

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΘΕΩΡΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Μελέτη της δομής και διεργασιών
διάχυσης σε νανοδομημένα υλικά με
τεχνικές μοριακής προσομοίωσης

ΚΑΡΟΖΗΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Γ. ΦΡΟΥΔΑΚΗΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2017

UNIVERSITY OF CRETE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

LABORATORY OF THEORETICAL AND
COMPUTATIONAL CHEMISTRY



DOCTORAL THESIS

**Study of the structural properties and
diffusion processes in nanostructured
materials using molecular simulation
techniques**

KAROZIS STYLIANOS

THESIS SUPERVISOR: G. FROUDAKIS

HERAKLION, 2017

‘Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από το τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (N. 5343/1932, Άρθρο 202)’.

Στους γονείς μου που με
στηρίζουν πάντα

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο 'Περιβαλλοντικών Ερευνών' του Ινστιτούτου Πυρηνικών & Ραδιολογικών Επιστημών & Τεχνολογίας, Ενέργειας & Ασφάλειας (Ι.Π.Ρ.Ε.Τ.Ε.Α.) του ΕΚΕΦΕ 'Δημόκριτος' σε συνεργασία με το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Χρηματοδότηση: 'Υποτροφίες αριστείας Ι.Κ.Υ. μεταπτυχιακών σπουδών στην Ελλάδα - πρόγραμμα SIEMENS'.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Γ. ΦΡΟΥΔΑΚΗΣ, Καθηγητής ΠΚ

Μ. ΚΑΙΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ, Ερευνητής Α', ΕΚΕΦΕ «Δ»

Γ. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΥ, Ερευνήτρια Α', ΕΚΕΦΕ «Δ»

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Γ. ΦΡΟΥΔΑΚΗΣ, Καθηγητής ΠΚ

Μ. ΚΑΙΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ, Ερευνητής Α' ΕΚΕΦΕ «Δ»

Δ. ΜΠΚΙΑΡΗΣ, Καθηγητής ΑΠΘ

Θ. ΣΤΕΡΙΩΤΗΣ, Ερευνητής Α' ΕΚΕΦΕ «Δ»

Π. ΤΡΙΚΑΛΙΤΗΣ, Καθηγητής ΠΚ

Σ. ΦΑΡΑΝΤΟΣ, Καθηγητής ΠΚ

Γ. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΥ, Ερευνήτρια Α' ΕΚΕΦΕ «Δ»

Η Υποστήριξη της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής έγινε στις 27/06/2017, στο τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Πρόλογος

Η ανάθεση του θέματος και η επίβλεψη της εργασίας έγινε από τον Ερευνητή Α΄ του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. ‘Δημόκριτος’ Δρ. Μ. Καιουργιάκη και την Ερευνήτρια Α΄ του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. ‘Δημόκριτος’ Δρ. Γ. Χαραλαμποπούλου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Μ. Καιουργιάκη, με τον οποίο συνεργάζομαι από την πρακτική μου άσκηση (2009) μέχρι σήμερα, για την καθοδήγηση που μου παρείχε, τη μεταλαμπάδευση των γνώσεων και εμπειριών του, τις συμβουλές και την υποστήριξή του, καθιστώντας τον, δάσκαλο και πνευματικό μου πατέρα. Οι συζητήσεις που κάναμε θα με ακολουθούν πάντα. Επίσης, ευχαριστώ θερμά τη Δρ. Γ. Χαραλαμποπούλου για τις συμβουλές που μού έδινε με αυστηρότητα και συνάμα καλοσύνη, καθώς και για την υπομονή και την επιμονή της στην επίβλεψη της εργασίας μου. Και οι δυο με βοήθησαν να διαμορφωθώ και να αναπτυχθώ σαν επιστήμονας και σαν άνθρωπος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους μου του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. ‘Δημόκριτος’ που συνέβαλλαν στην εξέλιξή μου τόσο σε προσωπικό όσο και επιστημονικό επίπεδο. Ευχαριστώ, τον Δρ. Ν. Παπαδημητρίου για την συμβολή του σε θέματα Μοριακής Προσομοίωσης και για τις διεξοδικές συζητήσεις που κάναμε σε ποικίλα θέματα. Η διαφορετική οπτική του γωνία, πάντα με βοηθούσε, ακόμα κι όταν δεν συμφωνούσαμε. Ευχαριστώ τους Δρ. Α. Γιώτη, Δρ. Ε. Μαυρουδάκη, Η. Τόλια, Κ. Πολίτη για τις φιλικές τους συμβουλές και συμπαράσταση που παρείχαν και τον Δρ. Χ. Χατζηχρήστο, με τις ιδιαίτερες και χρήσιμες συμβουλές του σε διάφορα ζητήματα.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου που με στήριξε σε όλες μου τις αποφάσεις και επιλογές χωρίς δεύτερη σκέψη, που ήταν πάντα παρούσα και συνοδοιπόρος. Ιδιαίτερα, θα θελα να ευχαριστήσω την θεία μου Γωγώ, που με δικιά της παρότρυνση ξεκίνησα αυτό το ταξίδι το 2009, πραγματοποιώντας την πρακτική μου άσκηση στο Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. ‘Δημόκριτος’.

Ακόμη, ευχαριστώ τους φίλους μου για την αμέριστη ηθική συμπαράσταση, που και σ' αυτό το βήμα της ζωής μου με στήριξαν κι ήταν δίπλα μου στις επιτυχίες και στις δυσκολίες. Συγκεκριμένα, ευχαριστώ τους παιδικούς μου φίλους, Λευτέρη Κελεσιδή και Άλκη Ανδριανό, για την πολύπλευρη στήριξή τους, και τις καλές μου φίλες, Έφη Καραχίτσου και Ναταλία Κοτσίκου, για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ένα σημαντικό πρόσωπο στη ζωή μου που με έκανε χαρούμενο, με άκουγε υπομονετικά, με κατανοούσε και με στήριζε σε όλη τη διάρκεια της διατριβής, πάντα με χαμόγελο.

Περίληψη

Η παρούσα εργασία επικεντρώθηκε στη θεωρητική μελέτη δομικών χαρακτηριστικών και διεργασιών διάχυσης, σε μια σειρά από νανοδομημένα συστήματα με τεχνικές μοριακής προσομοίωσης. Η χρήση αυτών των προηγμένων υπολογιστικών τεχνικών βοηθά στη λεπτομερή περιγραφή των αντίστοιχων δομών σε μικροσκοπικό επίπεδο (λαμβάνοντας υπόψιν τις θεμελιώδεις αλληλεπιδράσεις των ατόμων που τις αποτελούν) αλλά και στην εκτίμηση με υψηλό βαθμό αξιοπιστίας και ακρίβειας των μικροσκοπικών και μακροσκοπικών ιδιοτήτων τους. Η ατομιστική προσέγγιση των συστημάτων ενέχει όμως σημαντικές προκλήσεις που οδηγούν στην ανάγκη ανάπτυξης νέων τεχνικών, κατάλληλα προσαρμοσμένων στις ιδιαιτερότητες του κάθε συστήματος. Ένας από τους κύριους στόχους της παρούσας εργασίας είναι η ανάδειξη της ιδιαίτερης δυναμικής που παρουσιάζει ο συνδυασμός διαφορετικών τεχνικών μοριακής προσομοίωσης, με έμφαση στη μοριακή δυναμική, ως μία αποτελεσματική μεθοδολογία όχι μόνο για τη μελέτη αλλά και τη βελτίωση υλικών και διεργασιών.

Συγκεκριμένα μελετήθηκε η δομή διαφορετικών συστημάτων, από νανοπορώδεις φορείς ουσιών/ροφητές έως βιολογικές μεμβράνες (λιπιδιακές διπλοστοιβάδες) αλλά και διερευνήθηκε η συμπεριφορά τους σε σημαντικές διεργασίες (π.χ. φαρμακευτικού αλλά και γενικότερου βιομηχανικού ενδιαφέροντος) στις οποίες συμμετέχουν. Οι λιπιδιακές διπλοστοιβάδες είναι το κύριο συστατικό πολλών οργάνων/οργανιδίων του οργανισμού (κυτταρικών μεμβρανών, στοιβάδων του δέρματος κλπ.) και θεωρούνται υπεύθυνες για τη ρύθμιση των αντίστοιχων διεργασιών μεταφοράς μάζας ουσιών. Από την άλλη πλευρά, τα νανοπορώδη υλικά (πυριτίας, μεταλλο-οργανικά πλέγματα κλπ.) αποκτούν ολοένα αυξανόμενο ενδιαφέρον ως η βάση νέων φαρμακοτεχνικών μορφών καθώς έχει αποδειχθεί ότι επιτρέπουν την εγκλεισμό επαρκών ποσοτήτων δραστικών ουσιών αλλά και συμβάλλουν στον έλεγχο του ρυθμού χορήγησής τους. Στο πλαίσιο αυτό η παρούσα εργασία εστίασε κατ' αρχήν στην εφαρμογή της μοριακής προσομοίωσης για τη μελέτη διεργασιών και επιμέρους συ-

στημάτων που σχετίζονται άμεσα με την τεχνολογία διαδερμικής χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών. Αφενός μελετήθηκε η δομή λιπιδιακής φάσης, αντιπροσωπευτικής της κερατίνης στοιβάδας (εξωτερική στοιβάδα) του δέρματος, καθώς και η διάχυση/διαπερατότητα πρότυπης φαρμακευτικής ουσίας (ιμπουπροφένη) σε αυτή αλλά και σε νανοπορώδεις μήτρες π.χ. τύπου MCM-41, οι οποίες μελετούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια για το σκοπό αυτό. Τα επιμέρους αυτά συστήματα προσομοιώθηκαν στον υπολογιστή (με τη χρήση κατάλληλων παραδοχών) συνδυάζοντας απλές και προηγμένες τεχνικές μοριακής προσομοίωσης.

Στη μοριακή προσομοίωση, ο τρόπος που εισάγεται στον υπολογιστή η ‘φυσική’ του συστήματος, είναι η μοντελοποίηση του συνόλου των αλληλεπιδράσεων που το χαρακτηρίζουν. Μία από τις σημαντικότερες φάσεις της παρούσας εργασίας ήταν η επιλογή της ορθής μοντελοποίησης του συγκεκριμένου τύπου των λιπιδίων που μελετήθηκαν. Μετά από συγκριτική μελέτη, με Μοριακή Δυναμική, πέντε δυναμικών αλληλεπίδρασης (εξειδικευμένων σε βιολογικά μόρια), επελέγη το δυναμικό CHARMM για τη συνέχεια της μελέτης, λόγω της καλύτερης επίδοσής του. Στη συνέχεια, μελετήθηκε η ακρίβεια της αναπαράστασης της δομής διπλοστοιβάδας που σχηματίζουν τα λιπίδια παρουσίας νερού. Η *a-priori* τοποθέτηση των λιπιδίων σε διαμόρφωση διπλοστοιβάδας (η οποία επιλέγεται ως αρχική κατάσταση στην πλειοψηφία των σχετικών εργασιών της βιβλιογραφίας) μπορεί να οδηγήσει σε μετασταθιλή κατάσταση ισορροπίας για το μελετούμενο σύστημα. Προκειμένου να ελεγχθεί το ενδεχόμενο αυτό, επιδιώχθηκε η δημιουργία δομής διπλοστοιβάδας ξεκινώντας τις προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής από τυχαίες χωρικές κατανομές των λιπιδίων και νερού, με χρήση δυναμικών ‘αδρών κόκκων’ (MARTINI), όπου άτομα ομαδοποιούνται σε μεγάλα κέντρα αλληλεπίδρασης, επιτυγχάνοντας έτσι την μελέτη μεγαλύτερου συστήματος από άποψη κλίμακας μήκους και χρόνου. Επειδή η συγκεκριμένη μοντελοποίηση δεν είναι λεπτομερής, προκειμένου να μελετηθούν οι δομές που προέκυψαν, έγινε ‘χαρτογράφηση’ των κέντρων αλληλεπίδρασης προς τα πίσω σε πλήρη ατομιστική περιγραφή. Η μελέτη των δομών που προέκυψαν με

την μεθοδολογία αυτή έδειξε μικρές δομικές διαφορές σε σχέση με τις δομές που προκύπτουν από a-priori τοποθέτηση των λιπιδίων σε διαμόρφωση διπλοστοιβάδας, οι οποίες είναι δυνατό να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των υπολογισμών.

Επιπλέον, στις παραπάνω δομές υπολογίστηκε με προχωρημένες τεχνικές μοριακής προσομοίωσης (Δειγματοληψία Κάλυψης - Umbrella Sampling), η αντίσταση διείσδυσης στη μεμβράνη του μορίου της ιμπουπροφένης, ενός φαρμακευτικού μορίου που έχει ενδιαφέρον και για διαδερμική εφαρμογή. Αν και οι δομικές διαφορές μεταξύ των αρχικών διαμορφώσεων των διπλοστοιβάδων ήταν μικρές, βρέθηκε να επιδρούν σημαντικά στην διαπερατότητα της μεμβράνης, με την δομή που αυτο-οργανώθηκε να προβάλλει την μικρότερη αντίσταση, και να είναι ανεξάρτητη από το είδος των λιπιδίων που απαρτίζουν την μεμβράνη. Η διαφορετική συμπεριφορά των συστημάτων, αναδεικνύει το πρόβλημα της αναπαράστασης της δομής σε υπολογιστικές μελέτες.

Παράλληλα μελετήθηκε το σύστημα MCM-41 / ιμπουπροφένης. Το MCM-41 μελετάται εκτενέστατα τα τελευταία χρόνια ως υποψήφιος φορέας δραστικών ουσιών και χρησιμοποιείται ως βάση σύγκρισης για την ανάπτυξη νέων φορέων. Η μελέτη του συστήματος έγινε με απλές και προχωρημένες τεχνικές μοριακής προσομοίωσης (Δειγματοληψία Κάλυψης - Umbrella Sampling) και σ' αυτή την περίπτωση, με χρήση του δυναμικού αλληλεπίδρασης CHARMM. Το σύστημα προσομοιώθηκε για την κατάσταση αποθήκευσης και μεταφοράς (κορεσμένος πόρος με ιμπουπροφένη) και αποδέσμευσης σε υδατικό περιβάλλον. Τα αποτελέσματα έδειξαν εξάρτηση του συντελεστή μοριακής διάχυσης τόσο με την συγκέντρωση της ουσίας μέσα στον πόρο, όσο και με το περιβάλλον. Επιπλέον, προέκυψαν σημαντικά στοιχεία για τον μηχανισμό εκρόφησης της ιμπουπροφένης σε υδατικό περιβάλλον, καθώς τα μόρια του νερού φαίνεται να λειτουργούν ανταγωνιστικά ως προς τη δημιουργία δεσμών υδρογόνου με τις ομάδες $-OH$ του τοιχώματος του πόρου σε σχέση με την ιμπουπροφένη.

Στην περίπτωση των νανοπορωδών φορέων δραστικών ουσιών, η αλληλεπίδραση των

ατόμων της επιφάνειας του στερεού με τα μόρια της ουσίας επηρεάζουν τον μηχανισμό τόσο του εγκλεισμού όσο και της αποδέσμευσης του φαρμάκου. Το βασικό δομικό χαρακτηριστικό, μεταξύ άλλων, των φορέων αυτών είναι η τιμή της επιφάνειας BET, η οποία προκύπτει από δεδομένα ρόφησης/εκρόφησης αζώτου στους 77K. Ειδικά στην κλίμακα μικροπορωδών υλικών, όπως τα MOFs, τα οποία επίσης εξετάζονται τα τελευταία χρόνια ως νανοφορείς φαρμάκων (και ιμμουπροφένης), η χαμηλή επαναληψιμότητα των πειραματικών μετρήσεων της ειδικής επιφάνειας αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα. Για τον όσο το δυνατό ακριβέστερο χαρακτηρισμό των νανοπορωδών δομών που μελετήθηκαν (και ο οποίος προαπαιτείται για την προσομοίωση διεργασιών) στα πλαίσια της εργασίας αναπτύχθηκε επίσης μία νέα υπολογιστική μεθοδολογία, η οποία επιτρέπει τον εύκολο και γρήγορο υπολογισμό της εσωτερικής επιφάνειας του στερεού βάσει των αλληλεπιδράσεων αζώτου με τα μόρια του στερεού. Η αξιολόγηση της μεθοδολογίας έγινε με υπολογισμό της επιφάνειας σε μια σειρά από MOFs με την μεθοδολογία που αναπτύχθηκε και με εκτέλεση υπολογιστικού πειράματος ρόφησης (Grand Canonical Monte Carlo (GCMC)) και υπολογισμό της επιφάνειας BET. Τα δυναμικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα UFF, PEA για το στερεό και το άζωτο αντίστοιχα. Η μεθοδολογία είχε μέση απόκλιση 15% και ήταν ταχύτερη κατά 10 φορές για κάθε σημείο πίεσης (μία προσομοίωση GCMC), κι έτσι μπορεί να χαρακτηριστεί ικανό υπολογιστικό εργαλείο χαρακτηρισμού πορωδών υλικών.

Abstract

The present thesis focused on the use of advanced molecular simulation techniques for the theoretical study of structural characteristics of different nanostructured systems as well as dynamic processes in which they are involved. Such methods enable studies in the atomistic scale (taking into account the interactions of particles) and the estimation of microscopic and macroscopic characteristics of the system under examination with high numerical accuracy and reliability. Nevertheless, atomistic-scale studies are quite challenging and have thus lead to the development of new techniques that can address the uniqueness of each system. One of the main goals of the current thesis has been to demonstrate the importance of molecular simulations (both simple and advanced techniques and their combinations), as an effective methodology for the study of materials and processes.

The systems studied varied from nanoporous carriers of active substances to biological membranes (lipid bilayers) also based on their relevance for highly important dynamic processes such as drug delivery. Lipid bilayers are the main component of many organs of a living organism (cellular membranes, skin etc.) and they play an important role as a barrier that regulates mass transfer mechanisms. On the other hand, nanoporous materials (silica- or carbon- based, metal-organic frameworks etc.) are gaining increased attention nowadays as effective matrices for hosting medicinal ingredients. It has been indeed shown that they can carry a great amount of active agents but also regulate the release of drug molecules. The latter renders those materials ideal to be used as controlled drug delivery systems. In this context, the current thesis used molecular simulation techniques to study different subsystems that may be relevant in a transdermal drug delivery process, i.e. an active agent carrier and a lipid bilayer membrane as an analogue of the outermost layer of skin. The structure and conformation

of the lipid bilayer was studied alongside the diffusion and penetration of a drug substance (ibuprofen) through it. A second case study focused on the investigation of the release of ibuprofen from a well studied nanoporous matrix, such as MCM-41 nanospheres. All systems were simulated by appropriately adopting both simple and advanced molecular simulation techniques.

The core of molecular simulations is the way the interactions (inter / intra molecular) are modelled. A decisive phase of the current work, was the choice of the proper interactions of each system. In the case of lipid bilayers, a comparative study of five forcefields (specialized for biological molecules) was performed using molecular dynamics. It was seen that CHARMM has the best performance and as such it was used for the main part of the simulations. Afterwards, the correlation between the lipids initial arrangement and the structural and dynamic properties of the finally formed bilayers was systematically studied. The vast majority of molecular simulations of lipids systems reported so far, begin with the construction of a fixed initial molecular bilayer arrangement (pre-constructed), which may result to a meta-stable thermodynamic state. However, in the present work, we also examined the effect of using as initial configuration, a self-assembled bilayer which is produced, with molecular dynamics, from a random initial distribution of lipids in an aqueous environment. The latter was created using the MARTINI Coarse Grained forcefield (assuming that interaction centers are groups of heavy atoms) followed by back-mapping to atomistic description using the CHARMM forcefield. It was found that the pre-constructed and the self-assembled bilayers have in general comparable structural properties. Nevertheless they exhibit certain differences with respect to the packing and conformation of the aliphatic lipid chains, leading to a different energy barrier that a drug molecule, such as ibuprofen, must overcome in order to move along the bilayer normal. These results show that the choice of the initial lipids setup for molecular dynamics simulations of a lipid bilayer may have significant impact on

a part of the simulation outcome.

Aiming to address the part of a transdermal delivery process, where a drug substance is released from a nanoporous matrix, the system of MCM-41 / ibuprofen was studied. The porous material MCM-41 in the form of nanospheres has been shown to be a great candidate as drug carrier and its performance is often being used as benchmark for the discovery of new nanoporous materials that may be suitable matrices for the encapsulation of active agents. In the current thesis, the drug/matrix interactions were modelled with the CHARMM forcefield and advanced molecular dynamics techniques (Umbrella Sampling) were implemented. Two phases of the whole process were simulated, i.e. the storage of the active agent inside the porous material (represented by pores filled with ibuprofen) and the release of the drug molecules in an aqueous environment. The results indicated a correlation of the diffusion coefficient with the concentration of the drug as well as with the environment inside the pore. Moreover, it was shown that the water molecules form stronger hydrogen bonds with the $-OH$ of the pore wall surface, than ibuprofen. As such, water acts competitively and ‘pushes’ the molecules of ibuprofen outside the pore.

In the case of nanoporous carriers of drug substances, the interaction of the drug molecules with the surface of the pore, plays a key role both for the encapsulation mechanism and the release of the active agent. A common structural characteristic of porous materials is the so-called BET area value, which is calculated from the analysis of N_2 adsorption/desorption data at $77K$. In the case of microporous matrices, such as MOFs which are currently getting much attention study as drug nanocarriers, the low reproducibility of experimental calculations, is a major problem in estimating the specific surface. In the current work, we addressed the latter by developing a novel computational method for defining and measuring the surface area inside the individual pores. The method was vali-

dated by comparing with a virtual sorption experiment (GCMC) and calculating the BET surface for a series of MOF crystals. The forcefields UFF and PEA were used for the crystal structure and gas accordingly. The developed method has 15% deviation from GCMC results but it's 10 times faster for each pressure point (one Monte Carlo simulation) of the sorption isotherm curve, hence, it can be used as a fast and reliable tool for the characterization of porous materials.

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	1
I Θεωρητικό Μέρος	3
1 Νανοσυστήματα	5
1.1 Λιπιδιακές διπλοστοιβάδες	5
1.2 Φορείς Δραστικών ουσιών	9
1.2.1 Βιοσυμβατά Κεραμικά Υλικά	11
1.2.2 Μεταλλο-Οργανικοί Κρύσταλλοι - MOFs	12
2 Φυσικές Διεργασίες	14
2.1 Διάχυση	14
2.2 Ρόφηση	16
2.2.1 Ισόθερμη ρόφησης	18
2.2.2 Ειδική Επιφάνεια - Μέθοδος BET	21
3 Στατιστική μηχανική	25
3.1 Εξίσωση Hamilton	25
3.2 Στατιστικά Σύνολα	26

3.3	Συνάρτηση Πυκνότητας Πιθανότητας	27
3.4	Θεώρημα Liouville	28
3.5	Εργοδική Ροή με ανάμιξη	29
3.6	Μικροκανονικό Στατιστικό Σύνολο, NVE	29
3.7	Κανονικό Στατιστικό Σύνολο, NVT	31
3.8	Μέγα-κανονικό Στατιστικό Σύνολο, μVT	32
3.9	Ισόθερμο-ισοβαρές Στατιστικό Σύνολο, NpT	33
3.10	Δειγματοληψία στατιστικών συνόλων	34
3.11	Συναρτήση Αυτοσυσχέτισης	35
4	Μοριακή Προσομοίωση	37
4.1	Προσομοίωση Monte Carlo	39
4.2	Μοριακή Δυναμική	40
4.3	Υπολογισμός Μεγεθών	45
4.4	Δυναμικά Αλληλεπίδρασης	46
4.5	Θερμοστάτης	48
4.6	Βαροστάτης	49
4.7	Προχωρημένες Τεχνικές Μοριακής Δυναμικής	50
4.7.1	Δειγματοληψία Κάλυψης - Umbrella Sampling	50

4.7.1.1	Αρμονικό Δυναμικό Εξαναγκασμένης Τρο- χιάς - Harmonic Bias Potential	53
4.7.1.2	Μεθοδολογία Ανάλυσης Ιστογραμμάτων με Βάρη - WHAM	54
4.7.1.3	Υπολογισμός συντελεστών μεταφοράς	56
II Υπολογιστικό Μέρος		59
5 Μελέτη Διάχυσης σε Λιπιδιακή Διπλοστοιβάδα		61
5.1	Συγκριτική Μελέτη Δυναμικών Αλληλεπίδρασης	63
5.1.1	Αρχική δομή - Παράμετροι Προσομοίωσης	64
5.1.2	Μέτρηση ιδιοτήτων δομής	65
5.1.2.1	Κατανομή πυκνότητας - Πάχος διπλοστοι- βάδας - Επιφάνεια ανά Λιπίδιο	65
5.1.2.2	Παράμετρος τακτικότητας αλυσίδων	69
5.1.2.3	Διαμόρφωση αλυσίδων στο επίπεδο	71
5.2	Μελέτη αυτοργάνωσης	73
5.2.1	Παράμετροι Προσομοίωσης	75
5.2.2	Ανακατασκευή δομής	77
5.2.3	Μέτρηση ιδιοτήτων δομής	81

5.2.3.1	Κατανομή πυκνότητας - Πάχος διπλοστοιβάδας - Επιφάνεια ανά Λιπίδιο	82
5.2.3.2	Παράμετρος τακτικότητας αλυσίδων	88
5.2.3.3	Διαμόρφωση αλυσίδων στο επίπεδο	91
5.2.3.4	Μέση επιφανειακή πυκνότητα λιπιδίων	94
5.3	Μελέτη Ιδιοτήτων Μεταφοράς	97
5.3.1	Μέτρηση ιδιοτήτων μεταφοράς	97
5.3.1.1	Δυναμικό μέσης δύναμης - Διάχυση - Διαπερατότητα	99
6	Μελέτη Ανόργανης Μήτρας για Φαρμακευτικές Εφαρμογές	109
6.1	Μελέτη επιφάνειας σε μικροπορώδη υλικά - MOFs	109
6.1.1	Παράμετροι προσομοίωσης	110
6.1.2	Μεθοδολογία Υπολογισμού Ειδικής Επιφάνειας	110
6.1.2.1	Διεπιφάνεια, S_{LJ}	110
6.1.2.2	Επιφάνεια μονομοριακής κάλυψης, S_{mono}	113
6.1.3	Προσομοίωση Grand Canonical Monte Carlo - Επιφάνεια BET	115
6.1.4	Υπολογισμός επιφανειών S_{LJ} και S_{mono}	117
6.2	Μελέτη συστήματος MCM-41 / Ibuprofen	121

6.2.1	Παράμετροι προσομοίωσης	121
6.2.2	Δομικά χαρακτηριστικά MCM-41	122
6.2.3	Ιδιότητες μεταφοράς ibuprofen σε MCM-41	123
7	Συμπεράσματα	137
	Βιβλιογραφία	i
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I	xxiv
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II	xxvii
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III	liv
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV	lxxviii
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V	lxxx
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI	lxxxii
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII	lxxxiv

Κατάλογος Σχημάτων

1	Δομές βιολογικών μεμβρανών	7
2	Δομή λιπιδίων CER NS 24:0, FFA, CHOL	9
3	Δομή MOF	12
4	Εξάρτηση του δυναμικού αλληλεπίδρασης Van der Waals $\mathcal{V}(r)$ από την απόσταση των αλληλεπιδρώντων σωματιδίων, r	17
5	Είδη ρόφησης	20
6	Σύνδεση μεταξύ θεωρίας, πειράματος, υπολογιστικής προσο- μοίωσης (Allen&Tildesley, 1989)[1]	38
7	Γενικό αλγοριθμικό σχήμα μοριακής προσομοίωσης [2]	44
8	Τοπογραφία της ελεύθερης ενέργειας	50
9	Διαδρομή αντίδρασης, ξ , μεταξύ δύο θερμοδυναμικών κατα- στάσεων ισορροπίας A και B	51
10	Μικροσκοπική δομή του ανθρώπινου δέρματος. Σε μεγέθυνση η δομή της κερατίνης στοιβάδας, Stratum Corneum η οποία αποτελείται από πεπλατυσμένα κερατινοκύτταρα που περιβάλ- λονται από λιπιδιακή φάση	62
11	Αρχικές	66
12	Διαγράμματα της παραμέτρου τακτικότητας S	70
13	Κατανομή πυκνότητας διπλοστοιβάδας	72

14	Μοριακή αναπαράσταση και CG ‘χαρτογράφηση’ του CER NS 24:0, FFA, CHOL και WAT	77
15	Μεθοδολογία ανακατασκευής της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας του SC	78
16	Αρχικές και τελικές καταστάσεις σύστασης 1:1:1 με χρήση της τεχνικής ανακατασκευής της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας. Με τον όρο ‘τελική’ διαμόρφωση, νοείται η διαμόρφωση μετά από σειρά προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής (βλέπε παρ[15]). . .	80
17	Κατανομή πυκνότητας διπλοστοιβάδας	83
18	Φωτογραφία από AA μοριακή προσομοίωση όπου φαίνονται μόρια CHOL ανάμεσα στη διπλοστοιβάδα. Η απεικόνιση αφορά την δομή SA για τη σύσταση 1:1:1	86
19	Διαγράμματα της παραμέτρου τακτικότητας S για τις δομές PC και SA	89
20	Αποτελέσματα συνάρτησης ακτινικής κατανομής για τις αλυσίδες των λιπιδίων	92
21	Γεωμετρική επεξήγηση της απόστασης d	93
22	Μέση επιφανειακή πυκνότητα λιπιδίων σύστασης 1:1:1	95
23	Περιγραφή του συστήματος δομής / ibuprofen στο οποίο εφαρμόστηκε η τεχνική της UmS	99
24	Διαγράμματα της δυναμικής του συστήματος διπλοστοιβάδα/ibuprofen για τις δομές PC και SA	101

25	Φωτογραφίες ‘στιγμής’ του συστήματος δομής / 10 μόρια <i>ibuprofen</i> μετά από μοριακή προσομοίωση $220ns$	107
26	Απεικόνιση της επιφάνειας S_{LJ}	120
27	Απεικόνιση MCM-41 και προσέγγιση πόρου στο υπολογιστικό χωρίο	121
28	Απεικόνιση 312 μορίων <i>ibuprofen</i> μέσα σε πόρο MCM-41 (σύστημα (I))	126
29	Διαγράμματα και απεικονίσεις 1 <i>ibuprofen</i> κατά μήκος του πόρου MCM-41 κορεσμένο με μόρια <i>ibuprofen</i> ($1\frac{g}{g}$)	128
30	Διαγράμματα και απεικονίσεις 1 <i>ibuprofen</i> κατά μήκος του πόρου MCM-41	130
31	Διαγράμματα και απεικονίσεις 1 <i>ibuprofen</i> κατά μήκος του πόρου MCM-41 κορεσμένο σε μόρια νερού ($0.85\frac{g}{g}$)	133
32	Αρχική και τελική διαμόρφωση μίγματος IBU/WAT σε πόρο του MCM-41	135
33	Γεωμετρικοί αναπαράσταση CER NS 24:0 - Αντιστοίχιση ατόμων με δυναμικό αλληλεπίδρασης	xxviii
34	Γεωμετρικοί αναπαράσταση λιπιδίων και νερού - Αντιστοίχιση κέντρων αλληλεπίδρασης δυναμικών CHARMM και MARTINI	lv
35	Γεωμετρικοί αναπαράσταση δομικής μονάδας MCM-41 - Αντιστοίχιση κέντρων αλληλεπίδρασης δυναμικού CHARMM	lxxviii

36	Γεωμετρική αναπαράσταση νερού - Αντιστοίχιση ατόμων με δυναμικό αλληλεπίδρασης	lxxx
37	Γεωμετρική αναπαράσταση IBU - Αντιστοίχιση ατόμων με δυ- ναμικό αλληλεπίδρασης	lxxxii

Κατάλογος Πινάκων

1	Σύγκριση των χαρακτηριστικών δομής	68
2	Αποτέλεσμα μέτρησης κορυφών από τα διαγράμματα RDF . . .	73
3	Σύγκριση των χαρακτηριστικών δομής για τις διαμορφώσεις PC και SA	86
4	Αποτέλεσμα υπολογισμού γωνιών για της δομές PC και SA . .	90
5	Αποτέλεσμα μέτρησης κορυφών από τα διαγράμματα RDF για της δομές PC και SA	93
6	Αποτελέσματα ιδιοτήτων μεταφοράς για το σύστημα διπλο- στοιβάδα/ibuprofen για τις δομές PC και SA	106
7	Συγκριτικός πίνακας με τις τιμές των επιφανειών που υπο- λογίζονται με την περιγραφείσα μεθοδολογία, προσομοιώσεις GCMC και πειραματικές τιμές από την βιβλιογραφία	118
8	Χαρακτηριστικά κρυστάλλου	122
9	Ιδιότητες μεταφοράς συστάσεων του συστήματος MCM-41/ibuprofen	136
10	Συναρτήσεις Δυναμικών Αλληλεπίδρασης	xxv
11	Παράμετροι προσομοίωσης συγκριτικής μελέτης δυναμικών . .	xxvii
12	Φορτία και ονοματολογία κέντρων αλληλεπίδρασης για κάθε δυναμικό. Η δεύτερη στήλη αντιστοιχεί στην ονοματολογία της εικόνα 33 (τα υδρογόνα δεν απεικονίζονται)	xxvii

13	Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης OPLS. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS . . .	xxxix
14	Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης BERGER. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS . . .	xxxixiii
15	Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης GAFF. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS . . .	xxxvii
16	Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης GROMOS. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS . . .	xxxix
17	Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης CHARMM. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS . . .	xlii
18	Παράμετροι προσομοίωσης μελέτης δομής, λιπιδιακής φάσης SC	liv
19	Φορτία και ονοματολογία κέντρων αλληλεπίδρασης για κάθε λιπίδιο. Η δεύτερη στήλη αντιστοιχεί στην ονοματολογία της εικόνα 34 (τα υδρογόνα δεν απεικονίζονται)	Iv
20	Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης λιπιδίων CHARMM. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS	lix
21	Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης λιπιδίων νερού MARTINI. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS	lxxiv
22	Παράμετροι προσομοίωσης μελέτης MCM-41	lxxviii

23	Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης CHARMM για τη δομή MCM-41. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS	lxxviii
24	Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης νερού TIP3P, SPC. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS	lxxx
25	Φορτία και ονοματολογία κέντρων αλληλεπίδρασης για το μόριο IBU. Η δεύτερη στήλη αντιστοιχεί στην ονοματολογία της εικόνα 37 (τα υδρογόνα δεν απεικονίζονται)	lxxxii
26	Παράμετροι προσομοιώσεων Monte Carlo	lxxxiv
27	Παράμετροι Lennard-Jones για τον υπολογισμό ειδικής επιφάνειας	lxxxiv

Κατάλογος Συμβόλων

β	Σταθερά ίση με $1/(k_B T)$
ϵ	Παράμετρος δυναμικού αλληλεπίδρασης Lennard-Jones
η	Ποσότητα της προσροφημένης ουσίας
ι	Τεταγμένη επί την αρχή της ευθείας
λ	Δείκτης μέτρησης των διαδοχικών διακριτών καταστάσεων του συστήματος
S	Συντελεστής διαλυτότητας
S	Παράμετρος οργάνωσης
A	Μέσο εμβαδόν που καταλαμβάνει ένα μόριο προσροφημένης ουσίας στην συμπληρωμένη μονοστοιβάδα
A_c	Επιφάνεια που καταλαμβάνουν οι λιπιδιακές αλυσίδες
A_{xy}	Επιφάνεια μεμβράνης
C	Παράμετρος εξίσωσης BET
D	Μακροσκοπικά μετρούμενος συντελεστής διάχυσης
S	Εντροπία
\mathcal{V}	Δυναμική ενέργεια
h	Κατανομή σημείων ιστογράμματος
S	Επιφάνεια
\mathcal{H}	Χαμιλτονιανή συνάρτηση

μ	Χημικό δυναμικό
ω	Αρμονικό δυναμικό εξαναγκασμένης τροχιάς
ϕ	Συντελεστής τριβής των μορίων
Ψ	Θερμοδυναμική ιδιότητα
ρ	Συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας
Σ	Διακύμανση
σ	Παράμετρος δυναμικού αλληλεπίδρασης Lennard-Jones
τ	Ολοκλήρωμα ως προς το χρόνο της συνάρτησης αυτοσυσχέτισης
Θ	Ποσοστό της επιφάνειας που έχουν προσροφηθεί μόρια
θ	Γωνία
ε	Πορώδες
\vec{a}	Διάνυσμα επιτάχυνσης
\vec{p}	Διάνυσμα ορμής Χαμιλτονιανής συνάρτησης
\vec{q}	Διάνυσμα θέσης Χαμιλτονιανής συνάρτησης
\vec{r}	Διάνυσμα θέσης
\vec{v}	Διάνυσμα ταχύτητας
ξ	Διαδρομή αντίδρασης στην υπερεπιφάνεια ενέργειας, μεταξύ δύο θερμοδυναμικών καταστάσεων ισορροπίας A και B
ζ	Σταθερά Langmuir
C	Συγκέντρωση

c	Συντελεστή συσχέτισης
D	Συντελεστής διάχυσης
d	Τιμή σύγκλισης κορυφών $g(r)$
F	Δύναμη
G	Ελεύθερη ενέργεια <i>Gibbs</i>
g	Βάρος της άθροισης
$g(r)$	Συνάρτηση ακτινικής κατανομής
h	Σταθερά Planck
J	Ρυθμός ροής του διαχεόμενου συστατικού ανά μονάδα επιφανείας
K	Κινητική Ενέργεια
k	Κινητική σταθερά
k_B	Σταθερά Boltzmann
m	Μάζα
m_{solid}	Μάζα του στερεού
N	Αριθμός μορίων
n	Αριθμός σημείων
N_{gas}	Αριθμός μορίων αερίου
N_m	Αριθμός των ατόμων που συνιστούν ένα πλήρες στρώμα κάλυψης του πόρου
N_{tot}	Συνολικός αριθμός ψηφίδων

P	Συντελεστής διαπερατότητας
p	Πίεση
p_0	Τάση κορεσμένων ατμών
PMF	Δυναμικό μέσης δύναμης
Q	Συνάρτηση μερισμού
R	Σταθερά των αερίων
r	Απόσταση
R^p	Αντίστροφο του συντελεστή διαπερατότητας
s	Κλίση ευθείας
S_{GCMC}	Επιφάνεια από επεξεργασία αποτελεσμάτων προσομοίωσης GCMC
S_{LJ}	Επιφάνεια βασιζόμενη σε Lennard-Jones δυναμικό
S_{mono}	Επιφάνεια μονομοριακής κάλυψης
t	Χρόνος
u	Ταχύτητα της διάχυσης
V	Όγκος
V_{acc}	Διαθέσιμος όγκος πορώδους
V_{box}	Όγκος υπολογιστικού χωρίου
V_w	Μοριακός όγκος του νερού
Z	Συνάρτηση φάσης

A	Ελεύθερη ενέργεια <i>Helmholtz</i>
N_{ve}	Αριθμός ψηφίδων που ανήκουν στον κενό χώρο
N_w	Αριθμός των μορίων νερού
T	Θερμοκρασία
Γ	Χώρος φάσεων

Εισαγωγή

Η ραγδαία αύξηση της διαθέσιμης υπολογιστικής ισχύος, τις τελευταίες δεκαετίες, έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη των μεθόδων της μοριακής προσομοίωσης. Το γεγονός αυτό καθιστά εφικτή την συσχέτιση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των δομικών μονάδων πολύπλοκων συστημάτων με την δομή και τις μακροσκοπικές ιδιότητες των συστημάτων αυτών. Σημαντικός τομέας για τον οποίο η μοριακή προσομοίωση αποτελεί πολύτιμο εργαλείο είναι οι διεργασίες ελεγχόμενης φαρμακευτικών ουσιών. Οι φαρμακευτικές ουσίες είναι κατά κανόνα πολύπλοκα μόρια, οι δε μήτρες αποθήκευσης και αποδέσμευσής τους αποτελούν σύνθετες δομές με αποτέλεσμα η μικροσκοπική μελέτη της μακροσκοπικής συμπεριφορά τους να απαιτεί εξελιγμένες μεθόδους και τεχνικές μοριακής προσομοίωσης. Στο ίδιο πλαίσιο, μια κατηγορία μεγάλης πολυπλοκότητας και εξαιρετικού ενδιαφέροντος αποτελούν τα βιολογικά συστήματα και ειδικότερα οι βιολογικές μεμβράνες. Αυτές αποτελούν, συνήθως, το φυσικό όριο άλλων βιολογικών δομών, και όχι μόνο διατηρούν την ακεραιότητα των συστημάτων αυτών αλλά ελέγχουν, με την εκλεκτική διαπερατότητά τους, και την επικοινωνία αυτών με το περιβάλλον. Βασικό συστατικό των βιολογικών μεμβρανών είναι οι λιπιδιακές διπλοστοιβάδες. Η τελική δομή των λιπιδιακών διπλοστοιβάδων οφείλεται στην αμφιφιλική φύση των συστατικών τους, αποτέλεσμα της συνέργειας των αλληλεπιδράσεων μεγάλου αριθμού μορίων. Ως εκ τούτου ο μηχανισμός με τον οποίο προκύπτουν οι αντίστοιχες διαμορφώσεις αποτελούν πρόσφορο πεδίο για τη μοριακή προσομοίωση. Για τον ίδιο λόγο, η μοριακή προσομοίωση μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες για την διαπερατότητα των λιπιδιακών διπλοστοιβάδων από διάφορες ουσίες (που έχουν εγκλεισθεί σε κατάλληλους φορείς) η λειτουργία των οποίων μπορεί να εκτείνεται από την θρέψη, μέχρι την μεταφορά μηνυμάτων

και την φαρμακευτική δράση. Με βάση τα παραπάνω οι στόχοι της παρούσας διατριβής είναι:

- Η μελέτη λιπιδιακής διπλοστοιβάδας με σύσταση παρόμοια με αυτή που υπάρχει στην κερατίνη στοιβάδα του δέρματος. Η μελέτη αυτή εστιάζεται στην επιλογή του κατάλληλου δυναμικού αλληλεπιδράσεων των λιπιδίων, στη μελέτη δομών όπως αυτές κατασκευάζονται *in silico* στη βιβλιογραφία και η μελέτη της αυτο-οργάνωσης των λιπιδίων σε διπλοστοιβάδα και μελέτη της δομής της.
- Η μελέτη της διαπερατότητας της φαρμακευτικής ουσίας ιμπουπροφένης στις παραπάνω διπλοστοιβάδες καθώς και σε βιουμβατούς κρυστάλλους MCM-41 οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συστήματα αποθήκευσης και ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε π.χ. διαδερμικά συστήματα χορήγησης δραστικών ουσιών. Με αφορμή τη μελέτη των δομικών χαρακτηριστικών του νανοπορώδους MCM-41 αναπτύχθηκε μέθοδος για τον ταχύ και ακριβή προσδιορισμό της ειδικής επιφάνειας κρυσταλλικών νανοπρωιδών υλικών (π.χ. μεταλλο-οργανικά πλέγματα) τα οποία εξετάζονται επίσης ως πιθανοί φορείς δραστικών ουσιών, αξιοποιώντας κρυσταλλογραφικά δεδομένα.

Μέρος I

Θεωρητικό Μέρος

Στην παρούσα ενότητα θα γίνει παρουσίαση όλων των ορισμών, συστημάτων, διεργασιών, θεωριών και υπολογιστικών εργαλείων που είναι απαραίτητα για την περιγραφή των αποτελεσμάτων, συμπερασμάτων και καινοτομίας της παρούσας διατριβής.

1 Νανοσυστήματα

Η τεχνολογία στην προσπάθεια της να παράγει προϊόντα και υλικά με επιθυμητές ιδιότητες, έχει επιτύχει να 'χειρίζεται' την ύλη σε μικροσκοπικό επίπεδο. Η **Νανοτεχνολογία** είναι ο κλάδος της τεχνολογίας που χρησιμοποιεί αρχές και νόμους της επιστήμης για να μελετήσει συστήματα σε μοριακή κλίμακα με στόχο να παράγει εξελιγμένα τεχνολογικά προϊόντα. Στις μέρες μας, λόγω της ανάπτυξης των υπολογιστικών συστημάτων, η μελέτη in-situ των νανοσυστημάτων γίνεται όλο και πιο σημαντικό κομμάτι της νανοτεχνολογίας. Το τελευταίο απαιτεί την περιγραφή της ύλης σε ατομιστικό επίπεδο, καθιστώντας την μοριακή προσομοίωση (βλέπε παρ. [4]) το κατάλληλο εργαλείο για την μελέτη δομικών ιδιοτήτων και φυσικών διεργασιών. Στην παρούσα διατριβή, μελετήθηκαν θερμοδυναμικές, δυναμικές και δομικές ιδιότητες σε απλά νανασυστήματα βιολογικής σύνθεσης και υβριδικά ανόργανης-οργανικής σύστασης. Εκ πρώτης τα δύο αυτά είδη νανোসυστημάτων δείχνουν ασύνδετα, παρ' όλα αυτά, σε εφαρμογές δέσμευσης, ελεγχόμενης αποδέσμευσης και διάχυσης δραστικών ουσιών στον οργανισμό, χρειάζεται η μελέτη τόσο βιολογικών μεμβρανών, όσο και φορέων δραστικών ουσιών.

1.1 Λιπιδιακές διπλοστοιβάδες

Στην τάξη των λιπιδίων συμπεριλαμβάνονται οι χημικές ενώσεις οι οποίες μπορούν να εκχυλιστούν από βιολογικές πηγές με μη πολικούς διαλύτες όπως αιθέρας χλωροφόρμιο κ.α. Ο βιολογικός τους ρόλος είναι άλλοτε δομικός (π.χ. συστατικά των μεμβρανών) και άλλοτε λειτουργικός (π.χ. ουσίες αποταμίευσης χημικής ενέργειας). Κοινό χαρακτηριστικό όλων των λιπιδίων είναι ότι δε διαλύονται στο νερό και πολλά από αυτά έχουν αμφίφιλο (υδρόφιλο και

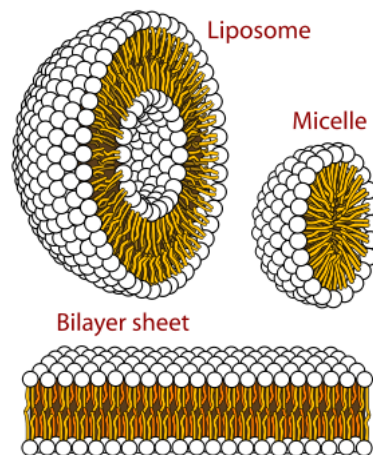
υδρόφοβο χαρακτήρα). Οι κυριότερες κατηγορίες λιπιδίων είναι:

1. Ουδέτερα λίπη. Στη κατηγορία αυτή ανήκουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FreeFattyAcids) και οι εστέρες τους με γλυκερόλη.
2. Φωσφολιπίδια. Είναι εστέρες λιπαρών οξέων με φωσφορική γλυκερόλη ή φωσφορική σφινγκοσίνη. Τα κεραμίδια (CERamides) είναι ενώσεις της σφινγκοσίνης με λιπαρά οξέα. Ο δεσμός του οξέος και της σφινγκοσίνης αναπτύσσεται μεταξύ της αμινομάδας της σφινγκοσίνης και της καρβοξυλομάδας του οξέος και είναι ουσιαστικά πεπτιδικός δεσμός.
3. Παράγωγα του ισοπρενίου. Αποτελούνται από τα τερπένια και τα στεροειδή. Το πιο άφθονο στεροειδές στους ζωικούς οργανισμούς είναι η χοληστερόλη (CHOLesterol) η οποία εκτός από το ότι αποτελεί δομικό συστατικό των μεμβρανών αποτελεί και την πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση των στεροειδών ορμονών και των χολικών οξέων.
4. Γλυκολιπίδια. Παράγωγα των λιπιδίων με ένα ή περισσότερους υδατάνθρακες.
5. Κηροί. Εστέρες λιπαρών οξέων με ανώτερες αλκοόλες.

Η αμφιφιλική συμπεριφορά των λιπιδίων οφείλεται στην ύπαρξη στο ίδιο μόριο μη πολικών (υδρόφοβων) ομάδων, κυρίως μεγάλων κορεσμένων ή ακόρεστων υδρογονανθρακικών αλυσίδων, και πολικών (υδρόφιλων) ομάδων, όπως καρβοξύλια, ιόντα παραγώγων του φωσφορικού οξέος, του αμμωνίου κ.α. Ο αμφιφιλικός χαρακτήρας των λιπιδίων έχει σαν συνέπεια την αυτοοργάνωσή τους σε υδατικό περιβάλλον με τρόπο τέτοιο ώστε τα υδρόφοβα τμήματα να βρίσκονται σε επαφή μεταξύ τους αλλά όχι με το νερό, ενώ, τα υδρόφιλα τμήματα σε επαφή με την υδατική φάση. Σχηματίζονται έτσι, ανάλογα με

την φύση των λιπιδίων, την συγκέντρωσή τους και τις συνθήκες, δομές όπως μικύλλια, αντίστροφα μικύλλια, απλές στοιβάδες, διπλοστοιβάδες ή και συνδυασμοί των παραπάνω μορφών.

Οι βιολογικές μεμβράνες αποτελούν σημαντικές βιολογικές δομές, καθώς, αποτελούν το φυσικό όριο σημαντικών βιολογικών συστημάτων (κύτταρο, πυρήνας, μιτοχόνδρια κ.α.), εξασφαλίζουν την ακεραιότητα των δομών αυτών και ελέγχουν την αλληλεπίδρασή τους με το περιβάλλον. Χαρακτηρίζονται ως σκληρές κι αδιαπέραστες, ενώ παράλληλα αλλάζουν δυναμικά στο χρόνο. [3, 4]

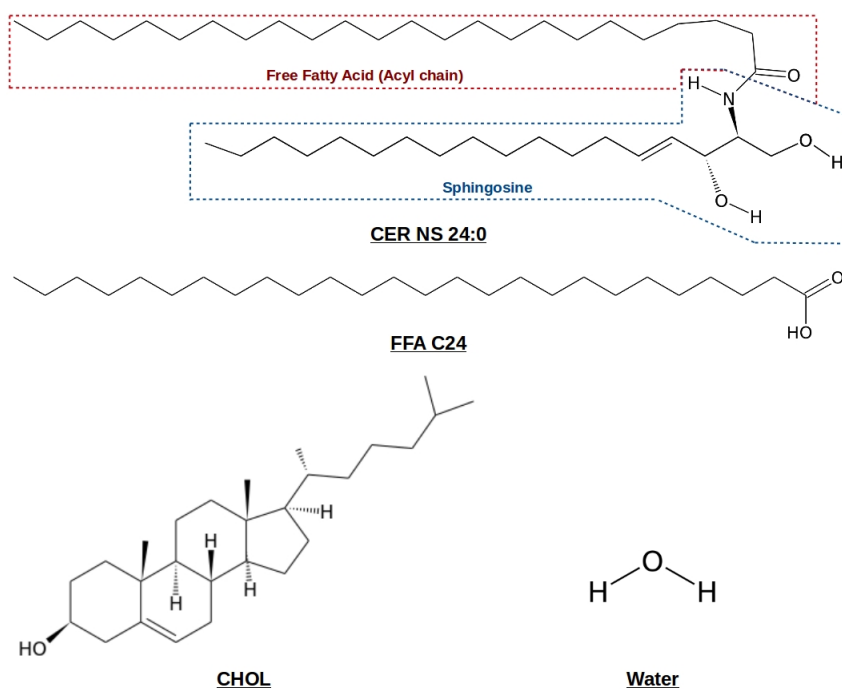


Εικόνα 1: Δομές βιολογικών μεμβρανών

Κύριο συστατικό των βιολογικών μεμβρανών είναι τα λιπίδια. Στον ανθρώπινο οργανισμό έχουν ανακαλυφθεί πάνω από 1000 κύρια είδη λιπιδίων και ακόμη περισσότερα δευτερεύοντα. Επί παραδείγματι τα ανθρώπινα δάκρυα περιέχουν περισσότερα από 30.000 λιπιδιακά είδη [5, 6]. Παρ' όλη την ποικιλομορφία που παρουσιάζουν, η βιβλιογραφία και οι μελέτες με θέμα τα λιπίδια, τις δομές που σχηματίζουν και τις λειτουργίες που επιτελούν, είναι φτωχές σε σχέση με τις

αντίστοιχες που αφορούν πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. Το ερώτημα της ύπαρξης τόσο πολλών τύπων λιπιδίων και πως η οργάνωσή τους στο χώρο συνδέεται με τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης που σχηματίζουν, δεν έχει ακόμα απαντηθεί.

Η παρούσα εργασία εστιάζεται σε διπλοστοιβάδες λιπιδίων που περιέχονται στην κερατίνη στοιβάδα του δέρματος. Ειδικότερα, σε διπλοστοιβάδες που αποτελούνται από CER NS 24:0 καθώς και σε διπλοστοιβάδες με ισομοριακή σύσταση σε CER NS 24:0, FFA, CHOL.



Εικόνα 2: Δομή λιπιδίων CER NS 24:0, FFA, CHOL

Τα παραπάνω συστήματα μελετώνται ως προς τις δομικές τους ιδιότητες, την αυτοοργάνωσή τους σε υδατικό περιβάλλον και την διαπερατότητά τους από φαρμακευτικές ουσίες.

1.2 Φορείς Δραστικών ουσιών

Μία από τις μεγάλες προκλήσεις στον τομέα της μεταφοράς και αποδέσμευσης δραστικών ουσιών, είναι η δημιουργία μη τοξικών φορέων που να επιτρέπουν την ελεγχόμενη και αποδοτική αποδέσμευση του φαρμάκου στον οργανισμό. Τα χαρακτηριστικά που πρέπει να έχει ένα υλικό προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως φορέας δραστικών ουσιών μπορούν να συνοψιστούν στα εξής [7]:

1. Το υλικό πρέπει να είναι βιοσυμβατό
2. Ο φορέας πρέπει να έχει μεγάλη ικανότητα προσρόφησης (βλέπε παρ. [2.2]) της δραστικής ουσίας
3. Θα πρέπει να μην έχει απώλειες εκτός του περιβάλλον που έχει σχεδιαστεί να εκροφά
4. Θα πρέπει να δίνει την δυνατότητα ελέγχου του ρυθμού της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας

Πολλά από τα υλικά που χρησιμοποιούνται ως φορείς, είναι πορώδη νανοσύνθετα συστήματα. Σαν πορώδες μέσο ορίζεται η περιοχή του χώρου η οποία καταλαμβάνεται από ετερογενή (πολλών φάσεων) ύλη. Μία τουλάχιστον από τις φάσεις αντιστοιχεί σε στερεό (η στερεά πορώδης μήτρα) και μια τουλάχιστον σε ρευστό (πόροι). Η στερεά φάση είναι κατανεμημένη σε όλη την περιοχή που καταλαμβάνει το πορώδες σώμα και ένα ποσοστό των πόρων είναι αλληλοσυνδεδεμένοι. Η IUPAC [8] κατατάσσει τα πορώδη μέσα με βάση το μέγεθος των πόρων, d , σε τρεις κατηγορίες:

- Μικροπορώδη $d \leq 20\text{\AA}$

- Μεσοπορώδη $20\text{\AA} < d \leq 500\text{\AA}$
- Μακροπορώδη $d > 500\text{\AA}$

Υπάρχουν πληθώρα υλικών που μελετώνται ως πιθανοί φορείς δραστικών ουσιών. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν βιοσυμβατά κεραμικά υλικά και μεταλλο-οργανικοί κρύσταλλοι που ανήκουν στα μεσοπορώδη και μικροπορώδη.

1.2.1 Βιοσυμβατά Κεραμικά Υλικά

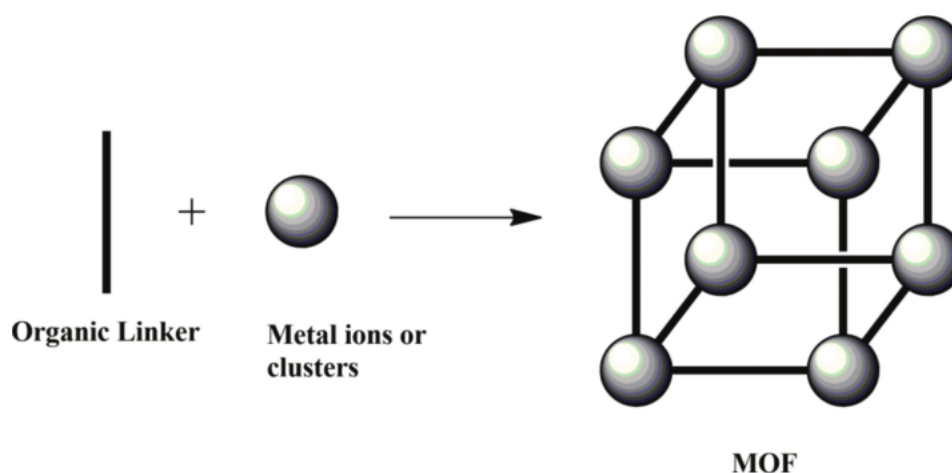
Τα κεραμικά υλικά είναι ανόργανα, μη μεταλλικά στερεά που δημιουργούνται με θερμική κατεργασία. Χρησιμοποιούνται σ' ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών από τον κατασκευαστικό τομέα και την κεραμική, μέχρι τα φρένα των οχημάτων και τις τουρμπομηχανές. Το 1960 κατασκευάστηκαν για πρώτη αδρανής βιοσυμβατά κεραμικά για ιατρικές εφαρμογές στην οδοντιατρική και στην κατασκευή μοσχευμάτων οστών, ενώ το 2000 ξεκίνησε η μελέτη των μεσοπορωδών κεραμικών υλικών ως φορείς ελεγχόμενης αποδέσμευσης δραστικών ουσιών.

Μια μεγάλη οικογένεια βιοσυμβατών μεσοπορωδών κεραμικών υλικών βασίζονται στο πυρίτιο και καλούνται μεσοπορώδη πυριτικά υλικά. Η μεσοπορώδη πυριτία είναι ένα άμορφο ανόργανο υλικό που συνίσταται από πυρίτιο και οξυγόνο, ενώ το μέγεθος των πόρων κυμαίνεται μεταξύ $2 - 50\text{nm}$. Η σύνθεση των υλικών αυτών γίνεται με παρουσία τασιενεργών που δρουν ως βάση για την συγκέντρωση/συμπύκνωση της πηγής πυριτίου (Na_2SiO_3 , $\text{SiC}_8\text{H}_{20}\text{O}_4$) [9, 10]. Ανάμεσα στα πιο αντιπροσωπευτικά είδη, βρίσκεται μια σειρά υλικών που παρήχθησαν από την Modil Corporation Matter τα $\text{MCM} - n$ μεσοπορώδη [11, 12, 13, 14, 15]. Τα $\text{MCM} - n$ έχουν μελετηθεί ως φορείς δραστικών

ουσιών από το 2001 [16] και έχουν θέσει τα κριτήρια για τα κεραμικά υλικά ως φορείς δραστικών ουσιών. Πιο συγκεκριμένα, το *MCM-41* χρησιμοποιείται ως υλικό δοκιμής σε καινούργιες τεχνικές προσρόφησης δραστικών ουσιών σε φορείς δραστικών ουσιών [17].

1.2.2 Μεταλλο-Οργανικοί Κρύσταλλοι - MOFs

Οι μεταλλο-οργανικοί κρύσταλλοι (MOFs), είναι πορώδεις δομές που σχηματίζονται από την σύνδεση μεταλλικών δομών μ' ένα οργανικό, χημικά, σύνδεσμο. Η δομή που δημιουργείται μπορεί να περιγραφεί ως ένα κύβος όπου στις κορυφές τοποθετούνται οι μεταλλικές δομές, ενώ οι ακμές του κύβου αντικαθίστανται με τον οργανικό σύνδεσμο (βλέπε εικόνα 3) [18]. Λόγω της γεωμετρικά οργανωμένης δομής των MOFs, διαθέτουν χαρακτηριστικά που τα κάνουν να ξεχωρίζουν: μεγάλο πορώδες, τεράστια ειδική επιφάνεια και μεγάλο όγκο πόρων. Επιπλέον, λόγω της δυνατότητας επιλογής του οργανικού συνδέσμου, μπορούν να σχεδιαστούν σειρές από MOFs (με ίδια μεταλλική δομή, διαφορετικό οργανικό σύνδεσμο) που διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά και τις ιδιότητες τους [19, 20].



Εικόνα 3: Δομή MOF

Εκτός από οργανικές ενώσεις, μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιομόρια που έχουν μεγάλη ποικιλομορφία, έχουν χαμηλό κόστος παραγωγής, μπορεί να είναι άκαμπτα ή ελαστικά με πολλά κέντρα δραστηριότητας. Στην περίπτωση που το μεταλλικό κέντρο είναι μη τοξικό για τον οργανισμό (Ca, Mg, Fe, Zn), τα σχηματιζόμενα MOFs είναι βιοσυμβατά, ενδεικνύονται για ιατρικές εφαρμογές και ονομάζονται BioMOFs. Ενδεικτικά χρησιμοποιούνται για αποθήκευση και αποδέσμευση φαρμακευτικών ουσιών [21, 22, 23, 24, 25], για ρύθμιση του διαβήτη [26], έχουν αντιβακτηριδιακή δράση [27] κ.α.

2 Φυσικές Διεργασίες

Οι διεργασίες διακρίνονται σε χημικές και φυσικές. Ως χημικές ορίζονται εκείνες που έχουν ως αποτέλεσμα την μεταβολή της χημικής σύστασης (π.χ. καύση, οξείδωση), ενώ φυσικές διεργασίες χαρακτηρίζονται εκείνες που η χημική σύσταση μένει αναλλοίωτη. Νανοδομημένα συστήματα που μελετώνται ως προς την διαπερατότητα μεμβρανών ή την δέσμευση και ελεγχόμενη αποδέσμευση δραστικών ουσιών, διέπονται από φυσικές διεργασίες, όπως η διάχυση και η ρόφηση.

