

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**



**Υπολογιστική μελέτη της αλληλεπίδρασης
του φαρμάκου Thioguanine με το IRMOF-16**

Νεράιντα Πετράι

Υπεύθυνος Καθηγητής: Γεώργιος Φρουδάκης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2022

Εξεταστική Επιτροπή

Φρουδάκης Γεώργιος
Πρόεδρος Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Τρικαλίτης Παντελής
Καθηγητής Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Ηλιόπουλος Ελευθέριος
Καθηγητής Τμήματος Φυσικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Περίληψη

Τα MOFs χρησιμοποιούνται ευρέως σε βιοιατρικές εφαρμογές, για να αποθηκεύσουν, να μεταφέρουν, και να απελευθερώσουν διάφορες ουσίες ή φάρμακα σε συγκεκριμένα σημεία του οργανισμού, με σκοπό να μειώνονται οι παρενέργειες που διαφορετικά θα προκαλούσαν τα φάρμακα αυτά στον οργανισμό.

Στην παρούσα εργασία μελετάμε την αλληλεπίδραση του IRMOF-16 με το φάρμακο thioquinine.

Στόχος της εργασίας αυτής είναι να διερευνήσει αν μπορεί να αυξηθεί η ενέργεια αλληλεπίδρασης του IRMOF-16 με το φάρμακο thioquinine, όταν ο συνδέτης του IRMOF-16 τροποποιηθεί στρατηγικά με υδροξύλιο. Για τον σκοπό αυτόν αρχικά πραγματοποιούνται προσομοιώσεις στις οποίες μελετήθηκε η αλληλεπίδραση του συνδέτη του IRMOF-16 με το φάρμακο με τρεις διαφορετικές μεθόδους, ώστε να βρεθεί ποια μέθοδος είναι η πιο ακριβής. Έπειτα, χρησιμοποιώντας την πιο ακριβή μέθοδο, μελετήθηκε η αλληλεπίδραση του φαρμάκου με τον συνδέτη με και χωρίς το τροποποιημένο υδροξύλιο.

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι όταν το υδροξύλιο προστίθεται σε έναν οργανικό συνδέτη μπορεί να συμβάλει στο να βελτιώσει την αλληλεπίδραση του συνδέτη με το φάρμακο έως και 20%. Επομένως, η αύξηση της αλληλεπίδρασης αυτής μπορεί να βελτιώσει την απόδοση των τροποποιημένων με υδροξύλιο MOF υλικών τόσο στην αποθήκευση και μεταφορά φαρμάκων καθώς και στην αργή απελευθέρωση τους. Επίσης, η μέθοδος HF-3c έδωσε τα πιο ακριβή αποτελέσματα, όσον αφορά την αλληλεπίδραση του συνδέτη του IRMOF-16 με την thioquinine σε σύγκριση με τις μεθόδους PM3 και HF.

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή στα αντικαρκινικά φάρμακα

- 1.1 Γενικά
- 1.2 Διαφορές καρκινικού με υγιή ιστό
- 1.3 Θεραπείες κατά του καρκίνου
- 1.4 Χημειοθεραπεία
- 1.5 Thioguanine – Αντικαρκινικό φάρμακο
- 1.6 Τα νανοσωματίδια ως φορείς φαρμάκων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Εισαγωγή στα MOFs και IRMOF-16

- 2.1 MOFs και εφαρμογές
- 2.2 IRMOF-16: μια υποκατηγορία των MOFs

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Θεωρία

- 3.1 Υπολογιστική Χημεία
- 3.2 Μέθοδοι υπολογισμών
- 3.3 Ημι-εμπειρικές μέθοδοι
- 3.4 Η μέθοδος HF-3c

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Υπολογιστικό Μέρος

- 4.1 Εισαγωγή
- 4.2 Αλληλεπίδραση του συνδέτη του IRMOF-16 με την Thioguanine
- 4.3 Αλληλεπίδραση της Thioguanine με τον τροποποιημένο με OH συνδέτη
- 4.4 Αλληλεπίδραση της γωνίας και του κυβικού κελιού με το thioguanine

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Συμπεράσματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Βιβλιογραφία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή στα αντικαρκινικά φάρμακα

1.1 Γενικά

Ο καρκίνος είναι μία από τις ασθένειες που προκαλεί τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας στη σημερινή κοινωνία. Είναι δύσκολο να γνωρίζουμε τα ακριβή αίτια εμφάνισης αυτής της ασθένειας σε μερικούς ανθρώπους, ενώ σε κάποιους άλλους όχι. Έρευνες έχουν δείξει ότι ο καρκίνος μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικούς παράγοντες ή στην ηλικία, αλλά επίσης και ο κακός τρόπος ζωής ενός ατόμου είναι πολύ πιθανό να αυξήσει τις πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου. Μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου πρόκλησης καρκίνου που είναι γνωστά μέχρι σήμερα είναι το αλκοόλ, το κάπνισμα, η κακή διατροφή, η παχυσαρκία και η ηλιακή ακτινοβολία [1].

1.2 Διαφορές καρκινικού με υγιή ιστό

Ο καρκίνος είναι μία ασθένεια στην οποία κάποια κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και εξαπλώνονται σε διάφορα μέρη του σώματος. Τα κανονικά και υγιή κύτταρα ακολουθούν έναν κύκλο ζωής στον οποίο μετά τη γέννηση τους μεγαλώνουν, πολλαπλασιάζονται μέσω της διαίρεσης, και όταν μεγαλώνουν αρκετά πεθαίνουν για να πάρουν άλλα κύτταρα τη θέση τους. Κάποιες φορές όμως τα κύτταρα αυτά που έχουν μεγαλώσει αρκετά, αντί να πεθαίνουν συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται και έτσι δημιουργούν όγκους. Οι όγκοι αυτοί χωρίζονται σε καλοήθεις και κακοήθεις. Αν οι όγκοι είναι κακοήθεις θα εξαπλωθούν και θα ταξιδέψουν σε διάφορα μέρη του σώματος και έτσι θα δημιουργήσουν νέους όγκους. Αντίθετα οι καλοήθεις όγκοι δεν εξαπλώνονται και δεν εισβάλλουν σε ιστούς.

Τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν από τα κανονικά υγιή κύτταρα σε πολύ μεγάλο βαθμό. Για παράδειγμα, τα καρκινικά κύτταρα μεγαλώνουν ανεξέλεγκτα χωρίς να λαμβάνουν κάποιο συγκεκριμένο σήμα από τον οργανισμό, σε αντίθεση με τα κανονικά. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, τα καρκινικά κύτταρα αγνοούν την διαδικασία της απόπτωσης, δηλαδή της προγραμματισμένης διαδικασίας του θανάτου των κυττάρων, άρα αγνοούν τα σήματα που στέλνει ο οργανισμός για να σταματήσουν να διαιρούνται ή για να πεθάνουν. Επίσης τα περισσότερα κανονικά κύτταρα δεν μετακινούνται, ενώ τα καρκινικά μπορούν να διασκορπιστούν παντού στο σώμα και να εισβάλλουν σε άλλες περιοχές. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν μια ικανότητα να "κρύβονται" από το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε να μην αναγνωρίζονται και εξοντώνονται όπως συμβαίνει με τα κανονικά κύτταρα όταν παθαίνουν κάποια βλάβη. Μάλιστα συχνά τα κύτταρα αυτά

ξεγελούν το ανοσοποιητικό σύστημα να προστατεύουν τον καρκινικό όγκο αντί να του επιτεθούν.

