

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ FEN
BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLY-N-İZOPROPİLAKRİLAMİD (PNIPAM)-SİSTEİN
(CYS) YAPISININ MODELLENMESİ VE MOLEKÜLER
DİNAMİK YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Barış UZUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fizik Anabilim Dalı

Fizik Programı

Danışman

Prof. Dr. Hasan TATLIPINAR

Ocak, 2022

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ FEN
BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLY-N-İZOPROPİLAKRİLAMİD (PNIPAM)-SİSTEİN
(CYS) YAPISININ MODELLENMESİ VE MOLEKÜLER
DİNAMİK YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Barış UZUN tarafından hazırlanan tez çalışması 24.01.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı, Fizik Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hasan TATLIPINAR
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Hasan TATLIPINAR, Danışman

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşen ÖZEL, Üye

İstanbul Üniversitesi

Doç. Dr. Cenk DENKDAŞ, Üye

Yıldız Teknik Üniversitesi

Danışmanım Prof. Dr. Hasan TATLIPINAR sorumluluğunda tarafımda hazırlanan POLY-N-İZOPROPİLAKRİLAMİD (PNIPAM)-SİSTEİN (CYS) YAPISININ MODELLENMESİ VE MOLEKÜLER DİNAMİK YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Barış Uzun

İmza



TEŞEKKÜR

Tez yazımım süresince benden desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimini paylaşarak yol gösteren danışmanım Prof. Dr. Hasan Tatlıpınar’a, eğitimim süresince bana çokça yardımcı olan sevgili hocam Doç. Dr. Cenk Denkdaş’a, maddi ve manevi her türlü konuda tüm hayatım boyunca bana karşılıksız destek veren ve yanımda olan babam İlyas Uzun’a ve tüm bu süre boyunca anlayış ve sabırla sürekli yanımda duran, bu zor zamanları birlikte atlattığımız sevgilim Elsa Dwi Aprilia’ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bu araştırmada yer alan tüm/kısmi nümerik hesaplamalar TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi’nde (TRUBA kaynaklarında) gerçekleştirilmiştir.

Barış UZUN

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ	vi
KISALTMA LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti.....	1
1.2 Tezin Amacı.....	3
1.3 Hipotez.....	4
2 POLİMERLER	5
2.1 Polimerlerin Tarihi.....	5
2.2 Polimerlerin Sınıflandırılması.....	6
2.3 Polimerizasyon Yöntemleri.....	7
2.3.1 RAFT Polimerizasyonu.....	9
2.4 PNIPAM Polimeri ve Özellikleri.....	10
3 GEOMETRİK OPTİMİZASYON VE ATOMİK YÜK HESABI	16
3.1 Geometri Optimizasyonu.....	16
3.1.1 Potansiyel Enerji Yüzeyi.....	16
3.1.2 Kuadratik Yaklaşım.....	17
3.1.3 Hartree-Fock Yöntemi.....	19
3.1.4 Baz Seti.....	21
3.1.5 Modellenen Moleküllerin Optimizasyonu.....	21
3.2 Enerjilerin Hesaplanması.....	24
3.3 Atomik Yüklerin Hesaplanması.....	25
4 MOLEKÜLER DİNAMİK	30
4.1 Moleküler Dinamik Algoritması.....	30
4.2 Kuvvet Alanı.....	31
4.3 Simülasyon Sistemlerinin Kurulması.....	34
4.4 Su Modelleri	35
4.5 Periyodik Sınır Koşulları.....	37
4.6 Ewald Toplamı Yöntemi.....	38
4.7 Koordinat Sınırlaması.....	38

4.8 Sistem Enerjisinin Minimizasyonu.....	38
4.9 Sıcaklık ve Basınç Kontrolü.....	39
4.10 Simülasyonlarda Kullanılan Seçenekler.....	40
5 SİMÜLASYON VERİLERİ	42
5.1 Analizde Kullanılan İfadeler.....	42
5.2 Homopolimer Simülasyon Verileri.....	43
5.3 Sürekli Su Modeli için Simülasyon Verileri.....	48
5.4 TIP4P Su Modeli için Simülasyon Verileri.....	52
6 SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKÇA	62
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	69

SİMGE LİSTESİ

E	Potansiyel Enerji, Kuvvet Alanı Enerjisi
F	Fock Matrisi
g	Gradient
ΔG	Çözünme Serbest Enerjisi
H	Hamiltonyen
H	Hessian
J_{ij}	Coulomb İntegrali
K_{ij}	Değiş-Tokuş İntegrali
k	Kuvvet Sabiti
k_B	Boltzmann Sabiti
K	Kinetik Enerji
N	Parçacık Sayısı
P	Basınç
T	Sıcaklık
Δx	Adım Fonksiyonu
Ψ	Dalgafonksiyonu
ϕ_i	Orbital Dalgafonksiyonu
ϵ_i	Orbital Enerjisi
χ_i	Baz Fonksiyonu
τ	Güvenilir Yarıçap

KISALTMA LİSTESİ

AINB	2,2'-azobis(2-methylpropionitrile)
ALG	Alginate
ARG	Arginin
CYS	Sistein
ENE	1,4 Bütanediol diakrilat
ESP	Electrostatic Potential
GAFF	Generalized AMBER Forcefield
GBSA	Generalized Born Surface Area
HEMA	Hydroxyethylmethacrylate
HF	Hartree-Fock Method
ISB	Izobütrik Asit
IPAM	İzopropil Akrilamid
LCAO-MO	Lineer Combination of Atomic Orbitals-Molecular Orbitals
LCST	Lower Critical Solution Temperature
LJ	Lennard-Jones Potential
MD	Molecular Dynamics
MK	Merz-Kollman Procedure
MP2	Møller-Plesset Perturbation Theory
NR	Newton-Raphson Method
OMP	Orotidine-5'-monophosphate
OPLS	Optimized Potential for Liquid Simulations
PBC	Periodic Boundary Condition
PEGMA	Polyethylene Glycol
PES	Potential Energy Surface
PME	Particle Mesh Ewald
RAFT	Reversible Addition-Fragmentation Chain-Transfer
RESP	Restricted Electrostatic Potential
RFO	Rational Functional Optimization
RMSD	Root Mean Square Deviation
SASA	Solvent Accessible Surface Area

SCF	Self Consistent Field
TRIM	Trust Radius Image Minimization
VDW	Van Der Waals

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Yapılarına göre polimerlerin temsili; a) lineer polimer, b) dallanmış polimer, c) ağ-yapılı polimer.....	4
Şekil 2.2 RAFT polimerizasyonunun kimyasal gösterimi.....	7
Şekil 2.3 Yıllara göre PNIPAM üzerine yayınlanan makaleler.....	8
Şekil 2.4 IPAM monomerinin üç boyutlu gösterimi.....	9
Şekil 2.5 Diyadların grafik gösterimi, a)meso diyad,b)rasemo diyad.....	10
Şekil 3.1 Optimize edilen moleküllerin üç boyutlu temsili; a) IPAM-1, b) IPAM-2, c) IPAM-3, ç) IPAM-SH, d) L-CYS, e) ENE, f) ISB.....	21
Şekil 4.1 30 mer uzunluklu homopolimerin üç boyutlu görseli.....	32
Şekil 4.2 30 merlik PNIPAM-CYS yapısının üç boyutlu görseli.....	33
Şekil 4.3 PNIPAM-CYS yapısının TIP4P su molekülleri içerisinde çözünmüş olarak bulunduğu sistem.....	34
Şekil 5.1 Homopolimer simülasyonları için sistemlerin sıcaklık, basınç, yoğunluk ve pV zamana göre değişim grafikleri.....	40
Şekil 5.2 Model-1 için kurulan homopolimerin 20 ns simülasyonları için anlık görüntüler.....	41
Şekil 5.3 Homopolimer simülasyonlarında sistemlerin toplam, LJ ve Coulomb enerjilerinin zamana göre değişim grafikleri.....	42
Şekil 5.4 Homopolimer simülasyonları için RMSD grafikleri.....	43
Şekil 5.5 Homopolimerlerin ilk ve son monomerler arasındaki mesafenin zamana göre değişimi grafikleri.....	43
Şekil 5.6 Homopolimerlerin eylemsizlik yarıçaplarının zamana göre değişimi.....	44
Şekil 5.7 Homopolimerlerin çözücü erişebilir yüzey alanlarının zamana göre değişimi.....	44
Şekil 5.8 Homopolimerler ile su molekülleri arasında olan hidrojen bağlarının zamana göre değişimi.....	45
Şekil 5.9 PNIPAM-CYS sistemi simülasyonları için sırasıyla sıcaklık, basınç, yoğunluk ve pV zamana göre değişimi.....	45
Şekil 5.10 PNIPAM-CYS simülasyonlarının iki farklı sıcaklık ve 20 ns için anlık görüntüleri.....	46

Şekil 5.11 PNIPAM-CYS sistemlerinin toplam enerji, LJ potansiyeli ve Coulomb enerjilerinin zamana göre değişimi.....	47
Şekil 5.12 PNIPAM-CYS sistemlerinin RMSD grafiği.....	47
Şekil 5.13 PNIPAM-CYS yapılarının iki farklı sıcaklık için eylemsizlik yarıçaplarının zamana göre değişimi.....	48
Şekil 5.14 PNIPAM ilk ve son monomerleri arasındaki mesafenin zamana göre değişimi.....	48
Şekil 5.15 PNIPAM-CYS yapılarının SASA grafiği.....	49
Şekil 5.16 PNIPAM-CYS sistemi simülasyonları için sıcaklık, basınç, yoğunluk ve hacim değerlerinin zamana göre değişimi.....	53
Şekil 5.17 PNIPAM-CYS sistemi için toplam enerji, LJ potansiyeli ve Coulomb enerjilerinin zamana göre değişimi.....	53
Şekil 5.18 PNIPAM-CYS sistemlerinin RMSD grafiği.....	54
Şekil 5.19 PNIPAM ilk ve son monomerler arasındaki mesafenin zamana göre değişimi.....	55
Şekil 5.20 PNIPAM-CYS yapılarının iki farklı sıcaklık için eylemsizlik yarıçaplarının zamana göre değişimi.....	56
Şekil 5.21 PNIPAM-CYS yapılarının iki farklı sıcaklık için zamana göre SASA grafikleri.....	57
Şekil 5.22 PNIPAM içerisindeki belli atomlar ile su O atomları için rdf grafikleri.....	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1	Kullanılan moleküller için enerji hesaplamaları.....	23
Tablo 3.2	RESP hesaplamasında elde edilen atomik yük değerleri.....	25
Tablo 6.1	PNIPAM-CYS yapısındaki belli gruplar için son SASA değerleri.....	60

POLY-N-İZOPROPİLAKRİLAMİD (PNIPAM)-SİSTEİN (CYS) YAPISININ MODELLENMESİ VE MOLEKÜLER DİNAMİK YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Barış UZUN

Fizik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Hasan TATLIPINAR

Poli-N-(izopropilakrilamid) (PNIPAM) polimeri biyomedikal uygulamalarda kullanılma potansiyeline sahip, üzerine çokça araştırma yapılmış bir dış uyarıcıya karşı tepki gösteren önemli bir polimerdir. PNIPAM polimeri alt kritik çözünme sıcaklığı (LCST) olarak isimlendirilen ve yaklaşık 32 °C olan kritik sıcaklık üzerinde yapısal değişim gösterir ve hidrofilik davranıştan hidrofobik davranışa geçer. PNIPAM'ın insan vücut sıcaklığı ile karşılaştırıldığında düşük bir biyoçözünürlüğe sahiptir, vücut içerisinde toksik etki oluşturmamasını en aza indirmek için biyoçözünürlüğünü arttıracak biyomoleküller ile birleştirilebilir. Bu nedenle örneğin sistein gibi moleküller kullanılabilir. Sistein (CYS) amino asidi protein yapısında önemli role sahip bir biyomoleküldür ve PNIPAM biyoçözünürlüğünü arttırmak için kullanılabilir. Moleküler dinamik yöntemi, biyolojik sistemlerin bilgisayar ortamında incelenmesinde kullanılan ve sistemlerin yapısal

değişimlerini belirlemek için güçlü bir araçtır. Birçok farklı kuvvet alanı ve su modelleri kullanılarak herhangi bir biyolojik sistem için deneysel veriler ile örtüşecek hesaplamalar yürütülebilir. Bu çalışmada PNIPAM homopolimeri için hesaplamalar yapıp literatürde olan değerler ile karşılaştırıldıktan sonra homopolimer değerleri referans alınarak PNIPAM-CYS kopolimeri oluşturuldu ve CYS bağlantısının polimer üzerindeki etkileri incelendi. Sistemler GAFF ve OPLS/AA iki farklı kuvvet alanı kullanılarak tanımlandı ve hem genelleştirilmiş Born Yüzey Alanı modeli ile hem de TIP4P su molekülleri ile su içerisinde çözündü. PNIPAM'ın LCST değeri üzerinde ve altında, 280K ve 320K için oluşturulan sistemler 20 ns süresi boyunca simüle edildi. Simülasyon sonuçları PNIPAM-CYS yapısının, homopolimer ile benzer davranış gösterdiğini, polimerin LCST üzerinde topaklandığını ve suda çözünmez hale geçtiğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: PNIPAM, LCST, sistein, moleküler dinamik

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ FEN
BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MODELLING AND MOLECULAR DYNAMICAL INVESTIGATION OF POLY-N- ISOPROPYLACRYLAMID (PNIPAM) – CYSTEINE (CYS) CONJUGATION

Barış UZUN

Department of Physics

Master of Science Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Hasan TATLIPINAR

Poly-N(isopropylacrylamide) (PNIPAM), is a well known stimuli-responsive polymer which has been extensively investigated and has a great potential in biomedical researches. PNIPAM polymer shows coil-to-globule transition above 32 °C critical temperature known as lower critical solution temperature (LCST) and its state changes from hydrophilic to hydrophobic. However, PNIPAM has low biodegradability, to avoid any toxic effect on body when it is used, it can be conjugated with biomolecules that could increase its biodegradability. Cysteine (CYS) amino acid is a biomolecule which plays an important role in protein structure and it can increase the biodegradability of PNIPAM. Molecular Dynamic is a powerful tool that can be used to investigate biological systems and to determine their structural changes. Calculations could be done for biological systems in many different forcefields and water models to coincide experimental results. In this work, after the calculations for PNIPAM homopolymer to

compare the results in literature, these data are used as reference and PNIPAM-CYS copolymer is constructed to understand the effect of CYS over polymer. Systems are built with two different forcefields namely GAFF and OPLS/AA and then systems are solvated in both implicit and explicit models. Above and below the LCST value of PNIPAM, at 280 K and 320 K, both systems are simulated for 20 ns. Results show that the copolymer has the same transitional changes as homopolymer, it gets shrinked above LCST and becomes insoluble.

Keywords: PNIPAM, LCST, cysteine, molecular dynamics.

**YILDIZ TECHNICAL UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE
AND ENGINEERING**

1.1 Literatür Özeti

Bilgisayar teknolojisindeki ve sayısal hesaplama yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle çeşitli sistemlerin yapısal modelleme çalışmaları yarım yüzyıl boyunca devam etmekle beraber özellikle son çeyrek yüzyılda kuramsal hesaplamaların ve deneysel simülasyonların merkezinde yer almaktadır.

Günümüzde fizik, kimya ve biyoloji ve bu konular ile ilgili araştırmalarda makromoleküllerin teknolojik kullanımları ile ilgili birçok deneysel yöntem uygulanmakta ve oldukça fazla deneysel veri elde edilmektedir. Bu verilerin doğruluğu ve amaca uygunluğu kullanılan deneysel sistemin hassaslığı ve başarısına bağlıdır. Bu nedenle deneysel yöntemlerle de edilen sonuçların kuramsal olarak veya bir bilgisayar simülasyonu yöntemi ile de karşılaştırılması gerekmektedir. Bunun yanında deneysel veriler makroskopik parametrelerle (Sıcaklık , basınç , konsantrasyon vb. gibi) bağlı oldukları için sistemin çoğu zaman sistemin mikroskobik(atomik yada moleküler yapısındaki detaylar hakkında kolay veya yeterli bilgi vermezler. Bu nedenle bilgisayar simülasyonları ile yapılan model deneyler önem taşımaktadır. Bu model simülasyonlar iyi bilinen deneysel yöntemler ve sistemler için çok detaylı olarak birebir sonuçlar verecek şekilde yapıldığı için çoğu zaman gerçek deney olarak ta adlandırılmaktadır. Ayrıca geçek deneyleri her ortam şartı için (çok yüksek, veya çok düşük değerler için) oluşturmak çok zor veya mümkün olmayabilir , bu nedenle bu deney koşullarını bilgisayar simülasyonu yöntemleri ile oluşturmak bir çok açıdan kolaylık sağlar.

Son yıllarda bir dış etkiye karakteristik bir yanıt veren malzemeler (akıllı malzeme grubu), bilimsel çalışmalarda önemli bir yer almaktadır. Bu çok geniş grubun bir alt bileşeni de sıcaklığa bağlı özgün davranış gösteren polimerlerdir. Bu nedenle polimer fiziğinde ve biyopolimer uygulamalarda sıcaklığa bağlı bu davranış gen terapisi, ilaç taşıyıcılığı, madde ayrıştırma gibi birçok amaç için kullanılmaktadır. Poly-N(isopropylacrylamide) (PNIPAM) biyopolimeri yukarıda kısaca yöntem ve uygulama açısından özetlenen durum için uygun bir örnek olduğu için bu tezde incelendi. PNIPAM oda sıcaklığında suda çözülmüş halde bulunur, sıcaklı arttırıldığında 32 °C civarı yapısal bir faz geçişi göstererek çözelti durumuna geçer, böylece suda saçaklı halde bulunan polimer topak durumuna geçer. Bu yapısal faz geçişi literatürde “coil to globule” geçiş olarak

adlandırılır. Faz geçişinin olduğu bu sıcaklık daha düşük çözelti sıcaklığı (lower critical solution temperature, LCST) olarak adlandırılır. Deneysel olara gözlenen bu faz geçişinin atomik ölçekte anlaşılması bu polimerin kullanım alan ve amaçları açısından önemlidir. Bu polimerle ilgili yapılmış çalışmalar kısaca şu şekildedir.

Scarpa ve araştırma grubu (1967) poli-n-(izopropilakrilamid) (PNIPAM) polimeri ile ilgili ilk bilimsel makaleyi yayımladılar. Çalışmaları sonucunda PNIPAM homopolimerinin oda sıcaklığında su içerisinde çözünmediğini ancak sıcaklık ~ 32 °C dereceye çıkarıldığında homopolimerin su içerisinde çözelti oluştuğunu gösterdiler.

Huffman ve araştırma grubu (1986) PNIPAM hidrojelleri oluşturup B12 vitamini ve myoglobin taşımada kullanılabileceğini gösterdiler. Daha yüksek yoğunluğa sahip hidrojellerde PNIPAM yapısal faz geçişinin daha yavaş olduğunu bildirdiler.

Chen ve araştırma grubu (1995) PNIPAM ile akrilik asit monomerlerini birleştirerek hidrojel oluşturdular ve PNIPAM polimeri ile farklı molekülleri bağlayarak topaklanma etkisi ve bu etkinin görüldüğü kritik sıcaklık üzerinde kontrol sağlanabildiğini gösterdiler.

Ray ve araştırma grubu (2005) PNIPAM homopolimerlerinin taktisite özelliğine sahip olduğunu, meso ve rasemo diyadlarının belli oranlarda dizilmesiyle kritik sıcaklığın değiştiğini gösterdiler.

Bearat ve araştırma grubu (2011) PNIPAM ile HEMA ve cysteamine monomerlerini birleştirerek oluşturdıkları hidrojel yapılarının, PNIPAM için biyoçözünürlüğü arttırdığını ve canlı hücrelerde ilaç salınımı için kullanılabileceğini gösterdiler.

Du ve araştırma grubu (2011) PNIPAM ve PEGMA yapılarından oluşan ve tuzlu su çözeltisi içindeki kopolimer sistemini moleküler dinamik yöntemiyle incelediler.

Trzebicka ve araştırma grubu (2013) PNIPAM ile Gly-Arg-Lys-Phe-Gly amino asitlerinden oluşan molekül grubunu birleştirdiler ve kritik sıcaklığın ~ 3 derece arttığını gözlemlediler.

Singh ve araştırma grubu (2016) PNIPAM ve polistreyne homopolimerleri ile oluşturdıkları kopolimer yapısını su içerisinde olan sistem için moleküler dinamik yöntemiyle incelediler. Çalışmaları sonucunda polimerlerin belirli oranlardaki birleşmeleri ile PNIPAM'ın yapısal değişiminin kontrol edilebileceğini gösterdiler.

Hafeez ve araştırma grubu (2020) PNIPAM ile sistein (CYS) amino asidini birleştirdiler ve bu yapının PNIPAM kritik sıcaklığı üzerinde veya yapısal değişimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını ancak PNIPAM biyoçözünürlüğünü arttırdığını gösterdiler.

1.2 Tezin Amacı

PNIPAM polimerinin yaklaşık 32 °C derecede gösterdiği yapısal değişim bu polimeri biyomedikal uygulamalar için uygun bir aday haline getirse de PNIPAM'ın biyolojik sistemlerde çözünürlüğü düşüktür. Bu ise örneğin ilaç taşıyıcı olarak kullanım amacı için vücut sıcaklığına yakın değildir. Bu tür durumların üstesinden gelmek için PNIPAM polimeri farklı biyomoleküller ile birleştirilir ve hem biyoçözünürlük hem de kritik sıcaklık üzerinde kontrol sağlanır. PNIPAM-CYS yapısı yakın zamanda üretilmiş bir kopolimerdir ve deneysel veriler bu yapının topaklanma geçişinin homopolimer ile benzer özellikler taşıdığını göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, teorik hesaplama yöntemleri ile deneysel verileri karşılaştırmak ve farklı modeller kullanılarak oluşturulan PNIPAM-CYS yapısı ile ilgili veriler toplamaktır.

1.3 Hipotez

Sistein amino asidi bağlandığı moleküllerin karakteristik özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir fakat bu değerlerin değişim aralıklarını etkileyebilir. Bu durum belli bir sıcaklık aralığında yapısal değişim gösteren PNIPAM polimeri için de geçerli olmalıdır.

