

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HİDROFOBİK-POLAR MODEL PROTEİNLERİN FARKLI YÜZEYLERE
ADSORPSİYONUNUN İNCELENMESİ**

Hakan ALABOZ

FİZİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA

2010

Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HİDROFOBİK-POLAR MODEL PROTEİNLERİN FARKLI YÜZEYLERE ADSORBSİYONUNUN İNCELENMESİ

Hakan ALABOZ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Handan ARKIN OLGAR

Biomoleküller, sensörlerin geliştirilmesinde, bazı elektronik aygıtlarda, biyomedikal implant geliştirmede ve enerji depolamada kolayca kullanılabilir. Biomoleküllerin davranışları hem bilgisayar simülasyonları hem de analitik yöntemler kullanılarak araştırılıyor. İşte polimerlerin katı bir yüzeye adsorpsiyonu bu davranışlardan birisidir. Makromoleküllerin adsorpsiyonunun teorik davranışı, istatistiksel mekanikte minimalist etkili protein modelleri çerçevesinde hala dikkat çeken ve uzun soluklu bir problemdir. Bu çalışmada, N monomerli bir polimer için etkili örgü dışı modellerden biri olan AB model kullanılarak bir zincir ve yüzey arasındaki etkileşim gösterilmiştir. Multikanonik örneklemeyle farklı yüzeyler üzerindeki homopolimer bir zincir için minimum enerjiler ve öz ısılar hesaplanmıştır. Çalışmada, yapısız, düz iki farklı yüzey ile hidrofobik özellikteki homopolimer zincirin etkileşimi incelenmiştir. Yüzeylerden biri homopolimer zincirle kuvvetli çekici etkileşimdeyken diğeri zincirle zayıf itici etkileşimdedir. Çalışmanın ana amacı dahilinde, zincirin farklı fazlarını gözlemlemek için yüzey çekicilik şiddeti tanımlanmış ve simülasyonlarda değiştirilmiştir. Yüzeyle zincir arasında meydana gelen etkileşimle oluşan yeni enerjiyi hesaplamak için Lennard- Jones etkileşim parametreleri kullanıldı. Zincir yüzeyden belirli bir uzaklığa yerleştirildi ve bu yeni sistem için multikanonik simülasyon kullanılarak muca parametreleri, minimum enerjiler, öz ısılar ve bazı yapısal parametreler hesaplandı.

Haziran 2010, 84 sayfa

Anahtar Kelimeler: AB protein modelleri, protein ve peptit adsorpsiyonu, multikanonik algoritma.

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF THE ADSORPTION OF HYDROPHOBIC-POLAR MODEL PROTEINS ON DIFFERENT SURFACES

Hakan ALABOZ

Ankara University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Physical Engineering

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Handan ARKIN OLGAR

Biomolecules can be easily used in improvement of sensors, some electronic devices, biomedical implant modification and storing energy. Behaviors of biomolecules are searched with using either computer simulations or analytical methods. Adsorption of polymers on solid surfaces is one of these behaviors. The theoretical treatment of the adsorption of macromolecules within the framework of minimalist effective protein models in statistical mechanics has been a longstanding problem that still gains a lot of interest. In this study, we present the interaction between a chain and surfaces by using one of the effective off-lattice models of AB model for polymers with N monomers. We calculated minimum energies, specific heats for a homopolymer chain on different surfaces with multicanonical sampling. In this research, we studied the interaction between two flat and unstructured different surfaces and a hydrophobic homopolymer chain. One of the surfaces has a strong attractive interaction with homopolymer chain. The other has a weak repulsive interaction with the chain. Due to the main purpose of the research, surface attraction strength parameter was defined for observing different phases of the chain and changed in simulations. For calculating new energy which occurs from interaction between surface and chain we used Lennard-Jones interaction parameters. We put the chain specific distance from the surface and we investigate many parameters, minimum energies, specific heats and some structural parameters for this new system using with multicanonical simulation.

June 2010, 84 pages

Key Words : AB protein models, protein and peptides adsorption, multicanonical algorithm.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının her aşamasında desteğini ve sabrını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesini paylaşan Sayın hocam Doç. Dr. Handan A. OLGAR (Ankara Üniversitesi)'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca araştırma boyunca sevgisi, güveni ve hoşgörüsüyle bana destek olan Burcu Günal'a teşekkür ederim.

Ayrıca 104T150 no' lu proje kapsamında sağladıkları destek için TUBİTAK' a teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, “Biyolojik kökenli moleküllerin istatistiksel fizikte incelenmesi (104T150)” konulu proje ile TUBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Hakan ALABOZ

Ankara, Haziran 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	6
2.1 Giriş.....	6
2.2 Model.....	6
2.2.1 Neden İri Taneli Model.....	8
2.2.2 AB Model	10
2.3 Güncelleme Şeması.....	12
2.4 Simülasyon İle Hesaplanabilecek Yapısal Parametreler	14
2.5 Kaynak Özetleri	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM	41
3.1 Materyal	41
3.2 Yöntem	42
3.2.1 Bilgisayar simülasyonları	42
3.2.2 Monte Carlo Yöntemi	42
3.2.3 Rastgele sayı üreteçleri	43
3.2.4 Multikanonik Yöntem.....	45
3.2.5 Multikanonik Rekürsiyon.....	49
3.3 Multikanonik Yöntemin Uygulandığı Çalışmalar	54
3.3.1 Birinci derece faz geçişi yakınında.....	54
3.3.2 Karmaşık sistemler	55
4. BULGULAR	57
4.1 Giriş.....	57
4.2 Simülasyon Verileri.....	57
5. SONUÇ.....	78
KAYNAKLAR	80
ÖZGEÇMİŞ.....	84

SİMGELER DİZİNİ

HP	Hidrofobik-polar
HH	Hidrofobik-hidrofobik
AB	AB Model
ee	İki uç nokta arası uzaklık
R_{gy}	Dönme Yarıçapı
R_{dis}	Zincirin kütle merkezi ile yüzey arasındaki uzaklık
MC	Monte Carlo
MD	Moleküler Dinamik
MMC	Multikanonik Monte Carlo
LJ	Lennard- Jones

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Hidrofobik-polar etkiyle büzülen bir zincir	9
Şekil 2.2	Zincirin şematik gösterimi	11
Şekil 2.3	ϕ için güncelleme şeması	13
Şekil 2.4	Zincirin ilk hali (iki uç nokta arası uzaklık 14.62).....	14
Şekil 2.5	Zincirin etkileşimden sonraki hali (iki uç nokta arası uzaklık 1.84).....	15
Şekil 2.6	Rgy için şematik gösterim.....	16
Şekil 2.7	Proteinin katlanırken izlediği yol	17
Şekil 2.8	Bir öz ısı grafiğinin fazlar açısından ne ifade ettiği	17
Şekil 2.9	Öz ısı grafiğine entropi ve entalpi çerçevesinden bakış	18
Şekil 2.10	Açık renkli çizilmiş zincir hareketli, koyu renkle çizilmiş zincir ise hareketsiz (hedef) zincir.....	20
Şekil 2.11	S dizilimindeki zincir önce katlanıp sonra hedefle etkileşme eğiliminde.....	21
Şekil 2.12	İkinci dizilimdeki zincir	22
Şekil 2.13	Diğer dizilimdeki zincir, önce hedefle etkileşip sonra kendi içerisinde düzenlenime gitme eğiliminde	22
Şekil 2.14	İki farklı özellik taşıyan bölümlendirilmiş yüzey	24
Şekil 2.15	χ' in sıcaklığın tersiyle değişimi	26
Şekil 2.16	$[A_1B_1]$, $[A_2B_2]$, $[A_3B_3]$ için oluşturulmuş yüzey desenleri	28
Şekil 2.17	$[A_4B_4]$, $[A_6B_6]$, $[A_{12}B_{12}]$ için oluşturulmuş yüzey desenleri	28
Şekil 2.18	20 monomerli zincir için bulunan fazlar ve düzenlenimler	37
Şekil 2.19	20 monomerli zincir için fazların sıcaklık ve ϵ_s ye göre değişimi	38
Şekil 2.20	Farklı ϵ_s değerleri için özısı grafikleri	39
Şekil 2.21	Farklı ϵ_s ler için dönme yarıçapının değişimi	40
Şekil 3.1	Simülasyonda molekül konumlarını değiştirerek yeni konfigürasyonlar elde edilişi.....	44
Şekil 3.2	Kanonik ve multikanonik simülasyonun olasılık dağılımı arasındaki fark	47
Şekil 4.1	Simülasyonun başlangıç durumu	59
Şekil 4.2	Düşük çekim kuvvetinde sıcaklık azaldıkça karşılaşılan tipik düzenlenimler	60
Şekil 4.3	Yüzeyin çekicilik şiddetinin ilk duruma göre daha fazla olduğu, sıcaklığın azalışıyla gözlemlenen tipik düzenlenimler	61
Şekil 4.4	Yüzey çekicilik şiddeti en yüksek durumdayken, sıcaklığın azalmasıyla gözlenen tipik düzenlenimler	62

Şekil 4.5	Kendi üzerine katlanan zincir ($\epsilon=0.01$ iken).....	63
Şekil 4.6	Zincirin tam adsorp olduğu durum ($\epsilon=1$ iken)	63
Şekil 4.7	Çekici yüzey için düşük ve yüksek çekici şiddetinde öz ısı grafiklerinin karşılaştırılması	64
Şekil 4.8	Çekici yüzey için, dönme yarıçapının farklı iki yüzey çekicilik şiddetinde sıcaklığa bağlı değişimi.....	67
Şekil 4.9	Çekici yüzey için, iki uç nokta arası uzaklığın farklı iki yüzey çekicilik şiddetinde sıcaklığa bağlı değişimi	68
Şekil 4.10	Düşük yüzey çekicilik şiddetinde ($\epsilon=0.01$).....	69
Şekil 4.11	Yüksek yüzey çekicilik şiddetinde ($\epsilon=1$)	69
Şekil 4.12	Polar karakterdeki yüzey ile yapılan simülasyonlardaki düşük ve yüksek yüzey çekiciliğinde öz ısılar	71
Şekil 4.13	Farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde dönme yarıçapının sıcaklığa bağlı olarak değişimi.....	72
Şekil 4.14	Farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde sıcaklığa bağlı olarak, iki uç nokta arası uzaklığın değişimi	73
Şekil 4.15	Farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde zincirin kütle merkezi ile yüzey arası uzaklığın sıcaklığa bağlı değişimi.....	75
Şekil 4.16	Düzenlenimlere göre iki çalışmada bulunan fazlar	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge2.1 Dizilimler	21
Çizelge4.1 Çekici yüzey için düşük ve yüksek yüzey çekicilik şiddetinde minimum enerji düzenleniminin dönme yarıçapı ve iki uç arası uzaklıklarının karşılaştırılması	65
Çizelge4.2 Çekici yüzey de tam adsorp olmuş ve kendine katlanmış zincir için minimum enerjiler	66
Çizelge4.3 Farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde minimum düzenlenimin enerjileri.....	70
Çizelge4.4 İtici yüzey için düşük ve yüksek yüzey çekicilik şiddetinde minimum enerji düzenleniminin dönme yarıçapı ve iki uç arası uzaklıklarının karşılaştırılması	72

1.GİRİŞ

Polimerlerin katı yüzeylere adsorpsiyonu ve geometrileri biyosensörler, bazı elektronik biyoaraçlar ve biyomedikal implant geliştirme olmak üzere birçok alanda önemli bir rol oynar. İşte bu yüzden polimer zincirlerinin, bir yüzey yakınında davranışları hem fizik hem biyoloji için ilgi çekici bir problemdir.

Teorik çalışmalardan yararlanılarak yapılan uygulamalar, kalp damarlarına yerleştirilen stendlerin yağla etkileşmemesi için ne tür özellikte olması gerektiğinin belirlenmesinden, özellikleri bilinen bir hastalık etkenini teşhis aşamasında vücuda gönderilen maddenin hastalık etkenine tutunarak hastalık etkeninin yerinin tam belirlenmesine, bazı nano boyuttaki uygulamalarda moleküllerin bir tutacak gibi kullanılması için ne gerektiğine kadar uzanır. Dolayısıyla molekülleri bir tutacak gibi kullanmak ya da istediğimiz anda istediğimiz işlevi yapabilecek duruma getirmek için öncelikle tam olarak bu yapıların nasıl etkiler altında nelerle etkileşip belirli başka yapılara dönüştüğünü ayrıntılı olarak bilmeliyiz.

İnsan vücudunda veya daha genel olarak herhangi bir canlıda proteinler, gerek savunma sisteminde olsun gerekse diğer hayati sistemlerde bazı kritik görevleri yerine getiren yapılara (örneğin enzimler gibi) dönüşürler. Proteinlerin hakkında bilgi edinmek için sadece dizilimlerini bilmek yeterli değildir. Proteinler katlanıp, asıl işlevlerini yerine getirebilecek hale gelirler. Bu durumda katlanma mekanizmasını ayrıntılı olarak anlamak hem tıp alanı açısından hem de biyolojik moleküllerin kullanılmak istendiği nano teknolojik uygulamalar için önemlidir. Tıp alanı ile ilgili bir örnek vermek gerekirse çağımızın çok önemli hastalıklarından biri olan Alzheimer' la ilgili bir görüş, proteinlerin katlanıp normalde oluşturması gerektiği yapıyı oluşturamaz hale gelmesi ve yanlış katlanmasının bir sonucu olabileceği yönündedir. Eğer katlanma mekanizması tam olarak anlaşılırsa, bu ve bunun gibi birçok durumun neden aksadığı da daha kolay bir biçimde anlaşılacak ve bunun sonucunda müdahale şansı doğacaktır.

Bunun yanında bazı devre yapımlarında anahtar veya direk bir devre elemanı olarak biyolojik yapıların kullanılması ile ilgili araştırmalar son dönemde bu konudaki gelişmelere paralel bir biçimde artmıştır. Bazı durumlarda, “normalde kullanılan devre elemanlarının görevlerini daha iyi bir şekilde yerine getirebilecek bir biyolojik yapı kullanılabilir mi?” sorusu şu dönemde “hangi yapılar, hangi işler için daha uygun hale getirilebilir?” e dönüşmüştür. Yine katlanma mekanizması daha iyi anlaşıldığında bu tip uygulamalar için büyük katkı sağlanmış olacaktır.

İşte bu nedenle proteinlerin katlanma mekanizmasını incelemek için yapılan birçok teorik araştırma vardır. Bunları şu şekilde iki ana gruba ayırabiliriz. Birinci gruptaki çalışmalar gerçek proteinler kullanılarak yapılan çalışmalar. İkinci gruptakiler ise model proteinler kullanılarak yapılan çalışmalardır. Bu arada neden deneysel çalışma yapılamaz veya neden tüm bu çalışmalar gerçek proteinler üzerinden yapılmaz? gibi sorular akla gelebilir. Bu nedenle proteinle ilgili kısa birkaç bilgi vermek yerinde olacaktır. Proteinler sıcaklığa karşı bir duyarlılık sergilerler. Bunun yanında proteinlerin katlanmaları proteinin çeşidine bağlı olarak mikro saniyelerden birkaç saniyeye kadar değişen bir aralıkta gerçekleşir. Dolayısıyla deney ortamında bu olayı gözlemlemek birçok protein çeşidi için oldukça zor, bir kısmı içinse neredeyse imkânsızdır. Bu nedenle bu konudaki çalışmaların birçoğu teorik tabandadır. “Neden yapılan çalışmaların hepsi gerçek proteinlerle yapılmaz?” sorusunun cevabı ise olayın karmaşıklığında yatar. Elimizdeki herhangi bir yapının bir çözeltiye veya bir başka ortama karşı ne gibi tepki verdiğini ayrıntılı gözlemleyebilmek, yapının küçüklüğü ve ortamın basitliği çerçevesinde mümkündür. Elimizde küçük yapıda bir protein zinciri varsa bunun belirli bir çözelti içerisindeki davranışı daha gerçekçi modeller kullanılarak hesaplanabilir. Fakat hesaplanan sadece o seçilmiş proteinin, seçilmiş bir çözeltiye veya yapıya karşı gösterdiği tepkidir. Olayın tümü anlaşılmak istenildiğinde ise işin içerisine korkunç büyüklükte protein zincirleri ve bunların etkileştiği daha karmaşık sistemler de girer ki, bu olaya katılan tüm kuvvetleri en ince ayrıntısına kadar hesaba katmayı neredeyse imkânsız kılar. Hesaplamalar bilgisayar ortamında yapıldığından, algoritma doğal olarak sistemin karmaşıklığıyla paralel şekilde daha da karmaşık hale gelmekte, dolayısıyla büyük bir sistemi tümüyle birebir simüle etmek hem makinelerin kapasitesi açısından hem de hesaplamanın yapılacağı algoritmanın geliştirilmesinin

zorluğundan dolayı pek de mümkün görülmemektedir. İşte bu büyük sistemleri incelemek için bazı modeller ve bunları uygulayacak algoritmalar geliştirilmiştir. Kaldı ki burada şunu da belirtmek gerekir, simülasyonlar sistemin büyüklüğüne ve durumuna bağlı olarak etkili modellerle bile 3 saatten günlere kadar değişen bir sürede yapılabilir.

Bu tezin kapsamında anlatılacak çalışma bu türden yapılar için kullanılan modelleri ve algoritmayı içerir.

Genel olarak bakıldığında, bir proteinin doğal yapısını onun aminoasit diziliminden tahmin etmek biyofizikteki en zorlu problemlerden biridir. Problemin zorluğu iki taraftan gelir. Bunlardan biri potansiyel enerji fonksiyonunun hesaplanmasıdır. Çünkü etkili bir enerji fonksiyonu genel olarak proteinin doğal yapısıyla doğal olmayan yapıları arasında ayırım yapılmasını sağlar. Aslında söylemek istediğimiz şey, proteinin katlanma mekanizmasında en etkili kuvvetlerin hesaba katıldığı bir potansiyel hesaplanma sisteminin bize daha net veriler sağlayacağıdır. Bir diğeri ise sistemin potansiyel enerji yüzeylerinin, yüksek enerji bariyerleri ile ayrılmış çoklu bölgesel minimumlarla karakterize edilmesidir. Bu birçok durumda farklı algoritmalarla veya modellerle üstesinden gelinmeye çalışılan bir gerçektir. İlerdeki bölümlerde de belirtileceği gibi proteinin potansiyel enerji yüzeyi birçok bölgesel minimumdan oluşur. Bizim katlanma mekanizmasını inceleyebilmek için ihtiyacımız olan veri ise asıl minimumudur. İşte tüm bu bölgesel minimumların arasından asıl minimumu doğru olarak bulup çıkarma işi oldukça zordur. Uzun bir süre, çok iyi bilinen Monte Carlo ve Moleküler Dinamik gibi bazı yöntemler bu çalışma için tek başlarına bu nedenle yetersiz kalmışlardır. Ancak daha sonra geliştirilen çözümlerle daha doğru sonuçlar elde etmek mümkün olmuştur. Bu çözümlerden birisi yine bu tez kapsamında bu çalışmada kullanılan Multikanonik Monte Carlo yöntemidir.

Yine protein katlanmasını bu iki tarafını açıklamak ve basitleştirmek amacıyla son yıllarda teorikçiler, geniş bir aile olan hidrofobik- polar (HP) örgü (Dill 1985, Lan ve Dill 1989, Camacho ve Thirumalai 1993, Shakhnovich 1994, Dill vd. 1995) ve örgü dışı (Honeycutt ve Thirumalai 1992, Fukugita vd. 1993) model de dâhil olmak üzere

basitleştirilmiş fakat buna rağmen oldukça önemli birçok model hazırlayıp bunları denediler. Bu modeller başta katlanma problemi üzerinde kullanılırken, katlanma ile ilgili bazı ipuçları ortaya çıktıktan sonra polimer zincirlerinin bir yüzeye birlikte bulunduğu sistemlere de uygulanmaya başlandı.

Literatürde bu konunun ilgi kazanması uygulama alanının geniş olmasından kaynaklanır. Bir örnek olarak, hastalık etkenini tanıyan ve ona yapışan, bu sayede ilacı başka bölgelere yaymadan direk hedefe etkili bir şekilde götüren taşıyıcı olarak başta bahsedilen tıpta bir uygulama alanı mevcuttur. Bunun gibi birçok alanda ilgi çekici ve etkili örnekler vermek mümkündür.

Bu tez kapsamında da model bir polimer zincirinin bir yüzeye adsorpsiyonu (yapışması/tutunma) araştırılmıştır. Burada şunu belirtmekte fayda vardır ki adsorpsiyon en genel anlamda katı bir yüzeye tutunma (yapışma) anlamına gelirken, absorpsiyon bir maddeye nüfuz etme anlamına gelir. Bu iki terimin karıştırılmaması için burada ikisinin arasında kesin bir ayrım olduğu belirtilmiştir.

Adsorpsiyon ekzotermik bir olaydır ve başlangıçta hızlı bir şekilde gelişir ve yüzey-zincir sistemi dengeye yaklaştıkça yavaşlar. Adsorpsiyon geriye çevrilebilir bir süreçtir. Temelde bir zincir ve bir yüzeyin bulunduğu bir sistemde zincir ve yüzey bir sistem olarak minimum enerji düzeyine gelmek isteyeceklerdir. İşte sistemin bu enerjisini minimuma indirme isteği zincir ve yüzey arasında bağlanmalara yani zincirin yüzeye adsorpsiyonuna neden olacaktır. Adsorpsiyon, yüzey ile zincir arasındaki etkileşimin şiddetine ve zincir ya da yüzey uzunluğuna göre değişim gösterebilir. Bu noktada literatürün uygulama açısından üzerinde durduğu iki önemli durum vardır. Bunlardan birincisi hangi zincirin, ne tarz bir yüzeye, nasıl yapıştığı veya yapışmadığı ile ilgili bir genelleme yapabilmek. Bu sorunun cevabını arayan çalışmalarda gerek zincir gerekse yüzey değiştirilebilir. Farklı özellikte yüzey ve zincir seçerek adsorbsiyonun nasıl gerçekleştiği daha net anlaşılabilir. Literatürde diğer bir çalışma alanı zincirin veya yüzeyin (genellikle yüzeyin) birbirini tanıyan biçimde geliştirilmesidir. Bizim araştırmamızda, seçilen zincirin farklı yüzeylerle nasıl etkileştiği ve adsorpsiyon geçişleri araştırılmıştır.

Çalışma teorik bir modelleme çalışmasıdır ve yukarıda bahsedilen sistemlerin genel olarak modellenmesine dayalı yapılan araştırmalardandır.

Bu bölümde genel olarak bilgi verildikten sonra ardından gelen kuramsal temeller kısmında daha önceden bu konuyla ve tezin kapsamıyla ilgili yapılmış çalışmalar ve kullanılan modelden bahsedilecek, materyal ve yöntemde kullanılan yöntemin ayrıntıları anlatılacaktır. Bulgular kısmında çalışma kapsamında elde edilmiş veriler sunulup tartışma ve yorumda ise bu veriler yorumlanacaktır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Giriş

Polimer bir zincirin katlanma mekanizmasının araştırılması kullanım alanlarının yoğunluğu nedeniyle uzun bir süredir ilgi konusu olmuştur. Polimerlerin herhangi bir yüzeye etkileşim ile ilgi çalışmalar, belirli dizilimdeki zincirlerin yüzeye nasıl etkileştiğinin ve bu etkileşimler sonunda hangi minimum enerjilerde ve hangi düzenlenişlerde olduklarını da araştırırlar. Belirli dizilimdeki bu zincirlerin heteropolymer yüzeylerle etkileşimlerinin bilinmesi biyomedikal implant geliştirmede önemli bir yer tutar.

2.2 Model

Bu kısımda tez çalışmasında kullanılan model ve ayrıntıları verilecektir. Fakat bundan önce iri taneli modeli genel olarak açıklamak daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

İri taneli modelin (mikroskopik serbestlik derecesini azaltarak, göreceli uzaklık skalasını artırmak) polimer biliminde çok başarılı olduğu kanıtlanmıştır ve basitliği sayesinde literatürde oldukça sık kullanılmıştır.

Örgü model çalışmalarının önemli bakış açısı, göreceli uzun dizilimlerin en düşük enerjili düzenlenimlerini tanımlamak ve katlanma termodinamiğini karakterize etmektir. Proteinler için seçicilik daha önemli olmasına rağmen, (yük, polarizasyon gibi detaylar ve aminoasit yan zincirlerinin farklılığı katlanmadaki güçlü bir etkiye sahiptir) katlanmayı etkileyen düzenlenimsel geçişlerin anlaşılmasında asıl önemli olan masoskopik yaklaşımlardır. “Neden doğada birkaç dizilim gerçekleşiyor” gibi oldukça önemli soruların analizi için sistematik analizler içinde tek mümkün yaklaşımdır. Neden proteinler küçük belirli yapıları tercih ederler? Burada kastedilen, proteinin neden aynı üç boyutlu yapıya katlanmayı tercih ettiği sorusudur. İşte tüm bu sorular hala geniş ve ayrıntılı bir biçimde cevaplanamamıştır. Bu tip sorulara cevap bulabilmek, daha ötesinde adsorp olma olayının aşamalarını net olarak kavrayıp bunu farklı

alanlarda uygulamaya dökebilmek için araştırmacılar çalışmalarında birçok farklı model geliştirip denemişlerdir.

Fakat bunlardan AB  rg  model uzun zamandır bu tarz çalışmalarda sıkl a kullanılmıştır. Model iki boyutta tam sıralamadan (Irbach ve Sandelin 1998, Irbach ve Troein 2002), üç boyutta kübik örgüye (Tang 2000, Cejtin, vd. 2002, Schiemann, vd. 2005, Schiemann vd. 2005), hidrofobik çekirdek inşa yöntemlerinden (Yue ve Dill 1993, Beutler ve Dill 1996), genetik algoritmalara (Unger ve Moult 1993, Krasnogor vd. 1999, Cui vd. 2002, Lesh vd. 2003, Jiang vd. 2003), farklı tipteki hareket grupları olan Monte Carlo simülasyonlarından (Seno vd. 1996, Ramakrishnan vd. 1997, Irbach vd. 1998, Lee ve Wang 2001), genelleştirilmiş küme yaklaşımlarına (Chikenji vd. 1999) kadar geniş bir alanda çok farklı tabandaki algoritmalarda kullanılmıştır. Bu algoritmaların bazılarında (Frauenkron vd. 1998, , Najmanovich vd. 1998, Bachmann ve Janke 2003, Bachmann ve Janke 2004) hetero-polimerlerin termodinamiksel nicelikleri de çalışılmıştır. Modelin tercih nedeni etkili oluşunun yanında nispeten kolay olmasıdır. Aslında AB  rg  model HP modelle aynıdır. Fakat HP modelin standart şeklinde (Dill 1985, Lau ve Dill 1989) sadece hidrofobik monomerler arasındaki kısa mesafe çekici etki hesaba katılırken diğer çeşitlerinde daha zayıf bir etkileşme olan hidrofobik-polar monomerler arası etkileşmelerde hesaba katılmıştır (Tang 2000). AB modelde, A proteindeki hidrofobik, B polar bölgeleri sembolize eder. Modeldeki düzenlenimler Van der Waals etkileşimi ve bağlanma enerjisi ile kurulmuş polimer zinciri tarafından modellenmişlerdir. Bu model farklı gelişmiş dizilimleri, onların katlanma karakteristikleriyle birlikte analiz etmeye izin verir.

Dizilime bağlı olarak, katlanma işlemi oldukça kolay (single exponential), serbest enerji bariyerlerinin yüksekliğine bağlı olarak (two-state folding) zor ya da farklı enerji bariyerleri bulunduran sabit olmayan bir sistem için (kristal veya cam fazında) oldukça zor olabilir. Fonksiyonel proteinlerden bilinen bu karakteristikler AB modelinde yeniden bulunabilir.