2.1 Διάχυση

Η διάχυση είναι φαινόμενο που οφείλεται στην хаοτική θερμική κίνηση των μορίων. Σε συστήματα εκτός ισορροπίας στα οποία υπάρχει βαθμίδα συγκέντρωσης, c (ή γενικότερα χημικού δυναμικού, μ) συμβαίνει αυθόρμητα μεταφορά ύλης με φορά που τείνει να εξαλείψει τη βαθμίδα. Στις περισσότερες περιπτώσεις η πυκνότητα του ρεύματος μεταφοράς, \vec{J} , θεωρείται ανάλογη (για την ακρίβεια αντίρροπη) της βαθμίδας (1ος νόμος του Fick):

$$\vec{J} = -D\nabla C \quad (1)$$

όπου C η συγκέντρωση του διαχεομένου συστατικού, ∇ η διαφορά στην κατεύθυνση της ροής (προς μία, δύο ή τρεις κατευθύνσεις) και D φαινομενολογική σταθερά καλούμενη συντελεστής διάχυσης. Ο συντελεστής διάχυσης εξαρτάται από την διαχεόμενη ουσία, από το σύστημα στο οποίο αυτή διαχέεται, από τη θερμοκρασία και την πίεση. Από την αρχή αφθαρσίας της ύλης

ισχύει:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \cdot \vec{J}, \quad (2)$$

οπότε:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla C), \quad (3)$$

και αν D ανεξάρτητο της θέσης και της συγκέντρωσης, προκύπτει ο 2ος νόμος του Fick:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 c. \quad (4)$$

Γνωρίζοντας ότι:

$$\mu = \mu_o + RT \ln C, \quad (5)$$

όπου μ το χημικό δυναμικό του διαχεόμενου συστατικού, μ_o το χημικό δυναμικό του διαχεόμενου συστατικού στην πρότυπη κατάσταση, R η παγκόσμια σταθερά των ιδανικών αερίων και T η απόλυτη θερμοκρασία, προκύπτει:

$$\nabla C = \frac{C}{RT} \nabla \mu. \quad (6)$$

και σε συνδυασμό με την σχέση (1) προκύπτει:

$$\vec{J} = -D \frac{C}{RT} \nabla \mu. \quad (7)$$

Ορίζοντας ως 'συντελεστή τριβής', ϕ , την παράμετρο:

$$\phi = \frac{D}{RT}, \quad (8)$$

η σχέση (7) γίνεται:

$$\vec{J} = -\frac{C}{\phi} \nabla \mu. \quad (9)$$

2.2 Ρόφηση

Ο όρος προσρόφηση (adsorption) χρησιμοποιήθηκε αρχικά από τον Kayser το 1881 για να περιγράψει την συμπύκνωση αερίων σε ελεύθερες επιφάνειες, σε αντίθεση με την απορρόφηση (absorption) όπου λαμβάνει χώρα διείσδυση των μορίων του αερίου στο πλέγμα του στερεού. Σήμερα, ο όρος προσρόφηση έχει διεθνώς ορισθεί ως αύξηση (θετική προσρόφηση ή απλώς προσρόφηση) ή ελάττωση (αρνητική προσρόφηση ή εκρόφηση) συγκεντρώσεως ενός ή περισσότερων συστατικών σε διεπιφανειακή στοιβάδα. Ο όρος 'ρόφηση' εισήχθη από τον McBain το 1909 και περιλαμβάνει την προσρόφηση σε επιφάνεια, την απορρόφηση με διείσδυση στο πλέγμα του στερεού και την τριχοειδή συμπύκνωση στο εσωτερικό των πόρων.

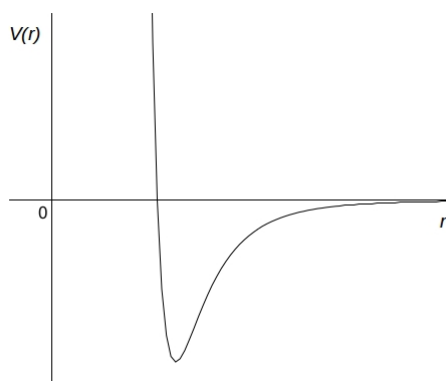
Ανάλογα με το είδος της αλληλεπίδρασης προσροφούμενου σώματος και προσροφητή η προσρόφηση χαρακτηρίζεται σαν χημική ή φυσική. Η πρώτη, που καλείται επίσης και μη αντιστρεπτή προσρόφηση ή χημειορόφηση, χαρακτηρίζεται από ισχυρά δυναμικά αλληλεπίδρασης, με αποτέλεσμα υψηλές θερμοκρασίες προσρόφησης, συχνά συγκρίσιμες με αυτές των χημικών αντιδράσεων ($200-400 \text{ kJ/mol}$) και διακρίνεται από σχετικά υψηλή ενέργεια ενεργοποίησης και περιορίζεται σε μονομοριακή σχεδόν κάλυψη της στερεής επιφάνειας (ισόθερμος I , βλέπε παρ. [2.2.1]).

Κατά τη φυσική προσρόφηση, οι δυνάμεις που αναπτύσσονται μεταξύ προσροφητή και αερίου είναι δυνάμεις Van der Waals, αρκετά ασθενέστερες από

αυτές των χημικών δεσμών. Το δυναμικό Van der Waals, $\mathcal{V}(r)$, περιγράφεται από την εξίσωση:

$$\mathcal{V}(r) = -\frac{A_1}{r^6} - \frac{A_2}{r^8} - \frac{A_3}{r^{10}} + \frac{B}{r^{12}} \quad (10)$$

όπου A_1, A_2, A_3, B σταθερές και r η απόσταση των αλληλεπιδρώντων σωματιδίων. Οι πρώτοι όροι του δεύτερου μέλους αντιπροσωπεύουν ελκτικές δυνάμεις, ενώ ο τέταρτος όρος απωστικές.



Εικόνα 4: Εξάρτηση του δυναμικού αλληλεπίδρασης Van der Waals $\mathcal{V}(r)$ από την απόσταση των αλληλεπιδρώντων σωματιδίων, r

Οι όροι A_2/r^8 και A_3/r^{10} αντιπροσωπεύουν το 10% και το 1% αντίστοιχα του όρου A_1/r^6 , γι' αυτό μπορούν να παραληφθούν, οπότε το δυναμικό Van der Waals απλοποιείται στο γνωστό δυναμικό Lennard-Jones:

$$\mathcal{V}(r) = -\frac{A_1}{r^6} + \frac{B}{r^{12}} \quad (11)$$

Η θερμότητα που εκλύεται κατά τη φυσική προσρόφηση είναι σχετικά μικρή

και η ενέργεια ενεργοποίησης πρακτικά ανύπαρκτη με συνέπεια τη σχετικά ταχεία αποκατάσταση ισορροπίας, με εξαίρεση αρκετά πορώδη υλικά, όπου η διάχυση του αερίου στους πόρους είναι το καθοριστικό βήμα για την ταχύτητα προσρόφησης. Χαρακτηριστικό επίσης της φυσικής προσρόφησης είναι η δυνατότητα σχηματισμού πολυμοριακών στρωμάτων της προσροφημένης ουσίας.

2.2.1 Ισόθερμη ρόφησης

Όταν ένα πορώδες στερεό εκτεθεί εντός κλειστού χώρου σε συγκεκριμένη πίεση αερίου ή ατμού, προσροφά το αέριο και έτσι προκύπτει μεταβολή στο βάρος του υλικού και στην πίεση του αερίου. Μετά από κάποιο χρόνο η πίεση του αερίου παραμένει σταθερή και το βάρος του στερεού δεν αυξάνει. Το προσροφημένο ποσό του αερίου υπολογίζεται από την πτώση της πίεσεως ή/και την αύξηση βάρους του υλικού [28, 29].

Η ποσότητα αερίου που κατακρατείται από το στερεό είναι ανάλογη με την μάζα του στερεού και εξαρτάται από την θερμοκρασία T , την πίεση του αερίου p και τέλος από την φύση του αερίου και του στερεού. Αν η ποσότητα της προσροφημένης ουσίας στερεού είναι η , τότε:

$$\eta = f(p, T, gas, solid) \quad (12)$$

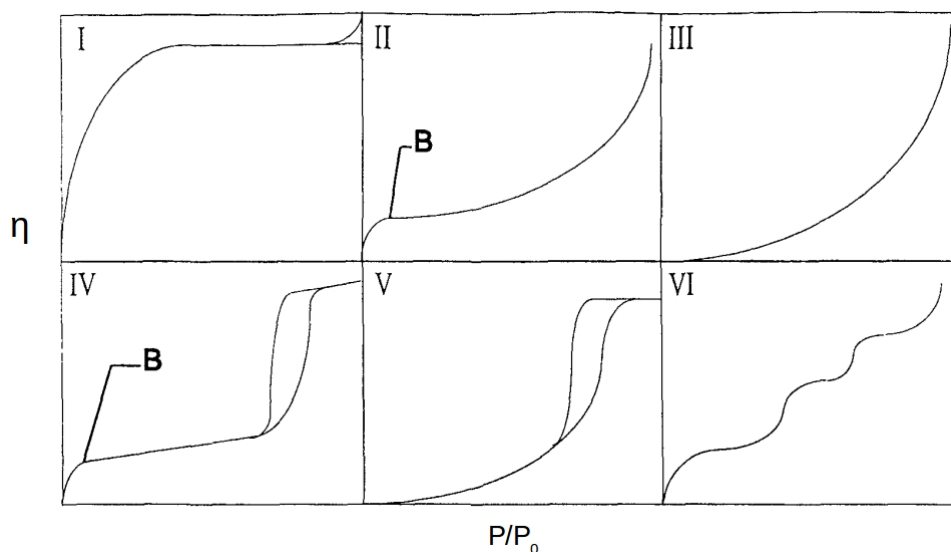
Γιά συγκεκριμένο σύστημα αερίου-στερεού και σταθερή θερμοκρασία T η εξίσωση (12) γίνεται:

$$\eta = f(p)_{T,gas,solid} \quad (13)$$

Αν η θερμοκρασία του πειράματος είναι χαμηλότερη από την κρίσιμη θερμοκρασία του αερίου η εξίσωση παίρνει την μορφή:

$$\eta = f(p/p_0)_{T,gas,solid} \quad (14)$$

όπου p_0 η τάση κορεσμένων ατμών του προς ρόφησιν αερίου. Οι εξισώσεις (13) και (14) είναι εκφράσεις της ‘ισόθερμου προσροφήσεως’, που είναι ουσιαστικά η σχέση μεταξύ της προσροφημένης ποσότητας και της πίεσεως ή σχετικής πίεσεως, υπό σταθερή θερμοκρασία. Οι Brunauer, Deming, Deming και Teller [30], μετά από εκτενή βιβλιογραφική μελέτη, κατέληξαν ότι όλα τα ήδη ροφήσεων μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε 5 ήδη ισοθέρων ρόφησης.



Εικόνα 5: Είδη ρόφησης

Η ισόθερμος *I* (Langmuir), στην οποία το ποσό του προσροφηθέντος αερίου φτάνει σε μία οριακή τιμή καθώς $p/p_0 \rightarrow 1$, αφορά μικροπορώδη στερεά. Η οριακή αυτή ποσότητα ανταποκρίνεται στον συνολικό προσιτό όγκο των μι-

κροπόρων. Η ισόθερμος *II* παρουσιάζεται σε μη πορώδη συστήματα. Το προσροφημένο αέριο σχηματίζει αρχικά μονοστοιβάδα, που καλύπτει όλη την επιφάνεια του στερεού, και στην συνέχεια πολυστοιβάδες. Το σημείο B αντιστοιχεί στην πλήρη μονομοριακή κάλυψη της επιφανείας. Η ισόθερμος *III* παρουσιάζεται σε μη πορώδη συστήματα, όταν υπάρχουν εξαιρετικά ασθενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ στερεού και αερίου. Στην περίπτωση αυτή δεν υπάρχει ευκρινές σημείο B (μονομοριακή κάλυψη), λόγω του ότι οι δυνάμεις μεταξύ των μορίων του αερίου είναι ισχυρότερες από τις δυνάμεις μεταξύ μορίων στερεού και αερίου. Η ισόθερμος *IV*, λαμβάνεται από μεσοπορώδη υλικά και έχει ως κύριο χαρακτηριστικό τον βρόχο υστερήσεως, που είναι ενδεικτικός της εμφανίσεως του φαινομένου της τριχοειδούς συμπυκνώσεως του αερίου στους πόρους. Σε χαμηλές πιέσεις έχει ίδια μορφή με την ισόθερμο *II*, αλλά σε υψηλότερες η καμπύλη παρουσιάζει μεγαλύτερη κλίση. Σε υψηλές σχετικές πιέσεις η κλίση μειώνεται σταθεροποιούμενη πλησίον της μονάδος. Η ισόθερμος *V* (που σε μικρές πιέσεις έχει ίδια μορφή με την ισόθερμο *III*) αφορά πορώδη στερεά, στα οποία αναπτύσσονται εξαιρετικά ασθενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ στερεού και αερίου. Τέλος η ισόθερμος *VI* είναι χαρακτηριστική μη πορωδών στερεών με εξαιρετικά ομοιόμορφη επιφάνεια.

2.2.2 Ειδική Επιφάνεια - Μέθοδος BET

Χαρακτηριστικό μέγεθος των στερεών είναι η 'ειδική επιφάνεια', S , που ορίζεται ως εμβαδόν επιφάνειας ανά μονάδα μάζας, εκφράζει την επιφάνεια που δημιουργεί το πρώτο στρώμα μοριακής κάλυψης προς το βάρος του στερεού, και υπολογίζεται από τις ισόθερμες ρόφησης από την σχέση:

$$S = \frac{N_m \mathcal{A}}{m_{solid}} \quad (15)$$

όπου N_m ο αριθμός των ατόμων που συνιστούν ένα πλήρες στρώμα κάλυψης του πόρου, \mathcal{A} το μέσο εμβαδόν που καταλαμβάνει ένα μόριο προσροφημένης ουσίας στην συμπληρωμένη μονοστοιβάδα και m_{solid} η μάζα του στερεού.

Η πρώτη προσπάθεια μαθηματικής προτυποποίησης της ρόφησης, έγινε το 1918 από τον Langmuir [31], και αφορά την ισόθερμο τύπου I . Σύμφωνα με τον Langmuir, στην ισορροπία ο αριθμός των μορίων που ροφούνται στη μονάδα του χρόνου και ο αριθμός εκείνων που εκροφόνται στη μονάδα του χρόνου από το τοίχωμα είναι ίσος και εκφράζεται ως:

$$u_{ροφ} = u_{εκρ} \Rightarrow k_1 p(1 - \Theta) = k_2 p \Theta \quad (16)$$

όπου p η πίεση που πραγματοποιείται η ρόφηση και Θ το ποσοστό της επιφάνειας που έχουν προσροφηθεί μόρια ίσο με N/N_m , με N ο αριθμός των προσροφημένων μορίων και N_m ο αριθμός των θέσεων που απαρτίζουν ένα πλήρες στρώμα μοριακής κάλυψης. Θέτοντας $\frac{k_1}{k_2} = \zeta$ έχουμε:

$$\Theta = \frac{\zeta p}{1 + \zeta p} \quad (17)$$

Η μέθοδος Brunauer, Emmett, Teller (BET)[32] είναι μια επέκταση της μεθόδου Langmuir για πολλαπλά στρώματα, n , προσρόφησης. Στην περίπτωση αυτή ο αριθμός των μορίων που προσροφήθηκαν δίνεται από την σχέση:

$$\frac{N}{N_m} = \frac{\mathcal{C}(p/p_0)}{(1 - p/p_0)[1 - p/p_0 + \mathcal{C}(p/p_0)]} \quad (18)$$

όπου είναι γνωστή ως εξίσωση BET. Η παράμετρος C είναι ίση με:

$$C = \exp\left[\frac{E_{n=1} - E_L}{RT}\right] \quad (19)$$

Για την εξίσωση (18) οι Brunauer, Emmett και Teller έκαναν τις εξής παραδοχές:

1. Για όλες τις στοιβάδες εκτός της πρώτης ($n = 2, \dots, \infty$) η θερμότητα προσροφήσεως είναι ίση με την θερμότητα συμπυκνώσεως ($E_n = E_L$).
2. Σε όλες τις στοιβάδες εκτός της πρώτης ($n = 2 \dots \infty$) οι συνθήκες εξατμίσεως-συμπυκνώσεως είναι ίδιες
3. Όταν η πίεση ισορροπίας γίνει ίση με την τάση ατμών ($p = p_0$) πραγματοποιείται συμπύκνωση υγρού στην επιφάνεια του στερεού και ο αριθμός των στοιβάδων γίνεται άπειρος ($n \rightarrow \infty$)

Η εξίσωση (18) μπορεί να πάρει την μορφή:

$$\frac{p/p_0}{N(1 - p/p_0)} = \frac{1}{N_m C} + \frac{C - 1}{N_m C} \left(\frac{p}{p_0}\right) \quad (20)$$

Η γραφική παράσταση $\frac{p/p_0}{N(1 - p/p_0)}$ ως προς p/p_0 είναι για την πλειονότητα των ισόθερμων σε πορώδη μέσα, ευθεία στην περιοχή $0.05 < p/p_0 < 0.3$. Από την κλίση (s) και την τεταγμένη επί την αρχή (ι) της ευθείας, υπολογίζονται ο αριθμός των μορίων μιας πλήρους μονοστοιβάδα, N_m και η σταθερά C , από τις σχέσεις:

$$N_m = \frac{1}{s + \iota}, \quad C = \frac{s}{\iota} + 1 \quad (21)$$

οπότε με βάση την εξίσωση (15) υπολογίζεται η ειδική επιφάνεια, S του στερεού σύμφωνα με την εξίσωση (15).

3 Στατιστική μηχανική

Τα θεμέλια της **στατιστικής μηχανικής** τέθηκαν από τον J.W.Gibbs τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, αν και, ιστορικά, οι απαρχές της βρίσκονται στη κινητική θεωρία των αερίων. Γενικά, η στατιστική μηχανική απαντά στο πρόβλημα πρόβλεψης μακροσκοπικών ιδιοτήτων συστήματος, στηριζόμενη στις στοιχειώδεις αλληλεπιδράσεις των δομικών μονάδων των συστημάτων [33, 34].

3.1 Εξίσωση Hamilton

Ένα σύνολο σωματιδίων μπορεί να προσδιοριστεί με $3N$ συντεταγμένες θέσης, $\vec{q}_1, \vec{q}_2 \dots \vec{q}_N$ και $3N$ συντεταγμένες ορμής, $\vec{p}_1, \vec{p}_2 \dots \vec{p}_N$. Από τις ορμές και τις θέσεις N σωματιδίων, σχηματίζεται ο $6N$ -διάστατος **χώρος φάσεων Γ** του συστήματος. Κάθε σημείο στο χώρο φάσεων, αποτελεί μια πιθανή μικροκατάσταση του συστήματος για τα N σωματίδια [35].

Με δεδομένο ότι οι αλληλεπιδράσεις των δομικών σωματιδίων του συστήματος είναι διατηρητικές, η χωροχρονική του εξέλιξη μπορεί να περιγραφεί από τις εξισώσεις κίνησης:

$$\frac{d\vec{p}}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \vec{q}} \quad (22)$$

$$\frac{d\vec{q}}{dt} = +\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \vec{p}} \quad (23)$$

όπου (\vec{q}, \vec{p}) οι γενικευμένες θέσεις και οι γενικευμένες ορμές του συστήματος αντίστοιχα, και $\mathcal{H}(\vec{q}, \vec{p})$ η Χαμιλτονιανή, η οποία μπορεί να θεωρηθεί ότι εκφράζει το άθροισμα κινητικής και δυναμικής ενέργειας του συστήματος [33]:

$$\mathcal{H} = K + \mathcal{V}_r = \sum_{i=1}^N \frac{\vec{p}_i^2}{2m} + \mathcal{V}_{\vec{q}} \quad (24)$$

Η Χαμιλτονιανή στα διατηρητικά συστήματα δεν εξαρτάται άμεσα από το χρόνο, παρά μόνο μέσω της εξάρτησής της από τα \vec{p} και \vec{q} . Σε αυτή την περίπτωση η τιμή της διατηρείται σταθερή. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, η χωροχρονική εξέλιξη ενός συστήματος πάνω στην υπερεπιφάνεια της Χαμιλτονιανής είναι αντιστρεπτή ως προς το χρόνο. Επιπλέον, δύο τροχιές δεν διασταυρώνονται ποτέ και δεν τέμνουν ούτε τον εαυτό τους. Το τελευταίο ονομάζεται **τοπολογία κλειστού βρόχου** [36, 33].

3.2 Στατιστικά Σύνολα

Ο Gibbs εισήγαγε την ιδέα του στατιστικού συνόλου για να περιγράψει ένα μακροσκοπικό σύστημα. Το σύνολο μεγάλου αριθμού παρόμοιων συστημάτων, που υπόκεινται στους ίδιους περιορισμούς, αλλά που μπορεί να βρίσκονται σε διαφορετικές μικροκαταστάσεις, ονομάζεται **στατιστικό σύνολο**. Η κατανομή των σημείων του χώρου φάσεων Γ που ικανοποιούν τους περιορισμούς που επιβάλλονται από το εκάστοτε στατιστικό σύνολο περιγράφεται από την συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας $\rho(\vec{q}, \vec{p}, t)$ (βλέπε παρ. [3.3]). Ανάλογα με τους περιορισμούς που θα τεθούν σε ένα υλικό σύστημα, σχηματίζονται τα εξής στατιστικά σύνολα, το **μικροκανονικό NVE** (σταθερός αριθμός σωματιδίων, όγκος και ενέργεια), το **κανονικό NVT** (σταθερός αριθμός σωματιδίων, όγκος και θερμοκρασία), το **μέγα-κανονικό μVT** (σταθερό χημικό δυναμικό, όγκος και ενέργεια) και το **ισόθερμο-ισοβαρές NpT** (σταθερός αριθμός σωματιδίων, πίεση και θερμοκρασία) [36, 37, 35].

3.3 Συνάρτηση Πυκνότητας Πιθανότητας

Όπως έχει αναφερθεί, η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας είναι η κατανομή όλων των μικροκαταστάσεων που υπόκεινται σε κάποιους περιορισμούς. Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας υπακούει στη συνθήκη κανονικοποίησης, δηλαδή το ολοκλήρωμα σε όλο το χώρο φάσεων Γ είναι ίσο με ένα.

$$\int_{\Gamma} \rho(\vec{q}, \vec{p}, t) d^{3N}q d^{3N}p = 1 \quad (25)$$

Αντίστοιχα, η πιθανότητα, $\Pi(D)$ να βρεθεί το σύστημα σε μια μικροκατάσταση, η οποία περιλαμβάνεται σε μια πεπερασμένη περιοχή D του χώρου φάσεων σε χρόνο t , δίνεται από την ολοκλήρωση της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας σε αυτήν την περιοχή [37, 35].

$$\Pi(D) = \int_D \rho(\vec{q}, \vec{p}, t) d^{3N}q d^{3N}p \quad (26)$$

Το πλήθος των μικροκαταστάσεων στην περιοχή D , είναι ίσο με:

$$w_D = Q \int_D \rho(\vec{q}, \vec{p}, t) d^{3N}q d^{3N}p \quad (27)$$

όπου Q η συνάρτηση μερισμού που ορίζεται ως το σύνολο όλων μικροκαταστάσεων του συστήματος υπό τους περιορισμούς του στατιστικού συνόλου και συνδέεται με την κλασσική θερμοδυναμική μέσω του δυναμικού Ψ [38]:

$$\Psi = -\ln Q \quad (28)$$

3.4 Θεώρημα Liouville

Για την συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας ενός στατιστικού συνόλου, ισχύει το θεώρημα Liouville, το οποίο ορίζει ότι:

$$\frac{D\rho}{Dt} = 0 \quad (29)$$

Πρακτικά, αυτό που εκφράζει το θεώρημα Liouville είναι ότι καμία μικροκατάσταση στο χώρο φάσεων Γ , δεν καταστρέφεται μέσα στο χρόνο. Είναι δηλαδή ένα θεώρημα διατήρησης [1].

Το παραπάνω μπορεί γραφεί αναλυτικότερα ως εξής:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \vec{p}_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \vec{q}_i} - \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \vec{q}_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \vec{p}_i} \right) \rho = 0 \quad (30)$$

Η παραπάνω μορφή είναι ισοδύναμη με την εξίσωση (29) και εκφράζει το θεώρημα Liouville με τις κλίσεις ως προς θέσεις και ορμές και τη Χαμιλτονιανή [36].

3.5 Εργοδική Ροή με ανάμιξη

Η ροή (κίνηση) των σημείων που αποτελούν ένα στατιστικό σύνολο μέσα στο χώρο φάσεων, ονομάζεται **εργοδική**, αν σχεδόν όλα τα σημεία κινούνται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να εξερευνάται ολόκληρη την υπερεπιφάνεια σταθερής ενέργειας. Από μόνη της η συνθήκη εργοδικότητας, δεν είναι ικανή και αναγκαία συνθήκη για να τείνει η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας προς την ισορροπία. Γι' αυτό και γίνεται χρήση μιας πιο ισχυρής έννοιας, της **εργοδι-**

κής ροής με ανάμιξη. Η ανάμιξη είναι χαοτικό φαινόμενο και επιτρέπει την εξερεύνηση όλου του χώρου φάσεων [36].

Η συνθήκη αυτή δεν αντιτίθεται στην αντιστρεπτότητα ως προς το χρόνο της συνάρτησης Χάμιλτον και Liouville. Λόγω της ισχύος της συνθήκης εργοδικότητας με ανάμιξη, η μέση τιμή για ένα στατιστικό σύνολο μιας ποσότητας, A , που δειγματοληπτείται ‘παγωμένο’ σε χρονικές στιγμές (βλέπε παρ. [3.10]), ισοδυναμεί με τον χρονικό μέσο όρο του μεγέθους αυτού [1, 36].

$$\langle A \rangle_{ens} = \langle A \rangle_{time} \quad (31)$$

3.6 Μικροκανονικό Στατιστικό Σύνολο, NVE

Η κεντρική ιδέα στη στατιστική μηχανική είναι ότι κάθε κατάσταση, σε μικροσκοπικό επίπεδο, που είναι πιθανή, πραγματοποιείται και οι μακροσκοπικές ιδιότητες που παρατηρούνται, είναι ο μέσος όρος πάνω σε όλες τις μικροκαταστάσεις. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση, ήταν απαραίτητη η γνώση της κατανομής πιθανοτήτων των μικροκαταστάσεων του στατιστικού συνόλου. Στο **μικροκανονικό στατιστικό σύνολο** η κατανομή των μικροκαταστάσεων είναι ομοιόμορφη. Συγκεκριμένα, για ένα απομονωμένο σύστημα με σταθερή την συνολική ενέργεια E και σταθερό μέγεθος (μέσω επιβολής του όγκου V και του αριθμού των σωματιδίων N), όλες οι μικροκαταστάσεις είναι το ίδιο πιθανές στο σημείο θερμοδυναμικής ισορροπίας [39].

Η πυκνότητα πιθανότητας για το μικροκανονικό σύστημα, είναι ανάλογη με $\delta(\mathcal{H}(\Gamma) - E)$, όπου δ είναι το δέλτα του Kronecker για διακριτές καταστάσεις,

και για συνεχείς καταστάσεις είναι το δέλτα του Dirac. Η συνάρτηση μερισμού μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$Q_{NVE} = \sum_{\Gamma} \delta(\mathcal{H}(\Gamma) - E) \quad (32)$$

$$Q_{NVE} = \frac{1}{N!} \frac{1}{h^{3N}} \int \delta(\mathcal{H}(\vec{q}, \vec{p}) - E) d^{3N}q d^{3N}p \quad (33)$$

Τέλος, το μικροκανονικό στατιστικό σύνολο συνδέεται με τις μακροσκοπικές θερμοδυναμικές ιδιότητες, μέσω της εντροπίας:

$$-\frac{\mathcal{S}}{k_B} = -\ln Q_{NVE} \quad (34)$$

όπου k_B η σταθερά Boltzmann και h η σταθερά Plank. Η θερμοκρασία του συστήματος λαμβάνεται από τη σχέση [1]:

$$\beta = (k_B T)^{-1} = \left(\frac{\partial \ln(Q_{NVE})}{\partial E} \right)_{N,V} \quad (35)$$

Για κλασσικά συστήματα, με δεδομένο ότι οι αλληλεπιδράσεις είναι διατηρητικές, η Χαμιλτονιανή, άρα και η ολική ενέργεια, είναι σταθερά της κίνησης οπότε οι μικροκαταστάσεις υπακούουν στο μικροκανονικό στατιστικό σύνολο.

3.7 Κανονικό Στατιστικό Σύνολο, NVT

Στο κανονικό στατιστικό σύνολο, επιβάλλεται το μέγεθος (μέσω επιβολής του όγκου V και του αριθμού των σωματιδίων N), ενώ η ενέργεια επιβάλλεται έμμεσα με την απαίτηση για συγκεκριμένη θερμοκρασία T [1, 39].

Η πυκνότητα πιθανότητας για το κανονικό στατιστικό σύνολο, είναι ανάλογη με $\exp(-\mathcal{H}(\Gamma)/k_B T)$. Η συνάρτηση μερισμού μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$Q_{NVT} = \sum_{\Gamma} \exp\left(-\frac{\mathcal{H}(\Gamma)}{k_B T}\right) \quad (36)$$

$$Q_{NVT} = \frac{1}{N!} \frac{1}{h^{3N}} \int \exp\left(-\frac{\mathcal{H}(\Gamma)}{k_B T}\right) d^{3N}q d^{3N}p \quad (37)$$

Τέλος, το κανονικό στατιστικό σύνολο συνδέεται με τις μακροσκοπικές θερμοδυναμικές ιδιότητες, μέσω της ελεύθερης ενέργειας *Helmholtz*:

$$\frac{A}{k_B T} = -\ln Q_{NVT} \quad (38)$$

Στο κανονικό στατιστικό σύνολο, όλες οι τιμές της ενέργειας είναι επιτρεπτές κι επομένως οι διακυμάνσεις της ενέργειας είναι μη-μηδενικές. Αν και η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας $\rho_{NVT}(\Gamma)$ είναι λύση της εξίσωσης Liouville (βλέπε παρ. [3.4]), οι εξισώσεις κίνησης δεν μπορούν να εξερευνήσουν όλη την υπερεπιφάνεια ενέργειας. Η εξερεύνηση πραγματοποιείται σε επιφάνειες σταθερής ενέργειας ανεξάρτητες μεταξύ τους, οπότε και επιβάλλεται να υπολογιστεί σταθμισμένος μέσος όρος, με παράγοντα $\exp(-\mathcal{H}(\Gamma)/k_B T)$ [1].

3.8 Μέγα-κανονικό Στατιστικό Σύνολο, μVT

Στο μέγα-κανονικό στατιστικό σύνολο, τα μεγέθη που επιβάλλονται στο σύστημα είναι το μέγεθος (μέσω επιβολής του όγκου V και χημικού δυναμικού μ), ενώ η ενέργεια επιβάλλεται έμμεσα με την απαίτηση για συγκεκριμένη

θερμοκρασία T [1, 36].

Η πυκνότητα πιθανότητας για το μέγα-κανονικό σύστημα, είναι ανάλογη με $\exp(-\mathcal{H}(\Gamma) - \mu N/k_B T)$. Η συνάρτηση μερισμού μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$Q_{\mu VT} = \sum_{\Gamma} \sum_N \exp\left(-\frac{\mathcal{H}(\Gamma) - \mu N}{k_B T}\right) = \sum_N \exp\left(\frac{\mu N}{k_B T}\right) Q_{NVT} \quad (39)$$

$$Q_{\mu VT} = \sum_N \frac{1}{N!} \frac{1}{h^{3N}} \int \exp\left(-\frac{\mathcal{H}(\Gamma)}{k_B T}\right) d^{3N}q d^{3N}p \quad (40)$$

Τέλος, το κανονικό στατιστικό σύνολο συνδέεται με τις μακροσκοπικές θερμοδυναμικές ιδιότητες, μέσω του πηλίκου $-PV/k_B T$:

$$-\frac{PV}{k_B T} = -\ln Q_{\mu VT} \quad (41)$$

Στο μέγα-κανονικό στατιστικό σύνολο, ο αριθμός των μορίων δεν είναι σταθερός, και μόρια επιτρέπεται να καταστραφούν και να δημιουργηθούν [1].

3.9 Ισόθερμο-ισοβαρές Στατιστικό Σύνολο, NpT

Στο ισόθερμο-ισοβαρές στατιστικό σύνολο, τα μεγέθη που επιβάλλονται στο σύστημα είναι ο αριθμός μορίων N , η πίεση P και η θερμοκρασία T . Ο όγκος διακυμαίνεται και η μέση τιμή του καθορίζεται από τις τιμές των N , P και T που διατηρούνται σταθερές [36].

Η πυκνότητα πιθανότητας για το μικροκανονικό σύστημα, είναι ανάλογη με $\exp(-(\mathcal{H}(\Gamma) + PV)/k_B T)$. Η συνάρτηση μερισμού μπορεί να γραφεί ως

εξής:

$$Q_{NpT} = \sum_{\Gamma} \sum_V \exp\left(-\frac{\mathcal{H}(\Gamma) + PV}{k_B T}\right) = \sum_V \exp\left(\frac{-PV}{k_B T}\right) Q_{NV T} \quad (42)$$

$$Q_{NpT} = \frac{1}{N!} \frac{1}{h^{3N}} \frac{1}{V_0} \int \exp\left(-\frac{\mathcal{H}(\Gamma) + PV}{k_B T}\right) d^{3N} q d^{3N} p dV \quad (43)$$

Τέλος, το κανονικό στατιστικό σύνολο συνδέεται με τις μακροσκοπικές θερμοδυναμικές ιδιότητες, μέσω της ελεύθερης ενέργειας *Gibbs*:

$$\frac{G}{k_B T} = -\ln Q_{NpT} \quad (44)$$

Στο ισόθερμο-ισοβαρές στατιστικό σύνολο, διακυμάνσεις πραγματοποιούνται τόσο στην ενέργεια, όσο και στον όγκο [1].

3.10 Δειγματοληψία στατιστικών συνόλων

Όπως αναφέρεται στην εισαγωγή του κεφαλαίου (βλέπε παρ. [3]), η στατιστική μηχανική περιγράφει την ύλη σε ατομιστική κλίμακα και ταυτόχρονα συνδέει την κίνηση και αλληλεπίδραση των ατόμων με μακροσκοπικές ιδιότητες, δηλαδή με την κλασσική μηχανική. Προκειμένου να υπολογιστεί το μέγεθος A (πχ η εσωτερική ενέργεια), χρειάζεται να γίνει δειγματοληψία σημείων του χώρου φάσης Γ (βλέπε παρ. [3.1]). Με τον όρο δειγματοληψία εννοείται η παρατήρηση και εξαγωγή των θέσεων και ορμών ενός συστήματος N ατόμων, που υπόκειται στους νόμους της κίνησης του Νεύτωνα και σε κάποιο στατιστικό σύνολο, δηλαδή η δημιουργία μιας τροχιάς στο χώρο φάσεως Γ . Με άλλα λόγια γίνεται καταγραφή της χρονικής εξέλιξης του συστήματος $A(\Gamma(t))$. Στην πραγματικότητα, από την δειγματοληψία προκύπτουν διακριτές καταστάσεις του συστήματος $A(\Gamma(\lambda))$, όπως και σε ένα μακροσκοπικό πείραμα. Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, η παρατηρούμενη μέση τιμή $\langle A \rangle_{ens}$ είναι ίση με τη μέση τιμή του $\langle A \rangle_{time}$ ως προς τον χρόνο[1]:

$$\langle A \rangle_{ens} = \langle A \rangle_{time} = \langle A(\Gamma) \rangle \frac{1}{\omega_{obs}} \sum_0^{\lambda_{obs}} A(\Gamma(\lambda)) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t_{obs}} \int_0^{t_{obs}} A(\Gamma(t)) dt \quad (45)$$

όπου το t είναι το μέγεθος του χρόνου, ενώ λ είναι ο δείκτης μέτρησης των διαδοχικών διακριτών καταστάσεων του συστήματος. Η παραπάνω ισότητα εξασφαλίζει ότι έχοντας διαδοχικές διακριτές καταστάσεις ενός συστήματος, ισοδυναμεί με την πληροφορία της χρονικής εξέλιξης του και άρα δίνεται η δυνατότητα να υπολογιστούν μακροσκοπικά μεγέθη. Επιπλέον, γίνεται φανερό ότι η ακρίβεια του υπολογισμού είναι ευθέως ανάλογη με των αριθμό των διακριτών καταστάσεων, επομένως τα αποτελέσματα εμπεριέχουν μια δια-

κύμανση, σ :

$$\sigma^2(A) = \langle \delta A^2 \rangle_{ens} = \langle A^2 \rangle_{ens} - \langle \delta A \rangle_{ens}^2 \quad (46)$$

όπου

$$\delta A = A - \langle A \rangle_{ens} \quad (47)$$

3.11 Συναρτήση Αυτοσυσχέτισης

Η συσχέτιση μεταξύ δύο διαφορετικών μεγεθών A και B στη στατιστική μηχανική, υπολογίζεται με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης c_{AB} [1, 40]:

$$c_{AB} = \frac{\langle \delta A \delta B \rangle}{\sigma(A)\sigma(B)} \quad (48)$$

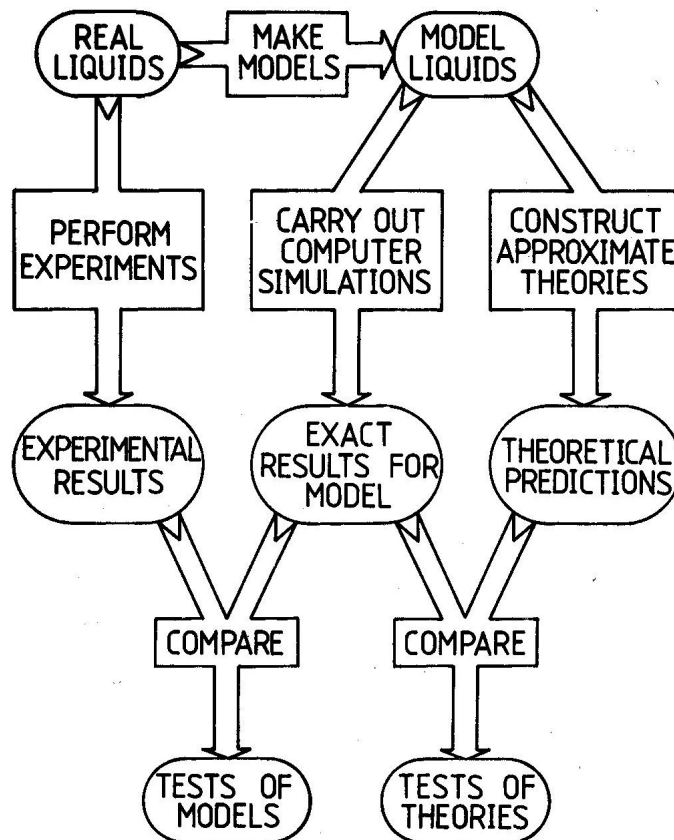
όπου $\sigma(A)$ και $\sigma(B)$ υπολογίζονται από την εξίσωση (46). Η ανισότητα Shwartz [41] εξασφαλίζουν ότι η απόλυτη τιμή του c_{AB} θα βρίσκεται μεταξύ του 0 και 1, με τις τιμές κοντά στο 1 να δηλώνουν μεγάλο βαθμό συσχέτισης. Η παραπάνω περιγραφή του συντελεστή αυτοσυσχέτισης, μπορεί να επεκταθεί και σε ποσότητες που υπολογίζονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Το αποτέλεσμα είναι μια συνάρτηση διαφοράς χρόνου, t , γνωστή ως 'Συνάρτηση Συσχέτισης Χρόνου' $c_{AB}(t)$. Στη περίπτωση που $A = B$, οπότε $c_{AA}(t)$, η συνάρτηση καλείται συνάρτηση αυτοσυσχέτισης και το ολοκλήρωμά της στο χρόνο (από το 0 στο ∞) ονομάζεται συσχετιζόμενος χρόνος t_A . Στα υπολογιστικά πειράματα σε ατομική κλίμακα μήκους, οι συναρτήσεις συσχέτισης και αυτοσυσχέτισης παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς [1, 40]:

1. Περιγράφουν την δυναμική του συστήματος

2. Το ολοκλήρωμά τους ως προς τον χρόνο, t_A , συχνά συνδέεται άμεσα με μακροσκοπικούς συντελεστές μεταφοράς
3. Ο μετασχησμός Fourier $\hat{c}_{AA}(\omega)$ συχνά συνδέεται με πειραματικά φάσματα

4 Μοριακή Προσομοίωση

Η είσοδος των υπολογιστών στην επιστήμη και η ραγδαία αύξηση της διαθέσιμης υπολογιστικής ισχύος, τις τελευταίες δεκαετίες, έδωσε μεγάλη ώθηση στην ανάπτυξη υπολογιστικών μεθόδων προσομοίωσης για πρόρρηση φαινομένων, συμβάντων και ιδιοτήτων υλικών. Η κατάστρωση συστήματος εξισώσεων που να περιγράφουν αναλυτικά ένα σύστημα και η επίλυση του αναλυτικά για μακροσκοπικά συστήματα με πολλούς βαθμούς ελευθερίας και πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις είναι συνήθως αδύνατη. Στην πράξη οι διαθέσιμες εξισώσεις, μπορούν να εφαρμοστούν σε έναν περιορισμένο αριθμό συστημάτων. Ακόμη όμως και σ' αυτά, οι διαθέσιμες πληροφορίες για το υπό εξέταση σύστημα, δεν είναι αρκετές για να επιλεγούν και να επιλυθούν, οι κατάλληλες εξισώσεις. Από την άλλη μεριά, είναι επιτακτική ανάγκη για εξήγηση των μηχανισμών, σε μικροσκοπικό επίπεδο, που δημιουργούν τις ιδιότητες που ενδιαφέρουν. Έτσι, θεωρείται μονόδρομος η χρήση στατιστικών μεθόδων. Για τον λόγο αυτό, έχουν γίνει επιτυχείς προσπάθειες εύρεσης στατιστικών εργαλείων για πρόρρηση των μακροσκοπικών ιδιοτήτων μιας ουσίας, ξεκινώντας από την ατομική θεωρία. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο κλάδος της φυσικής που συνδέει τον μικρόκοσμο με τις μακροσκοπικές ιδιότητες είναι η **στατιστική μηχανική** (βλέπε παρ. [3]). Η χρήση της στατιστικής μηχανικής σε συνδυασμό με την υπολογιστική προσομοίωση, κατάφερε να συνδέσει με μια άμεση οδό, τις μικροσκοπικές ιδιότητες ενός συστήματος, με αυτές που παρατηρούνται μακροσκοπικά με πειράματα [1, 2, 33].



Εικόνα 6: Σύνδεση μεταξύ θεωρίας, πειράματος, υπολογιστικής προσομοίωσης (Allen&Tildesley, 1989)[1]

Οι μακροσκοπικές φυσικές ιδιότητες, μπορούν να διαχωριστούν σε ιδιότητες ισορροπίας (στατικές), όπως η μέση δυναμική ενέργεια, η συνάρτηση ακτινικής κατανομής, και μη-ισορροπίας (δυναμικές), όπως το ιξώδες των υγρών, η διαχυτότητα. Όλες, όμως, ανεξαρτήτου κατηγορίας, εξάγονται ως μέσες τιμές από δεδομένα υπολογιστικής προσομοίωσης σε αντιπροσωπευτικά στατιστικά σύνολα (βλέπε παρ. [3.2]) μοριακών συστημάτων. Όμως, η γνώση μιας μόνο δομής, έστω κι αν είναι η δομή ελάχιστης ενέργειας, δεν είναι αρκετή για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Είναι απαραίτητη η γνώση αντιπροσωπευτικών συνόλων δομών, σε συγκεκριμένη θερμοκρασία για την εξαγωγή

μακροσκοπικών ιδιοτήτων. Αλλά ακόμη κι αυτό, δεν παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για τον υπολογισμό ιδιοτήτων θερμοδυναμικής ισορροπίας, ο οποίος στηρίζεται σε υπολογισμό με ελεύθερες ενέργειες. Επιπλέον, η λεπτομερειακή περιγραφή της δομής ενός μορίου και των κινήσεων των ατόμων που το αποτελούν, αλλά και ολόκληρου το μορίου, δεν συνδέονται, πάντα με τις μακροσκοπικές ιδιότητες τις ουσίας. Το γεγονός αυτό, επιτρέπει μια απλοποίηση, μέσω παραδοχών, των αλληλεπιδράσεων των μορίων και του τρόπου υπολογισμού των ιδιοτήτων που ενδιαφέρουν [1, 39]. Για το υπολογισμό, με υπολογιστική προσομοίωση, μακροσκοπικών ιδιοτήτων σε ισορροπία, υπάρχουν δύο μέθοδοι, η προσομοίωση **Monte Carlo** και η **Μοριακή Δυναμική**.

4.1 Προσομοίωση Monte Carlo

Η μέθοδος Monte Carlo αναπτύχθηκε από τους von Neumann, Ulam και Metropolis, στο τέλος του 2^{ου} Παγκοσμίου πολέμου, προκειμένου να εξετάσουν το φαινόμενο σκέδασης και απορρόφησης νετρονίων σε σχάσιμα υλικά. Το όνομα προέρχεται από την ομώνυμη πόλη, καθώς η μέθοδος στηρίζεται στη χρήση **τυχαίων αριθμών**. Οι δημιουργοί της μεθόδου, διαπίστωσαν ότι αιτιοκρατικά μαθηματικά προβλήματα, μπορούν να αντιμετωπιστούν με την χρήση στοχαστικής δειγματοληψίας από ανάλογο σύνολο πιθανοτήτων [1].

Η διαδικασία υπολογισμού της μέσης τιμής μιας κατανομής μπορεί να επιτευχθεί με την παραγωγή τυχαίων αριθμών, με τους οποίους δειγματοληπτείται τελείως τυχαία το ανάλογο σύνολο (**hit&miss**). Αν η συνάρτηση κατανομής έχει στενές περιοχές, στις οποίες λαμβάνει μεγάλες τιμές και άλλες ευρείες, στις οποίες η τιμή της είναι μικρή, τότε η απλή δειγματοληψία, παράγει φτωχά

αποτελέσματα. Σε αυτή την περίπτωση, χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος Metropolis Monte Carlo, σύμφωνα με τον οποίο η δειγματοληψία πραγματοποιείται περισσότερο στην περιοχή στην οποία η συνάρτηση κατανομής, έχει μεγάλη τιμή (**importance sampling**) [42, 43]. Η δημιουργία του δείγματος γίνεται υπό την μορφή αλυσίδας Markov, σύμφωνα με την οποία, κάθε μοριακή απεικόνιση δημιουργείται από την προηγούμενη με ορισμένους στοχαστικούς κανόνες. Ως μέθοδος ολοκλήρωσης, η Monte Carlo δεν συγκλίνει με την ταχύτητα των «παραδοσιακών» μεθόδων αριθμητικής ολοκλήρωσης (Simpson, Τραπεζίου κτλ), για συνάρτηση λίγων μεταβλητών. Όμως, είναι η μοναδική εναλλακτική, για συνάρτηση πάρα πολλών μεταβλητών, όπως ο χώρος απεικονίσεων [1, 36, 40].

4.2 Μοριακή Δυναμική

Σε αντίθεση με την μέθοδο MC, η μέθοδος προσομοίωσης με **μοριακή δυναμική** έχει πολλά κοινά στοιχεία με ένα πείραμα. Κατά την πραγματοποίηση ενός πειράματος ακολουθείται, συνήθως, η εξής διαδικασία. Προετοιμάζεται το δείγμα προς εξέταση, εισάγεται στη πειραματική διάταξη, η οποία περιλαμβάνει όργανα ελέγχου της διαδικασίας (θερμόμετρο, μανόμετρο κ.α.). Στη συνέχεια, πραγματοποιείται η μέτρηση που ενδιαφέρει. Αν το πείραμα υπόκειται σε στατιστικό θόρυβο, όσο πιο πολλές μετρήσεις πραγματοποιούνται, τόσο πιο ακριβής είναι η τιμή (μέσος όρος των μετρήσεων). Στη μοριακή δυναμική ακολουθούνται ακριβώς τα ίδια βήματα. Γίνεται προετοιμασία του δείγματος, επιλέγεται σύστημα που αποτελείται από N σωματίδια, υπό δεδομένους εξωτερικούς περιορισμούς, και επιλύονται οι εξισώσεις κίνησης του Νεύτωνα μέχρι του σημείου που όλες οι ιδιότητες του συστήματος δεν μεταβάλλονται

με το χρόνο. Μετά την εκτέλεση προσομοίωσης για να φτάσει το σύστημα στο σημείο ισορροπίας, εκτελείται προσομοίωση για να μετρηθούν τα μεγέθη ενδιαφέροντος [40].

Όπως προαναφέρθηκε στη προσομοίωση μοριακής δυναμικής, επιλύονται οι εξισώσεις κίνησης του Νεύτωνα για ένα σύστημα N σωματιδίων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Οι εξισώσεις που διέπουν το σύστημα είναι οι εξής:

$$m_i \frac{\partial^2 \vec{r}_i}{\partial t^2} = \vec{F}_i, i = 1..N \quad (49)$$

Η δύναμη εκφράζεται ως η αντίθετη της κλίσης του δυναμικού $\mathcal{V}(\vec{r})$:

$$\vec{F}_i = -\frac{\partial \mathcal{V}}{\partial \vec{r}_i} = -\nabla_{r_i} \mathcal{V} \quad (50)$$

Οι εξισώσεις λύνονται για μικρά βήματα χρόνου με προσαρμογή πίεσης και θερμοκρασίας. Μ' αυτό τον τρόπο υπολογίζονται οι θέσεις των ατόμων του συστήματος, σε κάθε χρονικό βήμα, ή, συνολικά, οι τροχιές των σωματιδίων. Με την παρακολούθηση του συστήματος, μετά την επίτευξη ισορροπίας, για ικανό χρονικό διάστημα, εξάγονται μακροσκοπικά μεγέθη από την μέση τιμή τους, σε όλα τα χρονικά βήματα [1, 40].

Ο υπολογισμός του δυναμικού \mathcal{V} γίνεται από διάφορες εξισώσεις. Η πιο συνηθισμένη, κι αυτή που χρησιμοποιείται στην παρούσα εργασία, είναι οι αλληλεπιδράσεις Lennard-Jones:

$$\mathcal{V}_{LJ} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (51)$$

Οι παράμετροι σ και ϵ εξαρτώνται από σύστημα και καθορίζονται από το πεδίο δυνάμεων που θα χρησιμοποιηθεί (βλέπε παρ. [4.4]).

Από υπολογιστικής πλευράς, ο πιο απλός τρόπος να επιλυθούν οι εξισώσεις αυτές στον υπολογιστή, είναι με ρητό σχήμα ως προς το χρόνο t . Συγκεκριμένα, υπολογίζεται το ανάπτυγμα σειράς Taylor για χρόνο $t + \delta t$:

$$\vec{r}^{new}(t + \delta t) = \vec{r}(t) + \vec{v}(t)\delta t + \frac{1}{2}\vec{a}(t)\delta t^2 \quad (52)$$

$$\vec{v}^{new}(t + \delta t) = \vec{v}(t) + \vec{a}(t)\delta t \quad (53)$$

$$\vec{a}^{new}(t + \delta t) = \vec{a}(t) \quad (54)$$

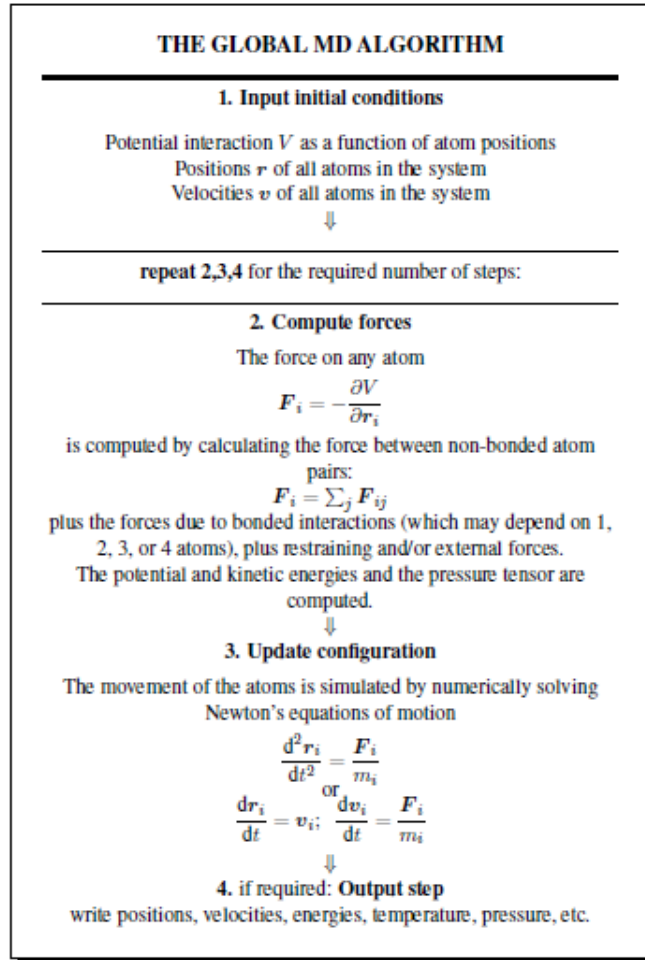
Οι παραπάνω εξισώσεις, μετά από την επίλυση κάποιων χρονικών βημάτων, παράγουν λανθασμένες τροχιές στο χώρο φάσεων Γ , διότι δεν είναι πλήρως συνεπείς με τις εξισώσεις κίνησης. Το αριθμητικό σχήμα leap frog [44, 45], είναι μια παραλλαγή του αλγορίθμου Verlet [46] και επιλύει με άμεσο τρόπο την εξίσωση κίνησης (49). Η πληροφορία που αποθηκεύεται σε κάθε χρονικό βήμα και χρησιμοποιείται για την εύρεση των μεγεθών σε χρόνο $t + \delta t$ είναι η θέση $\vec{r}(t)$, η επιτάχυνση $\vec{a}(t)$ και η ταχύτητα $\vec{v}(t - \frac{1}{2}\delta t)$. Συγκεκριμένα:

$$\vec{v}(t + \frac{1}{2}\delta t) = \vec{v}(t - \frac{1}{2}\delta t) + \vec{a}(t)\delta t \quad (55)$$

$$\vec{r}(t + \delta t) = \vec{r}(t) + \vec{v}(t - \frac{1}{2}\delta t)\delta t \quad (56)$$

$$\vec{v}(t) = \frac{1}{2}(\vec{v}(t + \frac{1}{2}\delta t) + \vec{v}(t - \frac{1}{2}\delta t)) \quad (57)$$

Με τον υπολογισμό της δύναμης \vec{F} από τις θέσεις \vec{r} στο χρόνο $t + \delta t$, υπολογίζεται η επιτάχυνση $\vec{a}(t + \delta t)$



Εικόνα 7: Γενικό αλγοριθμικό σχήμα μοριακής προσομοίωσης [2]

Με γνώση των θέσεων, ταχυτήτων και επιταχύνσεων για κάθε χρονικό βήμα, μπορούν να υπολογιστούν η δυναμική και κινητική ενέργεια, βασικά μεγέθη του συστήματος, όπως η πίεση κ.α.

4.3 Υπολογισμός Μεγεθών

Όπως προαναφέρθηκε, η γνώση θέσεων, ταχυτήτων και επιταχύνσεων σε κάθε χρονικό βήμα, επιτρέπει τον υπολογισμό της **δυναμικής ενέργειας**, της **κινητικής ενέργεια** και της **πίεσης**. Με την γνώση των μεγεθών αυτών, παίρνουμε και πληροφορία για την συνολική ενέργεια του συστήματος, την θερμοκρασία, τον όγκο και όλα τα υπόλοιπα θερμοδυναμικά μεγέθη. Η μέση τιμή των τιμών σε κάθε χρονικό βήμα, αντιστοιχεί στον υπολογισμό της τιμής της αντίστοιχης μακροσκοπικής ιδιότητας [1, 47, 2].

Η **δυναμική ενέργεια** υπολογίζεται άμεσα από την συνολική δύναμη, που είναι συνάρτηση όλων των ένδο- και διά- μοριακών αλληλεπιδράσεων (βλέπε παρ. [4.2 και 4.4]) [1, 47, 2]:

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}_{bonds} + \mathcal{V}_{angles} + \mathcal{V}_{dihedrals} + \mathcal{V}_{LJ} \quad (58)$$

Η **κινητική ενέργεια** μπορεί να υπολογιστεί από τις ταχύτητες των σωματιδίων ως εξής:

$$K = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i u_i^2 \quad (59)$$

Με την γνώση της κινητικής ενέργειας μπορεί να υπολογιστεί άμεσα η **θερμοκρασία** συστήματος:

$$K = \frac{f}{2} k_B T \quad (60)$$

όπου k_B η σταθερά Boltzmann και f ο αριθμός των βαθμών ελευθερίας του συστήματος [1, 47, 2].

Η **πίεση** υπολογίζεται ως το ένα τρίτο του ίχνους του τανυστή της πίε-

σης. Ο ταυιστής της πίεσης ορίζεται ως διαφορά της κινητικής ενέργεια K και της ποσότητας Virial, Ξ , δηλαδή:

$$p = \frac{tr(\mathbf{p})}{3} \quad (61)$$

$$\mathbf{p} = \frac{2}{V}(K - \Xi) \quad (62)$$

όπου V είναι ο όγκος του κουτιού προσομοίωσης. Ο συντελεστής Virial δίνεται από την εξίσωση:

$$\Xi = -\frac{1}{2} \sum_{i < j} \vec{r}_{ij} \cdot \vec{F}_{ij} \quad (63)$$

όπου \vec{r}_{ij} είναι η απόσταση του σωματιδίου i από το σωματίδιο j και αντιστοίχως και η δύναμη \vec{F}_{ij} [1, 47, 2].

4.4 Δυναμικά Αλληλεπίδρασης

Η δυναμική ενέργεια αλληλεπίδρασης των μορίων (**δυναμικό αλληλεπίδρασης**) περιγράφεται από από συναρτήσεις και παραμέτρους, που χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της δυναμικής ενέργειας της αλληλεπίδρασης των μορίων. Το δυναμικό αλληλεπίδρασης είναι το βασικότερο στοιχείο κάθε μοριακής προσομοίωσης, κι εκείνο που καθορίζει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Οφείλει να είναι ικανό να περιγράφει την φυσική της αλληλεπίδρασης των ατόμων μεταξύ τους, ώστε να μπορεί να έχει γενικευμένη ισχύ, πέραν του συστήματος από το οποίο παραμετροποιήθηκε [1, 2].

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατόμων, χωρίζονται σε **δεσμικές** και **μη-**

δεσμικές. Μη-δεσμικές αλληλεπιδράσεις αναπτύσσονται μεταξύ ατόμων διαφορετικών μορίων ή ατόμων του ίδιου μορίου που απέχουν μεταξύ τους τέσσερις δεσμούς και πάνω. Τα άτομα στο ίδιο μόριο, που απέχουν το πολύ τρεις δεσμούς, αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με δεσμικές αλληλεπιδράσεις. Οι δεσμικές αλληλεπιδράσεις έχουν σχέση με τους χημικούς δεσμούς του εκάστοτε μορίου και είναι το **δυναμικό έκτασης του δεσμού**, V_{bonds} , το **δυναμικό κάμψης των δεσμών**, V_{angles} , και το **δυναμικό στρέψης (συστροφής) γύρω από δεσμούς**, $V_{dihedrals}$ [1, 2]. (βλέπε ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I)

Κατά την εξέλιξή τους, τα δυναμικά αλληλεπίδρασης, χωρίστηκαν σε δύο βασικές κατηγορίες ως προς τον τρόπο περιγραφής των ατόμων. Τα επονομαζόμενα **εκπεφρασμένα ή όλων των ατόμων (explicit ή all-atom)**, περιγράφουν ρητά και λεπτομερειακά τα άτομα. Η άλλη κατηγορία, τα δυναμικά **ενοποιημένων ατόμων (united-atom)**, ενσωματώνει σε ένα άτομο, τα μη-πολικά άτομα υδρογόνου και τα άτομα άνθρακα με τα οποία συνδέονται άμεσα. Επέκταση του τελευταίου είναι τα δυναμικά αλληλεπίδρασης **‘αδρών κόκκων’ (coarse grain)**, που ενοποιούν τρία με τέσσερα βαριά άτομα (π.χ. τέσσερα άτομα άνθρακα με τα υδρογόνα τους) σε ένα κέντρο αλληλεπίδρασης. Ο λόγος είναι η μείωση του υπολογιστικού κόστους σε υπολογισμούς και μνήμη [1, 2].

Τα περισσότερα δυναμικά αλληλεπίδρασης, αναπτύχθηκαν την δεκαετία του 1980, όπου η ανάπτυξη των υπολογιστικών συστημάτων επέτρεψε την εφαρμογή μοριακών προσομοιώσεων σε σύνθετα συστήματα. Από τότε, τα δυναμικά βελτιώνονται συνεχώς και διευρύνονται ώστε να είναι αξιόπιστα σε όλο και περισσότερες ουσίες και πολύπλοκα [1, 2].

4.5 Θερμοστάτης

Στη Μοριακή Δυναμική γίνεται επιλογή του στατιστικού συνόλου που θα χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με την θεωρία της στατιστικής μηχανικής (βλέπε παρ. [3]). Εκτός του μικροκανονικού στατιστικού συνόλου (βλέπε παρ. [3.6]), όλα τα υπόλοιπα έχουν ως περιορισμό την θερμοκρασία. Η ρύθμιση της θερμοκρασίας στην επιθυμητή τιμή, γίνεται με την διαδικασία της **θερμοστάτησης**. Στην ουσία, το σύστημα αφήνεται να εξελιχτεί για λίγο, χωρίς περιορισμό θερμοκρασίας, και σε τακτά χρονικά διαστήματα, η θερμοκρασία επιβάλλεται να γίνει ίση με την επιθυμητή.

Στη διάρκεια εξέλιξης της μοριακής δυναμικής, εξελίχθηκαν διάφοροι αλγόριθμοι θερμοστάτησης, Berensen, Velocity rescaling, Nosé-Hoover. Οι διαφορές στους αλγόριθμους θερμοστάτησης, έγκειται στον τρόπο με τον οποίο προσαρμόζουν την θερμοκρασία στην επιθυμητή. Στην παρούσα εργασία έγινε χρήση του αλγόριθμου θερμοστάτησης Velocity rescaling, Berensen και Nosé'-Hoover.

Σύμφωνα με την μέθοδο θερμοστάτησης Velocity rescaling [48, 49, 50], επειδή η θερμοκρασία είναι αποτέλεσμα της κινητικής ενέργειας των μορίων, γίνεται περιοδικά μία αναπροσαρμογή των ταχυτήτων τυχαίων μορίων, με στόχο την επίτευξη της επιθυμητής θερμοκρασίας. Από την άλλη, την περίπτωση της θερμοστάτησης Berensen [51], γίνεται περιορισμός της διακύμανσης της θερμοκρασίας από την θερμοκρασία αναφοράς σε τακτά χρονικά διαστήματα. Αντίθετα με βάση την μέθοδο **Nosé-Hoover** [52], στο σύστημα εισάγεται ένα «υπερ-μόριο». Το μόριο αυτό αλληλεπιδρά με τα υπόλοιπα του συστήματος επηρεάζοντας την κινητική τους ενέργεια. Ο τρόπος με τον οποίο την

επηρεάζει, οδηγεί σε κινητική ενέργεια που αντιστοιχεί στην επιθυμητή θερμοκρασία. Το παραπάνω, είναι ανάλογο με την βύθιση του συστήματος σε λουτρό, με σκοπό τη διατήρηση της θερμοκρασίας σταθερής. Να σημειωθεί ότι το μόριο αυτό δεν προστίθεται στα συνολικά μόρια του συστήματος, κι έτσι δεν αναιρεί τον πρώτο περιορισμό που θέτουν το κανονικό, ισοβαρές-ισόθερμο, στατιστικό σύνολο.

