TÜBİTAK

Sıcaklığa Duyarlı Oligo(Etilen Glikol) Metil Eter Metakrilat (OEGMA) Temelli Polimerlerin Moleküler Dinamik Yöntemi İle İncelenmesi

Program Kodu: 3001

Proje No: 115F251

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Hasan TATLIPINAR

Bursiyer:

Dr. Eray DALGAKIRAN

EYLÜL 2017

İSTANBUL

Önsöz

Bu projede, sıcaklığa duyarlı bir polimer sınıfı olan oligo(etilen glikol) metil eter metakrilat (OEGMA) temelli polimerlerin su içindeki “düşük kritik çözelti sıcaklığı” (LCST) faz geçişleri atomistik yaklaşımlı moleküler dinamik (MD) simülasyon yöntemiyle incelenmiştir. Biyoteknoloji alanında geniş bir kullanım potansiyeli olan POEGMA’ların fonksiyonel özelliklerini temel olarak konformasyon değişimleri belirlemektedir. Yapılan deneysel çalışmalar POEGMA’ların su içindeki sıcaklığa bağlı davranışını yeterince açıklayamamakta olup bu projede POEGMA homopolimerlerinin LCST faz geçiş mekanizmasının moleküler düzeyde açıklanması hedeflenmiştir. Ayrıca bu homopolimerlerin kendi arasında oluşturulan kopolimer sistemlerinin LCST faz geçişleri de incelenmiştir. Projeden elde edilen sonuçların, istenen özelliklere sahip OEGMA temelli polimerlerin tasarlanmasında yararlı olacağı düşünülmektedir.

Bu proje, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje No: 115F251).

İçindekiler

Önsöz i

Tablo ve Şekil Listeleri iv

Özet xi

Abstract xii

1. GİRİŞ 1

2. LİTERATÜR ÖZETİ 3

3. GEREÇ VE YÖNTEM 9

3.1 *Ab Initio* Kuantum Hesaplamaları 9

3.2 Klasik Moleküler Dinamik Simülasyonları 10

3.3 Simülasyon Verilerinin Analizi 13

4. BULGULAR 15

4.1 Homopolimer Sistemleri 15

4.1.1 Sıcaklık, Enerji, Basınç, Hacim ve Yoğunluk Grafikleri 15

4.1.2 Anlık Görüntüler 19

4.1.3 RMSD 20

4.1.4 Jirasyon Yarıçapı (R_g) 22

4.1.5 Yan Zincirlerin Ortalama Jirasyon Yarıçapı (R_g) 26

4.1.6 Uçtan Uca Uzaklık (R_e) 27

4.1.7 Radyal Dağılım Fonksiyonu ($g(r)$) 28

4.1.8 Birinci Katman Su Molekülü Sayısı ($N(H_2O)$) 32

4.1.9 Hidrojen Bağ Sayısı ($N(HB)$) 38

4.1.10 Hidrojen Bağ Ömrü ($C(t)$) 42

4.1.11 Su Moleküllerinin Bulunma Olasılığı ($P_{res}(t)$) 43

4.2 Kopolimer Sistemleri 45

4.2.1 Sıcaklık, Enerji, Basınç, Hacim ve Yoğunluk Grafikleri 45

4.2.2 Anlık Görüntüler 47

4.2.3 RMSD 49

4.2.4 Jirasyon Yarıçapı (R_g) 50
4.2.5 Radyal Dağılım Fonksiyonu ($g(r)$) 56
4.2.6 Birinci Katman Su Molekülü Sayısı ($N(H_2O)$) 59
4.2.7 Hidrojen Bağ Sayısı ($N(HB)$) 63
4.2.8 Hidrojen Bağ Ömrü ($C(t)$) 67
4.2.9 Su Molekülü Bulunma Olasılığı ($P_{res}(t)$) 69
5. TARTIŞMA/SONUÇ 74
5.1 POEGMA Homopolimerinde LCST Faz Geçiş Mekanizması 74
5.2 POEGMA Kopolimerlerinde LCST Faz Geçişi 76
5.3 LCST Faz Geçişinin Polimer Zincir Uzunluğuna Bağlılığı 77
Kaynaklar 78

Tablo ve Şekil Listeleri

Tablo 1. Proje kapsamında incelenen polimer sistemlerinin saf su içindeki LCST değerleri (Lutz vd., 2009): Tabloda *m* ve *n* sırasıyla $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerlerinin polimerleşme derecesi, F_{OEGMA} ise $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerlerinin içerdiği molce $POEGMA_{300}$ yüzdesidir 2
Tablo 2. Projedeki polimer sistemlerine ait LCST değerleri ve uygulanan simülasyon sıcaklıkları (T_1, T_2, T_3 ve T_4) 2
Tablo 3. Farklı yan zincir uzunluklarındaki OEGMA'lar ile hazırlanmış polimerlerin sudaki LCST değerleri (Lutz, 2008) 7
Tablo 4. İncelenen polimer sistemlerinin birim hücrelerinde bulunan, su molekülleri dâhil toplam atom sayıları 12
Tablo 5. Homopolimerlerin T<LCST ve T>LCST sıcaklıklarındaki son 50 ns için hesaplanan ortalama jirasyon yarıçapları (R_g): $PMEO_2MA$ için 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST), $POEGMA_{300}$ için 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST) 26
Tablo 6. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerinin yan zincirlerinin T<LCST ve T>LCST sıcaklıklarındaki son 50 ns için hesaplanan ortalama jirasyon yarıçapları (R_g): $PMEO_2MA$ için 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST), $POEGMA_{300}$ için 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST) 27
Tablo 7. Seçilen $PMEO_2MA$ polimer bölgelerine ait 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO 35
Tablo 8. Seçilen $POEGMA_{300}$ polimer bölgelerine ait 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO 36
Tablo 9. $PMEO_2MA$ oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasındaki, 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları 41
Tablo 10. $POEGMA_{300}$ oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasındaki, 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları 42
Tablo 11. Kopolimerlerin farklı sıcaklıklardaki son 50 ns için hesaplanan ortalama jirasyon yarıçapları (R_g) 56

Tablo 12. 20/5 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO. 61
Tablo 13. 20/20 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO. 62
Tablo 14. 50/20 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO. 63
Tablo 15. 20/5 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları 66
Tablo 16. 20/20 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları 66
Tablo 17. 50/20 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları 67
Tablo 18. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerine ait, sC atomları etrafındaki birinci katman su molekülü sayılarının (N_{H2O}) ve sO atomlarının su molekülleriyle oluşturdukları mer başına ortalama hidrojen bağ sayılarının (N_{HB}), T<LCST ve T>LCST durumları arasındaki farkları 75

Şekil 1. OEGMA monomerlerinin moleküler yapısı 1
Şekil 2. LCST özellik gösteren bir polimer çözeltisinin, polimer konsantrasyonu (C) ve sıcaklığa (T) bağlı şematik faz diyagramı 4
Şekil 3. Projede incelenen polimer sistemlerinin molekül yapıları: $PMEO_2MA$ (a) ve $POEGMA_{300}$ (b) homopolimerleri ile $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ blok kopolimeri (c)..... 9
Şekil 4. 5-mer $PMEO_2MA$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....16
Şekil 5. 20-mer $PMEO_2MA$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....16
Şekil 6. 50-mer $PMEO_2MA$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....17
Şekil 7. 5-mer $POEGMA_{300}$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....17
Şekil 8. 20-mer $POEGMA_{300}$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....18
Şekil 9. 50-mer $POEGMA_{300}$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....18
Şekil 10. 75-mer $POEGMA_{300}$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....19
Şekil 11. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerlerine ait anlık görüntüler: $PMEO_2MA$ için 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST), $POEGMA_{300}$ için 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST) 20
Şekil 12. $PMEO_2MA$ polimerine ait zamana bağlı RMSD grafikleri.....21
Şekil 13. $POEGMA_{300}$ polimerine ait zamana bağlı RMSD grafikleri 21
Şekil 14. $PMEO_2MA$ polimerine ait T<LCST (290 K) ve T>LCST (330 K) durumları için üst üste RMSD grafikleri 22
Şekil 15. $POEGMA_{300}$ polimerine ait T<LCST (307 K) ve T>LCST (350 K) durumları için üst üste RMSD grafikleri 22
Şekil 16. $PMEO_2MA$ polimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri 23
Şekil 17. $POEGMA_{300}$ polimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri 23
Şekil 18. $PMEO_2MA$ polimerine ait T<LCST (290 K) ve T>LCST (330 K) durumları için üst üste jirasyon yarıçapı grafikleri.....24
Şekil 19. $POEGMA_{300}$ polimerine ait T<LCST (307 K) ve T>LCST (350 K) durumları için üst üste jirasyon yarıçapı grafikleri 25

Şekil 20. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerinin yan zincirlerinin ortalama jirasyon yarıçaplarının zamanla değişimi 26
Şekil 21. $PMEO_2MA$ polimerlerine ait zamana bağlı uçtan uca uzaklık grafikleri 28
Şekil 22. $POEGMA_{300}$ polimerlerine ait zamana bağlı uçtan uca uzaklık grafikleri.....28
Şekil 23. OEGMA monomeri üzerinde analizler için seçilen seçilen atomlar ve bunların kısaltmaları.....29
Şekil 24. Seçilen $PMEO_2MA$ atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları: T<LCST (290 K, düz çizgiler) ve T>LCST (330 K, kesikli çizgiler).....29
Şekil 25. Seçilen $POEGMA_{300}$ atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları: T<LCST (307 K, düz çizgiler) ve T>LCST (350 K, kesikli çizgiler) 30
Şekil 26. $PMEO_2MA$ polimerlerine ait tüm polimer, ana zincir ve yan zincir bölgeleri için ayrı ayrı zamana bağlı birinci katman su molekülü sayıları 33
Şekil 27. $POEGMA_{300}$ polimerlerine ait tüm polimer, ana zincir ve yan zincir bölgeleri için ayrı ayrı zamana bağlı birinci katman su molekülü sayıları 34
Şekil 28. $PMEO_2MA$ oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi.....39
Şekil 29. $POEGMA_{300}$ oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi 40
Şekil 30. $PMEO_2MA$ oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının T<LCST (290 K, düz çizgiler) ve T>LCST (330 K, kesikli çizgiler) sıcaklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları.....43
Şekil 31. $POEGMA_{300}$ oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının T<LCST (307 K, düz çizgiler) ve T>LCST (350 K, kesikli çizgiler) sıcaklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları.....43
Şekil 32. Seçilen $PMEO_2MA$ atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında T<LCST (290 K, düz çizgiler) ve T>LCST (330 K, kesikli çizgiler) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları ..44
Şekil 33. Seçilen $POEGMA_{300}$ atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında T<LCST (307 K, düz çizgiler) ve T>LCST (350 K, kesikli çizgiler) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları ..45
Şekil 34. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....46
Şekil 35. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....46
Şekil 36. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri.....47

Şekil 37. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait anlık görüntüler.....48
Şekil 38. 20/20 ve 50/20 blok oranlı PMEO2MA-b-POEGMA300 kopolimerlerine ait anlık görüntüler.....49
Şekil 39. $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerlerine ait zamana bağlı RMSD grafikleri 50
Şekil 40. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 51
Şekil 41. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 51
Şekil 42. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 51
Şekil 43. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 307 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....52
Şekil 44. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 307 ve 330 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....52
Şekil 45. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 350 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....53
Şekil 46. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 307 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....53
Şekil 47. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 307 ve 330 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....54
Şekil 48. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 350 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....54
Şekil 49. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 307 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....55

Şekil 50. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 307 ve 330 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....55
Şekil 51. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 350 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....56
Şekil 52. Seçilen 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimer atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları 57
Şekil 53. Seçilen 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimer atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları 58
Şekil 54. Seçilen 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimer atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları 59
Şekil 55. 20/5, 20/20 ve 50/20 blok oranlı kopolimerlere ait tüm polimer, ana zincir ve yan zincir bölgeleri için ayrı ayrı zamana bağlı birinci katman su molekülü sayıları 60
Şekil 56. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerindeki oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi: sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....64
Şekil 57. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerindeki oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi: sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....65
Şekil 58. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerindeki oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi: sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B).....65
Şekil 59. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının farklı sıcaklarda son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 68
Şekil 60. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının farklı sıcaklarda son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 68
Şekil 61. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının farklı sıcaklarda son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 69

Şekil 62. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofilik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 70
Şekil 63. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofobik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 71
Şekil 64. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofilik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 71
Şekil 65. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofobik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 72
Şekil 66. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofilik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 72
Şekil 67. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofobik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B) 73

Özet

Projenin amacı, oligo(etilen glikol) metil eter metakrilat (OEGMA) temelli polimerlerin sıcaklığa bağlı faz geçişlerinin moleküler düzeyde detaylı bir şekilde incelenmesidir. Biyouyumlu ve sıcaklığa duyarlı bir polimer sınıfı olan POEGMA'ların, biyoteknolojide kullanılma potansiyeli çok yüksektir. Bu konuda birçok deneysel çalışma bulunmakla birlikte, "düşük kritik çözelti sıcaklığı" (LCST) faz geçişlerinin atomistik kökeni hala tam olarak anlaşılamamıştır. Konformasyon geçişlerinin POEGMA'ların fonksiyonel özelliklerini belirlemedeki kritik etkisi göz önüne alınırsa, bu konformasyon geçişlerine bağlı faz geçişlerinin moleküler düzeyde açıklanabilmesi için deneysel yöntemlere ek olarak teorik yöntemlerle de incelenmesi gerekli görülmektedir. Bu amaçla, zincirlerinde farklı sayıda etilen oksit (EO) içeren POEGMA homopolimerleri ve bu homopolimerler arasında farklı blok oranlarında kopolimerler oluşturulmuştur. Bu POEGMA homopolimer ve kopolimer sistemleri, LCST değerlerinin altında ve üzerinde seçilen sıcaklıklarda klasik moleküler dinamik (MD) simülasyon yöntemiyle ilk kez bu projede incelenmiştir.

Simülasyonlardan elde edilen veriler kullanılarak polimer sistemlerinin boyut, konformasyon, hidrasyon durumu ve hidrojen bağlanması gibi çeşitli analizleri yapılmıştır. Buna göre POEGMA'lar, sıcaklık LCST'nin üzerine çıktığında, net şekilde rastgele dolanık konformasyondan globular konformasyona geçiş yapmaktadır. Birinci hidrasyon katmanındaki su molekülü sayıları, çeşitli atom bölgeleri için ayrıntılı olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre POEGMA'ların sudaki çözünürlükleri esas olarak yan zincir karbon atomlarının etrafındaki hidrofobik hidrasyon ile sağlanmaktadır. Bu hidrofobik hidrasyon, su molekülleri arasında gerçekleşen kafes benzeri ağ yapılar ile oluşmaktadır. Sıcaklığın LCST'nin üzerine çıkmasıyla görülen faz geçişleri de, bu kafes yapılarının bozulması sonucu bölgeden önemli miktarda su çıkışı olması ve yerel su yapısındaki düzenliliğin azalması ile gerçekleşmektedir. Ayrıca deneysel sonuçlara göre yapılan tahminlerin aksine, hidrojen bağlanmalarının faz geçişi üzerinde etkisinin az olduğu bulunmuştur. Kopolimer sistemlerinde yapılan analizlere göre, bloklar, kopolimer içinde kendi LCST değerlerinde ayrı ayrı faz geçişi yapmaktadır. Ancak kopolimer yapısındaki etkileşimlerden dolayı, blokların geçiş sıcaklıkları tek başına homopolimerlere kıyasla daha düşüktür. Projeden elde edilen sonuçların, istenilen fonksiyonel özelliklere sahip OEGMA temelli polimerlerin tasarlanmasında yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Moleküler dinamik (MD); Sıcaklığa duyarlı polimerler; LCST; Oligo(etilen glikol) metil eter metakrilat (OEGMA); Suyun yerel düzenliliği.

Abstract

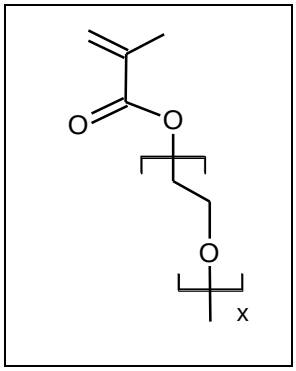
The aim of this project is to investigate the thermoresponsive phase transitions of oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate (OEGMA) based polymers in detail at molecular level. POEGMAs are excellent candidates as biocompatible thermoresponsive polymers that can be used in biotechnology. Although there are numerous experimental studies on the subject, the atomistic origin of their lower critical solution temperature (LCST) phase transition is still not fully understood. Considering the critical effect of conformational transitions in determining their functional properties, this phase transition needs also to be addressed by theoretically in order to be explained in detail at molecular level. Accordingly, POEGMA homopolymers that contain different numbers of ethylene oxides (EO) on their side chains and copolymers of these homopolymers with different block ratios were formed. All polymer systems were investigated by classical molecular dynamics (MD) simulation method for the first time by this project at different temperatures selected below and above their LCST.

Various analyses such as size, conformation, hydration state and hydrogen bonding of polymer systems were performed using the data obtained from simulations. Simulation results show that POEGMA undergoes a distinct coil-to-globule transition above LCST. The number of first hydration shell water molecules were calculated in detail around various atomic regions. According to these results, the water-solubility of POEGMA below LCST is mainly provided by the hydrophobic hydration around the side chain carbon atoms. This is achieved by the cage-like water network formations which are disrupted when the temperature is increased above LCST, accompanied by significant amount of water molecule release and local water-ordering reduction, which leads to the LCST phase transition. Furthermore, contrary to the assumptions that were made according to the experimental results, it is found that the effect of hydrogen bonding on the phase transition is low. Also according to the copolymer analyses, the blocks exhibit separate phase transitions at their LCST values in the copolymers, but the transition temperatures are lower compared to the homopolymers due to interactions within the copolymer structure. The results from the project will be useful when designing OEGMA based polymers with desired functional properties.

Keywords: Molecular dynamics (MD); Thermoresponsive polymers; LCST; Oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate (OEGMA); Water-ordering.

1. GİRİŞ

Projenin amacı, oligo(etilen glikol) metil eter metakrilat (OEGMA) temelli polimerlerin sıcaklığa bağlı faz geçişlerinin klasik moleküler dinamik (MD) simülasyon yöntemi ile incelenmesidir. POEGMA'lar, omurgası hidrofobik metakrilat ve yan zincirleri hidrofilik oligo(etilen glikol) (veya diğer adlarıyla oligo(etilen oksit)) olan bir tür graft polimerleridir. Şekil 1'de, OEGMA monomerlerinin moleküler yapısı verilmiştir. Düşük sıcaklıklarda suda çözünür halde bulunan POEGMA'lar, sıcaklığın arttırılmasıyla belli bir noktada faz geçişine uğrar ve suda çözünmemeye başlar. Faz geçişinin olduğu bu sıcaklığa, "düşük kritik çözelti sıcaklığı" (LCST) adı verilir. Sıcaklığa duyarlı özellik gösteren POEGMA'lar, ilaç ve genetik materyal (DNA, RNA, vb.) moleküllerinin *in vivo* taşınmasında ve salımında güçlü bir kullanım potansiyeline sahiptir. Bu nedenle bu polimerlerin fizyolojik ortamdaki davranışlarının analizi için, sudaki davranışlarının bilinmesi oldukça önemlidir. Buna karşılık, faz geçişi sırasında POEGMA yapısındaki değişimin atomik düzeydeki kökeninin anlaşılması, polimer biliminde halen temel ve zorlayıcı bir problem olarak yerini korumaktadır.



Şekil 1. OEGMA monomerlerinin moleküler yapısı

POEGMA homopolimerlerinin LCST değeri, genel olarak yan zincirlerinde içerdikleri etilen oksit (EO) birim sayısına göre yaklaşık olarak bellidir. Farklı yan zincir uzunluklu monomerlerden oluşan POEGMA kopolimerlerinde ise, LCST değeri bileşenlerin oranına (veya yüzdelerine, F_{OEGMA}) bağlıdır. Bu durumda, kopolimeri oluşturan homopolimerler LCST1 ve LCST2 değerlerine sahip olmak üzere, kopolimerin kendisi bu değerlerin arasında kalan bir LCST3 değerine sahip olur: LCST1 < LCST3 < LCST2. Kopolimerin LCST değeri, içerdiği OEGMA bloklarının oranına bağlı olarak değişir. Buna göre, projede çalışılan polimer sistemlerinde 3 farklı LCST değeri vardır: yan zincir uzunluğuna göre iki farklı homopolimere ait LCST1 ve LCST2 ile diblok kopolimerlere ait LCST3. Projedeki tüm polimer sistemlerine ait simülasyonlar, LCST davranışını ayrıntılı olarak inceleyebilmek için, bu 3 LCST değerinin ayrı ayrı altında ve üzerinde seçilen dört farklı sıcaklıkta (T) gerçekleştirilmiştir: T_1 < LCST1 < T_2 <

LCST3 < T_3 < LCST2 < T_4. Projede incelenen polimerlerin LCST değerleri, Lutz vd. (2009) çalışması esas alınarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Proje kapsamında incelenen polimer sistemlerinin saf su içindeki LCST değerleri (Lutz vd., 2009): Tabloda *m* ve *n* sırasıyla $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerlerinin polimerleşme derecesi, F_{OEGMA} ise $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerlerinin içerdiği molce $POEGMA_{300}$ yüzdesidir

	m	*n*	F_{OEGMA}	*LCST*		
			(%)	(°C)	(K)	
$PMEO_2MA$	5-50	-	0	~ 28	~ 301	→ LCST1
$PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$	20	5	20	~ 38	~ 311	} LCST3
	50	20	29	~ 42	~ 315	
	20	20	50	~ 49	~ 322	
$POEGMA_{300}$	-	5-50	100	~ 65	~ 338	→ LCST2

Tablo 1'e göre, polimer sistemlerine ait 3 farklı LCST değeri vardır: $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerlerine ait olan sırasıyla LCST1 ve LCST2 ile $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerlerine ait LCST3 değerleri. Sıcaklığa bağlı faz geçişlerinin ayrıntılarını ortaya çıkarabilmek için, tüm polimer sistemleri bu üç LCST değerinin ayrı ayrı altında ve üzerinde yer alan dört farklı sıcaklıkta incelenmiştir: 290, 307, 330 ve 350 K (Tablo 2).

Tablo 2. Projedeki polimer sistemlerine ait LCST değerleri ve uygulanan simülasyon sıcaklıkları (T_1, T_2, T_3 ve T_4)

T_1 (K) <	LCST1 (K) <	T_2 (K) <	LCST3 (K)	< T_3 (K) <	LCST2 (K)	< T_4 (K)
	($PMEO_2MA$)		($PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$)		($POEGMA_{300}$)	
290	301	**307**	311-322	**330**	338	**350**

Bu projede, POEGMA homopolimerlerinin ve aralarındaki kopolimerlerin çözünme faz geçişi süreçlerinin incelenmesinde, atomistik yaklaşımlı MD simülasyon yöntemi ilk kez kullanılmıştır. Simülasyonlardan elde edilen verilerle çeşitli yapısal ve dinamik analizler (boyut, konformasyon, hidrasyon durumu, hidrojen bağlanmaları) gerçekleştirilmiştir. Bu analiz sonuçlarıyla OEGMA temelli homopolimer ve kopolimer sistemlerinin su içindeki LCST davranışına bağlı olarak gerçekleşen konformasyon değişimleri atomistik ölçekte incelenmiştir. Bu bağlamda özellikle hidrojen bağlanmaları ve suyla olan etkileşimlerin faz geçişine etkisi araştırılmıştır. POEGMA sistemleriyle yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu deneysel olup genellikle ışık saçılması, H-NMR, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ve jel

geçirgenlik kromatografisi (GPC) gibi yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerde genel olarak ortamda çok sayıda polimer zinciri bulunur ve düşük konsantrasyonlarda çalışılsa bile polimer zincirlerinin tek tek incelenmesi mümkün değildir. Bu projede kullanılan atomistik MD yöntemi ile polimer zincirleri tek tek incelenebilmiştir. Ayrıca bu sayede kopolimerlerin faz geçişinde blokların ayrı ayrı kendi LCST değerlerinde mi yoksa kopolimere ait ortak LCST değerinde mi yapı değiştirdiği de incelenebilmiştir.

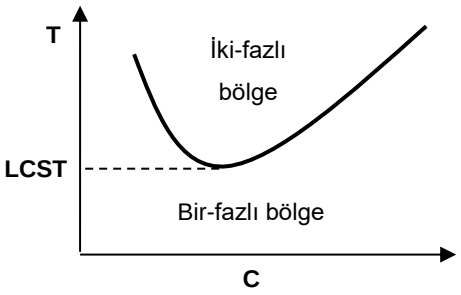
2. LİTERATÜR ÖZETİ

Etkiye duyarlı polimerler, nanoteknoloji ve biyoteknoloji uygulamalarında artan bir şekilde incelenmektedir. Akıllı malzeme sınıfına giren “etkiye duyarlı polimerler”, çevre şartlarındaki bir değişimi uyaran olarak alarak özelliklerini değiştiren polimerlerdir. Bu uyaranlar; sıcaklık (Ali ve Stöver, 2004; Cai vd., 2007), pH (Magnusson vd., 2008; Deng vd., 2009), ışık (Bédard vd., 2010; Lai vd., 2010), elektrik (Filipcsei vd., 2000; Bajpa vd., 2008) ve manyetik alan (Ang vd., 2011) gibi etmenlerdir. Uyarımın sonucunda polimerin konformasyon, yapı ve dinamik gibi bazı özellikleri değişir. Bu değişimler, malzemenin faz geçiş sıcaklığı gibi fiziksel özelliklerini de değiştirdiğinden, etkiye duyarlı polimerler ilaç ve gen taşınması (de las Heras Alarcón vd., 2005; Zhou vd., 2010; Li vd., 2014), yüzey ve doku mühendisliği (Furth vd., 2007; Galperin vd., 2013), görüntüleme teknolojisi (Thurecht vd., 2010), sensör ve tanılama araçlarında (Hu ve Liu, 2010) önemli uygulama olanaklarına sahiptir.

“Sıcaklığa duyarlı polimerler”, uyaranı sıcaklık olan bir etkiye duyarlı polimer çeşididir. Bu polimerlerin sulu sistemlerdeki çözünürlükleri, sıcaklığa bağlı olarak ayarlanabilir. Buna göre sıcaklığa duyarlı polimerler; çözünmüş polimer zincirleri, hidrojel, membran ve misel gibi çeşitli fiziksel yapılarda tasarlanabilir (Stuart vd., 2010). Su içerisinde çözünürlük faz geçişine uğrayan sıcaklığa duyarlı polimerler; protein kromatografisi (Kanazawa, 2004), sensör araçları (Hu ve Liu, 2010), protein adsorpsiyonu (Nath ve Chilkoti, 2002), sıcaklık değişimiyle ilaç salımı ve rejeneratif tıp (Gil ve Hudson, 2004; Rzaev vd., 2007; Liu vd., 2009; Wischerhoff vd., 2010) gibi alanlardaki uygulamaları nedeniyle özellikle ilgi çekmektedir.

Uygun bir çözücü içinde moleküler olarak çözünmüş olan bir polimer, sıcaklığın arttırılması ya da azaltılması ile çözünmez hale geçebilir. Bir başka ifadeyle, ikili polimer/çözücü karışımı, sıcaklık değişiminin yarattığı bir faz ayrışmasına uğrayarak, bir fazlı sistemden iki fazlı sisteme dönüşür (Koningsveld ve Staverman, 1968a,b). Faz ayrışması sıcaklık artışı ile

gerçekleşiyorsa, sistemin “düşük kritik çözelti sıcaklığı” (LCST: “lower critical solution temperature”) davranışı gösterdiği söylenir. Şekil 3’te bu tür bir polimerin konsantrasyon (C) ve sıcaklığa (T) bağlı faz diyagramı görülmektedir. Faz diyagramındaki eğri, polimer/çözücü sisteminin bir ve iki fazlı olduğu durumları arasındaki sınırdır. Bu eğrinin minimum olduğu noktaya karşılık gelen sıcaklık değeri, LCST olarak tanımlanır (Ward ve Georgiou, 2011). Faz ayrışmasında polimer çökerek çözeltinden ayrılmaz ancak biri yüksek diğeri düşük polimer konsantrasyonunda olan denge halinde iki faz oluşur.



Şekil 2. LCST özellik gösteren bir polimer çözeltisinin, polimer konsantrasyonu (C) ve sıcaklığa (T) bağlı şematik faz diyagramı

Sıcaklığa duyarlı polimerlerde faz geçişi, genel olarak polimerin hidrofilik/hidrofobik oranına bağlıdır (Becer vd., 2008). Sıcaklığın LCST değerinden küçük olduğu durumlarda (T < LCST), polimerin hidrofilik/hidrofobik oranı yüksektir ve polimer suda çözünür halde bulunur. Sıcaklığın arttırılarak LCST değeri üzerine çıkıldığı durumlarda ise (T > LCST), polimerin fiziksel özelliği değişir ve daha çok hidrofobik karakter kazanan polimer suda çözünmez hale geçer ki bu da bir faz ayrışmasına yol açar. Dolayısıyla, sentez sırasında polimerin yapısına hidrofilik ya da hidrofobik grupların katılmasıyla, LCST davranışı ayarlanabilir.

En bilinen ve en çok çalışılan sıcaklığa duyarlı polimer, poli(N-izopropilakrilamid)’dir (PNIPAAm). PNIPAAm’ın LCST değeri saf suda yaklaşık 32 °C olup fizyolojik sıcaklığa çok yakındır (Schild, 1992). PNIPAAm, ısıtma ve soğutma süreçlerinde tersinir şekilde rastgele dolanık ve küresel konformasyonlar arasında faz geçişleri gösterir (Wang vd., 1998; Wang ve Wu, 1999). Ayrıca ayarlanabilir LCST değeri ve keskin faz geçişi ile sıcaklığa duyarlı polimerler için bir “altın standart” olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık doğasından kaynaklanan bazı dezavantajları, PNIPAAm’ın biyolojik sistemlerde kullanımını sınırlamaktadır. Bu dezavantajlar; göz ardı edilemeyecek büyüklükteki histerezis, hidrolizi sırasında düşük molekül ağırlıklı toksik amin oluşumu, kooperatif hidrojen bağlanmasıyla proteinlere kuvvetli biyo-adhezyonu ve kısa zincirli olanlarında uç grupların sıcaklığa duyarlı davranış üzerine büyük

etkisidir (Kujawa vd., 2006; Xia vd., 2006; Akdemir vd., 2009; Wei vd., 2009). Bu problemlerden dolayı, araştırmalar sıcaklığa duyarlı özellik gösteren başka polimer sistemleri üzerine kaymaktadır.

Son yıllarda, kısa oligo(etilen glikol) yan zincirleri içeren sıcaklığa duyarlı polimerler, PNIPAAm'a güçlü bir alternatif olarak önerilmektedir (Han vd., 2003; Kitano vd., 2004; Jones vd., 2005; Sugihara vd., 2005; Lutz, 2011). Polimerin etilen glikol segmentleri içermesi birçok avantaj sağlar. Poli(etilen glikol) (PEG) ya da sentez koşullarına bağlı olarak bilinen diğer adıyla poli(etilen oksit) (PEO); yüksüz, toksik ve immünojenik olmayan, biyouyumlu ve FDA ("Food and Drug Administration") onaylı sentetik bir polimerdir (Duncan, 2003; van Vlerken vd., 2007; Knop vd., 2010; Zhu, 2010; Alconcel vd., 2011; Thomas vd., 2014). Bu özelliklerinden dolayı PEG, biyoteknoloji ve tıp alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin ilaç ya da genlerin *in vivo* taşınmasında, fizyolojik bileşenlere karşı koruma yapmak üzere bu maddelerde perdeleme yapar. Ayrıca çözünürlüğü arttırır, plazma proteinlerle olan adsorpsiyonu önleyerek de immün yanıt oluşmasına engel olur (Prime ve Whitesides, 1993; Stolnik vd., 1995). Dolayısıyla, yapısında PEG segmentleri bulunan polimerler, biyo-uygulamalar için çok uygun bir makromolekül olurlar.

POEGMA'lar, tıpkı PNIPAAm'da olduğu gibi LCST değeri üzerinde tersinir bir faz geçişi gösterirler (Lutz vd., 2006). Faz geçiş sıcaklık aralığı dardır. LCST değeri, temel olarak yan zincir uzunluğuna bağlıdır. Ayrıca polimerleşme derecesi (veya molekül ağırlığı), uç grupların türü ve taktisite de LCST'yi etkiler (Becer vd., 2008; Ishizone vd., 2008). Bu özellikler, polimerizasyon koşullarına göre ayarlanabilir. İyi bilinen farklı polimerizasyon yöntemleri ile istenilen özelliklere sahip POEGMA'lar kolaylıkla sentezlenebilmektedir (Becer vd., 2008; Ishizone vd., 2008; Dong ve Matyjaszewski, 2010; Miasnikova ve Laschewsky, 2012). POEGMA'lar, PNIPAAm'a kıyasla konsantrasyon, iyonik şiddet, pH ve zincir uzunluğu gibi dış faktörlerden daha az etkilenir (Lutz ve Hoth, 2006). Çok iyi bir sıcaklığa duyarlılık ve biyouyumluluk gösteren POEGMA sentetik polimerleri, fonksiyonel polimerlerin yapımında (Abulateefeh vd., 2009; Qiao vd., 2010), hidrojellerde (Badi ve Lutz, 2009; Yoon vd., 2010), mikrojellerde (Hu vd., 2010; Ryu vd., 2010), fırça tipi polimerlerde (Jones vd., 2007; Jonas vd., 2008) ve biyoaktif yüzeylerde (Laloyaux vd., 2010; Wischerhoff vd., 2010) kullanım potansiyeline sahiptir.

POEGMA'lara ait ilk çalışmalarda, farklı uzunluklarda hazırlanan homopolimerlerin sudaki davranışları incelenmiştir (Han vd., 2003; Ishizone vd., 2003; Kitano vd., 2004; Ishizone vd., 2008). Örneğin Han vd. (2003), anyonik polimerizasyon yöntemi ile sentezledikleri 1, 2 ve 3

EO birimi içeren POEGMA'ların suda çözünürlük ve LCST özelliklerini incelemişler ve çözünürlük için EO sayının en az 2 olması gerektiğini bulmuşlardır. Buna göre poli(2-metoksietil metakrilat) (PMEOMA) suda çözünmezken, $PMEO_2MA$ ve poli(2-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]etil metakrilat) ($PMEO_3MA$) polimerleri sırasıyla 26 ve 52 °C'de LCST davranışı göstermiştir. Ayrıca molekül ağırlığı ve taktisitenin LCST değerini bir miktar etkilediğini bulmuşlardır. Örneğin molekül ağırlıkları 6700, 16000 ve 37000 g/mol olan $PMEO_2MA$'ların LCST değerleri sırasıyla yaklaşık olarak 52, 51 ve 49 °C olup LCST, molekül ağırlığıyla ters orantılıdır. Farklı stereoregülariteye sahip $PMEO_2MA$'ların LCST değerleri arasında da 1-2 °C fark olduğunu bulmuşlardır. Son olarak, hazırladıkları $PMEO_2MA$-*b*-$PMEO_3MA$ kopolimerinin de 39 °C'de LCST davranışı gösterdiğini bulmuşlardır.

Ishizone vd. (2008), 1, 2, 3 ve 4 EO birimi içeren POEGMA'ların LCST değerlerinin yan zincir uzunluğuna ve yan zincir uç gruplarına bağlılığını incelemişlerdir. Buna göre LCST değeri, yan zincirdeki EO sayısı arttıkça düzenli bir şekilde artmaktadır ve yan zincirleri daha hidrofobik uç gruplar içeren polimerlerin LCST değeri daha düşüktür.

Becer vd. (2008), RAFT (tersinir katılmalı ayrışmalı zincir transfer; "reversible addition-fragmentation chain transfer") yöntemi ile yan zincirlerinde 0, 1, 2, 3, 8-9 ve 22 birim EO içeren POEGMA'lar sentezlemişler ve polimer uzunluğu ile yan zincir uç gruplarının LCST'ye etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre de yan zincirinde 0 ve 1 EO birimi içeren polimerler suda çözünmezdir, 2, 3 ve 8-9 birim EO içeren polimerler ise EO sayısıyla orantılı olarak artan LCST değerlerine sahiptir. Ayrıca 22 birim EO içeren POEGMA'ların LCST davranışı göstermediği ve suda hep çözünür kaldığını bulmuşlardır. Polimer zincir uzunluğunun LCST üzerinde etkisinin düşük olduğunu ve yan zinciri daha hidrofilik uç gruplar içeren polimerlerin LCST değerlerinin daha yüksek olduğunu bulmuşladır.

Yapılan çalışmalar sonucunda POEGMA'nın sıcaklığa duyarlı özellik göstermesi için yan zincir uzunluğunun $2 \leq EO < 10$ olması gerektiği bulunmuştur (Tablo 3) (Lutz, 2008). Genel olarak EO sayısı arttıkça LCST değeri de artmaktadır. Bu durum, hidrofilik karakterdeki etilen oksit yan zincir segmenti ile hidrofobik karakterdeki metakrilat omurga arasındaki rekabetten kaynaklanır. Yan zincir uzunluğu 0 ve 1 olduğunda (sırasıyla poli(metil metakrilat) (PMMA) ve PMEOMA) omurganın hidrofobik karakteri baskındır ve polimerler suda çözünmezdirler. Yan zincir uzunluğu 2 olduğunda, etilen oksit segmentinin polimere kazandırdığı hidrofilik karakteri, omurganın hidrofobikliğini dengelemeye başlar ve polimer suda çözünür duruma geçer. Ancak ortam sıcaklığı arttırılarak LCST değeri üzerine çıkılması durumunda, polimerin yapısı değişir ve hidrofilik karakterde bir azalma oluşarak polimer suda çözünmemeye başlar (faz geçişi).

Polimer ne kadar hidrofilikse bu faz geçiş sıcaklığı o kadar yükselir, bir başka ifadeyle polimerin hidrofilik/hidrofobik oranı ne kadar yüksekse, suda çözündüğü sıcaklık aralığı o kadar artacaktır. Dolayısıyla yan zincir uzunluğu arttıkça LCST değeri de artmaktadır. Ancak yan zincir uzunluğu 10 değerine ulaştıktan sonra polimerin hidrofilik karakteri baskın duruma geçtiğinden artık faz geçişi oluşmamaya başlar ve polimer suda hep çözünür halde kalır.

Tablo 3. Farklı yan zincir uzunluklarındaki OEGMA'lar ile hazırlanmış polimerlerin sudaki LCST değerleri (Lutz, 2008)

Yan zincir EO uzunluğu	Polimer	Su ortamındaki davranışı	Referanslar
0	PMMA	Suda çözünmez	Ishizone vd. (2003)
1	PMEOMA	Suda çözünmez	Lutz vd. (2007)
2	$PMEO_2MA$	LCST ~ 26-28 (°C)	Han vd. (2003); Lutz ve Hoth (2006); Lutz (2009)
3	$PMEO_3MA$	LCST ~ 51-52 (°C)	Han vd. (2003); Coullerez vd. (2004); Yamamoto vd. (2007)
4-5	$POEGMA_{300}$	LCST ~ 64-65 (°C)	Maeda vd. (2007); Ishizone vd. (2008); Lutz vd. 2009)
8-5	$POEGMA_{475}$	LCST ~ 90-94 (°C)	Neugebauer vd. (2003); Becer vd. (2008)

Tablo 3'ten görüldüğü üzere POEGMA'ların yan zincir uzunluğuna göre LCST değerleri yaklaşık olarak bellidir. LCST değerleri polimer konsantrasyonuna ve molekül ağırlığına göre bir miktar değişmekle birlikte, istenen her LCST değerine karşılık gelecek bir POEGMA homopolimeri hazırlamak mümkün değildir. Alternatif olarak, Tablo 3'te verilen değerler arasında bir LCST'ye sahip, özellikle de fizyolojik sıcaklığa yakın LCST değerinde polimer hazırlamak için, farklı yan zincir uzunluklu POEGMA'ların kopolimerleri kullanılabilir. Örneğin Kitano vd. (2004), $PMEO_2MA$-*b*-$OEGMA_{496}$ (EO_{OEGMA} = 9) ve $PMEO_2MA$-*b*-$OEGMA_{1112}$ (EO_{OEGMA} = 23) kopolimerlerini incelemiş ve kopolimer LCST değerinin OEGMA yüzdesine bağlı olarak değiştiğini bulmuşlardır. Lutz ve Hoth (2006), ATRP (atom-transfer radikal polimerizasyonu) yöntemi ile MEO_2MA ve OEGMA (EO_{OEGMA} = 8-9) arasında sentezledikleri rastgele kopolimerlerin LCST değerlerinin 28 ve 90 °C arasında kaldığını ve LCST'nin değişik komonomer kompozisyonuna bağlı olarak hassas bir şekilde ayarlanabileceğini göstermişlerdir. Buna göre saf suda LCST değeri 32, 37 ve 39 °C olan P(MEO_2MA-*co*-$OEGMA_{475}$) kopolimerler hazırlamak için zincir başına gereken OEGMA miktarları sırasıyla % 5, 8 ve 10'dur. Ayrıca LCST değerinin konsantrasyonla bir miktar değiştiğini ancak bu etkinin özellikle düşük konsantrasyonlarda (C < 5 mg/mL) gözlendiğini bulmuşlardır. Lutz vd. (2009), MEO_2MA ile 4-5 birim EO içeren OEGMA arasındaki rastgele kopolimerleri incelenmiştir. Bu çalışmaya göre de P(MEO_2MA-*co*-$OEGMA_{300}$) kopolimerlerinin LCST değeri, polimerin içerdiği OEGMA yüzdesine bağlı olarak 28 ve 65 °C arasında ayarlanabilmektedir. Ayrıca boyut ölçümlerine göre T < LCST iken yaklaşık 3,5 nm yarıçapa sahip olan polimerler, T > LCST iken

yaklaşık 250 nm yarıçaplı mezoglobüller oluştururlar. Yamamoto vd (2008), MEO_2MA ile MEO_3MA arasındaki rastgele ve blok kopolimer sistemlerini incelemiş ve hem rastgele hem de blok yapılı kopolimerlerin LCST davranışı gösterdiğini ve LCST değerlerinin birbirine yakın olduğunu bulmuşlardır. Trzebicka vd. (2013), artan OEGMA yüzdesine bağlı olarak P(MEO_3MA-*co*-$OEGMA_{475}$) kopolimer sistemlerini incelemiştir ve LCST'nin konsantrasyon ve molekül ağırlığıyla ters orantılı olduğunu ancak bu bağlılığın düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca başlangıç konsantrasyonu küçüldükçe oluşan mezoglobül boyutunun da küçüldüğünü bulmuşlardır. Peng vd. (2012) ise yaklaşık 45 EO birimi içeren OEGMA (M_n = 2080 g/mol) ile MEO_2MA arasındaki P(MEO_2MA-*co*-$OEGMA_{2080}$) sistemlerini incelemişlerdir. Bu kopolimer sisteminde iki ayrı faz geçişi olduğu gözlenmiştir. Bunun sebebi, iki bloğun farklı dehidrasyon sıcaklığına sahip olması olarak açıklanmıştır.

