



**DİPEPTİTLERİN KENDİLİĞİNDEN DÜZENLENME MEKANİZMALARININ
BİYO-NANO ARAYÜZEYİNİN DEĞİŞİMİ İLE KONTROLÜ**

Hakan ERDOĞAN

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2015

Hakan ERDOĞAN tarafından hazırlanan “DİPEPTİTLERİN KENDİLİĞİNDEN DÜZENLENME MEKANİZMALARININ BİYO-NANO ARAYÜZEYİNİN DEĞİŞİMİ İLE KONTROLÜ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Kimya Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Gökhan DEMİREL

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Başkan: Doç. Dr. Hayrettin TÜMTÜRK

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Doç. Dr. Mustafa Özgür GÜLER

Malzeme Bilimi ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı, Bilkent Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Doç. Dr. Lokman UZUN

Kimya Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Doç. Dr. Servet ÇETE

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Tez Savunma Tarihi: 29/12/2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Metin GÜRÜ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Hakan ERDOĞAN

29.12.2015

DİPEPTİTLERİN KENDİLİĞİNDEN DÜZENLENME MEKANİZMALARININ BİYO-NANO ARAYÜZEYİNİN DEĞİŞİMİ İLE KONTROLÜ

(Doktora Tezi)

Hakan ERDOĞAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2015

ÖZET

Bu çalışmada Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenme mekanizmaları üzerine biyo-nano arayüzeylerin etkileri araştırılmıştır. Çeşitli fiziksel ve kimyasal dış etkilerin uygulanması ile tüp, kese, lif, yaprak, kolye, şerit, ve tel benzeri şekillerde çeşitli dipeptit temelli supramoleküler morfolojiler rapor edilmesine rağmen, dipeptitlerin yapısal farklılıklarının hem bu küçük moleküllerin çözücü türü ve nanoparçacık gibi dış etkenlere nasıl tepki gösterdiklerinin hem de peptit sırasının kendiliğinden düzenlenmeye ve ilişkili moleküler yapıya etkisi hala anlaşılmaya ihtiyaç duymaktadır. Bu bağlamda, ilk olarak çeşitli çözücü ortamlarında dipeptit moleküllerinin kendiliğinden düzenlenmeleri incelenmiştir. Phe-Phe ve Val-Ala dipeptit moleküllerinin çözücü ortamının etkisiyle çubuk, tüp, kare prizma, deniz kestanesi benzeri gibi eşsiz ve iyi düzenlenmiş yapılar oluşturabileceği gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, peptit kaynağı olarak Val-Ala yerine Ala-Val dipeptidi kullanıldığında ise düzenlenme sonrası dipeptitlerin nihai yapılarında bariz farklılıklar görülmüştür. Bunlara ek olarak, dipeptit moleküllerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine insülin ve heparin gibi bazı biyolojik moleküllerin etkisi incelenmiştir. Son olarak, dipeptit molekülleri ve nanoparçacıklar arasındaki etkileşimi anlayabilmek amacı ile farklı büyüklük ve şekilde (küresel, çubuk, üçgen prizma ve kafes) Altın nanoparçacıkların (AuNPs) ve gümüş nanoparçacıkların (AgNPs), Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Au nanoparçacıkların büyüklüğünün 10 nm'den küçük olduğu durumlarda her iki dipeptidin kendiliğinden düzenlenmesi süreçlerine önemli bir etkileri olmadığı belirlenmiş olup, nanoparçacık büyüklüğü 10 nm'den büyük olduğu durumda ise dipeptit morfolojilerinin tekbir merkezden bağlı yıldız benzeri peptit yapılar şeklinde oluştuğu görülmüştür. Nanoçubuk, nanokafes ve nanoprizma parçacıkların dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmelerine, küresel parçacıklardan farklı olarak etki ettikleri belirlenmiş ve yoğun istiflemiş ağ benzeri morfolojide dipeptit yapılarının oluşumu gözlenmiştir. Au nanoparçacıkların fototermal özellikleri Phe-Phe organojeller ile birleştirilmesiyle, Au nanoparçacık gömülü organojellerin dejelleşme süreçlerinin lazer ışıması ile kontrol edileceğini gösterilmiştir.

Bilim Kodu : 201.1.041

Anahtar Kelimeler : Difenilalanine, Valin-alanin, Kendiliğinden Düzenlenme, Nanoparçacık, Biyo-Nano Arayüzeyi

Sayfa Adedi : 176

Danışman : Doç. Dr. Gökhan DEMİREL

CONTROLLING SELF -ASSEMBLY MECHANISM OF DIPEPTIDES THROUGH
MANUPILATION OF BIO-NANO INTERFACE

(Ph.D. Thesis)

Hakan ERDOĞAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

December 2015

ABSTRACT

In this work, the influence of bio-nano interfaces on the self-assembly of Phe-Phe and Val-Ala dipeptides have been investigated. Although various dipeptide-based supramolecular morphologies including tubes, vesicles, fibrils, sheets, necklaces, flakes, ribbons, and wires have been reported by varying the external physical or chemical conditions applied, investigation of the structural diversity of dipeptides are still needed to understand both how these small molecules respond to external conditions such as the type of solvent and nanoparticles and how the peptide sequence affects the self-assembly and the corresponding molecular structures. In this context, we first investigated the self-assembly of dipeptides by varying solvent medium. It was observed that Val-Ala and Phe-Phe dipeptide molecules may formed unique and well-ordered final structures such as; rod, tube, square prism, and sea urchin like in response the solvent medium. Interestingly, when Ala-Val dipeptides were used as a peptide source instead of Val-Ala, we observed obvious differences in the final dipeptide structures. In addition to these, the effects of some biological molecules such as insuline and heparine on the self-assembly of the dipeptides were also investigated. Finally, in order to understand the interactions between dipeptides and nanoparticles, we evaluated the influences of gold nanoparticle (AuNPs) and silver nanoparticle (AgNPs) with different sizes and shapes (i.e., spherical, rod, triangular prism and cage) on the self-assembly of Phe-Phe and Val-Ala dipeptides. We found that the size of AuNPs smaller than 10 nm did not affect the self-assembly process of both dipeptides, while size of AuNPs bigger than 10 nm caused the formation of starlike peptide morphologies connected to one center. It was also observed that nanorod, nanocage and nanoprism morphologies acted differently than spherical ones and caused the formation of densely packed and network like dipeptide morphologies. By combining photothermal properties of AuNPs with a Phe-Phe-based organogel having a thermo-responsive property, we demonstrated that the degelation process of AuNPs embedded organogels may be controlled by laser illumination.

Science Code : 201.1.041

Key Words : Diphenylalanine, Valine-alanine, Self Assembly, Nanoparticle, Bio-Nano Interface

Page Number : 176

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Gökhan DEMİREL

TEŞEKKÜR

Akademik yaşantım boyunca tüm çalışmalarımı destekleyen ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Gökhan DEMİREL' e, çalışmalarımda önerileriyle bana yol gösteren ve her konuda yardımlarını gösteren Tez İzleme Komitesi üyeleri Doç. Dr. Hayrettin TÜMTÜRK ve Doç. Dr. Lokman UZUN' a, Tez çalışmam kapsamında verdikleri desteklerden dolayı değerli hocalarım; Doç. Dr. Gökçen Birlik DEMİREL, Doç. Dr. Mustafa Kemal Öztürk, Doç. Dr. Mustafa Selman YAVUZ, Doç. Dr. Yavuz DEDE ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet YILMAZ' a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca yardımlarından dolayı BİMREL ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman fikir ve önerilerini benimle paylaşan ve çalışmalarımda yardımcı olan eşim Meryem Kalkan ERDOĞAN' a ve aileme tüm içtenliğimle teşekkürü borç bilirim.

Tez Çalışmamda 111M237 Numaralı “Yeni Biyo-Esinlenilmiş Nanomalzemelerin Üretimi ve Bazı Önemli Biyolojik ve Kimyasal Toksinlerin Tespitinde Kullanımı” Proje kapsamında verdiği desteklerden dolayı TÜBİTAK' a ve Tez Danışmanım Doç. Dr. Gökhan DEMİREL' in kazandığı GEBİP ödülü kapsamında verilen kısmi destekten dolayı TÜBA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xx
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	5
2.1. Peptitlerin Kendiliğinden Düzenlenmesi	5
2.2. Dipeptit Yapılar	13
2.3. Plazmonik Nanoparçacıklar	16
2.4. Nanoparçacık-Biyolojik Madde Etkileşimleri.....	21
3. LİTERATÜR ÖZETİ	25
4. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	37
4.1. Dipeptit Moleküllerinin Düzenlenmesi Üzerine Çözücü Etkisi	37
4.2. Dipeptit Moleküllerinin Düzenlenmesi Üzerine Au Nanoparçacıkların Etkisi	37
4.2.1 Au nanoparçacık sentezi.....	38
4.3. Au Nanoparçacıkların Modifikasyonu	40
4.4. Dipeptit Moleküllerinin Düzenlenmesi Üzerine Ag Nanoparçacıkların Etkisi	41
4.4.1. 20 nm Ag nanoparçacık sentezi	41

Sayfa

4.4.2. 40 nm ve 60 nm Ag nanoparçacık sentezi	41
4.4.3. Ag nanoprizma sentezi	42
4.5. Ag Nanoyapıların Modifikasyonu	42
4.6. Hazırlanan Nanomalzemelerin Karakterizasyonu.....	43
4.7. Au Nanoparçacık Gömülü Peptit Organojellerin Lazer Kontrollü Dejelleşmesi ve Model İlaç Salımı	43
5. BULGULAR VE HESAPLAMALAR	45
5.1. Phe-Phe Dipeptitlerinin Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Çözücü Etkisi.....	45
5.2. Val-Ala Dipeptitlerinin Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Çözücü Etkisi	59
5.3. Dipeptitlerin Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Biyolojik Molekül Etkisi	85
5.3.1 Difenilalanin (Phe-Phe) dipeptit moleküllerinin düzenlenmesi üzerine heparin ve insülinin etkisi	85
5.3.2 Valine-Alanin (Val-Ala) dipeptit moleküllerinin düzenlenmesi üzerine heparin ve insülinin etkisi	90
5.4. Dipeptitlerin Kendiliğinden Düzenlenme Mekanizmaları Üzerine Nanoparçacık Etkisi	92
5.4.1. Au nano küre, çubuk ve kafes yapıların sentezi, karakterizasyonu, modifikasyonu	93
5.4.2. Ag nano küre ve üçgen nanoprizma yapıların sentezi, karakterizasyonu,modifikasyonu.....	107
5.5. Phe-Phe Ve Val Ala Dipeptitlerinin Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Metalik Nanoparçacıkların Etkisi.....	117
5.5.1. Nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptitinin kendiliğinden düzenlenmesine etkisi.....	117
5.5.2. Nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitinin kendiliğinden düzenlenmesine etkisi.....	130
5.6. Au Nanoparçacık Gömülmüş Difenilalanin (Phe-Phe) Temelli Organojel Yapıların Lazer ile Dejelasyonu	143

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	151
KAYNAKLAR	154
EKLER	167
Ek-1. Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların FTIR spektrumları ve XRD desenleri.....	168

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.1. Bazı çözücülere ait dielektrik sabitleri, Yüzey gerilim değerleri, Hidrojen bağı yetenekleri, Hidroje Bağı Akseptör (HBA) ve Hidrojen Bağı Donör özellikleri.....	51
Çizelge 5.2. Val-Ala Hidrojen bağı etkileşim enerjileri (kcal.mol ⁻¹) (UBLYP/6-31G(d,p) teori seviyesinde)	73
Çizelge 5.3. Val-Ala ve Ala-Val dipeptitleri için torsion açıları	83
Çizelge 5.4. Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarındaki çözünürlükleri	84
Çizelge 5.5. Sentezlenen Au nanoparçacıkların hesaplanan parçacık çapları ve Literatürle karşılaştırılması.	96
Çizelge 5.6. Eklenen çekirdek hacmi ve hesaplanan kenar uzunlukları	116

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Aşağıdan Yukarı (Bottom-Up) ve Yukardan Aşağı (Top-Down) yaklaşımlarının şematik gösterimi	6
Şekil 2.2. Dipeptit tüp oluşum mekanizması Ghadiri ve arkadaşları tarafından önerilen mekanizmadan uyarlanmıştır	8
Şekil 2.3. Yüklü peptitlerin kendiliğinden düzenlenme mekanizması	9
Şekil 2.4. Yapısal olarak peptitlerin sınıflandırmasının şematik gösterimi.....	10
Şekil 2.5..Difenilglisin ve Difenilalanin dipeptitlerinin kendilinden düzenlenmesi ile oluşan tüp şeklinde ve küresel yapıların şematik gösterimi	12
Şekil 2.6. Tek duvarlı ve çok duvarlı peptit nanotüplerin hazırlanma yönteminin şematik gösterimi ve SEM görüntüleri	15
Şekil 2.7. Metal yüzeyinde yayılan yüzey plazmonların ve küresel nanoparçacıkların sınırlanmış yüzey plazmonlarının şematik gösterimi	17
Şekil 2.8. Farklı şekillerdeki paladyum parçacıkların sentez yollarının şematik gösterimi	19
Şekil 2.9. Protein molekülleri ve Nanoparçacıklar arası olası etkileşimler	22
Şekil 3.1. Amiloid peptitlerinin tanıma motifi olan Phe-Phe dipeptitinin A) yapısı B) kendiliğinden düzenlenmiş Phe-Phe nanotüp yapıların TEM görüntüsü, C) Tüp şeklindeki Phe-Phe yapıların HR-TEM görüntüsü	26
Şekil 3.2. Phe-Phe dipeptitlerinin a) tüp şeklinde b) küresel şekilde düzenlenmiş hallerinin SEM görüntüsü	27
Şekil 3.3. Difenilalanin dipeptitinin etanol ortamında ve aseton ortamında düzenlenmesi sonucu oluşan tüp şeklinde ve kesecik şeklindeki yapıların şematik gösterimi	28
Şekil 3.4. Phe-Phe dipeptitlerinin hazırlama şartlarının kontrolü elde edilen yapıların şematik gösterimi	30
Şekil 3.5. Yuran ve arkadaşlarının yapmış olduğu kolye benzeri dipeptit yapıların elde edilme yönteminin şematik gösterimi	32
Şekil 3.6. Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın şematik gösterimi	33

Şekil	Sayfa
Şekil 5.1. Phe-Phe dipeptitlerinin etanol ve aseton çözücü ortamlarında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların XRD desenleri	52
Şekil 5.2. Val-Ala dipeptitlerinin piridin ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri.....	65
Şekil 5.3. Val-Ala dipeptitlerinin piridin ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların raman spektrumu.....	67
Şekil 5.4. Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmemiş ve Piridin ortamında düzenlenmiş hallerinin bozunma sıcaklıklarının TGA grafikleri	69
Şekil 5.5. Val-Ala dipeptitlerinin Propanol ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri.....	71
Şekil 5.6. Val-Ala dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Propanol/piridin çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların XRD desenleri	77
Şekil 5.7 Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin H bağı dağılımları ve simetrileri	85
Şekil 5.8 Farklı büyüklüklerde sentezlenmiş Au NPs'in UV spektrumu.....	95
Şekil 5.9. Sentezlene Au nanoçubuk yapısının a) UV-GB spektrumu b) TEM görüntüsü	98
Şekil 5.10. Sentezlene Au nanokafes yapısının a) UV-GB spektrumu b) TEM görüntüsü	99
Şekil 5.11. Dodekantiyol modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu	102
Şekil 5.12. 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hekzanetiyol (-CF ₃) modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu.....	103
Şekil 5.13. 11.-Merkaptoundekanoikasit modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu	104
Şekil 5.14. Tiyofenol modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu	105
Şekil 5.15. 4-Merkaptobutanol modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu	106
Şekil 5.16. Farklı büyüklüklerde Sentezlenen Ag nanoparçacıkların UV-GB spektrumları	108

