2z = float(H2[3])~
64     ~
65     if(O1-H1x >35.8435):~
66         H1x+=71.687~
67     if(O1-H1x <= -35.8435):~
68         H1x-=71.687~
69     if(O1-H2x >35.8435):~
70         H2x+=71.687~
71     if(O1-H2x <= -35.8435):~
72         H2x-=71.687~
73 ~

```

Εικόνα 44. Script displace\_laamps\_coords.py (b)

```

73 ~
74 ~ if(Oy-H1y >35.8435):~
75 ~     H1y+=71.687~
76 ~ if(Oy-H1y <= -35.8435):~
77 ~     H1y-=71.687~
78 ~ if(Oy-H2y >35.8435):~
79 ~     H2y+=71.687~
80 ~ if(Oy-H2y <= -35.8435):~
81 ~     H2y-=71.687~
82 ~
83 ~ if(Oz-H1z >35.8435):~
84 ~     H1z+=71.687~
85 ~ if(Oz-H1z <= -35.8435):~
86 ~     H1z-=71.687~
87 ~ if(Oz-H2z >35.8435):~
88 ~     H2z+=71.687~
89 ~ if(Oz-H2z <= -35.8435):~
90 ~     H2z-=71.687~
91 ~
92 ~
93 ~ line0= '%-7s %-30s %-30s %-30s %s' % (0s, str(0x),str(0y),str(0z),'\n')~
94 ~ lineH1= '%-7s %-30s %-30s %-30s %s' % (H1s, str(H1x),str(H1y),str(H1z),'\n')~
95 ~ lineH2= '%-7s %-30s %-30s %-30s %s' % (H2s, str(H2x),str(H2y),str(H2z),'\n')~
96 ~
97 ~ fout.write(line0)~
98 ~ fout.write(lineH1)~
99 ~ fout.write(lineH2)~
100 ~
101 ~
102 ~
103 ~
104 ~
105 ~ fout.close()~

```

Εικόνα 45.Script displace\_laamps\_coords.py (c)

```

1 ~#!/usr/bin/env python~
2 ~# coding: utf-8~
3 ~
4 ~# In[1]:~
5 ~
6 ~import sys~
7 ~
8 ~files_path = str(sys.argv[1])~
9 ~repetition = str(sys.argv[2])~
10 ~
11 ~
12 ~digits = ['0','1','2','3','4','5','6','7','8','9']~
13 ~def extcat_element(element) :~
14 ~    out = ''~
15 ~    for i in range(len(element)) :~
16 ~        if (element[i] not in digits):~
17 ~            out+=element[i]~
18 ~    return (out)~
19 ~
20 ~
21 ~
22 ~#filenames~
23 ~
24 ~input_laamps_xyz_file = files_path+"/doutlaamps"+repetition+".xyz" #define the output LAAMPS xyz file~
25 ~output_xyz_file = files_path+"/incassandra"+repetition+".xyz" #define the output xyz file~
26 ~
27 ~# open xyz file~
28 ~fxyz = open(input_laamps_xyz_file)~
29 ~
30 ~#output file~
31 ~fout = open(output_xyz_file, "w")~
32 ~

```

Εικόνα 46.Script laamps2cassandra.py (a)

```

34 ~
35 line = fxyz.readline()~
36 atoms = int(line.strip())~
37 fout.write(line)~
38 line = fxyz.readline()~
39 fout.write(line)~
40 ~
41 ~
42 ~
43 while line :~
44 ~
45 ~line = fxyz.readline()~
46 ~if(line):~
47 ~y = str.split(line)~
48 ~first = extcat_element(y[0])~
49 ~f1 = float(y[1])~
50 ~f1==35.8435~
51 ~f2 = float(y[2])~
52 ~f2==35.8435~
53 ~f3 = float(y[3])~
54 ~f3==35.8435~
55 ~y[1] = str(f1)~
56 ~y[2] = str(f2)~
57 ~y[3] = str(f3)~
58 ~#aa = '{:30}{:30}{:30}{:30}{:1}'.format(first, y[1],y[2],y[3],'\n')~
59 ~aa = '%-7s %-30s %-30s %-30s %s' % (first, y[1],y[2],y[3],'\n')~
60 ~fout.write(aa)~
61 ~
62 fout.close()~
63 ~

```

Εικόνα 47. Script laamps2cassandra.py (b)