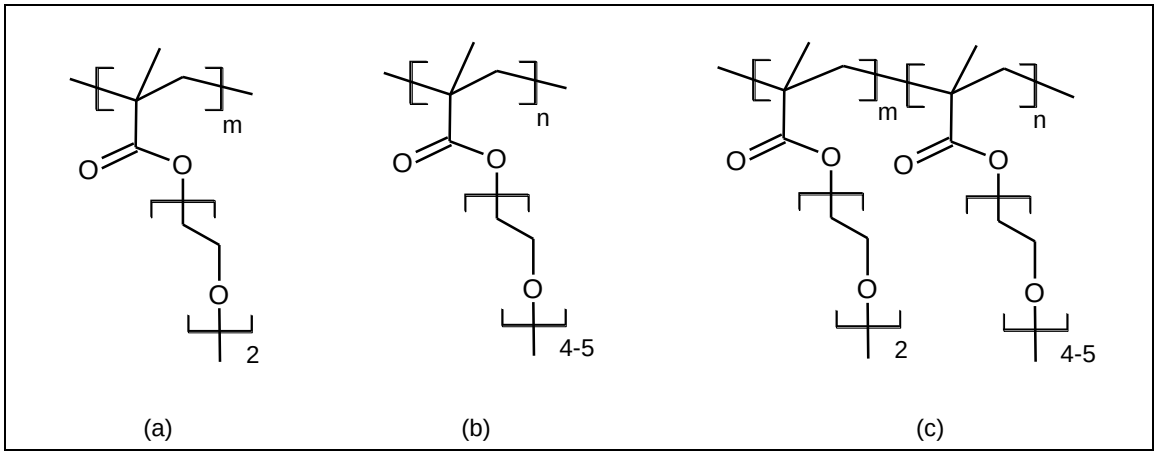
Lutz vd. (2007), POEGMA'ların PNIPAAm'a benzer şekilde rastgele dolanık ve küresel konformasyonlar arasında faz geçişi yaptıklarını rapor etmişlerdir. Ayrıca PNIPAAm'daki gibi kuvvetli H-bağı verecek grupların olmamasından dolayı, faz geçişinin van der Waals gibi daha zayıf etkileşimler ile gerçekleşmesi gerektiğini önermişlerdir. Peng vd. (2012), P(MEO_2MA-*co*-$OEGMA_{2080}$) kopolimerinde iki faz geçişi olduğunu bulmuşlardır. Daha kısa yan zincirli OEGMA'larla hazırlanan diğer kopolimerde ise bir faz geçişi gözlenmiştir (Lutz ve Hoth, 2006; Yamamoto vd., 2008; Lutz vd., 2009). POEGMA sistemleriyle ilgili yapılan bu çalışmalar hep deneysel olup moleküler dinamik gibi simülasyon çalışmaları yok denecek kadar azdır. Maeda vd. (2007), $PMEO_2MA$'nın faz geçişinde polimer-su etkileşimlerini IR ile deneysel ve DFT ("density functional theory") ile teorik olarak incelemişlerdir. Du ve Qian (2011), 1 M NaCl içindeki PNIPAAm-*co*-POEGMA'ya klasik MD uygulayarak LCST davranışına Na^+ ve Cl^- iyonlarının etkisini incelemişlerdir. Hao vd. (2013), polikaprolakton (PCL) ve OEGMA'lar arasında hazırladıkları farklı kopolimerlerin LCST davranışını ve doksorubin (DOX) ile etkileşimlerini deneysel ve kaba yaklaşımlı ("coarse-grained") MD ile incelemişlerdir. OEGMA temelli homopolimerler ve OEGMA'lar arasındaki kopolimerler üzerine hiçbir MD çalışması henüz yapılmamıştır. Hâlbuki PNIPAAm'ın gerek tek başına gerekse de başka polimerlerle olan kopolimerlerinin atomistik ve kaba yaklaşımlı MD yöntemlerle incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur (Tönsing ve Oldiges, 2001; Longhi vd., 2004; Francis vd., 2007; Gangemi vd., 2008; Chiessi vd., 2010; Walter vd., 2010; Özaltın vd., 2011; Desmukh vd., 2012; Alaghemandi ve Spohr, 2012, 2013). Bu çalışmalar ile PNIPAAm'ın sıcaklığa bağlı konformasyon değişimi, su ile olan etkileşimler, özellikle molekül içi ve moleküller arası H-bağlanmaları, çeşitli tuzların iyonlarıyla olan etkileşimler incelenmiş ve faz geçiş mekanizması atom seviyesinde ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır. POEGMA sistemlerinin biyolojik

uygulamalarda kullanılacağı düşünülürse, POEGMA'lar için de böyle ayrıntılı çalışmalara gerek olduğu ortaya çıkmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

OEGMA monomerleri, yan zincirlerinde içerdikleri etilen oksit (EO) sayısına göre adlandırılmaktadır. Proje kapsamında, yan zincirlerinde sırasıyla 2 ve 4-5 birim EO içeren 2-(2-metoksietoksi)etil metakrilat (MEO_2MA, M_n = 188 g/mol) ve oligo(etilen glikol) metil eter metakrilat ($OEGMA_{300}$, M_n = 300 g/mol) monomerleri kullanılmıştır. Projede, bu monomerlerden oluşturulan aşağıdaki polimer sistemleri incelenmiştir:

- Zincir uzunlukları m veya n = 5, 20, 50 ve 75 olan $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerleri (Şekil 3-a ve 2-b),
- Blok uzunluk oranları m/n = 20/5, 20/20 ve 50/20 olan $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimer sistemleri (Şekil 3-c).



Şekil 3. Projede incelenen polimer sistemlerinin molekül yapıları: $PMEO_2MA$ (a) ve $POEGMA_{300}$ (b) homopolimerleri ile $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ blok kopolimeri (c)

Proje kapsamında uygulanan yöntemler şöyledir:

3.1 *Ab Initio* Kuantum Hesaplamaları

Atomistik moleküler dinamik (MD) simülasyonları için, polimer atomlarının kısmi yükleri gerekmektedir. Bu amaçla, polimerleri oluşturan monomerlerin *ab initio* kuantum

hesaplamaları yapılmıştır. Çalışmada incelenen polimerler, MEO_2MA ve $OEGMA_{300}$ monomerlerinden oluşmaktadır. Bu monomerlerin geometrik optimizasyonları ve kısmi yük hesaplamaları, bir *ab initio* kuantum hesap programı olan "GAMESS" (General Atomic and Molecular Electronic Structure System) (Schmidt vd., 1993) ile gerçekleştirilmiştir. GAMESS; polimer, DNA ve protein gibi moleküllerle ilgili çalışmaların kuantum hesaplamalarında yaygın olarak kullanılan bir programdır (Bouvier vd., 2003; Becker vd., 2005; Mukherjee vd., 2011; Kumar vd., 2012).

Kimyasal yapıları Şekil 3'te verilen monomerler önce "Avogadro" adlı molekül editör programında çizilmiş ve GAMESS girdi dosyaları oluşturulmuştur. Ardından bu girdi dosyaları GAMESS programında çalıştırılmıştır. Geometrik optimizasyonlar, RHF/6-31G* seviyesinde yapılmıştır. Monomerlerin net yükü sıfırdır. Optimize edilmiş konformasyonlar için monomer atomlarının kısmi yüklerinin hesaplanması ise, moleküler elektrostatik potansiyeli üzerinden Merz-Kollman prosedürüne göre gerçekleştirilmiştir (Singh ve Kollman, 1984). Hartree-Fock (HF) dalga fonksiyonu ile 6-31G* baz seti kullanımı ve Merz-Kollman prosedürü ile kısmi yük hesabı, polimer sistemlerinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Besler vd., 1990; Vishnyakov ve Neimark, 2008; Ziebarth ve Wang, 2009b; Wilhelm vd., 2012). Bulunan kısmi yükler, daha sonra MD simülasyonları için polimerlerin kuvvet alanlarında kullanılmıştır.

3.2 Klasik Moleküler Dinamik Simülasyonları

Tüm polimer sistemlerin atomistik seviyedeki klasik MD simülasyonları, "Amber" (Assisted Model Building with Energy Refinement) (Salomon-Ferrer vd., 2013) moleküler simülasyon programı ile gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, TÜBİTAK Truba (TR-Grid) hesabına kurulan Amber14 programı kullanılmıştır. Polimer sistemleri ve girdi dosyalarının oluşturulması ile simülasyon verilerinin bazı analizlerinde de Amber alt programları kullanılmıştır. Polimerlerin kuvvet alanı olarak, Amber içindeki genel organik moleküllere ait GAFF ("General Amber Force Field") (Wang vd., 2004) parametreleri ve hesaplanan kısmi yük değerleri kullanılmıştır. Amber, gerek simülasyon programı olarak gerekse de içerdiği kuvvet alanlarıyla biyolojik moleküllerin ve polimerlerin simülasyonlarında yaygın olarak kullanılan bir programdır (Dong vd., 2001; Ziebarth ve Wang, 2009b; Ouyang vd., 2010; Elder vd. 2011).

MD tekniği, sistemdeki her atomun konumlarını ve hızlarını verecek şekilde nümerik integrallerin alınması şeklinde klasik hareket denklemlerinin çözümü üzerine kuruludur (Car ve Parrinello, 1985; Allen ve Tildesley, 1987; Frenkel ve Smit, 2001; Leach, 2001). Fiziksel sistemin kuantum mekanik yerine klasik hareket denklemleriyle betimlenmesi, ardışık enerji

seviyeleri arasındaki aralığın $h\nu < k_BT$ koşulunu sağladığı durumlarda iyi bir yaklaşım olmaktadır. Oda sıcaklığındaki tipik bir sistem için bu değer < $0{,}6\times10^{13}$ Hz'dir. Buna göre hareket için ilgili zaman aralığı $t > 1{,}6\times10^{-13}$ s veya 0,16 ps olur (Harmandaris ve Mavrantzas, 2004). Bundan dolayı klasik MD simülasyonları, çok parçacıklı sistemlerin denge ve dinamik özelliklerinin analizlerinde kullanılan güçlü bir hesaplama tekniği olmaktadır. Gelişen bilgisayar teknolojisine bağlı olarak da polimer gibi makromolekül sistemlerin incelenmesinde MD simülasyonlarının kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Dong vd., 2001; Ziebarth ve Wang, 2009a; Sun vd., 2011, 2012; Choudhury ve Roy, 2013; Sun ve Tang, 2014).

Proje kapsamında MD simülasyonları için MEO_2MA ve $OEGMA_{300}$ monomerleri, Amber'in "xleap" modülünde tekrar oluşturulmuştur. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerleri, polimerleşme dereceleri (zincir uzunlukları) DP = 5, 20, 50 ve 75 olacak şekilde monomerler xleap'te birleştirilerek oluşturulmuştur. $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ blok kopolimerleri ise, $PMEO_2MA$-$POEGMA_{300}$ blok oranları 50/20, 20/20 ve 20/5 olacak şekilde, homopolimer blokları xleap'te birleştirilerek elde edilmiştir. Tüm polimer sistemlerinin net yükü sıfırdır.

Tüm simülasyonlar, uçları kesilmiş oktahedral periyodik kutular içinde ve TIP3P (Price ve Brooks, 2004) tipi belirgin (*explicit*) su molekülleri içinde gerçekleştirilmiştir. Kutunun tüm kenarları, moleküllerden en az 12,0 Å uzaklıkta olacak şekilde ayarlanmıştır. Uzun erimli elektrostatik etkileşimlerin hesaplamalarında, 10,0 Å'lük kesme değeri ("cut-off") altında parçacık örgülü Ewald (PME) (Darden vd., 1993) yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca hidrojen içeren bağlar için SHAKE (Ryckaert vd., 1977; Miyamoto ve Kollman, 1992) algoritmasından faydalanılmış ve böylece adım süresi 2 fs seçilmiştir. Projede çalışılan polimerler büyük moleküller olduğu için, ilk anda lineer başlangıç konformasyonları etrafında birim hücrelere eklenen belirgin su molekülü sayısı da çok olmaktadır. Simülasyonlarda ilk 5-10 ns sonunda polimerler lineerden rastgele dolanık konformasyonlara geçiş yaptıklarından dolayı, ilk 5 ya da 10 ns sonunda simülasyonlar durdurulup polimerin son konformasyonu etrafına yeni birim hücre eklenmiştir. Bu sayede birim hücredeki su molekülü sayıları önemli oranda azalmakta ve simülasyonlar hızlanmaktadır. Bu işlem, 5 ve 20 mer'lik homopolimerler dışındaki tüm polimer sistemlerinde uygulanmıştır. Ayrıca 50/20 kopolimer sisteminde ilk 100 ns (290 K) sonunda bir kez daha polimerin son konformasyonu alınıp etrafına yeni birim hücre eklenmiştir. Polimer sistemlerindeki toplam atom sayıları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. İncelenen polimer sistemlerinin birim hücrelerinde bulunan, su molekülleri dâhil toplam atom sayıları

Sistem	Mer Sayısı	Toplam Atom Sayısı		
		t = 0 anındaki ilk birim hücre	t = 5-10 ns sonunda oluşturulan yeni birim hücre	t = 100 ns sonunda oluşturulan yeni birim hücre
$PMEO_2MA$	5	~5.500	-	-
	20	~34.000	-	-
	50	~288.000	~58.000	-
$POEGMA_{300}$	5	~8.500	-	-
	20	~47.000	-	-
	50	~329.000	~94.000	-
	75	~788.000	~199.000	-
$PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$	20/5	~58.000	~30.000	-
	20/20	~156.000	~42.000	-
	50/20	~457.000	~140.000	~83.000

Simülasyonlar dört aşamadan oluşmaktadır: sırasıyla minimizasyon, ısıtma, dengelenme ve üretim simülasyonları. Tüm sistemlerde önce, hidrojen dışındaki tüm atomlara uygulanan bir harmonik kısıtlama altında minimizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Ardından tüm sistemler kanonik topluluk olarak (NVT) 0 K'den 290 K'e gelecek şekilde ısıtılmıştır. Isıtma sürecinde yine hidrojen dışındaki tüm atomlara harmonik kısıtlama uygulanmıştır. Isıtmadan sonra bir dengelenme süresi beklenmiştir. Dengelenme süreci, eşısılı-eşbasınçlı topluluk (NPT) olarak, 290 K'de ve 1,0 atm basınç olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Dengelenme sırasında harmonik kısıtlama kademeli olarak azaltılarak sıfırlanmıştır. Bu harmonik kısıtlama, başlangıçta 1,0 kcal/(mol·$Å^2$) olarak ayarlanmıştır. En son aşamada NPT olarak 1,0 atm basınçta üretim simülasyonları yapılmıştır. Tüm simülasyonlarda basınç ayarlaması için durulma süresi 1,0 ps alınmış, sıcaklık ayarlamaları içinse çarpışma frekansı 1,0 ps^{-1} olmak üzere Langevin termostatı kullanılmıştır. Üretim simülasyonları, sıcaklık giderek arttırılmak üzere sırasıyla 290, 307, 330 ve 350 K'de yapılmıştır. Üretim simülasyonları, her sıcaklık değeri için en az 100 ns olarak gerçekleştirilmiştir. Ancak simülasyon süresi, sistemin dengeye gelme durumuna göre bazen daha da uzatılmıştır. Isıtma ve dengelenme süreçlerinde adım süreleri 1 fs, üretim simülasyonlarında ise SHAKE algoritmasıyla beraber 2 fs alınmıştır. Veriler, ısıtma ve dengelenme süreçlerinde 200 veya 400 adımda bir, üretim simülasyonlarında ise 5000 adımda bir kaydedilmiştir. Minimizasyon, ısıtma ve dengelenme simülasyonları, Amber'in "sander" MD motoruyla (Salomon-Ferrer vd., 2013) gerçekleştirilmiştir. Üretim simülasyonlarında ise,

sander'e göre paralel ölçeklemesi arttırılmış, yüksek performanslı "pmemd" MD motoru (Salomon-Ferrer vd., 2013) kullanılmıştır.

3.3 Simülasyon Verilerinin Analizi

Simülasyonlardan elde edilen veriler, hem görüntüler hem de grafikler aracılığıyla analiz edilmiştir. Anlık görüntüler VMD ("Visual Molecular Dynamics") (Humphrey vd., 1996) programıyla oluşturulmuştur. AmberTools17'nin "cpptraj" modülüyle yapılan hesaplamalarla da çeşitli parametrelerin grafikleri çizilmiştir. Analizlerin açıklamaları aşağıdaki gibidir:

Sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri. T-E-P-V-D grafikleri ile genel bir değerlendirme yapılarak simülasyonlarda sistemsel bir hata olmadığı doğrulanmıştır.

RMSD grafikleri. RMSD, polimer konformasyonlarının zamanla değişimlerini gösterir. Genel olarak Denklem 1'deki gibi hesaplanır (Gangemi vd., 2008):

$$RMSD\ (t) = \sqrt{\sum_{i=1}^{N} \frac{d_i^2(t)}{N}} \qquad \text{[Denklem 1]}$$

Burada *t*, zaman; *N*, hesapta kullanılacak toplam solüt atom sayısı; d_i ise *i.* atomun *t* anında referans konfigürasyonuna göre uzaklığını göstermektedir. RMSD'ye bakılarak sistemlerin dengeye ulaşıp ulaşmadığı, yapıların kararlı olup olmadığı ve konformasyonlar arası geçişler değerlendirilmiştir.

Jirasyon yarıçapı (R_g) ve uçtan uça uzaklık (R_e) grafikleri. R_g ve R_e ile polimer sistemlerinin boyutlarının zamanla değişimi analiz edilmiştir. R_g, polimer zincirinin boyutunu gösterir ve genel olarak Denklem 2'deki gibi hesaplanır (Gangemi vd., 2008):

$$R_g = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N} m_i (\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R})^2}{\sum_{i=1}^{N} m_i}} \qquad \text{[Denklem 2]}$$

Burada $\boldsymbol{r}_i$ ve m_i, *i.* atomun sırasıyla konum vektörü ve kütlesi; $\boldsymbol{R}$, seçilen atomların kütle merkezine ait konum vektörü ve *N* ise toplam atom sayısıdır. R_e ise, polimer omurgasının α- ve ω-uçlarındaki son karbon atomları arasındaki uzaklık olarak hesaplanmıştır.

Birinci katman su molekülü sayısı (*N(H_2O)*). Polimer zincirine belli bir mesafeden yakın duran su moleküllerinin sayısını verir. Birinci katman için uzaklık şartı, literatüre uygun şekilde $r \leq 3{,}5$ Å olarak alınmıştır (Du ve Qian, 2011). *N(H_2O)*, polimerin hidrofiliklik veya hidrofobikliğini gösterir.

Radyal dağılım fonksiyonları (RDF veya *g(r)*). *g(r)* fonksiyonları ile polimer ve suyun yapısal düzenlenimleri belirlenmiştir. Bunun için polimerin hidrofobik omurgası ve hidrofilik yan zincirlerinin su molekülleriyle olan etkileşimlerinin *g(r)* fonksiyonları ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Hidrojen bağ sayıları (*N(HB)*) ve hidrojen bağ ömrü (*C(t)*). Polimer oksijen atomlarıyla suyun hidrojen atomları arasında oluşan hidrojen bağ sayıları ve bu hidrojen bağların ömürleri hesaplanmıştır. Hidrojen bağ şartı, Amber cpptraj modülündeki geometrik kritere uygun olarak şöyle seçilmiştir:

- Donör-Akseptör uzaklığı ≤ "kesme değeri" (*cut-off*)
- Donör-Hidrojen-Akseptör açısı ≥ 135°

"Kesme değerleri", ilgili RDF grafiğindeki birinci minimumlar olarak belirlenmiştir. Hidrojen bağ ömürleri ise, zamana bağlı *C(t)* otokorelasyon fonksiyonu ile hesaplanmıştır:

$$C(t) = \frac{\langle \sum_{ij} S_{ij}(t_0).S_{ij}(t_0+t)\rangle}{\langle \sum_{ij} S_{ij}(t_0)\rangle} \qquad \text{[Denklem 3]}$$

Burada *i,j* atom indisleri, *t* zaman ve t_0 başlangıç zamanıdır. $S_{ij}(t)$, hidrojen bağının olup olmadığını ölçen bir durum değişkenidir. *S* için iki olası değer vardır: Eğer *i.* ve *j.* atom çifti arasında *t* anında hidrojen bağı varsa $S_{ij}(t)$ = 1'dir, eğer yoksa $S_{ij}(t)$ = 0'dır. Buna göre, *C(t)* başlangıç anında 1 değerinde olup zamanla sıfıra bozunur. Bu bozunma hızı, hidrojen bağı ömrünün bir ölçüsünü verir. Bu projede, "intermitant" tipi otokorelasyon fonksiyonu hesaplanmıştır. Bu tipte, *i*. ve *j*. atom çifti arasında seçilen süre boyunca oluşan bütün hidrojen bağları göz önüne alınır. Dolayısıyla, aynı atom çifti arasındaki hidrojen bağı, analiz boyunca birçok kez kırılıp tekrar oluşabilir, "intermitant" otokorelasyon fonksiyonu, tüm bu hidrojen bağlarının bir ortalamasını verir.

Su moleküllerinin bulunma olasılığı ($P_{res}(t)$). Su moleküllerinin bulunma olasılığı, bir su molekülünün belirli bir hacim bölgesinde t_0 ve *t* anları arasındaki bulunma olasılığıdır. Bu

hesaplar, hidrojen bağ ömrü hesaplamalarında da kullanılan zamana bağlı otokorelasyon fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir ancak burada kullanılan $S_{ij}(t)$ kriteri farklıdır. Buna göre, su molekülü, r < "kesme değeri" (*cut-off*) olacak şekilde seçilen polimer atomu etrafında belirli bir hacim bölgesi içinde kalıyorsa $S_{ij}(t)$ = 1'dir, eğer dışındaysa da $S_{ij}(t)$ = 0'dır. r uzaklığı, polimer atomundan olan radyal uzaklık olup "kesme değerleri" ilgili RDF grafiklerindeki birinci minimumlar olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

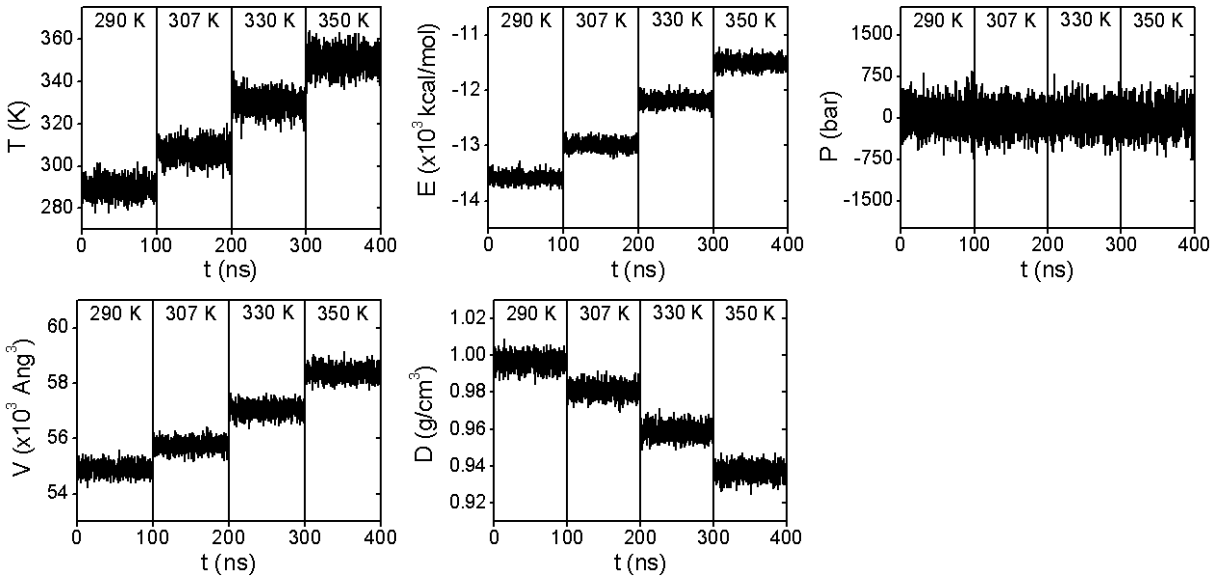
Bu bölümde, MD simülasyonlarından elde edilen sonuçlar verilmiştir. Sonuçlar, "Homopolimer Sistemleri" ve "Kopolimer Sistemleri" olmak üzere iki alt başlık altında toplanmıştır.

4.1 Homopolimer Sistemleri

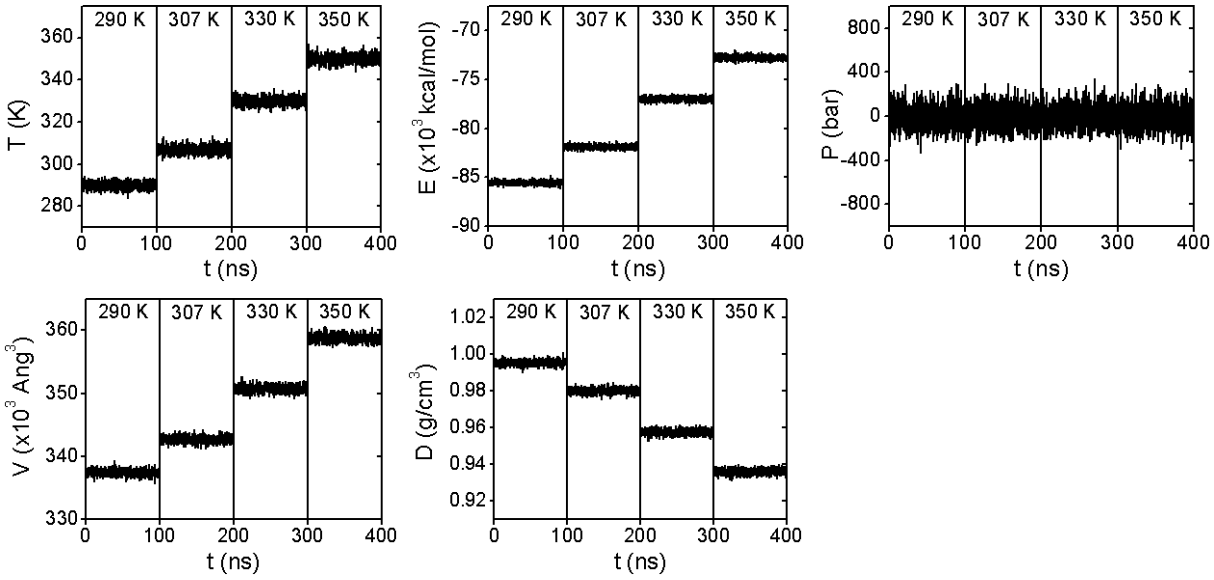
Homopolimer sistemlerinin MD simülasyonları sonucunda elde edilen yörünge (*trajectory*) ve enerji verileri kullanılarak gerçekleştirilen analizler, aşağıda verilmiştir.

4.1.1 Sıcaklık, Enerji, Basınç, Hacim ve Yoğunluk Grafikleri

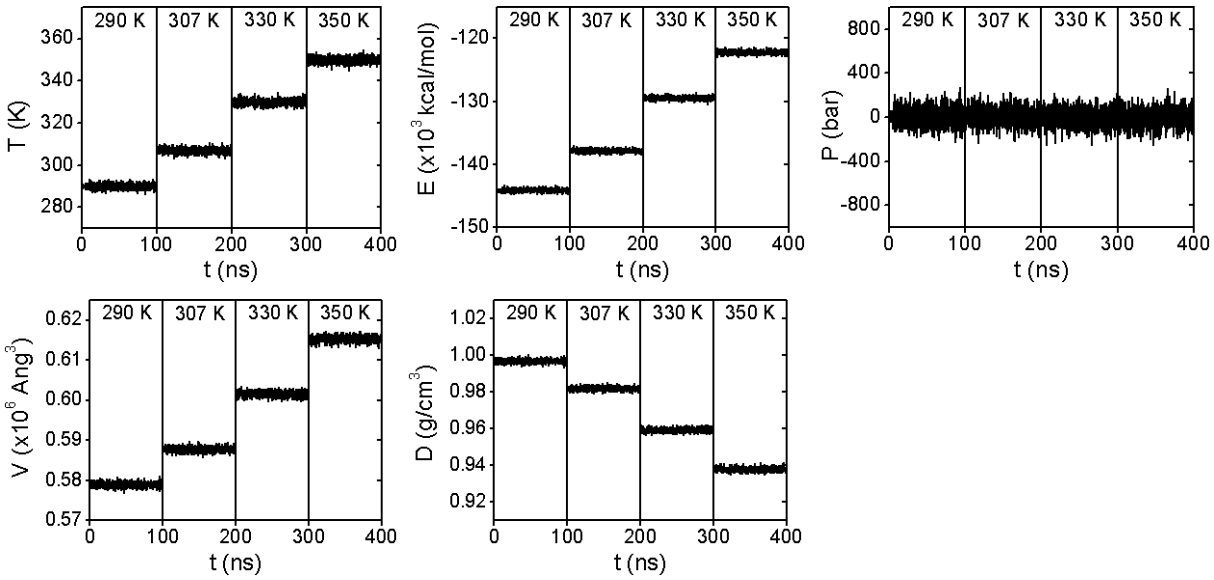
Homopolimer sistemlerinin MD simülasyonlarına ait sıcaklık, enerji, basınç, hacim ve yoğunluk grafikleri çizilmiştir. $PMEO_2MA$ homopolimerine ait sonuçlar Şekil 4-6'da, $POEGMA_{300}$ homopolimerine ait sonuçlar ise Şekil 7-10'da verilmiştir. Bu grafiklere göre sıcaklık, enerji, basınç, hacim ve yoğunluk değerleri, sıcaklık artışıyla beraber düzgün şekilde değişmektedir. Buna göre simülasyonlarda sistemsel bir hata olmadığı anlaşılmıştır.



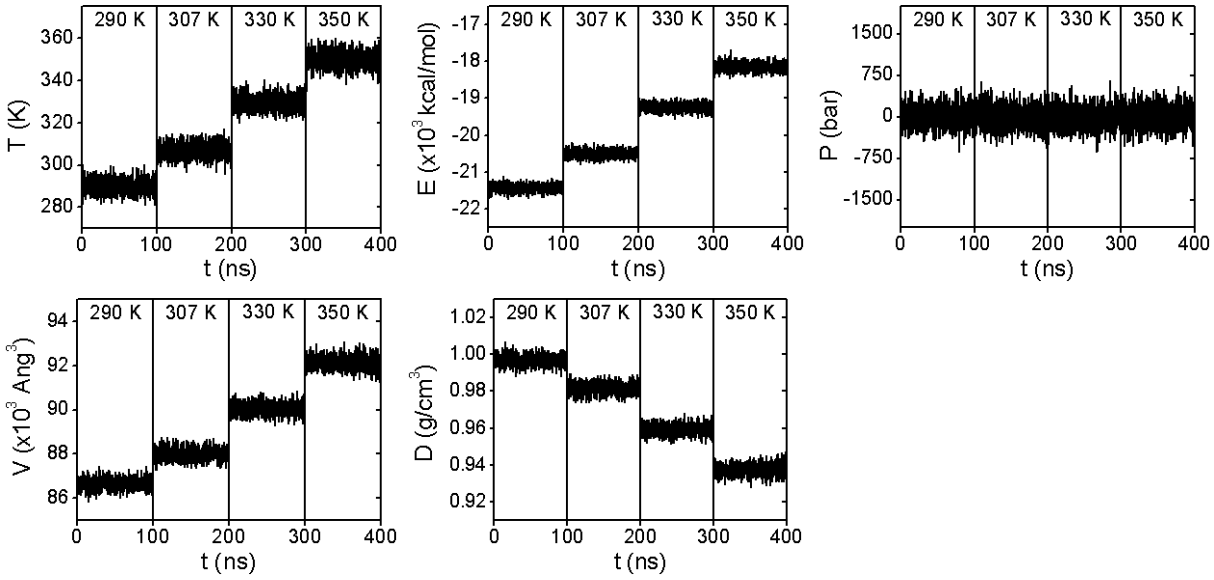
Şekil 4. 5-mer $PMEO_2MA$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri



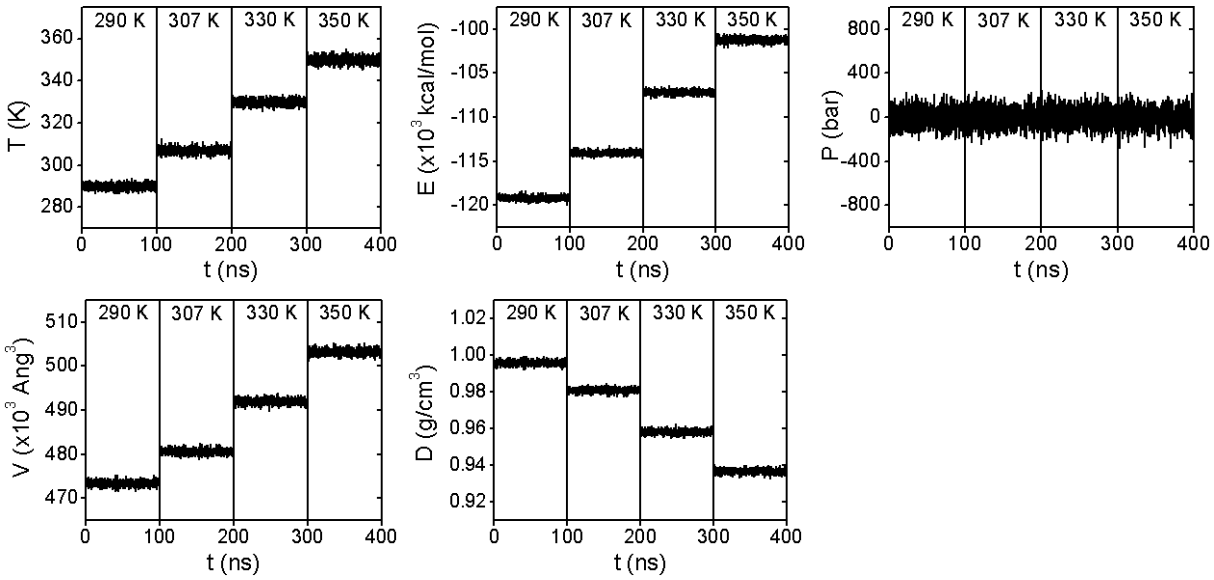
Şekil 5. 20-mer $PMEO_2MA$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri



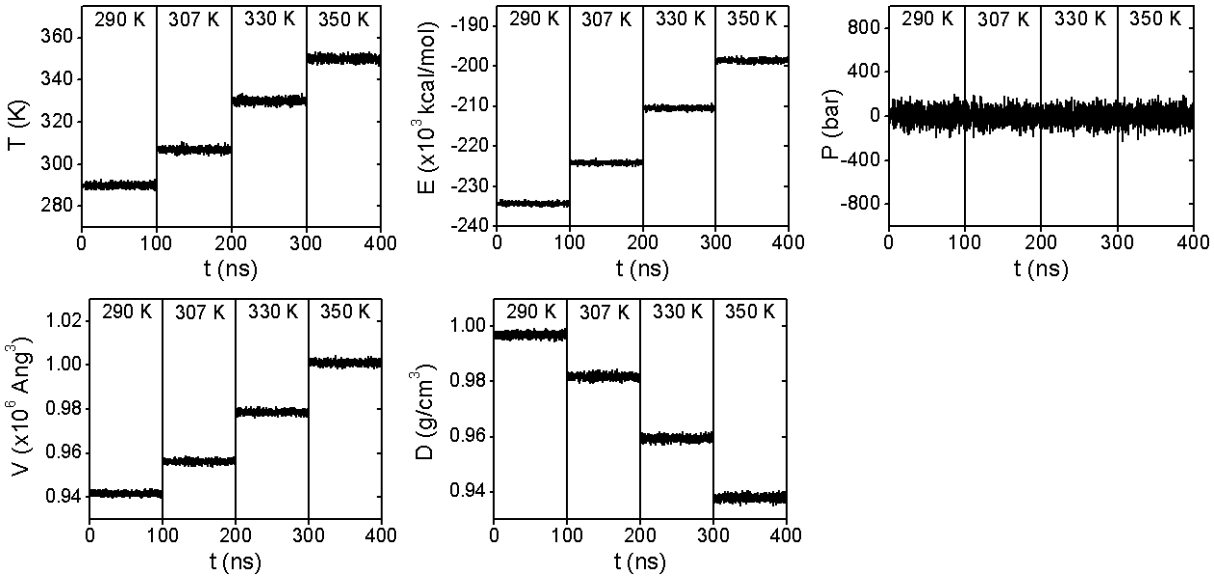
Şekil 6. 50-mer $PMEO_2MA$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri



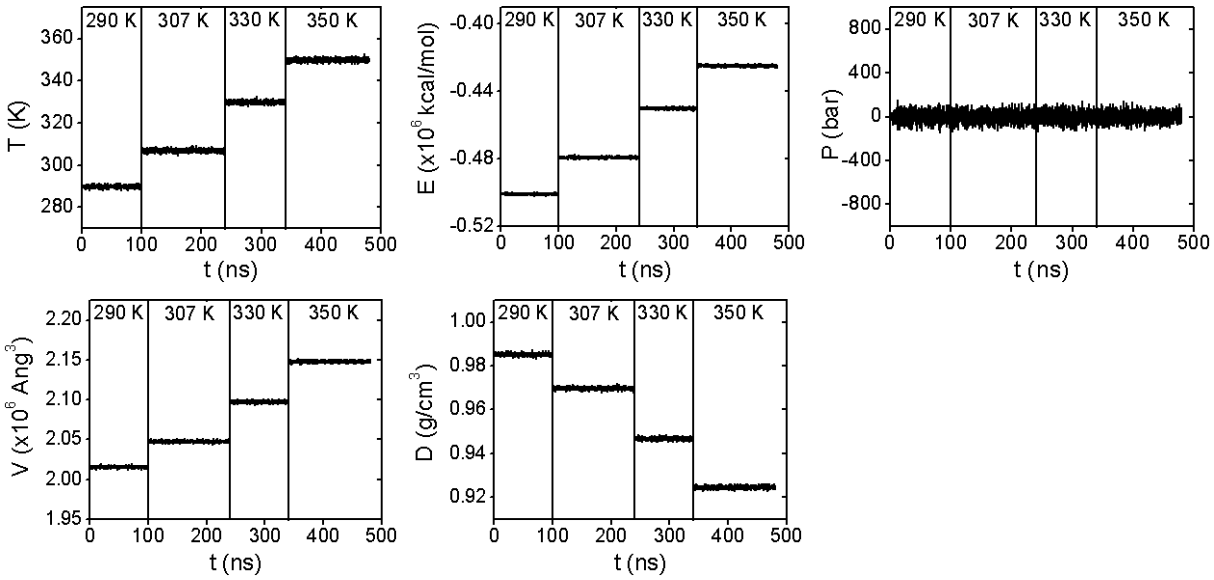
Şekil 7. 5-mer $POEGMA_{300}$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri



Şekil 8. 20-mer $POEGMA_{300}$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri



Şekil 9. 50-mer $POEGMA_{300}$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri



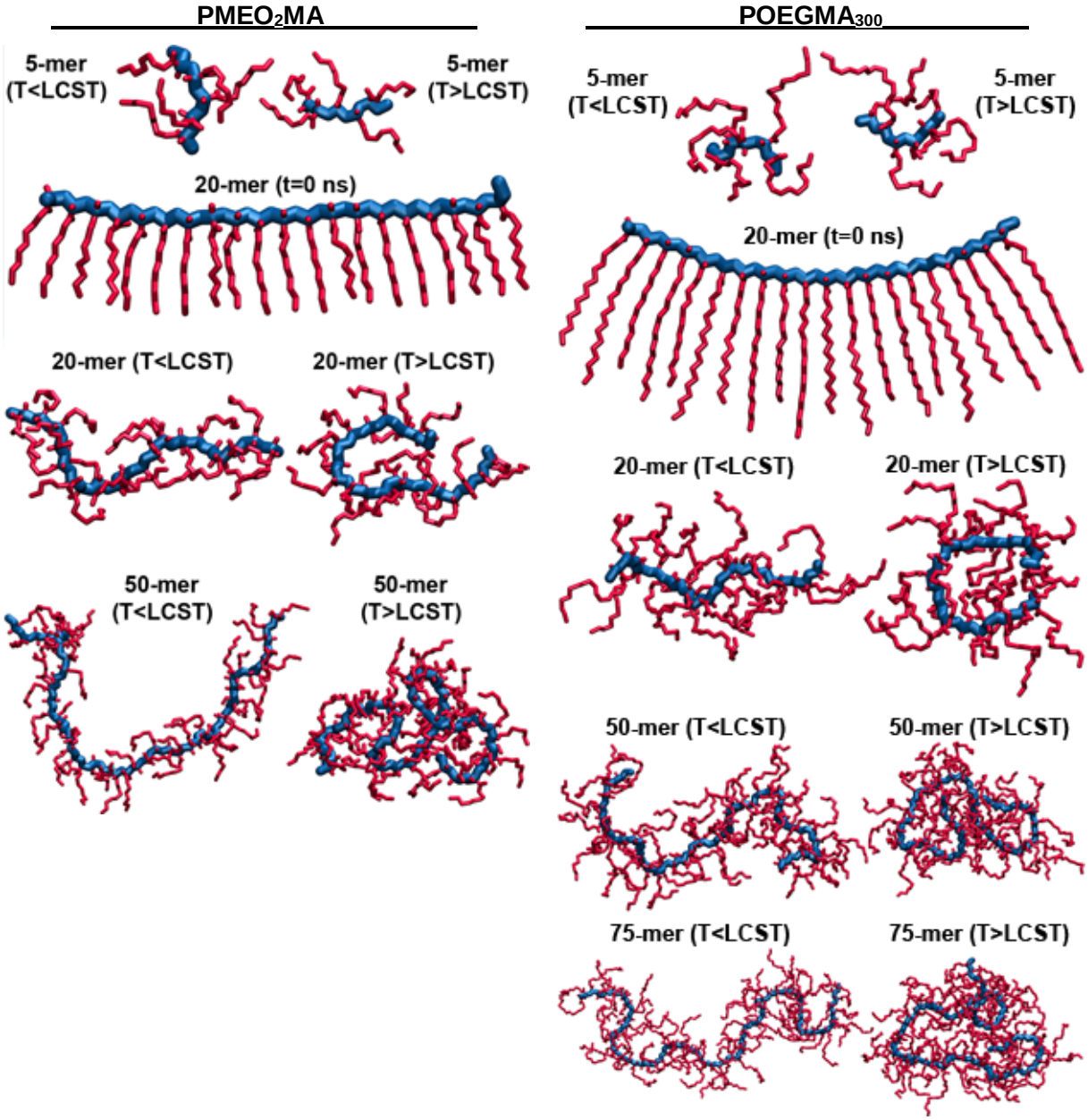
Şekil 10. 75-mer $POEGMA_{300}$ polimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri

4.1.2 Anlık Görüntüler

Simülasyonlar sonucu elde edilen yörünge (*trajectory*) verileri kullanılarak VMD programında anlık görüntüler çizilmiştir. Bu görüntülerde, ana zincirdeki etilen karbon atomları mavi renkle, diğer tüm karbon ve oksijen atomları ise kırmızı renkle gösterilmiştir. Belirgin (*explicit*) tipi su molekülleri ve polimer hidrojen atomları ise, polimerlerin daha net görülebilmesi için gösterilmemiştir.