Şekil**Sayfa**

Şekil 5.17. Farklı uç gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye edilmiş 20 nm Ag NP'in ve modifiye edilmemiş 20 nm Ag NP'nin UV spectrumları a) DCT b) MUA c)PFDT	109
Şekil 5.18. Farklı uç gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye edilmiş 40 nm Ag NP'in ve modifiye edilmemiş 40 nm Ag NP'nin UV spektrumları a) DCT b) MUA c)PFDT	111
Şekil 5.19. Farklı uç gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye 60 nm Ag NP'in ve modifiye edilmemiş 60 nm Ag NP'nin UV spektrumları a) DCT b) MUA c)PFDT	112
Şekil 5.20. Eklenen çekirdek miktarına bağlı olarak oluşan üçgen nanoprizmaların UV-GB spektrumları	115
Şekil 5.21. (a) Au nanoparçacık gömülmüş Phe-Phe organojellerin hazırlanma prosedürü, (b) elde edilen Au nanoparçacık içeren ve içermeyen jellerin fotoğrafları, (c) Au nanoparçacıklar ile Phe-Phe dipeptitlerinin etkileşimi sonucu elde edilen çözeltilerin fotoğrafları ve d) UV/Vis spektrumları	144
Şekil 5.22. Au nanoparçacık gömünü ve gömülü olmayan Phe-Phe jellerin FTIR spektrumları	146
Şekil 5.23. Au anaoparçacık içeren ve içermeyen jellere ait jelleşme sıcaklıklarının peptit derişimine bağlı olarak değişimi	147
Şekil 5.24. Au nanoparçacık gömülü Phe-Phe jellerden RB salım yüzdesi grafik	149

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 5.1. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı miktarlarının etanol çözücü ortamında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) 0,5 mg/mL b) 1,0 mg/mL c) 2,0 mg/mL.....	45
Resim 5.2. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı miktarlarının aseton çözücü ortamında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) 0,5 mg/mL b) 1,0 mg/mL c) 2,0 mg/mL.....	46
Resim 5.3. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) 2-Propanol b) THF c) Toluen d) Benzen e) Hekzan f) Metanol.....	47
Resim 5.4. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) Asetonitril b) Dioksan c) DMSO d) Kloroform e) Piridin f) Su	48
Resim 5.5. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) Piridin b) Asetonitril c) Su d) 2-Propanol e) Metanol f) Benzen g) Toleun h) Kloroform ı) Aseton.....	49
Resim 5.6. Phe-Phe dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki asetonitril/piridin çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri; a) % 100 Asetonitril b) % 100 Piridin c) % 70/30 Asetonitril-Piridin d) % 50/50 Asetonitril-Piridin e) % 30/70 Asetonitril-Piridin.....	54
Resim 5.7. Phe-Phe dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Etanol/Aseton çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Etanol b) % 100 Aseton c) % 50/50 Etanol-Aseton d) % 30/70 Etanol-Aseton e) % 70/30 Etanol-Aseton.....	55
Resim 5.8. Phe-Phe dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Etanol/Toleun çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Toluen b) % 100 Etanol c) % 50/50 Etanol-Toleun d) % 30/70 Etanol-Toleun e) % 70/30 Etanol-Toluen.....	56

Resim	Sayfa
Resim 5.9. Phe-Phe dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Aseton/Toluen çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Toluen b) % 100 Aseton c) % 50/50 Toluen-Aseton d) % 30/70 Toluen-Aseton e) % 70/30 Toluen-Aseton	57
Resim 5.10. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü karışımlarında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) HFIP-Asetonitril b) HFIP-THF c) HFIP-Etanol d) HFIP-Aseton.....	58
Resim 5.11. Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) Aseton b) Metanol c) Etanol d) Toluen e) 2-Propanol f) Piridin	59
Resim 5.12. Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) Metanol b) Piridin c) Aseton d) 2-Propanol e) Etanol f) Toluen g) Hekzan h) Asetonitril i) Kloroform	62
Resim 5.13. Val-Ala dipeptitlerinin Piridin çözücü sistemi içersindeki farklı miktarlarının kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların SEM görüntüleri a) 4 mg/mL Val-Ala b) 2 mg/mL Val-Ala c) 1 mg/mL Val-Ala d) 0,5 mg/mL Val-Ala	68
Resim 5.14. Val-Ala dipeptitlerinin 2-Propanol çözücü sistemi içersindeki farklı miktarlarının kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların SEM görüntüleri a) 4 mg/mL Val-Ala b) 2 mg/mL Val-Ala c) 1 mg/mL Val-Ala d) 0,5 mg/mL Val-Ala	72
Resim 5.15. Val-Ala dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Etanol/Aseton çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Aseton b) % 100 Etanol c) % 70/30 Etanol-Aseton d) % 50/50 Etanol-Aseton e) % 30/70 Etanol-Aseton	74
Resim 5.16. Val-Ala dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Etanol/Toluen çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Etanol b) % 100 Toluen c) % 70/30 Etanol/Toluen d) % 50/50 Etanol/Toluen e) % 30/70 Etanol/Toluen	75

Resim	Sayfa
Resim 5.17. Val-Ala dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Piridin/2-Propanol çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Piridin b) % 100 2-Propanol c) % 70/30 Piridin/2-Propanol d) % 50/50 Piridin/2-Propanol e) % 30/70 Piridin/2-Propanol.....	76
Resim 5.18. Ala-Val dipeptitinin farklı çözücü koşullarında düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) piridin b) 2 propanol c) ethanol d) methanol.....	79
Resim 5.19. Ala-Val dipeptitinin farklı çözücü koşullarında düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) aseton b) asetonitril c) toluen d) kloroform	80
Resim 5.20. Ala-Val dipeptitinin farklı çözücü koşullarında düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) su b) hekzan c) anilin d) pirol.....	81
Resim 5.21. Phe-Phe dipeptitlerinin heparin varlığında düzenlenmelerinin SEM görüntüleri a) 20 µL, b) 40 µL, c) 80 µL, d) 100 µL.....	87
Resim 5.22. Phe-Phe dipeptitlerinin insülin varlığında düzenlenmelerinin SEM görüntüleri a) 20 µL, b) 40 µL, c) 80 µL, d) 100 µL.....	89
Resim 5.23. Val-Ala dipeptitlerinin heparin varlığında düzenlenmelerinin SEM görüntüleri a)20 µL, b) 40 µL, c) 80 µL, d) 100 µL.....	90
Resim 5.24. Val-Ala dipeptitlerinin insülin varlığında düzenlenmelerinin SEM görüntüleri a)20 µL, b) 40 µL, c) 80 µL, d) 100 µL.....	92
Resim 5.25. Eklenen Sodyum Sitrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) hacmine göre oluşan nanoparçacık çözeltilerinin görüntüsü.....	93
Resim 5.26. Farklı boyutlarda sentezlenmiş Au nano kürelerin TEM görüntüleri a) 5 nm b) 10 nm c) 20 nm d) 30 nm e) 50 nm f) 60 nm.....	97
Resim 5.27. Modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların görüntüleri a) 4 merkaptobütanol modifiye Au nanoparçacık b) Tiyofenol modifiye Au nanoparçacık c) 1 Dodekantiyol modifiye Au nanoparçacık d) 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hekzanetiyol modifiye Au nanoparçacık e) 11-merkaptoundekanoikasit f) Modifiye edilmemiş Au nanoparçacık	101
Resim 5.28. Artan çekirdek miktarına bağlı olarak elde edilen Ag üçgen nanoprizmalara ait çözelti görüntüleri	114

Resim	Sayfa
Resim 5.29. Farklı büyüklüklerde sentezlenen Ag üçgen nanoprizmaların TEM görüntüsü.....	116
Resim 5.30. Farklı büyüklüklerdeki Au nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptillerinin düzenlenmeleri üzerine etkisi a) 10 nm Au NP + Phe-Phe b) 20 nm Au NP + Phe-Phe c) 30 nm Au NP + Phe-Phe d) 50 nm Au NP + Phe-Phe	117
Resim 5.31. Farklı son gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptillerinin düzenlenmeleri üzerine etkisi a) Tiyofenol modifiye 20 nm Au NP + Phe-Phe b) 11-MUA modifiye 20 nm Au NP + Phe-Phe c) Dodekantiyol modifiye 20 nm Au NPs + Phe-Phe d) fluorotiyol modifiye 20 nm Au NP + Phe-Phe e) Merkaptobutanol modifiye 20 nm Au NP + Phe-Phe	119
Resim 5.32. Au nanokafes nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptillerinin düzenlenmeleri üzerine etkisini gösteren farklı büyütmede SEM görüntüleri a) x100 b) x2000 c) x10000	120
Resim 5.33. Au nanoçubuk parçacıkların Phe-Phe dipeptillerinin düzenlenmeleri üzerine etkisini gösteren farklı büyütmede SEM görüntüleri a) Geniş alan b) Ağsı kısım c) Film oluşan kısım	121
Resim 5.34. Farklı büyüklükte Ag nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğindne düzenlenmesine etkisini gösteren SEM görüntüsü a) 20 nm Ag NP b) 40 nm Ag NP c) 60 nm Ag NP	122
Resim 5.35. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 20 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag ve Phe-Phe	124
Resim 5.36. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 40 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag ve Phe-Phe	125
Resim 5.37. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 40 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag ve Phe-Phe	126

Resim	Sayfa
Resim 5.38. Modifiye edilmiş ve edilmemiş teorik olarak 5 nm Ag Nanoprizmaların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag ve Phe-Phe	128
Resim 5.39. Modifiye edilmiş ve edilmemiş teorik olarak 50 nm Ag Nanoprizmaların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag ve Phe-Phe	129
Resim 5.40. Farklı büyüklüklerdeki Au nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisi a) 10 nm Au NP + Phe-Phe b) 20 nm Au NP + Phe-Phe c) 30 nm Au NP + Phe-Phe d) 50 nm Au NP + Phe-Phe	131
Resim 5.41. Farklı son gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisi a) Tiyofenol modifiye 20 nm Au NP + Val-Ala b) 11-MUA modifiye 20 nm Au NP + Val-Ala c) Dodekantiyol modifiye 20 nm Au NPs + Val-Ala d) fluorotiyol modifiye 20 nm Au NP + Val-Ala e) Merkaptobutanol modifiye 20 nm Au NP + Val-Ala	133
Resim 5.42. Au nanokafes nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisini gösteren farklı büyütmede SEM görüntüleri a) x100 b) x2500	134
Resim 5.43. Au nanokafes nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisini gösteren farklı büyütmede SEM görüntüleri a) x250 b) x1500 c) x5000	134
Resim.5.44. Farklı büyüklükte Ag nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğindne düzenlenmesine etkisini gösteren SEM görüntüsü a) 20 nm Ag NP b) 40 nm Ag NP c) 60 nm Ag N	135
Resim 5.45. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 20 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala	136

Resim**Sayfa**

Resim 5.46. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 40 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala	138
Resim 5.47. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 60 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala	139
Resim 5.48. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 5 nm Ag nanoprizmaların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala	141
Resim 5.49. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 50 nm Ag nanoprizmaların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala	142
Resim 5.50. Au nanoparçacık gömülü Phe-Phe jellerin SEM görüntüsü	145
Resim 5.51. Au nanoparçacık içeren ve içermeyen jellerin 10 dakika 532 nm'deki ışına maruz bırakılmadan önce ve sonrası için görüntüleri a) Au nanoparçacık içeren jeller başlangıçta b) Au nanoparçacık içeren jeller 10 dakika sonra c) Au nanoparçacık içermeyen jeller başlangıçta d) Au nanoparçacık içeren jeller 10 dakika sonra	148

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

Å	Amstrong
cm	Santimetre
mL	Mililitre
µL	Mikrolitre
µm	Mikrometre
nm	Nanometre

Kısaltmalar

Açıklamalar

Ala-Val	L-alanil-L-valin
NP	Nanoparçacık
Phe-Phe	L-fenilalanil-L-fenilalanin
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
UV-GB	Ultraviyole-Görünür Bölge
Val-Ala	L-valil-L-alanin
XRD	X Işınları Kırınımı

1. GİRİŞ

Moleküler kendiliğinden düzenlenme, organik, inorganik ve biyolojik moleküllerin çeşitli termodinamik ve moleküler etkileşimler (H-bağı, hidrofobik, elektrostatik, van der Waals etkileşimleri, π - π sıkışması gibi) sonucunda biraraya gelerek düzenli yapıların oluşması olarak tanımlanmaktadır [1-3]. Kendiliğinden düzenlenme süreci içerisindeki moleküler yapıtaşları, nano boyutta ya da mikro boyutta düzenlenmiş yapılar oluşturabilirler. Bu açıdan bakıldığında oldukça önemli olan moleküler kendiliğinden düzenlenme doğada çeşitli süreçler içinde karşımıza çıkmaktadır. Bu durum hem biyolojik fonksiyonellik kazanmak hem de patojenik sürecin bir bölümü olarak işlem görmektedir. Fosfolipitlerin düzenlenmesi ile oluşan biyolojik membranların şekilleri, DNA çift sarmalı boyunca hidrojen bağ etkileşimleri, hücre içi olaylar için fonksiyonel birim olarak protein mikro tüpler ve mikrofilamentler yanı sıra çeşit sinirsel rahatsızlıklar ya da bozuklukların sebebi olan amiloid fibrillerin şekilleri örnek olarak verilebilir. Doğada var olan bu proseslerin taklit edilmesi, yeni nesil nanoyapıların üretilmesi amacı ile etkili ve dikkate değer bir yaklaşım olarak göze çarpmaktadır.