Τέλος, μία άλλη ιδιότητα που έχουν αναπτύξει τα καρκινικά κύτταρα για να επιβιώσουν είναι το να δίνουν εντολή στα αιμοφόρα αγγεία να μεγαλώνουν γύρω από τους όγκους ώστε να τα προστατεύουν, υποστηρίζοντας τα με οξυγόνο και άλλα θρεπτικά συστατικά [1].

1.3 Θεραπείες κατά του καρκίνου

Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι καρκίνου, ανάλογα με τον τύπο χρησιμοποιούνται διάφορες θεραπείες και κάποιες φορές οι θεραπείες αυτές συνδυάζονται για να είναι πιο αποτελεσματικές. Οι πιο συνηθισμένες θεραπείες που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση του καρκίνου είναι:

1. Η Χημειοθεραπεία η οποία χρησιμοποιεί διάφορα φάρμακα που πολλές φορές συνδυάζονται μεταξύ τους για να είναι πιο αποτελεσματική η καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων.
2. Το χειρουργείο όπου αφαιρείται χειρουργικά ο όγκος. Η μέθοδος αυτή είναι πολύ πιο αποδοτική όταν ο όγκος δεν έχει διασκορπιστεί στον οργανισμό.
3. Η ραδιοθεραπεία η οποία προκαλεί βλάβη στο DNA των καρκινικών κυττάρων καταστρέφοντας τα, και έτσι εμποδίζει την διαίρεση τους.

Άλλες σημαντικές θεραπείες είναι η ορμονική θεραπεία, η ανοσοθεραπεία, αντικαρκινικά εμβόλια, η στοχευμένη θεραπεία κλπ. [1],[2].

1.4 Χημειοθεραπεία

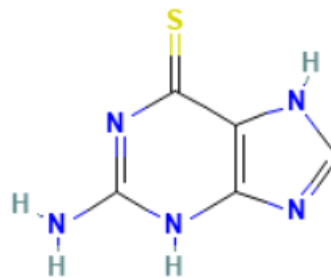
Όπως έχει ήδη αναφερθεί η χημειοθεραπεία η οποία είναι μια από τις συχνότερες πρακτικές καταπολέμησης διαφόρων ειδών καρκίνου, είναι μία μέθοδος στην οποία χρησιμοποιούνται διάφορα φάρμακα που επιτίθενται στα καρκινικά κύτταρα. Αναλόγως με το είδος του καρκίνου, είναι συνηθισμένο αρκετές φορές ώστε να είναι πιο αποδοτική η θεραπεία να συνδυάζονται διαφορετικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ή να συνδυάζεται η χημειοθεραπεία με άλλες μεθόδους όπως για παράδειγμα το χειρουργείο ή η ραδιοθεραπεία.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία ταξιδεύουν σε όλο το σώμα και έτσι μπορούν να επιτίθενται και να καταπολεμήσουν τα καρκινικά κύτταρα όπου και να βρίσκονται. Έτσι, τα φάρμακα αυτά ταξιδεύοντας σε όλο το σώμα, εκτός από τα καρκινικά κύτταρα, βλάπτουν και αρκετά υγιή προκαλώντας πολλές παρενέργειες. Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχουν και άλλα υγιή κύτταρα στο σύστημα τα οποία μεγαλώνουν και διαιρούνται πιο γρήγορα από τα άλλα, και τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα δεν μπορούν να τα διαχωρίζουν από τα καρκινικά. Μερικές από τις συχνές παρενέργειες προκαλούν τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται

στη χημειοθεραπεία είναι κούραση, τριχόπτωση, αναιμία, αιμορραγία, νευροπάθεια, απώλεια βάρους κλπ. [2],[3].

1.5 Thioguanine – Αντικαρκινικό φάρμακο

Το φάρμακο thioguanine ή Tioguanine ή αλλιώς 6-thioguanine χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει την οξεία μυελογενή λευχαιμία. Χορηγείται διά του στόματος και η δράση του είναι να καθυστερήσει ή να σταματήσει τα καρκινικά κύτταρα να αναπτύσσονται. Το φάρμακο αυτό στο εμπόριο είναι γνωστό ως Tabloid. Όπως τα περισσότερα αντικαρκινικά φάρμακα, και το συγκεκριμένο είναι δυνατόν να προκαλέσει διάφορες παρενέργειες όπως καταστολή του μυελού των οστών, ασθένεια του ήπατος και φλεγμονή του στόματος [19].



Εικόνα 1.1: Η χημική δομή του αντικαρκινικού φαρμάκου Thioguanine [4]

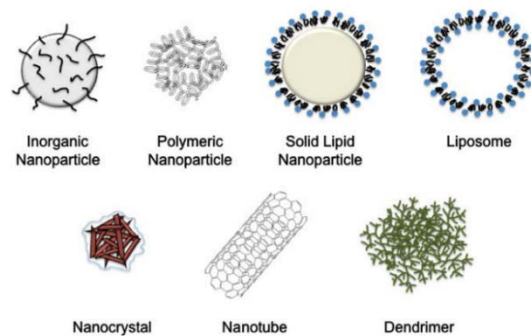
1.6 Τα νανοσωματίδια ως φορείς φαρμάκων

Οι πιο συνηθισμένοι τρόποι χορήγησης φαρμάκων στις μέρες μας είναι με τη χρήση ενέσεων και με την χορήγηση χαπιών από το στόμα. Όμως τα χάπια έχουν το μειονέκτημα ότι δεν έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν μεγαλύτερα θεραπευτικά μόρια, όπως για παράδειγμα τις πρωτεΐνες. Οι ενέσεις από την άλλη, ενώ μπορούν να μεταφέρουν μακρομόρια, περιορίζονται εξαιτίας της επιθετικής τους φύσης. Επομένως, οι ενέσεις και τα χάπια δεν αρκούν για να καλύψουν τις προχωρημένες θεραπευτικές ανάγκες, όπως είναι η πιο ακριβής στόχευση του φαρμάκου, η μεταφορά μακρομορίων και η ενεργοποίηση της λειτουργίας τους σε συγκεκριμένη στιγμή.