2 POLİMERLER

2.1 Polimerlerin Tarihi

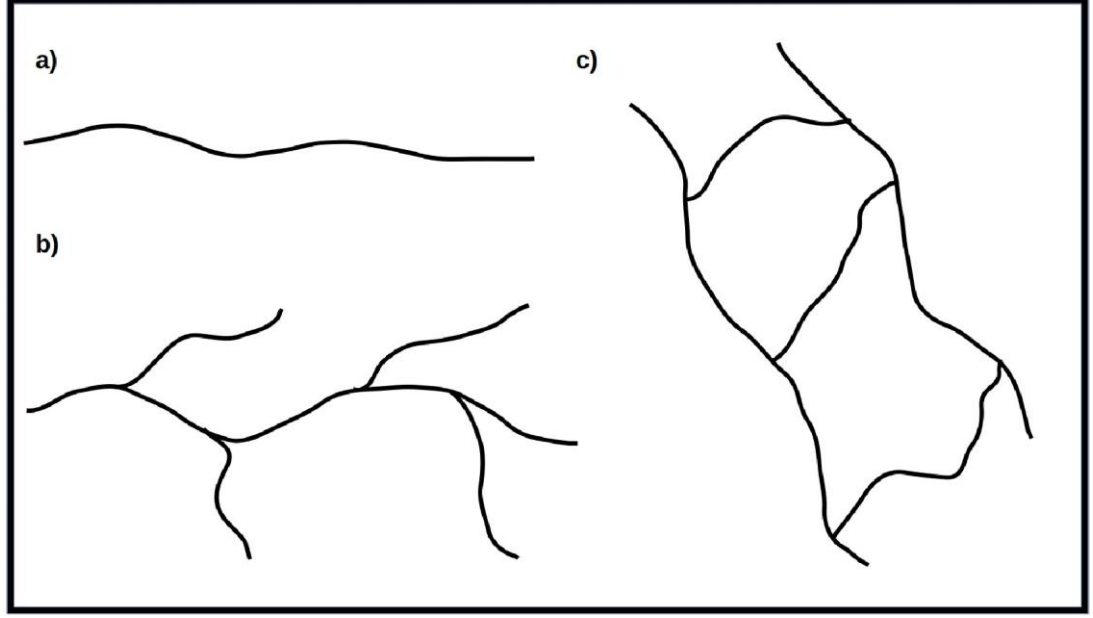
Bu tez çalışmasında incelediğimiz poli (izopropil akrilamid, PNIPAM) molekülü, polimer olarak isimlendirilen makromolekül sınıfının bir üyesidir. Polimer, aynı veya sınırlı sayıdaki farklı türden grupların oluşturduğu belirli bir kimyasal birimin, düzenli olarak kendisini yinlemesiyle meydana getirdiği zincir halindeki makromolekül için kullanılan bir tanımlamadır. Polimeri oluşturan temel kimyasal birime monomer, bu birimlerin aralarında kovalent bağ ile oluşturdukları zincire ise omurga (backbone) denir. Monomerlerin tepkimeye girerek bir polimer oluşturma sürecine polimerizasyon, belirli bir monomerin sayısına ise polimerizasyon derecesi denir. Bu çalışmada incelenen PNIPAM benzeri sentetik polimerlerin üretimi ve kullanımı 19. yüzyılın ortalarında başlamıştır. İlk üretilen sentetik polimerler selüloz tabanlı selüloid (selüloz nitrat) ve selüloz asetat olmuştur. Bunların yanında bakalit ve naylon gibi günümüzde de yeri olan önemli polimerlerin keşfi 20. yüzyılın başlarına denk gelmiştir. 1930’lu yılların başlarından itibaren ise polimerlere olan ilgi ve talep artmış, günümüzde de yaygın olarak kullanılan birçok polimer keşfedilmiştir. Bu yapılara örnek olarak polyethylene, polystyrene, poly(methyl methacrylate), poly(vinyl chloride) vb. gösterilebilir[12,13].

Ancak 20. yüzyılın başlarında polimerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile ilgili tam ve doğru bir açıklama yapılamıyordu. O günlerde polimerlerin koloit yapılar oldukları, birçok küçük molekülün aralarında kovalent olmayan ancak tam olarak da bilinmeyen bir bağlanma ile kümelenedikleri şeklinde düşünülüyordu. 1920 yılında Hermen Staudinger, “Makromoleküler Hipotez” inde, monomer olarak isimlendirdiği temel birimlerin, daha sonradan polimerizasyon derecesi olarak isimlendirilecek bir n sayısı kadar kendisini tekrarlayarak ve aralarında kovalent bağ kurarak polimerleri oluşturduğunu belirtmiştir. Bu fikre o günün bilim insanları şiddetle karşı çıkmış olsa da, ilerleyen yıllarda hipotezin gerçekliği kanıtlanmış ve 1953 yılında Hermen Staudinger Nobel Kimya Ödülüne layık görülmüştür[13,14].

2.2 Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerler için birçok farklı sınıflandırma yapılabilir;

- Başlangıç Kaynağına göre Polimerler: İki gruba ayrılırlar; doğal ve sentetik polimerler. Ayrıca doğal polimerler kullanılarak yarısentetik polimerler üretilir.
- Yapılarına göre Polimerler: Lineer, dallanmış ve ağ-yapılı olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Şekil 1.1 ile iki boyutlu görseli verilmiştir.



Şekil 2.1 Yapılarına göre polimerlerin temsili; a) lineer polimer, b) dallanmış polimer, c) ağ-yapılı polimer

- Aralarındaki Kuvvetlere göre Polimerler : Üç gruba ayrılırlar; termoplastikler, elastomerler ve termosetler. Termoplastik polimerler, lineer veya dallanmış yapıda olabilirler ve belli bir sıcaklığa soğutulduklarında camsı bir yapıya geçerler. Bu sıcaklığa camsı geçiş sıcaklığı denir. Elastomerler, az sayıda çapraz-bağlanmış (cross-linked) yapıya sahip ağ-yapılı polimerlerdir. Çapraz bağlarından dolayı , ısıtıldıklarında bilinen anlamda bir erime göstermezler. Termosetler; çok sayıda çapraz-bağlanmış yapıya sahip olan ağ-yapılı polimerlerdir. Isıtıldıklarında erimezler ancak çok yüksek sıcaklıklarda yapılarında bozulma oluşur.
- Polimerizasyon Yöntemine göre Polimerler : Bir sonraki başlıkta detaylı olarak anlatılacaktır.

Bu sınıflandırmaların dışında, belli bir uyarıcıya karşı tepki gösteren polimerler vardır ve bunlara “stimuli-responsive” polimerler denir. Uyarıcılar fiziksel (ışık, sıcaklık, magnetik, elektriksel vb.), kimyasal (solvent, pH, iyonik derişim, vb.) veya biyolojik

(enzimler, reseptörler, vb.) olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Ayrıca bazı polimerler birden çok uyarıcıya karşı tepki gösterebilirler[12,13,15,16].

2.3 Polimerizasyon Yöntemleri

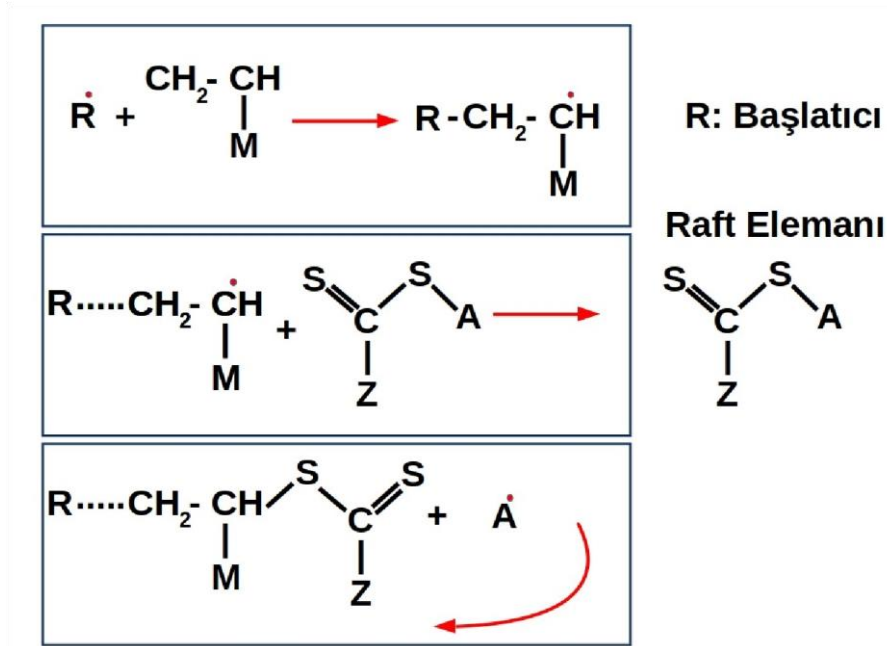
Polimerizasyon modern tanımlamada iki ana grupta incelenir; adım (step-growth) polimerizasyonları ve zincir (chain-growth) polimerizasyonları. Adım polimerizasyonlarında, polimerizasyon derecesi sabit bir şekilde artarken monomerler çok hızlı bir şekilde tükenir. Tepkimelerde kullanılan fonksiyonel grupların zincir bağlantısı haline dönüşmesi devam ettiği sürece polimerin uzaması da devam eder. Ancak orta seviyeli bir polimerizasyon derecesine sahip olabilmek için bile fonksiyonel grupların çok yüksek miktarlarda dönüşüm tepkimesine girmesi gerekir. Zincir polimerizasyonlarında ise, yüksek seviyeli bir polimerizasyon derecesi için düşük sayıda monomer dönüşümü yeterlidir ve monomerler tepkime süresince sabit bir oranda tüketilirler. Zincir polimerizasyonları dört ana başlıkta incelenebilir;

- Halka-Açılım Polimerizasyonları: Dairesel bir monomere sahip polimerlerin üretimi için kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca, diğer yöntemler ile hazırlanamayan polimerlerin hazırlanmasında da kullanılabilir.
- Koordinasyon Polimerizasyonları: Polimerlerin özelliklerini kazanmasındaki en önemli etken sahip oldukları moleküler mikroyapılarıdır. Zinciri oluşturan birimlerin farklı geometrilerde ve farklı dizilimlerde bir araya gelmesi ile yeni özellikler ortaya çıkabilir. Koordinasyon polimerizasyonları bu etkileri kontrol etmek üzerine yoğunlaşır.
- İyonizasyon Polimerizasyonları: Katyonik ve anyonik polimerizasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Aktif merkezin iyonik olmasından dolayı radikal polimerizasyonlara göre daha çok monomer yapısına bağlıdır ve sadece aktif merkezi dengeleyebilecek alt gruba sahip monomerler için kullanılabilir.
- Radikal Polimerizasyon: Polimer biliminin ilk günlerinden beri yaygın olarak kullanılan ve özellikle doymun-olmayan (unsaturated) monomerlerin üretimi için uygun bir yöntemdir. Bu süreçte polimer çiftlenmemiş elektronu olan ve aktif merkez olarak adlandırılan bir bölgeye sahiptir. Aktif merkezdeki serbest elektron doymun olmayan monomerin π -bağının homolitik olarak parçalanmasını sağlar. Monomer zincire bağlandıktan sonra aktif merkez yeni eklenen monomer üzerine kayar. Serbest-radikal polimerizasyonu ve yaşayan/canlı polimerizasyon olarak adlandırılan iki alt gruba ayrılabilir. Canlı polimerizasyonda, zincir büyümesini engelleyecek herhangi bir mekanizma bulunmaz ve polimerler aktif bölgelerini

kaybetmezler. Sistemde monomer bulunduğu sürece zincir boyutunun artışı devam eder. Özellikle kopolimer yapılarını kontrol etme imkanı sağladığı için çokça kullanılan bir yöntemdir[17].

2.3.1 RAFT Polimerizasyonu

Normal bir serbest-radikal polimerizasyonunda RAFT elemanı olarak isimlendirilen yüksek aktiviteli dithioester içeren bir yapının sürece eklenmesi ile yürütülen işlemidir. RAFT elemanı zincire bağlandıktan sonra, zincir üzerindeki aktif merkez RAFT elemanı üzerine geçer ve aktif merkezin bulunduğu bu alt birim yapıdan kopar. Yeni ortaya çıkan yapı, farklı bir monomere bağlanarak polimerizasyonu başlatır ve başka bir RAFT elemanı oluşan zincirin diğer ucuna bağlanarak polimerizasyonu sonlandırır. İkinci adımda da yeni bir alt birim oluşur ve süreç tekrarlanır. Bu polimerizasyonun gerçekleşmesi için monomere ilk bağlanan ve aktif merkezi oluşturacak yapı ile RAFT elemanından kopacak alt birimin aynı reaktiviteye sahip olması, ayrıca RAFT elemanı içerisindeki başka bir alt birimin değiş-tokuş sürecini başlatması gerekir.



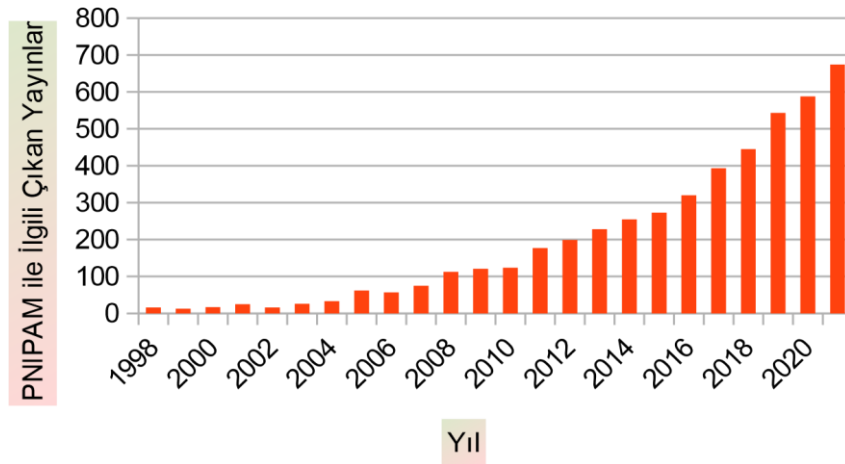
Şekil 2.2 RAFT polimerizasyonunun kimyasal gösterimi

Bu çalışmada incelediğimiz PNIPAM-Sistein yapısı 2021 yılında Delhi Teknoloji Enstitüsünden Sumbul Hafeez ve iş arkadaşları tarafından laboratuvar ortamında oluşturulmuştur. Yaptıkları çalışmada NIPAM monomerleri OMP(orotidine-5'-monophosphate) ve AINB(2,2'-azobis(2-methylpropionitrile)) ile birlikte, asetonitril içerisinde nitrojen atmosferi altında çözülüyor ve ondört saat boyunca 65 °C de ısıtılıyor.

Sonrasında karışım en az üç kere soğuk hekzan ve diethylether karışımında çökelti haline getiriliyor. En son adımda polimer vakum altında kurutuluyor ve sarı renkli bir toz haline geliyor[11,17].

2.4 PNIPAM Özellikleri

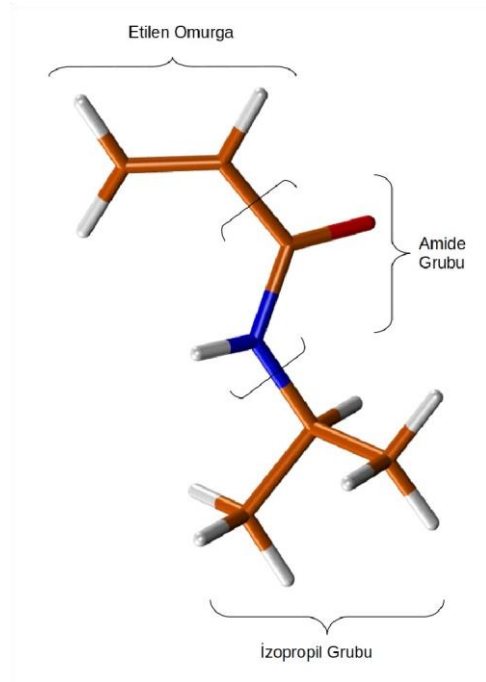
Stimuli-responsive polimerler grubu içerisindeki en bilinen ve birçok çalışmada kullanılmış olan PNIPAM, ilk olarak 1956 yılında E.H. Sprech, A. Neuman ve H.T. Neher tarafından güçlü bir kemirgen kovucu olarak literatürde yerini alıyor, 1968 yılında ise Scarpa ve çalışma grubu polimerin tersinir faz geçişi ile ilgili ilk araştırmayı yayımlıyor. İlerleyen yıllarda moleküler özelliğinin su içerisinde ve sıcaklığın belli bir değer üzerine çıkması sonucunda hidrofilik durumdan hidrofobik duruma geçişi dikkat çekmiş ve özellikle tıbbi uygulamalar olmak üzere birçok farklı alanda yapılan araştırmalar her geçen gün artmıştır[18,19].



Şekil 2.3 Yıllara göre PNIPAM üzerine yayınlanan makaleler

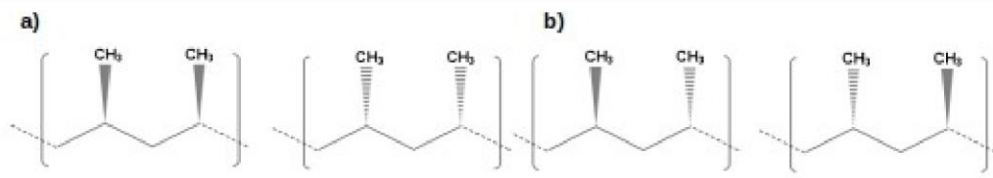
İzopropilakrilamid monomeri üç ana kısımdan oluşan amfipatik bir yapıdır; bu kısımlar sırasıyla hidrofobik etilen omurga, hidrofilik amide(-CONH-) grubu ve hidrofobik izopropil ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) grubudur ve şekil 1.4'te üç boyutlu gösterimi verilmiştir, çalışma boyunca kullanılan moleküllerin üç boyutlu gösterimleri VMD programı ile elde edilmiştir[20]. PNIPAM'ın sahip olduğu daha düşük çözelti sıcaklığı (lower critical solution temperature, "LCST") değeri, amide grubunun çevredeki su molekülleri ile kurduğu hidrojen bağlarının entalpik katkısının, sıcaklık arttığında sistemin kazandığı entropi katkısından daha düşük olduğu faz bölgesi ile ilişkilidir ve bu özellik büyük

ölçüde monomer gruplarının hidrojen bağı kurabilme yeterliliğine bağlıdır. PNIPAM ve benzeri apolar moleküllerin su içerisinde çözünmesine hidrofobik hidrasyon denir ve yapı su içerisindeyken bir hidrasyon kabuğu oluşturur. Bu kabuk içerisinde kalan su molekülleri bulk yapıda sahip olduklarından daha güçlü ve uzun süre dayanabilen hidrojen bağları oluştururlar. Bundan dolayı, bu moleküller soğuk suda çözünebilirken, yüksek sıcaklıklarda entropi artışı ile su molekülleri hidrasyon kabuğundan salınırlar ve polimer suda çözünmez hale gelip topaklanır[21,22,23,24].



Şekil 2.4 IPAM monomerinin üç boyutlu gösterimi

LCST değeri, çözücü türü, iyonik derişim, pH, elektrik veya magnetik alan gibi bir çok harici etki ile değıştirilebilir. Deneyisel ve teorik çalışmaların sonucunda PNIPAM için bu etkilerden en önemlisi taktisitedir. Taktisite, homopolimer yapısındaki monomerlerin diziliminde oluşan doğrultu farklılıklarını tanımlar. İki monomerden oluşan diyadlarda, eğer her iki monomer de aynı doğrultuda yönelmiş bulunuyorsa meso diyad, monomerler zıt doğrultularda yönelmişlerse rasemo diyad olarak isimlendirilirler. Polimer sadece meso diyadlardan oluşuyorsa izotaktik, sadece rasemo diyadlardan oluşuyorsa syndiotaktik ve her iki diyadın belirsiz bir oranda karışımı ile oluşuyorsa ataktik olarak adlandırılır. Ayrıca, lineer bir homopolimer için sahip olduğu meso diyad (m) oranı %50'den fazla ise izotaktik-zengin, rasemo diyad (r) oranı %50'den fazla ise sindiotaktik-zengin şeklinde tanımlanır[25,26].



Şekil 2.5 Diyadların grafik gösterim, a) meso diyad, b) rasemo diyad

Ataktik PNIPAM için LCST değeri yaklaşık olarak 305 K'dir, ancak polimerin meso diyad oranı yükseldikçe LCST değerinde düşme gözlemlenir. Yoshio Okamoto ve grubunun 2004 yılında yayımlanan makalesinde, polimerizasyon derecesi 300 olan ve meso diyad oranı sırasıyla %45 ve %66 olan homopolimerlerin LCST değerleri 304.2 ve 290.1 K olarak ölçülmüştür. Chandra Biswas ve grubunun 2012 yılında yayımlanan çalışmasında ise, meso diyad oranı %70'den büyük olan polimerler ise suda çözünmez hale geldiği gözlenmiştir. LCST değerindeki değişim düşük polimerizasyon derecelerinde de gözlemlenir, örnek olarak Naokazu Idota ve grubunun 2010 yılında yayımlanan çalışmasında, polimerizasyon derecesi 56 olan ve meso diyad oranı %84 olan homopolimerin 298-338 K değerleri arasında suda çözünmez olduğu gözlenmiştir[26].

LCST değeri taktisite dışında, zincir uzunluğu, solvent türü, iyonik katkı ve farklı bir molekül grubu ile bağlanma gibi birçok farklı etken ile değiştirilebilir. 2012 yılında Ashley Tucker ve araştırma grubu farklı mer uzunluklarına sahip PNIPAM sindiotactic homopolimerlerini moleküler dinamiik yöntemiyle su içerisindeki davranışlarını ve zincir uzunluğunun LCST üzerine etkilerini incelediler. Elde ettikleri sonuçlara göre, 11 mer uzunluğu altındaki homopolimerlerde topaklanma gözlenmiyor ancak hesaplanan eylemsizlik yarıçapı değeri düşük sıcaklıklarda ölçülen değerlerden daha düşük oluyor. Zincir uzunluğu 11 merden yukarıya doğru arttıkça LCST değerinde azalma gözleniyor, ve 30 merlik homopolimerin hesaplanan LCST değeri yaklaşık olarak 305 K oluyor[27,28].

PNIPAM içeren su çözeltisine tuz eklendiğinde, tuz bileşenlerinin türlerine göre LCST değerinde değişim oluşabilir. Leonor PérezFuentez ve araştırma grubu 2018 yılında farklı organik ve inorganik tuzların PNIPAM faz geçişi ve LCST değeri üzerindeki etkilerini incelediler. Sisteme düzenli olarak NaCl eklendiğinde LCST değeri aynı düzende düşüyor ve 100 mM tuz için ölçülen LCST değeri 32 °C oluyor. Benzer değişimler NaBr, Na₂SO₄, KIO₃ varlığında da gözleniyor ve LCST değerleri sırasıyla 32 °C, 27 °C, 29.4 °C şeklinde ölçülüyor. NaSCN varlığında ise LCST değerinde artma oluşuyor; 100 mM tuz varlığında ölçülen LCST değeri 34.5 °C oluyor. İnorganik tuzlar, NaPh₄B ve Ph₄AsCl kullanıldığında da benzer sonuçlar elde ediliyor, LCST değeri NaPh₄B konsantrasyonu

arttıkça düşerken, Ph_4AsCl konsantrasyonu arttıkça yükseliyor. Bu durumun oluşma sebebi, PNIPAM'a göre suya karşı afinitesi yüksek olan kozmotrop iyonlar polimerin dehidrasyonunu kolaylaştırırken, su molekülleri arasındaki hidrojen bağlarından oluşan ağı bozabilen SCN^- benzeri kaotropik anyonlar hidrofobik yüzeyler etrafında toplanarak polimer dehidrasyonunu zorlaştırıyorlar[29].

Oda sıcaklığında PNIPAM metanol, etanol, aseton, DMS, DMF, bütanol, 1-propanol, 2-propanol benzeri organik çözücüler içerisinde çözünebilirken, su ile bu çözücülerin belirli oranlardaki karışımlarında çözünmez hale gelir ve bu duruma “cononsolvency” adı verilir. Örneğin, su içerisindeki metanol molar derişimi 0.13-0.4 aralığında olduğunda PNIPAM düşük sıcaklıklarda bile çözünmez haldedir, ancak derişim bu aralık dışında olduğu zaman polimerin çözünmesi gerçekleşir. Bu durumu açıklamak için iki yaklaşım mevcuttur, ilk yaklaşım polimer-kosolvent etkileşiminin bu durumu ortaya çıkardığını savunur, solvent-kosolvent karışımı içerisindeki PNIPAM polimeri yan zincirleri ile hidrojen bağı kurabilmek için solvent ve kosolvent arasında bir çekişme oluşur. Bu çekişmenin sonucunda, belli bir kosolvent konsantrasyonunda zinciri kapsayabilecek toplam çözücü örtüsü minimuma iner, PNIPAM hidrofilik grubu ile kosolvent arasındaki etkileşim, hidrofilik grubun su molekülleri ile hidrojen bağı oluşturmalarını kısıtlar ve polimer bu geometrik engeli aşabilmek için küçülmeye başlar. İkinci yaklaşımda ise bu etkinin solvent-kosolvent arasındaki etkileşimden kaynaklandığı düşünülür, her iki solvent karışım oluşturdıklarından sonra saf hallerine göre daha zayıf bir çözücü oluşturur ve ancak sistemde belli bir konsantrasyon aralığı dışında çözücü molekül bulunuyorsa polimerin hidrasyonu yürütülebilir[30,31,32].