```

1 #!/bin/bash~
2 ~
3 line=$(head -1 "$1/incassandra$2.xyz")~
4 num=$((line-2208))~
5 num=$((num/3))~
6 ~
7 # update laamps parameters file with the input laamps filename~
8 sed -i "/read_config 544 48/c\read_config 544 48 $num $1/incassandra$2.xyz" STEP_1_WATER_5FLUO_GCMC.inp
9 echo "Free Water Molecules : $num"

```

Εικόνα 48. Script fix\_cassandra\_inp.py

```

1 #call it with 2 arguments - output directory, repetition no~
2 echo "Output directory: $1"~
3 echo "Repetition No: $2"~
4 #export PATH=$SGE_O_PATH~
5 #echo PATH~
6 #echo $SGE_O_PATH~
7 #echo Working directory is $SGE_O_WORKDIR~
8 #cd $SGE_O_WORKDIR~
9 #export LD_LIBRARY_PATH=$LD_LIBRARY_PATH~
10 export LD_LIBRARY_PATH=$LD_LIBRARY_PATH:/home/student01/mycompilers/lib64/~
11 echo $LD_LIBRARY_PATH~
12 echo We are running on:~
13 cat $TMPDIR/machines~
14 echo~
15 echo Started on:~
16 date~
17 NEWPATH=$SGE_O_WORKDIR~
18 /home/student01/Cassandra_V1.2_MAP/Src/cassandra_gfortran.exe STEP_1_WATER_5FLUO_GCMC.inp >"output.txt" ~
19 ## "$1/outcassandra$2.xyz"~
20 echo Ended on:~
21 date~

```

Εικόνα 49. Script call\_cassandra.sh

```

1 #!/usr/bin/env python~
2 # coding: utf-8~
3 import sys~
4 ~
5 files_path = str(sys.argv[1])~
6 repetition = str(sys.argv[2])~
7 #filenames~
8 input_laamps_xyz_file = files_path+"/outcassandra"+repetition+".xyz" #define the output LAAMPS xyz file~
9 output_xyz_file = files_path+"/dc_outcassandra"+repetition+".xyz" #define the output xyz file~
10 ~
11 # open xyz file~
12 fxyz = open(input_laamps_xyz_file)~
13 #output file~
14 fout = open(output_xyz_file, "w")~
15 ~
16 line = fxyz.readline()~
17 atoms = int(line.strip())~
18 fout.write(line)~
19 line = fxyz.readline()~
20 fout.write(line)~
21 ~
22 for line in range(atoms):~
23     line = fxyz.readline()~
24     if(line):~
25         y = str.split(line)~
26         first = y[0]~
27         f1 = float(y[1])~
28         f1+=35.8435~
29         f2 = float(y[2])~
30         f2+=35.8435~
31         f3 = float(y[3])~
32         f3+=35.8435~
33         y[1] = str(f1)~
34         y[2] = str(f2)~
35         y[3] = str(f3)~
36         aa = '{:7}{:30}{:30}{:30}{:1}'.format(first, y[1],y[2],y[3],'\n')~
37         aa = '%-7s %-30s %-30s %-30s %s' % (first, y[1],y[2],y[3],'\n')~
38         fout.write(aa)~
39     ~
40 fout.close()

```

Εικόνα 50. Script convert\_cass\_coords.py

```

1  #!/usr/bin/env python~
2  # coding: utf-8~
3  ~
4  import csv~
5  import sys~
6  import os~
7  import shutil~
8  ~
9  ~
10 files_path = str(sys.argv[1])~
11 repetition = str(sys.argv[2])~
12 nextrep = str(int(repetition) +1)~
13 ~
14 ~
15 #function to insert a string to specified position~
16 def myinsert (source_str, insert_str, pos):~
17     return source_str[:pos]+insert_str+source_str[pos:]~
18 ~
19 ~
20 ~
21 #filenames~
22 input_laammps = files_path+'/wlaammps'+repetition+'.txt' #template datafile for the drug~
23 next_laammps = files_path+'/wlaammps'+nextrep+'.txt'~
24 input_xyz = files_path+"/dc_outcassandra"+repetition+".xyz" #output cassandra file~
25 out_file = files_path+"/laammps_in"+nextrep+".txt" #our output file~
26 #datadir = 'E:/MOXIPLOS/Python Scripts/Cassandra to LAAMPS script/'~
27 datadir = ''~
28 xtestf = 'Fluoracile_csv_48.csv'~
29 ~
30 #input file to use as pattern -----~
31 flaammps = open(input_laammps)~
32 ~
33 # open xyz file~
34 fxyz = open(input_xyz)~
35 ~
36 ~
37 #output file~
38 fout = open(out_file, "w")~
39 ~

```

Εικόνα 51. Script cassandra2laammps\_final.py (a)