Şekil 11'de $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerine ait anlık görüntüler verilmiştir. Her iki polimer sınıfında da örnek olarak 20-merlik polimerin t=0 ns anındaki başlangıç lineer konformasyonu gösterilmiştir. Diğer polimerlerde de başlangıç konformasyonları benzer şekilde lineerdir. Her iki polimer türünde de 5-merlik polimerde T<LCST ve T>LCST durumları için ana zincirde net bir konformasyon değişimi görülmemektedir. Bu polimer uzunluğunun, projede uygulanan simülasyon koşullarında net şekilde LCST faz geçişi görülemeyecek kadar kısa olduğu anlaşılmaktadır. Buna karşılık 20- ve 50-merlik $PMEO_2MA$ polimerlerinde, T<LCST (290 K) durumunda daha açık konformasyonlar varken, sıcaklığın arttırılarak geçilen T>LCST (330 K) durumunda ise polimerlerin kompaktlaştığı net şekilde görülmektedir. Benzer şekilde 20-, 50- ve 75-merlik $POEGMA_{300}$ polimerlerinde de T<LCST (307 K) durumundan T>LCST (350 K) durumuna geçildiğinde konformasyonlarda bir kompaktlaşma olduğu açıkça görülmektedir. Bu sonuçlara göre 20-mer ve daha uzun $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerleri,

sıcaklığın LCST üzerine çıkılmasıyla rastgele dolanık konformasyonlardan globular konformasyona geçiş yapmaktadır.

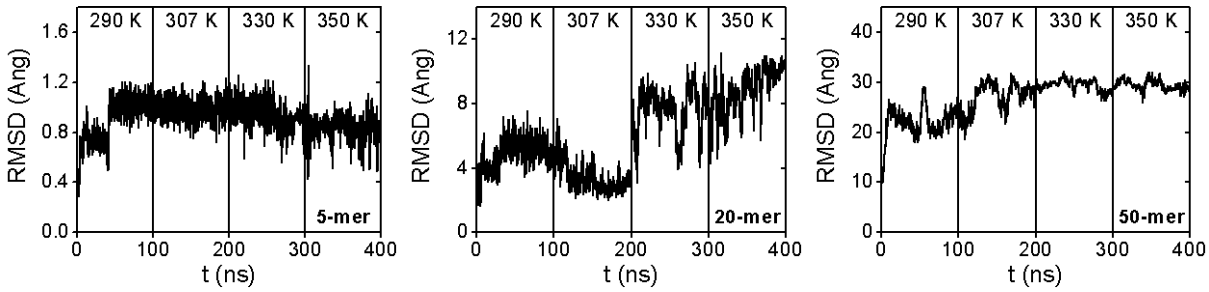


Şekil 11. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerlerine ait anlık görüntüler: $PMEO_2MA$ için 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST), $POEGMA_{300}$ için 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST)

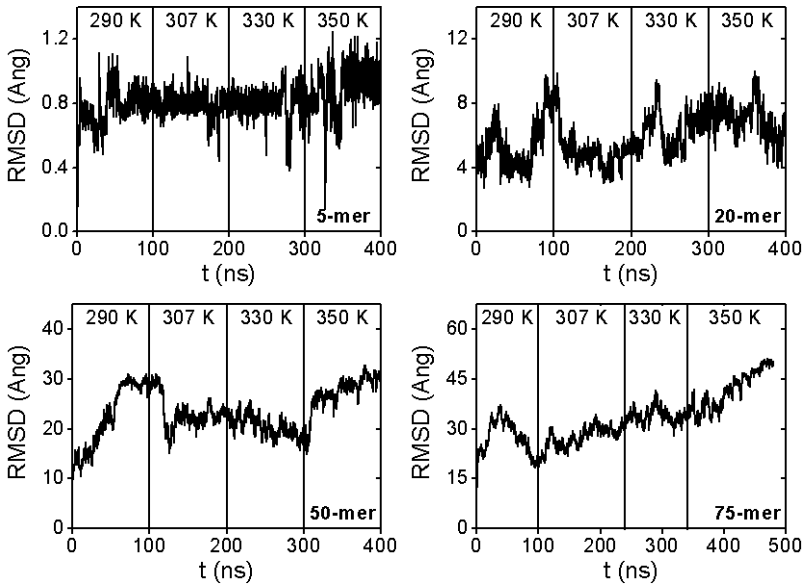
4.1.3 RMSD

Homopolimer sistemlerinin RMSD (*Root-Mean-Square-Displacement*) grafikleri, referans olarak 170. ps sonundaki zincir konformasyonu kullanılarak ve ana zincir etilen karbonları için hesaplanmıştır. Şekil 12 ve 13'te sırasıyla $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerinin zamana

bağlı RMSD grafikleri verilmiştir. Genel olarak, zincir uzunluğu arttıkça RMSD değerleri büyümektedir. Bu beklenen bir durumdur zira başlangıç lineer konformasyonuna göre gerçekleşen konformasyon değişimleri, polimer zincir uzunluğu arttıkça daha çok olmaktadır. Grafiklerde görülen salınımlar, polimer sistemlerinin bir özelliğidir. RMSD, esasen proteinlerde kullanılan bir özelliktir. Proteinlerin üç boyutlu kararlı yapıları olduğu için, RMSD grafiklerinde büyük salınımlar olmamaktadır. Projede incelediğimiz polimerlerin ise su içinde proteinlerdeki gibi kararlı tek bir yapısı yoktur. Polimerler su içinde rastgele dolanık konformasyonlarda bulunmakta ve zamanla da bu konformasyonlar değişmektedir. Hatta T>LCST durumunda daha kompakt hale geçilen durumlarda bile polimer zincirlerinin tek bir sabit yapısı bulunmamakta ve konformasyon yine belli miktarda değişebilmektedir.



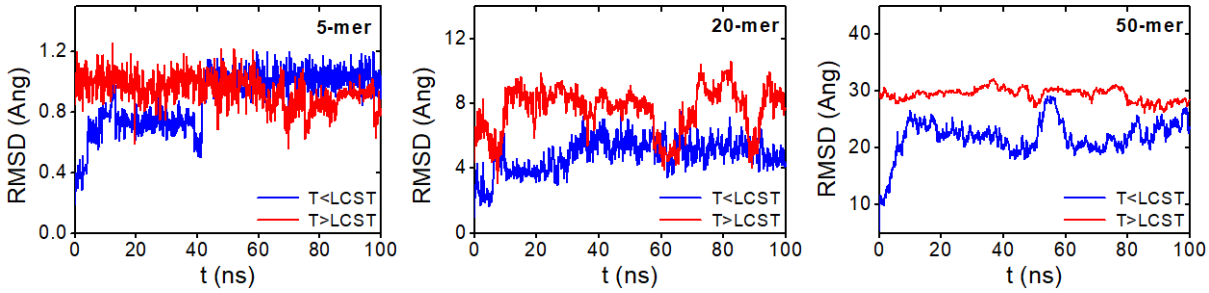
Şekil 12. $PMEO_2MA$ polimerine ait zamana bağlı RMSD grafikleri



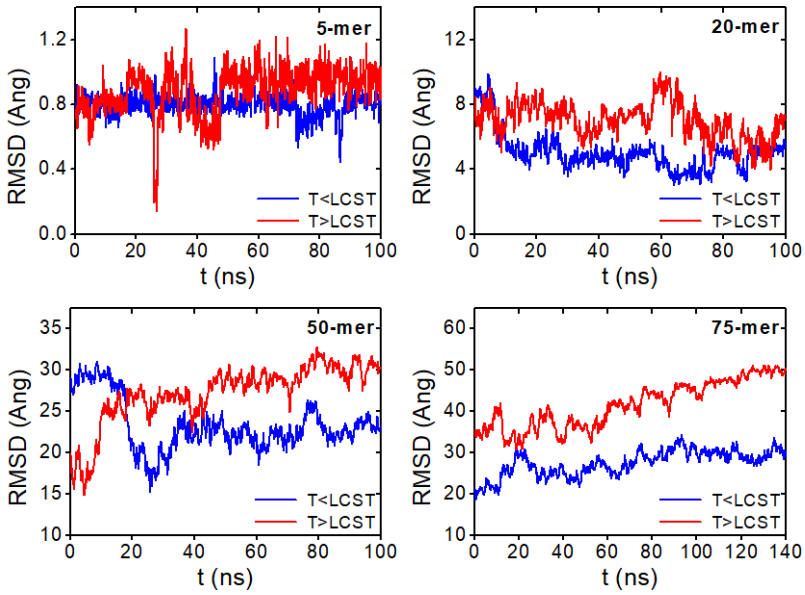
Şekil 13. $POEGMA_{300}$ polimerine ait zamana bağlı RMSD grafikleri

Şekil 14 ve 15'te sırasıyla $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerinin sadece T<LCST ve T>LCST durumları için RMSD grafikleri üst üste verilmiştir. Sonraki kısımlarda, polimerlere ait jirasyon yarıçapı ve birinci katman su molekülü sayıları gibi değerlerin ortalamaları

hesaplanırken, T<LCST ve T>LCST sıcaklıklarındaki son 50 ns verisi kullanılmıştır. Şekil 14 ve 15'teki RMSD grafiklerine göre de, ilgili sıcaklıklardaki son 50 ns'ler genel olarak daha dengede görülmektedir. Ayrıca RMSD değişimleri, T>LCST durumunda T<LCST durumuna kıyasla daha küçüktür. Bu da LCST faz geçişiyle beraber sistemlerin daha kararlı hale geçtiğini göstermektedir.



Şekil 14. $PMEO_2MA$ polimerine ait T<LCST (290 K) ve T>LCST (330 K) durumları için üst üste RMSD grafikleri

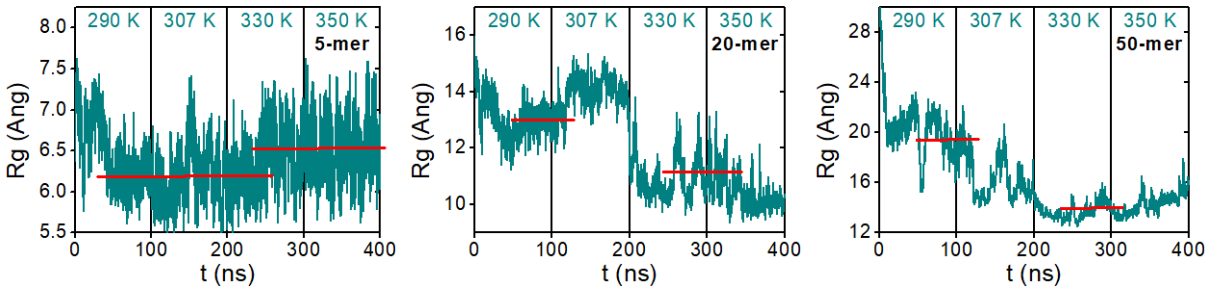


Şekil 15. $POEGMA_{300}$ polimerine ait T<LCST (307 K) ve T>LCST (350 K) durumları için üst üste RMSD grafikleri

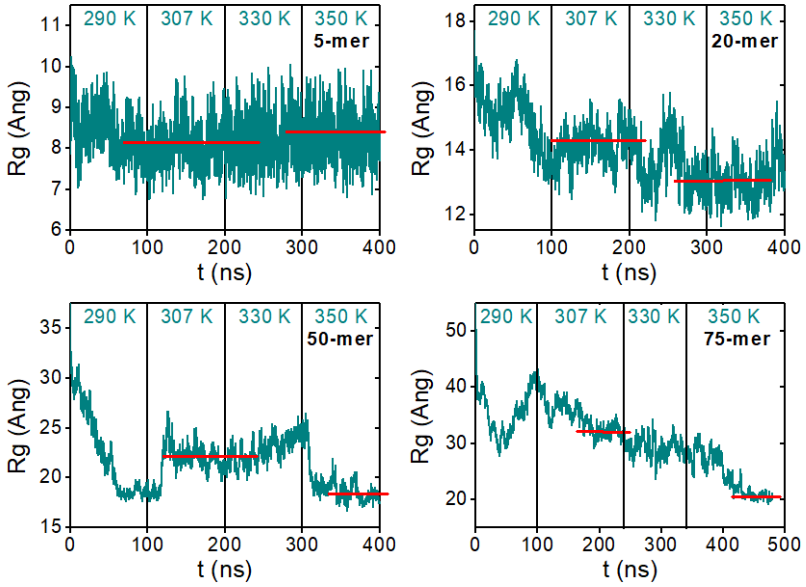
4.1.4 Jirasyon Yarıçapı (R_g)

Sıcaklığa duyarlı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerleri, T>LCST için faz geçişi ile daha kompakt hale geçerler. Bu geçişi görebilmenin en iyi bir yolu, polimerlerin boyutundaki değişimi izlemektir. Bu amaçla, $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimer sistemlerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapları (R_g) çizilmiştir (Şekil 16 ve 17). Bu grafiklere göre her iki polimer sınıfı için

de R_g değeri 5-mer polimerlerde çok değişmemektedir, hatta sıcaklık arttıkça bir miktar artmaktadır. 5-mer polimerlerinde LCST faz geçişi, projede uygulanan simülasyon koşullarında görülmemektedir. Ancak 20-mer ve daha uzun zincirli polimerlerde, sıcaklık arttıkça boyutta bir azalma olduğu görülmektedir. Bu azalmanın görüldüğü net sıcaklıklar, $PMEO_2MA$ polimeri için 330 K, $POEGMA_{300}$ polimeri içinse 350 K'dir. Deneysel verilere göre bu polimerlerin su içindeki LCST değerleri, $PMEO_2MA$ polimeri için yaklaşık 301 K (28 °C) ve $POEGMA_{300}$ polimeri için de yaklaşık 338 K (65 °C)'dir. Buna göre $POEGMA_{300}$ için 350 K'de geçiş gözlenmesi beklenen bir durumdur. $PMEO_2MA$ içinse, Şekil 16'ya göre 20- ve 50-mer polimerlerde 307 K yerine 330 K'de geçiş olduğu net olarak görülmektedir. 307 K'nin deneysel LCST değerine yakın olması, simülasyonlarda seçilen sıcaklıkların tam sabit olmayıp bir miktar salınım yapması ve ayrıca simülasyonların deneylerden farklı olarak tek bir zincir içermesi gibi sebeplerden dolayı, simülasyonlarda LCST geçişinin $PMEO_2MA$ polimerlerinde 307 K yerine 330 K'de görüldüğü düşünülmektedir.

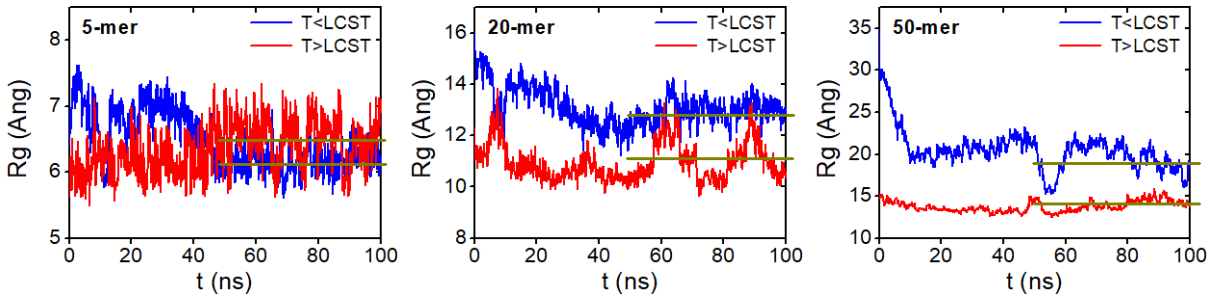


Şekil 16. $PMEO_2MA$ polimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri

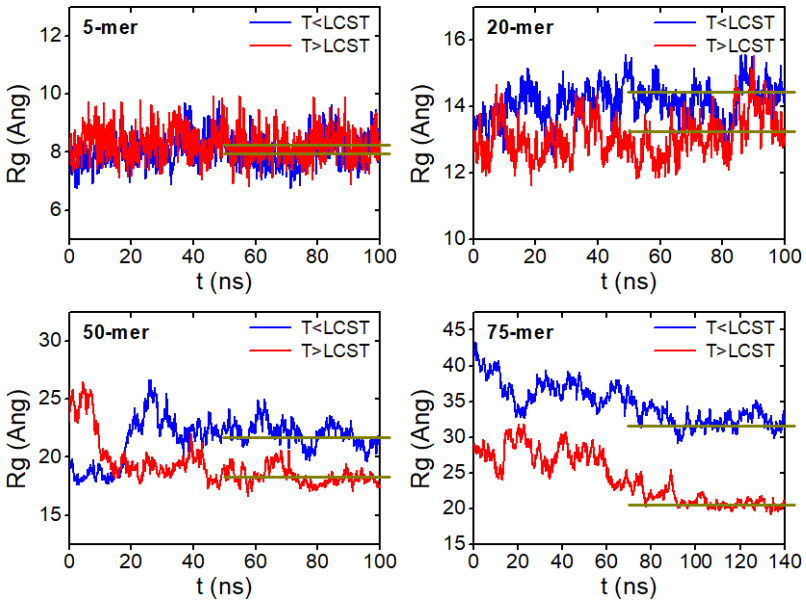


Şekil 17. $POEGMA_{300}$ polimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri

Bu projede, hem homopolimer hem de kopolimer sistemlerini incelemek için simülasyonlar 4 ayrı sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde 4 sıcaklık için çizilen R_g grafiklerinde ise boyut değişimleri çok iyi görülememektedir. Literatüre bakıldığı zaman, LCST faz geçişi ile yapılan çalışmaların çoğunda, T<LCST ve T>LCST olmak üzere iki sıcaklık değerinin birbiriyle kıyaslandığı görülmektedir. Bu nedenle, homopolimer sistemlerinin sadece T<LCST ve T>LCST sıcaklıkları için zamana bağlı R_g grafikleri ayrıca üst üste çizilmiştir (Şekil 18 ve 19). Bu grafiklere göre boyut değerleri belli ortalama değerleri etrafında salınımlar yapmaktadır. Ayrıca kısa süreli büyük değişimler de görülebilmektedir. Örneğin 20-mer $PMEO_2MA$ polimerine ait T>LCST eğrisinde, R_g değeri yaklaşık 60 ve 90 ns civarında ani artış ve azalış göstermiştir. 50-mer $PMEO_2MA$ polimerine ait T<LCST eğrisinde ise, R_g değeri 50. ve 60. ns'ler arasında ~5-6 Å kadar ani azalma ve artma göstermiştir. Bu polimerler büyük moleküller oldukları için, yapıdaki küçük bir değişim bile R_g'de büyük salınımlara yol açabilmektedir. Ancak Şekil 18 ve 19'da 20-mer ve daha uzun polimerlerde açıkça görüldüğü üzere, son 50 ns ortalama boyut değerleri, T<LCST durumuna kıyasla T>LCST durumu için daima daha küçüktür.



Şekil 18. $PMEO_2MA$ polimerine ait T<LCST (290 K) ve T>LCST (330 K) durumları için üst üste jirasyon yarıçapı grafikleri



Şekil 19. $POEGMA_{300}$ polimerine ait T<LCST (307 K) ve T>LCST (350 K) durumları için üst üste jirasyon yarıçapı grafikleri

T<LCST ve T>LCST durumlarındaki son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama boyut değerleri Tablo 5'te verilmiştir. Buna göre T<LCST için ortalama R_g değerleri; 5-, 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ polimerleri için sırasıyla 6,19, 12,96 ve 19,86 Å; 5-, 20-, 50- ve 75-mer $POEGMA_{300}$ polimerleri içinse sırasıyla 8,04, 14,21, 22,04 ve 32,16 Å'dür. Sıcaklığın LCST üzerine çıkılmasıyla 20-mer ve daha uzun polimerlerin boyutları azalmaktadır. Bu azalma miktarları Tablo 5'e göre, 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ polimerleri için sırasıyla 1,90 ve 5,75 Å; 20-, 50- ve 75-mer $POEGMA_{300}$ polimerleri içinse sırasıyla 1,04, 3,69 ve 11,48 Å'dür. Bu verilere göre iki sonuç çıkmaktadır:

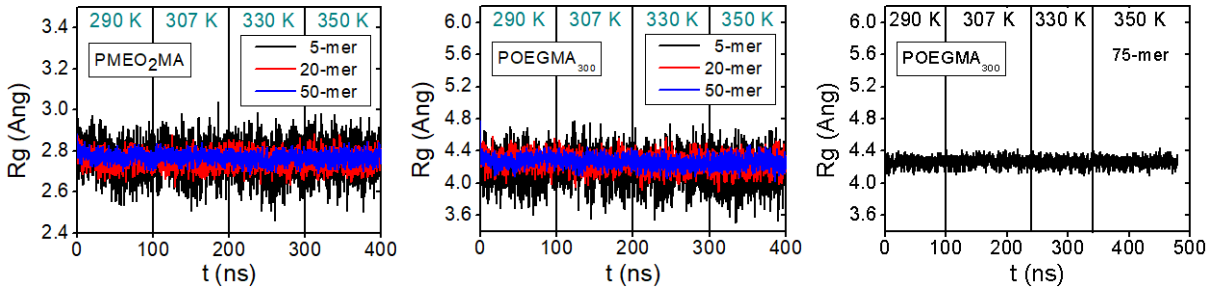
1) Her iki tür polimer türünde de, ana zincir uzunluğu arttıkça, R_g değerlerindeki azalma ve buna uygun olarak polimerlerdeki kompaktlaşma miktarı artmaktadır.
2) R_g değerleri, $POEGMA_{300}$'e kıyasla $PMEO_2MA$ polimerlerinde daha çok azalmaktadır. Yani, LCST etkisiyle olan kompaktlaşma miktarı, $PMEO_2MA$ polimerlerinde daha çoktur. EO birimleri içeren yan zincir uzunluğunun artması, sudaki çözünürlüğü arttırmakta ve polimerin kompaktlaşmasını azaltmaktadır. Buna göre, istenen bir sıcaklık değerinde LCST geçişi yapacak POEGMA sistemi tasarlanırken, bu durumun da göz önüne alınması gerekebilir. Örneğin belli büyüklükteki bir ilaç molekülünü taşıması düşünülüyorsa, molekülü taşıma verimliliği açısından bu kompaktlaşma miktarı da göz önüne alınmalıdır.

Tablo 5. Homopolimerlerin T<LCST ve T>LCST sıcaklıklarındaki son 50 ns için hesaplanan ortalama jirasyon yarıçapları (R_g): $PMEO_2MA$ için 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST), $POEGMA_{300}$ için 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST)

Polimer Türü	Zincir Uzunluğu	Ortalama R_g (Å)		Δ R_g (Å)
		T<LCST	T>LCST	
$PMEO_2MA$	5-mer	6,19 ± 0,22	6,51 ± 0,36	0,32
	20-mer	12,96 ± 0,48	11,06 ± 0,76	1,90
	50-mer	19,86 ± 1,47	14,11 ± 0,59	5,75
$POEGMA_{300}$	5-mer	8,04 ± 0,53	8,22 ± 0,53	0,18
	20-mer	14,21 ± 0,54	13,17 ± 0,69	1,04
	50-mer	22,04 ± 1,00	18,35 ± 0,74	3,69
	75-mer	32,16 ± 1,15	20,68 ± 0,57	11,48

4.1.5 Yan Zincirlerin Ortalama Jirasyon Yarıçapı (R_g)

Homopolimerlerin yan zincirlerine ait ortalama R_g değerleri hesaplanmıştır. Belli bir andaki yan zincir R_g değeri, 5-merlik polimerlerde 5, 20-merlik polimerlerde 20, 50-merlik polimerlerde 50 ve 75-merlik polimerde 75 yan zincirin R_g değeri ortalaması alınarak bulunmuş olup, grafiklerde de bu ortalama R_g değerlerinin zamanla değişimi çizilmiştir (Şekil 20). 75-merlik $POEGMA_{300}$ polimeri, diğer polimer sistemlerine göre daha uzun simülasyon süresine sahip olduğundan, bu polimerin grafiği diğerlerinden ayrı olarak çizilmiştir. Ayrıca Tablo 6'da T<LCST ve T>LCST durumları için son 50 ns'lik ortalama boyut değerleri verilmiştir. Bu sonuçlara göre, sıcaklık artışıyla yan zincirlerin ortalama boyutunun değişmediği görülmektedir. Dolayısıyla, incelenen homopolimerlerdeki LCST faz geçişine, yan zincirlerdeki bir kompaktlaşmanın yol açmadığı anlaşılmaktadır.



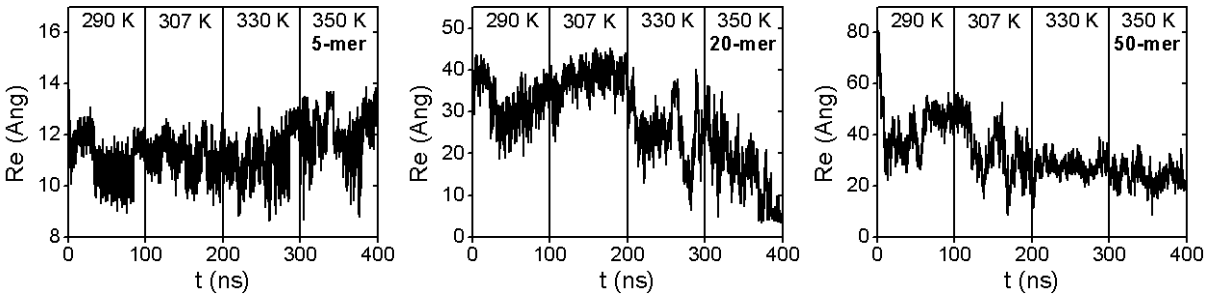
Şekil 20. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerinin yan zincirlerinin ortalama jirasyon yarıçaplarının zamanla değişimi

Tablo 6. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerinin yan zincirlerinin T<LCST ve T>LCST sıcaklıklarındaki son 50 ns için hesaplanan ortalama jirasyon yarıçapları (R_g): $PMEO_2MA$ için 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST), $POEGMA_{300}$ için 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST)

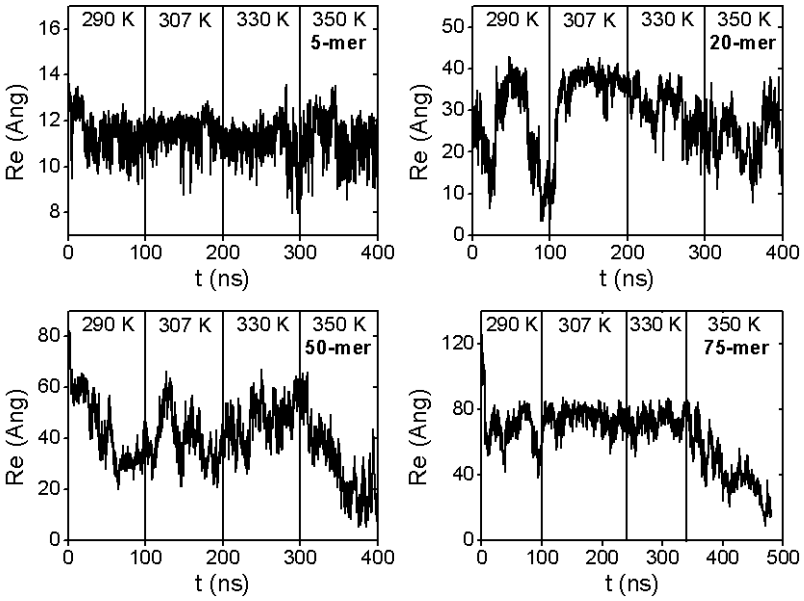
Polimer Türü	Zincir Uzunluğu	Ortalama R_g (Å)		Δ R_g (Å)
		T<LCST	T>LCST	
$PMEO_2MA$	5-mer	2,73 ± 0,08	2,74 ± 0,08	0,01
	20-mer	2,75 ± 0,03	2,75 ± 0,04	0,00
	50-mer	2,77 ± 0,02	2,76 ± 0,03	0,01
$POEGMA_{300}$	5-mer	4,18 ± 0,18	4,16 ± 0,19	0,02
	20-mer	4,27 ± 0,09	4,25 ± 0,10	0,02
	50-mer	4,27 ± 0,05	4,27 ± 0,07	0,00
	75-mer	4,28 ± 0,05	4,26 ± 0,05	0,02

4.1.6 Uçtan Uca Uzaklık (R_e)

Homopolimerlerin sıcaklığa bağlı boyut değişimlerini görmek için, jirasyon yarıçaplarından başka uçtan uca R_e uzaklıkları da hesaplanmıştır. R_e, polimer ana zincirinde iki uçta bulunan etilen karbon atomları arasındaki uzaklıktır. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerine ait R_e grafikleri sırasıyla Şekil 21 ve 22'de verilmiştir. 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ polimerlerinde 290 K'e göre 330 K'de, 20-, 50- ve 75-mer $POEGMA_{300}$ polimerlerinde ise 307 K'e kıyasla 350 K'de R_e değerinde bir azalma görülmektedir. Bu azalmalar R_g sonuçlarına uygundur ancak genel olarak R_e grafiklerindeki boyut değişimleri, R_g grafiklerine kıyasla daha karışıktır. Polimerlerin su içinde sabit tek bir konformasyonu bulunmadığından, boyut değerleri de salınım göstermektedir. Ancak özellikle sadece iki uçtaki karbon atomları arasındaki uzaklıkların, jirasyon yarıçaplarına kıyasla daha çok salınım gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, bu polimerlerde boyut değeri olarak R_g jirasyon yarıçapını kullanmak daha uygun görünmektedir.



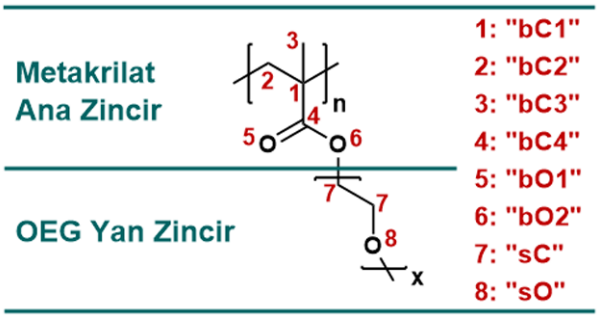
Şekil 21. $PMEO_2MA$ polimerlerine ait zamana bağlı uçtan uca uzaklık grafikleri



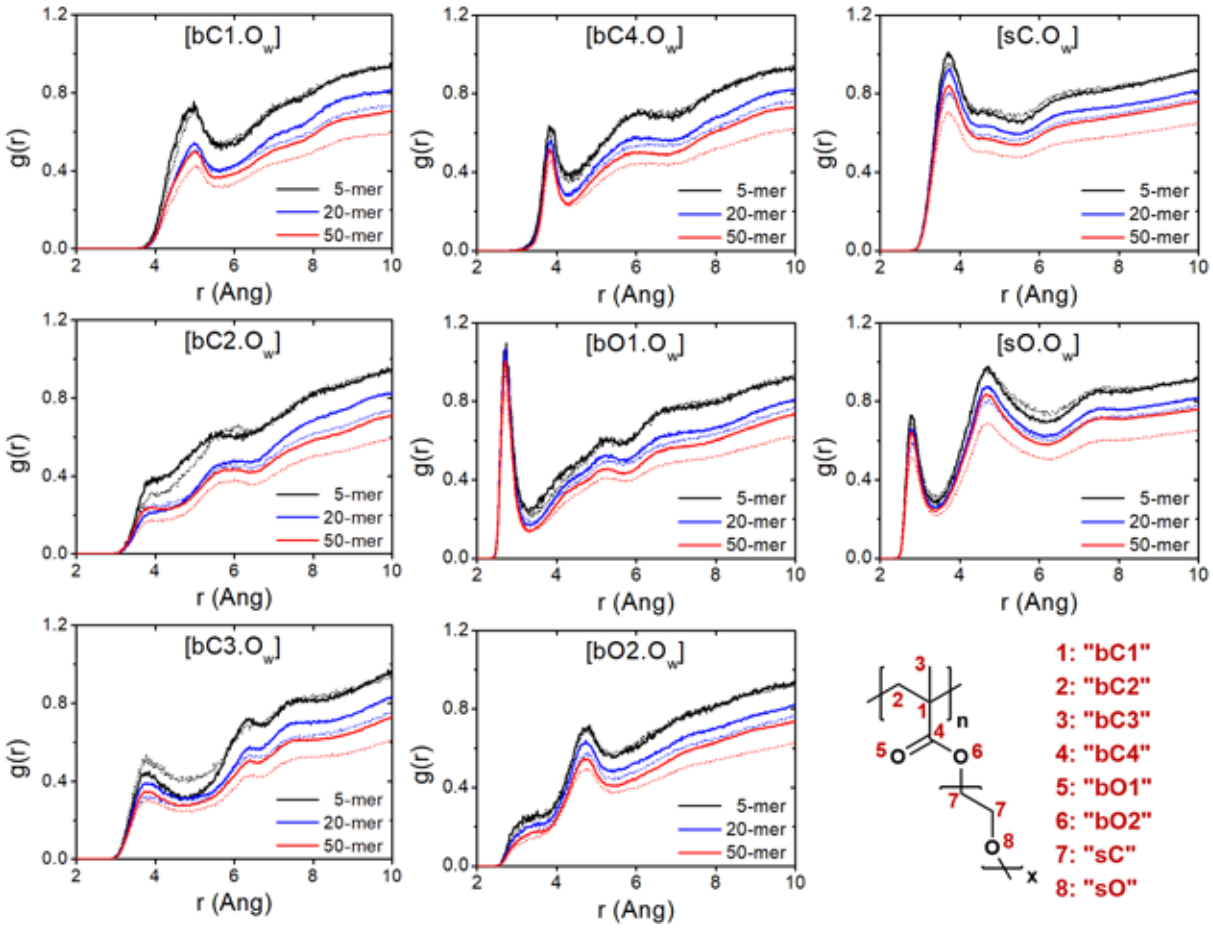
Şekil 22. $POEGMA_{300}$ polimerlerine ait zamana bağlı uçtan uca uzaklık grafikleri

4.1.7 Radyal Dağılım Fonksiyonu (*g(r)*)

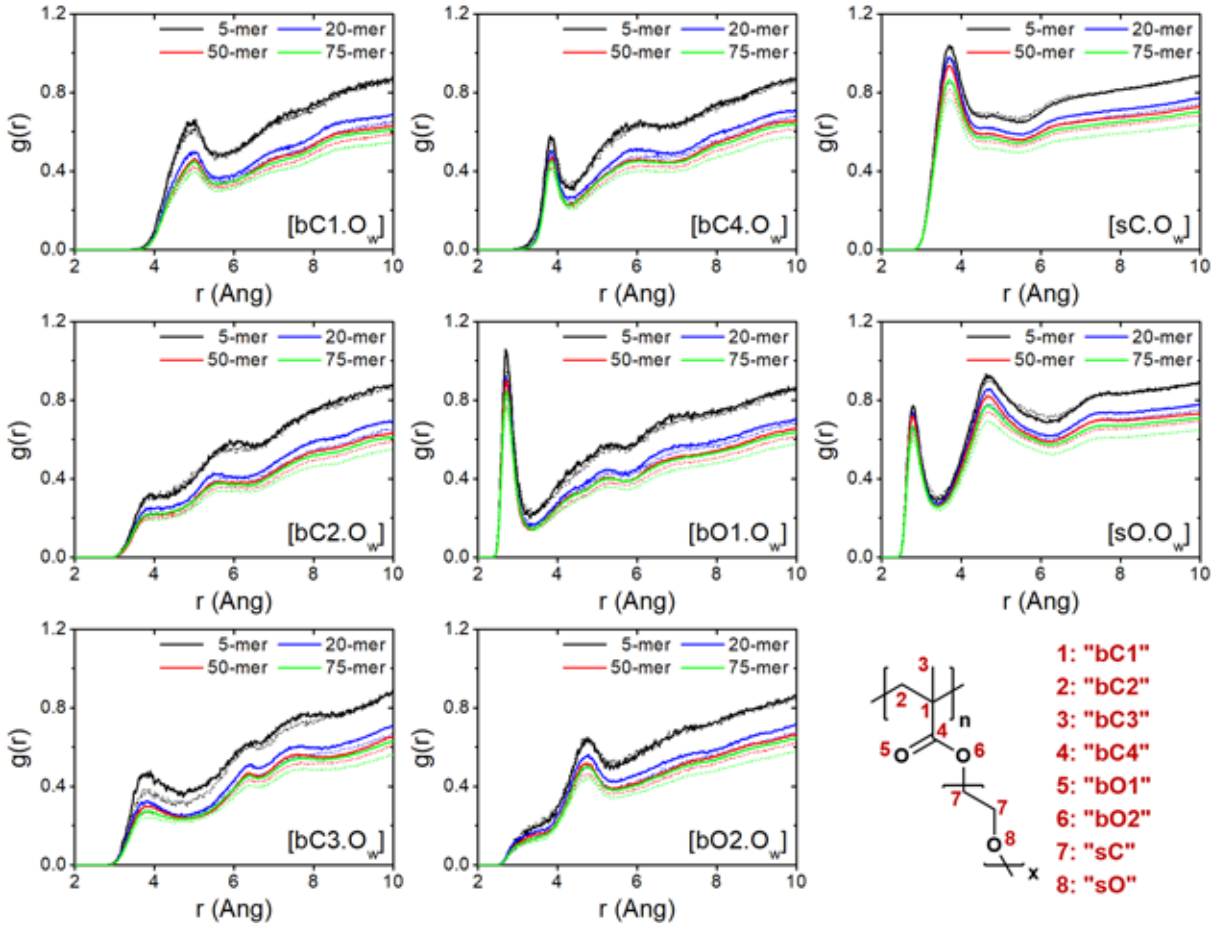
Polimer ve suyun yapısal düzenlenimlerini belirlemek üzere *g(r)* radyal dağılım fonksiyonları (RDF) hesaplanmıştır. Bu amaçla, polimerin hidrofobik metakrilat ana zinciri ve hidrofilik OEG yan zincirleri üzerinden atomlar seçilmiştir. Bu seçilen atomlar ve kısaltmaları Şekil 23'te verilmiştir. Seçilen atomların etrafındaki su moleküllerine ait oksijen atomlarının uzaklığa bağlı dağılımları bulunmuştur. Homopolimerlerdeki LCST faz geçişini inceleyebilmek için, RDF grafikleri T<LCST ve T>LCST değerleri için çizilmiştir. Hesaplamalarda her sıcaklığa ait son 50 ns verisi kullanılmıştır. Daha sonraki hidrojen bağı analizleri için kullanılan "kesme" (*cut-off*) değerleri, bu RDF grafiklerindeki birinci minimumlar olarak belirlenmiştir. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerine ait RDF grafikleri sırasıyla Şekil 24 ve 25'da verilmiştir.



Şekil 23. OEGMA monomeri üzerinde analizler için seçilen seçilen atomlar ve bunların kısaltmaları



Şekil 24. Seçilen $PMEO_2MA$ atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları: T<LCST (290 K, düz çizgiler) ve T>LCST (330 K, kesikli çizgiler)



Şekil 25. Seçilen $POEGMA_{300}$ atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları: T<LCST (307 K, düz çizgiler) ve T>LCST (350 K, kesikli çizgiler)

Şekil 24'te verilen $PMEO_2MA$ sonuçlarına göre RDF pik konumları, sıcaklığın veya polimer zincir uzunluğunun artmasıyla genel olarak değişmemektedir. Buna karşılık, *g(r)* yükseklikleri ise, polimer zincir uzunluğu arttıkça azalmaktadır. Bunun nedeni, seçilen atomların etrafında bulunan diğer polimer atomlarının, daha uzun polimerlerde daha çok olmasıdır. Dolayısıyla seçilen atomların su molekülleri ile temas edebilecek yüzey alanı azalmaktadır.