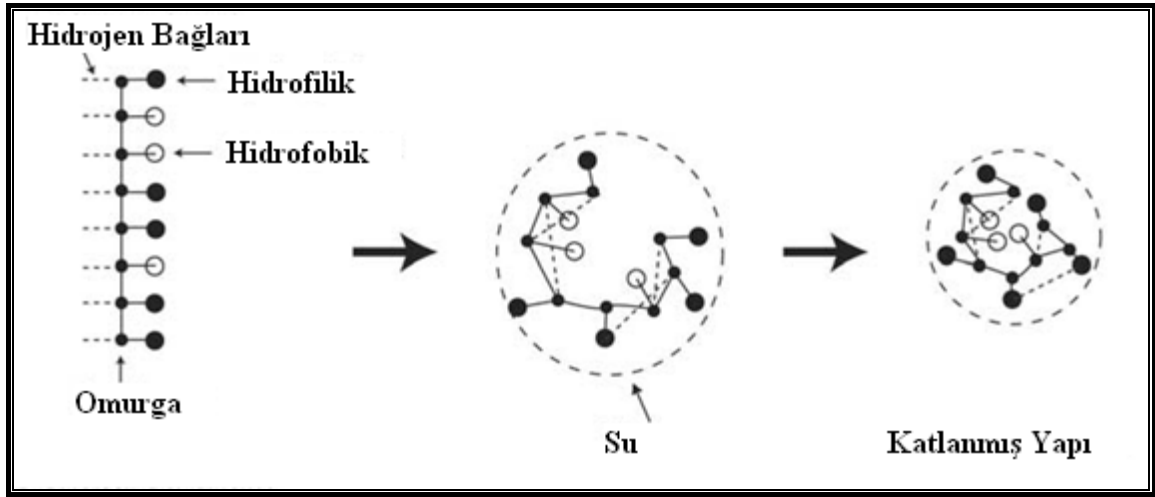
Bazı iri taneli modeller protein katlanması genel problemine daha geniş bir bakış açısı sağlarken, kesinlik veya özel tahminler söz konusu olduğunda uygulanabilirlik açısından sınırlıdır. Model farklı alanlarda örneğin, manyetik sistemlerde ferromanyetikler için olan Ising Modeli ve spin camları için olan Edward- Anderson Ising Modellerinin bu tarz çalışmalardaki karşılığıdır. Şuna da dikkat edilmelidir ki önemli basitliğinden dolayı iri taneli modeller yeni geliştirilen algoritmalar için mükemmel test alanıdır.

2.2.1 Neden İri Taneli Model

Biyolojik organizmalardaki fonksiyonel proteinler, farklı işlevleri (taşıma gibi) yerine getirmesini sağlayan eşsiz üç boyutlu yapıları ile karakterize edilirler. Birçok durumda bu fonksiyonel proteinlerin serbest enerji yüzeyleri, derin bir asıl minimum ve birçok yerel minimum içeren engebeli bir yüzey olarak gösterilirler. Kendiliğinden katlanarak doğal düzenlenimine ulaşan kovalent bağlı aminoasitlerin rastgele sarmal düzenlenimini anlamak işte bu engebeli yüzey nedeniyle zordur. Dahası herhangi bir katlanmamış durumdan son katlı olan duruma ulaşmak için izleyeceği katlanma yollarının az sayıda olması beklenir (Janke 2008).

Protein katlanması farklı uzunluk skalalarında katı bir hiyerarşi takip eder. Proteinin geometrik yapısından bağımsız olarak kovalent peptid bağıyla düzgün bağlandıkları için, temel yapının tipik uzunluk skalası tek bir aminoasittir. Bundan sonraki yapı sarmal ve β tabakalı gibi ikincil yapılardır (Dinner vd. 2000). Bu yapıların oluşumunun asıl nedeni farklı aminoasit segmentlerini tipik olarak içeren hidrojen omurgası bağıdır. Böylece ikincil yapıların skalası, onlu aminoasit dizisi olan tipik segment boyutları tarafından belirlenir. Sonuç olarak ikincil yapısal düzenlenim protein bağlanması ilk adımındır. Daha sonrada üçüncül yapılar gelir. Aslında bu durum protein yapısını özel kılar. Kompleks bir alanın (örneğin yüzlerce aminoasidin bulunduğu) katlanması sürücü kuvvet, yan aminoasit zincirleri arasındaki ortak temel etkileşimdir. Bu kuvvet, proteinin bulunduğu sıvı çözeltinin çözünürlük özelliğinden güçlü bir şekilde etkilenir. Kabaca aminoasit yan zincirleri polar hidrofobik ve nötr olarak sınıflandırılabilir. Hidrofobik asitler suyla etkileşimden kaçınır ve bu da zincirdeki hidrofobik kısımların

arasında etkili bir çekime neden olurken polar kısımlar su ile etkileşir. Sonuç olarak bu çekici kuvvet, çok sıkı hidrofobik bir çekirdek yapının oluşmasına neden olur. Başka bir deyişle olay şu şekilde gerçekleşir. Sıvı halindeki su içerisinde su molekülleri hidrojen bağları ile düzenlenirler. Ortama giren hidrofobik bir molekül suyun düzenini bozar. Düzeni yeniden sağlamak (entropiyi azaltmak) için su molekülleri yeniden düzenlenirler. İşte bu yeniden düzenlenim sırasında hidrofobik molekülün toplam yüzeyinin azaltılması sistemin entropi kaybını azaltır. Hidrofobik molekülün su molekülleri tarafından sıkıştırılıp hacminin azaltılması bir hidrofobik etkileşimdir ve Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Hidrofobik-polar etkiyle büzülen bir zincir.

Çok büyük yapıdaki proteinler için ise katlanma işlemindeki son aşama dördüncül yapıdaki çeşitli alanların bir araya gelmesidir.

Böylece protein katlanmasındaki en karmaşık işlem hidrofobik çekirdek yapının üçüncül düzenlenimidir.

Polarizasyon ve kısmi yükler gibi atomik detayların katlanma işlemini ve doğal katlanmayı fark edilebilir şekilde etkilemesine rağmen, katlanma karakteristiğinin belirli açılarını anlamak mümkün olabilir. Bu da ancak bazı etkili parametrelere dayanan iri taneli model ile mümkündür.

2.2.2 AB Model

AB model, hidroforbik ve polar monomerler arasındaki etkileşim için kullanılan bir modeldir. Başta belirtmek gerekir ki modelde A hidroforbik monomerleri B ise polar monomerleri temsil eder. Modelde hidroforbik ve polar yapılardan oluşan zincirlerin optimal düzenlenimi araştırılır. Modelde kullanılan zincirlerin dizilimleri Fibonacci serisinden rekürsif olarak şu şekilde elde edilir (Kim vd. 2005, Liu ve Huang 2006).

$\Lambda_0 = A, \quad \Lambda_1 = B$, olmak üzere,

$$\Lambda_i = \Lambda_{i-2} * \Lambda_{i-1} \quad (2.1)$$

Bir örnek olarak 13 monomerli bir dizi elde edildiğinde şu dizilimde olacaktır.

$$S_{13} = ABBABBABABBAB$$

Bunun gibi bu şekilde oluşturulmuş bu dizilimlerdeki zincirlerin optimal düzenlenimi, taban durum enerjisi AB model ile farklı algoritmalarda hesaplanmıştır (Hsu vd. 2003, Liang 2004, Bachmann vd. 2005, Kim vd. 2005)

Örgü dışında AB model 2 çeşittir ve bu modellerde kullanılan enerji fonksiyonları şu şekilde yazılır.

Model I

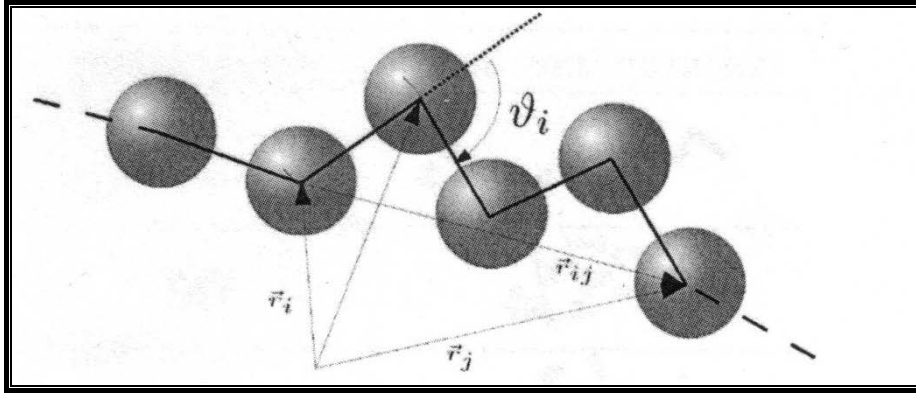
$$E_1 = \sum_{i=2}^{N-2} \frac{1}{4} (1 - \cos \theta_{i,i+1}) + 4 \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j=i+2}^N [r_{ij}^{-12} - C_2(\sigma_i, \sigma_j) r_{ij}^{-6}] \quad (2.2)$$

şeklinde verilir (Hsu vd. 2003, Bachmann vd. 2005, Schnabel vd. 2007). $\theta_{i,i+1}$ terimi, i'inci ve i+1'inci monomerin arasındaki bağın açısını ifade eder. Denklemin ilk kısmındaki toplam, N monomerli bir zincirde $\theta_{i,i+1}$, $0 < \theta_{i,i+1} < \pi$ olmak üzere bağlanma enerjisidir. Bu enerji zinciri bağlı tutmak için kullanılır. Bağlı monomerler arası potansiyeli ifade eder. Denklemin ikinci kısmı ise bağlı olmayan monomerler arasındaki etkileşme terimidir ve Lennard- Jones potansiyeli ile tanımlanır. Buradaki r_{ij} i ve j

monomeri arasındaki uzaklıktır ve i ile j birbiriyle komşu olmayan iki monomeri ifade eder. Şekil 2.2’de şematize edilmiştir. Lennard- Jones potansiyeli bu uzaklığa bağlıdır. Bunun yanında Lennard- Jones potansiyeli, zinciri oluşturan monomerlerin özelliklerine de (hidrofobik/polar olmasına) bağlıdır. Bu bağımlılık C_2 parametresiyle ifade edilir ve;

$$C_2(\sigma_i, \sigma_j) = \begin{cases} +1 & \text{AA için (çekici)} \\ +1/2 & \text{BB için (çekici)} \\ -1/2 & \text{AB için (itici)} \end{cases} \quad (2.3)$$

şeklinde verilir. Literatürde Lennard- Jones potansiyelinin derinliği olarak da adlandırılır. Böylece birbiriyle bağlı olmayan iki hidrofobik (A) monomer arasındaki Lennard-Jones potansiyeli şiddetli bir şekilde çekici nitelikte olacaktır. Aynı zincirde birbiriyle bağlı olmayan iki polar (B) monomer arasındaki potansiyel hidrofobik monomer arasında olan potansiyeldekinden daha az bir şiddette fakat yine çekici nitelikte olacaktır. Zincirdeki hidrofobik ve polar özellikteki iki monomer arasındaki Lennard- Jones potansiyeli ise itici nitelikte olacaktır.



Şekil 2.2 Zincirin şematik gösterimi

Model II

$$E_2 = \sum_{i=1}^{N-2} \cos \theta_{i,i+1} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N-3} \cos \theta_{i,i+2} + 4 \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j=i+2}^N C_3(\sigma_i, \sigma_j) (r_{ij}^{-6} - r_{ij}^{-12}) \quad (2.4)$$

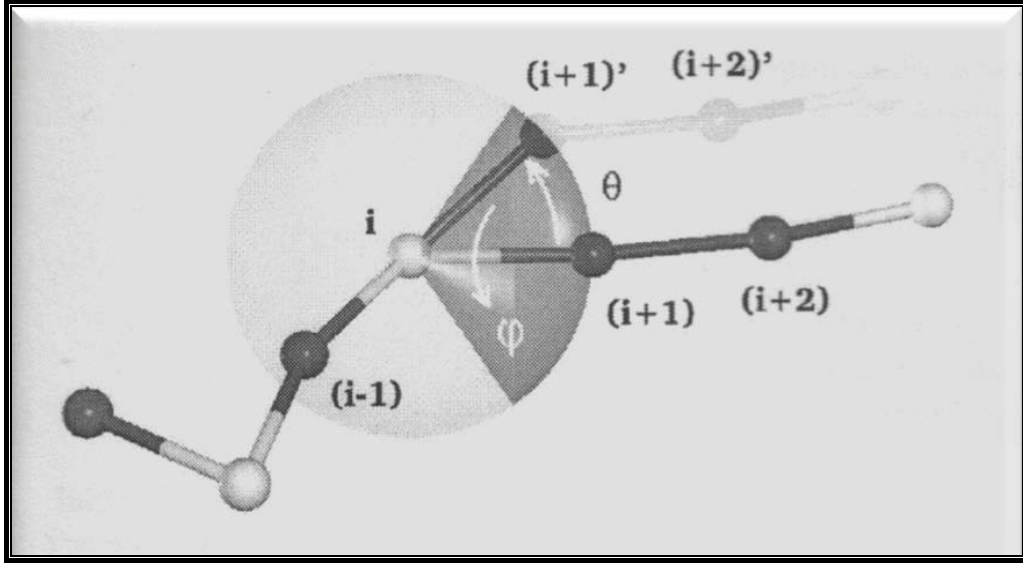
şeklinde enerji ifadesi ile karakterize edilir (Irback vd. 1997, Bachmann vd. 2005, Arkın 2009). Denklemdaki ilk toplam, AB tip model 1'deki gibi bağlanma enerjisini ifade eder. İkinci toplam dönme açısının da hesaba katılmasıyla elde edilen potansiyeldir. Denklemdaki son kısım ise zincirde bağlı olmayan monomerler arasında olan etkileşimi tanımlayan terimidir ve Lennard- Jones potansiyeli ile tanımlanır. Lennard-Jones potansiyelinin derinliği diye bilinen C_3 parametresi;

$$C_3(\sigma_i, \sigma_j) = \begin{cases} +1 & \text{AA için (çekici)} \\ +1/2 & \text{BB için (çekici)} \\ +1/2 & \text{AB için (çekici)} \end{cases} \quad (2.5)$$

şeklinde tanımlanır. Dikkat edilecek olursa AB tip model 1'den önemli bir fark, bu modelde hidrofobik-polar monomerler arasındaki çekim her durumda çekici bir niteliktedir. Değişen sadece çekici niteliğin şiddetidir. Potansiyel iki hidrofobik monomer arasında diğerlerine göre kuvvetli bir çekici nitelikteyken, iki polar monomer veya bir polar bir hidrofobik monomer arasında zayıf bir çekici nitelikte olacaktır.

2.3 Güncelleme Şeması

Zincirin konumunu rastgele değiştirilmesini sağlamak için kullanılan simülasyonda istenilen herhangi bir değer verilerek değiştirilemez. Kısaca değinmek gerekirse bu ϕ ve θ ları yerinden oynattığımız atomun bir koni çizmesine izin verecek kadar değiştirilir (Şekil 2.3). Atomlar yerlerinde sabit değillerdir fakat simülasyonun vereceği rastgele değer aralarındaki bağları koparacak kadar çok olamaz, koni kısıtlaması buradan gelmektedir (Bachmann vd. 2005).



Şekil 2.3 ϕ için güncelleme şeması

Simülasyon yapılırken dikkat edilmesi gereken ve bu çalışmada da kullanılan bir başka önemli durum ise “hard core repulsion” olarak bilinen parametredir (Cerde ve Sintese 2005). Bu parametre atomların birbirlerine ancak sınırlı bir mesafe kadar yaklaşabileceğini, bundan daha fazla yaklaşamayacağını anlatır.

$$U = \sum_{i,j=1}^N V(r_{ij}) \quad (2.6)$$

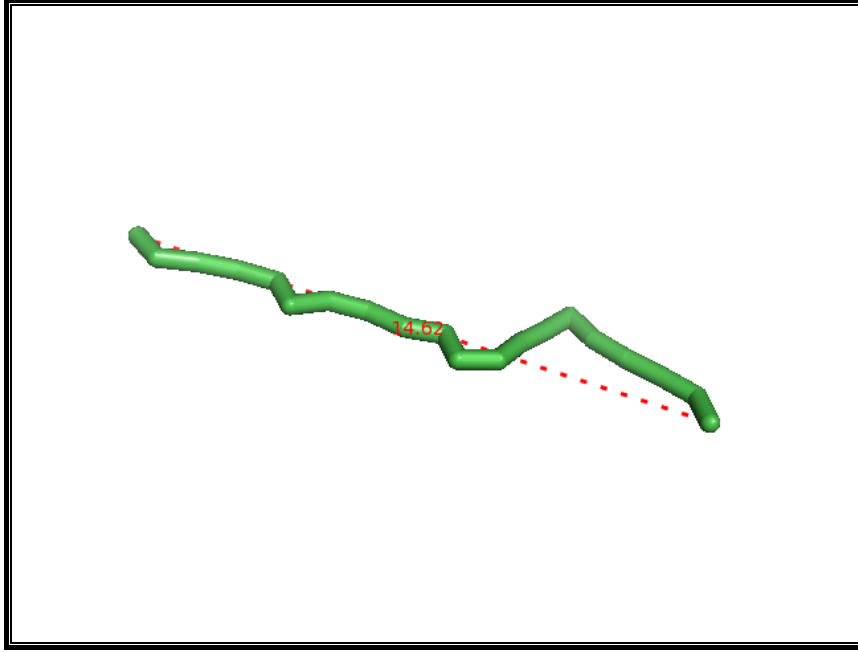
Burada $V(r_{ij})$;

$$V(r_{ij}) = \begin{cases} 0, & |r_i - r_j| > \sigma \\ \infty, & |r_i - r_j| < \sigma \end{cases} \quad (2.7)$$

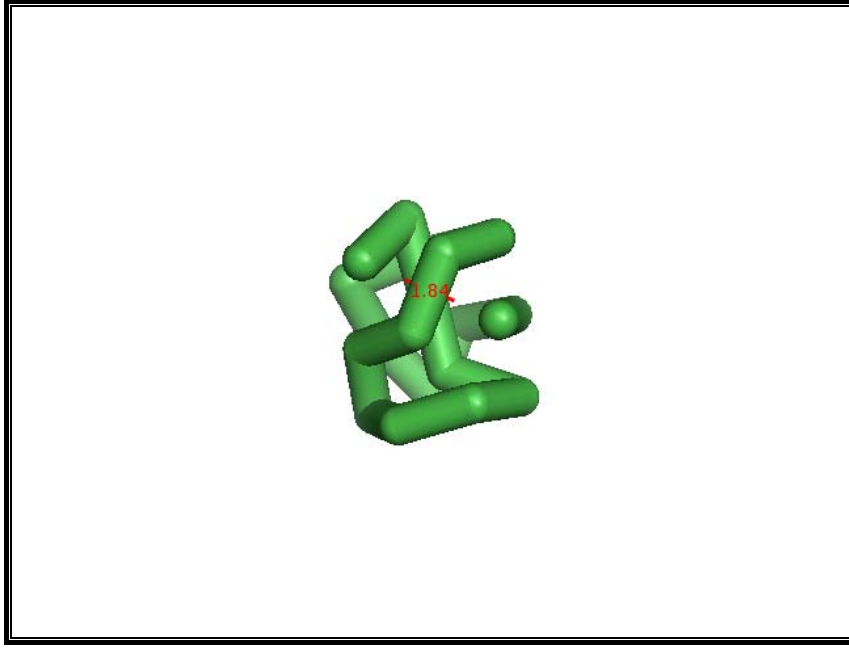
r_i ve r_j ise konum vektörleridir.

2.4 Simülasyon ile Hesaplanabilecek Yapısal Parametreler

Simülasyonda hesaplanan konfigürasyonlarla iki uç nokta arası uzaklık (end to end distance) hesaplanabilir (Moddel vd. 2009). Bu parametre zincirin etkileşim sonunda ne kadar sıkı bir yapıda olduğu hakkında bilgi verir. Eğer zincir katlanıp ilk halinden daha sıkı bir yapıya dönuştüyse iki uç nokta arası uzaklığı da azalacaktır (Şekil 2.4-2.5).



Şekil 2.4 Zincirin ilk hali (iki uç nokta arası uzaklık 14.62)

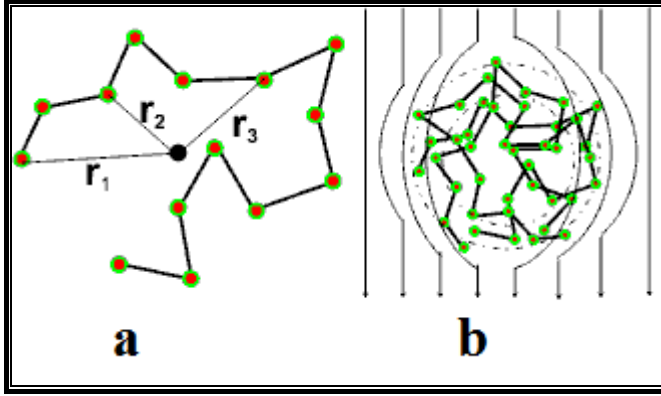


Şekil 2.5 Zincirin etkileşimden sonraki hali (iki uç nokta arası uzaklık 1.84)

Simülasyondan elde edilen verilerle dönme yarıçapı (radius of gyration) hesaplanabilir (Cerde ve Sintes 2005, Moddel vd. 2009). Bu parametre zincirde bulunan moleküllerin her birinin zincirin kütle merkezine olan uzaklığını ifade eder ve şu formülle hesaplanır;

$$R_{gy} = \frac{1}{n} \sqrt{\left(\frac{1}{2} \sum_{ij} r_{ij}^2\right)} \quad (2.8)$$

R_{gy} 'nin küçük çıkması bize molekülün sıkı bir yapı içerisinde olduğunu gösterir (Şekil 2.6).

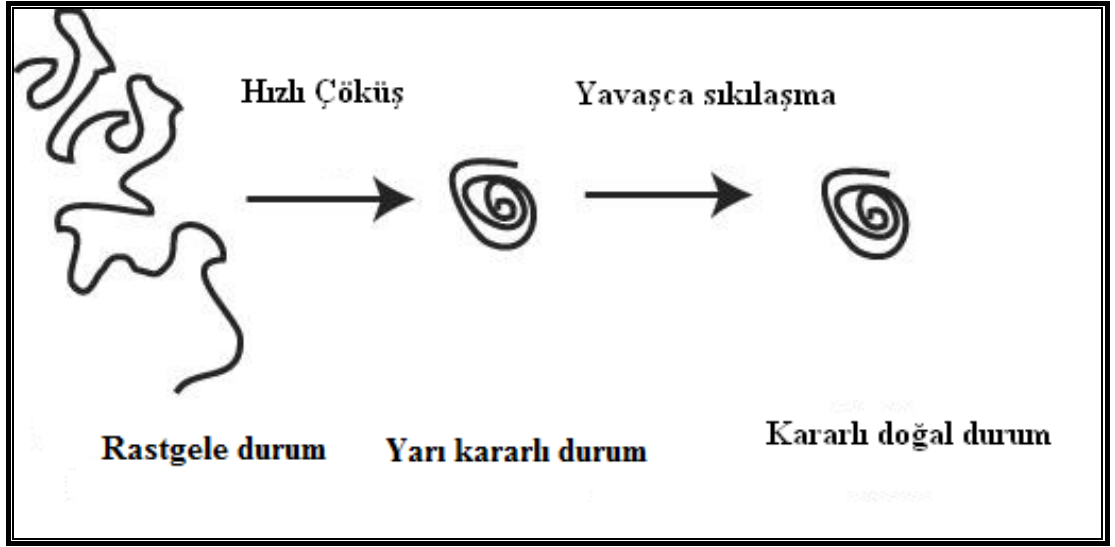


Şekil 2.6 R_{gy} için şematik gösterim.

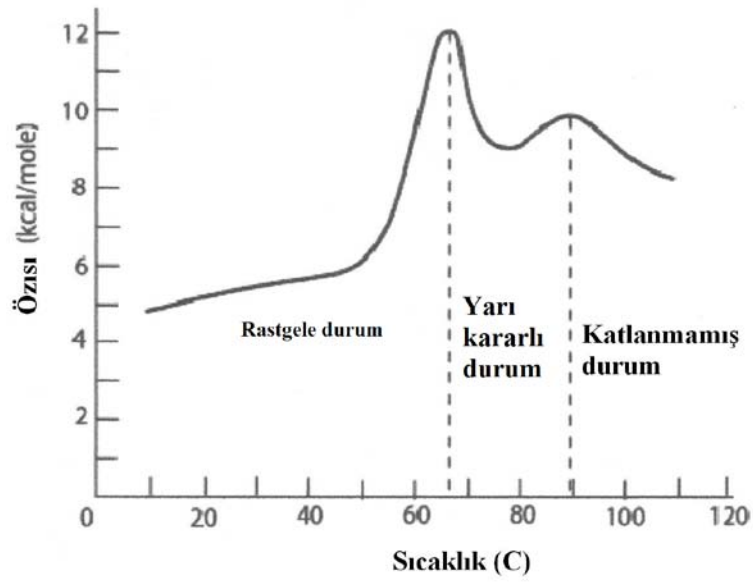
a. R_{gy} 'nin hesaplamasında kullanılan r 'ler, b. R_{gy} 'nin küçük olduğu durumdaki sıkı yapı

Bu yapısal parametrelerin dışında, simülasyonların sonucunda farklı sıcaklıkta enerji değerleri elde edilir ve bu değerlerden termodinamik bir nicelik olan öz ısılar hesaplanabilir.

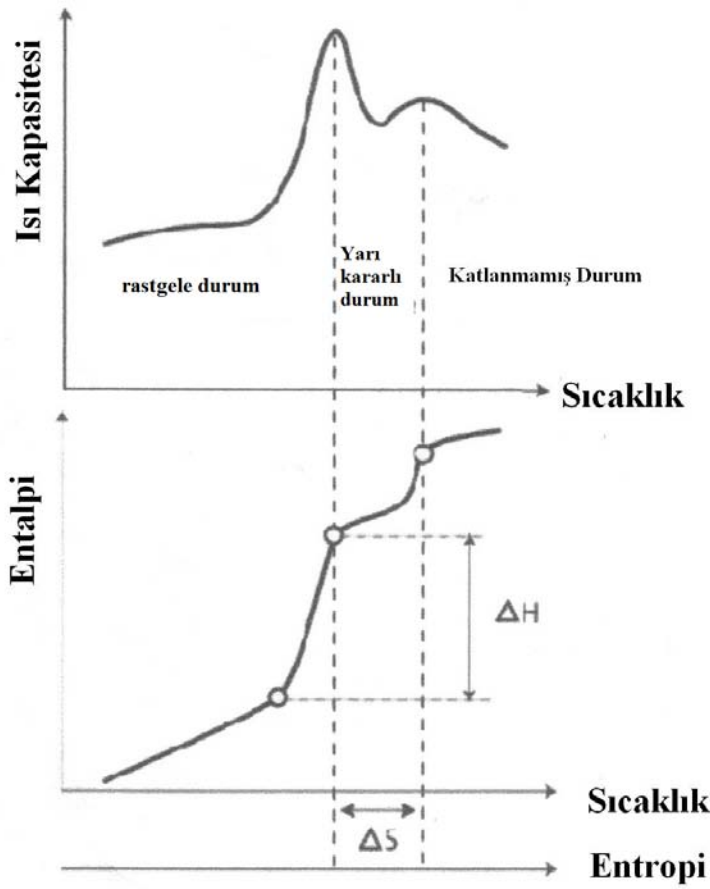
Öz ısı grafiklerine neden bakıldığı ve nasıl yorumlanması gerektiği ile ilgili kısa bir açıklama yapmak gerekir. Proteinler etkileşecekleri yüzeyle etkileşime girmelerinin temel nedeni entropiyi azaltmak, enerjisini minimuma indirmektir. Dolayısıyla etkileşmenin olduğu bölgelerde toplam enerji ve entropi ilk duruma göre azalacaktır. Bu bahsedilen durum sadece yüzey zincir etkileşmesinde değil, zincirin tek başına katlandığı durumda da geçerlidir. Şekil 2.7-2.8 ve 2.9'a bakılarak durum daha net bir şekilde anlaşılabilir (Huang 2005).



Şekil 2.7 Proteinin katlanırken izlediği yol



Şekil 2.8 Bir öz ısı grafiğinin fazlar açısından ne ifade ettiği



Şekil 2.9 Öz ısı grafiğine entropi ve entalpi çerçevesinden bakış

Şekil 2.8’de görüldüğü gibi öz ısı grafiklerinde faz geçişleri civarında pikler gözlemlenmektedir. Sıcaklığın düşük olduğu bölgeler kararlı durumun gözlenebildiği bölgelerdir. Şekil 2.9’da ise sıcaklık azaldıkça entropinin (düzensizliğin) ve ona bağlı olarak da entalpinin azaldığı gözlemlenir. Bu gayet doğal ve beklenen bir olgudur. Sıcaklık yüksekken zincirin monomerleri fazlaca titreşecek ve rastgele hareketlere daha meyilli olacaktır. Fakat sıcaklık azaldıkça sistem dengeye gelmeye çalışacak ve daha az titreşip belki de tamamen kendi üzerine katlanmış bir yapıya dönüşecektir. Şekil 2.9’a 2.8 ile birlikte bakılacak olursa kararlı duruma gidildikçe entropinin ve sıcaklığın azaldığı rahatlıkla görülebilir.

Bunların yanında direk olarak simülasyon sonunda elde edilen en düşük enerjili düzenlenimin verilerini kullanarak çizim programlarıyla molekülün son hali çizdirilerek incelenebilir. Bu veriler bulgular kısmında verileceğinden burada ayrıntılı olarak

üzerinde durulmamıştır. İşte bütün bu hesaplanabilecek veriler bize zincirin yüzeyle ne kadar nasıl etkileştiği hakkında ipuçları verir.