Enjekte edilebilen hidrojeller ilaç taşınması, hücre nakli, doku mühendisliği vb. birçok önemli çalışmada kullanılan önemli bir biyomalzeme grubudur. Birçok doğal jel yapılı polimerik sistem hidrofobik kısımlarının çözünebilmesi için organik solventlere ihtiyaç duyar ancak organik solventler vücut içerisinde çeşitli toksik etkiler oluşturabilir. Buna karşın, PNIPAM iyi bir biyouyumluluğa ve düşük sitotoksisiteye sahip olmasına rağmen zayıf bir biyoçözünürlüğe sahiptir. Yapılan birçok deneysel çalışma PNIPAM'ın hayvan hücrelerinde iyi bir biyouyumluluğa sahip olduğunu gösterirken, zayıf biyoçözünürlüğünün istenmeyen etkisi farklı bir yapı ile bağlanarak önlenabilir. Çünkü vücut içerisinde çözünemeyen bir polimer kronikleşebilecek bir iltihap etkisi oluşturabilir ve birden fazla doz kullanımını zorlaştırır. Ayrıca PNIPAM, LCST özelliğinden dolayı jel oluşumu sırasında organik solvent kullanımını önler, ve polimere bağı grubun yapısına bağı olarak, üretilen jel düşük sitotoksisiteye ve yüksek biyouyumluluğa sahip olabilir. Bu hidrojellerin bir başka önemli özelliği ise pH 7.4 ve 37 °C değerlerinde

oluşabiliyor olmalarıdır. İlaç bağlanmış PNIPAM-kopolimer yapısı vücut içerisine girdiğinde hızlıca jele dönüşür ve ilaç dışarı difüze olur. Bu fiziksel ortam içerisinde polimer sistemi hidrolize uğrar ve LCST değeri artarak tekrar çözünebilir hale gelir. Örnek olarak Barbara Trzebicka ve araştırma grubu PNIPAM ile Gly-Arg-Lys-Phe-Gly-Dansyl amino asit grubunu bağlıyor ve LCST değerinin homopolimere göre yaklaşık 3 °C arttığını bildiriyorlar. Bir başka çalışmada, Raluca Dumitriu ve çalışma grubu PNIPAM ile sodyum alginate yapısı bağlıyor ve oluşan yapının fareler üzerindeki etkisini inceliyorlar. Çalışmanın sonucuna göre doz artışına rağmen hayvansal toksisite olarak yorumlanacak uyuşukluk, kas kütlesi kaybı, davranışsal değişim, iştahsızlık, karın zarı iltihabı vb. herhangi bir etkiye rastlanmıyor. Ayrıca elde ettikleri sonuçlara göre PNIPAM/ALG yapısının iyi bir biyouyumluluğa ve kısmi bir biyoçözünürlüğü sahip olduğu, bundan dolayı canlı dokularda ilaç salınımı için kullanılabileceği belirtiliyor[7,9,33,34,35].

Bu çalışmaların yanında PNIPAM'a benzer özellikler gösteren fakat daha az toksik özelliği olan ve vücut sıcaklığına daha uygun POEGMA gibi biyopolimer sistemleri ile ilgilide geniş bir literatür mevcuttur. Fakat bu sistemlerin PNIPAM'a göre bazı avantajları yanında geçiş sıcaklığı aralığı kısmen daha geniştir[36,37,38].

GEOMETRİ OPTİMİZASYONU VE ATOMİK YÜK HESABI

3.1 Makromoleküllerin Geometri Optimizasyonu

Bu bölümde PNIPAM-CYS yapısının bilgisayar ortamında matematiksel olarak tanımlamak için kullanılan teori, yöntemler ve yürütülen hesaplama adımları kullanılan seçenekleriyle birlikte anlatılmıştır. Herhangi bir molekülü hesaplamalı yöntemler ile incelemeye başlamak için ilk adım, o molekülün deneysel sonuçlar ile örtüşecek şekilde modellenmesidir. Molekül kurulumundan sonra incelenecek sistem oluşturulur ve bu sistem belirli bir süre, tanımlanmış şartlar altında incelenir ve toplanan veriler ile sistemin davranışı hakkında yorum yapılabilir. Ergodik hipotez, bir moleküller topluluğu için belirli bir anda hesaplanan olasılığın, uzun bir zaman aralığında tek bir molekül için hesaplanan olasılık ile eşdeğer olduğunu söyler. Bu hipoteze uyacak her sistem için elde edilecek veriler sistemin makroskopik ölçekteki termodinamik özelliklerini belirlemek için kullanılabilir ve bu amaç için moleküler dinamik yöntemi uygun bir araçtır[39,40].

3.1.1 Potansiyel Enerji Yüzeyi

Bir molekülün üç boyutlu yapısı, molekülü oluşturan atomların üç boyutlu uzaydaki konumları ile tanımlanır. Herhangi bir üç boyutlu yapı ve elektronik durum için molekülün belirli bir enerjisi bulunur. Molekül enerjisinin, molekül yapısının fonksiyonu olarak nasıl değiştiği potansiyel enerji yüzeyi ile gösterilebilir. Enerjiyi hesaplamak için ilk olarak Hamiltonyen tanımlanır ve Schrödinger denklemini sağlayacak dalgafonksiyonları belirlenir. Ancak belirli modeller dışında Schrödinger denkleminin çok parçacık içeren sistemlerde analitik çözümü yoktur. Bu durumun üstesinden Born-Oppenheimer yaklaşımı ile gelinebilir; elektronlar çekirdeklerden çok daha hafif olduklarından dolayı atom çekirdekleri hareketsiz kabul edilebilir ve elektronçekirdek çifti ayrı olarak ele alınabilir. Molekül enerjisi ise sabit çekirdek konumlarının parametrik bir fonksiyonu olarak yazılabileceğinden potansiyel enerji yüzeyleri oluşturulabilir. Potansiyel enerji yüzeyi içindeki çukurların minimum olduğu nokta molekülün en kararlı yapısına bir başka ifadeyle optimize geometriye karşılık gelir[39].

3.1.2 Kuadratik Yaklaşım

Lineer olmayan potansiyel enerji yüzeylerinin hesaplamasında genel olarak yerel kuadratik yaklaşım kullanılır. Bu yaklaşıma göre enerji 3.1 denklemleriyle verilir;

$$E(x) = E(x_0) + g_0^T \Delta x + \frac{1}{2} \Delta x^T H_0 \Delta x \quad (3.1)$$

Burada g_0 enerji gradyenini ve H_0 enerjinin ikinci türevine karşılık gelen ve kuvvet sabitleri matrisi olarak da bilinen Hessian matrisini tanımlar. Gradyenin negatif hali molekül içindeki atomlar üzerine etkiyen kuvvetleri gösterir ve minimum noktalarda bu kuvvetler sıfırdır. Bir molekülün denge halinde olabilmesi için gradyenin sıfır olması ve moleküler titreşimlere karşılık Hessian matrisi özdeğerlerinin reel olması gerekir. Gradyenin sıfır olduğu kararlı noktaya enerjiyi minimuma indirgeyecek yerdeğiştirme için denklem 3.2 yazılabilir[39];

$$\Delta x = - \left(\frac{d^2 E}{dx^2} \right)^{-1}_{x=x_0} \left(\frac{dE}{dx} \right)_{x=x_0} = - \sum_{i=1}^n \frac{\bar{g}_i^k}{b_i^k} h_i^k \quad (3.2)$$

Burada b_i^k ve h_i^k sırasıyla Hessian matrisinin özdeğer ve özvektörleri, g_i^k gradyenin h_i^k özvektörü doğrultusundaki bileşenidir. Minimizasyon için atılacak yeni adımı belirleyen bu yöntem Newton-Rapson (NR) adımı denir ve kuadratik yüzeylerde minimuma yakın noktalarda işleme başlamak için iyi bir yöntemdir. NR-benzeri yöntemlerde Hessian matrisi her bir optimizasyon adımında yaklaşık bir değer alınarak güncellenir. Bu güncelleme bir önceki adımda kullanılan Hessian değerine yaklaşık bir değişim terimi eklenerek yapılır ve yeni Hessian kullanılarak gradyendeki değişim hesaplanır ve buradan da yeni konum belirlenir[40].

Kuadratik yaklaşımın önemli bir özelliği, potansiyel enerji yüzeyinin τ güvenilir yarıçapı ile belirlenen sınırlı bir yerel bölgede etkili olmasıdır. Atılan NR adımının iyi bir sonuç verebilmesi için τ ile belirlenen bölge içinde olmalıdır, eğer değilse hem güvenilir yarıçap hem de hesaplanan adımın güncellenmesi gerekir. Bu güncelleme için kullanılabilecek bir yöntem rasyonel fonksiyon yaklaşımıdır (RFO) ve bu yaklaşımda enerji ifadesi denklem 3.3 ile verilir;

$$\Delta E_0 = \frac{g^T \Delta x + \frac{1}{2} \Delta x^T H \Delta x}{1 + \Delta x^T S \Delta x} \quad (3.3)$$

3.3

Bu denklemde S simetrik matrisi ölçeklendirme amacıyla kullanılıyor. Enerjinin adım üzerinden türevi sıfır alındığında denklem 3.4 ile gösterilen bir özdeğer problemi oluşturulabilir,

$$(H - \lambda S) \Delta x - g^T = 0 \quad (3.4)$$

ve λ değerleri güncellenen Hessian ($H - \lambda S$) özdeğerlerini pozitif yapacak şekilde seçilir. Adım güncellemesi için bir diğer yaklaşım ise güvenilir yarıçap görüntü yöntemidir (TRIM). Bu yöntemde atılan adım eğer güvenilir sınır içerisinde kalıyorsa NR adım hesaplaması yapılır, kalmıyorsa denklem 3.5 ile tanımlanan işlemle yeni adım belirlenir[39,41],

$$\Delta x^k = - \left[\frac{g_1^k}{(b_1^k - \lambda)} h_1^k + \sum_{i=2}^n \frac{g_i^k}{(b_i^k + \lambda)} h_i^k \right] \quad (3.5)$$

ve λ değerleri denklem 3.6'ya uyacak şekilde belirlenir,

$$\left[\Delta x^k(\lambda) \right]^2 - (\tau^k)^2 = 0 \quad (3.6)$$

3.1.3 Hartree-Fock Yöntemi

Kuadratik yaklaşımın her bir adımında enerji ve türevlerinin, doğru tanımlanmış bir Hamiltonyen ve dalga fonksiyonu ile hesaplanması gerekir. Bir sistemin elektronik enerjisi, sistemi oluşturan her bir parçacığın ayrı olarak hesaplanmış enerjisi ile ilişkilidir. Hartree 1928 yılında çok elektronlu bir sistemin Schrödinger denklemini çözmek için bir varsayımda bulundu; bu varsayıma göre her bir elektron kendisini çevreleyen diğer elektronların aralarındaki elektrostatik etkileşimlerden oluşan ortalama bir potansiyel altında hareket eder ve bu potansiyel enerji Schrödinger denklemine etkin potansiyel şeklinde eklenebilir. Ancak bu yöntemle belirlenen enerji kimyasal özellikleri belirlemek için yapılacak analizlerde iyi olmayan sonuçlar verir. Hartree varsayımındaki tutarsızlık iki elektron arasındaki değiş-tokuş etkileşimlerinin hesaba katılması ve dalga fonksiyonunun uygun şekilde tanımlanmasıyla çözülebilir. Hartree çarpımı ile toplam sistem dalga fonksiyonu her bir parçacığın dalga fonksiyonlarının çarpımı şeklinde

yazılabilir ve her bir elektron için alınacak dalga fonksiyonlarına orbitaller denir. Bu toplam dalga fonksiyonu Pauli dışarlama ilkesini karşılayacak şekilde antisimetrik olmalıdır ve spin etkisi ortonormal iki koordinat ile belirtilip dalga fonksiyonuna eklenmelidir. Denklem 3.7’de dalga fonksiyonu, denklem 3.8’de N elektronlu bir sistem için Hamiltonyen gösterilmiştir[40,42].

$$\Psi(r_1, r_2, r_3, \dots, r_n) = \psi_1 \psi_2 \psi_3 \dots \psi_N; \psi_1 = \phi_1 \alpha_1, \psi_2 = \phi_2(r_2) \beta(r_2) \quad 3.7$$

$$H = 2 \sum_{i=1}^{N/2} h_{ii} + \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{j=1}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) + \sum_A \sum_B Z_A Z_B R_{-AB1} \quad 3.8$$

Burada h_{ii} her bir orbitaldeki elektronların kinetik enerjisini ve çekirdek çekimini içeren enerji terimi, J_{ij} Coulomb integralini ve K_{ij} değiş-tokuş integralini, son terim ise çekirdekler arasındaki itici etkileşmeyi belirtir. Coulomb integrali, aynı orbitaldeki iki elektron arasındaki itici etkileşmeden oluşan potansiyel enerjiyi, değiş-tokuş integrali ise farklı orbitallerdeki iki elektron arasındaki itici etkileşmeden oluşan potansiyel enerjiyi belirler. Enerjiyi hesaplamak için bir sonraki adım orbital fonksiyonlarını tanımlamaktır. 1929 yılında Lennard-Jones, moleküler özfonksiyonları atomik özfonksiyonların lineer bir kombinasyonu şeklinde alınabileceğini varsaymıştır ve daha sonraları bu varsayımdan ortaya çıkan atomik orbital-moleküler orbitallerin lineer kombinasyonu (LCAO-MO) yaklaşımı oluşturulmuştur. Bu yaklaşıma göre her bir orbital denklem 3.9’da gösterildiği gibi bir orbital sabiti ve baz fonksiyonu çarpımlarının toplamı şeklinde alınabilir[40,42];

$$\phi_i(r_1) = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \chi_{\mu}(r_1) \quad (3.9)$$

K değeri arttıkça yaklaşımda alınacak sonuç daha iyi hale gelir. Baz fonksiyonlarından oluşan topluluğa baz seti denir, $C_{\mu i}$ katsayıları her bir baz fonksiyonunun orbital üzerinde ne kadar katkıda bulunduğunu gösterir ve en iyi katsayılar varyasyonel minimizasyon ile belirlenir. Ancak bu varyasyonel işlem için orbitaller ortonormal tutulmalıdır ve bu koşul Lagrange çarpanları yöntemiyle denklem 3.10’da gösterilen şekilde sağlanabilir[40].

$$L = E - \sum_i \sum_j \epsilon_{ij} (\langle \phi_i | \phi_j \rangle - \delta_{ij}) \quad (3.10)$$

Sınır koşulunu sağlayacak ve varyasyonu sıfır yapacak ϵ_{ij} değerleri belirlendiğinde son ifade denklem 3.11 ile gösterilen hali alır,

$$0 = \sum_i^{N/2} \langle \delta \phi_i | \hat{F} | \phi_i \rangle - \sum_i^{N/2} \sum_j^{N/2} \epsilon_{ij} (\langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle - \delta_{ij}) \quad (3.11)$$

Burada F , Fock operatörüne karşılık gelir ve bu denklem tüm orbital değişimlerinde geçerli olmalıdır. Minimum enerjide orbitaller için denklem 3.12 yazılabilir ve ϵ_i ifadeleri i-nci orbital için enerji değerlerine karşılık gelir[40,42].

$$\hat{F} \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad (3.12)$$

Enerjinin nasıl hesaplanacağı ve orbital dalga fonksiyonlarını tanımlayacak baz seti belirlendikten sonra molekül enerjisi iteratif olarak hesaplanabilir ve bu yöntem kendinden tutarlı alan (SCF) yöntemi denilir. Bu yöntemin ilk adımında başlangıç hesabında kullanılacak orbitaller seçilir ve bu seçim için en yaygın kullanılan yöntem genişletilmiş Hückel teorisidir. Orbitaller belirlendikten sonra Fock matrisi hesaplanır ve köşegenleştirilir. Denklem 3.12 çözülerek yeni orbitaller oluşturulur ve elektron yoğunluğu için belirlenen bir tolerans değeri ile karşılaştırılır. Eğer sonuç olumlu ise işlem tamamlanır, değilse hesaplanan orbitaller kullanılarak Fock matrisi yeniden hesaplanır ve süreç tolerans değerini karşılayacak bir değere yakınsayana kadar devam eder[40,42].

3.1.4 Baz Seti

Denklem 3.9 ile verilen orbital denkleminde kullanılabilecek çeşitli baz fonksiyonları mevcuttur. Slater türü baz fonksiyonları iki elektron etkileşmesini hesaplayan intergraller için eksponansiyel baz fonksiyonları kullanır ancak birçok modern hesaplama programı denklem 3.13 ile verilen Gaussyen türü baz fonksiyonları ile hesaplama yürütür ve bu fonksiyonlar için analitik çözüm sağlanır.

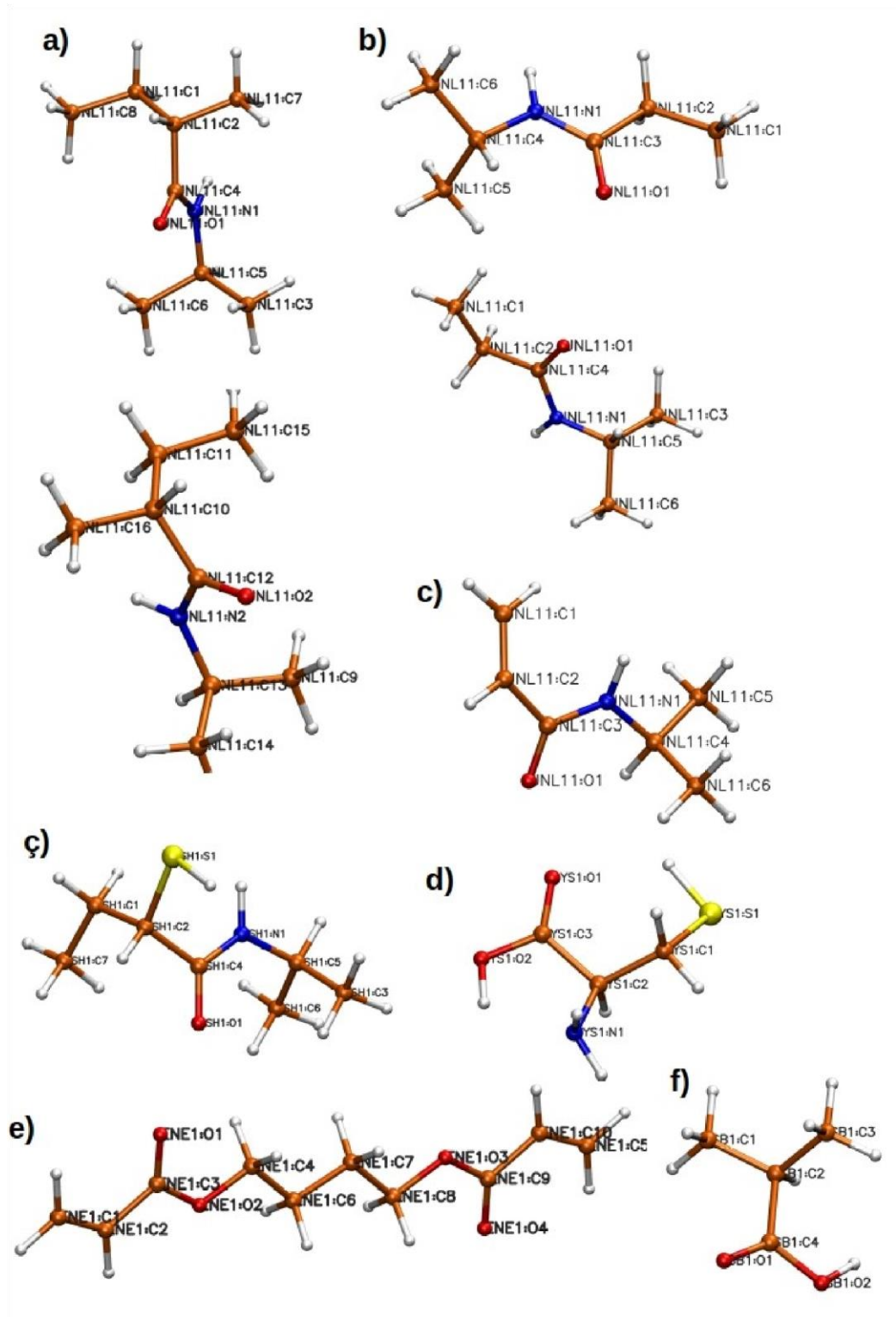
$$\chi_n = \sum_i^x a_i \exp[-\beta_i r_{1A}^2] \quad 3.13$$

Bu çalışmada kullanılan Pople türü polarize bölünmüş valans 6-31G* baz fonksiyonu, hesaplama sürecinde valans olmayan elektronları altı Gaussyen fonksiyonu ile, her bir valans elektronunu ise üç ayrı baz fonksiyonu kullanır.

3.1.5 Modellenen Moleküllerin Optimizasyonu

PNIPAM-CYS sistemini deneysel üretimine benzer olacak şekilde oluşturabilmek için dört farklı molekül kullanıldı ve her bir molekül Avogadro programı ile oluşturuldu[43].

Bu moleküller sırasıyla, PNIPAM polimerinin taktisite etkisini oluşturabilmek için iki farklı yönelimdeki IPAM monomerleri, CH grubuna sülfür atomu bağlanmış bir IPAM monomeri, izobütrik asit (ISB) ve 1,4 Bütanediol diakrilat (ENE) molekülleridir. Ancak IPAM monomerinin atomik yüklerini doğru belirleyebilmek için üç farklı monomer modeli oluşturuldu, bunlar sırasıyla X-IPAM-X, H-IPAM-H ve CH₃-IPAM-CH₃ yapılarıdır ve ilk model monomerin omurga kısmında herhangi bir atomun bağlanmadığı halini, ikinci model IPAM monomeri uçlarına H atomu bağlanmış durumu ve son model IPAM monomeri uçlarına metil molekülleri bağlanmış duruma karşılık gelir. Böylece IPAM monomerini doğru bir şekilde tanımlayabilmek için toplam altı farklı model kuruldu. Tüm moleküller GAMESS-US programı[44] kullanılarak optimize edilmiştir. Programın ön tanımlı optimizasyon yönteminde iteratif olarak kuadratik yaklaşım ile enerji hesaplanır ve tüm hesaplamalarda tolerans değeri 5.0E-6 olarak alınmıştır. Hesaplanan gradyen ve gradyen karekök ortalamasının üçte biri bu değerin altında oluncaya kadar hesaplama süreci devam eder. Her bir adım NR yöntemiyle devam etmiştir ve güvenilir yarıçap ön tanımlı olarak en düşük 0.05 Bohr en yüksek 0.5 Bohr şeklinde alınmıştır. Eğer atılan adım bu tanımlı bölgenin dışına çıkıyorsa TRIM yöntemine geçilerek işlem devam eder. Her bir adımda enerji hesaplaması Hartree-Fock SCF yöntemi ile iteratif olarak hesaplanmıştır ve orbital fonksiyonlarını tanımlamak için 6-31G* baz seti kullanılmıştır. Şekil 3.1 ile hesaplama sonrası moleküllerin üç boyutlu çizimi ve her atomun etiketlendiği isimler gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Optimize edilen moleküllerin üç boyutlu temsili; a) IPAM-1, b) IPAM-2, c) IPAM-3, ç) IPAM-SH, d) L-CYS, e) ENE, f) ISB

3.2 Enerji Hesaplamaları

Optimizasyon işleminin doğruluğunu anlamak için enerjinin ikinci türevinin işaretine bakmak her zaman yeterli olmayabilir. Hessian matrisini köşegen haline getiren L matrisinin $\{l_i\}$ elemanlarına normal koordinatlar denir ve bu koordinatlar titreşimin normal modları ile ilişkilidir. Lineer olmayan bir molekül 3N-6 tane titreşim moduna sahiptir ve bu nokta PES üzerinde bir minimuma karşılık gelir[40].