Şekil 24'teki RDF grafiklerine göre pik yükseklikleri, sıcaklık LCST'nin üzerine çıktığında 20- ve 50-mer polimerler için genel olarak azalmaktadır. Bu azalmalar, LCST faz geçişiyle birlikte, seçilen atomların yakınındaki su molekülleri miktarında bir azalma olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, 5-mer polimeri için bazı pik yüksekliklerinde artışlar görülmektedir. Örneğin bC3 atomları için birinci pik yüksekliği artarken ikinci pik yüksekliği azalmaktadır. bC2 atomları için de birinci pik yüksekliği azalırken, ikinci pikin hem konumu hem de yüksekliği biraz artmaktadır. Buna göre, 5-mer polimerinin bC2 ve bC3 atomlarının çevresindeki suyun yeniden düzenlendiği ve bC2 atomlarının yakınındaki su moleküllerinin buradan uzaklaşarak bC3

atomlarının etrafında toplandığı söylenebilir. Ayrıca, 20-merde bC2 atomu için birinci pik yüksekliği artarken, T>LCST durumu için ikinci pik yüksekliği azalmaktadır. Bununla birlikte, ikinci pikteki azalma miktarı birinci pikteki artıştan daha büyük olduğu için, bC2 atomları yakınında net bir su azalması oluşmaktadır. 20-mer polimerin diğer atom bölgeleri ve 50-mer polimerin tüm atom bölgeleri için RDF grafiklerinde T>LCST durumu için pik yüksekliklerinde belirgin bir düşüş görülmektedir.

bC1 atomları, dört karbon atomuyla bağ yaptıkları için dört tarafları da dolu olması sebebiyle, su molekülleri ile doğrudan temas kuramazlar. Nitekim Şekil 24'teki "bC1.O_w" RDF grafiğine göre, bC1 atomlarının etrafında 3,43 Å'e kadar su molekülü bulunmamaktadır ve birinci pik konumu da 4,99 Å'dedir. Birinci hidrasyon katmanı sınırı 3,5 Å olup buna göre bC1 atomları için bu katmanda neredeyse hiç su molekülü yoktur ve birinci pikin konumuna göre de su molekülleri genel olarak 5 Å'ün ötesinde yığın (*bulk*) su olarak düzenlenmektedir.

bC2, bC3 ve bC4 atomları içinse *g(r)* dağılımları yaklaşık 2,8-2,9 Å'den başlar ve birinci pikler 3,8-3,9 Å'de bulunur. Bu da, bu karbon atomları etrafındaki birinci hidrasyon katmanında su moleküllerinin bulunduğunu ancak birinci piklerin bu katmanın dışında kaldığını göstermektedir. Benzer bir durum sC atomları için de geçerli olup, sC atomları için *g(r)* dağılımları 2,7-2,8 Å'den başlamaktadır ve birinci pikler de yaklaşık 3,7 Å'de bulunmaktadır. Bu beklenen bir durumdur, çünkü tüm karbon bölgeleri hidrofobiktir. Diğer yandan, bO1 ve sO atomları için, birinci pikler ve birinci minimumlar sırasıyla yaklaşık 2,7 ve 3,3-3,4 Å'de bulunmaktadır. Bu değerlere göre, bu oksijen atomlarının birinci piklerine ait bütün su molekülleri birinci hidrasyon katmanı içinde kalmaktadır ki bu da su molekülleriyle doğrudan bir bağlanma olduğuna işaret etmektedir.

Şekil 24'teki RDF grafiklerinde dikkate değer bir özellik, T<LCST ve T>LCST durumları için *g(r)* değerlerindeki farktır. *g(r)* değerinin, T<LCST ve T>LCST durumları arasındaki farkları, bO1 ve bO2 atomları için *r* konumu arttıkça artarken, sO atomları içinse *r* artışıyla değişmemektedir. Bunu daha iyi görebilmek için, *g(r)* farkları, *bulk* su bölgesinde seçilen farklı konumlarda karşılaştırılabilir. Örneğin sO atomları için, 7,5 ve 10,0 Å'deki *g(r)* farkları, 20-mer için 0,043 ve 0042 Å ve 50-mer için 0,111 ve 0,110 Å'dür. Bu sonuçlar, *g(r)* farkının sO atomu için aynı kaldığını göstermektedir. Öte yandan, bO1 atomları için, 7,5 ve 10,0 Å'deki *g(r)* farkları, 20-mer için 0,033 ve 0,050 Å ve 50-mer için 0,078 ve 0,110 Å'dür. bO2 atomları içinse, 7,5 ve 10,0 Å'deki *g(r)* farkları sırasıyla, 20-mer için 0,050 ve 0,063Å ve 50-mer için 0,079 ve 0113 Å'dür. Artış miktarları, 50-mere kıyasla 20-merde daha az olmakla birlikte, *g(r)* farkları bO1 ve bO2 atom bölgeleri için *r* konumuyla artmaktadır. Hatta tüm bC atomları için *g(r)*

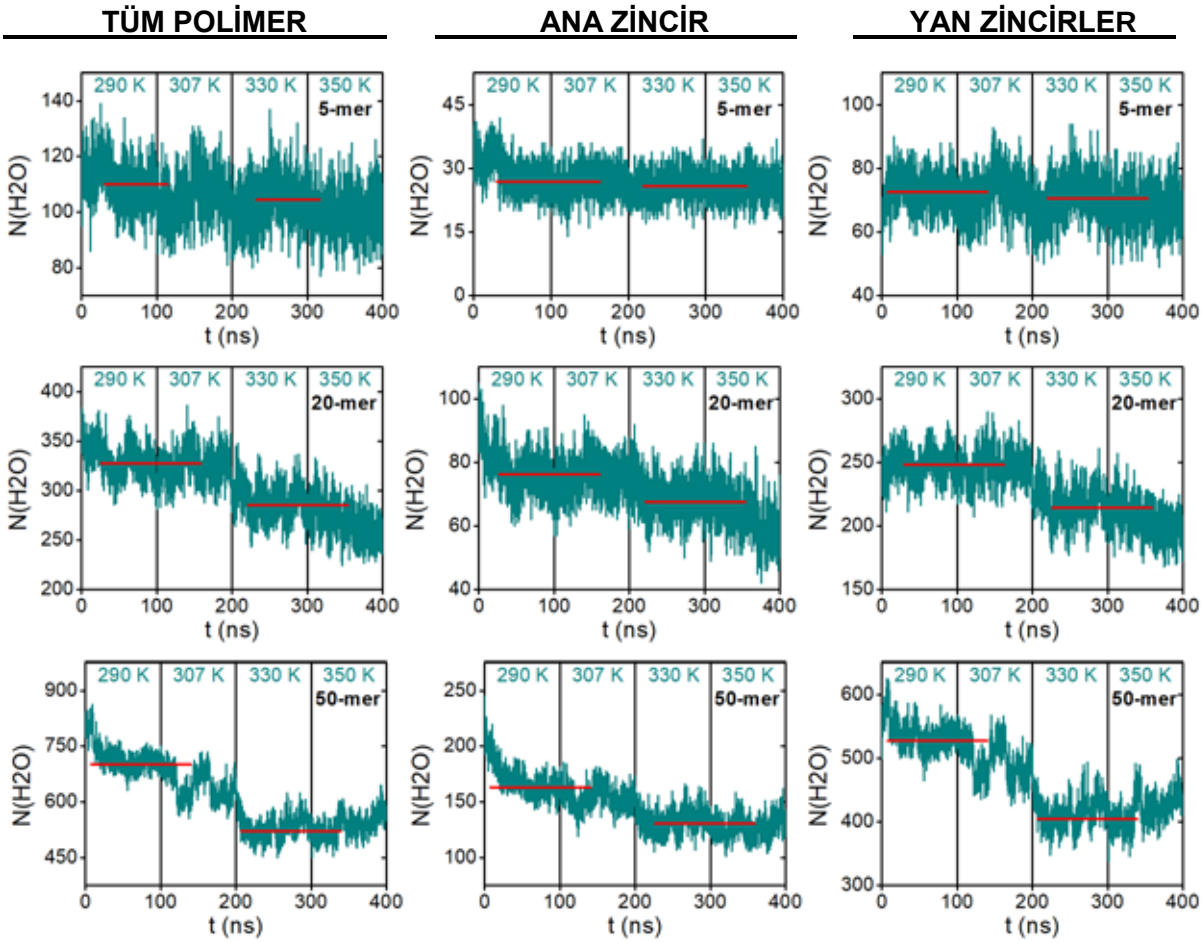
farklarında benzer artışlar görülmekteyken, sC atomlarının *g(r)* farkları ise genel olarak sO atomlarına benzemektedir. sC atomları için, 7,5 ve 10,0 Å'deki *g(r)* farkları sırasıyla, 20-mer için 0,039 ve 0,040 Å ve 50-mer için 0,099 ve 0,105 Å'dür. Bütün bu sonuçlar, seçilen atom bölgelerinin etrafındaki su moleküllerinin sıcaklık artışıyla yeniden düzenlendiğini ve bu düzenlenmenin de metakrilat omurga ve OEG yan zincirleri için farklı şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

Şekil 25'te verilen $POEGMA_{300}$ polimerine ait RDF sonuçlarına göre, $POEGMA_{300}$ polimerlerinin seçilen atom bölgelerindeki T<LCST durumu için RDF dağılımları ve bu dağılımlarda sıcaklık artışıyla görülen değişimler, Şekil 24'teki $PMEO_2MA$ polimeri RDF sonuçlarına benzemektedir. Bu bağlamda, önceki paragraflarda $PMEO_2MA$ polimeri için yazılan yorumlar, $POEGMA_{300}$ polimeri için de aynen geçerlidir. Buna göre, $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerleri etrafındaki suyun yerel yapısının, T<LCST ve T>LCST durumları için benzer şekilde değiştiği söylenebilir.

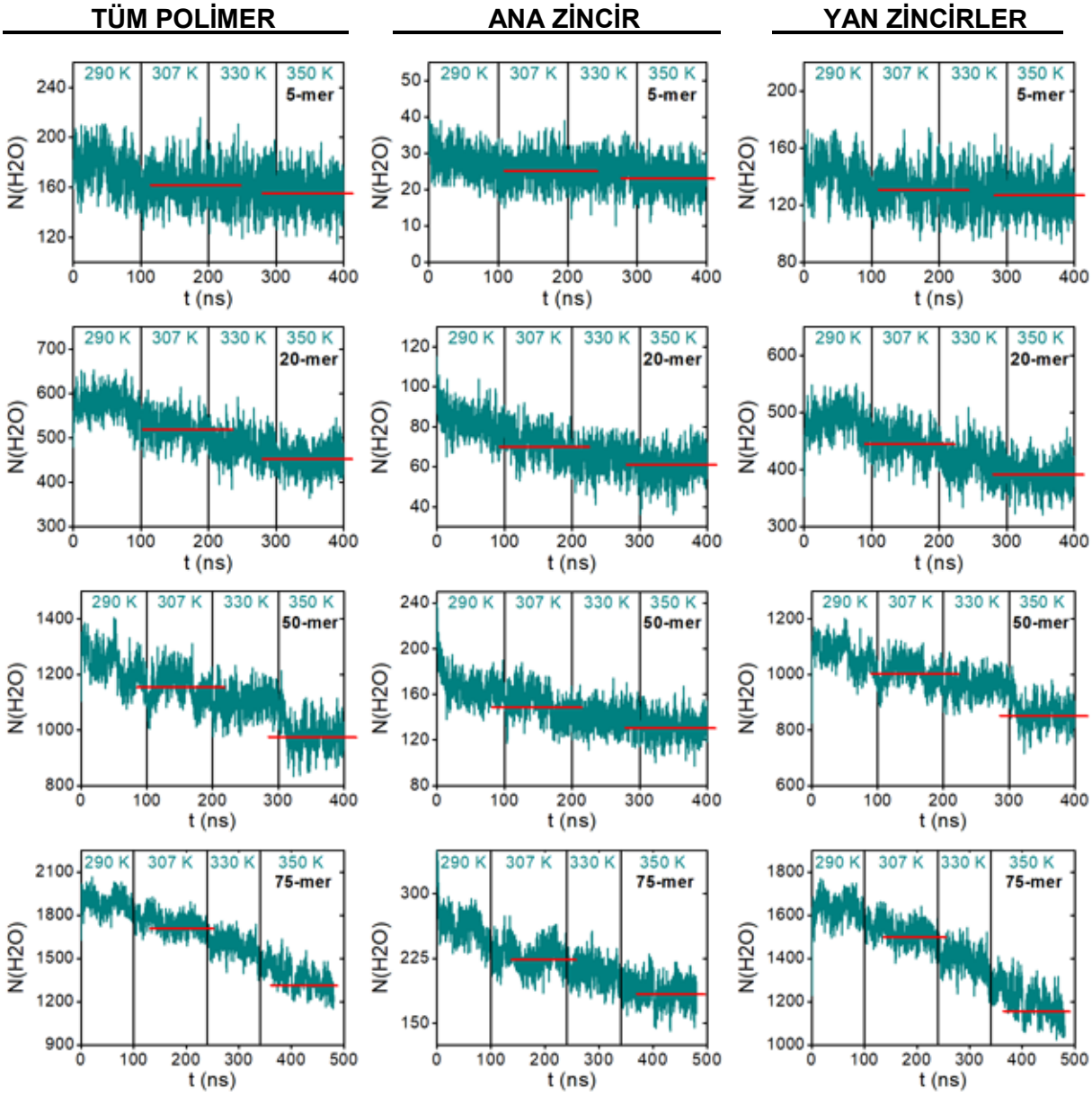
4.1.8 Birinci Katman Su Molekülü Sayısı (*N(H_2O)*)

LCST faz geçişi sürecindeki polimer-su etkileşimlerini analiz edebilmek için, polimer zincirlerinin etrafındaki birinci katman su molekülü *N(H2O)* sayıları hesaplanmıştır. Uzaklık kriteri, birinci hidrasyon katmanı için $r \leq 3{,}5$ Å olarak seçilmiştir. *N(H2O)* sayıları, detaylı bir analiz yapabilmek amacıyla tüm polimer, metakrilat ana zincir ve OEG yan zincirlerinin yanı sıra bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC ve sO atom bölgeleri için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Şekil 26 ve 27'de sırasıyla $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerine ait zamana bağlı *N(H2O)* sayıları verilmiştir. Bu şekillerde, bir satırın birinci sütunu tüm polimerin, ikinci sütunu sadece ana zincirin ve üçüncü sütunu da sadece yan zincirlerin etrafındaki *N(H2O)* sayılarının zamanla değişimini göstermektedir. Bu sonuçlara göre, 5-mer polimerlerinde net bir değişim görülmemektedir. Ancak 20-mer ve daha uzun polimerlerin *N(H2O)* sayıları, T>LCST durumunda T<LCST durumuna kıyasla net şekilde azalmaktadır. T<LCST ve T>LCST sıcaklıkları $PMEO_2MA$ polimeri için sırasıyla 290 ve 330 K, $POEGMA_{300}$ polimerleri içinse sırasıyla 307 ve 350 K olup, bu sıcaklıklardaki ortalama *N(H2O)* sayıları Şekil 26 ve 27'de kırmızı çizgilerle ayrıca gösterilmiştir. Bu sonuçlar, önceki boyut, RDF ve anlık görüntü sonuçlarını desteklemektedir. Buna göre, 5-mer polimerinde projedeki simülasyon koşullarında net bir değişim görülmezken, 20-mer ve daha uzun polimerlerde T>LCST durumunda polimerlerin etrafındaki su molekülü sayılarında net bir azalma olmaktadır.



Şekil 26. $PMEO_2MA$ polimerlerine ait tüm polimer, ana zincir ve yan zincir bölgeleri için ayrı ayrı zamana bağlı birinci katman su molekülü sayıları



Şekil 27. $POEGMA_{300}$ polimerlerine ait tüm polimer, ana zincir ve yan zincir bölgeleri için ayrı ayrı zamana bağlı birinci katman su molekülü sayıları

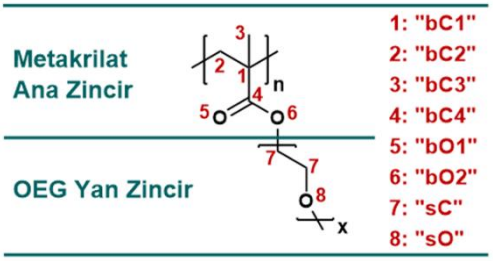
Seçilen polimer bölgelerine ait T<LCST ve T>LCST sıcaklıklarındaki son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerleri için sırasıyla Tablo 7 ve 8'de verilmiştir. Her iki polimer türü için de *N(H2O)* sayıları benzer bir eğilim göstermektedir. T<LCST durumu için tüm polimer etrafındaki mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları 5-, 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ polimerleri için sırasıyla 21,60, 16,38 ve 14,10; 5-, 20-, 50- ve 75-mer $POEGMA_{300}$ polimerleri için sırasıyla 32,39, 25,83, 22,90 ve 23,08'dir. Bu değerlere göre, mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları zincir uzunluğu 5-merden 50-mere arttıkça azalmaktadır ancak 50-mer ve 75-mer arasında daha fazla azalma görülmemektedir. Zincir uzunluğu arttıkça, polimerin rastgele dolanık konformasyonu içinde komşu polimer

atomları sayısı önce artmakta, bu da suyla olan teması azaltmaktadır, ancak belli bir uzunluktan sonra bu durum etkisini kaybetmektedir. Zincir uzunluğunun artmasıyla mer başına ortalama *N(H2O)* sayılarındaki azalma, genel olarak analizi yapılan diğer bölgelerde de görülmektedir.

Tablo 7. Seçilen $PMEO_2MA$ polimer bölgelerine ait 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO.

Bölge	**5-mer için ortalama $N(H_2O)$**			**20-mer için ortalama $N(H_2O)$**		
	T<LCST	T>LCST	ΔN_{H2O}	T<LCST	T>LCST	ΔN_{H2O}
W	21,60 ± 1,43	21,17 ± 1,68	-0,43	16,38 ± 0,78	14,46 ± 0,84	-1,92
B	5,43 ± 0,62	5,32 ± 0,67	-0,11	3,80 ± 0,28	3,44 ± 0,30	-0,36
S	14,56 ± 1,07	14,60 ± 1,34	+0,04	12,49 ± 0,56	10,91 ± 0,65	-1,58
bC1	0,14 ± 0,16	0,13 ± 0,15	-0,01	0,10 ± 0,07	0,10 ± 0,07	0,00
bC2	2,21 ± 0,47	1,73 ± 0,50	-0,48	1,23 ± 0,22	1,24 ± 0,20	+0,01
bC3	3,00 ± 0,52	3,47 ± 0,65	+0,47	2,76 ± 0,25	2,25 ± 0,27	-0,51
bC4	1,58 ± 0,29	1,47 ± 0,29	-0,11	1,40 ± 0,13	1,29 ± 0,14	-0,11
bO1	2,12 ± 0,36	1,99 ± 0,37	-0,13	1,82 ± 0,17	1,72 ± 0,18	-0,10
bO2	1,34 ± 0,36	1,27 ± 0,39	-0,07	1,13 ± 0,19	0,94 ± 0,19	-0,19
sC	14,22 ± 1,05	14,18 ± 1,31	-0,04	12,20 ± 0,55	10,63 ± 0,64	-1,57
sO	3,47 ± 0,53	3,60 ± 0,57	+0,13	3,10 ± 0,28	2,96 ± 0,29	-0,14

Bölge	**50-mer için ortalama $N(H_2O)$**		
	T<LCST	T>LCST	ΔN_{H2O}
W	14,10 ± 0,41	10,75 ± 0,59	-3,35
B	3,25 ± 0,16	2,71 ± 0,20	-0,54
S	10,57 ± 0,33	8,41 ± 0,48	-2,16
bC1	0,09 ± 0,04	0,07 ± 0,04	-0,02
bC2	1,18 ± 0,13	0,87 ± 0,12	-0,31
bC3	2,32 ± 0,16	1,93 ± 0,18	-0,39
bC4	1,27 ± 0,08	1,13 ± 0,09	-0,14
bO1	1,61 ± 0,10	1,46 ± 0,12	-0,15
bO2	0,95 ± 0,11	0,81 ± 0,10	-0,14
sC	10,30 ± 0,32	8,22 ± 0,47	-2,08
sO	2,93 ± 0,16	2,47 ± 0,19	-0,46



Tablo 8. Seçilen $POEGMA_{300}$ polimer bölgelerine ait 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO.

Bölge	**5-mer için ortalama *N(H₂O)***			**20-mer için ortalama *N(H₂O)***		
	T<LCST	T>LCST	ΔN_{H2O}	T<LCST	T>LCST	ΔN_{H2O}
W	32,39 ± 2,80	31,09 ± 2,50	-1,30	25,83 ± 1,42	22,66 ± 1,49	-3,17
B	5,20 ± 0,79	4,53 ± 0,72	-0,67	3,45 ± 0,34	3,09 ± 0,35	-0,36
S	26,00 ± 2,52	25,33 ± 2,26	-0,67	22,12 ± 1,22	19,48 ± 1,24	-2,64
bC1	0,13 ± 0,15	0,12 ± 0,15	-0,01	0,09 ± 0,06	0,08 ± 0,06	-0,01
bC2	1,86 ± 0,52	1,65 ± 0,50	-0,21	1,30 ± 0,22	1,13 ± 0,22	-0,17
bC3	3,41 ± 0,72	2,53 ± 0,56	-0,88	2,19 ± 0,30	2,05 ± 0,30	-0,14
bC4	1,47 ± 0,29	1,39 ± 0,29	-0,08	1,23 ± 0,14	1,11 ± 0,13	-0,12
bO1	2,05 ± 0,41	1,92 ± 0,39	-0,13	1,58 ± 0,18	1,48 ± 0,18	-0,10
bO2	1,01 ± 0,37	1,08 ± 0,39	+0,07	0,98 ± 0,18	0,79 ± 0,19	-0,19
sC	25,60 ± 2,48	24,90 ± 2,21	-0,70	21,84 ± 1,20	19,21 ± 1,24	-2,63
sO	6,77 ± 0,87	6,92 ± 0,84	+0,15	6,43 ± 0,41	6,05 ± 0,45	-0,38

Bölge	**50-mer için ortalama *N(H₂O)***			**75-mer için ortalama *N(H₂O)***		
	T<LCST	T>LCST	ΔN_{H2O}	T<LCST	T>LCST	ΔN_{H2O}
W	22,90 ± 1,03	19,66 ± 0,92	-3,24	23,08 ± 0,67	17,51 ± 0,80	-5,57
B	2,92 ± 0,21	2,63 ± 0,20	-0,29	3,09 ± 0,16	2,46 ± 0,18	-0,63
S	20,04 ± 0,82	17,21 ± 0,78	-2,83	20,15 ± 0,57	15,45 ± 0,69	-4,70
bC1	0,07 ± 0,04	0,06 ± 0,04	-0,01	0,07 ± 0,03	0,06 ± 0,03	-0,01
bC2	1,18 ± 0,14	1,02 ± 0,14	-0,16	1,24 ± 0,12	0,95 ± 0,12	-0,29
bC3	2,03 ± 0,18	1,83 ± 0,17	-0,20	2,19 ± 0,13	1,65 ± 0,15	-0,54
bC4	1,15 ± 0,08	1,03 ± 0,09	-0,12	1,19 ± 0,06	0,99 ± 0,07	-0,20
bO1	1,46 ± 0,11	1,37 ± 0,12	-0,09	1,50 ± 0,08	1,29 ± 0,09	-0,21
bO2	0,86 ± 0,12	0,74 ± 0,11	-0,12	0,94 ± 0,09	0,69 ± 0,09	-0,25
sC	19,80 ± 0,81	16,98 ± 0,76	-2,82	19,91 ± 0,56	15,27 ± 0,68	-4,64
sO	6,11 ± 0,27	5,69 ± 0,27	-0,42	6,14 ± 0,22	5,26 ± 0,23	-0,88

Sıcaklık LCST'nin üzerine çıkartıldığında, bölge olarak tüm polimerin etrafında hesaplanan mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları azalmaktadır. Ayrıca 20-mer ve daha uzun polimerlerde, genel olarak diğer tüm bölgeler için de T>LCST durumunda mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları azalmaktadır. Ancak 5-mer için bu sayılarda artış olan bölgeler de mevcuttur. Örneğin Tablo 7'deki 5-mer $PMEO_2MA$ sonuçlarına bakılırsa, mer başına ortalama *N(H2O)* sayısı, bC3 atomları çevresinde 0,47 kadar artmış, bC2 atomları çevresinde ise 0,48 kadar azalmıştır. Bu

sonuçlar, Şekil 24'te verilen bC2.O_w ve bC3.O_w RDF sonuçlarıyla da uyumludur. Buna göre, bC2 atomları etrafında birinci katman içinde yer alan bazı su molekülleri bu katmandan uzaklaşmakta ve bC3 atomları etrafında toplanmaktadır. Buraya kadar ki tüm sonuçların gösterdiği üzere, 5-mer polimerlerinin su içindeki davranışı, daha uzun zincirli polimerlerden farklıdır.

Tablo 7 ve 8'deki ΔN_{H2O} olarak verilen değerler, T<LCST ve T>LCST durumlarındaki mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları arasındaki farkı göstermektedir. Bu farklar, sayının işaretine bağlı olarak, birinci katman bölgesine giren (+) veya çıkan (-) su molekülü sayıları olarak yorumlanabilir. Buna göre ΔN_{H2O} değerleri, tüm polimer, ana zincir ve yan zincir bölgeleri için zincir uzunluğu arttıkça artmaktadır. Mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları ve ΔN_{H2O} değerleri, sıcaklığın LCST üzerine çıkılmasıyla polimerlerin daha hidrofobik bir karakter kazandığını göstermektedir. Zira zincir uzunluğu arttıkça, mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları azalırken, birinci katmandan dışarı atılan su molekülü sayıları olan ΔN_{H2O} değerleri artmaktadır.

T<LCST durumundaki ana zincir ve yan zincirler etrafındaki mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları; 5-mer $PMEO_2MA$ için sırasıyla 5,43 ve 14,56, 20-mer $PMEO_2MA$ için sırasıyla 3,80 ve 12,49, 50-mer $PMEO_2MA$ için sırasıyla 3,25 ve 10,57; 5-mer $POEGMA_{300}$ için sırasıyla 5,20 ve 26,00, 20-mer $POEGMA_{300}$ için sırasıyla 3,45 ve 22,12, 50-mer $POEGMA_{300}$ için sırasıyla 292 ve 20,04, 75-mer $POEGMA_{300}$ için sırasıyla 3,09 ve 20,15'tir (Tablo 7 ve 8). Bu sonuçlara göre, yan zincirlerin etrafında, ana zincir etrafına kıyasla çok daha fazla miktarda birinci katman su molekülü bulunmaktadır ve bu da POEGMA polimerlerinin sudaki çözünürlüğünün esas olarak OEG yan zincirleri tarafından sağlandığını göstermektedir. Yan zincirlerin karbon ve oksijen atomlarının etrafındaki birinci katman su molekülü sayılarına bakıldığında ise daha ilginç ve önemli bir bulgu görülmektedir. T<LCST durumu için sC ve sO atomları etrafındaki mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları, 5-mer $PMEO_2MA$ için sırasıyla 14,22 ve 3,47, 20-mer $PMEO_2MA$ için sırasıyla 12,20 ve 3,10, 50-mer $PMEO_2MA$ için sırasıyla 10,30 ve 2,93; mer $POEGMA_{300}$ için sırasıyla 25,60 ve 6,77, 20-mer $POEGMA_{300}$ için sırasıyla 21,84 ve 6,43, 50-mer $POEGMA_{300}$ için sırasıyla 19,80 ve 6,11, 75-mer $POEGMA_{300}$ için sırasıyla 19,91 ve 6,14'tür. Açıkça görüldüğü üzere, sC atomları etrafında sO atomları etrafında bulunandan çok daha fazla birinci katman su molekülü bulunmaktadır. Ayrıca, sC atomları çevresinde mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları, diğer tüm bC ve bO atomlarının etrafındaki *N(H2O)* sayılarından daha yüksektir. Dolayısıyla, sC atomlarının POEGMA polimerlerinin suda çözünürlüğünün sağlanmasında anahtar rol oynadığı anlaşılmaktadır. Bu durum aynı zamanda, hidrofobik karbon atomlarının etrafında neden hidrofilik oksijen atomlarından daha çok su molekülü olduğu sorusunu da beraberinde getirmektedir. Bunun açıklaması, karbon

atomlarının su molekülleri ile doğrudan bağ oluşturamamasından dolayı, su moleküllerinin sC atomları etrafında spesifik bir şekilde düzenlemesi şeklinde olabilir. Bu özel düzenlenimde, su molekülleri sC atomlarıyla etkileşmek yerine kendi aralarında hidrojen bağları kurarak kafes-benzeri yapılar oluşturabilir. Bu gibi su oluşumları "hidrofobik hidrasyon" olarak bilinmektedir ve karbon atomlarının su içinde çözünmesini sağlayabilmektedir.

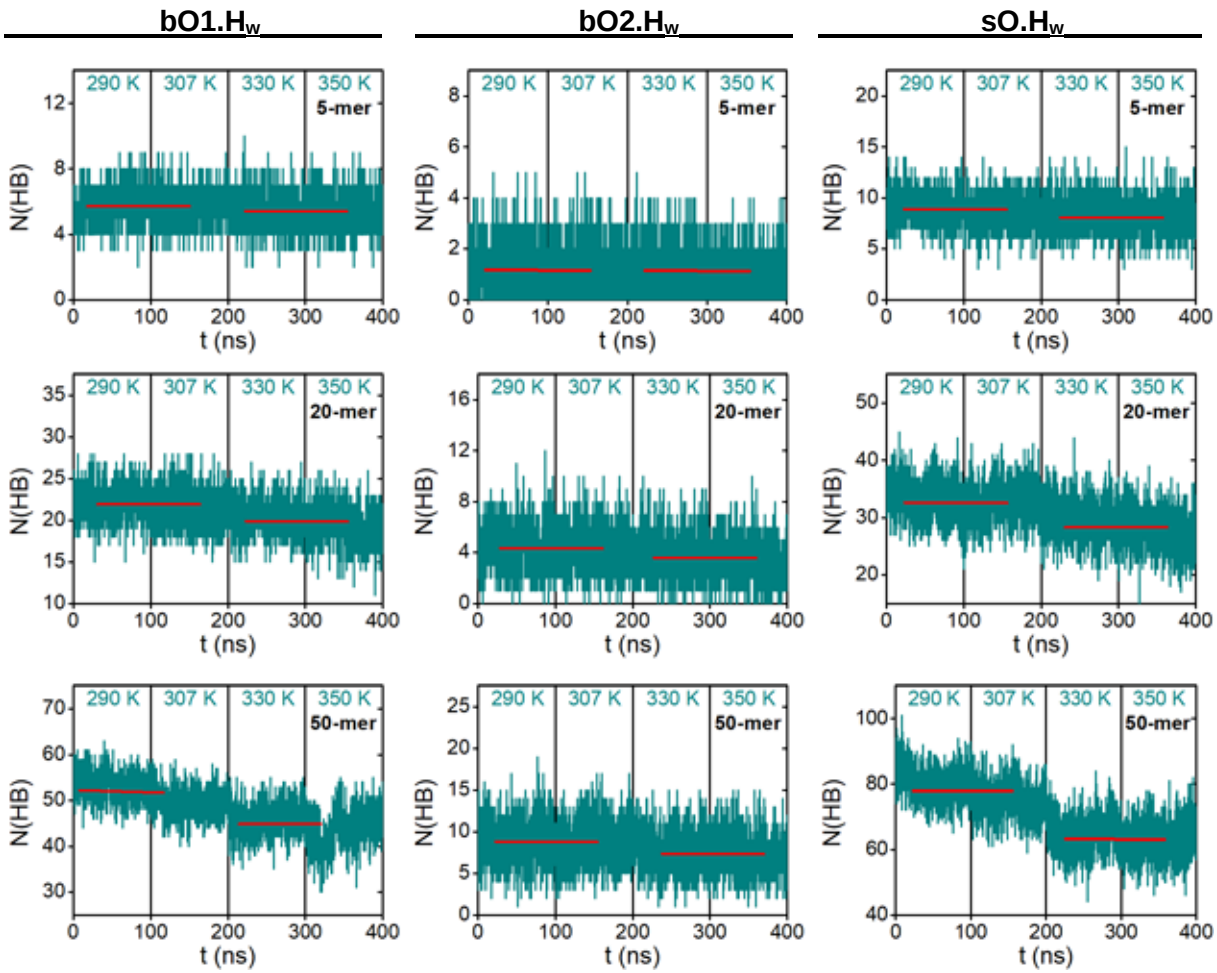
T>LCST durumu için, seçilen atom bölgeleri etrafındaki mer başına ortalama *N(H2O)* sayıları 20-mer ve daha uzun polimerlerde genel olarak azalmaktadır (Tablo 7 ve 8). sC atomlarının ΔN_{H2O} farkları, 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ için sırasıyla 1,57 ve 2,08 iken, sonraki en büyük farklar 20-merde bC3 atomları için 0,46 ve 50-merde sO atomları için 0,51 olarak görülmektedir. Bu sonuçlar açıkça göstermektedir ki, LCST faz geçişi ile birlikte mer başına ortalama *N(H2O)* sayılarında görülen en büyük farklar sC atomları için görülmektedir. Dahası, 5-mer $PMEO_2MA$ için sC atomları etrafındaki ΔN_{H2O} farkı 0,04'tür ki bu fark, 20- ve 50- mer için görülen değerlerden önemli derecede düşüktür, ayrıca bC1 atomları hariç tüm diğer 5-mer atom bölgelerinden de daha düşüktür. Benzer değişimler $POEGMA_{300}$ polimeri içinde aynen görülmektedir (Tablo 8). Bu sonuçlar, LCST faz geçişinin sC atomları etrafındaki suyun dışarı atılmasından kaynaklandığını desteklemektedir ve 5-mer polimerlerinde projedeki simülasyon koşullarında neden bu faz geçişinin görülmediğini de açıklamaktadır. Zira sC atomları etrafındaki ΔN_{H2O} farkı, 5-mer polimerlerinde faz geçişine neden olamayacak kadar azdır. Ayrıca şu da belirtilmelidir ki, LCST faz geçişi sonrası 20-mer ve daha uzun polimerlerin etrafında halen çok miktarda birinci katman su molekülü bulunmaktadır. Dolayısıyla, bu polimerlerin toplam hidrofilikliklerinde T>LCST durumunda genel bir azalma olsa da, tamamen hidrofobik karaktere dönüşmemektedirler.

4.1.9 Hidrojen Bağ Sayısı (*N(HB)*)

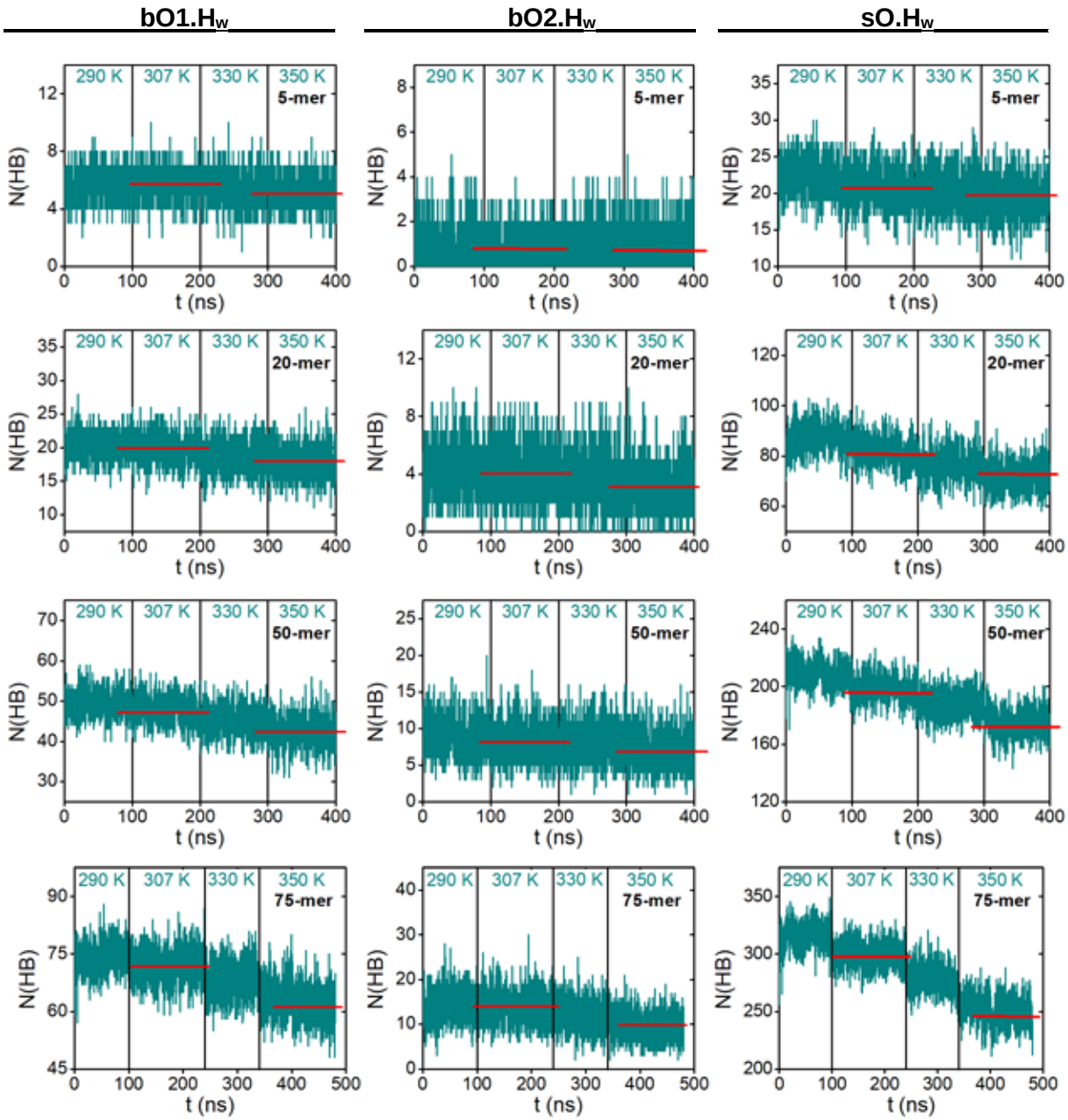
Polimerlerin oksijen atomları ile su moleküllerinin hidrojen atomları (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayıları (*N(HB)*) hesaplanmıştır. POEGMA üzerinde hidrojen bağı için donör atomu bulunmamaktadır ve sadece metakrilat ana zincirindeki (bO1, bO2) ve OEG yan zincirlerindeki (sO) oksijen atomları akseptör olabilmektedir. Donör-akseptör uzaklıkları için "kesme değerleri" (*cut-off*), ilgili RDF grafiklerindeki birinci minimum değerleri olarak belirlenmiştir. Bu birinci minimum değerleri tüm polimer zincir uzunlukları için aynıdır: bO1 için 3,35 Â, bO2 için 3,75 Å ve sO için 3,45 Å.

Şekil 28 ve 29'da, sırasıyla $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerinin bO1, bO2 ve sO atomlarıyla su molekülleri arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişim

grafikleri görülmektedir. Genel olarak 5-mer polimerlerinde net bir değişim olmamaktadır. Ayrıca bO atomu için de hidrojen bağ sayıları fazla değişmemektedir. Diğer oksijen atomlarının 20-mer ve daha uzun polimerlerdeki grafiklerinde ise, T<LCST durumuna kıyasla T>LCST durumunda *N(HB)* sayılarında bir azalma olduğu görülmektedir. T<LCST ve T>LCST sıcaklıkları, $PMEO_2MA$ polimeri için sırayla 290 ve 330 K, $POEGMA_{300}$ polimerleri içinse sırayla 307 ve 350 K olup, Şekil 28 ve 29'daki grafiklerde bu sıcaklıklardaki ortalama *N(HB)* değerleri kırmızı çizgilerle ayrıca gösterilmiştir.



Şekil 28. $PMEO_2MA$ oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi



Şekil 29. $POEGMA_{300}$ oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi

T<LCST ve T>LCST durumları için son 50 ns süresi üzerinden hesaplanan mer başına ortalama *N(HB)* sayıları, $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerleri için sırasıyla Tablo 9 ve 10'da verilmiştir. Tablo 9'a göre, T<LCST sıcaklığında $PMEO_2MA$ polimerlerinde bO1 atomları mer başına yaklaşık 1 HB, bO2 atomları ise her 3,5-5 mer başına 1 HB oluşturmaktadır. sO atomları ise biraz daha fazla HB kurmaktadır: 5-, 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ için mer başına sırasıyla 1,78, 1,65 ve 1,59. Tablo 10'a göre $POEGMA_{300}$ polimerlerinde ise sO atomları mer başına yaklaşık 4 HB kurmaktadır. Yan zincirlerde $PMEO_2MA$'da 2 EO bulunurken $POEGMA_{300}$'de 4-

5 EO birimi bulunduğu için, bu sonuçlar beklenen bir durumdur. Tüm *N(HB)* sayıları, sıcaklık LCST üzerine çıkınca azalmaktadır. Buna göre LCST faz geçişi ile mevcut hidrojen bağlarının bir kısmının kırıldığı anlaşılmaktadır. En büyük azalma miktarları sO atomları için görülmektedir ki bu da yine yan zincirlerin faz geçişi üzerindeki etkisine işaret etmektedir. Bununla birlikte, 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ polimerlerindeki sO atomları için *N(HB)* sayıları sırasıyla yalnızca 0,18 ve 0,27 kadar azalmaktadır. Bu değerler, 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ polimerleri için sırasıyla her 3,7 ve 5,5 mer için 1 HB kırıldığı anlamına gelmektedir ki bu da faz geçişinde hidrojen bağının etkisinin oldukça düşük olduğunu göstermektedir. 20-, 50- ve 75-mer $POEGMA_{300}$ polimerlerindeki sO atomları için *N(HB)* sayıları sırasıyla 0,43, 0,48 ve 0,68 kadar azalmaktadır ve $PMEO_2MA$ 'da olduğu gibi, hidrojen bağlanmasının LCST faz geçişi üzerindeki etkisi $POEGMA_{300}$ polimeri için de oldukça düşüktür.