Biyomoleküllerden üretilen nanoyapılar, biyo-uyumlulukları, çok özel moleküler hatırlama yetenekleri, kolay kimyasal ve biyolojik modifikasyon kabiliyetleri ve kolayca aşağıdan yukarı hazırlanabilmeleri gibi eşsiz özellikleri sayesinde son yıllarda üzerinde yoğunluk ile çalışılan bir konudur [1]. Lipitler, nükleik asitler, proteinler ve peptitler gibi birçok biyomolekül yüksek derecede düzenli supramoleküler mimarilere kendiliğinden düzenlenebilmekte ve etkileşebilmektedirler [2-5]. Bunlar içinde birkaç düzine aminoasitten oluşan peptitler bu hedef doğrultusunda kullanılan çok yönlü yapıtaşlarının bir sınıfıdır [5-7]. Peptitlerin biyolojik kaynaklı olmaları onların medikal ve biyolojik uygulama alanlarında daha tercih edilebilir olmalarını sağlamaktadır. Bazı durumlarda peptitler, proteinlerin davranış ve görevlerini de taklit edebilirler, böylece kendiliğinden düzenlenme ve protein fonksiyonunun iç yüzünü anlamak için alternatif bir model oluşturabilirler. Ayrıca kendiliğinden düzenlenme yeteneğine sahip birleştirilmiş-tasarlanmış veya ayrılmış peptit yapıtaşları, çeşitli fonksiyonlara sahip fonksiyonel nanoyapılara dönüştürmeye hazır hale gelmelerini

sağlayabilmektedirler. Son yıllarda araştırmacılar bu alanda önemli gelişmeler kaydetmişlerdir. Halkalı peptitler, dentrik peptitler, amfibili peptitler, yüzey aktif maddeye benzer oligopeptitler, kopoliipeptitler ve aromatik peptitler gibi peptit yapı taşları olası biyolojik ve nanoteknolojik uygulamalarının keşfi için tasarlanmışlar ve geliştirilmişlerdir. Doğadan esinlenme, kendiliğinden düzenlenme kabiliyetine sahip peptit yapı taşlarının tasarımı için büyük önem arz etmektedir. Örneğin maya içindeki sol el zDNA bağlanma proteinin bir parçası olan 16 tekrarlanan peptit motifinin keşfi (n-AEAEAKAKAEAEAKAK-c (EAK16-II)) bu noktada bir dönüm noktası olarak göze çarpmaktadır [5]. Bu sınıf peptit yapıtaşlarının ortak özelliği, β tabakasının aynı yüzünde hem pozitif hem de negatif yüklenmiş yan zincirlere sahip olması bunun yanında tabakanın diğer tarafında ise hidrofobik yan zincirlerden oluşmasıdır. Bu sayede kendiliğinden düzenlenme işlemi sonrası doku mühendisliği uygulamaları için büyük önem arz eden 3-boyutlu nanofibrillar yapı iskeleleri oluşturabilirler. Lipitlerin kendiliğinden düzenlenmesinden esinlenerek Zhang ve arkadaşları hücre zarı için gerekli bir bileşen olan hidrofobik kuyruğu ve hidrofilik başı olan yüzey aktif madde benzeri oligopeptit tasarlamışlardır [5, 8]. Bu moleküller lipit moleküllerine benzer şekilde hidrofobik kuyruklarının su içinde yığılması ile kendiliğinden düzenlenmeye uğrarlar. Ancak doğal lipitlere kıyasla bu bileşiklerin kendiliğinden düzenlenmesinde olası farklar hala mevcuttur. Çünkü yüzey aktif maddeye benzer peptit kalıntıları boyunca hidrojen bağları ile de etkileşirler. Polipeptit temelli yapılar bu denli üstün özelliklere sahip olmalarına rağmen en büyük problem moleküler yapılarının oldukça uzun amino asit dizilerine sahip olmaları nedeni ile kendiliğinden düzenlenmelerinin anlaşılmasının ve kontrolünün oldukça zor olmasıdır. 2001 yılında ilk kez, Gorbitz teorik olarak dipeptit moleküllerinin kendiliğinden düzenlenmeye girebileceklerini öngörmüştür [9]. Kendiliğinden düzenlenmeye uğrayabilen ve üzerinde en çok çalışılan dipeptit bir patojenik proseden esinlenerek üretilen difenilalanin dipeptitidir. Difenilalanin (Phe-Phe), Alzheimer'ın β -amyloid polypeptit yapısında bulunan kendiliğinden düzenlenme için temel tanıyıcı motiftir [10]. Bu zamana kadar, Phe-Phe'nin moleküler düzenlenmesi temeline dayalı olarak nanotüpler, küresel boncuklar, nanofibriller, nanoteller ve düzenli moleküler zincirler gibi çeşitli fonksiyonel nanoyapılar üretilebilmiştir. Phe-Phe gibi kısa peptitler kullanılarak gerçekleştirilen moleküler tasarımlar nanobilim, nanoteknoloji, nanobiyoteknoloji ve nanotıp'da önemli bir rol oynayabilecek olmasına rağmen, kendiliğinden düzenlenme

mekanizmaları hala gizemini korumaktadır. Çok sayıda teorik ve deneysel çalışma farklı dipeptitler kullanılarak gerçekleştirilmesine rağmen bu sürecin nasıl gerçekleştiği konusu hala tam olarak anlaşılamamıştır. Burda şunu belirtmekde yarar vardır ki, dipeptit moleküllerinin düzenlenmesi üzerine literatürde gerçekleştirilen çalışmalar kaba bir genelleme ile iki ana başlık altında toplanmıştır. Bunlar, dipeptit yapılı nanoyapılar ve organojellerdir. Her iki durumda yürütücü kuvvetler ve moleküller arası etkileşimler birbirinden farklılık göstermektedirler. Bu açıdan bu iki yaklaşım birbirine karıştırılmamalıdır.

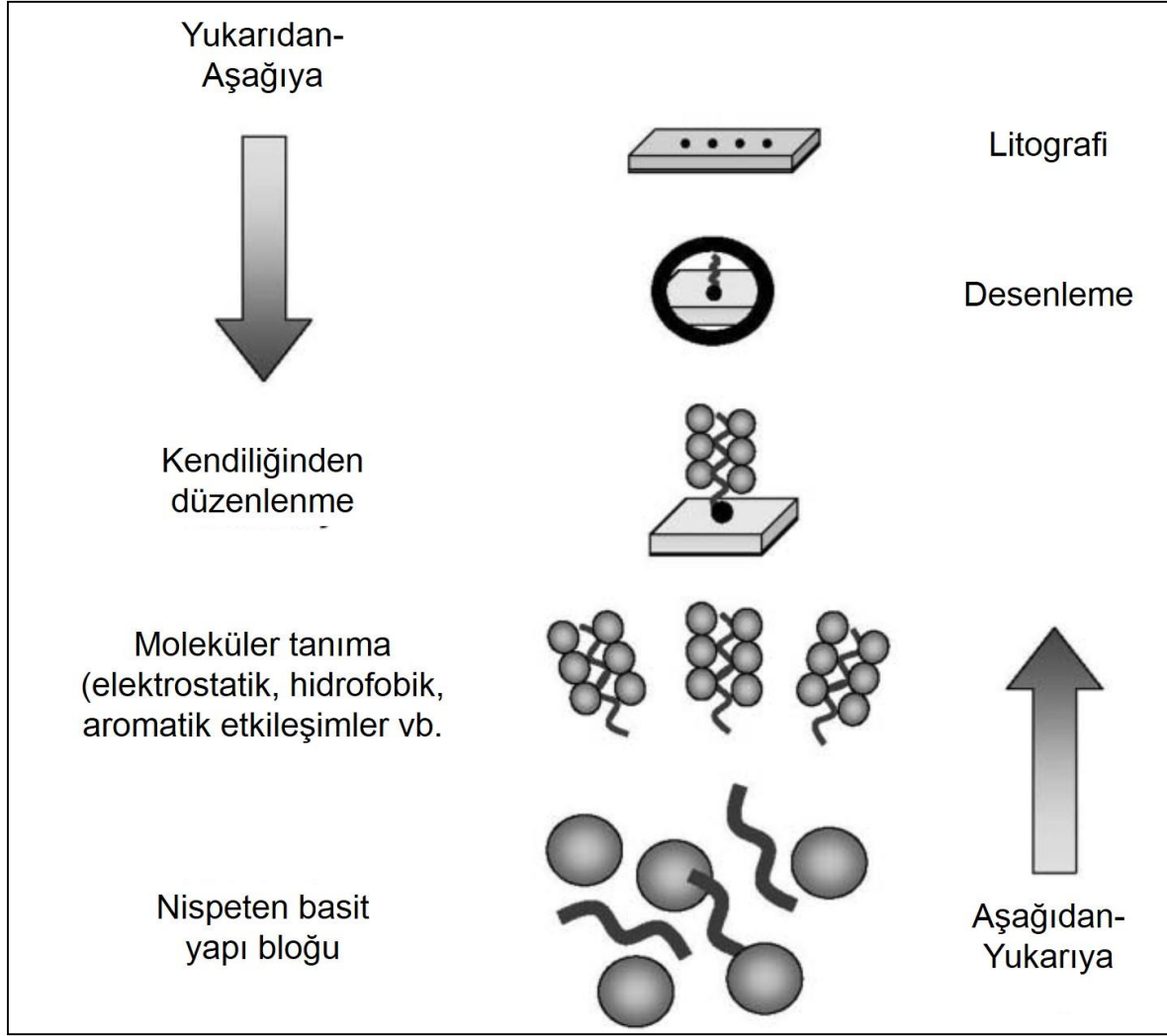
Dipeptit temelli yapıların elde edilmesinde kendiliğinden düzenlenme süreçlerinin kontrolü veya manupüle edilmesi çok farklı alanlarda kullanım potansiyeline sahip yapıların elde edilmesi açısından önem arz etmektedir. Özellikle partikül ve dipeptit etkileşimi açısından bu olayın irdelenmesi biyo-esinlenmiş malzemelerin kullanımı ve etkileşim mekanizmasının anlaşılması açısından önemli olduğu düşünülebilir. Ayrıca çeşitli süreçlerle dipeptit kendiliğinden düzenlenme mekanizmalarının etkilenmesi ve kontrolü kritik bir noktada bulunmaktadır.

Yapılan tez çalışmasının amacı; farklı yapıdaki Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenme mekanizmalarının çözücü etkisi, nanoparçacık etkisi ve biyomolekül etkisi bakımından araştırılması ve bu etkiler bakımından dipeptit kendiliğinden düzenlenme mekanizmalarının kontrolünün biyo-nano arayüzünün değiştirilmesi ile kontrolü olarak hedeflenmektedir. Tez kapsamında çözücü etkisiyle dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenme mekanizmaları manupüle edilerek yeni fonksiyonel biyo-esinlenilmiş dipeptit yapılar elde edilmiştir. Ayrıca kullanılan dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmeleri üzerine partikül etkisi tür, boyut, şekil ve yüzey kimyası açısından araştırılmıştır. Elde edilen veriler ışığında dipeptit organojellerin lazer kontrollü jelleşme kontrolü uygulamasıda başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Peptitlerin Kendiliğinden Düzenlenmesi

Nano boyutta veya mikro boyuttaki kendiliğinden düzenlenmiş yapılar nanoteknoloji alanında anahtar bir konumda bulunmaktadır. Aşağıdan yukarı süreçlerde; basit yapı taşları diğer yapıtaşları veya kendi aralarında etkileşime girerek daha büyük ve karmaşık yapıda supramoleküler düzenlenmeler oluşturmaktadırlar. Moleküler desenleme ve kendiliğinden düzenlenme sürecinde basit yapı taşlarının her birinin ortaklığı ve düzenlenmesi sonucunda tek boyuttan üç boyuta kadar nano yapılar ve makroskobik boyutta nesneler oluşturabilirler. Moleküler malzemelerin üretiminde aşağıdan-yukarı (Bottom-up) ve yukarıdan-aşağı (Top-down) teknikleri olarak bilinen iki tamamlayıcı strateji sıklıkla kullanılmaktadır. Yukarıdan-aşağı yaklaşımında, biyomalzemeler örneğin bir virüs parçacığının protein kabuk yapısına kadar yavaş bir biçimde soyulması sonucu elde edilebilen viral kafes'lerde olduğu gibi karmaşık biyolojik yapılardaki bileşenlerin kontrollü bir biçimde uzaklaştırılması bir diğer deyiş ile soyulması ile elde edilebilir [5]. Aşağıdan-yukarı yaklaşımında ise tam tersi olarak, yeni supramoleküler yapılar moleküllerin hatta bazı durumlarda atomların bir araya gelmesi ile üretilebilir. Bu teknik bir nanomalzeme üretim sürecinin önemli bir parçasıdır. Bu yaklaşım üretimde görev alan her bir molekülün yapısının ve birbirleri ile olan etkileşimlerinin oldukça iyi bir şekilde anlaşılmasını gerektirir. Yapı taşlarının düzenli yapılar halinde organize olması birçok farklı kovalent olmayan zayıf etkileşimler sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu etkileşimler elektrostatik etkileşimler hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler ve aromatik istiflenmeler olarak verilmektedir.



Şekil 2.1. Aşağıdan Yukarı (Bottom-Up) ve Yukardan Aşağı (Top-Down) yaklaşımlarının şematik gösterimi [11]

Moleküler fabrikasyonda en önemli iki anahtar element, kimyasal ve yapısal uyumluluktur. Bu her iki özellik de kendiliğinden düzenlenme esnasında molekülleri bir arada tutan zayıf ve kovalent olmayan etkileşimler için büyük önem arz ederler [12-14]. Moleküler kendiliğinden düzenlenme yeni ve işlevsel supramoleküler yapıların üretimi için oldukça kullanışlı bir yaklaşımdır [15]. Bu yaklaşım suda lipid moleküllerinin bir araya gelerek yağ damlaları oluşturması ya da 4 hemoglobin polipeptidinden tetramerik hemoglobin proteini oluşması gibi doğada sıklıkla karşılaşılan bir olgudur [5]. Yukarıda bahsedildiği gibi, moleküler kendiliğinden düzenlenme, hidrojen bağları, iyonik bağlar, hidrofobik etkileşimler, van der Waals etkileşimleri gibi zayıf ve kovalent olmayan etkileşimler sayesinde gerçekleşir [14]. Bu etkileşimler tek başlarına çok önemli görünmese de bir araya geldiklerinde bütün

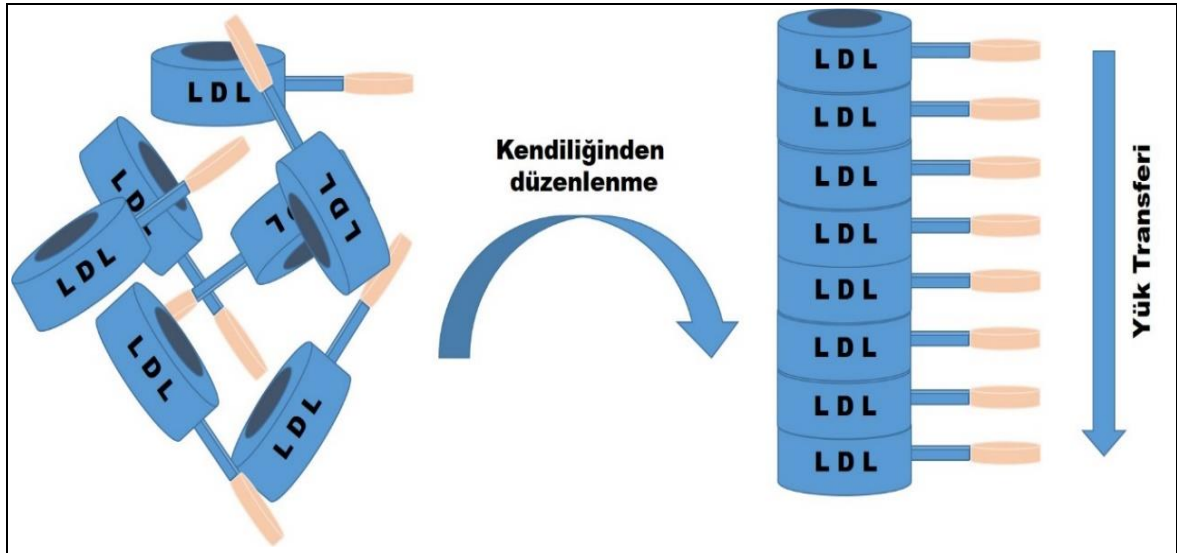
biyolojik moleküllerin yapısal konformasyonları ve diğer moleküller ile etkileşimlerinden sorumludurlar [5, 12, 16]. Özellikle hidrojen bağları bütün canlı sistemler için büyük bir öneme sahiptirler. Peptitler ve proteinler dâhil olmak üzere bütün biyolojik moleküller, işlevleri ile ilgili olarak birbirleri ile etkileşmeleri sonucu organize olarak düzenli yapılar meydana getirirler [17]. Bu doğal olguları gözlemleyerek ve taklit ederek tamamen yeni ve sentetik malzemeler hazırlamak olasıdır [18, 19].