Bir sonraki adımda, atomik yükleri belirleyebilmek için kullanılacak dalga fonksiyonları, ikinci mertebeden Moller-Plesset pertürbasyon teorisi (MP2) ile elde edilmiştir. Bu yöntemin seçilme sebebi, HF yöntemi çoğunlukla enerji değişimlerini belirlemede etkili değildir ve bu durumun sebebi kullanılan moleküler orbital yaklaşımıdır. Bu yaklaşım ile korelasyon enerjisi olarak adlandırılan bir enerji farkı ortaya çıkar. HF yönteminde oluşan bu farklılık pertürbasyon teorisi kullanılarak giderilebilir. Pertürbasyon teorisi, Schrödinger denkleminde kullanılan Hamiltonyen operatörünü efektif Hamiltonyene dönüştürür. Bu amaçla Hilbert uzayı, P model uzay ve Q ortogonal uzay olmak üzere iki parçaya bölünür. Bu iki uzaya karşılık gelen operatörler ile efektif Hamiltonyen kurulur. Moller ve Plesset, P uzayını tanımlamak için HF dalga fonksiyonlarını, Q uzayını tanımlamak için ise uyarılmış elektronların bulunduğu dolu spin orbitallerinden sanal orbitallere kadar değişebilen ve HF orbital fonksiyonları ile ortogonal olan Φ_s orbitallerini kullanır. Yaptıkları işlem sonrası, sıfıncı mertebeden enerji teriminin Fock matrisi ile elde edilen enerji değerine, birinci mertebeden enerji düzeltmesinin HF enerjisine karşılık geldiğini görmüşlerdir. İkinci mertebeden enerji hesaplamasında kullanılan denklemler 3.14 ile verilmiştir. Tüm enerji hesaplamaları GAMESS-US programı ile yürütülmüştür[45,46].

$$\lambda^{[2]}: (H_0 - E^{[0]})\psi^{[2]} = (e^{[1]} - V)\psi^{[0]} + E^{[2]}\psi^{[0]} \quad (3.14a)$$

$$E^{[2]} = \langle \psi^{[0]} | V - E^{[0]} | \psi^{[1]} \rangle = \langle \psi^{[0]} | V | \psi^{[1]} \rangle \quad (3.14b)$$

$$\psi^{[1]} = \sum_s a_s \phi_s; H_0 \phi_s = E_s \phi_s \quad (3.14c)$$

$$E^{[2]} = - \sum_s \frac{|\langle \psi^{[0]} | V | \phi_s \rangle|^2}{E^{[0]} - E_s} \quad (3.14d)$$

Son denklemde kullanılan V ifadesine Moller-Plesset pertürbasyon operatörü denir. Yapılan enerji hesaplamalarında elde edilen değerler tablo 3.1 ile verilmiştir. Atomik yük hesaplaması için en düşük enerjiye denk gelen modeller kullanılmıştır.

Tablo 3.1 Kullanılan moleküller için enerji hesaplamaları (Hartree)

NIPAM Model 1.1	-364.0040	NIPAM Model 1.2	-364.0035
NIPAM Model 2.1	-365.2127	NIPAM Model 2.2	-365.2128
NIPAM Model 3.1	-443.5404	NIPAM Model 3.2	-443.5637
ENE	-688.1870	ISB	-306.7179
L-CYS	-720.3621	CH3-NIPAM-SH	-802.0011

3.3 Atomik Yüklerin Hesaplanması

Katıların, sıvıların veya çözeltilerin fiziksel özelliklerini moleküler dinamik yöntemiyle belirlemek için doğru tanımlanmış atomik yüklerin belirlenmesi kritik bir öneme sahiptir. Elektrostatik potansiyel yönteminde (ESP), atomik yükleri hesaplanacak molekül etrafına belli mesafelerde yerleşecek katmanlar oluşturulur ve bu katmanlar üzerine her bir atomun kısmi yükünü belirlemek için kullanılacak ağ noktaları düzgünce yerleştirilir. Merz-Kollman (MK) yönteminde ağ noktaları, her bir atomun van der Waals (vdW) yarıçapının sırasıyla 1.4, 1.6, 1.8 ve 2.0 Angström uzaklıklarında oluşturulacak katmanlar üzerine dağıtılır. Eğer bir ağ noktası incelenen atomun vdW yarıçapının 1.4 Angström katından daha küçük ise, bu noktalar hesaplama dahil edilmez. Ancak elektrostatik potansiyel yöntemiyle belirlenen atomik yükler esnek moleküller için uygun sonuçlar vermez. Bu durumun ilk sebebi, esnek moleküllerin birden çok üç boyutlu yönelimde bulunmasıdır ve ESP yöntemiyle hesaplanan yükler belirli bir yapı için elde edilir ve molekülün dinamik davranışı MD hesaplamalarında yanlış sonuçlar oluşturabilir. İkinci sebep, hesaplanan yükler her zaman kimyasal karşılıklarına denk gelmeyebilir, örneğin metil molekülündeki hidrojen atomlarının atomik yükleri eşit olmalıdır ancak ESP hesaplaması bu sınırlamayı oluşturamaz. Üçüncü sebep, molekül etrafına yerleştirilen ağ

noktaları, molekülün iç kısımlarında kalan sp^3 hibritleşmesine sahip ve çok atomla bağlı bulunan atomlar için doğru yük değerlerini hesaplayamaz. Bu eksiklikleri gidermek için Kollman ve araştırma grubu, hidrojen harici atomların yüklerini hesaplarken bir ceza fonksiyonu kullanır ve geliştirdikleri yöntem Sınırlanmış Elektrostatik Potansiyel yöntemi (RESP) olarak isimlendirilir. Denklem 3.15 de hesaplamada kullanılan ceza fonksiyonu ve yük hesaplamasında kullanılacak eşitlik verilmiştir[47,48].

$$\chi^2 = \chi_{ESP}^2 + \chi_{ceza}^2; \chi_{ceza}^2 = a \sum_j \left(\left(q_j^2 b^2 \right)^{1/2} - b \right) \quad (3.15)$$

Bu denklemde χ_{ESP} enerji hesaplaması yapılmış molekül için kullanılan dalga fonksiyonları ile elde edilmiş elektrostatik potansiyeli, χ_{ceza} ceza fonksiyonunu, a ve b parametreleri ise sıkılık ve sınırlama gücü olarak adlandırılan parametrelerdir. Denklem 3.15 her bir atomik yük için minimize edildiğinde, denklem 3.16 ile gösterilen şekilde matris formunda yazılabilir[48];

$$Aq = B; A_{jk} = \sum_i \frac{1}{r_{ij}r_{ik}}, A_{jj} = \sum_i \frac{1}{r_{ij}^2} + \frac{\left(\partial \chi_{ceza}^2 \right)}{\partial q_j}, B_j = \sum_i \frac{V_i}{r_{ij}} + q_{0j} \frac{\left(\partial \chi_{ceza}^2 \right)}{\left(\partial q_j \right)} \quad (3.16)$$

Hesaplama için iteratif bir yöntem izlenir ve başlangıç yükleri seti sıfır alınır. Bölüm 2.1.4'te optimize edilen her molekül için atomik yükler Multiwfn programı ile RESP yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Süreç iki adımdan oluşur, ilk adımda a parametresi zayıf bir sınırlama oluşturmak için 0.0005 değerinde alınır, böylece polar atomların da ESP hesaplamasında en doğru yükleri almaları sağlanır. İkinci adımda a değeri 0.001 alınır ve güçlü sınırlamaya geçilir. Bu adım sadece sp^3 hibritleşmesine sahip atomlar için kullanılır ve diğer atomlar için ilk adımda hesaplanan yükler sabit kalır. Ayrıca $-CH_3$, $=CH_2$ ve $-CH_2$ grupları hidrojenleri için eşdeğer yük kısıtlaması alınır. Tablo 3.2 ile hesaplanan tüm atomik yükler, şekil 3.1 ile etiketlenen her bir atom ismi için verilmiştir[47,48].

Tablo 3.2 RESP hesaplamasında elde edilen atomik yük değerleri (e cinsinden)

IPAM Monomerleri				
	Model 1	Model 2	Model 3	CH ₃ -IPAM-SH
C1	-0.26738677	-0.2042463063	-0.0703716854	0.2007996677
H1,2	0.15548196	0.0868509279	0.0398744189	0.0293645652
C2	-0.36615466	-0.0067010817	0.0738396229	-0.2370310458
H3	0.18843294	0.0262937606	0.0646352940	0.1390838309
C3	0.90523227	0.7992576581	0.8605409064	0.8593731906
O	-0.65072361	-0.6264449936	-0.6864180359	-0.6552847201
N	-0.79695185	-0.8902483278	-0.08513732735	-0.7606530850
HN	0.36666502	0.3632424695	0.3790403626	0.3202314406
C4	0.52465574	0.6972679564	0.5399820720	0.5767972177

Tablo 3.2 RESP hesaplamasında elde edilen atomik yük değerlerie cinsinden)
(devamı)

H4	0.03641047	-0.0157196920	-0.0806334451	-0.0745960136
C5,6	-0.49345538	-0.5424873100	-0.4090668354	-0.3640290678
Hmetil	0.12262782	0.1280952202	0.0848572716	0.0866261000
S	-	-	-	-0.3701747550
ISB Molekülü				
C1	0.1307881129	C4	0.7029383124	
H1	-0.0206700551	O1	-0.5306162228	
C2,3	-0.2403785281	O2	-0.6244029614	
Hmetil	0.0690132952	H2	0.4162713001	
ENE Molekülü				
C1,2	-0.2303103555	H1-H4	0.1722192048	
C3,4	-0.1351666188	H5,6	0.2019371221	
C5,6	1.0464481073	O3,4	-0.6135032445	
C7,8	0.4351986442	H7-H10	0.0505375330	

C9,10	-0.4480957094	H11- H14	-0.02222286089
O1,2	-0.6574161410		

Tablo 3.2 RESP hesaplamasında elde edilen atomik yük değerleri (e cinsinden)
(devamı)

L-CYS Molekülü			
S1	-0.324458	O2	-0.551439
N1	-0.998073	H1	-0.051607
C1	-0.398991	H2,3	0.161796
C2	0.659889	H4,5	0.362244
C3	0.580192	H6	0.213357
O1	-0.528944		

4.1 Moleküler Dinamik Algoritması

N parçacıktan oluşan bir sistem için her bir parçacığın konum ve momentumlarından oluşan 6N koordinatlı bir faz uzayı tanımlanabilir. Bu faz uzayı sistemin tüm olası durumlarını içerir ve yörüngeler birbirleriyle çakışmazlar. Ancak her hangi bir fiziksel büyüklüğün ortalama değerini faz uzayı yörüngelerinden hesaplamak için ihtiyaçtan çok daha fazla faz uzayı noktası bulunur. Bu noktaların bazıları vdW etkileşimi için olabileceğinden daha yakın mesafelerde bulunan parçacıkların durumunu veya neredeyse sıfır olasılığa sahip yüksek enerjili durumları içerebilir. Bundan dolayı hesaplama için faz uzayındaki belli noktaların seçilmesi gerekir. Bir faz uzayı yörüngesini tanımlayacak konum ve ilişkili momentumların aralarındaki ilişkiler denklem 4.1 ile verilmiştir[49].

$$q(t_2) = q(t_1) + \int_{t_1}^{t_2} \frac{p(t)}{m} dt; p(t_2) = p(t_1) + m \int_{t_1}^{t_2} a(t) dt \quad (4.1)$$

Ancak bu eşitlikler için çok parçacık içeren sistemlerde zamana bağlı analitik çözümleri yoktur. Euler yöntemi ile bu eşitlikler için yaklaşık çözümler elde edilebilir ve denklem 4.2’de gösterilmiştir.

$$q(t+\Delta t) = q(t) + \frac{p(t)}{m} \Delta t; p(t+\Delta t) = p(t) + m \tilde{a}(t) \Delta t \quad (4.2)$$

Euler yaklaşımı basit olsa da hesaplama adımları açısından kararlı değildir ve daha gelişmiş algoritmalar kullanılabilir. Bu çalışmada simülasyonlar için kullanılan AMBER ve GROMACS programlarının moleküler dinamik hesaplamasında kullandığı algoritma “leap-frog” integrasyonu olarak adlandırılır, hız ve konum için kullanılan eşitlikler denklem 4.3’de verilmiştir[50,51].

$$q(t+\Delta t) = q(t) + v\left(t + \frac{1}{2} \Delta t\right) \Delta t; v\left(t + \frac{1}{2} \Delta t\right) = v\left(t - \frac{1}{2} \Delta t\right) + \frac{F(t)}{m} \Delta t \quad (4.3)$$

4.2 Kuvvet Alanı

Moleküler dinamik yöntemiyle N parçacıktan oluşan bir sistem için faz uzayı yörüngeleri Newton hareket denklemleri kullanılarak oluşturulur. Ancak bu hareket denklemleri lineer olmayan diferansiyel denkleme karşılık geldiğinden analitik çözümü yoktur ve denklem 4.3 ile verilen leap-frog algoritması kullanılarak nümerik çözümler aranır. Hesaplamaya başlamak için her bir parçacığın konum ve hızı, parçacıklar arası etkileşimleri tanımlayacak bir kuvvet alanı ve sistem için sınır koşulları belirlenmelidir. Başlangıç konumları, sistemdeki atomların kartezyen uzaydaki konumlarını gösteren bir dosya ile, başlangıç hızları ise incelenen sıcaklık için Maxwell dağılımı ile rastgele atanır[49].

Bir kuvvet alanı, sistemin enerjisini parçacıkların konumlarına göre hesaplamak için kullanılacak parametreleri ve fonksiyonelleri içeren veri topluluğudur. Bir kuvvet alanının temel amacı, klasik terimler kullanarak kuantum mekaniksel etkileri hesaplayabilmektir. Hesaplamalarda moleküller atom toplulukları olarak tanımlanır ve her atom kısmi yüke sahip kendi van der Waals yarıçapı ile oluşturulan küreler olarak alınır. Bir kuvvet alanı için genel enerji ifadesi denklem 4.4 ile verilmiştir[49,52].

$$E = E_{bağ} + E_{açı} + E_{burulma} + E_{bağlı olmayan} \quad (4.4)$$

Denklemin sağ tarafındaki ifadelerin açık halleri 4.5 denklemlerinde gösterilmiştir.

$$E_{bağ} = \sum_{bağlar} k_r [r - r_{denge}]^2 \quad (4.5a)$$

$$E_{açı} = \sum_{açılar} k_\theta [\theta - \theta_{denge}]^2 \quad (4.5b)$$

$$E_{dihedral} = \sum_i \frac{f_n^i}{2} [1 + \cos(n\phi_i + \delta_{i,n})] \quad (4.5c)$$

$$E_{bağlı olmayan} = \sum_{i,a} \sum_{j,b} \left[q_i q_j \frac{1}{r_{ij}} + \left(\frac{A_{ij}^{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}^6}{r_{ij}^6} \right) \right] f_{ij} \quad (4.5d)$$

Kuvvet alanı denklemlerinde kullanılan denge değerleri ve yay sabitleri, kuantum kimyasal hesaplamalardan, yarı deneysel yöntemlerden veya X-ışını saçılımı, Raman spektroskopisi gibi deneysel verilerden elde edilir. Bağ esnemesi ile ilişkili potansiyel enerji bir çok kuvvet alanında basit harmonik salınıcı ile tanımlanır. Bu yaklaşım bağ uzaması denge mesafesinden %10 daha düşük olduğu müddetçe yeterlidir. Kullanılan

potansiyel enerji yaklaşımından dolayı bağlarda kopma görülmez ve bu sebeple kimyasal süreçler için hesaplama yapılamaz. Hesaplama tutarlılığını arttırmak için ilave fonksiyoneller kullanılabilir ancak hesaplama süresinde ciddi artışlar meydana gelir. Üç atom arasında oluşan bağ açısı terimi için de harmonik salıncı denklemleri kullanılır ve bağ esnemesi terimi ile benzer özelliktedir. ABCD atom grubu için burulma potansiyel enerjisi terimi dihedral açısı ile tanımlanır. Dihedral açısı AB ve CD bağ vektörleri arasında olan ve BC bağını ortadan kesen düzlem üzerinde oluşturdukları izdüşümler arasında kalan açıdır. Bu açı periyodik olduğundan ilişkili potansiyel enerji terimi de periyodiktir. Bu terim makromolekülün doğru yapısal değişimlerine ve bağlar etrafındaki burulmalardan sorumludur. Burulma enerjisinde bulunan f_n terimleri Fourier serisi katsayılarını, δ terimleri faz açılarını ve ϕ_i terimleri dihedral açılara karşılık gelir. Bağlı olmayan parçacıklar arasındaki etkileşimleri tanımlayan son terim Lennard-Jones (LJ) potansiyelini ve Coulomb etkileşmesine karşılık gelir. Elektron hareketliliğinden dolayı iki atom eş zamanlı olarak elektrik moment oluştururlar ve bu momentlerin yönelimi atomlar arasında dispersiyon olarak isimlendirilen çekici bir kuvvet oluşturur. Ancak iki atom birbirlerine yaklaşmaya devam ettikçe, atomları çevreleyen elektron yoğunlukları birbirlerini örtmeye başlar ve Pauli değiş-tokuş etkileşmesi sonucu atomlar arasında itici bir kuvvet oluşur. LJ potansiyeli bu iki etkileşmeyi içerir ve kuvvet alanları A_{ij} ve B_{ij} terimlerini atomlar için tanımlar ve belli kurallar altında bu terimleri çiftler. Kuvvet alanları genel olarak atomlar arasındaki yük etkileşmesini, atomların kısmi yükleri için klasik Coulomb etkileşmesi ile tanımlar ve kullanılan yükler hesaplama boyunca kalıcıdır. Molekül içi atomlar arasındaki LJ ve Coulomb etkileşimleri, atomlar arası mesafe 3 bağdan fazla olduğunda hesaplanır[49,52].

Kuvvet alanları bazı durumlar için ek terimlere sahip olabilir. Improper açısı, düzlemsellikten sapmaya karşılık gelen açıdır ve düzlemselliğe sahip olan karbonil grubu veya aromatik halkalar gibi sp^2 hibritleşmesine sahip gruplar için ayrı bir terim ile ifade edilmelidir. Normal burulma terimi düzlemselliği korumak için yeterli değildir, denklem 4.6 ile verilen ilave terim ile düzlemden dışarıya doğru olan hareketlerde oluşacak ilave enerji tanımlanır[52].

$$E_{improper} = \sum_{imp} \frac{k_{imp}}{2} (\omega - \omega_0^2) \quad (4.6)$$

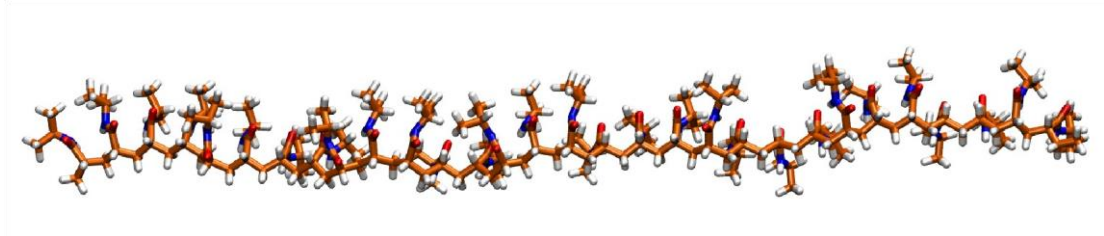
Denklemden ω terimi improper açısını tanımlar. Hidrojen bağı için denklem 4.7 ile verilen, LJ potansiyeline benzer bir potansiyel enerji terimi kullanılır.

$$E_{HB} = \left(\frac{A}{r_{AD}^{12}} - \frac{B}{r_{AD}^{10}} \right) \left(\cos^2 \theta_{AHD} \right) \quad (4.7)$$

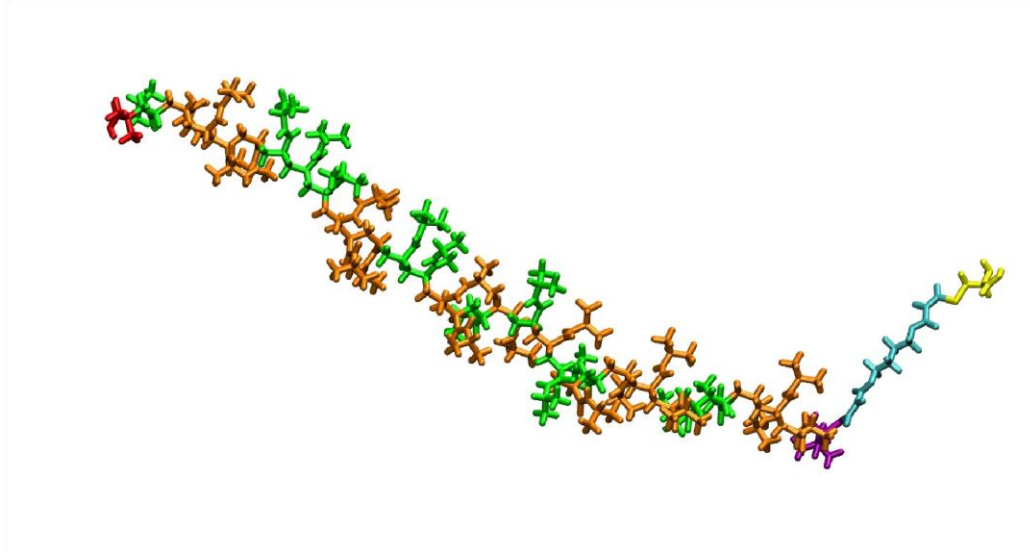
Denklemden kullanılan r_{AD} donör-akseptör arasındaki mesafeyi, θ_{AHD} açısı ise donör-hidrojen-akseptör arasındaki açıyı tanımlar[52]. Simülasyona başlayabilmek için sistem koordinatlarını içeren koordinat dosyası ile birlikte sistem içerisindeki her atomun kuvvet alanlarından alınmış parametrelerini içeren bir topoloji dosyası oluşturulmalıdır. Topoloji dosyası oluşturulduktan sonra simülasyonun her bir adımında bu parametreler ile ilişkili atomlar ve atom grupları için enerji ve ilişkili fiziksel büyüklükler hesaplanabilir.

4.3 Simülasyon Sistemlerinin Kurulması

Optimize edilen ve atomik yükleri hesaplanan tüm moleküller için başlangıç topolojileri ve kütüphane dosyaları AmberTools programları kullanılarak hazırlanmıştır. 20, ve 30 mer uzunluklarında olan PNIPAM homopolimerleri ve PNIPAM-CYS yapısı LeAP modülü ile kurulmuştur[50]. GROMACS simülasyonları için topolojiler MKTOP programı kullanılarak hazırlanmıştır[53]. Açık su simülasyonları için sistemler GROMACS alt programları ile hazırlanmıştır. 20 mer uzunluğundaki homopolimerler, üç farklı NIPAM monomer modelinin davranışını incelemek için kurulmuştur. Sistemlerin üç boyutlu görselleri şekil 4.1 ve şekil 4.2 ile verilmiştir.