Tablo 9. $PMEO_2MA$ oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasındaki, 290 K (T<LCST) ve 330 K (T>LCST) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları

Bölge	**5-mer için ortalama *N(HB)***			**20-mer için ortalama *N(HB)***		
	T<LCST	T>LCST	ΔN_{HB}	T<LCST	T>LCST	ΔN_{HB}
bO1.H_w	1,18 ± 0,22	1,08 ± 0,22	-0,10	1,12 ± 0,10	1,03 ± 0,10	-0,09
bO2.H_w	0,29 ± 0,20	0,25 ± 0,19	-0,04	0,22 ± 0,09	0,18 ± 0,09	-0,04
sO.H_w	1,78 ± 0,33	1,73 ± 0,33	-0,05	1,65 ± 0,17	1,47 ± 0,17	-0,18

Bölge	**50-mer için ortalama *N(HB)***		
	T<LCST	T>LCST	ΔN_{HB}
bO1.H_w	1,05 ± 0,06	0,93 ± 0,07	-0,12
bO2.H_w	0,18 ± 0,05	0,15 ± 0,05	-0,03
sO.H_w	1,59 ± 0,10	1,32 ± 0,11	-0,27

Tablo 10. $POEGMA_{300}$ oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasındaki, 307 K (T<LCST) ve 350 K (T>LCST) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları

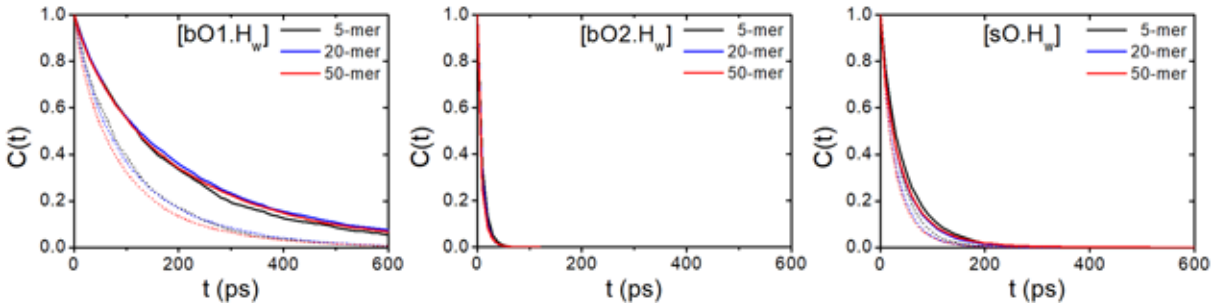
Bölge	5-mer için ortalama *N(HB)*			20-mer için ortalama *N(HB)*		
	T<LCST	T>LCST	ΔN_{HB}	T<LCST	T>LCST	ΔN_{HB}
bO1.H_w	1,13 ± 0,21	1,05 ± 0,22	-0,08	0,98 ± 0,10	0,90 ± 0,12	-0,08
bO2.H_w	0,17 ± 0,16	0,19 ± 0,18	-0,02	0,19 ± 0,08	0,14 ± 0,08	-0,05
sO.H_w	4,16 ± 0,51	3,88 ± 0,50	-0,28	4,06 ± 0,25	3,63 ± 0,27	-0,43

Bölge	50-mer için ortalama *N(HB)*			75-mer için ortalama *N(HB)*		
	T<LCST	T>LCST	ΔN_{HB}	T<LCST	T>LCST	ΔN_{HB}
bO1.H_w	0,96 ± 0,07	0,85 ± 0,07	-0,11	0,97 ± 0,05	0,82 ± 0,06	-0,15
bO2.H_w	0,16 ± 0,05	0,14 ± 0,05	-0,02	0,18 ± 0,05	0,13 ± 0,04	-0,06
sO.H_w	3,97 ± 0,17	3,49 ± 0,18	-0,48	4,00 ± 0,14	3,32 ± 0,15	-0,68

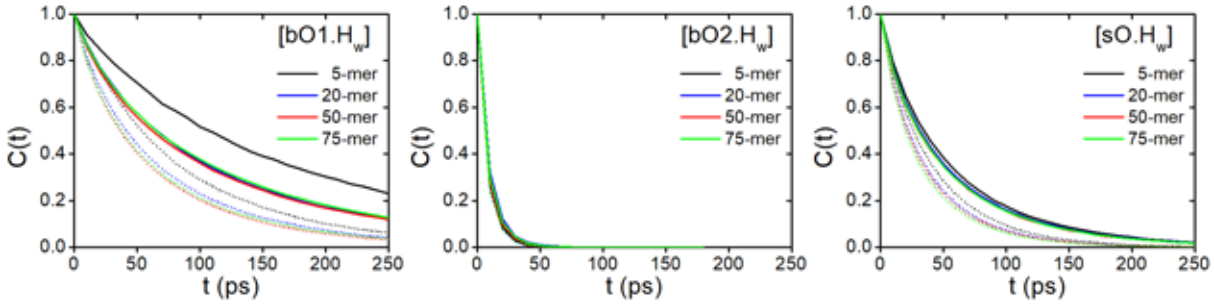
4.1.10 Hidrojen Bağ Ömrü (*C(t)*)

Hidrojen bağlanması dinamik bir süreçtir ve bir donör-akseptör çifti arasındaki bir hidrojen bağı defalarca kırılıp tekrar oluşabilir. Bir hidrojen bağ oluşumunun süresi, hidrojen bağ ömrü olarak adlandırılır ve LCST faz geçişi gibi süreçlerde önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle, T<LCST ve T>LCST durumları için bO1···H_w, bO2···H_w ve sO···H_w hidrojen bağlarının ömürleri, zamana bağlı intermitant otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanmıştır. Şekil 30 ve 31'de, sırasıyla $PMEO_2MA$ve $POEGMA_{300}$ polimerlerine ait T<LCST ve T>LCST sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama otokorelasyon fonksiyonları verilmiştir. Şekil 30'a göre T<LCST durumunda 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ polimerleri için ortalama otokorelasyon fonksiyonları hemen hemen aynıdır. Bozunma hızlarına bakılırsa, bO2 atomları çok kararsız hidrojen bağları kurarken en kararlı hidrojen bağlanmaları ise bO1 atomlarında görülmektedir. Ayrıca T>LCST durumunda bO2 atomları için hidrojen bağ ömürleri aynı kalırken diğer atomlar için hidrojen bağ ömürleri azalmaktadır. Bu azalmalar, su moleküllerinin daha hızlı dinamiklerine karşılık gelmektedir ki bu da polimerlerin faz geçişi sonrasında daha az kararlı hidrojen bağı oluşturduklarını göstermektedir. 5-, 20- ve 50-mer $PMEO_2MA$ polimerleri için sO atomlarındaki azalma miktarı, bO1 atomlarınınkinden önemli ölçüde daha düşüktür. Bu nedenle, sO atomlarını içeren hidrojen bağ ömürlerinin faz geçişi üzerindeki etkisi, bO1 atomlarının hidrojen bağ ömrüne göre daha az etkili olmalıdır. Bu durum, önceki sonuçlara göre LCST faz geçişinde özellikle yan zincirlerdeki değişimlerin etkili olduğu hatırlanırsa, yan zincirlerdeki sO atomlarının bağ ömürlerinin faz geçişi üzerinde düşük bir etkiye sahip olduğunu gösterir. Ayrıca Şekil 30'a göre bO2 atomları için hidrojen bağ ömrü faz geçişi

sırasında ayırt edici bir parametre değildir. Şekil 31'deki $POEGMA_{300}$ polimer sonuçları, Şekil 30'daki $PMEO_2MA$ sonuçlarına benzemektedir. Genel olarak hidrojen bağ ömrünün LCST faz geçişi üzerindeki etkisinin düşük olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 30. $PMEO_2MA$ oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının T<LCST (290 K, düz çizgiler) ve T>LCST (330 K, kesikli çizgiler) sıcaklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları



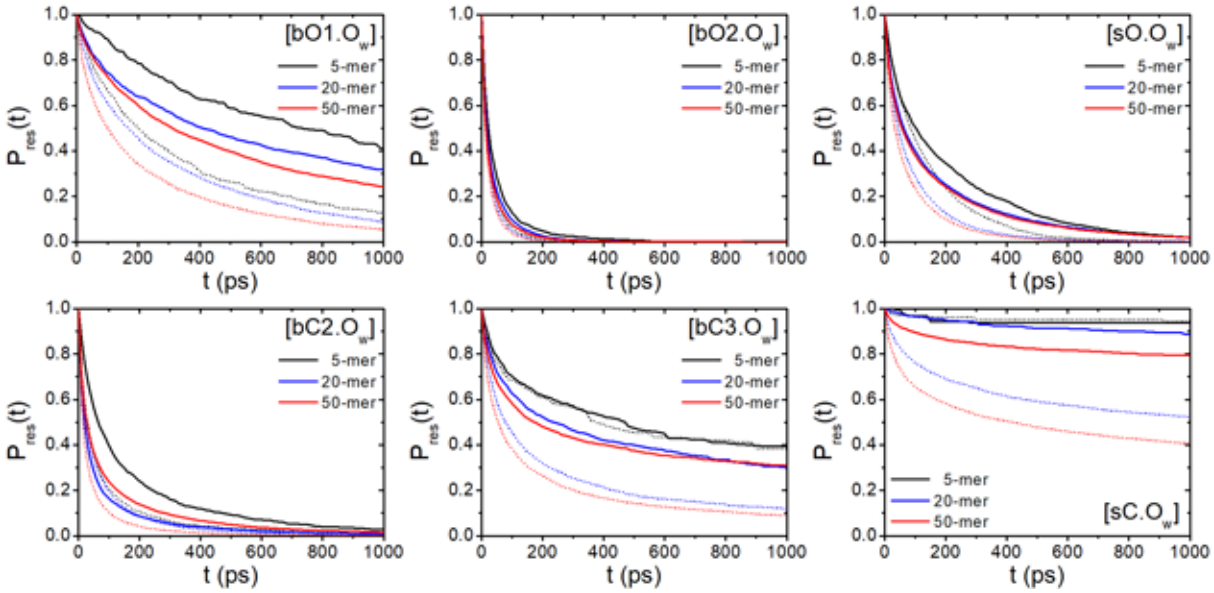
Şekil 31. $POEGMA_{300}$ oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının T<LCST (307 K, düz çizgiler) ve T>LCST (350 K, kesikli çizgiler) sıcaklarında son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları

4.1.11 Su Moleküllerinin Bulunma Olasılığı ($P_{res}(t)$)

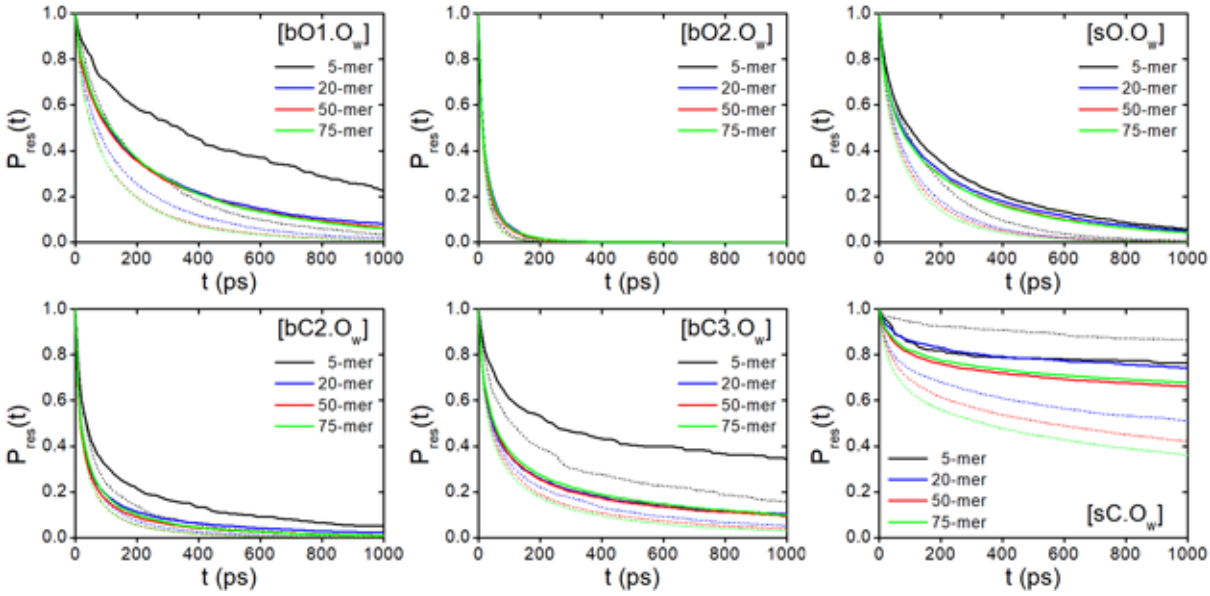
Şekil 32 ve 33'de sırasıyla $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerlerinin T<LCST ve T>LCST için hidrofobik ve hidrofilik bölgeleri yakınında otokorelasyon fonksiyonları olarak su moleküllerinin bulunma olasılıkları ($P_{res}(t)$) verilmiştir. Hesaplamalar, ilgili sıcaklıktaki son 50 ns üzerinden ortalama olarak ve suyun oksijen atomu (O_w) ile seçilen polimer bölgeleri arasında yapılmıştır. Bu bölgeler, hidrofobik bC2, bC3 ve sC atomları ile, hidrofilik bO1, bO2 ve sO atomlarıdır.

Şekil 32 ve 33'e göre, T<LCST'deki en yavaş bozunma hızı sC atomlarında görülmektedir. Buna göre, su molekülleri en uzun süre olarak sC atomlarının etrafında kalmaktadır ki bu da birinci hidrasyon katmanındaki su moleküllerinin oldukça kararlı yapılara sahip olduğunu

göstermektedir. bC3 ve bO1 atomlarının bC2, bO2 ve sO atomlarına göre daha düşük bozunma hızları vardır. Su moleküllerinin bulunma olasılığı, seçilen atom bölgelerinin hidrofobik veya hidrofilik olmasına göre düzenli olarak değişmemektedir. Ayrıca, bozunma hızları genel olarak T>LCST için artmaktadır ki bu da birinci hidrasyon katmanındaki su moleküllerinin kararlılığında bir düşüş olduğunu gösterir. T<LCST ve T>LCST durumları arasında bozunma hızlarındaki en büyük artış sC atomlarında görülürken, bO1 ve bC3 atom bölgeleri bC2, bO2 ve sO atom bölgelerine kıyasla daha büyük artışlar göstermektedir. Bu nedenle, $P_{res}(t)$ sonuçlarına göre en kararlı su oluşumları ve $P_{res}(t)$ değerlerindeki en büyük değişiklikler yan zincir karbon atomları için gerçekleşmektedir.



Şekil 32. Seçilen $PMEO_2MA$ atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında T<LCST (290 K, düz çizgiler) ve T>LCST (330 K, kesikli çizgiler) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları



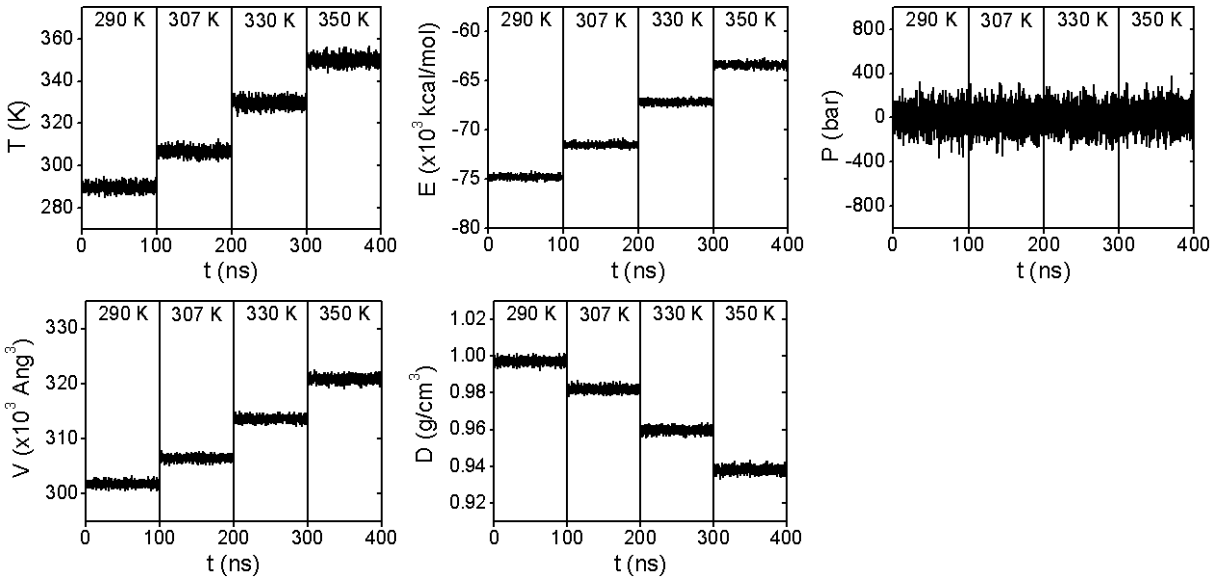
Şekil 33. Seçilen $POEGMA_{300}$ atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında T<LCST (307 K, düz çizgiler) ve T>LCST (350 K, kesikli çizgiler) sıcaklıklarında son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları

4.2 Kopolimer Sistemleri

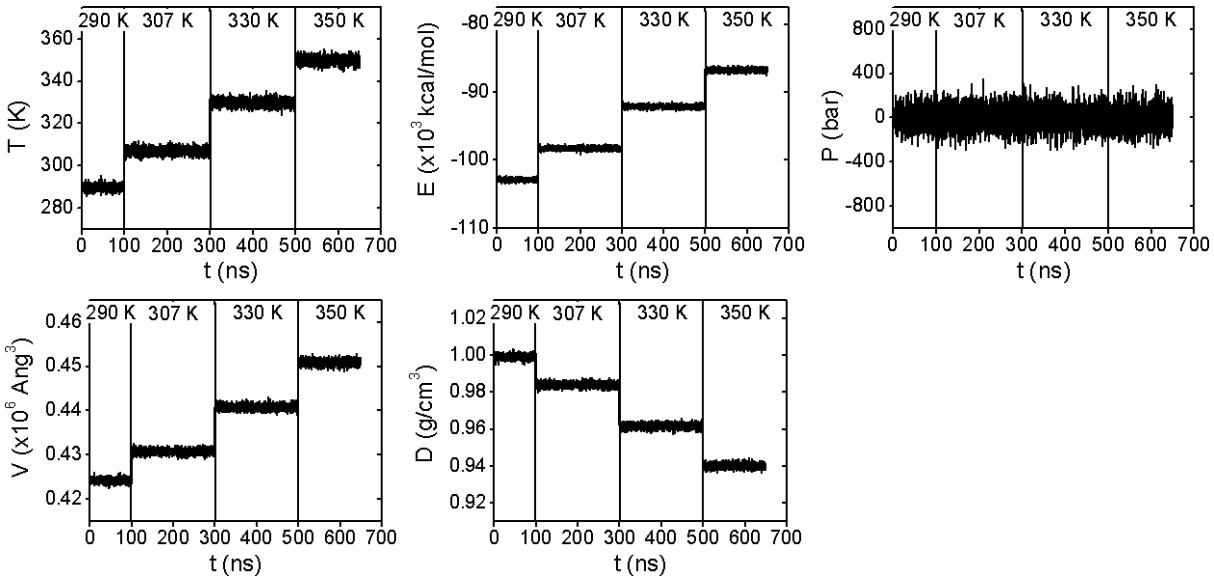
Kopolimer sistemlerinin MD simülasyonları sonucunda elde edilen yörünge (*trajectory*) ve enerji verileri kullanılarak gerçekleştirilen analizler, aşağıda verilmiştir.

4.2.1 Sıcaklık, Enerji, Basınç, Hacim ve Yoğunluk Grafikleri

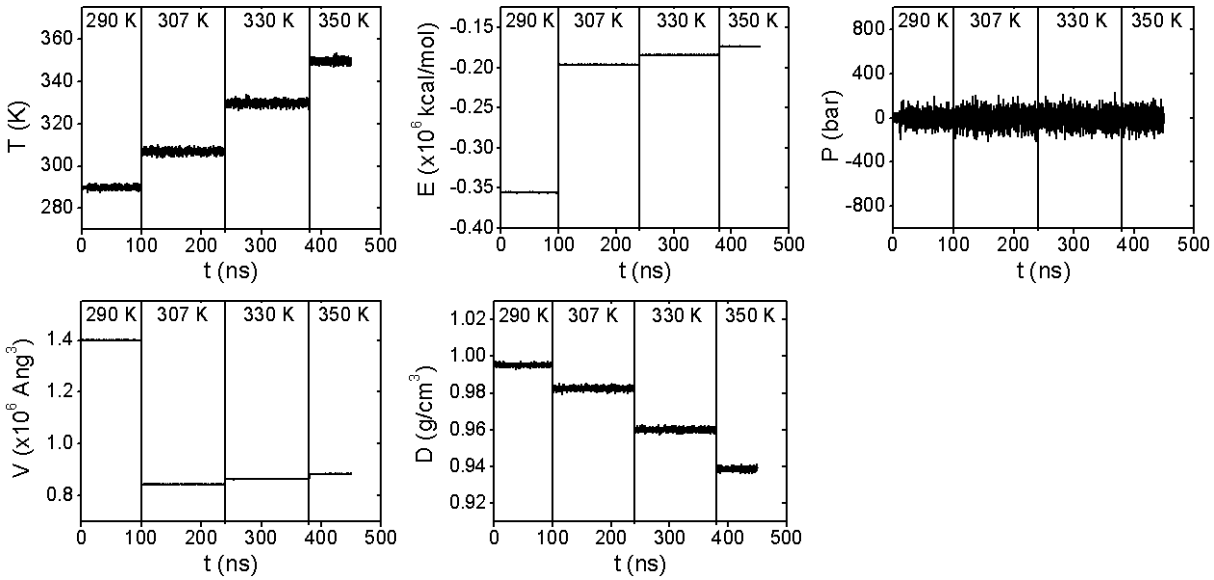
Kopolimer sistemlerinin MD simülasyonlarına ait sıcaklık, enerji, basınç, hacim ve yoğunluk grafikleri Şekil 34-36'da verilmiştir. Bu grafiklere göre sıcaklık, enerji, basınç, hacim ve yoğunluk değerleri, sıcaklık artışıyla beraber düzgün şekilde değişmektedir. Buna göre simülasyonlarda sistemsel bir hata olmadığı anlaşılmıştır.



Şekil 34. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri



Şekil 35. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri

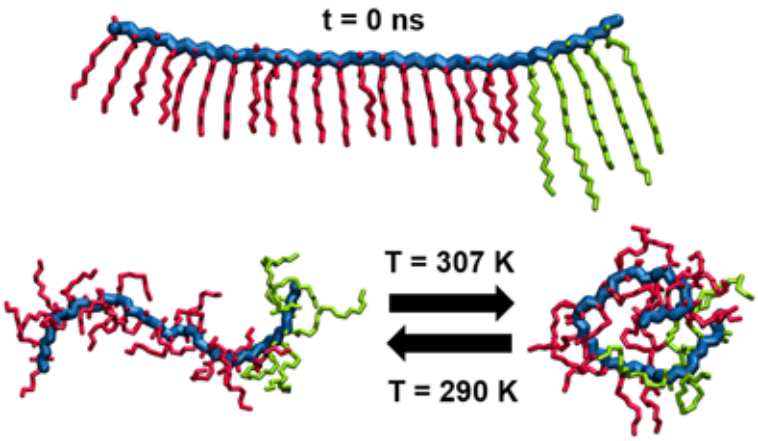


Şekil 36. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin MD sürecine ait zamana bağlı sıcaklık (T), enerji (E), basınç (P), hacim (V) ve yoğunluk (D) grafikleri

4.2.2 Anlık Görüntüler

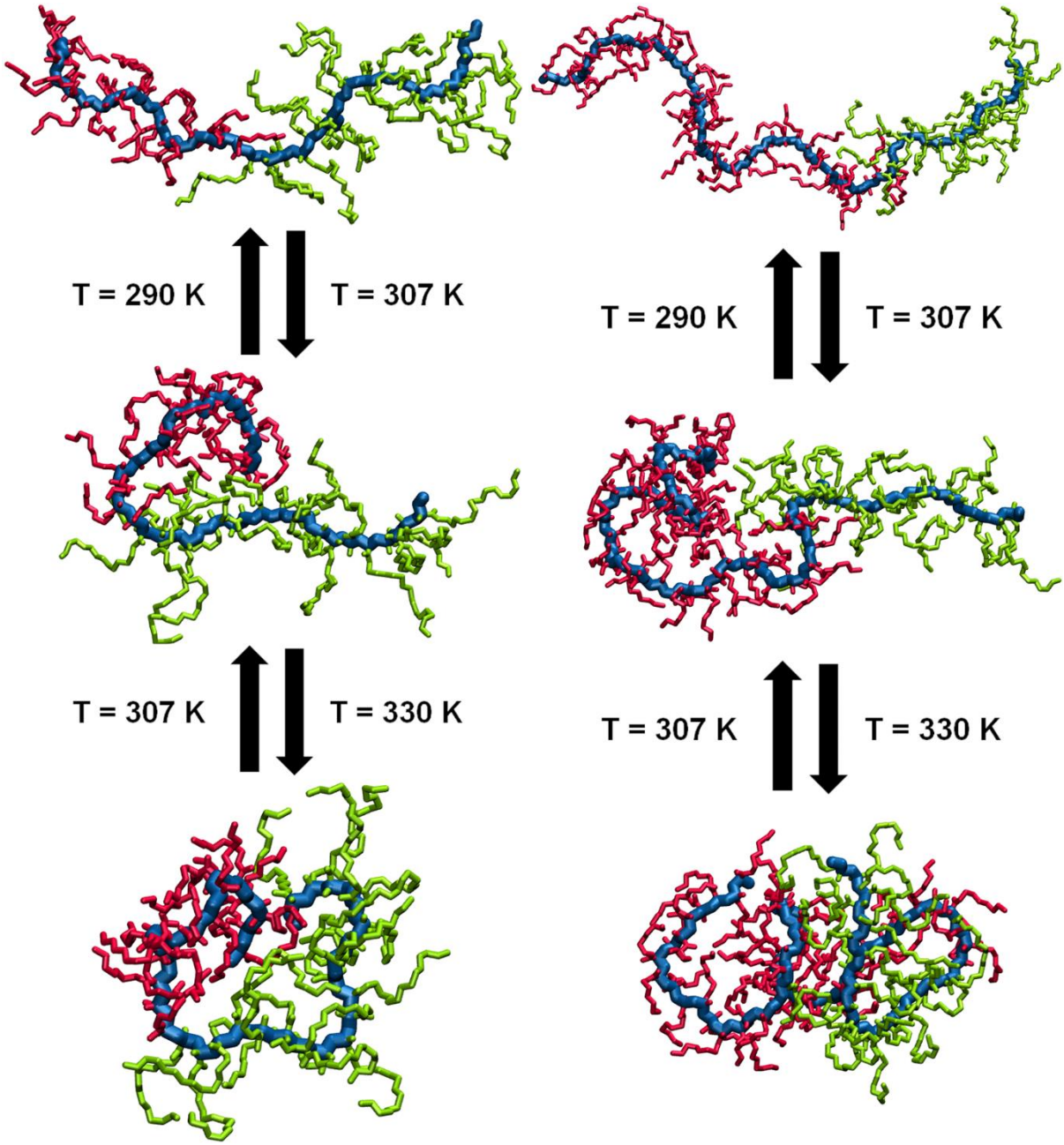
Simülasyonlar sonucu elde edilen yörünge (*trajectory*) verileri kullanılarak VMD programında anlık görüntüler çizilmiştir. Bu görüntülerde, ana zincirdeki etilen karbon atomları mavi renkle, diğer tüm karbon ve oksijen atomları ise $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları için sırasıyla kırmızı ve yeşil renkle gösterilmiştir. Belirgin (*explicit*) tipi su molekülleri ve polimer hidrojen atomları, polimerlerin daha net görülebilmesi için gösterilmemiştir.

Şekil 37'de 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait anlık görüntüler verilmiştir. Kopolimer sistemlerine örnek olarak bu polimerin t=0 ns anındaki başlangıç lineer konformasyonu gösterilmiştir. Diğer kopolimerlerde de başlangıç konformasyonları benzer şekilde lineerdir. Şekil 37'de görüldüğü üzere, 20/5 kopolimeri 290 K'de açık bir konformasyona sahipken, sıcaklığın 307 K'e çıkartılmasıyla kompaktlaşmıştır. Bu kompaktlaşma, daha ziyade 20-merlik $PMEO_2MA$'nın ana zincirinin kendi içinde kıvrılmasıyla gerçekleşmektedir. 5-merlik $POEGMA_{300}$ bloğunda ise 307 K'de ana zincir konformasyonunda net bir değişim görülmemektedir. Ayrıca kopolimerin 330 ve 350 K'deki konformasyon yapısı da 307 K'deki gibidir. Bu sonuçlar homopolimer sonuçlarıyla uyumlu olup homopolimerlerde de 5-mer uzunluğunda bir faz geçişi gözlenmemiştir.



Şekil 37. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait anlık görüntüler

Şekil 38'de 20/20 be 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerlerine ait anlık görüntüler verilmiştir. Her iki kopolimer için de 290 K'de açık bir konformasyon mevcuttur. Sıcaklığın 307 K'e çıkartılmasıyla kopolimerlerde bir kompaktlaşma görülmektedir. Ancak bu sıcaklıkta $PMEO_2MA$ bloğunun ana zinciri kendi içinde kıvrılırken, $POEGMA_{300}$ bloğu ise hala açık bir konformasyonda devam etmektedir. Sıcaklık daha da arttırılıp 330 K'e çıkıldığında ise, $POEGMA_{300}$ bloğunun ana zinciri de kendi içinde kıvrılmakta ve kopolimer daha da çok kompakt hale geçmektedir. Bu anlık görüntülere göre, 20/20 ve 50/20 kopolimerleri sıcaklık artışıyla beraber 2 ayrı geçiş yapmaktadır. 307 K'de kısa yan zincirli $PMEO_2MA$ bloğu, 330 K'de ise daha uzun yan zincirli $POEGMA_{300}$ bloğu ayrı ayrı LCST faz geçişine uğramaktadır.

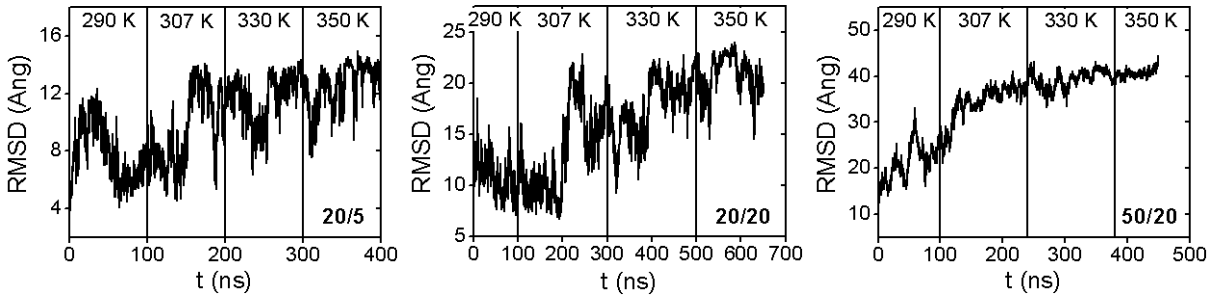


Şekil 38. 20/20 ve 50/20 blok oranlı PMEO2MA-b-POEGMA300 kopolimerlerine ait anlık görüntüler

4.2.3 RMSD

Kopolimer sistemlerinin RMSD (*Root-Mean-Square-Displacement*) grafikleri, referans olarak 170. ps sonundaki zincir konformasyonu kullanılarak ve ana zincir etilen karbonları için hesaplanmıştır. Şekil 39'da verilen zamana bağlı RMSD sonuçlarına göre, homopolimerlerde

olduğu gibi, genel olarak zincir uzunluğu arttıkça RMSD değerleri büyümektedir. Yine homopolimerlerde olduğu gibi grafiklerde geniş salınımlar görülmektedir. Bu kopolimerlerde su içinde sabit tek bir konformasyon olmadığı ve kopolimer içindeki bloklar ayrı ayrı geçiş yaptığı için, bu salınımlar normal karşılanmaktadır. Ayrıca genel olarak her sıcaklığın son bölümlerinde belli bir dengeye gidildiği görülmektedir.



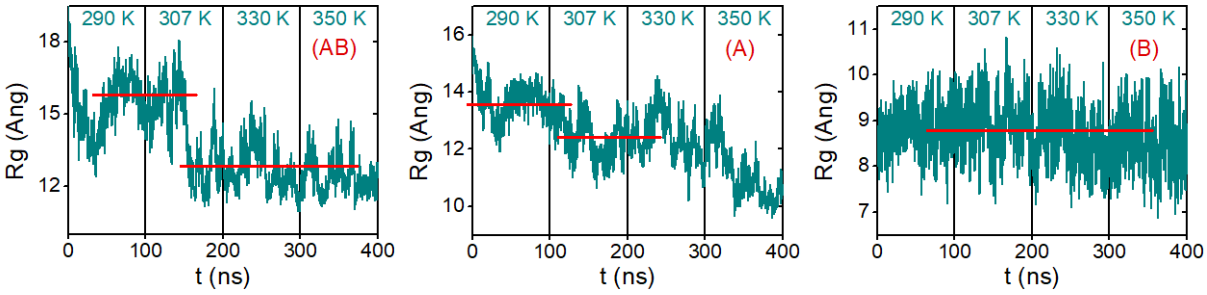
Şekil 39. $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerlerine ait zamana bağlı RMSD grafikleri

4.2.4 Jirasyon Yarıçapı (R_g)

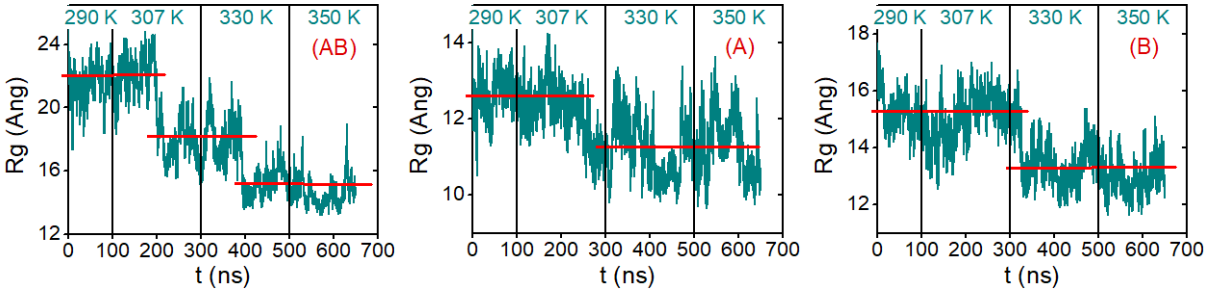
20/5, 20/20 ve 50/20 blok oranlı kopolimer sistemlerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapları, sırasıyla Şekil 40, 41 ve 42'de verilmiştir. R_g'lerin dengeye gelme durumuna göre bazı sıcaklıklarda simülasyon süresi olarak 100 ns'nin üzerine çıkılmıştır. Bu yüzden farklı kopolimerlerdeki toplam simülasyon süreleri farklı olmuştur. Blokların faz geçişindeki davranışlarını detaylı şekilde analiz edebilmek için, R_g değerleri tüm kopolimerin dışında $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları için ayrı ayrı da hesaplanmıştır. Ayrıca boyut değişimlerini daha net görebilmek için, ilgili sıcaklıklardaki ortalama R_g değerleri kırmızı çizgilerle gösterilmiştir.

R_g sonuçları, Şekil 37 ve 38'de verilen anlık görüntülerle uyumludur. Buna göre, Şekil 40'da verilen 20/5 kopolimerinin R_g değerinde 307 K'de net bir azalma vardır ve bu kopolimerin boyutunda sadece bu sıcaklıkta net bir azalma görülmektedir. Blokların ayrı ayrı R_g grafiklerine bakılırsa (Şekil 40-A ve B), 307 K'de $PMEO_2MA$ bloğunun boyutunda azalma varken $POEGMA_{300}$ bloğunda bir değişim olmamaktadır. Şekil 41 ve 42'de verilen 20/20 ve 50/20 kopolimerlerinde ise tüm polimer için R_g değerinde iki ayrı azalma olduğu görülmektedir. Bu azalmalar önce 307 K'de sonra da 330 K'de oluşmuştur. Sıcaklığın daha da arttırıldığı 350 K'de ise daha fazla net bir azalma görülmemektedir. Blokların ayrı ayrı R_g değişimlerine bakıldığındaysa, $PMEO_2MA$ bloğunda 307 K'de, $POEGMA_{300}$ bloğunda ise 330 K'de net bir azalma olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, kopolimer içinde blokların kendi LCST değerlerinde ayrı ayrı faz geçişi yaptığını göstermektedir. 20/5 kopolimerinde ikinci geçiş olmamasının

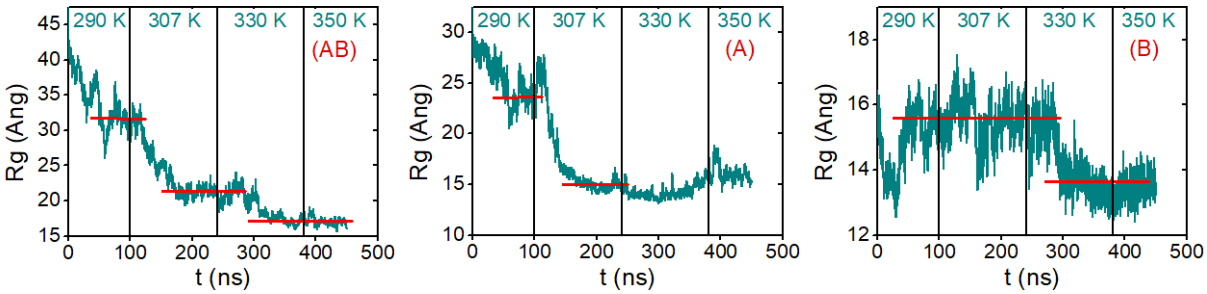
sebebi, 5-mer uzunluğunun uygulanan simülasyon koşullarında faz geçişi göstermemesidir. Ayrıca homopolimer sistemlerinin simülasyonlarında $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ polimerleri sırasıyla 330 ve 350 K'de faz geçişi gösterirken, kopolimer içinde sırasıyla 307 ve 330 K'de faz geçişine uğramışlardır. Buna göre, kopolimer içindeki etkileşimler (iki bloğun birbirine etkisi olarak), LCST değerlerinde bir azalmaya sebep olmuş olmalıdır.



Şekil 40. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



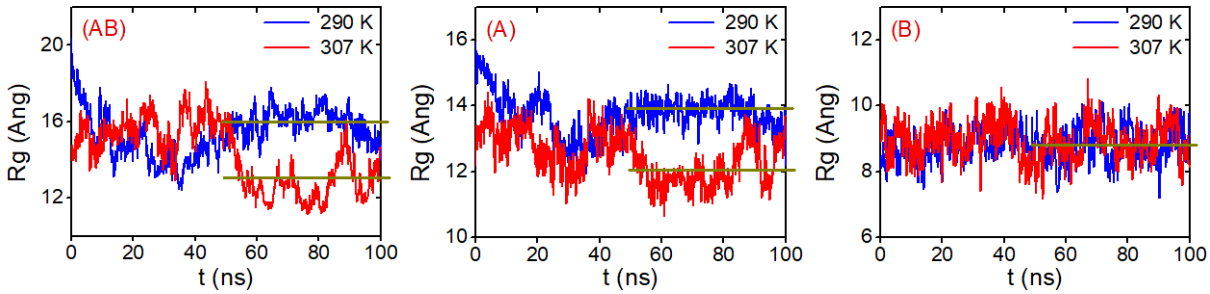
Şekil 41. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



Şekil 42. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

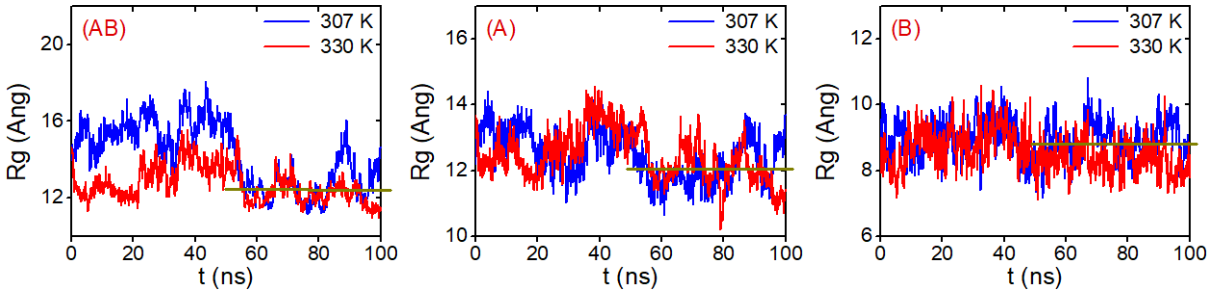
T<LCST ve T>LCST durumlarındaki boyut farklarını daha iyi görebilmek için, homopolimerlerde olduğu gibi kopolimerler için de R_g değişimleri iki sıcaklık için üst üste çizilmiştir. Kopolimerlerde iki ayrı geçiş olduğu için, grafikler 290 ve 307 K ile 307 ve 330 K arasında çizilmiştir. Ayrıca en düşük ve en yüksek sıcaklıklar arasındaki farkları daha iyi görebilmek için 290 ve 350 K arasında da çizilmiştir. Bu grafikler, Şekil 43-51'de verilmiştir.

Şekil 43'te 20/5 kopolimerinin 290 ve 307 K sıcaklıklarındaki R_g değişimleri üst üste verilmiştir. Her sıcaklığın son 50 ns'sindeki ortalamalara bakılırsa, tüm kopolimer ve $PMEO_2MA$ bloğunun boyutunda bir azalma olduğu ancak $POEGMA_{300}$ bloğunun boyutunda bir değişim olmadığı görülmektedir.



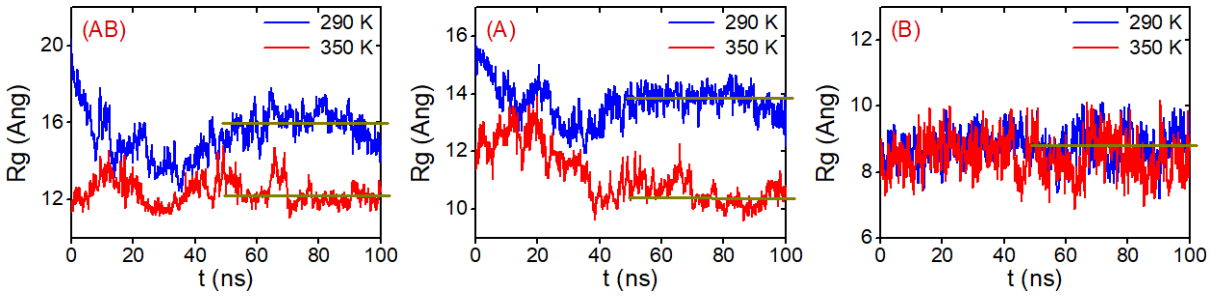
Şekil 43. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 307 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

Şekil 44'te verilen 20/5 kopolimerinin 307 ve 330 K sıcaklıklarındaki üst üste R_g değişimlerine göre, bu iki sıcaklık arasında son 50 ns boyut ortalamaları aynı kalmaktadır. Bu kopolimerde 307'den 330 K'e çıkılmasıyla başka bir faz geçişi olmamaktadır.