4.6 Βαροστάτης

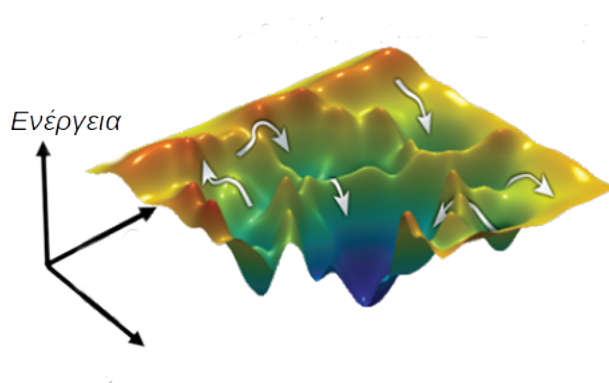
Στην προηγούμενη παράγραφο, έγινε περιγραφή του τρόπου με τον οποίο γίνεται η επιβολή της επιθυμητής θερμοκρασία στο σύστημα. Στη περίπτωση που έχει επιλεγεί να προσομοιωθεί, σύστημα που έχει τους περιορισμούς του ισοβαρούς-ισόθερμου στατιστικού συνόλου (βλέπε παρ. [3.9]), είναι αναγκαία μια ανάλογη επιβολή της επιθυμητής πίεσης. Η διαδικασία με την οποία επιβάλλεται η επιθυμητή πίεση, καλείται **βαροστάτηση**. Ανάμεσα στους αλγόριθμους βαροστάτησης που χρησιμοποιούνται είναι ο βαροστάτης Berensen, Parrinello-Rahman, Surface tension.

Στην παρούσα εργασία έχει χρήση του βαροστάτη Berensen και **Parrinello-Rahman**. Στην περίπτωση του βαροστάτη Berensen, επιβάλλεται ένας περιορισμός στη διακύμανση της πίεσης, όπως και στη θερμοκρασία. Ο βαροστάτης Parrinello-Rahman [53, 54], θεωρείται το ανάλογο του Nose'-Hoover για την θερμοκρασία, και είναι αποδεκτό ότι παράγει το πραγματικό ισοβαρές-ισόθερμο NpT στατιστικό σύνολο.

4.7 Προχωρημένες Τεχνικές Μοριακής Δυναμικής

4.7.1 Δειγματοληψία Κάλυψης - Umbrella Sampling

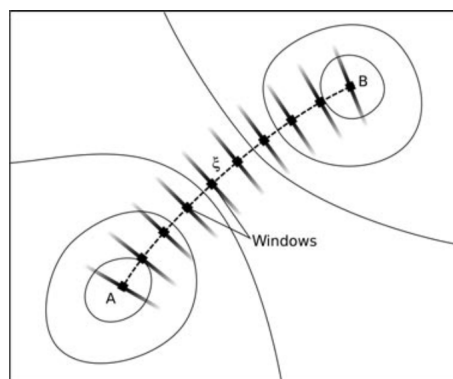
Όπως έχει αναφερθεί, στη μοριακή προσομοίωση γίνεται δειγματοληψία του χώρου φάσεως Γ . Η τροχιά που θα δημιουργηθεί συνδέεται με επιφάνεια της ελεύθερης ενέργειας του συστήματος (εικόνα 8), δηλαδή όλες τις ενεργειακά καταστάσεις στις οποίες μπορεί να βρεθεί το σύστημα. Το υπό μελέτη σύστημα καταλήγει σε ισορροπία, δηλαδή σε καταστάσεις ελάχιστης ενέργειας, κι εκεί υπολογίζονται τα μακροσκοπικά μεγέθη ενδιαφέροντος.



Εικόνα 8: Τοπογραφία της ελεύθερης ενέργειας

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου απαιτείται η μελέτη καταστάσεων εκτός ισορροπίας ή μετασταθείς καταστάσεις, δηλαδή είναι αναγκαία η δειγματοληψία σε περιοχές του ενεργειακού ανάγλυφου που σπάνια θα προκύψουν από ένα σύστημα σε ισορροπία. Η δειγματοληψία κάλυψης (Umbrella Sampling (UmS)) αναπτύχθηκε από τους Torrie και Valleau [55, 56] με στόχο να γίνει εφικτή η δειγματοληψία σε τέτοιες καταστάσεις και να υπολογιστεί το δυναμικό μέσης δύναμης (Potential Mean Force (PMF)) [57], κατά μήκος της τροχιάς

που δημιουργείται στην τοπολογία της ενέργειας μεταξύ δύο θερμοδυναμικών καταστάσεων ισορροπίας A και B. Για παράδειγμα η κατάσταση ισορροπίας όπου ένα μόριο είναι έξω από μια μεμβράνη (κατάσταση A) και η διείσδυση του μορίου μέσα στη μεμβράνη μέχρι το μόριο να βρεθεί στην άλλη πλευρά (κατάσταση B).



Εικόνα 9: Διαδρομή αντίδρασης, ξ , μεταξύ δύο θερμοδυναμικών καταστάσεων ισορροπίας A και B

Πρακτικά η διαδρομή δημιουργείται τεχνητά με την επιβολή μιας εξωτερικής δύναμης (βλέπε παρ. [4.7.1.1]), χωρίζεται σε διακριτά παράθυρα όπου πραγματοποιούνται προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής κρατώντας σταθερό το μόριο στη θέση που αντιστοιχεί σε κάθε παράθυρο i , και στη συνέχεια με χρήση μαθηματικών εργαλείων (βλέπε παρ. [4.7.1.2]) υπολογίζεται η ελεύθερη ενέργεια κατά μήκος της διαδρομής έχοντας αφαιρέσει την εξωτερική δύναμη που επιβλήθηκε προκειμένου να δημιουργηθεί η διαδρομή.

Μαθηματικώς, η ενέργεια του συστήματος για κάθε παράθυρο i είναι ίση με:

$$\mathcal{V}_i^b(\vec{q}) = \mathcal{V}_i^u(\vec{q}) + \omega_i(\xi) \quad (64)$$

όπου \mathcal{V} είναι η ενέργεια και $\omega_i(\xi)$ είναι το δυναμικό λόγω της εξωτερικά

επιβεβλημένης δύναμης (Δυναμικό Εξαναγκασμένης Τροχιάς, βλέπε [4.7.1.1]) για το παράθυρο i . Ο δείκτης b αναφέρεται στο δυναμικό εξαναγκασμένης τροχιάς που επιβάλλει την εξωτερική δύναμη, ενώ ο δείκτης u αναφέρεται στα μεγέθη ενδιαφέροντος απαλλαγμένα από την επιπλέον δύναμη. Αντίστοιχα οι συναρτήσεις μερισμού είναι ίσες:

$$P_i^u(\xi) = \frac{Q(\xi)}{Q_{ens}} = \frac{\int \exp[-\beta\mathcal{V}(\vec{q})]\delta[\xi'(\vec{q}) - \xi]d^N\vec{q}}{\int \exp[-\beta\mathcal{V}(\vec{q})]d^N\vec{q}} \quad (65)$$

$$P_i^b(\xi) = \frac{\int \exp[-\beta[\mathcal{V}(\vec{q}) + \omega_i(\xi'(\vec{q}))]]\delta[\xi'(\vec{q}) - \xi]d^N\vec{q}}{\int \exp[-\beta[\mathcal{V}(\vec{q}) + \omega_i(\xi'(\vec{q}))]]d^N\vec{q}} \quad (66)$$

όπου β σταθερά ίση με $1/(k_B T)$. Καθώς το δυναμικό της εξωτερικά επιβεβλημένης δύναμης εξαρτάται μόνο από το ξ και η ολοκλήρωση στον αριθμητή γίνεται σε όλους τους βαθμούς ελευθερίας εκτός του ξ , ισχύει:

$$P_i^b(\xi) = \exp[-\beta\omega_i(\xi)] \frac{\int \exp[-\beta\mathcal{V}(\vec{q})]\delta[\xi'(\vec{q}) - \xi]d^N\vec{q}}{\int \exp[-\beta[\mathcal{V}(\vec{q}) + \omega_i(\xi'(\vec{q}))]]d^N\vec{q}} \quad (67)$$

και με χρήση της εξίσωσης (65):

$$P_i^u(\xi) = P_i^b(\xi) \exp[\beta\omega_i(\xi)] \langle \exp[-\beta\omega_i(\xi)] \rangle \quad (68)$$

Από την εξίσωση (68) μπορεί να υπολογιστεί το δυναμικό της μέση δύναμης $PMF_i(\xi)$. Η κατανομή πιθανότητας $P_i^b(\xi)$ υπολογίζεται από την μοριακή προσομοίωση για κάθε παράθυρο i , το δυναμικό εξαναγκασμένης τροχιάς $\omega_i(\xi)$ έχει επιλεγεί στην αρχή της προσομοίωσης και το μέγεθος F_i σχετίζεται με την ελεύθερη ενέργεια, με το δυναμικό εξαναγκασμένης τροχιάς που χρησι-

μποποιείται, είναι ανεξάρτητο της διαδρομής ξ και ίσο με:

$$F_i = -(1/\beta) \ln \langle \exp[-\beta \omega_i(\xi)] \rangle \quad (69)$$

Έτσι το δυναμικό της μέση δύναμης $PMF_i(\xi)$ ορίζεται ως:

$$PMF_i(\xi) = -\frac{1}{\beta} \ln P_i^b(\xi) - \omega_i(\xi) + F_i \quad (70)$$

Η παραπάνω εξίσωση είναι ακριβής και καμία παραδοχή δεν λαμβάνεται υπόψιν για την εξαγωγή της, πέρα της επαρκούς δειγματοληψίας κάθε παραθύρου.

4.7.1.1 Αρμονικό Δυναμικό Εξαναγκασμένης Τροχιάς - Harmonic Bias Potential

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, η μεθοδολογία UmS επιτρέπει την δειγματοληψία σπάνιων μικροκαταστάσεων του χώρου φάσεων, μέσω την επιβολή μιας εξωτερικής δύναμης που εξαναγκάζει το σύστημα να δημιουργήσει μια τροχιά από την μικροκατάσταση A στην μικροκατάσταση B. Η εξωτερική δύναμη επιβάλλεται στο σύστημα μέσω μιας συνάρτησης δυναμικού που ορίζεται ως Δυναμικό Εξαναγκασμένης Τροχιάς. Ιδανικά, το δυναμικό εξαναγκασμένης τροχιάς επιλέγεται ώστε η δειγματοληψία κατά μήκος του ξ να είναι είναι ομοιόμορφη, δηλαδή το $\omega_{opt} = -PMF(\xi)$. Όμως το $PMF(\xi)$ δεν είναι γνωστό και έτσι γίνεται η χρήση δύο κατηγοριών βεβιασμένων δυναμικών: τα αρμονικά και τα προσαρμόσιμα δυναμικά εξαναγκασμένης τροχιάς. Στην παρούσα εργασία εφαρμόζεται αρμονικό δυναμικό σε όλα τα παράθυρα της διαδρομής ξ . Η εξίσωση που περιγράφει το αρμονικό δυναμικό εξαναγκασμένης τροχιάς είναι [58]:

$$\omega_i(\xi) = \frac{K}{2} (\xi - \xi_i^{ref})^2 \quad (71)$$

όπου K είναι σταθερά, και ξ^{ref} είναι το σημείο αναφοράς στη διαδρομή ξ που αντιστοιχεί στο παράθυρο i . Το σημείο αναφοράς αποφασίζεται κατά την δημιουργία των παραθύρων, ενώ η σταθερά K πρέπει να είναι μεγάλη ώστε να δημιουργήσει την επιθυμητή διαδρομή ξ επιτρέποντας την πλατιά κατανομή της συνάρτησης μερισμού $P^b(\xi)$ που απαιτείται για τον υπολογισμό της ελεύθερης ενέργειας (βλέπε παρ. [4.7.1.2]) [58].

4.7.1.2 Μεθοδολογία Ανάλυσης Ιστογραμμάτων με Βάρη - WHAM

Προκειμένου να συνδυαστεί η πληροφορία που παράγεται από τις μοριακές προσομοιώσεις που πραγματοποιούνται σε κάθε διακριτό παράθυρο κατά μήκος της διαδρομής ξ , γίνεται χρήση της μεθοδολογίας ανάλυσης ιστογραμμάτων με βάρη (Weighted Histogram Analysis Method (WHAM)) [59, 60].

Στην εξίσωση (70) ο 1^{os} όρος μετά την ισότητα υπολογίζεται απευθείας από τις προσομοιώσεις, ο 2^{os} είναι ίσος με την εξίσωση (71), ενώ ο 3^{os} δεν υπολογίζεται απευθείας. Με χρήση των εξισώσεων (69) και (70) πραγματοποιείται επαναληπτική αριθμητική διαδικασία όπου επιλέγεται τυχαία μια τιμή για την σταθερά F_i και υπολογίζεται το δυναμικό της μέση δύναμης $PMF(\xi)$ με χρήση της εξίσωσης (70). Η τιμή της ενέργειας που υπολογίζεται εισάγεται στην εξίσωση (69) και υπολογίζεται το καινούργιο F_i . Η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι οι δύο εξισώσεις (69) και (70) να ικανοποιούνται.

Κατά την μεθοδολογία WHAM με την δειγματοληψία της πιθανότητα εμφάνισης των μικροκαταστάσεων $P_i^b(\xi)$ για κάθε παράθυρο i , κατά μήκος της

διαδρομής ξ , ορίζεται η πυκνότητα πιθανότητας:

$$P^u(\xi) = \frac{\sum_{i=1}^{windows} g_i^{-1} P_i^b(\xi)}{\sum_{j=1}^{windows} n_j g_j^{-1} \exp[-\beta(\omega_j - F_j)]} \quad (72)$$

$$\begin{aligned} \exp[-\beta F_j] &= \langle \exp[-\beta \omega_j(\xi)] \rangle \\ &= \int P^u(\xi) \exp[-\beta \omega_j(\xi)] d\xi \\ &= \int \exp[-\beta(PMF(\xi) + \omega_j(\xi))] d\xi \end{aligned} \quad (73)$$

όπου n_j είναι ο αριθμός των σημείων που δειγματοληπτούνται και g_i και g_j είναι το βάρος της άθροισης για κάθε ιστόγραμμα. Το g_i ή g_j είναι ίσο με $g_i = 1 + 2\tau_i$, δηλαδή είναι ανάλογο του μεγέθους τ_i , που συμβολίζει το ολοκλήρωμα ως προς το χρόνο της συνάρτησης αυτοσυσχέτισης της θέσης ξ (βλέπε παρ. [3.11]). Η παραπάνω διαδικασία έχει στόχο να ελαχιστοποιήσει το στατιστικό σφάλμα, υπολογίζοντας με ακρίβεια το δυναμικό της μέση δύναμης $PMF(\xi)$

4.7.1.3 Υπολογισμός συντελεστών μεταφοράς

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μεθοδολογία UmS χρησιμοποιείται για να μελετηθούν συστήματα που πηγαίνουν από μια κατάσταση A σε μια κατάσταση B, και η κλασσική μοριακή δυναμική απαιτεί τεράστιο φυσικό και υπολογιστικό χρόνο προκειμένου να τα αναπαράγει. Πέραν της μέσης δυναμικής ενέργειας κατά μήκος μιας διαδρομής ξ είναι εφικτό να υπολογιστούν και ιδιότητες μεταφοράς, όπως ο συντελεστής διάχυση, D , και η διαπερατότητα, P . Η μεθοδολογία υπολογισμού παρουσιάστηκε από τον Marrink και Berendsen το 1994 [61]. Εφόσον θεωρήσουμε μια διαδρομή ξ ως κατεύθυνση της

διάχυσης, η εξίσωση (7) γράφεται:

$$J(\xi) = -\frac{C(\xi)D(\xi)}{RT} \frac{d\mu(\xi')}{d\xi} \quad (74)$$

Επειδή θέλουμε να μελετήσουμε καταστάσεις ισορροπίας, τότε το J είναι ανεξάρτητο του ξ και θεωρώντας μικρή κλίση του δυναμικού, τότε $C(\xi) = C^{eq}(\xi)$.

Ολοκληρώνοντας κατά μήκος της διαδρομής ξ :

$$\Delta\mu = -JRT \int_0^\xi \frac{d\xi'}{C^{eq}(\xi)D(\xi)} \quad (75)$$

Επιπλέον, ορίζεται το μέγεθος της αντίστασης στη διαπερατότητα ίσο με:

$$R^p = \frac{1}{P} = \int_0^\xi \frac{1}{\mathbb{S}(\xi)D(\xi)} d\xi' \quad (76)$$

όπου $\mathbb{S} = C^{eq}(\xi)/C^*$ είναι ο συντελεστής διαλυτότητας και $0-\xi$ η απόσταση που καλύπτει το μόριο που διαχέεται. Έτσι ο ρυθμός ροής του διαχεόμενου συστατικού ανά μονάδα επιφανείας, J είναι ίσος με:

$$J = -\frac{\Delta\mu}{R^p RT} \quad (77)$$

Για την παραπάνω εξίσωση ισχύουν οι εξής παραδοχές: (α) ότι η διαδικασία είναι ισόθερμη, (β) η απόσταση $0-\xi$ είναι σταθερή, (γ) η κλίση του δυναμικού είναι σταθερή και (δ) η διεργασία περιγράφεται από την αλληλεπίδραση ενός μόνο μορίου που διαχέεται σε ένα μέσο.

Το ανάλογο στη Στατιστική Μηχανική ορίζεται ως το ολοκλήρωμα στην απόσταση $0-\xi$ του εκθετικού της διαφοράς της PMF προς τη διάχυση:

$$R^p = \frac{1}{P} = \int_0^\xi \frac{\exp[PMF_i(\xi)/RT]}{D_i(\xi)} d\xi' \quad (78)$$

όπου $PMF(\xi)_i$ είναι το δυναμικό της μέση δύναμης για κάθε διακριτή θέση i κατά μήκος της διαδρομής ξ , δηλαδή στα παράθυρα που πραγματοποιείται μοριακή προσομοίωση κατά την UmS. Επιπλέον, η διάχυση σε κάθε παράθυρο είναι ανάλογη της διακύμανσης της δύναμης που εισάγουμε στο σύστημα κατά την UmS, μια μεθοδολογία που στηρίζεται στο θεώρημα διακύμανσης-διασποράς (fluctuation-dissipation theorem) [62], δηλαδή για το παράθυρο i η διάχυση ορίζεται ως:

$$D_i(\xi) = \frac{(RT)^2}{\int_0^\infty \langle \Delta F(\xi, t) \Delta F(\xi, t + \tau) \rangle_t d\tau} \quad (79)$$

όπου δείκτης t αναφέρεται στις χρονικές στιγμές της μοριακής προσομοίωσης που έχει πραγματοποιηθεί σε κάθε παράθυρο, i . Η διακύμανση της δύναμης υπολογίζεται ως:

$$\Delta F(\xi, t) = F(\xi, t) - \langle F(\xi, t) \rangle_t \quad (80)$$

Η τιμή διαπερατότητας που υπολογίζεται κατ' αυτόν τον τρόπο, συνδέεται με τον πειραματικά μετρούμενο ρυθμό ροής διαχεόμενου συστατικού ανά μονάδα επιφάνειας, J και του πειραματικού συντελεστή διάχυσης, \mathcal{D} , (transport diffusivity) από τη σχέση:

$$J = -P\Delta C = -P\Delta L \frac{\Delta C}{\Delta L} = \mathcal{D} \frac{\Delta C}{\Delta L} \quad (81)$$

όπου ΔL η απόσταση που διανύουν τα μόρια του διαχεόμενου συστατικού. Η τελευταία εξίσωση, όπως διαπιστώνεται, καταλήγει στην εξίσωση του νόμου του Fick (βλέπε παρ. [2.1]).

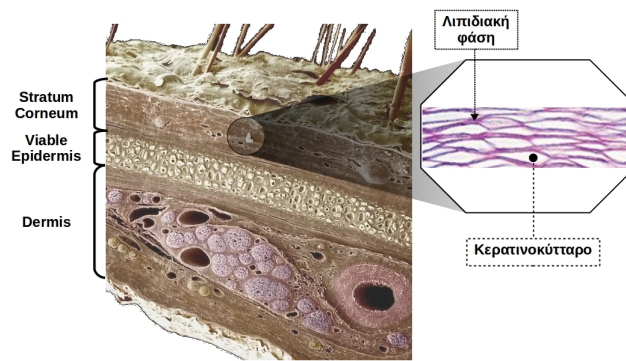
Μέρος II

Υπολογιστικό Μέρος

Στην προηγούμενη ενότητα έγινε αναφορά σε φυσικές διεργασίες και συστήματα ενδιαφέροντος, καθώς και στις βασικές αρχές και εργαλεία που χρησιμοποιούνται στην μοριακή προσομοίωση και στη μέθοδο με την οποία εξάγονται μακροσκοπικές ιδιότητες από την προσομοίωση κινήσεων των μορίων. Στην ενότητα που ακολουθεί, θα παρουσιαστούν δύο περιπτώσεις όπου εφαρμόζονται προχωρημένες τεχνικές μοριακή προσομοίωσης, η ανάπτυξη μεθοδολογίας για την δημιουργία δομών και για τον υπολογισμό χαρακτηριστικών δομής μέσο- και μικρο- πορωδών υλικών, οι παράμετροι της προσομοίωσης ανά σύστημα, καθώς και τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Στην παρούσα διατριβή, τα συστήματα επιλέχθηκαν με στόχο να γίνει φανερή η γενικότητα εφαρμογής των προχωρημένων τεχνικών και μεθοδολογιών που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας διατριβής, αλλά και με γνώμονα μια πραγματική τεχνολογική εφαρμογή, την διαδερμική διάχυση δραστικών ουσιών από φαρμακευτικά επιθέματα.

5 Μελέτη Διάχυσης σε Λιπιδιακή Διπλοστοιβάδα

Η διαδερμική χορήγηση με χρήση επιθεμάτων βασίζεται στη μοριακή διάχυση της δραστικής ουσίας διαμέσου των διακριτών στοιβάδων του δέρματος ώστε να καταλήξει στο υποκείμενο αγγειακό σύστημα και μέσω αυτού σε όλο το σώμα (βλέπε εικόνα 10). Η σημαντικότερη αντίσταση σε αυτή τη διεργασία (controlling step) αναπτύσσεται στο πιο εξωτερικό στρώμα της επιδερμίδας, την κερατίνη στοιβάδα (Stratum Corneum, (SC)), πάχους 10-40 μm . Το SC είναι μία σύνθετη βιολογική μεμβράνη (βλέπε παρ. [1.1]) με ιδιαίτερη δομική πολυπλοκότητα σε πλήρη αντιστοιχία με τον εκλεκτικό ρόλο που παίζει ως η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού σε παθογόνους μικροοργανισμούς, περιβαλλοντικούς ρύπους και άλλους τοξικούς παράγοντες. Ενδεικτική της σημαντικής αντίστασης του SC και του δέρματος στη διάχυση μορίων είναι η διάθεση σήμερα μόνο δέκα περίπου δραστικών ουσιών (όλες με μοριακό βάρος μικρότερο από 500) που είναι διαθέσιμα για χορήγηση σε μορφή διαδερμικών επιθεμάτων.



Εικόνα 10: Μικροσκοπική δομή του ανθρώπινου δέρματος. Σε μεγέθυνση η δομή της κερατίνης στοιβάδας, Stratum Corneum η οποία αποτελείται από πεπλατυσμένα κερατινοκύτταρα που περιβάλλονται από λιπιδιακή φάση

Αν και η ακριβής μοριακή δομή του SC δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, πλήθος μικροσκοπικών μελετών έχουν καταδείξει ότι η κερατίνη στοιβάδα χαρακτηρίζεται από μία ετερογενή δομή τύπου «πλίνθων και πηλού» (brick-and-mortar) η οποία αποτελείται από περίπου 10-20 στρώματα πεπλατυσμένων, απύρηνων κερατινοκυττάρων (corneocytes) που περιβάλλονται από δίκτυο λιπιδίων (βλέπε εικόνα 10). Η λιπιδιακή φάση αποτελείται κατά κύριο λόγο από μίγμα κεραμιδίων (CERamides (CER), ενός σύνθετου λιπιδίου αποτέλεσμα της ένωσης ενός FA κι ενός SP με αμιδικό δεσμό), αλλά και ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και χοληστερόλη (CHOL), που οργανώνονται σε διπλοστοιβάδες με κατάλληλο προσανατολισμό των υδρόφοβων και υδρόφιλων ομάδων τους (βλέπε παρ. [1.1]). Περίπου 3-15 τέτοιες λιπιδιακές διπλοστοιβάδες καταλαμβάνουν το χώρο ανάμεσα σε γειτονικά κερατινοκύτταρα. Η διάχυση μορίων διαμέσου του SC θεωρείται ότι λαμβάνει χώρα πρωτίστως κατά μήκος του δικτύου των διπλοστοιβάδων, ενώ τα κερατινοκύτταρα χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά χαμηλή διαπερατότητα (κυρίως σε λιπόφιλες ουσίες).

5.1 Συγκριτική Μελέτη Δυναμικών Αλληλεπίδρασης

Η μελέτη *in silico* της συνεχούς λιπιδιακής φάσης του SC με προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής, μπορεί να λειτουργήσει συμπληρωματικά με πειραματικές μελέτες στη συσχέτιση των δομικών και των δυναμικών ιδιοτήτων της μεμβράνης και να δώσει λύση στις περιπτώσεις μελέτης όπου η *in-vitro* μελέτη ιδιοτήτων ενδιαφέροντος δεν είναι δυνατή. Η ακρίβεια των μοριακών προσομοιώσεων, και άρα ο υπολογισμός των ιδιοτήτων ενδιαφέροντος, εξαρτάται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κέντρων αλληλεπίδρασης, δηλαδή της μοντελοποίησης των μορίων μέσω των δυναμικών αλληλεπίδρασης (βλέπε παρ [4.4]). Στην περίπτωση των λιπιδίων που αποτελούν την λιπιδιακή φάση του SC, έχουν πλήρως μοντελοποιηθεί και μελετηθεί τα FFA και CHOL, ενώ στην περίπτωση του CER NS 24:0, που αποτελεί το είδος CER με το μεγαλύτερο ποσοστό, δεν υπάρχει σαφής και εμπεριστατωμένη μελέτη για την παραμετροποίηση του. Για τον λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε συγκριτική μελέτη μιας πληθώρας δυναμικών αλληλεπίδρασης σε σύστημα καθαρού CER NS 24:0, προκειμένου να διαπιστωθούν τυχόν διαφοροποιήσεις και να επιλεγεί το κατάλληλο δυναμικό για τη περαιτέρω μελέτη της λιπιδιακής φάσης του SC. Σημειώνεται ότι στη συνέχεια του κειμένου, με τον αρκτικόλεξο CER θα εννοείται το CER NS 24:0.

5.1.1 Αρχική δομή - Παράμετροι Προσομοίωσης

Η κατασκευή της δομής, έγινε με τοποθέτηση των κεφαλιών των CER κάθε στοιβάδας (64 ανά στοιβάδα) στο ίδιο επίπεδο, και με τις ανθρακικές αλυσίδες παράλληλες μεταξύ τους και κάθετες στην επιφάνεια που σχηματίζουν τα πο-

λικά κεφάλια κάθε στοιβάδας. Στη συνέχεια, μόρια νερού τοποθετήθηκαν εκατέρωθεν της διπλοστοιβάδας. Στη δομή πραγματοποιήθηκε προσομοίωση μοριακής δυναμικής παράλληλα με ένα πρόγραμμα προσομοίωσης ανόπτωσης, δηλαδή ένα πρόγραμμα θέρμανσης και ψύξης της δομής. Στην συγκεκριμένη εργασία, η θερμοκρασία από τους $300K$ αυξήθηκε βαθμιαία μέχρι τους $360K$ και συνέχεια ψύχθηκε πίσω στους $300K$, σε ένα πρόγραμμα προσομοίωσης ανόπτωσης που διήρκεσε $140ns$. Στη συνέχεια, στη ισορροπημένη δομή που προκύπτει εκτελείται μοριακή προσομοίωση για χρόνο $20ns$ στους $300K$ και υπολογίζονται οι ιδιότητες ενδιαφέροντος. Για τη μελέτη του παραπάνω συστήματος, οι μοριακές προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν, έγιναν σε ισοβαρικό-ισόθερμο στατιστικό σύνολο, NpT , με χρήση Nose-Hoover θερμοστάτη και Parinello-Rahman βαροστάτη για την προσομοίωση όπου υπολογίζονται οι ιδιότητες, ενώ για όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε Berendsen θερμοστάτη και βαροστάτη. Τα δυναμικά που επιλέχθηκαν να συγκριθούν ήταν δυναμικά εκπεφρασμένων ατόμων, AA , και ενοποιημένων ατόμων UA . Το εργαλείο μοριακής προσομοίωσης που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο GROMACS [63], ένα δωρεάν, ανοιχτού κώδικα, παραλληλοποιημένο πρόγραμμα μοριακής προσομοίωσης για συστήματα Linux, τόσο για πολυπύρηνους επεξεργαστές, όσο και για κάρτες γραφικών. Ο κώδικας είναι αποτέλεσμα του προγράμματος Scalalife, που χρηματοδοτείται από τους εξής οργανισμούς: European Research Council, the Swedish Research Council, the Swedish Foundation for Strategic Research, the Swedish National Infrastructure for Computing, and the Swedish Foundation for International Cooperation in Research and Higher Education.

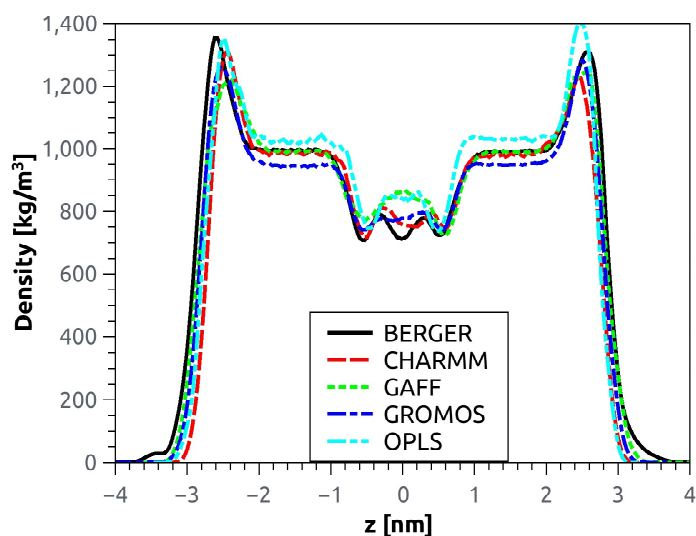
Οι παράμετροι των ατομιστικών προσομοιώσεων εκτελέστηκαν ανάλογα με χρήση των δυναμικών αλληλεπίδρασης CHARMM [64, 65, 66, 67, 68, 69, 70,

71, 72, 73], GAFF [74, 75, 76, 77], τα οποία ανήκουν στην κατηγορία των εκπεφρασμένων δυναμικών και τα δυναμικά ενοποιημένων ατόμων BERGER [78], GROMOS [79, 80, 81, 82, 83], OPLS [84, 85, 86, 87]. Τα δυναμικά αυτά έχουν παραμετροποιηθεί για μια σειρά βιολογικών μορίων αναμεσά τους πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα, υδρογονάνθρακες και λιπίδια. Το μοντέλο νερού που χρησιμοποιήθηκε, ήταν σύμφωνο με την πρόταση της ομάδας ανάπτυξης κάθε δυναμικού. Έτσι, το TIP3P [88, 85] χρησιμοποιήθηκε στην περίπτωση των BERGER, CHARMM, GROMOS, ενώ σε όλες τις άλλες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο νερού SPC [89]. Όλες οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν βρίσκονται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II&V.

5.1.2 Μέτρηση ιδιοτήτων δομής

5.1.2.1 Κατανομή πυκνότητας - Πάχος διπλοστοιβάδας - Επιφάνεια ανά Λιπίδιο

Στις δομές καθαρού CER που κατασκευάστην με την περαπάνω μέθοδο, μετρήθηκε η κατανομή της πυκνότητας του λιπιδίου και του νερού κατά μήκος του κάθετου στην επιφάνεια της μεμβράνης, διανύσματος. Το μέγεθος αυτό δίνει πληροφορίες για την μορφή της εσωτερικής δομής της διπλοστοιβάδας, καθώς διακριτές περιοχές υψηλότερης και χαμηλότερης πυκνότητας δηλώνουν διαφορετική διαμόρφωση. Το αποτέλεσμα της σύγκρισης των δυναμικών για την κατανομή της πυκνότητας του CER παρουσιάζεται στο διάγραμμα 11. Σημειώνεται ότι το μηδέν του άξονα x αντιστοιχεί στο κέντρο της διπλοστοιβάδας.



Εικόνα 11: Αρχικές

Όπως φαίνεται στο διάγραμμα, όλα τα δυναμικά παρουσιάζουν ποιοτική συμφωνία. Οι μεγαλύτερες κορυφές όλων των καμπυλών βρίσκονται περίπου στα 2.5nm από το κέντρο της διπλοστοιβάδας και αντιστοιχούν στα πολικά κεφάλια των CER. Συνεχίζοντας προς το κέτρο της μεμβράνης, εμφανίζεται μια περιοχή με σταθερής και υψηλής συγκέντρωσης ίσης σχεδόν με εκείνη του νερού. Η περιοχή αυτή αποτελεί την τακτική περιοχή των αλιφατικών αλυσίδων (βλέπε παρ. [12]). Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός, ότι τα δυναμικά BERGER, CHARMM και GAFF παράγουν σχεδόν ίδιας πυκνότητας τακτική περιοχή (περίπου $988 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$), ενώ τα δυναμικά OPLS και GROMOS δίνουν υψηλότερες (περίπου $1028 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$) και χαμηλότερες τιμές (περίπου $946 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$) αντίστοιχα. Η περιοχή αυτή είναι αποτέλεσμα, κυρίως, των ατομιστικών αλληλεπιδράσεων των CH_2 ομάδων του CER. Για τα UA δυναμικά που ενσωματώνουν τα υδρογόνα και του αντίστοιχους άνθρακες σε ένα κέντρο αλληλεπίδρασης, επιδρά άμεσα στον σχηματισμό της τακτικής περιοχής και άρα και στην τιμή της πυκνότητας. Από την συμφωνία του BERGER δυναμικού με την τιμή που

δίνουν τα AA δυναμικά, φαίνεται ότι η μοντελοποίηση ενοποιημένων ατόμων που έχει γίνει, είναι ορθότερη καθώς αναπαράγει ιδιότητες AA δυναμικών. Τελος, η τρίτη περιοχή, χαμηλότερης συγκέντρωσης, που εμφανίζεται στο κέντρο της διπλοστοιβάδας, αντιστοιχεί στο μη οργανωμένο μέρος των αλυσίδων και έχει τιμές υγρών υδρογονανθράκων (περίπου $800 \frac{kg}{m^3}$).

Το χαρακτηριστικό μέγεθος BLT ορίζεται ως το πάχος του ενός ορθογωνίου παραλληλεπίπεδου το οποίο έχει διαιρεθεί με την μια από τις επιφάνειες του. Στην περίπτωση των μεμβρανών η επιφάνεια που διαιρεί τον αντίστοιχο όγκο είναι η επιφάνεια που σχηματίζουν τα πολικά κεφάλια των λιπιδίων, A_{xy} [78], ενώ ο όγκος υπολογίζεται από τον όγκο του υπολογιστικού χωρίου αφαιρώντας τον όγκο που καταλαμβάνουν τα μόρια του νερού. Με άλλα λόγια η εξίσωση υπολογισμού του BLT είναι:

$$BLT = \left\langle \frac{V_{box} - N_w V_w}{A_{xy}} \right\rangle \quad (82)$$

όπου V_{box} είναι ο συνολικός όγκος του υπολογιστικού χωρίου, N_w είναι ο αριθμός των μορίων νερού και V_w είναι ο μοριακός όγκος του νερού. Η αγκύλη $\langle \rangle$ συμβολίζει τον μέσο όρο σε όλες της χρονικές στιγμές που έχουν παραχθεί κατά την μοριακή προσομοίωση. Ο μοριακός όγκος του νερού έχει υπολογιστεί από την υπολογιζόμενη τιμή της πυκνότητα σε μοριακές προσομοιώσεις καθαρού νερού στις αντίστοιχες συνθήκες (984.7 kg/m^3 για το δυναμικό TIP3P). Η παράμετρος APL υπολογίζεται από την διαίρεση της επιφάνειας, A_{xy} με τον αριθμό των λιπιδίων σε κάθε στοιβάδα. Συμπληρωματικά, με τον ίδιο τρόπο ορίζεται και ο όγκος ανά λιπίδιο (Volume per Lipid (VPL)), ως ο όγκος που καταλαμβάνει κάθε λιπίδιο, δηλαδή το γινόμενο του APL με το BLT. Τα αποτελέσματα για τα δυναμικά που εξετάστηκαν στη

Πίνακας 1: Σύγκριση των χαρακτηριστικών δομής

	BLT	$\theta_{\alpha\lambda\upsilon\sigma\iota\delta\alpha\varsigma}$	APL	VPL
OPLS	5.51	9.6	0.377	2.08
GROMOS	5.65	10.1	0.399	2.25
BERGER	5.75	9.8	0.381	2.19
CHARMM	5.43	22.0	0.404	2.20
GAFF	5.72	10.7	0.380	2.18
Μονάδες	<i>nm</i>	μοίρες	<i>nm</i> ²	<i>nm</i> ³

παρούσα διατριβή, παρουσιάζονται στο πίνακα 1. Η μέση τιμή του BLT είναι 5.61nm και η απόκλιση μεταξύ των δυναμικών ίση με 3.3%. Πειραματική μελέτη για ένα παρόμοιο σε μέγεθος κεραμίδιο, το CER NP 24:0, υπολογίζει το BLT ίσο με 5.15nm [90], η οποία είναι μικρότερη από τις τιμές που δίνουν τα δυναμικά που συγκρίνονται. Η πιο κοντινή τιμή είναι αυτή του δυναμικού CHARMM (5.43nm), αλλά και σ αυτή την περίπτωση η απόκλιση είναι της τάξης του 5.4%. Πιθανώς, η διαφορά οφείλε στο διαφορετικό πολικό κεφάλι του CER NP 24:0 αλλά και στην δυσκολία ορισμού του BLT.

Παρατηρώντας τις τιμές του APL, τα δυναμικά OPLS, BERGER και GAFF έχουν μια τιμή ίση με 0.38nm^2 . Η τιμή αυτή είναι σε συμφωνία με παλαιότερες MD προσομοιώσεις του BERGER και παλαιότερης παραμετροποίησης του GROMOS: 0.369 και 0.389nm^2 [91, 92]. Από την άλλη τα δυναμικά GROMOS και CHARMM δίνουν υψηλότερη τιμή ίση με 0.40nm^2 . Αν και η διακύμανση φαντάζει μικρή μπορεί να είναι ένδειξη διαφορετική διάταξης των αλυσίδων (βλέπε παρ.[5.1.2.3]).

Οι δύο ιδιότητες που μελετήθηκαν περιγράφουν τον μοριακό όγκο του CER. Παρά τις διαφορές που παρουσιάζουν τα δυναμικά μεταξύ τους, η τιμή του VPL είναι σχεδόν για όλα ίδια και περίπου ίση με 2.20nm^3 . Αξίζει να ση-

μειωθεί ότι το δυναμικό CHARMM φαίνεται να σχηματίζει πιο συμπαγής διπλοστοιβάδα με τα CER να καταλαμβάνουν μεγαλύτερη επιφάνεια αλλά η μεμβράνη να έχει μικρότερο πάχος.

5.1.2.2 Παράμετρος τακτικότητας αλυσίδων

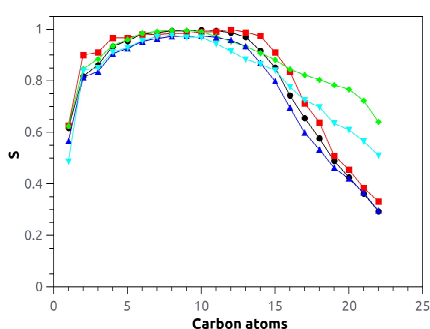
Προκειμένου να μετρηθεί η τακτικότητα των αλυσίδων και να δοθεί μια πιο ξεκάθαρη εικόνα για την διαμόρφωση των δομών που μελετούνται, ορίζεται η παράμετρος οργάνωσης, S . Ο υπολογισμός της S , εξαρτάται από την γωνία της ευθείας που ορίζουν τα άτομα άνθρακα ανά δύο, με το διάνυσμα που είναι κάθετο στην επιφάνεια της διπλοστοιβάδας. Η επιφάνεια της διπλοστοιβάδας δεν είναι πάντα ευθυγραμμισμένη με το σύστημα αξόνων του υπολογιστικού χωρίου, κι έτσι είναι αναγκαίο να οριστεί ένα σύστημα συντεταγμένων με βάση το επίπεδο που δημιουργούν τα πολικά κεφάλια κάθε στοιβάδας. Η μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων εφαρμόζεται στα κέντρα μάζας των πολικών κεφαλιών κάθε στοιβάδας, ορίζοντας έτσι το άνω και κάτω επίπεδο της μεμβράνης. Στη συνέχεια, υπολογίζεται η γωνία που σχηματίζει η ευθεία που ορίζεται από τις αλυσίδες άνθρακα των λιπιδίων και του κάθετου διανύσματος στο επίπεδο της επιφάνειας της στοιβάδας που ανήκουν, και στη συνέχεια υπολογίζεται παράμετρος S .

Με Η παράμετρος S των ανθρακικών αλυσίδων για τον άνθρακα i δίνεται από την σχέση:

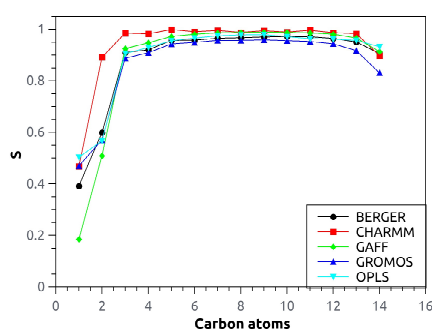
$$S_i = \frac{3}{2} \langle \cos^2 \theta_i \rangle - \frac{1}{2} \quad (83)$$

όπου θ_i είναι η γωνία της ευθείας που περνάει από από τα άτομα άνθρακα $(i-1)$ και $(i+1)$ και του κάθετου διανύσματος στο επίπεδο που ορίζεται από τα πολικά κεφάλια των λιπιδίων. Η αγκύλη υποδεικνύει τον μέσο όρο για όλα

τα μόρια και για όλες τις χρονικές στιγμές. Η τιμή της S κυμαίνεται μεταξύ 1 (πλήρης ευθυγράμμιση με το κάθετο διάνυσμα στο επίπεδο, ‘τέλεια’ μαθηματικώς στοιβάδα) και $-1/2$ (οι αλυσίδες να είναι παράλληλες με το επίπεδο, δηλαδή δεν υπάρχει στοιβάδα). Τα διαγράμματα της εικόνας 12 δείχνουν τα αποτελέσματα του παραπάνω υπολογισμού. Το κομμάτι της αλυσίδας που παρατηρείται η μεγαλύτερη τακτικότητα, χρησιμοποιήθηκε παρακάτω για τον υπολογισμό της συνάρτησης σφαιρικής κατανομής.



(α') Αλυσίδα *acyl* του CER



(β') Αλυσίδα *sphingosine* του CER

Εικόνα 12: Διαγράμματα της παραμέτρου τακτικότητας S

Στα διαγράμματα 12α' και 12β' παρατηρείται η μέγιστη τιμή να εκτείνεται από τον 3^ο-4^ο άτομο άνθρακα μέχρι τουλάχιστον τον 12^ο. Στην περίπτωση της αλυσίδα *acyl* η τιμή της παραμέτρου τακτικότητας πέφτει απότομα, καθώς το κομμάτι εκείνο της ανθρακικής αλυσίδας αντιστοιχεί στην μη οργανωμένη περιοχή στο κέντρο της διπλοστοιβάδας (βλέπε παρ.[5.1.2.1]. Η σύγκριση των δυναμικών φανερώνει τον ίδιο βαθμό τακτικότητας για όλες τις περιπτώσεις, με το δυναμικό το CHARMM να έχει ελαφρώς μεγαλύτερη τακτική περιοχή (κατά ένα άτομο άνθρακα) και στις δύο αλυσίδες του CER.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται και η μέση γωνία της ανθρακικής αλυσίδας του

CER με το κάθετο διάνυσμα στο επίπεδο της επιφάνειας που ορίζεται από τα πολικά κεφάλια. Εκτός από την περίπτωση του δυναμικού CHARMM, όλα τα δυναμικά έχουν τιμή γωνίας περίπου ίση με 10.8° . Το CHARMM έχει σχεδόν διπλάσια τιμή (22.8°), όμως είναι πιο κοντά στην θεωρητική τιμή 29.8° [93]. Επιπλέον, η μεγαλύτερη γωνία είναι σε συμφωνία με τις διαφοροποιήσεις του δυναμικού σε σχέση με τα υπόλοιπα, στα μεγέθη BLT και APL (βλέπε παρ.[5.1.2.1] και είναι μια ένδειξη τις καλύτερης μοντελοποίησης του δυναμικού για το μόριο του CER NS 24:0.

5.1.2.3 Διαμόρφωση αλυσίδων στο επίπεδο

Προκειμένου να μελετηθεί η επίπεδη διαμόρφωση των αλυσίδων του CER, έγινε χρήση της συνάρτησης ακτινικής κατανομής, (Radial Distribution Function (RDF)), η οποία είναι μέτρο της πιθανότητας να βρεθούν δυο αλυσίδες σε μια συγκεκριμένη απόσταση μεταξύ τους. Καθώς η RDF εξαρτάται από τις διακυμάνσεις της τοπικής πυκνότητας σε κρυσταλλικές δομές, δίνει πληροφορία ανάλογη με εκείνη ενός πειράματος XRD [94, 95]. Η RDF είναι μια συνάρτηση αυτοσυσχέτισης πρώτης τάξης (βλέπε παρ. [3.11]) και περιγράφει την πιθανότητα να βρεθεί σε ακτινική απόσταση r ένα κέντρο μάζας. Για να υπολογιστεί η RDF, το κέντρο μάζας του οργανωμένου κομματιού της ανθρακικής αλυσίδας (βλέπε παρ. [5.2.3.2]) προβάλλεται στο επίπεδο, όπου και γίνεται ο υπολογισμός με βάση την εξίσωση:

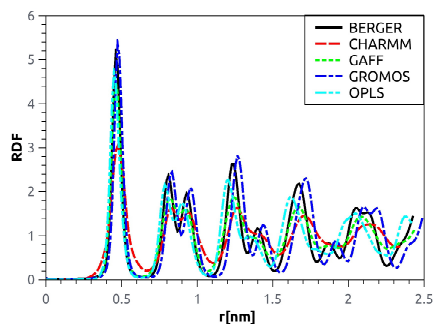
$$g(r) = \frac{A_c}{2\pi r N^2} \sum_{i=1}^N \frac{\Delta n_i(r)}{\Delta r} \quad (84)$$

όπου $g(r)$ είναι η RDF, $\Delta n_i(r)$ είναι ο αριθμός των σημείων (προβολή των κέντρων μάζας) που βρίσκονται μεταξύ r και $r + \Delta r$ από την i αλυσίδα, N

Πίνακας 2: Αποτέλεσμα μέτρησης κορυφών από τα διαγράμματα RDF

Κορυφή	1	2	3	4	5	d_c
OPLS	0.456	0.785	0.903	1.202	1.349	0.453 ± 0.002
GROMOS	0.477	0.828	0.954	1.268	1.434	0.478 ± 0.001
BERGER	0.465	0.806	0.929	1.234	1.398	0.465 ± 0.001
CHARMM	0.478	0.816	0.957	1.255	1.398	0.474 ± 0.005
GAFF	0.465	0.811	0.931	1.238	1.398	0.463 ± 0.005
Μονάδες	<i>nm</i>					

είναι το σύνολο των αλυσίδων και \mathcal{A}_c είναι η συνολική επιφάνεια που καταλαμβάνουν. Σημειώνεται ότι το αποτέλεσμα του RDF είναι ο μέσος όρος των δύο στοιβάδων.



(α) CER NS 24:0 - σύσταση 1:0:0

Εικόνα 13: Κατανομή πυκνότητας διπλοστοιβάδας

Η παρουσία μεγάλων και καθαρών κορυφών για όλα τα δυναμικά (διάγραμμα 13) είναι ένδειξη κρυσταλλικής διαμόρφωσης, η οποία σχετίζεται με το πλήθος των κορυφών αλλά και με την απόσταση μεταξύ τους. Για όλες τις περιπτώσεις η δομή που προκύπτει είναι εξαγωνική και ο ακριβής υπολογισμός των σημείων που βρίσκονται οι κορυφές έγινε με χρήση πολλαπλών καμπυλών Gauss (multiGaussian fitting). Το αποτέλεσμα του παραπάνω υπολογισμού παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Από την παραπάνω ανάλυση, το δυναμικό αλληλεπίδρασης που διαφοροποιείται περισσότερο, σχηματίζοντας μια πιο πυκνή

δομή, με υψηλό βαθμό οργάνωσης, είναι το CHARMM. Μάλιστα όπου υπήρχαν πειραματικά δεδομένα και μπορούσαν να συσχετιστούν και να συγκριθούν με ιδιότητες υπολογιζόμενες από την μοριακή προσομοίωση, το CHARMM είχε τη λιγότερη απόκλιση. Επομένως, στη συνέχεια της μελέτης της λιπιδιακής φάσης του SC, επιλέγεται να γίνει χρήση του CHARMM δυναμικού για ατομιστικές προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής, ως το δυναμικό εκείνο που μοντελοποιεί καλύτερα το μόριο CER και αναπαράγει καλύτερα της δομικές ιδιότητες της διπλοστοιβάδας που αυτό σχηματίζει. Οποιαδήποτε άλλο λιπίδιο χρειαστεί να μοντελοποιηθεί στη συνέχεια, θα γίνει με βάση την παραμετροποίηση που ορίζει το παρόν δυναμικό.

5.2 Μελέτη αυτοοργάνωσης

Ο ακριβής τρόπος με τον οποίο κατανέμονται τα διάφορα είδη λιπιδίων στη δομή του SC δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστός. Η οργάνωση μιας λιπιδιακής διπλοστοιβάδας μπορεί να μελετηθεί μέσω υπολογισμών μοριακής δυναμικής, οι μέχρι τώρα όμως σχετικές προσεγγίσεις στηρίζονται στην υπόθεση ότι οι αρχικές θέσεις των λιπιδιακών μορίων είναι *a-priori* γνωστές και σχηματίζουν ένα περιοδικό επίπεδο με κατάλληλα προσανατολισμένες υδρόφιλες/υδρόφοβες ομάδες. Παρότι η συγκεκριμένη αρχική διαμόρφωση προσφέρει σημαντική οικονομία σε υπολογιστικό κόστος, αντιστοιχεί σε μια απλουστευμένη (ιδανική) προσέγγιση της διαμόρφωσης της κατάστασης ισορροπίας και δεν εξασφαλίζει σε καμία περίπτωση ότι τα δυναμικά και δομικά χαρακτηριστικά της δομής προσομοιώνουν επαρκώς τη φυσική (πραγματική) λιπιδιακή φάση του SC.

Στη παρούσα διατριβή, εκτός από υπολογιστικά πειράματα με την παραπάνω απλουστευμένη διαμόρφωση, πραγματοποιήθηκε ανακατασκευή της δομής των λιπιδιακών διπλοστοιβάδων με μία πρωτότυπη προσέγγιση που βασίζεται στη χρήση προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής ξεκινώντας από τυχαίες αρχικές χωρικές κατανομές των μορίων. Στόχος αυτής της προσέγγισης είναι τόσο η μελέτη της δυναμικής του συστήματος εκτός ισορροπίας κατά την αυθόρμητη αυτο-οργάνωση των επιμέρους λιπιδίων σε διπλοστοιβάδα, όσο και η επίτευξη πιο ρεαλιστικών διαμορφώσεων ελάχιστης ενέργειας. Οι διαμορφώσεις αυτές είναι απαλλαγμένες από οποιαδήποτε παραδοχή υπεισέρχεται στην a-priori επιλογή των θέσεων των λιπιδίων.

Οι λιπιδιακές διπλοστοιβάδες που δημιουργήθηκαν και μελετήθηκαν ήταν δύο συστάσεων. Η πρώτη αποτελείτο μόνο από το κεραμίδιο CER NS 24:0, το οποίο απαντάται σε μεγαλύτερο ποσοστό από οποιαδήποτε άλλο κεραμίδιο στη λιπιδιακή φάση του SC, ενώ η δεύτερη συνίστατο από ισομοριακή σύσταση CER NS 24:0, FFA C24, CHOL. Στα συστήματα αυτά (1:0:0 και 1:1:1) προστίθεντο και μόρια νερού σε ποσοστό 40 μόρια νερού (WATER (WAT)) για κάθε λιπίδιο. Η γεωμετρική αναπαράσταση των λιπιδίων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη, παρουσιάζεται στην εικόνα 14.

5.2.1 Παράμετροι Προσομοίωσης

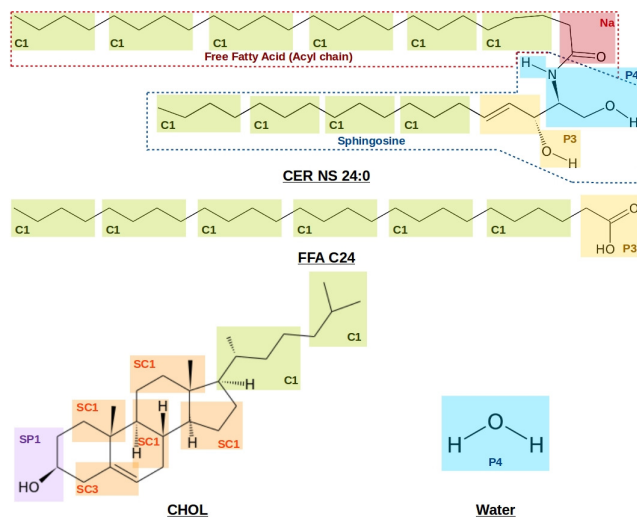
Για τη μελέτη των παραπάνω συστημάτων, πραγματοποιήθηκαν μια σειρά από μοριακές προσομοιώσεις σε ισοβαρικό-ισόθερμο στατιστικό σύνολο, NpT , με χρήση δυναμικών 'αδρών κόκκων', CG , και εκπεφρασμένων ατόμων, AA . Το εργαλείο μοριακής προσομοίωσης που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο GROMACS [63], ένα δωρεάν, ανοιχτού κώδικα, παραλληλοποιημένο πρόγραμμα μοριακής

προσομοίωσης για συστήματα Linux, τόσο για πολυύρηνους επεξεργαστές, όσο και για κάρτες γραφικών. Ο κώδικας είναι αποτέλεσμα του προγράμματος Scalalife, που χρηματοδοτείται από τους εξής οργανισμούς: European Research Council, the Swedish Research Council, the Swedish Foundation for Strategic Research, the Swedish National Infrastructure for Computing, and the Swedish Foundation for International Cooperation in Research and Higher Education.

Το δυναμικό αλληλεπίδρασης MARTINI χρησιμοποιήθηκε για τις προσομοιώσεις CG. Το δυναμικό αυτό, ομαδοποιεί σε κέντρα αλληλεπίδρασης τρία με τέσσερα βαριά άτομα, κι έχει δημιουργηθεί για βιολογικές ενώσεις. Αυτή η πιο 'αφηρημένη' περιγραφή των μορίων, οδηγεί σε μια απλοποιημένη περιγραφή των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων και στηρίζεται στην αναπαραγωγή της πειραματικά μετρούμενης ελεύθερης ενέργειας μεταξύ πολικών και άπολων ομάδων. Από την άλλη, η δεσμικές αλληλεπιδράσεις μοντελοποιήθηκαν με βάση AA προσομοιώσεις με στόχο την αναπαραγωγή της τοπικής κίνησης των ατόμων αν αυτά ανήκαν σ' ένα CG κέντρο αλληλεπίδρασης. Σαν αποτέλεσμα, τέσσερα κέντρα αλληλεπίδρασης προέκυψαν: πολικά, μη πολικά, άπολα και φορτισμένα. Κάθε μία από τις παραπάνω ομάδες χωρίζεται σε υποομάδες, που επιτρέπουν την ακριβή περιγραφή της χημικής φύσης της κεκαλυμμένης ατομιστικής περιγραφής. Στην παρούσα εργασία, τα μόρια CER NS 24:0, FFA, CHOL, IBU μοντελοποιήθηκαν με βάση την σύγχρονη βιβλιογραφία [96, 97, 98, 99, 100, 101]. Στην περίπτωση του WAT το απλό μοντέλο MARTINI χρησιμοποιήθηκε [97]. Επιπλέον, οι επιμέρους παράμετροι της μοριακής δυναμικής ήταν σύμφωνοι με το δυναμικό αλληλεπίδρασης MARTINI.

Οι παράμετροι των ατομιστικών προσομοιώσεων εφαρμόστηκαν ανάλογα με

βάση το δυναμικό αλληλεπίδρασης CHARMM, το οποίο ανήκει στην κατηγορία των εκπεφρασμένων δυναμικών κι έχει παραμετροποιηθεί για μια σειρά βιολογικών μορίων αναμεσά τους πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα, υδρογονάνθρακες και λιπίδια [64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73]. Το μοντέλο νερού που χρησιμοποιήθηκε ήταν το TIP3P [88, 85].



Εικόνα 14: Μοριακή αναπαράσταση και CG ‘χαρτογράφηση’ του CER NS 24:0, FFA, CHOL και WAT

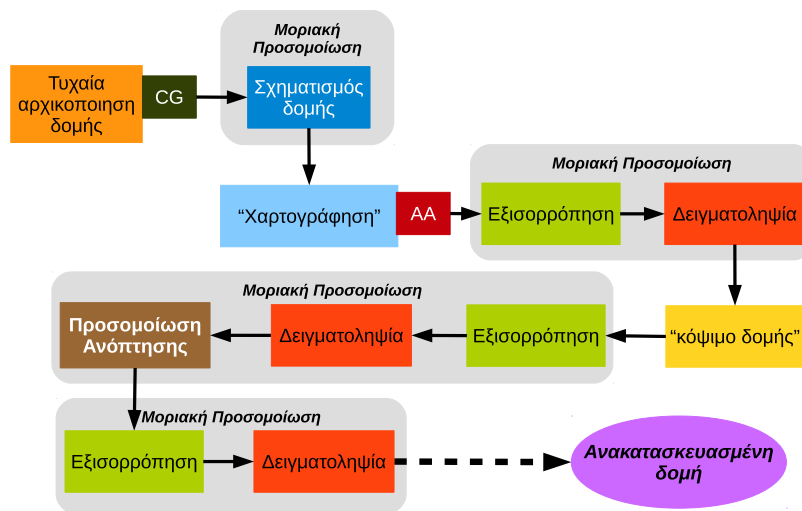
Όλες οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν βρίσκονται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III&V.

5.2.2 Ανακατασκευή δομής

Συνοπτικά, η μεθοδολογία συνίσταται στην εν σειρά χρήση δυναμικών ‘αδρών κόκκων’, *CG*, και εκπεφρασμένων ατόμων, *AA*, που συνδυάστηκαν με μια διαδικασία ‘χαρτογράφησης’ από τη μια περιγραφή στην άλλη (βλέπε εικόνα 15). Αρχικά, λιπίδια σε περιγραφή *CG* και κέντρα αλληλεπίδρασης νερού (κάθε κέντρο αλληλεπίδρασης αντιστοιχεί σε τέσσερα μόρια νερού) τοποθετούνται

σε τυχαίες θέσεις στο υπολογιστικό χωρίο. Η απλοποίηση της περιγραφής CG (βλέπε παρ. [4.4]) δημιουργεί μια λιγότερο ‘τραχιά’ υπερεπιφάνεια ενέργειας, επιτρέποντας την πιο γρήγορη εξερεύνηση όλων των ενεργειακών καταστάσεων και την επίτευξη κατάστασης ελάχιστης ενέργειας. Όμως, ο χρόνος στον οποίο το σύστημα ισορροπεί δεν είναι ο πραγματικός, καθιστώντας τα δυναμικά αυτά ακατάλληλα για την μελέτη δυναμικών ιδιοτήτων, αλλά ιδανικά για την μελέτη δομικών χαρακτηριστικών. Για να εξασφαλιστεί ότι στην αρχική δομή δεν υπάρχουν μόρια που η απόσταση μεταξύ τους προκαλεί τεραστίες ενέργειες (bad contacts), το σύστημα υποβάλλεται σε μια διαδικασία ελαχιστοποίησης της ενέργειας για 5000 κύκλους με χρήση του αλγορίθμου steepest descent. Πρακτικά, τα άτομα των μορίων με την μεγαλύτερη ενέργεια μετακινούνται κατά dr , με σεβασμό στις αποστάσεις δεσμών, τις γωνίες και την στερεοδομή που επιτάσσει το δυναμικό αλληλεπίδρασης. Στόχος της μετατόπισης είναι η ενέργεια του συστήματος συνολικά να μειωθεί μέχρι το σημείο σύγκλισης.

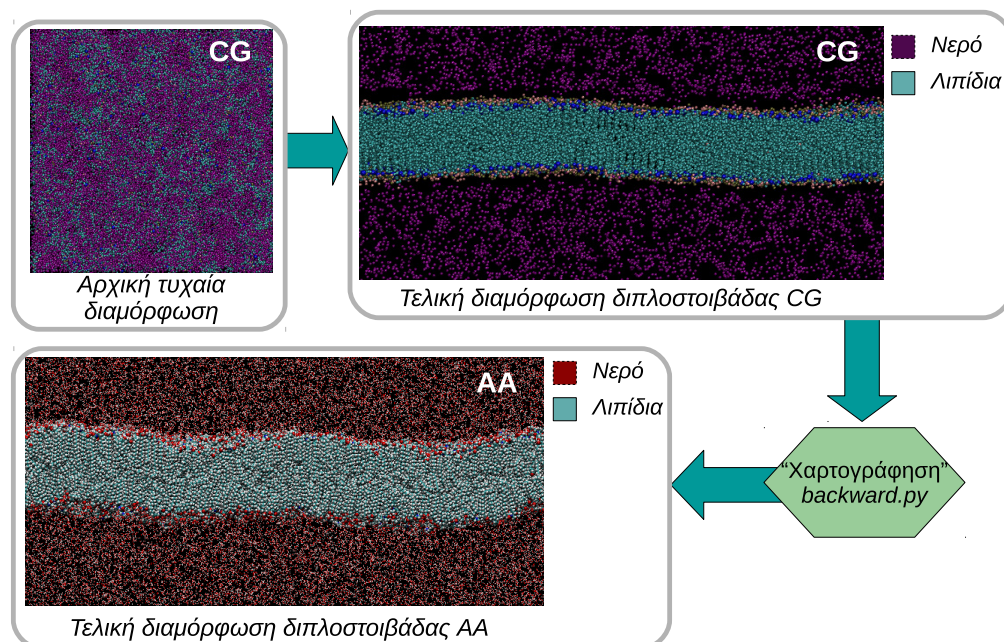
Στην συνέχεια πραγματοποιείται μοριακή προσομοίωση με χρήση του στατιστικού συνόλου NpT για $100\mu s$. Οι διαστάσεις του υπολογιστικού χωρίου αφήνεται να μεταβάλλονται ανεξάρτητα η μία από την άλλη, δίνοντας την ελευθερία ανάπτυξης της δομής σε οποιαδήποτε διάσταση.



