



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

**SCHOOL OF SCIENCE
DEPARTMENT OF INFORMATICS AND TELECOMMUNICATION**

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

MASTER THESIS

**A web-based tool for the creation of functionalized
nanoparticles**

Ioannis V. Nastos

Supervisor: **Dr. Ioannis Kandarakis**, Professor, Department of
Biomedical Engineering, West Attica University

ATHENS

JUNE 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ "ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ένα διαδικτυακό εργαλείο για την δημιουργία λειτουργικών
νανοσωματιδίων**

Ιωάννης Β. Νάστος

Επιβλέπων: **Δρ. Ιωάννης Κανδαράκης**, Καθηγητής, Τμήμα Μηχανικών
Βιοϊατρικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2020

MASTER THESIS

A web-based tool for the creation of functionalized nanoparticles

Ioannis V. Nastos
S.N.: PIV0177

SUPERVISOR: **Dr. Ioannis Kandarakis**, Professor, Department of Biomedical Engineering, West Attica University

EXAMINATION COMMITTEE:

Dr. Ioannis Kandarakis, Professor, Department of Biomedical Engineering, West Attica University

Dr. Nektarios Kalyvas, Associate professor, Department of Biomedical Engineering, West Attica University

Dr. Georgios Loudos, Assistant professor, Department of Biomedical Engineering, West Attica University

JUNE 2020

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Διαδικτυακό εργαλείο για την δημιουργία λειτουργικών νανοσωματιδίων

Ιωάννης Β. Νάστος

A.M.: ΠΙΒ0177

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: **Δρ. Ιωάννης Κανδαράκης**, Καθηγητής, Τμήμα
Μηχανικών Βιοϊατρικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

**ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

Δρ. Ιωάννης Κανδαράκης, Καθηγητής, Τμήμα Μηχανικών
Βιοϊατρικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Δρ. Νεκτάριος Καλύβας, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα
Μηχανικών Βιοϊατρικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής»

Δρ. Γεώργιος Λούντος, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα
Μηχανικών Βιοϊατρικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΙΟΥΝΙΟΣ 2020

ABSTRACT

Nanomaterials offer new promising applications in medicine, physics, engineering and other fields varying from energy storage to paints, industrial catalysts and drug delivery. The increasing applications of these engineered nanostructures require that they have specialized properties for each of their desired functions; these properties can be acquired through functionalization of their surface with various chemical groups and architectures. Nanoparticles can be functionalized with surface attachment of ligands such as small molecules, surfactants, dendrites, polymers, biomolecules, etc.

Indefinite combinations of functionalized nanoparticles can exist when coating them with different ligands. To test which functionalized nanoparticles are best suited for the intended nanoparticle application, one may resort to wet lab experiments. However, experiments can be costly considering different experimental steps such as nanoparticle synthesis, functionalization, characterization, quality control, conduction of experiments etc. One way to minimize the cost and time needed for these experiments, is to first run inexpensive computer simulations in order to predict which nanoparticles are best suited for the intended application, and then test in the lab only a few nanoparticles, which are predicted as promising from simulations.

This master thesis describes the creation of a web-based tool, which allows users to coat any nanoparticle with a desired ligand, creating functionalized nanoparticles ready for simulation. The operation of this tool is based on the processes described below. First, the user uploads the nanoparticle and ligand coordinates. The algorithm reads the nanoparticle and ligand elements, their coordinates and the ligand bonds, and prompts the user to select which nanoparticle element will interact with the ligand. To identify the positions of these elements on the nanoparticle surface as well as the surface area of the nanoparticle, the Concave-Hull algorithm is implemented. The ligand is then rotated in 3D space and the area of the ligand along its main axis is calculated. Using the area of the ligand, the recommended grafting density of the nanoparticle is calculated and provided to the user. Then, the user is asked to choose whether a bond should exist between the nanoparticle and the ligand elements and the default bond value is calculated from the distance table of chemical bonds and provided to the user. Finally, in order to construct the topology file for molecular mechanics simulations, the bonded and non-bonded empirical force field parameters are requested from the user through the browser interface panel. After the input of the desired parameters, the algorithm distributes, replicates and places the ligands on the nanoparticle surface, and provides three nanoparticle-ligand complex files for download: i) coordinate file with .pdb extension, ii) coordinate file with .gro file extension, iii) topology file for use with the GROMACS Molecular Dynamics package for molecular simulation. The algorithm is developed in Python and the associated web server with HTML, PHP, Javascript and CSS. The tool can be accessed and used at <http://83.212.106.195/nanofunctioner.html>

SUBJECT AREA: Computational Molecular Biophysics

KEYWORDS: Nanomaterials, ligands, functionalized nanoparticles, Molecular Dynamics simulations, web development

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα νανοϋλικά έχουν πολλές εφαρμογές σε τομείς όπως η ιατρική, η φυσική, η μηχανική κ.α. και η χρήση τους ποικίλλει, από την αποθήκευση ενέργειας έως τη χρήση σε μπιγιές, βιομηχανικούς καταλύτες και τη μεταφορά φαρμάκων. Οι εφαρμογές των νανοδομών αυτών, προϋποθέτουν την ύπαρξη διαφορετικών εξειδικευμένων ιδιοτήτων για καθεμία από τις επιθυμητές τους λειτουργίες. Αυτές οι ιδιότητες μπορούν να επιτευχθούν μέσω της λειτουργικότητας της επιφάνειάς τους με διάφορες χημικές ομάδες και αρχιτεκτονικές. Τα νανοσωματίδια μπορούν να "γίνουν λειτουργικά" μέσω της προσκόλλησης προσδετών στην επιφάνεια τους όπως μικρά μόρια, επιφανειοδραστικά μόρια, δένδριτες, πολυμερή, βιομόρια κ.λπ.