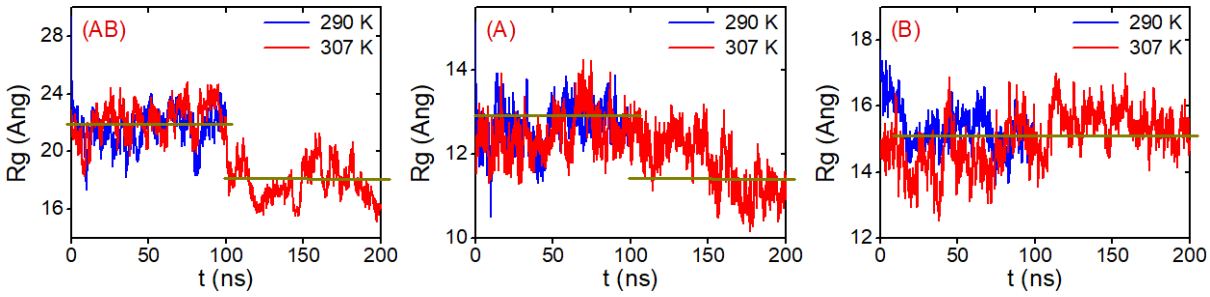
Şekil 44. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 307 ve 330 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

Şekil 45'te verilen 20/5 kopolimerinin 290 ve 350 K sıcaklıklarındaki üst üste R_g değişimlerine göre, tüm kopolimer ve $PMEO_2MA$ bloğu için yüksek sıcaklıktaki son 50 ns'lik ortalama boyutun, düşük sıcaklıktaki ortalama boyuta kıyasla net şekilde küçük olduğu görülmektedir. $POEGMA_{300}$ bloğunun boyutunda ise fark yoktur.



Şekil 45. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 350 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

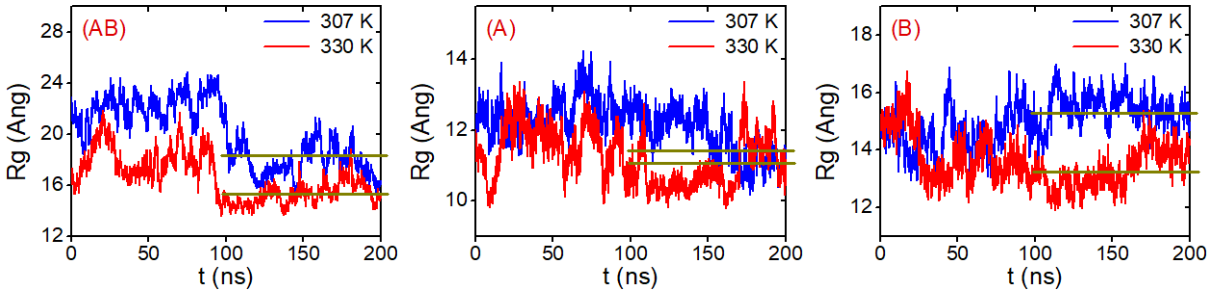
Şekil 46'da 20/20 kopolimerinin 290 ve 307 K sıcaklıklarındaki R_g değişimleri üst üste verilmiştir. Bu kopolimerde simülasyon süreleri 290 K için 100 ns, 307 K içinse 200 ns olup, bu nedenle üst üste çizilen R_g değişimlerinde 290 K eğrisi 100 ns'de sona ermektedir. Her sıcaklığın son 50 ns'sindeki ortalamalara bakılırsa, tüm kopolimer ve $PMEO_2MA$ bloğunun boyutunda bir azalma olduğu ancak $POEGMA_{300}$ bloğunun boyutunda net bir değişim olmadığı görülmektedir.



Şekil 46. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 307 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

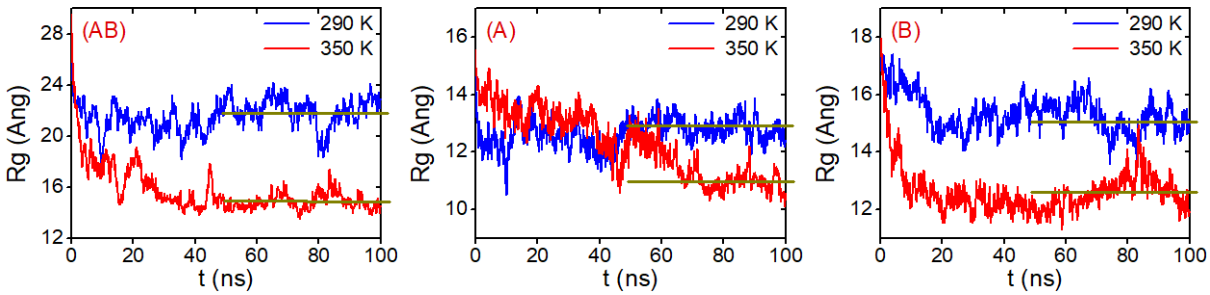
Şekil 47'de verilen 20/20 kopolimerinin 307 ve 330 K sıcaklıklarındaki üst üste R_g değişimlerine göre, bu iki sıcaklık arasında son 50 ns boyut ortalamalarında özellikle tüm kopolimer ve $POEGMA_{300}$ bloğu için net bir fark olduğu görülmektedir. Buna göre, tüm kopolimer ve $POEGMA_{300}$ bloğunun ortalama boyutları, 307 K'e kıyasla 330 K'de açıkça daha düşüktür.

PMEO$_2$MA bloğunun ortalama boyutunda da bir miktar azalma görülmekle birlikte, bu azalma miktarı POEGMA$_{300}$'e kıyasla çok daha küçüktür ve dolayısıyla 330 K'deki faz geçişi esas olarak POEGMA$_{300}$ bloğunun kompaktlaşması ile gerçekleşmektedir.



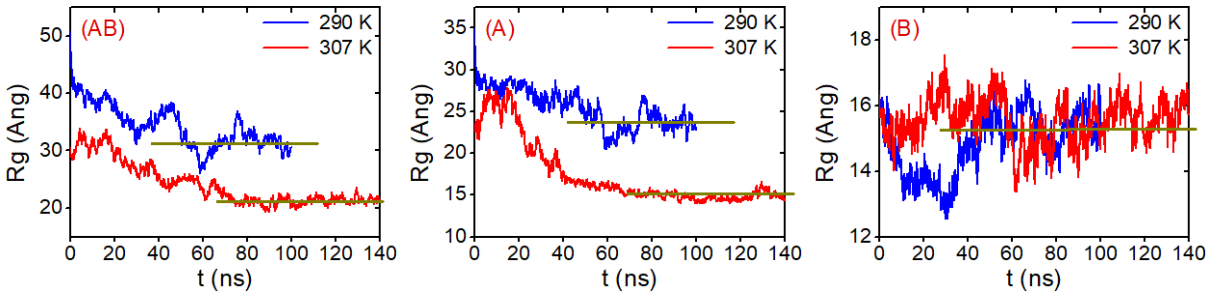
Şekil 47. 20/20 blok oranlı PMEO$_2$MA-*b*-POEGMA$_{300}$ kopolimerine ait 307 ve 330 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece PMEO$_2$MA bloğu (A), sadece POEGMA$_{300}$ bloğu (B)

Şekil 48'de verilen 20/20 kopolimerinin 290 ve 350 K sıcaklıklarındaki üst üste R_g değişimlerine göre, tüm kopolimer ve PMEO$_2$MA ile POEGMA$_{300}$ blokları için yüksek sıcaklıktaki son 50 ns'lik ortalama boyutun, düşük sıcaklıktaki ortalama boyuta kıyasla net şekilde küçük olduğu görülmektedir. 350 K sıcaklığında her iki blokta da bir kompaktlaşma olmaktadır.



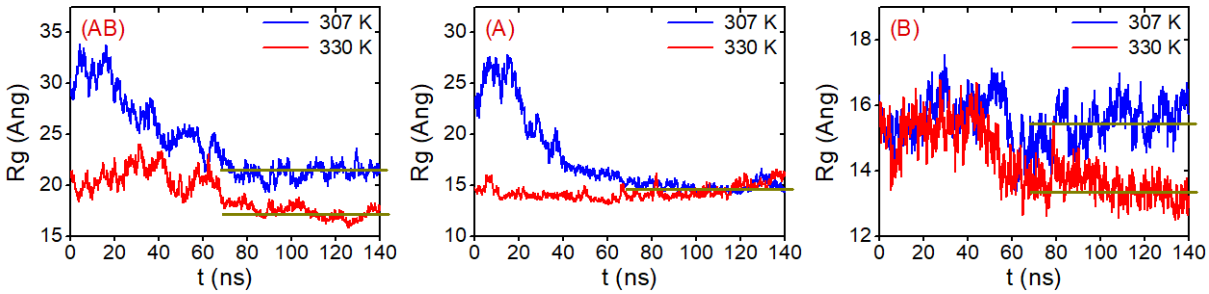
Şekil 48. 20/20 blok oranlı PMEO$_2$MA-*b*-POEGMA$_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 350 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece PMEO$_2$MA bloğu (A), sadece POEGMA$_{300}$ bloğu (B)

Şekil 49'da 50/20 kopolimerinin 290 ve 307 K sıcaklıklarındaki R_g değişimleri üst üste verilmiştir. Bu kopolimerde simülasyon süreleri 290 K için 100 ns, 307 K içinse 140 ns olup, bu nedenle üst üste çizilen R_g değişimlerinde 290 K eğrisi 100 ns'de sona ermektedir. Her sıcaklığın son 50 ns'sindeki ortalamalara bakılırsa, tüm kopolimer ve PMEO$_2$MA bloğunun boyutunda bir azalma olduğu ancak POEGMA$_{300}$ bloğunun boyutunda bir değişim olmadığı görülmektedir.



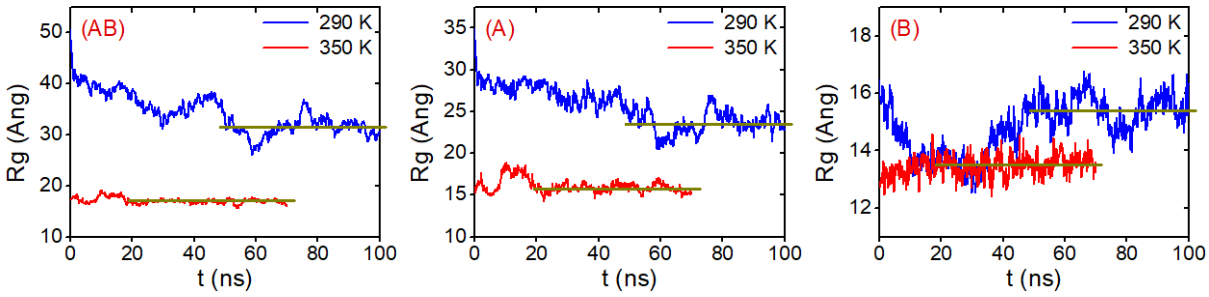
Şekil 49. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 307 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

Şekil 50'de verilen 50/20 kopolimerinin 307 ve 330 K sıcaklıklarındaki üst üste R_g değişimlerine göre, bu iki sıcaklık arasında son 50 ns boyut ortalamalarında tüm kopolimer ve $POEGMA_{300}$ bloğu için net bir fark olduğu görülmektedir. Buna göre, tüm kopolimer ve $POEGMA_{300}$ bloğunun ortalama boyutları, 307 K'e kıyasla 330 K'de açıkça daha düşüktür. $PMEO_2MA$ bloğunun ortalama boyutu ise aynı kalmaktadır. Dolayısıyla 330 K'deki faz geçişi esas olarak $POEGMA_{300}$ bloğunun kompaktlaşması ile gerçekleşmektedir.



Şekil 50. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 307 ve 330 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

Şekil 50'de 50/20 kopolimerinin 290 ve 350 K sıcaklıklarındaki R_g değişimleri üst üste verilmiştir. Bu kopolimerdeki simülasyon süreleri 290 K için 100 ns, 350 K içinse 70 ns olduğu için grafiklerde 350 K eğrisi 70. ns'de sonra ermektedir. 70 ns diğer simülasyon sürelerine kıyasla biraz kısa olmakla beraber, grafiklerde görüldüğü üzere R_g değerleri çok net şekilde dengeye ulaşmıştır. Bu sonuçlara göre, tüm kopolimer ve $PMEO_2MA$ ile $POEGMA_{300}$ blokları için yüksek sıcaklıktaki son 50 ns'lik ortalama boyutun, düşük sıcaklıktaki ortalama boyuta kıyasla net şekilde küçük olduğu görülmektedir. 350 K sıcaklığında her iki blokta da bir kompaktlaşma olmaktadır.



Şekil 51. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait 290 ve 350 K sıcaklıkları için üst üste çizilen zamana bağlı jirasyon yarıçapı grafikleri: Tüm kopolimer (AB), sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

Kopolimerlerin ilgili sıcaklıklardaki son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama R_g değerleri Tablo 11'de verilmiştir. Zamana bağlı R_g grafiklerinde yapılan yorumlar, bu Tablo'daki sonuçlarda da aynen görülmektedir.

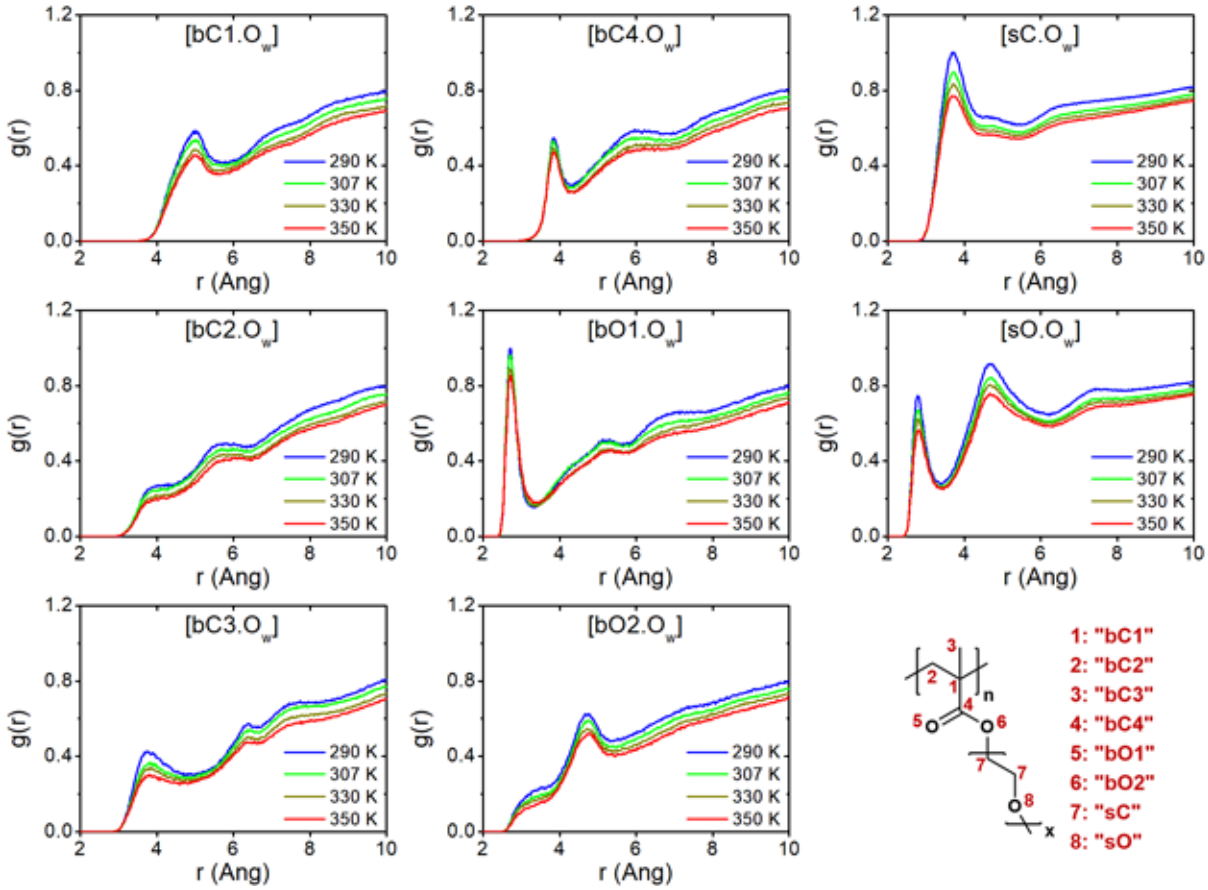
Tablo 11. Kopolimerlerin farklı sıcaklıklardaki son 50 ns için hesaplanan ortalama jirasyon yarıçapları (R_g)

Kopolimer	Bölge	Ortalama R_g (Å)		
		290 K	307 K	330 K
20/5	Tüm kopolimer	15,96 ± 0,73	12,91 ± 1,14	12,32 ± 0,76
	$PMEO_2MA$ bloğu	13,80 ± 0,40	12,09 ± 0,61	12,12 ± 0,69
	$POEGMA_{300}$ bloğu	8,79 ± 0,55	8,89 ± 0,58	8,32 ± 0,49
20/20	Tüm kopolimer	21,99 ± 1,12	18,17 ± 1,33	15,73 ± 0,83
	$PMEO_2MA$ bloğu	12,87 ± 0,35	11,28 ± 0,50	11,15 ± 0,72
	$POEGMA_{300}$ bloğu	15,19 ± 0,53	15,44 ± 0,48	13,71 ± 0,61
50/20	Tüm kopolimer	31,40 ± 1,91	21,36 ± 0,67	17,24 ± 0,59
	$PMEO_2MA$ bloğu	23,62 ± 1,40	14,80 ± 0,48	14,75 ± 0,71
	$POEGMA_{300}$ bloğu	15,44 ± 0,57	15,63 ± 0,50	13,42 ± 0,40

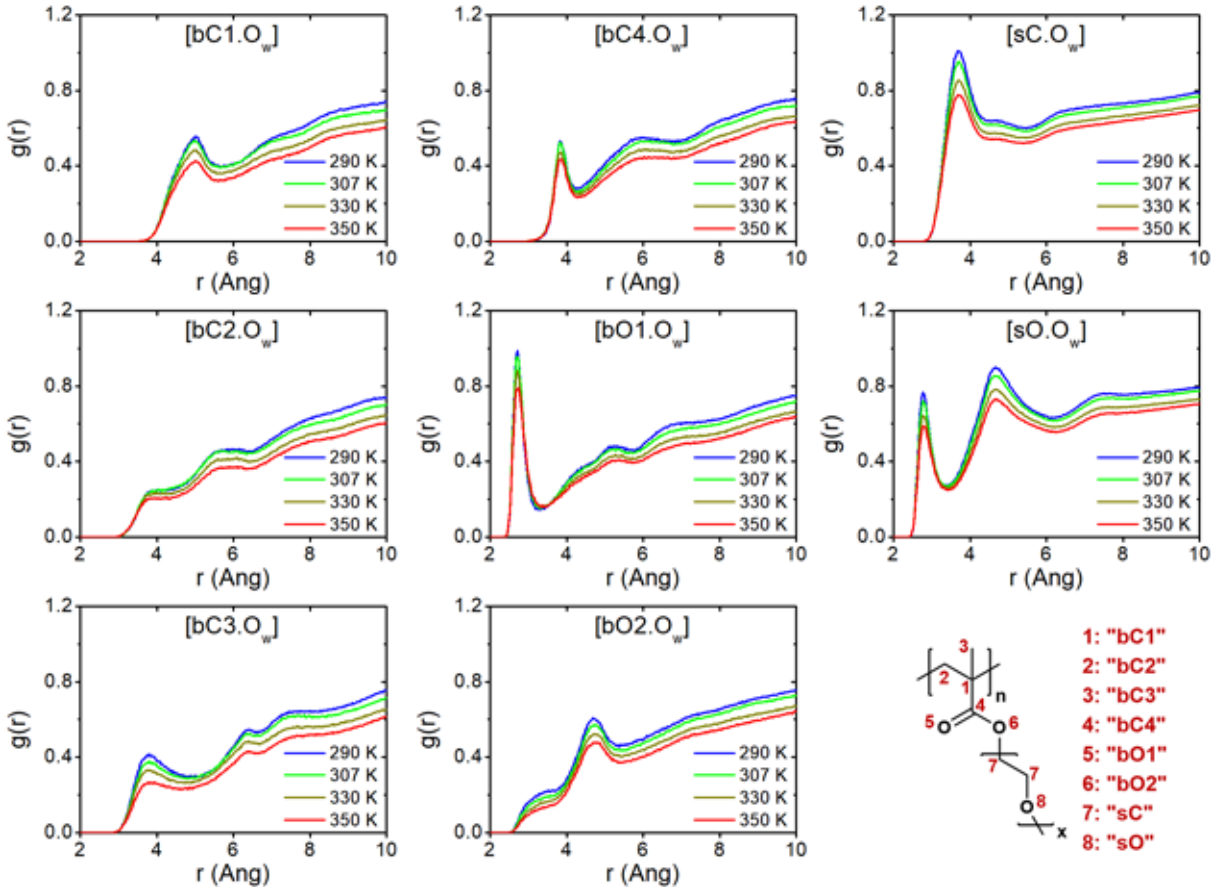
4.2.5 Radyal Dağılım Fonksiyonu (*g(r)*)

Kopolimer üzerinden seçilen karbon ve oksijen atomları ile suyun oksijen atomları arasındaki radyal dağılım fonksiyonları (RDF) Şekil 52-54'te verilmiştir. Bu sonuçlar, genel olarak

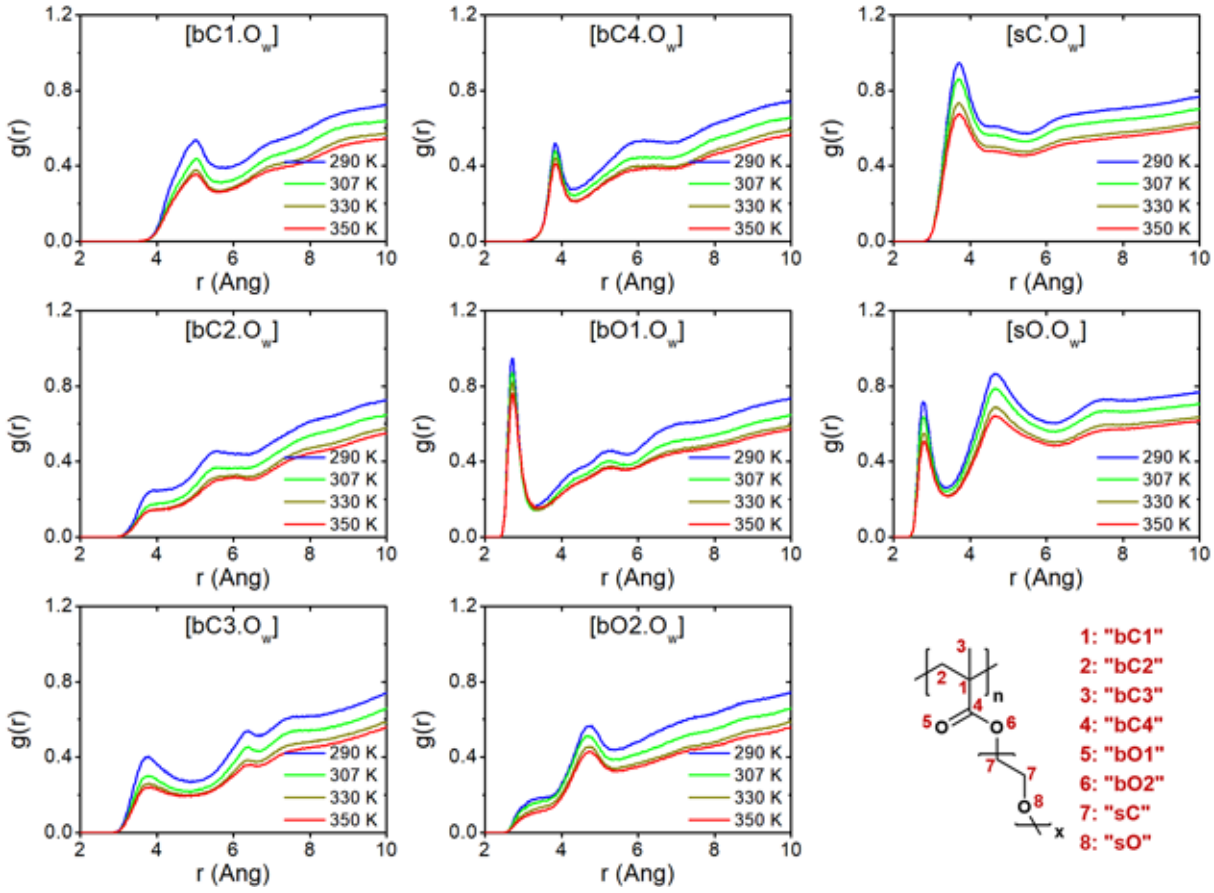
homopolimerlerin RDF sonuçlarına benzemektedir. İncelenen karbon ve oksijen atomlarına ait birinci piklerin maksimum ve minimum noktaları, hem üç kopolimerin kendi arasında hem de homopolimer sonuçlarıyla aynıdır. Genel olarak sıcaklık artışıyla *g(r)* yükseklikleri azalmaktadır. Bu azalmalar, özellikle faz geçişi olan sıcaklıklarda daha net şekilde görülmektedir.



Şekil 52. Seçilen 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimer atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları



Şekil 53. Seçilen 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimer atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları

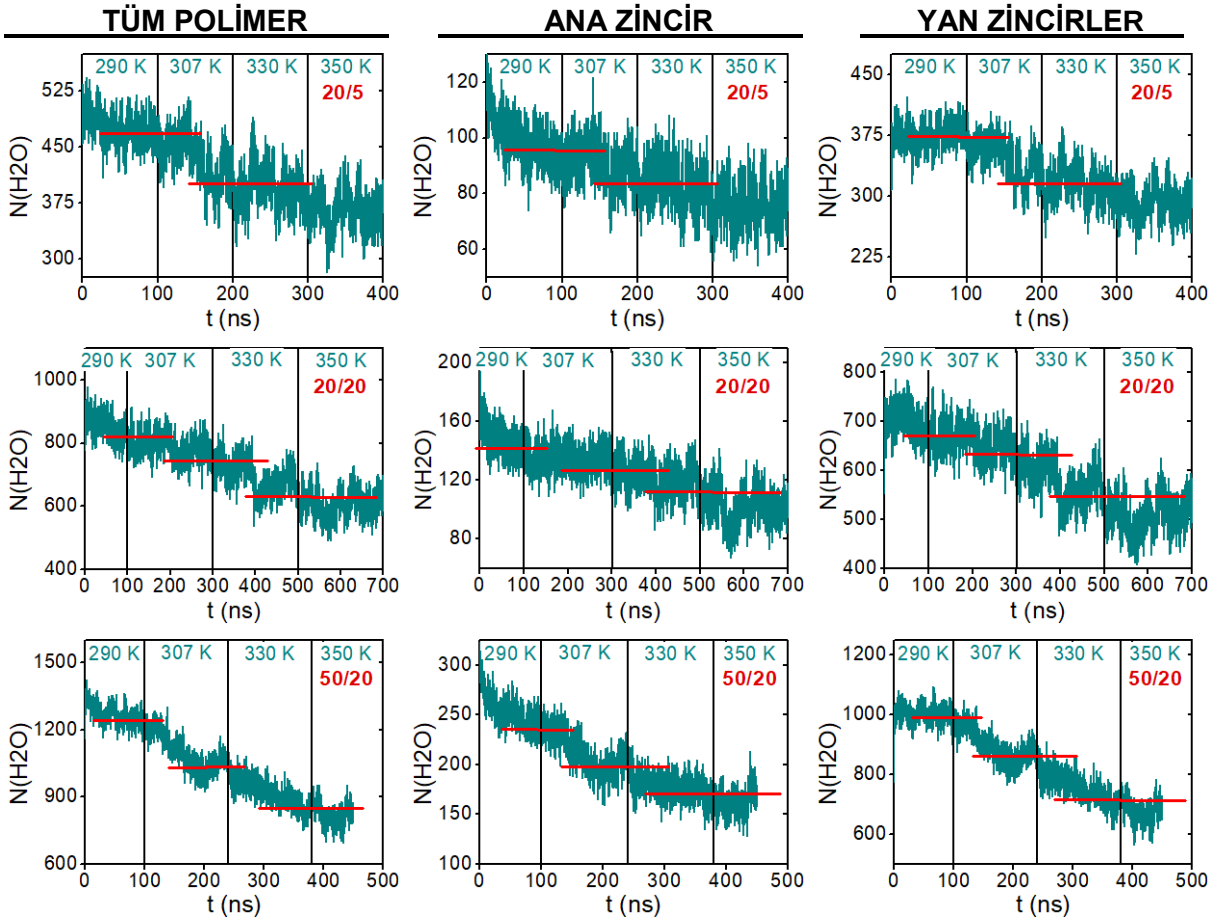


Şekil 54. Seçilen 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimer atomları ile suyun oksijen atomları (O_w) arasındaki radyal dağılım fonksiyonları

4.2.6 Birinci Katman Su Molekülü Sayısı (*N(H_2O)*)

Kopolimer-su etkileşimlerini analiz edebilmek için, kopolimer zincirlerinin etrafındaki birinci katman su molekülü *N(H_2O)* sayıları hesaplanmıştır. Uzaklık kriteri, birinci hidrasyon katmanı için $r \leq 3{,}5$ Å olarak seçilmiştir. *N(H2O)* sayıları, detaylı bir analiz yapabilmek amacıyla tüm polimer, metakrilat ana zincir ve OEG yan zincirlerinin yanı sıra bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC ve sO atom bölgeleri için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

20/5, 20/20 ve 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerlerin zamana bağlı birinci katman su molekülü sayıları Şekil 55'de verilmiştir. Burada tüm polimerin yanı sıra ana zincir ve yan zincirler için de ayrı ayrı grafikler verilmiştir. Bu sonuçlar anlık R_g sonuçlarıyla uyumlu olup, genel olarak *N(H_2O)* sayıları 20/5 kopolimerinde 307 K'de, 20/20 ve 50/20 kopolimerlerinde ise hem 307 hem de 330 K'de iki kez azalma göstermiştir.



Şekil 55. 20/5, 20/20 ve 50/20 blok oranlı kopolimerlere ait tüm polimer, ana zincir ve yan zincir bölgeleri için ayrı ayrı zamana bağlı birinci katman su molekülü sayıları

LCST faz geçiş sürecini daha detaylı inceleyebilmek için, $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ bloklarının üzerinden seçilen bölgelerin ilgili sıcaklıklardaki son 50 ns üzerinden mer başına ortalama *N(H_2O)* sayıları hesaplanmıştır. 290, 307 ve 330 K için yapılan bu hesaplar, 20/5, 20/20 ve 50/20 kopolimeri için sırasıyla Şekil 56, 57 ve 58'de verilmiştir. 290 K'deki mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları homopolimerlerde görülen eğilimi aynen korumaktadır. Buna göre, genel olarak üç kopolimerin iki bloğu için de yan zincirlerin etrafında ana zincirin etrafına kıyasla net şekilde daha çok su molekülü vardır. Ayrıca atom bölglerine bakılırsa, yine mer başına en çok su molekülü açık şekilde sC atomları etrafında görülmektedir. Faz geçişi olduğu sıcaklıklarda da *N(H_2O)* sayılarındaki en büyük azalmalar açıkça yine sC atomları etrafında gerçekleşmektedir. Bu nedenle, kopolimerlerdeki LCST faz geçişinin de homopolimerle aynı mekanizma ile gerçekleştiği söylenebilir.

Tablo 12. 20/5 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO.

Bölge	**$PMEO_2MA$ bloğu için ortalama $N(H_2O)$**			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	$N_{307K} - N_{290K}$	$N_{330K} - N_{307K}$
W	16,01 ± 0,70	14,79 ± 0,77	14,22 ± 0,81	-1,22	-0,57
B	3,73 ± 0,29	3,42 ± 0,30	3,20 ± 0,30	-0,31	-0,22
S	12,31 ± 0,52	11,32 ± 0,60	10,87 ± 0,63	-0,99	0,45
bC1	0,10 ± 0,07	0,09 ± 0,07	0,09 ± 0,06	-0,01	0,00
bC2	1,45 ± 0,21	1,26 ± 0,23	1,14 ± 0,21	-0,19	-0,12
bC3	2,49 ± 0,24	2,28 ± 0,25	2,14 ± 0,27	-0,21	-0,14
bC4	1,35 ± 0,13	1,30 ± 0,13	1,22 ± 0,13	-0,05	-0,08
bO1	1,70 ± 0,17	1,67 ± 0,17	1,58 ± 0,18	-0,03	-0,09
bO2	1,17 ± 0,18	1,03 ± 0,18	0,95 ± 0,17	-0,14	-0,08
sC	11,81 ± 0,51	10,87 ± 0,58	10,40 ± 0,62	-0,94	-0,47
sO	3,16 ± 0,28	2,94 ± 0,28	2,92 ± 0,28	-0,22	-0,02

Bölge	**$POEGMA_{300}$ bloğu için ortalama $N(H_2O)$**			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	$N_{307K} - N_{290K}$	$N_{330K} - N_{307K}$
W	34,79 ± 2,75	30,66 ± 2,94	27,58 ± 2,73	-4,13	-3,08
B	5,13 ± 0,78	4,83 ± 0,69	4,05 ± 0,80	-0,30	-0,78
S	29,15 ± 2,17	25,22 ± 2,53	22,82 ± 2,30	-3,93	-2,40
bC1	0,08 ± 0,12	0,08 ± 0,12	0,08 ± 0,12	0,00	0,00
bC2	1,92 ± 0,45	1,99 ± 0,43	1,51 ± 0,49	+0,07	-0,48
bC3	3,93 ± 0,75	3,25 ± 0,64	2,73 ± 0,70	-0,68	-0,52
bC4	1,21 ± 0,23	1,33 ± 0,26	1,27 ± 0,28	+0,11	-0,06
bO1	1,45 ± 0,30	1,72 ± 0,36	1,62 ± 0,38	+0,27	-0,10
bO2	1,35 ± 0,37	1,08 ± 0,27	1,01 ± 0,37	-0,27	-0,07
sC	28,66 ± 2,14	24,57 ± 2,45	22,30 ± 2,27	-4,09	-2,27
sO	7,37 ± 0,77	6,51 ± 0,82	6,10 ± 0,80	-0,86	-0,41

Tablo 13. 20/20 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO.

Bölge	**$PMEO_2MA$ bloğu için ortalama *N(H_2O)***			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	N_{307K} - N_{290K}	N_{330K} – N_{307K}
W	15,75 ± 0,72	14,40 ± 0,77	13,29 ± 1,05	-1,35	-1,11
B	3,66 ± 0,28	3,51 ± 0,28	3,16 ± 0,38	-0,15	-0,35
S	11,78 ± 0,57	10,81 ± 0,64	9,89 ± 0,82	-0,97	-0,92
bC1	0,09 ± 0,06	0,10 ± 0,07	0,08 ± 0,06	+0,01	-0,02
bC2	1,22 ± 0,21	1,28 ± 0,21	1,14 ± 0,24	+0,06	-0,14
bC3	2,66 ± 0,27	2,45 ± 0,26	2,21 ± 0,31	-0,21	-0,24
bC4	1,28 ± 0,13	1,34 ± 0,14	1,21 ± 0,14	+0,06	-0,13
bO1	1,52 ± 0,15	1,65 ± 0,18	1,57 ± 0,19	+0,13	-0,08
bO2	1,17 ± 0,18	1,08 ± 0,18	0,85 ± 0,18	-0,09	-0,23
sC	11,49 ± 0,56	10,56 ± 0,64	9,63 ± 0,64	-0,93	-0,93
sO	3,10 ± 0,27	2,89 ± 0,30	2,75 ± 0,30	-0,21	-0,14

Bölge	**$POEGMA_{300}$ bloğu için ortalama *N(H_2O)***			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	N_{307K} - N_{290K}	N_{330K} – N_{307K}
W	27,44 ± 1,41	26,24 ± 1,33	22,88 ± 1,35	-1,20	-3,36
B	3,68 ± 0,31	3,44 ± 0,33	3,02 ± 0,34	-0,24	-0,42
S	23,57 ± 1,18	22,55 ± 1,12	19,88 ± 1,18	-1,02	-2,67
bC1	0,08 ± 0,06	0,08 ± 0,06	0,08 ± 0,06	0,00	0,00
bC2	1,52 ± 0,24	1,44 ± 0,24	1,17 ± 0,23	-0,08	-0,27
bC3	2,55 ± 0,29	2,35 ± 0,28	2,02 ± 0,31	-0,20	-0,33
bC4	1,24 ± 0,12	1,20 ± 0,12	1,12 ± 0,14	-0,04	-0,08
bO1	1,52 ± 0,17	1,51 ± 0,17	1,45 ± 0,19	-0,01	-0,06
bO2	1,12 ± 0,19	0,95 ± 0,17	0,88 ± 0,19	-0,17	-0,07
sC	23,28 ± 1,17	22,27 ± 1,10	19,62 ± 1,17	-1,01	-2,65
sO	6,68 ± 0,45	6,49 ± 0,42	6,08 ± 0,43	-0,19	-0,41

Tablo 14. 50/20 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları: Tüm polimer (W), ana zincir (B), yan zincirler (S), bC1, bC2, bC3, bC4, bO1, bO2, sC and sO.

Bölge	**$PMEO_2MA$ bloğu için ortalama $N(H_2O)$**			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	N_{307K} - N_{290K}	N_{330K} – N_{307K}
W	14,88 ± 0,42	11,33 ± 0,64	10,01 ± 0,52	-3,55	-1,32
B	3,51 ± 0,17	2,68 ± 0,20	2,44 ± 0,18	-0,83	-0,24
S	11,33 ± 0,32	9,05 ± 0,49	7,88 ± 0,41	-2,28	-1,17
bC1	0,08 ± 0,04	0,07 ± 0,04	0,06 ± 0,04	-0,01	-0,01
bC2	1,38 ± 0,13	0,97 ± 0,14	0,85 ± 0,11	-0,41	-0,12
bC3	2,38 ± 0,15	1,82 ± 0,17	1,67 ± 0,16	-0,56	-0,15
bC4	1,27 ± 0,08	1,13 ± 0,08	1,09 ± 0,09	-0,14	-0,04
bO1	1,57 ± 0,11	1,39 ± 0,12	1,43 ± 0,11	-0,18	+0,04
bO2	1,06 ± 0,10	0,91 ± 0,11	0,73 ± 0,11	-0,15	-0,18
sC	11,05 ± 0,32	8,87 ± 0,48	7,71 ± 0,40	-2,18	-1,16
sO	3,09 ± 0,17	2,53 ± 0,18	2,24 ± 0,18	-0,56	-0,29

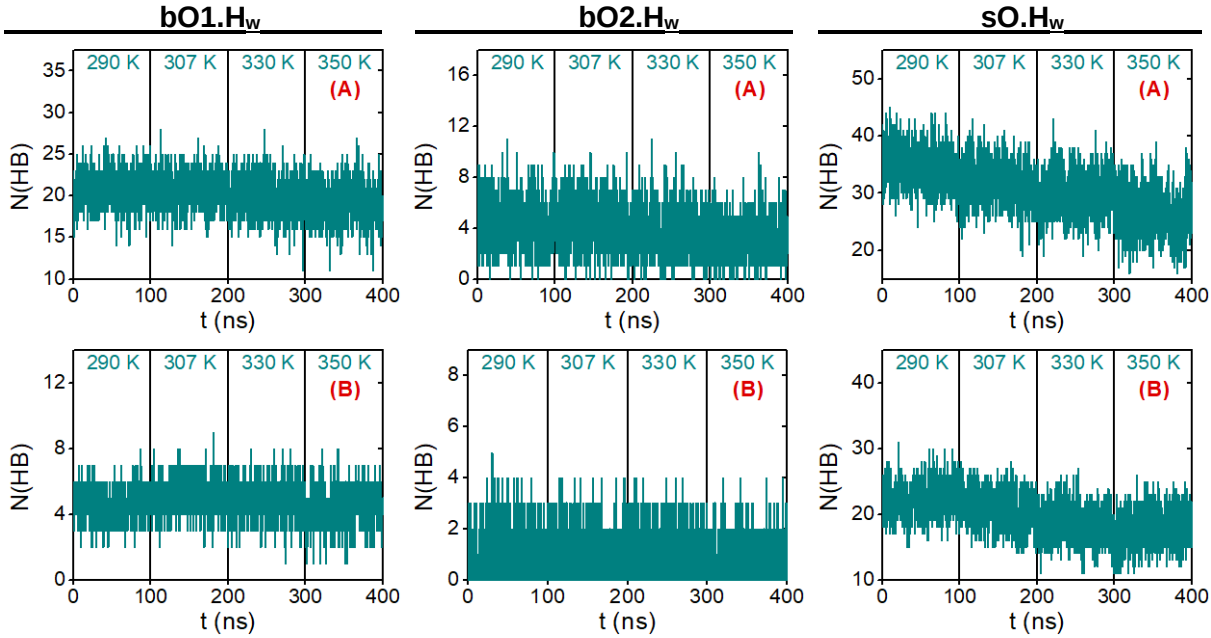
Bölge	**$POEGMA_{300}$ bloğu için ortalama $N(H_2O)$**			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	N_{307K} - N_{290K}	N_{330K} – N_{307K}
W	27,16 ± 1,42	26,00 ± 1,26	21,18 ± 1,36	-1,16	-4,82
B	3,66 ± 0,33	3,34 ± 0,32	2,61 ± 0,35	-0,32	-0,73
S	22,88 ± 1,14	22,03 ± 1,03	18,07 ± 1,14	-0,85	-3,96
bC1	0,07 ± 0,06	0,08 ± 0,06	0,07 ± 0,06	+0,01	-0,01
bC2	1,44 ± 0,24	1,42 ± 0,21	1,03 ± 0,21	-0,02	-0,39
bC3	2,36 ± 0,28	2,09 ± 0,31	1,75 ± 0,29	-0,27	-0,34
bC4	1,21 ± 0,13	1,17 ± 0,13	1,05 ± 0,15	-0,04	-0,12
bO1	1,49 ± 0,17	1,43 ± 0,16	1,31 ± 0,16	-0,06	-0,12
bO2	1,02 ± 0,18	0,98 ± 0,18	0,79 ± 0,19	-0,04	-0,19
sC	22,56 ± 1,13	21,72 ± 1,01	17,80 ± 1,12	-0,84	-3,92
sO	6,51 ± 0,41	6,46 ± 0,39	5,67 ± 0,44	-0,05	-0,79

4.2.7 Hidrojen Bağ Sayısı (*N(HB)*)

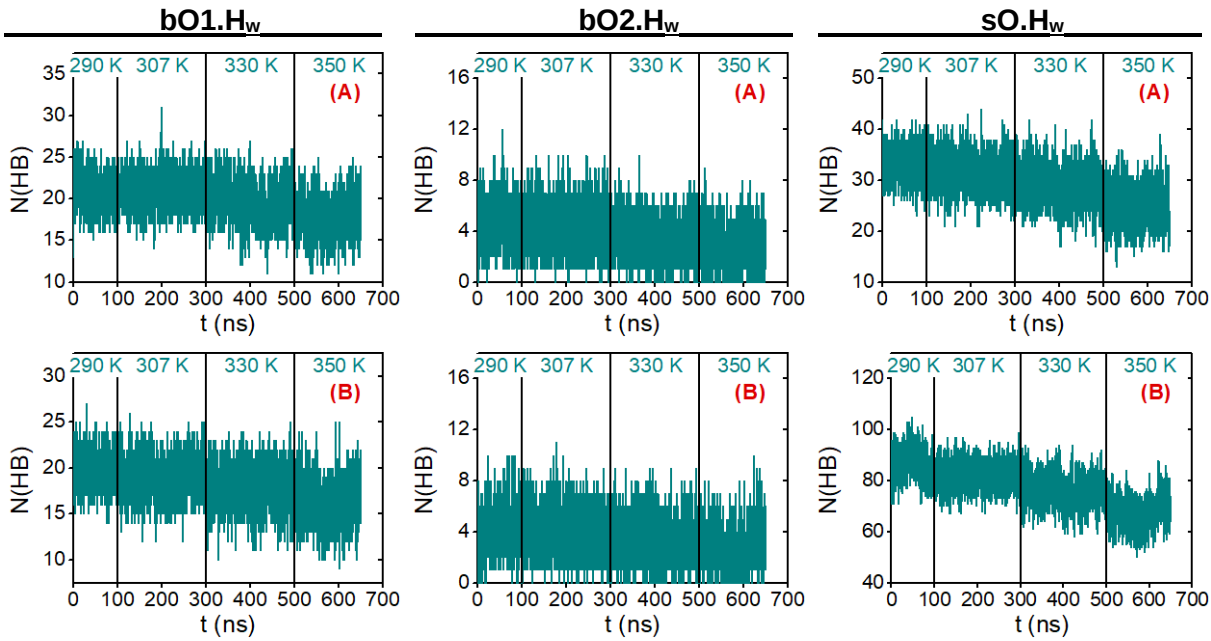
Kopolimerlerin oksijen atomları ile su moleküllerinin hidrojen atomları (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayıları (*N(HB)*) hesaplanmıştır. Donör-akseptör uzaklıkları için “kesme değerleri” (*cut-off*), ilgili RDF grafiklerindeki birinci minimum değerleri olarak belirlenmiştir. Bu birinci

minimum değerleri tüm kopolimerlerde için aynıdır: bO1 için 3,35 Â, bO2 için 3,75 Å ve sO için 3,45 Å.