```

40 # use LAAMMPS list to hold header parameters ~
41 LAAMMPS = []~
42 #read first line and put in LAAMMS list~
43 line = flaammps.readline()~
44 LAAMMPS.append(line)~
45 ~
46 # If the file is not empty keep reading one line~
47 # at a time, till the atoms label~
48 while line :-
49     ~
50     line = flaammps.readline()~
51     LAAMMPS.append(line)~
52     if (line.strip() == "Atoms") :-
53         break~
54 ~
55 flaammps.close()~
56 ~
57 ~
58 ~
59 ### xyz info~
60 xyz = fxyz.readlines()~
61 fxyz.close()~
62 ~
63 ~
64 f = open(datadir+xtestf, 'r')~
65 #with open(datadir+xtestf, 'r') as f:~
66 reader = csv.reader(f)~
67 X_test = list(reader)~
68 ~
69 X_test = [[float(j)) for j in i] for i in X_test]~
70 ~
71 ~
72 ~

```

Εικόνα 52. Script cassandra2laammps\_final.py (b)

```

73 #define basic parameters
74 #
75 Totalatoms =int(xyz[0])
76 drug_mols = int(X_test[0][0])
77 drug_bonds = int(X_test[0][6])
78 drug_bonds_per_mol = int(X_test[0][7])
79 drug_angles_per_mol = int(X_test[0][2])
80 drug_atoms_per_mol = int(X_test[0][1])
81 drug_atoms = drug_mols * drug_atoms_per_mol
82 fixed_water_mols = int(X_test[0][3])
83 fixed_water_atoms = fixed_water_mols *3
84 free_water_atoms = Totalatoms - drug_atoms - fixed_water_atoms
85 free_water_mols = int(free_water_atoms/3)
86 angles = drug_mols *drug_angles_per_mol + fixed_water_mols + free_water_mols
87 drugpattern= list(map(round, X_test[1]))
88 waterpattern= list(map(round,X_test[2]))
89 drug_energy_pattern = X_test[3]
90 water_energy_pattern = X_test[4]
91 dihedrals_const = int(X_test[0][4])
92 impropers_const = int(X_test[0][5])
93 col3_bond_patern_drug = list(map(round, X_test[5]))
94 col4_bond_patern_drug = list(map(round, X_test[6]))
95 col2_bond_patern_water = list(map(round, X_test[7]))
96 two_patern_water = list(map(round, X_test[8]))
97 three_patern_water = list(map(round, X_test[9]))
98 col3_drug_angles_pattern = list(map(round, X_test[10]))
99 col4_drug_angles_pattern = list(map(round, X_test[11]))
100 col5_drug_angles_pattern = list(map(round, X_test[12]))
101 dihedrals_col_3_pattern = list(map(round, X_test[13]))
102 dihedrals_col_4_pattern = list(map(round, X_test[14]))
103 dihedrals_col_5_pattern = list(map(round, X_test[15]))
104 dihedrals_col_6_pattern = list(map(round, X_test[16]))
105 impropers_col_2_pattern = list(map(round, X_test[17]))
106 impropers_col_3_pattern = list(map(round, X_test[18]))
107 impropers_col_4_pattern = list(map(round, X_test[19]))
108 impropers_col_5_pattern = list(map(round, X_test[20]))
109 impropers_col_6_pattern = list(map(round, X_test[21]))
110 -
111 Totalbonds = drug_mols * drug_bonds_per_mol + fixed_water_mols*3 + free_water_mols*3
112 # In[3]:

```

Εικόνα 53. Script cassandra2laamps\_final.py (c)