Εξαιτίας λοιπόν των διάφορων περιορισμών που υπάρχουν σε αυτές τις συμβατικές μεθόδους για τη μεταφορά των φαρμάκων, τις τελευταίες δεκαετίες, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη μελέτη των συστημάτων νανοσωματιδίων ή μικροσωματιδίων, με σκοπό αυτά να λειτουργούν σαν μεταφορείς φαρμάκων, ώστε να βελτιωθεί η μεταφορά των φαρμάκων και των διάφορων μορίων στο σώμα. Μερικές ουσίες των οποίων έχει μελετηθεί η μεταφορά τους από τα συστήματα νανοσωματιδίων μπορεί να είναι αντισώματα, πεπτιδία, εμβόλια, φάρμακα, ένζυμα κλπ..

Οι περισσότερες έρευνες στον τομέα που αφορά τα συστήματα νανοσωματιδίων, ασχολούνται με την μεταφορά διαφόρων ουσιών με σκοπό την αντιμετώπιση του καρκίνου. [5] Αυτό συμβαίνει γιατί όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη παράγραφο το μεγάλο μειονέκτημα της χημειοθεραπείας είναι ότι δεν διαχωρίζει αποτελεσματικά τα καρκινικά κύτταρα από τα υγιή, προκαλώντας έτσι πολλές παρενέργειες στον ασθενή. Οπότε ήταν απαραίτητο να βρεθούν τρόποι ώστε η θεραπεία να είναι πιο στοχευμένη και τα φάρμακα να εντοπίζουν μόνο τα καρκινικά κύτταρα. Τα συστήματα νανοσωματιδίων έχουν αυτή την ιδιότητα καθώς όταν χρησιμοποιούνται σε έρευνες για τον καρκίνο, οι νανο-φορείς αρχικά στοχεύουν μόνο τα καρκινικά κύτταρα, και στη συνέχεια απελευθερώνουν το φάρμακο ώστε να τα εξοντώσουν.

Τα συστήματα νανοσωματιδίων έχουν πολλά προφανή πλεονεκτήματα σε σχέση με τις συμβατικές θεραπείες, όπως είναι η σταθερότητα και βιοσυμβατότητα, η αυξημένη διαπερατότητα, πιο ακριβής στόχευση των βλαβερών κυττάρων και αργή απελευθέρωση φαρμάκων [7].



Εικόνα 2: Μερικά Νανοσωματίδια που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την μεταφορά φαρμάκων [6]

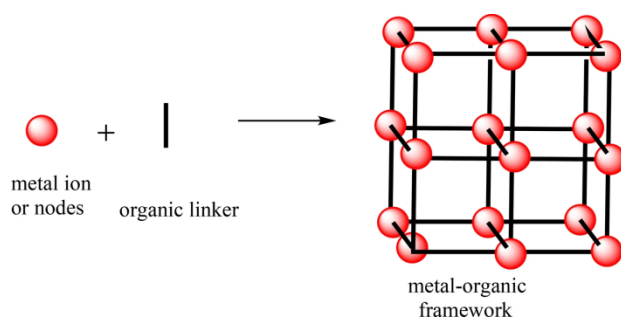
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Εισαγωγή στα MOFs και IRMOF16

2.1 MOFs και εφαρμογές

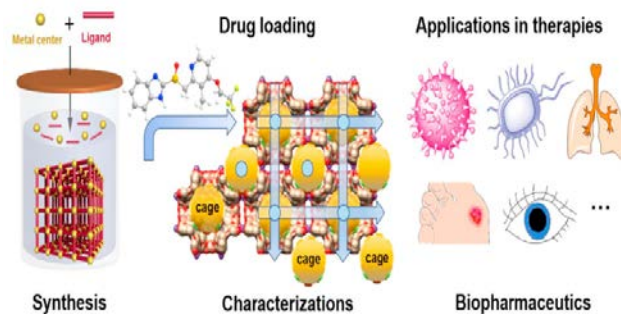
Τα MOFs (Metal Organic Frameworks) είναι πορώδη κρυσταλλικά υλικά που αποτελούνται από οργανικά και ανόργανα μέρη. Η χημική τους σύσταση, το μέγεθος, το σχήμα και η τροποποίηση της επιφάνειάς τους, είναι από τα χαρακτηριστικά που κάνουν την οικογένεια των MOFs όλο και πιο δημοφιλή για την χρήση τους ως συστήματα νανοσωματιδίων με σκοπό την μεταφορά των φαρμάκων. Για αυτούς τους λόγους, τις τελευταίες δεκαετίες όλο και αυξάνεται το ενδιαφέρον για τον σχεδιασμό MOFs με ελεγχόμενα μεγέθη για την εφαρμογή τους σε βιοϊατρικές εφαρμογές.

Πιο συγκεκριμένα τα MOFs είναι οργανικά/ανόργανα υβριδικά υλικά με μεταλλικά ιόντα που συνδέονται μεταξύ τους μέσω οργανικών συναρμοτών, σχηματίζοντας έτσι κρυσταλλικές τρισδιάστατες δομές, με πορώδη χαρακτηριστικά [8]. Έχουν γίνει πάρα πολλές μελέτες, όπου έχει μελετηθεί η εφαρμογή των MOFs σε διάφορους τομείς, όπως είναι η αποθήκευση και διαχωρισμός αερίων, στην απεικόνιση, στην ανίχνευση, στην κατάλυση, στην αναλυτική χημεία και στην βιοϊατρική.

Τα MOFs εξαιτίας της κρυσταλλικής πορώδους τους δομής εμφανίζουν πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με πολλά άλλα νανοσωματίδια τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε έρευνες για να μεταφέρουν ουσίες στον οργανισμό, όπως είναι τα λιπосώματα, τα πολυμερή, μερικά άλλα ανόργανα νανοσωματίδια κλπ., καθώς τα MOFs παρακάμπτουν κάποια βασικά προβλήματα, όπως είναι η χαμηλή ποσότητα φόρτωσης ουσιών, η αστάθεια, παρενέργειες και διάφορες τοξικότητες. Τα MOFs έχουν πολύ μεγάλη χωρητικότητα φόρτωσης ουσιών, για τον λόγο αυτόν έχουν χρησιμοποιηθεί για να αποθηκεύσουν και να μεταφέρουν από μικρομόρια και πεπτιδία, μέχρι μακρομόρια, σε απόδοση 100%. Εξαιτίας όλων των παραπάνω τα MOFs έδειξαν ότι είναι από τα καταλληλότερα σωματίδια για να μεταφέρουν και αντικαρκινικά φάρμακα και ουσίες [9].



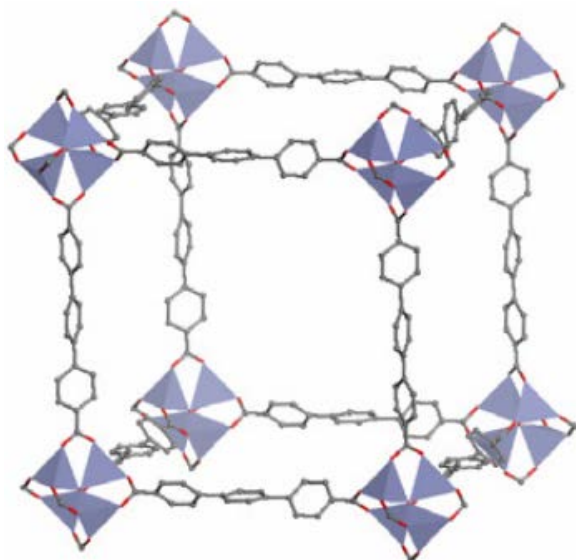
Εικόνα 3: Μια απλουστευμένη αναπαράσταση της δομής των MOFs. Τα MOFs αποτελούνται από μεταλλικά ιόντα τα οποία συνδέονται μεταξύ τους μέσω οργανικών συνδετών, σχηματίζοντας έτσι τρισδιάστατες δομές [10].