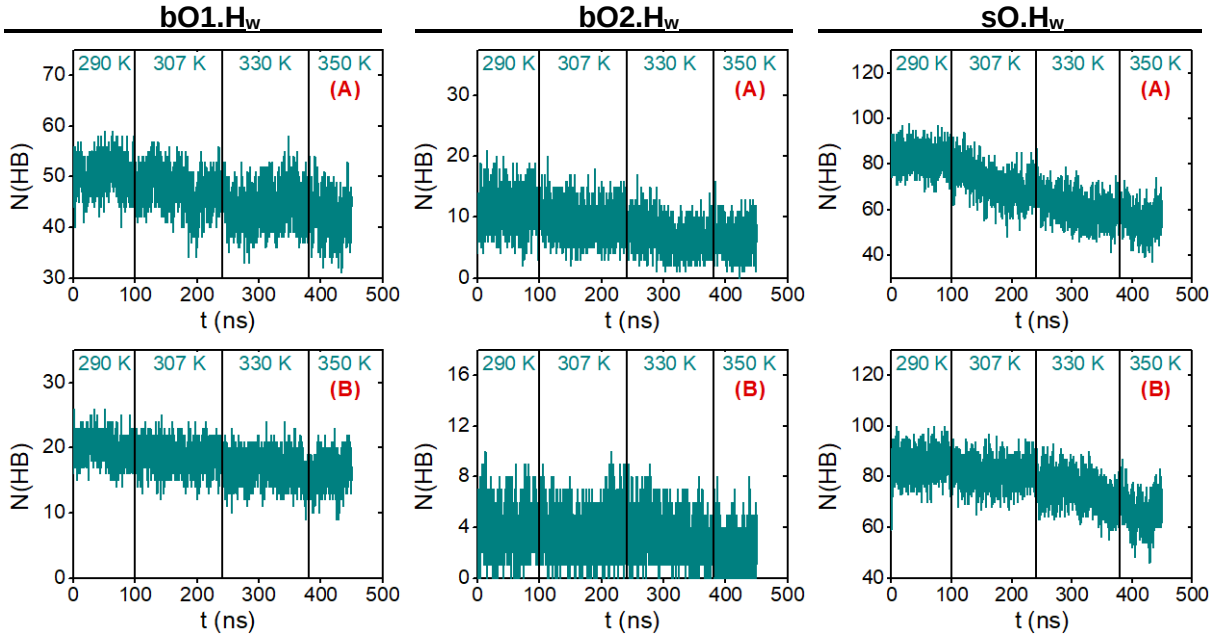
20/5, 20/20 ve 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerlerinin bO1, bO2 ve sO atomlarıyla su molekülleri arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişim grafikleri sırasıyla Şekil 56, 57 ve 58'de verilmiştir. Yan zincir uzunluğuna göre içerilen sO atom sayısı farklı olduğu için, grafikler $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları için ayrı ayrı çizilmiştir. Bu grafiklere bO1 ve bO2 atomlarının su molekülleriyle yaptığı hidrojen bağ sayılarında çok net bir değişim görülmemektedir. sO atomları içinse sıcaklık artışıyla birlikte belli bir azalma olmaktadır.



Şekil 56. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerindeki oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi: sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



Şekil 57. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerindeki oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi: sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



Şekil 58. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerindeki oksijen atomları (bO1, bO2 ve sO) ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağ sayılarının zamana bağlı değişimi: sadece $PMEO_2MA$ bloğu (A), sadece $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

N(HB) sayılarının sıcaklıkla değişimlerini daha iyi görebilmek için, ilgili sıcaklıkta son 50 ns üzerinden mer başına ortalamaları hesaplanmıştır (Tablo 15-17). Kopolimer bloklarındaki mer

başına ortalama *N(HB)* sayıları, homopolimer sonuçlarına benzerlik göstermektedir. En az hidrojen bağını bO2 atomu, en çok hidrojen bağını ise yan zincirdeki sO atomları kurmaktadır. $POEGMA_{300}$ polimeri yan zincirinde $PMEO_2MA$ yan zincirine kıyasla daha fazla sO atomu bulunduğu için, kopolimer içinde de $POEGMA_{300}$ bloğuna ait sO atomlarının *N(HB)* sayıları $PMEO_2MA$ bloğuna kıyasla daha çoktur. Faz geçişi görülen sıcaklıklarda *N(HB)* sayıları azalmakla birlikte, tıpkı homopolimerlerde olduğu gibi kopolimer bloklarında da bu azalma miktarları, mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayılarındaki azalmayla kıyaslandığında küçük kalmaktadır.

Tablo 15. 20/5 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları

Bölge	**$PMEO_2MA$ bloğu için ortalama *N(HB)***			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	$N_{307K} - N_{290K}$	$N_{330K} - N_{307K}$
bO1.H_w	1,06 ± 0,10	1,04 ± 0,10	0,98 ± 0,10	-0,02	-0,06
bO2.H_w	0,21 ± 0,09	0,20 ± 0,09	0,18 ± 0,08	-0,01	-0,02
sO.H_w	1,70 ± 0,17	1,56 ± 0,17	1,49 ± 0,18	-0,14	-0,07
Bölge	**$POEGMA_{300}$ bloğu için ortalama *N(HB)***			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	$N_{307K} - N_{290K}$	$N_{330K} - N_{307K}$
bO1.H_w	0,96 ± 0,18	1,04 ± 0,20	0,97 ± 0,22	+0,08	-0,07
bO2.H_w	0,24 ± 0,19	0,20 ± 0,18	0,21 ± 0,18	-0,04	+0,01
sO.H_w	4,53 ± 0,50	4,04 ± 0,51	3,66 ± 0,51	-0,49	-0,38

Tablo 16. 20/20 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları

Bölge	**$PMEO_2MA$ bloğu için ortalama *N(HB)***			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	$N_{307K} - N_{290K}$	$N_{330K} - N_{307K}$
bO1.H_w	1,03 ± 0,10	1,06 ± 0,10	0,99 ± 0,10	+0,03	-0,07
bO2.H_w	0,22 ± 0,09	0,21 ± 0,09	0,16 ± 0,09	-0,01	-0,05
sO.H_w	1,65 ± 0,17	1,55 ± 0,17	1,44 ± 0,18	-0,10	-0,11
Bölge	**$POEGMA_{300}$ bloğu için ortalama *N(HB)***			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	$N_{307K} - N_{290K}$	$N_{330K} - N_{307K}$
bO1.H_w	0,98 ± 0,09	0,98 ± 0,10	0,90 ± 0,12	0,00	-0,08
bO2.H_w	0,22 ± 0,09	0,18 ± 0,08	0,16 ± 0,08	-0,04	-0,02
sO.H_w	4,31 ± 0,27	4,12 ± 0,25	3,77 ± 0,27	-0,19	-0,35

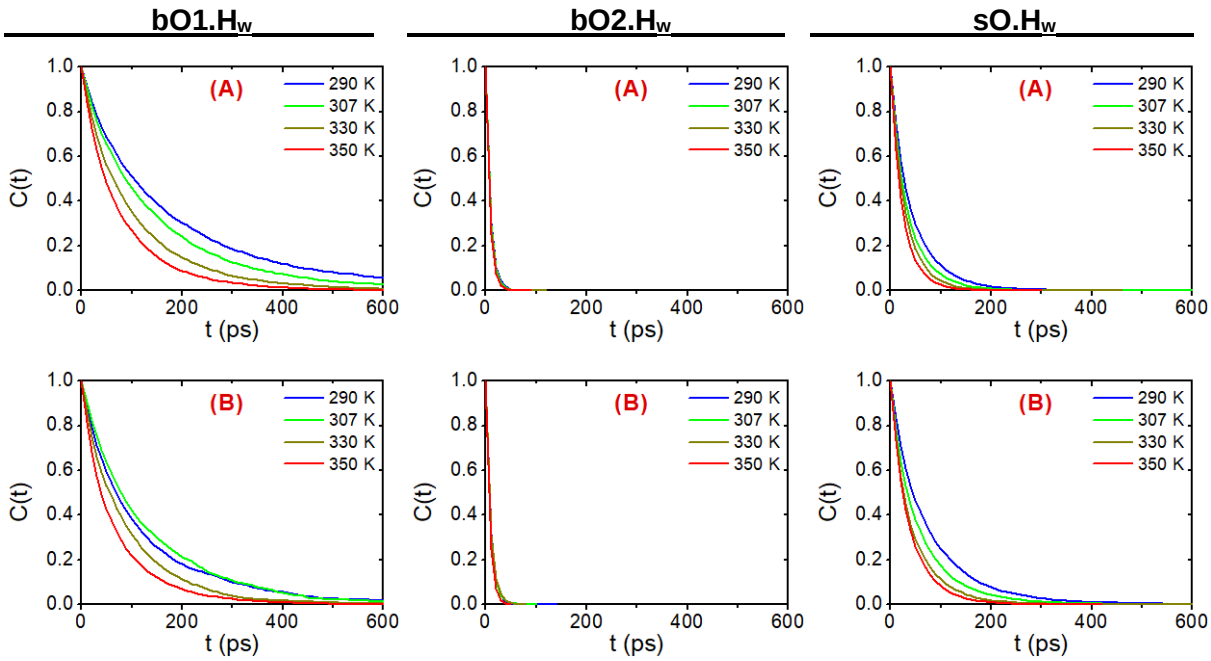
Tablo 17. 50/20 $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerinin ayrı ayrı $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları üzerinde seçilen atom bölgelerine ait son 50 ns üzerinden hesaplanan mer başına ortalama hidrojen bağ sayıları

Bölge	**$PMEO_2MA$ bloğu için ortalama *N(HB)***			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	N_{307K} - N_{290K}	N_{330K} – N_{307K}
bO1.H_w	1,01 ± 0,05	0,92 ± 0,07	0,91 ± 0,07	-0,09	-0,01
bO2.H_w	0,22 ± 0,06	0,17 ± 0,05	0,13 ± 0,04	-0,05	-0,04
sO.H_w	1,64 ± 0,10	1,37 ± 0,12	1,18 ± 0,11	-0,27	-0,19
Bölge	**$POEGMA_{300}$ bloğu için ortalama *N(HB)***			**ΔN farkları**	
	290 K	307 K	330 K	N_{307K} - N_{290K}	N_{330K} – N_{307K}
bO1.H_w	0,98 ± 0,10	0,93 ± 0,10	0,84 ± 0,10	-0,05	-0,09
bO2.H_w	0,19 ± 0,08	0,19 ± 0,08	0,15 ± 0,08	0,00	-0,04
sO.H_w	4,27 ± 0,27	4,09 ± 0,24	3,57 ± 0,27	-0,18	-0,52

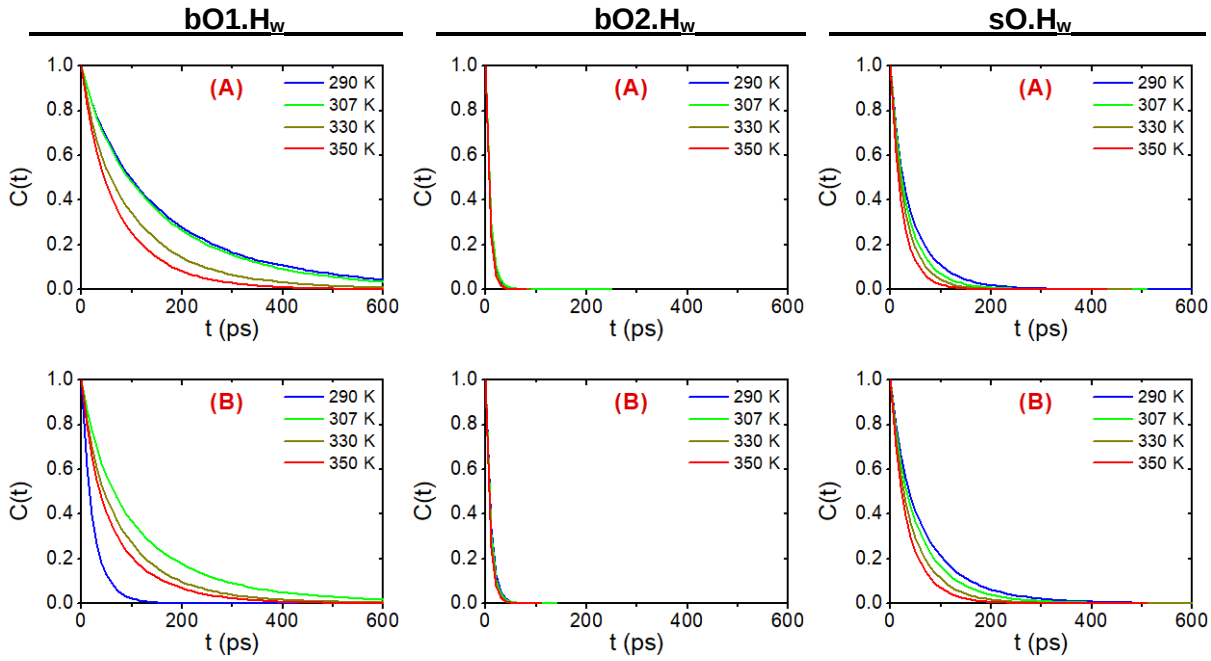
4.2.8 Hidrojen Bağ Ömrü (*C(t)*)

Kopolimerlerin su molekülleriyle oluşturduğu bO1···H_w, bO2···H_w ve sO···H_w hidrojen bağlarının ömürleri, zamana bağlı intermitant otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanmıştır (Şekil 59-61). $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları için ayrı ayrı olmak üzere hesaplamalar ilgili sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden ortalama otokorelasyon fonksiyonları şeklinde yapılmıştır.

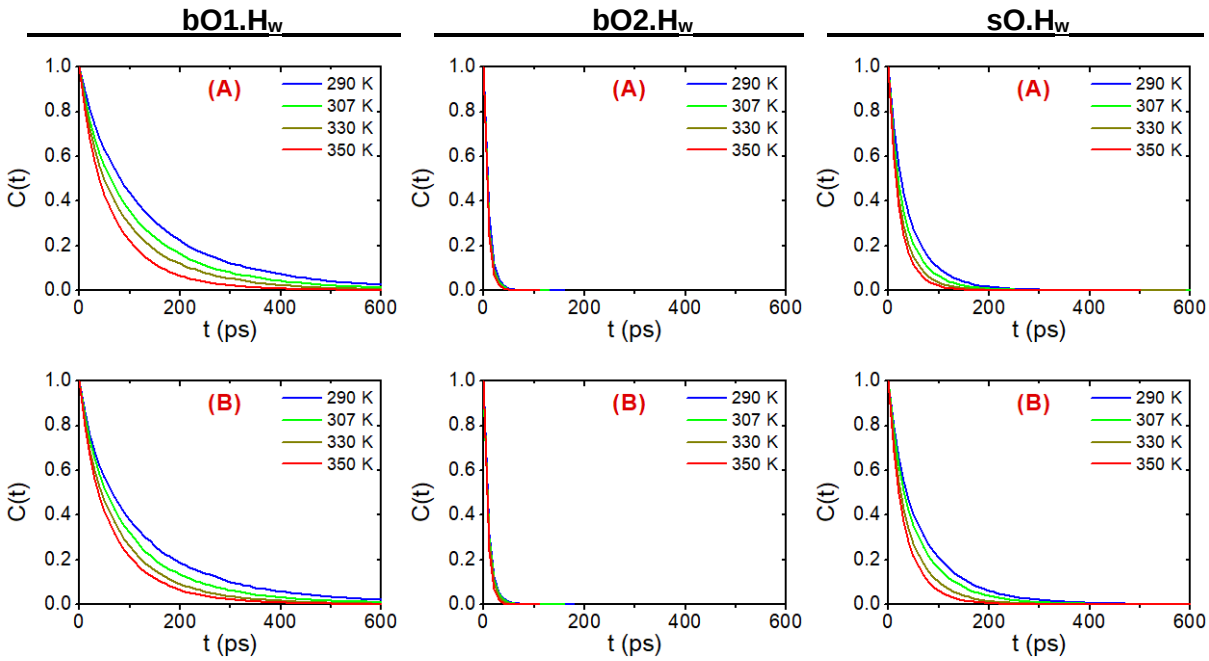
Şekil 59-61'de verilen kopolimer sonuçları, Şekil 30 ve 31'de verilen homopolimer sonuçlarına benzemektedir. Genel olarak, bozunma hızlarına bakılırsa, bO2 atomları çok kararsız hidrojen bağları kurarken en kararlı hidrojen bağlanmaları ise bO1 atomlarında görülmektedir. Ayrıca sıcaklık artışıyla bO2 atomları için hidrojen bağ ömürleri aynı kalırken diğer atomlar için hidrojen bağ ömürleri azalmaktadır. sO atomlarındaki azalma miktarı, bO1 atomlarınınkinden önemli ölçüde daha düşüktür. Bu nedenle, sO atomlarını içeren hidrojen bağ ömürlerinin faz geçişi üzerindeki etkisi, bO1 atomlarının hidrojen bağ ömrüne göre daha az etkili olmalıdır. Bu durum, önceki sonuçlara göre LCST faz geçişinde özellikle yan zincirlerdeki değişimlerin etkili olduğu hatırlanırsa, yan zincirlerdeki sO atomlarının bağ ömürlerinin faz geçişi üzerinde düşük bir etkiye sahip olduğunu gösterir.



Şekil 59. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının farklı sıcaklarda son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



Şekil 60. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının farklı sıcaklarda son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



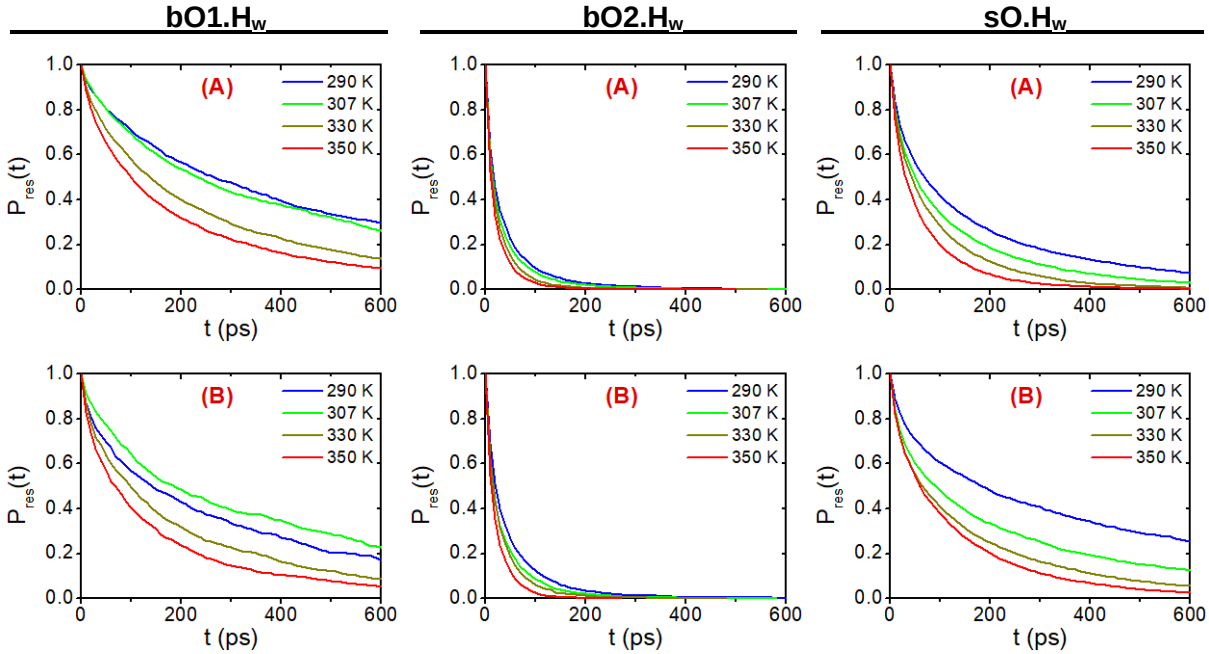
Şekil 61. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerine ait oksijen atomları ile suyun hidrojen atomu (H_w) arasında oluşan hidrojen bağlarının farklı sıcaklarda son 50 ns üzerinden hesaplanan ortalama intermitant otokorelasyon fonksiyonları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

4.2.9 Su Molekülü Bulunma Olasılığı ($P_{res}(t)$)

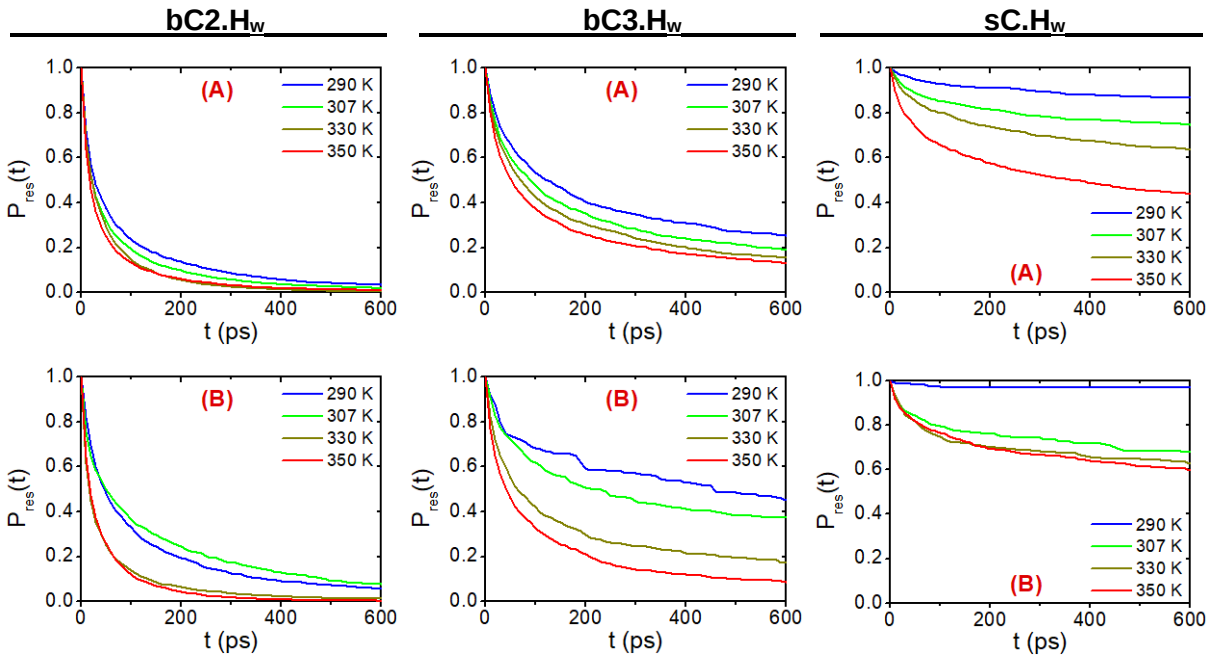
Şekil 62-67'de $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimerlerinin farklı sıcaklıklarda hidrofobik ve hidrofilik bölgeleri yakınında otokorelasyon fonksiyonları olarak su moleküllerinin bulunma olasılıkları ($P_{res}(t)$) verilmiştir. Hesaplamalar, ilgili sıcaklıktaki son 50 ns üzerinden ortalama olarak ve suyun oksijen atomu (O_w) ile seçilen polimer bölgeleri arasında yapılmıştır. Bu bölgeler, hidrofobik bC2, bC3 ve sC atomları ile, hidrofilik bO1, bO2 ve sO atomlarıdır.

Şekil 62-67'de verilen kopolimer bloklarına ait $P_{res}(t)$ sonuçları, Şekil 32 ve 33'd verilen homopolimer sonuçlarına benzemektedir. Buna göre en yavaş bozunma hızı sC atomlarında görülmektedir. Dolayısıyla, su molekülleri en uzun süre olarak sC atomlarının etrafında kalmaktadır ki bu da birinci hidrasyon katmanındaki su moleküllerinin oldukça kararlı yapılara sahip olduğunu göstermektedir. bC3 ve bO1 atomlarının bC2, bO2 ve sO atomlarına göre daha düşük bozunma hızları vardır. Su moleküllerinin bulunma olasılığı, seçilen atom bölgelerinin hidrofobik veya hidrofilik olmasına göre düzenli olarak değişmemektedir. Ayrıca, bozunma hızları genel olarak sıcaklık artışıyla artmaktadır ki bu da birinci hidrasyon katmanındaki su moleküllerinin kararlılığında bir düşüş olduğunu gösterir. Bozunma hızlarındaki en büyük artış

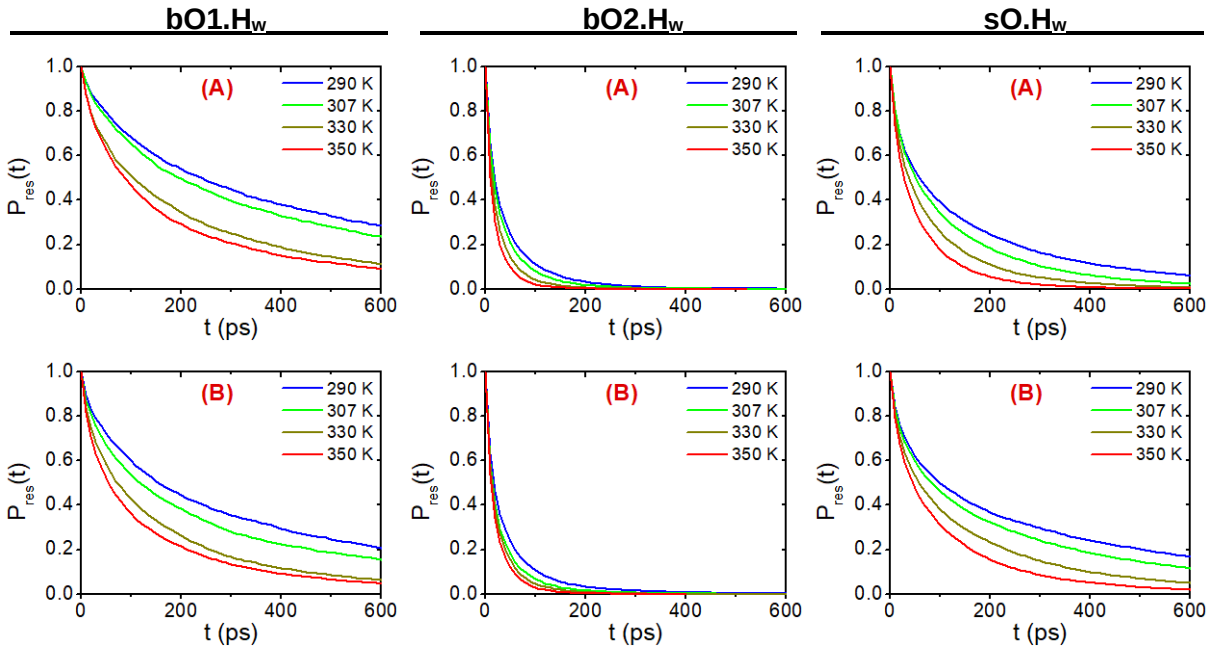
sC atomlarında görülürken, bO1 ve bC3 atom bölgeleri bC2, bO2 ve sO atom bölgelerine kıyasla daha büyük artışlar göstermektedir. Bu nedenle, $P_{res}(t)$ sonuçlarına göre en kararlı su oluşumları ve $P_{res}(t)$ değerlerindeki en büyük değişiklikler yan zincir karbon atomları için gerçekleşmektedir.



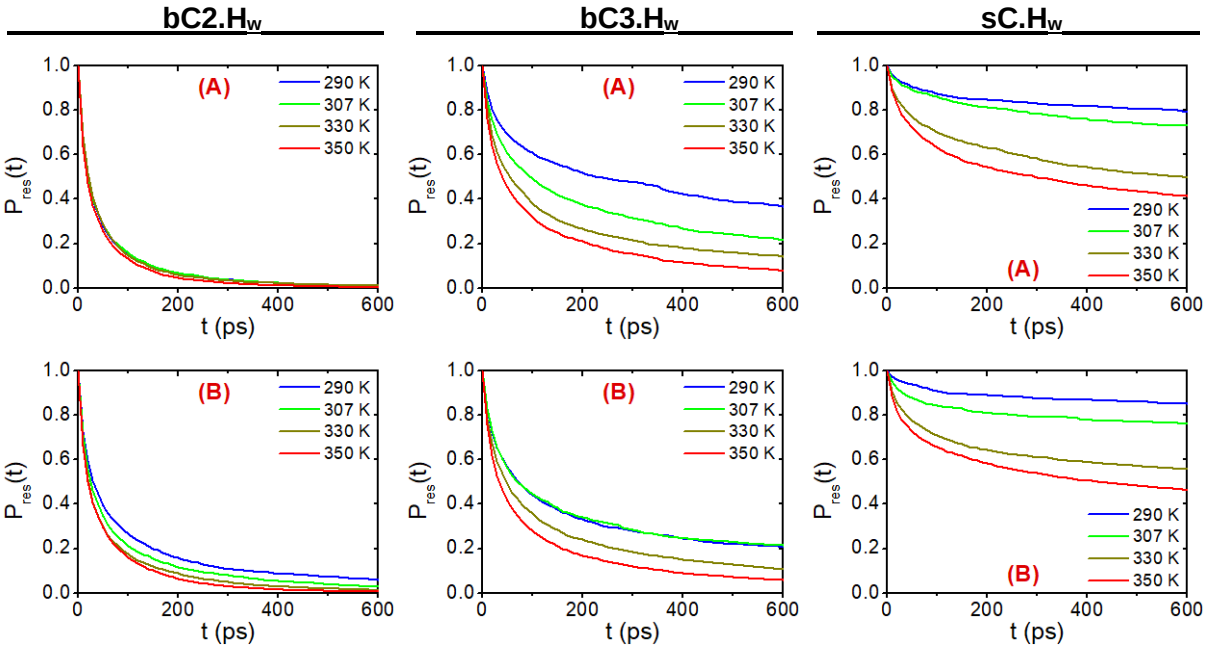
Şekil 62. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofilik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



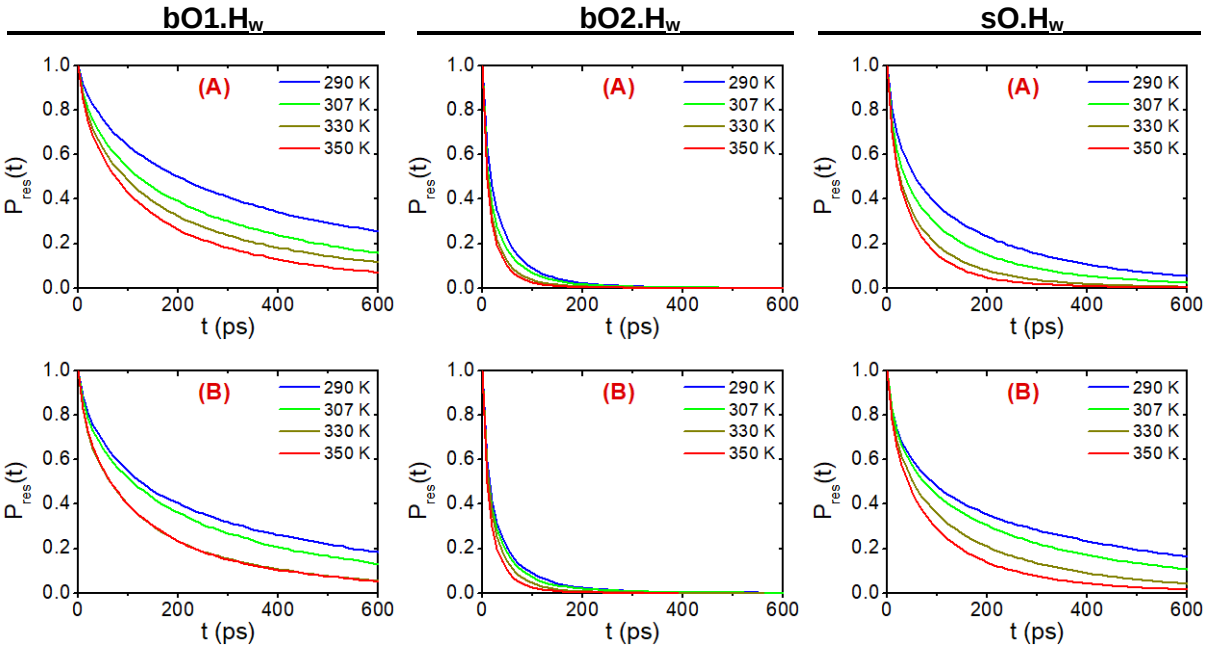
Şekil 63. 20/5 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofobik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



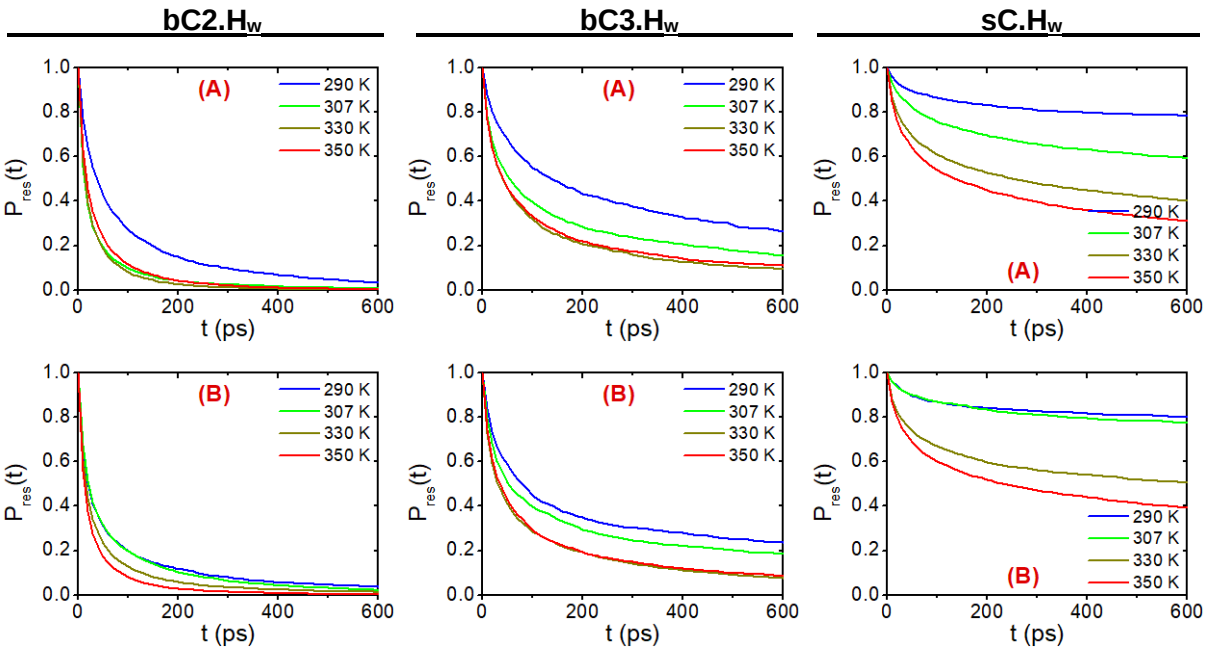
Şekil 64. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofilik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



Şekil 65. 20/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofobik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



Şekil 66. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofilik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B)



Şekil 67. 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ kopolimeri üzerinden seçilen hidrofobik atomlar ile suyun oksijen atomları (O_w) arasında farklı sıcaklıklarda son 50 ns üzerinden otokorelasyon fonksiyonları olarak hesaplanan ortalama su molekülü bulunma olasılıkları: $PMEO_2MA$ bloğu (A), $POEGMA_{300}$ bloğu (B)

5. TARTIŞMA/SONUÇ

Bulgular bölümünde verilen tüm sonuçların genel değerlendirmesi ve tartışma, aşağıda verilmiştir. Bu araştırmada yer alan tüm/kısmi nümerik hesaplamalar TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi'nde (TRUBA kaynaklarında) gerçekleştirilmiştir.

5.1 POEGMA Homopolimerinde LCST Faz Geçiş Mekanizması

Şekil 18 ve 19'da verilen jirasyon yarıçapı değerlerine göre, sıcaklığın LCST'nin üzerine çıkmasıyla POEGMA homopolimerinin boyutunda net bir azalma olmaktadır. Şekil 11'de verilen anlık görüntülerde de, faz geçişi ile polimer boyutundaki azalmanın temel olarak ana zincirlerin rastgele dolanık konformasyondan globular konformasyona geçmesi şeklinde olduğu görülmektedir. Şekil 20'ye göreyse, yan zincirlerin ortalama jirasyon yarıçap değerleri bu süreçte sabit kalmaktadır. Buna göre, LCST faz geçişi, yan zincirlerin kompaktlaşarak ana zincirin üzerine çökmesi şeklinde açıklanamaz. Bununla birlikte, faz geçişine neden olan ana faktör halen yan zincirlerle ilişkilidir.

Tablo 7 ve 8'deki verilere göre, hem mer başına ortalama birinci hidrasyon katmanı su molekülü sayıları, hem de faz geçişi sonucu bu su molekülü sayılarındaki azalma miktarları, metakrilat ana zincir bölgesine kıyasla OEG yan zincirleri etrafında bariz şekilde daha yüksektir. Bu sonuçlar, yan zincirlerin, polimerin hidrofilik → hidrofobik karakter değişimi üzerinde önemli etkisi olduğunu göstermektedir. Dahası, seçilen atomlar etrafındaki birinci katman su molekül sayılarına ait detaylı analizler göstermiştir ki (Tablo 7 ve 8), yan zincir karbon atomlarının etrafındaki mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları, incelenen diğer tüm atom bölgelerinin etrafındaki birinci katman su molekülü sayılarından açık şekilde daha yüksektir. Şekil 24 ve 25'te verilen RDF grafiklerindeki birinci piklerin maksimum ve minimum konumlarına göre, ana ve yan zincirler üzerindeki karbon atomları suyla zayıf şekilde etkileşirken, oksijen atomları ise su molekülleri ile doğrudan bağ oluşturmaktadırlar. Dolayısıyla, yan zincir karbon atomları etrafında birinci katman su moleküllerinin çok sayıda olması, ancak su moleküllerinin kendi aralarında hidrojen bağlanması gibi spesifik etkileşimler kurarak kafes benzeri yapılar oluşturması şeklinde gerçekleşebilir. Bu durum, "hidrofobik hidrasyon" olarak bilinmektedir ve incelenen tüm atom bölgelerindeki mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayıları göz önüne alınırsa, bu hidrofobik hidrasyonun POEGMA homopolimerlerinin sudaki çözünürlüğünü sağlayan temel etmen olduğu anlaşılmaktadır. Dahası, T<LCST durumundan T>LCST durumuna geçiş ile mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayılarındaki azalma miktarlarına bakılırsa (Tablo 7 ve 8), bu azalma miktarları,

20-mer ve daha uzun polimerlerde, incelenen tüm atom bölgelerine kıyasla sC atomları etrafında bariz şekilde daha yüksektir. Bu sonuçlar, LCST faz geçişinde en büyük değişimin sC atomları etrafındaki birinci katman su molekülü sayısındaki azalma olduğunu göstermektedir. Ayrıca diğer sonuçlar da bu açıklamayı desteklemektedir. Örneğin projedeki simülasyon koşullarında 5-mer polimerlerde bir faz geçişi gözlenememiştir. 5-mer polimerlerinin mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayılarına bakılırsa (Tablo 7 ve 8), T<LCST durumunda yine açık şekilde en çok sC atomları etrafında su bulunmakla beraber, T>LCST durumu için bu su miktarında net bir azalma görülmemektedir. Ayrıca Tablo 9 ve 10'da verilen mer başına ortalama hidrojen bağ sayılarına göre, hidrojen bağlanmasının LCST faz geçişine etkisi düşüktür. Tablo 18'de 20-mer ve daha uzun polimerlere ait, sC atomlarının mer başına ortalama birinci katman su molekülü sayılarının ve sO atomlarının mer başına ortalama hidrojen bağ sayılarının, T<LCST ve T>LCST durumları arasındaki farkları verilmiştir. Örneğin, faz geçişiyle birlikte 20-mer $PMEO_2MA$ için mer başına yaklaşık 1,6 su molekülü azalırken, her 5,5 merde 1 hidrojen bağı kırılmaktadır; 20-mer $POEGMA_{300}$ için mer başına yaklaşık 2,6 su molekülü azalırken her 2,3 mer başına 1 hidrojen bağı kırılmaktadır. Tablo 11'de verilen bu sonuçlara göre, su molekülü çıkışı sayılarıyla kıyaslandığında LCST faz geçişi sırasında hidrojen bağlarındaki değişimin faz geçişi üzerindeki etkisinin daha az olduğu görülmektedir.

