



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

**SCHOOL OF SCIENCE
DEPARTMENT OF INFORMATICS AND TELECOMMUNICATIONS**

**INTERDISCIPLINARY POSTGRADUATE PROGRAM
"INFORMATION TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND BIOLOGY"**

MASTER'S THESIS

**Modeling and simulations of functionalized magnetic
nanoparticles as drug delivery systems**

Konstantina D. Karathanou

Supervisor: **Dr. Zoe Cournia**, Researcher - Assistant Professor Level,
Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens
(BRFAA)

ATHENS

DECEMBER 2016



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μοντελοποίηση και προσομοίωση μοριακής δυναμικής
μαγνητικών νανοσωματιδίων ως συστημάτων μεταφοράς
φαρμάκων**

Κωνσταντίνα Δ. Καραθάνου

**Επιβλέπουσα: Δρ. Ζωή Κούρνια, Ερευνήτρια Γ', Ίδρυμα
Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ)**

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2016

MASTER'S THESIS

Modeling and simulations of functionalized magnetic nanoparticles as drug delivery systems

Konstantina D. Karathanou
R.N.: PIV0126

SUPERVISOR: **Dr. Zoe Cournia**, Researcher - Assistant Professor Level,
Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens
(BRFAA)

**EXAMINATION
COMITTEE:** **Dr. Zoe Cournia**, Researcher - Assistant Professor Level,
Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens
(BRFAA)
Dr. George Spyrou, Head of the Bioinformatics Group,
Cyprus Institute of Neurology and Genetics
Dr. Chrysina Evangelia, Scientific Personnel of Institute of
Biology, Medicinal Chemistry and Biotechnology, National
Hellenic Research Foundation (NHRF)

December 2016

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μοντελοποίηση και προσομοίωση μοριακής δυναμικής μαγνητικών νανοσωματιδίων ως συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων

Κωνσταντίνα Δ. Καραθάνου

A.M.: ΤΠΙΒ0126

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: **Δρ. Ζωή Κούρνια**, Ερευνήτρια Γ', Ίδρυμα
Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ)

**ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

Δρ. Ζωή Κούρνια, Ερευνήτρια Γ', Ίδρυμα
Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ)
Δρ. Γεώργιος Σπύρου, Επικεφαλής της ομάδας
Βιοπληροφορικής, Κυπριακό Ινστιτούτο Νευρολογίας και
Γενετικής
Δρ. Χρυσίνα Ευαγγελία, Επιστημονικό Προσωπικό,
Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής Χημείας και
Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (ΕΙΕ)

Δεκέμβριος 2016

ABSTRACT

Drug delivery systems are engineered technologies for the targeted delivery and/or controlled release of therapeutic agents. Nanoparticles (NPs) as drug delivery systems have shown significant promise in cancer treatment, where they are used to improve the biodistribution of cancer drugs. Thus, nanoparticles need to be designed with optimal size and surface characteristics in order to decrease side effects and drug toxicity while maximizing a treatment's impact. Magnetic nanoparticles (MNPs) are a class of nanoparticles, which can be manipulated using magnetic field gradients in order to reach the target site of interest and deliver the drug faster and more efficiently. Such particles commonly consist of a magnetic core and attached ligands. Among all MNPs, iron oxide MNPs with proper surface architecture and conjugated targeting ligands/proteins are of great importance for drug delivery applications because of their biocompatibility. The two main forms of such MNPs are magnetite (Fe_3O_4) and its oxidized form maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$).

A first consideration in assessing MNP toxicity as well as efficiency of translocation in a cell is the interaction of the MNP with the cell membrane. In the present thesis, computational approaches were used for the construction of functionalized magnetite MNPs of different shape, size, and surface chemistry. Subsequently, Molecular Dynamics (MD) simulations were performed to investigate the MNP in contact with a model cell membrane in order to gain insights into the physicochemical properties that govern the interactions between different classes of MNPs and the membrane.

Initially, a generic code that builds the model of the NP core of a given size and surface architecture was developed. The growing planes of the Fe_3O_4 crystal, which are relative to the minimum surface energies, were used to extend the size and shape of the NP. This approach was generalized by developing an algorithm that construct different crystal morphologies for a given crystal based on its preferred growing planes, the Miller indices and a user-defined size of the crystal. Subsequently, another algorithm was developed to attach polyvinyl alcohol (PVA) and polyarabic acid (ARA) ligands to the Fe_3O_4 MNP core. A dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) lipid bilayer was then built as a model cell membrane. Finally, the two model MNPs were placed in the water phase of the lipid bilayer system and atomistic MD simulations were performed in order to describe the nanoparticle-membrane interactions in atomic-level detail.

The results from our simulations are further compared to available experimental data from our collaborators and conclusions are drawn for the distinct interactions between the different ligand coating of the NP and the model cell membrane.