Εικόνα 4 : Η γραφική αναπαράσταση της χρήσης των MOFs στο drug delivery [9]

2.2 IRMOF-16: μια υποκατηγορία των MOFs

Ανάμεσα σε πάρα πολλές διαφορετικές δομές και συμμετρίες που συναντιούνται στα MOFs, από τις πιο σταθερές και κατάλληλες δομές για να χρησιμοποιηθούν σε διάφορες εφαρμογές, όπως στην προσρόφηση και διαχωρισμό αερίων, στην ικανότητα κατάλυσης κλπ., είναι μερικά MOFs με κυβική δομή, όπως το IRMOF-1 που το ακολούθησαν τα IRMOF-3, IRMOF-6, IRMOF-8, IRMOF-16. Για αυτό τον λόγο λοιπόν, το IRMOF-16 το οποίο μελετήσαμε και στην συγκεκριμένη εργασία, είναι από τα πιο μελετημένα MOFs [12].



Εικόνα 5: Η δομή του IRMOF16 [12]

Το IRMOF-16 συντέθηκε για πρώτη φορά το 2002 και ήταν το πρώτο 3D μεσοπορώδες MOF. Ο επί τοις εκατό ελεύθερος όγκος στον κρύσταλλο του IRMOF-16 είναι 91.1% ξεπερνώντας τον ελεύθερο όγκο στους περισσότερους ανοιχτούς

ζεόλιθους όπου φτάνουν μέχρι και 50%. Τέλος η πυκνότητα κρυστάλλου του IRMOF-16 είναι μόλις 0.21 g/cm^3 , αυτή είναι η μικρότερη πυκνότητα από όλα τα κρυσταλλικά υλικά [13].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Θεωρία

3.1 Υπολογιστική Χημεία

Υπολογιστική ή θεωρητική χημεία είναι ο κλάδος της χημείας που χρησιμοποιεί προσομοιώσεις μοριακών και βιολογικών συστημάτων με σκοπό την επίλυση χημικών προβλημάτων. Πιο συγκεκριμένα η υπολογιστική χημεία χρησιμοποιεί την θεωρητική χημεία που έχει ενσωματωθεί σε υπολογιστικά προγράμματα για να εκτιμήσει τις δομές και τις ιδιότητες των μορίων, όπως για παράδειγμα την κατανομή του φορτίου, τη διπολική ροπή, τις συχνότητες δόνησης κλπ..

Η υπολογιστική χημεία είναι πολύ χρήσιμη επειδή μπορεί να κάνει προβλέψεις που αφορούν σε υλικά ή φάρμακα που διαφορετικά στο εργαστήριο θα ήταν πολύ δύσκολο να φτιαχτούν ή χρονοβόρα ή θα είχαν μεγάλο κόστος [15].

3.2 Μέθοδοι υπολογισμών

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιεί η υπολογιστική χημεία κυμαίνονται από μεθόδους υψηλής ακρίβειας μέχρι πιο προσεγγιστικές, και είναι:

- Ab-initio
- ημι-εμπειρικές
- μοριακή μηχανική

Οι ab-initio μέθοδοι για να υπολογίσουν τις ιδιότητες και τις δομές των μορίων λύνουν την εξίσωση Schrodinger απ' την αρχή, δηλαδή βασίζονται εξ ολοκλήρου στην κβαντομηχανική. Αντίθετα οι ημι-εμπειρικές μέθοδοι χρησιμοποιούν αρκετές προσεγγίσεις εισάγοντας στους υπολογισμούς αρκετά εμπειρικά δεδομένα. Τέλος η μοριακή μηχανική χρησιμοποιεί την κλασική μηχανική σε συνδυασμό με εμπειρικά ή ημι-εμπειρικά δεδομένα [15].

3.3 Ημι-εμπειρικές μέθοδοι

Οι ημι-εμπειρικές μέθοδοι βασίζονται στον φορμαλισμό Hartree-Fock, δηλαδή πρέπει και πάλι να λυθεί η χαμιλτονιανή, όμως πρώτα γίνονται κάποιες προσεγγίσεις καθώς ορισμένα ολοκληρώματα μπορεί να παραλειφθούν ή να αντικατασταθούν με κάποιες εμπειρικές τιμές που έχουν ληφθεί από πειραματικά δεδομένα. Συνήθως τα ηλεκτρόνια των εσωτερικών στοιβάδων δεν συμπεριλαμβάνονται στην εξίσωση.

Αλλά ακόμα και από τα ηλεκτρόνια των εξωτερικών στιβάδων χρησιμοποιούνται μόνο τα απαραίτητα σετ βάσεων.

Επίσης, συνήθως παραλείπονται από την χαμιλτονιανή και τα ολοκληρώματα που αφορούν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ηλεκτρονίων. Για να διορθωθούν όλα τα σφάλματα που προκύπτουν από αυτές τις προσεγγίσεις, η μέθοδος πρέπει να παραμετροποιηθεί. Οι παράμετροι αυτοί που πρέπει να εκτιμήσουν την τιμή των μερών της εξίσωσης που παραλήφθηκαν, λήφθηκαν από την βέλτιστη προσαρμογή των αποτελεσμάτων στα πειραματικά αποτελέσματα.

Οι ημι-εμπειρικές μέθοδοι έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι πιο γρήγορες σε σχέση με τις *ab-initio*, γι' αυτό και χρησιμοποιούνται πολύ σε μεγάλα και περίπλοκα μοριακά συστήματα τα οποία είναι πολύ χρονοβόρα και έχουν μεγάλο κόστος αν υπολογιστούν με *ab-initio* μεθόδους. Το μεγάλο τους μειονέκτημα όμως είναι πως μπορεί να βγάλουν λανθασμένα αποτελέσματα σε περίπτωση που το μόριο που εξετάζεται είναι εντελώς διαφορετικό από τα μόρια που χρησιμοποιήθηκαν για να γίνει παραμετροποίηση [16].