Εικόνα 15: Μεθοδολογία ανακατασκευής της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας του SC

Η τελική *CG* δομή υποβάλλεται σε διαδικασία ‘χαρτογράφησης’ σε ατομιστική περιγραφή, προκειμένου να ανακτηθεί η χαμένη λεπτομέρεια της ανακατασκευασμένης δομής. Η ‘χαρτογράφηση’ γίνεται με την χρήση του κώδικα *backward.py* [102]. Σύμφωνα με την διαδικασία αυτή, μετά την αντιστοίχιση των κέντρων αλληλεπίδρασης σε άτομα, η δομή υποβάλλεται σε δύο κύκλους ελαχιστοποίησης της ενέργειας και τέσσερις κύκλους ισορροπίας της δομής. Η πρώτη ελαχιστοποίηση γίνεται χωρίς να υπολογίζεται στην ενέργεια του συστήματος οι μη-δεσμικές αλληλεπιδράσεις. Έτσι επιτυγχάνεται η δομή κάθε μορίου να γίνει συμβατή με το *AA* δυναμικό αλληλεπίδρασης. Ο δεύτερος κύκλος ελαχιστοποίησης γίνεται υπολογίζοντας και τις μη-δεσμικές αλληλεπιδράσεις στον όρο της ενέργειας. Στη συνέχεια πραγματοποιούνται τέσσερις κύκλοι εξισορρόπησης της δομής 500 βημάτων με αυξανόμενο χρονικό βήμα 0.2, 0.5 1.0 και 2.0 *fs* αντίστοιχα. Οι δομές που προέκυψαν με την παραπάνω μεθοδολογία δεν ήταν πάντα τέλειες διπλοστοιβάδες με στρώμα νερού εκατέρωθεν, αντίθετα πολλές έμοιαζαν με δομή ‘σφουγγάρι’, γεγονός που

έχει παρατηρηθεί και από άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία [103]. Στις περιπτώσεις αυτές, το μεγαλύτερο μέρος της δομής που αποτελούσε μια επίπεδη διπλοστοιβάδα, ‘κοβότανε’ για περαιτέρω επεξεργασία.



Εικόνα 16: Αρχικές και τελικές καταστάσεις σύστασης 1:1:1 με χρήση της τεχνικής ανακατασκευής της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας. Με τον όρο ‘τελική’ διαμόρφωση, νοείται η διαμόρφωση μετά από σειρά προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής (βλέπε παρ[15]).

Για να εξασφαλιστεί ότι η δομή δεν είναι εγκλωβισμένη σε κάποια μετασταθής κατάσταση ισορροπίας πραγματοποιείται προσομοίωση μοριακής δυναμικής παράλληλα με ένα πρόγραμμα πρόγραμμα προσομοίωσης ανόπτωσης. δηλαδή ένα πρόγραμμα θέρμανσης και ψύξης της δομής. Στην συγκεκριμένη εργασία, η θερμοκρασία από τους $300K$ αυξήθηκε βαθμιαία μέχρι τους $360K$ και συνέχεια ψύχθηκε πίσω στους $300K$, σε ένα πρόγραμμα προσομοίωσης ανόπτωσης που διήρκεσε $6ns$.

Στη τελική ανακατασκευασμένη λιπιδιακή φάση πραγματοποιήθηκαν μελέτες

με κλασικές τεχνικές μοριακής δυναμικής, αλλά και πιο προχωρημένες όπως θα δούμε παρακάτω (βλέπε παρ. [4.7.1]).

5.2.3 Μέτρηση ιδιοτήτων δομής

Η παραπάνω τεχνική, εφαρμόστηκε για δύο συστάσεις λιπιδίων 1:0:0 και 1:1:1 των CER NS 24:0, FFA C24, CHOL αντίστοιχα. Το αρχικό υπολογιστικό χωρίο αποτελείτο από 3072 λιπίδια και μόρια νερού (αναλογία 40:1 λιπιδίων, νερού) για θερμοκρασία 300K, πίεση 1atm. Η δομές που προέκυψαν συγκρίθηκαν με δομές που οι αρχικές θέσεις των λιπιδιακών μορίων ήταν a-priori γνωστές και σχημάτιζαν ένα περιοδικό επίπεδο με κατάλληλα προσανατολισμένες υδρόφιλες/υδρόφοβες ομάδες [104, 91, 94]. Πιο συγκεκριμένα, κάθε στοιβάδα κατασκευάστηκε με τοποθέτηση λιπιδίων στο κέντρο των κελιών ενός ορθοκανονικού καρτεσιανού πλέγματος, με τυχαία γωνία στρέψης των λιπιδιακών αλυσίδων, και τυχαία επιφανειακή κατανομή στην περίπτωση της σύστασης 1:1:1. Οι δομές που παρήχθησαν είτε με την μέθοδο αυτή, είτε με την μεθοδολογία αυτο-οργάνωσης αφέθηκαν να ισορροπήσουν για 10ns στους 300K και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία για 50ns χρόνου προσομοίωσης.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης των δομών με τη χρήση δεικτών, όπως η κατανομή πυκνότητας, το πάχος της διπλοστοιβάδας, η επιφάνεια ανά λιπίδιο, η τακτικότητα των αλυσίδων και η επιφανειακή διαμόρφωση των λιπιδίων. Σημειώνεται ότι παρακάτω, τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας θα συμβολίζονται με τα γράμματα SA (Self-assemble), ενώ για τις υπόλοιπες δομές θα χρησιμοποιηθεί ο συμβολισμός PC (Pre-constructed).

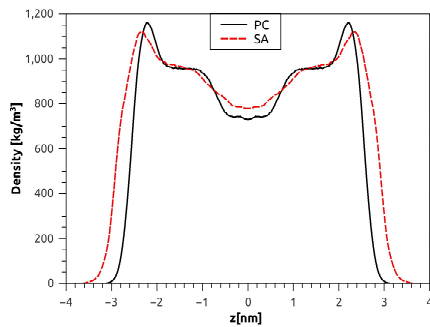
5.2.3.1 Κατανομή πυκνότητας - Πάχος διπλοστοιβάδας - Επιφάνεια ανά Λιπίδιο

Στις διπλοστοιβάδες που κατασκευάστηκαν, μετρήθηκε η κατανομή της πυκνότητας των λιπιδίων και του νερού κατά μήκος του κάθετου στην επιφάνεια της μεμβράνης, διανύσματος. Το μέγεθος αυτό δίνει πληροφορίες για την μορφή της εσωτερικής δομής της διπλοστοιβάδας, καθώς διακριτές περιοχές υψηλότερης και χαμηλότερης πυκνότητας δηλώνουν διαφορετική διαμόρφωση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι βιολογικές μεμβράνες είναι σκληρές κι αδιαπέραστες αλλά ταυτόχρονα ελαστικές. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα από ένα μέγεθος και πάνω, η διπλοστοιβάδα να έχει μορφή κυματισμού (βλέπε εικόνα 16). Προκειμένου οι περιοχές αυτές να είναι εμφανείς, δηλαδή να μην υπάρχει 'θόρυβος' στη μέτρηση, επιλέχθηκαν μικρότερες περιοχές των λιπιδίων, για να υπολογιστεί η κατανομή πυκνότητας. Τα αποτελέσματα των υπολογισμών παρουσιάζονται στα διαγράμματα της εικόνας 17.

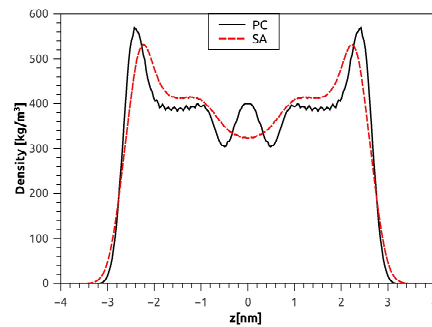
Η κατανομή της σύστασης 1:0:0 φαίνεται στο διάγραμμα 17α'. Στο διάγραμμα ξεχωρίζουν τρεις περιοχές: μια έντονη κορυφή που ανταποκρίνεται στα πολικά κεφάλια του κεραμιδίου, μια ευθεία γραμμή που αποτελεί την κρυσταλλική περιοχή των αλυσίδων, και τέλος μια περιοχή χαμηλότερης συγκέντρωσης ανάλογης με αυτή υγρών υδρογονανθράκων (800 kg/m^3). Πιο συγκεκριμένα, η PC δομή παρουσιάζει μια έντονη κορυφή περίπου στα 2.5 nm εκατέρωθεν από τον κέντρο της διπλοστοιβάδας, δίνοντας της ένδειξη ότι τα πολικά κεφάλια των λιπιδίων βρίσκονται περίπου στο ίδιο επίπεδο.

Από την άλλη, η κατανομή πυκνότητας για το SA είναι ποιοτικά ίδια, αλλά με λιγότερο έντονες της τρεις περιοχές που αναφέρθηκαν παραπάνω. Μάλιστα η

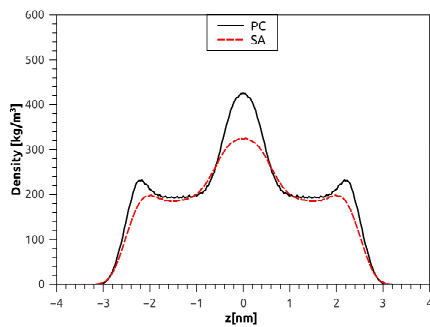
περιοχή των πολικών κεφαλιών εμφανίζεται πιο πεπλατυσμένη, με την κορυφή των κεφαλιών να βρίσκεται κοντά στο $2.75nm$. Η διαφορά αυτή των δύο δομών υποδηλώνει μικρότερο και μεγαλύτερο πάχος διπλοστοιβάδας αντίστοιχα, όπως θα δούμε παρακάτω.



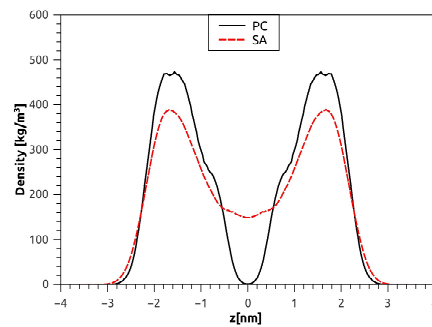
(α') CER NS 24:0 - σύσταση 1:0:0



(β') CER NS 24:0 - σύσταση 1:1:1



(γ') FFA - σύσταση 1:1:1



(δ') CHOL - σύσταση 1:1:1

Εικόνα 17: Κατανομή πυκνότητας διπλοστοιβάδας

Τα αποτελέσματα της σύστασης 1:1:1 παρουσιάζονται στα διαγράμματα 17β', 17γ' και 17δ', για το CER NS 24:0, FFA και την CHOL αντίστοιχα. Για τα λιπίδια CER NS 24:0 και FFA οι δομές PC και SA παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά. Διαφορές παρουσιάζει το διάγραμμα 17γ' όπου στη δομή SA απουσιάζει περιοχή συγκέντρωσης της μάζας των πολικών κεφαλιών. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την πιο ομοιόμορφη κατανομή της πυκνότητας σε όλο το μήκος του άξονα z , δηλαδή τα FFA δεν βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο

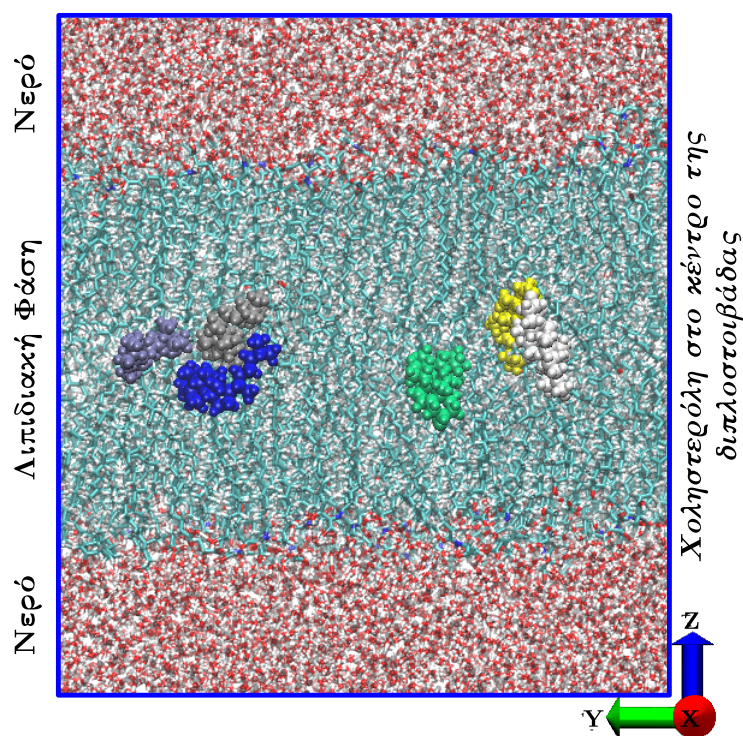
δο, γεγονός που έχει επίδραση στις δυναμικές ιδιότητες μεταφορές, όπως θα φανεί παρακάτω. Επιπρόσθετα, διαφορά παρουσιάζει και η πυκνότητα στο κέντρο της διπλοστοιβάδας, δηλαδή κοντά στο μηδέν του άξονα. Συγκεκριμένα, στη δομή PC η πυκνότητα του CER NS 24:0 και FFA ανεβαίνει, γεγονός που έχει παρατηρηθεί και από άλλες μελέτες [105] και είναι ανοιχτό σε ερμηνεία. Όπως θα φανεί παρακάτω, τα λιπίδια της δομής PC επιφανειακά είναι σχεδόν ισοτροπικά κατανεμημένα, παρουσιάζουν συνολικά μεγαλύτερο βαθμό οργάνωσης και μικρότερη γωνία ως προς την επιφάνεια (σχεδόν παράλληλες αλυσίδες με τον άξονα z). Ο μεγαλύτερος βαθμός οργάνωσης της δομής οδηγεί τις αλυσίδες των CER είτε να αποκτούν κάποιου είδους δομής στο κέντρο της διπλοστοιβάδας, είτε οι στοιβάδες να έρχονται αρκετά κοντά με αποτέλεσμα την αύξηση της πυκνότητας στο διάγραμμα 17β'.

Επιπλέον, ενδιαφέρον παρουσιάζει το διάγραμμα 17δ' που αφορά την CHOL. Ενώ και οι δύο δομές παρουσιάζουν κορυφές εκατέρωθεν του κέντρου της διπλοστοιβάδας, δηλαδή στις δύο στοιβάδες, η πυκνότητα της CHOL μηδενίζεται για τη δομή PC συγκριτικά με αυτή της δομής SA, όπου η πυκνότητα απλά μειώνεται φτάνοντας σε ένα ελάχιστο. Η παρουσία CHOL στο κέντρο της δομής, μπορεί να ευθύνεται και για την απουσία υψηλής πυκνότητας στο κέντρο της διπλοστοιβάδας στη δομή SA. Σε πειράματα *in vitro* υπάρχουν ενδείξεις [106, 107, 108, 109, 110, 111] ότι μόρια CHOL βρίσκονται ανάμεσα στις δύο στοιβάδες, διαμορφούμενα παράλληλα με την επιφάνεια που σχηματίζεται από τα πολικά κεφάλια, όπως φαίνεται στην εικόνα 18. Η παρουσία CHOL ανάμεσα στο κέντρο της διπλοστοιβάδας, είναι μέρος της διεργασίας 'ανταλλαγής' ('flip-flop') μορίων CHOL μεταξύ των στοιβάδων. Στη δομή SA βρίσκεται ένα ποσοστό 10% της CHOL. Σύγχρονες υπολογιστικές μελέτες με χρήση AA δυναμικών αλληλεπίδρασης σε δομές παρόμοιες με την

PC [110, 111] έχουν δείξει ότι ο χρόνος που χρειάζεται ένα μόριο CHOL να περάσει από το ένα στρώμα λιπιδίων στο άλλο είναι πάνω από $1\mu s$, χρόνος αρκετά μεγάλος για τα δεδομένα της μοριακής προσομοίωσης. Επιπλέον, οι ίδιες εργασίες σχολιάζουν το γεγονός ότι η διεργασία είναι πιο αργή (μικρότερη τιμή διαπερατότητας) σε σχέση με πειραματικές τιμές. Το γεγονός αυτό είναι μια ένδειξη ότι η δομή PC δεν αναπαράγει ορθά τις ιδιότητες μεταφοράς και πιθανώς, χρειάζεται μεγάλο υπολογιστικό χρόνο, όχι μόνο, για να βρεθεί χοληστερόλη στο κέντρο της διπλοστοιβάδας, αλλά για να βρεθεί στη διαμόρφωση ελάχιστη ενέργειας. Η διαφορετική μορφή των καμπυλών της σύστασης 1:1:1 για τις δύο δομές, αν και δε φαίνεται σημαντική, έχει επίδραση στις ιδιότητες μεταφοράς, όπως θα γίνει φανερό παρακάτω (βλέπε [5.3]).

Πίνακας 3: Σύγκριση των χαρακτηριστικών δομής για τις διαμορφώσεις PC και SA

	PC	SA	PC	SA	Μονάδες
APL	0.404	0.436	0.322	0.347	nm^2
BLT	5.43	5.63	5.20	5.13	nm
VPL	2.19	2.45	1.67	1.78	nm^3
Συστάσεις	1:0:0		1:1:1		



Εικόνα 18: Φωτογραφία από *AA* μοριακή προσομοίωση όπου φαίνονται μόρια CHOL ανάμεσα στη διπλοστοιβάδα. Η απεικόνιση αφορά την δομή SA για τη σύσταση 1:1:1

Οι τιμές του πάχους της διπλοστοιβάδας (Bilayer Thickness (BLT)) και της επιφάνειας που καταλαμβάνει κάθε λιπίδιο (Area per Lipid (APL)) παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Οι δομικές ιδιότητες APL και του BLT υπολογίστηκαν όπως και παραπάνω (βλέπε παρ.[5.1.2.1]). Οι τιμές τους δεν μπορούν μονοσήμαντα να δώσουν κάποιο στοιχείο για την δομή της μεμβράνης, παρά

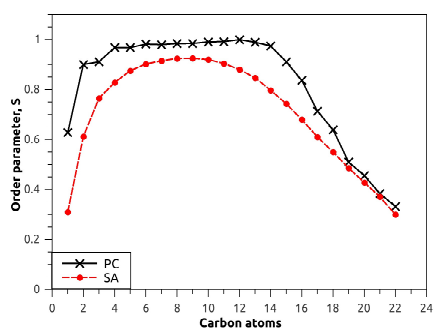
συνδυαστικά, καθώς δομικά στοιχεία όπως η κλίση των αλυσίδων σε σχέση με την επιφάνεια της διπλοστοιβάδας επηρεάζουν την τιμή τους. Όπως φάνηκε και στα διαγράμματα κατανομής πυκνότητας, για τη σύσταση 1:0:0 οι τιμές του BLT και APL είναι μεγαλύτερες για τη δομή SA, ενώ το μέγεθος της κρυσταλλικής περιοχής (βλέπε διάγραμμα 17α') είναι περίπου ίδιο. Ο συνδυασμός των δύο μεγεθών, φαίνεται στον όγκο που καταλαμβάνει κάθε λιπίδιο (VPL).

Στην περίπτωση της σύστασης 1:1:1, τα λιπίδια και των δύο διαμορφώσεων καταλαμβάνουν μικρότερο χώρο σε σχέση με την σύσταση 1:0:0, δηλαδή η παρουσία διαφορετικών ειδών λιπιδίων επιτρέπει την πιο πυκνή τοποθέτηση μορίων χωρικά. Τα μόρια του CER, FFA και CHOL έχουν διαφορετικό όγκο και ύψος, με αποτέλεσμα τα μεγαλύτερα, φαινομενικά, κενά μεταξύ των CER στη σύσταση 1:0:0 να συμπληρώνονται από μικρότερα λιπίδια, δηλαδή τα FFA και CHOL.

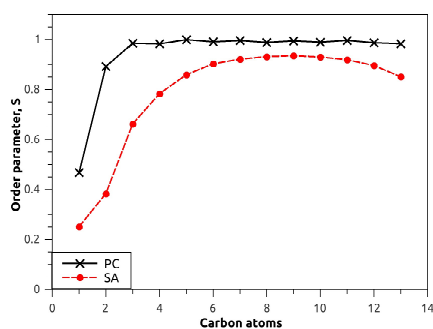
Από την άλλη πλευρά, η σύγκριση μεταξύ των δομών φανερώνει μια πολύ διαφορετική διαμόρφωση, όπως και στην περίπτωση της κατανομής της πυκνότητας, με τα λιπίδια να καταλαμβάνουν μικρότερη επιφάνεια και να έχουν μεγαλύτερο πάχος διπλοστοιβάδας, όσον αφορά την περίπτωση της PC. Αυτό επιβεβαιώνεται κι από άλλες δομικές ιδιότητες στη συνέχεια (βλέπε παρ. [5.2.3.2]), ενώ η δυναμική συμπεριφορά της είναι αντιδιαμετρική σε σχέση με εκείνη της δομής SA (βλέπε παρ. [4.7.1]).

5.2.3.2 Παράμετρος τακτικότητας αλυσίδων

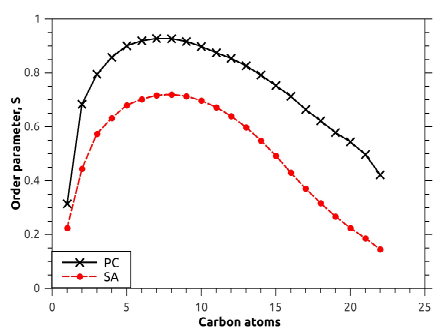
Προκειμένου να μετρηθεί η τακτικότητα των αλυσίδων και να δοθεί μια πιο ξεκάθαρη εικόνα για την διαμόρφωση των δομών που μελετούνται, γίνεται χρήση της παραμέτρου οργάνωσης, **S** (βλέπε παρ.[5.1.2.2]). Τα διαγράμματα της εικόνας 19 δείχνουν τα αποτελέσματα του παραπάνω υπολογισμού. Το κομμάτι της αλυσίδας που παρατηρείται η μεγαλύτερη τακτικότητα, χρησιμοποιήθηκε παρακάτω για τον υπολογισμό της συνάρτησης σφαιρικής κατανομής. Στην περίπτωση της δομής SA και σύστασης 1:1:1, τα μόρια της CHOL που βρίσκονται ανάμεσα στην διπλοστοιβάδα δεν λαμβάνονται υπόψιν (βλέπε παρ. [5.2.3.3]).



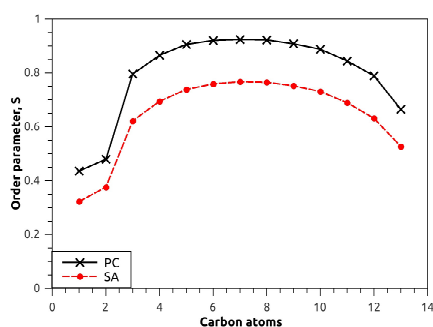
(α') 1:0:0 σύσταση - αλυσίδα *acyl* του CER NS 24:0



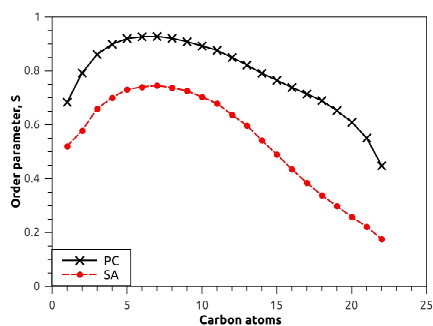
(β') 1:0:0 σύσταση - αλυσίδα *sphingosine* του CER NS 24:0



(γ') 1:1:1 σύσταση - αλυσίδα *acyl* του CER NS 24:0



(δ') 1:1:1 σύσταση - αλυσίδα *sphingosine* του CER NS 24:0



(ε') 1:1:1 σύσταση - αλυσίδα του FFA

Εικόνα 19: Διαγράμματα της παραμέτρου τακτικότητας **S** για τις δομές PC και SA

Και στις δύο συστάσεις, ένα μεγάλος μέρος της ανθρακικής αλυσίδας σχηματίζει μια δομή οργανωμένη σαν κίονας, και αποτελεί την κρυσταλλική περιοχή που εμφανίζεται στην κατανομή της πυκνότητας (βλέπε παρ. [5.2.3.1]), ειδι-

Πίνακας 4: Αποτέλεσμα υπολογισμού γωνιών για της δομές PC και SA

	PC	SA	PC	SA	Μονάδες
$\theta_{\alpha\lambda\upsilon\sigma\iota\delta\alpha\varsigma}$	21.97	20.74	10.47	19.81	μοίρες
Συστάσεις	1:0:0		1:1:1		

κότερα στην περίπτωση του CER NS 24:0. Η περιοχή αυτή εκτείνεται από τον 3° – 4° άνθρακα μέχρι περίπου τον 15°. Συστηματικά, η δομή SA παρουσιάζει μικρότερες τιμές **S**, περιγράφοντας μια διαμόρφωση όπου οι άνθρακες κινούνται πιο ελεύθερα γύρω από τον αλιφατικό δεσμό. Αυτό έρχεται να συμπληρώσει την εικόνα που δίνουν οι τιμές των παραμέτρων APL, BLT και VPL, όπου τα λιπίδια της δομής SA καταλαμβάνουν περισσότερο χώρο.

Ο πίνακας 4 δίνει της τιμές για την γωνία $\theta_{\alpha\lambda\upsilon\sigma\iota\delta\alpha\varsigma}$, την μέση γωνία της ανθρακικής αλυσίδας των λιπιδίων, με το κάθετο διάνυσμα στο επίπεδο της επιφάνειας της διπλοστοιβάδας. Όσον αφορά τη δομή PC της σύστασης 1:0:0, οι αλυσίδες των CER NS 24:0 έχουν περίπου την ίδια κλίση σε σχέση με την δομή SA, υποδεικνύοντας παρόμοια διαμόρφωση στο επίπεδο της επιφάνειας της διπλοστοιβάδας. Η ομοιότητα των διαμορφώσεων γίνεται φανερή με την συνάρτηση ακτινικής κατανομής (βλέπε παρ. [5.2.3.3]).

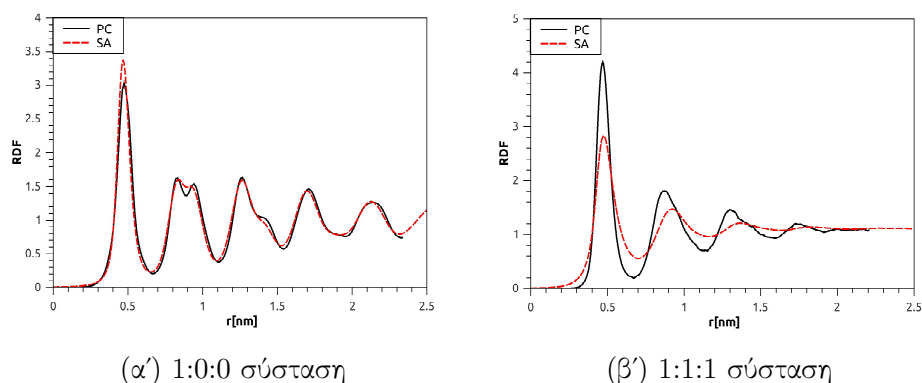
Η γωνία της SA είναι περίπου ίδια και για τις δύο συστάσεις (20°), ένα δεδομένο που καταδεικνύει την συστηματικότητα του δυναμικού αλληλεπίδρασης. Στην περίπτωση της δομής SA τα μόρια αφήνονται να διαμορφωθούν χωρίς να υπεισέρχεται κάποια παραδοχή, παρά μόνο η παραμετροποίηση του δυναμικού αλληλεπίδρασης. Όπως θα δούμε παρακάτω (βλέπε παρ. [5.2.3.4]), η κατανομή των λιπιδίων σε συστάδες όμοιων ειδών, επιτρέπει στις αλυσίδες να έχουν την ίδια κλίση ανεξάρτητα σύστασης. Η κοινή αυτή διαμόρφωση των δύο συστάσεων για τη δομή SA, έχει σημαντική επίδραση στη λειτουργία

εκλεκτικής διείσδυσης μορίων που επιτελεί η λιπιδιακή φάση του SC.

Από την άλλη, στη δομή PC, η γωνία διαμορφώνεται στις 10.5° για τη σύσταση 1:1:1. Η διαφορά αυτή είναι μεγάλη, προοικονομώντας ότι η τοποθέτηση των διαφορετικών ειδών λιπιδίων στο χώρο δεν είναι ίδια συγκριτικά με τη δομή SA. Όπως θα δειχθεί παρακάτω, η επιφανειακή κατανομή των λιπιδίων της δομής PC είναι σχεδόν ισότροπη. Αυτό δημιουργεί μια δομή όπου τα FFA παίζουν τον ρόλο πασάλου στις αλυσίδες του CER, κάνοντας πιο κάθετες τις αλυσίδες στην επιφάνεια της μεμβράνης, αυξάνοντας, έτσι, το πάχος της διπλοστοιβάδας, ενώ παράλληλα μειώνουν την επιφάνεια που καταλαμβάνει κάθε λιπίδιο.

5.2.3.3 Διαμόρφωση αλυσίδων στο επίπεδο

Ο τρόπος που διατάσσονται οι αλυσίδες στο επίπεδο (lateral packing) είναι μια σημαντική παράμετρος για την μελέτη βιολογικών μεμβρανών και θεωρείται ότι παίζει ρόλο στην λειτουργία φραγμού του SC (βλέπε παρ. [5]). Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι για θερμοκρασίες κάτω των $360K$ οι διπλοστοιβάδες κεραμιδίου αποκτούν μια επίπεδη διαμόρφωση εξαγώνου και/ή ορθορομβική, ενώ για θερμοκρασίες μεγαλύτερες η δομή διαλύεται [112]. Για το σύστημα καθαρού CER NS 24:0 μελετήθηκε η επίπεδη διαμόρφωση των αλυσίδων (βλέπε παρ.[13]) με την χρήση της συνάρτησης ακτινικής κατανομής (Radial Distribution Function (RDF)), όπου παρατηρήθηκε εξαγωνική διαμόρφωση [94, 95]. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιείται με τον ίδιο τρόπο η RDF προκειμένου να μελετηθεί η επίπεδη διαμόρφωση των δομών PC και SA. Η εικόνα 20 παρουσιάζει τις καμπύλες για τις δομές PC και SA και για τις συστάσεις 1:0:0 και 1:1:1.



Εικόνα 20: Αποτελέσματα συνάρτησης ακτινικής κατανομής για τις αλυσίδες των λιπιδίων

Για την περίπτωση της σύστασης 1:0:0 και οι δύο δομές παρουσιάζουν την ίδια κρυσταλλική δομή, κάτι που υποδεικνύει παρόμοια διαμόρφωση του οργανωμένου μέρους της αλυσίδας των λιπιδίων της PC και SA στο επίπεδο. Το αποτέλεσμα αυτό είναι μια ένδειξη ότι η μεθοδολογία που έχει αναπτυχθεί μπορεί να δώσει δομές υψηλής οργάνωσης. Προκειμένου να διαπιστωθεί το είδος οργάνωσης, τα σημεία των κορυφών βρέθηκαν με χρήση πολλαπλών καμπυλών Gauss (multiGaussian fitting). Τα αποτελέσματα του υπολογισμού των κορυφών παρουσιάζονται στον πίνακα 5. Η τιμή του d είναι η τιμή που συγκλίνουν οι κορυφές σε σχέση με κάποια γεωμετρική απεικόνιση (βλέπε εικόνα 21) και στις περιπτώσεις που ήταν εφικτό να υπολογιστεί το σημείο, υποδηλώνει εξαγωνική δομή.



Εικόνα 21: Γεωμετρική επεξήγηση της απόστασης d

Πίνακας 5: Αποτέλεσμα μέτρησης κορυφών από τα διαγράμματα RDF για της δομές PC και SA

	PC	SA	PC	SA	Μονάδες
Κορυφή 1	0.478	0.468	0.473	-	nm
Κορυφή 2	0.816	0.887	0.850	-	nm
Κορυφή 3	0.957	0.876	0.968	-	nm
Κορυφή 4	1.255	1.265	-	-	nm
Κορυφή 5	1.398	1.426	1.325	-	nm
d_c	0.474 ± 0.005	0.475 ± 0.010	0.473 ± 0.010	-	nm
Συστάσεις	1:0:0		1:1:1		

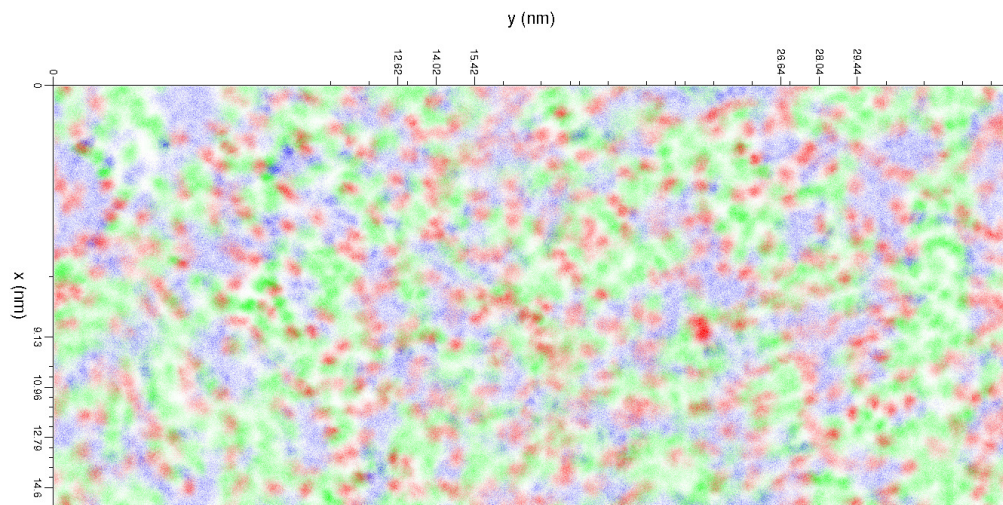
Το διάγραμμα 20β' αφορά την σύσταση 1:1:1 του μίγματος των λιπιδίων. Ιδανικά, τα αποτελέσματα της σύστασης 1:1:1 θα έπρεπε να έχουν ισχυρή συσχέτιση, όπως στη σύσταση 1:0:0. Όμως, το διαφορετικό αποτέλεσμα εγείρει ερωτήματα για τον αν η αρχική διαμόρφωση επηρεάζει ισχυρά την τελική δομή και άρα τις ιδιότητες που μελετάμε. Είτε, λοιπόν, η δομή PC έχει εγκλωβιστεί σε δομή υψηλότερης οργάνωσης, είτε η δομή SA δεν μπορεί να αναπαράγει δομές με μεγάλο βαθμό οργάνωσης. Μια μονοσήμαντη απάντηση δεν είναι εύκολο να δοθεί και να εξηγήσει πλήρως τι συμβαίνει, όμως η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε, αποδείχθηκε ότι μπορεί να αναπαράγει κρυσταλλικές δομές (βλέπε διάγραμμα 20α'). Επομένως, είναι πιθανό η δομή PC να έχει κάποιο είδος 'μνήμης' για τις αρχικές θέσεις που τοποθετούνται τα λιπίδια, οδηγώντας σε μεμβράνη με άλλη διαμόρφωση και άλλες λειτουργικές ιδιότητες (βλέπε παρ. [5.3]).

5.2.3.4 Μέση επιφανειακή πυκνότητα λιπιδίων

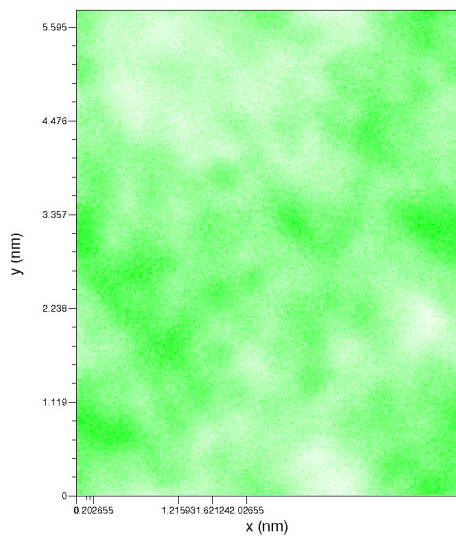
Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, στην κατασκευή της διπλοστοιβάδας εξ' αρχής υπεισέρχονται παραδοχές που πιθανώς η διαθέσιμη υπολογιστική ισχύ και ο χρόνος προσομοίωσης να μην μπορέσουν να παράξουν μια κατάσταση

ελάχιστης ενέργειας, αλλά μια μετασταθή κατάσταση ισορροπίας. Τα αποτελέσματα των γωνιών παραπάνω (βλέπε παρ. [5.2.3.2]) δίνουν μια ένδειξη προς αυτή την κατεύθυνση. Στις λιπιδιακές διπλοστοιβάδες, μεγάλη σημασία για τις ιδιότητες (θερμοδυναμικές και μεταφοράς) παίζει η επιφανειακή κατανομή των λιπιδίων και οι σχηματισμοί τους οποίους δημιουργούν. Η απεικόνιση της μέσης επιφανειακής πυκνότητας, δίνει μια εικόνα για το αν τα λιπίδια προτιμούν να δημιουργούν συστάδες με ίδια ή διαφορετικά είδη και κατά πόσο ευμετάβλητη είναι η δομή την οποία μελετάμε. Τα αποτελέσματα για τις δομές SA και PC παρουσιάζονται στην εικόνα 22. Η απεικόνιση 22α' δείχνει περιοχές όπου κυριαρχούν μόνο CER NS 24:0 (πράσινο χρώμα), μικρότερες συστάδες FFA (μπλε χρώμα) και διάσπαρτα ανάμεσά τους μόρια CHOL (κόκκινο χρώμα). Η μεγαλύτερη επιφάνεια που καταλαμβάνεται από τα CER NS 24:0 οφείλεται στις δύο αλυσίδες που το απαρτίζουν και άρα οι πράσινες περιοχές δείχνουν μεγαλύτερες. Γενικότερα, το μίγμα λιπιδίων παρουσιάζει συμπεριφορά μη ιδανικής ανάμιξης, όπου οι αλληλεπιδράσεις των ίδιων ειδών λιπιδίων, εκτός της CHOL, είναι πιο ισχυρές με αποτέλεσμα να δημιουργούνται διακριτές περιοχές. Αντίθετα, η CHOL είναι ισότροπα κατανεμημένη στην επιφάνεια, παίζοντας τον ρόλο 'γέφυρας' μεταξύ των περιοχών CER NS 24:0 και FFA.

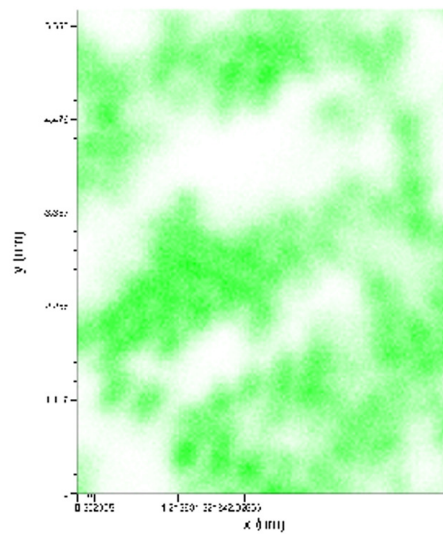
Όπως αναφέρθηκε παραπάνω (βλέπε παρ. [5.2.3.3]), υπάρχουν ενδείξεις ότι η δομή PC για την σύσταση 1:1:1, διαθέτει κάποιο είδος 'μνήμης' των αρχικών θέσεων των λιπιδίων, γεγονός που επηρεάζει τις ιδιότητες της μεμβράνης. Η απεικόνιση 22β' αφορά την δομή PC και συνηγορεί στην υπόθεση αυτή. Σημειώνεται ότι στην απεικόνιση παρουσιάζεται μόνο το CER NS 24:0 για την σύσταση 1:1:1. Εκ πρώτης η εικόνα δεν παρουσιάζει περιοχές και αλλά μια σχεδόν ισότροπική κατανομή των λιπιδίων. Πιθανώς, το γεγονός



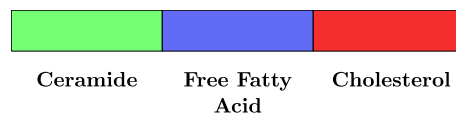
(α') SA δομή



(β') PC δομή - Απεικόνιση CER NS 24:0



(γ') Μέρος της SA δομή - Απεικόνιση CER NS 24:0



Εικόνα 22: Μέση επιφανειακή πυκνότητα λιπιδίων σύστασης 1:1:1

αυτό οφείλεται στην ‘παγίδευση’ της δομής σε κάποια μετασταθής κατάσταση ισορροπίας, που προκαλεί μεταβολές των λιπιδίων χωρίς φανερές αλλαγές στην ενέργεια, η οποία έχει συγκλίνει. Η όποια αλλαγή σε άλλη διαμόρφωση θα προκαλέσει απότομη αλλαγή της ενέργειας (αλλαγή φάσης) σε χρόνο που δεν μπορεί να προβλεφθεί και ίσως να μην μπορεί να παρατηρηθεί με την διαθέσιμη υπολογιστική ισχύ. Σημαντικό ρόλο στην αργή δυναμική του συστήματος, παίζουν και οι δεσμοί υδρογόνου που κάνουν τα πολικά κεφάλια μεταξύ τους, δημιουργώντας ένα πλέγμα που σταθεροποιεί την μεμβράνη. Η ενέργεια που χρειάζεται για να σπάσουν οι δεσμοί υδρογόνου και να αλλάξει έτσι η δομή είναι περίπου 5Kcal/mol για την περίπτωση των $-OH$, ενέργεια αρκετά μεγάλη για τις συνθήκες θερμοκρασίας που βρισκόμαστε (300K) ή συνθήκες που η διπλοστοιβάδα παραμένει σταθερή. Σε υψηλές θερμοκρασίες η διπλοστοιβάδα διαλύεται και όποια δομή προκύψει μετά είναι παρόμοια με εκείνη της μεθοδολογίας που αναπτύχθηκε στην παρούσα διατριβή (βλέπε παρ. [15]), αφού μιλάμε πλέον για αυθόρμητη αυτοργάνωση των λιπιδίων. Ακόμη και αυτή η προσέγγιση απαιτεί τεράστια υπολογιστική ισχύ.

5.3 Μελέτη Ιδιοτήτων Μεταφοράς

Στις μέρες μας, η υπολογιστική ισχύς έχει αυξηθεί και συνεχίζει να αυξάνεται, όμως ταυτόχρονα έχει αυξηθεί και η πολυπλοκότητα και το μέγεθος των συστημάτων που μελετώνται, με στόχο να αντανακλούν το φυσικό σύστημα σε μεγαλύτερο βαθμό. Συγκεκριμένα, στη μοριακή δυναμική ακόμη και σήμερα, δυναμικά φαινόμενα και διεργασίες είναι δύσκολο να μελετηθούν σε αντιπροσωπευτικά συστήματα, καθώς απαιτούνται μεγάλοι χρόνοι προσομοίωσης προκειμένου να υπάρχει ικανό στατιστικό δείγμα για να υπολογιστούν

οι ιδιότητες ενδιαφέροντος. Υπάρχουν μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν με στόχο να προσπελάσουν αυτόν τον περιορισμό, όπως ο τυχαίος περίπατος (random walk) [113], η μέθοδος διακύμανσης της ελεύθερης ενέργειας (Free Energy Perturbation (FEP)) [114] κ.α. Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιείται η μέθοδος δειγματοληψίας ομπρέλας (Umbrella Sampling), η οποία είναι μια προχωρημένη τεχνική της μοριακή δυναμικής για εκτός ισορροπίας καταστάσεις και μπορεί να δώσει στοιχεία για όλη την δυναμική της διεργασίας που μελετάται. Στην συνέχεια, περιγράφεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση.

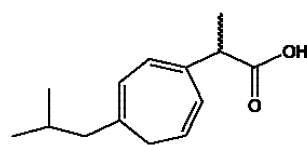
5.3.1 Μέτρηση ιδιοτήτων μεταφοράς

Στη ανάλυση των δομικών ιδιοτήτων για τις διαμορφώσεις PC και SA, έγινε φανερό ότι διαφέρουν σε μια σειρά από παραμέτρους που πιθανότατα να επηρεάζουν τις ιδιότητες μεταφοράς της λιπιδιακής μεμβράνης και κατ' επέκταση την λειτουργία της ως φραγμός και φίλτρο σε μόρια που τη διαπερνούν εκλεκτικά. Για την μελέτη ιδιοτήτων μεταφοράς έγινε χρήση της προχωρημένης τεχνικής μοριακής δυναμικής UmS για να υπολογιστούν παράμετροι όπως το Δυναμικό της μέση δύναμης, η Διάχυση και η Διαπερατότητα.

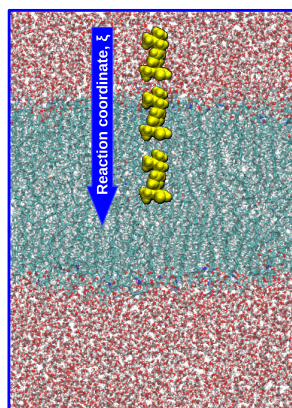
Προκειμένου να μελετηθεί πώς επηρεάζονται οι δυναμικές παράμετροι της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας του SC, χρησιμοποιήθηκε το μόριο ibuprofen (IBU) (εικόνα 23α'). Το ibuprofen είναι δραστική ουσία με αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετική και αναλγητική δράση, ευρέως χρησιμοποιούμενο με τη χορήγηση του να γίνεται είτε με κατάποση, είτε ενδοφλέβια ή διαδερμικά. Παρ' όλα τα θετικά χαρακτηριστικά που έχει για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων παθήσεων, σε μεγάλες δόσεις έχει παρενέργειες, όπως η πρόκληση εξανθήματος, η γαστρι-

κή αιμορραγία, αντενδείκνυται σε ασθενείς με πρόβλημα στη καρδιά, τα νεφρά και το συκώτι, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί επιδείνωση των κρίσεων άσθματος σε πάσχοντες. Η απλότητα του μορίου, η ποικιλία χρήγής του, αλλά και οι παρενέργειες που ενδεχομένως να έχει, το καθιστούν ένα από τα κύρια φαρμακευτικά μόρια προς μελέτη, για συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών. Όπως έχει αναφερθεί (βλέπε παρ. [5]) η λιπιδιακή φάση του SC είναι το βήμα ελέγχου της ταχύτητας εισχώρησης της δραστικής ουσίας στον οργανισμό και η μελέτη του συστήματος υπολογιστικά έχει άμεση εφαρμογή στην φαρμακοβιομηχανία.

5.3.1.1 Δυναμικό μέσης δύναμης - Διάχυση - Διαπερατότητα



(α) Μοριακή απεικόνιση ibuprofen



(β') Αναπαράσταση δημιουργίας 'παρθύρων' για την πραγματοποίηση προσομοίωσης UmS

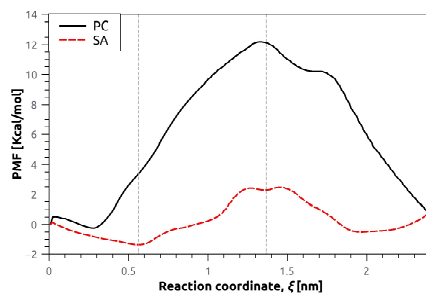
Εικόνα 23: Περιγραφή του συστήματος δομής / ibuprofen στο οποίο εφαρμόστηκε η τεχνική της UmS

Για το σύστημα των δομών PC και SA ένα μόριο IBU προστέθηκε στο υπολογιστικό χωρίο. Στο σύστημα πραγματοποιήθηκε μοριακή προσομοίωση

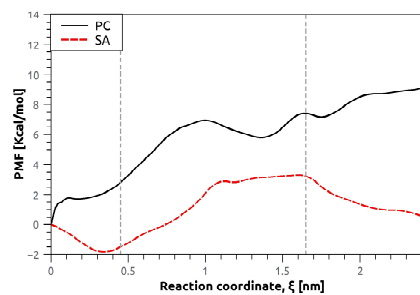
για $5ns$, προκειμένου το νέο σύστημα να φτάσει σε κατάσταση ισορροπίας. Καθώς το μόριο του IBU είναι μη διαλυτό στο νερό, με μικρή πολικότητα, η θέση ισορροπίας που κατέλαβε μέσα στο υπολογιστικό χωρίο, ήταν στη διεπιφάνεια λιπιδίων - νερού. Στη συνέχεια επιβλήθηκε εξωτερική αρμονική δύναμη (βλέπε παρ. [4.7.1.1]) για να δημιουργηθεί η τροχιά, ξ , και τα παράθυρα προσομοίωσης, κατά τη μεθοδολογία της UmS. Τα υπολογιστικά παράθυρα απείχαν μεταξύ τους περίπου απόσταση $0.2nm$ και σε καθένα από αυτά πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις εξισορρόπησης και παραγωγής αποτελεσμάτων, $5ns$ και $10ns$ αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι στην σύσταση 1:1:1 η χοληστερόλη παρουσιάζει μεγαλύτερη κινητικότητα και στην περίπτωση της δομής SA βρίσκεται σε διάφορα σημεία κατά μήκος της μεμβράνης, λόγω της διεργασίας ανταλλαγής ('flip-flop'). Η κινητικότητα αυτή πιθανότατα να λειτουργεί ως κανάλι εισόδου για μόρια που διαπερνούν τη λιπιδιακή φάση του SC.

Όλες οι παράμετροι των προσομοιώσεων περιγράφονται αναλυτικά στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III,V&VI. Οι τροχιές που παρήχθησαν επεξεργάστηκαν με βάση την μέθοδο WHAM και Marrink et al. (βλέπε παρ. [4.7.1.2] και [4.7.1.3]) με στόχο τον υπολογισμό της μέσης δυναμικής ενέργειας, PMF , του συντελεστή διάχυσης, D και της διαπερατότητας, P . Τα αποτελέσματα των αναλύσεων παρουσιάζονται στην εικόνα 24 και στον πίνακα 6. Σημειώνεται ότι η αρχή των καμπυλών δηλώνει το σημείο που ξεκίνησε να εισέρχεται το μόριο του IBU, ενώ το τέλος της βρίσκεται στο κέντρο της διπλοστοιβάδας.

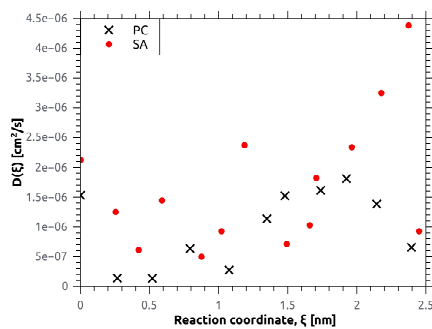
Τα διαγράμματα 24α' και 24β' δείχνουν την PMF για τις συστάσεις 1:0:0 και 1:1:1 αντίστοιχα. Επειδή το στατιστικό σύνολο που χρησιμοποιείται είναι το ισοβαρικό-ισοθερμικό, NpT , η διαφορά δύο σημείων της καμπύλης είναι



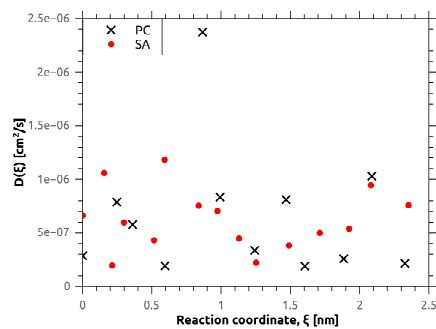
(α') 1:0:0 σύσταση - Δυναμικό μέσης δύναμης, *PMF*



(β') 1:1:1 σύσταση - Δυναμικό μέσης δύναμης, *PMF*



(γ') 1:0:0 σύσταση - Συντελεστής Δι-άχυσης, *D*



(δ') 1:1:1 σύσταση - Συντελεστής Δι-άχυσης, *D*

Εικόνα 24: Διαγράμματα της δυναμικής του συστήματος διπλοστοιβάδα/ibuprofen για τις δομές PC και SA

πρακτικά η διαφορά ελεύθερης ενέργειας, ΔG (βλέπε παρ. [3.2]. Και στις δύο περιπτώσεις, η καμπύλη μπορεί να χωριστεί σε τρεις περιοχές όπου η καμπύλη της ενέργειας αλλάζει κλίση, A_1 , A_2 , και A_3 , και είναι ανάλογες με τις περιοχές που παρατηρούνται στην κατανομή της πυκνότητας (βλέπε παρ. [5.2.3.1]). Η A_1 ανταποκρίνεται στην ενέργεια που χρειάζεται προκειμένου ένα μόριο IBU να διαπεράσει τα πολικά κεφάλια της στοιβάδας, η A_2 υποδεικνύει την αντίσταση που προβάλλει η χρυσταλλική περιοχή των αλυσίδων, ενώ η A_3 φανερώνει το περιβάλλον στο κέντρο της μεμβράνης.

Όσον αφορά την σύσταση 1:0:0, φαίνεται το IBU να διασπά το πλέγμα των πολικών κεφαλιών χωρίς δυσκολία και μάλιστα κατά τον ίδιο τρόπο στις δο-

μές PC και SA. Το μέγεθος που δύναται να συσχετιστεί με μέγεθος του APL. Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω (βλέπε παρ. [5.2.3.1]), η επιφάνεια που καλύπτει κάθε CER είναι ικανή και στις δύο περιπτώσεις, να επιτρέψουν την απρόσκοπτη εισχώρηση του μορίου του IBU μέσα από την μεμβράνη. Η διαμόρφωση των πολικών κεφαλιών των λιπιδίων είναι το καθοριστικό χαρακτηριστικό που επιδρά στην μορφή της καμπύλης του PMF στην περιοχή A_1 , και εφόσον, το σύστημα αποτελείται από ένα είδος λιπιδίου, η διαμόρφωση δεν μπορεί να διαφέρει δραματικά. Επιπλέον, στην ανάλυση των δομικών χαρακτηριστικών, οι δύο δομές δεν φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά, εκτός από τον βαθμό τακτικότητας του οργανωμένου μέρους της ανθρακικής αλυσίδας. Αντίθετα, δεν συμβαίνει το ίδιο στην περίπτωση της σύστασης 1:1:1.

Η δομή SA της σύστασης 1:1:1, συνεχίζει να επιτρέπει την είσοδο του IBU από την περιοχή των πολικών κεφαλιών και μάλιστα με παρόμοια τιμή ελεύθερης ενέργειας, ΔG , γεγονός που υποδεικνύει κοινό τρόπο με τον οποίο το μόριο του IBU αλληλεπιδρά με την επιφάνεια της στοιβάδας. Από την άλλη, η δομή PC προβάλλει σημαντική αντίσταση της τάξης των $2Kcal/mol$. Παρατηρώντας τις τιμές του APL (πίνακας 3), φαίνεται ότι η τιμή του APL (στην περίπτωση που εξετάζουμε η τιμή αυτή είναι $0.322nm^2$) είναι αρκετά μικρή και αυξάνει την δυσκολία εισχώρησης μορίων στην μεμβράνη. Επιπλέον, η επιφανειακή κατανομή πυκνότητας, φανέρωσε μια διαφορετική διαμόρφωση στην περίπτωση αυτή σε σχέση με την δομή SA. Η επιφανειακή κατανομή πυκνότητας της τελευταίας, φανέρωσε την ύπαρξη διακριτών περιοχών διαφορετικών ειδών των λιπιδίων (εικόνα 22). Η κατανομή των λιπιδίων μπορεί να περιγραφεί ως μίγμα μη ιδανικού διαλύματος, όπου μόρια ίδιου είδους έλκονται περισσότερο. Αποτέλεσμα είναι η δημιουργία συστάδων λιπιδίων, όπου διατηρούνται τοπικά ιδιότητες κοντά σε εκείνες των μεμβρανών λιπιδίων ενός

είδους κι αυτό ίσως παίζει ρόλο στην παρόμοια καμπύλη στην περιοχή A_1 για τις δύο συστάσεις (1:0:0 και 1:1:1). Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι η επιφανειακή διαμόρφωση της δομής SA όχι μόνο έχει άλλα χαρακτηριστικά σε σχέση με την PC, αλλά ταυτόχρονα, η παρουσία διαφορετικών ειδών κάνει την μεμβράνη λιγότερο διαπερατή σε σχέση με την σύσταση 1:0:0, όπως θα δειχτεί παρακάτω στον υπολογισμό της διαπερατότητας (πίνακας 6). Από την άλλη πλευρά, η δομή PC είναι ένα μίγμα που έχουν αναμειχθεί πλήρως τα συστατικά, δημιουργώντας μια μεμβράνη με χαρακτηριστικά διαφορετικά από τις μονοειδής μεμβράνες, που μελετώνται κι αυτό παίζει ρόλο στη ποιοτική μορφή της καμπύλης που είναι διαφορετική σε σχέση με την σύσταση 1:0:0.

Η περιοχή A_2 παρουσιάζει ίδια χαρακτηριστικά για τις δομές PC και SA, με την πρώτη να έχει μεγαλύτερη τιμή του ΔG και στις δύο συστάσεις σε σχέση με τη δεύτερη. Όπως ειπώθηκε, η περιοχή αυτή ανταποκρίνεται στην κρυσταλλική περιοχή των λιπιδίων, η οποία έχει μεγαλύτερο βαθμό οργάνωσης στη διαμόρφωση PC, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει και μεγαλύτερη 'αντίσταση' στην εισχώρηση του μορίου του IBU. Επίσης, στην περίπτωση της σύστασης 1:1:1 για την διαμόρφωση SA, παρατηρείται μια πιο μεγάλη περιοχή σταθερής ενέργειας. Αυτή ανανταποκρίνεται σε μεγαλύτερη περιοχή τακτικότητας των λιπιδιακών αλυσίδων του συστήματος. Όπως ανφέρθηκε και παραπάνω (βλέπα παρ.[5.2.3.1]), τα είδη λιπιδίων δεν βρίσκονται όλα στο ίδιο ύψος από την επιφάνεια της στοιβάδας, με αποτέλεσμα το οργανωμένο κομμάτι της αλυσίδας να μην βρίσκεται στο ίδιο dz . Έτσι, η περιοχή ανάμεσα στις συστάδες των λιπιδίων να παρουσιάζει μια φαινομενική μεγαλύτερη οργανωμένη περιοχή.

Η τρίτη περιοχή A_3 είναι κοινή σε όλες τις δομές και τις συστάσεις, εκτός από την σύσταση 1:1:1 της διαμόρφωσης PC, όπου η τιμή της ενέργειας συνεχίζει

να αυξάνεται, κάνοντας την δομή αυτή αδιαπέραστη στο μόριο του IBU. Η πυκνότητα στο κέντρο της μεμβράνης πλησιάζει αυτή της κρυσταλλικής περιοχής (διάγραμμα 17β') γεγονός που έχει παρατηρηθεί και από άλλες μελέτες [105] και είναι ανοιχτό σε ερμηνεία. Με βάση όλη την ανάλυση που έχει προηγηθεί, και την απουσία της συμπεριφοράς αυτής στη δομή SA, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι είτε η αλυσίδες στο κέντρο της διπλοστοιβάδας περιπλέκονται σε τέτοιο βαθμό που η πυκνότητα είναι ίδια με εκείνη της κρυσταλλικής περιοχής, είτε εμφανίζεται κάποια οργάνωση μεταξύ των δύο στοιβάδων λόγω της παρουσίας διαφορετικών ειδών λιπιδίων, αλλά όχι CHOL. Η απουσία της περιοχής αυτής στη δομή SA πιθανώς οφείλεται στην παρουσία της CHOL στο κέντρο της μεμβράνης που αποτρέπει την αύξηση της πυκνότητας αλλά και της ελεύθερης ενέργειας κατά την διείσδυση του μορίου IBU.

Με χρήση των εξισώσεων (78) και (79) υπολογίστηκαν τα δυναμικά μεγέθη του συντελεστή μέσης διάχυσης και της διαπερατότητας. Οι τιμές της μέσης διάχυσης, $\langle D \rangle$, είναι περίπου ίδιες για τις δομές PC και SA για κάθε σύσταση (αλλά όχι για τις συστάσεις μεταξύ τους), πράγμα που δηλώνει ότι οι διαφορές στην διαμόρφωση δεν επηρεάζουν την τιμή του μέσου συντελεστή διάχυσης. Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς ο συντελεστής διάχυσης επηρεάζεται από το τοπικό περιβάλλον, δηλαδή τις αλληλεπιδράσεις των μορίων μεταξύ τους, σε κάθε θέση ξ_i . Εκτός από την περιοχή εισόδου, όπου βρίσκονται τα πολικά κεφάλια, το περιβάλλον είναι κοινό ανά σύσταση, και αποτελείται κυρίως από υδρογονάνθρακες. Για την σύσταση 1:0:0 ο συντελεστής διάχυσης εμφανίζεται υψηλότερος, πράγμα που υποδηλώνει μικρότερο συντελεστή τριβής μεταξύ του μορίου IBU και της μεμβράνης, κατά μέσο όρο (βλέπε παρ. [2.1]). Από μόνη της η υπολογιζόμενη με την συγκεκριμένη μεθοδολογία (βλέπε παρ. 4.7.1.3]) μέση τιμή της διάχυσης δεν μπορεί να δώσει

πληροφορία για το αν περνάει και πόσο γρήγορα ένα μόριο. Σύμφωνα με την μεθοδολογία, η διάχυση είναι μέτρο της διακύμανσης της δύναμης που χρειάζεται να εφαρμόσουμε στο μόριο του IBU για να μείνει ακίνητο σε κάποια θέση, ξ_i . Όσο μικρότερη είναι δύναμη για κάθε σημείο που εφαρμόζεται, τόσο μικρότερος ο συντελεστής τριβής, και τόσο μεγαλύτερος ο συντελεστής διάχυσης. Στο αν διεισδύει ένα μόριο την μεμβράνη, παίζουν ρόλο επιπλέον χαρακτηριστικά, όπως η διαφορά ελεύθερης ενέργειας.