Biyolojik sistemlerdeki çok özel bu özelliklerin seçilmesi ve onların biyo-esinlenme olarak kullanılabilmesi için atılacak ilk adım “Doğadan ders almaktır” [20]. Doğadan alınan derslerin anlamı doğadaki fikirlerin alınması ve bu konseptlere dayanan biyo-inorganik malzemeler (biyomineralizasyon), biyo-esinlenilmiş çok boyutlu malzemeler (kiral morfolojiler), biyo-nanomalzemeler (biyo-nanoparçacıklar), hibrid organik/inorganik implant malzemeler (kemik benzeri yapılar) ve akıllı malzemeler gibi yeni ve fonksiyonel malzemelerin geliştirilmesidir [20]. Bu tür biyo-esinlenilmiş malzemeler sahip oldukları çok özel özelliklerinden dolayı normal koşullarda yapılması ve uygulanması oldukça zor olan; biyotaklit yapılar, aktif hareket edebilen polimerler, nöral hafıza cihazları, ilaç salım için akıllı mikro-/nanotaşıyıcılar, çeşitli biyosensorler, çok sayıda dış etkene cevap verebilen malzemeler gibi birçok uygulamaya olanak sağlayabilmektedir [20].

Proteinler ve peptitler nano boyuttan makro boyuta kadar olan kısımdaki biyolojik dünyanın ana moleküler iskelet malzemesi olarak kullanılmaktadır. Bu duruma örnek olarak kendiliğinden düzenlenmiş Aktin hücre iskeleti, hücreye sertlik veren moleküler yapılar ve nano boyutta protein motorlar kullanarak hücre içerisinde kargo taşınmasına izin veren mikro tüpler şeklinde kendiliğinden düzenlenmiş nano boyutta elementler gösterilebilir [6]. Proteinler makroskobik boyuttaki yapısal elementler için temel yapı taşı olarak kullanılmaktadır. Örneğin kollojen proteinler dokuda, keratin proteinleri saçlarda ve tırnaklarda bulunmaktadır. Proteinlerin yapı taşı olarak kullanıldığı diğer bir malzeme olan ipek ise düzenlenme sonucunda dayanaklılık gibi özellikler kazanmaktadır. Ayrıca inorganik temelli biyolojik yapıların ağırlıklı olduğu diş, kemik, deniz canlılarının kabukları gibi yapılarda protein ve peptitlerin inorganik temelli malzemelerle etkileşimi söz konusu olmaktadır [21]. Proteinler ve peptitler biyolojik sürecin farklı kısımlarında da görev almaktadır.

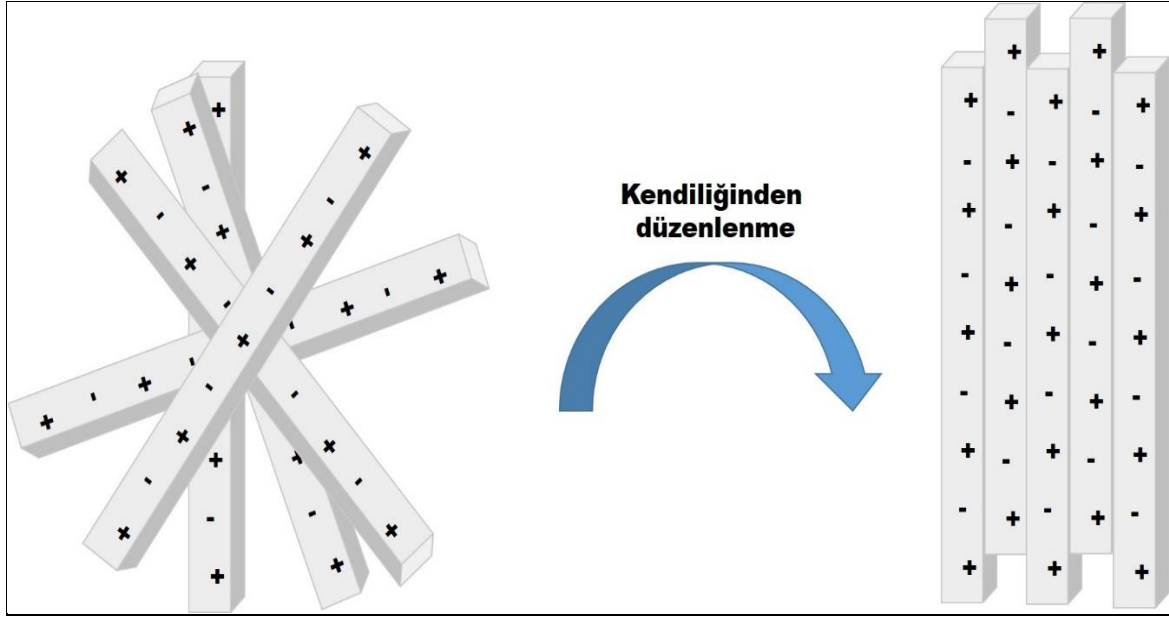
Çeşitli moleküllerin protein antibadiler ve reseptörler ile çok özel bağlanması sonucunda vücut içerisinde insülin, vazo pressin gibi polipeptit hormonları tarafından taşınır [11]. Diğer ana iskelet malzeme olan peptitler ise proteinler kadar önem arz etmektedir.

Nano boyutta tasarlanmış peptit nano tüp şeklindeki yapıların ilk örneği literatürde Reza Ghadiri ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir [22-24]. Onların yaptığı çalışmada doğal peptitlerin çok farklı teknolojik uygulamada kullanılabileceği anlaşılmaktadır. Ghadiri farklı D- ve L- amino asitlere sahip halkalı peptit yapıların düzlemsel halka şeklinde bir üst kısmının diğerinin üzerine gelecek şekilde düzenlenmesi sonucunda tüp şeklindeki yapıların oluşabileceğini göstermiştir [25].



Şekil 2.2. Dipeptit tüp oluşum mekanizması Ghadiri ve arkadaşları tarafından önerilen mekanizmadan uyarlanmıştır [26].

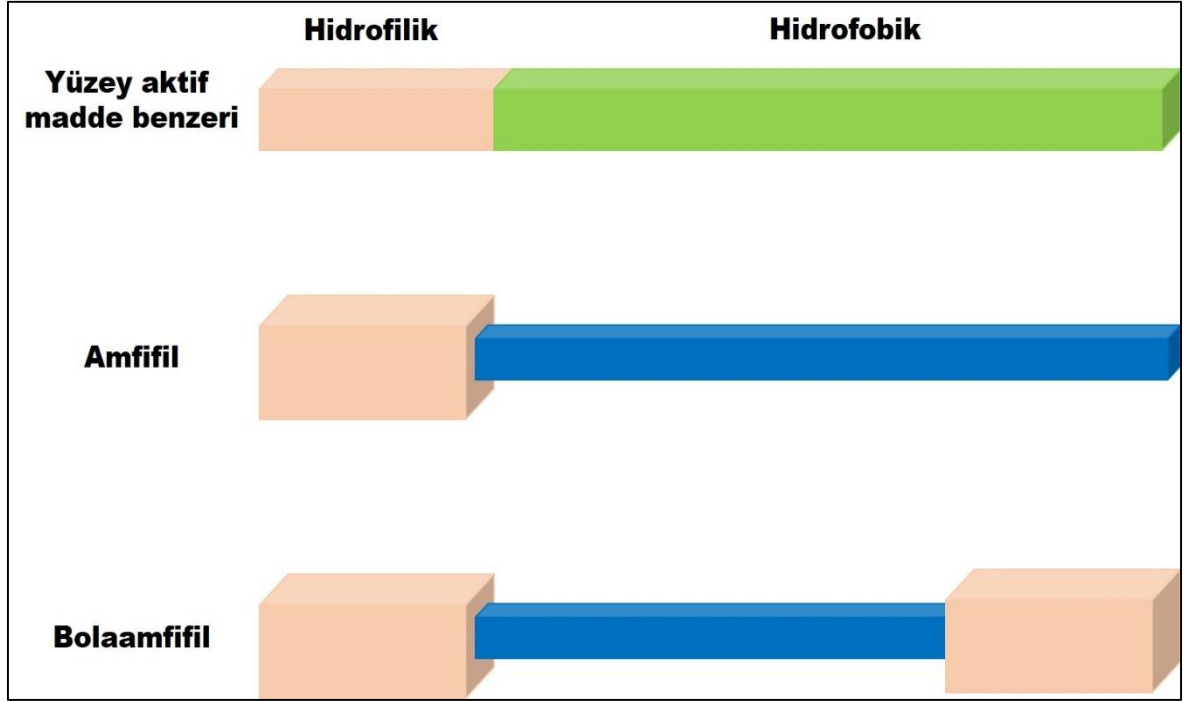
Bu şekilde hazırlanan nano tüplerin anti bakteriyel ajanlar ve moleküler elektronik gibi birbirinden bağımsız alanlarda kullanılabileceği belirtilmiştir [11, 27]. Diğer oldukça ilginç yaklaşımlardan biride düzenlenmiş peptit nanoyapıların yüklerinden kaynaklı olarak kendi kendilerine tamamlayıcılıklarıdır. Bu durum sayesinde peptit içerisindeki negatif ve pozitif yüklü kısımlar arasındaki elektrostatik etkileşimlerden kaynaklı olarak kendiliğinden düzenlenerek yapılar oluşturmaktadırlar.



Şekil 2.3. Yüklü peptitlerin kendiliğinden düzenlenme mekanizması [6]

Yüklü peptit yapı taşlarının bu biçimi Shuguang Zhang ve arkadaşları tarafından 1993 yılında rapor edilmiştir [28]. Tasarlanan peptit yapı taşlarının % 50'den fazlası negatif yüklü glutamik asit ve aspartik ile pozitif yüklü lizinler ve arjinilerden oluşmaktadır. Bu peptitler sulu ortamda fibriller şeklinde düzenlenmektedirler. Böylece ekstrüksiyon süreci ile birlikte bu peptitler makroskobik hidrojeller halinde düzenlenebilir. Oluşturulan bu hidrojellerin doku mühendisliği ve yenilenme çalışmalarında kullanılabileceği rapor edilmektedir [29].

Biyolojik organizasyonlarda yürütücü kuvvetlerden en önemlilerinden biride hidrofobik etkileşimlerdir. Fosfolipit membranların yapısı spesifik olarak amfipatik yapıların sulu ortamda düzenlenmesine dayanmaktadır. Bu yapılar hem hidrofobik kuyruk kısmına hem de hidrofilik baş kısma sahiptirler. Su içerisinde gerçekleşen süreçlerde hidrofilik ve hidrofobik özelliğe sahip kısımların farklı davranışlarından dolayı bu peptitler oldukça düzenli yapılar oluşmaktadır [21].



Şekil 2.4. Yapısal olarak peptitlerin sınıflandırmasının şematik gösterimi

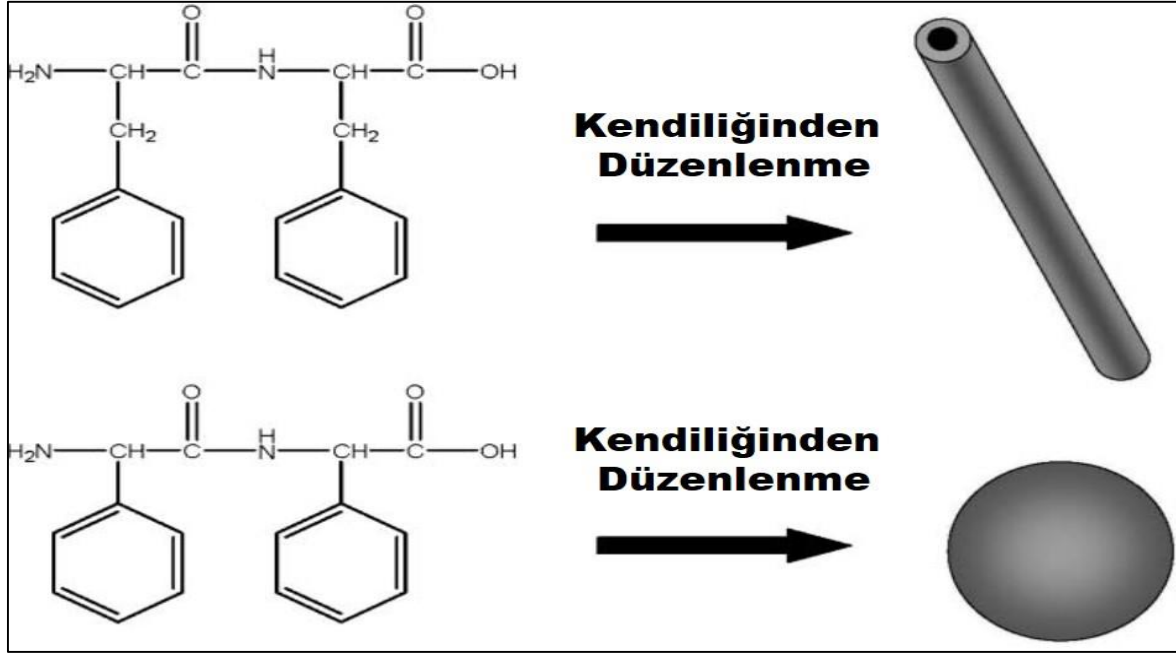
Burada inorganik kısımlar içeren polar gruplar ve alifatik zincirlerden meydana gelen hidrofobik özellikteki kuyruk kısmı kendiliğinden düzenlenme sonucu oluşan yapıyı etkilemektedir. Çeşitli peptit yapı taşları kullanılarak ayrı hidrofilik ve hidrofobik kısımlar tasarlanabilmektedir. Hidrofilik kısım genellikle peptit temelli olmakta birlikte hidrofobik kısım alifatik olabilir. Bu peptit yapı taşları, fosfolipit membranların oluşumundaki moleküler yürütücü kuvvetlerle benzer süreçlerle iyi düzenlenmiş yapılar oluşturabilmektedirler. Birçok peptit yapıları amfipatik yapının benzer ilkelerine dayanmaktadır. Yüzey aktif madde benzeri peptitler temelde membran fosfolipitlerinin ve deterjanların moleküler taklitleridirler [30, 31]. Bu temel yapı taşları bolaamfifil peptitler, peptit-konjuge amfifiller, konjuge peptitler içermektedir. Bu etkileşimlerle peptitler çeşitli şekillerde nano boyutta yapılar oluşturacak şekilde düzenlenebilmektedirler [21].

Peptit yapılardan oluşan ve insanda görülen Alzheimer, Parkinson, Tip II diyabet gibi birçok rahatsızlığında kaynağı olabileceği düşünülen amiloid fibrilleridir [32-35]. İnsanda görülen 20 kadar rahatsızlığın sebebi 7-8 nm boyutundaki amiloid fibrillerinin oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. Bu yapılar Kongo kırmızısı ile boyandıkları zaman altın yeşil çift kırılma yapmakta ve β tabakalı konformasyon göstermektedirler. Amiloid fibrilleri gerçekte proteinlerin temel yapı taşlarından çok

daha fazla gösterilebilirler, ancak bazı koşullarda yukarıda verilen rahatsızlıklarla ilişkisiz olarak proteinler tipik amiloid fibriller oluşturabilmektedir. Ayrıca amiloid fibriller bakteri biyo-filmleri içerisinde ve diğer bakteriyel yapılarda bulunabilmektedirler [36]. Ayrıca amiloid fibriller oldukça sağlam fiziksel dayanıma sahiptirler ve bu yönleriyle ipek ile karşılaştırılabilirler [37].