Şekil 4.1 30 mer uzunluklu homopolimerin üç boyutlu görseli



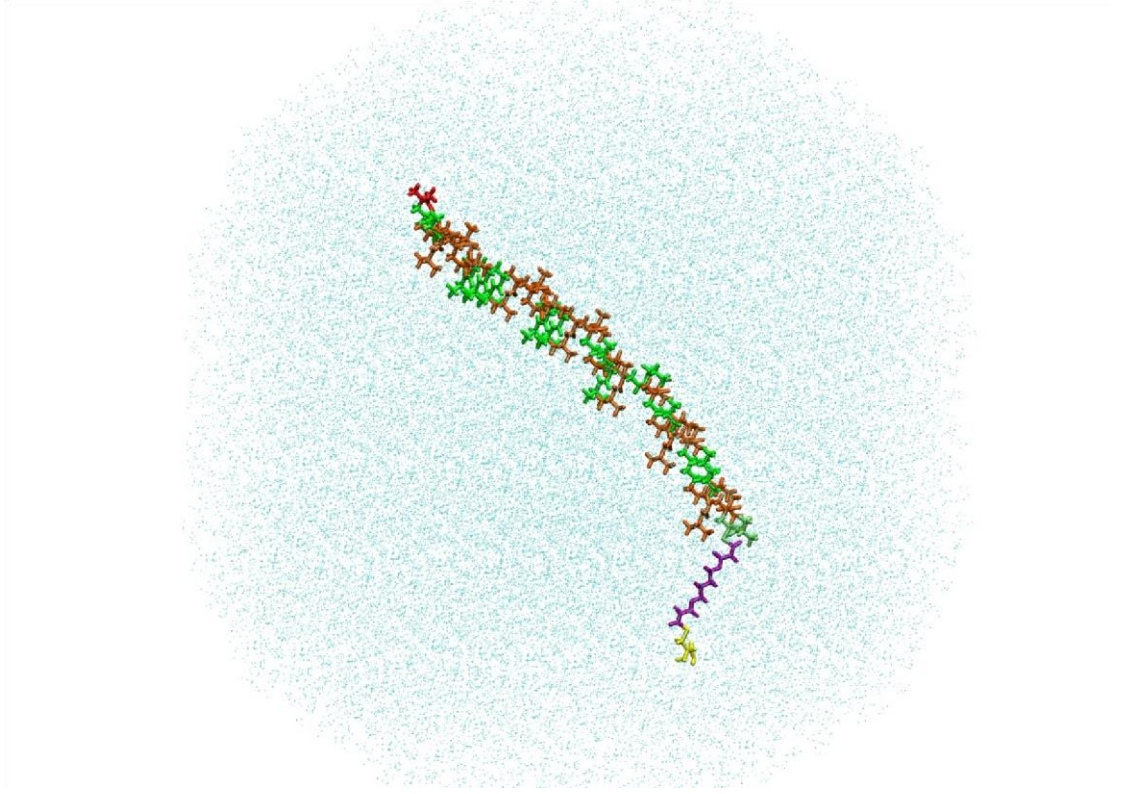
Şekil 4.2 30 mer uzunluklu PNIPAM-CYS yapısının üç boyutlu görseli

4.4 Su Modelleri

Biyokimyasal süreçler, gerçekleştikleri ortama oldukça bağımlıdır ve bu ortam genel olarak su ve/veya hareketli iyonlar içerirler. Moleküler dinamik ve benzeri hesaplama yöntemlerindeki başarı, su ortamını doğru olarak tanımlamak ile mümkün olur. Su moleküllerinin doğrudan tanımlanması açık su modelleri olarak isimlendirilir ve bu çalışmada TIP4P su modeli kullanılmıştır, su molekülleri arasındaki potansiyel fonksiyona denklem 4.8 ile verilmiştir[54]. Modelde, oksijen atomu üzerindeki yük HOH açısı üzerinde ve oksijen atomundan 0.15 nm uzakta tanımlanan bir M noktasında bulunur, ayrıca LennardJones potansiyeli sadece oksijen atomları için hesaplanır. Hidrojen atomları için kullanılan atomik yük 0.52, negatif yük ise -1.04 olarak alınır.

$$E_{su} = \sum_i^m \sum_j^n \frac{(q_i q_j)}{r_{ij}} e^2 + \frac{A}{r_{oo}^{12}} - \frac{C}{r_{oo}^{12}} \quad (4.8)$$

20 mer uzunluğundaki homopolimerler kenar uzunluğu 7.2 Angström olan kübik kutu içerisinde ~12000 TIP4P su molekülü ile çözünmüştür. 30 mer uzunluğundaki PNIPAM-CYS kopolimer sistemi oktahedral kutu içerisinde çözünmüştür ve sistemde ~ 22000 su molekülü bulunmaktadır. Şekil 4.3 ile 30 mer için oluşturulan sistemin görseli verilmiştir.



Şekil 4.3 PNIPAM-CYS yapısının TIP4P su molekülleri içerisinde çözünmüş olarak bulunduğu sistem

Su etkisini modellemek için bir başka yöntem ise genelleştirilmiş Born yüzey alanı (GBSA) yöntemidir ve bu yöntemde su molekülleri doğrudan kullanılmaz, incelenecek molekülün, suyun dielektrik katsayısına sahip sürekli bir ortam içerisinde olduğu varsayılır ve termodinamik etkiler çözünme serbest enerjisi ile tanımlanır. Bu yöntem, sistemde su molekülü tanımlanmadığından ve viskozite etkisi oluşmayacağından dolayı incelenen molekülü daha hızlı dengeye getirir ve yapısal değişimler daha kolay gözlemlenebilir. Ancak bu yöntem sınırlı bir sıcaklık aralığı için kullanılabilir ve sadece termodinamik denge altındaki sistemler incelenebilir. AMBER programında kullanılan toplam çözünme serbest enerjisi ifadesi denklem 4.9 ile verilmiştir[50,55].

$$\Delta G_{\text{çözünme}} = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\epsilon_{\text{dış}}} \right) \sum_{ij} q_i q_j \frac{1}{f^{GB}} \quad (4.9)$$

Denklemden kullanılan f^{GB} terimi düzeltme fonksiyonu olarak isimlendirilir ve denklem 4.10 ile hesaplanır.

$$f^{GB}(r_{ij}) = \left[r_{ij}^2 + R_i R_j \exp\left(-r_{ij}^2 / 4 R_i R_j\right) \right]^{1/2} \quad (4.10)$$

Bu yöntemde molekül içerisindeki her atom merkezinde q_i yükü olan ve R_i etkin Born yarıçapı olarak isimlendirilen bir yarıçapla oluşturulmuş bir küre içerisinde bulunur. Bu kürenin iç kısmında dielektrik sabiti 1, küre dışında dielektrik sabiti ise $\epsilon_{\text{dış}}$ ile tanımlanır. Bir molekülün etkin Born yarıçapı, o atomun molekül içerisinde ne kadar gömülü olduğunu yansıtır[50,55].

4.5 Periyodik Sınır Koşulları

Gerçek bir makroskopik sistemde yüzey etkileri incelenen sistem üzerinde etkilidir. Ancak simülasyonda incelenen sistem oldukça küçük olduğundan yüzey etkileri, hesaplanacak büyüklükler üzerinde baskın olabilir. Bu etkiden kurtulmak için periyodik sınır koşulları (PBC) yöntemi kullanılır. Bu yöntemde modellenen sistemin bulunduğu kutu bir birim hücre olarak alınır ve bu hücre merkezde olmak üzere her yüzeye aynı sistemin görüntüleri yerleştirilir. Eğer bir molekül merkez kutunun sol yüzeyinden çıkarsa bu eylem tüm kutularda gerçekleşir ve molekül merkez kutunun sağ yüzeyinden sisteme tekrar girer. Periyodiklikten dolayı oluşacak etkileşimler, bir kesilim mesafesi değeri tanımlanarak önlenebilir, bu değerden yüksek mesafelerde etkileşim enerjisi sıfır alınır. Bu yöntem ile hiçbir molekül vakumda kalmaz ve yüzey etkileri ihmal edilebilir. Yöntemin düzgün çalışabilmesi için kesilim mesafesinin kutu kenarı uzunluğundan küçük alınması gerekir, aksi halde bazı atomlar arasındaki etkileşimler iki kere hesaplanabilir[40,49].

4.6 Ewald Toplamı Yöntemi

Parçacıklar için Ewald toplamı yöntemi (PME), periyodik sistemlerde uzun mesafeli etkileşimleri hesaplamak için Ewald toplamı kullanan bir algoritmadır. İncelenecek sistemin bulunduğu kutu için Fourier uzayında tanımlanabilecek bir karşıt kutu oluşturulabilir. Sistem içerisindeki yükler Coulomb yasasına uyacak şekilde hem kendi sistemindeki parçacıklar ile hem de görüntü kutulardaki parçacıklar ile etkileşebilir. Ewald kendi çalışmasında, bu sistemin elektrostatik enerji toplamını iki yakınsak seriye böler, ilk toplam kartezyen uzayda hesaplanır ve kısa mesafeli etkileşimleri tanımlar, ikinci toplam ise Fourier uzayında hesaplanır ve uzun mesafeli etkileşimleri tanımlar. Yöntemin çalışması için sistem nötr olmalıdır ve periyodik sınır koşulları kullanılmalıdır, ayrıca belirli bir kesilim mesafesi sonrasındaki etkileşimler ihmal edilir[56].

4.7 Koordinat Sınırlaması

Nümerik hesaplamalardaki kararlılığı düşürmeden hesaplama süresini kısaltmanın bir yolu, yüksek frekansa sahip serbestlik derecelerini sistemden çıkarmaktır. Ağır atom-hidrojen atomu arasındaki bağ sabit bir uzunlukta tutularak hesaplanacak hareket ağır atomlar arasındaki titreşimlere indirgenir ve hesaplama süresi birkaç kat daha hızlanır. SHAKE ve LINCS algoritmaları, belirlenen atomlar için koordinat setlerini, tanımlı sınırlanmış koordinatlara dönüştürür[40,49].

4.8 Sistem Enerjilerinin Minimizasyonu

Simülasyonlara başlamadan önce oluşturulan polimer sistemlerinin en düşük enerjiye sahip olduğu nokta civarında minimize edilerek atom konumlarının düzeltilmesi gerekir, aksi halde olması gerektiğinden daha yakın bir şekilde hizalanmış atomlar için enerji hesaplamaları yanlış sonuçlar verebilir. Bunun için, ikinci bölümde anlatılan moleküllerin geometri optimizasyonuna benzer şekilde simülasyon sistemleri minimize edilir. Her sistem, kullandığı kuvvet alanına ve simülasyon programına göre minimize edilmelidir. Bu çalışmada kullanılan tüm sistemler “steepest descent” yöntemiyle minimize edilmiştir. AMBER programında, toplam 10000 simülasyon adımı için iki aşamalı minimizasyon yürütülmüştür. İlk aşamada polimerik sistemlerin hareketi 20 kcal/mol.nm sınırlayıcı kuvvet kullanılarak kısıtlanmıştır, ikinci aşamada bu sınır kaldırılmıştır. GROMACS programında literatürdeki örneklere benzer şekilde, iki aşamalı minimizasyon yürütülmüştür, ilk aşamada tüm sistem için 100 kcal/ mol.nm sınırlayıcı kuvvet kullanılmıştır, ikinci aşamada bu kuvvet 10 kcal/ mol.nm düşürülmüştür. Steepest descent, Newton-Raphson yöntemine benzer şekilde, incelenen fonksiyonun gradyenini kullanarak araştırma yönünü belirleyen iteratif bir hesaplama yöntemidir ve bu yöntemde bir sonraki adımı hesaplamak için kullanılan eşitlik denklem 4.11 ile verilmiştir[57].

$$x_{n+1}=x_n+\left[F_n/\max(|F_n|)\right]h_n \quad 4.11$$

Denklemden h_n en yüksek yerdeğiştirmedir ve başlangıç değeri 0.01 nm alınır, F_n terimi ise E_n potansiyel enerjisinin gradyenine karşılık gelir. Hesaplanan yeni konumlar için potansiyel enerji yeniden hesaplanır, eğer $E_{n+1} < E_n$ ise $h_{n+1}=1.2h_n$ olarak, tam tersi durumda ise $h_{n+1}=0.2h_n$ olarak hesaplanır[51].

4.9 Sıcaklık ve Basınç Kontrolü

Genel olarak moleküler dinamik simülasyonları, deneysel veriler ile örtüşecek sonuçlar elde etmek için kanonik (NVT) ve eşbasınç-sıcaklık (NPT) toplulukları altında

yürütülür. Simülasyonlardaki basınç, sıcaklık, hacim benzeri gözlenebilirlerin alacağı değerler, tanımlanan makroskopik değerler etrafında salınım yaparlar. Hafif sınırlayıcı koşullar ile bu gözlenebilirlerin belli bir zaman aralığındaki ortalama değerleri makroskopik değerler ile aynı olur. Simülasyonlarda sıcaklık ve basınç kontrolü termostat ve barostat algoritmaları ile sağlanır. Sıcaklığın kinetik enerji ile ilişkisi denklem 4.12 ile verilmiştir.

$$K = \langle \kappa \rangle = \frac{1}{2} k_B N_{df} T \quad (4.12)$$

Denklemden K iç kinetik enerjiye, k anlık kinetik enerjiye, N_{df} ise iç serbestlik derecesine karşılık gelir ve N parçacıklı bir sistem için $N_{df} = 3N - N_c - N_r$ ile hesaplanır, N_c sistemdeki sınırlamalar, N_r ise periyodik sınır koşulları kullanılıyorsa 3, hesaplama vakumda yürütülüyorsa 6 alınır. Sıcaklık kontrolü algoritmasında sistem hayali bir ısı banyosu ile temastadır. Her bir simülasyon adımındaki sıcaklık atomik hızlar ile ilişkili olacağından, sıcaklığı sabit tutabilmek için hızların değişim oranı üzerinde bir kontrol sağlanmalıdır ve bu kontrol denklem Newton'un ikinci yasasında bir düzenleme ile oluşturulur[57,58].

Klasik N parçacıktan oluşan bir sistemin basıncı denklem 4.13 ile verilen Clausius virial teoremi ile hesaplanır.

$$P = \frac{2}{3V} \left(E_{kin} - \frac{1}{2} \sum_{i < j} \vec{r}_{ij} \cdot \vec{f}_{ij} \right) \quad (4.13)$$

Denklemden r_{ij} parçacıklar arasındaki mesafeyi, f_{ij} parçacıklar arasındaki kuvveti tanımlar. Bu çalışmada kullanılan termostat ve barostat algoritmaları AMBER ve GROMACS programları için farklı olduğundan, algoritmaların detaylı açıklaması verilmemiştir. AMBER programının yürütüldüğü simülasyonlarda Langevin termostadı algoritması kullanılmıştır, GROMACS programının kullanıldığı simülasyonlarda, sistemleri dengeye ulaştırmak için Berendsen termostat ve barostat algoritmaları, üretim simülasyonları için Nose-Hoover termostat ve Parrinello-Rahman barostat algoritmaları kullanılmıştır[50,51].

4.10 Simülasyonlarda Kullanılan Seçenekler

20 mer uzunluklu PNIPAM homopolimerleri yük değerlerinin sistemlere etkilerini karşılaştırmak için TIP4P su içerisinde çözülüp OPLS/AA kuvvet alanı ile tanımlanmıştır. İki aşamalı minimizasyon sonrasında sistemleri dengeye getirmek için 5 ns boyunca Berendsen termostat ve barostat yöntemleri ile simülasyonlar devam etmiştir. Son aşamada Nose-Hoover termostadı ve Parrinello-Rahman barostadı kullanılan sistemler 20

ns boyunca simüle edilmiştir. Simülasyon sistemleri kübik kutular ile oluşturulmuştur ve kesilim mesafesi bu simülasyonlarda 8 Angström olarak alınmıştır. 30 mer uzunluklu PNIPAM-CYS homopolimerleri genelleştirilmiş Born yüzey alanı modeli kullanılarak GAFF kuvvet alanı ile tanımlanmıştır. Minimizasyon sonrasında sistemler sınırlayıcı kuvvet altında ve beş adımda ısıtılmıştır, ısıtma sonrasında bu kuvvet aşamalı olarak kaldırılmıştır. Son adımda sistemler 20 ns boyunca simüle edilmiştir. Sıcaklık kontrolü Langevin termostadı ile sağlanmıştır, sistemde periyodik sınır koşulları kullanılmamıştır ve kesilim mesafesi 16 Angström alınmıştır. 30 mer uzunluklu PNIPAM homopolimeri, 20 mer uzunluklu sistemlerde kullanılan adımlar ile simüle edilmiştir, bu simülasyonlarda kesilim değeri 12 Angström alınmıştır. Tüm hesaplamalarda hidrojen bağları LINCS ve SHAKE algoritmaları ile kısıtlandırılmıştır.

5.1 Analizde Kullanılan İfadeler

Bir molekülün deneysel yapısına veya kullanılan referans yapısına göre karekök ortalama sapması (RMSD), sistemin dengeye ulaşmasını ölçmek için kullanılır ve denklem 5.1 ile hesaplanır.

$$RMSD = \left[\frac{1}{M} \sum_i^N (r_i - r_{ref})^2 \right]^{1/2} \quad (5.1)$$

Çözücü erişebilir yüzey alanı (SASA), bir molekül için çözücü moleküllerinin etkileşebileceği alana karşılık gelir. Çözücü molekülleri belli bir yarıçapa sahip küreler olarak alınır ve bu kürelerin kütle merkezlerinin çözünen molekül için vdW yüzeyi ile teması sırasında, çözünen molekül atomlarının vdW yarıçapı ile çözücü için tanımlanmış yarıçap toplamında oluşan yüzeydir.

Hidrojen bağlarının oluşumunu hesaplamak için geometrik bir kriter kullanılır, buna göre hidrojen atomu ile incelenen atom arasındaki mesafenin 0.35 nm değerinden az olduğu ve donör-hidrojen-akseptör atomları arasındaki açının 30 derecen küçük olduğu durumlarda hidrojen atomu oluştuğu varsayılır.

Eylemsizlik yarıçapı, bir molekülün topaklanma davranışını gözlemlemek için kullanılır ve denklem 5.2 ile hesaplanır

$$g(r) = \left[\frac{\sum_i \|r_i^2\| m_i}{\sum_i m_i} \right]^{1/2} \quad (5.2)$$

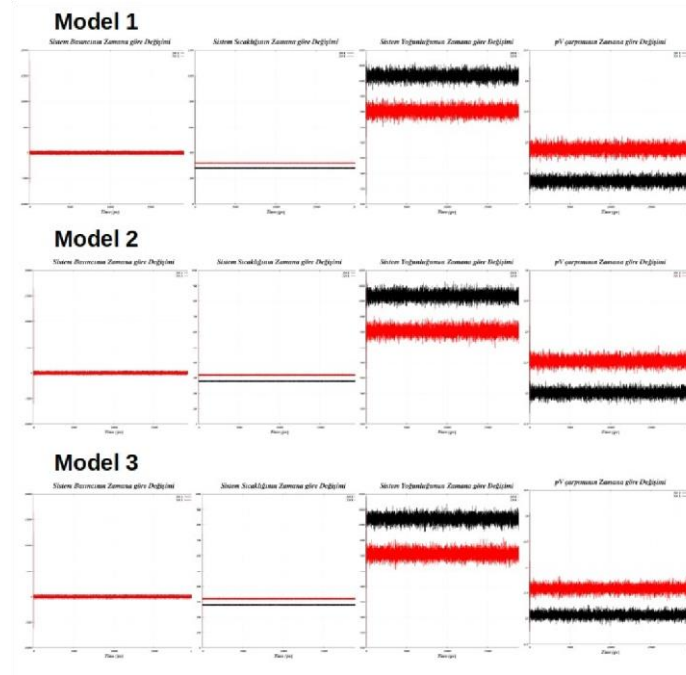
Radyal dağılım fonksiyonu, iki atom arasındaki yerel olarak bulunma olasılığını gösterir. A ve B atomları için, B atomlarının A atomları civarında bulunma olasılığı küresel hacim elemanı üzerinden denklem 5.3 ile hesaplanır. Radyal dağılım fonksiyonu deneysel olarak X-ışını veya nötron saçılımı ile belirlenebilir.

$$\frac{1}{V} g_{AB}(r) = (N_A \cdot N_B)^{-1} \left\langle \sum_i^{N_A} \sum_j^{N_B} \delta[r - r_{AiBj}] \right\rangle \quad (5.3)$$

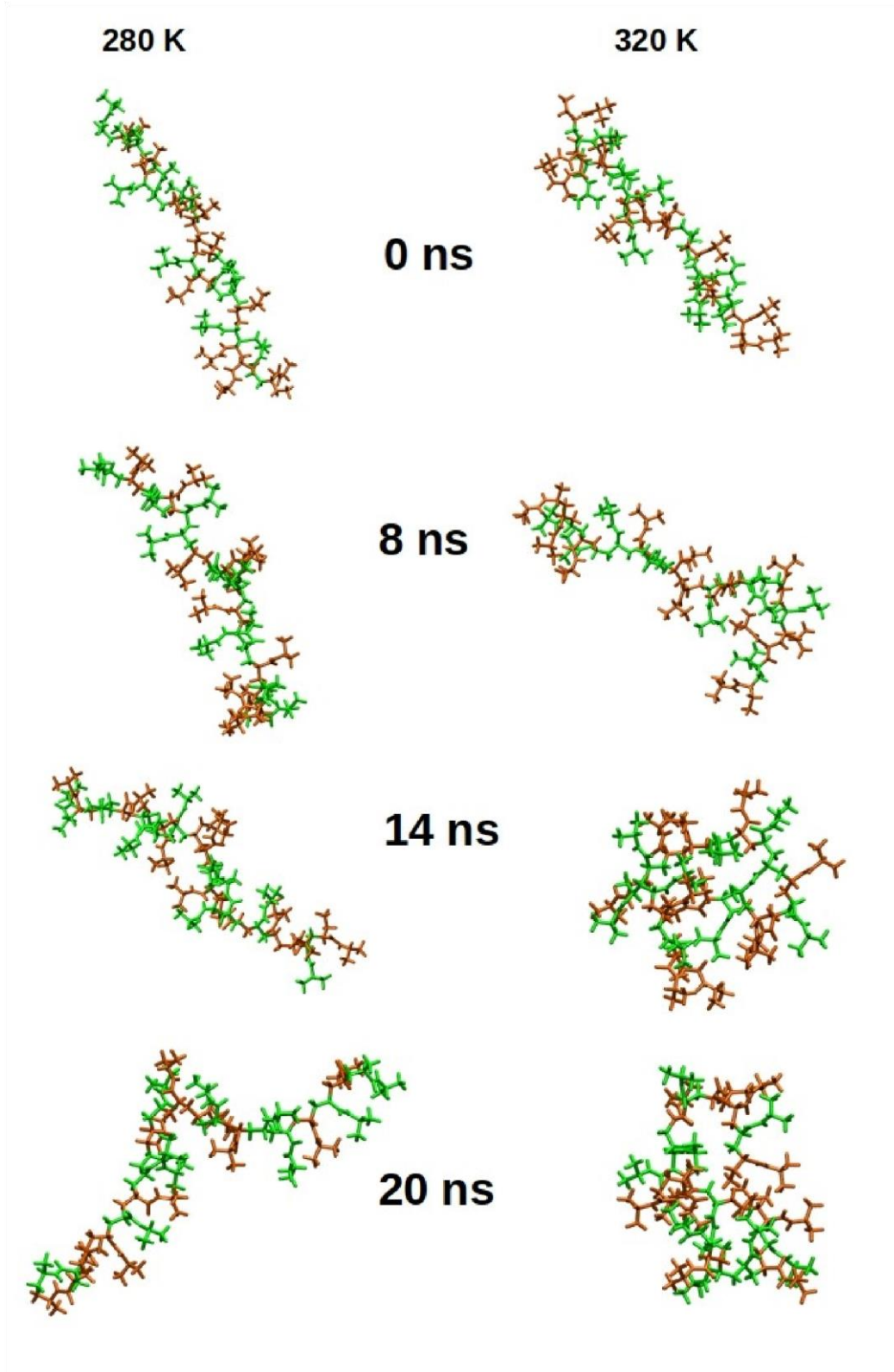
5.2 Homopolimer için Simülasyon Verileri

Her üç model için yürütülen simülasyonlardaki sıcaklık, basınç, yoğun ve hacim değerlerinin zamana göre değişim grafikleri şekil 5.1 ile verilmiştir. Çıkan sonuçlar sistemin belli makroskopik değerlerin etrafında dengeye ulaştığını göstermektedir.

Her üç model için simülasyonlar 280 K ve 320 K sıcaklıklarında yürütülmüştür. Homopolimerler LCST sıcaklığı üzerinde benzer topaklanma davranışını gösterdiğinden dolayı simülasyonların model 1 için alınan anlık görüntüleri şekil 5.2 ile verilmiştir.