```

115 #update the first lines
116 LAAMMPS[2] = str(Totalatoms)+' atoms\n'
117 LAAMMPS[3] = str(Totalbonds)+' bonds\n'
118 LAAMMPS[4] = str(angles)+' angles\n'
119 -
120 #write header lines to output file
121 for i in range (len(LAAMMPS)) :
122     fout.write(LAAMMPS[i])
123     fout.write('\n')
124 -
125 #
126 #-----ATOMS-----
127 #
128 -
129 #load drug xyz data
130 -
131 y=[]
132 offset=2
133 for i in range(offset, offset+fixed_water_atoms ) :-
134     y.append(xyz[i][4:])
135 -
136 for i in range (len(y)) :
137     col2 = int(i//3 + 1)
138     col3 = int(waterpattern[i%3])
139     col4= water_energy_pattern[i%3]
140     bb = '{:10}{:10}{:10}{:10}'.format(str(drug_atoms+i+1), str(col2),str(col3),str(col4))
141     bb = '%-10s %-10s %-10s %-10s' % (str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4))
142     y[i] = myinsert(y[i],bb, 0)
143 -
144 for i in range (len(y)) :
145     fout.write(y[i])
146 -
147 y=[]
148 offset=2
149 -
150 for i in range(offset+fixed_water_atoms, offset+drug_atoms+fixed_water_atoms ) :-
151     y.append(xyz[i][4:])
152 -

```

Εικόνα 54. Script cassandra2laamps\_final.py (d)

```

153 #form drug atom lines-
154 for i in range (len(y)) :-
155     col2 = int(i//drug_atoms_per_mol + 1) + fixed_water_mols
156     col3 = int(drugpattern[i%drug_atoms_per_mol])
157     col4= drug_energy_pattern[i%drug_atoms_per_mol]-
158     #aa = '{:10}{:10}{:10}{:10}'.format(str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4))-
159     aa = '%-10s %-10s %-10s %-10s' % (str(fixed_water_atoms+i+1), str(col2),str(col3),str(col4))-
160     y[i] = myinsert(y[i],aa, 0)-
161     -
162 for i in range (len(y)) :-
163     fout.write(y[i])
164     -
165 y=[]
166 offset=2
167 -
168 for i in range(offset+fixed_water_atoms+drug_atoms , offset+fixed_water_atoms+drug_atoms+ free_water_atoms ) :-
169     y.append(xyz[i][4:])
170     -
171 for i in range (len(y)) :-
172     col2 = int(i//3 + 1) + drug_mols + fixed_water_mols
173     col3 = int(waterpattern[i%3])
174     col4= water_energy_pattern[i%3]-
175     #bb = '{:10}{:10}{:10}{:10}'.format(str(drug_atoms+i+1), str(col2),str(col3),str(col4))-
176     bb = '%-10s %-10s %-10s %-10s' % (str(drug_atoms+fixed_water_atoms+i+1), str(col2),str(col3),str(col4))
177     y[i] = myinsert(y[i],bb, 0)
178     -
179     -
180     -
181 #write atom lines to output file-
182 for i in range (len(y)) :-
183     fout.write(y[i])
184     -
185     -
186 #----- END ATOMS-----
187 -
188 -
189 #----- BONDS-----

```

Εικόνα 55. Script cassandra2laamps\_final.py (e)

```

190 #----- BONDS-----
191 #bonds header-
192 fout.write('\n')
193 fout.write('Bonds \n')
194 fout.write('\n')
195 -
196 #fixed water bonds-
197 -
198 y=[]
199 aa=''
200 for i in range (fixed_water_atoms):-
201     -
202     col2 = int(col2_bond_patern_water[i%3])
203     col3 = int(two_patern_water[i%3]+i)
204     col4 = int(three_patern_water[i%3]+i)
205     #aa = '{:10}{:10}{:10}{:10}{:2}'.format(str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4), '\n')
206     aa = '%-10s %-10s %-10s %-10s %s' % (str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4),'\n')
207     y.append(aa)
208     -
209 #write water bonds to file-
210 for i in range (len(y)) :-
211     fout.write(y[i])
212     -
213 #drug bonds-
214 y=[]
215 aa=''
216 for i in range (fixed_water_atoms, drug_bonds + fixed_water_atoms):-
217     col2 = int(i%drug_bonds_per_mol+1)
218     col3 = int(col3_bond_patern_drug[i%drug_bonds_per_mol] + (i//drug_bonds_per_mol)*drug_atoms_per_mol)
219     col4 = int(col4_bond_patern_drug[i%drug_bonds_per_mol] + (i//drug_bonds_per_mol)*drug_atoms_per_mol)
220     #aa = '{:10}{:10}{:10}{:10}{:2}'.format(str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4),'\n')
221     aa = '%-10s %-10s %-10s %-10s %s' % (str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4),'\n')
222     y.append(aa)
223     -
224 #write drugbonds to file-
225 for i in range (len(y)) :-
226     fout.write(y[i])
227     -

```

Εικόνα 56. Script cassandra2laamps\_final.py (f)