3.4 Η μέθοδος HF-3c

Η μέθοδος HF-3c βασίζεται στους υπολογισμούς Hartree Fock, αλλά με την διαφορά ότι στη μέθοδο HF-3c χρησιμοποιείται ένα μικρό Γκαουσιανό σετ βάσεων. Το σετ βάσεων που χρησιμοποιείται σε αυτή τη μέθοδο ονομάζεται MINIX, και αποτελείται από διαφορετικά σετ συναρτήσεων βάσης για διαφορετικές ομάδες ατόμων. Οι βάσεις αυτές φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Element	Basis
H-He, B-Ne	MINIS
Li-Be	MINIS+1(p)
Na-Mg	MINIS+1(p)
Al-Ar	MINIS+1(d)
K-Zn	SV
Ga-Kr	SVP
Rb-Xe	def2-SV(P) with ECP

Εικόνα 6: Τα σετ βάσεων από τα οποία αποτελείται το MINIX

Στην μέθοδο αυτή, οι υπολογισμοί των ολοκληρωμάτων που αφορούν την αλληλεπίδραση μεταξύ δύο ηλεκτρονίων, εκτελούνται μόνο μία φορά. Μόνο για τεράστια συστήματα οι υπολογισμοί των ολοκληρωμάτων αυτών επαναλαμβάνονται σε κάθε επανάληψη της μεθόδου SCF. Επιπλέον, προστέθηκαν άλλοι τρεις όροι

στην συνολική υπολογιζόμενη ενέργεια. Οι όροι αυτοί προστέθηκαν για να διορθώσουν την συνολική ενέργεια ώστε να συμπεριληφθούν και οι αλληλεπιδράσεις διασποράς London, να διορθώσει τα σφάλματα λόγω BSSE (**basis set superposition error**) και τις αποστάσεις των δεσμών που έχουν υπερεκτιμηθεί. Άρα η διορθωμένη τελική ενέργεια δίνεται από τον τύπο:

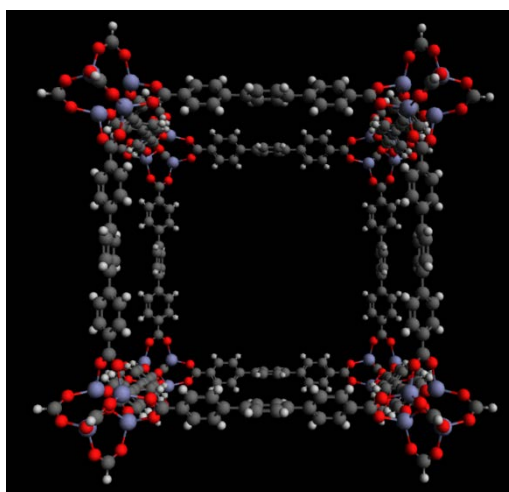
$$E_{\text{tot}}^{\text{HF-3c}} = E_{\text{tot}}^{\text{HF/MINIX}} + E_{\text{disp}}^{\text{D3(BJ)}} + E_{\text{BSSE}}^{\text{gCP}} + E_{\text{SRB}}$$

Η μέθοδος αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για να κάνει αναπαράσταση και σε μικρά συστήματα (περίπου 100 άτομα), αλλά και σε πολύ μεγαλύτερα (γύρω στα 1000 άτομα). Επίσης, η HF-3c μπορεί να δώσει πιο ακριβή αποτελέσματα από τις κλασικές ημι-εμπειρικές μεθόδους, παρόλο που είναι πιο χρονοβόρες. Έχουν όμως λιγότερο κόστος από τις κλασικές *ab-initio* μεθόδους και μεθόδους DFT. Επομένως η HF-3c είναι μια μέθοδος που είναι πιθανό να μπορεί να καλύψει το χάσμα ανάμεσα σε ημι-εμπειρικές και σε DFT μεθόδους σε ότι αφορά το κόστος και την ακρίβεια των υπολογισμών [11].

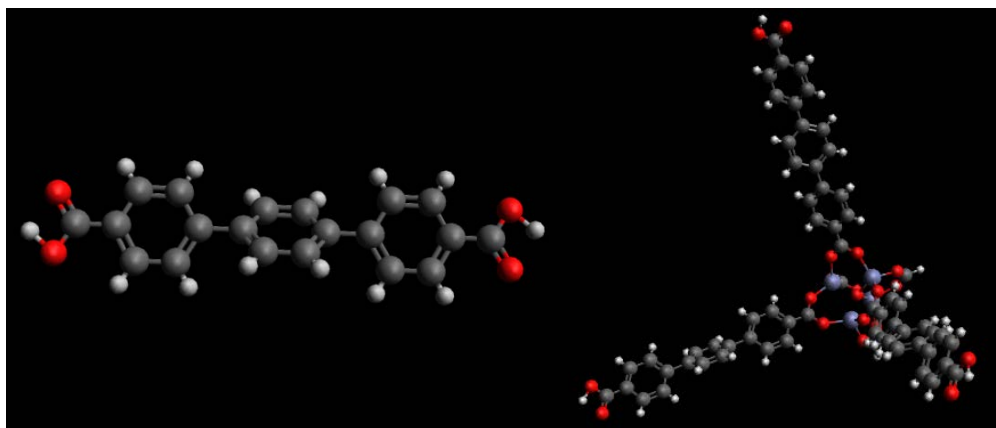
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Υπολογιστικό Μέρος

4.1 Εισαγωγή

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε το IRMOF-16 (εικόνα 7) για να διαπιστωθεί αν είναι ένα κατάλληλο MOF για να μεταφέρει και να αποθηκεύσει το φάρμακο thiothiopyridine. Για τον σκοπό αυτόν, και για να είναι μικρότερος ο υπολογιστικός χρόνος, αρχικά μελετήθηκε η αλληλεπίδραση του φαρμάκου Thiothiopyridine με ορισμένα μικρά τμήματα του IRMOF-16 (εικόνα 8), όπως με τον έναν από τους συνδέτες του IRMOF-16, και ένα άλλο μεγαλύτερο κομμάτι το οποίο περιλαμβάνει το μεταλλικό κέντρο του με τους τρεις συνδέτες που βρίσκονται γύρω του. Δηλαδή από ολόκληρο το κυβικό κελί, μόνο τη μία γωνία. Καθώς "κόβουμε" ένα κομμάτι από το IRMOF-16, θα πρέπει εκεί που "κόπηκε" ένας δεσμός, να αντικατασταθεί από έναν άλλον. Για τον λόγο αυτόν, όπως φαίνεται και στην εικόνα, τερματίσαμε τις άκρες των κομματιών του MOF με Υδρογόνα.