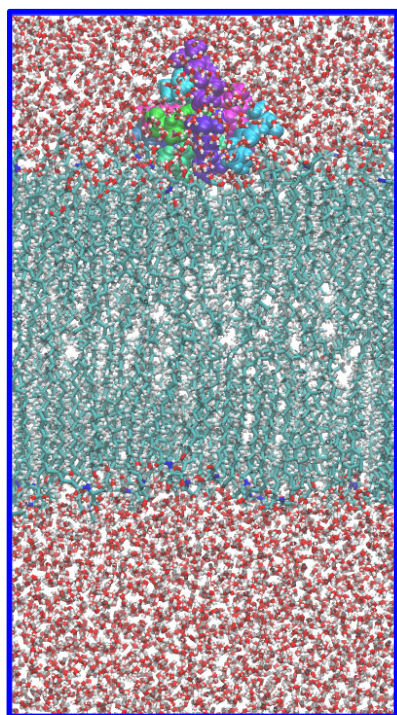
Πιο ξεκάθαρη εικόνα μπορεί να δώσει η διαπερατότητα, P της μεμβράνης, που είναι το μέτρο και της ελεύθερης ενέργειας ΔG και του συντελεστή διάχυσης, D , δηλαδή του δυναμικού που προκαλεί την διείσδυση και της αλληλεπίδρασης μορίου με τη μεμβράνη. Όπως φαίνεται στον πίνακα 6 το IBU διαπερνά ευκολότερα την δομή SA και για τις δύο συστάσεις. Αυτό οφείλεται στο φράγμα της ενέργειας που είναι χαμηλότερο ανά περιοχή ή με αντίθετο πρόσημο, το οποίο είναι αποτέλεσμα των δομικών διαφορών που επισημάνθηκαν παραπάνω, όπως ο μεγαλύτερος βαθμός οργάνωσης της κρυσταλλικής περιοχής της δομής PC, η διαφορετική επιφανειακή κατανομή των λιπιδίων της σύστασης 1:1:1 κ.α. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι η σύσταση καθαρού CER NS 24:0 έχει μεγαλύτερο P από του μίγματος για τη δομή SA. Αυτό οφείλεται στην μικρή κρυσταλλική περιοχή που εμφανίζει το CER NS 24:0 στην περίπτωση της σύστασης 1:0:0 (βλέπε διάγραμμα 17α'), έχοντας ως αποτέλεσμα μικρότερο φράγμα ενέργειας σε μήκος και ύψος στην καμπύλη PMF για την περιοχή A_2 . Η παρατήρηση αυτή είναι συμβατή με μελέτες, που αποδίδουν τις διαφορετικές ιδιότητες των βιολογικών μεμβρανών, στη παρουσία της CHOL. Η CHOL θεωρείται ότι παίζει τον ρόλο της μοριακής 'κόλας' μεταξύ των διαφορετικών ειδών λιπιδίων που απαρτίζουν μια μεμβράνη, καθώς την σταθεροποιεί, παρέχει μηχανική αντοχή, επηρεάζει την φυσική κατάσταση

Πίνακας 6: Αποτελέσματα ιδιοτήτων μεταφοράς για το σύστημα διπλοστοιβάδα/ibuprofen για τις δομές PC και SA

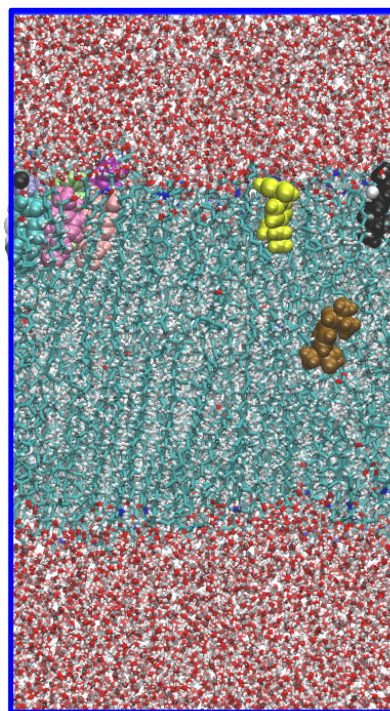
	PC	SA	PC	SA	Μονάδες
ΔG_{A1}	-0.37	-1.5	2	-1.8	<i>Kcal/mol</i>
ΔG_{A2}	13.87	4.4	4.97	5.2	<i>Kcal/mol</i>
ΔG_{A3}	-17.56	-3.44	2.73	-3.3	<i>Kcal/mol</i>
$\langle D \rangle$	10^{-6}	$1.8 \cdot 10^{-6}$	$6.9 \cdot 10^{-7}$	$8.6 \cdot 10^{-7}$	<i>cm²/s</i>
P	$0.46 \cdot 10^{-7}$	0.415	$0.053 \cdot 10^{-4}$	0.026	<i>cm/s</i>
Συστάσεις	1:0:0		1:1:1		

στην οποία βρίσκεται η μεμβράνη και ελέγχει την κατανομή των λιπιδίων της μεμβράνης, δηλαδή τις συστάδες λιπιδίων που σχηματίζονται στην επιφάνεια της μεμβράνης [111, 115, 116, 117].

Τέλος, η τάξη μεγέθους των τιμών της διαπερατότητας, P , για την δομή SA φανερώνει ότι η δυναμική του συστήματος, μπορεί να παρατηρηθεί και με εκτέλεση απλής μοριακή προσομοίωσης σε περιγραφή AA για περίπου $0.1\mu s$. Εν προκειμένω, για τη σύσταση 1:1:1 προστέθηκαν στις δομές PC και SA 10 μόρια IBU. Προσθέτοντας παραπάνω του ενός μορίου, αυξάνουμε την πιθανότητα να παρατηρήσουμε την διείδυση μορίου/μορίων μέσα στην διπλοστοιβάδα. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μοριακή προσομοίωση στις δύο δομές για $220ns$ χρόνο προσομοίωσης. Η τελική κατάσταση παρουσιάζεται στην εικόνα 25 για τις δύο δομές.



(α') Φωτογραφία 'στιγμής' για το σύστημα 1:1:1-PC / 10 μόρια ibuprofen



(β') Φωτογραφία 'στιγμής' για το σύστημα 1:1:1-SA / 10 μόρια ibuprofen

Εικόνα 25: Φωτογραφίες 'στιγμής' του συστήματος δομής / 10 μόρια ibuprofen μετά από μοριακή προσομοίωση 220ns

Στην περίπτωση της δομής SA σχεδόν όλα τα μόρια IBU διεισδύουν ως ένα βαθμό μέσα στην μεμβράνη. Οι θέσεις στις οποίες παρατηρούνται ανταποκρίνονται με τα ελάχιστα της καμπύλης ελεύθερης ενέργειας (διάγραμμα 24β'). Τα περισσότερα βρίσκονται στο πρώτο ελάχιστο ($\Delta G_{A1} = -1.8 Kcal/mol$), ενώ ένα μόριο πέρασε το φράγμα των $5.2 Kcal/mol$ και έφτασε στο κέντρο της διπλοστοιβάδας που αντιστοιχεί στο δεύτερο ελάχιστο. Μάλιστα από παρατήρηση της τροχιάς, η είσοδος των μορίων IBU γίνεται πολύ γρήγορα και αυθόρμητα. Από την άλλη, το αποτέλεσμα της δομής PC δείχνει όλα μόρια IBU να έχουν συγκεντρωθεί πάνω από τη διπλοστοιβάδα χωρίς κανένα να έχει καταφέρει να την διαπεράσει. Σε αντίθεση με την προηγούμενη περίπτωση η

καμπύλη ελεύθερης ενέργειας (διάγραμμα 24α') δεν παρουσιάζει ελάχιστα, αλλά είναι στο σύνολό της αύξουσα, δηλώνοντας μια μεμβράνη αδιαπέραστη από το IBU.

Συμπερασματικά, η δομή που δημιουργήθηκε με την *a-priori* τις θέσεις των λιπιδίων στη διπλοστοιβάδα (δομή PC), συγκριτικά με τη παραγόμενη από την μεθοδολογία που αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια της παρούσας διατριβής (δομή SA) φαίνεται να έχουν δομικές διαφορές, που αν και δεν είναι αριθμητικά μεγάλες, καταλήγουν να δίνουν άλλα χαρακτηριστικά στη λειτουργία φραγμού της μεμβράνης. Μεγαλύτερη σημασία φαίνεται να παίζει η δημιουργία περιοχών ειδών λιπιδίων, δηλαδή το 'ανάγλυφο' της επιφάνειας της μεμβράνης, καθώς και η παρουσία ή μη της CHOL κατά μήκος της διπλοστοιβάδας (διεργασία 'flip-flop').

6 Μελέτη Ανόργανης Μήτρας για Φαρμακευτικές Εφαρμογές

Όπως έχει αναφερθεί, η μελέτη συστημάτων διείσδυσης μιας δραστικής ουσίας στον οργανισμό, εμπεριέχει από την μία τη μελέτη της διάχυσης στον οργανισμό κι από την άλλη την έρευνα στο μέσο αποθήκευσης, μεταφοράς κι αποδέσμευσης. Στην προηγούμενη ενότητα μελετήθηκε η λιπιδιακή στοιβάδα του SC που είναι το πρώτο ‘εμπόδιο’ που συναντά ένα φαρμακευτικό μόριο για να εισέλθει στον οργανισμό διαδερμικά. Στη συνέχεια μελετάται το μέσο στο οποίο μπορεί να αποθηκευτεί και στη συνέχεια να αποδεσμευτεί στην επιφάνεια του δέρματος μια ουσία. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται μια νέα μεθοδολογία που μπορεί να υπολογίσει χαρακτηριστικά κρυσταλλικών δομών, όπως η ειδική επιφάνεια, το πορώδες κ.α. (βλέπε παρ. [2.2.1] και [2.2.2]), και παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μελέτης των ιδιοτήτων μεταφοράς βιοσυμβατού κεραμικού υλικού.

6.1 Μελέτη επιφάνειας σε μικροπορώδη υλικά - MOFs

Η μεθοδολογία που αναπτύσσεται στη συνέχεια εφαρμόστηκε σε μια σειρά από μικροπορώδη υλικά τους μεταλλο-οργανικούς κρυστάλλους - MOFs των οποίων οι εφαρμογές ποικίλλουν από ιατρικές μέχρι βιομηχανικές (βλέπε παρ. [1.2.2]). Στη συνέχεια για να διαπιστωθεί η αξιοπιστία της μεθόδου πραγματοποιήθηκαν μοριακές προσομοιώσεις Monte Carlo (βλέπε παρ. [4.1]) από τις οποίες υπολογίστηκε η επιφάνεια BET.

6.1.1 Παράμετροι προσομοίωσης

Για τη μελέτη των παραπάνω συστημάτων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος προσομοίωσης Monte Carlo με χρήση του κώδικα MCCCSTowhee [118]. Τα δυναμικά αλληλεπίδρασης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν AA και UA (βλέπε παρ. [4.4]). Συγκεκριμένα έγινε χρήση του δυναμικού UFF και PEA, ανάλογα με την δομή και το είδος της μελέτης. Όλες οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν βρίσκονται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII. Στην περίπτωση της μεθοδολογία που αναπτύσσεται στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα προγραμματισμού FORTRAN.

6.1.2 Μεθοδολογία Υπολογισμού Ειδικής Επιφάνειας

6.1.2.1 Διεπιφάνεια, S_{LJ}

Για μικροπορώδη δομές, όπως MOFs, (βλέπε παρ. [1.2.2]), το μέγεθος του πόρου έχει εύρος μερικές μοριακές διαμέτρους, καθιστώντας τις μοριακές αλληλεπιδράσεις καθοριστικό παράγοντα για της φυσικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα μέσα στον πόρο, όπως η ρόφηση (βλέπε παρ. [2.2]). Το γεγονός αυτό καθιστά απαραίτητη την ατομιστική περιγραφή σε *in silico* πειράματα και τη μοριακή προσομοίωση ιδανικό εργαλείο για τη μελέτη των υλικών αυτών.

Καθώς στην ατομιστική κλίμακα το στερεό είναι ένα σύνολο ατόμων, δεν υπάρχει κάποια γεωμετρική επιφάνεια να μετρηθεί. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν υπολογιστικές μεθοδολογίες που την υπολογίζουν δημιουργώντας μια επιφάνεια, θεωρώντας τα άτομα της δομής ως σφαίρες στο χώρο. Με τον υπολογισμό της επιφάνειας των σφαιρών (connolly surface [119]) ή της επιφάνειας

που σχηματίζει μια σφαίρα που ‘κυλάει’ πάνω στην επιφάνεια των σφαιρών (poreblazer [120]), εκτιμάται μια τιμή της ειδικής επιφάνειας του μικροπορώδους.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται μια μεθοδολογία που λαμβάνει υπόψη της σημαντικές μοριακές αλληλεπιδράσεις προκειμένου να οριστεί η επιφάνεια στο μικροπορώδες μέσο. Αρχικά, ο χώρος διακριτοποιείται σε κυβικές ψηφίδες (voxels), ακμής 0.05\AA . Σε κάθε ψηφίδα υπολογίζεται η ενέργεια ως το άθροισμα των ενεργειών κάθε ατόμου του στερεού με ένα δοκιμαστικό μόριο (συνήθως άτομο αζώτου) συναρτήσει της απόστασης μεταξύ τους. Το δυναμικό αλληλεπίδρασης που χρησιμοποιήθηκε ήταν το δυναμικό Lennard-Jones (βλέπε παρ. [2.2]), αλλά οποιοδήποτε άλλο δυναμικό που εξαρτάται από την απόσταση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Στο χώρο ενεργειών που κατασκευάστηκε, εφαρμόζεται ένα φίλτρο για να οριστεί το στερεό και ο κενός χώρος. Το κριτήριο που επιλέγουμε πρέπει να έχει φυσική σημασία και στην παρούσα διατριβή είναι το πρόσημο της τιμής της ενέργειας. Εάν η ενέργεια είναι θετική (ανάπτυξη απωστικών δυνάμεων) η κυβική ψηφίδα ανήκει σε στερεό, σε αντίθετη περίπτωση (ανάπτυξη ελκτικών δυνάμεων) ανήκει στη φάση του κενού χώρου. Έτσι, προσδιορίζεται η συνάρτηση φάσης του υλικού, $Z : \mathbb{R}^3 \rightarrow 0, 1$, δηλαδή την περιγραφή της ετερογένειας, ως:

$$Z(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1 & \text{Αν } \mathbf{r} \text{ ανήκει κενό χώρο} \\ 0 & \text{Αν } \mathbf{r} \text{ ανήκει σε στερεό} \end{cases} \quad (85)$$

Με την πληροφορία που παρέχει η παραπάνω εξίσωση, η διεπιφάνεια (στερεού-κενού) μπορεί να προσδιοριστεί. Αυτό γίνεται με την χρήση συναρτήσεων συσχέτισης (βλέπε παρ. [3.11]) ενός και δύο σημείων. Η πρώτη αφορά το

ποσοστό της δομής που θεωρείται κενό και ορίζεται ως:

$$c_1 = \frac{1}{V} \int_V Z(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (86)$$

Η δεύτερη ανταποκρίνεται στην πιθανότητα να βρεθούν δύο ψηφίδες με την ίδια τιμή της συνάρτησης φάσης σε απόσταση $\mathbf{r} + \delta\mathbf{r}_1$ και $\mathbf{r} + \delta\mathbf{r}_2$, με $\delta\mathbf{r}_1$ και $\delta\mathbf{r}_2$ να ορίζει τη διαφορά των διανύσματος θέσης.

$$c_2(\delta\mathbf{r}_1, \delta\mathbf{r}_2) = \frac{1}{V} \int_V Z(\mathbf{r} + \delta\mathbf{r}_1) Z(\mathbf{r} + \delta\mathbf{r}_2) d\mathbf{r} \quad (87)$$

Λόγω του ότι λαμβάνονται υπόψιν οι περιοδικές συνθήκες σε όλες τις κατευθύνσεις της μικροπορώδους δομής, η δεύτερη ροπή της συνάρτησης φάσης (εξίσωση (87)) εξαρτάται μόνο από το $\delta r = |\delta\mathbf{r}| = |\delta\mathbf{r}_2 - \delta\mathbf{r}_1|$, οπότε η εξίσωση γράφεται ως:

$$c_2(\delta r) = \frac{1}{V} \int_V Z(\delta\mathbf{r}) Z(\delta\mathbf{r} + \delta\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (88)$$

Τέλος, η επιφάνεια του πορώδους σχετίζεται με την κλίση της συνάρτησης συσχέτισης δύο σημείων σύμφωνα με την εξίσωση:

$$S = -4c_2'(0) \quad (89)$$

Η επιφάνεια που υπολογίζεται κατ' αυτόν τον τρόπο ανταποκρίνεται στον γεωμετρικό τόπο των σημείων που μπορεί να καταλάβει ένα μόριο μέσα στο πορώδες μέσο λόγω των μοριακών αλληλεπιδράσεων. Λόγω της χρήσης του δυναμικού αλληλεπίδρασης Lennard-Jones, η επιφάνεια που υπολογίζεται κατ' αυτόν τον τρόπο θα συμβολίζεται με S_{LJ} . Επιπλέον, από τον ορισμό της επιφάνειας και άρα τα όρια του στερεού, μπορούν να υπολογιστούν μια σειρά

από μεγέθη όπως το πορώδες, ε και ο διαθέσιμος όγκος, V_{acc} . Τα μεγέθη αυτά υπολογίζονται από τις σχέσεις:

$$\varepsilon = \frac{N_{ve}}{N_{tot}} \quad (90)$$

$$V_{acc} = \varepsilon V_{tot} \quad (91)$$

όπου N_{ve} ο αριθμός των ψηφίδων που ανήκουν στον κενό χώρο (ενέργεια μικρότερη του μηδενός), N_{tot} ο συνολικός αριθμός των ψηφίδων και V_{tot} ο συνολικός όγκος του υπολογιστικού χωρίου. Τέλος, η επιφάνεια μπορεί εύκολα να οπτικοποιηθεί, δίνοντας την δυνατότητα οπτικής παρατήρησης και μελέτης της δομής και των χαρακτηριστικών της (βλέπε εικόνα 7).

6.1.2.2 Επιφάνεια μονομοριακής κάλυψης, S_{mono}

Η επιφάνεια που υπολογίστηκε με την παραπάνω μεθοδολογία, δεν δύναται να συμπίπτει εξ' ορισμού με την ειδική επιφάνεια που υπολογίζεται πειραματικά με την μέθοδο BET, καθώς δεν λαμβάνει γεωμετρικές παραδοχές και θεωρήσεις, όπως τη δημιουργία εξαγωνικής τοποθέτησης των μορίων του αερίου πάνω στο τοίχωμα του πόρου, σφαιρικά μόρια με συγκεκριμένη επιφάνεια διατομής κ.α. Προκειμένου τα αποτελέσματα της μεθόδου να μπορούν να συγκριθούν με πειραματικές τιμές, το αποτέλεσμα της επιφάνειας S_{LJ} 'διορθώνεται' με την δημιουργία στρώματος μονομοριακής κάλυψης, δηλαδή εφαρμογή της διαδικασίας BET.

Πρακτικά, στην επιφάνεια S_{LJ} χαρτογραφούνται οι επιφανειακές κυβικές ψηφίδες ως οι ψηφίδες θετικής ενέργειας που συνορεύουν με ψηφίδα αρνητικής

ενέργειας. Σ' αυτές τοποθετούνται σειριακά σφαίρες διαμέτρου ίσης με το ίδιο δοκιμαστικό μόριο που χρησιμοποιήθηκε και πριν, μέχρι να κορεστεί η επιφάνεια. Η παραδοχή σφαιρικότητας του δοκιμαστικού μορίου είναι αποδεκτή και σύμφωνη με το πρωτόκολλο BET, καθώς στις πειραματικές μετρήσεις γίνεται χρήση αργού ή αζώτου που μπορούν να θεωρηθούν σφαίρες. Προϋπόθεση για να μπει μια σφαίρα είναι η διάμετρος της να μην τέμνει άλλη σφαίρα ή επιφάνεια κενού πορώδους. Κενό πορώδες νοείται το αποτέλεσμα της επιφάνειας S_{LJ} με θεώρηση ουδέτερου δοκιμαστικού μορίου. Στην πράξη, αυτό γίνεται με τη χρήση παραμέτρων $\sigma = 0$ και $\epsilon = 1$. Η σειρά με την οποία τοποθετούνται η σφαίρες είναι από την ψηφίδα χαμηλότερης ενέργειας προς την ψηφίδα μεγαλύτερης ενέργειας, δηλαδή από την θέση με την μεγαλύτερη πιθανότητα να καταληφθεί από ένα μόριο προς τη θέση με την μικρότερη πιθανότητα. Στο τέλος μετρούνται οι σφαίρες, N_{gas} , που επιτυχώς μπήκανε και κάλυψαν την επιφάνεια του πορώδους και υπολογίζεται η επιφάνεια ως:

$$S_{mono} = \frac{N_{gas} \mathcal{A}}{m_{MOF}} \quad (92)$$

όπου \mathcal{A} είναι η επιφάνεια της διατομής του δοκιμαστικού μορίου και m είναι η συνολική μάζα των ατόμων του χωρίου στον οποίο γίνεται ο υπολογισμός. Η εξίσωση αυτή είναι ισοδύναμη με την εξίσωση υπολογισμού της επιφάνειας BET (βλέπε παρ. [2.2.2]) και επομένως, το αποτέλεσμα μπορεί να θεωρηθεί ισοδύναμο της ειδικής επιφάνειας BET.

6.1.3 Προσομοίωση Grand Canonical Monte Carlo - Επιφάνεια BET

Στην περίπτωση των μικροπορωδών υλικών, υπάρχουν ενστάσεις και προβληματισμός για την εφαρμοσιμότητα της μεθόδου, καθώς δεν ικανοποιούνται όλες οι προϋποθέσεις εφαρμογής της [121, 122]. Όμως, η μέθοδος BET είναι ευρέως διαδεδομένη, εύκολη στην εφαρμογή της και μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει άλλη μεθοδολογία που να μπορεί να την αντικαταστήσει. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί να εφαρμόζεται με τη χρήση κριτηρίων ‘συνέπειας’ (consistency criteria) [123, 121], ώστε η τιμή της ειδικής επιφάνειας που υπολογίζεται στα μικροπορώδη να έχει την ίδια βάση αναφοράς.

Η εκτέλεση ενός υπολογιστικού πειράματος ρόφησης με μοριακή προσομοίωση απαιτεί τη χρήση ενός στατιστικού συνόλου όπου ο αριθμός των μορίων μέσα στο υπολογιστικό χωρίο μπορεί να μεταβάλλεται για ένα εύρος πιέσεων για δεδομένη θερμοκρασία ώστε να παραχθεί η καμπύλη $\eta = f(p/p_o)_T$. Το μόνο στατιστικό σύνολο που ο αριθμός των μορίων δεν είναι σταθερός είναι το μέγα- κανονικό στατιστικό σύνολο (Grand Canonical) το οποίο έχει ως περιορισμούς το χημικό δυναμικό, μ , τον όγκο, V , και τη θερμοκρασία (βλέπε παρ. [3.8]). Το συγκεκριμένο στατιστικό σύνολο δεν δύναται να εφαρμοστεί σε προσομοίωση μοριακής δυναμικής (λόγω μη σταθερού αριθμού μορίων), αλλά χρησιμοποιείται σε προσομοιώσεις Monte Carlo. Η συγκεκριμένη τεχνική ονομάζεται Grand Canonical Monte Carlo (GCMC) [1, 40] και έχει αποδειχθεί ότι μπορεί υπολογίζει με ακρίβεια καμπύλες ρόφησης της μορφής $\eta = f(\mu)_T$. Η δυσκολία της μεθόδου έγκειται στην αντιστοίχιση του χημικού δυναμικού, μ , σε πίεση, p . Αυτό γίνεται συνήθως με τη χρήση κάποιας καταστατικής εξίσωσης ή, με ‘βαθμονόμηση’ του κώδικα προσομοίωσης Monte

Carlo που θα χρησιμοποιηθεί. Ακριβέστερα, όπως στη πειραματική μέτρηση χρειάζεται να γίνει βαθμονόμηση του οργάνου μέτρησης για να μπορέσει να εκτελεστεί το πείραμα με ακρίβεια, κατά την ίδια λογική χρειάζεται να δοθεί ως παράμετρος το χημικό δυναμικό που αναπαράγει την επιθυμητή πίεση με βάση τον αλγόριθμο που εφαρμόζει ο συγκεκριμένος κώδικας. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τον υπολογισμό του χημικού δυναμικού στο καθαρό ρευστό με χρήση του αλγορίθμου widom [124] σε στατιστικό σύνολο NpT για διάφορα σημεία πιέσεις, και υπολογισμό της συνάρτησης $\mu(p)$. Στη παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε η δεύτερη μέθοδος με τη συνάρτηση να είναι πάντα τις μορφής:

$$\mu(p) = T \ln(p) + \mu_0 \quad (93)$$

όπου T η θερμοκρασία που υπολογίζεται το χημικό δυναμικό και μ_0 σταθερά που δείχνει την απόκλιση από την ιδανική συμπεριφορά. Η διαδικασία αυτή πρέπει να πραγματοποιηθεί για κάθε συστατικό και κάθε θερμοκρασία. Σημειώνεται ότι στην παρούσα πρόταση, συστατικό εννοείται το δυναμικό αλληλεπίδρασης που παραμετροποιεί την ουσία που θα ροφηθεί. Επομένως, για διαφορετικά δυναμικά του ίδιου μορίου, η διαδικασία πρέπει να επαναλαμβάνεται.

Οι δομές στις οποίες πραγματοποιήθηκαν μοριακές προσομοιώσεις GCMC, ανήκουν στην οικογένεια των MOFs και ήταν τα $(Zr)UiO-66$, $(Zr)UiO-67$, $(Zr)UiO-68$, $HKUST-1$, $NOTT-401$, $IRMOF-1$, $MIL53-hf(Cr)$. Σημειώνεται ότι η δομές $UiOs$ μελετήθηκαν στην υδροξυλιομένη τους μορφή. Το αέριο που χρησιμοποιήθηκε για το υπολογιστικό πείραμα ρόφησης ήταν το άζωτο, N_2 , ως το πιο διαδεδομένο αέριο για τον υπολογισμό της ειδικής επιφάνειας BET. Το δυναμικό αλληλεπίδρασης που χρησιμοποιήθηκε

Πίνακας 7: Συγκριτικός πίνακας με τις τιμές των επιφανειών που υπολογίζονται με την περιγραφείσα μεθοδολογία, προσομοιώσεις GCMC και πειραματικές τιμές από την βιβλιογραφία

	S_{LJ}	S_{mono}	S_{GCMC}	S_{BET}
$(Zr)UiO - 66$	1672	1528	1217	1580[128], 1186[129], 1144[130], 1358[131], 1394[132]
$(Zr)UiO - 67$	3724	2703	3200	2500[128], 1575[130]
$(Zr)UiO - 68$	4959	3932	4997	-
$HKUST - 1$	1810	1313	1006	1514[133]
$NOTT - 401$	2576	1804	1779	1944[134], 1239[135]
$IRMOF - 1$	3436	2660	2843	3534[134], 2833[136]
$MIL53 - ht(Cr)$	1648	1230	1353	1350[137]
Μονάδες	Όλες τιμές έχουν μονάδες $\frac{m^2}{g}$			

για τις πορώδης δομές ήταν το UFF [125], ενώ για το N_2 χρησιμοποιήθηκε το δυναμικό αλληλεπίδρασης PEA [126], που μοντελοποιεί το άζωτο με ένα κέντρο αλληλεπίδρασης. Η θερμοκρασία που επιλέχτηκε ήταν $77K$ για εύρος πιέσεων $(0 - 1)bar$. Στις καμπύλες που προέκυψαν υπολογίστηκε η ειδική επιφάνεια BET (βλέπε παρ. [2.2.2]) με χρήση κριτηρίων ‘συνέπειας’ [123, 121]. Όλες οι καμπύλες ρόφησης παρουσιάζονται στο παράρτημα XZ. Οι τιμές της επιφάνειας BET που υπολογίστηκε συμβολίζεται με S_{GCMC} και τα αποτελέσματα του υπολογισμού βρίσκονται στον πίνακα 7.

6.1.4 Υπολογισμός επιφανειών S_{LJ} και S_{mono}

Η μεθοδολογία υπολογισμού επιφάνειας που περιγράφηκε παραπάνω (βλέπε παρ. [6.1.2]) εφαρμόστηκε στις ίδιες με δομές MOFs με αυτές της GCMC μελέτης και με τα ίδια δυναμικά αλληλεπίδρασης. Για τον υπολογισμό της επιφάνειας S_{mono} , η τιμή της επιφάνειας της διατομής του N_2 ήταν $A = 16.2\text{\AA}^2$ [127]. Οι τιμές που υπολογίστηκαν, καθώς και πειραματικές τιμές από βιβλιογραφικά δεδομένα (S_{BET}) παρουσιάζονται στον πίνακα 7.

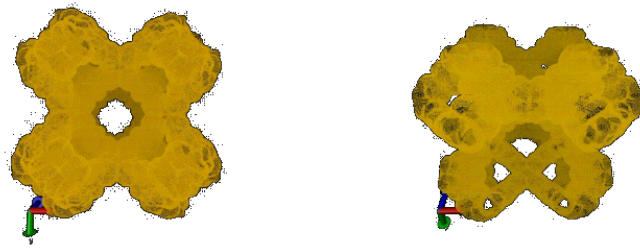
Οι μεγάλη διακύμανση των τιμών των βιβλιογραφικών δεδομένων, που παρου-

σιάζονται στον πίνακα, είναι αποτέλεσμα της μη καθαρότητας και ατέλειας της πραγματικής δομής, σε σχέση με τον τέλειο κρύσταλλο που χρησιμοποιείται σε *in silico* μελέτες, αλλά και του τρόπου που εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο της BET, αναδεικνύοντας το πρόβλημα εφαρμογής της μεθόδου BET σε μικροπορώδης δομές, όπως τα MOFs. Αυτό δυσχεραίνει και τη χρήση τους ως σημείο αναφοράς για την αξιολόγηση μεθοδολογιών που εκτιμούν την επιφάνεια BET. Παρ' όλα αυτά παρατίθενται στην παρούσα εργασία ενδεικτικά, ενώ η αξιολόγηση της μεθόδου θα γίνει με αναφορά τα αποτελέσματα GCMC.

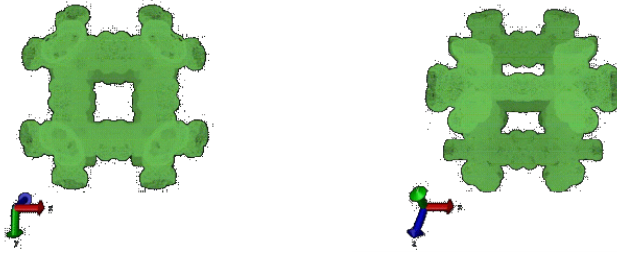
Στον πίνακα 7, τα αποτελέσματα της επιφάνειας S_{mono} είναι πάντα μικρότερα σε μέγεθος επιφάνεια σε σχέση με την επιφάνεια S_{LJ} . Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο καθώς στη μεν S_{mono} υπολογίζεται ο ελάχιστος αριθμός των σφαιρών που σχηματίζουν ένα μονομοριακό στρώμα κάλυψης, στη δε S_{LJ} βρίσκεται ο αριθμός όλων των θέσεων που είναι διαθέσιμες για να μπει ένα μόριο αζώτου. Η προσπάθεια της προσαρμογής της επιφάνειας S_{LJ} σε S_{mono} στον τρόπο που πειραματικά υπολογίζεται η επιφάνεια BET, μπορεί να χαρακτηριστεί επιτυχημένη και προς στην σωστή κατεύθυνση, αφού μειώνει την απόκλιση των τιμών σε 15% με τις τιμές της επιφάνειας S_{GCMC} (η σύγκριση των τιμών της επιφάνειας S_{LJ} έχει μέση απόκλιση 32%). Γενικά, μπορεί να ειπωθεί ότι τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας (S_{LJ} και S_{mono}) που περιγράφηκε παραπάνω, παρουσιάζουν καλή συμφωνία με τα αποτελέσματα του υπολογιστικού πειράματος GCMC, καθώς και με κάποιες από τις πειραματικές τιμές. Επιπρόσθετα, η ταχύτητα της μεθόδου είναι πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με ένα υπολογιστικό πείραμα GCMC (1 σημείο πίεσης) και συγκεκριμένα η μεθοδολογία ήταν 10 φορές πιο γρήγορη. Επομένως, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον χαρακτηρισμό μικροπορωδών δομών σε πρώτο επίπεδο καθώς είναι αρκετά πιο γρήγορη από τις κλασικές υπολογιστικές τεχνικές

και παράλληλα δίνει και ικανοποιητικά αποτελέσματα.

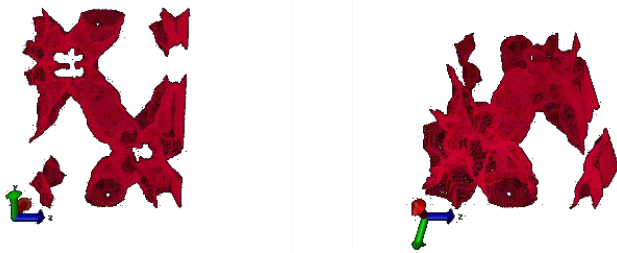
Τέλος, ως παραπροϊόν της μεθόδου μπορεί να γίνει απεικόνιση της επιφάνειας των δομών. Μερικά παραδείγματα από τις δομές που μελετήθηκαν παρουσιάζονται στην εικόνα 26.



(α) HKUST-1



(β) IRMOF-1



(γ) MIL-53ht

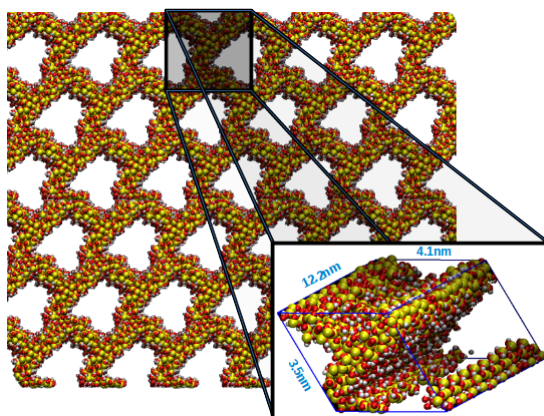


(δ) NOTT-401

Εικόνα 26: Απεικόνιση της επιφάνειας S_{LJ}

6.2 Μελέτη συστήματος MCM-41 / Ibuprofen

Το MCM-41 είναι ένας άμορφος κρύσταλλος πυριτίου-οξυγόνου που ανήκει στην κατηγορία των βιοσυμβατών κεραμικών υλικών και χρησιμοποιείται ως υλικό δοκιμής σε καινούργιες τεχνικές και υλικά, σε καινούργιες τεχνικές προσρόφησης φαρμακευτικών ουσιών (βλέπε παρ. [1.2.1]). Στην παρούσα εργασία, μελετάται ως μέσο αποθήκευσης, μεταφοράς κι αποδέσμευσης του φαρμακευτικού μορίου IBU. Δομές χημικά και δομικά παρόμοιες με το MCM-41 δύναται να χρησιμοποιηθούν ως φαρμακευτικά επιθέματα για διαδερμική αποδέσμευση του IBU στον οργανισμό, δηλαδή μέσω της λιπιδιακής φάσης του SC (βλέπε παρ. [5]).



Εικόνα 27: Απεικόνιση MCM-41 και προσέγγιση πόρου στο υπολογιστικό χωρίο

6.2.1 Παράμετροι προσομοίωσης

Για την μελέτη του MCM-41 χρησιμοποιήθηκε ο κώδικας FORTRAN που αναπτύχθηκε στην παρούσα διατριβή (βλέπε παρ. [6.1.2]) για την μελέτη των δομικών χαρακτηριστικών του κρυστάλλου. Η παραμετροποίηση του κρυστάλλου κι αζώτου έγινε με βάση το AA δυναμικό αλληλεπίδρασης CHARMM

Πίνακας 8: Χαρακτηριστικά κρυστάλλου

	S_{LJ}	S_{mono}	ε	V_{acc}
<i>MCM</i> – 41	1173	808	0.72	0.8
Μονάδες	$\frac{m^2}{g}$	$\frac{m^2}{g}$	-	$\frac{cm^3}{g}$

και *UA PEA* [126] αντίστοιχα.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής με χρήση του μικροκανονικού στατιστικού συνόλου NVT με χρήση του κώδικα GRO-MACS (βλέπε παρ. [5.2.1]), για τη μελέτη ιδιοτήτων μεταφοράς. Η παραμετροποίηση του κρυστάλλου και του μορίου του IBU έγινε με το *AA* δυναμικό CHARMM. Η αλλαγή του δυναμικού στη μελέτη δυναμικών χαρακτηριστικών οφείλεται από την μία στην ανάγκη κοινής παραμετροποίησης των μορίων του συστήματος κι από την άλλη στην δυνατότητα κίνησης του κρυστάλλου που προσφέρει το δυναμικό CHARMM. Όλες οι παράμετροι παρουσιάζονται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV,V&VI.

6.2.2 Δομικά χαρακτηριστικά MCM-41

Η δομή του κρυστάλλου MCM-41 ήταν αποτέλεσμα χβαντικών προσομοιώσεων βελτιστοποίησης δομής από τους Ugliengo et al. [138] με διάμετρο πόρου $3.5nm$. Στη δομή αυτή εφαρμόστηκε η τεχνική που παρουσιάστηκε παραπάνω προκειμένου να υπολογιστεί το πορώδες, ο διαθέσιμος όγκος και η ειδική επιφάνεια. Το δοκιμαστικό μόριο ήταν το μόριο του αζώτου και η ακμή της κυβικής ψηφίδας ήταν ίση με 0.05\AA . Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 8. Τα αποτελέσματα βρίσκονται σε πολύ καλή συμφωνία με τη μελέτη της ίδιας δομής από τους Coasne et al. [139], όπου υπολογίστηκε επιφάνεια S_{GCMC} , ίση με $1000\frac{m^2}{g}$, αλλά και πειραματικές μελέτες [140, 141], όπου η

τιμή S_{BET} κυμαίνεται από $530 - 1080 \frac{m^2}{g}$ και ο διαθέσιμος όγκος πορώδους (V_{acc}) παίρνει τιμές από $0.42 - 1.00 \frac{cm^3}{g}$.

6.2.3 Ιδιότητες μεταφοράς ibuprofen σε MCM-41

Η χρήση του MCM-41 ως μέσο αποθήκευσης, μεταφοράς κι αποδέσμευσης του φαρμακευτικού μορίου IBU, μπορεί να περιγραφεί με δύο στάδια: (α) την κατάσταση αποθήκευσης και μεταφοράς, όπου το IBU έχει γεμίσει τους πόρους της κεραμική μήτρας και παρουσιάζει μικρή κινητικότητα, (β) την κατάσταση αποδέσμευσης, όπου το μόριο του IBU απελευθερώνεται. Προκειμένου να μελετηθούν τα παραπάνω στάδια, επιλέχθηκαν τρία συστήματα και υπολογίστηκαν ο μέσος συντελεστής διάχυσης και ο συντελεστής διαπερατότητας κατά μήκος ενός πόρου MCM-41. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε περιγράφεται στην παρ. 4.7.1.

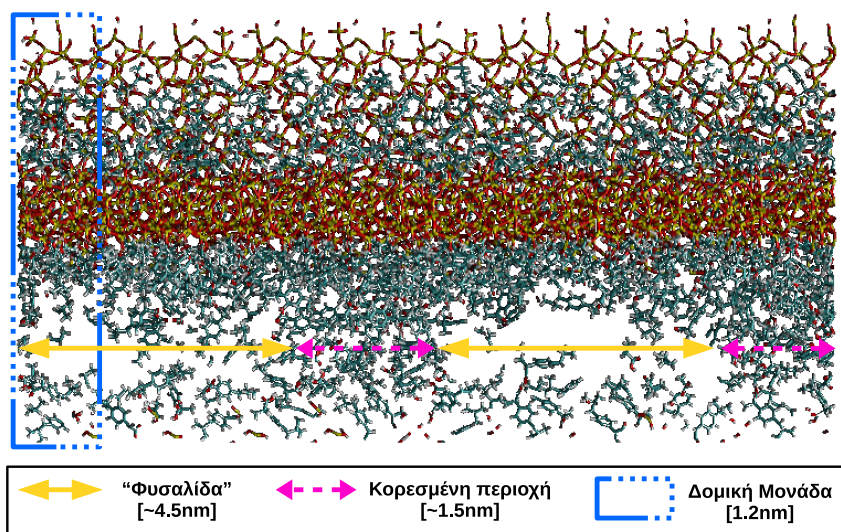
Το πρώτο σύστημα (I) απαρτίζεται από έναν πόρο γεμάτο με μόρια IBU κι ένα μόριο της δραστικής ουσίας να κινείται κατά μήκος του πόρου. Το σύστημα αυτό αντιστοιχεί στην περίπτωση όπου το MCM-41 χρησιμοποιείται ως μέσο αποθήκευσης της φαρμακευτικής ουσίας. Το σύστημα (II) χρησιμοποιείται για να μελετηθούν οι αλληλεπιδράσεις του IBU με το τοίχωμα του πόρου κι άρα την δυσκολία του μορίου να κινηθεί πάνω στο τοίχωμα του πόρου. Επειδή η μελέτη του συστήματος (I) φανέρωσε δύο μηχανισμούς μοριακής διάχυσης του μορίου IBU μέσα στον πόρο, η επιλογή του συστήματος (II) εξυπηρετεί δύο περιπτώσεις: την μελέτη κινητικότητα του μορίου IBU σε περιβάλλον 'καθαρού' πόρου, αλλά και την μελέτη ενός εκ των δύο μηχανισμών διάχυσης. Τέλος, το σύστημα (III) αντιστοιχεί στο στάδιο αποδέσμευσης του μορίου IBU σε υδατικό διάλυμα. Επομένως, σ' αυτή την περίπτωση το σύστημα α-

ποτελείται από έναν πόρο γεμάτο μόρια νερού κι ένα μόριο IBU να κινείται καταμήκος του πόρου.

Σε όλες τις περιπτώσεις, ο πόρος MCM-41 έχει προέλθει με τον πολλαπλασιασμό της ελάχιστης δομικής μονάδας του κρυστάλλου κατά δέκα (10) φορές στην διάσταση του πόρου κι είχε μήκος $12.2nm$. Το στατιστικό σύνολο που επιλέχθηκε ήταν το κανονικό στατιστικό σύνολο (NVT) με θερμοκρασία $310K$ και όγκο ίσο με το μέγεθος του πορώδους. Ο τρόπος που επιλέχθηκε ο αριθμός μορίων για την πλήρωση του πόρου, βασίστηκε σε πειραματικές μελέτες [17, 142, 143, 144, 145], ενώ η διαδικασία πλήρωσης, απαρτίζεται από μικρές σειριακές προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής. Σ' αυτές, μικρός αριθμός μορίων WAT ή IBU τοποθετούνταν σε τυχαίες θέσεις στο υπολογιστικό κουτί, το σύστημα αφηνόταν να ισορροπήσει για χρόνο $1ns$ και στη συνέχεια προστίθεντο ακόμη περισσότερα μόρια. Η διαδικασία επαναλαμβανόταν μέχρι τον αριθμό στόχο από τις πειραματικές μελέτες, ή μέχρι το υπολογιστικό χωρίο να μην μπορεί να δεχτεί άλλα μόρια. Με το τελευταίο εννοείται η δυνατότητα να εκτελεστεί μοριακή προσομοίωση, χωρίς να υπολογίζονται τεράστιες δυνάμεις κι ενέργειες, που προκαλούν 'διάλυση' του συστήματος. Μετά την πλήρωση του πόρου, πραγματοποιήθηκαν προχωρημένες προσομοιώσεις UmS, και υπολογίστηκαν οι ιδιότητες μεταφοράς. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 9 και στις εικόνες 28 έως 31.

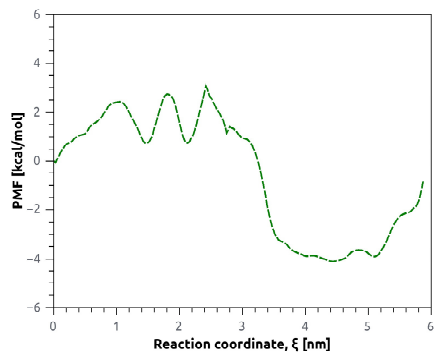
Κατά την δημιουργία του συστήματος (I), ο πόρος γέμισε σε αναλογία $1\frac{g}{g}$, αναλογία προέκυψε από την παραπάνω διαδικασία μέχρι το υπολογιστικό χωρίο να μην δύναται να δετεί άλλα μόρια. Στο σημείο αυτό, λόγω της αδυναμίας προσθήκης παραπάνω μορίων, και άρα κατάσταση κορεσμού, αναμενόταν να υπάρχει μία ισότροπη κατανομή των μορίων IBU μέσα στον πόρο του MCM-

41, όπου τα μόρια στα τοιχώματα του πόρου δημιουργούν δεσμούς υδρογόνου με τις σιλανόλες, ενώ τα μόρια στο κέντρο του πόρου είναι ελεύθερα να κινηθούν κατά μήκος αυτού. Αντίθετα η εικόνα 28 παρουσιάζει διακριτές περιοχές μέσα στον πόρο της κεραμικής μήτρας. Τα τοιχώματα του πόρου έχουν καλυφθεί πλήρως από μόρια IBU, ενώ στο εσωτερικό του πόρου υπάρχουν περιοχές πλούσιες σε μόρια IBU και άλλες όπου μόνο τα ροφημένα μόρια του τοιχώματος είναι παρόντα. Η ‘φυσαλίδα’ έχει μήκος περίπου 4.5nm και εμφανίζεται περιοδικά μέσα στο υπολογιστικό χωρίο κάθε 1.5nm , δηλαδή όσο το μήκος της περιοχής πλούσιας σε IBU. Η διαμόρφωση αυτή είναι αντίθετη από την εικόνα που αναμενόταν (κορεσμένου πόρου) και αντιστοιχεί σε μερικώς γεμάτο πόρο. Το γεγονός αυτό αναφέρεται σε πειραματικές μελέτες που κάνουν χρήση PFG-NMR [146], όπου γίνεται αναφορά στο γεγονός της ύπαρξης πόρων που παρουσιάζουν ‘φυσαλίδες’ μεταξύ περιοχών κορεσμένων σε μόρια IBU. Το συμπέρασμα αυτό εξάγεται από το γεγονός ότι μόρια Xe καταλαμβάνουν κενά ανάμεσα στο μόρια του IBU. Η ακτίνα van der Waals του Xe είναι ίση με 0.216nm [147] κι αν η ‘φυσαλίδας’ θεωρηθεί ότι έχει σχήμα ωοειδούς έλλειψης ($a = 4.5$ $b = 3.5$) τότε στην περιοχή εκείνη χωράνε περίπου 7200 μόρια Xe. Η συμφωνία των πειραματικών δεδομένων με το αποτέλεσμα της μοριακής δυναμικής, όσον αφορά την δομή του συστήματος, είναι ένδειξη της σωστής αναπαραγωγής του σύνθετου συστήματος πορώδους δομής/δραστικής ουσίας και επομένως, είναι δυνατόν να μελετηθεί ο μηχανισμός διάχυσης και να υπολογιστούν με ακρίβεια οι ιδιότητες μεταφοράς.

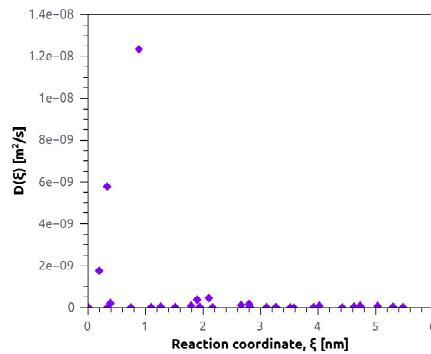


Εικόνα 28: Απεικόνιση 312 μορίων ibuprofen μέσα σε πόρο MCM-41 (σύστημα (I))

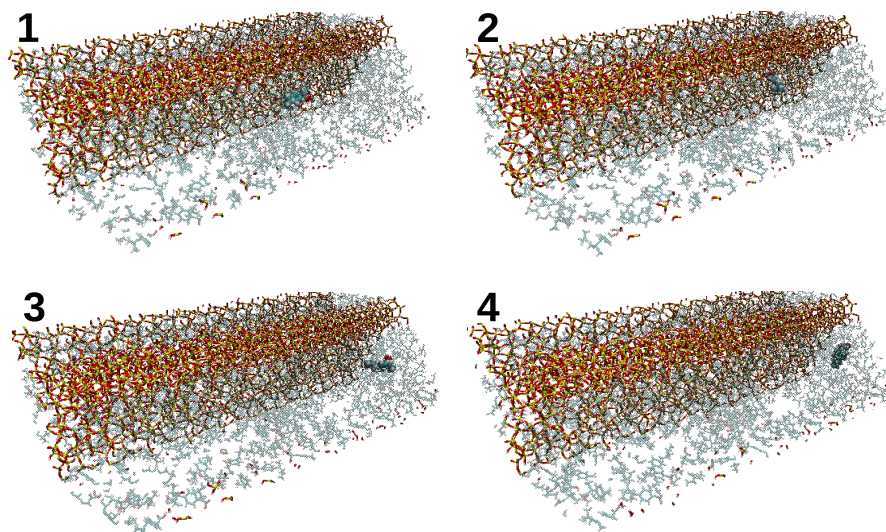
Επιπρόσθετα, η πειραματική μελέτη αναφέρει και δύο μηχανισμούς μοριακής διάχυσης των μορίων του IBU με τιμές του συντελεστή διάχυσης της τάξης του 10^{-11} και $10^{-13} \frac{m^2}{s}$. Οι διαφορετικές τιμές του συντελεστή διάχυσης οφείλεται στις διακριτές περιοχές μέσα στον πόρο του MCM-41, χωρίς όμως να διευκρινίζεται αν τα μόρια του IBU διαχέονται γρηγορότερα στην περιοχή μικρότερης ή μεγαλύτερης συγκέντρωσης. Με εφαρμογή των προχωρημένων τεχνικών μοριακής προσομοίωσης (βλέπε παρ. 4.7.1) υπολογίστηκε η καμπύλη PMF, ο συντελεστής διάχυσης κατά μήκος της διαδρομής ξ (διαγράμματα 29α' και 29β') αλλά και οι τιμές της διαπερατότητας του μέσου συντελεστή διάχυσης (πίνακας 9) με χρήση των εξισώσεων (78) και (79). Σημειώνεται ότι λόγω της χρήσης του στατιστικού συνόλου NVT (βλέπε παρ. 6.2.1) η διαφορά ενέργειας μεταξύ σημείων της καμπύλης PMF αντιστοιχεί στην ελεύθερη ενέργεια Helmholtz (βλέπε παρ. 3.7). Επιπλέον, το μηδέν των αξόνων αντιστοιχεί στο κέντρο του πόρου ενώ η μέγιστη τιμή του ξ αντιστοιχεί στην άκρη του υπολογιστικού χωρίου.



(α') Μέση Δυναμική Ενέργεια, PMF



(β') Συντελεστής Διάχυσης, D



(γ') Απεικόνιση θέσης για 4 χρονικές στιγμές

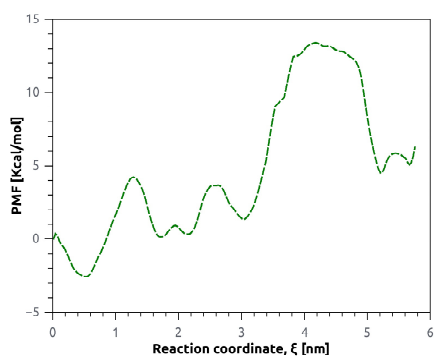
Εικόνα 29: Διαγράμματα και απεικονίσεις 1 ibuprofen κατά μήκος του πόρου MCM-41 κορεσμένο με μόρια ibuprofen ($1 \frac{g}{g}$)

Στα διαγράμματα 29α' και 29β' διακρίνονται δύο περιοχές. Η πρώτη, υψηλότερης ενέργειας και μεγαλύτερων τιμών του συντελεστή διάχυσης, αντιστοιχεί στην περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης μορίων IBU δηλαδή στην περιοχή της 'φυσάλιδας'. Αντίθετα, στη δεύτερη περιοχή τα μόρια της δραστικής ουσίας παρουσιάζουν χαμηλή κινητικότητα και βρίσκονται σε κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας. Με άλλα λόγια, οι δύο περιοχές παρουσιάζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά στην κινητικότητα των μορίων του IBU, γεγονός σύμφωνο με την προαναφερθείσα πειραματική μελέτη [146]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μοριακής προσομοίωσης, το μόριο του IBU παρουσιάζει μεγαλύτερο μέσο συντελεστή μοριακής διάχυσης σε περιοχές χαμηλής συγκέντρωσης (κοντά στο τοίχωμα) και πιθανά το ίδιο συμβαίνει και στην πραγματικότητα, δηλαδή στην αντιστοίχιση των δύο τιμών του συντελεστή διάχυσης που αναφέρονται στη πειραματική μελέτη. Παρ' όλα αυτά, η τιμή του μέσου συντελεστή διάχυσης που προκύπτει από την μοριακή προσομοίωση διαφέρει κατά μία τάξη μεγέθους από την αντίστοιχη πειραματική (10^{-11}), γεγονός που χαρακτηρίζει τον υπολογισμό ικανοποιητικής ακρίβειας. Η διαφορά οφείλεται, κατά ένα μέρος, στο γεγονός ότι στη πειραματική μελέτη δεν παρουσιάζουν όλοι οι πόροι, ή σε όλους το μήκος, κενά/'φυσάλιδες'. Επομένως, ο συντελεστής διάχυσης που υπολογίζεται ανταποκρίνεται κατά ένα ποσοστό στην κατάσταση που προσομοιώνει το υπολογιστικό χωρίο, αλλά σε πιο ποσοστό ισχύει αυτό, δεν μπορεί να υπολογιστεί με τα διαθέσιμα δεδομένα. Κατά ένα δεύτερο μέρος, η διαφορά οφείλεται στην ακρίβεια της μοριακής προσομοίωσης, δηλαδή είτε στην αδυναμία του δυναμικού αλληλεπίδρασης να περιγράψει πλήρως όλα τα φαινόμενα που συμβαίνουν στο πόρο (αλληλεπιδράσεις, δεσμούς υδρογόνου κ.α.), είτε στην ακρίβεια της μεθόδου υπολογισμού των ιδιοτήτων μεταφοράς σε ένα τόσο σύνθετο σύστημα.

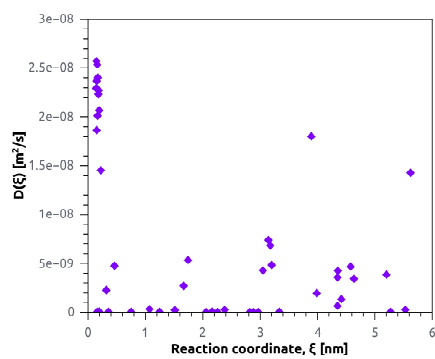
Προκειμένου, να μελετηθούν οι δύο μηχανισμοί διάχυσης ξεχωριστά, έγινε απόπειρα να προστεθούν επιπλέον μόρια IBU ώστε να πληρωθούν οι περιοχές ‘φυσαιίδας’ με μόρια IBU, με στόχο την μελέτη του αργού μηχανισμού διάχυσης. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, στο υπολογιστικό χωρίο δεν έγινε εφικτό να προστεθούν επιπλέον μόρια και να επιτευχθεί η πραγματοποίηση προσομοίωσης μοριακή δυναμικής. Επομένως, τα δυναμικά αλληλεπίδρασης που χρησιμοποιούνται δεν επιτρέπουν την αναπαραγωγή της κατάστασης του πόρου όπου η ‘φυσαιίδες’ παύουν να υπάρχουν ή είναι αναγκαία κάποια διαμόρφωση και κατανομή των μορίων του IBU στο χώρο που να επιτρέψουν μεγαλύτερο αριθμό μορίων να εισέλθουν στον πόρο. Πιθανή χρήση της μεθοδολογίας GCMC (βλέπε παρ. 6.1.3) να επιτρέψει την εύρεση της βέλτιστης διαμόρφωσης, αλλά το πρόβλημα που προκύπτει είναι ο υπολογισμός της συνάρτησης $\mu(p)$ για το μόριο του IBU που βρίσκεται σε στερεή κατάσταση στην πίεση και θερμοκρασία που μελετάται μέσα στον πόρο. Το συγκεκριμένο πρόβλημα δεν έγινε εφικτό να επιλυθεί κατά τη διάρκεια της παρούσας διατριβής.

Για την μελέτη του δεύτερου μηχανισμού διάχυσης του IBU του συστήματος (I) ένα μόριο IBU τοποθετήθηκε μέσα στο πόρο του MCM-41 (σύστημα (II)) κι αφού ισορρόπησε, υπολογίστηκαν οι ιδιότητες μεταφοράς όπως και παραπάνω. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 9 και στην εικόνα 30.

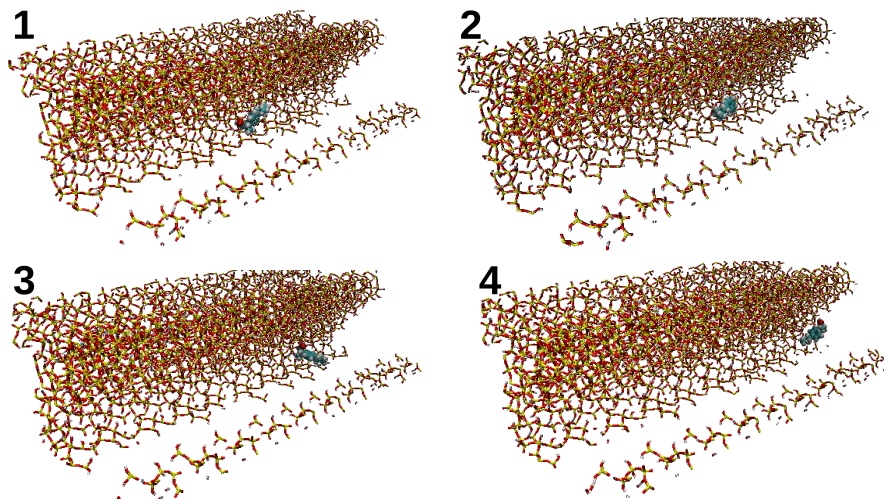
Τα αποτελέσματα του διαγραμμάτων 30β’ δίνουν μια σχεδόν επαναλαμβανόμενη κατανομή των τιμών του συντελεστή διάχυση, με περίοδο ίση με $1.2nm$, δηλαδή όσο και το μήκος την ελάχιστης δομικής μονάδας που πολλαπλασιάστηκε δέκα (10) φορές για να δημιουργηθεί ο πόρος του MCM-41. Από



(α') Μέση Δυναμική Ενέργεια, PMF



(β') Συντελεστής Διάχυσης, D

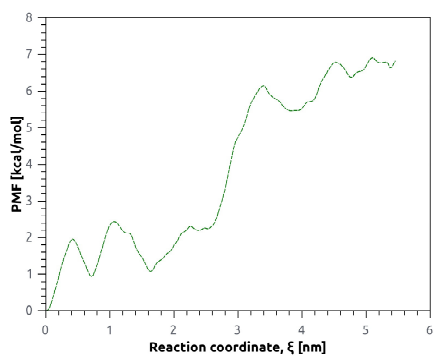


(γ') Απεικόνιση θέσης για 4 χρονικές στιγμές

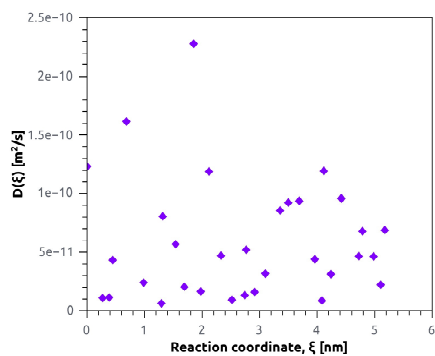
Εικόνα 30: Διαγράμματα και απεικονίσεις 1 ibuprofen κατά μήκος του πόρου MCM-41

την άλλη, η μορφή της καμπύλης του PMF (διάγραμμα 30α') παρουσιάζει μια απότομη αύξηση της ενέργειας κατά $8.8 Kcal/mol$. Το σημείο που εμφανίζεται αντιστοιχεί θέση 3 των απεικονίσεων (εικόνα 30γ'). Όπως γίνεται φανερό από την χβαντική μελέτη του συστήματος από τους Piane et al. [148] (μελέτη που χρησιμοποιεί την ίδια δομική μονάδα με την παρούσα διατριβή), το μόριο του IBU σε εκείνη την πλευρά/σημείο της δομής σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με τις σιλανόλες του τοιχώματος του πόρου με την υψηλότερη ενέργεια διάσπασης απ' όλες τις άλλες πλευρές του εξαγώνου του πόρου. Η ενέργεια αυτή υπολογίζεται από την μέθοδο DFT[149, 150] ίση με $8.1 Kcal/mol$, τιμή σε συμφωνία με την τιμή της μοριακής προσομοίωσης. Παρ' όλο που η δομική μονάδα του κρυστάλλου επαναλαμβάνεται η ενέργεια δεν παρουσιάζει επαναλαμβανόμενες κορυφές. Καθώς το μόριο του IBU προχωράει κατά μήκος του πόρου 'περπατάει' από σιλανόλη σε σιλανόλη, και η δημιουργία της συγκεκριμένης διαμόρφωσης έχει κάποια πιθανότητα να συμβεί. Έτσι, η κορυφή δεν εμφανίζεται καθ' όλη την πορεία, αλλά σε τυχαίο σημείο κατά μήκος του πόρου. Αν επαναληφθεί η προσομοίωση ξεκινώντας από άλλο σημείο της ίδιας πλευράς του εξαγώνου, η κορυφή θα εμφανιζόταν αλλά όχι απαραίτητα στο ίδιο σημείο.

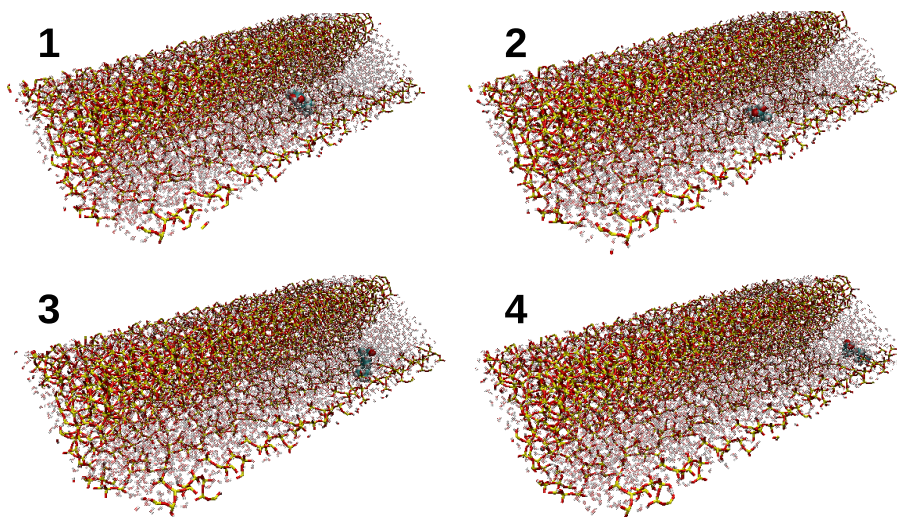
Όπως αναφέρθηκε στην αρχή της παραγράφου το σύστημα MCM-41/ibuprofen μελετάται και ως μέσο αποθήκευσης και μεταφοράς της δραστικής ουσίας, αλλά και στην κατάσταση αποδέσμευσης της ουσίας από την κεραμική μήτρα. Το σύστημα (III) αφορά την ακραία περίπτωση όπου υδατικό διάλυμα 'ξεπλένει' την κεραμική μήτρα και ένα μόριο IBU κινείται μέσα σ' αυτό. Στο σύστημα που δημιουργήθηκε, υπολογίστηκαν τα ίδια μεγέθη με παραπάνω και παρουσιάζονται στον πίνακα 9 και στην εικόνα 31.