```

229 #free water bonds-
230 -
231 y=[]
232 aa=''
233 for i in range (drug_atoms+fixed_water_atoms,drug_atoms+fixed_water_atoms+free_water_atoms) :
234     #-
235     col2 = int(col2_bond_patern_water[(i%3)])
236     col3 = int(two_patern_water[i%3]) + i
237     col4 = int(three_patern_water[i%3]) + i
238     #aa = '{:10}{:10}{:10}{:10}{:2}'.format(str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4), '\n')-
239     aa = '%-10s %-10s %-10s %-10s %s' % (str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4),'\n')-
240     y.append(aa)
241     #-
242 #write water bonds to file-
243 for i in range (len(y)) :
244     fout.write(y[i])
245 -
246 -
247 # #----- END BONDS-----
248 # #-----
249 # #----- ANGLES-----
250 # #-----
251 -
252 -
253 #Angles header-
254 fout.write('\n')-
255 fout.write('Angles \n')-
256 fout.write('\n')-
257 #----- keep initial variable-
258 drug_angles = drug_angles_per_mol
259 water_angle = drug_angles_per_mol + 1
260 -
261 col3_initial = 2
262 col4_initial = 1 #drugmols x drugatoms +1 -
263 col5_initial = 3
264 -

```

Εικόνα 57. Script cassandra2laamps\_final.py (g)

```

265 y=[]
266 kk=''
267 col3 = col3_initial
268 col4 = col4_initial
269 col5 = col5_initial
270 -
271 for i in range( fixed_water_mols):
272     #-
273     kk = '{:10}{:10}{:10}{:10}{:2}'.format(str(i+1), str(water_angle),str(col3),str(col4),str(col5),'\n')-
274     kk = '%-10s %-10s %-10s %-10s %-10s %s' % (str(i+1), str(water_angle),str(col3),str(col4),str(col5),'\n')-
275     y.append(kk)-
276     col3=col3+3
277     col4=col4+3
278     col5=col5+3
279 #write atom angles-
280 for i in range (len(y)) :
281     fout.write(y[i])
282 -
283 -
284 -
285 -
286 y=[]
287 kk=''
288 v=0
289 for i in range ( fixed_water_mols,drug_mols*drug_angles+ fixed_water_mols ):-
290     col2 = int(v%drug_angles_per_mol + 1)
291     col3 = int(col3_drug_angles_pattern[v%drug_angles_per_mol] +(v//drug_angles_per_mol)*drug_atoms_per_mol) + fixed_water_atoms-
292     #-
293     col4 = int(col4_drug_angles_pattern[v%drug_angles_per_mol]+(v//drug_angles_per_mol)*drug_atoms_per_mol) + fixed_water_atoms
294     #-
295     col5 = int(col5_drug_angles_pattern[v%drug_angles_per_mol]+(v//drug_angles_per_mol)*drug_atoms_per_mol) + fixed_water_atoms
296     #-
297     kk = '{:10}{:10}{:10}{:10}{:2}'.format(str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4),str(col5),'\n')-
298     kk = '%-10s %-10s %-10s %-10s %-10s %s' % (str(i+1), str(col2),str(col3),str(col4),str(col5),'\n')-
299     y.append(kk)-
300     v += 1
301     #-

```

Εικόνα 58. Script cassandra2laamps\_final.py (h)



```

301 #---
302 #write drug angles-
303 for i in range (len(y)) :---
304 ... fout.write(y[i])-
305 -
306 -
307 #water angles-
308 y=[]
309 kk=''
310 col3 = fixed_water_atoms+drug_atoms + 2-
311 col4 = fixed_water_atoms+drug_atoms + 1-
312 col5 = fixed_water_atoms+drug_atoms + 3-
313 #---
314 for i in range( drug_mols*drug_angles+ fixed_water_mols, drug_mols*drug_angles+ fixed_water_mols + free_water_mols) :-
315 #---
316 ... #kk = '{:10}{:10}{:10}{:10}{:10}{:2}'.format(str(i+1), str(water_angle),str(col3),str(col4),str(col5),'\n')-
317 ... kk = '%-10s %-10s %-10s %-10s %-10s %s' % (str(i+1), str(water_angle),str(col3),str(col4),str(col5),'\n')-
318 ... y.append(kk) -
319 ... col3=col3+3-
320 ... col4=col4+3-
321 ... col5=col5+3 -
322 #write atom angles-
323 for i in range (len(y)) :---
324 ... fout.write(y[i])-
325 -
326 -
327 -
328 #---
329 #----- END ANGLES-----
330 #---
331 -
332 -
333 # #-----Dihedrals-----

```

Εικόνα 59. Script cassandra2laamps\_final.py (i)