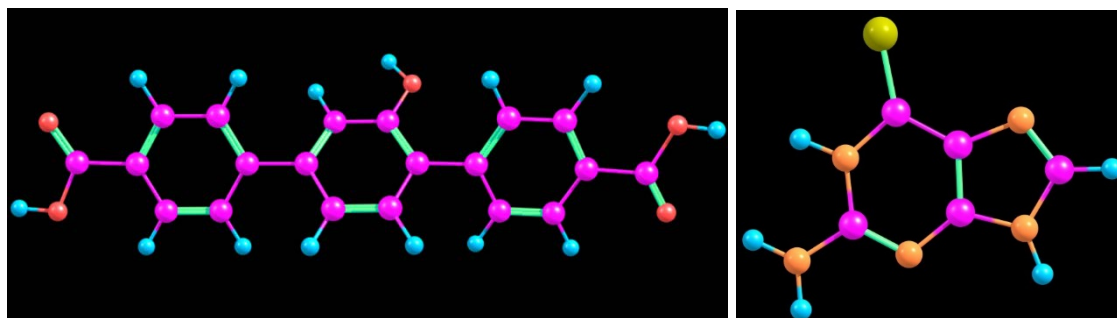
Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση του κυβικού κελιού του IRMOF-16 το οποίο έχει τερματιστεί με υδρογόνα στις άκρες



Εικόνα 8: Σχηματική αναπαράσταση μικρών τμημάτων του IRMOF-16. Του συνδέτη (αριστερά) και της γωνίας (δεξιά)

Αρχικά, έγιναν προσομοιώσεις με σκοπό να μελετηθεί η αλληλεπίδραση του συνδέτη και του φαρμάκου και να βρεθεί η χαμηλότερη ενεργειακή δομή χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικές μεθόδους, την PM3, την HF-3c και την HF (Πίνακας 1).

Στη συνέχεια, επιλέχτηκε η μέθοδος HF-3c, και με τη χρήση του υπολογιστικού πακέτου ORCA πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις για να βρεθεί η δομή με τη μέγιστη ενέργεια αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδέτη και του φαρμάκου. Έπειτα, αντικαταστάθηκε ένα από τα υδρογόνα στο δακτυλικό Βενζόλιο με υδροξύλιο και επαναλήφθηκε η ίδια διαδικασία με τις ίδιες αρχικές δομές.



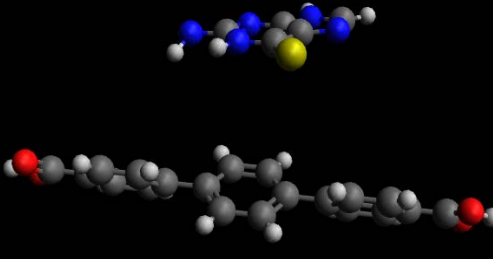
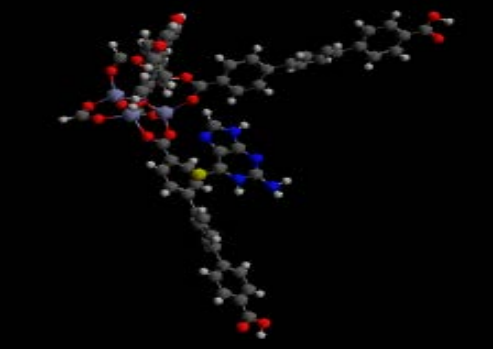
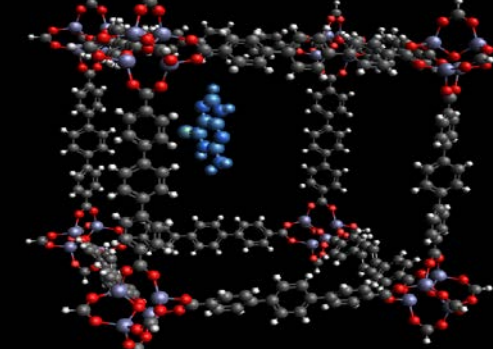
Εικόνα 9: Σχηματική αναπαράσταση του συνδέτη του IRMOF-16 τροποποιημένο με OH (αριστερά) και του φαρμάκου ThioGuanine (δεξιά)

Τέλος, με τη χρήση του υπολογιστικού πακέτου MOPAC και με την ημι-εμπειρική μέθοδο PM3, πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις για να βρεθούν οι δομές με τη μέγιστη ενέργεια αλληλεπίδρασης αρχικά μίας μόνο γωνίας του IRMOF-16, και στη συνέχεια ολόκληρου του κυβικού κελιού με το φάρμακο (Πίνακας 1). Στους υπολογισμούς που πραγματοποιήθηκαν σε αυτό το τελευταίο μέρος, οι δύο δομές του IRMOF-16 ήταν "παγωμένες". Αυτό σημαίνει ότι, όσο γίνεται η προσπάθεια να βρεθεί η χαμηλότερη ενεργειακή κατάσταση, όλα τα άτομα που ανήκουν στο IRMOF-16 δεν επιτρέπεται να αλλάξουν θέση. Δηλαδή στους υπολογισμούς αυτούς, μόνο τα άτομα του φαρμάκου επιτρέπονται να αλλάξουν θέση και να στρίψουν στον χώρο. Ο λόγος για τον οποίο αυτό ήταν απαραίτητο είναι γιατί αν αλλάξουν θέση τα μόρια του IRMOF-16 αυτό θα οδηγήσει το κελί να παραμορφωθεί και να χάσει την επαναλαμβανόμενη δομή του, και άρα τα αποτελέσματα δεν θα είναι πια αξιόπιστα.

Η επεξεργασία των αρχικών θέσεων των διαφόρων δομών, έγινε μέσω του προγράμματος Avogadro.

Το ORCA είναι ένα ab-initio πρόγραμμα λογισμικού υπολογιστικής χημείας, το οποίο περιλαμβάνει όμως και κάποιες semi-empirical μεθόδους. Κυρίως η εφαρμογή του είναι σε μεγάλα μόρια. [17]

Το MOPAC είναι ένα πρόγραμμα το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στην υπολογιστική χημεία. Είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να έχει εφαρμογές μόνο σε αλγορίθμους ημι-εμπειρικών μεθόδων, και τρέχει σε linux, mac και windows [18]

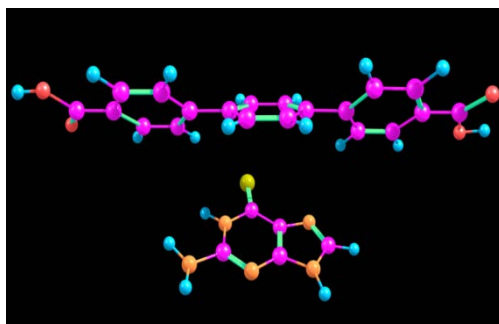
	<p>Linker-TG</p> <p>ORCA → PM3, HF-3c, HF</p> <p>MOPAC → PM3</p>
	<p>Corner-TG</p> <p>MOPAC → PM3</p>
	<p>IRMOF-16-TG</p> <p>MOPAC → PM3</p>

Πίνακας 1: Αντιστοιχία μεταξύ μοντέλων και μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν και μεθόδων.