Tablo 18. $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ homopolimerine ait, sC atomları etrafındaki birinci katman su molekülü sayılarının (N_{H2O}) ve sO atomlarının su molekülleriyle oluşturdukları mer başına ortalama hidrojen bağ sayılarının (N_{HB}), T<LCST ve T>LCST durumları arasındaki farkları

Polimer	Zincir uzunluğu	ΔN_{H2O}	ΔN_{HB}
$PMEO_2MA$	20-mer	~1,6	~0,18
	50-mer	~2,1	~0,27
$POEGMA_{300}$	20-mer	~2,6	~0,43
	50-mer	~2,8	~0,48
	75-mer	~4,6	~0,68

Şekil 30 ve 31'de hidrojen bağ ömürleri, Şekil 32 ve 33'te de su molekülü bulunma olasılıkları verilmiştir. Bu sonuçlara göre, faz geçişi ile hidrojen bağ ömürlerinde belirgin bir değişim olmamaktadır. Su molekülü bulunma olasılıklarına ($P_{res}(t)$) göre de T<LCST için açıkça su molekülleri sC atomları etrafında çok kararlı yapılar oluşturmakta ve T>LCST durumunda

$P_{res}(t)$'deki en büyük değişim yine sC atomları etrafında görülmektedir. Bütün bu sonuçlar, POEGMA homopolimerlerinin LCST faz geçiş mekanizmasının, yan zincir karbon atomları etrafındaki kafes benzeri su oluşumlarının bozulmasına ve birinci hidrasyon katmanındaki su moleküllerinin bu kafeslerden uzaklaşmasına dayandığını göstermektedir. Bunun sonucu olarak, bu karbon atomlarının çevresindeki yerel suyun düzenliliği azalmakta ve bu da sistemin toplam entropisinde bir artışa neden olmaktadır. Bu entropi artışı, POEGMA için gözlenen LCST faz geçişinin itici kuvvetini oluşturmaktadır.

Lutz vd. (2007) deneysel verilere göre, POEGMA'da PNIPAAm'da olduğu gibi kuvvetli hidrojen bağı yapacak fonksiyonel gruplar bulunmadığı için, POEGMA polimerlerinin su içindeki LCST faz geçişinin zayıf etkileşimlere bağlı olması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Ancak bu zayıf etkileşimlerin nasıl olduğu bugüne kadar tam olarak açıklanamamıştır. Bu projede elde edilen sonuçlar ise, POEGMA polimerlerinde görülen LCST faz geçişine sebep olan bu zayıf etkileşimlerin, temel olarak yan zincirlerdeki karbon atomlarının etrafındaki hidrofobik hidrasyon ile kurulmuş kafes benzeri su yapılarının bozulması şeklinde olduğunu göstermiştir.

5.2 POEGMA Kopolimerlerinde LCST Faz Geçişi

Kopolimer sistemleri olarak 20/5, 20/20 ve 50/20 blok oranlı $PMEO_2MA$-*b*-$POEGMA_{300}$ polimerleri incelenmiştir. Kopolimerle ilgili boyut, RDF, birinci katman su molekülü sayısı ve hidrojen bağlanması gibi analizler, hem tüm kopolimer için hem de $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ blokları için ayrı ayrı yapılmıştır. İncelenen parametreler için, blokların kendi içinde sıcaklıkla olan değişimleri genel olarak homopolimerlerdeki değişimlere benzemektedir. Dolayısıyla, kopolimerlerin LCST faz geçiş mekanizması, homopolimerle aynıdır.

Simülasyonlarda tek bir kopolimer zinciri incelendiği için, kopolimerlerde LCST faz geçişinin ortak tek bir sıcaklıkta mı yoksa her iki bloğun ayrı ayrı kendi LCST değerinde mi gerçekleştiği özellikle araştırılmıştır. Anlık görüntüler başta olmak üzere detaylı boyut ve diğer analizler göstermiştir ki, kopolimer içinde bloklar kendi LCST değerlerinde ayrı ayrı faz geçişi yapmaktadır. Bu durum 20/20 ve 50/20 kopolimerlerinde net şekilde görülmekte olup, 20/5 kopolimeri ise tek bir sıcaklıkta geçiş yapmaktadır. Bunun sebebi, homopolimerlerde de olduğu gibi, 5-mer polimerinde projede uygulanan simülasyon koşullarında net bir faz geçişi görülmemesidir. Ayrıca homopolimerlerde $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ için simülasyon koşullarında faz geçişi sırasıyla 330 ve 350 K'de gözlenmişken, kopolimer içinde $PMEO_2MA$ ve $POEGMA_{300}$ bloklarının gözlenen faz geçiş sıcaklıkları 307 ve 330 K olmuştur. Yani

kopolimer içinde her iki blok da homopolimer haline kıyasla daha düşük bir sıcaklıkta faz geçişi yapmıştır. Bu durum, kopolimer içinde blokların birbiriyle olan etkileşmelerinden kaynaklanmaktadır.

5.3 LCST Faz Geçişinin Polimer Zincir Uzunluğuna Bağlılığı

Homopolimer sistemlerinin T<LCST ve T>LCST sıcaklıklarındaki ortalama R_g değerlerine göre (Tablo 1), hem $PMEO_2MA$ hem de $POEGMA_{300}$ polimerinde faz geçişi sonucu boyuttaki azalma miktarı, polimer zincir uzunluğu arttıkça artmaktadır. Bir başka deyişle, bu homopolimerlerin faz geçişiyle kompaktlaşma miktarı, artan zincir uzunluğu ile büyümektedir. Bu durum, ilaç ya da gen taşınmasında önemlidir çünkü taşınacak molekülün büyüklüğüne uygun bir polimer uzunluğu seçilmesi gerekecektir. Ayrıca benzer bir durum kopolimerlerde de görülmektedir. Örneğin Tablo 2'deki verilere göre 290 K'den 307 K'e çıkıldığında kopolimer R_g'sindeki azalma miktarları, 20/5, 20/20 ve 50/20 kopolimerleri için sırasıyla 3,05, 3,82 ve 10,04 Å'dür. Dolayısıyla, kopolimerin toplam zincir uzunluğu arttıkça yine kopolimer kompaktlaşma oranı artmaktadır.

Projede uyguladığımız simülasyon koşullarında 5-mer polimerlerinde net bir faz geçişi gözlenememiştir. PNIPAAm ile yapılan çalışmalara göre, simülasyonlarda LCST faz geçişi oluşturabilmek için birim hücrede, ya yeterince uzun tek bir polimer zinciri olmalı, ya da kısa uzunlukta ama birden fazla sayıda polimer zincirleri olmalıdır (Oliveira vd. 2017). Buna göre 5-mer polimerlerini tek zincir yerine birden fazla zincirle incelemek, simülasyonlarda bu uzunlukta da faz geçişi görülmesini sağlayabilir. Bu projedeki çalışmaların ötesinde 5-, 20- ve 50-mer uzunluğundaki POEGMA homopolimerinin birden fazla zinciriyle MD simülasyonları yapılabilir ve bu sayede polimer zincirlerinin kendi arasındaki etkileşimleri de incelenebilir. Ancak bu polimerler çok büyük moleküller olduğu için, tek bir zincirde bile simülasyonlar uzun zaman almaktadır. Bu nedenle çok zincirli simülasyonları gerçekleştirmek bilgisayar zamanı olarak çok zor olmaktadır. Fakat günümüzde gelişen bilgisayar teknolojisi yakın gelecekte buna olanak sağlayacaktır. Bu nedenle bu projede öncelikle tek zincirler üzerinden bir inceleme gerçekleştirmiştir.

Proje sonunda elde edilen bilgilerin, POEGMA sistemlerinin sıcaklığa bağlı değişim içeren fonksiyonel özelliklerini kullanılarak, kontrollü ilaç veya gen taşınması gibi biyoteknolojik uygulamaları için gerekli olan yapısal ve dinamik özelliklerin optimize edilmesinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Abulateefeh, S.R., Saeed, A.O., Aylott, J.W., Chan, W.C., Garnett, M.C., Saunders, B.R., Alexander, C. 2009. “Facile Synthesis of Responsive Nanoparticles with Reversible, Tunable and Rapid Thermal Transitions from Biocompatible Constituents”, Chemical Communications, 40, 6068-6070.
- Akdemir, Ö., Badi, N., Pfeifer, S., Zarafshani, Z., Laschewsky, A., Wischerhoff, E., Lutz, J.F. 2009. “Design of Thermoresponsive Materials by ATRP of Oligo(Ethylene Glycol)-Based (Macro)Monomers”. In ACS Symposium Series. Oxford University Press.
- Alaghemandi, M., Spohr, E. 2012. “Molecular Dynamics Investigation of the Thermo-Responsive Polymer Poly(N-Isopropylacrylamide)”, Macromolecular Theory and Simulations, 21, 106-112.
- Alaghemandi, M., Spohr, E. 2013. “A Molecular Dynamics Study of Poly(N-Isopropylacrylamide) Endgrafted on a Model Cylindrical Pore Surface”, RSC Advances, 3, 3638-3647.
- Alconcel, S.N., Baas, A.S., Maynard, H.D. 2011. “FDA-Approved Poly(Ethylene Glycol)–Protein Conjugate Drugs”, Polymer Chemistry, 2, 1442-1448.
- Ali, M.M., Stöver, H.D. 2004. “Well-Defined Amphiphilic Thermosensitive Copolymers Based on Poly(Ethylene Glycol Monomethacrylate) and Methyl Methacrylate Prepared by Atom Transfer Radical Polymerization”, Macromolecules, 37, 5219-5227.
- Allen, M.P., Tildesley, D.J. 1987. Computer Simulation in Liquids. Clarendon Press.
- Ang, D., Tay, C.Y., Tan, L., Preiser, P.R., Ramanujan, R.V. 2011. “In Vitro Studies of Magnetically Enhanced Transfection in COS-7 Cells”, Materials Science and Engineering: C, 31, 1445-1457.
- Badi, N., Lutz, J.F. 2009. “PEG-Based Thermogels: Applicability in Physiological Media”, Journal of Controlled Release, 140, 224-229.
- Bajpai, A., Shukla, S.K., Bhanu. S., Kankane, S. 2008. “Responsive Polymers in Controlled Drug Delivery”, Progress in Polymer Science, 33, 1088-1118.
- Becer, C.R., Hahn, S., Fijten, M.W., Thijs, H.M., Hoogenboom, R., Schubert, U.S. 2008. “Libraries of Methacrylic Acid and Oligo(Ethylene Glycol) Methacrylate Copolymers with LCST Behavior”, Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 46, 7138-7147.
- Becker, C.F., Guimarães, J.A., Verli, H. 2005. “Molecular Dynamics and Atomic Charge Calculations in the Study of Heparin Conformation in Aqueous Solution”, Carbohydrate Research, 340, 1499-1507.

- Bédard, M.F., De Geest, B.G., Skirtach, A.G., Möhwald, H., Sukhorukov, G.B. 2010. “Polymeric Microcapsules with Light Responsive Properties for Encapsulation and Release”, Advances in Colloid and Interface Science, 158, 2-14.
- Besler, B.H., Merz, K.M., Kollman, P.A. 1990. “Atomic Charges Derived from Semiempirical Methods”, Journal of Computational Chemistry, 11, 431-439.
- Bouvier, B., Dognon, J.P., Lavery, R., Markovitsi, D., Millié, P., Onidas, D., Zakrzewska, K. 2003. “Influence of Conformational Dynamics on the Exciton States of DNA Oligomers”, The Journal of Physical Chemistry B, 107, 13512-13522.
- Cai, T., Marquez, M., Hu, Z. 2007. “Monodisperse Thermoresponsive Microgels of Poly(Ethylene Glycol) Analogue-Based Biopolymers”, Langmuir, 23, 8663-8666.
- Car, R., Parrinello, M. 1985. “Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory”, Physical Reviews Letters, 55, 2471.
- Chiessi, E., Lonardi, A., Paradossi, G. 2010. “Toward Modeling Thermoresponsive Polymer Networks: A Molecular Dynamics Simulation Study of N-Isopropyl Acrylamide Co-Oligomers”, The Journal of Physical Chemistry B, 114, 8301-8312.
- Choudhury, C.K., Roy, S. 2013. “Structural and Dynamical Properties of Polyethylenimine in Explicit Water at Different Protonation States: A Molecular Dynamics Study”, Soft Matter, 9, 2269-2281.
- Coullerez, G., Carlmark, A., Malmström, E., Jonsson, M. 2004. “Understanding Copper-Based Atom-Transfer Radical Polymerization in Aqueous Media”, The Journal of Physical Chemistry A, 108, 7129-7131.
- Dalgakıran, E. 2013. “Polimer/Oligonükleotid Komplekslerinin Karakterizasyonu Ve Modellenmesi”, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Darden, T., York, D., Pedersen, L. 1993. “Particle Mesh Ewald: An N·log (N) Method for Ewald Sums in Large Systems”, The Journal of Chemical Physics, 98, 10089-10092.
- de las Heras Alarcón, C., Pennadam, S., Alexander, C. 2005. “Stimuli Responsive Polymers for Biomedical Applications”, Chemical Society Reviews, 34, 276-285.
- Deng, K., Tian, H., Zhang, P., Zhong, H., Ren, X., Wang, H. 2009. “pH–Temperature Responsive Poly(HPA-Co-AMHS) Hydrogel as a Potential Drug-Release Carrier”, Journal of Applied Polymer Science, 114, 176-184.
- Deshmukh, S., Mooney, D.A., McDermott, T., Kulkarni, S., MacElroy, J.D., 2009. “Molecular Modeling of Thermo-Responsive Hydrogels: Observation of Lower Critical Solution Temperature”, Soft Matter, 5, 1514-1521.
- Deshmukh, S.A., Sankaranarayanan, S.K., Suthar, K., Mancini, D.C. 2012. “Role of Solvation Dynamics and Local Ordering of Water in Inducing Conformational Transitions in

Poly(N-Isopropylacrylamide) Oligomers Through the LCST", The Journal of Physical Chemistry B, 116, 2651-2663.

- Dong, H., Hyun, J.K., Durham, C., Wheeler, R.A. 2001. "Molecular Dynamics Simulations and Structural Comparisons of Amorphous Poly(Ethylene Oxide) and Poly(Ethylenimine) Models", Polymer, 42, 7809-7817.
- Dong, H., Matyjaszewski, K. 2010. "Thermally Responsive P(M(EO)2MA-co-OEOMA) Copolymers via AGET ATRP in Miniemulsion", Macromolecules, 43, 4623-4628.
- Du, H., Qian, X. 2011. "Molecular Dynamics Simulations of PNIPAM-co-PEGMA Copolymer Hydrophilic to Hydrophobic Transition in NaCl Solution", Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 49, 1112-1122.
- Duncan, R. 2003. "The Dawning Era of Polymer Therapeutics", Nature Reviews Drug Discovery, 2, 347-360.
- Elder, R.M., Emrick, T., Jayaraman, A. 2011. "Understanding the Effect of Polylysine Architecture on DNA Binding Using Molecular Dynamics Simulations", Biomacromolecules, 12, 3870-3879.
- Filipcsei, G., Feher, J., Zrınyi, M. 2000. "Electric Field Sensitive Neutral Polymer Gels", Journal of Molecular Structure, 554, 109-117.
- Francis, R., Jijil, C., Prabhu, C.A., Suresh, C. 2007. "Synthesis of Poly(N-Isopropylacrylamide) Copolymer Containing Anhydride and Imide Comonomers–A Theoretical Study on Reversal of LCST", Polymer, 48, 6707-6718.
- Frenkel, D., Smit, B. 2001. Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications. Academic press.
- Furth, M.E., Atala, A., Van Dyke, M.E. 2007. "Smart Biomaterials Design for Tissue Engineering and Regenerative Medicine", Biomaterials, 28, 5068-5073.
- Galperin, A., Long, T.J., Garty, S., Ratner, B.D. 2013. "Synthesis and Fabrication of a Degradable Poly(N-Isopropyl acrylamide) Scaffold for Tissue Engineering Applications", Journal of Biomedical Materials Research Part A, 101, 775-786.
- Gangemi, F., Longhi, G., Abbate, S., Lebon, F., Cordone, R., Ghilardi, G.P., Fornili, S.L. 2008. "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, 11896-11906.
- Gil, E.S., Hudson, S.M. 2004. "Stimuli-Reponsive Polymers and Their Bioconjugates", Progress in Polymer Science, 29, 1173-1222.

- Han, S, Hagiwara, M., Ishizone, T. 2003. “Synthesis of Thermally Sensitive Water-Soluble Polymethacrylates by Living Anionic Polymerizations of Oligo(Ethylene Glycol) Methyl Ether Methacrylates”, Macromolecules, 36, 8312-8319.
- Hao, J., Cheng, Y., Ranatunga, R.U., Senevirathne, S., Biewer, M.C., Nielsen, S.O., Wang, Q., Stefan, M.C. 2013. “A Combined Experimental and Computational Study of the Substituent Effect on Micellar Behavior of γ-Substituted Thermoresponsive Amphiphilic Poly(ε-Caprolactone)s”, Macromolecules, 46, 4829-4838.
- Hu, J., Liu, S. 2010. “Responsive Polymers for Detection and Sensing Applications: Current Status and Future Developments”, Macromolecules, 43, 8315-8330.
- Hu, Z., Cai, T., Chi, C. 2010. “Thermoresponsive Oligo(Ethylene Glycol)-Methacrylate-Based Polymers and Microgels”, Soft Matter, 6, 2115-2123.
- Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K. 1996. “VMD: Visual Molecular Dynamics”, Journal of Molecular Graphics, 14, 33-38.
- Ishizone, T., Han, S., Okuyama, S., Nakahama, S. 2003. “Synthesis of Water-Soluble Polymethacrylates by Living Anionic Polymerization of Trialkylsilyl-Protected Oligo(Ethylene Glycol) Methacrylates”, Macromolecules, 36, 42-49.
- Ishizone, T., Seki, A., Hagiwara, M., Han, S., Yokoyama, H., Oyane, A., Deffieux, AA, Carlotti, S. 2008. “Anionic Polymerizations of Oligo(Ethylene Glycol) Alkyl Ether Methacrylates: Effect of Side Chain Length and ω-alkyl Group of Side Chain on Cloud Point in Water”, Macromolecules, 41, 2963-2967.
- Jakalian, A., Bush, B.L., Jack, D.B., Bayly, C.I. 2000. “Fast, Efficient Generation of High-Quality Atomic Charges. AM1-BCC Model: I. Method”, Journal of Computational Chemistry, 21, 132-146.
- Jonas, A.M., Glinel, K., Oren, R., Nysten, B., Huck, W.T. 2007. “Thermo-Responsive Polymer Brushes with Tunable Collapse Temperatures in the Physiological Range”, Macromolecules, 40, 4403-4405.
- Jonas, A.M., Hu, Z., Glinel, K., Huck, W.T. 2008. “Effect of Nanoconfinement on the Collapse Transition of Responsive Polymer Brushes”, Nano Letters, 8, 3819-3824.
- Jones, J.A., Novo, N., Flagler, K., Pagnucco, C.D., Carew, S., Cheong, C., Kong, X.Z., Burke, N.A., Stöver, H.D. 2005. “Thermoresponsive Copolymers of Methacrylic Acid and Poly(Ethylene Glycol) Methyl Ether Methacrylate”, Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 43, 6095-6104.
- Kanazawa, H. 2004. “Temperature-Responsive Polymers for Liquid-Phase Separations”, Analytical and Bioanalytical Chemistry, 378, 46-48.

- Kitano, H., Hirabayashi, T., Gemmei-Ide, M., Kyogoku, M. 2004. “Effect of Macrocycles on the Temperature-Responsiveness of Poly[(Methoxy Diethylene Glycol Methacrylate)-graft-PEG]”, Macromolecular Chemistry and Physics, 205, 1651-1659.
- Knop, K., Hoogenboom, R., Fischer, D., Schubert, U.S. 2010. “Poly(Ethylene Glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as well as Potential Alternatives”, Angewandte Chemie International Edition, 49, 6288-6308.
- Koningsveld, R., Staverman, A. 1968a. “Liquid–Liquid Phase Separation in Multicomponent Polymer Solutions. I. Statement of the Problem and Description of Methods of Calculation”, Journal of Polymer Science Part A-2: Polymer Physics, 6, 305-323.
- Koningsveld, R., Staverman, A. 1968b. “Liquid–Liquid Phase Separation in Multicomponent Polymer Solutions. II. The Critical State”, Journal of Polymer Science Part A-2: Polymer Physics, 6, 325-347.
- Kujawa, P., Segui, F., Shaban, S., Diab, C., Okada, Y., Tanaka, F., Winnik, F.M. 2006. “Impact of End-Group Association and Main-Chain Hydration on the Thermosensitive Properties of Hydrophobically Modified Telechelic Poly(N-Isopropylacrylamides) in Water”, Macromolecules, 39, 341-348.
- Kumar, R.M., Baskar, P., Balamurugan, K., Das, S., Subramanian, V. 2012. “On the Perturbation of the H-Bonding Interaction in Ethylene Glycol Clusters upon Hydration”, The Journal of Physical Chemistry A, 116, 4239-4247.
- Lai, J., Mu, X., Xu, Y., Wu, X., Wu, C., Li, C., Chen, J., Zhao, Y. 2010. “Light-Responsive Nanogated Ensemble Based on Polymer Grafted Mesoporous Silica Hybrid Nanoparticles”, Chemical Communications, 46, 7370-7372.
- Laloyaux, X., Fautré, E., Blin, T., Purohit, V., Leprince, J., Jouenne, T., Jonas, A.M., Glinel, K. 2010. “Temperature-Responsive Polymer Brushes Switching from Bactericidal to Cell-Repellent”, Advanced Materials, 22, 5024-5028.
- Leach, A.R. 2001. Molecular Modelling: Principles and Applications. Pearson Education.
- Li, J., Leng, J., Qu, Y., Deng, L., Ren, J. 2014. “Preparation and Optimization of Biodegradable Star-Block Copolymer Micelles for Temperature-Triggered Drug Release”, Materials Letters, 131, 5-8.
- Liu, R., Fraylich, M., Saunders, B.R. 2009. “Thermoresponsive Copolymers: From Fundamental Studies to Applications”, Colloid and Polymer Science, 287, 627-643.
- Longhi, G., Lebon, F., Abbate, S., Fornili, S.L. 2004. “Molecular Dynamics Simulation of a Model Oligomer for Poly(N-Isopropylamide) in Water”, Chemical Physics Letters, 386, 123-127.

- Lutz, J.F., Akdemir, Ö., Hoth, A. 2006. “Point by Point Comparison of Two Thermosensitive Polymers Exhibiting a Similar LCST: Is the Age of Poly(NIPAM) over?”, Journal of the American Chemical Society, 128, 13046-13047.
- Lutz, J.F., Hoth, A. 2006. “Preparation of Ideal PEG Analogues with a Tunable Thermosensitivity by Controlled Radical Copolymerization of 2-(2-Methoxyethoxy) Ethyl Methacrylate and Oligo(Ethylene Glycol) Methacrylate”, Macromolecules, 39, 893-896.
- Lutz, J.F., Hoth, A., Schade, K. 2009. “Design of Oligo(Ethylene Glycol)-Based Thermoresponsive Polymers: An Optimization Study”, Designed Monomers and Polymers, 12, 343-353.
- Lutz, J.F., Weichenhan, K., Akdemir, Ö., Hoth, A. 2007. “About the Phase Transitions in Aqueous Solutions of Thermoresponsive Copolymers and Hydrogels Based on 2-(2-Methoxyethoxy) Ethyl Methacrylate and Oligo(Ethylene Glycol) Methacrylate”, Macromolecules, 40, 2503-2508.
- Lutz, J.F. 2008. “Polymerization of Oligo(Ethylene Glycol)(Meth)Acrylates: Toward New Generations of Smart Biocompatible Materials”, Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 46, 3459-3470.
- Lutz, J.F. 2011. “Thermo-Switchable Materials Prepared Using the OEGMA-Platform”, Advanced Materials, 23, 2237-2243.
- Luzar, A., Chandler, D. 1993. “Structure and Hydrogen Bond Dynamics of Water–Dimethyl Sulfoxide Mixtures by Computer Simulations”, The Journal of Chemical Physics, 98, 8160-8173.
- Maeda, Y., Kubota, T., Yamauchi, H., Nakaji, T., Kitano, H. 2007. “Hydration Changes of Poly(2-(2-Methoxyethoxy) Ethyl Methacrylate) During Thermosensitive Phase Separation in Water”, Langmuir, 23, 11259-11265.
- Magnusson, J.P., Khan, A., Pasparakis, G., Saeed, A.O., Wang, W., Alexander, C. 2008. “Ion-Sensitive “Isothermal” Responsive Polymers Prepared in Water”, Journal of the American Chemical Society, 130, 10852-10853.
- Miasnikova, A., Laschewsky, A. 2012. “Influencing the Phase Transition Temperature of Poly(Methoxy Diethylene Glycol Acrylate) by Molar Mass, End Groups, and Polymer Architecture”, Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 50, 3313-3323.
- Miyamoto, S., Kollman, P.A. 1992. “SETTLE: An Analytical Version of the SHAKE and RATTLE Algorithm for Rigid Water Models”, Journal of Computational Chemistry, 13, 952-962.

- Mukherjee, G., Patra, N., Barua, P., Jayaram, B. 2011. “A Fast Empirical GAFF Compatible Partial Atomic Charge Assignment Scheme for Modeling Interactions of Small Molecules with Biomolecular Targets”, Journal of Computational Chemistry, 32, 893-907.
- Nath, N., Chilkoti, A. 2002. “Creating “Smart” Surfaces Using Stimuli Responsive Polymers”, Advanced Materials, 14, 1243-1247.
- Neugebauer, D., Zhang, Y., Pakula, T., Sheiko, S.S., Matyjaszewski, K. 2003. “Densely-Grafted and Double-Grafted PEO Brushes via ATRP. A Route to Soft Elastomers”, Macromolecules, 36, 6746-6755.
- Oliveria, T.E., Mukherji, D., Kremer, K., Netz, P.A. 2017. “Effects of Stereochemistry and Copolymerization on the LCST of PNIPAm”, The Journal of Chemical Physics, 146, 034904.
- Ouyang, D., Zhang, H., Herten, D.P., Parekh, H.S., Smith, S.C. 2010. “Structure, Dynamics, and Energetics of siRNA− Cationic Vector Complexation: A Molecular Dynamics Study”, The Journal of Physical Chemistry B, 114, 9220-9230.
- Özaltın, T.F., Değirmenci, İ., Aviyente, V., Atılgan, C., De Sterck, B., Van Speybroeck, V., Waroquier, M. 2011. “Controlling the Tacticity in the Polymerization of N-Isopropylacrylamide: A Computational Study”, Polymer, 52, 5503-5512.
- Peng, B., Grishkewich, N., Yao, Z., Han, X., Liu, H., Tam, K.C. 2012. “Self-Assembly Behavior of Thermoresponsive Oligo(Ethylene Glycol) Methacrylates Random Copolymer”, ACS Macro Letters, 1, 632-635.
- Price, D.J., Brooks, C.L. 2004. “A Modified TIP3P Water Potential for Simulation with Ewald Summation”, The Journal of Chemical Physics, 121, 10096-10103.
- Prime, K.L., Whitesides, G.M. 1993. “Adsorption of Proteins onto Surfaces Containing End-Attached Oligo(Ethylene Oxide): A Model System Using Self-Assembled Monolayers”, Journal of the American Chemical Society, 115, 10714-10721.
- Qiao, Z.Y., Du, F.S., Zhang, R., Liang, D.H., Li, Z.C. 2010. “Biocompatible Thermoresponsive Polymers with Pendent Oligo(Ethylene Glycol) Chains and Cyclic Ortho Ester Groups”, Macromolecules, 43, 6485-6494.
- Ryckaert, J.P., Ciccotti, G., Berendsen, H.J. 1977. “Numerical Integration of the Cartesian Equations of Motion of a System with Constraints: Molecular Dynamics of N-Alkanes”, Journal of Computational Physics, 23, 327-341.
- Ryu, J.H., Chacko, R.T, Jiwpanich, S., Bickerton, S., Babu, R.P., Thayumanavan, S. 2010. “Self-Cross-Linked Polymer Nanogels: A Versatile Nanoscopic Drug Delivery Platform”, Journal of the American Chemical Society, 132, 17227-17235.
- Rzaev, Z.M., Dincer, S., Pişkin, E. 2007. “Functional Copolymers of N-Isopropylacrylamide for Bioengineering Applications”, Progress in Polymer Science, 32, 534-595.

- Salomon-Ferrer, R., Case, D.A., Walker, R.C. 2013. “An Overview of the Amber Biomolecular Simulation Package”, Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, 3, 198-210.
- Schild, H. 1992. “Poly(N-Isopropylacrylamide): Experiment, Theory and Application”, Progress in Polymer Science, 17, 163-249.
- Schmidt, M.W., Baldridge, K.K., Boatz, J.A., Elbert, S.T., Gordon, M.S., Jensen, J.H., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K.A., Su, S. 1993. “General Atomic and Molecular Electronic Structure System”, Journal of Computational Chemistry, 14, 1347-1363.
- Singh, U.C., Kollman, P.A. 1984. “An Approach to Computing Electrostatic Charges for Molecules”, Journal of Computational Chemistry, 5, 129-145.
- Stolnik, S., Illum, L., Davis, S. 1995. “Long Circulating Microparticulate Drug Carriers”, Advanced Drug Delivery Reviews, 16, 195-214.
- Stuart, M.A.C., Huck, W.T., Genzer, J., Müller, M., Ober, C., Stamm, M., Sukhorukov, G.B., Szleifer, I., Tsukruk, V.V., Urban, M. 2010. “Emerging Applications of Stimuli-Responsive Polymer Materials”, Nature Materials, 9, 101-113.
- Sugihara, S., Kanaoka, S., Aoshima, S. 2005. “Double Thermosensitive Diblock Copolymers of Vinyl Ethers with Pendant Oxyethylene Groups: Unique Physical Gelation”, Macromolecules, 38, 1919-1927.
- Sun, C., Tang, T. 2014. “Study on the Role of Polyethylenimine as Gene Delivery Carrier Using Molecular Dynamics Simulations”, Journal of Adhesion Science and Technology, 28, 399-416.
- Sun, C., Tang, T., Uludağ, H. 2012. “Probing the Effects of Lipid Substitution on Polycation Mediated DNA Aggregation: A Molecular Dynamics Simulations Study”, Biomacromolecules, 13, 2982-2988.
- Sun, C., Tang, T., Uludağ, H., Cuervo, J.E. 2011. “Molecular Dynamics Simulations of DNA/PEI Complexes: Effect of PEI Branching and Protonation State”, Biophysical Journal, 100, 2754-2763.
- Tamai, Y., Tanaka, H., Nakanishi, K. 1996. “Molecular Dynamics Study of Polymer-Water Interaction in Hydrogels. 1. Hydrogen-Bond Structure”, Macromolecules, 29, 6750-6760.
- Thomas, A., Müller, S.S., Frey, H. 2014. “Beyond Poly(Ethylene Glycol): Linear Polyglycerol as a Multifunctional Polyether for Biomedical and Pharmaceutical Applications”, Biomacromolecules, 15, 1935-1954.
- Thurecht, K.J., Blakey, I., Peng, H., Squires, O., Hsu, S., Alexander, C., Whittaker, A.K. 2010. “Functional Hyperbranched Polymers: Toward Targeted in vivo 19F Magnetic

Resonance Imaging Using Designed Macromolecules", Journal of the American Chemical Society, 132, 5336-5337.

- Tönsing, T., Oldiges, C. 2001. "Molecular Dynamic Simulation Study on Structure of Water in Crosslinked Poly(N-Isopropylacrylamide) Hydrogels", Physical Chemistry Chemical Physics, 3, 5542-5549.
- Trzebicka, B., Szweda, D., Rangelov, S., Kowalczuk, A., Mendrek, B., Utrata-Wesołek, A., Dworak, A. 2013. "(Co)Polymers of Oligo(Ethylene Glycol) Methacrylates—Temperature-Induced Aggregation in Aqueous Solution", Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 51, 614-623.
- Harmandaris, A.V., Mavrantzas, V.G. 2004. "Molecular Dynamics Simulations of Polymers". Simulation Methods for Polymers. Editors: Kotelyanskii, M.J., Theodorou, D.N., Dekker, M. New York.
- Van Vlerken, L.E., Vyas, T.K., Amiji, M.M. 2007. "Poly(Ethylene Glycol)-Modified Nanocarriers for Tumor-Targeted and Intracellular Delivery", Pharmaceutical Research, 24, 1405-1414.
- Vancoillie, G., Frank, D., Hoogenboom, R. 2014. "Thermoresponsive Poly(Oligo Ethylene Glycol Acrylates)", Progress in Polymer Science, 39, 1074-1095.
- Vishnyakov, A., Neimark, A.V. 2008. "Specifics of Solvation of Sulfonated Polyelectrolytes in Water, Dimethylmethylphosphonate, and Their Mixture: A Molecular Simulation Study", The Journal of Chemical Physics, 128, 164902.
- Walter, J., Ermatchkov, V., Vrabec, J., Hasse, H. 2010. "Molecular Dynamics and Experimental Study of Conformation Change of Poly(N-Isopropylacrylamide) Hydrogels in Water", Fluid Phase Equilibria, 296, 164-172.
- Walter, J., Sehrt, J., Vrabec, J., Hasse, H. 2012. "Molecular Dynamics and Experimental Study of Conformation Change of Poly(N-Isopropylacrylamide) Hydrogels in Mixtures of Water and Mmethanol", The Journal of Physical Chemistry B, 116, 5251-5259.
- Wang, J., Wolf, R.M., Caldwell, J.W., Kollman, P.A., Case, D.A. 2004. "Development and Testing of a General Amber Force Field", Journal of Computational Chemistry, 25, 1157-1174.
- Wang, X., Qiu, X., Wu, C. 1998. "Comparison of the Coil-to-Globule and the Globule-to-Coil Transitions of a Single Poly(N-Isopropylacrylamide) Homopolymer Chain in Water", Macromolecules, 31, 2972-2976.
- Wang, X., Wu, C. 1999. "Light-Scattering Study of Coil-to-Globule Transition of a Poly(N-Isopropylacrylamide) Chain in Deuterated Water", Macromolecules, 32, 4299-4301.

- Ward, M.A., Georgiou, T.K. 2011. “Thermoresponsive Polymers for Biomedical Applications”, Polymers, 3, 1215-1242.
- Wei, H., Cheng, S.X., Zhang, X.Z., Zhuo, R.X. 2009. “Thermo-Sensitive Polymeric Micelles Based on Poly(N-Isopropylacrylamide) as Drug Carriers”, Progress in Polymer Science, 34, 893-910.
- Wilhelm, M., Mukherjee, A., Bouvier, B., Zakrzewska, K., Hynes, J.T., Lavery, R. 2012. “Multistep Drug Intercalation: Molecular Dynamics and Free Energy Studies of the Binding of Daunomycin to DNA”, Journal of the American Chemical Society, 134, 8588-8596.
- Wischerhoff, E., Badi, N., Lutz, J.F., Laschewsky, A. 2010. “Smart Bioactive Surfaces”, Soft Matter, 6, 705-713.
- Xia, Y., Burke, N.A., Stöver, H.D. 2006. “End Group Effect on the Thermal Response of Narrow-Disperse Poly(N-Isopropylacrylamide) Prepared by Atom Transfer Radical Polymerization”, Macromolecules, 39, 2275-2283.
- Yamamoto, S.I., Pietrasik, J., Matyjaszewski, K. 2007. “ATRP Synthesis of Thermally Responsive Molecular Brushes from Oligo(Ethylene Oxide) Methacrylates”, Macromolecules, 40, 9348-9353.
- Yamamoto, S.I., Pietrasik, J., Matyjaszewski, K. 2008. “The Effect of Structure on the Thermoresponsive Nature of Well-Defined Poly(Oligo(Ethylene Oxide) Methacrylates) Synthesized by ATRP”, Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 46, 194-202.
- Yoon, J.A., Gayathri, C., Gil, R.R., Kowalewski, T., Matyjaszewski, K. 2010. “Comparison of the Thermoresponsive Deswelling Kinetics of Poly(2-(2-Methoxyethoxy) Ethyl Methacrylate) Hydrogels Prepared by ATRP and FRP”, Macromolecules, 43, 4791-4797.
- Zhang, D., Macias, C., Ortiz, C. 2005. “Synthesis and Solubility of (Mono-) End-Functionalized Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate-g-Ethylene Glycol) Graft Copolymers with Varying Macromolecular Architectures”, Macromolecules, 38, 2530-2534.
- Zhou, T., Wu, W., Zhou, S. 2010. “Engineering Oligo(Ethylene Glycol)-Based Thermosensitive Microgels for Drug Delivery Applications”, Polymer, 51, 3926-3933.
- Zhu, J. 2010. “Bioactive Modification of Poly(Ethylene Glycol) Hydrogels for Tissue Engineering”, Biomaterials, 31, 4639-4656.
- Ziebarth, J.,Wang, Y. 2009a. “Molecular Dynamics Simulations of DNA-Polycation Complex Formation”, Biophysical Journal, 97, 1971-1983.
- Ziebarth, J.D., Wang, Y. 2009b. “Understanding the Protonation Behavior of Linear Polyethylenimine in Solutions Through Monte Carlo Simulations”, Biomacromolecules, 11, 29-38.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Prof. Dr. HASAN TATLIPINAR
Proje No:	115F251
Proje Başlığı:	Sıcaklığa Duyarlı Oligo(Etilen Glikol) Metil Eter Metakrilat (Oegma) Temelli Polimerlerin Moleküler Dinamik Yöntemi İle İncelenmesi
Proje Türü:	3001 - Başlangıç AR-GE
Proje Süresi:	24
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	YILDIZ TEKNİK Ü. FEN-EDEBİYAT F. FİZİK B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/08/2015 - 01/08/2017
Onaylanan Bütçe:	100000.0
Harcanan Bütçe:	71960.0
Öz:	Projenin amacı, oligo(etilen glikol) metil eter metakrilat (OEGMA) temelli polimerlerin sıcaklığa bağlı faz geçişlerinin moleküler düzeyde detaylı bir şekilde incelenmesidir. Biyouyumlu ve sıcaklığa duyarlı bir polimer sınıfı olan POEGMA?ların, biyoteknolojide kullanılma potansiyeli çok yüksektir. Bu konuda birçok deneysel çalışma bulunmakla birlikte, ?düşük kritik çözelti sıcaklığı? (LCST) faz geçişlerinin atomistik kökeni hala tam olarak anlaşılamamıştır. Konformasyon geçişlerinin POEGMA?ların fonksiyonel özelliklerini belirlemedeki kritik etkisi göz önüne alınırsa, bu konformasyon geçişlerine bağlı faz geçişlerinin moleküler düzeyde açıklanabilmesi için deneysel yöntemlere ek olarak teorik yöntemlerle de incelenmesi gerekli görülmektedir. Bu amaçla, zincirlerinde farklı sayıda etilen oksit (EO) içeren POEGMA homopolimerleri ve bu homopolimerler arasında farklı blok oranlarında kopolimerler oluşturulmuştur. Bu POEGMA homopolimer ve kopolimer sistemleri, LCST değerlerinin altında ve üzerinde seçilen sıcaklıklarda klasik moleküler dinamik (MD) simülasyon yöntemiyle ilk kez bu projede incelenmiştir. Simülasyonlardan elde edilen veriler kullanılarak polimer sistemlerinin boyut, konformasyon, hidrasyon durumu ve hidrojen bağlanması gibi çeşitli analizleri yapılmıştır. Buna göre POEGMA?lar, sıcaklık LCST?nin üzerine çıktığında, net şekilde rastgele dolanık konformasyondan globular konformasyona geçiş yapmaktadır. Birinci hidrasyon katmanındaki su molekülü sayıları, çeşitli atom bölgeleri için ayrıntılı olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre POEGMA?ların sudaki çözünürlükleri esas olarak yan zincir karbon atomlarının etrafındaki hidrofobik hidrasyon ile sağlanmaktadır. Bu hidrofobik hidrasyon, su molekülleri arasında gerçekleşen kafes benzeri ağ yapılar ile oluşmaktadır. Sıcaklığın LCST?nin üzerine çıkmasıyla görülen faz geçişleri de, bu kafes yapılarının bozulması sonucu bölgeden önemli miktarda su çıkışı olması ve yerel su yapısındaki düzenliliğin azalması ile gerçekleşmektedir. Ayrıca deneysel sonuçlara göre yapılan tahminlerin aksine, hidrojen bağlanmalarının faz geçişi üzerinde etkisinin az olduğu bulunmuştur. Kopolimer sistemlerinde yapılan analizlere göre, bloklar, kopolimer içinde kendi LCST değerlerinde ayrı ayrı faz geçişi yapmaktadır. Ancak kopolimer yapısındaki etkileşimlerden dolayı, blokların geçiş sıcaklıkları tek başına homopolimerlere kıyasla daha düşüktür. Projeden elde edilen sonuçların, istenilen fonksiyonel özelliklere sahip OEGMA temelli polimerlerin tasarlanmasında yararlı olacağı düşünülmektedir.
Anahtar Kelimeler:	Moleküler dinamik (MD); Sıcaklığa duyarlı polimerler; LCST; POEGMA; Suyun yerel düzenliliği.
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır

TÜBİTAK