(α') Μέση Δυναμική Ενέργεια, PMF



(β') Συντελεστής Διάχυσης, D



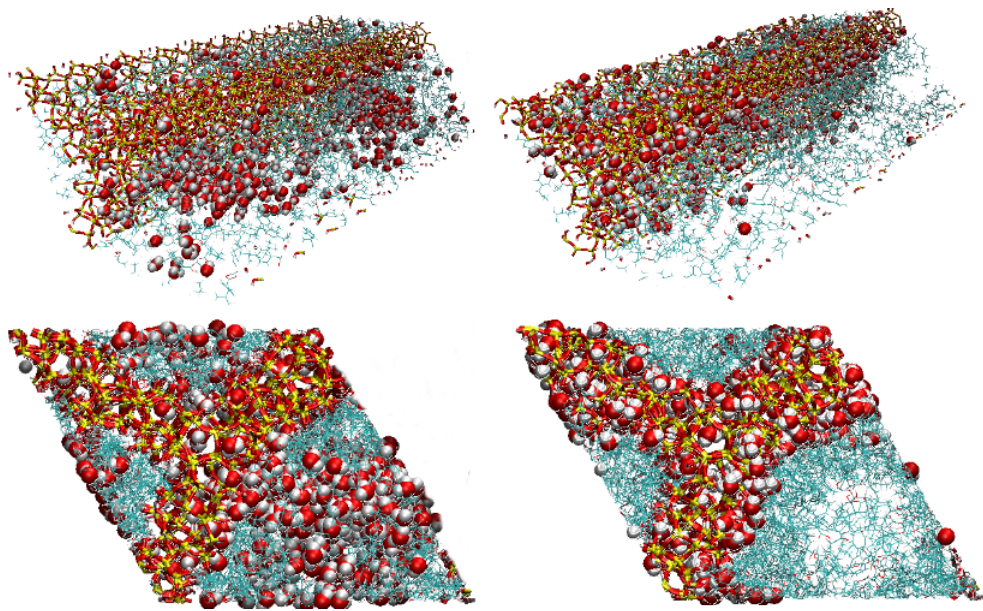
(γ') Απεικόνιση θέσης για 4 χρονικές στιγμές

Εικόνα 31: Διαγράμματα και απεικονίσεις 1 ibuprofen κατά μήκος του πόρου MCM-41 κορεσμένο σε μόρια νερού ($0.85 \frac{g}{g}$)

Η διαλυτότητα του IBU στο νερό είναι $0.021 \frac{mg}{mL}$ στους $20^{\circ}C$. Αυτό συνεπάγεται ότι 1 μόριο IBU διαλύεται σε περίπου 0.5×10^6 μόρια νερού, δηλαδή η δραστική ουσία δεν διαλύεται πρακτικά στο νερό. Σε μοριακό επίπεδο αυτό μεταφράζεται στην αδυναμία του μορίου να βρίσκεται σε μικροκαταστάσεις ισορροπίας κι άρα θα παρουσιάζει μεγάλη κινητικότητα κατά μήκος του πόρου. Από την παρατήρηση του διαγράμματος της εικόνας 31β' συμπεραίνεται ότι η τοπική τιμή του συντελεστή διάχυσης σε όλο το μήκος της απόστασης ξ έχει διακυμάνσεις, χωρίς να υπάρχουν διακριτές περιοχές, όπως στην περίπτωση του συστήματος (I). Μάλιστα η τιμή της μέσης τιμής του συντελεστή διάχυσης (βλέπε πίνακα 9) είναι η μικρότερη εκ των τριών συστημάτων. Το γεγονός αυτό δείχνει την δυσκολία που έχει το μόριο του IBU να κινηθεί τοπικά (δηλαδή σε κάθε σημείο της τροχιάς αντίδρασης ξ), απόρροια της μικρής τιμής διαλυτότητας του IBU στο νερό. Από την άλλη το διάγραμμα της εικόνας 31α', η καμπύλη της PMF αυξάνει συνεχώς έχοντας μια μέγιστη μεταβολή της ενέργειας $\Delta A = 6.8 Kcal/mol$. Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, η ενέργεια PMF είναι αποτέλεσμα της ενέργειας που απαιτείται για να προχωρήσει το μόριο προς την επιθυμητή διεύθυνση συμπεριλαμβανομένου και της ενέργειας διαμόρφωσης του μορίου στο χώρο σε κάθε ξ_i . Επιπλέον, η τροχιά που επιβάλλεται στο μόριο IBU είναι κατά μήκος του πόρου, αλλά το μόριο μπορεί να κινηθεί ελεύθερα προς τις υπόλοιπες κατευθύνσεις, δηλαδή προς τα τοιχώματα. Στην παρούσα περίπτωση, η συνεχής αύξηση της ενέργειας οφείλεται στην απομάκρυνση του μορίου του IBU από τα τοιχώματα του πόρου, δηλαδή στην μετατόπιση του προς το κέντρο του πόρου. Η συγκεκριμένη συμπεριφορά είναι συμβατή με την μη διαλυτότητα του μορίου στο νερό και την τάση του IBU να κάνει δεσμούς υδρογόνου με τις σιλανόλες στα τοιχώματα του πόρου (βλέπε σύστημα (I) και (II)). Το μόριο της δραστικής ουσίας απομακρύνεται από τις σιλανόλες, δηλαδή από σημεία όπου η ενέργεια

του συστήματος είναι μικρότερη, και πηγαίνει προς το κέντρο του πόρου όπου οι αλληλεπιδράσεις του μορίου με το νερό κυριαρχούν και λόγω της μη διαλυτότητας η μικροκατάσταση ισορροπίας που δειγματοληπτείται είναι αυξημένης ενέργειας.

Επιπλέον, η εικόνα 31γ' δείχνει πως το μόριο του IBU δεν 'ακουμπάει' τα τοιχώματα του πόρου σε όλο το μήκος της τροχιάς. Σύμφωνα μ' αυτό, τα μόρια νερού φαίνεται να λειτουργούν ανταγωνιστικά σε σχέση με τα μόρια του IBU στη δημιουργία δεσμών υδρογόνου με τις σιλανόλες που βρίσκονται στα τοιχώματα του πόρου. Η παρατήρηση αυτή είναι συμβατή με τη χρήση του νερού ως διαλύτη για την εκρόφηση του IBU από το MCM-41. Για να επιβεβαιωθεί η παραπάνω παρατήρηση, μόρια νερού προστέθηκαν σε τυχαίες θέσεις στο σύστημα (II) και πραγματοποιήθηκε μοριακή προσομοίωση έως ότου το σύστημα έρθει σε ισορροπία (200ns). Τα μόρια νερού πλήρωσαν τις 'φυσαλίδες', αλλά κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης κινήθηκαν προς τα τοιχώματα του πόρου, όπου δημιούργησαν δεσμούς υδρογόνου με τις σιλανόλες, εκτοπίζοντας τα μόρια του IBU. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει το συμπέρασμα από τη μελέτη του συστήματος (III), ότι τα μόρια νερού λειτουργούν ανταγωνιστικά στη δημιουργία δεσμών υδρογόνου με τις σιλανόλες. Η εικόνα 32 δείχνει την αρχική και την τελική κατάσταση του συστήματος.



Εικόνα 32: Αρχική και τελική διαμόρφωση μίγματος IBU/WAT σε πόρο του MCM-41

Ο πίνακας 9 παρουσιάζει συγκεντρωμένα τα αποτελέσματα των τριών συστημάτων MCM-41/IBU που μελετήθηκαν παραπάνω. Η σύγκριση του συστήματος (I) και (II) φανερώνει μεγαλύτερη κινητικότητα το μορίου του IBU σε περιβάλλον υψηλής συγκέντρωσης IBU. Το τοίχωμα του πόρου έχει καλυφθεί με μόρια IBU δεσμευμένα με με δεσμούς υδρογόνου (κατάσταση συστήματος (II)), ενώ τα υπόλοιπα και περισσότερα σε αριθμό μόρια είναι πιο ευκίνητα με αποτέλεσμα το σύνολο του συστήματος να παρουσιάζει μεγαλύτερες τιμές διαπερατότητας. Το σύστημα (III) προσομοιώνει την επίδραση του διαλύτη στο μόριο της ιμπουπροφένης που κινείται κατά μήκος του πόρου. Η τιμή της διαπερατότητας είναι τέσσερις (4) τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη από το σύστημα (II), δηλαδή ο διαλύτης αυξάνει την ευκίνησια του μορίου μέσα στο πόρο, γεγονός που συμβαίνει και στο φυσικό σύστημα. Γενικότερα, η διακύμανση της 'ταχύτητας' (διαπερατότητα, P) που κινείται το μόριο μέσα στον πόρο δείχνει την εξάρτηση του συντελεστή διάχυσης και διαπερατότητας από το

Πίνακας 9: Ιδιότητες μεταφοράς συστάσεων του συστήματος MCM-41/ibuprofen

MCM-41	+IBU (I)	Κενό (II)	+WAT (III)	Μονάδες
ΔA	4.2	8.8	6.8	$Kcal/mol$
$\langle D \rangle$	$6.24 \cdot 10^{-10}$	$6.56 \cdot 10^{-9}$	$5.9 \cdot 10^{-11}$	m^2/s
P	$6.6 \cdot 10^{-4}$	$2.6 \cdot 10^{-10}$	$5 \cdot 10^{-7}$	m/s

περιβάλλον όχι μόνο ως προς τα είδη μορίων, αλλά και ως προς το πλήθος, δηλαδή από την συγκέντρωση (σύστημα (I) και (II)). Οι παραπάνω παρατηρήσεις φανερώνουν όχι μόνο τη διαμόρφωση του συστήματος σε ατομιστικό επίπεδο, αλλά και το μηχανισμό της κίνησης του μορίου του IBU μέσα στο πόρο του MCM-41.

7 Συμπεράσματα

Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής μελετήθηκαν, με μοριακή δυναμική, οι δομικές ιδιότητες και η διαπερατότητα στην ουσία ιμπουπροφένη αυτοοργανωμένων διπλοστοιβάδων κεραμιδίων CER NS 24:0 και διπλοστοιβάδων με λιπιδιακή σύσταση παρόμοια με αυτή της κερατίνης στοιβάδας του δέρματος (ισομοριακό μείγμα CER NS 24:0, FFA 24:0 και CHOL). Ακόμη, συγκρίθηκε η συμπεριφορά των αυτοοργανωμένων διπλοστοιβάδων με αυτή διπλοστοιβάδων αντίστοιχης σύστασης, η αρχική κατάσταση των οποίων είναι προκατασκευασμένη διπλοστοιβάδα. Για την δημιουργία των αυτοοργανωμένων δομών χρησιμοποιήθηκαν δυναμικά αλληλεπίδρασης αδρών κόκκων (Coarse-Grain, CG), ενώ οι ιδιότητες όλων των δομών υπολογίστηκαν με την χρήση δυναμικών εκπεφρασμένων ατόμων (All-Atom, AA). Τα δυναμικά AA που χρησιμοποιήθηκαν επιλέχθηκαν μέσω της κατάλληλης κατάλληλης μοντελοποίησης του κεραμιδίου CER NS 24:0 και συγκριτικής μελέτης πέντε δυναμικών αλληλεπίδρασης. Η επιλογή έγινε με κριτήριο την όσο πιο καλή αναπαράγωγή δομικών ιδιοτήτων της διπλοστοιβάδας καθαρού κεραμιδίου, μεταξύ των δυναμικών αλληλεπίδρασης. Το δυναμικό CHARMM είχε την καλύτερη απόδοση και χρησιμοποιήθηκε για την περαιτέρω μελέτη του λιπιδιακής φάσης του SC. Από την προσομοίωση διαπιστώθηκε ομοιότητα μεταξύ των αυτοοργανωμένων και των προκατασκευασμένων διπλοστοιβάδων που αποτελούνται από καθαρό CER NS24:0 σε ορισμένες ιδιότητες όπως το πάχος της διπλοστοιβάδας, η κατανομή πυκνότητας κατά μήκος άξονα κάθετου στην διπλοστοιβάδα και η ακτινική συνάρτηση κατανομής στο επίπεδο της διπλοστοιβάδας. Ωστόσο, η επιφάνεια ανά λιπίδιο είναι ελαφρώς υψηλότερη για τις αυτοοργανωμένες δομές και η οργάνωση των αλειφατικών τους αλυσίδων πιο περιορισμένη, υποδεικνύοντας μια πιο χαλαρή δομή. Αυτή η διαφορά έχει σαν

συνέπεια στη σημαντική μείωση του ενεργειακού φράγματος που πρέπει να υπερβούν ογκώδη μόρια, όπως το ιμποπροφένη, κατά τη διάρκεια της μετακίνησής τους από τη διεπιφάνεια προς το κέντρο της διπλοστοιβάδας.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται και για τις διπλοστοιβάδες με σύσταση ισομοριακό μείγμα λιπιδίων. Στις διπλοστοιβάδες που προέρχονται από προκατασκευασμένες δομές, τα λιπίδια κατανέμονται σχεδόν ομοιόμορφα σε επίπεδο xy , κάτι που δεν ισχύει για τις δομές που προέρχονται από αυτοοργάνωση. Σε αυτή την περίπτωση σχηματίζονται περιοχές-νησίδες πλούσιες σε κεραμίδια. Αυτές οι περιοχές είναι μάλλον υπεύθυνες για την αποτελεσματική παγίδευση μορίου της ιμποπροφένης στη διεπιφάνεια νερού-διπλοστοιβάδας. Επιπλέον, στις αυτοοργανωμένες δομές παρατηρείται η ύπαρξη μορίων CHOL στο μεσαίο επίπεδο της διπλοστοιβάδας, γεγονός που έχει παρατηρηθεί και πειραματικά. Τα παραπάνω αποτελέσματα φανερώσουν Προκειμένου να μελετηθούν τα δυναμικά χαρακτηριστικά της νέας διαμόρφωσης, εφαρμόστηκαν προχωρημένες τεχνικές μοριακής προσομοίωσης (Umbrella Sampling) και υπολογίστηκαν η ενέργεια που απαιτείται προκειμένου το φαρμακευτικό μόριο της ιμποπροφένης να διαπεράσει την μεμβράνη (PMF), ο συντελεστής μοριακής διάχυσης (D) και ο συντελεστής διαπερατότητας (P). Οι τιμές των συντελεστών μεταφοράς χαρακτηρίζουν την αυτοοργανωμένη δομή ως διαπερατή στο μόριο της ιμποπροφένης, ενώ η δομή που προκύπτει από προκατασκευασμένη δομή διπλοστοιβάδας πρακτικά μη διαπερατή. Επιπλέον, για να επιβεβαιωθούν τα παραπάνω συμπεράσματα, εκτελέστηκε μοριακή προσομοίωση του συστήματος αυτο-οργανωμένη μεμβράνη / ιμποπροφένη, και παρατηρήθηκε η διείδυση του μορίου στη μεμβράνη. Το γεγονός αυτό είναι πολύ σημαντικό για τις *in-silico* μελέτες καθώς η εξασφάλιση ενός ρεαλιστικού συστήματος είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που βελτιώνουν

την ακρίβεια και φανερώνουν τα φαινόμενα που συμβαίνουν στην ατομιστική κλίμακα. Σε συνέχεια της παραπάνω δουλειάς θα ήταν χρήσιμη η μελέτη περισσότερων φαρμακευτικών μορίων που διαπερνούν ή όχι την μεμβράνη προκειμένου να βρεθούν τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που επιτρέπουν μόρια να διεισδύουν στη μεμβράνη, με στόχο την πρόταση τροποποίησης μη διαδερμικά χορηγούμενων δραστικών ουσιών ή δημιουργίας φορέων με κατάλληλα χαρακτηριστικά που θα επιτρέπουν την διαδερμική αποδέσμευσή τους πως η νέα διαμόρφωση είχε ελαφρώς διαφορετικά χαρακτηριστικά με πιο σημαντικό την επιφανειακή κατανομή των λιπιδίων. Τα λιπίδια παρουσίασαν χαρακτηριστικά μη ιδανικής ανάμιξης και οργανώνονται σε συστάδες ίδιων ειδών, γεγονός που είχε μικρή επίπτωση στους δείκτες που περιγράφουν τη δομή της διπλοστοιβάδας (APL, BLT, τακτικότητα αλυσίδων κ.α.), αλλά επηρεάζουν σημαντικά την διαπερατότητα της μεμβράνης.

Επιπρόσθετα μελετήθηκε ως φορέας ελεγχόμενης αποδέσμευσης το σύστημα MCM-41/ιμπουπροφένη με στόχο να διαπιστωθεί ο μηχανισμός διάχυσης του φαρμάκου μέσα στον πόρο σε συνθήκες αποθήκευσης και αποδέσμευσης. Η μελέτη του συστήματος με προχωρημένες τεχνικές μοριακής προσομοίωσης φανέρωσε την εξάρτηση της κινητικότητας της ιμπουπροφένης ανάλογα με το ποσοστό κορεσμού του πόρου και το περιβάλλον του πόρου (παρουσία υδατικού διαλύματος ή μη), αλλά και τους δύο τρόπους κίνησης μέσα στον πόρο. Τα μόρια της ιμπουπροφένης κινούνται είτε στο κέντρο του πόρου σε περιοχές κορεσμένες σε διαλύτη (γρήγορο στάδιο) είτε στο τοίχωμα του πόρου 'ολισθαίνοντας' από σιλανόλη σε σιλανόλη (αργό στάδιο). Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι η κατανομή των μορίων που αναπαρήγαγε η μοριακή προσομοίωση συμφωνεί απόλυτα με πειραματικές μελέτες, καταδεικνύοντας το γεγονός ότι τα εργαλεία μοριακής προσομοίωσης δύναται να χρησιμοποιηθούν όχι μόνο

σε ερευνητικό επίπεδο, αλλά και σε τεχνολογικές και βιομηχανικές εφαρμογές με επιτυχία. Το παραπάνω σύστημα δύναται να μελετηθεί περαιτέρω με χρήση στοχαστικών μεθόδων Monte Carlo για την ρόφηση της δραστικής ουσίας στον πόρο, αλλά και με την μελέτη διαφόρων συστάσεων νερού / ιμμουπροφένης στο πόρο ή καθαρής ιμμουπροφένης με στόχο να υπολογιστεί η συνάρτηση εξάρτησης του συντελεστή διάχυσης από την συγκέντρωση και το είδος των μορίων μέσα στον πόρο του MCM-41.

Τέλος, αναπτύχθηκε ένας νέος τρόπος ορισμού της ελεύθερης επιφάνειας στο εσωτερικό μικροπορωδών υλικών και μέτρησης της με τρόπο που να είναι συμβατή, κι άρα συγκρίσιμη, με το πρωτόκολλο BET. Επιπλέον, με τον ορισμό της επιφάνειας μπορούν να υπολογιστούν κι άλλα δομικά χαρακτηριστικά της δομής, όπως το πορώδες, ο ελεύθερος όγκος της δομής, και τέλος γίνεται εφικτό να οπτικοποιηθεί η επιφάνεια που ορίστηκε. Η μέθοδος και το λογισμικό που δημιουργήθηκε κι ανταποκρίνεται στην τεχνική αυτή, εφαρμόστηκε σε μια σειρά μικροπορωδών δομών της οικογένειας των MOFs. Η τεχνική αξιολογήθηκε με συγκριτική μελέτη μεταξύ της μεθόδου και των αντίστοιχων υπολογιστικών πειραμάτων ρόφησης (προσομοιώσεις GCMC). Η μέση διακύμανση της μεθόδου ήταν 15% σε σχέση με τα αποτελέσματα των υπολογιστικών προσομοιώσεων κι ο χρόνος εκτέλεσης του αλγορίθμου βρέθηκε να είναι 10 φορές πιο γρήγορος από την εκτέλεση της αντίστοιχης GCMC προσομοίωσης. Το γεγονός αυτό δίνει την αναγκαία αξιοπιστία και ταχύτητα, ώστε η μεθοδολογία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώτο επίπεδο χαρακτηρισμού δομικών χαρακτηριστικών πορωδών υλικών. Σε συνέχεια της ανάπτυξης και βελτίωσης του υπολογιστικού εργαλείου που αναπτύχθηκε, είναι αναγκαία η περαιτέρω αξιολόγηση της μεθόδου με μέτρηση των ειδικών επιφανειών περισσότερων μικροπορωδών δομών, αλλά και η χρήση επιπλέον δυναμικών που

εξαρτώνται από την απόσταση. Επιπλέον, η βελτίωση του υπολογισμού της ενέργειας λαμβάνοντας υπόψη και της ηλεκτρικές αλληλεπιδράσεις coulomb πιθανώς να βελτιώσει ακόμα περισσότερο την μέθοδο, μειώνοντας το σφάλμα της.

Βιβλιογραφία

- [1] M. P. Allen, D. J. Tildesley, and J. R. Banavar, “Computer Simulation of Liquids,” *Physics Today*, vol. 42, no. 3, p. 105, 1989.
- [2] D. v. d. S. Berk Hess and E. Lindahl, *GROMACS user manual*. 2010.
- [3] W. Stillwell, *An Introduction to Biological Membranes: Composition, Structure, and Function*. Elsevier Science, 2 ed., 2016.
- [4] G. Banfalvi, *Permeability of Biological Membranes*. Springer International Publishing, 1 ed., 2016.
- [5] N. Nicolaides and E. C. Santos, “The di- and triesters of the lipids of steer and human meibomian glands.,” *Lipids*, vol. 20, pp. 454–67, jul 1985.
- [6] D. Borchman, G. N. Foulks, M. C. Yappert, D. Tang, and D. V. Ho, “Spectroscopic evaluation of human tear lipids,” *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 147, pp. 87–102, jun 2007.
- [7] I. SLOWING, J. VIVEROESCOTO, C. WU, and V. LIN, “Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 60, pp. 1278–1288, aug 2008.
- [8] “IUPAC Manual of Symbols and Terminology Appendix 2: Colloid and Surface Chemistry,” *Pure Appl. Chem.*, vol. 31, p. 578, 1972.
- [9] F. Di Renzo, F. Testa, J. Chen, H. Cambon, A. Galarneau, D. Plee, and F. Fajula, “Textural control of micelle-templated mesoporous

- silicates: the effects of co-surfactants and alkalinity,” *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 28, pp. 437–446, may 1999.
- [10] P. T. Tanev and T. J. Pinnavaia, “Mesoporous Silica Molecular Sieves Prepared by Ionic and Neutral Surfactant Templating: A Comparison of Physical Properties,” *Chemistry of Materials*, vol. 8, pp. 2068–2079, jan 1996.
- [11] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, and J. S. Beck, “Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism,” *Nature*, vol. 359, pp. 710–712, oct 1992.
- [12] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins, and J. L. Schlenker, “A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 114, pp. 10834–10843, dec 1992.
- [13] A. Firouzi, F. Atef, A. G. Oertli, G. D. Stucky, and B. F. Chmelka, “Alkaline Lyotropic Silicate–Surfactant Liquid Crystals,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 119, pp. 3596–3610, apr 1997.
- [14] M. Kaneda, T. Tsubakiyama, A. Carlsson, Y. Sakamoto, T. Ohsuna, O. Terasaki, S. H. Joo, and R. Ryoo, “Structural Study of Mesoporous MCM-48 and Carbon Networks Synthesized in the Spaces of MCM-48 by Electron Crystallography,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 106, pp. 1256–1266, feb 2002.
- [15] J. Zhang, Z. Luz, and D. Goldfarb, “EPR Studies of the Formation Mechanism of the Mesoporous Materials MCM-41 and MCM-50,”

- The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 101, pp. 7087–7094, sep 1997.
- [16] M. Vallet-Regí, “Ceramics for medical applications,” *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, no. 2, pp. 97–108, 2001.
- [17] C. Charnay, S. Bégu, C. Tourné-Péteilh, L. Nicole, D. Lerner, and J. Devoisselle, “Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loading and release property,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 57, pp. 533–540, may 2004.
- [18] S. L. James, “Metal-organic frameworks,” *Chemical Society Reviews*, vol. 32, no. 5, p. 276, 2003.
- [19] W. Lu, Z. Wei, Z.-Y. Gu, T.-F. Liu, J. Park, J. Park, J. Tian, M. Zhang, Q. Zhang, T. Gentle III, M. Bosch, and H.-C. Zhou, “Tuning the structure and function of metal–organic frameworks via linker design,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 43, pp. 5561–5593, mar 2014.
- [20] H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O’Keeffe, and O. M. Yaghi, “The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks,” *Science*, vol. 341, pp. 1230444–1230444, aug 2013.
- [21] H. Lu, X. Yang, S. Li, Y. Zhang, J. Sha, C. Li, and J. Sun, “Study on a new cyclodextrin based metal–organic framework with chiral helices,” *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 61, pp. 48–52, nov 2015.
- [22] L. Cooper, T. Hidalgo, M. Gorman, T. Lozano-Fernández, R. Simón-Vázquez, C. Olivier, N. Guillou, C. Serre, C. Martineau, F. Taulelle,

- D. Damasceno-Borges, G. Maurin, Á. González-Fernández, P. Horcajada, and T. Devic, “A biocompatible porous Mg-gallate metal–organic framework as an antioxidant carrier,” *Chem. Commun.*, vol. 51, no. 27, pp. 5848–5851, 2015.
- [23] J. An, O. K. Farha, J. T. Hupp, E. Pohl, J. I. Yeh, and N. L. Rosi, “Metal-adeninate vertices for the construction of an exceptionally porous metal-organic framework,” *Nature Communications*, vol. 3, p. 604, jan 2012.
- [24] S. R. Miller, D. Heurtaux, T. Baati, P. Horcajada, J.-M. Grenèche, and C. Serre, “Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules,” *Chemical Communications*, vol. 46, no. 25, p. 4526, 2010.
- [25] P. Horcajada, T. Chalati, C. Serre, B. Gillet, C. Sebrie, T. Baati, J. F. Eubank, D. Heurtaux, P. Clayette, C. Kreuz, J.-S. Chang, Y. K. Hwang, V. Marsaud, P.-N. Bories, L. Cynober, S. Gil, G. Férey, P. Couvreur, and R. Gref, “Porous metal–organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging,” *Nature Materials*, vol. 9, pp. 172–178, feb 2010.
- [26] D. Briones, B. Fernández, A. J. Calahorra, D. Fairen-Jimenez, R. Sanz, F. Martínez, G. Orcajo, E. S. Sebastián, J. M. Seco, C. S. González, J. Llopis, and A. Rodríguez-Diéguez, “Highly Active Anti-Diabetic Metal–Organic Framework,” *Crystal Growth & Design*, vol. 16, pp. 537–540, feb 2016.
- [27] C. Tamames-Tabar, E. Imbuluzqueta, N. Guillou, C. Serre, S. R. Miller, E. Elkaïm, P. Horcajada, and M. J. Blanco-Prieto, “A Zn aze-

- late MOF: combining antibacterial effect,” *CrystEngComm*, vol. 17, no. 2, pp. 456–462, 2015.
- [28] J. U. Keller, R. Staudt, and M. Tomalla, “Volume-Gravimetric Measurements of Binary Gas Adsorption Equilibria,” *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*, vol. 96, pp. 28–32, jan 1992.
- [29] D. K. Asimakopoulos, V. I. Ligerou, and G. A. Arampatzis, *Heat and mass transport*, vol. Springer. Athens: Papasotiriou, 1st ed., 2012.
- [30] S. Brunauer, L. S. Deming, W. E. Deming, and E. Teller, “On a Theory of the van der Waals Adsorption of Gases,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 62, pp. 1723–1732, jul 1940.
- [31] I. Langmuir, “THE ADSORPTION OF GASES ON PLANE SURFACES OF GLASS, MICA AND PLATINUM.,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 40, pp. 1361–1403, sep 1918.
- [32] S. Brunauer, P. H. Emmett, and E. Teller, “Adsorption of Gases in Multimolecular Layers,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 60, pp. 309–319, feb 1938.
- [33] J. D. Walecka, *Fundamentals Of Statistical Mechanics*. Co-Published With Imperial College Press, Nov. 2000.
- [34] G. Gallavotti, *Statistical mechanics*. 1999.
- [35] K. Huang, *Statistical Mechanics 2nd Ed*. 2nd ed., 1987.
- [36] T. N. Doros, *Applied Molecular Theoty for Engineers*. 2004.
- [37] J. W. Gibbs, *Elementary principles of statistical mechanics*. 1902.

- [38] D. A. McQuarrie, *Statistical Mechanics*. New York: Harper & Row, 1976.
- [39] D. Chandler, *Introduction to modern statistical mechanics*. 1987.
- [40] D. Frenkel, B. Smit, and M. a. Ratner, *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*, vol. 50. 1997.
- [41] H. S. Wilf, *Mathematics for the Physical Sciences*. Dover Publications, 1978.
- [42] N. Metropolis and S. Ulam, “The Monte Carlo Method,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 44, p. 335, sep 1949.
- [43] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, and E. Teller, “Equation of State Calculations by Fast Computing Machines,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 21, pp. 1087–1092, jun 1953.
- [44] R. W. Hockney, “The potential calculation and some applications,” *Methods in computational Physics*, vol. 9, pp. 136–211, 1970.
- [45] D. Potter, *Computational Physics*. Gwo Shing, 1972.
- [46] L. Verlet, “Computer ”experiments” on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules,” *Physical Review*, vol. 159, no. 1, pp. 98–103, 1967.
- [47] M. P. Allen, N. Attig, K. Binder, H. Grubm, and K. K. Eds, “Introduction to Molecular Dynamics Simulation Introduction to Molecular Dynamics Simulation,” vol. 23, 2004.

- [48] G. Bussi, D. Donadio, and M. Parrinello, “Canonical sampling through velocity rescaling,” *Journal of Chemical Physics*, vol. 126, no. 1, 2007.
- [49] G. Bussi and M. Parrinello, “Stochastic thermostats: comparison of local and global schemes,” *Computer Physics Communications*, vol. 179, no. 1-3, pp. 26–29, 2008.
- [50] G. Bussi, T. Zykova-Timan, and M. Parrinello, “Isothermal-isobaric molecular dynamics using stochastic velocity rescaling,” *Journal of Chemical Physics*, vol. 130, no. 7, 2009.
- [51] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. Dinola, and J. R. Haak, “Molecular dynamics with coupling to an external bath,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 81, no. 8, pp. 3684–3690, 1984.
- [52] S. Nose, “A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble,” *Molecular Physics*, vol. 52, no. 2, pp. 255–268, 1984.
- [53] M. Parrinello and A. Rahman, “Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method,” *Journal of Applied Physics*, vol. 52, pp. 7182–7190, dec 1981.
- [54] M. Parrinello and A. Rahman, “Crystal Structure and Pair Potentials: A Molecular-Dynamics Study,” *Physical Review Letters*, vol. 45, pp. 1196–1199, oct 1980.
- [55] G. M. Torrie and J. P. Valleau, “Monte Carlo free energy estimates using non-Boltzmann sampling: Application to the sub-critical

- Lennard-Jones fluid,” *Chemical Physics Letters*, vol. 28, pp. 578–581, oct 1974.
- [56] G. Torrie and J. Valleau, “Nonphysical sampling distributions in Monte Carlo free-energy estimation: Umbrella sampling,” *Journal of Computational Physics*, vol. 23, pp. 187–199, feb 1977.
- [57] J. G. Kirkwood, “Statistical Mechanics of Fluid Mixtures,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 3, pp. 300–313, may 1935.
- [58] J. Kästner, “Umbrella sampling,” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 1, pp. 932–942, nov 2011.
- [59] S. Kumar, J. M. Rosenberg, D. Bouzida, R. H. Swendsen, and P. A. Kollman, “THE weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 13, pp. 1011–1021, oct 1992.
- [60] B. Roux, “The calculation of the potential of mean force using computer simulations,” *Computer Physics Communications*, vol. 91, pp. 275–282, sep 1995.
- [61] S.-J. Marrink and H. J. C. Berendsen, “Simulation of water transport through a lipid membrane,” *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 98, pp. 4155–4168, apr 1994.
- [62] R. Kubo, “The fluctuation-dissipation theorem,” *Reports on Progress in Physics*, vol. 29, no. 1, p. 255, 1966.
- [63] M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess, and E. Lindahl, “GROMACS: High performance molecular simula-

tions through multi-level parallelism from laptops to supercomputers,” *SoftwareX*, vol. 1-2, pp. 19–25, sep 2015.

- [64] D. Yin and A. D. Mackerell, “Combined Ab Initio / Empirical Approach for Optimization of Lennard-Jones Parameters,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 19, no. 3, pp. 334–348, 1998.
- [65] A. D. MacKerell, D. Bashford, M. Bellott, R. L. Dunbrack, J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, D. Joseph-McCarthy, L. Kuchnir, K. Kuczera, F. T. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D. T. Nguyen, B. Prodhom, W. E. Reiher, B. Roux, M. Schlenkrich, J. C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wiórkiewicz-Kuczera, D. Yin, and M. Karplus, “All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins.,” *The journal of physical chemistry. B*, vol. 102, no. 18, pp. 3586–616, 1998.
- [66] a. D. J. MacKerell, D. Bashford, M. Bellot, R. L. Dunbrack, J. D. Evansecj, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, S. Ha, J.-M. D., L. Kuchnir, K. Kuczera, F. T. K. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D. T. Nguyen, B. Prodhom, W. E. Reiher, B. Roux, M. Schlenkrich, J. C. Smith, R. Stote, J. Straub., M. Wataname, J. Wioriewicz-Kuczera, D. Yin, and M. Karplus, “All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins,” 1998.
- [67] J. B. Klauda, B. R. Brooks, A. D. MacKerell, R. M. Venable, and R. W. Pastor, “An ab initio study on the torsional surface of alkanes and its effect on molecular simulations of alkanes and a DPPC

- bilayer,” *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 109, no. 11, pp. 5300–5311, 2005.
- [68] F. J. A. et al. Klauda JB Venable RM, “Update of the CHARMM all-atom additive force field for lipids: Validation on Six lipid types.,” *Biophys J*, vol. 72, pp. 2002–2013, 2010.
- [69] Z. Cournia, a. C. Vaiana, G. M. Ullmann, and J. C. Smith, “Derivation of a molecular mechanics force field for cholesterol,” *Pure and Applied Chemistry*, vol. 76, no. 1, pp. 189–196, 2004.
- [70] S. Lee, A. Tran, and J. B. Klauda, “Developing CHARMM-Compatible Lipid Parameters for Ceramides and United Atom Chains,” *Biophysical Journal*, vol. 104, p. 591a, jan 2013.
- [71] S. Guo, T. C. Moore, C. R. Iacovella, L. A. Strickland, and C. McCabe, “Simulation Study of the Structure and Phase Behavior of Ceramide Bilayers and the Role of Lipid Headgroup Chemistry,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 9, pp. 5116–5126, nov 2013.
- [72] R. M. Venable, A. J. Sodt, B. Rogaski, H. Rui, E. Hatcher, A. D. MacKerell, R. W. Pastor, and J. B. Klauda, “CHARMM All-Atom Additive Force Field for Sphingomyelin: Elucidation of Hydrogen Bonding and of Positive Curvature,” *Biophysical Journal*, vol. 107, pp. 134–145, jul 2014.
- [73] E. Lindahl, P. Bjelkmar, P. Larsson, M. A. Cuendet, and B. Hess, “Implementation of the charmm force field in GROMACS: Analysis of protein stability effects from correction maps, virtual interaction

- sites, and water models,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 6, no. 2, pp. 459–466, 2010.
- [74] S. J. Weiner, P. a. Kollman, D. T. Nguyen, and D. a. Case, “An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 7, pp. 230–252, apr 1986.
- [75] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, and D. A. Case, “Development and testing of a general amber force field,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 25, pp. 1157–1174, jul 2004.
- [76] B. Jójárt and T. A. Martinek, “Performance of the general amber force field in modeling aqueous POPC membrane bilayers,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 28, pp. 2051–2058, sep 2007.
- [77] C. J. Dickson, L. Rosso, R. M. Betz, R. C. Walker, and I. R. Gould, “GAFFlipid: a General Amber Force Field for the accurate molecular dynamics simulation of phospholipid,” *Soft Matter*, vol. 8, no. 37, p. 9617, 2012.
- [78] O. Berger, O. Edholm, and F. Jähnig, “Molecular dynamics simulations of a fluid bilayer of dipalmitoylphosphatidylcholine at full hydration, constant pressure, and constant temperature,” *Biophysical Journal*, vol. 72, pp. 2002–2013, may 1997.
- [79] L. D. Schuler, X. Daura, and W. F. van Gunsteren, “An improved GROMOS96 force field for aliphatic hydrocarbons in the condensed phase,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 22, pp. 1205–1218, aug 2001.

- [80] N. Schmid, A. P. Eichenberger, A. Choutko, S. Riniker, M. Winger, A. E. Mark, and W. F. van Gunsteren, “Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7,” *European Biophysics Journal*, vol. 40, pp. 843–856, jul 2011.
- [81] D. Poger, W. F. Van Gunsteren, and A. E. Mark, “A new force field for simulating phosphatidylcholine bilayers,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, pp. 1117–1125, apr 2010.
- [82] C. Oostenbrink, A. Villa, A. E. Mark, and W. F. Van Gunsteren, “A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: The GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 25, pp. 1656–1676, oct 2004.
- [83] I. Chandrasekhar, M. Kastenhoiz, R. D. Lins, C. Oostenbrink, L. D. Schuler, D. P. Tieleman, and W. F. van Gunsteren, “A consistent potential energy parameter set for lipids: dipalmitoylphosphatidylcholine as a benchmark of the GROMOS96 45A3 force field,” *European Biophysics Journal*, vol. 32, no. 1, pp. 67–77, 2003.
- [84] W. L. Jorgensen, J. D. Madura, and C. J. Swenson, “Optimized Intermolecular Potential Functions for Liquid Hydrocarbons,” *Journal of the American Chemical Society*, no. 20, pp. 6638–6646, 1984.
- [85] W. L. Jorgensen and J. D. Madura, “Temperature and size dependence for Monte Carlo simulations of TIP4P water,” *Molecular Physics*, vol. 56, pp. 1381–1392, dec 1985.

- [86] W. L. Jorgensen, “Optimized Intermolecular Potential Functions for Liquid Alcohols,” *Journal of Physical Chemistry*, vol. 90, no. 12, pp. 1276–1284, 1986.
- [87] W. L. Jorgensen and J. Tirado-rives, “The OPLS Potential Functions for Proteins,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 110, no. 4, 1988.
- [88] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein, “Comparison of simple potential functions for simulating liquid water,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 79, no. 2, p. 926, 1983.
- [89] H. Berendsen, J. Postma, W. van Gunsteren, and J. Hermans, *Interaction models for water in relation to protein hydration*. Springer Netherlands, 1981.
- [90] B. Dahl?n and I. Pascher, “Molecular arrangements in sphingolipids. Thermotropic phase behaviour of tetracosanoylphosphingosine,” *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 24, pp. 119–133, may 1979.
- [91] R. Notman, M. G. Noro, and J. Anwar, “Interaction of Oleic Acid with Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) Bilayers Simulated by Molecular Dynamics,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 111, pp. 12748–12755, nov 2007.
- [92] C. Das, M. G. Noro, and P. D. Olmsted, “Simulation Studies of Stratum Corneum Lipid Mixtures,” *Biophysical Journal*, vol. 97, pp. 1941–1951, oct 2009.

- [93] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, and P. A. Kollmann, “Application of RESP charges to calculate conformational energies, hydrogen bond energies, and free energies of solvation,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 115, pp. 9620–9631, oct 1993.
- [94] N. I. Papadimitriou, M. E. Kainourgiakis, S. N. Karozis, and G. C. Charalambopoulou, “Studying the structure of single-component ceramide bilayers with molecular dynamics simulations using different force fields,” *Molecular Simulation*, vol. 41, pp. 1–15, sep 2014.
- [95] N. I. Papadimitriou, S. N. Karozis, M. E. Kainourgiakis, and G. C. Charalambopoulou, “Studying the lateral chain packing in a ceramide bilayer with molecular dynamics simulations,” *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 574, p. 012014, jan 2015.
- [96] Z. Sovova, K. Berka, M. Otyepka, and P. Jurecka, “Coarse-Grain Simulations of Skin Ceramide NS with Newly Derived Parameters Clarify Structure of Melted Phase,” *The Journal of Physical Chemistry B*, p. 150213113707009, 2015.
- [97] S. J. Marrink, A. H. de Vries, and A. E. Mark, “Coarse Grained Model for Semiquantitative Lipid Simulations,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 108, pp. 750–760, jan 2004.
- [98] S. J. Marrink, H. J. Risselada, S. Yefimov, D. P. Tieleman, and A. H. de Vries, “The MARTINI force field: coarse grained model for biomolecular simulations,” *The journal of physical chemistry. B*, vol. 111, pp. 7812–24, jul 2007.
- [99] S. J. Marrink, A. H. de Vries, T. A. Harroun, J. Katsaras, and S. R. Wassall, “Cholesterol Shows Preference for the Interior of Polyunsat-

- urated Lipid Membranes,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, pp. 10–11, jan 2008.
- [100] H. I. Ingólfsson, M. N. Melo, F. J. van Eerden, C. Arnarez, C. A. Lopez, T. A. Wassenaar, X. Periole, A. H. de Vries, D. P. Tieleman, and S. J. Marrink, “Lipid Organization of the Plasma Membrane,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 136, pp. 14554–14559, oct 2014.
- [101] M. N. Melo, H. I. Ingólfsson, and S. J. Marrink, “Parameters for Martini sterols and hopanoids based on a virtual-site description,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 143, p. 243152, dec 2015.
- [102] T. A. Wassenaar, K. Pluhackova, R. A. Böckmann, S. J. Marrink, and D. P. Tieleman, “Going Backward: A Flexible Geometric Approach to Reverse Transformation from Coarse Grained to Atomistic Models,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 10, pp. 676–690, feb 2014.
- [103] M. Paloncýová, K. Vávrová, Ž. Sovová, R. DeVane, M. Otyepka, and K. Berka, “Structural Changes in Ceramide Bilayers Rationalize Increased Permeation through Stratum Corneum Models with Shorter Acyl Tails,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 119, pp. 9811–9819, jul 2015.
- [104] H.-C. Chen, R. Mendelsohn, M. E. Rerek, and D. J. Moore, “Fourier transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry studies of fatty acid homogeneous ceramide 2,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 1468, pp. 293–303, sep 2000.

- [105] C. Das, P. D. Olmsted, and M. G. Noro, “Water permeation through stratum corneum lipid bilayers from atomistic simulations,” *Soft Matter*, vol. 5, no. 22, p. 4549, 2009.
- [106] M. E. Johnson, D. Blankschtein, and R. Langer, “Evaluation of Solute Permeation through the Stratum Corneum: Lateral Bilayer Diffusion as the Primary Transport Mechanism,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 86, pp. 1162–1172, oct 1997.
- [107] M. A. Kiselev, “Conformation of ceramide 6 molecules and chain-flip transitions in the lipid matrix of the outermost layer of mammalian skin, the stratum corneum,” *Crystallography Reports*, vol. 52, pp. 525–528, may 2007.
- [108] W. F. D. Bennett, J. L. MacCallum, M. J. Hinner, S. J. Marrink, and D. P. Tieleman, “Molecular View of Cholesterol Flip-Flop and Chemical Potential in Different Membrane Environments,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 131, pp. 12714–12720, sep 2009.
- [109] T. L. Steck and Y. Lange, “How Slow Is the Transbilayer Diffusion (Flip-Flop) of Cholesterol?,” *Biophysical Journal*, vol. 102, pp. 945–946, feb 2012.
- [110] C. Das, M. G. Noro, and P. D. Olmsted, “Fast cholesterol flip-flop and lack of swelling in skin lipid multilayers,” *Soft Matter*, vol. 10, p. 7346, jul 2014.
- [111] P. Olmsted, C. Das, and M. Noro, “Cholesterol Flip-Flop and Lack of Swelling in Stratum Corneum Lipid Bilayers,” *Biophysical Journal*, vol. 108, p. 413a, jan 2015.

- [112] R. Notman and J. Anwar, “Breaching the skin barrier — Insights from molecular simulation of model membranes,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 65, pp. 237–250, feb 2013.
- [113] J. Kärger and D. M. Ruthven, *Diffusion in Zeolites and Other Microporous Solids*. New York, USA: John Wiley, 1992.
- [114] R. W. Zwanzig, “High-Temperature Equation of State by a Perturbation Method. I. Nonpolar Gases,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 22, pp. 1420–1426, aug 1954.
- [115] E. Mojumdar, D. Groen, G. Gooris, D. Barlow, M. Lawrence, B. Deme, and J. Bouwstra, “Localization of Cholesterol and Fatty Acid in a Model Lipid Membrane: A Neutron Diffraction Approach,” *Biophysical Journal*, vol. 105, pp. 911–918, aug 2013.
- [116] D. Kessner, M. A. Kiselev, T. Hauß, S. Dante, S. Wartewig, and R. H. H. Neubert, “Localisation of partially deuterated cholesterol in quaternary SC lipid model membranes: a neutron diffraction study,” *European Biophysics Journal*, vol. 37, pp. 1051–1057, jul 2008.
- [117] E. H. Mojumdar, G. S. Gooris, and J. A. Bouwstra, “Phase behavior of skin lipid mixtures: the effect of cholesterol on lipid organization,” *Soft Matter*, vol. 11, no. 21, pp. 4326–4336, 2015.
- [118] M. G. Martin, “MCCCS Towhee: a tool for Monte Carlo molecular simulation,” *Molecular Simulation*, vol. 39, pp. 1212–1222, Dec. 2013.
- [119] M. L. Connolly, “Analytical molecular surface calculation,” *Journal of Applied Crystallography*, vol. 16, pp. 548–558, Oct. 1983.

- [120] T. Düren, F. Millange, G. Férey, K. S. Walton, and R. Q. Snurr, “Calculating Geometric Surface Areas as a Characterization Tool for Metal–Organic Frameworks,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 111, pp. 15350–15356, Oct. 2007.
- [121] J. Rouquerol, P. Llewellyn, and F. Rouquerol, *Characterization of Porous Solids VII - Proceedings of the 7th International Symposium on the Characterization of Porous Solids (COPS-VII), Aix-en-Provence, France, 26-28 May 2005*, vol. 160 of *Studies in Surface Science and Catalysis*. Elsevier, 2007.
- [122] D. A. Gómez-Gualdrón, P. Z. Moghadam, J. T. Hupp, O. K. Farha, and R. Q. Snurr, “Application of Consistency Criteria to Calculate BET Areas of Micro- and Mesoporous Metal-Organic Frameworks,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 138, no. 1, pp. 215–224, 2016.
- [123] J. R. Françoise Rouquerol and K. Sing, *Adsorption by Powders and Porous Solids*. Academic Press: San Diego, 1999.
- [124] B. Widom, “Some Topics in the Theory of Fluids,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 39, pp. 2808–2812, dec 1963.
- [125] A. K. Rappe, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard, and W. M. Skiff, “UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 114, pp. 10024–10035, Dec. 1992.
- [126] B. Coasne, A. Galarneau, F. Di Renzo, and R. J. M. Pellenq, “Molecular simulation of nitrogen adsorption in nanoporous silica,” *Lang-*

muir : the ACS journal of surfaces and colloids, vol. 26, pp. 10872–81, July 2010.

- [127] J. E. S. Lowell, *Powder Surface Area and Porosity*. Chapman & Hall, 3rd ed., 1984.
- [128] M. J. Katz, Z. J. Brown, Y. J. Colón, P. W. Siu, K. a. Scheidt, R. Q. Snurr, J. T. Hupp, and O. K. Farha, “A facile synthesis of UiO-66, UiO-67 and their derivatives,” *Chemical communications (Cambridge, England)*, vol. 49, pp. 9449–51, Oct. 2013.
- [129] J. Ren, N. M. Musyoka, H. W. Langmi, B. C. North, M. Mathe, and X. Kang, “Fabrication of core-shell MIL-101(Cr)@UiO-66(Zr) nanocrystals for hydrogen storage,” *International Journal of Hydrogen Energy*, vol. 39, pp. 14912–14917, Sept. 2014.
- [130] Q. Yang, V. Guillerm, F. Ragon, A. D. Wiersum, P. L. Llewellyn, C. Zhong, T. Devic, C. Serre, and G. Maurin, “CH₄ storage and CO₂ capture in highly porous zirconium oxide based metal-organic frameworks,” *Chemical communications (Cambridge, England)*, vol. 48, pp. 9831–3, Oct. 2012.
- [131] Q. Zhao, W. Yuan, J. Liang, and J. Li, “Synthesis and hydrogen storage studies of metal-organic framework UiO-66,” *International Journal of Hydrogen Energy*, vol. 38, no. 29, pp. 13104–13109, 2013.
- [132] S.-N. Kim, Y.-R. Lee, S.-H. Hong, M.-S. Jang, and W.-S. Ahn, “Pilot-scale synthesis of a zirconium-benzenedicarboxylate UiO-66 for CO₂ adsorption and catalysis,” *Catalysis Today*, July 2014.

- [133] I. A. Ibarra, S. Yang, X. Lin, A. J. Blake, P. J. Rizkallah, H. Nowell, D. R. Allan, N. R. Champness, P. Hubberstey, and M. Schröder, “Highly porous and robust scandium-based metal-organic frameworks for hydrogen storage.,” *Chemical communications (Cambridge, England)*, vol. 47, pp. 8304–6, Aug. 2011.
- [134] A. G. Wong-Foy, A. J. Matzger, and O. M. Yaghi, “Exceptional H₂ saturation uptake in microporous metal-organic frameworks.,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 128, pp. 3494–5, Mar. 2006.
- [135] P. Krawiec, M. Kramer, M. Sabo, R. Kunschke, H. Fröde, and S. Kaskel, “Improved Hydrogen Storage in the Metal-Organic Framework Cu₃(BTC)₂,” *Advanced Engineering Materials*, vol. 8, pp. 293–296, Apr. 2006.
- [136] J. L. C. Rowsell and O. M. Yaghi, “Effects of functionalization, catenation, and variation of the metal oxide and organic linking units on the low-pressure hydrogen adsorption properties of metal-organic frameworks.,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 128, pp. 1304–15, Mar. 2006.
- [137] F. Millange, C. Serre, and G. Férey, “Synthesis, structure determination and properties of MIL-53as and MIL-53ht: the first C₃ hybrid inorganic–organic microporous solids: C₃(OH)·{O₂C–C₆H₄–CO₂}·{HO₂C–C₆H₄–CO₂H}_xElectronic supplementary information (ESI) available: crystal data, atomic c,” *Chemical Communications*, pp. 822–823, Apr. 2002.

- [138] P. Ugliengo, M. Sodupe, F. Musso, I. J. Bush, R. Orlando, and R. Dovesi, “Realistic models of hydroxylated amorphous silica surfaces and MCM- 41 mesoporous material simulated by large-scale periodic B3LYP calculations,” *Advanced Materials*, vol. 20, no. 23, pp. 4579–4583, 2008.
- [139] B. Coasne and P. Ugliengo, “Atomistic Model of Micelle-Templated Mesoporous Silicas: Structural, Morphological, and Adsorption Properties,” *Langmuir*, vol. 28, pp. 11131–11141, jul 2012.
- [140] M. Kruk, M. Jaroniec, Y. Yang, and A. Sayari, “Determination of the Lamellar Phase Content in MCM-41 Using X-ray Diffraction, Nitrogen Adsorption, and Thermogravimetry,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 104, pp. 1581–1589, feb 2000.
- [141] A. Bento, J. Lourenço, A. Fernandes, M. Ribeiro, J. Arranz-Andrés, V. Lorenzo, and M. Cerrada, “Gas permeability properties of decorated MCM-41/polyethylene hybrids prepared by in-situ polymerization,” *Journal of Membrane Science*, vol. 415-416, pp. 702–711, oct 2012.
- [142] J. Andersson, J. Rosenholm, S. Areva, and M. Lindén, “Influences of Material Characteristics on Ibuprofen Drug Loading and Release Profiles from Ordered Micro- and Mesoporous Silica Matrices,” *Chemistry of Materials*, vol. 16, pp. 4160–4167, oct 2004.
- [143] T. Azaïs, C. Tourné-Péteilh, F. Aussenac, N. Baccile, C. Coelho, J.-M. Devoisselle, and F. Babonneau, “Solid-State NMR Study of Ibuprofen Confined in MCM-41 Material,” *Chemistry of Materials*, vol. 18, pp. 6382–6390, dec 2006.

- [144] T. Heikkilä, J. Salonen, J. Tuura, N. Kumar, T. Salmi, D. Y. Murzin, M. S. Hamdy, G. Mul, L. Laitinen, A. M. Kaukonen, J. Hirvonen, and V.-P. Lehto, “Evaluation of Mesoporous TCPSi, MCM-41, SBA-15, and TUD-1 Materials as API Carriers for Oral Drug Delivery,” *Drug Delivery*, vol. 14, pp. 337–347, jan 2007.
- [145] A. Hillerström, J. van Stam, and M. Andersson, “Ibuprofen loading into mesostructured silica using liquid carbon dioxide as a solvent,” *Green Chemistry*, vol. 11, no. 5, p. 662, 2009.
- [146] F. Guenneau, K. Panesar, A. Nossov, M.-A. Springuel-Huet, T. Azais, F. Babonneau, C. Tourné-Péteilh, J.-M. Devoisselle, and A. Gédéon, “Probing the mobility of ibuprofen confined in MCM-41 materials using MAS-PFG NMR and hyperpolarised-(129)Xe NMR spectroscopy.,” *Physical chemistry chemical physics : PCCP*, vol. 15, no. 43, pp. 18805–8, 2013.
- [147] A. Bondi, “van der Waals Volumes and Radii,” *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 68, pp. 441–451, mar 1964.
- [148] M. Delle Piane, M. Corno, A. Pedone, R. Dovesi, and P. Ugliengo, “Large-Scale B3LYP Simulations of Ibuprofen Adsorbed in MCM-41 Mesoporous Silica as Drug Delivery System,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 118, pp. 26737–26749, nov 2014.
- [149] L. H. Thomas, “The calculation of atomic fields,” *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 23, p. 542, jan 1927.

- [150] W. Kohn and L. J. Sham, “Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects,” *Physical Review*, vol. 140, pp. A1133–A1138, nov 1965.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

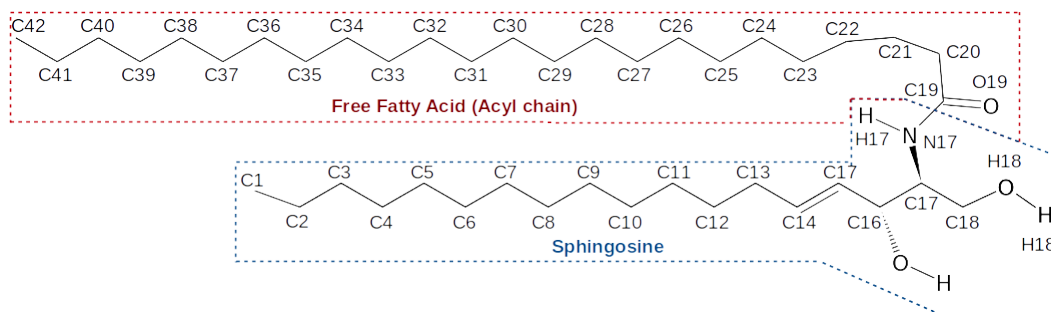
	OPLS(UA)	GROMOS	BERGER	CHARMM	GAFF	MARTINI
Van der Waals αλληλεπιδράσεις			$V_{odw} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right]$			$V_{odw} = \frac{C_{ij}^{(12)}}{r^{12}} - \frac{C_{ij}^{(6)}}{r^6}$
Ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις			Coulombic: $V_{el} = \frac{e^2 q_i q_j}{4\epsilon_0 r}$			
Κανόνες ανάμιξης		Γεωμετρικός: $\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j}$ $\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_i \sigma_j}$		Lorentz – Berthelot $\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j}$ $\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2}$		Γεωμετρικός: $C_{ij}^{(12)} = \sqrt{C_i^{(12)} C_j^{(12)}}$ $C_{ij}^{(6)} = \sqrt{C_i^{(6)} C_j^{(6)}}$
Δυναμικό έκτασης δεσμού	Αρμονικό: $V_b = \frac{1}{2} K_b (b - b_o)^2$	Τετραγωνικό – Αρμονικό: $V_b = \frac{1}{4} K_b (b^2 - b_o^2)^2$		Αρμονικό: $V_b = \frac{1}{2} K_b (b - b_o)^2$		
Δυναμικό κάμψης γωνίας	Αρμονικό: $V_\theta = \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_o)^2$	Συνιμητικό – Αρμονικό: $V_\theta = \frac{1}{2} K_\theta (\cos\theta - \cos\theta_o)^2$		Urey – Brandley: $V_\theta = \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_o)^2 + \frac{1}{2} K_s (s - s_o)^2$	Αρμονικό: $V_\theta = \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_o)^2$	
Δυναμικό συστροφής (Proper)	Περιοδικό: $V_\delta = K_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]$	Περιοδικό: $V_\delta = K_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]$ Ryckaert – Bellemans: $V_{RS} = \sum_{n=0}^5 C_n [\cos(\phi - \pi)]^n$		Περιοδικό: $V_\delta = K_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]$		
Δυναμικό συστροφής (Improper)	Περιοδικό: $V_{im} = K_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]$	Αρμονικό: $V_{im} = \frac{1}{2} K_\phi (\phi - \phi_o)^2$		Περιοδικό: $V_{im} = K_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]$		
1-4 αλληλεπιδράσεις	LJ \times 0.125 Coulombic \times 0.5	Εξειδικευμένες LJ παράμετροι	LJ \times 0.125 Coulombic \times 1.0 Οι αλληλεπιδράσεις LJ \times 0.0 Coulombic \times 0.0	Εξειδικευμένες LJ παράμετροι	LJ \times 0.83333 Coulombic \times 0.5	LJ \times 0.0 Coulombic \times 0.0

Πίνακας 10: Συναρτήσεις Δυναμικών Αλληλεπιδράσεων

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Πίνακας 11: Παράμετροι προσομοίωσης συγκριτικής μελέτης δυναμικών

	Εξισορρόπηση	Δειγματοληψία
dt [ps]	0.002 (bond constraints)	0.002 (bond constraints)
Θερμοστάτης	Berendsen	Nose-Hoover
Βαροστάτης	Berendsen	Parrinello-Rahman
Τύπος βαροστάτη	Semiisotropic	Semiisotropic
Πρόγραμμα προσομοίωσης	GROMACS	



Σχήμα 33: Γεωμετρικοί αναπαράσταση CER NS 24:0 - Αντιστοίχιση ατόμων με δυναμικό αλληλεπίδρασης

Table 12: Φορτία και ονοματολογία κέντρων αλληλεπίδρασης για κάθε δυναμικό. Η δεύτερη στήλη αντιστοιχεί στην ονοματολογία της εικόνα 33 (τα υδρογόνα δεν απεικονίζονται)

		OPLS		BERGER		GAFF		GROMOS		CHARMM	
		type	charge	type	charge	type	charge	type	charge	type	charge
1	C1	CH3	0.0000	CH3b	0.0000	C3L	-0.0754	CH3	0.0000	CTL3	-0.2700
2	H1a	-	-	-	-	HCL	0.0148	-	-	HAL3	0.0900
3	H1b	-	-	-	-	HCL	0.0148	-	-	HAL3	0.0900
4	H1c	-	-	-	-	HCL	0.0148	-	-	HAL3	0.0900
5	C2	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0328	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
6	H2a	-	-	-	-	HCL	-0.0019	-	-	HAL2	0.0900
7	H2b	-	-	-	-	HCL	-0.0019	-	-	HAL2	0.0900
8	C3	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0089	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
9	H3a	-	-	-	-	HCL	0.0008	-	-	HAL2	0.0900
10	H3b	-	-	-	-	HCL	0.0008	-	-	HAL2	0.0900

11	C4	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	-0.0009	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
12	H4a	-	-	-	-	HCL	-0.0051	-	-	HAL2	0.0900
13	H4b	-	-	-	-	HCL	-0.0051	-	-	HAL2	0.0900
14	C5	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0199	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
15	H5a	-	-	-	-	HCL	-0.0091	-	-	HAL2	0.0900
16	H5b	-	-	-	-	HCL	-0.0091	-	-	HAL2	0.0900
17	C6	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0146	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
18	H6a	-	-	-	-	HCL	-0.0059	-	-	HAL2	0.0900
19	H6b	-	-	-	-	HCL	-0.0059	-	-	HAL2	0.0900
20	C7	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0130	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
21	H7a	-	-	-	-	HCL	-0.0061	-	-	HAL2	0.0900
22	H7b	-	-	-	-	HCL	-0.0061	-	-	HAL2	0.0900
23	C8	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0103	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
24	H8a	-	-	-	-	HCL	-0.0056	-	-	HAL2	0.0900
25	H8b	-	-	-	-	HCL	-0.0056	-	-	HAL2	0.0900
26	C9	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0188	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
27	H9a	-	-	-	-	HCL	-0.0075	-	-	HAL2	0.0900
28	H9b	-	-	-	-	HCL	-0.0075	-	-	HAL2	0.0900
29	C10	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0101	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
30	H10a	-	-	-	-	HCL	-0.0072	-	-	HAL2	0.0900
31	H10b	-	-	-	-	HCL	-0.0072	-	-	HAL2	0.0900
32	C11	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	-0.0083	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
33	H11a	-	-	-	-	HCL	-0.0034	-	-	HAL2	0.0900
34	H11b	-	-	-	-	HCL	-0.0034	-	-	HAL2	0.0900
35	C12	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0304	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
36	H12a	-	-	-	-	HCL	0.0035	-	-	HAL2	0.0900
37	H12b	-	-	-	-	HCL	0.0035	-	-	HAL2	0.0900
38	C13	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	-0.0315	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
39	H13a	-	-	-	-	HCL	0.0304	-	-	HAL2	0.0900
40	H13b	-	-	-	-	HCL	0.0304	-	-	HAL2	0.0900
41	C14	CD1	0.0000	CD1	0.0000	C2	-0.1578	CR1	0.0000	CEL1	-0.1500
42	H14	-	-	-	-	HA	0.1245	-	-	HEL1	0.1500
43	C15	CD1	0.0000	CD1	0.0000	C2	-0.1946	CR1	0.0000	CEL1	-0.1500
44	H15	-	-	-	-	HA	0.1582	-	-	HEL1	0.1500
45	C16	CH1	0.2650	CH1	0.2650	C3	0.0798	CH1	0.2660	CTL1	0.1400
46	H16	-	-	-	-	H1	0.1411	-	-	HAL1	0.0900
47	O16	OH	-0.7000	OH	-0.7000	OH	-0.6171	OA	-0.6740	OHL	-0.6600
48	HO16	H	0.4350	H	0.4350	HO	0.4004	H	0.4080	HAL1	0.4300
49	C17	CH1n	0.2000	CH1b	0.2000	C3	0.0165	CH1	0.0000	CT1	0.0700
50	H17	-	-	-	-	H1	0.1496	-	-	HA1	0.0900

51	N17	N	-0.5700	N	-0.5700	N	-0.6575	N	-0.3100	NH1	-0.4700
52	HN17	H	0.3700	H	0.3700	HN	0.3363	H	0.3100	HA1	0.3100
53	C18	CH2	0.2650	CH2	0.2650	C3	0.1658	CH2	0.2660	CTL2	0.0500
54	H18a	-	-	-	-	H1	0.0458	-	-	HAL2	0.0900
55	H18b	-	-	-	-	H1	0.0458	-	-	HAL2	0.0900
56	O18	OH	-0.7000	OH	-0.7000	O	-0.6231	OA	-0.6740	OHL	-0.6600
57	HO18	H	0.4350	H	0.4350	H1	0.4046	H	0.4080	HA1	0.4300
58	C19	C	0.5000	C	0.5000	C2	0.6918	C	0.4500	CEL1	0.5100
59	O19	O	-0.5000	O	-0.5000	O	-0.5746	O	-0.4500	OHL	-0.5100
60	C20	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	-0.0800	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
61	H20a	-	-	-	-	HCL	0.0248	-	-	HAL2	0.0900
62	H20b	-	-	-	-	HCL	0.0248	-	-	HAL2	0.0900
63	C21	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0088	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
64	H21a	-	-	-	-	HCL	-0.0006	-	-	HAL2	0.0900
65	H21b	-	-	-	-	HCL	-0.0006	-	-	HAL2	0.0900
66	C22	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0291	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
67	H22a	-	-	-	-	HCL	-0.0091	-	-	HAL2	0.0900
68	H22b	-	-	-	-	HCL	-0.0091	-	-	HAL2	0.0900
69	C23	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0113	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
70	H23a	-	-	-	-	HCL	0.0015	-	-	HAL2	0.0900
71	H23b	-	-	-	-	HCL	0.0015	-	-	HAL2	0.0900
72	C24	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0031	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
73	H24a	-	-	-	-	HCL	-0.0069	-	-	HAL2	0.0900
74	H24b	-	-	-	-	HCL	-0.0069	-	-	HAL2	0.0900
75	C25	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0164	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
76	H25a	-	-	-	-	HCL	-0.0086	-	-	HAL2	0.0900
77	H25b	-	-	-	-	HCL	-0.0086	-	-	HAL2	0.0900
78	C26	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0217	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
79	H26a	-	-	-	-	HCL	-0.0085	-	-	HAL2	0.0900
80	H26b	-	-	-	-	HCL	-0.0085	-	-	HAL2	0.0900
81	C27	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0153	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
82	H27a	-	-	-	-	HCL	-0.0074	-	-	HAL2	0.0900
83	H27b	-	-	-	-	HCL	-0.0074	-	-	HAL2	0.0900
84	C28	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0164	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
85	H28a	-	-	-	-	HCL	-0.0093	-	-	HAL2	0.0900
86	H28b	-	-	-	-	HCL	-0.0093	-	-	HAL2	0.0900
87	C29	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0182	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
88	H29a	-	-	-	-	HCL	-0.0088	-	-	HAL2	0.0900
89	H29b	-	-	-	-	HCL	-0.0088	-	-	HAL2	0.0900
90	C30	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0190	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800