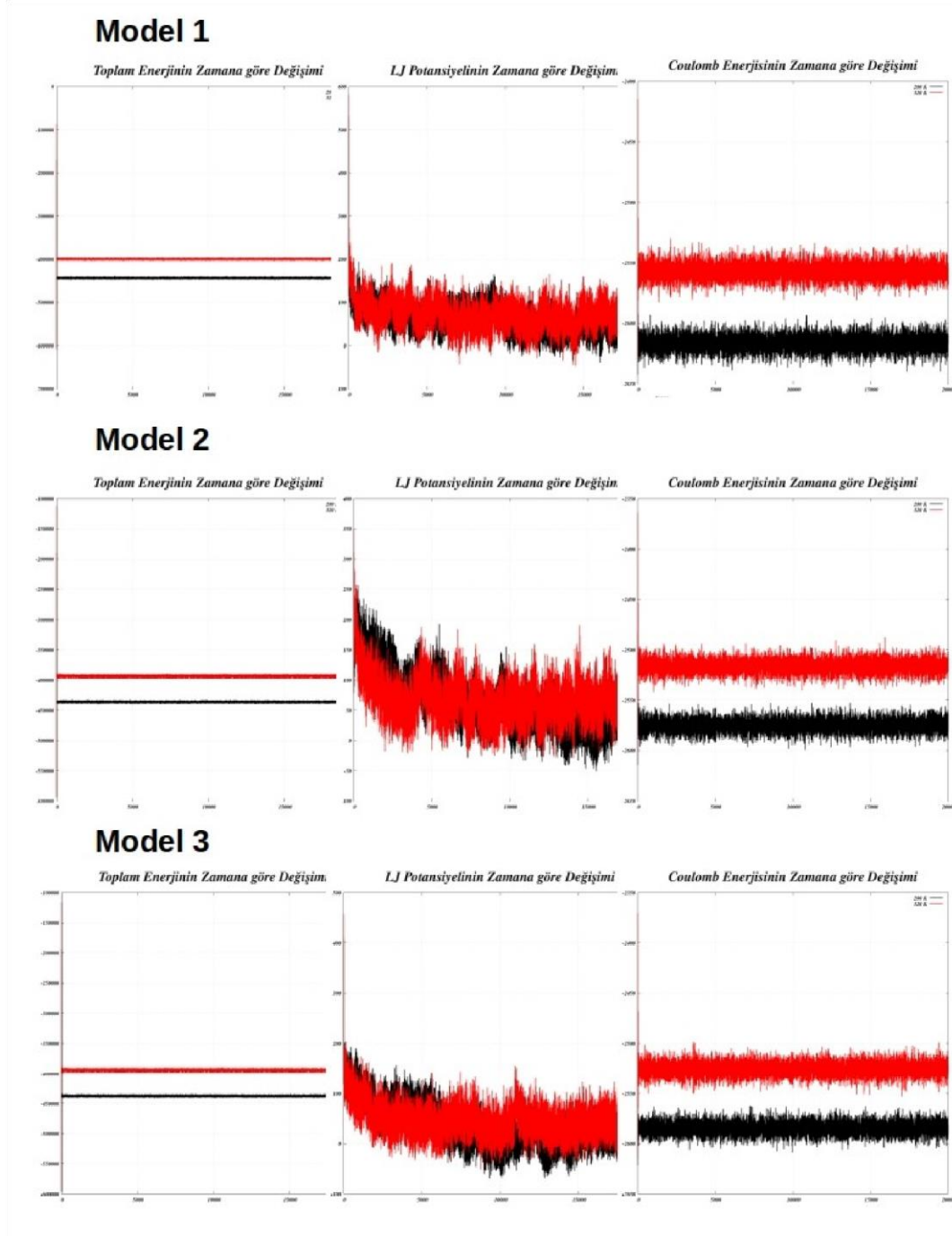


Şekil 5.1 Homopolimer simülasyonları için sistemlerin sırasıyla sıcaklık, basınç, yoğunluk ve pV zamana göre değişim grafikleri



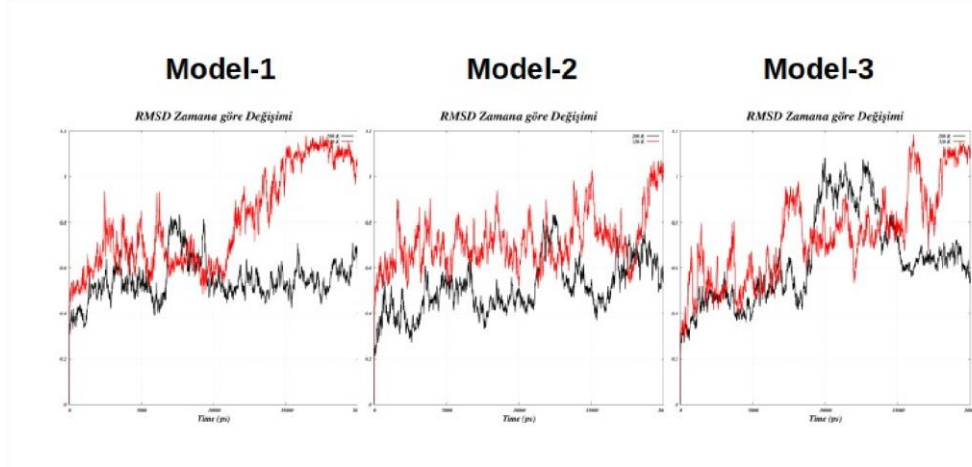
Şekil 5.2 Model-1 için kurulan homopolimerin 20 ns simülasyonları için anlık görüntüler.

Her üç model için toplam enerji, LJ potansiyeli ve Coulomb enerjisinin zamana göre değişim grafikleri şekil 5.3 ile verilmiştir. Sistemlerin toplam enerjileri her iki sıcaklık için belli değerlerde dengeye ulaşmıştır, Coulomb enerjilerindeki değişim 320 K sıcaklığında monomerler birbirlerine daha çok yaklaştığından dolayı artmıştır, LJ potansiyeli model 2 için daha keskin bir değişim göstermektedir.



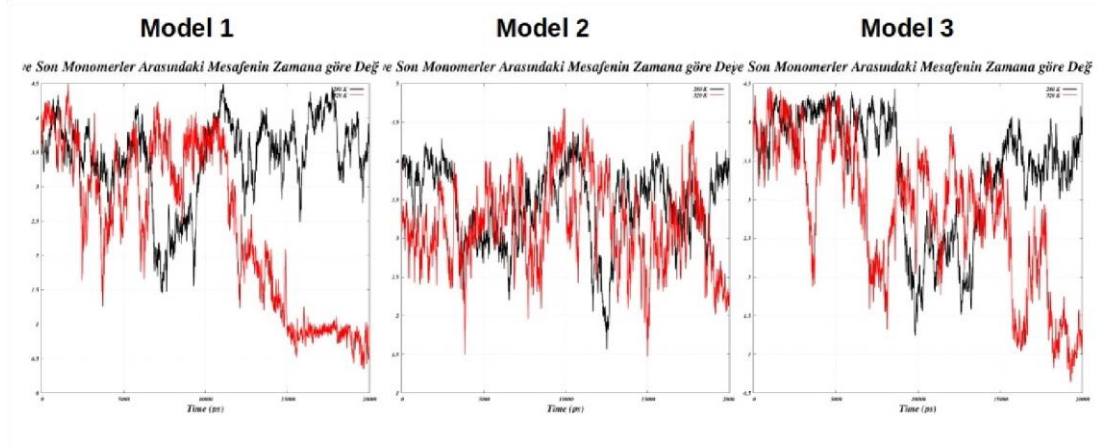
Şekil 5.3 Homopolimer simülasyonlarında sistemlerin toplam, LJ ve Coulomb enerjilerinin zamana göre değişim grafikleri

Şekil 5.4 ile verilen karekök ortalama sapma (RMSD) grafikleri, sitemlerin başlangıç yapıları referans alındığında zamana göre yapısal değişimi gösterir ve simülasyonların dengeye ulaşıp ulaşmadığını yorumlamak için kullanılır. Grafiklere göre model-1, diğer sistemlere göre daha çok dengeye ulaşmış, diğer modeller için simülasyonların uzatılması gerekir.



Şekil 5.4 Homopolimer simülasyonları için RMSD grafikleri

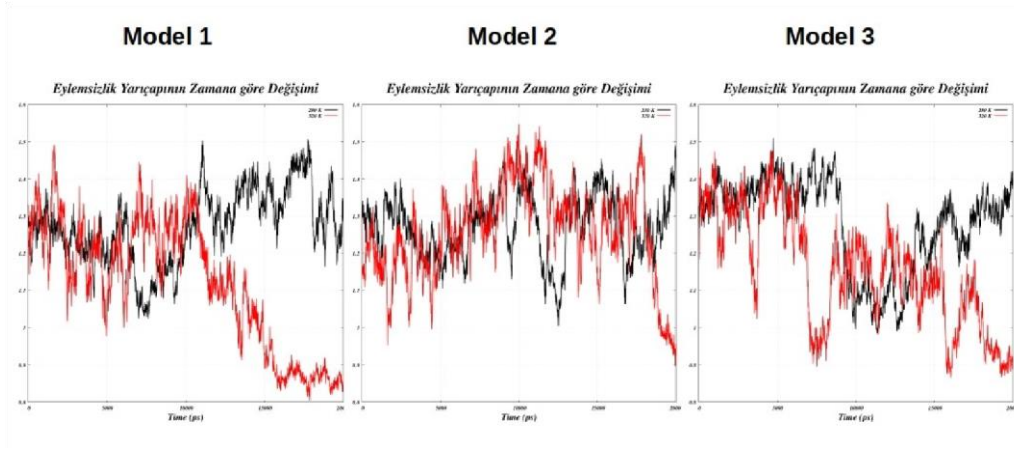
Şekil 5.5 her bir homopolimer için, ilk ve son monomerlerin kütle merkezleri arasındaki mesafenin zamana göre değişimi verilmiştir. Model 1 daha çok dengeye ulaştığından dolayı çok daha belirgin olarak görülebilen bir topaklanmaya sahiptir.



Şekil 5.5 Homopolimerlerin ilk ve son monomerler arasındaki mesafenin zamana göre değişimi grafikleri

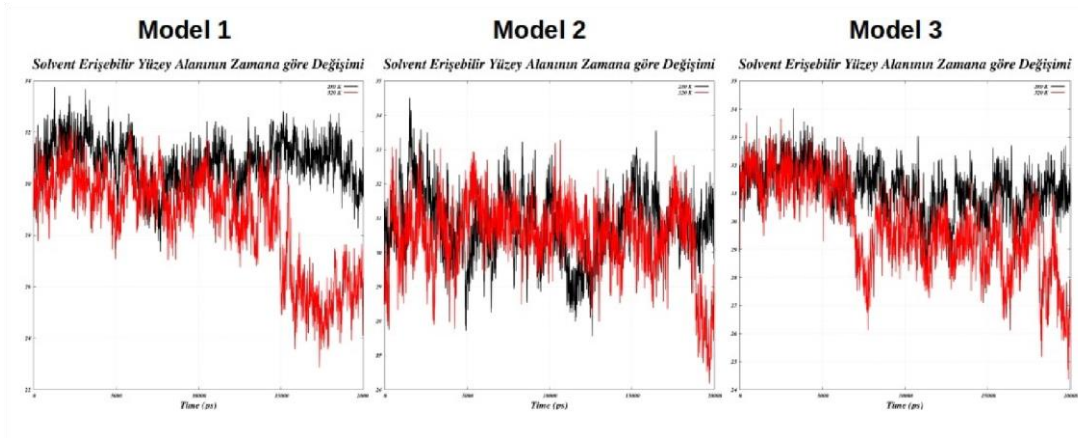
Şekil 5.6 ile verilen eylemsizlik yarıçapının zamana göre değişim grafikleri molekülün esnekliğini ve yapısal yoğunluğunu yorumlamak için kullanılır. Model 1 sonuçları 320 K için ~0.85 nm değerinde dengeye gelir ve bu değer diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar

ile örtüşmektedir. Diğer modeller için sonuçlar, homopolimerlerin LCST davranışının doğru olarak göstermediği şeklinde yorumlanabilir.



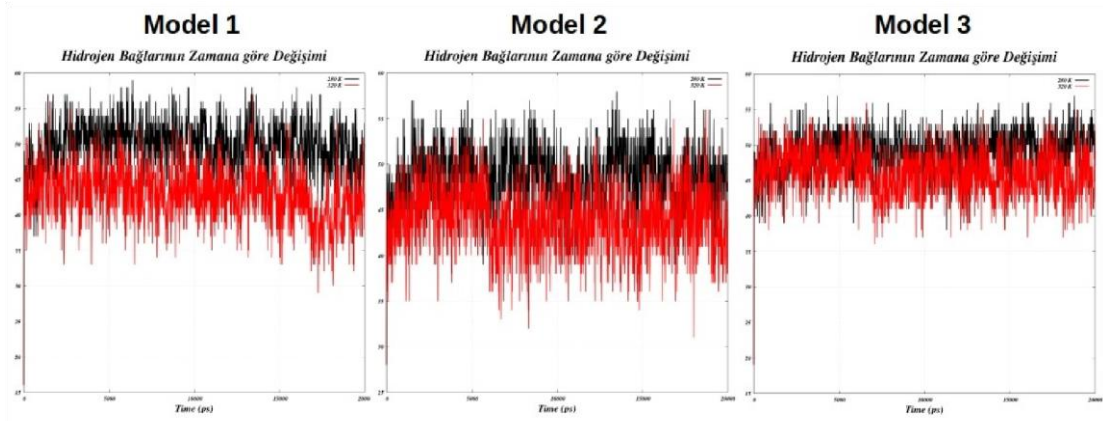
Şekil 5.6 Homopolimerlerin eylemsizlik yarıçaplarının zamana göre değişimi

Şekil 5.7 ile homopolimerlerin çözücü erişebilir yüzey alanlarının (SASA) zamana göre değişim grafikleri verilmiştir. Model 1 için topaklanma arttıkça su moleküllerinin etkileşebileceği homopolimer yüzeyi diğer modellere göre daha belirgin olarak azalmıştır.



Şekil 5.7 Homopolimerlerin çözücü erişebilir yüzey alanlarının zamana göre değişimi

Şekil 5.8 ile homopolimerlerin su molekülleri ile yaptıkları hidrojen bağlarının zamana göre değişim grafikleri verilmiştir.

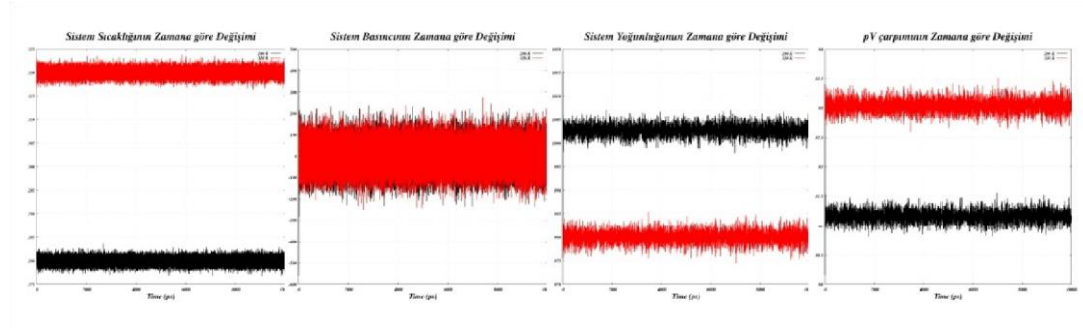


Şekil 5.8 Homopolimerler ile su molekülleri arasında olan hidrojen bağlarının zamana göre değişimi

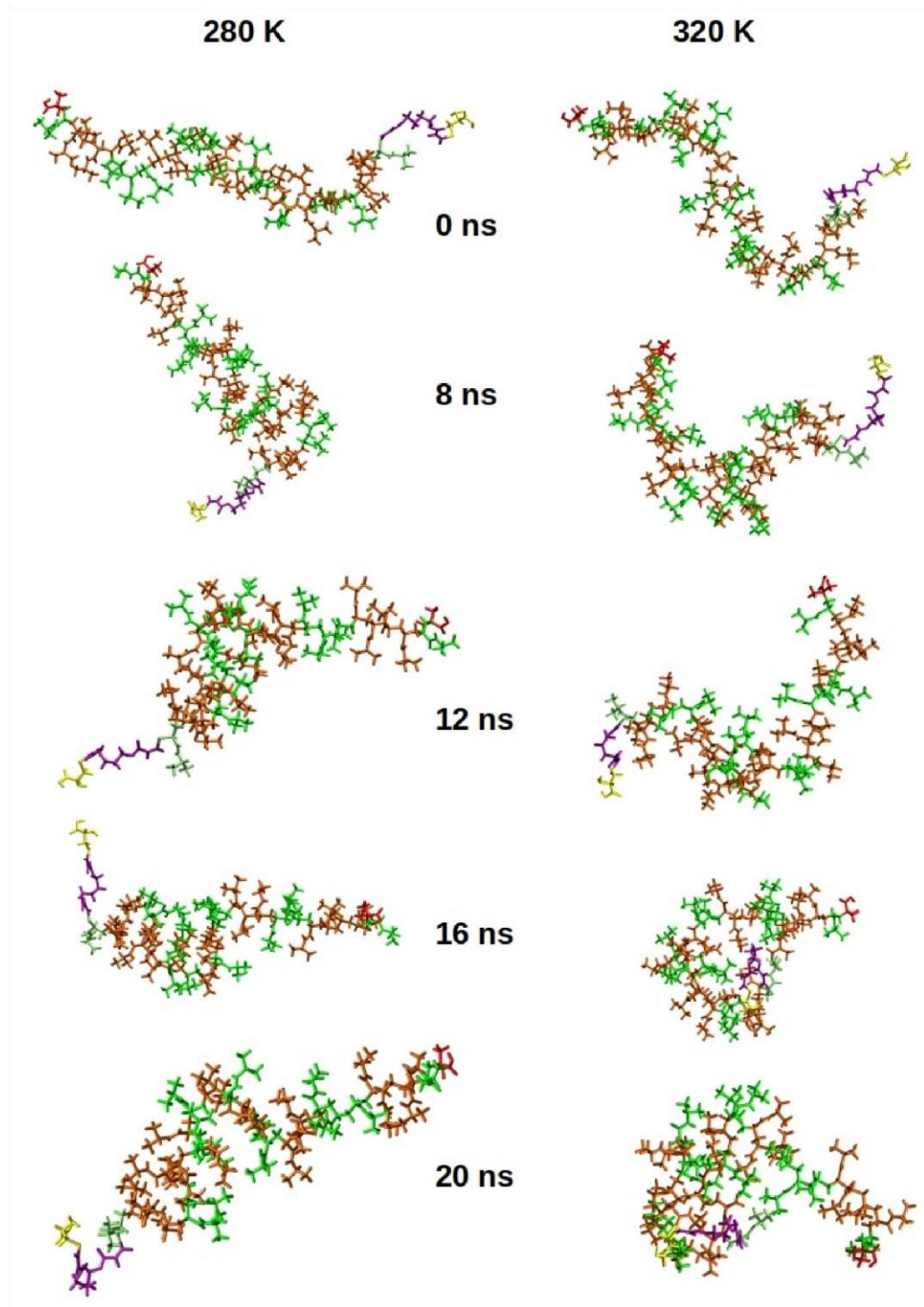
5.3 Sürekli Su Modeli için Simülasyon Verileri

PNIPAM-CYS yapısı genelleştirilmiş Born yüzey alanı yöntemi ile 280 K ve 320 K sıcaklıklarında incelenmiştir ve simülasyonların anlık görüntüleri şekil 5.10 ile verilmiştir.

PNIPAM-CYS sistemi için yürütülen simülasyonların sıcaklık, basınç, yoğunluk ve pV çarpımının zamana göre değişim grafikleri şekil 5.9 ile verilmiştir.

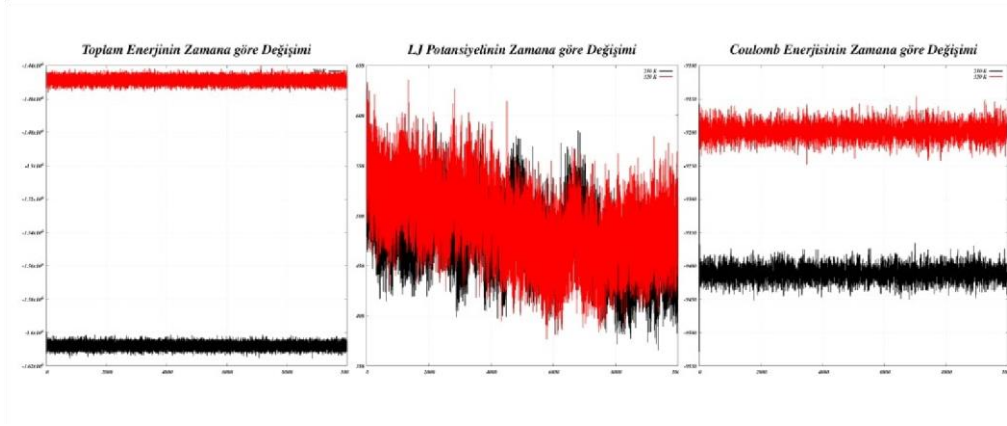


Şekil 5.9 PNIPAM-CYS sistemi simülasyonları için sırasıyla sıcaklık, basınç, yoğunluk ve pV çarpımının zamana göre değişimi



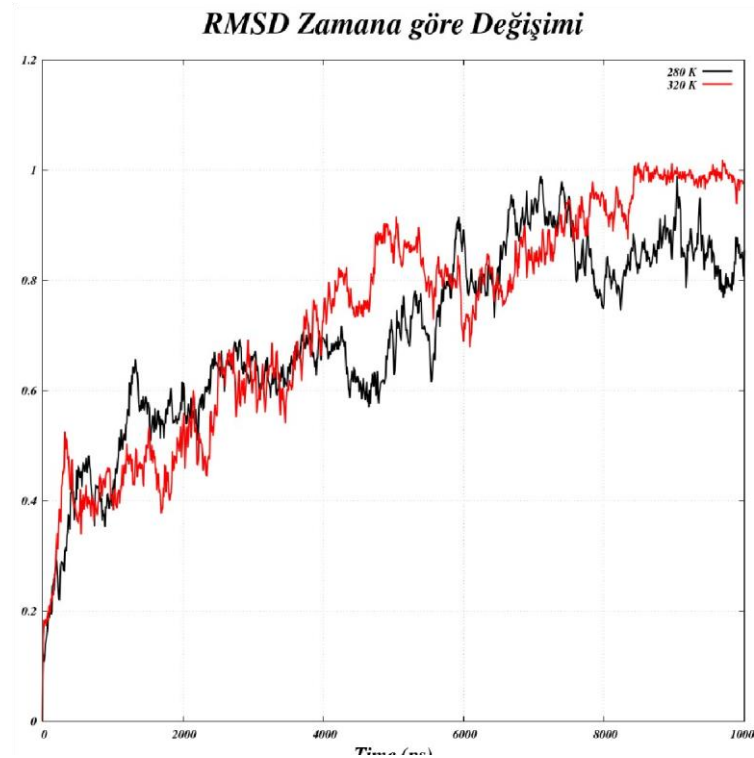
Şekil 5.10 PNIPAM-CYS simülasyonlarının iki farklı sıcaklık ve 20 ns için anlık görüntüleri

PNIPAM-CYS sistemi için yürütülen simülasyonların toplam enerji, LJ potansiyeli ve Coulomb enerjilerinin zamana göre değişim grafikleri şekil 5.11 ile verilmiştir.



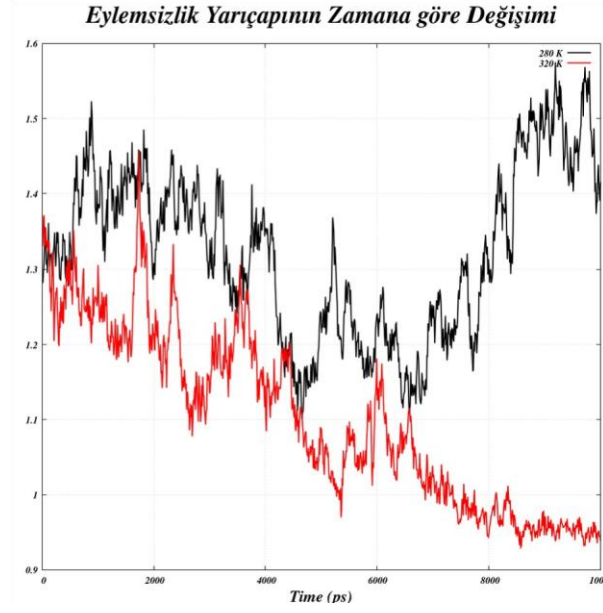
Şekil 5.11 PNIPAM-CYS sistemlerinin toplam enerji, LJ potansiyeli ve Coulomb enerjilerinin zamana göre değişimi

PNIPAM-CYS sistemi simülasyonlarının karekök ortalama sapmalarının zamana göre değişimi grafikleri şekil 5.12 ile verilmiştir.