Maya Amiloid fibriller nanoteknolojik uygulamalar için hali hazırda kullanılmaktadır. Bu fibriller içerisinde bulunan sistein artıklarının protein üzerine metal birikimi için çekirdeklenme yeri olarak görev alacağı şekilde genetik olarak tasarlanmaktadır. Metal kaplı fibriller iletken özellik gösterebilmekte ve nano elektronik ve nanotel uygulamalarından kullanılabilmektedir [27]. Amiloid fibrilleri 30-40 aminoasit içeren polipeptit yapılardır. Aynı zamanda daha büyük proteinler tarafından meydana getirilebilmektedir. Ancak son zamanlardaki çalışmalar daha kısa peptit yapıların amiloid fibrillerinin ultrayapısal ve tüm biyofiziksel özelliklerini gösterir şekilde olduğu rapor edilmiştir [38]. Büyük polipeptit veya protein yapıların kısa amiloid yapılar şeklinde değişiminin geniş boyutlu fibrillerin sentezi ve uygulamaları açısından kullanım potansiyeli bulunmaktadır.

Peptit nanoyapıların diğer bir sınıfı ise kısa aromatik peptit içeren yapıların kullanılması temeline dayanan şeklidir. Peptitlerin keşfi için ilerleme potansiyeli kazanan diğer bir durum ise oldukça kısa amiloid şekilli peptitlerin incelenmesidir. β amiloid polipeptitlerinin çekirdek tanıma motifi olan difenilalanin dipeptitinin sulu çözelti ortamında oyuk nanotüpler şeklinde düzenlendiği keşfedilmiştir [32]. Bu ayrı nanotüpler oldukça serttirler ve uygun organik çözeltilerinin sulu ortamda seyreltilmesi ile oluşabilmektedir. Ayrıca peptitlerinin sulu çözeltilerinin ısıtılması ve soğutulması ile oluşturulabilirler. Difenilalanin peptidi sulu ortamda nanoküreler şeklinde de düzenlenmektedir [39].



Şekil 2.5. Difenilglisin ve Difenilalanin dipeptitlerinin kendilinden düzenlenmesi ile oluşan tüp şeklinde ve küresel yapıların şematik gösterimi [6]

Ayrıca 9-Florenilmetoksikarbonil (Fmoc) korumalı difenilalanin dipeptitleri nano boyutta düzenlenmelerle makroskobik boyutta hidrojel oluşturur. Fmoc-Phe-Phe dipeptitleri amiloid fibriller ile oldukça benzer özellikler göstermektedir [40]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Phe-Phe dipeptitler düşey doğrultuda oluşan nanotüp benzeri yapılarla nano-ormanlar, ya da yatay doğrultuda manyetik nanoparçacıklar ile modifikasyonları ve dış manyetik alan uygulamaları gösterilmiştir [10]. Peptit nano tüpler kaynatma, otoklavda bekletme ve çeşitli organik çözücülere maruz bırakma gibi oldukça güçlü ve etkili fiziksel ve kimyasal şartlara dayanmakta ve kararlı bir şekilde durmaktadır[11]. Peptit nanoyapılar çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Özellikle doku mühendisliği nano elektronik uygulamaları da dikkat çekici özelliktedir. İlk uygulamalarda peptit nanotüpler yenilikçi anti bakteriyel ajanların geliştirilmesi için kullanılmaktaydı. Bu yaklaşımın temelinde peptitlerin bakteri membranı üzerinde yıkıcı etkileri sonucu oluşan parçalanma bulunmaktadır [41]. Farklı olarak peptiti nanotüpler bir nevi döküm kalıbı olarak kullanılarak 20 nm Ag nanotellerin hazırlanması amacı ile kullanılmıştır. Metal iyonları nanotübün iç yüzeyi üzerinde indirgenmekte ve peptit kalıp enzimatik reaksiyonlar sonucunda ortamda yok edilmektedir. Bu uygulama moleküler elektronik uygulamalarında kullanılan nanotellerin hazırlanması için alternatif bir

yöntem olarak sunulabilmektedir. Diğer bir uygulama alanı da nörolojik yenilenme alanında düzenlenmiş peptit yapıların kullanılmasıdır [42]. Peptitler, deney hayvanları üzerinde görme fonksiyonunun geri kazanılması amacı ile hasarlı görme sinirlerinin büyümesi için destek olarak da kullanılmaktadır. Bunların dışında cihaz ve sensör uygulamalarında peptit nanoyapılar kullanılmaktadır [6].

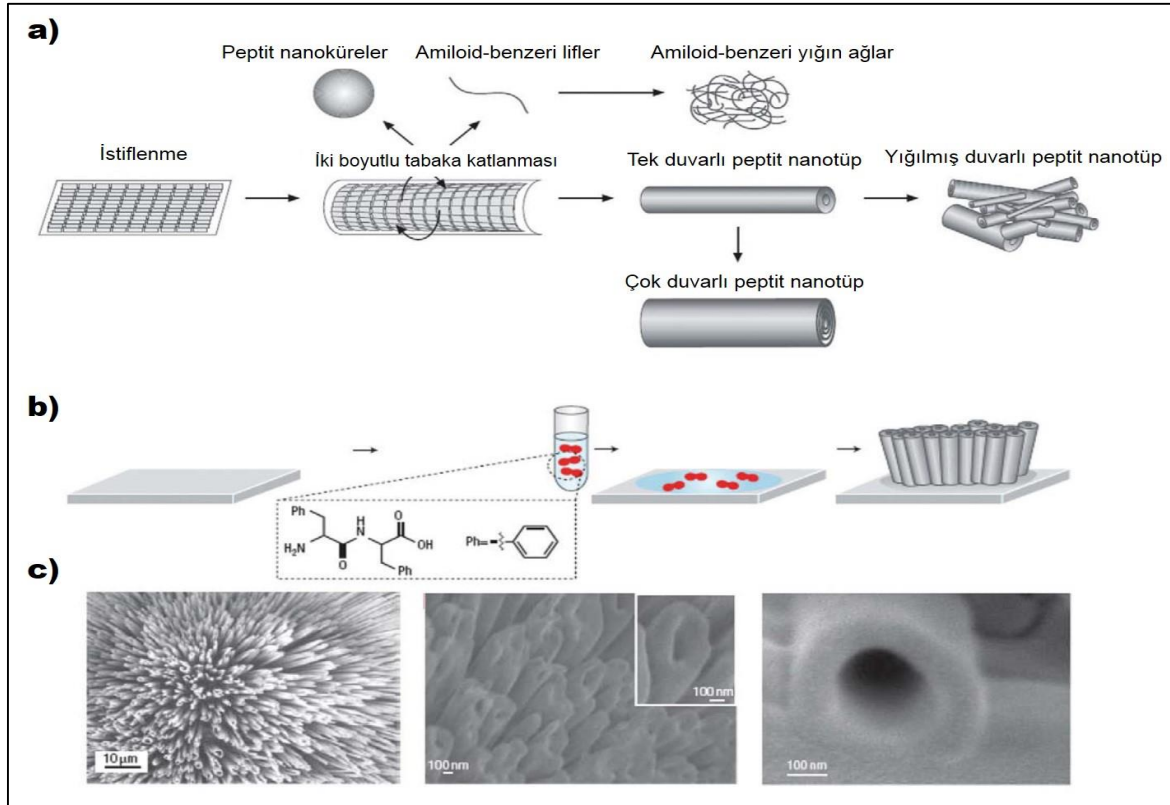
2.2. Dipeptit Yapılar

Proteinlerin, protein parçalarının, aminoasitlerin hazırlanması, fonksiyonlarının belirlenmesi ve uygulamaları konusunda oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Ancak burada en basit peptit bağı ürünü olan dipeptitlerin araştırılması peptitler, proteinler, aminoasitler gibi diğer biyolojik türlerin araştırılması yanında zayıf kalmıştır. Şüphesiz ki buradaki temel sorunların başında dipeptit moleküllerinin elde edilmesinin maliyetli olması gelmektedir. En genel manada iki amino asit molekülünün peptit bağı ile birleşmesi ile oluşan yapılara dipeptitler denilmektedir. Bakıldığında iki amino asidin birleşmesi ile L-Leu-L-Leu (LL), L-Leu-L-Phe (LF), L-Phe-L-Leu (FL) ve L-Phe-L-Phe (FF) Ala-Gln, L-Val-L-Val (VV), L-Ala-L-Ile (AI), L-Ile-L-Ala (IA), L-Val-L-Ile (VI) ve L-Ile-L-Val (IV) gibi çeşitli dipeptitler oluşturulabilmektedir. Bu dipeptitler içerisinde barındırdıkları amino asitlerin çeşitliliği sayesinde farklı fizikokimyasal özellikler göstermektedirler. İki aminoasit gurubunun peptit bağı ile birleşmesi ile oluşan dipeptitlerde ise bu fizikokimyasal özellikler daha da gelişmektedir. Örneğin L-glutamin (Gln) sıcaklıkla kolay bir şekilde bozulurken L-alanin-L-glutamin (Ala-Gln) daha yüksek sıcaklıklara dayanabilmektedir [43]. Burada diğer bir farklılık ise çözünürlüktür. Örneğin Trosin kısmen çözünür bir özelliğe sahipken alanin ile oluşturduğu Try-Ala dipeptitdi 14 g/L çözünürlüğe sahiptir. Bir başka örnekte alanin ve glutamin için verilen çözünürlükler sırasıyla 89 g/L ve 36 g/L olmasına rağmen Ala-Gln dipeptidinde bu değer 586 g/L' ye çıkmaktadır ki bu durum bu dipeptitlerin vücut içerisinde kolay bir şekilde bozularak aminoasitleri oluşturduğu söylenebilir [44].

Bu dipeptitlerden en çok kullanılanı ve nanotüp oluşumu için en küçük aminoasit yapı bloğu olan fenilalanin molekülüdür. Daha önce bahsedildiği üzere, Phe-Phe dipeptitidi Alzheimer hastalığında etkin rol oynayan β amiloid peptitlerini çekirdek tanınma motifi olarak karşımıza çıkmaktadır. Phe-Phe dipeptitinden 100 mg/mL

olacak şekilde 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) içerisinde çözölüp su ile son derişimi 2 mg/mL olacak şekilde seyreltildiğinde dipeptit yapılar çok duvarlı nanotüpler şeklinde düzenlenmektedirler [39]. Bu yapılar 80 ile 300 nm yarıçapa sahip ve mikrometre boyuta sahip tüpler şeklindedir. Benzer şekilde difenilglisin dipeptidi kullanıldığında ise oluşan 10 ile 100 nm arasında değişen çaplara sahip tüpler oluştuğu rapor edilmektedir [11]. Orijinal difenil motifi içerisinde tiyol grubu ilave edildiği zaman yapı değişmekte ve tüp yerine küresel bir şekil almaktadır. Hem tüp oluşumu hem de küre oluşumu onların oluşumundaki olası mekanizma hakkında fikir vermektedir.

Aromatik gruplar arasında π - π etkileşimleri sonucunda oluşan dipeptit istiflenmeleri iki boyutta tabakaların kapanması ile birlikte tek duvarlı tüpler veya küreler şeklinde düzenlenmektedir. Ayrıca bu peptit tabakalar iki boyutlu düzenlenmeler sonucunda başlangıçta amiloid benzeri fibriller daha sonra ise ağ yapılar oluşturabilmektedir. Tek duvarlı olarak oluşan dipeptidi tüpler ise yığınlar oluşturabilmekte veya çok duvarlı nanotüpler şeklinde düzenlenebilmektedir.



Şekil 2.6. a) Farklı morfolojilerde peptit yapıların oluşum mekanizmaları b) Peptit nanotüp ormanların hazırlanma yönteminin şematik gösterimi c) CFEG-HRSEM görüntüleri [45]

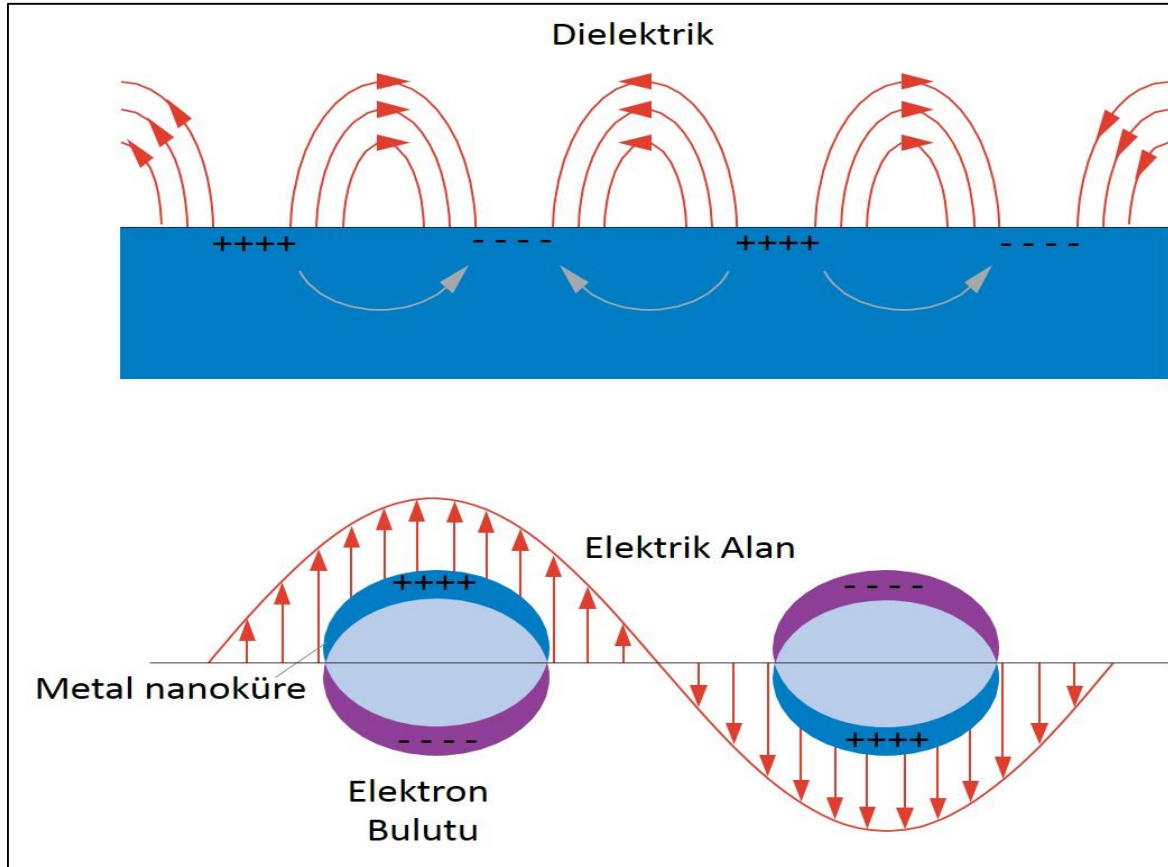
Dipeptitlerin çalışılmasında tarihsel gelişime bakılacak olursa ilk olarak 2001 yılında Görbitz tarafından dipeptit moleküllerinin tüp şeklinde kendiliğinden düzenlenmeleri üzerine bir çalışma rapor edilmiştir [9]. Sonrasında Gazit ve Reches tarafından difenilalanin (Phe-Phe) dipeptidinin 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) çözücü ortamında tüp şeklinde uzun ve sert nanotüpler şeklinde düzenlendikleri gösterilmiştir [32]. Bununla paralel olarak Song ve arkadaşları Phe-Phe dipeptit moleküllerinin su ortamında nanotüpler şeklinde düzenlendiklerini göstermişlerdir [46]. Ayrıca elde edilen nanotüp şeklindeki dipeptitlerin seyrelmenin etkisiyle kesecikler şeklinde dönüşüme uğradığı rapor edilmektedir. Burada ortak nokta olarak dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine dipeptit derişimin kritik bir rolü olduğu düşünülmesine rağmen kullanılan çözücülerin etkisi de göz ardı edilemeyecek kadar fazladır.