Faz geçişlerinin nitel analizi için, basitleştirilmiş efektif modellerin istatistiksel çalışmalarını gerçekleştirmek genelde yeterlidir. Fakat gerçekçi sistemlerin doğal karmaşıklığında, ortak davranışların indirgenemez seviyesi sistemi başarısızlığa uğratar.

2.5 Kaynak Özetleri

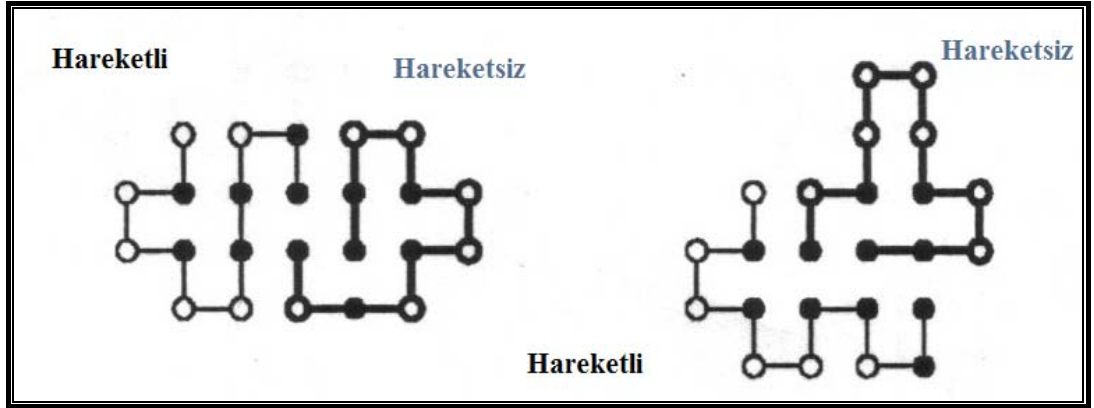
Konu üzerine yapılan birçok farklı çalışma olmasına karşın burada bahsedilecek olanlar sadece yapılan tez çalışmasına kaynak niteliği taşıyanlar olacaktır. Dahası şunu da belirtmek gerekir ki bu araştırmalar ayrıntılı bir şekilde tümüyle değil, sadece tez çalışmasına asıl katkı sağladığı noktalar alınarak kısaca anlatılmıştır.

Bu bağlamda bahsedebileceğimiz ilk çalışmada bir polimer zincirin tek bir hedef nokta ile etkileşmesi modellenmiştir (Gupta ve Irback 2004). Çalışma temelde 2 kısımdan oluşur. İlk kısımda zincirde bağlanmanın nasıl meydana geldiği ile ilgili genel bir fikir elde edebilmek için, zincirin monomer sayısı $N=14$ 'ü geçmeyecek şekilde olan HP zincirleriyle çalışılmıştır. Daha sonraki kısımda daha detaylı bilgi edinebilmek için $N=25$ monomerli bir zincir ile simülasyon yapılmıştır. Bu nedenle çalışmada Lau ve Dill' in minimal iki boyutlu hidrofobik-polar örgü modelini kullanmışlar (Lau ve Dill 1989). Kullandıkları HP modelde protein zinciri, hidrofobik veya polar boncukları olan kare örgü üzerindeki bir ip olarak düşünülebilir. Burada boncuklar aslında hidrofobik veya polar özellikteki monomerleri, ip ise bunların arasındaki bağları ifade eder. Modelde zincir boyunca yan yana olan monomerler birbirleriyle birim uzunlukla bağlıdır. Burada kastedilen şey monomerler arası bağların uzunluğunun birim bir uzunluğa sabitlendiğidir. Modelde iki monomerin aynı örgü kısmını doldurması yasaklanmıştır. Örgü üzerinde birbirine komşu olan fakat zincir boyunca yan yana olmayan iki monomer kontak yapmış olarak adlandırılır. Bir konfigürasyonun enerjisi yaptığı hidrofobik-hidrofobik (HH) kontağının sayısı ile hesaplanır. Aynı zamanda sistemin termodinamiğini çalışmak için Monte Carlo yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada hareketli zincir 4 tip harekete izinlidir. Bunlar,

- Bölgesel 1 veya 2 monomer hareketi
- Bölgesel olmayan eksenel hareket
- Tek adımlı çevirme hareketi (sola, sağa, yukarı veya aşağı)

hareketleridir. Bahsedilen tüm bu hareketler Metropolis kabul/ret testinden geçer.

Çalışmada tek bir zincirin birkaç belirlenmiş hedef yapıyla etkileşimi araştırılmıştır. İki çeşit hedef düşünülmüştür. İlk hedef hareketsiz bir HP zinciri olarak ayarlanmış ve zincir içi etkileşimler zincirler arası etkileşimlerle aynı alınmıştır. Hedef zincirle hareketli zincir arasındaki her HH kontağı için enerji ϵ olarak atanmıştır. Şekil 2.10'da koyu renkte çizilmiş hedef zincir ve daha açık renkte çizilmiş hareketli zincirin etkileşmesi gösterilmiştir. Zincir 12 monomerli ve dizilimi HHPHHPHPPHP şeklinde dir.



Şekil 2.10 Açık renkli çizilmiş zincir hareketli, koyu renkle çizilmiş zincir ise hareketsiz (hedef) zincir.

İçerisi dolu daireler hidrofobik, boş olanlar polar özelliği şematize etmektedir.

Şekilde görüldüğü gibi hedef olarak atanmış hareketsiz zincirin iki farklı pozisyonuna göre zincirin bağlanma şekli de değişmiştir. Bu da zincirin bağlanışının hedefe bağlı olarak değiştiğinin bir göstergesidir.

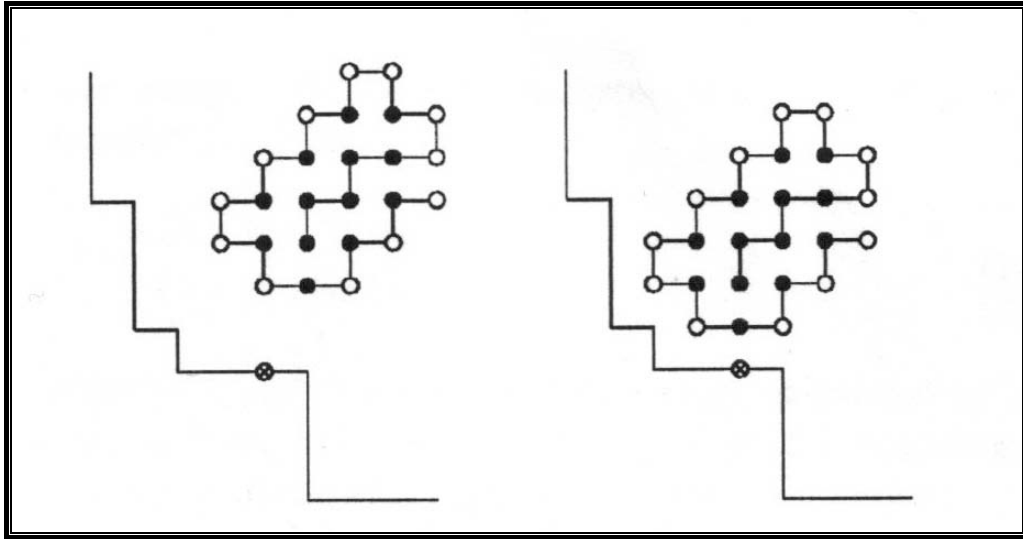
Çalışmanın ikinci kısmında hedef, tek ve özel bir bağlanma noktasına ayarlanmıştır. Bu durumda hareketli zincirin hedefin bağlanma kısmıyla etkileşen sadece bir monomeri vardır. Bu ikisi arasında olan kontaklar $\epsilon_b = 3\epsilon$ olarak verilmiştir. Bu tür çalışmalarda

alınan protein zincirleri yapısız olduğundan, farklı hedeflere bağlanabilirler. Şekil 2.10'da gösterilen (ilk şekil) 12 monomerli zincir bu duruma bir örnek teşkil eder. Çalışmanın bu kısmında alınan zincirin monomer sayısı 25'e çıkarılmıştır. Bunun yanı sıra bu kısımda 2 farklı dizilim yeni hedefle etkileştirilmiştir. Bu dizilimler çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1 Dizilimler

S:	HHHHH PPHPP HPHPH PP <u>HPH</u> PHPHP
U:	HHHHH PPHPP HPHPH PPP <u>PH</u> PHPHP

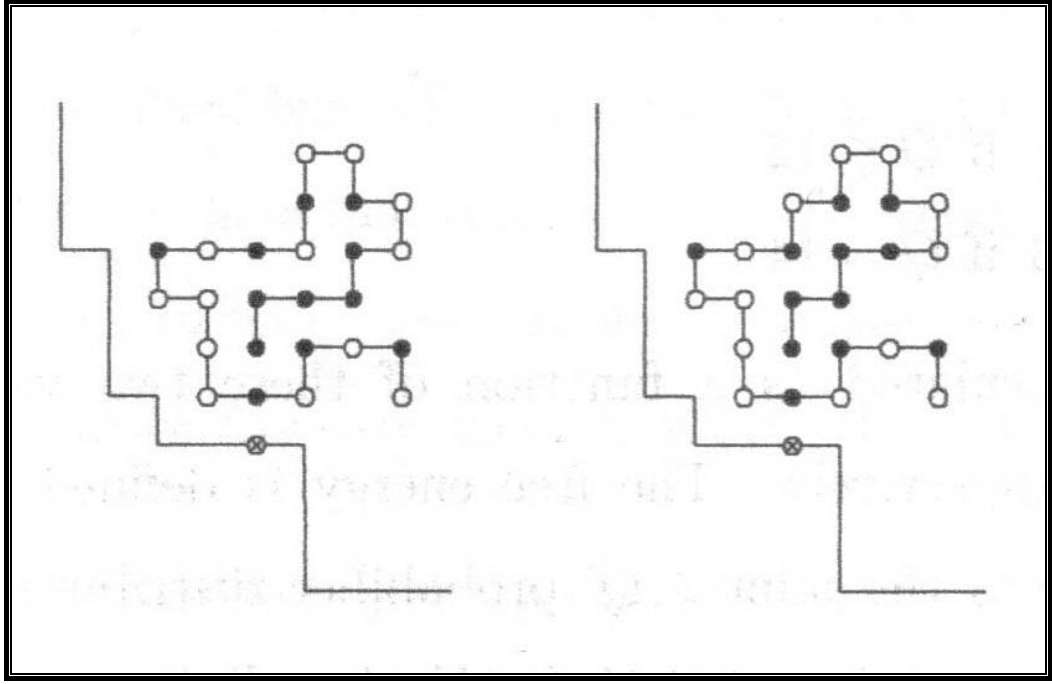
Dizilimlere dikkatli bakılacak olursa, bu iki dizilimi farklı yapan sadece altı çift çizgiyle çizilmiş olan monomerin özeliğidir. Şekil 2.11'de S dizilimindeki zincirin hedefle nasıl etkileştiği gösterilmiştir.



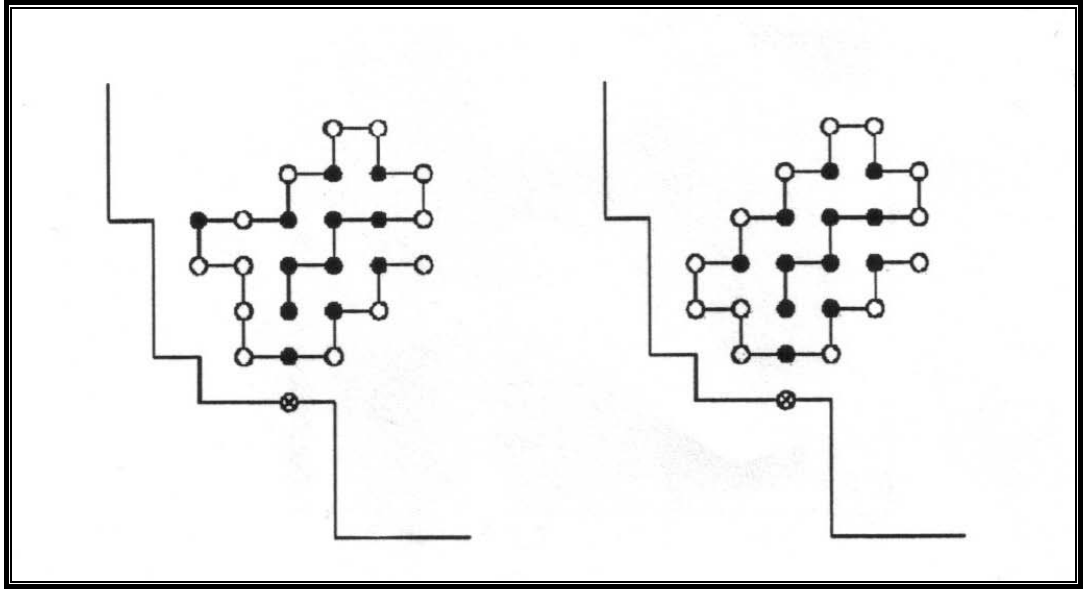
Şekil 2.11 S dizilimindeki zincir önce katlanıp sonra hedefle etkileşme eğiliminde.

İçi dolu daireler hidrofobik, boş olanlar polar özelliği şematize ediyor.

Şekilde görüldüğü gibi S dizilimine sahip zincir önce katlanıp daha sonra hedefe bağlanıyor. Araştırmacılar daha sonra U dizilimindeki zincirin hedefle nasıl etkileştiğini irdelemişler. Şekil 2.12 ve 2.13'de bu etkileşim gösterilmiştir.



Şekil 2.12 İkinci dizilimdeki (U) zincir



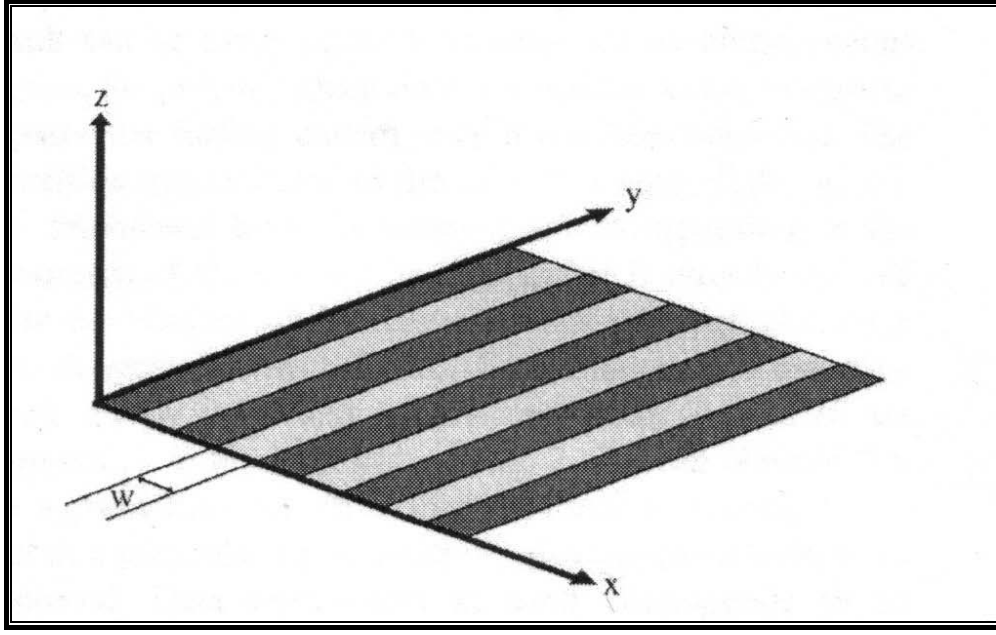
Şekil 2.13 U dizilimindeki zincir, önce hedefle etkileşip sonra kendi içerisinde düzenlenime gitme eğiliminde.

U dizilimine sahip zincir S'nin aksine önce hedefe bağlanıp daha sonra minimum enerjili duruma göre kendini yeniden düzenliyor.

Çalışmanın hedef- zincir etkileşmesinde gözlemlediği 2 durum söz konusudur.

1. Hem S dizilimindeki zincirin hem de U dizilimindeki zincirin hedefle etkileştikten sonraki en son durumu aynıdır. İkisi de 25 monomerli fakat farklı dizilime sahip bu zincirler aynı hedefle farklı şekilde etkileşse de sonunda aldıkları düzenlenimler ikisinde de aynıdır. Şekil 2.11 (sağdaki durum), Şekil 2.13 (sağdaki durum)
2. Hedefin sadece bir bağlanma kısmı vardır ve zincirin sadece 1 monomeri bu bağlanma kısmıyla etkileşmiştir. Etkileşen monomer çizelge 2.1'de koyu renkle belirtilmiştir.

Diğer bir çalışmada ise polimer bir yapının bölümlendirilmiş bir yüzeye nasıl adsorb olduğu araştırılmıştır (Cerde ve Sintes 2004). Bu çalışma DNA'nın yüklü membranlara adsorbsiyonunun nasıl gerçekleştiğini daha iyi anlamak için yapılmıştır. Simülasyon için örgü dışı Monte Carlo yöntemi kullanılmıştır. Araştırmada σ yarıçapında N sayıda monomer içeren inci kolye modelinde (Baumgartner ve Binder) bir polimer zinciri tanımlanmıştır. Bağ uzunluğunu 1.6 olarak ayarlanmış ve b öylece polimer uzunluğu $L=1.1\sigma N$ alınmıştır. Kullanılan yüzey heterojendir ve genişliğinde kartezyen koordinat sisteminde y ekseninde yönlendirilmiş çizgilerle bu heterojen kısımları belirlenmiştir. Daha net anlaşılması açısından kullanılan heterojen yüzeyin Şekil 2.14'de şematik görünümü verilmiştir.



Şekil 2.14 İki farklı özellik taşıyan bölümlendirilmiş yüzey

Yüzeyin koyu renkte şematize edilmiş kısımları polimer zincirine karşı çekici bir etki sergilerken, açık renkli kısımları nötr davranmaktadır. Aynı zamanda çalışmada eğer genişlik bağ uzunluğundan çok küçük olursa ($w \ll 1.1\sigma$) zincirin yüzeyin heterojenliğini hissedemeyeceği bilgisi de verilmiştir. Simülasyonda polimer zincir için bağlanma potansiyeli hesabı;

$$U_B = \sum_{\theta} \kappa (1 + \cos \theta)^2 \quad (2.9)$$

olarak alınmıştır. Burada θ herhangi üç ardışık bölüm arasındaki bağlanma açısı, bağlanma sabitidir. κ parametresi zincirin uzunluğu ile ilgilidir ve saçılma teknikleriyle deneysel olarak ölçülebilir. Gerçek polimer zincirlerinde esneklik aslında bükülme açısındaki kısıtlamalar ile sınırlanır. Benzer şekilde burada da, simülasyonla zincirin hareketi değiştirildiğinde bu değişim zincirin bütünlüğünü bozmayacak şekildedir. Bu yine bükülme açısına getirilen kısıtlamalarla sağlanır. Çalışmada ayrıca bu tarz gerçek protein molekülü yerine model proteinlerin kullanıldığı araştırmalarda sıkça tercih edilen iri taneli modelden de bahsedilmiştir. Burada da kullanılmış olan bu iri taneli modelde zincirdeki monomer tek bir karbon grubu ile değil birçoğunun bulunduğu bir

grup ile tanımlanır. Simülasyon için tanımlanan başka bir potansiyel adsorpsiyon potansiyelidir.

Adsorpsiyon potansiyeli;

$$U_A = n_C \varepsilon \quad (2.10)$$

şeklinde verilmiştir. Monomerler yüzeydeki adsorpsiyon enerjisi 0 olan çizgilerle çekici etkileşime girerler. Denklemdaki n_C bu çekici çizgilerin üzerine konumlanan i monomerlerinin sayısıdır. z koordinatı 0 z aralığındadır ve $z=0$ 'a parçacıkların yüzeyin içinden geçip gitmesini engellemek için sert bir duvar yerleştirilmiştir. Tanımlanan başka bir potansiyel, sıkı çekirdek potansiyelidir (hard core potential) ve (2.11) numaralı denklem ile verilir;

$$U_S = \sum_{i,j=1}^N V(r_{ij}) \quad (2.11)$$

V ise;

$$V(r_{ij}) = \begin{cases} 0, & |r_i - r_j| > \sigma \text{ için} \\ \infty, & |r_i - r_j| < \sigma \text{ için} \end{cases} \quad (2.12)$$

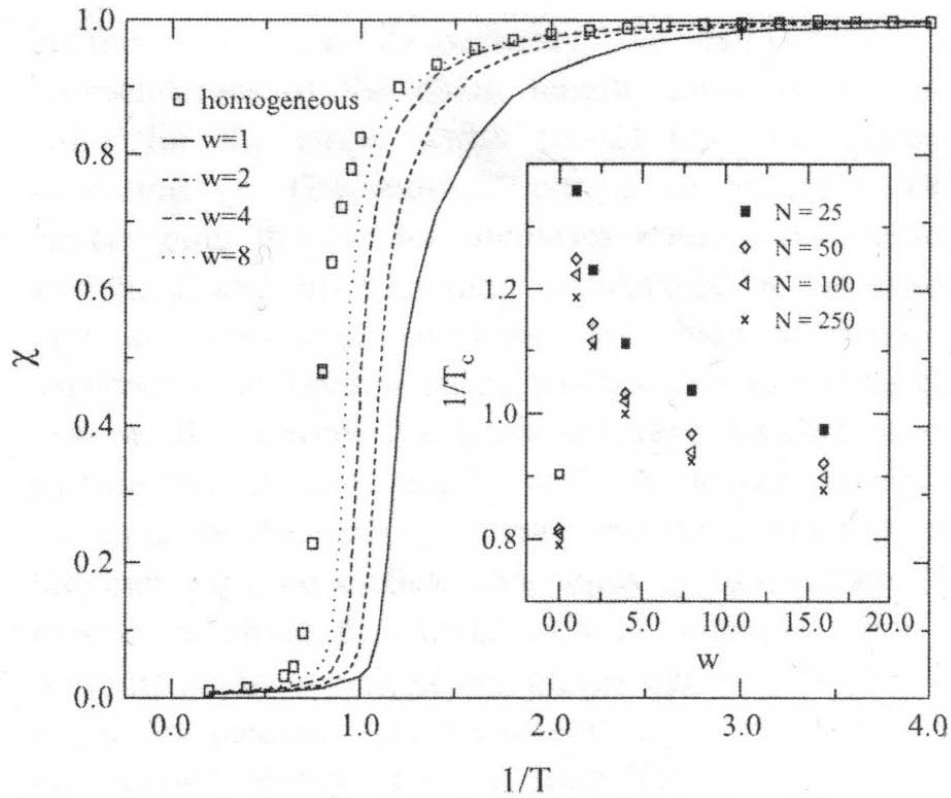
olarak verilir. Bu potansiyel bir bakıma iki monomerin birbirlerine çok fazla yaklaşmalarının önüne geçme amaçlı olarak kullanılmaktadır. Daha önce ayrıntılı olarak anlatıldığından burada sadece bu kısa bilgi verilmiştir.

Böylece sistemin toplam enerjisi ise;

$$U = U_A + U_B + U_S \quad (2.13)$$

olarak verilir. Zincir simülasyonda rastgele değiştirilmiş ve her hareketi Metropolis Monte Carlo kabul/ret adımıyla test edilmiştir. Bu kontrol işleminde rastgele bir

($0 < \eta < 1$) üreten rastgele sayı jeneratörü kullanılmıştır. Çalışmada merak edilen düzlemsel yapıdaki bir yüzey ile zincirin etkileşiminde yüzeyin heterojenliğinin etkileşime etkisidir. Şekil 2.15’de $N=250$ ve $w=30$ için $\chi = n_c/N$ olarak verilen yüzeye adsorb olan monomerlerin oranının sıcaklığın tersine göre değişimi gösterilmiştir. Aynı zamanda şekilde farklı genişliklerdeki durumlar da çizilmiştir. İçte bulunan küçük grafikte ise değişik monomer sayısına sahip zincirler için n_c ’nin kritik sıcaklığın tersi $1/T_c$ ye göre değişimi gösterilmiştir.



Şekil 2.15 χ ’ in sıcaklığın tersiyle değişimi

Şekil 2.15’den de görüldüğü gibi, sıcaklığın il e birlikte arttığı durumlarda tamamen adsorb duruma geçişin arttığı gözlemlenmiştir.

Yapılan bir diğer çalışma kübik bir örgü üzerinde Monte Carlo simülasyonu ile zincir yüzey arası etkileşim araştırılmıştır (Jayaraman vd. 2005). Araştırma daha çok, belirli dizilimdeki zincirlerin tanıyabileceği ya da başka bir deyişle her etkileşiminde belirli bir davranış sergileyebileceği bir yüzey bulabilme problemi üzerinden yapılmıştır. Çalışmada,

kartezyen koordinat sisteminde oluşturulmuş yüzeye ek olarak $z=49$ 'da aşılabilir bir duvar potansiyel yerleştirilmiştir. Ayrıca $z=0$ adsorp düzlemi olarak belirlenmiştir. Zincir için AB model proteinlerinden oluşan uzunluğu 24'e kadar olan 6 farklı monomer dizilimine sahip bir sistem düşünülmüş. Bunlar;

- $[A_1B_1], [A_2B_2], [A_3B_3], [A_4B_4], [A_6B_6], [A_{12}B_{12}]$

şeklinde. Yüzey ise 1 ve 2 ile tanımlanan iki kısma ayrılmıştır. Böylece yüzey-zincir etkileşimi tanımlanan potansiyel örnek olarak şu şekildedir;

- ϵ_{A1} – Zincirde A özelliğindeki monomer ile yüzeyin 1 ile tanımlanan kesiminin etkileşmesi için potansiyel.
- ϵ_{B2} – Zincirde B özelliği taşıyan monomer ile yüzeyin 2 ile tanımlanan kesiminin etkileşmesi için potansiyel.

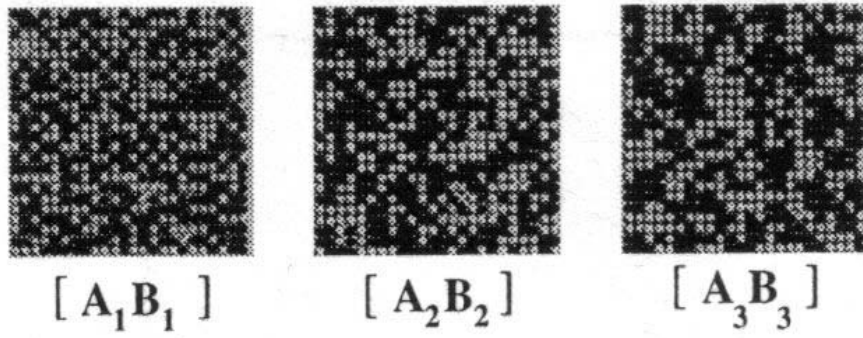
Zincirin kendi monomerleri arasında olan etkileşimler için potansiyeller ise şu şekilde ifade edilmiştir;

- ϵ_{AA} – Zincirde A özelliği taşıyan bir monomer ile yine zincirde A özelliği taşıyan başka bir monomer etkileşimi için potansiyel.
- ϵ_{BB} – Zincirde B özelliği taşıyan bir monomer ile yine zincirde B özelliği taşıyan başka bir monomer etkileşimi için potansiyel.