91	H30a	-	-	-	-	HCL	-0.0090	-	-	HAL2	0.0900
92	H30b	-	-	-	-	HCL	-0.0090	-	-	HAL2	0.0900
93	C31	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0169	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
94	H31a	-	-	-	-	HCL	-0.0088	-	-	HAL2	0.0900
95	H31b	-	-	-	-	HCL	-0.0088	-	-	HAL2	0.0900
96	C32	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0178	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
97	H32a	-	-	-	-	HCL	-0.0091	-	-	HAL2	0.0900
98	H32b	-	-	-	-	HCL	-0.0091	-	-	HAL2	0.0900
99	C33	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0183	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
100	H33a	-	-	-	-	HCL	-0.0087	-	-	HAL2	0.0900
101	H33b	-	-	-	-	HCL	-0.0087	-	-	HAL2	0.0900
102	C34	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0192	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
103	H34a	-	-	-	-	HCL	-0.0093	-	-	HAL2	0.0900
104	H34b	-	-	-	-	HCL	-0.0093	-	-	HAL2	0.0900
105	C35	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0161	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
106	H35a	-	-	-	-	HCL	0.0091	-	-	HAL2	0.0900
107	H35b	-	-	-	-	HCL	0.0091	-	-	HAL2	0.0900
108	C36	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0170	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
109	H36a	-	-	-	-	HCL	-0.0083	-	-	HAL2	0.0900
110	H36b	-	-	-	-	HCL	-0.0083	-	-	HAL2	0.0900
111	C37	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0217	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
112	H37a	-	-	-	-	HCL	-0.0086	-	-	HAL2	0.0900
113	H37b	-	-	-	-	HCL	-0.0086	-	-	HAL2	0.0900
114	C38	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0193	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
115	H38a	-	-	-	-	HCL	-0.0105	-	-	HAL2	0.0900
116	H38b	-	-	-	-	HCL	-0.0105	-	-	HAL2	0.0900
117	C39	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0068	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
118	H39a	-	-	-	-	HCL	-0.0077	-	-	HAL2	0.0900
119	H39b	-	-	-	-	HCL	-0.0077	-	-	HAL2	0.0900
120	C40	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0123	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
121	H40a	-	-	-	-	HCL	-0.0013	-	-	HAL2	0.0900
122	H40b	-	-	-	-	HCL	-0.0013	-	-	HAL2	0.0900
123	C41	CH2	0.0000	CH2b	0.0000	C3L	0.0370	CH2	0.0000	CTL2	-0.1800
124	H41a	-	-	-	-	HCL	-0.0041	-	-	HAL2	0.0900
125	H41b	-	-	-	-	HCL	-0.0041	-	-	HAL2	0.0900
126	C42	CH3	0.0000	CH3b	0.0000	C3L	-0.0751	CH3	0.0000	CTL3	-0.2700
127	H42a	-	-	-	-	HCL	0.0144	-	-	HAL3	0.0900
128	H42b	-	-	-	-	HCL	0.0144	-	-	HAL3	0.0900
129	H42c	-	-	-	-	HCL	0.0144	-	-	HAL3	0.0900

Table 13: Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης OPLS. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS

OPLS(UA)						
[atomtypes]						
type	at.nr.	mass	charge	p _{type}	σ	ϵ
CH3	9	15.0345	0	A	0.3905	0.7322
CH2	8	14.0266	0	A	0.3905	0.493712
CH1	7	13.0186	0	A	0.385	0.33472
CH1n	7	13.0186	0	A	0.38	0.33472
CD1	7	13.0186	0	A	0.38	0.48116
C	6	12.0107	0	A	0.375	0.43932
OH	8	15.9994	0	A	0.307	0.71128
O	8	15.9994	0	A	0.296	0.87864
N	7	14.0067	0	A	0.325	0.71128
H	1	1.0079	0	A	0	0
OW	8	15.9994	0	A	0.316556	0.650219
HW	1	1.0079	0	A	0	0
[bondtypes]						
type1	type2	func	b ₀	K_b		
CH3	CH2	1	0.1526	217568		
CH2	CH2	1	0.1526	217568		
CH2	CH1n	1	0.1526	217568		
CH2	CD1	1	0.151	265266		
CH2	C	1	0.1522	265266		
CH2	OH	1	0.1425	323005		
CH1	CH1n	1	0.1526	217568		
CH1	CD1	1	0.151	265266		
CH1	OH	1	0.1425	323005		
CH1n	N	1	0.1449	282002		
CD1	CD1	1	0.135	459403		
C	O	1	0.1229	476976		
C	N	1	0.1335	410032		
OH	H	1	0.096	462750		
N	H	1	0.101	363171		
[angletypes]						
type1	type2	type3	func	θ_o	K_θ	
CH3	CH2	CH2	1	112.4	527.184	
CH2	CH2	CH2	1	112.4	527.184	
CH2	CH2	CD1	1	112.4	527.184	

CH2	CH2	C	1	112.4	527.184
CH1n	CH2	OH	1	109.5	669.44
CH1n	CH1	CD1	1	111.1	527.184
CH1n	CH1	OH	1	109.5	669.44
CD1	CH1	OH	1	109.5	669.44
CH2	CH1n	CH1	1	111.5	527.184
CH2	CH1n	N	1	109.7	669.44
CH1	CH1n	N	1	109.7	669.44
CH2	CD1	CD1	1	119.7	711.28
CH1	CD1	CD1	1	119.7	711.28
CH2	C	O	1	120.4	669.44
CH2	C	N	1	116.6	585.76
O	C	N	1	122.9	669.44
CH2	OH	H	1	108.5	460.24
CH1	OH	H	1	108.5	460.24
CH1n	N	C	1	121.9	418.4
CH1n	N	H	1	118.4	317.984
C	N	H	1	119.8	292.88

[dihedraltypes]

type1	type2	type3	type4	func	δ	K_ϕ	n
X	CH2	CH2	X	1	0	8.368	3
X	CH2	CD1	X	1	0	0	3
X	CH2	C	X	1	180	0	3
X	CH2	CH1n	X	1	0	8.368	3
X	CH2	OH	X	1	0	2.092	3
X	CH1	CH1n	X	1	0	8.368	3
X	CH1	CD1	X	1	0	0	3
X	CH1	OH	X	1	0	2.092	3
X	CH1n	N	X	1	0	0	3
X	CD1	CD1	X	1	180	102.09	2
CH2	C	N	CH1n	1	180	41.84	2
CH2	C	N	H	1	180	41.84	2
O	C	N	CH1n	1	180	41.84	2
O	C	N	H	9	0	2.72	1
O	C	N	H	9	180	10.46	2
Planar	groups						
type1	type2	type3	type4	func	δ	K_ϕ	n
X	X	C	O	4	180	43.932	2
X	X	N	H	4	180	4.184	2
Asymmetric	carbons						

type1	type2	type3	type4	func	δ	K_ϕ	n
X	CH1n	CH1	X	4	180	58.576	3

Table 14: Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης BERGER. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS

BERGER						
[atomtypes]						
type	N	mass	charge	p _{type}	σ	ϵ
CH3b	6	15.0345	0	A	0.396	0.57
CH2b	6	14.0266	0	A	0.396	0.38
CH2	6	14.0266	0	A	0.3905	0.493712
CH1	6	13.0186	0	A	0.385	0.33472
CH1p	6	13.0186	0	A	0.38	0.33472
CD1	6	13.0186	0	A	0.38	0.48116
C	6	12.0107	0	A	0.375	0.43932
OH	8	15.9994	0	A	0.307	0.71128
O	8	15.9994	0	A	0.296	0.87864
N	7	14.0067	0	A	0.325	0.71128
H	1	1.0079	0	A	0	0
OW	8	15.9994	0	A	0.3166	0.65017
HW	1	1.0079	0	A	0	0
[bondtypes]						
type1	type2	func	b_0	K_b		
CH3b	CH2b	2	0.153	7150000		
CH2b	CH2b	2	0.153	7150000		
CH2b	CD1	2	0.153	7150000		
CH2b	C	2	0.153	7150000		
CH2	CH1p	2	0.153	7150000		
CH2	OH	2	0.143	8180000		
CH1	CH1p	2	0.153	7150000		
CH1	CD1	2	0.153	7150000		
CH1	OH	2	0.143	8180000		
CH1p	N	2	0.147	8710000		
CD1	CD1	2	0.133	11800000		
C	O	2	0.123	16600000		
C	N	2	0.133	11800000		
OH	H	2	0.1	15700000		
N	H	2	0.1	18700000		

[angletypes]

type1	type2	type3	func	θ_o	K_θ
CH3b	CH2b	CH2b	2	111	530
CH2b	CH2b	CH2b	2	111	530
CH2b	CH2b	CD1	2	111	530
CH2b	CH2b	C	2	111	530
CH1p	CH2	OH	2	109.5	520
CH1p	CH1	CD1	2	109.5	520
CH1p	CH1	OH	2	109.5	520
CD1	CH1	OH	2	109.5	520
CH2	CH1p	CH1	2	111	530
CH2	CH1p	N	2	109.5	520
CH1	CH1p	N	2	109.5	520
CH2b	CD1	CD1	2	120	560
CH1	CD1	CD1	2	120	560
CH2b	C	O	2	121	685
CH2b	C	N	2	115	610
O	C	N	2	124	730
CH2	OH	H	2	109.5	450
CH1	OH	H	2	109.5	450
CH1p	N	C	2	122	700
CH1p	N	H	2	115	460
C	N	H	2	123	415

[dihedraltypes]

type1	type2	type3	type4	func	δ	K_ϕ	n			
CH2b	CH2b	CD1	CD1	1	0	1	6			
CH2b	CH2b	C	N	1	0	1	6			
OH	CH2	CH1p	N	1	0	5.92	3			
CH1p	CH2	OH	H	1	0	1.26	3			
OH	CH1	CH1p	N	1	0	5.92	3			
CH1p	CH1	CD1	CD1	1	0	1	6			
CH1p	CH1	OH	H	1	0	1.26	3			
CH1	CH1p	N	C	1	180	1	6			
CH2b	C	N	CH1p	1	180	33.5	2			
type1	type2	type3	type4	func	C0	C1	C2	C3	C4	C5
X	CH2b	CH2b	X	3	9.2789	12.1557	-13.1202	-3.0597	26.2404	-31.4952

Planar groups

type1	type2	type3	type4	func	ϕ_o	K_ϕ
N	X	X	H	2	0	167.423
C	X	X	O	2	0	167.423

Planar groups

type1	type2	type3	type4	func	ϕ_o	K_ϕ
CH1	OH	CH1p	CD1	2	-35.26439	334.846
CH1p	N	CH1	CH2	2	35.26439	334.846

Table 15: Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης GAFF. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS

GAFF							
[atomtypes]							
type	atnum.	mass	charge	ptype	σ	ϵ	
C3	6	12.01	0	A	0.339967	0.45773	
C3L	6	12.01	0	A	0.358141	0.23012	
C2	6	12.01	0	A	0.339967	0.359824	
C	6	12.01	0	A	0.339967	0.359824	
OH	8	16	0	A	0.306647	0.880314	
O	8	16	0	A	0.295992	0.87864	
N	7	14.01	0	A	0.325	0.71128	
HCL	1	1.008	0	A	0.238761	0.100416	
HA	1	1.008	0	A	0.259964	0.06276	
H1	1	1.008	0	A	0.247135	0.065689	
HO	1	1.008	0	A	0	0	
HN	1	1.008	0	A	0.106908	0.065689	
OW	8	16	0	A	0.315066	0.636272	
HW	1	1.008	0	A	0	0	
[bondtypes]							
type1	type2	func	b_o	K_b			
C3	C3	1	0.1535	253634			
C3	C2	1	0.1508	274721			
C3	OH	1	0.1426	262839			
C3	N	1	0.146	276646			
C3	H1	1	0.1093	281081			
C3L	C3L	1	0.1535	253634			
C3L	C2	1	0.1508	274721			
C3L	C	1	0.1508	274721			
C3L	HCL	1	0.1092	282253			
C2	C2	1	0.1324	493461			
C2	HA	1	0.1087	288110			
C	O	1	0.1214	542246			
C	N	1	0.1345	400158			
OH	HO	1	0.0974	309281			

N	HN	1	0.1009	343255			
[angletypes]							
type1	type2	type3	func	θ_o	K_θ		
C3	C3	C3	1	110.63	528.86		
C3	C3	C2	1	110.96	533.04		
C3	C3	OH	1	109.43	566.51		
C3	C3	N	1	112.13	551.45		
C2	C3	OH	1	109.72	571.53		
C3	C3	H1	1	110.07	388.28		
C2	C3	H1	1	110.46	393.3		
OH	C3	H1	1	109.88	426.77		
N	C3	H1	1	109.32	416.73		
H1	C3	H1	1	109.55	328.03		
C3L	C3L	C3L	1	110.63	528.86		
C3L	C3L	C2	1	110.96	533.04		
C3L	C3L	C	1	110.53	533.88		
C3L	C3L	HCL	1	110.05	388.28		
C2	C3L	HCL	1	110.49	393.3		
C	C3L	HCL	1	109.68	394.97		
HCL	C3L	HCL	1	108.35	329.7		
C3	C2	C2	1	123.42	538.06		
C3L	C2	C2	1	123.42	538.06		
C3	C2	HA	1	117.3	382.42		
C3L	C2	HA	1	117.3	382.42		
C2	C2	HA	1	120.94	418.4		
C3L	C	O	1	123.11	569.02		
C3L	C	N	1	115.15	568.19		
O	C	N	1	122.03	634.29		
C3	OH	HO	1	108.16	394.13		
C3	N	C	1	121.35	534.72		
C3	N	HN	1	116.78	384.93		
C	N	HN	1	118.46	411.71		
[dihedraltypes]							
type1	type2	type3	type4	func	δ	K_ϕ	n
C3	C3	C3	C2	9	0	0.65084	3
C3	C3	C3	OH	9	0	0.65084	3
C3	C3	C3	H1	9	0	0.65084	3
N	C3	C3	C2	9	0	0.65084	3
N	C3	C3	OH	9	0	0.65084	3
N	C3	C3	H1	9	0	0.65084	3

H1	C3	C3	C2	9	0	0.65084	3
H1	C3	C3	OH	9	0	1.046	1
H1	C3	C3	H1	9	0	0.65084	3
C3	C3	C2	C2	9	0	0	2
C3	C3	C2	HA	9	0	0	2
OH	C3	C2	C2	9	0	0	2
OH	C3	C2	HA	9	0	0	2
H1	C3	C2	C2	9	0	0	2
H1	C3	C2	HA	9	0	0	2
C3	C3	OH	HO	9	0	0.66944	3
C3	C3	OH	HO	9	0	1.046	1
C2	C3	OH	HO	9	0	0.69733	3
H1	C3	OH	HO	9	0	0.69733	3
C3	C3	N	C	9	180	2.092	4
C3	C3	N	C	9	180	0.6276	3
C3	C3	N	C	9	0	2.21752	1
C3	C3	N	HN	9	0	0	2
H1	C3	N	C	9	0	0	2
H1	C3	N	HN	9	0	0	2
C3L	C3L	C3L	C3L	9	180	0.36233	1
C3L	C3L	C3L	C3L	9	180	0.46401	2
C3L	C3L	C3L	C3L	9	0	0.56568	3
C3L	C3L	C3L	C2	9	0	0.88241	3
C3L	C3L	C3L	C	9	0	0.65084	3
C3L	C3L	C3L	HCL	9	0	0.66944	3
C2	C3L	C3L	HCL	9	0	0.65084	3
C	C3L	C3L	HCL	9	0	0.65084	3
HCL	C3L	C3L	HCL	9	0	0.6276	3
C3L	C3L	C2	C2	9	0	0	2
C3L	C3L	C2	HA	9	0	0	2
HCL	C3L	C2	C2	9	180	1.58992	3
HCL	C3L	C2	C2	9	0	4.8116	1
HCL	C3L	C2	HA	9	0	0	2
C3L	C3L	C	O	9	180	0	2
C3L	C3L	C	N	9	0	0.4184	4
C3L	C3L	C	N	9	0	0.29288	2
HCL	C3L	C	O	9	0	3.3472	1
HCL	C3L	C	O	9	180	0.33472	3
HCL	C3L	C	N	9	180	0	2
C3	C2	C2	C3L	9	180	27.8236	2

C3	C2	C2	C3L	9	180	7.9496	1
C3	C2	C2	HA	9	180	27.8236	2
C3L	C2	C2	HA	9	180	27.8236	2
HA	C2	C2	HA	9	180	27.8236	2
C3L	C	N	C3	9	180	10.46	2
C3L	C	N	HN	9	180	10.46	2
O	C	N	C3	9	180	10.46	2
O	C	N	HN	9	180	10.46	2
O	C	N	HN	9	0	8.368	1
[dihedraltypes]							
type1	type2	type3	type4	func	δ	K_ϕ	n
C3L	N	C	O	4	180	43.932	2
C3	C	N	HN	4	180	4.6024	2

Table 16: Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης GROMOS. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS

GROMOS						
[atomtypes]						
type	at.nr.	mass	charge	pctype	σ	ϵ
CH3	9	15.035	0	A	0.374792	0.86715
CH2	8	14.027	0	A	0.407038	0.410542
CH1	7	13.019	0	A	0.501918	0.094889
CR1	7	13.019	0	A	0.374119	0.502659
C	6	12.011	0	A	0.358118	0.277406
O	8	15.9994	0	A	0.276007	1.279109
OA	8	15.9994	0	A	0.284916	1.057114
N	7	14.0067	0	A	0.313647	0.639795
H	1	1.008	0	A	0	0
OW	8	15.9994	0	A	0.3166	0.65017
HW	1	1.008	0	A	0	0
[nonbond_params]						
Special	LJ	parameters	for	HB	forming	pairs
type1	type2	func	σ	ϵ		
O	OA	1	0.291456	0.922538		
O	N	1	0.306414	0.70909		
OA	OA	1	0.295484	0.849607		
OA	N	1	0.317042	0.577905		
N	N	1	0.313647	0.639795		
O	OW	1	0.300958	0.798356		

OA	OW	1	0.305118	0.735242
N	OW	1	0.327378	0.500114
OW	OW	1	0.315066	0.636272

[bondtypes]

type1	type2	func	b_0	K_b
CH3	CH2	2	0.153	7150000
CH2	CH2	2	0.153	7150000
CH2	CH1	2	0.153	7150000
CH2	CR1	2	0.153	7150000
CH2	C	2	0.153	7150000
CH2	OA	2	0.143	8180000
CH1	CH1	2	0.153	7150000
CH1	CR1	2	0.153	7150000
CH1	OA	2	0.143	8180000
CH1	N	2	0.147	8710000
CR1	CR1	2	0.133	11800000
C	O	2	0.123	16600000
C	N	2	0.133	11800000
OA	H	2	0.1	15700000
N	H	2	0.1	18700000

[pairtypes]

LJ	parameters	for	1-4	interactions
type1	type2	func	σ	ϵ
CH3	CH2	1	0.312994	1.512855
CH2	CH2	1	0.316449	1.176006
CH2	CH1	1	0.322982	0.816746
CH2	CR1	1	0.327332	1.038581
CH2	C	1	0.326131	0.690872
CH2	O	1	0.288262	1.424311
CH2	OA	1	0.301396	1.0902
CH2	N	1	0.30688	1.015425
CH2	H	1	0	0
CH1	CR1	1	0.334089	0.721303
CH1	C	1	0.332864	0.479816
CH1	O	1	0.294213	0.989196
CH1	OA	1	0.307618	0.757152
CH1	H	1	0	0
CR1	OA	1	0.31176	0.962802
CR1	H	1	0	0
CR1	N	1	0.317434	0.896765

O	H	1	0	0			
OA	N	1	0.292282	0.941335			
[angletypes]							
type1	type2	type3	func	θ_o	K_θ		
CH3	CH2	CH2	2	111	530		
CH2	CH2	CH2	2	111	530		
CH2	CH2	CR1	2	111	530		
CH2	CH2	C	2	111	530		
CH1	CH2	OA	2	109.5	520		
CH2	CH1	CH1	2	111	530		
CH2	CH1	N	2	109.5	520		
CH1	CH1	CR1	2	109.5	520		
CH1	CH1	OA	2	109.5	520		
CH1	CH1	N	2	109.5	520		
CR1	CH1	OA	2	109.5	520		
CH2	CR1	CR1	2	120	560		
CH1	CR1	CR1	2	120	560		
CH2	C	O	2	121	685		
CH2	C	N	2	115	610		
O	C	N	2	124	730		
CH2	OA	H	2	109.5	450		
CH1	OA	H	2	109.5	450		
CH1	N	C	2	122	700		
CH1	N	H	2	115	460		
C	N	H	2	123	415		
[dihedraltypes]							
type1	type2	type3	type4	func δ	K_ϕ	n	
X	CH2	CH2	X	1	0	5.92	3
OA	CH2	CH1	N	1	0	5.92	3
CH2	CH2	CR1	CR1	1	0	1	6
CH2	CH2	C	N	1	0	1	6
CH1	CH2	OA	H	1	0	1.26	3
OA	CH1	CH1	N	1	0	5.92	3
CH1	CH1	CR1	CR1	1	0	1	6
CH1	CH1	OA	H	1	0	1.26	3
CH1	CH1	N	C	1	180	1	6
CH2	C	N	CH1	1	180	35.5	2
Planar	groups						
type1	type2	type3	type4	func ϕ_o	K_ϕ		
N	X	X	H	2	0	167.423	

C	X	X	O	2	0	167.423
Asymmetric	carbons					
type1	type2	type3	type4	func ϕ_o	K_ϕ	
CH1	OA	CH1	CR1	2	-35.26439	334.846
CH1	N	CH1	CH2	2	35.26439	334.846

Table 17: Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης CHARMM. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS

CHARMM						
[atomtypes]						
type	atnum.	mass	charge	ptype	σ	ϵ
CTL3	6	12.0107	0	A	0.363487	0.326352
CTL2	6	12.0107	0	A	0.358141	0.234304
CTL1	6	12.0107	0	A	0.405359	0.08368
CEL1	6	12.0107	0	A	0.372396	0.284512
C	6	12.0107	0	A	0.356359	0.46024
OHL	8	15.9994	0	A	0.315378	0.636386
O	8	15.9994	0	A	0.302906	0.50208
NH1	7	14.0067	0	A	0.329633	0.8368
HAL3	1	1.0079	0	A	0.238761	0.100416
HAL2	1	1.0079	0	A	0.238761	0.117152
HAL1	1	1.0079	0	A	0.235197	0.092048
HEL1	1	1.0079	0	A	0.222725	0.129704
H	1	1.0079	0	A	0.040001	0.192464
CRL2	6	12.0107	0	A	0.359923	0.25104
CRL1	6	12.0107	0	A	0.358141	0.150624
HGA2	1	1.0079	0	A	0.238761	0.14644
HGA1	1	1.0079	0	A	0.238761	0.18828
CL	6	12.0107	0	A	0.356359	0.29288
OBL	8	15.9994	0	A	0.302906	0.50208
OW	8	15.9994	0	A	0.315066	0.636272
HW	1	1.0079	0	A	0	0
[nonbond_params]						
type1	type2	func	σ	ϵ		
CRL1	HAL2	1	0.298451	0.134306		
HGA1	HAL2	1	0.238761	0.150206		
CRL2	HAL2	1	0.299342	0.173636		
HGA2	HAL2	1	0.238761	0.132633		
CRL1	HAL1	1	0.298451	0.122591		

HGA1	HAL1	1	0.238761	0.137654
CRL2	HAL1	1	0.299342	0.158574
HGA2	HAL1	1	0.238761	0.120918
CRL1	CTL1	1	0.35725	0.11506
HGA1	CTL1	1	0.29756	0.128867
CRL2	CTL1	1	0.358141	0.148532
HGA2	CTL1	1	0.29756	0.113386

[bondtypes]

type1	type2	func	b_0	K_b
CTL3	CTL2	1	0.1528	186188
CTL3	HAL3	1	0.1111	269450
CTL2	CTL2	1	0.153	186188
CTL2	CTL1	1	0.1538	186188
CTL2	CEL1	1	0.1502	305432
CTL2	C	1	0.149	209200
CTL2	OHL	1	0.142	358150
CTL2	HAL2	1	0.1111	258571
CTL1	CTL1	1	0.15	186188
CTL1	CEL1	1	0.1502	200832
CTL1	OHL	1	0.142	358150
CTL1	HAL1	1	0.1111	258571
CTL1	NH1	1	0.143	267776
CEL1	CEL1	1	0.134	368192
CEL1	HEL1	1	0.11	301666
C	O	1	0.123	518816
C	NH1	1	0.1345	309616
OHL	H	1	0.096	456056
NH1	H	1	0.0997	368192
CTL3	CTL1	1	0.1538	186188
CTL3	CRL1	1	0.1538	186188
CRL2	CRL2	1	0.153	186188
CRL2	CRL1	1	0.1538	186188
CRL2	CEL1	1	0.1502	305432
CRL2	HGA2	1	0.1111	258571
CTL1	CRL1	1	0.15	186188
CRL1	CRL1	1	0.15	186188
CRL1	CEL1	1	0.1502	200832
CRL1	OHL	1	0.142	358150
CRL1	HGA1	1	0.1111	258571
CTL2	CL	1	0.1522	167360

CL	OHL	1	0.14	192464
CL	OBL	1	0.122	627600
[pairtypes]				
type1	type2	func	1-4 σ	1-4 ϵ
CTL3	CTL2	1	0.338542	0.04184
CTL3	HAL2	1	0.288651	0.070012
CTL2	CTL2	1	0.338542	0.04184
CTL2	CTL1	1	0.338542	0.04184
CTL2	CEL1	1	0.355469	0.109105
CTL2	C	1	0.347451	0.138768
CTL2	OHL	1	0.32696	0.163176
CTL2	O	1	0.293997	0.144938
CTL2	NH1	1	0.30736	0.187114
CTL2	HAL3	1	0.288651	0.064818
CTL2	HAL2	1	0.288651	0.070012
CTL2	HAL1	1	0.286869	0.062059
CTL2	HEL1	1	0.280633	0.073667
CTL2	H	1	0.189271	0.089737
CTL1	C	1	0.347451	0.138768
CTL1	OHL	1	0.32696	0.163176
CTL1	HAL2	1	0.288651	0.070012
CTL1	HEL1	1	0.280633	0.073667
CTL1	H	1	0.189271	0.089737
CTL1	CEL1	1	0.355469	0.109105
CTL1	O	1	0.293997	0.144938
CEL1	OHL	1	0.343887	0.425511
CEL1	NH1	1	0.324287	0.487934
CEL1	HAL2	1	0.305578	0.182568
CEL1	HAL1	1	0.303796	0.161829
CEL1	H	1	0.206199	0.234005
C	HAL2	1	0.29756	0.232203
C	HAL1	1	0.295778	0.205826
OHL	NH1	1	0.295778	0.729745
OHL	HAL1	1	0.275288	0.242029
OHL	HEL1	1	0.269051	0.287301
O	HAL2	1	0.244106	0.242528
O	H	1	0.144726	0.310857
NH1	HAL2	1	0.25747	0.313102
NH1	HAL1	1	0.255688	0.277535
HAL3	HAL2	1	0.238761	0.108462

HAL2	HAL2	1	0.238761	0.117152
HAL2	HAL1	1	0.236979	0.103844
HAL2	HEL1	1	0.230743	0.123268
HAL2	H	1	0.139381	0.150158
HAL1	HAL1	1	0.235197	0.092048
HAL1	HEL1	1	0.228961	0.109266
HAL1	H	1	0.137599	0.133101
HEL1	HEL1	1	0.222725	0.129704
CTL3	CRL2	1	0.338542	0.04184
CTL3	CTL1	1	0.338542	0.04184
CTL3	CRL1	1	0.338542	0.04184
CTL3	CEL1	1	0.355469	0.109105
CTL3	HAL3	1	0.288651	0.064818
CTL3	HGA2	1	0.288651	0.078275
CTL3	HGA1	1	0.288651	0.088756
CTL2	CRL2	1	0.338542	0.04184
CTL2	CRL1	1	0.338542	0.04184
CTL2	HGA1	1	0.288651	0.088756
CRL2	CRL2	1	0.338542	0.04184
CRL2	CTL1	1	0.338542	0.04184
CRL2	CRL1	1	0.338542	0.04184
CRL2	CEL1	1	0.355469	0.109105
CRL2	OHL	1	0.32696	0.163176
CRL2	HAL3	1	0.288651	0.064818
CRL2	HGA2	1	0.288651	0.078275
CRL2	HAL1	1	0.286869	0.062059
CRL2	HGA1	1	0.288651	0.088756
CRL2	HEL1	1	0.280633	0.073667
CRL2	H	1	0.189271	0.089737
CTL1	CRL1	1	0.338542	0.04184
CTL1	HGA2	1	0.288651	0.078275
CRL1	CRL1	1	0.338542	0.04184
CRL1	CEL1	1	0.355469	0.109105
CRL1	HAL3	1	0.288651	0.064818
CRL1	HAL2	1	0.288651	0.070012
CRL1	HGA2	1	0.288651	0.078275
CRL1	HAL1	1	0.286869	0.062059
CRL1	HGA1	1	0.288651	0.088756
CRL1	HEL1	1	0.280633	0.073667
CEL1	HAL3	1	0.305578	0.169025

CEL1	HGA2	1	0.305578	0.204117
CEL1	HGA1	1	0.305578	0.231447
OHL	HGA2	1	0.27707	0.305274
HAL3	HAL1	1	0.236979	0.096141
HGA2	HGA2	1	0.238761	0.14644
HGA2	HGA1	1	0.238761	0.166047
HGA2	HEL1	1	0.230743	0.137818
HAL1	HGA1	1	0.236979	0.131646
HGA1	HGA1	1	0.238761	0.18828
HGA1	H	1	0.139381	0.190361
CTL2	CL	1	0.347451	0.110698
CTL2	OBL	1	0.293997	0.144938
CL	HAL2	1	0.29756	0.185234
OHL	HAL2	1	0.27707	0.273046
OBL	HAL2	1	0.244106	0.242528
OBL	H	1	0.144726	0.310857

[angletypes]

type1	type2	type3	func θ	K_θ	S_0	K_{UB}	
CTL2	CTL3	HAL3	5	110.1	289.533	0.2179	18853.1
HAL3	CTL3	HAL3	5	108.4	297.064	0.1802	4518.7
CTL3	CTL2	CTL2	5	115	485.344	0.2561	6694.4
CTL2	CTL2	CTL2	5	113.6	488.273	0.2561	9338.7
CTL2	CTL2	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CTL2	CTL2	C	5	108	435.136	0	0
CTL1	CTL2	OHL	5	110.1	633.458	0	0
CTL3	CTL2	HAL2	5	110.1	289.533	0.2179	18853.1
CTL2	CTL2	HAL2	5	110.1	221.752	0.2179	18853.1
CTL1	CTL2	HAL2	5	110.1	221.752	0.2179	18853.1
CEL1	CTL2	HAL2	5	111.5	376.56	0	0
C	CTL2	HAL2	5	109.5	276.144	0.2163	25104
OHL	CTL2	HAL2	5	108.89	384.091	0	0
HAL2	CTL2	HAL2	5	109	297.064	0.1802	4518.7
CEL1	CTL1	CTL1	5	112.2	267.776	0	0
CEL1	CTL1	OHL	5	110.1	633.458	0	0
CTL1	CTL1	OHL	5	110.1	633.458	0	0
CEL1	CTL1	HAL1	5	111.5	376.56	0	0
CTL1	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
OHL	CTL1	HAL1	5	108.89	384.091	0	0
CTL2	CTL1	CTL1	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CTL2	CTL1	NH1	5	113.5	585.76	0	0

CTL1	CTL1	NH1	5	113.5	585.76	0	0
CTL2	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CTL1	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
NH1	CTL1	HAL1	5	108	401.664	0	0
CTL2	CEL1	CEL1	5	123.5	401.664	0	0
CTL1	CEL1	CEL1	5	123.5	401.664	0	0
CTL2	CEL1	HEL1	5	116	334.72	0	0
CTL1	CEL1	HEL1	5	116	334.72	0	0
CEL1	CEL1	HEL1	5	119.5	435.136	0	0
CTL2	C	O	5	121	669.44	0	0
CTL2	C	NH1	5	116.5	669.44	0	0
O	C	NH1	5	122.5	669.44	0	0
CTL2	OHL	H	5	106	481.16	0	0
CTL1	OHL	H	5	106	481.16	0	0
CTL1	NH1	C	5	120	418.4	0	0
CTL1	NH1	H	5	117	292.88	0	0
C	NH1	H	5	123	284.512	0	0
CTL1	CTL3	HAL3	5	110.1	279.742	0.2179	18853.1
CRL1	CTL3	HAL3	5	110.1	279.742	0.2179	18853.1
CTL2	CTL2	CTL1	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CRL2	CRL2	CRL1	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CRL1	CRL2	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CRL2	CRL2	HGA2	5	110.1	221.752	0.2179	18853.1
CRL1	CRL2	HGA2	5	110.1	221.752	0.2179	18853.1
CEL1	CRL2	HGA2	5	111.5	376.56	0	0
HGA2	CRL2	HGA2	5	109	297.064	0.1802	4518.7
CTL3	CTL1	CTL3	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CTL3	CTL1	CTL2	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CTL3	CTL1	CRL1	5	108.5	446.433	0.2561	6694.4
CTL2	CTL1	CRL1	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CTL3	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CRL1	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CTL3	CRL1	CRL2	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CTL3	CRL1	CRL1	5	108.5	446.433	0.2561	6694.4
CTL3	CRL1	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CRL2	CRL1	CRL2	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CRL2	CRL1	CTL1	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CRL2	CRL1	CRL1	5	113.5	488.273	0.2561	9338.7
CRL2	CRL1	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CRL2	CRL1	OHL	5	110.1	633.458	0	0

CRL1	CRL1	CTL1	5	111	446.433	0.2561	6694.4
CRL1	CRL1	CRL1	5	111	446.433	0.2561	6694.4
CRL1	CRL1	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CRL2	CRL1	HGA1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CTL1	CRL1	HGA1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CRL1	CRL1	HGA1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
OHL	CRL1	HGA1	5	108.89	384.091	0	0
CRL2	CEL1	CRL1	5	113	418.4	0	0
CRL2	CEL1	CEL1	5	123.5	401.664	0	0
CRL1	CEL1	CEL1	5	123.5	401.664	0	0
CRL2	CEL1	HEL1	5	116	334.72	0	0
CRL1	OHL	H	5	106	481.16	0	0
CTL2	CTL2	CL	5	108	435.136	0	0
CL	CTL2	HAL2	5	109.5	276.144	0.2163	25104
CTL2	CL	OHL	5	110.5	460.24	0	0
CTL2	CL	OBL	5	125	585.76	0.2442	16736
OHL	CL	OBL	5	123	418.4	0.2262	175728
CL	OHL	H	5	115	460.24	0	0

[dihedraltypes]

type1	type2	type3	type4	func ϕ	K_ϕ	n	
X	CTL3	CTL2	X	9	0	0.66944	3
CTL3	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.79496	3
CTL2	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.79496	3
CEL1	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.79496	3
C	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.79496	3
HAL2	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.79496	3
CTL3	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.67781	2
CTL3	CTL2	CTL2	CTL2	9	180	0.19665	3
CTL3	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.43932	4
CTL3	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.74057	5
CTL2	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.42258	2
CTL2	CTL2	CTL2	CTL2	9	180	0.59413	3
CTL2	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.30962	4
CTL2	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.40585	5
CTL2	CTL2	CTL2	CEL1	9	180	0.58576	1
CTL2	CTL2	CTL2	CEL1	9	0	0.71128	2
CTL2	CTL2	CTL2	CEL1	9	180	0.2092	3
CTL2	CTL2	CTL2	C	9	180	0	5
CTL2	CTL2	CTL2	C	9	180	1.32633	3
CTL2	CTL2	CTL2	C	9	0	2.33049	2

CTL2	CTL2	CTL2	C	9	0	3.15055	1
X	CTL2	CTL1	X	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL2	CEL1	CEL1	9	180	3.80744	1
CTL2	CTL2	CEL1	CEL1	9	180	0.75312	2
CTL2	CTL2	CEL1	CEL1	9	180	0.71128	3
CTL2	CTL2	CEL1	HEL1	9	0	0.50208	3
HAL2	CTL2	CEL1	CEL1	9	180	1.2552	3
HAL2	CTL2	CEL1	HEL1	9	0	0	3
CTL2	CTL2	C	O	9	0	5.8576	1
CTL2	CTL2	C	NH1	9	0	0	1
HAL2	CTL2	C	O	9	180	0	3
HAL2	CTL2	C	NH1	9	0	0	3
X	CTL2	OHL	X	9	0	0.58576	3
X	CTL1	CTL1	X	9	0	0.8368	3
CTL1	CTL1	CEL1	CEL1	9	180	3.80744	1
CTL1	CTL1	CEL1	CEL1	9	180	0.75312	2
CTL1	CTL1	CEL1	CEL1	9	180	0.71128	3
CTL1	CTL1	CEL1	HEL1	9	0	0.50208	3
OHL	CTL1	CEL1	CEL1	9	180	3.80744	1
OHL	CTL1	CEL1	CEL1	9	180	0.75312	2
OHL	CTL1	CEL1	CEL1	9	180	0.71128	3
OHL	CTL1	CEL1	HEL1	9	0	0.50208	3
HAL1	CTL1	CEL1	CEL1	9	180	1.2552	3
HAL1	CTL1	CEL1	HEL1	9	0	0	3
X	CTL1	OHL	X	9	0	0.58576	3
CTL2	CTL1	NH1	C	9	0	7.5312	1
CTL2	CTL1	NH1	H	9	0	0	1
CTL1	CTL1	NH1	C	9	0	7.5312	1
CTL1	CTL1	NH1	H	9	0	0	1
HAL1	CTL1	NH1	C	9	0	0	3
HAL1	CTL1	NH1	H	9	0	0	3
CTL2	CEL1	CEL1	CTL1	9	180	1.8828	1
CTL2	CEL1	CEL1	CTL1	9	180	35.564	2
CTL2	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	1.8828	1
CTL2	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	35.564	2
CTL1	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	1.8828	1
CTL1	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	35.564	2
HEL1	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	4.184	2
CTL2	C	NH1	CTL1	9	0	6.6944	1
CTL2	C	NH1	CTL1	9	180	10.46	2

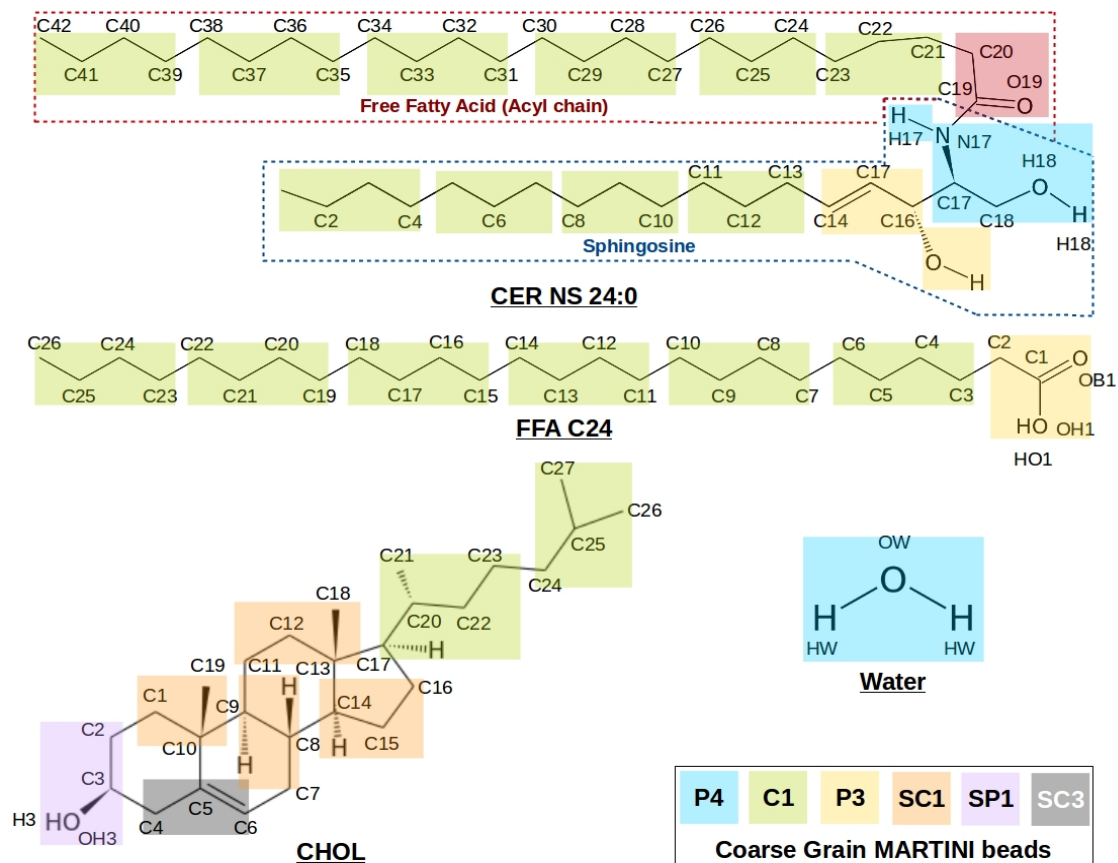
CTL2	C	NH1	H	9	180	10.46	2
O	C	NH1	CTL1	9	180	10.46	2
O	C	NH1	H	9	180	10.46	2
X	CTL3	CTL1	X	9	0	0.8368	3
X	CTL3	CRL1	X	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL2	CTL2	CTL1	9	0	0.79496	3
CTL1	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.79496	3
CTL2	CTL2	CTL1	CTL3	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL2	CTL1	HAL1	9	0	0.8368	3
HAL2	CTL2	CTL1	CTL3	9	0	0.8368	3
HAL2	CTL2	CTL1	CRL1	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL2	CTL1	CRL1	9	180	0.50961	3
CTL2	CTL2	CTL1	CRL1	9	180	0.91002	2
CTL2	CTL2	CTL1	CRL1	9	180	1.00332	1
X	CRL2	CRL2	X	9	0	0.79496	3
X	CRL2	CRL1	X	9	0	0.8368	3
CRL1	CRL2	CEL1	CRL1	9	180	1.2552	3
CRL1	CRL2	CEL1	CEL1	9	180	2.092	1
CRL1	CRL2	CEL1	CEL1	9	180	5.4392	3
CRL1	CRL2	CEL1	HEL1	9	0	0	3
HGA2	CRL2	CEL1	CRL1	9	0	0.12552	3
HGA2	CRL2	CEL1	CEL1	9	180	1.2552	3
HGA2	CRL2	CEL1	HEL1	9	0	0	3
CTL3	CTL1	CRL1	CRL2	9	0	0.8368	3
CTL3	CTL1	CRL1	CRL1	9	0	0.8368	3
CTL3	CTL1	CRL1	HGA1	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL1	CRL1	CRL2	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL1	CRL1	CRL1	9	0	0	3
CTL2	CTL1	CRL1	HGA1	9	0	0.8368	3
HAL1	CTL1	CRL1	CRL2	9	0	0.8368	3
HAL1	CTL1	CRL1	CRL1	9	0	0.8368	3
HAL1	CTL1	CRL1	HGA1	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL1	CRL1	CRL1	9	0	0	3
X	CRL1	CRL1	X	9	0	0.8368	3
CTL3	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	2.092	1
CTL3	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	5.4392	3
CRL2	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	2.092	1
CRL2	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	5.4392	3
CRL1	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	2.092	1
CRL1	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	5.4392	3

CTL3	CRL1	CEL1	CRL2	9	180	0	3
CRL2	CRL1	CEL1	CRL2	9	180	1.2552	3
CRL1	CRL1	CEL1	CRL2	9	180	0	3
X	CRL1	OHL	X	9	0	0.58576	3
CRL2	CEL1	CEL1	CRL2	9	180	1.8828	1
CRL2	CEL1	CEL1	CRL2	9	180	35.564	2
CRL2	CEL1	CEL1	CRL1	9	180	1.8828	1
CRL2	CEL1	CEL1	CRL1	9	180	35.564	2
CRL2	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	1.8828	1
CRL2	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	35.564	2
CRL1	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	1.8828	1
CRL1	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	35.564	2
CTL2	CTL2	CTL2	CL	9	180	0	5
CTL2	CTL2	CTL2	CL	9	180	1.32633	3
CTL2	CTL2	CTL2	CL	9	0	2.33049	2
CTL2	CTL2	CTL2	CL	9	0	3.15055	1
CL	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.79496	3
CTL2	CTL2	CL	OHL	9	180	0.2092	6
CTL2	CTL2	CL	OBL	9	180	0.2092	6
HAL2	CTL2	CL	OHL	9	180	0	6
HAL2	CTL2	CL	OBL	9	180	0	6
X	CL	OHL	X	9	180	8.5772	2
type1	type2	type3	type4	func	ϕ	K_ϕ	
C	CTL2	NH1	O	2	0	1004.16	
NH1	C	CTL1	H	2	0	167.36	
OBL	CTL2	OHL	CL	2	0	836.8	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

Πίνακας 18: Παράμετροι προσομοίωσης μελέτης δομής, λιπιδιακής φάσης SC

	Εξισορρόπηση	Δειγματοληψία
Coarse Grain	MARTINI	
dt [ps]	0.02	0.02
Θερμοστάτης	v-rescale	v-rescale
Βαροστάτης	Berendsen	Parrinello-Rahman
Τύπος βαροστάτη	Anisotropic	Anisotropic
All-atom	CHARMM	
dt [ps]	0.002 (bond constraints)	0.002 (bond constraints)
Θερμοστάτης	Berendsen	Nose-Hoover
Βαροστάτης	Berendsen	Parrinello-Rahman
Τύπος βαροστάτη	Semiisotropic	Semiisotropic
Πρόγραμμα προσομοίωσης	GROMACS	



Σχήμα 34: Γεωμετρικοί αναπαράσταση λιπιδίων και νερού - Αντιστοιχισή κέντρων αλληλεπίδρασης δυναμικών CHARMM και MARTINI

Table 19: Φορτία και ονοματολογία κέντρων αλληλεπίδρασης για κάθε λιπίδιο. Η δεύτερη στήλη αντιστοιχεί στην ονοματολογία της εικόνα 34 (τα υδρογόνα δεν απεικονίζονται)

	CER NS 24:0			FFA C24			CHOL		
	atom	type	charge	atom	type	charge	atom	type	charge
1	C1	CTO2	0.49	C1	CL	0.75	C1	CRL2	-0.18
2	H1a	HAL2	-0.05	OB1	OBL	-0.55	H1a	HGA2	0.09
3	H1b	HAL2	-0.05	OH1	OHL	-0.61	H1b	HGA2	0.09
4	O1	OHL	-0.69	HO1	H	0.44	C2	CRL2	-0.18
5	HO1	H	0.3	C2	CTL2	-0.21	H2a	HGA2	0.09
6	C2	CTL1	0.3	H2a	HAL2	0.09	H2b	HGA2	0.09
7	H2	HAL1	0.05	H2b	HAL2	0.09	C3	CRL1	0.14
8	N2	NHL	-0.7	C3	CTL2	-0.18	H3	HGA1	0.09
9	HN2	H	0.35	H3a	HAL2	0.09	O3	OHL	-0.66
10	C3	CTO1	0.5	H3b	HAL2	0.09	HO3	H	0.43

11	H3	HAL1	-0.11	C4	CTL2	-0.18	C4	CRL2	-0.18
12	O3	OHL	-0.69	H4a	HAL2	0.09	H4a	HGA2	0.09
13	HO3	H	0.3	H4b	HAL2	0.09	H4b	HGA2	0.09
14	C4	CEL1	-0.15	C5	CTL2	-0.18	C5	CEL1	0
15	H4	HEL1	0.15	H5a	HAL2	0.09	C6	CEL1	-0.15
16	C5	CEL1	-0.15	H5b	HAL2	0.09	H6	HEL1	0.15
17	H5	HEL1	0.15	C6	CTL2	-0.18	C7	CRL2	-0.18
18	C6	CTL2	-0.18	H6a	HAL2	0.09	H7a	HGA2	0.09
19	H6a	HAL2	0.09	H6b	HAL2	0.09	H7b	HGA2	0.09
20	H6b	HAL2	0.09	C7	CTL2	-0.18	C8	CRL1	-0.09
21	C7	CTL2	-0.18	H7a	HAL2	0.09	H8	HGA1	0.09
22	H7a	HAL2	0.09	H7b	HAL2	0.09	C9	CRL1	-0.09
23	H7b	HAL2	0.09	C8	CTL2	-0.18	H9	HGA1	0.09
24	C8	CTL2	-0.18	H8a	HAL2	0.09	C10	CRL1	0
25	H8a	HAL2	0.09	H8b	HAL2	0.09	C11	CRL2	-0.18
26	H8b	HAL2	0.09	C9	CTL2	-0.18	H11a	HGA2	0.09
27	C9	CTL2	-0.18	H9a	HAL2	0.09	H11b	HGA2	0.09
28	H9a	HAL2	0.09	H9b	HAL2	0.09	C12	CRL2	-0.18
29	H9b	HAL2	0.09	C10	CTL2	-0.18	H12a	HGA2	0.09
30	C10	CTL2	-0.18	H10a	HAL2	0.09	H12b	HGA2	0.09
31	H10a	HAL2	0.09	H10b	HAL2	0.09	C13	CRL1	0
32	H10b	HAL2	0.09	C11	CTL2	-0.18	C14	CRL1	-0.09
33	C11	CTL2	-0.18	H11a	HAL2	0.09	H14	HGA1	0.09
34	H11a	HAL2	0.09	H11b	HAL2	0.09	C15	CRL2	-0.18
35	H11b	HAL2	0.09	C12	CTL2	-0.18	H15a	HGA2	0.09
36	C12	CTL2	-0.18	H12a	HAL2	0.09	H15b	HGA2	0.09
37	H12a	HAL2	0.09	H12b	HAL2	0.09	C16	CRL2	-0.18
38	H12b	HAL2	0.09	C13	CTL2	-0.18	H16a	HGA2	0.09
39	C13	CTL2	-0.18	H13a	HAL2	0.09	H16b	HGA2	0.09
40	H13a	HAL2	0.09	H13b	HAL2	0.09	C17	CRL1	-0.09
41	H13b	HAL2	0.09	C14	CTL2	-0.18	H17	HGA1	0.09
42	C14	CTL2	-0.18	H14a	HAL2	0.09	C18	CTL3	-0.27
43	H14a	HAL2	0.09	H14b	HAL2	0.09	H18a	HAL3	0.09
44	H14b	HAL2	0.09	C15	CTL2	-0.18	H18b	HAL3	0.09
45	C15	CTL2	-0.18	H15a	HAL2	0.09	H18c	HAL3	0.09
46	H15a	HAL2	0.09	H15b	HAL2	0.09	C19	CTL3	-0.27
47	H15b	HAL2	0.09	C16	CTL2	-0.18	H19a	HAL3	0.09
48	C16	CTL2	-0.18	H16a	HAL2	0.09	H19b	HAL3	0.09
49	H16a	HAL2	0.09	H16b	HAL2	0.09	H19c	HAL3	0.09
50	H16b	HAL2	0.09	C17	CTL2	-0.18	C20	CTL1	-0.09

51	C17	CTL2	-0.18	H17a	HAL2	0.09	H20	HAL1	0.09
52	H17a	HAL2	0.09	H17b	HAL2	0.09	C21	CTL3	-0.27
53	H17b	HAL2	0.09	C18	CTL2	-0.18	H21a	HAL3	0.09
54	C18	CTL3	-0.27	H18a	HAL2	0.09	H21b	HAL3	0.09
55	H18a	HAL3	0.09	H18b	HAL2	0.09	H21c	HAL3	0.09
56	H18b	HAL3	0.09	C19	CTL2	-0.18	C22	CTL2	-0.18
57	H18c	HAL3	0.09	H19a	HAL2	0.09	H22a	HAL2	0.09
58	C19	C	0.55	H19b	HAL2	0.09	H22b	HAL2	0.09
59	O19	O	-0.6	C20	CTL2	-0.18	C23	CTL2	-0.18
60	C20	CTL2	-0.07	H20a	HAL2	0.09	H23a	HAL2	0.09
61	H20a	HAL2	0.06	H20b	HAL2	0.09	H23b	HAL2	0.09
62	H20b	HAL2	0.06	C21	CTL2	-0.18	C24	CTL2	-0.18
63	C21	CTL2	-0.18	H21a	HAL2	0.09	H24a	HAL2	0.09
64	H21a	HAL2	0.09	H21b	HAL2	0.09	H24b	HAL2	0.09
65	H21b	HAL2	0.09	C22	CTL2	-0.18	C25	CTL1	-0.09
66	C22	CTL2	-0.18	H22a	HAL2	0.09	H25	HAL1	0.09
67	H22a	HAL2	0.09	H22b	HAL2	0.09	C26	CTL3	-0.27
68	H22b	HAL2	0.09	C23	CTL2	-0.18	H26a	HAL3	0.09
69	C23	CTL2	-0.18	H23a	HAL2	0.09	H26b	HAL3	0.09
70	H23a	HAL2	0.09	H23b	HAL2	0.09	H26c	HAL3	0.09
71	H23b	HAL2	0.09	C24	CTL3	-0.27	C27	CTL3	-0.27
72	C24	CTL2	-0.18	H24a	HAL3	0.09	H27a	HAL3	0.09
73	H24a	HAL2	0.09	H24b	HAL3	0.09	H27b	HAL3	0.09
74	H24b	HAL2	0.09	H24c	HAL3	0.09	H27c	HAL3	0.09
75	C25	CTL2	-0.18						
76	H25a	HAL2	0.09						
77	H25b	HAL2	0.09						
78	C26	CTL2	-0.18						
79	H26a	HAL2	0.09						
80	H26b	HAL2	0.09						
81	C27	CTL2	-0.18						
82	H27a	HAL2	0.09						
83	H27b	HAL2	0.09						
84	C28	CTL2	-0.18						
85	H28a	HAL2	0.09						
86	H28b	HAL2	0.09						
87	C29	CTL2	-0.18						
88	H29a	HAL2	0.09						
89	H29b	HAL2	0.09						
90	C30	CTL2	-0.18						

91	H30a	HAL2	0.09
92	H30b	HAL2	0.09
93	C31	CTL2	-0.18
94	H31a	HAL2	0.09
95	H31b	HAL2	0.09
96	C32	CTL2	-0.18
97	H32a	HAL2	0.09
98	H32b	HAL2	0.09
99	C33	CTL2	-0.18
100	H33a	HAL2	0.09
101	H33b	HAL2	0.09
102	C34	CTL2	-0.18
103	H34a	HAL2	0.09
104	H34b	HAL2	0.09
105	C35	CTL2	-0.18
106	H35a	HAL2	0.09
107	H35b	HAL2	0.09
108	C36	CTL2	-0.18
109	H36a	HAL2	0.09
110	H36b	HAL2	0.09
111	C37	CTL2	-0.18
112	H37a	HAL2	0.09
113	H37b	HAL2	0.09
114	C38	CTL2	-0.18
115	H38a	HAL2	0.09
116	H38b	HAL2	0.09
117	C39	CTL2	-0.18
118	H39a	HAL2	0.09
119	H39b	HAL2	0.09
120	C40	CTL2	-0.18
121	H40a	HAL2	0.09
122	H40b	HAL2	0.09
123	C41	CTL2	-0.18
124	H41a	HAL2	0.09
125	H41b	HAL2	0.09
126	C42	CTL3	-0.27
127	H42a	HAL3	0.09
128	H42b	HAL3	0.09
129	H42c	HAL3	0.09

Table 20: Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης λιπιδίων CHARMM. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS

CHARMM						
[atomtypes]						
atomtype	atomnr	atommass	charge	pctype	σ	ϵ
CTL3	6	12.0107	0	A	0.363487	0.326352
CTL2	6	12.0107	0	A	0.358141	0.234304
CTO2	6	12.0107	0	A	0.358141	0.234304
CTL1	6	12.0107	0	A	0.405359	0.08368
CTO1	6	12.0107	0	A	0.405359	0.08368
CEL1	6	12.0107	0	A	0.372396	0.284512
C	6	12.0107	0	A	0.356359	0.46024
OHL	8	15.9994	0	A	0.315378	0.636386
O	8	15.9994	0	A	0.302906	0.50208
NHL	7	14.0067	0	A	0.329633	0.8368
HAL3	1	1.0079	0	A	0.238761	0.100416
HAL2	1	1.0079	0	A	0.238761	0.117152
HAL1	1	1.0079	0	A	0.235197	0.092048
HEL1	1	1.0079	0	A	0.222725	0.129704
H	1	1.0079	0	A	0.040001	0.192464
CRL2	6	12.0107	0	A	0.359923	0.25104
CRL1	6	12.0107	0	A	0.358141	0.150624
HGA2	1	1.0079	0	A	0.238761	0.14644
HGA1	1	1.0079	0	A	0.238761	0.18828
CL	6	12.0107	0	A	0.356359	0.29288
OBL	8	15.9994	0	A	0.302906	0.50208
CG2R61	6	12.0107	0	A	0.355005	0.29288
CG2O2	6	12.0107	0	A	0.302906	0.410032
CG331	6	12.0107	0	A	0.365268	0.326352
OG2D1	8	15.9994	0	A	0.302906	0.50208
HGR61	1	1.0079	0	A	0.242004	0.12552
HGA3	1	1.0079	0	A	0.238761	0.100416
CG311	6	12.0107	0	A	0.356359	0.133888
CG321	6	12.0107	0	A	0.358141	0.234304
CG2O3	8	12.0107	0	A	0.356359	0.29288
OG311	8	15.9994	0	A	0.314487	0.803746
OG2D2	8	15.9994	0	A	0.302906	0.50208
HGP1	1	1.0079	0	A	0.040001	0.192464
OW	8	15.9994	0	A	0.315066	0.636272

HW	1	1.0079	0	A	0	0
Na	11	22.9898	0	A	0.258361	0.131838
[nonbond_params]						
atom1	atom2	func	σ	ϵ		
CRL1	HAL2	1	0.298451	0.134306		
HGA1	HAL2	1	0.238761	0.150206		
CRL2	HAL2	1	0.299342	0.173636		
HGA2	HAL2	1	0.238761	0.132633		
CRL1	HAL1	1	0.298451	0.122591		
HGA1	HAL1	1	0.238761	0.137654		
CRL2	HAL1	1	0.299342	0.158574		
HGA2	HAL1	1	0.238761	0.120918		
CRL1	CTL1	1	0.35725	0.11506		
HGA1	CTL1	1	0.29756	0.128867		
CRL2	CTL1	1	0.358141	0.148532		
HGA2	CTL1	1	0.29756	0.113386		
[bondtypes]						
atom1	atom2	func	b_0	K_b		
CTL3	CTL2	1	0.1528	186188		
CTL3	HAL3	1	0.1111	269449.6		
CTL2	CTL2	1	0.153	186188		
CTL2	CEL1	1	0.1502	305432		
CTL2	C	1	0.149	209200		
CTL2	HAL2	1	0.1111	258571.2		
CTO2	CTL1	1	0.1538	186188		
CTO2	OHL	1	0.142	358150.4		
CTO2	HAL2	1	0.1111	258571.2		
CTL1	CTO1	1	0.15	186188		
CTL1	NHL	1	0.143	267776		
CTL1	HAL1	1	0.1111	258571.2		
CTO1	CEL1	1	0.149	209200		
CTO1	OHL	1	0.142	358150.4		
CTO1	HAL1	1	0.1111	258571.2		
CEL1	CEL1	1	0.134	368192		
CEL1	HEL1	1	0.11	301666.4		
C	O	1	0.123	518816		
C	NHL	1	0.1345	309616		
OHL	H	1	0.096	456056		
NHL	H	1	0.0997	368192		
CTL3	CTL1	1	0.1538	186188		

CTL3	CRL1	1	0.1538	186188
CTL2	CTL1	1	0.1538	186188
CRL2	CRL2	1	0.153	186188
CRL2	CRL1	1	0.1538	186188
CRL2	CEL1	1	0.1502	305432
CRL2	HGA2	1	0.1111	258571.2
CTL1	CRL1	1	0.15	186188
CRL1	CRL1	1	0.15	186188
CRL1	CEL1	1	0.1502	200832
CRL1	OHL	1	0.142	358150.4
CRL1	HGA1	1	0.1111	258571.2
CTL2	CL	1	0.1522	167360
CL	OHL	1	0.14	192464
CL	OBL	1	0.122	627600
CG2R61	CG2R61	1	0.1375	255224
CG2R61	HGR61	1	0.108	284512
CG2O2	OG2D1	1	0.122	627600
CG331	HGA3	1	0.1111	269449.6
CG331	CG311	1	0.1538	186188
CG321	CG311	1	0.1538	186188
CG321	CG2R61	1	0.149	192464
CG321	HGA2	1	0.1111	258571.2
CG311	CG2O2	1	0.1522	167360
CG311	CG2O3	1	0.1522	167360
CG311	CG2R61	1	0.149	192464
CG311	HGA1	1	0.1111	258571.2
CG2O2	OG311	1	0.14	192464
CG2O3	OG2D2	1	0.126	439320
OG311	HGP1	1	0.096	456056

[pairtypes]

atom1	atom2	func	$\sigma_1 - 4$	$\epsilon_1 - 4$
CTL3	CTL2	1	0.338542	0.04184
CTL3	HAL2	1	0.288651	0.070012
CTL2	CTL2	1	0.338542	0.04184
CTL2	CTL1	1	0.338542	0.04184
CTL2	CEL1	1	0.355469	0.109105
CTL2	C	1	0.347451	0.138768
CTL2	OHL	1	0.32696	0.163176
CTL2	O	1	0.293997	0.144938
CTL2	NHL	1	0.30736	0.187114