Dipeptitlerin kristal yapısı içerisinde yaygın olan hidrojen bağı motifi $\text{NH}_3^+ \cdots \text{OOC}-$ baş kuyruk zinciridir. Burada amino grubu üzerindeki üç H atomu yan zincirlerdeki

fonksiyonel gruplar tarafından kabul edilirler. Yan zincir akseptörleri eksik olduğu zaman dipeptitlerdeki gibi iki hidrofobik artıkla bir istiflenme sorunu ortaya çıkmaktadır. Ala- Val- Leu- ve Phe'den seçilen artıklar ile hidrofobik dipeptit yapıların sistematik incelemesi yapılmıştır. Val-Ala yapısının kristalleri asetonitril ve metanol gibi küçük organik molekülleri içine alabilecek kısmen hidrofobik kanallara sahiptir. Bu kanallar oldukça küçük moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşmaktadır. Buradaki düzenlenme küçük moleküller hidrojen bağları sayesinde halkalar halinde düzenlenmektedir [9].

2.3. Plazmonik Nanoparçacıklar

Plazmon rezonans, elektron denge pozisyonundan saptığı zaman metal içindeki iletkenlik elektronlarının toplu salınımından ortaya çıkan optik bir olaydır [47, 48]. Bu sapma elektromanyetik dalgalardan kaynaklı olabilmektedir. Burada metalin serbest elektronları değişen bir elektrik alan tarafından rezonans frekansında tutarlı bir şekilde salınım yapmaya başlarlar. Çoğu metal için plasmon frekansı ultraviyole bölge sınırları içerisinde. Bazı alkali metaller ve bazı geçiş metallerinde ise plasmon frekansı görünür bölge sınırları içerisinde. Elektromanyetik dalganın bir metal yüzeyine nüfuz etmesi sınırlı olduğu için plasmonlar sadece yüzey üzerinde belli kalınlıkta oluşmaktadır. Bu durumda yüzey plasmon olarak açıklanmaktadır. Elektromanyetik dalganın metal yüzeyine etki edebileceği maksimum derinlik 50 nm'den daha azdır [49]. Yüzey plazmon olayı metal yüzeyi ile ilişkili ise bu duruma yayılan yüzey plazmonu adı da verilmektedir. Metal vakum arayüz koşulları dikkate alındığında, yayılan yüzey plazmonunun frekansı yığın frekansından daha düşüktür. Şekil 2.7'de metal yüzeyi boyunca pozitif ve negatif yüklü kısımlardan kaynaklanan bir plazmon gösterilmektedir.



Şekil 2.7. Metal yüzeyinde yayılan yüzey plazmonların ve küresel nanoparçacıkların sınırlanmış yüzey plazmonlarının şematik gösterimi [50]

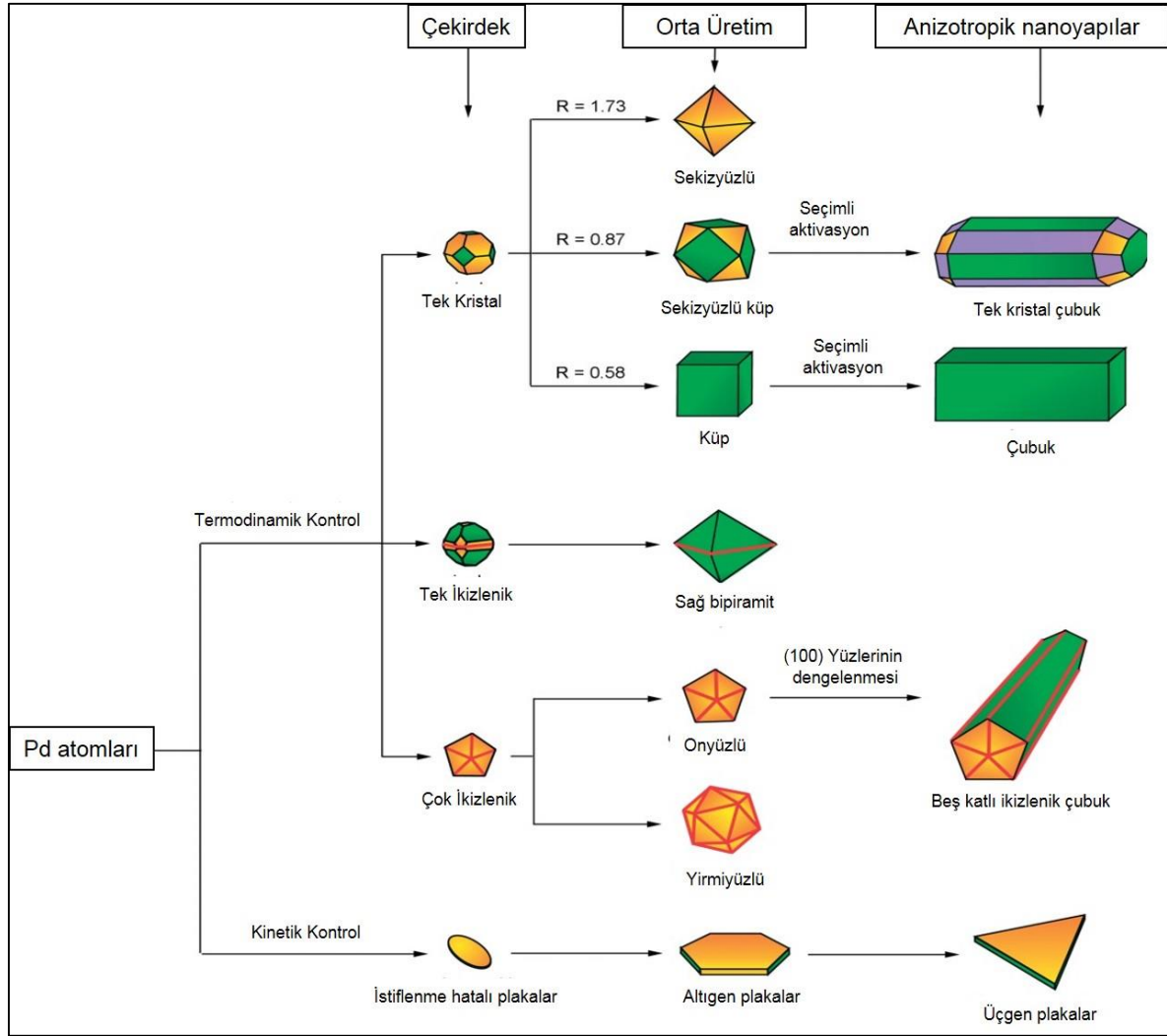
Serbest elektronların toplu salımı metal nanoparçacıklar gibi sınırlı bir hacme sahip yapılarda olduğu zaman bu duruma sınırlandırılmış (lokalize) yüzey plazmon (LSPR) denilmektedir. Teorik olarak belirlenen sınırlandırılmış yüzey plazmonun osilasyon frekansı (ω_p) vakum koşullarında küresel bir parçacık için $\omega_p/\sqrt{3}$ olarak verilmektedir. Bu frekans sınırlandırılmamış bir metal yüzey için $\omega_p/\sqrt{2}$ olarak verilmektedir [50]. Elektromanyetik alan ile metal kürenin serbest elektronları arasındaki etkileşim sonucunda dipol oluşmaktadır. Dipol frekansı ışığın dalga boyu ile aynı olduğu zaman, rezonans durumuna ulaşıldığında, yapıcı bir etkileşim oluşur ve plazmon için en güçlü sinyale ulaşılır.

Son yıllarda plazmonik nanoparçacıklar oldukça fazla ilgi görmektedir. Özellikle Au ve Ag nanoparçacıklar plazmonik özelliklerinden dolayı çeşitli uygulamalarda kendilerine yer bulmuşlardır. Bu uygulamalarda en çok göze çarpanlardan biri Ag veya Au parçacıklar üzerine bağlanma yoğunluğuyla oluşan LSPR piklerindeki kaymadan yararlanılarak belirlenen optik belirleme yöntemidir. Au ve Ag

parçacıkların yüzeylerine biyolojik ligantların bağlanması ile yeni belirleme stratejileri ortaya çıkmış ve düşük maliyetli aynı zamanda oldukça duyarlı biyomolekül ölçüm uçları (proplar) geliştirilmiştir [51-54]. Işık saçılması ve adsorpsiyona ek olarak nanoparçacıklar bölgesel elektromanyetik alanın artırılması amacı ile de kullanılabilir.

Nanoparçacıkların ilk sentezlenme dönemi günümüzden yaklaşık 150 yıl önce Faraday tarafından yapılan Au kolloitidir. Burada Au klorürlerin sulu çözeltisine Au iyonlarının fosfor ile indirgenmesi yapılmıştır [55]. Burada bilinen diğer bir gerçek ise nanoparçacıkların şekillerinin parçacıkların ışık ile etkileşimi üzerinde etkisinin olmasıdır. Bu durum araştırmacıların farklı şekillerde plazmonik nanoparçacıklar sentezlemek için oldukça fazla çaba sarf etmelerine neden olmaktadır. Son on yıl boyunca, nanoparçacıkların boyut şekil ve yapısına bağlı olarak sistematik bir şekilde oldukça kaliteli Au ve Ag plazmonik nanoparçacıklar sentezlemek amacı ile çeşitli kimyasal süreçler geliştirilmiştir [56].

Tüm soy metallerinin kristal örgüsü yüzey merkezli küp şeklinde olduğu bilinmektedir [57]. Deneysel olarak desteklenen Wulff teoremine göre, inert bir gaz içerisinde soy metallerin denge şekli kesilmiş bir oktahedron yapı olarak tahmin edilmektedir. Ancak çözelti ortamında çözücü ve koruyucuların farklı yüzeylerle anizotropik etkileşimleri nedeniyle farklı bir şekil almaktadır. Bu yönüyle şekil kontrollü soy metal sentezinde çözelti fazı yöntemi gaz fazı yöntemine göre daha güçlü ve çok yönlü olması sebebiyle tercih edilmektedir. Kullanılan çeşitli çözelti fazı yöntemleri arasında poliol indirgeme yöntemi Au ve Ag nanoparçacıklar için şekil kontrolü ve optik özellikler sebebi ile tercih edilmektedir [58-63]. Tipik olarak etilenglikol, metal parçacık oluşturma yönteminde hem çözücü hem de indirgeyici olarak görev almaktadır. Elde edilecek nanoparçacığın şekil özelliklerinin kontrolü amacı ile Polivinilprolidon gibi polimerik paketleme ajanı kullanılabilir. Burada karşımıza çıkan bir diğer durum ise nanoparçacık sentezinde kullanılan çekirdek metal parçacıkların kusurlarının belirlenmesidir. Eğer başlangıçta kullanılan metal çekirdek parçacıklar farklı ise sentez sonrası elde edilecek parçacıklarında şekilleri de farklı olacaktır [64].



Şekil 2.8. Farklı şekillerdeki paladyum parçacıklarının sentez yollarının şematik gösterimi [64]

Şekilde de görüldüğü üzere Pd nanoparçacıklar çekirdek oluşumu sırasında farklı kontrol yöntemlerine göre tek kristal tek ikizlenik (single twinned), çok ikizlenik (multiple twinned) ve plakalar şeklinde elde edilebilmektedir. Bu çekirdeklerden orta üretim basamağında farklı yapılarda parçacıklar oluşmaktadır. Son basamakta ise anizotropik büyümeler sonucunda çeşitli çubuk ve plaka yapılar oluşmaktadır. Şekilde verilen R nanoparçacıklarının 100 ve 111 yüzleri arasındaki büyüme oranı olarak tanımlanmaktadır [64].

Plazmonik nano parçacıkların sahip oldukları bir diğer önemli özellik ise fototermal etkileridir. Fototermal etki plazmonik nanoparçacıkların uygun elektromanyetik dalga ile ışınladıklarında sıcaklıklarının artması olayıdır. Plazmonik parçacıklar

ışığa maruz kaldıklarında fotonları fononlar halinde absorbe edebilmektedirler. Böylelikle örgü sıcaklığında bir artış meydana gelmektedir [65].

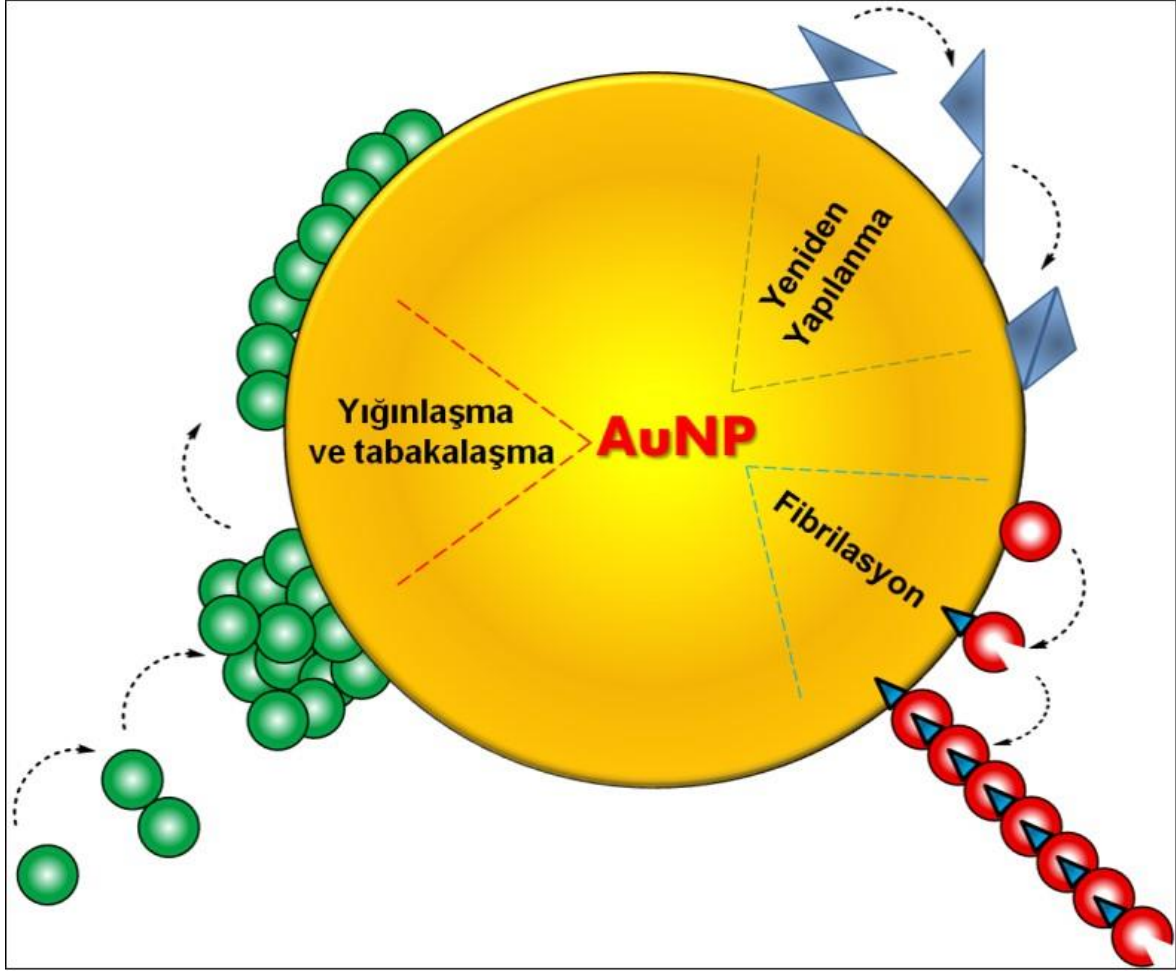
Au ve Ag atomlarından meydana gelen nanoparçacıklar çeşitli organik moleküller ile kaplanarak diğer bir ifadeyle fonksiyonelleştirilerek farklı uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Özellikle Au nanoparçacık ayrı ayrı elektron geçiş enerjilerine yol açan quantum boyut etkilerine sahiptirler. Örneğin hekzanetiyol ile modifiye edilmiş Au nanoparçacıklar oda sıcaklığında 15 redoks durumu gösterir böylelikle Au nanoparçacıklar molekül benzeri redoks özelliği göstermektedirler [66]. Ayrıca nicelenmiş kapasite yükü davranışları dış ligantlar manyetik alan ve elektrolit iyonları tarafından elektronik cihazlara yönelik potansiyel uygulamalara ve elektrokimyasal etiketlemede kullanılabilir [67, 68]. Ayrıca yüzey plazmon özellikleri ve redoks aktivitelerini de etkilemektedir. Yüzey plazmon özellikleri sadece parçacığın çapına bağlı olmayıp ayrıca kullanılan liganta, parçacıklar arası mesafeye, çözücüye ve sıcaklığa bağlı olarak da değişme göstermektedir. Murray ve arkadaşları çözücü kırılma indisindeki değişmeye bağlı olarak spektral olarak kaymaların olabileceğini göstermişlerdir. Yukarıda bahsedildiği gibi çekirdek yükü bir elektron eksikliği olan alt enerji seviyesine de aşırı elektronik yük ile yüksek enerji seviyesine kaymaya sebep olan yüzey plazmon bandının belirlenmesinde etkilidir [55, 69-71]. Ayrıca yüzey plazmon rezonansın elektronik faz farkından da etkilendiği belirtilmektedir. Elektron fonon birleşmesinden ziyade sadece elektron-elektron etkileşimi bu sürece dahil edilmektedir. Yüzey plazmonundaki kaymaya diğer bir neden de parçacıkların yığılması olarak gösterilmektedir. Yığılmalar sonucunda parçacıkların yüzey plazmon pikleri 520 nm'den 630 nm kırmızı bölgeye kaymalar göstermektedir. Bu durumda parçacıkların oluşturduğu kırmızı renk mavi renge kaymaktadır. Bu durumun oluşmasındaki neden parçacıklar arasında plazmon birleşmenin oluşmasıdır [72, 73]. Bu durum Au nanoparçacıkların renk temelli sensörlerde kullanımına ilham vermektedir. Au nanoparçacıkların boyut farklılığı parçacıkların derişimlerinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. El sayed ve arkadaşları Au nanoparçacıklar için farklı boyut, şekil ve kompozisyon için molar absorpsiyon katsayısının hesaplamışlardır. Örneğin molar absorpsiyon katsayısı 40 nm Au nanoparçacıklar için 528 nm'de $7,66 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ olmasına rağmen rodamin 6G gibi organik bir boyada bu değer 530 nm'de $1,16 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ olarak hesaplanmaktadır. Sonrasında nanoparçacıkların boyutları UV-GB spektrumundan teorik ve deneysel