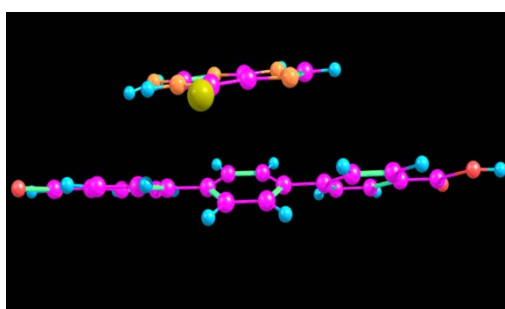
4.2 Αλληλεπίδραση του συνδέτη του IRMOF-16 με την Thioguanine

Σε αυτό το κομμάτι πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις ξεκινώντας με διαφορετικές αρχικές θέσεις για να βρεθεί η δομή με την καλύτερη αλληλεπίδραση μεταξύ συνδέτη και φαρμάκου. Οι ίδιες αρχικές δομές μελετήθηκαν με τρεις διαφορετικούς μεθόδους. Την Hartree Fock (HF), την HF-3c και την PM3. Στις τρεις

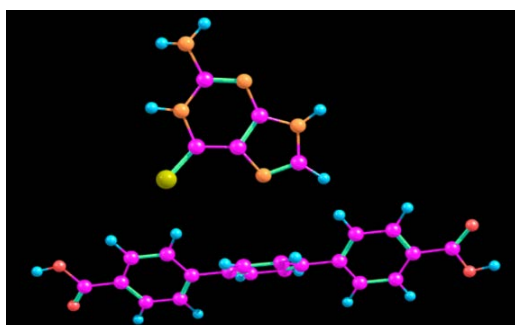
παρακάτω εικόνες απεικονίζονται οι βέλτιστες δομές χαμηλότερης συνολικής ενέργειας για την κάθε μέθοδο. Επίσης, καταγράφηκε και ο χρόνος που χρειάστηκε η κάθε μέθοδος για να υπολογίσει ένα single point energy, δηλαδή για να κάνει ένα μόνο βήμα. (πίνακας 2)



HF/def2-SVP : Ενέργεια δέσμευσης= 5,1 kcal/mol



HF-3c : Ενέργεια δέσμευσης= 14,1 kcal/mol



PM3: Ενέργεια δέσμευσης= 4,3 kcal/mol

Methods (Orca)	Ενέργεια Δέσμευσης (kcal/mol)	Χρόνος CPU (Single point energy)
HF/def2-SVP	-5,1	14 min
HF-3c	-14,1	22 sec
PM3	-4,3	810 ms

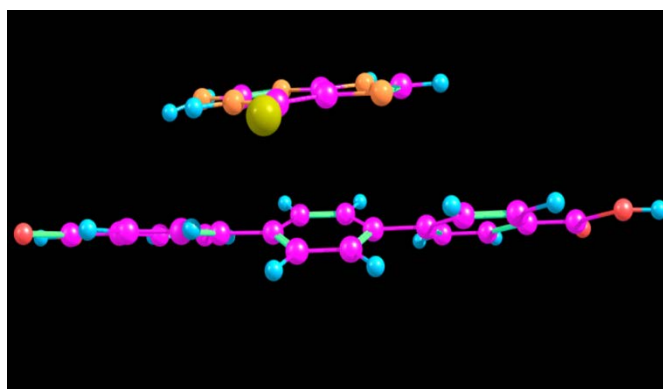
Πίνακας 2: Μέγιστη ενέργεια δέσμευσης και χρόνος CPU για κάθε υπολογιστική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε

Σύμφωνα με δεδομένα που υπάρχουν σε προηγούμενες έρευνες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πιο ακριβείς μέθοδοι, η μέθοδος που έδωσε πιο ακριβή αποτελέσματα είναι η HF-3c.

Για τα παραπάνω αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό πακέτο ORCA.

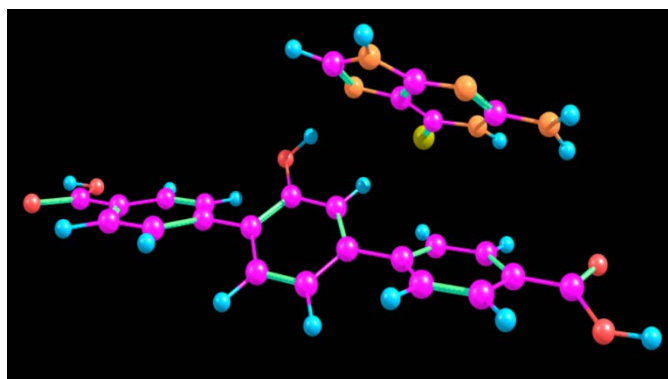
4.3 Αλληλεπίδραση της Thioguanine με τον τροποποιημένο με OH συνδέτη

Εφόσον η μέθοδος HF-3c αποδείχθηκε ότι είναι αξιόπιστη, στη συνέχεια της εργασίας, προκειμένου να διερευνηθεί αν η στρατηγική τοποθέτηση του υδροξυλίου στον συνδέτη μπορεί να αυξήσει την ενέργεια αλληλεπίδρασής του με το φάρμακο, αρχικά πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις ξεκινώντας με διάφορες αρχικές θέσεις και γωνίες, για να βρεθεί η βέλτιστη δομή με την ελάχιστη ενέργεια και την βέλτιστη αλληλεπίδραση του φαρμάκου με τον μη τροποποιημένο συνδέτη του IRMOF-16. Η δομή με την βέλτιστη ενέργεια απεικονίζεται παρακάτω.



Ενέργεια δέσμευσης=14,1 kcal/mol

Ακριβώς η ίδια διαδικασία επαναλήφθηκε, αλλά αυτή την φορά στο μεσαίο βενζολικό δακτύλιο του συνδέτη, ένα από τα υδρογόνα αντικαταστάθηκε με ένα υδροξύλιο (OH). Η δομή χαμηλότερης ενέργειας του νέου συνδέτη με την thioguanine απεικονίζεται στην παρακάτω εικόνα.



Ενέργεια δέσμευσης=16,7 kcal/mol

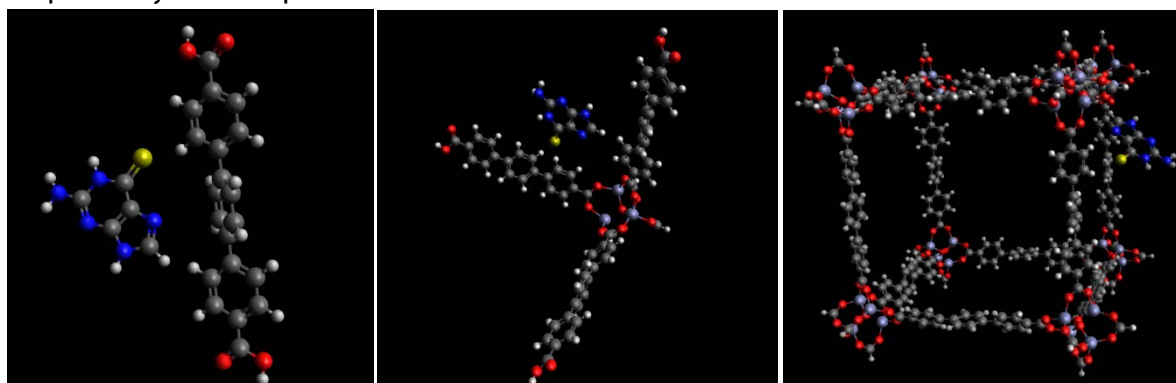
HF-3c method	Ενέργεια Δέσμευσης (kcal/mol)
Linker-TG	14,1
OH-functionalized Linker - TG	16,7

Πίνακας 3: Μέγιστη ενέργεια δέσμευσης της αλληλεπίδρασης της thioguanine με τον συνδέτη (πάνω) και με τον τροποποιημένο με υδροξύλιο συνδέτη (κάτω).