```

333 # #-----Dihedrals-----
334 # #-----
335 -
336 y=[]
337 kk=''
338 v=0-
339 for i in range ( fixed_water_atoms,drug_mols*dihedrals_const+ fixed_water_atoms):-
340 ... col1 = v + 1
341 ... col2= int(v*dihedrals_const+1)-
342 ... col3 = int(dihedrals_col_3_pattern[v*dihedrals_const] + (v//dihedrals_const)*drug_atoms_per_mol) + fixed_water_atoms
343 ... col4 = int(dihedrals_col_4_pattern[v*dihedrals_const] + (v//dihedrals_const)*drug_atoms_per_mol) + fixed_water_atoms
344 ... col5 = int(dihedrals_col_5_pattern[v*dihedrals_const] + (v//dihedrals_const)*drug_atoms_per_mol) + fixed_water_atoms
345 ... col6 = int(dihedrals_col_6_pattern[v*dihedrals_const] + (v//dihedrals_const)*drug_atoms_per_mol) + fixed_water_atoms
346 ... #kk = '{:10}{:10}{:10}{:10}{:10}{:2}'.format(str(col1), str(col2),str(col3),str(col4),str(col5),str(col6),'\n')-
347 ... kk = '%-10s %-10s %-10s %-10s %-10s %-10s %s' % (str(col1), str(col2),str(col3),str(col4),str(col5),str(col6),'\n')-
348 ... y.append(kk) -
349 ... v +=1
350 #---
351 #write Dihedrals-
352 fout.write('\n')-
353 fout.write('Dihedrals \n')-
354 fout.write('\n')-
355 for i in range (len(y)) :---
356 ... fout.write(y[i])-
357 #-----End Dihedrals-----
358 -
359 -
360 # #-----Improprs-----

```

Εικόνα 60. Script cassandra2laamps\_final.py (j)

```

360 # #-----Improper-----
361 # #-----
362 ~
363 y=[]
364 kk=''
365 v = 0
366 for i in range( fixed_water_atoms ,drug_atoms_per_mol*impropers_const+ fixed_water_atoms):
367     col1 = v+ 1
368     col2 = int(impropers_col_2_pattern[v*drug_atoms_per_mol])
369     col3 = int(impropers_col_3_pattern[v*drug_atoms_per_mol] + (v//drug_atoms_per_mol)*impropers_const) + fixed_water_atoms
370     col4 = int(impropers_col_4_pattern[v*drug_atoms_per_mol] + (v//drug_atoms_per_mol)*impropers_const) + fixed_water_atoms
371     col5 = int(impropers_col_5_pattern[v*drug_atoms_per_mol] + (v//drug_atoms_per_mol)*impropers_const) + fixed_water_atoms
372     col6 = int(impropers_col_6_pattern[v*drug_atoms_per_mol] + (v//drug_atoms_per_mol)*impropers_const) + fixed_water_atoms
373     #kk = '{:10}{:10}{:10}{:10}{:10}{:10}{:2}'.format(str(col1), str(col2),str(col3),str(col4),str(col5),str(col6),'\n')
374     kk = '%-10s %-10s %-10s %-10s %-10s %-10s %s' % (str(col1), str(col2),str(col3),str(col4),str(col5),str(col6),'\n')
375     y.append(kk)
376     v +=1
377 #write Improper-----
378 ~
379 fout.write('\n')
380 fout.write('Improper \n')
381 fout.write('\n')
382 for i in range( len(y)) :
383     fout.write(y[i])
384 ~
385 #finally close out file-----
386 fout.close()
387 #input_laammps.close()
388 ~
389 #os.remove(input_laammps)
390 shutil.copyfile(out_file, next_laammps)
391 ~

```

Εικόνα 61. Script cassandra2laammps\_final.py (k)