olarak hesaplanmaktadır. Molar absorpsiyon katsayısının farklı kararlaştırma ajanlarından da etkilendiği rapor edilmektedir [74].

2.4. Nanoparçacık-Biyolojik Madde Etkileşimleri

Son yıllarda nanoteknoloji mikro nano boyuttaki malzemelerin gelişimi ile oldukça fazla ilerleme kaydetmiştir. Nanoteknolojinin çeşitli alanlarında, canlı madde nanoparçacık etkileşimi oldukça fazla öneme sahiptir. Hala nanoparçacıkların hücre, doku ve vücut içerisine nasıl girdiği ve oraya nasıl vardığı ve sonucunda ne olduğu anlaşılmaya çalışılmaktadır. Nanoparçacıkların biyolojik öneminin tam olarak anlaşılması için nanoparçacık biyomolekül etkileşiminin tüm yönleriyle ele alınması gerekmektedir [75]. Nanoparçacık ve biyolojik sistem arasındaki arayüz nano malzemelerin dizaynı ve nanoteknolojinin güvenli kullanımı açısından önemli bir noktadır. Nano-biyo arayüzü nanoparçacık yüzeyi ve protein, membran, organeller ve DNA gibi biyolojik moleküllerin yüzeyindeki dinamik fizikokimyasal etkileşimler, kinetik ve termodinamik değişimleri kapsamaktadır [75].

Nanoparçacıklar ile biyolojik moleküllerin (DNA, protein vb.) etkileşimleri sonucu moleküllerin faz geçişleri, serbest enerji salımları, yeniden yapılanmaları, fibrilasyonları, tabakalaşmaları, yayılmaları (unfolding) ve çözünmeleri görülebilmek ile birlikte henüz bahsedilen olguların hiçbiri tam olarak anlaşılabilmiş değildir (Şekil 2.9.). Etkileşimde asıl etken bölge nanoparçacıklar ile biyolojik moleküllerin oluşturduğu ve nano-biyo arayüzey olarak adlandırılan kısımdır. Nano-biyo arayüzeyi üç dinamik etkileşim bileşeninden oluşmaktadır. Bunlar, nanoparçacık yüzeyi, katı-sıvı arayüzeyi ve katı-sıvı arayüzeyinin temas yüzeyidir. Yüzey özelliklerinin belirlenmesi açısından en önemli nano parçacık karakteristikleri; parçacığın kimyasal kompozisyonu, yüzey fonksiyonelliği, şekli, yüzey eğriliği, pürüzlülüğü yüzey kristalinitesi hidrofobikliği ve hidrofiliği olarak verilmektedir [76-78]. Bu unsurlardan en önemlisi nanoparçacıkların özelliklerini belirleyen kimyasal bileşimi, yüzey fonksiyonelleştirme, şekli ve kavis açısı (angle of curvature), porozitesi ve yüzey kristalinitesi, heterojenitesi, pürüzlülüğü ve hidrofilitesi gibi yüzey karakteristikleridir. Bu gibi parçacık özellikleri biyolojik moleküller ile etkileşim ortamında, proteinlerin adsorpsiyonunu, çift-tabaka formasyonunu ve yüzeylerin yeniden yapılanması yolu ile serbest enerji minimizasyonu düzenlerler [75].



Şekil 2.9. Protein moleküllerinin NP'ler arası olası etkileşimleri

Nanoparçacıkların biyolojik tepkileri biyo-nano arayüzündeki birçok kuvvetten etkilenmektedir. Bu kuvvetler hidrodinamik, elektrodinamik ve elektrostatik ya da sterik kuvvetler gibi etkenler olarak sıralanabilir. Öncelikle nanoparçacığın içeriğinin etkisi incelendiğinde nanoparçacığın türüne göre parçacık üzerine biriken protein gibi biyolojik moleküllerin afinitesini ve miktarını etkilemektedir [79-81].

Biyoteknolojik ve medikal uygulamalarda biyo-nano arayüzeyin kontrolü ve anlaşılması protein katı yüzey ilişkisinin irdelenmesi büyük önem arz etmektedir. Arayüz etkileşimlerinin anlaşılması ve kontrolü biyo uyumluluk ya da biyofilm büyütme prosesleri açısından kilit rol oynamaktadır. Makroboyutlardaki peptit ve protein yapıların metal arayüzeyindeki ilişkisinin anlaşılması makroyapıda çok fazla olasılık olması nedeniyle oldukça zor olabilir. Ancak bu ilişkiyi en küçük yapılardan itibaren ele alırsak alternatifler ve olasılıklar azalacağından dolayı daha kolay irdelenebilir. Bu anlamda son 15 yılda peptitlerin küçük yapı taşları olan

aminoasitlerin metal yüzeyine adsorpsiyonu temeline dayalı oldukça önemli çalışmalar yapılmıştır. Aminoasitlerin metal yüzeyleri ile etkileşimleri üzerine çalışılan öncü çalışmalardan biri Martin ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışma gösterilebilir [82]. Bu çalışmada Au ve bakır yüzeyleri üzerinde histidinin imidazol halkası üzerinden yüzeye özgü bir etkileşime girdiğini gösterilmektedir. Au yüzeyi üzerinde moleküller karboksilatlar yoluyla güçlü bağlar oluşturmaktadır. Ancak bakır yüzeyi üzerinde karboksilat ve halka NH₂ gruplarının tutunan moleküle yeni bir geometri kazandırdığı belirgin bir şekilde anlaşılmaktadır. Burada bir diğer nokta ise oksijenin rolüdür. Yüzey üzerindeki oksijen önemli ölçüde etkileşim biçimini değiştirmektedir. Benzer veriler lizin molekülünün de bakır yüzey üzerinde hem oksijenli hemde metalik yüzey özelliklerinde gözlemlenmektedir [83, 84].

Amino asitler ile yapılan çalışma sonrasında yapıların biraz daha kompleks halde olduğu peptit yapılar için yapılan yüzey etkileşim çalışmalarının incelenmesinde yarar vardır. Bu anlamda yapılan çalışmalara Vallee ve arkadaşları tarafından yapılan 3 çalışma örnek gösterilebilir [85-87]. Bu çalışmalarda merkez aminoasitleri farklı olan Gly-Pro-Glu (IGH) ve Glu-Cys-Gly (GSH) tripeptit moleküllerinin ve Gly-Pro dipeptit moleküllerinin oldukça yüksek vakum şartlarında Au (110) ve Au (111) yüzeyleri üzerine adsorpsiyonları incelenmiştir. Çalışmada yüzey üzerindeki adsorpsiyon kinetiği ile birlikte kimyasal ve yapısal karakterizasyon çalışmaları yerinde kutuplaşma modülasyonu-yansıma adsorpsiyonu kızılötesi spektroskopisi (PM-RAIRS) ve düşük sıcaklık X ışınları fotoelektron spektroskopisi (LT-XPS) yöntemleri ile yapılmıştır. Ayrıca düşük enerji elektron kırınımı (LEED) ve taramalı tünelleme mikroskopu ile yapılmıştır. Çalışmalarda elde edilen en önemli sonuç ise düşük basınç şartlarında GSH, IGH ve Gly-Pro peptit moleküllerinin Au(110) ve Au (111) yüzeyleri üzerine iki farklı iyonik form halinde tutunmasıdır. Bunlardan biri zwitteriyonik form (COOH/NH₃⁺/COO⁻) diğeri ise nötral formdur (COOH/NH₂/COOH (COO⁻/NH₃⁺ + ve COOH/NH₂ Gly-Pro).

GSH tripeptidi yapısındaki S atomları sayesinde çok düşük doluluk oranlarında tutunmaktadır. Ayrıca XPS verilerinden bağlanmamış ve Au bağlı S atomlarının varlığı anlaşılmaktadır. Ayrıca Au yüzeyin sıcaklığı 100 K'den oda sıcaklığına getirildiğinde yüzeyden ayrılan molekül kısmının S atomları ile yüzeye bağlı olamayan kısım olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca GSH ve IGF tabakalarının yüzey

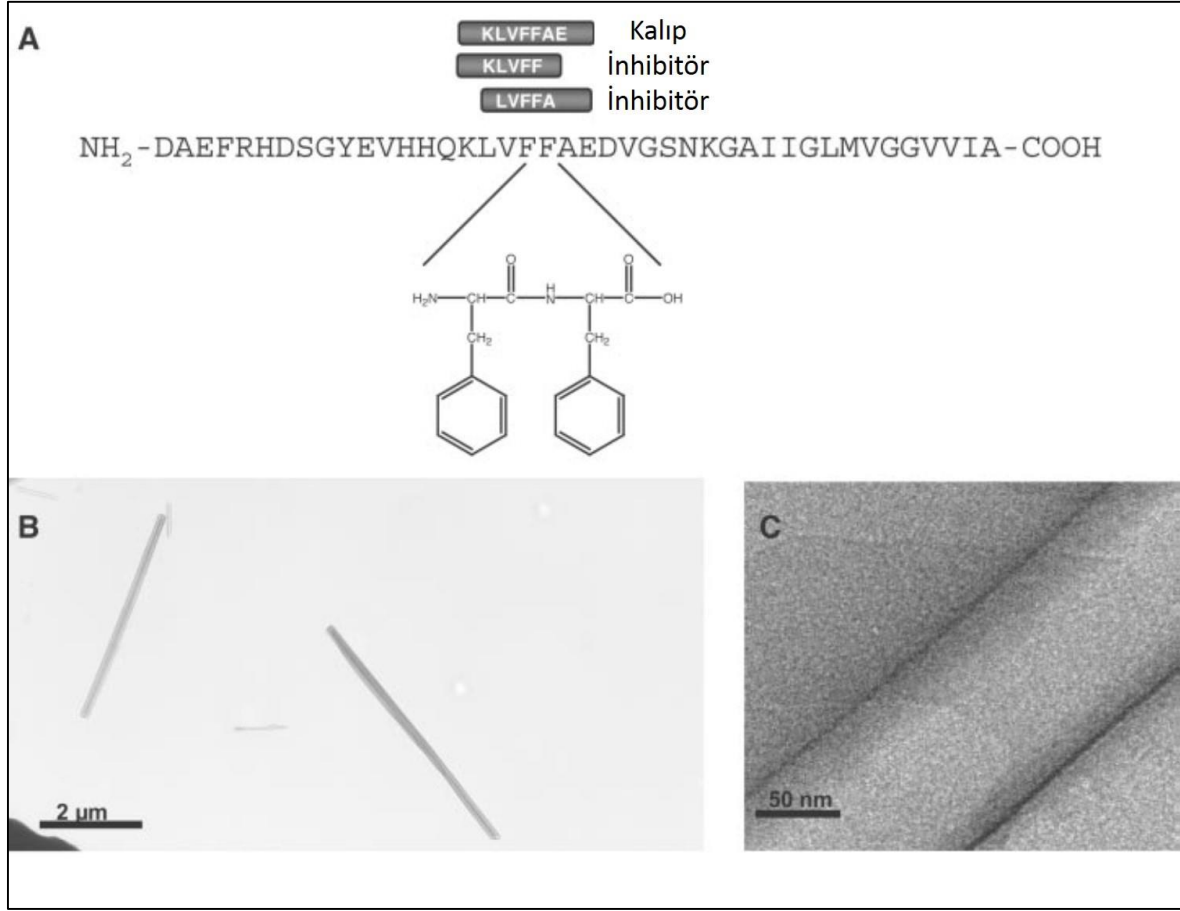
üzerinde farklı yollarla büyüdükları belirtilmiştir. GSH tripeptidi oldukça düşük sıcaklığa maruz bırakıldığında yüzey üzerine S atomları sayesinde tutunurken, maruz kalma artırıldığında bağlanmamış S atomları yüzeyde küçük dimer ve küçük GSH kalıntıları oluşumunu tetiklemektedir. IGF ve Gly-Pro tiyol grubuna sahip olmadıkları için Au yüzey üzerinde oldukça güçlü düzenli iki boyutlu yapılar şeklinde düzenlenmektedir. Ayrıca Yük etkilerinden dolayı IGF ve Gly-Pro peptitleri, üç boyutlu yığınlar şeklinde de düzenlenmektedir.

Düşük ve yüksek vakum şartlarında peptit ve yüzey etkileşimleri üzerine verilen örneklerden sonra etkileşimin daha ayrıntılı irdelenmesi için sıvı fazda etkileşiminin incelenmesi gerekmektedir. Bu anlamda Sistein amino asiti içeren dipeptit ve tripeptit moleküllerinin Au yüzey üzerinde sıvı fazdaki etkileşimi incelenmiştir. Bu anlamda öncelikle Arjinin Sistein (Arg-Cys) dipeptidini inceleyecek olursak, dipeptidin iyon-çifti formunun sülfür atomları sayesinde yüzey üzerine tutunduğu anlaşılmaktadır [88].