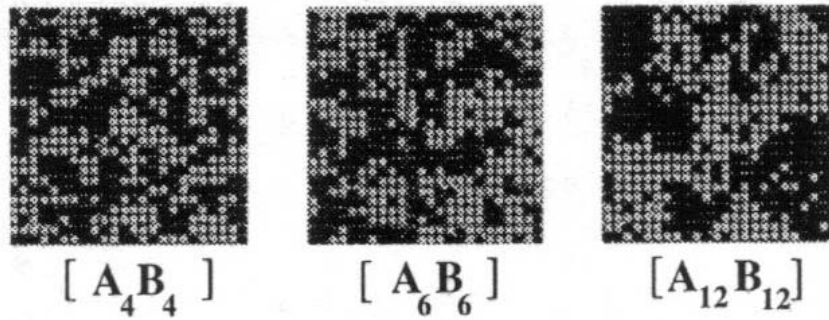
Aynı zamanda ϵ_{AA} ve ϵ_{BB} potansiyelleri çekici olarak düşünülmüştür. Zincir içi etkileşimler kısa mesafelidir ve yalnızca birbirine bağlı olmayan yakındaki komşular arasında olan bir etkileşme olarak verilir. Bu çalışmada yüzey- zincir etkileşimi de kısa mesafeli alınmıştır. Yüzey- zincir arasındaki bu etkileşim yalnızca $z=0$ 'daki adsorp düzlemindeki kısımlarla $z=1$ düzlemindeki zincirin monomerleri arasında gerçekleşir. Yapılan simülasyon, tasarım ve test olarak iki basamaktan oluşuyor. Tasarım basamağında yüzey, monomer dizilimini tanıması için, aynı monomer diziliminin polimerinden belirli bir hacimde adsorp ettirerek oluşturulmuştur. Test kısmında ise oluşturulan yüzey daha önce bahsedilen altı farklı monomer diziliminin bir karışımı olan polimerlerin arasına bırakılmış ve tasarım aşamasındaki dizilimi tanıyıp

tanımayacağına bakılmıştır. Tasarım aşamasında yüzeyin hangi kısımlarının 1 hangi kısımlarının 2 numaralı özelliğe sahip olacağı kullanılan monomer dizilimine bağlı olarak simülasyonla belirlenir. Bu belirlenirken zincirin hareketi ve yüzeyin 1 veya 2 numaralı özelliğe sahip olmasının kabul kriteri Metropolis algoritmasıyla sağlanır. Test kısmında karışık bir şekilde farklı dizilimdeki zincirlerin arasına bırakılan yüzey en fazla hangi dizilimi adsorp ettiyse o dizilime sahip zinciri tanıdığı düşünülmüştür. Temelde eğer tasarım aşamasındaki zincirle aynı zincir test aşamasında adsorp olduysa yüzeyin o dizilimi tanıyan bir yüzey olarak oluşturulduğu belirtilmiştir.

İşte bu şekilde $[A_1B_1]$, $[A_2B_2]$, $[A_3B_3]$, $[A_4B_4]$, $[A_6B_6]$, $[A_{12}B_{12}]$ ni tanıyan yüzeylere örnek şekil 2.16 ve 2.17’de verilmiştir.



Şekil 2.16 $[A_1B_1]$, $[A_2B_2]$, $[A_3B_3]$ için oluşturulmuş yüzey desenleri



Şekil 2.17 $[A_4B_4]$, $[A_6B_6]$, $[A_{12}B_{12}]$ için oluşturulmuş yüzey desenleri

Yüzey ile etkileşmenin denenmeye başlandığı bir başka çalışmada yüzeyin 3 farklı şekilde çekici olduğu düşünülmüş (Bachmann ve Janke 2006). İlk durumda yüzey heteropolymer bir zincirde hem polar hem de hidrofobik kısımların ikisine de eşit etkide çekici özellik gösterecek şekilde ayarlanmıştır. İkinci durumda heteropolimer zincirin

sadece polar kısmına çekici etki gösteren etkide, üçüncü durumda ise sadece hidrofobik kısmına çekici etki gösteren bir yüzey ayarlanmıştır. İşte bu etkileşmelerin sonucunda yapılan her kontak;

$$\begin{cases} n_S^{H+P}, & \text{monomer yüzey arasındaki toplam kontak sayısı} \\ n_S^H, & \text{hidrofobik kısımları n yaptığı kontaklar} \\ n_S^P, & \text{polar kısımların yaptığı kontaklar} \end{cases} \quad (2.14)$$

şeklinde tanımlanmıştır. Kontak sayısı yüzeyin etkisine göre değişiklik göstereceğinden daha genel olarak n_s şeklinde verilmiştir. Enerji terimi ise kontak sayısına bağlı olarak;

$$E_s(n_s, n_{HH}) = -\varepsilon_s n_s - \varepsilon_{HH} n_{HH} \quad (2.15)$$

verilmiştir. n_s duruma göre;

$$\begin{cases} n_S^{H+P} \\ n_S^H \\ n_S^P \end{cases} \quad (2.16)$$

değerlerini almıştır. Çalışmada öz ısı gibi termodinamiksel niceliğin yanı sıra bazı yapısal parametreler de bu farklı durumlara göre değişimi incelenmiştir. Bu araştırma da yüzeyin etkisinin değiştirildiği önemli bir çalışmadır.

Literatüre bakıldığında, ne şekilde bir yüzeyle neyin, nasıl etkileştirilebileceği ve bunun hangi durumlarda teknolojik uygulamalara daha faydalı olacağı gibi konularda düşünülürken, bir yandan da simülasyonların daha gerçekçi sonuçlar vermesi için ne gibi etkilerin eklenebileceğinin düşünüldüğü ve bu yönde çalışma yapıldığı görülür. Burada şunu da belirtmek gerekir ki yapılan çalışmaları asıl olarak 2 ana kısma ayırmak mümkündür. Buraya kadar bahsedilmiş olan çalışmalar daha teorik bir şekilde, gerek zincir-yüzey, gerekse zincir-hedef veya zincir-zincir olsun etkileşmeyi sağlayan tüm kuvvetleri değil, en etkili olduğu tahmin edilen kuvvetler katılarak ya da bu kuvvetler basitçe tanımlanarak özde etkileşmenin nasıl gerçekleştiğini araştırmak amaçlı yapılan

simülasyon çalışmalarıdır. İkinci kısımdakiler ise küçük sayıda monomer içeren belirlenmiş bazı gerçek moleküllerin davranışını daha iyi irdelemek için biraz daha farklı yöntemler kullanılarak daha gerçekçi sonuçlar elde etmek üzere yapılan çalışmalardır. Genelde buraya kadar da görüldüğü gibi etkileşimin enerji fonksiyonu basitçe ϵ olarak ydınıştır. Daha gerçekçi bir simülasyon için, çalışmamızda simülasyona yüzey-zincir etkileşmesini tanımlayacak olan Lennard- Jones potansiyelini ekledik. Lennard- Jones potansiyelinin değişik durumları vardır ve bu durumlardan doğru olanı seçmek kullanılacak sistemin özelliğine göre daha verimli sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilir. Literatürde bu tip sistemlerde Lennard-Jones potansiyeli tanımlanarak yapılan çalışmalardan örnek olarak birisinde (Marla ve Meredith 2006) bu potansiyel şu şekilde;

$$U(r_{ij}) = \begin{cases} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_c} \right)^{12} + \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right], & r \leq r_c \\ 0, & r > r_c \end{cases} \quad (2.17)$$

tanımlanmıştır. Burada sigma;

$$\sigma_{ij} = (\sigma_i + \sigma_j) / 2 \quad (2.18)$$

r_c ise;

$$r_c = 2.5\sigma_p \quad (2.19)$$

σ_p ;bağ uzunluğu

Potansiyel iki polimer zincir arasındaki etkileşimi tanımlamak üzere kullanılmıştır. Zincirlerin uzunlukları 50 monomere kadar olan durumlar için simülasyonlar yapılmış ve bu iki polimer zincirinin arasındaki uzaklığının nasıl değiştiği etkileşimin ne koşullarda oluştuğu ve nasıl oluştuğu ile ilgili ipuçları veren bazı yapısal parametreler hesaplanmıştır.

Yine başka bir çalışmada (Schravendijk vd. 2007) Lennard-Jones potansiyeli simülasyonda hesaba katılmış ve şu şekilde alınmıştır.

$$U_{10-4} = \begin{cases} 2\pi\epsilon_{10-4} \left[\frac{2}{5} \left(\frac{\sigma}{z} \right)^{10} - \left(\frac{\sigma}{z} \right)^4 \right], & z \leq z_c \\ 0, & z > z_c \end{cases} \quad (2.20)$$

Denklemde alt indis olan 10-4 ifadesi Lennard-Jones potansiyelinin 10-4 formunun kullanıldığını anlatmak için kullanılmıştır.

Ne tarz sistemler için hangi potansiyelin daha uygun olduğunun veya bu potansiyellerden birini diğerine tercih etmenin sonuçta ne gibi farklılıklar yaratabileceği ile ilgili de araştırmalar yapılmıştır. Farklı Lennard-Jones potansiyellerinin denendiği bir başka çalışmada (Metzger vd. 2002) ise potansiyel ifadesi;

$$U_w(z) = \frac{4\pi}{45} \rho_w \sigma_{wm}^3 \epsilon_{wm} \left[\left(\sigma_{wm} / z \right)^9 - \frac{15}{2} \left(\sigma_{wm} / z \right)^3 \right] \quad (2.21)$$

şeklinde alınmıştır. Buradaki sabitler ve diğer parametreler çalışmanın detaylarında anlatılmıştır. Bu tez konusu çerçevesinde önemli olan, köşeli parantez içindeki kısımdır. Bu kısım Lennard-Jones potansiyelinin 9-3 durumudur. Buraya kadarki bu farklı Lennard-Jones potansiyellerinin gösterilmesinin amacı literatürde Lennard-Jones potansiyelinin sıkça bu tür çalışmalarda farklı durumlarıyla kullanıldığını göstermektir. Bunun yanında aynı çalışmada ;

$$U_{wm}(z) = 4\epsilon_{wm} \left[\left(\sigma_{wm} / r \right)^{12} - \left(\sigma_{wm} / r \right)^6 \right] \quad (2.22)$$

potansiyeli de kullanılmıştır. Bu Lennard- Jones potansiyelinin en genel durumudur. Şunu da belirtmek gerekir ki, potansiyelin 9-3 durumu en genel durum olan 12-6'dan elde edilir.

Bu kısımda bahsedilecek olan son çalışma, çekici bir yüzey üzerine polimerlerin adsorpsiyon geçişlerinin incelendiği çalışmadır (Moddel vd. 2009). Çalışmada düz, yapısız, çekici bir yüzey üzerine yarı hareketli bir polimerin adsorpsiyonunun termodinamik özelliklerini analiz etmek için Monte Carlo simülasyonu kullanılmıştır. Araştırmadaki temel amaç, adsorpsiyonun gerçekleşip gerçekleşmediğinin gözlemlenmesidir. Simülasyonda diğer çalışmalarda olduğu gibi bir zincir ve onunla etkileşmeye girecek bir yüzey alınmıştır. Bu çalışmadaki zincir 20 monomerlidir. Kullanılan yüzey yapısız, düz ve zincire karşı çekici etkiye sahiptir.

Bu tarz çalışmaların bir kısmında, zincirin simülasyon sırasında adsorp olmak yerine yüzeyden fazla uzaklaşmaması ya da yüzeyin içinden geçmemesi için konulan potansiyel duvarlarından daha önceki çalışmalarda bahsedilmişti. Burada benzer amaçla bir kutu potansiyeli kullanılmıştır. Buradaki kullanım amacı ise zincirin kaçıp gitmesini engellemektir. Bu kutu potansiyel zincirin uzunluğuna göre seçilmiş ve 20 monomerli bir zincir için örnek olarak yüzeyden 40 birim uzaklıkta oluşturulmuştur.

Çalışmada örgü dışı model kullanılmıştır. Sistemin enerji fonksiyonu 3 terimden meydana gelir. Bunlar;

$$E = E_{\text{bend}} + E_{\text{LJ}} + E_{\text{sur}} \quad (2.23)$$

olarak verilir.

- E_{bend} bağlanma enerjisini,
- E_{LJ} monomerler arası Lennard- Jones etkileşimini,
- E_{sur} monomer- yüzey etkileşimini tanımlar.

Burada E_{bend}

$$E_{\text{bend}} = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^{N-2} (1 - \cos(\theta_i)) \quad (2.24)$$

olarak verilmiştir. i. monomerin konum vektörü $i=1, \dots, N$ olmak üzere $\vec{r}_{ij}$ 'dir. N monomere sahip bir polimerin komşu monomerleri arasında birim uzunlukta ve N-1 adet bağı $i = 1, \dots, N-2$ olmak üzere N-2 adet ν_i ile gösterilen bağ açısı vardır. Denklemdeki $\cos(\nu_i)$ ifadesi böylece;

$$\cos(\nu_i) = (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i)(\vec{r}_{i+2} - \vec{r}_{i+1}) \quad (2.25)$$

olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda ν_i açısı $[0, \pi)$ arasındadır.

Sistemin enerjisini tanımlayan denklemin ikinci parametresi E_{LJ} bağlı olmayan monomerler arasındaki Lennard-Jones potansiyelini ifade eder ve;

$$E_{LJ} = 4 \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j=i+2}^N \left(\frac{1}{r_{ij}^{12}} - \frac{1}{r_{ij}^6} \right) \quad (2.26)$$

olarak verilir. Denklemden r_{ij} ;

$$r_{ij} = |\vec{r}_j - \vec{r}_i| \quad (2.27)$$

şeklinde olup i. ve j. monomerler arası uzaklıktır.

Denklemin son parametresi E_{sur} çekici yüzey potansiyelidir ve uzayın her elemanının tek bir monomerle genel Lennard- Jones potansiyeli (12-6) ile etkileştiği düzgün bir yarı uzay üzerinden integral alınarak elde edilir.

$$E_{sur} = \epsilon_s \sum_{i=1}^N \left[\frac{2}{15} \left(\frac{1}{z_i} \right)^9 - \left(\frac{1}{z_i} \right)^3 \right] \quad (2.28)$$

Burada z_i i. monomerin yüzeyden olan uzaklığıdır. ϵ_s , ise yüzey çekicilik kuvvetidir.

Çalışmada multikanonik yöntem kullanılmıştır. Sistemin T sıcaklığındaki kanonik üleşim fonksiyonu;

$$Z = \int_{E_{\min}}^{\infty} dE g(E) e^{-E/T} \quad (2.29)$$

olarak verilmiştir ve burada $S(E)$ mikro kanonik entropiyi tanımlamak üzere $g(E)=e^{-S(E)}$, durumların yoğunluğudur ve mikro kanonik entropi ile enerjiyi birbirine bağlar. Böylece sistemin faz davranışı ile ilgili tüm bilgi $g(E)$ 'nin içerisinde. Sonuç olarak faz davranışının detaylı bir analizi için durumların yoğunluğunun net bir tahmini çok önemlidir. Bunu sağlayabilmek için multikanonik simülasyon yapılmıştır. Multikanonik örnekleme temelde tek bir simülasyon içerisinde $g(E)$ 'nin tahmin edilmesine izin verir. Örnekleme hızını artırarak enerji uzayında rastgele yürüyüşü sağlamanın en kolay yolu, düzenlenimleri geçiş olasılığına göre örnekleme amacıyla $T=\infty$ ayarlamak ve uygun multikanonik ağırlıkları $W_{\text{muca}}(E) \sim g^{-1}(E)$ şeklinde belirlemektir.

$$w(X \rightarrow X') = \min[e^{S(E(X)) - S(E(X'))}, 1] \quad (2.30)$$

Burada $S(E(X))$;

$$S(E(X)) = -\ln W_{\text{muca}}(E(X)) = \ln g(E(X)) \quad (2.31)$$

Ve X , X' farklı düzenlenimleri temsil eder.

Multikanonik örneklemeyi gerçekleştirmek multikanonik ağırlıklar önceden bilinmediği için çok kolay değildir. Bunun için $W_{\text{muca}}^0(E) = \text{sabit}$ alınarak simülasyona başlanılıp ağırlıklar histogram neredeyse tamamen düz oluncaya kadar iterasyonla belirlenir. İstenilen enerji aralığında histogramın düzleşebilmesi için n'ninci simülasyondan sonra durum yoğunluğunun değerinin;

$$\hat{g}^{(n)}(E) W_{\text{muca}}^{(n-1)}(E) = \text{sabit} \quad (2.32)$$

bu durumu sağlaması gerekir. Genel olarak T sıcaklığında herhangi bir niceliğin kanonik beklenen değeri yeniden ağırlıklandırma tekniği (Ferrenberg ve Swendsen 1989) ile elde edilir.

$$\langle O \rangle = \frac{\sum_{t=1}^M O(X_t) e^{-E(X_t)/T} W_{muca}^{-1}(E(X_t))}{\sum_{t=1}^M e^{-E(X_t)/T} W_{muca}^{-1}(E(X_t))} \quad (2.33)$$

Denklemde t multikanonik Monte Carlo zamanı veya adımıdır.

Araştırmada kullanılan modelden bahsettikten sonra hesaplanılan bir parametre de özısıdır ve;

$$C_v(T) = \left(\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2 \right) / k_B T \quad (2.34)$$

denklemini ile hesaplanır. Bunun yanında araştırmada dönme yarıçapı gibi yapısal parametrelerde hesaplanmıştır. Dönme yarıçapı R_{gy} olmak üzere;

$$R_{gy}^2 \equiv \sum_{i=1}^N \left\langle (\vec{r}_i - \overline{R_{cm}})^2 \right\rangle / N = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \left\langle (\vec{r}_i - \vec{r}_j)^2 \right\rangle / 2N^2 \quad (2.35)$$

olarak verilmiştir. Burada R_{cm} ise;

$$\overline{R_{cm}} = \sum_{i=1}^N \vec{r}_i / N \quad (2.36)$$

polimerin kütle merkezidir ve denklemdeki gibi tanımlanır.

Araştırmada yüzey çekicilik kuvveti ϵ_s 'in ve sıcaklığın farklı değerleri için dönme yarıçapı ve özısının değişimine de bakılmıştır. Bu incelemelere bakmadan önce çalışmada 20 monomerli zincir için bulunan tipik düzenlenimleri ve bu düzenlenimlerin ifade ettiği fazlar açıklanacaktır. Şekil 2.18'de bu fazlar gösterilmiştir. Bu fazları basitçe

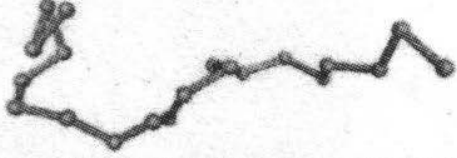
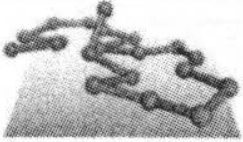
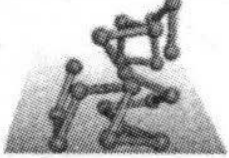
iki temel sınıfta incelemek mümkündür. Birincisi adsorp olayının gerçekleşmediği fazlar, diğeri adsorp olayının gerçekleştiği fazlar.

1. Adsorp olayının gerçekleşmediği fazlar;

- DE: Adsorp olmamış rastgele kangal polimer. Bu fazda şekilde görüldüğü gibi zincir yüzeyle etkileşmemiştir ve bir bakıma zincir burada simülasyonun başlangıcındaki durumundadır.
- DG: Adsorp olmamış globular fazdaki zincir. Şekilde görüldüğü gibi zincirin kendi üzerine katlanmaya başladığı durumu ifade eder.
- DC: Adsorp olmamış fakat oldukça sıkı yapıdaki fazdır. Bu küresel şekilli kristalli yapı donma geçiş sıcaklığının altındaki fazda baskındır.

2. Adsorp olayının gerçekleştiği fazlar;

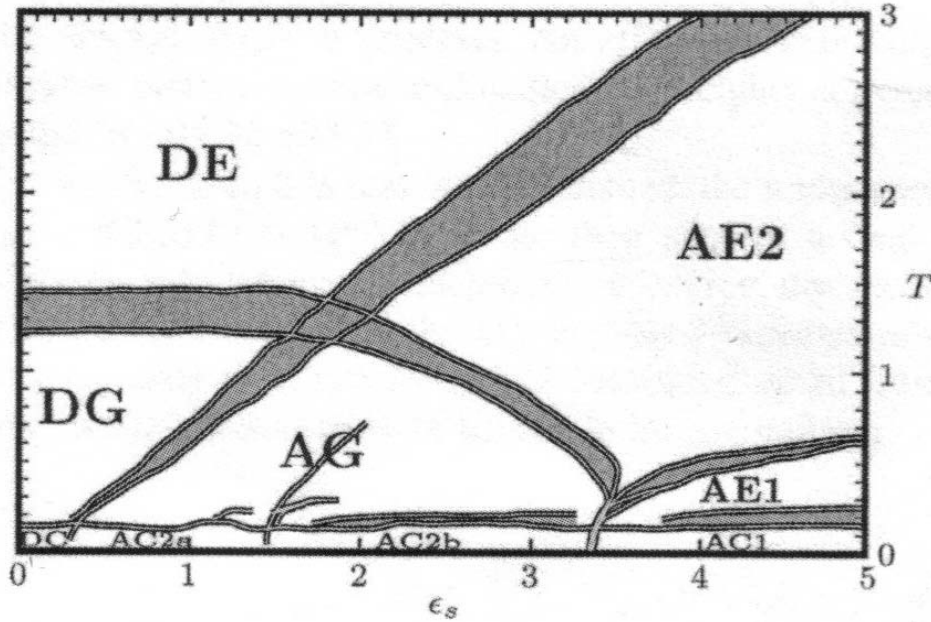
- AE1: Adsorp olmuş fakat aynı zamanda genişlemiş fazı ifade eder. Zincir tamamen düz bir yapıda değildir, hafif sıkı bir rastgele kangal yapıdadır. Burada zincir yüzeyle etkileşip adsorp olmuştur. Fakat yüzeyin etkisi yeteri kadar fazla olmadığından zincir tamamen yüzeye adsorp olamamış, kendi içine katlanma eğilimi az da olsa göstermiştir.
- AE2: Bu fazda zincirin monomerlerinin yarıdan fazlası adsorp olabilmıştır. Bu faz rastgele kangala benzer şekilde adlandırılmıştır.
- AC1: Tamamen adsorp olmuş yapıyı betimleyen bir fazdır. Bu fazda zincir tamamen adsorp olmuştur.
- AG: Yüzeye bağlı kompakt düzenlenimin olduğu fazıdır.

Fazlar	Tipik düzenlenimler
DE	
DG	
DC	
AE1	
AE2	
AC1	
AG	
AC2a	
AC2b	

Şekil 2.18 20 monomerli zincir için bulunan fazlar ve düzenlenimler

- AC2a: Sıkı, yarıküresel yapıda, kristallenmiş bu düzenlenim ara fazda olarak gözlenir.
- AC2b: Adsorp olmuş bu yapı sıkı çift tabakalı bir düzenlenimi andırır. Yüzey üzerine adsorp olan zincirin kapladığı alandan yalnızca biraz daha büyüktür. Bu nedenle çift tabakalı sıkı adsorp faz olarak isimlendirilmiştir.

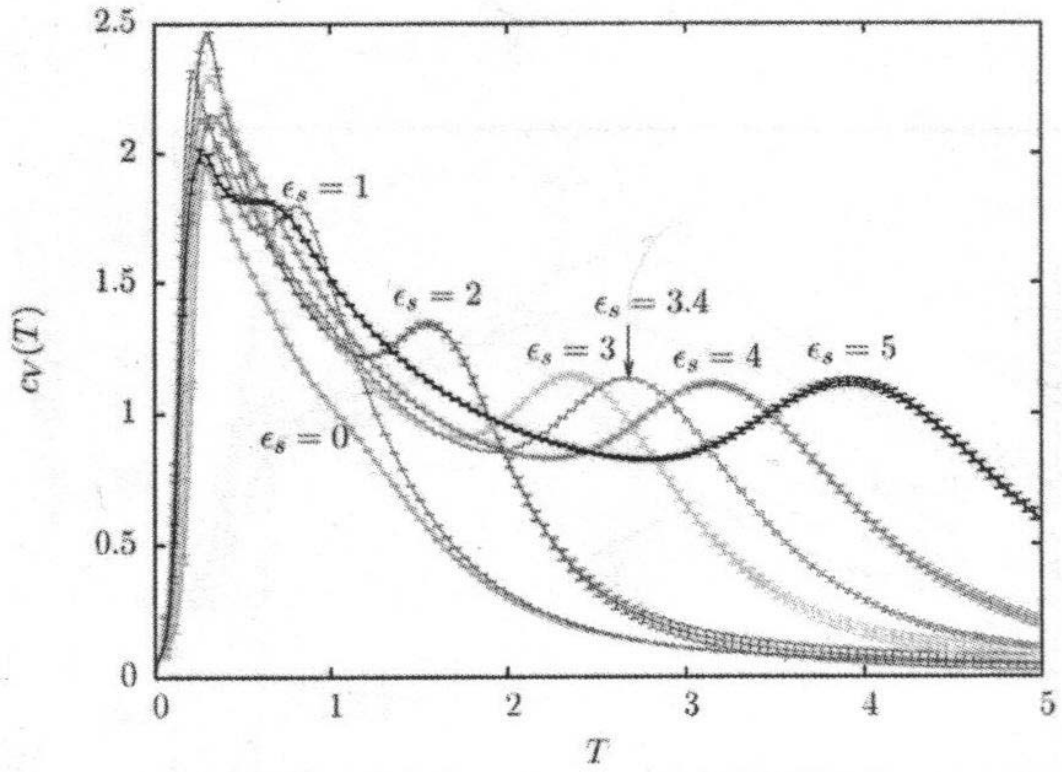
Burada anlatılan bu fazlar farklı simülasyonlar sonucu elde edilmiştir. ϵ_s ve sıcaklığın değişimiyle birlikte farklı fazlar gözlemlenebilmiştir. Sıcaklık değişimi algoritmanın kendisi tarafından sağlanırken, ϵ_s araştırmacı tarafından değiştirilir. Aynı çalışmada bu fazların sıcaklık ve ϵ_s 'ye göre değişimi Şekil 2.19'da gösterilmiştir.



Şekil 2.19 20 monomerli zincir için fazların sıcaklık ve ϵ_s 'ye göre değişimi.

Çizgiler fazları birbirinden ayrıldığı yerleri belirlemek amacıyla çizdirilmiştir.

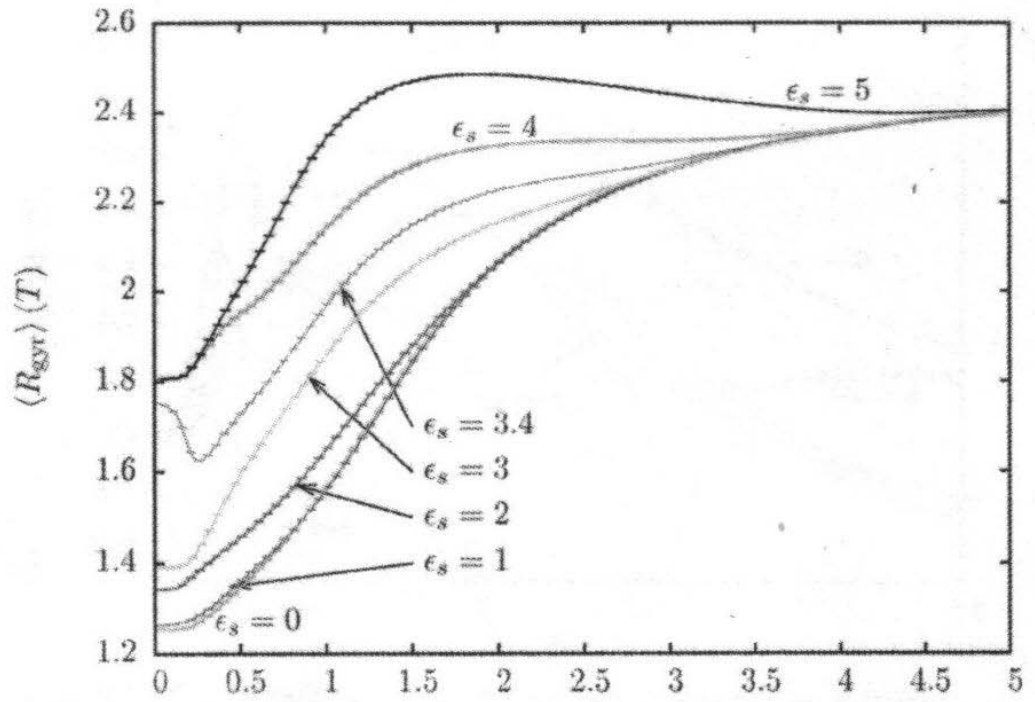
Çalışmada farklı ϵ_s değerleri için özısı grafikleri çizdirilmiştir. Şekil 2.20'de bu grafik gösterilmiştir.



Şekil 2.20 Farklı ϵ_s değerleri için özısı grafikleri

Burada dikkat edilmesi gereken iki önemli noktadan biri ϵ_s nin değişimi ile mutlaka faz geçiş sıcaklığının değişmiş olması diğeri ϵ_s artırıldıkça faz geçiş sıcaklığının da artmış olmasıdır. Bu kuvvetli bir çekim gücüne sahip bir yüzeyin zincirle etkileşmesi durumunda faz geçiş sıcaklığının kaydığına açık bir göstergesidir.

Benzer şekilde dönme yarıçapının d ve s 'nin değişimiyle nasıl değiştiği hesaplanmış ve grafiği çizdirilmiştir. Şekil 2.21'de bu grafik verilmiştir.



Şekil 2.21 Farklı ϵ_s 'ler için dönme yarıçapının değişimi

Dönme yarıçapı parametresinin ϵ_s 'nin artan değerleri için arttığı görülebilir. Dönme yarıçapı daha önce anlatıldığı gibi yapının sıkılığı ile ilgili bir parametredir. Yüzey çekicilik şiddeti arttıkça zincir kendi üzerine katlanamadan yüzeye adsorp olacaktır. Bu daha açık bir yapı oluşması yani dönme yarıçapının büyük değer alması manasına gelir.