SUBJECT AREA: Computational Molecular Biophysics

KEYWORDS: nanoparticles, drug delivery systems, magnetite, molecular dynamics, atomistic simulations

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων αφορούν τεχνολογίες μηχανικής για τη στοχευμένη μεταφορά και/ή την ελεγχόμενη απελευθέρωση θεραπευτικών παραγόντων. Τα νανοσωματίδια (NPs), ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, παρουσιάζουν σημαντική επιστημονική υπόσχεση στη θεραπεία του καρκίνου, όπου χρησιμοποιούνται στη βελτίωση της βιοκατανομής των αντικαρκινικών φαρμάκων. Κατά αυτό τον τρόπο, νανοσωματίδια βέλτιστου μεγέθους και χαρακτηριστικών επιφάνειας είναι ανάγκη να σχεδιαστούν με στόχο τη μείωση των παρενεργειών και της τοξικότητας των φαρμάκων ενώ μεγιστοποιείται η θετική επιπτώσή τους στη θεραπεία. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια (MNPs) αποτελούν μια κατηγορία νανοσωματιδίων, τα οποία μπορούν να χειριστούν κάτω από την επίδραση έντασης μαγνητικού πεδίου με σκοπό να φτάσουν στη στοχευμένη περιοχή και να απελευθερώσουν το φάρμακο πιο γρήγορα και πιο αποτελεσματικά. Τέτοια σωματίδια συνήθως αποτελούνται από έναν μαγνητικό πυρήνα και συνδεδεμένους μοριακούς προσδέτες. Μεταξύ όλων των MNPs, τα νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου με κατάλληλη αρχιτεκτονική επιφάνειας και συζευγμένα μόρια/πρωτεΐνες παρουσιάζουν εξαιρετική σημασία στις εφαρμογές μεταφοράς φαρμάκων εξαιτίας της βιοσυμβατότητά τους. Οι δύο κύριες μορφές αυτών είναι ο μαγνητίτης (Fe_3O_4) και η οξειδωμένη μορφή του, ο μαγεμίτης ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$).

Η πρώτη εκτίμηση σχετικά με την τοξικότητα των MNPs καθώς και της αποτελεσματικής μεταφοράς τους στο κύτταρο, είναι η αλληλεπίδραση του MNP με την κυτταρική μεμβράνη. Στην παρούσα διπλωματική εργασία, χρησιμοποιήθηκαν υπολογιστικές προσεγγίσεις για την κατασκευή νανοσωματιδίων μαγνητίτη διαφορετικού σχήματος, μεγέθους και χημείας της επιφάνειάς τους. Ακολουθώντας, προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής εφαρμόστηκαν για τη διερεύνηση της επαφής του MNP με την κυτταρική μεμβράνη, προκειμένου να αποκτηθεί γνώση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων που διέπουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών κατηγοριών MNPs και της μεμβράνης.

Αρχικά, ένας γενικός κώδικας αναπτύχθηκε για την κατασκευή του μοντέλου πυρήνα νανοσωματιδίων δεδομένου μεγέθους και αρχιτεκτονικής επιφάνειας. Τα επίπεδα ανάπτυξης του Fe_3O_4 κρυστάλλου, τα οποία σχετίζονται με την ελάχιστη ενέργεια επιφάνειας, χρησιμοποιήθηκαν για την επέκταση του μεγέθους και σχήματος του νανοσωματιδίου. Η προσέγγιση αυτή γενικεύτηκε με την ανάπτυξη ενός αλγορίθμου κατασκευής διαφορετικών μορφολογιών κρυστάλλου με βάση τα επίπεδα ανάπτυξης

του κρυστάλλου, τους δείκτες Miller και του κρυσταλλικού μεγέθους καθορισμένο από τον χρήστη. Ακολούθως, η υλοποίηση ενός άλλου προγράμματος επιτρέπει την πρόσδεση των αλυσίδων πολυβινυλικής αλκοόλης (PVA) και πολυακρυλικού οξέως (ARA) στον Fe_3O_4 MNP πυρήνα. Η λιπιδική διπλοστοιβάδα (dipalmitoylphosphatidylcholine - DPPC) κατασκευάστηκε στη συνέχεια ως μοντέλο της κυτταρικής μεμβράνης. Τέλος, τα δύο μοντέλα MNPs τοποθετήθηκαν στην υδάτινη περιοχή της λιπιδικής διπλοστοιβάδας και ατομικιστικές προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής εφαρμόστηκαν με σκοπό την περιγραφή των αλληλεπιδράσεων νανοσωματιδίου-μεμβράνης σε ατομικό επίπεδο.

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης συγκρίνονται περαιτέρω με τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα από τους συνεργάτες μας και τα συμπεράσματα συντάσσονται ως προς τις διαφορετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών προσδετών του NP και του μοντέλου κυτταρικής μεμβράνης.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Υπολογιστική Μοριακή Βιοφυσική

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: νανοσωματίδια, συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, μαγνητίτης, μοριακή δυναμική, ατομικιστικές προσομοιώσεις