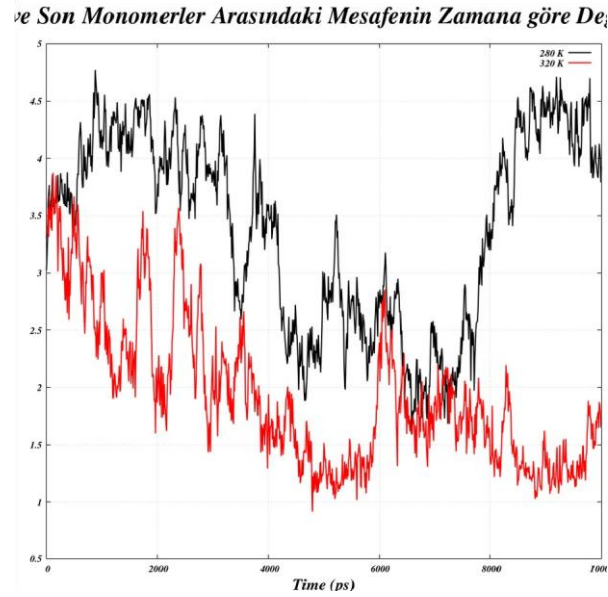
Şekil 5.12 PNIPAM-CYS sistemlerinin RMSD grafiği

PNIPAM-CYS sistemi simülasyonlarının eylemsizlik yarıçapının zamana göre değişimi grafikleri şekil 5.13 ile verilmiştir.



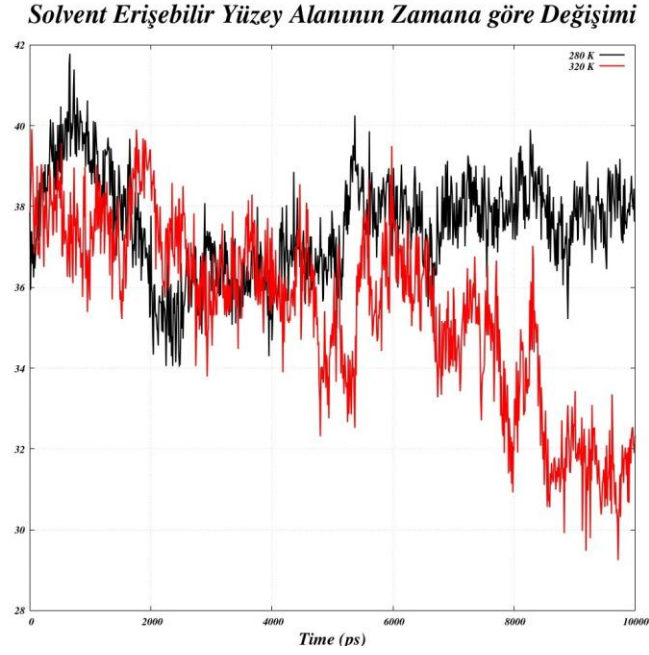
Şekil 5.13 PNIPAM-CYS yapılarının iki farklı sıcaklık için eylemsizlik yarıçaplarının zamana göre değişimi

PNIPAM-CYS sistemi simülasyonlarında PNIPAM ilk ve son monomerleri arasındaki mesafenin zamana göre değişimi grafikleri şekil 5.14 ile verilmiştir.



Şekil 5.14 PNIPAM ilk ve son monomerleri arasındaki mesafenin zamana göre değişimi

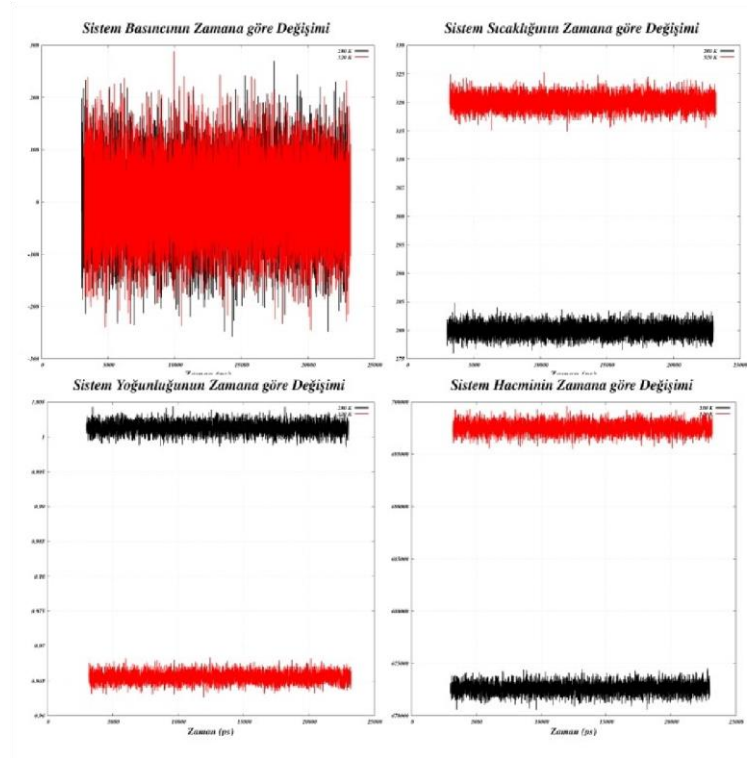
PNIPAM-CYS yapısının çözücü erişebilir yüzey alanının zamana göre değişimi şekil 5.15 ile verilmiştir.



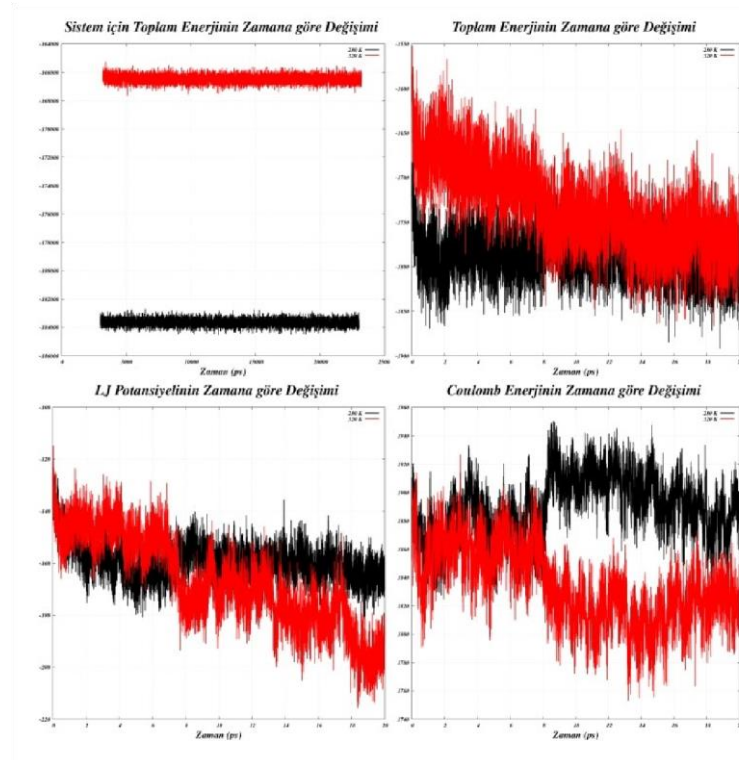
Şekil 5.15 PNIPAM-CYS yapılarının SASA grafiği

5.4 TIP4P Su Modeli için Simülasyon Verileri

Oktahedral kutu içerisinde çözünen 30-mer uzunluğundaki PNIPAMCYS sistemi 20 ns boyunca 280 K ve 320 K sıcaklıklarında simüle edilmiştir. Sistem iki aşamalı olarak minimize edildikten sonra 5 ns boyunca NVT toplulukta 10 kcal/mol.nm sınırlayıcı kuvvet altında adım adım ısıtıldı ve bu işlem sonrasında sınırlayıcı kuvvet aşamalı olarak kaldırıldı. NPT topluluğundaki simülasyonlar 20 ns boyunca devam etmiştir. Şekil 5.16 ile simülasyon sistemlerinin sıcaklık, basınç, yoğunluk ve hacim değerlerinin zamana göre değişim grafikleri, şekil 5.17 ile PNIPAM-CYS yapısının ve tüm sistemin toplam enerji, LJ potansiyeli ve Coulomb enerjilerinin zamana göre değişim grafikleri verilmiştir.

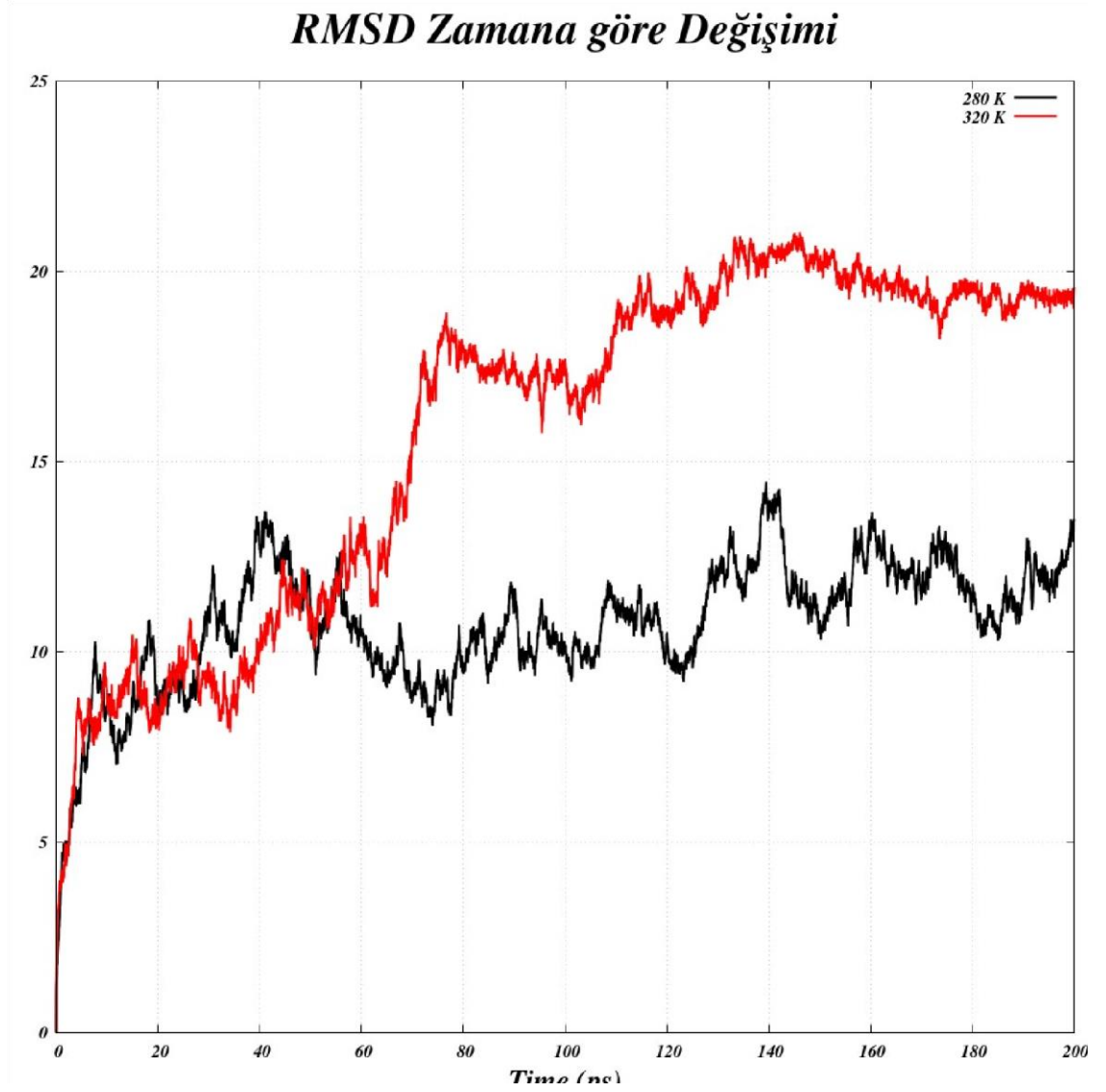


Şekil 5.16 PNIPAM-CYS sistemi simülasyonları için sıcaklık, basınç, yoğunluk ve hacim değerlerinin zamana göre değişimi



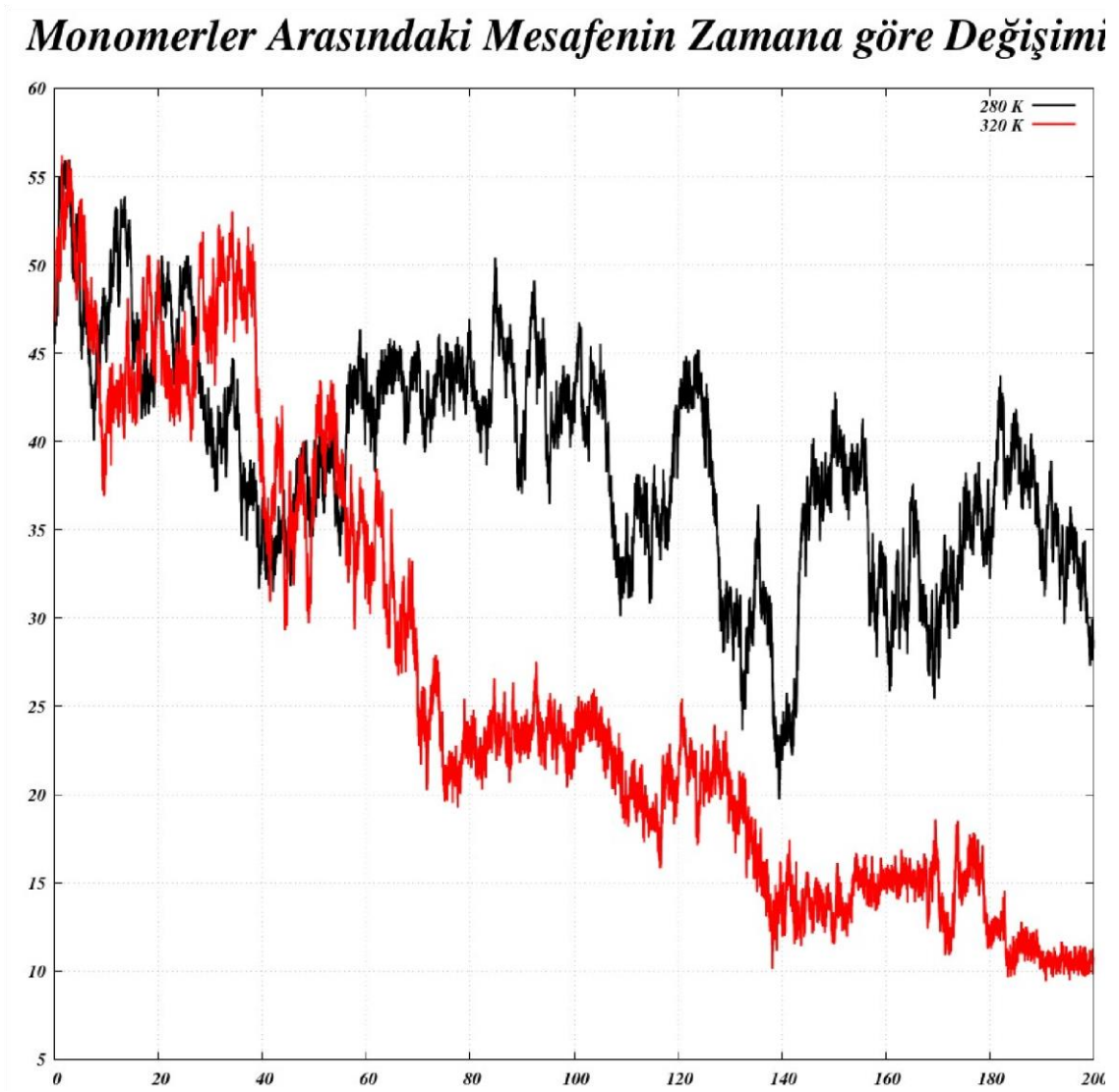
Şekil 5.17 PNIPAM-CYS sistemi için toplam enerji, LJ potansiyeli ve Coulomb enerjilerinin zamana göre değişimi

PNIPAM-CYS sistemi simülasyonlarının karekök ortalama sapmalarının zamana göre değişimi grafikleri şekil 5.18 ile verilmiştir. 320 K sıcaklığı için sistem 15 ns sonrasında 20 Angström değerinde dengeye ulaştığı gözüküyor, 280 K için ~12 Angström değeri civarında salınım devam ediyor.



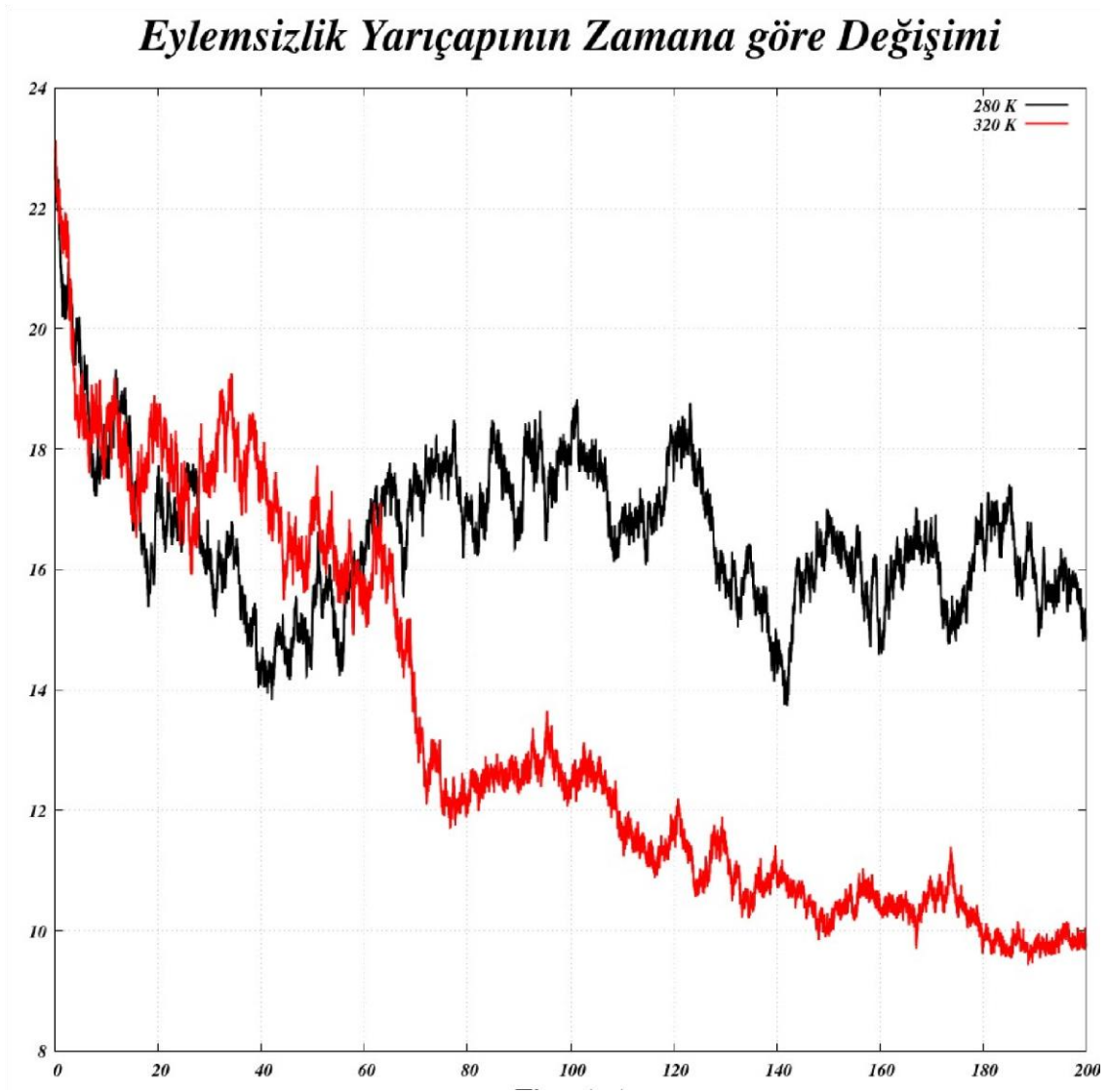
Şekil 5.18 PNIPAM-CYS sistemlerinin RMSD grafiği

PNIPAM-CYS sistemi simülasyonlarında PNIPAM ilk ve son monomerleri arasındaki mesafenin zamana göre değişimi grafikleri şekil 5.19 ile verilmiştir.



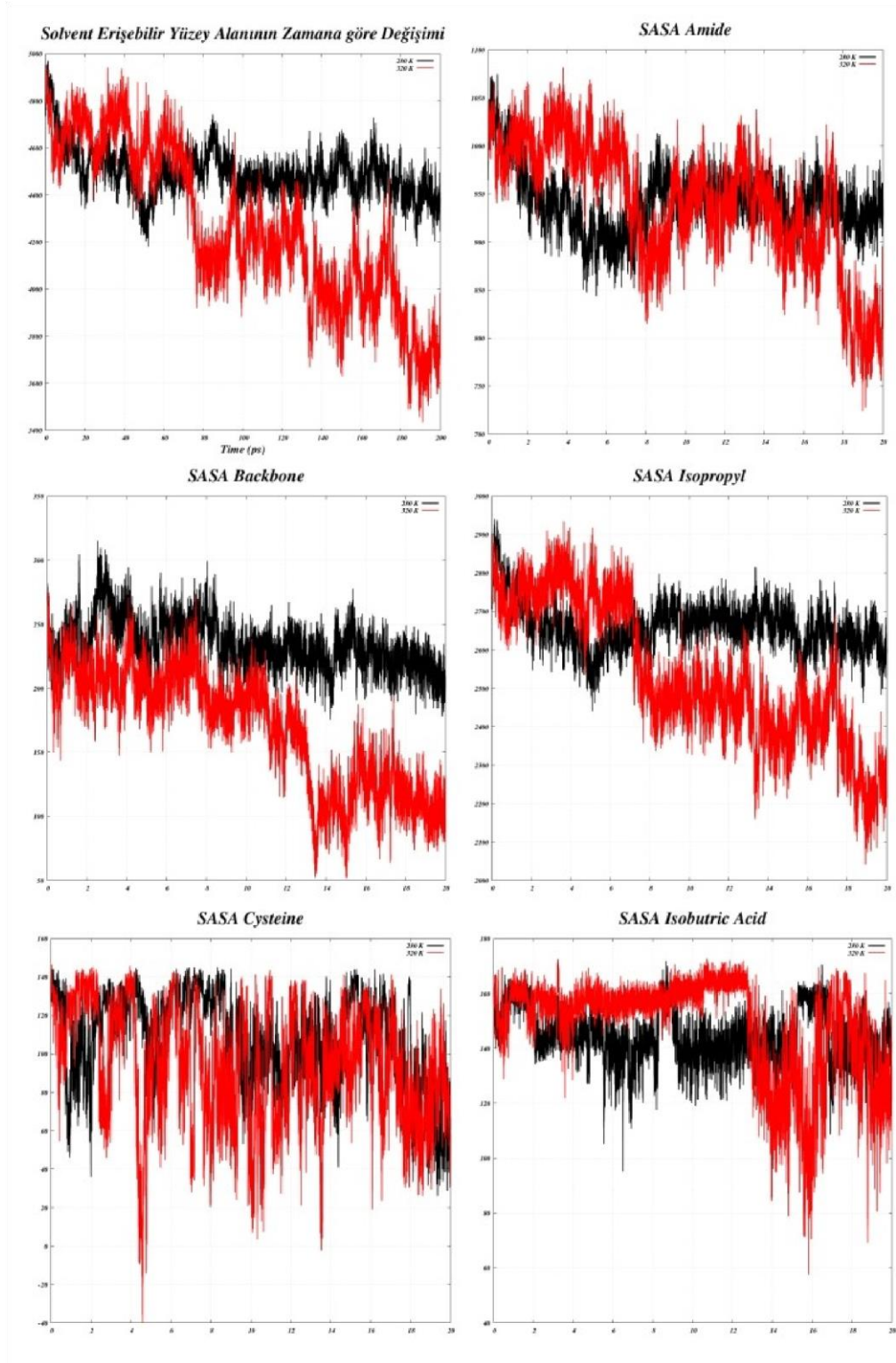
Şekil 5.19 PNIPAM ilk ve son monomerler arasındaki mesafenin zamana göre değişimi

PNIPAM-CYS sistemi simülasyonlarının eylemsizlik yarıçapının zamana göre değişimi grafikleri şekil 5.20 ile verilmiştir. Homopolimer ve sürekli su modeli simülasyonlarına benzer olarak her iki sıcaklık değeri için eylemsizlik yarıçaplarında belirgin bir farklılık oluşuyor ve 320 K sıcaklığı için eylemsizlik yarıçapı ~10 Angström değerine yakınıyor. Diğer simülasyonlardan farklı olan ise 280 K sıcaklığında eylemsizlik yarıçapının ~16 Angström değerine düştükten sonra değerini koruması oluyor.