Çalışmada simülasyonla gerçekte gözlemlenen fazlar elde edilmiştir. Bu fazlar arasında sınırların nerelerde olduğu bulunmaya çalışılmıştır.

Buraya kadar bahsedilen tüm çalışmaların farklı kısımlarından bu tezde yararlanılmıştır. Bundan sonraki bölümde, kullandığımız simülasyon yöntemi yani Multikanonik Monte Carlo anlatılacaktır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Yapılan çalışmada hidrofobik-polar model proteinler kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan zincirlerin, bu özellikleri barındıran monomerlerden oluştuğu düşünülmüştür. Araştırmada teorik olarak bu özellikleri taşıyan monomerlerden oluşmuş zincirin farklı yüzeylerle nasıl etkileştiği ele alınmıştır. Oluşturulan yüzeyler ise homopolimer özellikteki zincirlerden seçilmiştir.

Proteinlerin doğal yapılarını kararlı kılan güçler; Elektrostatik etkileşmeler, hidrojen bağları, disülfid bağları ve hidrofobik etkileşmelerdir. Bu çalışma teorik bir çalışmadır ve sadece proteinlerin hidrofobik-polar etkileşmeleri hesaba katılmıştır. Bazı küçük yapılı proteinlerin simülasyonunda bu etkileşmelerin tümü veya büyük bir kısmı hesaba katılabiliyorsa da, protein yapısı karmaşık hale gelip büyüdükçe etkileşmelerin hepsini hesaba katmak kolay değildir. Dahası bütün bu etkileşmelerin direk hesaba katılması şu anki bilgisayarları da zorlayan hesaplar ortaya çıkarır. Zaten simülasyonların amacı gerçek bir sistemi birebir simüle etmek değildir. Asıl amaç, proteinlerin insan vücudunda nasıl katlanıp farklı işlevleri yerine getiren karmaşık yapılar oluşturduğunu anlamaktır. İnsan vücudunun büyük bir kısmı su içerdiğinden hidrofobik-polar etkileşmenin önemi de bu yönden büyüktür.

Fakat başta belirtildiği gibi bu çalışmada gerçek bir protein molekülü ya da bir sulu çözelti alınmamıştır. Sadece hidrofobik-polar etkileşme yapan bir protein zinciri ve yüzey düşünülmüştür.

3.2 Yöntem

3.2.1 Bilgisayar simülasyonları

Son yıllarda bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler, analitik yöntemlerle çözülmesi çok zor olan karmaşık sistemlerin bilgisayar ortamında simüle edilebilmesini kolaylaştırmıştır. Bunun yanında bazı sistemlerin deney ortamında gözlenebilmesi oldukça zordur. Bu türde sistemler için de simülasyon ideal bir yoldur. Protein yapıları hem karmaşık hem de deney ortamında her türlü özelliği kolay gözlemlenemeyecek yapılardır. Proteinlerin katlanması mikro saniyelerden, birkaç saniyeye kadar değişen bir zaman aralığında gerçekleşir.

Ayrıca proteinlerin sıcaklığa karşı aşırı duyarlılığı da deney ortamında gözlenmesini güçleştiren başka bir etkenlerdendir. İşte tüm bu nedenlerden bu tarz sistemlerin incelenmesinde simülasyon yöntemlerinin kullanılması ön plana çıkmıştır.

Nümerik simülasyon yöntemlerinden en yaygın kullanılan 2 tanesi Monte Carlo (MC) ve Moleküler Dinamik (MD) yöntemleridir.

Bu iki simülasyonun ana amacı istatistiksel olarak birbirinden bağımsız konfigürasyonlar yaratmaktır. İki yöntemde geniş uygulama alanına sahiptir. Fakat bu iki yöntemde farklı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Bilgisayar simülasyonu kullanılırken dikkat edilmesi gereken başlıca etken sisteme uygun algoritmayı içeren yöntemi kullanmaktır.

3.2.2 Monte Carlo Yöntemi

Monte Carlo simülasyonu, nükleer fizikten biyokimyaya, biyofizikte, ekonomide ve hatta trafik akışının kontrolü gibi birçok değişik alanda kullanılır. Simülasyon rastgele sayılar kullanarak düzenlenim uzayının modellenmesi için uygulanan sayısal bir tekniktir. Genelleştirilmiş küme Monte Carlo yöntemlerinin asıl avantajı enerji ve sıcaklık uzayına sınırlandırılmamış olmalarıdır. Bu yöntemle elde edilen her konfigürasyonun fiziksel olması gerekmez. Yöntemin sunduğu bu esneklikler sayesinde de Monte Carlo simülasyonları çok farklı alanlarda kullanılırlar. Bu yöntemde

öncelikle tüm dinamik değişkenler (ξ_i) için birer değer atanır ve bu değerlere göre yerel enerji değerleri hesaplanır. Dinamik değişkenler değiştirilerek yeni konfigürasyonlar oluşturulur. Yöntemin bu kısmında yeni düzenlenimleri nasıl oluşturacağı uğraşılacak konuyla ilgilidir. Yeni düzenlenimin kabul edilebilirliği test edildikten sonra kabul edilmezse kabul edilebilen bir düzenlenim bulununcaya kadar aynı işlemler devam eder. Kabul edilebilir bir düzenlenim bulunduğu anda ise bu ilk düzenlenim olarak alınıp bu düzenlenim değiştirilir. Monte Carlo yönteminin temel amacı rastgele yeni düzenlenimler üretmek ve bunların kabul edilebilirliğini test etmektir. Yöntemin temelinde rastgele düzenlenimler üretmek ve bu düzenlenimleri test etmek olunca devreye bu iş için kullanılan rastgele sayı üreteçleri girer.

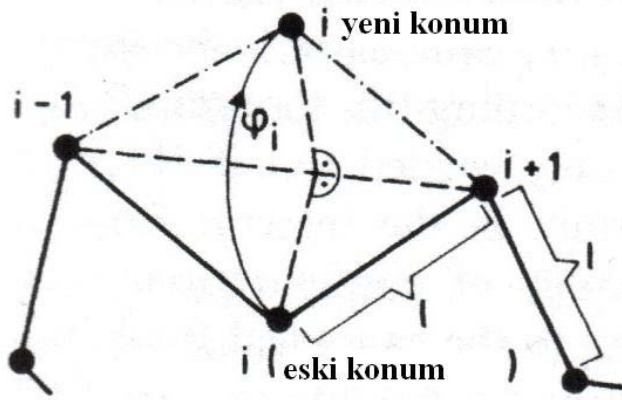
3.2.3 Rastgele sayı üreteçleri

Rastgele sayı üreteçleri $[0,1]$ arasında rastgele sayı üretmek amacıyla tasarlanmış algoritmalar (Knuth 1969). Monte Carlo metotları, hızlı ve etkili bir şekilde rastgele sayı üretilmesine sıkı bir şekilde bağlıdır. Bunun yanında yeterli kalitede olmayan bir rastgele sayı üreteci Monte Carlo simülasyonlarında sistematik hatalara yol açar. Burada önemli iki nokta olduğunu söyleyebiliriz ki bunlardan biri rastgele sayıyı oluşturan algoritma, diğeri bu rastgele sayı jeneratörlerinin kalitesini belirlemek için kullanılan test yöntemidir. İdealde rastgele sayı üreticinin vereceği rastgele sayı dağılımı için (Landau ve Binder 2005),

- Her yerde aynı özelliği gösterebilir (aynı rastgelelikte olsun, uniform),
- Birbiriyle ilişkisi olmasın,
- Mümkün olduğu kadar büyük bir periyoda sahip (çok uzun bir zaman kendini tekrar etmesin) olsun istenilir.

Fakat pratikte bunları gerçekleştirmek o kadar kolay değildir. Hatta şu rahatlıkla söylenilebilir ki hem rastgele sayı jeneratörlerinde hem de onların kalitesini test edecek yöntemlerde hala bazı problemler vardır. Önemli olan uğraşılacak çalışmaya ve algoritmaya uygun ve kaliteli bir rastgele sayı üreticini kullanmaktır (Coddington 1994).

Kısaca rastgele sayı üreticilerinden bahsettikten sonra Monte Carlo simülasyonunun rastgele nasıl yeni düzenlenimler ürettiğine dönülebilir. Dinamik değişkenler moleküllerin konumlarıdır ve öncelikle bu konumlar rastgele olarak atanır. Bu değerlere göre yerel bir minimum enerji değeri hesaplanır. Daha sonra bu konumlar açılarının rastgele değiştirilmesiyle değiştirilir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Simülasyonda molekül konumlarını değiştirerek yeni konfigürasyonlar elde edilişi.

Aslında açının rastgele değiştirilmesinde gerçekliğe uygunluk açısından bazı kısıtlamalar vardır. Bu kısıtlamalar kuramsal temeller bölümünde daha ayrıntılı anlatıldı. Yeni konumlar için enerji değerleri hesaplanır ve olasılık fonksiyonu yazılır. $\beta=1/kT$ (çalışmada $k=1$ alındı), E' yeni enerji değeri ve E ilk enerji değeri olmak üzere;

$$W(\{\xi_i\} \rightarrow \{\xi'_i\}) = \begin{cases} \exp[-\beta(E' - E)], & E' \geq E \\ 1, & E' < E \end{cases} \quad (3.1)$$

Yeni hesaplanan düzenlenimin enerjisi öncekinden küçükse kabul edilir. Eğer yeni enerji eskisinden büyükse bu durumun olasılığı olasılık fonksiyonu yazılarak;

$$P = \exp(-\beta\Delta E) \quad (3.2)$$

test edilir. Program bu şekilde bir durumla karşılaştığı her seferde bu düzenlenimin olasılık fonksiyonu ile rastgele sayı üreticinden çağırdığı rastgele sayı τ ile karşılaştırır.

Eğer

$P > \tau$ ise değişim kabul edilir,

$P < \tau$ ise reddedilir.

Bu kısım Metropolis testi olarak adlandırılır (Metropolis vd. 1953).

Aslında Monte Carlo simülasyonları minimum enerjili durumlara yaklaşma eğilimi sergilese de, yüksek sıcaklıklarda β küçük değerler aldığı zamanlarda) yüksek enerjili durumlara gitme olasılığı vardır. Yüksek sıcaklıkta Monte Carlo simülasyonları düzenlenim uzayının modellenmesinde rahatça kullanılan bir yöntem olarak karşımıza çıkar.

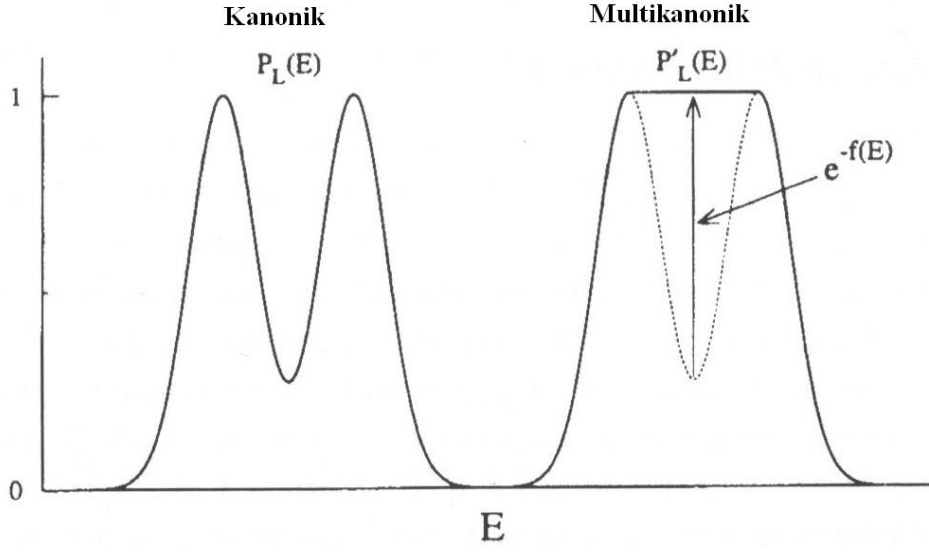
3.2.4 Multikanonik Yöntem

Multikanonik yöntemden bahsetmeden önce biraz kanonik yöntemden bahsetmek gerekir. Kanonik yöntem ile tek bir sıcaklık değerinde sistemle ilgili elde edilen bilgiler ağırlıklandırma ve kısıtlı bir extrapolasyon ile incelenebilir. Bu yöntem ile sistemin tümüyle ilgili detaylı bir bilgi edinmek oldukça zordur. Dolayısıyla bu sorunla yüzleştığımızda ya sistemi tanımak için ayrı noktalarda yapabildiğimiz kadar çok simülasyonla bu problemten kurtulacağız ya da yeni bir çözüm düşüneceğiz demektir. Fakat burada şunu da belirtmek gerekir ki protein yapıları gibi karmaşık sistemleri simülasyon sayısını artırarak bu yöntemle araştırmak korkunç bir zaman gerektirir ve çok doğru sonuçlar vermeyebilir. Multikanonik yöntem, örgü ayar kuramındaki faz geçişindeki tartışmalar sonucunda daha ileri bir simülasyon ve algoritma ihtiyacından doğmuş ve sonrasında bu kuramdaki ve potts modeldeki kullanımından sonra da güvenilir olarak hızla yaygınlaşmıştır (Berg ve Neuhaus 1991, Berg ve Neuhaus 1992, Grosmann vd. 1992).

Multikanonik yöntemin en büyük avantajı tek bir simülasyon ile sistemin özelliklerini anlamamızı sağlayacak fiziksel nicelik ve parametrelerini değerlendirme imkânı sunmasıdır. Böylece, kanonik simülasyondaki zaman kaybı ve sistemi tam anlamıyla anlatıp anlatmadığını bilemediğimiz veriler yerine, görece hızlı elde edilmiş ve daha kesin sonuçlara ulaşmakta kullanacağımız veriler elde etmiş oluruz. Kanonik simülasyonu protein katlanması, spin camları gibi karmaşık ve taban durumları çok sayıda çakışık vadiler içeren sistemlerde kullanılması durumunda, simülasyonun bu vadilerden birinde takılma olasılığı çok büyüktür. Bu durumda sistemin asıl minimumları bulunamaz ve dolayısıyla sistemle ilgili doğru veriler alınamaz.

Kanonik küme Monte Carlo simülasyonlarında ağırlık fonksiyonları tam olarak bilinirken, multikanonik algoritmada ağırlık fonksiyonları önceden bilinmemektedir. İşte bu ağırlık fonksiyonlarının doğru bir şekilde elde edilmesi multikanonik algoritmanın en önemli kısımlarından biridir. Bu işlem çeşitli rekürsif bağıntılarla yapılır.

Asıl amaç normalde kanonik simülasyonla atlanabilecek minimum enerji düzeylerinde gözlenip hesaba katılmasıdır.. Şekil 3.2’de kanonik simülasyon ile multikanonik simülasyonun arasındaki olasılık dağılımının farkı daha rahat görülür.



Şekil 3.2 Kanonik ve multikanonik simülasyonun olasılık dağılımı arasındaki fark.

Tabi ki multikanonik algoritma karmaşık sistemler için tek yöntem değildir. Alternatif veya rakip diyebileceğimiz algoritmalar da vardır. Çoklu Markov zinciri içeren algoritmalar (Replica-exchange) buna bir örnek olarak verilebilir.

Buraya kadar neden bu tip sistemlerde multikanonik algoritmanın kanonik algoritmaya tercih edildiği, multikanonik algoritmanın avantajları ve genel olarak nasıl işlediğiyle ilgili kısa bilgi verilmiştir. Buradan sonra algoritmanın matematiksel kısmı ele alınacaktır.

Kanonik kümede bir v konfigürasyonu için ağırlık faktörü;

$$w_B(E^{(v)}) = e^{-\beta E^{(v)}} \quad (3.3)$$

olarak verilir. Burada v konfigürasyonunun enerjisi $E^{(v)}$ ve $\beta = 1/k_B T$ dir. k_B Boltzmann sabiti ve $k_B = 1$ olacak şekilde birimler seçilmiştir. Kanonik kümede daha önceden de bahsedildiği gibi ağırlık faktörleri bilinmektedir. Simülasyon tek sıcaklık değerinde yapıldığından denklemden de ağırlık faktörlerinin bilindiği rahatça görülebilir.

Yine kanonik kümede bu ağırlık faktörüyle bir E enerji değerinde bulunma olasılığı;

$$P(E) \propto n(E)w_B(E) \quad (3.4)$$

şeklindedir. Burada $P(E)$, E enerjisinde bulunma olasılığı, $n(E)$ ise durum yoğunluğudur.

Durum yoğunluğu $n(E)$, E enerjisindeki konfigürasyonların sayısıdır. Monte Carlo simülasyonlarıyla kanonik yöntemin kullanılmasının karmaşık sistemlerde sorun yarattığını belirtmiştik. İşte denklem (3.2)'de bulunan olasılık denklemi (3.1)'de bahsedilen metropolis testine girecek olursa tek bir β değeri olacağından sayı üretici ne derecede kaliteli olursa olsun belli noktalara saplanıp kalacaktır. Oysa multikanonik simülasyonda ω ağırlık fonksiyonu;

$$\omega_{mu}(\xi) = e^{(-\beta^* E_\xi + \alpha^*)} \quad (3.5)$$

şeklinde verilir. Burada her bir sıcaklık değeri için β^* ve α^* değerleri değişkendir. Dolayısıyla multikanonik yöntemde ağırlık parametresi bilinen bir değer değildir. Algoritma, her sıcaklık değeri için β ve α değerlerini hesaplar, dolayısıyla her sıcaklık değeri için farklı bir ω ağırlık fonksiyonu değeri bulunur. İşte multikanonik yöntemin 2 önemli basamağından ilki olan ağırlık fonksiyonları doğru bir şekilde hesaplanması işleminin neden bu denli önemli olduğu burada açıklık kazanır. Ağırlık fonksiyonları rekürsif bağıntılar yardımıyla hesaplanır ve yöntemin 2. önemli basamağına geçilir. Bu basamak ise hesaplanan ağırlık faktörlerini kullanarak Monte Carlo Simülasyonu ve kanonik fiziksel niceliklerin beklenen değerlerinin tekrar ağırlıklandırma ve Jacknife hata analizi (Berg 1992) kullanılarak bulunmasıdır. Şimdi yukarıdaki denklemleri biraz daha açalım.

Metropolis Monte Carlo yönteminde herhangi bir k konfigürasyonu;

$$P^B(k) = \exp\left[\frac{-E^k}{k_B T}\right] / Z \quad (3.6)$$

olasılığı ile verilir. Burada Z kanonik kümede üleşim fonksiyonudur. Herhangi bir E enerjisinin olasılığı ise;

$$P_T^B(E) = n(E) \exp\left[\frac{-E^k}{k_B T}\right] / Z \quad (3.7)$$

şeklindedir. Multikanonik kümede ise E enerjisine sahip bir k konfigürasyonunun olasılığı;

$$P^{mu}(k) = (1 / \ln(E^k)) = \exp\left[\frac{-S(E^k)}{k_B T}\right] / L \quad (3.8)$$

Burada L sistemin farklı enerji düzeylerinin sayısıdır. Herhangi bir E enerjisi için ise;

$$P^{mu}(E) = n(E)(1 / \ln(E)) = 1 / L \quad (3.9)$$

$$P^{mu}(E) = n(E)\omega^{mu} = 1 / L \quad (3.10)$$

şeklindedir. Aslında bu bağıntı enerji düzeylerinin eşit olasılıkta temsil edildiğini gösterir. Ağırlıklandırma fonksiyonu ise rekürsif bağıntılarla hesaplanır.

3.2.5 Multikanonik Rekürsion

Denklem (3.11)'de belirtilen β^* ve α^* parametreleri simülasyonun başlangıcında;

$$\beta^* = b_j = 1/k_B T$$

$$\alpha^* = a_j = 0, \quad j=1, \dots, L \quad (3.11)$$

bu şekilde ilk değerlerini alırlar (Berg 1995). Ayrıca düzgün bir enerji yoğunluğu elde etmek için uygun olan ağırlık faktörü şu şekilde yazılabilir,

$$\omega(E) = n^{-1}(E) = e^{-\beta(E)E + \alpha(E)} \quad (3.12)$$

Burada $\beta(E)$ ve $\alpha(E)$ multikanonik parametreler ve denklem (3.11)'de belirtildiği gibi sıcaklığa bağlı parametrelerdir. Burada şunu belirtmek gerekiyor, multikanonik simülasyonlar bağımsız bir faktörün tümüne karşı etkisizdir. Örneğin $\alpha(E)$ yerine $\omega(E)$ yazılması gibi. Burada C bir sabittir ve eğer hesaplama için önemliyse uygun bir normalizasyonla elde edilebilir. Bu nedenle ileride bu tarz sabitler yazılmayacaktır.

Durum yoğunluğu şu şekilde yazılabilir;

$$n(E) = e^{S(E)} \quad (3.13)$$

Burada $S(E)$ mikro kanonik entropidir ve sıcaklığın tersiyle ($k_B=1$ olduğu için $\beta=1/T$) olan bağıntısı;

$$\beta = \frac{\partial S}{\partial E} \quad (3.14)$$

şeklindedir. Bu denklem farklı enerji değerleri içeren modeller için;

$$\beta(E) = \frac{S(E + \varepsilon) - S(E)}{\varepsilon} \quad (3.15)$$

bu şekilde tekrar yazılabilir. ε mümkün olan en küçük enerji artışıdır, öyle ki burada $n(E+\varepsilon)$ ve $n(E)$ 'nin ikisi de sıfırdan farklıdır.

Fakat burada atlamadan şunu da belirtmek doğru olacaktır $\beta(E)$ için tek ve kesin denklem bu değildir. Bunun yerine şu denklemler de geçerlidirler;

$$\beta(E) = \frac{S(E) - S(E - \varepsilon)}{\varepsilon} \quad (3.16)$$

$$\beta(E) = \frac{S(E + \varepsilon) - S(E - \varepsilon)}{2\varepsilon} \quad (3.17)$$

Bundan sonraki kısımda bu 3 geçerli denklemden, denklem (3.15) kullanılacaktır.

Bir kere programda $\beta(E)$ verildikten sonra $\alpha(E)$ rekürsiyon ile hesaplanabilir.

Denklem (3.12) ve (3.13)'den yararlanarak,

$$S(E) - S(E - \varepsilon) = \beta(E)E - \beta(E - \varepsilon)(E - \varepsilon) - \alpha(E) + \alpha(E - \varepsilon) \quad (3.18)$$

yazılabilir. $\varepsilon\beta(E - \varepsilon)$ terimini yok etmek için denklem (3.15) kullanılır $\alpha(E)$ için rekürsiyon bağıntısı,

$$\alpha(E - \varepsilon) = \alpha(E) + [\beta(E - \varepsilon) - \beta(E)]E, \quad \alpha(E_{\max}) = 0 \quad (3.19)$$

olarak bulunur. Burada $\alpha(E_{\max})=0$ rekürsiyona başlamak için gereklidir.

Daha önceden de bahsedildiği gibi multikanonik simülasyonda ağırlık faktörlerinin daha önceden bilinmesine ihtiyaç yoktur. Bunun yerine örneklenmiş enerji histogramı $H(E)$, istenilen enerji aralığında düzlenmiş olsun, $\varpi(E)$ parametresi $\omega(E)$ 'den hesaplanır. Buradan sonraki kısımda;

- $S(E)$, $\beta(E)$, $\alpha(E)$ ile ilgili niceliklerin rekürsiyon hesaplamaları için
- $\bar{S}(E)$, $\bar{\beta}(E)$, $\bar{\alpha}(E)$

kullanılacaktır.

$H^n(E)$, ağırlık değeri $\varpi^n(E)$ olan kısa bir multikanonik simülasyondan elde edilmiş normalizasyonu yapılmamış histogram olsun. Histogramın enerji değerleri güvenilir ise n ' den $n+1$ ' e geçerken hesaplama şu şekilde olacaktır.

$$\varpi^{n+1}(E) = \frac{\varpi^n(E)}{H^n(E)} \quad (3.20)$$

Bu denklemde açıkça görülmektedir ki;

- $H^n(E)=0$ iken hesaplama yapılamayacak,
- $H^n(E)=1$ ve $H^n(E)=2$ olduğunda ise sonuçlar istatistiksel olarak güvenilir olmayacaktır.

Dolayısıyla bu iki önemli nokta hesaplamada dikkate alınacaktır. Rekürsiyonun başlangıç noktası olarak;

$$\varpi^0(E) \equiv 1 \quad (3.21)$$

seçelim. Bu seçim istenildiğinde normalizasyonun yeniden elde edilmesine olanak sağlayan uygun bir seçimdir. Fakat belirli sıcaklıkta kanonik simülasyon gibi bazı pratik uygulamalarda başka seçimler daha uygun olabilir.

Denklem (3.12) ve (3.20)'yi kullanarak β için rekürsiyon bağıntısı;

$$\bar{\beta}^{n+1}(E) = \bar{\beta}^n(E) + \varepsilon^{-1} \ln[H^n(E + \varepsilon) / H^n(E)] \quad (3.22)$$

yazılır. Denklem (3.22)'ye ek olarak, H^n ' in bazı durumlarında oluşan güvenilmesi güç histogram girdileriyle nasıl başa çıkılacağına dair özel durumlar vardır. Bunlar;

$$\bar{\beta}^{n+1}(E) = \begin{cases} \bar{\beta}^n(E) & E \geq E_{ara}^n \text{ için,} \\ \bar{\beta}^{n+1}(E_{kesilim}^n) & E < E_{kesilim}^n \text{ için.} \end{cases} \quad (3.23)$$

Denklemdaki

- ❖ E_{ara}^n n. enerji dağılımının ortasıdır ve,
- ❖ $E_{kesilim}^n < E_{ara}^n$ enerji kesilim değeri(cut-off). Öyle ki n. simülasyonda sıcaklık sabitlenir $E < E_{kesilim}^n$

Denklem (3.21)'de aldığımız başlangıç koşulları $\bar{\beta}^0(E) \equiv 0$, $\bar{\alpha}^0(E) \equiv 0$ şekline dönüşecektir. Dolayısıyla bahsedilen güvenilmesi güç histogram girdilerinin şu rekürsif ifadeler,

$$\bar{S}^{n+1}(E) = \bar{S}^n(E) + \ln H^n(E) \quad H^n(E) \geq 1 \text{ iken,} \quad (3.24)$$

ve de,

$$\bar{S}^{n+1}(E) = \bar{S}^n(E) \quad H^n(E) = 0 \text{ iken,} \quad (3.25)$$

sayesinde üstesinden gelinir.

$\bar{\alpha}^{n+1}(E)$ ise denklem (3.19)'da verilen rekürsif bağıntıyla hesaplanır.

Rekürsif bağıntıları geliştirme çabaları sürmektedir. Araştırılan sistemlerin karmaşıklığına ve ihtiyaçlarına göre de bu bağıntılar güncellenebilir. Burada literatürde sıkça kullanılan rekürsif bağıntılar verildi (Berg ve Çelik 1992, Berg 1995).

3.3 Multikanonik Yöntemin Uygulandığı Çalışmalar

3.3.1 Birinci derece faz geçişi yakınında

Multikanonik algoritma bu tür çalışmalarda kullanılmak için gayet uygun bir yapı sergiler. Lennard- Jones akışkanlarının ikili faz eğrilerinin araştırılması ve sıvı-gaz faz geçişleri buna örnek gösterilebilir. Fakat multikanonik algoritmanın kullanım alanı bununla sınırlı kalmayıp daha çok literatürde Potts modelde ve Ising modeldeki kullanımıyla bilinir. Potts modelde ilk önemli çalışma $d=2$ ve $q=10$ iken yapılmıştır. Yüzey gerilimi hesaplarının tam çözümlerle uyumlu oluşu ve kritik yavaşlamanın istenilen performans değerine yakın oluşu multikanonik yöntemi literatürde bir adım daha öne çıkarmıştır. q -durumlu potts modelde ayrıca sıcaklık etkili birinci dereceden geçişlerde $d=2$ ve $q>4$, $d=3$ ve $q\geq 3$ iken de multikanonik yöntem kullanılabilir.

Aynı zamanda multikanonik algoritmanın çeşitlerinin de, multimanyetik method (Berg vd. 1993) etkin olduğu kanıtlanmıştır. Burada bir H manyetik alanında $T < T_C$ iken Ising ferromanyetiklerinin geçişleri araştırılırken kullanılmıştır. (T_C Curie sıcaklığı)

Hapis- serbest faz geçişinin ara yüzey gerilimi hesabında da multikanonik algoritma kullanılmıştır. Grosman' ın çalışmasında ara yüzey katsayıları şu şekilde;

$$\sigma = 0.052(4)T_C^3 \quad (3.26)$$

$$\sigma = 0.020(2)T_C^3 \quad (3.27)$$

bulunmuştur (Grosman ve Laursen, 1993). Burada ara yüzey gerilimi T_C^3 ün katları olarak verilmiştir. Sonrasında bu hesapta bir iyileştirme yapılarak,

$$\sigma = 0.02925(22)T_C^3 \quad (3.28)$$

halini almıştır (Iwasaki vd. 1994).