Αμέτρητοι συνδυασμοί λειτουργικών νανοσωματιδίων μπορούν να κατασκευαστούν όταν συνδεθούν με διαφορετικούς προσδέτες. Για τον έλεγχο των πιο κατάλληλων νανοσωματιδίων για μια επιθυμητή εφαρμογή, θα πρέπει να διεξαχθούν εργαστηριακά πειράματα. Ωστόσο, τα πειράματα μπορεί να είναι αρκετά δαπανηρά, λαμβάνοντας υπόψη διάφορα πειραματικά βήματα, όπως σύνθεση των νανοσωματιδίων, η λειτουργικότητά, ο χαρακτηρισμός, ο ποιοτικός έλεγχος, η διεξαγωγή πειραμάτων κ.λπ. Ένας τρόπος για να ελαχιστοποιηθεί το κόστος και ο χρόνος που απαιτείται για αυτά τα πειράματα, είναι αρχικά να εκτελεστούν με υπολογιστικές προσομοιώσεις, οι οποίες είναι λιγότερο κοστοβόρες και απαιτούν μικρότερο χρόνο διεξαγωγής, ώστε να προβλεφθούν ποια νανοσωματίδια έχουν τις κατάλληλες ιδιότητες, και στη συνέχεια να δοκιμαστούν πειραματικά μόνο τα νανοσωματίδια, τα οποία προβλέπονται ως τα πιο πολλά υποσχόμενα από τις προσομοιώσεις.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, περιγράφεται η δημιουργία ενός διαδικτυακού εργαλείου, το οποίο επιτρέπει στους χρήστες να προσδένουν οποιοδήποτε επιθυμητό προσδέτη πάνω σε νανοσωματίδιο της επιλογής τους, δημιουργώντας τελικά λειτουργικά νανοσωματίδια έτοιμα για προσομοίωση. Η λειτουργία αυτού του διαδικτυακού εργαλείου βασίζεται στις παρακάτω περιγραφόμενες διεργασίες. Αρχικά, ο χρήστης εισάγει τις συντεταγμένες του νανοσωματιδίου και του προσδέτη. Ο αλγόριθμος "διαβάζει" τα χημικά στοιχεία που υπάρχουν στο νανοσωματίδιο και στον προσδέτη, τις συντεταγμένες τους καθώς και τους δεσμούς του προσδέτη, και ζητά από τον χρήστη να επιλέξει ποιο στοιχείο του νανοσωματιδίου θα αλληλοεπιδράσει με ποιο στοιχείο του προσδέτη. Για να προσδιοριστούν οι θέσεις των στοιχείων στην επιφάνεια του νανοσωματιδίου, καθώς και το εμβαδόν της επιφάνειας του νανοσωματιδίου χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος Concave-hull. Ο προσδέτης στην συνέχεια, περιστρέφεται στον τρισδιάστατο χώρο, και υπολογίζεται η το εμβαδόν του κατά μήκος του κύριου άξονα του.

Χρησιμοποιώντας την επιφάνεια του προσδέτη, υπολογίζεται το επιθυμητό grafting density και δίδεται εμφανίζεται στον χρήστη. Στη συνέχεια, ζητείται από τον χρήστη να επιλέξει εάν θα πρέπει να υπάρξει δεσμός μεταξύ του νανοσωματιδίου και των στοιχείων του προσδέτη, και υπολογίζεται η προεπιλεγμένη τιμή δεσμού από τον πίνακα απόστασης των χημικών δεσμών όπου και δίνεται στον χρήστη. Τέλος, προκειμένου να κατασκευαστεί το αρχείο τοπολογίας για προσομοιώσεις μοριακής μηχανικής (Molecular Dynamics), ζητείται από το χρήστη να εισάγει τις ομοιοπολικές και μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις της εμπειρικής συνάρτησης δυναμικής ενέργειας (force field parameters). Μετά την εισαγωγή των παραμέτρων, ο αλγόριθμος κατανείμει, πολλαπλασιάζει και τοποθετεί τους προσδέτες γύρω από την επιφάνεια του νανοσωματιδίου, και εξάγει τρεις μορφές αρχείων του συμπλόκου νανοσωματιδίου- προσδετών: i) αρχείο δομής συμπλόκου με επέκταση pdb ii) αρχείο δομής συμπλόκου με επέκταση gro iii) αρχείο συμπλόκου με επέκταση top κατάλληλο για χρήση με το λογισμικό GROMACS. Ος αλγόριθμος κατασκευάστηκε με την προγραμματιστική γλώσσα Python, ενώ ο web-server, χρησιμοποιώντας τις προγραμματιστικές γλώσσες HTML, PHP, JAVASCRIPT και CSS.

Το εργαλείο, μπορεί να προσπελαστεί και να χρησιμοποιηθεί μέσω της διαδικτυακής διεύθυνσης: <http://83.212.106.195/nanofunctioner.html>

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Υπολογιστική Μοριακή Βιοφυσική

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Νανοϋλικά, προσδέτες, λειτουργικά νανοσωματίδια, Μοριακές Δυναμικές προσομοιώσεις, ανάπτυξη διαδικτυακού εργαλείου