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα (πίνακας 3), βλέπουμε ότι η προσθήκη μιας υδροξυλικής ομάδας στον συνδέτη του IRMOF-16, συμβάλει στην αύξηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδέτη και του φαρμάκου κατά περίπου 20%.

4.4 Αλληλεπίδραση της γωνίας και του κυβικού κελιού με την Thioguanine

Στο τελευταίο κομμάτι των υπολογισμών, μελετήθηκαν προσομοιώσεις που αφορούν την αλληλεπίδραση του συνδέτη, της γωνίας αλλά και ολόκληρου του κυβικού κελιού με την thioguanine, χρησιμοποιώντας την μέθοδο pm3 και το υπολογιστικό πακέτο Morac. Οι χαμηλότερες ενεργειακές δομές που προέκυψαν παρουσιάζονται παρακάτω.



PM3 (Μοραc)	Ενέργεια δέσμευσης (kcal/mol)
Συνδέτης-thioguanine	4.3
Γωνία-thioguanine	3,5
Κελί-thioguanine	0,37

Πίνακας 4: Μέγιστη ενέργεια δέσμευσης για την αλληλεπίδραση της thioguanine με τον συνδέτη, την γωνία και το κελί.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η μέθοδος PM3 δεν είναι μια αξιόπιστη μέθοδος ούτε για να μελετήσουμε την αλληλεπίδραση του συνδέτη με το φάρμακο, και φυσικά ούτε της γωνίας ή ολόκληρου του κυβικού κελιού με το φάρμακο. Για να γίνει αυτό, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν κλασικές μέθοδοι, όπως προσομοιώσεις Monte Carlo και προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής, που είναι μέθοδοι που ειδικεύονται για μεγάλα συστήματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συμπεράσματα

Το πρώτο συμπέρασμα που προκύπτει από αυτή την εργασία, είναι ότι η μέθοδος HF-3c έδωσε τα πιο ακριβή αποτελέσματα, όσον αφορά την αλληλεπίδραση του συνδέτη του IRMOF-16 με την thioquinone σε σύγκριση με τις μεθόδους HF και PM3. Η πιο γρήγορη χρονικά μέθοδος ήταν η PM3, ύστερα ακολουθεί η HF-3c και η HF.

Επίσης, μετά την προσθήκη μιας υδροξυλικής ομάδας στο βενζολικό δακτύλιο του συνδέτη, παρατηρούμε ότι μειώθηκε η συνολική ελάχιστη ενέργεια της δομής κατά περίπου 20%. Αυτό σημαίνει ότι το υδροξύλιο όταν προστίθεται σε έναν οργανικό συνδέτη μπορεί να συμβάλει στο να βελτιώσει την αλληλεπίδραση του συνδέτη με το φάρμακο. Επομένως, η αύξηση της αλληλεπίδρασης αυτής μπορεί να βελτιώσει την απόδοση των τροποποιημένων με υδροξύλιο MOF υλικών τόσο στην αποθήκευση και μεταφορά φαρμάκων καθώς και στην αργή απελευθέρωση τους.

Προκειμένου να μελετηθεί η αλληλεπίδραση του IRMOF-16, αλλά και οποιουδήποτε άλλου MOF με το φάρμακο η μέθοδος PM3 και γενικά οι απλές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς. Όμως τα αποτελέσματα που λάβαμε σε αυτή τη δουρεία, όσον αφορά την αύξηση της αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με τον συνδέτη, όταν στον τελευταίο προστίθεται στρατηγικά υδροξύλιο, αποτελούν κίνητρο να ερευνήσουμε περαιτέρω την αλληλεπίδραση ολόκληρου του MOF με το φάρμακο, αυτή τη φορά χρησιμοποιώντας κλασικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για μεγάλα συστήματα, όπως κλασικές προσομοιώσεις Monte Carlo και προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Βιβλιογραφία

[1] The website of the National Cancer Institute available from:

<https://www.cancer.gov>

[2] The website of the Canadian Cancer Society available from:

<https://www.cancer.ca>

[3] The website of American Cancer Society available from: <https://www.cancer.org>

[4] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2723601#section=Structures>

[5] A. C. Anselmo and S. Mitragotri, "An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems," *J. Control. Release*, vol. 190, pp. 15–28, 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.053.

[6] A. H. Faraji and P. Wipf, "Nanoparticles in cellular drug delivery," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 17, no. 8, pp. 2950–2962, 2009, doi: 10.1016/j.bmc.2009.02.043.

[7] Y. Yao *et al.*, "Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and Its Role in Overcoming Drug Resistance," *Front. Mol. Biosci.*, vol. 7, no. August, pp. 1–14, 2020, doi: 10.3389/fmolb.2020.00193.

[8] M. Kotzabasaki, E. Tylianakis, E. Klontzas, and G. E. Froudakis, "OH-functionalization strategy in Metal-Organic Frameworks for drug delivery," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 685, pp. 114–118, 2017, doi: 10.1016/j.cplett.2017.07.053.

[9] S. He *et al.*, "Metal-organic frameworks for advanced drug delivery," *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 11, no. 8, pp. 2362–2395, 2021, doi: 10.1016/j.apsb.2021.03.019.

[10] C. Singh, S. Mukhopadhyay, and I. Hod, "Metal–organic framework derived nanomaterials for electrocatalysis: recent developments for CO₂ and N₂ reduction," *Nano Converg.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1186/s40580-020-00251-6.

[11] R. Sure and S. Grimme, "Corrected small basis set Hartree-Fock method for large systems," *J. Comput. Chem.*, vol. 34, no. 19, pp. 1672–1685, 2013, doi: 10.1002/jcc.23317.

[12] D. O. Kim *et al.*, "Synthesis of MOF having functional side group," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 370, no. 1, pp. 76–81, 2011, doi: 10.1016/j.ica.2011.01.030.

- [13] Q. R. Fang, T. A. Makal, M. D. Young, and H. C. Zhou, "Recent advances in the study of mesoporous metal-organic frameworks," *Comments Inorg. Chem.*, vol. 31, no. 5, pp. 165–195, 2010, doi: 10.1080/02603594.2010.520254.
- [14] <https://encyclopedia.pub/7607>
- [15] <https://www.slideshare.net/manikanthaTumarada/advantages-and-applications-of-computational-chemistry>
- [16] <http://chem.yu.edu.jo/rawash/chem%20495/Semiempirical.pdf>
- [17] [https://en.wikipedia.org/wiki/ORCA_\(quantum_chemistry_program\)](https://en.wikipedia.org/wiki/ORCA_(quantum_chemistry_program))
- [18] <https://en.wikipedia.org/wiki/MOPAC>
- [19] <https://en.wikipedia.org/wiki/Tioguanine>