Tüm bunların yanında elektro zayıf faz geçişinin faz geçiş derecesini belirlemeye yönelik çalışmalarda kullanılmıştır. Bu evrenin ilk anlarındaki faz geçişlerini anlamaya iten çalışmalar, evrendeki baryon asimetrisinin faz geçişinin detaylarını anlama çabalarından kaynaklanır. Higgs kütlelerinin birinci derece faz geçişleri (Montway, 1995) buna örnek olarak gösterilebilir.

3.3.2 Karmaşık sistemler

Multikanonik yöntem yukarıda bahsedilen çalışmaların yanında spin camları gibi karmaşık sistemlerde de kullanılmıştır (Berg ve Çelik, 1993). Spin camı, Au, Ag gibi soy bir metalin içerisine Fe, Mn gibi manyetik iyonlar katıldığında oluşan yeni manyetik fazdır. Bu fazın ilgi çekici tarafı ise hem ferromanyetik hem de antiferromanyetik davranış gösterebilmesidir. Dolayısıyla spin camları bu özelliklerinden ötürü düzensiz bir manyetik sistemdir ve kritik sıcaklığın altında manyetik momentleri rastgele yönlendirilmiştir. Spin camlarının yüksek enerji bariyerleriyle ayrılmış enerji düzeyleri vardır ve bu haliyle spin camları multikanonik yöntemle incelenmeye hayli yatkındır.

Nöron ağları ile istatistiksel mekanik arasındaki benzerliği Hopfield (Hopfield, 1982) oluşturmuştur. Hopfield' in gösterdiği şey, nöronlar arası etkileşmenin simetrik olduğu bir nöron ağı modeli alıp bu model için tanımlanmış bir hamiltoniyenle nöronların dinamik davranışlarının, termodinamik olarak rastgelelik içeren manyetik sistemlerin yapılarıyla büyük benzerlik içerdiği.

Çelişkili sınır şartları ve birçok enerji minimumu içeren protein ve peptid sistemlerinin simülasyonunda da yine multikanonik yöntem sıkça tercih nedenidir. İlk olarak Okamoto ve Hansmann (Hansmann ve Okamoto, 1993) tarafından ilgili çalışmalarda kullanılmıştır. Buradaki çalışmada da büyük zincirli proteinlerin yüzey yakınındaki davranışı incelenmiştir.

Son dönemde de multikanonik algoritma sıklıkla finansal problemlerin çözümünde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra trafik kontrolü, bilgisayar ağları ve chip dizaynı gibi alanlarda da kullanılmaktadır.

4. BULGULAR

4.1 Giriş

Bu kısımda simülasyonlar sonrası elde edilen bulgular paylaşılacak, hemen sonrasında gelen sonuç kısmında bulgularla ilgili tartışma ve yoruma yer verilecektir.

4.2 Simülasyon Verileri

Simülasyonun ilk kısmında, ikisi de homopolimer ve 200 monomerli bir yüzey, 20 monomerli bir zincir ile başlanmıştır. Ayrıca burada şunu da belirtmek gerekir ki, çalışmada başka büyüklükte yüzeyler ve zincirler de alınmış, fakat verilen büyüklükler çekim etkisinin ve adsorbsiyonun rahatça gözlemlenebildiği büyüklükler olarak denenerek seçilmiştir. Hem zincir, hem yüzey hidrofobik özellikte alınmıştır. Böylece yüzeyin, zincire karşı çekici bir etki sergilemesi sağlanmıştır. Bir önceki kısımda ayrıntılı anlatılan ve simülasyonda kullanılan modeldeki enerji fonksiyonu hatırlanırsa bu etki daha rahat anlaşılacaktır. Modelde enerji;

$$E = E_{AB} + E_{yuzey-zincir} \quad (4.1)$$

olarak, enerji fonksiyonu ise;

$$E = \sum_{i=2}^{N-2} \frac{1}{4} (1 - \cos \theta_{i,i+1}) + 4 \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j=i+2}^N \left[r_{ij}^{-12} - C_2(\sigma_i, \sigma_j) r_{ij}^{-6} \right] + 4\varepsilon \sum_{k=1}^M \sum_{j=1}^N \left[r_{kj}^{-12} - C_2(\sigma_i, \sigma_j) r_{kj}^{-6} \right] \quad (4.2)$$

olarak verilir. E_{AB} ;

$$E_{AB} = \sum_{i=2}^{N-2} \frac{1}{4} (1 - \cos \theta_{i,i+1}) + 4 \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j=i+2}^N \left[r_{ij}^{-12} - C_2(\sigma_i, \sigma_j) r_{ij}^{-6} \right] \quad (4.3)$$

$E_{\text{yüzey-zincir}}$;

$$E_{\text{yüzey-zincir}} = 4\varepsilon \sum_{k=1}^M \sum_{j=1}^N \left[r_{kj}^{-12} - C_2(\sigma_i, \sigma_j) r_{kj}^{-6} \right] \quad (4.4)$$

şeklinde tanımlanır.

A hidrofobik, B polar özellikteki monomerleri temsil etmek üzere;

$$C_2(\sigma_i, \sigma_j) = \begin{cases} +1 & \text{AA için (çekici)} \\ +1/2 & \text{BB için (çekici)} \\ -1/2 & \text{AB için (itici)} \end{cases} \quad (4.5)$$

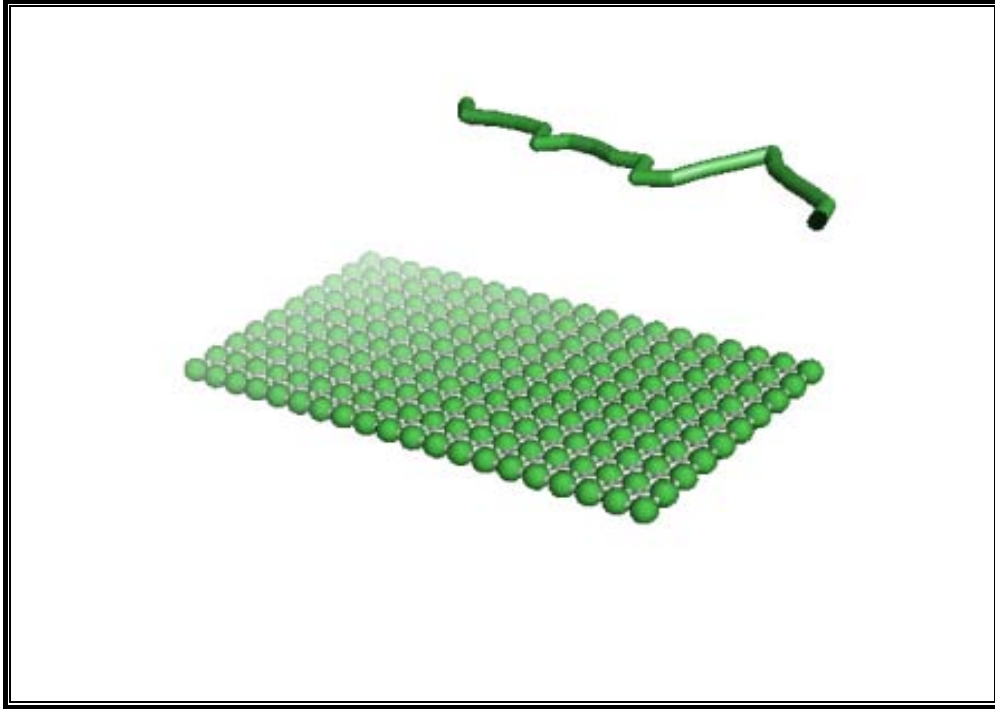
olarak verilir. Yüzey ve zincirin hidrofobik seçilmesiyle birbirlerine karşı çekici etki sergileyecekleri buradan da açık olarak görülmektedir.

Çekici etkileşmenin yarattığı fiziksel farklılıklar ve faz diyagramını görmek açısından denklemin ikinci kısmına bir yüzey çekim kuvveti parametresi eklenmiştir ve;

$$4\varepsilon \sum_{k=1}^M \sum_{j=1}^N \left[r_{kj}^{-12} - C_2(\sigma_i, \sigma_j) r_{kj}^{-6} \right] \quad (4.6)$$

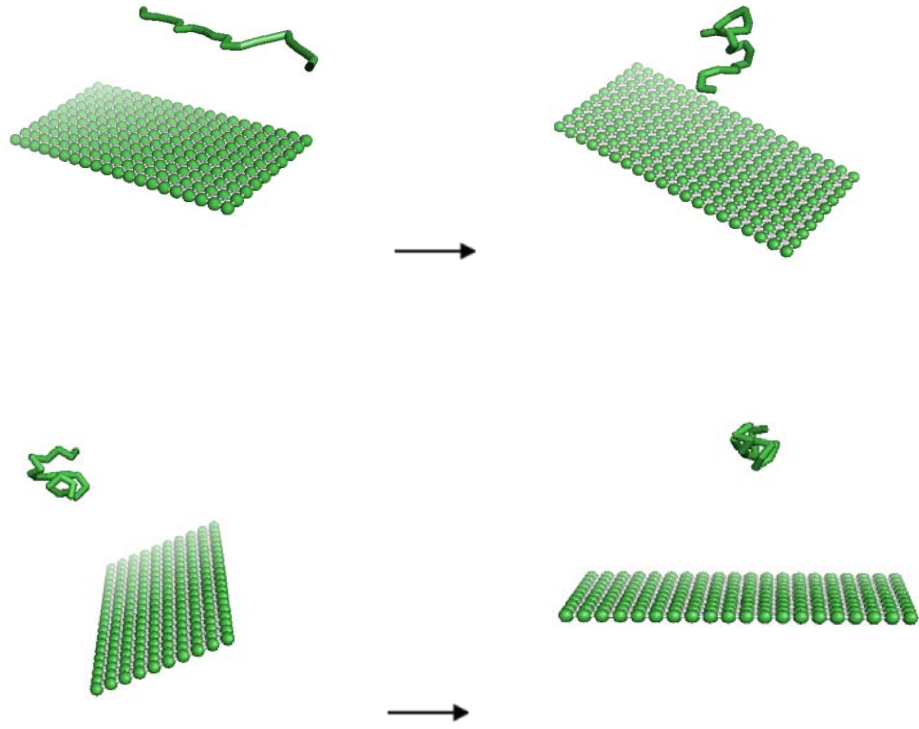
haline getirilmiştir. Buradæ yüzey çekicilik şiddetidir ve artışıyla birlikte yüzeyin zincire uyguladığı çekimde artar. Sistemin, zincirle-yüzey etkileşiminin neredeyse olmadığı ve kuvvetli bir şekilde olduğu durumları incelemek için, kuvvetli etkileşmenin olduğu durumu gözlemlemeyi kolaylaştırmak adına bu parametre eklenmiştir. Sistemin uç noktaları dışında gözlemlenmek istenen, zincirin sıcaklık değişimi ve/veya yüzeyin çekicilik şiddetinin değişimiyle şekillenen ara durumlarıdır. Aşağıda simülasyon başlangıcındaki durumla ilgili genel bilgiden sonra, simülasyon sonrası elde edilen zincirin ara durumlardaki tipik düzenlenimleri ile uç noktalardaki tipik düzenlenimleri verilecektir.

Simülasyona başlarken kartezyen koordinat sisteminde her bir monomerin arası 1 birim olarak ayarlanmıştır. Zincir ile yüzey arasındaki mesafe ise 10 birim olarak ayarlandı. Simülasyona başlamadan önce yüzey sabitlendi ve zincir yüzeyin tam üstüne gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Zinciri bir çubuk gibi veya ayarlanmış herhangi bir şekilde yerleştirmek yerine, yüzeyden bağımsız bir simülasyon yapılarak rastgele bir durumu elde edilmiş ve bu durum simülasyona zincirin başlangıç durumu olarak atanmıştır. Şekil 4.1’de, simülasyonun başlangıcındaki zincir ve yüzey durumunu gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Simülasyonun başlangıç durum

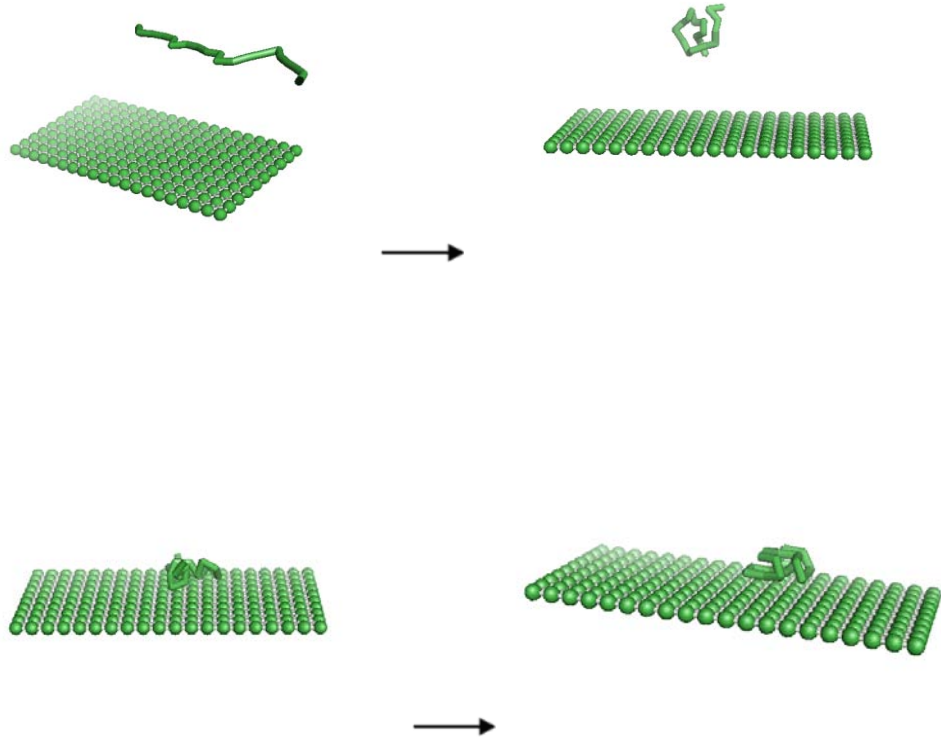
Yüzey çekicilik şiddetinin düşük tutulup ($\epsilon \leq 0.3$), sıcaklık azalırken gözlemlenen tipik düzenlenimler ise şekil 4.2’deki gibidir. Ok yönü sıcaklığın azalma yönünü göstermektedir.



Şekil 4.2 Düşük çekim kuvvetinde sıcaklık azaldıkça karşılaşılan tipik düzenlenimler.

Soldan başlayarak ilk durum önceden de gösterildiği gibi simülasyonun başlangıç durumudur. Daha sonraki durum ise sıcaklığın da azalmasıyla ve zincirin kendi monomerleri arasındaki etkiyle zincirin yavaşça katlanmaya başladığı durumdur. Burada sıcaklık hala yüksek denebilecek bir seviyede olduğundan, moleküller daha çok titreşecek ve zincirin kendi üzerine katlanması hemen mümkün olmayacaktır. Fakat sıcaklık azaldıkça, yüzey çekicilik şiddetinin de az olması nedeniyle zincir, sanki yüzey yokmuşçasına kendi üzerine katlanır. Yüzey çekicilik şiddeti, zinciri yüzeye adsorpt etmek için yeterli gelmediği için zincire yüzey yokmuş gibi sadece kendi içindeki monomerlerin etkisiyle katlanır.

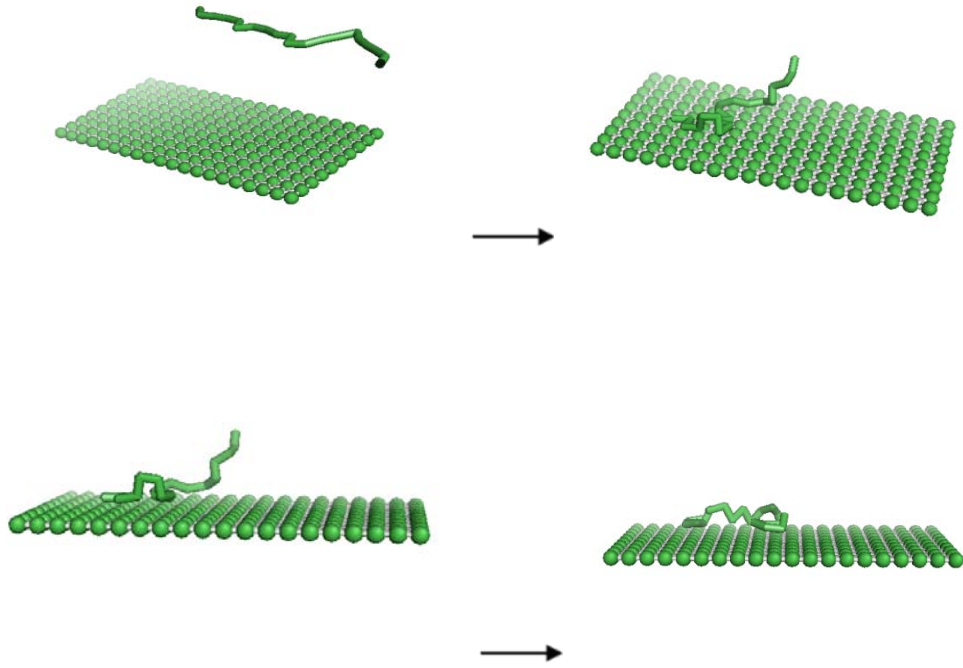
Yüzey çekicilik şiddetinin ilk simülasyona göre biraz daha artırdığımızda (civarında), sıcaklık azalırken gözlemlenen tipik düzenlenimler ise aşağıdaki gibidir.



Şekil 4.3 Yüzeyin çekicilik şiddeti ilk duruma göre daha fazla olduğu, sıcaklığın azalışıyla gözlemlenen tipik düzenlenimler.

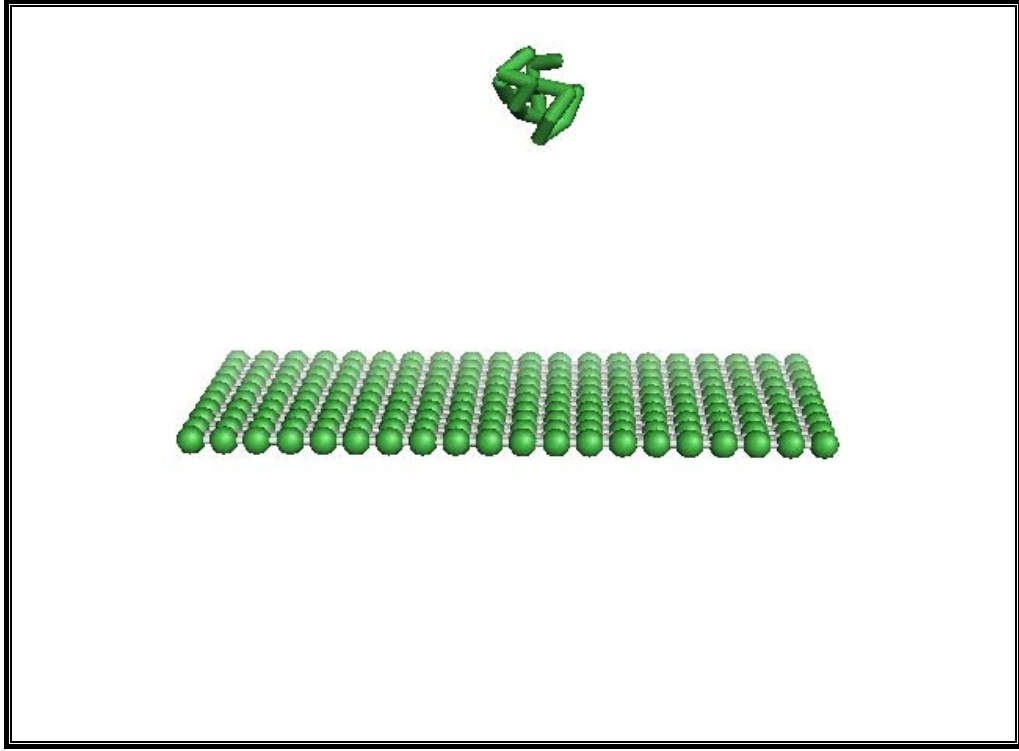
Burada ilk duruma göre farklı olan yüzeyin çekicilik şiddetinin artırılmış olmasıdır. Bunun etkisi gözlemlenen tipik düzenlenimlerde rahatlıkla görülür. Zincir başlangıç durumundan sonra hemen yüzeye yaklaşma eğilimindedir. Çünkü bu sefer yüzeyin çekicilik şiddeti zinciri adsorp etmek için yeterli seviyededir ve zincir bir yandan kendi üzerine katlanmaya çalışırken bir yandan da yüzeyin etkisiyle yüzeye yaklaşır. Sistemde iki başat etkileşme birbirleriyle yarışmaktadır. Bu etkiler sebebiyle olası katlanma yapısal geçişi ve adsorpsiyon yapısal geçişi termodinamik niceliklerden irdelenmiştir. Yeterli yüzey çekicilik şiddeti ve düşük sıcaklıkta da zincirin minimum enerjili tipik düzenlenimi son resimdeki gibi adsorb olmuş bir şekildedir.

Yüzey çekicilik şiddeti önemli ölçüde artırıldığında ($\epsilon = 1$), sıcaklık azalırken gözlemlene tipik düzenlenimler Şekil 4.4'de gösterilmiştir.

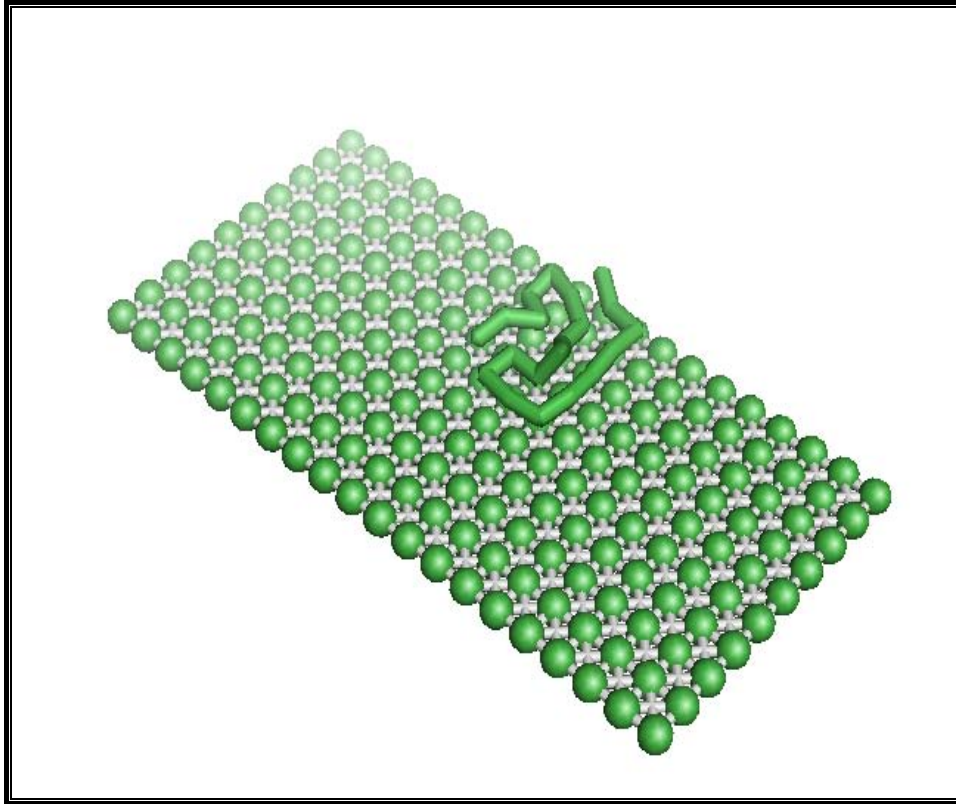


Şekil 4.4 Yüzey çekicilik şiddeti en yüksek durumdayken, sıcaklığın azalmasıyla gözlenen tipik düzenlenimler.

Başlangıç durumunu izleyen resimde sıcaklığın ve çekim şiddetinin ikisinin birlikte yüksek olduğu durum için tipik düzenlenim görülmektedir. Burada zincir kuvvetli yüzey çekicilik etkisi ile yüzeye doğru çekilmiş fakat yüksek sıcaklığın etkisiyle açık bir şekilde yarı adsorp olmuş durumdadır. Sıcaklık azaldıkça zincir, yüksek sıcaklıktaki durumuna göre biraz daha katlanır ama asıl gözlemlenen etki zincirin yüzeye tam adsorp olasıya kadar yaklaşmasıdır. En son resim zincir ve yüzeyin yüksek çekicilik şiddetinde minimum enerjili tipik bir düzenlenimdir. Bahsedilen ara durumların tipik düzenlenimlerinin yanında iki uç durumun tipik düzenlenimlerini daha büyük bir şekilde verip biraz daha açıklayalım. Bu uç durumlardan Şekil 4.5'te görülen ilki düşük sıcaklık ve düşük yüzey çekicilik şiddetinde kendi üzerine katlanmış zincirdir. Şekil 4.6'daki ise düşük sıcaklık ve yüksek çekicilik şiddetinin olduğu tam adsorp durumudur.



Şekil 4.5 Kendi üzerine katlanan zincir ($\epsilon=0.01$ iken)

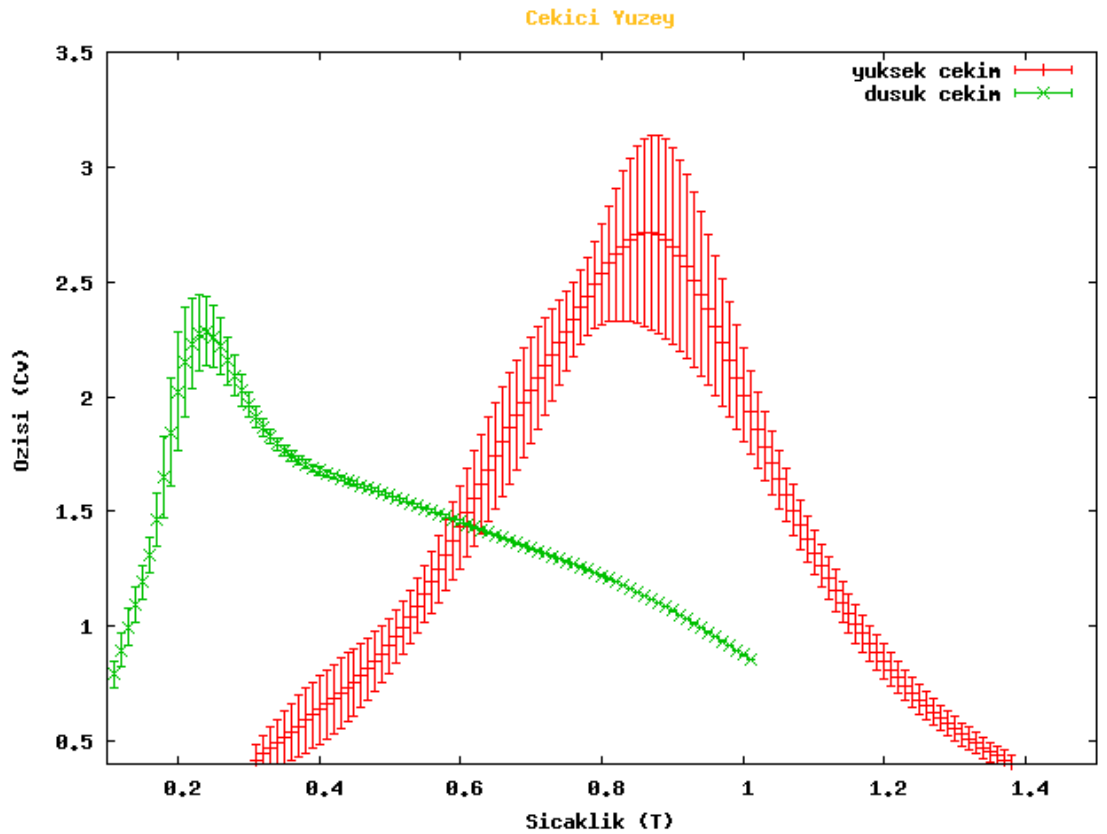


Şekil 4.6 Zincirin tam adsorp olduğu durum ($\epsilon=1$ iken)

Buraya kadar gösterilen veriler, ikisi de homopolimer ve hidrofobik olan yüzey ve zincirin, farklı sıcaklık ve yüzey çekicilik şiddeti durumunda minimum enerjili düzenlenimlerinin üç boyutlu şeklidir. Burada tam adsorp olmuş, yarı adsorp olmuş, kendi üzerine katlanmış gibi değişik fazları görmek mümkün olsa da bu fazların böyle bir yüzeyle zincir arasında gözlemlenebileceğine destek olacak diğer verilere bakılması gerekir. Faz geçişleri yaşanırken enerjideki dalgalanmalar artar. Dolayısıyla öz ısı grafiklerine bakılarak bir geçişin olup olmadığına daha net karar vermek mümkündür. Burada özısının;

$$C_v(T) = \left(\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2 \right) / k_B T \quad (4.7)$$

şeklinde hesaplandığını hatırlatmak gerekir. Aşağıdaki grafikte düşük yüzey çekicilik şiddeti $\varepsilon=0.01$ ve yüksek yüzey çekicilik şiddetinin $\varepsilon=1$ ' in öz ısı grafikleri verilmiştir.