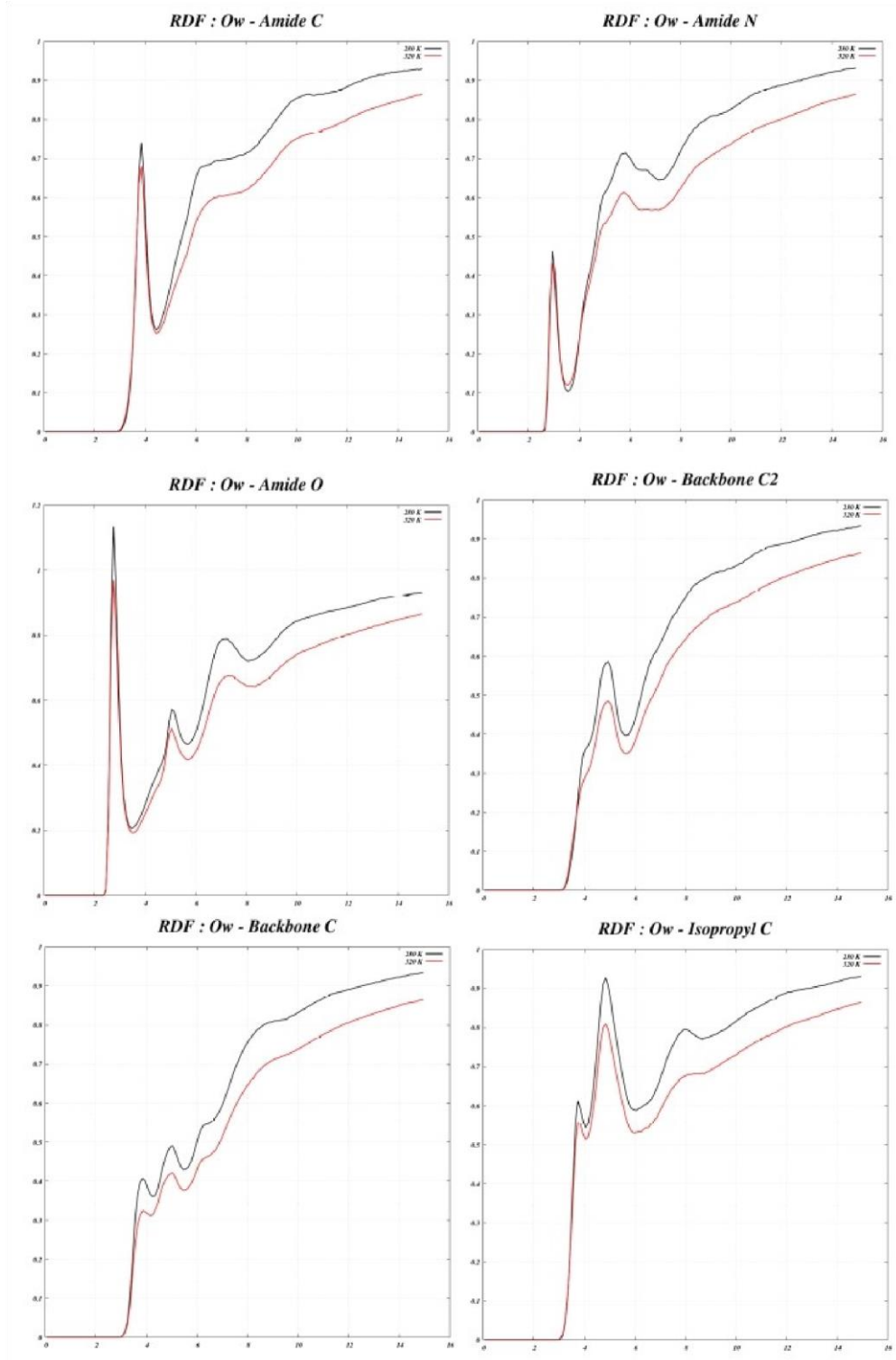
Şekil 5.20 PNIPAM-CYS yapılarının iki farklı sıcaklık için eylemsizlik yarıçaplarının zamana göre değişimi

PNIPAM-CYS yapısının ve belirli bölümlerin çözücü erişebilir yüzey alanının zamana göre değişimi şekil 5.21 ile verilmiştir.



Şekil 5.21 PNIPAM-CYS yapılarının iki farklı sıcaklık için eylemsizlik yarıçaplarının zamana göre değişimi

PNIPAM için amide grubundaki N, O ve C atomlarının, omurga kısmında bulunan C atomlarının ve izopropil grubunda bulunan C atomlarının sistemdeki su oksijen atomları ile aralarındaki radyal dağılım fonksiyonları şekil 5.22 ile verilmiştir.



Şekil 5.22 PNIPAM içerisindeki belli atomlar ile su O atomları için rdf grafikleri

Homopolimerler için yürütülen simülasyonlar bilgisayar sisteminden kaynaklı olarak kısa süreli olmalarına rağmen model-1 sonuçları literatürde bulunan diğer çalışmalar ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Eylemsizlik yarıçapı, LCST üzerinde 20 merlik bir homopolimer için ~ 1 nm civarında elde edilirken, bu çalışmada model-1 için ~ 0.85 nm, model-2 ve model-3 için ~ 0.9 nm olarak hesaplanmıştır[10,60,61,62]. RMSD grafikleri sistemlerin dengeye ulaşması için hesaplamaların uzatılması gerektiğini gösterse de, model-1 için yürütülen simülasyonlar diğer sistemler göre daha hızlı dengeye ulaşmıştır. İlk ve son monomerler arasındaki mesafenin zamana göre değişimi model-1 için LCST üzerinde PNIPAM topaklanmasını daha belirgin olarak göstermektedir. Diğer modellerde homopolimerler topaklanma davranışını doğru olarak göstermemektedir. Çözücü erişebilir yüzey alanı grafikleri de homopolimerlerin topaklanma davranışını en doğru şekilde model-1 ile kurulan homopolimerin yansıttığını göstermektedir. Zamana göre hidrojen bağlarının değişimi grafikleri ise LCST üzerinde model-1 için yürütülen simülasyonlarda azalma gösterir, amid grubunun etilen omurga ve izopropil grupları tarafından baskılanması sonucu, amid grubu ile su molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları zamanla azalmalıdır ve hesaplamalardan elde edilen sonuçlar bu durum ile uyumludur[7].

Homopolimer simülasyonlarında elde edilen sonuçlar doğrultusunda PNIPAM-CYS yapısının kurulumunda model-1 monomerleri kullanılmıştır. Sistem sürekli su modeli içerisinde tanımlandığından dolayı sistemde su molekülü bulunmamaktadır ve hidrojen bağlarının zamana göre değişimi incelenememiştir. Deneysel çalışma ile uyumlu olacak şekilde, LCST üzerinde PNIPAM-CYS yapısında topaklanma gözlenmiştir. Eylemsizlik yarıçapı 320 K için ~ 0.95 nm olarak ölçülmüştür, ve bu değerde oluşan artış polimer derecesinin artması ile ilişkilidir. RMSD grafiklerinden 320 K için yürütülen simülasyonun daha hızlı dengeye ulaştığı gözükmemektedir. İlk ve son PNIPAM monomerleri arasındaki mesafenin zamana göre değişimi 20 ns sonrasında, polimer yapısının belirgin olarak değiştiğini göstermektedir. Çözücü erişebilir yüzey alanının zamana göre değişimi polimer yapısının topaklanma davranışını CIS varlığında da sürdürdüğünü göstermektedir. PNIPAM-CYS yapısı için elde edilen sonuçlar deneysel

veriler ile örtüşmektedir, CYS varlığı PNIPAM topaklanmasını ve LCST üzerindeki davranışını etkilememektedir[7].

PNIPAM-CYS kopolimerinin TIP4P su molekülleri içerisinde bulunduğu sistemler için yürütülen simülasyonlardan elde edilen sonuçlar hem homopolimer sistemi sonuçları ile hem de sürekli su modeli altında elde edilen sonuçlar ile örtüşmektedir. Eylemsizlik yarıçapı homopolimer için literatürde bulunan değerler ile benzer olarak LCST üzerinde ~10 Angström değerine ulaşmıştır. Çözücü erişebilir yüzey alanı grafikleri ile yapının her iki ucunda bulunan izobütrik asit ve sistein amino asitleri için bu değer değişmediği, polimer omurgası ve izopropil gruplarında ise topaklanma etkisi sonucunda yüzey alanlarının sırasıyla 13 ns ve 7 ns sonrasında küçülme gözüküyor ve bu yüzey alanı küçülmesi 18 ns sonrasında amide grubu için de gerçekleşiyor. Tablo 6.1 ile simülasyon sonunda amide grubu, izopropil grubu, omurga, sistein ve izobütrik asit için son çözücü erişebilir yüzey alanı değerleri verilmiştir.

Tablo 6.1 PNIPAM-CYS yapısındaki belli gruplar için son SASA değerleri ($\text{\AA}^2$)

Gruplar	Amide	Omurga	İzopropil	Sistein	ISB
SASA(280K)	940	209	2604	60	140
SASA(320K)	828	87	2212	58	133

Radyal dağılım fonksiyonu (rdf) grafikleri ile, polimer zinciri etrafındaki su moleküllerinin her iki sıcaklık için gösterdiği davranış ve konumlarındaki değişim incelenebilir. Amide karbonu ile su oksijeni için rdf grafiğinde gözükten ilk pik birinci hidrasyon kabuğuna karşılık gelir ve ~4 $\text{\AA}$ değerinde oluşuyor, sonrasında gözükten tümsekler ikinci ve üçüncü hidrasyon kabuklarına karşılık gelir ve bu kabuklar arasındaki farklılık LCST üzerindeki sıcaklıkta su moleküllerinin polimer etrafında farklı konumlara yerleştiğini gösteriyor. Amide azot ve oksijen atomları için ilk pik ~3.5 $\text{\AA}$ ve ~3.8 $\text{\AA}$ değerinde oluşuyor ve karbon atomuna benzer olarak ikinci ve üçüncü kabuklarda belirgin bir ayırım gözleniyor. Omurga karbonları ve izopropil grubu kütle merkezi ile su molekülleri arasında hesaplanan rdf grafikleri ile hidrasyon kabuklarında ayırım oluştuğu gözleniyor ve bu ayırım su moleküllerinin yüksek sıcaklıkta yeni konumlar olarak

polimerin hidrofobik kısımlarının dehidrasyonu ile ilişkilidir. PNIPAM-CYS kopolimeri için elde edilen rdf grafikleri literatürde bulunan homopolimer için elde edilmiş grafikler ile örtüşmektedir[10,25,63].

PNIPAM-CYS kopolimer sisteminin PNIPAM ın LCST geçişinin genel karakterini bozmadığını gözlemledik. Bu nedenle bu tezin devamındaki çalışma olarak LCST geçişinin vücut sıcaklığına ne kadar yaklaştığının bulunması ve Sistein molekülü yerine başka biyouyumlu polimer bileşenlerine bu yöntemin uygulaması yapılabilir. Ayrıca PNIPAM bu tezde belirtilen amaçlar için altın standart olarak bilinen bir sistemdir. Bu nedenle bu çalışmada kullanılan simülasyon yöntemleri PNIPAM dışında biyopolimer sistemlerinin tasarlanması ve simülasyonları için de bir örnek oluşturacaktır.

- [1] Allen, Michael P. "Introduction to molecular dynamics simulation." *Computational soft matter: from synthetic polymers to proteins* 23.1 (2004): 1-28
- [2] Allen, Michael P., and Dominic J. Tildesley. *Computer simulation of liquids*. Oxford university press, 2017.
- [3] Scarpa, Joannis S., Delbert Dean Mueller, and Irving M. Klotz. "Slow hydrogen-deuterium exchange in a non- α -helical polyamide." *Journal of the American Chemical Society* 89.24 (1967): 6024-6030.
- [4] Huffman, Allan S., Ali Afrassibi, and Liang Chang Dong. "Thermally reversible hydrogels: II. Delivery and selective removal of substances from aqueous solutions." *Journal of controlled release* 4.3 (1986): 213-222.
- [5] Chen, Guohua, and Allan S. Hoffman. "Graft copolymers that exhibit temperature-induced phase transitions over a wide range of pH." *Nature* 373.6509 (1995): 49-52.
- [6] Ray, Biswajit, et al. "Effect of tacticity of poly (N-isopropylacrylamide) on the phase separation temperature of its aqueous solutions." *Polymer journal* 37.3 (2005): 234-237.
- [7] Bearat, Hanin H., et al. "Synthesis, characterization and properties of a physically and chemically gelling polymer system using poly (NIPAAm-co-HEMA-acrylate) and poly (NIPAAm-co-cysteamine)." *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 22.10 (2011): 1299-1318.
- [8] Du, Hongbo, and Xianghong Qian. "Molecular dynamics simulations of PNIPAM-co-PEGMA copolymer hydrophilic to hydrophobic transition in NaCl solution." *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 49.15 (2011): 1112-1122.
- [9] Trzebicka, Barbara, et al. "Thermosensitive PNIPAM-peptide conjugate—Synthesis and aggregation." *European polymer journal* 49.2 (2013): 499-509.
- [10] Singh, Rahul, et al. "Controlling the aqueous solubility of PNIPAM with hydrophobic molecular units." *Computational Materials Science* 126 (2017): 191-203.

- [11] Hafeez, Sumbul, et al. "Bactericidal materials prepared via conjugation of responsive polymers to cysteine." *Materials Today Communications* 26 (2021): 101813.
- [12] Bower, David I. "An introduction to polymer physics." (2003): 285-286.
- [13] Rubinstein, Michael, and Ralph H. Colby. *Polymer physics*. Vol.23. New York: Oxford university press, 2003.
- [14] Hiemenz, Paul C., and Timothy P. Lodge. *Polymer chemistry*. CRCpress, 2007.
- [15] Mustafa, Nuha Salih, et al. "Reviewing of general polymer types, properties and application in medical field." *Int J Sci Res (IJSR)* 5.8 (2016): 212e221.
- [16] Gao, Yongfeng, et al. "Stimuli-responsive polymers: Fundamental considerations and applications." *Macromolecular Research* 25.6 (2017): 513-527.
- [17] Young, Robert J., and Peter A. Lovell. *Introduction to polymers*. CRC press, 2011.
- [18] Schild, Howard G. "Poly (N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application." *Progress in polymer science* 17.2 (1992): 163-249.
- [19] Liow, Sing Shy, Anis Abdul Karim, and Xian Jun Loh. "Biodegradable thermogelling polymers for biomedical applications." *MRS Bulletin* 41.7 (2016): 557-566.
- [20] Humphrey, William, Andrew Dalke, and Klaus Schulten. "VMD: visual molecular dynamics." *Journal of molecular graphics* 14.1 (1996): 33-38.
- [21] de Oliveira, Tiago E., et al. "Effects of stereochemistry and copolymerization on the LCST of PNIPAm." *The Journal of chemical physics* 146.3 (2017): 034904.
- [22] Xu, Xiaomin, et al. "Poly (N-isopropylacrylamide)-based thermoresponsive composite hydrogels for biomedical applications." *Polymers* 12.3 (2020): 580.
- [23] Kantardjiev, Alexander, and Petko M. Ivanov. "Entropy rules: Molecular dynamics simulations of model oligomers for thermoresponsive polymers." *Entropy* 22.10 (2020): 1187.

- [24] Bischofberger, Irmgard, et al. "Hydrophobic hydration of poly-Nisopropyl acrylamide: a matter of the mean energetic state of water." *Scientific reports* 4.1 (2014): 1-7.
- [25] Chiessi, Ester, and Gaio Paradossi. "Influence of tacticity on hydrophobicity of poly (N-isopropylacrylamide): A single chain molecular dynamics simulation study." *The Journal of Physical Chemistry B* 120.15 (2016): 3765-3776.
- [26] Paradossi, G., and E. Chiessi. "Solution behaviour of poly (Nisopropylacrylamide) stereoisomers in water: a molecular dynamics simulation study." *Physical Chemistry Chemical Physics* 19.19 (2017): 11892-11903.
- [27] Lanzalaco, Sonia, and Elaine Armelin. "Poly (Nisopropylacrylamide) and copolymers: a review on recent progresses in biomedical applications." *Gels* 3.4 (2017): 36.
- [28] Tucker, Ashley K., and Mark J. Stevens. "Study of the polymer length dependence of the single chain transition temperature in syndiotactic poly (N-isopropylacrylamide) oligomers in water." *Macromolecules* 45.16 (2012): 6697-6703.
- [29] Pérez-Fuentes, Leonor, et al. "Effect of organic and inorganic ions on the lower critical solution transition and aggregation of PNIPAM." *Soft Matter* 14.38 (2018): 7818-7828.
- [30] Bischofberger, Irmgard, Davide CE Calzolari, and Veronique Trappe. "Cononsolvency of PNIPAM at the transition between solvation mechanisms." *Soft Matter* 10.41 (2014): 8288-8295.
- [31] Pérez-Ramírez, H. A., et al. "P-NIPAM in water–acetone mixtures: experiments and simulations." *Physical Chemistry Chemical Physics* 21.9 (2019): 5106-5116.
- [32] Pérez-Ramírez, H. A., C. Haro-Pérez, and G. Odriozola. "Effect of Temperature on the Cononsolvency of Poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) in Aqueous 1-Propanol." *ACS Applied Polymer Materials* 1.11 (2019): 2961-2972.
- [33] Cui, Zhanwu, et al. "Degradation, cytotoxicity, and biocompatibility of NIPAAm-based thermosensitive, injectable, and bioresorbable polymer hydrogels." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 98.2 (2011): 159-166.

- [34] Guan, Jianjun, et al. "Protein-reactive, thermoresponsive copolymers with high flexibility and biodegradability." *Biomacromolecules* 9.4 (2008): 1283-1292.
- [35] Dumitriu, Raluca Petronela, et al. "Biocompatible and biodegradable alginate/poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels for sustained theophylline release." *Journal of Applied Polymer Science* 131.17 (2014).
- [36] Dalgakiran, Eray, and Hasan Tatlipinar. "The role of hydrophobic hydration in the LCST behaviour of POEGMA 300 by all-atom molecular dynamics simulations." *Physical Chemistry Chemical Physics* 20.22 (2018): 15389-15399.
- [37] Dalgakiran, Eray, and Hasan Tatlipinar. "A computational study on the LCST phase transition of a poegma type thermoresponsive block copolymer: effect of water ordering and individual behavior of blocks." *The Journal of Physical Chemistry B* 123.6 (2019): 1283-1293.
- [38] Dalgakiran, Eray, and Hasan Tatlipinar. "Atomistic insights on the LCST behavior of PMEO2MA in water by molecular dynamics simulations." *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 56.5 (2018): 429-441.
- [39] Schlegel, H. Bernhard. "Wiley Interdiscip." *Rev.: Comput. Mol. Sci* 1.790 (2011): 10-1002.
- [40] Jensen, Jan H. *Molecular modeling basics*. CRC Press, 2010.
- [41] Culot, Patrick, et al. "A quasi-Newton algorithm for first-order saddle-point location." *Theoretica chimica acta* 82.3 (1992): 189-205.
- [42] Tsuneda, Takao. "Density functional theory in quantum chemistry." (2014): 978-4.
- [43] Rayan, Baraa, and Anwar Rayan. "Avogadro program for chemistry education: To what extent can molecular visualization and three-dimensional simulations enhance meaningful chemistry learning." *World Journal of Chemical Education* 5.4 (2017): 136-141.
- [44] Barca, Giuseppe MJ, et al. "Recent developments in the general atomic and molecular electronic structure system." *The Journal of chemical physics* 152.15 (2020): 154102.
- [45] Cremer, Dieter. "Møller–Plesset perturbation theory: from small molecule methods to methods for thousands of atoms." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 1.4 (2011): 509-530.

- [46] Marx, Dominik, and Jürg Hutter. *Ab initio molecular dynamics: basic theory and advanced methods*. Cambridge University Press, 2009.
- [47] Lu, Tian, and Feiwu Chen. "Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer." *Journal of computational chemistry* 33.5 (2012): 580-592.
- [48] Bayly, Christopher I., et al. "A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model." *The Journal of Physical Chemistry* 97.40 (1993): 10269-10280.
- [49] Cramer, Christopher J. *Essentials of computational chemistry: theories and models*. John Wiley & Sons, 2013.
- [50] Case, David A., et al. "Amber 2021: Reference Manual." (2021).
- [51] Lindahl, Abraham, Hess, & van der Spoel. (2021). *GROMACS 2021.4 Manual* (2021.4). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5636522>
- [52] González, M. A. "Force fields and molecular dynamics simulations." *École thématique de la Société Française de la Neutronique* 12 (2011): 169-200.
- [53] Ribeiro, André AST, Bruno AC Horta, and Ricardo B. de Alencastro. "MKTOP: a program for automatic construction of molecular topologies." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 19 (2008): 1433-1435.
- [54] Jorgensen, William L., et al. "Comparison of simple potential functions for simulating liquid water." *The Journal of chemical physics* 79.2 (1983): 926-935.
- [55] Onufriev, Alexey V., and David A. Case. "Generalized Born implicit solvent models for biomolecules." *Annual review of biophysics* 48 (2019): 275-296.
- [56] Alexei, Iupinov. "Implementation of the Particle Mesh Ewald method on a GPU." (2016).
- [57] Christensen, J., et al. "Introduction to general optimization principles and methods." *Nonlinear Optimization of Vehicle Safety Structures* (2016): 107-168.
- [58] Hünenberger, Philippe H. "Thermostat algorithms for molecular dynamics simulations." *Advanced computer simulation* (2005): 105149.
- [59] Rapaport, Dennis C., and Dennis C. Rapaport. *The art of molecular dynamics simulation*. Cambridge university press, 2004.

- [60] Abbott, Lauren J., Ashley K. Tucker, and Mark J. Stevens. "Single chain structure of a poly (N-isopropylacrylamide) surfactant in water." *The Journal of Physical Chemistry B* 119.9 (2015): 3837-3845.
- [61] Moghadam, Soroush, and Ronald G. Larson. "Assessing the efficacy of poly (N-isopropylacrylamide) for drug delivery applications using molecular dynamics simulations." *Molecular pharmaceutics* 14.2 (2017): 478-491.
- [62] Gangemi, Fabrizio, et al. "Molecular dynamics simulation of aqueous solutions of 26-unit segments of p (NIPAAm) and of p (NIPAAm)“doped” with amino acid based comonomers." *The Journal of Physical Chemistry B* 112.38 (2008): 11896-11906.
- [63] de Oliveira, Tiago E., Carlos M. Marques, and Paulo A. Netz. "Molecular dynamics study of the LCST transition in aqueous poly (Nnpropylacrylamide)." *Physical Chemistry Chemical Physics* 20.15 (2018): 10100-10107.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Barış Uzun, Eray Dalgakıran, Hasan Tatlıpınar, MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF PNIPAM-CYSTEINE CONJUGATION IN AQUOUS SOLUTION, Türk Fizik Derneği 37. Uluslararası Fizik Kongresi