

Univerità degli Studi di Salerno  
Facoltà di SS. MM. FF. Naturali – Dipartimento di Chimica e Biologia  
Dottorato XII Ciclo

Titolo Tesi:

*Development of Molecular Models of Interfaces using a Multi-Scale Hybrid Particle-Field Approach: Application to Composite Materials and Biomembranes*

Coordinatore:  
Prof. G. Guerra

Relatore:  
Dr. Giuseppe Milano

Candidato:  
Antonio De Nicola

---

Abstract:

The rule of the interface in systems including polymer composites and block-copolymer interacting with biomembrane has been investigated by computational approach. In particular, for the polymer composite investigation, a system composed of PMMA embedding a silica nanoparticle of 3 nm (diameter), and an analogue system made of MMA and silica nanoparticle have been simulated. The structuration of both, PMMA and MMA close to the surface of the nanoparticle have been evaluated and calculated. As main results we found a stronger structuration of PMMA close to the nanoparticle respect to the MMA bulk.

Pluronic based formulations are among the most successful nanomedicines and block-copolymer micelles including drugs are undergoing phase I/II studies as anticancer agents. Using coarse-grained models, molecular dynamics simulations of large-scale systems, modeling Pluronic micelles interacting with DPPC lipid bilayers, on the  $\mu\text{s}$  timescale have been performed. Simulations show, in agreement with experiments, a release of Pluronic chains from the micelle to the bilayer. This release changes the size of the micelle, moreover the presence of drug molecules inside the core of the micelle has a strong influence on this process. The picture emerging from the simulations is that the micelle stability is a result of an interplay between drug/micelle core and block-copolymer/bilayer interactions. The equilibrium size of the drug vector shows a strong dependency on the hydrophobicity of the drug molecules embedded into the core of the micelle. In particular, the radius of the micelle shows an abrupt increase in a very narrow range of drug molecule hydrophobicity.

## Abstract:

In questo progetto si è investigato il ruolo che l'interfaccia ha in materiali polimerici compositi ed in sistemi di copolimeri a blocchi interagenti con membrane biologiche, attraverso un approccio di tipo computazionale.

Nello specifico, come materiale composito è stato scelto un fuso di polimetilmetacrilato (PMMA) che ha nella sua componente minore una nanoparticella di silice dal diametro di 3 nm. In maniera analoga è stato preparato un sistema composto dal monomero di PMMA, ovvero il metilmetacrilato (MMA) ed una nanoparticella di silice. Entrambi i sistemi sono stati studiati attraverso la dinamica molecolare. Dalle dinamiche ottenute si sono calcolate le funzione di distribuzione radiale dell'PMMA e MMA rispetto alla superficie della nanoparticella e sono stati confrontati i due andamenti. Il principale risultato ottenuto risiede nell'aver trovato una maggiore strutturazione del polimero rispetto alla superficie della nanoparticella se comparata a quella del monomero. Tale previsione è stata poi sperimentalmente confermata mediante misure FIT-IR.

Come polimero interagente con un doppio strato fosfolipidico di DPPC si è scelto un copolimero a blocchi noto commercialmente come Pluronic. Tale copolimero è stato usato, con successo, nel trattamento nelle fasi I/II della sperimentazione medica come veicolo di farmaci antitumorali. Usando dei modelli semplificati, di tipo "*coarse-grained*", si è studiato tramite dinamica molecolare un sistema composto da una micella di Pluronic inglobante un farmaco all'interno della propria porzione idrofobica che interagisce con un doppio strato fosfolipidico.

Dalle dinamiche si è osservato un rilascio di catene di Pluronic dall'aggregato micellare in soluzione, successivamente solubilizzate nel doppio strato fosfolipidico, in accordo con quanto ritrovato sperimentalmente. Si è poi compreso il ruolo attivo del farmaco che ha sulla stabilità della micella di Pluronic e sulle dimensioni di tale aggregato.