Şekil 4.7 Çekici yüzey için düşük ve yüksek çekici şiddetinde öz ısı grafiklerinin karşılaştırılması.

Grafiklerden görülebileceği gibi yapısal faz geçişi, yüzey çekicilik şiddetinin düşük olduğu durumda daha düşük bir sıcaklıkta gerçekleşirken, yüksek olduğu durumda daha yüksek bir sıcaklıkta gerçekleşmiştir. Bu da düşük çekimde faz geçişinin, yüksek çekime göre daha düşük bir sıcaklıkta gerçekleştiğinin işaretidir.

Sistemin sadece minimum düzenleniminde farklı çekicilik şiddetleri için iki uç arası uzaklıkları ve dönme yarıçapları çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Çekici yüzey için düşük ve yüksek yüzey çekicilik şiddetinde minimum enerji düzenleniminin dönme yarıçapı ve iki uç arası uzaklıklarının karşılaştırılması.

Yüzey çekicilik şiddeti (ϵ)	Dönme yarıçapı (R_{gy})	İki uç arası uzaklık (ee)
0.01	1.231	1.553
1	2.018	2.661

Dönme yarıçapı ve iki uç arası uzaklık parametreleri zincirin sıklığı ile ilgili bilgi veren parametrelerdir. Çizelgede bu iki parametrenin de yüksek yüzey çekicilik şiddetinde arttığı gözlemlenir. Bunun nedeni zincirin ilk durumdaki gibi katlanamadan yüzeye adsorp olmasıdır. Dolayısıyla zincir, ilk duruma göre daha açık ya da başka bir deyişle daha az sıkı bir yapı sergiler.

Bunun yanında sistemin minimum enerjileri de zincirin yüzeyle etkileşip etkileşmediğini anlamada ipucu verir. İlk başta görülebilecek farklılık, yüzeyle zincirin etkileştiği durum ile etkileşmediği durumun minimum enerjileri arasında belirgin bir farkın olmasıdır. Dahası, önceki bölümde bahsedildiği gibi bazı dizilimdeki zincirlerin kendi başlarına bir yüzey veya başka bir zincir olmaksızın katlandıklarındaki minimum enerjileri literatürde hesaplanmıştır ve bilinmektedir. Dahası 20 monomerli bir zincirin minimum enerji değeri aralığı yine literatürde belirtilmiştir. Bu açıdan eğer iki farklı yüzey çekicilik şiddetinden birinde zincirin yüzeyle etkileşmediğini, diğerinde etkileştiğini iddia ediyorsak, etkileşmemiş olan durumun minimum enerjisi literatürdeki

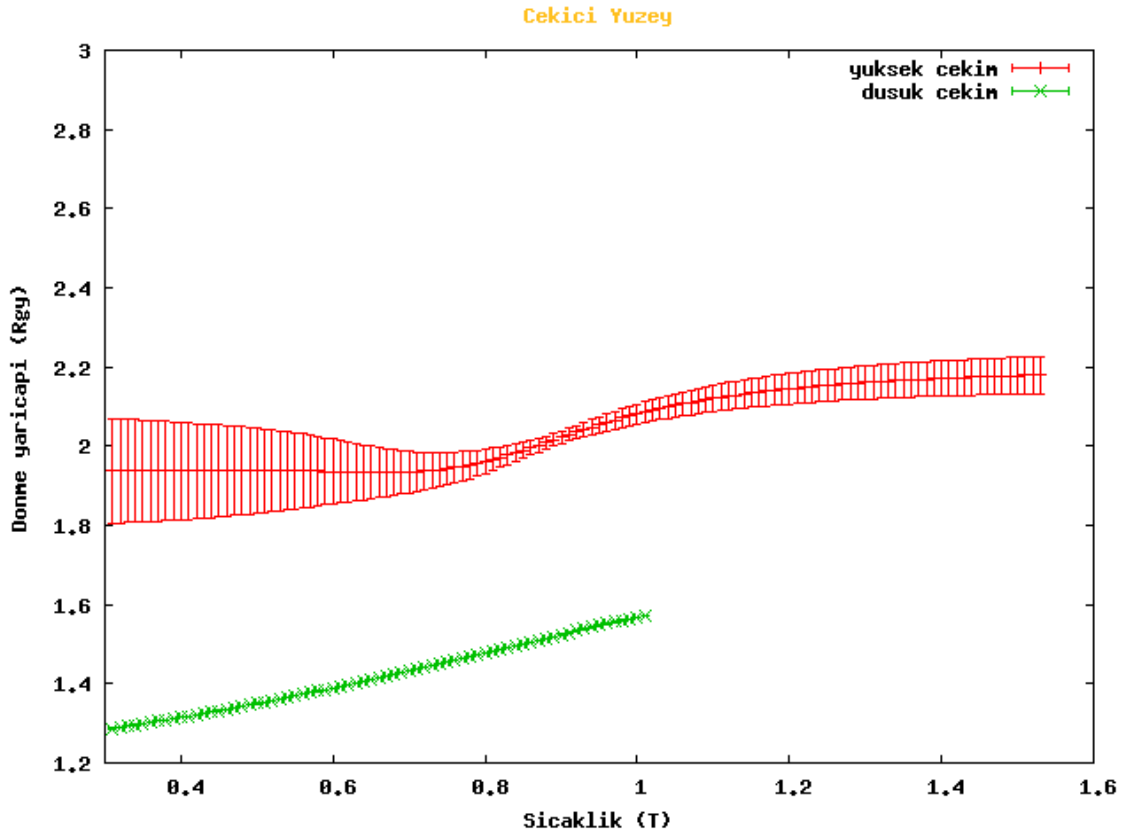
aralığa yakın olmalıdır. Bu bağlamda burada iki uç nokta için minimum durumun enerjileri çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2 Çekici yüzey de tam adsorp olmuş ve kendine katlanmış zincir için minimum enerjiler

Yüzey Çekicilik Şiddeti(ϵ)	0.01	1
Minimum Enerji	-55.613	-117.448

Görüldüğü gibi iki minimum enerji arasında büyük bir fark vardır. Aynı zamanda 20 monomerli bir zincirin kendi başına yapılan simülasyonlarında elde edilen minimum enerji değeri çizelgedeki düşük yüzey çekicilik şiddeti (0.01) için elde edilen değere yakındır. Bu da bir durumda etkileşim gerçekleşmezken diğerinde gerçekleştiğine dair bir göstergedir.

Simülasyon sonunda ayrıca dönme yarıçapı ve iki uç nokta arası uzaklığında sıcaklığa bağlı değişimleri incelenmiş ve bunların grafikleri çizdirilmiştir. Aşağıda dönme yarıçapının sıcaklığa bağlı grafiği iki farklı yüzey çekicilik şiddeti için çizdirilmiştir.

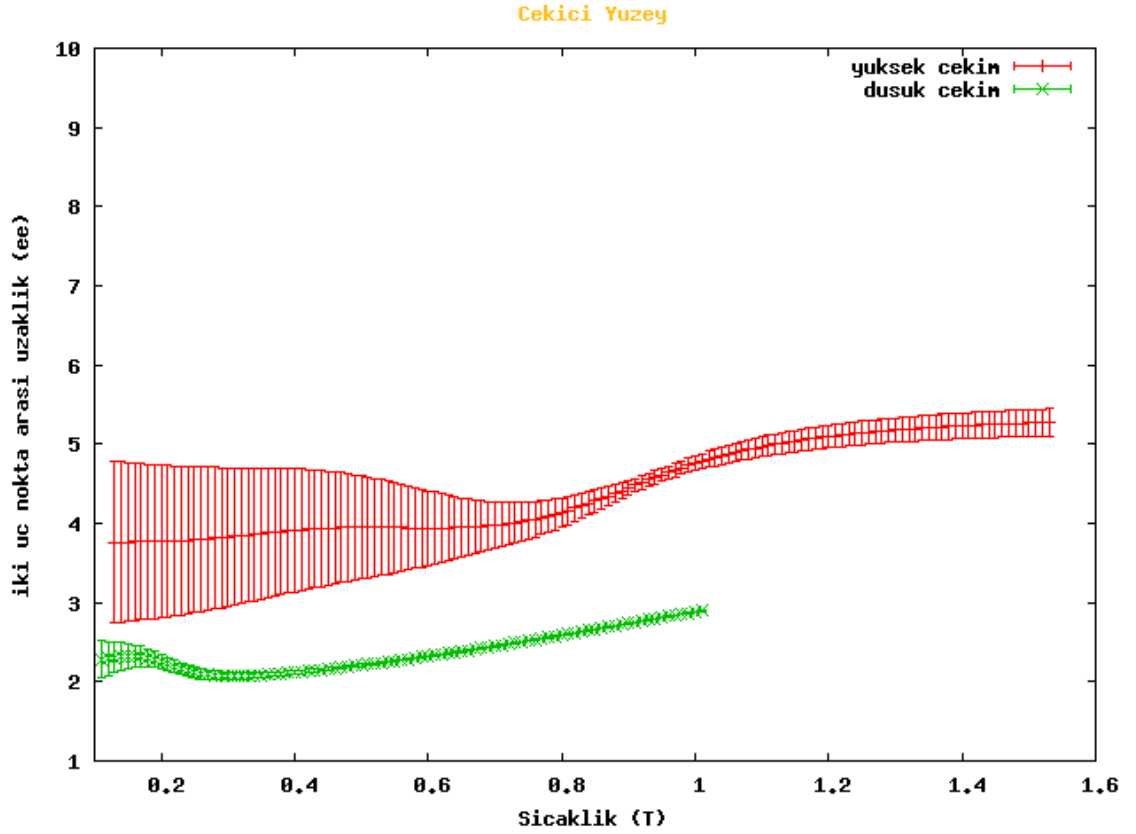


Şekil 4.8 Çekici yüzey için, dönme yarıçapının farklı iki yüzey çekicilik şiddetinde sıcaklığa bağlı değişimi.

Grafikteki, etkileşmenin olmadığı düşük yüzey çekicilik şiddeti ve etkileşmenin gerçekleştiği yüksek yüzey çekicilik şiddeti için değerler literatürle uyumludur (Moddel vd. 2009).

Dönme yarıçapının yüksek yüzey çekicilik şiddetinde düşük olana göre daha büyük değerler almasının nedeni zincirin kendi üzerine katlanıp sıkı bir yapı oluşturmadan yüzeyin etkisine maruz kalmasıdır.

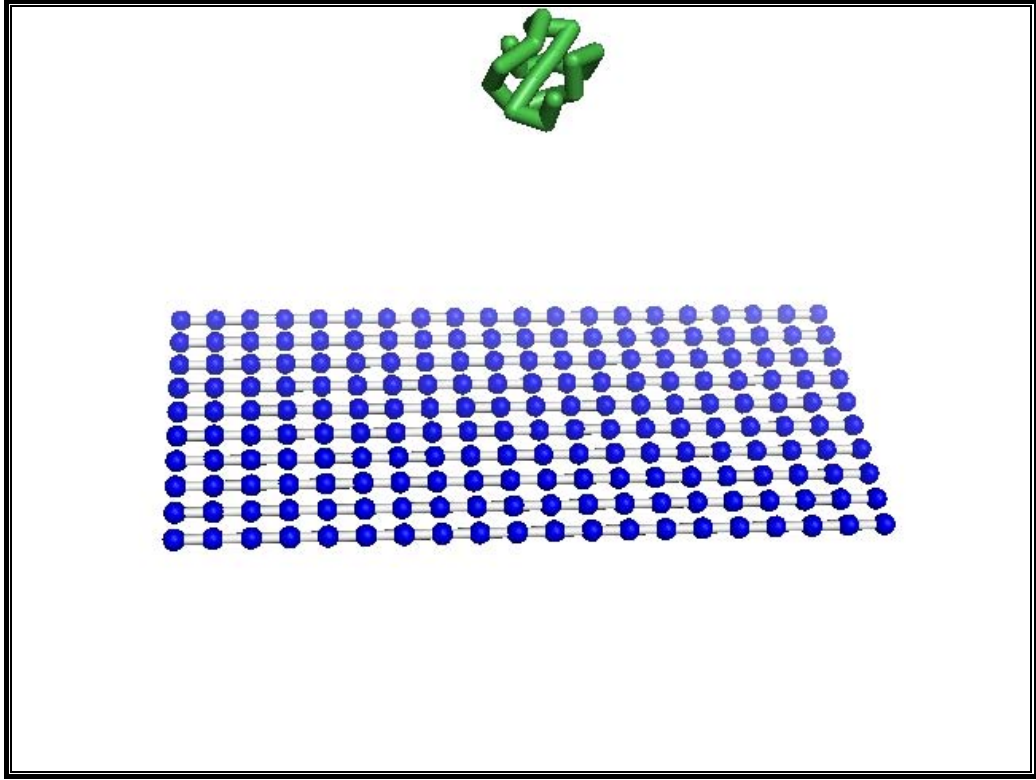
Çekici yüzey için iki uç nokta arası uzaklığın sıcaklığa bağlı değişimi ise şekil 4.9'da verilmiştir.



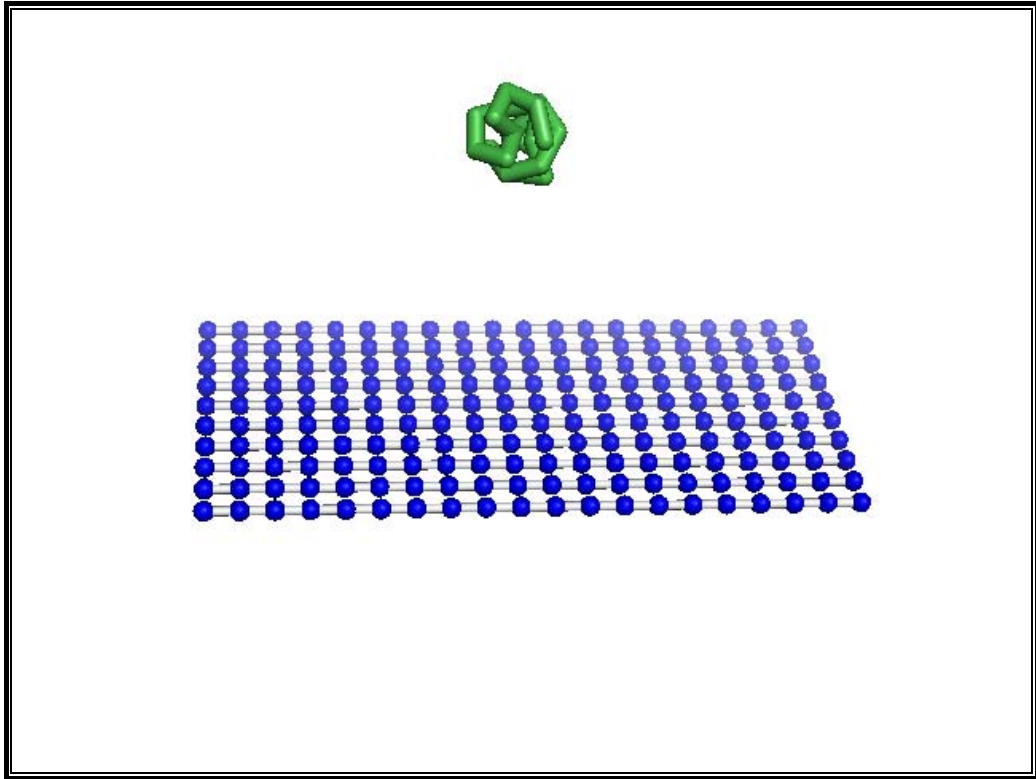
Şekil 4.9 Çekici yüzey için, iki uç nokta arası uzaklığın farklı iki yüzey çekicilik şiddetinde sıcaklığa bağlı değişimi.

Burada da görülebileceği gibi her sıcaklıkta yüksek yüzey çekicilik şiddetinde iki uç nokta arası uzaklık düşük yüzey çekiciliğine göre daha büyük değerler almıştır. Bu yine zincirin daha sıkı bir yapı oluşturmasını yüzeyin etkilediğinin yani yüzeyle kuvvetli bir etkileşimin meydana geldiğinin göstergesidir.

Simülasyonun ikinci kısmında farklı bir yüzey oluşturulmuştur. Yüzey yine homopolimer fakat bu sefer polar özellikte seçilmiştir. Yüzeyin simülasyondaki yeri, zincire olan uzaklığı, monomer sayısı veya başka hiçbir özelliği değiştirilmiştir. Bu şekilde oluşturulan yeni yüzey için düşük ve yüksek çekicilik şiddetinde zincirin yüzeyle olan etkileşimi incelenmiştir. Aşağıda Şekil 4.10-4.11’de yüzeyin, düşük ve yüksek çekicilik şiddetinde sistemin minimum enerjili tipik düzenlenimleri gösterilmiştir.



Şekil 4.10 Düşük yüzey çekicilik şiddetinde ($\epsilon=0.01$)



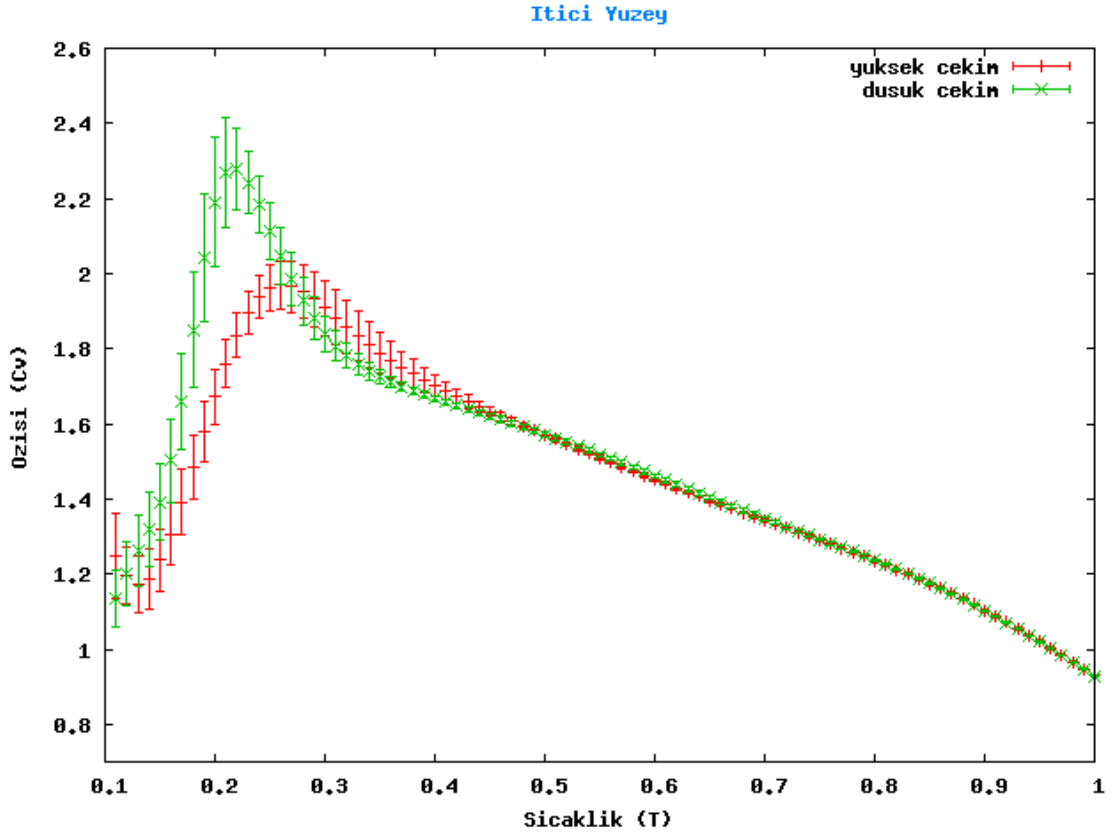
Şekil 4.11 Yüksek yüzey çekicilik şiddetinde ($\epsilon=1$)

Şekillerden de görüldüğü gibi gerek düşük yüzey çekicilik şiddetinde gerekse yüksek yüzey çekicilik şiddetinde hidrofobik zincir, polar özellikteki yüzeyle çekici bir etkileşmeye girmeden kendi üzerine katlanmıştır. Denklem (4.5)'den de açıkça görüldüğü gibi yüzey ile zincir farklı özellikte olduğunda yüzey zincire zayıf itici bir etki göstermiştir. Burada şuna dikkat etmek gerekir; yüzey çekicilik şiddetinin $\epsilon=0.01$ değerinden $\epsilon=1$ değerine kadar artırılmasına rağmen büyük bir etkileşim gerçekleşmiyor. Yine yüzeyle zincirin etkileşmeye girmediğine bir kanıt olarak farklı yüzey çekicilik şiddetlerindeki minimum enerjilerinin karşılaştırılması gösterilebilir. Zincir bir yüzeyle veya bir başka zincirle etkileşime girdiğinde ya da yüzeye adsorb olduğunda minimum enerjisi, kendi üzerine katlandığı durumundan farklı olacaktır. Fakat çizelge 4.3'te görüldüğü gibi iki farklı yüzey çekicilik şiddetinde de minimum enerjileri birbirlerine çok yakındır.

Çizelge 4.3 Farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde minimum düzenlenimin enerjileri

Yüzey Çekicilik Şiddeti(ϵ)	0.01	1
Minimum Enerji	-55.089	-54.448

Bütün bunların yanı sıra enerjideki dalgalanmayla ve dolayısıyla faz geçişi ile ilgili bilgi veren öz ısı grafikleri de simülasyonlar sonunda elde edilmiş ve şekil 4.12'de farklı yüzey çekicilik şiddetleri için karşılaştırılmalı çizdirilmiştir.



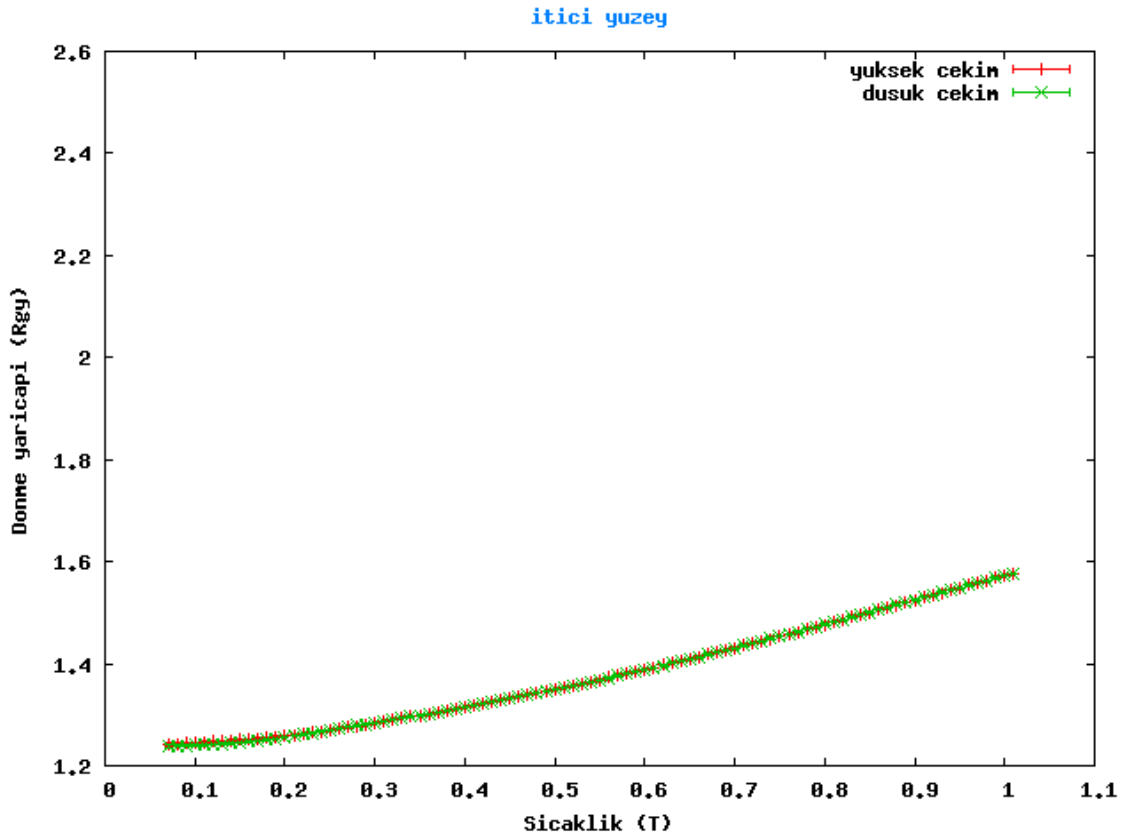
Şekil 4.12 Polar karakterdeki yüzey ile yapılan simülasyonlardaki düşük ve yüksek yüzey çekiciliğinde öz ısılar

Şekildeki grafikte görüldüğü gibi faz geçiş sıcaklıkları, yüzey çekicilik şiddeti 100 kat artırılmış olsa da birbirlerine çok yakındır. Bununla birlikte yine aynı yüzey için yüksek ve düşük yüzey çekicilik şiddetleri için kuramsal temellerde anlatılan dönme yarıçapı (radius of gyration) ve iki uç nokta arası uzaklık (end to end distance) parametreleri hesaplanmıştır. Simülasyon boyunca zincirde meydana gelen her düzenlenim değişimi için bu parametreler hesaplanmıştır. İlk önce çizelge 4.4 ile sadece minimum düzenlenimlerinde farklı çekicilik şiddetlerinde, iki uç arası uzaklıkları ve dönme yarıçapları verilmiştir.

Çizelge 4.4 İtici yüzey için düşük ve yüksek yüzey çekicilik şiddetinde minimum enerji düzenleniminin dönme yarıçapı ve iki uç arası uzaklıklarının karşılaştırılması.

Yüzey çekicilik şiddeti (ϵ)	Dönme yarıçapı (Rgy)	İki uç arası uzaklık (ee)
0.01	1.230	2.143
1	1.229	1.718

Dönme yarıçapı parametresinin farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde sıcaklıkla nasıl değiştiği şekil 4.13'deki grafikte verilmiştir.

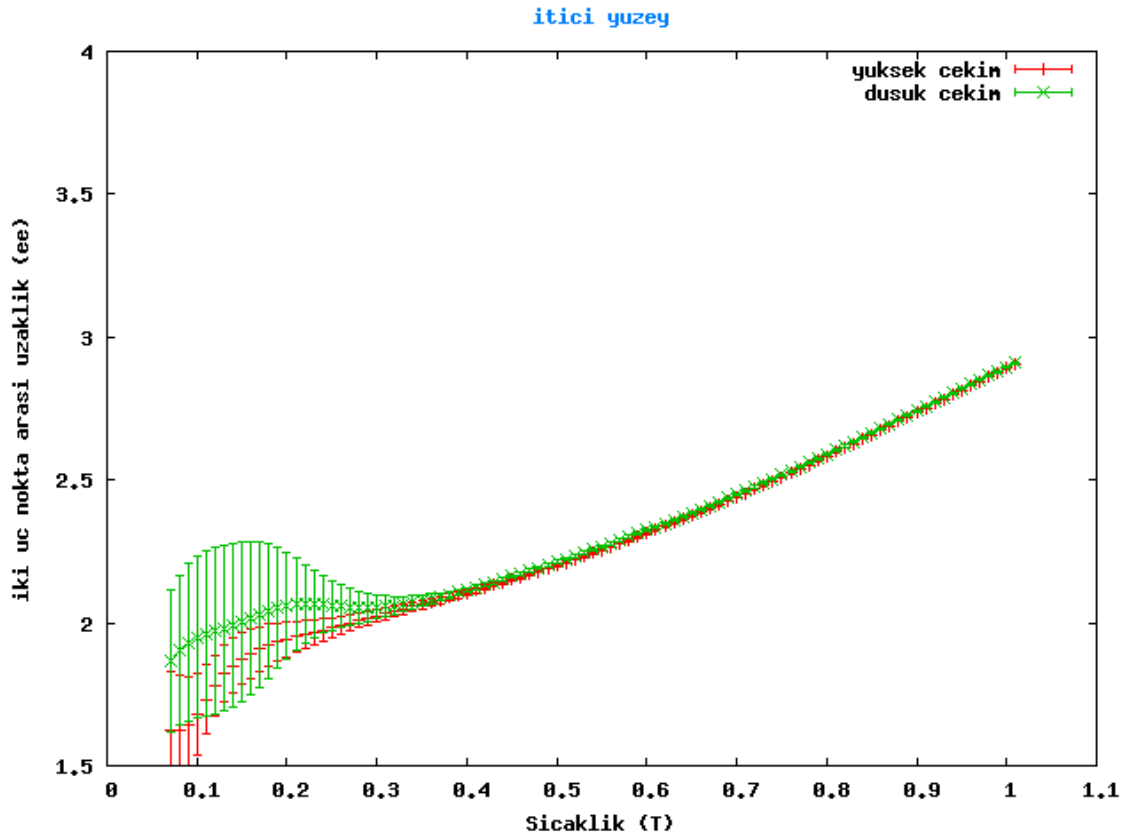


Şekil 4.13 Farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde dönme yarıçapının sıcaklığa bağlı olarak değişimi.