CTL2	HAL3	1	0.288651	0.064818
CTL2	HAL2	1	0.288651	0.070012
CTL2	HAL1	1	0.286869	0.062059
CTL2	HEL1	1	0.280633	0.073667
CTL2	H	1	0.189271	0.089737
CTO2	CEL1	1	0.355469	0.109105
CTO2	C	1	0.347451	0.138768
CTO2	OHL	1	0.32696	0.163176
CTO2	HAL1	1	0.286869	0.062059
CTO2	H	1	0.189271	0.089737
CTL1	HAL2	1	0.288651	0.070012
CTL1	HEL1	1	0.280633	0.073667
CTL1	H	1	0.189271	0.089737
CTL1	CEL1	1	0.355469	0.109105
CTL1	O	1	0.293997	0.144938
CTO1	CTL2	1	0.338542	0.04184
CTO1	C	1	0.347451	0.138768
CTO1	OHL	1	0.32696	0.163176
CTO1	HAL2	1	0.288651	0.070012
CTO1	HEL1	1	0.280633	0.073667
CTO1	H	1	0.189271	0.089737
CEL1	OHL	1	0.343887	0.425511
CEL1	NHL	1	0.324287	0.487934
CEL1	HAL2	1	0.305578	0.182568
CEL1	HAL1	1	0.303796	0.161829
CEL1	H	1	0.206199	0.234005
C	HAL2	1	0.29756	0.232203
C	HAL1	1	0.295778	0.205826
OHL	NHL	1	0.295778	0.729745
OHL	HAL1	1	0.275288	0.242029
OHL	HEL1	1	0.269051	0.287301
O	HAL2	1	0.244106	0.242528
O	H	1	0.144726	0.310857
NHL	HAL2	1	0.25747	0.313102
NHL	HAL1	1	0.255688	0.277535
HAL3	HAL2	1	0.238761	0.108462
HAL2	HAL2	1	0.238761	0.117152
HAL2	HAL1	1	0.236979	0.103844
HAL2	HEL1	1	0.230743	0.123268
HAL2	H	1	0.139381	0.150158

HAL1	HAL1	1	0.235197	0.092048
HAL1	HEL1	1	0.228961	0.109266
HAL1	H	1	0.137599	0.133101
HEL1	HEL1	1	0.222725	0.129704
CTL3	CRL2	1	0.338542	0.04184
CTL3	CTL1	1	0.338542	0.04184
CTL3	CRL1	1	0.338542	0.04184
CTL3	CEL1	1	0.355469	0.109105
CTL3	HAL3	1	0.288651	0.064818
CTL3	HGA2	1	0.288651	0.078275
CTL3	HGA1	1	0.288651	0.088756
CTL2	CRL2	1	0.338542	0.04184
CTL2	CRL1	1	0.338542	0.04184
CTL2	HGA1	1	0.288651	0.088756
CRL2	CRL2	1	0.338542	0.04184
CRL2	CTL1	1	0.338542	0.04184
CRL2	CRL1	1	0.338542	0.04184
CRL2	CEL1	1	0.355469	0.109105
CRL2	OHL	1	0.32696	0.163176
CRL2	HAL3	1	0.288651	0.064818
CRL2	HGA2	1	0.288651	0.078275
CRL2	HAL1	1	0.286869	0.062059
CRL2	HGA1	1	0.288651	0.088756
CRL2	HEL1	1	0.280633	0.073667
CRL2	H	1	0.189271	0.089737
CTL1	CRL1	1	0.338542	0.04184
CTL1	HGA2	1	0.288651	0.078275
CRL1	CRL1	1	0.338542	0.04184
CRL1	CEL1	1	0.355469	0.109105
CRL1	HAL3	1	0.288651	0.064818
CRL1	HAL2	1	0.288651	0.070012
CRL1	HGA2	1	0.288651	0.078275
CRL1	HAL1	1	0.286869	0.062059
CRL1	HGA1	1	0.288651	0.088756
CRL1	HEL1	1	0.280633	0.073667
CEL1	HAL3	1	0.305578	0.169025
CEL1	HGA2	1	0.305578	0.204117
CEL1	HGA1	1	0.305578	0.231447
OHL	HGA2	1	0.27707	0.305274
HAL3	HAL1	1	0.236979	0.096141

HGA2	HGA2	1	0.238761	0.14644
HGA2	HGA1	1	0.238761	0.166047
HGA2	HEL1	1	0.230743	0.137818
HAL1	HGA1	1	0.236979	0.131646
HGA1	HGA1	1	0.238761	0.18828
HGA1	H	1	0.139381	0.190361
CTL2	CL	1	0.347451	0.110698
CTL2	OBL	1	0.293997	0.144938
CL	HAL2	1	0.29756	0.185234
OHL	HAL2	1	0.27707	0.273046
OBL	HAL2	1	0.244106	0.242528
OBL	H	1	0.144726	0.310857
CG331	CG2R61	1	0.346773	0.110698
CG331	OG2D1	1	0.320724	0.144938
CG2R61	CG2R61	1	0.355005	0.29288
CG2O2	CG2R61	1	0.328955	0.34654
CG2O2	HGA3	1	0.270833	0.202913
CG2R61	OG2D1	1	0.328955	0.38347
CG2R61	HGR61	1	0.298505	0.191735
HGR61	HGR61	1	0.242004	0.12552
CG331	OG311	1	0.326514	0.183381
CG331	OG2D2	1	0.320724	0.144938
CG331	HGA3	1	0.288651	0.064818
CG331	HGA2	1	0.288651	0.078275
CG321	CG2R61	1	0.346773	0.110698
CG321	HGA3	1	0.288651	0.064818
CG321	HGR61	1	0.290273	0.072469
CG311	CG2R61	1	0.346773	0.110698
CG311	HGR61	1	0.290273	0.072469
CG311	HGP1	1	0.189271	0.089737
CG2O3	CG2R61	1	0.355682	0.29288
CG2O3	HGA3	1	0.29756	0.171493
CG2R61	CG331	1	0.346773	0.110698
CG2R61	OG311	1	0.334746	0.485182
CG2R61	OG2D2	1	0.328955	0.38347
CG2R61	HGA3	1	0.296883	0.171493
CG2R61	HGA2	1	0.296883	0.207097
CG2R61	HGA1	1	0.296883	0.234826
OG2D1	HGA1	1	0.270833	0.30746
OG2D1	HGP1	1	0.171453	0.310857

OG2D2	HGA1	1	0.270833	0.30746
OG311	HGA1	1	0.276624	0.389011
HGA3	HGA1	1	0.238761	0.1375
HGA2	HGA1	1	0.238761	0.166047

[angletypes]

atom1	atom2	atom3	func	θ_o	K_θ	s_0	K_s
CTL2	CTL3	HAL3	5	110.1	289.5328	0.2179	18853.1
HAL3	CTL3	HAL3	5	108.4	297.064	0.1802	4518.72
CTL3	CTL2	CTL2	5	115	485.344	0.2561	6694.4
CTL2	CTL2	CTL2	5	113.6	488.2728	0.2561	9338.69
CTL2	CTL2	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CTL2	CTL2	C	5	108	435.136	0	0
CTL3	CTL2	HAL2	5	110.1	289.5328	0.2179	18853.1
CTL2	CTL2	HAL2	5	110.1	221.752	0.2179	18853.1
CEL1	CTL2	HAL2	5	111.5	376.56	0	0
C	CTL2	HAL2	5	109.5	276.144	0.2163	25104
HAL2	CTL2	HAL2	5	109	297.064	0.1802	4518.72
CTL1	CTO2	OHL	5	110.1	633.4576	0	0
CTL1	CTO2	HAL2	5	110.1	221.752	0.2179	18853.1
OHL	CTO2	HAL2	5	108.89	384.0912	0	0
HAL2	CTO2	HAL2	5	109	297.064	0.1802	4518.72
CTO2	CTL1	CTO1	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CTO2	CTL1	NHL	5	113.5	585.76	0	0
CTO2	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CTO1	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CTO1	CTL1	NHL	5	113.5	585.76	0	0
NHL	CTL1	HAL1	5	108	401.664	0	0
CTL1	CTO1	CEL1	5	108	435.136	0	0
CTL1	CTO1	OHL	5	110.1	633.4576	0	0
CTL1	CTO1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CEL1	CTO1	OHL	5	110.1	633.4576	0	0
CEL1	CTO1	HAL1	5	109.5	276.144	0.2163	25104
OHL	CTO1	HAL1	5	108.89	384.0912	0	0
CTL2	CEL1	CEL1	5	123.5	401.664	0	0
CTO1	CEL1	CEL1	5	123.5	401.664	0	0
CTL2	CEL1	HEL1	5	116	334.72	0	0
CTO1	CEL1	HEL1	5	116	334.72	0	0
CEL1	CEL1	HEL1	5	119.5	435.136	0	0
CTL2	C	O	5	121	669.44	0	0
CTL2	C	NHL	5	116.5	669.44	0	0

O	C	NHL	5	122.5	669.44	0	0
CTO2	OHL	H	5	106	481.16	0	0
CTO1	OHL	H	5	106	481.16	0	0
CTL1	NHL	C	5	120	418.4	0	0
CTL1	NHL	H	5	117	292.88	0	0
C	NHL	H	5	123	284.512	0	0
CTL1	CTL3	HAL3	5	110.1	279.7422	0.2179	18853.1
CRL1	CTL3	HAL3	5	110.1	279.7422	0.2179	18853.1
CTL2	CTL2	CTL1	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CTL1	CTL2	HAL2	5	110.1	221.752	0.2179	18853.1
CRL2	CRL2	CRL1	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CRL1	CRL2	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CRL2	CRL2	HGA2	5	110.1	221.752	0.2179	18853.1
CRL1	CRL2	HGA2	5	110.1	221.752	0.2179	18853.1
CEL1	CRL2	HGA2	5	111.5	376.56	0	0
HGA2	CRL2	HGA2	5	109	297.064	0.1802	4518.72
CTL3	CTL1	CTL3	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CTL3	CTL1	CTL2	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CTL3	CTL1	CRL1	5	108.5	446.4328	0.2561	6694.4
CTL2	CTL1	CRL1	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CTL3	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CTL2	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CRL1	CTL1	HAL1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CTL3	CRL1	CRL2	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CTL3	CRL1	CRL1	5	108.5	446.4328	0.2561	6694.4
CTL3	CRL1	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CRL2	CRL1	CRL2	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CRL2	CRL1	CTL1	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CRL2	CRL1	CRL1	5	113.5	488.2728	0.2561	9338.69
CRL2	CRL1	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CRL2	CRL1	OHL	5	110.1	633.4576	0	0
CRL1	CRL1	CTL1	5	111	446.4328	0.2561	6694.4
CRL1	CRL1	CRL1	5	111	446.4328	0.2561	6694.4
CRL1	CRL1	CEL1	5	112.2	267.776	0	0
CRL2	CRL1	HGA1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CTL1	CRL1	HGA1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CRL1	CRL1	HGA1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
OHL	CRL1	HGA1	5	108.89	384.0912	0	0
CRL2	CEL1	CRL1	5	113	418.4	0	0
CRL2	CEL1	CEL1	5	123.5	401.664	0	0

CRL1	CEL1	CEL1	5	123.5	401.664	0	0
CRL2	CEL1	HEL1	5	116	334.72	0	0
CRL1	OHL	H	5	106	481.16	0	0
CTL2	CTL2	CL	5	108	435.136	0	0
CL	CTL2	HAL2	5	109.5	276.144	0.2163	25104
CTL2	CL	OHL	5	110.5	460.24	0	0
CTL2	CL	OBL	5	125	585.76	0.2442	16736
OHL	CL	OBL	5	123	418.4	0.2262	175728
CL	OHL	H	5	115	460.24	0	0
HGA3	CG331	HGA3	5	108.4	297.064	0.1802	4518.72
CG2R61	CG2R61	CG2R61	5	120	334.72	0.2416	29288
CG2R61	CG2R61	HGR61	5	120	251.04	0.2153	18409.6
CG311	CG331	HGA3	5	110.1	279.7422	0.2179	18853.1
CG311	CG321	CG2R61	5	107.5	433.4624	0	0
CG311	CG321	HGA2	5	110.1	279.7422	0.2179	18853.1
CG2R61	CG321	HGA2	5	107.5	412.5424	0	0
HGA2	CG321	HGA2	5	109	297.064	0.1802	4518.72
CG331	CG311	CG331	5	114	446.4328	0.2561	6694.4
CG331	CG311	CG321	5	114	446.4328	0.2561	6694.4
CG331	CG311	CG2O2	5	108	435.136	0	0
CG331	CG311	CG2O3	5	108	435.136	0	0
CG331	CG311	CG2R61	5	107.5	433.4624	0	0
CG331	CG311	HGA1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CG321	CG311	HGA1	5	110.1	288.696	0.2179	18853.1
CG2O2	CG311	CG2R61	5	107.5	433.4624	0	0
CG2O2	CG311	HGA1	5	109.5	418.4	0	0
CG2O3	CG311	CG2R61	5	107.5	433.4624	0	0
CG2O3	CG311	HGA1	5	109.5	418.4	0	0
CG2R61	CG311	HGA1	5	111	359.824	0	0
CG311	CG2O2	OG2D1	5	125	585.76	0.2442	16736
CG311	CG2O2	OG311	5	110.5	460.24	0	0
OG2D1	CG2O2	OG311	5	123	418.4	0.2262	175728
CG311	CG2O3	OG2D2	5	116	334.72	0.2353	41840
OG2D2	CG2O3	OG2D2	5	128	836.8	0.2259	58576
CG321	CG2R61	CG2R61	5	120	383.2544	0	0
CG311	CG2R61	CG2R61	5	120	383.2544	0	0
CG2O2	OG311	HGP1	5	115	460.24	0	0
[dihedraltypes]							
atom1	atom2	atom3	atom4	func	d_ϕ	K_ϕ	n
HAL3	CTL3	CTL2	X	9	0	0.6694	3

CTL3	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.6778	2
CTL3	CTL2	CTL2	CTL2	9	180	0.1966	3
CTL3	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.4393	4
CTL3	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.7406	5
CTL2	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.4226	2
CTL2	CTL2	CTL2	CTL2	9	180	0.5941	3
CTL2	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.3096	4
CTL2	CTL2	CTL2	CTL2	9	0	0.4058	5
CTL2	CTL2	CTL2	CEL1	9	180	0.5858	1
CTL2	CTL2	CTL2	CEL1	9	0	0.7113	2
CTL2	CTL2	CTL2	CEL1	9	180	0.2092	3
CTL2	CTL2	CTL2	C	9	180	0	5
CTL2	CTL2	CTL2	C	9	180	1.3263	3
CTL2	CTL2	CTL2	C	9	0	2.3305	2
CTL2	CTL2	CTL2	C	9	0	3.1506	1
CTL3	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.795	3
CTL2	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.795	3
CEL1	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.795	3
C	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.795	3
HAL2	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.795	3
CTL2	CTL2	CEL1	CEL1	9	180	3.8074	1
CTL2	CTL2	CEL1	CEL1	9	180	0.7531	2
CTL2	CTL2	CEL1	CEL1	9	180	0.7113	3
CTL2	CTL2	CEL1	HEL1	9	0	0.5021	3
HAL2	CTL2	CEL1	CEL1	9	180	1.2552	3
HAL2	CTL2	CEL1	HEL1	9	0	0	3
CTL2	CTL2	C	O	9	0	5.8576	1
CTL2	CTL2	C	NHL	9	0	8.3262	1
CTL2	CTL2	C	NHL	9	180	2.6778	2
CTL2	CTL2	C	NHL	9	180	1.1715	3
HAL2	CTL2	C	O	9	180	0	3
HAL2	CTL2	C	NHL	9	0	0	3
OHL	CTO2	CTL1	CTO1	9	0	0.8368	3
OHL	CTO2	CTL1	NHL	9	0	2.3012	1
OHL	CTO2	CTL1	NHL	9	180	6.8199	2
OHL	CTO2	CTL1	NHL	9	180	5.9831	3
OHL	CTO2	CTL1	HAL1	9	0	0.8368	3
HAL2	CTO2	CTL1	CTO1	9	0	0.8368	3
HAL2	CTO2	CTL1	NHL	9	0	0.8368	3
HAL2	CTO2	CTL1	HAL1	9	0	0.8368	3

X	CTO2	OHL	H	9	0	0.5858	3
CTO2	CTL1	CTO1	CEL1	9	0	0	1
CTO2	CTL1	CTO1	OHL	9	0	0.8368	3
CTO2	CTL1	CTO1	HAL1	9	0	0.8368	3
NHL	CTL1	CTO1	CEL1	9	0	3.933	1
NHL	CTL1	CTO1	CEL1	9	180	3.6819	2
NHL	CTL1	CTO1	CEL1	9	0	8.7446	3
NHL	CTL1	CTO1	OHL	9	0	1.7573	1
NHL	CTL1	CTO1	OHL	9	180	6.4015	2
NHL	CTL1	CTO1	OHL	9	180	6.6107	3
NHL	CTL1	CTO1	HAL1	9	0	0.8368	3
HAL1	CTL1	CTO1	CEL1	9	0	0.8368	3
HAL1	CTL1	CTO1	OHL	9	0	0.8368	3
HAL1	CTL1	CTO1	HAL1	9	0	0.8368	3
CTO2	CTL1	NHL	C	9	0	17.0707	1
CTO2	CTL1	NHL	C	9	180	6.527	2
CTO2	CTL1	NHL	C	9	0	7.5312	3
CTO2	CTL1	NHL	H	9	0	0	1
CTO1	CTL1	NHL	C	9	0	17.0707	1
CTO1	CTL1	NHL	C	9	180	6.527	2
CTO1	CTL1	NHL	C	9	0	7.5312	3
CTO1	CTL1	NHL	H	9	0	0	1
HAL1	CTL1	NHL	C	9	0	0	1
HAL1	CTL1	NHL	H	9	0	0	1
CTL1	CTO1	CEL1	CEL1	9	0	3.5982	1
CTL1	CTO1	CEL1	CEL1	9	0	7.9914	2
CTL1	CTO1	CEL1	CEL1	9	180	6.3597	3
CTL1	CTO1	CEL1	HEL1	9	0	0.5021	3
OHL	CTO1	CEL1	CEL1	9	180	5.7739	1
OHL	CTO1	CEL1	CEL1	9	0	2.4267	2
OHL	CTO1	CEL1	CEL1	9	0	4.3095	3
OHL	CTO1	CEL1	HEL1	9	180	0.5021	3
HAL1	CTO1	CEL1	CEL1	9	0	0.1255	3
HAL1	CTO1	CEL1	HEL1	9	0	0	3
CTL1	CTO1	OHL	H	9	180	20.92	1
CTL1	CTO1	OHL	H	9	0	0.9205	2
CTL1	CTO1	OHL	H	9	180	4.6442	3
CEL1	CTO1	OHL	H	9	0	5.5647	1
HAL1	CTO1	OHL	H	9	0	0.5858	3
CTL2	CEL1	CEL1	CTO1	9	0	0.6276	1

CTL2	CEL1	CEL1	CTO1	9	180	35.564	2
CTL2	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	0.6276	1
CTL2	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	35.564	2
HEL1	CEL1	CEL1	CTO1	9	180	0.6276	1
HEL1	CEL1	CEL1	CTO1	9	180	35.564	2
HEL1	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	4.184	2
CTL2	C	NHL	CTL1	9	0	0	1
CTL2	C	NHL	H	9	180	10.46	2
O	C	NHL	CTL1	9	180	10.46	2
O	C	NHL	H	9	0	2.2175	1
O	C	NHL	H	9	180	5.3137	2
O	C	NHL	H	9	0	0.5858	3
O	C	NHL	H	9	0	3.2635	4
X	CTL3	CTL1	X	9	0	0.8368	3
X	CTL3	CRL1	X	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL2	CTL2	CTL1	9	0	0.795	3
CTL1	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.795	3
CTL2	CTL2	CTL1	CTL3	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL2	CTL1	HAL1	9	0	0.8368	3
HAL2	CTL2	CTL1	CTL3	9	0	0.8368	3
HAL2	CTL2	CTL1	CRL1	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL2	CTL1	CRL1	9	180	0.5096	3
CTL2	CTL2	CTL1	CRL1	9	180	0.91	2
CTL2	CTL2	CTL1	CRL1	9	180	1.0033	1
HAL2	CTL2	CTL1	HAL1	9	0	0.8368	3
X	CRL2	CRL2	X	9	0	0.795	3
X	CRL2	CRL1	X	9	0	0.8368	3
CRL1	CRL2	CEL1	CRL1	9	180	1.2552	3
CRL1	CRL2	CEL1	CEL1	9	180	2.092	1
CRL1	CRL2	CEL1	CEL1	9	180	5.4392	3
CRL1	CRL2	CEL1	HEL1	9	0	0	3
HGA2	CRL2	CEL1	CRL1	9	0	0.1255	3
HGA2	CRL2	CEL1	CEL1	9	180	1.2552	3
HGA2	CRL2	CEL1	HEL1	9	0	0	3
CTL3	CTL1	CRL1	CRL2	9	0	0.8368	3
CTL3	CTL1	CRL1	CRL1	9	0	0.8368	3
CTL3	CTL1	CRL1	HGA1	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL1	CRL1	CRL2	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL1	CRL1	CRL1	9	0	0	3
CTL2	CTL1	CRL1	HGA1	9	0	0.8368	3

HAL1	CTL1	CRL1	CRL2	9	0	0.8368	3
HAL1	CTL1	CRL1	CRL1	9	0	0.8368	3
HAL1	CTL1	CRL1	HGA1	9	0	0.8368	3
CTL2	CTL1	CRL1	CRL1	9	0	0	3
X	CRL1	CRL1	X	9	0	0.8368	3
CTL3	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	2.092	1
CTL3	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	5.4392	3
CRL2	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	2.092	1
CRL2	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	5.4392	3
CRL1	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	2.092	1
CRL1	CRL1	CEL1	CEL1	9	180	5.4392	3
CTL3	CRL1	CEL1	CRL2	9	180	0	3
CRL2	CRL1	CEL1	CRL2	9	180	1.2552	3
CRL1	CRL1	CEL1	CRL2	9	180	0	3
X	CRL1	OHL	X	9	0	0.5858	3
CRL2	CEL1	CEL1	CRL2	9	180	1.8828	1
CRL2	CEL1	CEL1	CRL2	9	180	35.564	2
CRL2	CEL1	CEL1	CRL1	9	180	1.8828	1
CRL2	CEL1	CEL1	CRL1	9	180	35.564	2
CRL2	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	1.8828	1
CRL2	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	35.564	2
CRL1	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	1.8828	1
CRL1	CEL1	CEL1	HEL1	9	180	35.564	2
CTL2	CTL2	CTL2	CL	9	180	0	5
CTL2	CTL2	CTL2	CL	9	180	1.3263	3
CTL2	CTL2	CTL2	CL	9	0	2.3305	2
CTL2	CTL2	CTL2	CL	9	0	3.1506	1
CL	CTL2	CTL2	HAL2	9	0	0.795	3
CTL2	CTL2	CL	OHL	9	180	0.2092	6
CTL2	CTL2	CL	OBL	9	180	0.2092	6
HAL2	CTL2	CL	OHL	9	180	0	6
HAL2	CTL2	CL	OBL	9	180	0	6
X	CL	OHL	X	9	180	8.5772	2
CG2R61	CG2R61	CG2R61	CG2R61	9	180	12.9704	2
CG2R61	CG2R61	CG2R61	HGR61	9	180	17.5728	2
HGR61	CG2R61	CG2R61	HGR61	9	180	10.0416	2
HGA3	CG331	CG311	CG331	9	0	0.8159	3
HGA3	CG331	CG311	CG321	9	0	0.8368	3
HGA3	CG331	CG311	CG2O2	9	0	0.8368	3
HGA3	CG331	CG311	CG2O3	9	0	0.6694	3

HGA3	CG331	CG311	CG2R61	9	0	0.1674	3
HGA3	CG331	CG311	HGA1	9	0	0.8159	3
CG2R61	CG321	CG311	CG331	9	0	0.1674	3
CG2R61	CG321	CG311	HGA1	9	0	0.1674	3
HGA2	CG321	CG311	CG331	9	0	0.8368	3
HGA2	CG321	CG311	HGA1	9	0	0.8159	3
CG311	CG321	CG2R61	CG2R61	9	180	0.9623	2
HGA2	CG321	CG2R61	CG2R61	9	0	0.0084	6
CG331	CG311	CG2O2	OG2D1	9	180	0.2092	6
CG331	CG311	CG2O2	OG311	9	180	0.2092	6
CG2R61	CG311	CG2O2	OG2D1	9	180	0.2092	6
CG2R61	CG311	CG2O2	OG311	9	180	0.2092	6
HGA1	CG311	CG2O2	OG2D1	9	0	0	3
HGA1	CG311	CG2O2	OG311	9	180	0.2092	6
CG331	CG311	CG2O3	OG2D2	9	180	0.2092	6
CG2R61	CG311	CG2O3	OG2D2	9	0	0	1
HGA1	CG311	CG2O3	OG2D2	9	180	0.2092	6
CG331	CG311	CG2R61	CG2R61	9	180	0.9623	2
CG2O2	CG311	CG2R61	CG2R61	9	180	0.9623	2
CG2O3	CG311	CG2R61	CG2R61	9	180	0.9623	2
HGA1	CG311	CG2R61	CG2R61	9	180	0.4184	6
CG311	CG2O2	OG311	HGP1	9	180	8.5772	2
OG2D1	CG2O2	OG311	HGP1	9	180	14.4348	2
CG321	CG2R61	CG2R61	CG2R61	9	180	12.9704	2
CG321	CG2R61	CG2R61	HGR61	9	180	10.0416	2
CG311	CG2R61	CG2R61	CG2R61	9	180	12.9704	2
CG311	CG2R61	CG2R61	HGR61	9	180	10.0416	2
CG2R61	CG2R61	CG2R61	CG2R61	9	180	12.9704	2
atom1	atom2	atom3	atom4	func	ϕ_o	K_ϕ	
C	CTL2	NHL	O	2	0	1004.16	
NHL	C	CTL1	H	2	0	167.36	
OBL	CTL2	OHL	CL	2	0	836.8	
CG2O2	CG311	OG2D1	OG311	2	0	543.92	
CG2O3	OG2D2	OG2D2	CG311	2	0	803.33	

Table 21: Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης λιπιδίων νερού MARTINI. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS

MARTINI

[atomtypes]

type	mass	charge	p _{type}	σ	ϵ
P4	58	0	A	0	0
P3	55	0	A	0	0
Na	41	0	A	0	0
C11	39	0	A	0	0
C21	39	0	A	0	0
C1	56	0	A	0	0
C2	42	0	A	0	0
SP1	55	0	A	0	0
SC1	52	0	A	0	0
SC3	50	0	A	0	0
P4W	72	0	A	0	0
BP4	72	0	A	0	0

[nonbond_params]

B1	B2	func	C6	C12
Na	P4	1	0.17246744	0.00185906363
Na	P4W	1	0.17246744	0.00185906363
Na	P3	1	0.19402587	0.00209144666
Na	SP1	1	0.17246744	0.00185906363
Na	Na	1	0.17246744	0.00185906363
Na	SC3	1	0.11641552	0.001254868
Na	C2	1	0.11641552	0.001254868
Na	C1	1	0.11641552	0.001254868
Na	SC1	1	0.11641552	0.001254868
Na	C11	1	0.11641552	0.001254868
Na	C21	1	0.11641552	0.001254868
Na	BP4	1	0.17246744	0.00185906363
P4	P4	1	0.21558431	0.00232382957
P4	P4W	1	0.21558431	0.00232382957
P4	P3	1	0.21558431	0.00232382957
P4	SP1	1	0.17246744	0.00185906363
P4	SC3	1	0.11641552	0.001254868
P4	C2	1	0.0991687775	0.00106896157
P4	C1	1	0.0862337202	0.000929531816
P4	SC1	1	0.0862337202	0.000929531816
P4	C11	1	0.0862337202	0.000929531816
P4	C21	1	0.0862337202	0.000929531816
P4	BP4	1	0.76824045	0.0263479203
P3	P4W	1	0.21558431	0.00232382957
P3	P3	1	0.21558431	0.00232382957

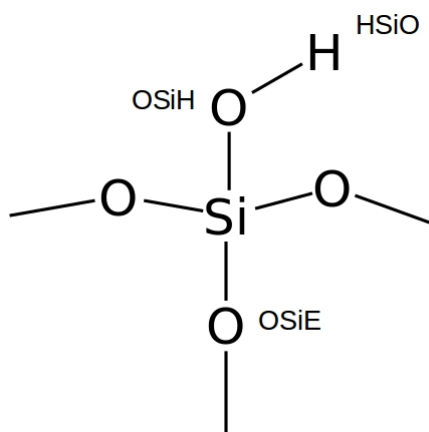
P3	SP1	1	0.17246744	0.00185906363
P3	SC3	1	0.13366227	0.0014407743
P3	C2	1	0.11641552	0.001254868
P3	C1	1	0.0991687775	0.00106896157
P3	SC1	1	0.0991687775	0.00106896157
P3	C11	1	0.0991687775	0.00106896157
P3	C21	1	0.0991687775	0.00106896157
P3	BP4	1	0.21558431	0.00232382957
C1	P4W	1	0.0862337202	0.000929531816
C1	SP1	1	0.11641552	0.001254868
C1	SC3	1	0.15090901	0.00162668072
C1	C2	1	0.15090901	0.00162668072
C1	C1	1	0.15090901	0.00162668072
C1	SC1	1	0.15090901	0.00162668072
C1	C11	1	0.15090901	0.00162668072
C1	C21	1	0.15090901	0.00162668072
C1	BP4	1	0.0862337202	0.000929531816
C2	P4W	1	0.0991687775	0.00106896157
C2	SP1	1	0.13366227	0.0014407743
C2	SC3	1	0.15090901	0.00162668072
C2	C2	1	0.15090901	0.00162668072
C2	SC1	1	0.15090901	0.00162668072
C2	C11	1	0.15090901	0.00162668072
C2	C21	1	0.15090901	0.00162668072
C2	BP4	1	0.0991687775	0.00106896157
BP4	P4W	1	0.76824045	0.0263479203
BP4	SP1	1	0.17246744	0.00185906363
BP4	SC3	1	0.11641552	0.001254868
BP4	SC1	1	0.0862337202	0.000929531816
BP4	C11	1	0.0862337202	0.000929531816
BP4	C21	1	0.0862337202	0.000929531816
BP4	BP4	1	0.21558431	0.00232382957
SP1	P4W	1	0.19402587	0.00209144666
SP1	SP1	1	0.0758563504	0.000479515584
SP1	SC3	1	0.0663743094	0.000419576158
SP1	SC1	1	0.0512030423	0.000323673041
SP1	C11	1	0.11641552	0.001254868
SP1	C21	1	0.11641552	0.001254868
SC1	P4W	1	0.0862337202	0.000929531816
SC1	SC3	1	0.0663743094	0.000419576158

SC1	SC1	1	0.0663743094	0.000419576158
SC1	C11	1	0.15090901	0.00162668072
SC1	C21	1	0.15090901	0.00162668072
SC3	P4W	1	0.11641552	0.001254868
SC3	SC3	1	0.0663743094	0.000419576158
SC3	C11	1	0.15090901	0.00162668072
SC3	C21	1	0.15090901	0.00162668072
P4W	P4W	1	0.21558431	0.00232382957
P4W	C11	1	0.0862337202	0.000929531816
P4W	C21	1	0.0862337202	0.000929531816
C11	C11	1	0.15090901	0.00162668072
C11	C21	1	0.15090901	0.00162668072
C21	C21	1	0.15090901	0.00162668072

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

Πίνακας 22: Παράμετροι προσομοίωσης μελέτης MCM-41

	Εξισορρόπηση	Δειγματοληψία
	CHARMM	
dt [ps]	0.001	0.001
Θερμοστάτης	Berendsen	Nose-Hoover
Βαροστάτης	Berendsen	Parrinello-Rahman
Τύπος βαροστάτη	Semiisotropic	Semiisotropic
Πρόγραμμα προσομοίωσης	GROMACS	



Σχήμα 35: Γεωμετρικοί αναπαράσταση δομικής μονάδας MCM-41 - Αντιστοίχιση κέντρων αλληλεπίδρασης δυναμικού CHARMM

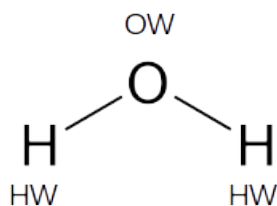
Table 23: Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης CHARMM για τη δομή MCM-41. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS

CHARMM						
[atomtypes]						
atomtype	atomnr	atommass	charge	pctype	σ	ϵ
Si	1	32.06	0	A	0.392	2.509729
HSiO	1	1.0079	0	A	0.04	0.192488
OSiH	1	15.9994	0	A	0.31538	0.636412
OSiE	1	15.9994	0	A	0.31538	0.636412

[bondtypes]

atom1	atom2	func	b_0	K_b						
Si	OSiH	1	0.168	272000						
Si	OSiE	1	0.1698	252700						
HSiO	OSiH	1	0.0975	473600						
[angletypes]										
atom1	atom2	atom3	func							
OSiE	Si	OSiE	1	117	251					
Si	OSiE	Si	1	150	284.5					
Si	OSiH	HSiO	1	122.5	284.5					
OSiH	Si	OSiH	1	117	251					
[dihedraltypes]										
i	j	k	l	func	ϕ_0	K_ϕ	n			
Si	OSiE	Si	OSiH	3	0.7531	-3.766	0	15.06	0	-12.05
OSiE	Si	OSiE	Si	3	0.7531	-3.766	0	15.06	0	-12.05
OSiH	Si	OSiH	HSiO	3	1.464	4.393	0	-5.858	0	0
OSiE	Si	OSiH	HSiO	3	1.255	3.766	0	-5.021	0	0

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V



Σχήμα 36: Γεωμετρική αναπαράσταση νερού - Αντιστοίχιση ατόμων με δυναμικό αλληλεπίδρασης

Table 24: Παράμετροι Δυναμικού αλληλεπίδρασης νερού TIP3P, SPC. Οι παράμετροι είναι συμβατοί με πρόγραμμα προσομοίωσης GROMACS

WaterTIP3P								
[atoms]								
no	type	resnr	resnm	name	cgnr	charge		
1	OW	1	WAT	OW	1	-0.834		
2	HW	1	WAT	HW1	1	0.417		
3	HW	1	WAT	HW2	1	0.417		
#ifdef WATER_FLEXIBLE								
[bonds]								
a1	a2	func	b_o	K_b				
1	2	1	0.09572	443169				
1	3	1	0.09572	443169				
[angles]								
a1	a2	a3	func	θ_o	K_θ	d_{HH}	K_{UB}	
2	1	3	5	104.52	284.93	0.15193	32007.6	
#else								
[settles]								
OW	func	d_{OH}	d_{HH}					
1	1	0.09572	0.15139					
#endif								

WaterTIP3P

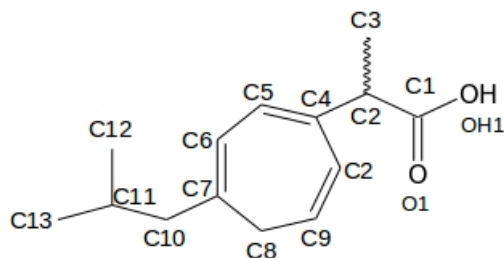
[atoms]						
no	type	resnr	resnm	name	cgnr	charge
1	OW	1	WAT	OW	1	-0.82
2	HW	1	WAT	HW1	1	0.41
3	HW	1	WAT	HW2	1	0.41

```

#ifdef WATER_FLEXIBLE
                                [bonds]
    a1          a2          func       $b_0$        $K_b$ 
    1           2           1         0.1      463700
    1           3           1         0.1      463700
                                [angles]
    a1          a2          a3         func       $\theta_o$        $K_\theta$ 
    2           1           3          1        109.47      383
#else
                                [settles]
    OW          func       $d_{OH}$        $d_{HH}$ 
    1           1         0.1      0.163298
#endif

```

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI



Σχήμα 37: Γεωμετρική αναπαράσταση IBU - Αντιστοίχιση ατόμων με δυναμικό αλληλεπίδρασης

Table 25: Φορτία και ονοματολογία κέντρων αλληλεπίδρασης για το μόριο IBU. Η δεύτερη στήλη αντιστοιχεί στην ονοματολογία της εικόνα 37 (τα υδρογόνα δεν απεικονίζονται)

IBU			
	atom	type	charge
1	C1	CG2O2	0.75
2	O1	OG2D1	-0.55
3	OH1	OG311	-0.61
4	HO1	HGP1	0.44
5	C2	CG311	-0.12
6	H2	HGA1	0.09
7	C3	CG331	-0.27
8	H3a	HGA3	0.09
9	H3b	HGA3	0.09
10	H3c	HGA3	0.09
11	C4	CG2R61	0
12	C5	CG2R61	-0.115
13	H5	HGR61	0.115
14	C6	CG2R61	-0.115
15	H6	HGR61	0.115
16	C7	CG2R61	0
17	C8	CG2R61	-0.115
18	H8	HGR61	0.115
19	C9	CG2R61	-0.115
20	H9	HGR61	0.115
21	C10	CG321	-0.18

22	H10a	HGA2	0.09
23	H10b	HGA2	0.09
24	C11	CG311	-0.09
25	H11	HGA1	0.09
26	C12	CG331	-0.27
27	H12a	HGA3	0.09
28	H12b	HGA3	0.09
29	H12c	HGA3	0.09
30	C13	CG331	-0.27
31	H13a	HGA3	0.09
32	H13b	HGA3	0.09
33	H13c	HGA3	0.09

Η μοντελοποίηση αντιστοιχεί στο δυναμικό αλληλεπίδρασης CHARMM του οποίου οι παράμετροι βρίσκονται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II&III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

Πίνακας 26: Παράμετροι προσομοιώσεων Monte Carlo

Σύστημα	Rigid MOF/gas
Στατιστικό σύνολο	Μέγα- κανονικό (μ, V, T)
Αριθμός βημάτων	2×10^7
Κανόνες ανάμιξης	Lorentz-Berthelot
Πρόγραμμα προσομοίωσης	MCCCS Towhee [118]

Πίνακας 27: Παράμετροι Lennard-Jones για τον υπολογισμό ειδικής επιφάνειας

	σ [Å]	ϵ [K]	Δυναμικό
<i>C</i>	3.431	52.841	UFF [125]
<i>O</i>	3.118	30.195	UFF [125]
<i>H</i>	2.571	22.143	UFF [125]
<i>Zr</i>	2.738	34.724	UFF [125]
<i>Zn</i>	2.460	62.400	UFF [125]
<i>Cu</i>	3.114	2.5278	UFF [125]
<i>Sc</i>	2.935	9.6056	UFF [125]
<i>Cr</i>	2.693	7.5834	UFF [125]
<i>N₂</i>	3.750	95.200	PEA [126]

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ



Καρόζης Στυλιανός

📍 Φραγκούλη 8, 17456 Αθήνα (Ελλάδα)

☎ 6973 536 188 📠 210 650 3403

✉ skarozis@gmail.com

🔒 mssg.ipta.demokritos.gr/skarozis

💬 Skype skarozis

Φύλο Άρρεν | Ημερομηνία γέννησης 27/04/1987 | Εθνικότητα Ελληνική

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

25 Απρ 13–Σήμερα

Υποψήφιος Διδάκτορας

Πανεπιστήμιο Κρήτης - Τμήμα Χημείας, Ηράκλειο Κρήτης (Ελλάδα)

Τίτλος: "Μελέτη της δομής και διεργασιών διάχυσης σε νανοσύνθετα συστήματα με τεχνικές μοριακής προσομοίωσης"

1 Οκτ 11–8 Μαρ 13

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Υπολογιστική Μηχανική" (Βαθμός: 8,53/10)

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα (Ελλάδα)

Τίτλος μεταπτυχιακής εργασίας: "Πρόβλεψη θερμοδυναμικών ιδιοτήτων υγρών μιγμάτων με μοριακή προσομοίωση"

(Βαθμός 10/10)

1 Σεπτ 05–11 Οκτ 10

Δίπλωμα Χημικού Μηχανικού (Βαθμός: 7,60/10)

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο - Σχολή Χημικών Μηχανικών, Αθήνα (Ελλάδα)

Τίτλος διπλωματικής εργασίας: "Κατανομή ρευστών φάσεων σε πορώδη μέσα"

(Βαθμός: 10/10)

1 Σεπτ 93–30 Ιουν 05

Απόλυτήριο Λυκείου (Βαθμός: 18,8/20)

Λεόντειο Λύκειο Νέας Σμύρνης, Αθήνα (Ελλάδα)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1 Οκτ 11–Σήμερα

Επιστημονικός Συνεργάτης

Εργαστήριο Περιβαλλοντικών Ερευνων - ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος", Αθήνα (Ελλάδα)

- Υπεύθυνος υπολογιστικών μονάδων (clusters)
- Εγκατάσταση και παραμετροποίηση εργαλείων προσομοίωσης σε περιβάλλον Unix
- Πραγματοποίηση προσομοιώσεων σε μακροκλίμακα (μετεωρολογία - κλιματος - διασποράς ρύπων)
- Πραγματοποίηση προσομοιώσεων σε μικροκλίμακα (μοριακές προσομοιώσεις)
- Δημιουργία υπολογιστικών εργαλείων σε γλώσσα bash, ncl, fortran, python, rsh

ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

Μητρική(ές) γλώσσα(ες)

ελληνικά

Λοιπές γλώσσες

	ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ		ΟΜΙΛΙΑ		ΓΡΑΦΗ
	Προφορική	Γραπτή (ανάγνωση)	Επικοινωνία	Προφορική έκφραση	
αγγλικά	C1	C1	C1	C1	C1
	Certificate of Proficiency in English (University of Michigan) Level 1 Certificate in English (University of Cambridge)				
γαλλικά	B1	B1	B1	A2	A2
	Diplome d' etudes en langue francaise (DELFF) 2nd Degre				

Επίπεδα: A1 και A2: Βασικός χρήστης - B1 και B2: Ανεξάρτητος χρήστης - C1 και C2: Έμπειρος χρήστης
Κοινό Ευρωπαϊκό Πλαίσιο Αναφοράς για Γλώσσες

Επικοινωνιακές δεξιότητες

- Ομαδικότητα
- Εύκολη προσαρμογή σε πολυπολιτισμικό περιβάλλον
- Επικοινωνιακές Ικανότητες

Οργανωτικές / διαχειριστικές δεξιότητες

- Ηγετικό πνεύμα
- Καλή αντίληψη στην οργάνωση και διαχείριση ομάδας
- Λήψη πρωτοβουλιών

Ψηφιακή δεξιότητα

- Γνώση λειτουργικών συστημάτων:
 - DOS
 - Windows
 - Linux/GNU
- Γνώση γλώσσας προγραμματισμού:
 - Fortran 90/95
 - MPI
 - Html
 - php
 - latex
- Γνώση και εμπειρία προγραμμάτων γραφείου :
 - Επεξεργασίας Κειμένου (MS Word, LibreOffice Writer)
 - Λογιστικών Φύλλων (MS Excel, LibreOffice Calc)
 - Παρουσίασης Εργασιών (MS Power Point, LibreOffice Impress)
- Γνώση και εμπειρία σε High Performance Computing (HPC) :
 - Επιλογή υπολογιστικού υλικού για την δημιουργία Beowulf Cluster
 - κατασκευή και παραμετροποίηση Cluster
 - εγκατάσταση λειτουργικού συστήματος (Rocks)
 - διαχείριση Cluster με χρήση εργαλείων και εντολών διαχείρισης (ganglia, condor, terminal)
- Γνώση και εμπειρία επιστημονικών προγραμμάτων :
 - MM5 (πρόγνωση καιρικών φαινομένων)
 - WRF (πρόγνωση καιρικών φαινομένων)
 - LAPS (προεπεξεργασία δεδομένων των μοντέλων MM5, WRF)
 - WPS (προεπεξεργασία δεδομένων των μοντέλων MM5, WRF)
 - CMAQ (φωτοχημικές αντιδράσεις)
 - Hysplit (τροχιές σωματιδίων)
 - GROMACS (μοριακή δυναμική)
 - Sirocco (μοντέλο θαλάσσης)

- Ansys CFX (πρόγραμμα προσομοίωσης ρευστομηχανικής)
- Γνώση και εμπειρία προγραμμάτων επεξεργασία εικόνας/βίντεο/ήχου :
 - Audacity
 - Windows Movie Maker
 - Pinnacle Studio
 - Openshot video editor
 - gimp

ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Δημοσιεύσεις

Karozis, S., Charalambopoulou, G., Steriotis, T., Stubos, A., & Kainourgiakis, M. Determining the specific surface area of Metal Organic Frameworks based on a computational approach. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. (2016)

N. I. Papadimitriou, M. E. Kainourgiakis, S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou. Studying the structure of single-component ceramide bilayers with molecular dynamics simulations using different force fields. *Molecular Simulation*, 115. (2015)

N. I. Papadimitriou, S. N. Karozis, M. E. Kainourgiakis, and G. C. Charalambopoulou, "Studying the lateral chain packing in a ceramide bilayer with molecular dynamics simulations," *J. Phys. Conf. Ser.*, 574. (2014)

Styliani Pateraki, Dimosthenis N. Asimakopoulos, Jean Sciare, Thomas Maggos, Diamando Vlachogiannis, Nikolaos Gounaris, Stelios Karozis, Athanasios Sfetsos, Christos Vasilakos, Particles number and concentration patterns in the coastal area of Aegina, Athens, *Fresenius Environmental Bulletin*, Issue 01.11.2012

Συνέδρια

Karozis SN, Papadimitriou N, Borbadonakis PE, Charalambopoulou GC, Kainourgiakis ME, Comparison of MARTINI and atomistic forcefields for the study of Ceramide Bilayers, *International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE)*, 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

Papadimitriou N, Karozis SN, Kainourgiakis ME, Charalambopoulou GC, Studying the transport properties of a ceramide lipid membrane with Molecular Dynamics simulations, *International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE)*, 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

Karozis SN, Sfetsos A, Vlachogianni D, Kainourgiakis ME, Gounaris N, The "Demokritos" Cyber-infrastructure for climatic research management, *International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE)*, 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

Karozis SN, Papadimitriou N, Borbadonakis PE, Charalambopoulou GC, Kainourgiakis ME, Comparison of MARTINI and atomistic forcefields for the study of Ceramide Bilayers, *International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE)*, 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

Papadimitriou N, Karozis SN, Kainourgiakis ME, Charalambopoulou GC, Studying the transport properties of a ceramide lipid membrane with Molecular Dynamics simulations, *International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE)*, 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

Karozis SN, Sfetsos A, Vlachogianni D, Kainourgiakis ME, Gounaris N, The "Demokritos" Cyber-infrastructure for climatic research management, *International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE)*, 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, N. I. Papadimitriou, Th. A. Steriotis, M. E. Kainourgiakis, Study of basic structural, sorption and diffusion properties of novel microporous materials based on a combination of molecular simulation methods, *International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE)*, 28-31 August 2014, Madrid, Spain.

N. I. Papadimitriou, M. E. Kainourgiakis, S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, Effect of hydration level and chain length on the properties of a ceramide bilayer, *International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE)*, 28-31 August 2014, Madrid, Spain.

S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, Th. A. Steriotis, M. E. Kainourgiakis, A non-stochastic

computational approach for the determination of the surface area of microporous solids, XXVI IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2014), 10-14 August 2014, Boston, USA.

N. I. Papadimitriou, M. E. Kainourgiakis, S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, Study of the Ceramide Bilayers with Molecular Dynamics Simulations, XXVI IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2014), 10-14 August 2014, Boston, USA.

G. P. Lithoxoos, S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, Th. A. Steriotis, N. I. Papadimitriou, M. E. Kainourgiakis, Determination of partial charges in inorganic organic clusters based on DFT calculations, XXVI IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2014), 10-14 August 2014, Boston, USA.

N. I. Papadimitriou, G. P. Lithoxoos, S. N. Karozis, M. E. Kainourgiakis, G. E. Charalambopoulou, Multi-Scale Modelling of Nanonstructured Materials, 11th International Conference on Nanosciences & Nanotechnologies (NN14), 8-11 July 2014, Thessaloniki, Greece.

A. Sfetsos, D. Vlachogiannis, N. Politi, A. Demertzi, N. Gounaris, A. Papadopoulos, S. Karozis, G. Emmanouil, A. Eleftheriadou, N. Moustakidis, V. Varela, Assessing climate change impacts in Greece through localized impact assessment models, 17th International Symposium on Environmental Pollution and its Impact on Life in the Mediterranean Region (MESAEP), September 28 - October 1 2013, Istanbul, Turkey.

N.I. Papadimitriou, M.E. Kainourgiakis, S. Karozis, A.K. Stubos, G.C. Charalambopoulou, A Study of phase behaviour of the stratum corneum lipid phase with Molecular Dynamics, 9th Greek Chemical Engineering Conference, Athens Greece, 23-25 May 2013

A. Sfetsos, D. Vlachogiannis, C. Mita, S. N. Karozis and N. Gounaris, Mesoscale Simulation of hot weather events during August 2012 in Greece 15th Int. Conf. on Harmonisation within Atmospheric Dispersion Modelling for Regulatory Purposes (HARMO 15th), 6-9 May 2013, Madrid Spain.

Athanasios Sfetsos, Diamando Vlachogiannis, Constantina Mita, Stylianos N. Karozis and Nikolaos Gounaris, Mesoscale Simulation of hot weather events during August 2012 in Greece 15 th Int. Conf. on Harmonisation within Atmospheric Dispersion Modelling for Regulatory Purposes, Madrid Spain, 6-9 May 2013

A. Sfetsos, Z. Adelman, D. Vlachogiannis, N. Gounaris, E. Tagaris, S. Karozis, A. Yiotis, S. Andronopoulos, Development of the NCSR Demokritos real time airquality operational modeling platform, 14th Int. Conf. on Harmonisation within Atmospheric Dispersion Modelling for Regulatory Purposes, Kos Greece, Oct. 2-6, 2011

N.I. Papadimitriou, M.E. Kainourgiakis, G.C. Charalambopoulou, S. Karozis, A.K. Stubos, A Molecular Dynamics study of the stratum corneum lipid phase, Thermodynamics 2011 Conference, Athens Greece, 31 August-3 September, 2011

Stylianos N Karozis, Micheal E Kainourgianis, Ioannis G Psihogios, Athanasios K Stubos, Comparison of Simulated Annealing and Lattice-Boltzmann methods in fluid distribution in porous media, 8th Greek Chemical Engineering Conference, Thessaloniki Greece, 26-28 May 2011

Σεμινάρια

19– 21 Μαρτίου 2012

SIROCCO Training Course & Users Meeting

23 – 27 Νοεμβρίου 2009

High Performance Computing, “Cluster School 2009”

20 – 24 Ιουλίου 2009

Summer School in Computational Fluid Dynamics

Προγράμματα

Ιούλιος 2016 - Παρόν

Συμμετοχή στο ερευνητικό πρόγραμμα, χρηματοδοτούμενο από την ερωπαϊκή ένωση, "EU-CIRCLE: A pan-European framework for strengthening Critical Infrastructure resilience to climate change" του Εργαστηρίου Περιβαλλοντικών Ερευνών του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος (EU-CIRCLE, HORIZON2020 – 653824)

Μάιος 2013 - Ιούνιος 2016

Συμμετοχή στο ερευνητικό πρόγραμμα, χρηματοδοτούμενο από την ερωπαϊκή ένωση, "EnTeC - Enhancing the capacity for Environmental Technology and Climate Research" του Εργαστηρίου Περιβαλλοντικών Ερευνών του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος (EnTeC, FP7 – 316173)

Οκτώβρης 2011 - Γενάρης 2013

Συμμετοχή στο ερευνητικό πρόγραμμα της Γενικής Γραμματείας Έρευνας και Τεχνολογίας "Μελέτη κλιματικών μεταβολών και ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην Ελλάδα Εκτίμηση μελλοντικών περιβαλλοντικών και κοινωνικο-οικονομικών επιπτώσεων σε τοπικό επίπεδο" του Εργαστηρίου Περιβαλλοντικών Ερευνών του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος







Γενάρης 2009 - Ιούνιος 2009

Συμμετοχή στο ερευνητικό πρόγραμμα της Γενικής Γραμματείας Έρευνας και Τεχνολογίας "Ανάπτυξη και εφαρμογή συστήματος ποιοτικού ελέγχου σε πρατήρια καυσίμων" του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου

PERSONAL INFORMATION



Stylianos Karozis

 Fragouli 8, 17456 Athens (Greece)
 6973 536 188  210 650 3403
 skarozis@gmail.com
 mssg.ipta.demokritos.gr/skarozis
 Skype skarozis

Sex Male | Date of birth 27/04/1987 | Nationality Greek

EDUCATION AND TRAINING

25 Apr 2013–Present

PhD candidate

University of Crete - Department of Chemistry, Herakleion - Crete (Greece)

Thesis: "Study of the structure and diffusion processes in nanocomposite systems using molecular simulation"

1 Oct 2011–8 Mar 2013

M.Sc. in Computational Mechanics (Grade 8.53/10)

National Technical University of Athens, Athens (Greece)

Thesis: " Study of thermodynamic properties of liquid mixtures with molecular simulation"
(Grade 10/10)

1 Sep 2005–11 Oct 2010

Diploma (5-years studies) School of Chemical Engineering (Grade: 7,60/10)

National Technical University of Athens, Athens (Greece)

Thesis: " Fluid distribution in porous media"
(Grade: 10/10)

1 Sep 1993–30 Jun 2005

Graduate School (Grade 18.8/20)

Leonteio Lykeio, Nea Smyrni (Greece)

WORK EXPERIENCE

1 Oct 2011–Present

Research Associate

Environmental Research Laboratory (EREL), National Center for Scientific Research Demokritos", Athens (Greece)

- Administrator of HPC infrastructure of EREL
- Installation and parametrization of simulations tools and codes in Unix systems
- Performing simulation in macro- scale (meteorology - climate)
- Performing simulation in atomistic scale (molecular simulations)
- Creation of computational tools in bash, ncl, fortran, python, php

PERSONAL SKILLS

Mother tongue(s)

Greek

Other language(s)	UNDERSTANDING		SPEAKING		WRITING
	Listening	Reading	Spoken interaction	Spoken production	
English	C1	C1	C1	C1	C1
Certificate of Proficiency in English (University of Michigan) Level 1 Certificate in English (University of Cambridge)					
French	B1	B1	B1	A2	A2
Diplome d' etudes en langue francaise (DELFF) 2nd Degree					

Levels: A1 and A2: Basic user - B1 and B2: Independent user - C1 and C2: Proficient user
Common European Framework of Reference for Languages

- Communication skills
- Cooperation skills
 - Easy adjustment in multi-disciplinary teams
 - Communication skills

- Organisational / managerial skills
- Natural leader
 - Well organized
 - Good managerial skills
 - Shows initiative

- Job-related skills
- Scientific / Research skills
- Physical-Chemistry
 - Physics
 - Chemistry
 - Physical and Chemical processes
 - Thermodynamics
 - Computational Fluids Dynamics
 - Molecular Dynamics
 - Air pollution dispersion
 - Stochastic algorithms

Digital competence

SELF-ASSESSMENT				
Information processing	Communication	Content creation	Safety	Problem solving
Proficient user	Proficient user	Independent user	Independent user	Proficient user

Digital competences - Self-assessment grid

- **Operating systems:**
 - DOS
 - Windows
 - Linux / GNU
- **Programming language:**
 - Fortran 90/95
 - MPI
 - Html
 - php

- *Knowledge of and experience in program listings:*
 - Word Processing (MS Word, LibreOffice Writer)
 - Spreadsheet (MS Excel, LibreOffice Calc)
 - Business Reporting (MS Power Point, LibreOffice Impress)
- *Knowledge of and experience in High Performance Computing (HPC):*
 - Knowledge in choosing the necessary hardware for a Beowulf Cluster
 - Installing of optimized operating system (Rocks) and administrating (ganglia, sge, ssh)
- *Knowledge of and experience in HPC administrating:*
 - Administrator of computer cluster of EREL laboratory
- *Knowledge of and experience in scientific programs:*
 - MM5 (weather forecasting)
 - WRF (weather forecasting)
 - LAPS (preprocessing data model of MM5, WRF)
 - WPS (preprocessing model of MM5, WRF)
 - Hysplit (particle orbits)
 - GROMACS (molecular dynamics)
 - *Knowledge of and experience in MPI parallelization:*
 - Simulated Annealing parallelization
- *Knowledge of and experience in Graphical User Interface (GUI) construction:*
- User Interface (UI) for a homemade parallel Lattice-Boltzmann code
- *Design of web sites*
 - Designer of the web site for ATLAS-H2 program (<http://www2.ipta.demokritos.gr/atlas>)
 - Designer of the web site and coordinating secretariat of the Greek Industrial Security Platform conference (<http://www.ipta.demokritos.gr/gtpis>)
 - Designer of the web site for project Climate changes (<http://www2.ipta.demokritos.gr/climalter>)
 - Designer of the web site for project ENTEC (<http://www2.ipta.demokritos.gr/entec>)

ADDITIONAL INFORMATION

Publications

Karozis, S., Charalambopoulou, G., Steriotis, T., Stubos, A., & Kainourgiakis, M. Determining the specific surface area of Metal Organic Frameworks based on a computational approach. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. (2016)

N. I. Papadimitriou, M. E. Kainourgiakis, S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou. Studying the structure of single-component ceramide bilayers with molecular dynamics simulations using different force fields. *Molecular Simulation*, 115. (2015)

N. I. Papadimitriou, S. N. Karozis, M. E. Kainourgiakis, and G. C. Charalambopoulou, "Studying the lateral chain packing in a ceramide bilayer with molecular dynamics simulations," *J. Phys. Conf. Ser.*, 574. (2014)

Styliani Pateraki, Dimosthenis N. Asimakopoulos, Jean Sciare, Thomas Maggos, Diamando Vlachogiannis, Nikolaos Gounaris, Stelios Karozis, Athanasios Sfetsos, Christos Vasilakos, Particles number and concentration patterns in the coastal area of Aegina, Athens, *Fresenius Environmental Bulletin*, Issue 01.11.2012

Conferences

Karozis SN, Papadimitriou N, Borbadonakis PE, Charalambopoulou GC, Kainourgiakis ME, Comparison of MARTINI and atomistic forcefields for the study of Ceramide Bilayers, International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE), 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

Papadimitriou N, Karozis SN, Kainourgiakis ME, Charalambopoulou GC, Studying the transport properties of a ceramide lipid membrane with Molecular Dynamics simulations, International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE), 5-8 June 2015,

Mykonos, Greece.

Karozis SN, Sfetsos A, Vlachogianni D, Kainourgiakis ME, Gounaris N, The "Demokritos" Cyber-infrastructure for climatic research management, International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE), 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

Karozis SN, Papadimitriou N, Borbadonakis PE, Charalambopoulou GC, Kainourgiakis ME, Comparison of MARTINI and atomistic forcefields for the study of Ceramide Bilayers, International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE), 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

Papadimitriou N, Karozis SN, Kainourgiakis ME, Charalambopoulou GC, Studying the transport properties of a ceramide lipid membrane with Molecular Dynamics simulations, International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE), 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

Karozis SN, Sfetsos A, Vlachogianni D, Kainourgiakis ME, Gounaris N, The "Demokritos" Cyber-infrastructure for climatic research management, International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE), 5-8 June 2015, Mykonos, Greece.

S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, N. I. Papadimitriou, Th. A. Steriotis, M. E. Kainourgiakis, Study of basic structural, sorption and diffusion properties of novel microporous materials based on a combination of molecular simulation methods, International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE), 28-31 August 2014, Madrid, Spain.

N. I. Papadimitriou, M. E. Kainourgiakis, S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, Effect of hydration level and chain length on the properties of a ceramide bilayer, International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences (IC-MSQUARE), 28-31 August 2014, Madrid, Spain.

S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, Th. A. Steriotis, M. E. Kainourgiakis, A non-stochastic computational approach for the determination of the surface area of microporous solids, XXVI IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2014), 10-14 August 2014, Boston, USA.

N. I. Papadimitriou, M. E. Kainourgiakis, S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, Study of the Ceramide Bilayers with Molecular Dynamics Simulations, XXVI IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2014), 10-14 August 2014, Boston, USA.

G. P. Lithoxoos, S. N. Karozis, G. Ch. Charalambopoulou, Th. A. Steriotis, N. I. Papadimitriou, M. E. Kainourgiakis, Determination of partial charges in inorganic organic clusters based on DFT calculations, XXVI IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2014), 10-14 August 2014, Boston, USA.

N. I. Papadimitriou, G. P. Lithoxoos, S. N. Karozis, M. E. Kainourgiakis, G. E. Charalambopoulou, Multi-Scale Modelling of Nanonstructured Materials, 11th International Conference on Nanosciences & Nanotechnologies (NN14), 8-11 July 2014, Thessaloniki, Greece.

A. Sfetsos, D. Vlachogiannis, N. Politi, A. Demertzi, N. Gounaris, A. Papadopoulos, S. Karozis, G. Emmanouil, A. Eleftheriadou, N. Moustakidis, V. Varela, Assessing climate change impacts in Greece through localized impact assessment models, 17th International Symposium on Environmental Pollution and its Impact on Life in the Mediterranean Region (MESAEP), September 28 - October 1 2013, Istanbul, Turkey.

N.I. Papadimitriou, M.E. Kainourgiakis, S. Karozis, A.K. Stubos, G.C. Charalambopoulou, A Study of phase behaviour of the stratum corneum lipid phase with Molecular Dynamics, 9th Greek Chemical Engineering Conference, Athens Greece, 23-25 May 2013

A. Sfetsos, D. Vlachogiannis, C. Mita, S. N. Karozis and N. Gounaris, Mesoscale Simulation of hot weather events during August 2012 in Greece 15th Int. Conf. on Harmonisation within Atmospheric Dispersion Modelling for Regulatory Purposes (HARMO 15th), 6-9 May 2013, Madrid Spain.

Athanasios Sfetsos, Diamando Vlachogiannis, Constantina Mita, Stylios N. Karozis and Nikolaos Gounaris, Mesoscale Simulation of hot weather events during August 2012 in Greece 15th Int. Conf. on Harmonisation within Atmospheric Dispersion Modelling for Regulatory Purposes, Madrid Spain, 6-9 May 2013

A. Sfetsos, Z. Adelman, D. Vlachogiannis, N. Gounaris, E. Tagaris, S. Karozis, A. Yiotis, S. Andronopoulos, Development of the NCSR Demokritos real time airquality operational modeling platform, 14th Int. Conf. on Harmonisation within Atmospheric Dispersion Modelling for Regulatory Purposes, Kos Greece, Oct. 2-6, 2011

N.I. Papadimitriou, M.E. Kainourgiakis, G.C. Charalambopoulou, S. Karozis, A.K. Stubos, A Molecular Dynamics study of the stratum corneum lipid phase, Thermodynamics 2011 Conference, Athens Greece, 31 August-3 September, 2011

Stylianos N Karozis, Micheal E Kainourgianis, Ioannis G Psihogios, Athanasios K Stubos, Comparison of Simulated Annealing and Lattice-Boltzmann methods in fluid distribution in porous media, 8th Greek Chemical Engineering Conference, Thessaloniki Greece, 26-28 May 2011

Seminars**19– 21 March 2012**

SIROCCO Training Course & Users Meeting

23 – 27 November 2009

High Performance Computing, "Cluster School 2009"

20 – 24 July 2009

Summer School in Computational Fluid Dynamics

Projects**July 2016 - Today**

Participation in research project funded by the European Commission, "EU-CIRCLE: A pan-European framework for strengthening Critical Infrastructure resilience to climate change", in NCSR Demokritos, (EU-CIRCLE, HORIZON2020 – 653824)

May 2013 - June 2016

Participation in research project funded by the European Commission, "EnTeC - Enhancing the capacity for Environmental Technology and Climate Research", in NCSR Demokritos, (EnTeC, FP7 – 316173)

October 2011 - January 2013

Participation in research project funded by the Greek Secretariat Research Technology "Study the climate change and atmospheric pollution in Greece ", in NCSR Demokritos

January 2009 - June 2009

Participation in research project funded by the Greek Secretariat Research Technology "Development and application of quality control in petrol stations", in National Technical University of Athens

Διδακτορική Διατριβή
Καρόζης Στυλιανός
ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2017