Bu parametre zincirin ne kadar sıkı (compact) halde olduğunu anlayabilmek için hesaplanır. Kuramsal temellerde ayrıntılı olarak anlatıldığından burada hesaplama detayları tekrar verilmeyecektir. Şekil 4.13'de görüldüğü gibi iki farklı yüzey çekicilik

şiddetinde de dönme yarıçapı parametresi aynı değişimi göstermiştir. Çizelge 4.4'te gösterildiği gibi minimum enerjili durumun düzenleniminde de dönme yarıçapı parametresi aynı değeri almıştır. Bu her iki durumda da zincirin aynı sıkılıkta olduğunun bir göstergesidir. Daha açık söylemek gerekirse zincir, yüzey çekicilik şiddetinin değiştiği iki durumda da aynı derecede katlı haldedir.

Yine simülasyonlar sonucu hesaplanan bir diğer parametre iki uç nokta arası uzaklıktır (end to end distance) ve şekil 4.14'deki grafikte farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde sıcaklığa bağlı değişimi verilmiştir.



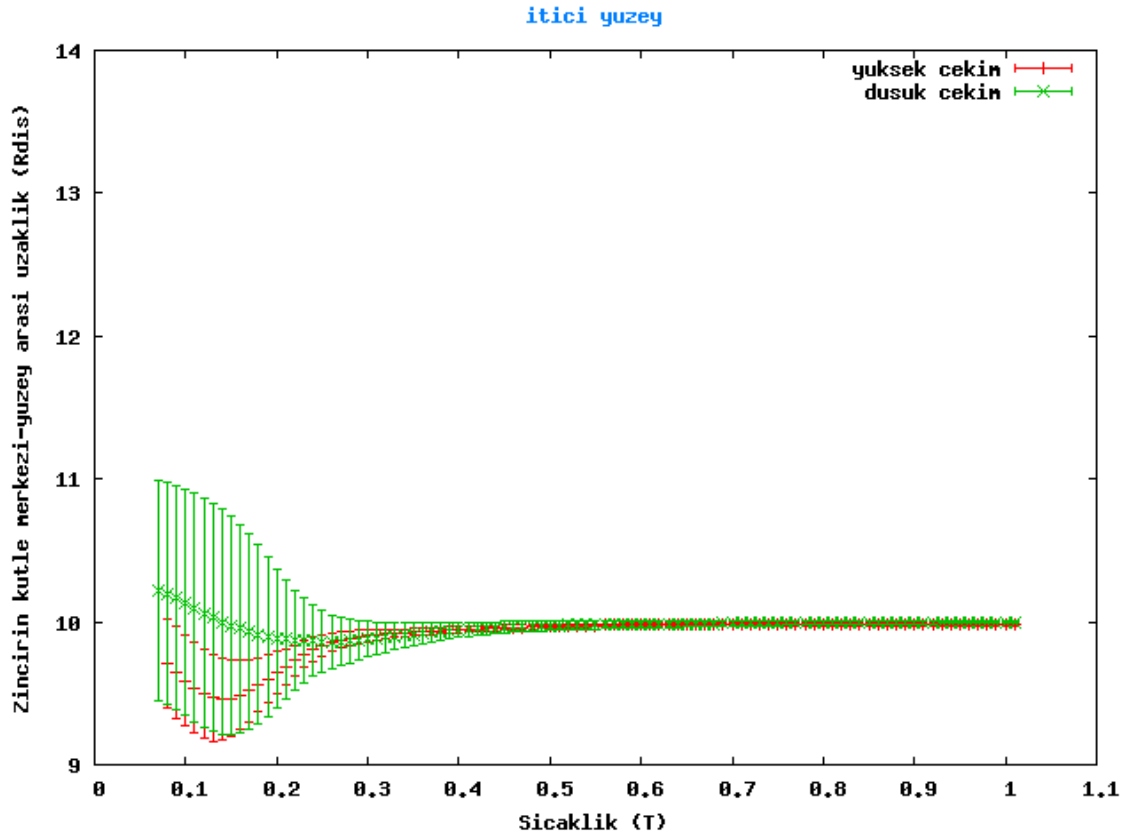
Şekil 4.14 Farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde sıcaklığa bağlı olarak iki uç nokta arası uzaklığın değişimi.

Bu parametreyle de ilgili ayrıntılı bilgi kuramsal temellerde verildiğinden burada sadece kısaca hatırlatma yapılacaktır. Parametre zincirin simülasyon sonucunda zincirin başlangıcı ve bitişi arasındaki uzaklığın ölçülmesiyle elde edilir. Bu parametrede yine

zincirin ne kadar katlı bir yapıda, başka bir deyişle sıkı bir yapıda olduğunu görebilmek için kullanılır. Çizelge 4.4'te minimum enerjili durumlar için iki uç nokta arası uzaklıklara bakıldığında farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde birbirlerine yakın değerler aldıkları görülür. Sonuçta bu parametre zincirin son düzenlenimiyle ilgilidir ve daha önce görsel olarak da şekil 4.10-4.11'de gösterilen durumlar iki koşulda da zincirin sıkı bir yapı oluşturacak şekilde kendi üzerine katlandığını gösteren niteliktedir. Şekilde de yine görülebileceği gibi faz geçişinin meydana geldiği noktada oluşan küçük bir fark dışında parametrenin değişimi iki durum içinde birbirine paraleldir. Faz değişim sıcaklığındaki fark çok büyük önem taşımaz çünkü burada her iki durumda da birbirine yakın iki uç nokta arası uzaklıklar bulunmuştur. Bu iki durumda da zincirin yüzeyle etkileşime girmeden kendi üzerine neredeyse aynı etkiyle ve aynı sıklıkta katlandığına işaret eder.

Bir diğer parametrede zincirin kütle merkezinden yüzeye olan dik uzaklık parametresidir. Parametre kuramsal temeller kısmında ayrıntılı anlatıldığından, burada kısaca bir hatırlatma yapılacaktır. Temelde bu parametre zincirin yüzeye ne kadar yaklaşmış uzaklaştığını daha net görebilmek için eklenmiştir. Başlangıçta zincirin kartezyen koordinat sisteminde, y ekseninde 0'a yüzeyin ise zincirden 10 birim uzaklığa yani aynı sistemde y ekseninde -10'a konumlandırıldığından bahsetmiştik. Aynı zamanda simülasyon boyunca yüzeyin -10'da sabit kaldığını da burada hatırlatmakta fayda vardır. Simülasyon boyunca yüzeyin veya kendi içindeki monomerlerin etkisiyle konumu değişen zincirdir.

Bu parametrenin zincirin düzenlenim değiştirdiği her aşamada hesabıyla, hem faz geçişinde nasıl bir davranış sergilediği daha rahat anlaşılmış hem de diğer yapısal parametrelerle elde edilen verilere destekleyici bir veri elde edilmiştir. Bu durumda zincirin başlangıçta yüzeye olan uzaklığı 10 birimdir. Eğer zincir yüzeyle çekici bir etkileşime girerse bu parametrede bir azalma, itici bir etkileşime girerse artma bekleyeceğimiz anlamına gelir. Şekil 4.15'deki grafikte farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde bu parametrenin sıcaklığa bağlı değişimi verilmiştir.



Şekil 4.15 Farklı yüzey çekicilik şiddetlerinde zincirin kütle merkezi ile yüzey arası uzaklığın sıcaklığa bağlı değişimi.

Şekildeki grafikte görüldüğü gibi başlangıçta zincir ve yüzey arasında olan mesafe olan 10 birim, zincirin minimum enerjili düzenleniminde de büyük ölçüde korunmuştur. Buradan rahatlıkla zincirin yüzeyle çekici bir etkileşime girmediği görülebilir. Hatta dikkat edilirse yüzeyin hafif itici etkisi nedeniyle zincir yüzeyden az da olsa uzaklaşmıştır.

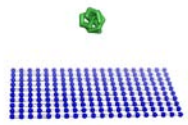
Tüm bu veriler kaynak özetlerinde verilen çalışmada (Moddel vd. 2009) bulunan verilerle uyum içerisindedir. İki çalışmada da yüzey çekicilik şiddetine göre durumun nasıl değiştiğine bakılmış ve ikisinde de yüzey çekicilik şiddetinin artmasıyla birlikte adsorp olmuş duruma geçiş sıcaklığı daha yüksek değerlere kaymıştır.

Aynı çalışmada dönme yarıçapı parametresinin yüzey çekiciliğine göre durumu da burada alınan verilerle örtüşmektedir.

Dönme yarıçapı parametresi zincirin sıklığını belirttiğini söylemiştik. Burada daha önceden bahsedilen çalışmada da bu tez kapsamında yapılan çalışmada da 20 monomerli zincir kullanıldığı için iki çalışmanın bu parametre ile ilgili verileri karşılaştırılabilir. Bahsedilen çalışmada olsun gerekse bizim çalışmamızda olsun dönme yarıçapı parametresinin 1'den büyük bir değer aldığı görülebilir. Yüzey çekiciliği arttıkça zincir adsorp oluyorsa bu değer daha da artacaktır. Bu da, zincirin yüzeyin etkisiyle daha gerilmiş bir şekilde yüzeye adsorp olduğu anlamına gelir.

Bunun yanında bu tez kapsamında bulunan fazlar ile bahsedilen çalışmada bulunan fazlar arasındaki benzerlik Şekil 4.16'da rahatlıkla görülebilir. Şekilde sağ tarafta bu tezde bulunan fazlar gösterilmiş, karşılaştırmanın kolay yapılabilmesi için Model'in yaptığı çalışmadaki ilgili fazlar için kullanılan kısaltmalar kullanılmıştır.

Fazlar	Tipik düzenlenimler
DE	
DG	
DC	
AE1	
AE2	
AC1	
AG	
AC2a	
AC2b	

Fazlar	Tipik düzenlenimler
DE	
DG	
DC	
AE2	
AC1	
AC2a	

Şekil 4.16 Düzenlenimlere göre iki çalışmada bulunan fazlar.

5. SONUÇ

Biyomoleküller özellikle elektronik ve bilgisayar, sensor ve dedeksiyon geliştirme ve enerji depolama uygulamalarında kolay kullanılabilir ve bu işlere yatkın özelliklere sahiptirler. Sınırlı bir uzaya hapsolmuş biyomoleküller üzerine yapılan çalışmalara ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Bu alanda en önemli çalışmalar, peptidlerin kendi kendine organize olma özelliğinden faydalanılarak belirli maddelerden oluşan yüzeylere bu peptidlerin nasıl monte olduklarını araştırarak onları teknolojik olarak bu yapılardan faydalanmaya yöneliktir.

Bu tür çalışmalar iki açıdan önemlidir:

- 1) Biyolojik
- 2) Teknolojik

Biyolojik açıdan, atomların bağ yapma özellikleri ve bir yüzeye veya bir geometri içinde yapışma- yapışmama durumları onların hücre zarı ile etkileşimleri açısından önemli olduğundan hücre işleyişini, hastalıkları anlamamızı, ilaç dizaynını ve daha birçok konuyu açıklayacaktır. Diğer taraftan başka maddeler ile örneğin bir yarıiletken yüzey ile etkileşmesinin, o yüzeye yapışması veya kaçması, yapışıyorsa nasıl sorularının detayları da nano boyutta elektronik devre tasarımlarında önem kazanmaktadır. İşte bu yüzden polimer zincirlerinin, bir yüzey yakınında davranışları hem fizik hem biyoloji için ilgi çekici bir problemdir.

Teorik çalışmalardan yararlanılarak yapılan uygulamalar, kalp damarlarına yerleştirilen stendlerin yağla etkileşmemesi için ne tür özellikte olması gerektiğinin belirlenmesinden, özellikleri bilinen bir hastalık etkenini teşhis aşamasında vücuda gönderilen maddenin hastalık etkenine tutunarak hastalık etkeninin yerinin tam belirlenmesine, bazı nano boyuttaki uygulamalarda moleküllerin bir tutacak gibi kullanılması için ne gerektiğine kadar uzanır. Dolayısıyla molekülleri bir tutacak gibi kullanmak ya da istediğimiz anda istediğimiz işlevi yapabilecek duruma getirmek için öncelikle tam olarak bu yapıların nasıl etkiler altında nelerle etkileşip belirli başka yapılara dönüştüğünü ayrıntılı olarak bilmeliyiz.

Başlangıçta belirtildiği gibi asıl amaç polimer zincirinin yüzeye adsorp olmuş fazını gözlemlemektir. Bunun yanında zincirin adsorp olma veya olamama durumunu hangi parametrelerin nasıl etkilediği de başlangıçta sorulan sorular arasında yer almıştır. Bulgular kısmında gösterildiği gibi zincir farklı iki yüzey ile etkileştirilmiş ve zincirin adsorp olmuş fazı da dahil olmak üzere birçok tipik düzenlenimi bulunmuştur. Zincir yüzeylerden biriyle etkileşmeyip kendi kendine katlandığı fazı gözlemlemeye imkan sağlarken, diğer yüzeyle kuvvetli bir etkileşime girerek tam adsorp durumu gözlemlemeyi kolaylaştırmıştır.

Ayrıca çalışmada adsorp olmuş fazı gözlemlemeyi kolaylaştırmak adına bir yüzey çekicilik parametresi tanımlanmıştır. Yüzey çekicilik şiddetinin artışıyla yüzeylerden biri daha güçlü bir çekim gerçekleştirecek şekilde tasarlanmıştır. Diğer yüzey ise yüzey çekicilik şiddetinin artışıyla etkilenmediği için zincirin kendi üzerine katlandığı fazı bize vermiştir.

Dahası yapılan bu çalışmada elde edilen fazlar ile benzer başka bir çalışmada bulunan fazların uyumluluğu gösterilmiştir. Bunun yanında simülasyonda bu fazlar bulunurken elde edilen verilerden hesaplanan bazı yapısal parametreler de yine aynı şekilde bahsedilen çalışmadaki verilerle uyumludur. Ayrıca bu tez kapsamında R_{dis} olarak simgelenen yeni bir parametre daha tanımlanmış ve bu parametrede zincirin yüzeyle etkileşime girip girmediği ile ilgili destekleyici bilgi vermiştir.

Çalışmanın sonunda gözlemlenen ara durumlar için düzenlenimler sıcaklığa ve bu yüzey çekicilik şiddetine bağlı olduğu görülmüştür. Sıcaklığın azalması ve yüzey çekicilik şiddetinin düşük bir seviyede tutulmasıyla çalışmada kendi üzerine katlanmış bir zincir elde edilmiştir. Yüzey çekicilik şiddeti biraz artırıldığında ve sıcaklık düşerken ise zincir yüzeyle etkileşime girmeye başlamıştır. Fakat burada yüzey çekicilik şiddeti yeterli derecede olmadığı için zincir yüzeye adsorp olsa bile açık (stretched) yapıda kalmaktadır. Bu durumda yarı adsorp olmuş tipik konformasyonlar gözlenmiştir. Yüzey çekicilik şiddeti önemli ölçüde artırıldığında ve sıcaklık düşerken, zincir yüzeye tam adsorp olma eğilimine girer. Bu da zincirin adsorp fazının gözlemlenmesinde düşük sıcaklık ve yüksek çekicilik şiddetinin etkili olduğunu gösterir.

KAYNAKLAR

- Arkin, H. 2009. Adsorption of a hydrophobic-polar model heteropolymer in an attractive nanotube. *Physical Review E* 80, 041910 1-7.
- Bachmann, M. and Janke, W. 2006. Substrate specificity of peptide adsorption: A model study. *Physical Review E* 73, 020901(R).
- Bachmann, M., Arkin, H. and Janke, W. 2005. Multicanonical study of coarse-grained off-lattice models for folding heteropolymers. *Physical Review E* 71, 031906-031917.
- Bachmann, M. and Janke, W. 2004. Thermodynamics of Lattice Heteropolymers. *The Journal of Chemical Physics* 120, 6779-6791.
- Bachmann, M. and Janke, W. 2003. Multicanonical Chain-Growth Algorithm. *Physical Review Letters* 91, 208105-208109.
- Baumgartner, A. and Binder, K. Monte Carlo method in statistical physics vol. 36 (Springer- Verlag)
- Beutler, T. C. and Dill, K. A. 1996. A fast conformational search strategy for finding low energy structures of model proteins. *Protein Science* 5, 2037-2043.
- Berg, B. A. 1995. Multicanonical recursions. *Journal of Statistical Physics* 82, 323-342.
- Berg, B. A. and Çelik, T. 1993. Multicanonical spin glass simulations. *International Journal of Modern Physics C* 3, 1251.
- Berg, B. A., Hansmann, U. H. and Neuhaus, T. 1993. Simulation of an ensemble with varying magnetic field: A numerical determination of the order-order interface tension in the D=2 Ising model. *Phys. Rev. B* 47, 497.
- Berg, B. A. 1992. The Multicanonical ensemble: A new approach to computer simulations. *International Journal of Modern Physics C* 3, 1083.
- Berg, B. A. and Neuhaus, T. 1992. Multicanonical ensemble: A new approach to simulate first-order phase transitions. *Physical Review Letters* 68, 9.
- Berg, B. A. and Neuhaus, T. 1991. Multicanonical algorithms for first order phase transitions. *Phys. Lett. B* 249-267.
- Camacho, C.J. and Thirumalai, D. 1993. Kinetics and thermodynamics of folding in model proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 6369-6372.
- Cerda, J.J. and Sintes, T. 2005. Stiff polymer adsorption. Onset to pattern recognition. *Biophysical Chemistry* 115, 277-283.
- Cejtin, H., Edler, J., Gottlieb, A., Helling, R., Li, H., Philbin, J., Tang, C. and Wingreen, N. 2002. Fast tree search for enumeration of a lattice model of protein folding. *The Journal of Chemical Physics* 116, 352-360.
- Chikenji, G., Kikuchi, M. and Iba, Y. 1999. Multi-Self-Overlap Ensemble for Protein Folding: Ground State Search and Thermodynamics. *Physical Review Letters* 83, 1886-1889.
- Coddington, P. D. 1994. Analysis of random number generators using Monte Carlo simulation. *International Journal of Modern Physics C* 54, 547-560.
- Cui, Y., Wong, W. H., Bornberg-Bauer, E. and Chan, H. S. 2002. Recombinatoric Exploration of Novel Folded Structures: A Heteropolymer-Based Model of Protein Evolutionary Landscapes. *Proc. Natl Acad. Sci.* 99, 809-814
- Dill, K. A., Bromberg, S., Yue, K., Fiebig, K. M., Yee, D. P., Thomas, P. D., and Chan, H. S. 1995. Principles of protein folding- a perspective from simple exact models. *Protein Science* 4, 561-602.
- Dill, K. A. 1985. Theory for the folding and stability of globular proteins. *Biochemistry* 24, 1501-1509.

- Dinner, A. R., Sali, A., Smith, L. J., Dobson, C. M. and Karplus, M. 2000. Understanding protein folding via free-energy surfaces from theory and experiment. *Trends Biochem. Sci.* 25, 331-9.
- Ferrrenberg, A. M. and Swendsen, R. H. 1989. Optimized Monte Carlo data analysis. *Physical Review Letters* 63, 1195.
- Frauenkron, H., Bastolla, U., Gerstner, E., Grassberger, P. and Nadler, W. 1998. New Monte Carlo Algorithm for Protein Folding. *Physical Review Letters* 80, 3149–3152.
- Fukugita, M., Lancaster, D. and Mitchard M. G. 1993. Kinematics and thermodynamics of a folding heteropolymer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 6365-6368.
- Gupta, N. and Irback, A. 2004. Coupled folding- binding versus docking: A lattice model study. *The Journal of Chemical Physics* 120, 3983-3988.
- Grosmann, B and Laursen, M. L. 1993. The confied-deconfined interfacetension in quenched QCD using the histogram method. *Nucl. Phys. Lett. B* 408, 637.
- Grosmann, B., Laursen, M. L., Trappenberg, T. and Wiese, U. J. 1992. A multicanonical algoritm for SU(3) pure gauge theory. *Phys. Lett. B* 293, 175.
- Hansmann, U. H. and Okamoto, Y. 1993. Prediction of peptide conformation by multicanonical algorithm: A new approach to the multiple-minima problem. *J. Comp. Chem.* 14, 1333.
- Honeycutt, J.D. and Thirumalai, D. 1992. The nature of folded states of globular proteins. *Bioploymers* 32, 695-709.
- Hopfield, J. 1982. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc. NatL Acad. Sci.* 79, 2554-2558.
- Hsu, H. P., Mehra, V., Nadler, W. and Grassberger, P. 2003. Growth-based optimization algorithm for lattice heteropolymers. *Physical Review E* 68, 021113-021117.
- Hsu, H. P., Mehra, V. and Grassberger, P. 2003. Structure optimization in an off-lattice protein model. *Physical Review E* 68, 037703 1-4.
- Huang, K. 2005. *Lectures on statistical physics and protein folding.* p 144 (World Scientific).
- Irback, A. and Troein, C. 2002. Enumerating Designing Sequences in the HP Model. *Journal of Biological Physics* 28, 1-15.
- Irback, A., Peterson, C., Potthast, F. and Sandelin, E. 1998. Monte Carlo procedure for protein design. *Physical Review E* 58, R5249-R5252.
- Irback, A. and Sandelin, E. 1998. Local interactions and protein folding: A model study on the square and triangular lattices. *The Journal of Chemical Physics* 108, 2245-2251.
- Irback, A., Peterson, C., Potthast, F. and Sommelius, O. 1997. Local interactions and protein folding: A three-dimensional off-lattice approach. *The Journal of Chemical Physics* 107, 273-282.
- Iwasaki, I., Kanaya, K., Karkkainen, L., Rummukainen, K. and Yoshie, T. 1994. Interface tension in quenched QCD. *Physical Review D* 49, 3540.
- Janke, W. 2008. *Lecture Notes In Physics* 736. Rugged free energy landscapes. Common computational approaches to spin glasses, structural glasses and biological macromolecules. (Springer).
- Jayaraman, A., Hall, C.K. and Genzer, J. 2005. Designing pattern- recognition surfaces for selective adsorption of copolymer sequences using lattice monte carlo simulation. *Physical Review Letters* 94, 078103.
- Jiang, T., Cui, Q., Shi, G. and Ma, S. 2003. Protein folding simulations of the hydrophobic–hydrophilic model by combining tabu search with genetic algorithms. *The Journal of Chemical Physics* 119, 4592-4597.
- Kim, S. Y., Lee, S. B. and Lee, J. 2005. Structure optimization by conformational space annealing in an off-lattice protein model. *Physical Review E* 72, 011916-11922.
- Knuth, D. 1969. *The art of computer programming*, vol 2 (Addison-Wesley, Reading).

- Krasnogor, N., Hart, W. E., Smith, J. and Pelta D. A. 1999. Proceedings of genetic and Evolutionary Computation Conference 1596.
- Lan, K.F. and Dill, K.A. 1989. A lattice statistical mechanics model of the conformational and sequence spaces of proteins. *Macromolecules* 22, 3986-3997.
- Landau, D. P. and Binder, K. 2005. A guide to Monte Carlo simulations in statistical physics (Cambridge second edition).
- Lau, K. F. and Dill, K. A. 1989. A lattice statistical mechanics model of the conformational and sequence spaces of proteins. *Macromolecules* 22, 3986-3997.
- Lee, L. W. and Wang, J. S. 2001. Flat histogram simulation of lattice polymer systems. *Physical Review E* 64, 056112-056119.
- Lesh, N., Mitzenmacher, M. and Whitesides, S. 2003. International Conference on Research in Computational Molecular Biology 188.
- Liang, F. 2004. Annealing contour Monte Carlo algorithm for structure optimization in an off-lattice protein model. *The Journal of Chemical Physics* 120, 6756-6764.
- Liu, J. and Huang, W. 2006. A quasi- physical algorithm for the structure optimization in an off- lattice protein model. *Geno. Prot. Bioinfo.* 4, 61-66.
- Marla, T.K. and Meredith, J.C. 2006. Simulation of interaction forces between nanoparticles: End-grafted polymer modifiers. *J. Chem. Theory Comput* 2, 1624-1631.
- Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Teller, A. H. and Teller, E. 1953. Equation of state calculations by fast computing machines. *The Journal of Chemical Physics* 21, 1087.
- Metzger, S., Müller, M., Binder, K. and Bashnagel, J. 2002. Adsorption transition of a polymer chain at a weakly attractive surface: Monte carlo simulation of off-lattice models. *Macromol. Theory Simul.* 11, 985-995.
- Moddel, M., Bachmann, M. and Janke, W. 2009. Conformational mechanics of polymer adsorption transitions at attractive substrates. *The Journal of Physical Chemistry B* 113, 3314-3323.
- Montway, I. 1995. Electroweak phase transition and numerical simulation in the SU(2) Higgs model, proceedings of the 3rd colloquium on cosmology (World Scientific).
- Najmanovich, R. J., deLyra, J. L. and Henriques, V. B. 1998. The collapse transition in the HP model. *Physica A* 249, 374-379
- Ramakrishnan, R., Ramachandran, B. and Pekny, J. F. 1997. A dynamic Monte Carlo algorithm for exploration of dense conformational spaces in heteropolymers. *The Journal of Chemical Physics* 106, 2418-2425.
- Seno, F., Vendruscolo, M., Maritan, A. and Banavar, J. R. 1996. Optimal Protein Design Procedure. *Physical Review Letters* 77, 1901-1904.
- Schiemann, R., Bachmann, M. and Janke, W. 2005. Exact sequence analysis for three-dimensional hydrophobic-polar lattice proteins. *The Journal of Chemical Physics* 122, 114705, 1-10.
- Schiemann, R., Bachmann, M. and Janke, W. 2005. Exact Enumeration of Three-Dimensional Lattice Proteins. *Comp. Phys. Commun.* 166, 8-16.
- Shakhnovich, E.I. 1994. Proteins with selected sequences fold into unique native conformation. *Physical Review Letters* 72, 3907-3911.
- Schnabel, S., Bachmann, M. and Janke, W. 2007. Two- state folding, folding through intermediates, and metastability in a minimalistic hydrophobic-polar model for proteins. *Physical Review Letters* 98, 048103 1-4.
- Schravendijk, P., Ghiringhelli, L., Site, L.D. and Vegt, N. 2007. Interaction of hydrated amino acids with metal surfaces: A multiscale modeling description. *The Journal of Physical Chemistry C*, 111, 2631-2642.
- Tang, C. 2000. Simple models of the protein folding problem. *Physica A* 288, 31-48.

- Unger, R. and Moult, J. 1993. Genetic Algorithms for Protein Folding Simulations. *Journal of Molecular Biology* 231, 75-81.
- Yue, K. and Dill, K. A. 1993. Sequence-structure relationships in proteins and copolymers. *Physical Review E* 48, 2267-2278.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hakan ALABOZ

Doğum Yeri: Afyon

Doğum Tarihi: 27. 02. 1983

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Afyon Lisesi (2000)

Lisans : Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği (2007)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Mühendisliği Atom ve Molekül Fiziği Anabilim Dalı (Eylül 2007-Temmuz 2010)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Türk Standartları Enstitüsü Mühendislik Hizmetleri Grubu (Raportör) (2006-2007)

Yayınları (SCI ve diğer)

Alaboz H. and Arkın H. Study of the conformational changes of hydrophobic-polar polymer chain near a hydrophobic chain. 34th Conference of the Middle European Cooperation in Statistical Physics. Leipzig, Germany.

Alaboz H. and Arkın H. Determination of the Adsorption of Hydrophobic-polar Model Proteins on Different Surfaces. 16. İstatistik Fizik Günleri. Koç Üniversitesi, İstanbul.