3. LİTERATÜR ÖZETİ

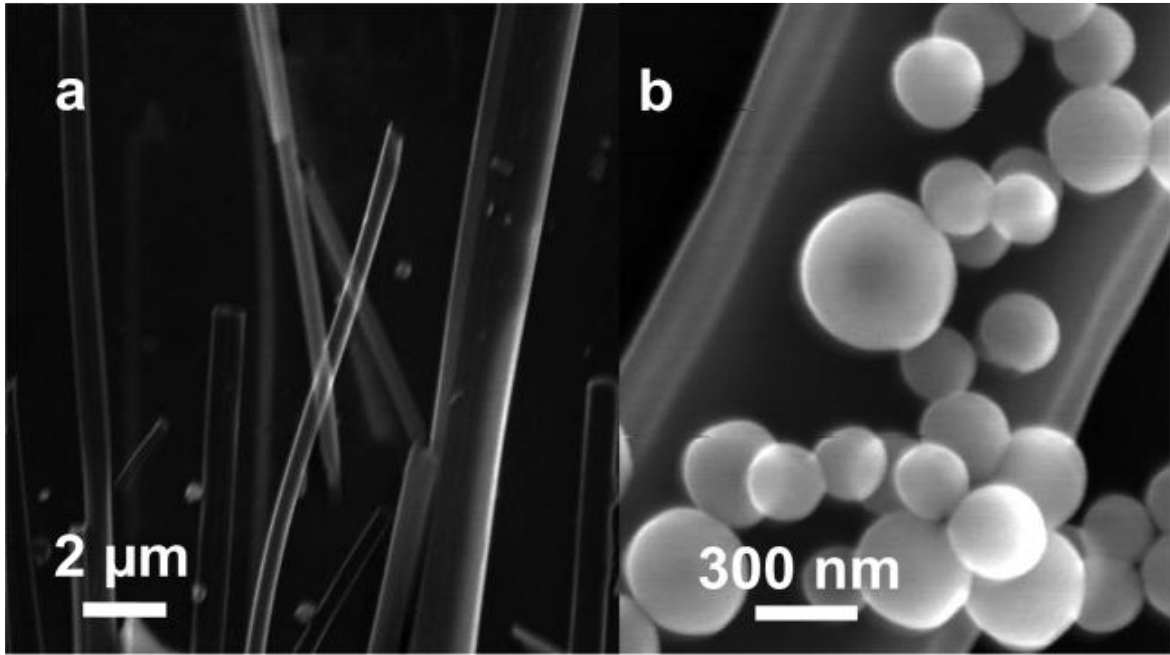
Biyolojik malzemelerin kendiliğinden düzenlenme süreçlerinin irdelenmesi konusunda farklı araştırmacılar tarafında çalışmalar yapılmaktadır. Peptitler ve proteinler malzeme üretimi için en uygun yapısal birimlerdir. Bu yapıları bir iskele gibi kullanarak kollojen, keratin, deniz kabuğu, mercan, kalsit mikrolensler ve optik özelliğe sahip malzemeler üretmektedirler [5]. Biyo-esinlenilmiş kendiliğinden düzenlenen peptit temelli nanoyapılar biyoyumlulukları ve kolaylıkla büyük miktarlarda üretilebilmelerinden dolayı çok yoğun bir ilgi odağı olmuştur [89-91]. Ancak literatürde, proteinlerin ve peptitlerin kendiliğinden düzenlenmesinin kontrolü ve bu sürecin anlaşılması üzerine yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Değerlendirmeler sadece öngörü niteliğinde olup nanoparçacıkların, çözücü gibi değişkenlerin sürece etkisi üzerine yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. Bu sürecin ve bu sürece etki eden faktörlerin anlaşılması çok sayıda cevaplanmamış temel bilim probleminin çözümüne olanak sağlamak ile kalmayacak aynı zamanda bu sürecin kontrolü ile yeni işlevsel malzemeler elde edilebilecektir. Bu bağlamda yapılan ilk çalışmalardan biri 2001 yılında Gorbitz tarafından kaleme alınmıştır. Çalışmada dipeptide moleküllerinin nanotüpler oluşturabilecek şekilde kendiliğinden düzenlenemeye girebileceklerini öngörülmüştür. Gorbitz çalışmasında L-Leu-L-Leu, L-Leu-L-Phe, L-Phe-L-Leu ve L-Phe-L-Phe dipeptitleri için ilginç ve görülmemiş nanotüp formasyonları oluşturduklarını belirtmiştir [9].

Daha sonra Reches ve Gazit β -amyloid peptitlerindeki en küçük çekirdek motifi Difenilalanin'in (Phe-Phe) 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol ortamında iyi düzenlenmiş içi boş nanotüp oluşturduklarını göstermişlerdir Elde ettikleri peptit temelli nanotüp yapılarının diğer biyolojik malzemelerden farklı şekilde yüksek sıcaklıklarda ve birçok organik çözücü ortamında kararlı bir yapıya sahip olduklarını rapor etmişlerdir [32].



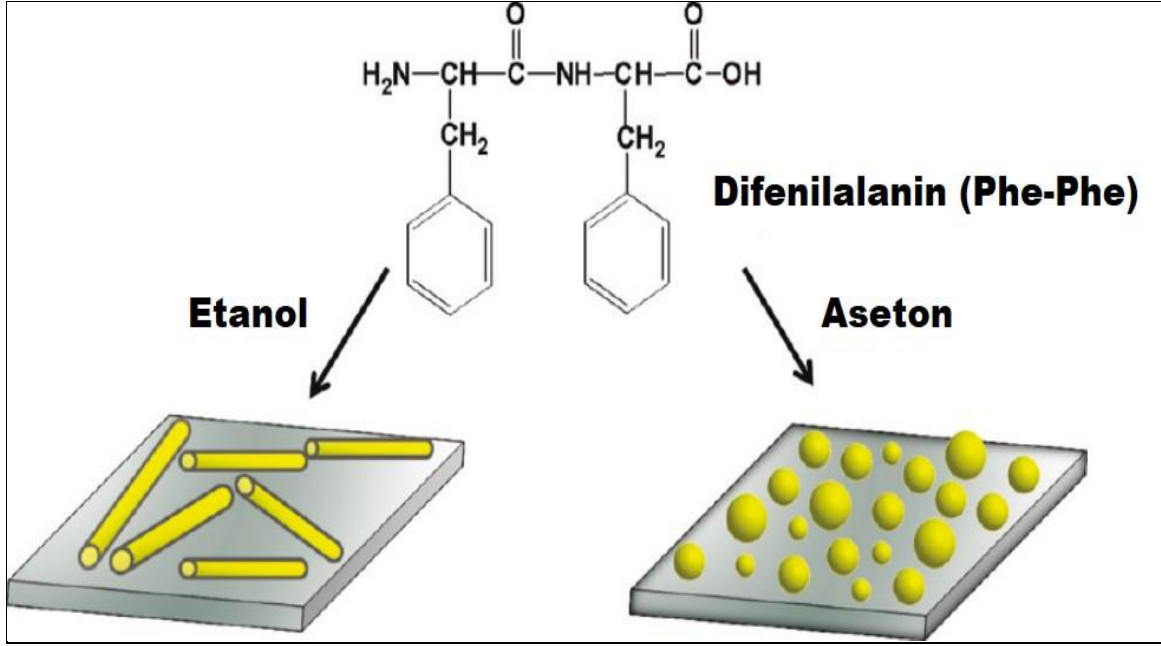
Şekil 3.1. Amiloid peptitlerinin tanıma motifi olan Phe-Phe dipeptitinin A) yapısı B) kendiliğinden düzenlenmiş Phe-Phe nanotüp yapıların TEM görüntüsü, C) Tüp şeklindeki Phe-Phe yapıların HR-TEM görüntüsü [32]

Diğer bir çalışma ise Song ve çalışma arkadaşları tarafından kaleme alınmıştır. Çalışmada su ortamında da Phe-Phe'nin nanotüp oluşturduğunu gözlemişlerdir. Dipeptitin sulu çözeltisinin seyreltilmesi sonucu nanotüplere ilave olarak küresel nanoyapıların oluştuğunu belirlemişlerdir. Bu çalışma dipeptitlerin farklı ortam koşullarında farklı düzenlenme ürünü oluşturması yönünden önemli bir çalışma olarak göze çarpmaktadır [46].



Şekil 3.2. Phe-Phe dipeptitlerinin a) tüp şeklinde b) küresel şekilde düzenlenmiş hallerinin SEM görüntüsü [46]

Bu çalışmalara ilaveten, Yan katyonik dipeptitlerin fizyolojik pH'da nanotüp oluşturduklarını ve seyrelmeye bağlı olarak küresel dipeptit yapılarının elde edildiği rapor etmişlerdir [1]. Ancak aynı çalışmada katyonik dipeptidlerin aksine zwitteriyonik dipeptidelerin küreselden çok tubular formasyona girdiklerini gözlemlemişlerdir. 2010, yılında Demirel ve arkadaşları, zwitteriyonik Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmelerinin kullanılacak olan çözücünün dielektrik sabitine ve hidrojen bağı oluşturabilmesine göre kontrol edilebileceğini göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada, etanolün dipeptit formasyonunu nanotubular yapıya zorladığını, aseton kullanıldığında ise yapıların küresel olduklarını belirlemişlerdir. Tubular ve küresel yapıların büyüklüklerinin ise çözücünün buharlaşma hızının kontrolü ile ayarlanabileceğini belirlemişlerdir [92].

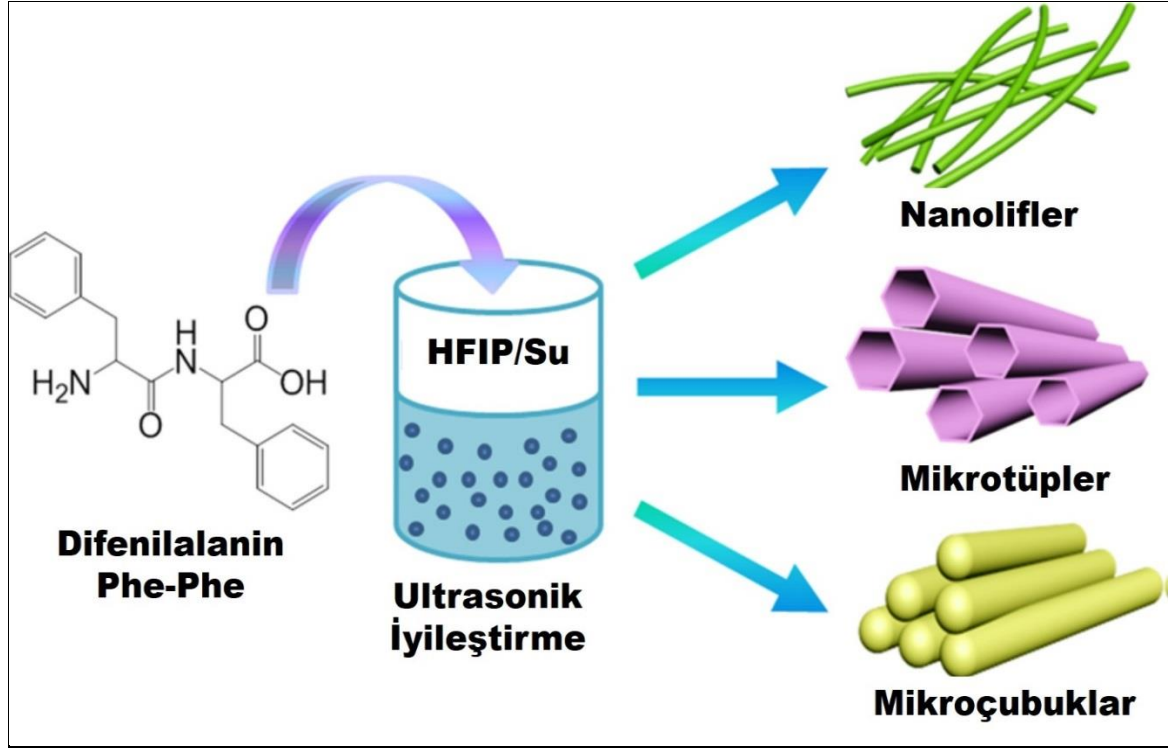


Şekil 3.3. Difenilalanin dipeptitinin etanol ortamında ve aseton ortamında düzenlenmesi sonucu oluşan tüp şeklinde ve kesecik şeklindeki yapıların şematik gösterimi [92]

Nanoyapıların sık istiflenmiş ve düzenli bir biçimde yönelmiş formasyonları birçok uygulama alanı için büyük önem arz etmektedir [93-95]. Fiziksel ve kimyasal buhar biriktirme gibi buhar-katı-sıvı mekanizmasına dayanan ya da farklı şablon malzemelerin kullanımına dayanan kontrollü büyütme gibi yaklaşımlar ile hazırda karbon ve inorganik temelli malzemelerin 3-boyutlu düzenlenmeleri için geliştirilmiştir. Dipeptit temelli 3-boyutlu sık istiflenmiş düzenli nanoyapıların hazırlanması ile ilgili ise literatürde fazla bir çalışma bulunmamaktadır. 2006 yılında, ilk kez, Reches ve Gazit dipeptit yapılarını ılıman koşullar altında buharlaşma ile başlatılmış (evaporation-initiated) tek yönlü büyütme yöntemi ile peptit temelli nanoormanlar (nanoforest) üretmişlerdir [10]. Bu teknikte derişik dipeptid çözeltisi hidroforik bir cam ya da silikon yüzey üzerinde yaklaşık $\sim 160^\circ\text{C}$ ' da buharlaştırılmış ve hızlı buharlaşma yönünde dipeptitlerin 3-boyutlu düzenli yapılar oluşturduklarını belirlemişlerdir. Diğer bir çalışmada ise Ryu ve Park dipeptidlerin amorf bir ince filminden 3-boyutlu düzenli nanoyapıları katı-faz kendiliğinden düzenleme ile hazırlamışlardır. Yaptıkları çalışmada, su ve nem içermeyen bir ortamda derişik dipeptit çözeltisi kullanılarak amorf filmler oluşturmuşlar ve anilin buharı ile bu ince filmler muamele edildiğinde dipeptit yapılarının tek yönlü olarak yüzeyler üzerinde düzenlenmeye girdiklerini belirlemişlerdir [96]. 2009 yılında Abramovich ve çalışma

arkadaşları buhar biriktirme temeline dayanan farklı bir yaklaşım ile düzenli ve sık istiflenmiş peptit temelli nanoyapıları hazırlamışlardır [97]. Yukarıda bahsedilen üç teknikte dahi bu yapıların tam bir kontrolü sağlanamamış ve aynı zamanda anizotropik özelliklere sahip formasyonlar elde edilememiştir.

Li ve arkadaşları 2015 yılında rapor ettikleri çalışmalarında Difenilalanin mikro çubukları süreçteki bazı şartları değiştirerek manupule etmeye çalışmışlardır. Çalışmada FTIR, dairesel dikroizm (CD), Flöresans spektroskopisi (FL) ve XRD ölçümleri yapılarak Phe-Phe moleküllerinin mikro çubuk şeklinde düzenlendikleri gösterilmiştir. Benzer ikincil yapı ve moleküler düzenlenme Phe-Phe moleküllerinin mikro tüp ve nano fiber şeklindeki yapılarında da görülmektedir. Çalışmada ultrasonik dalgaya maruz kalma zamanı, dipeptit miktarı, HFIP/Su oranı gibi hazırlama şartları kontrol edilerek mikro çubuk yapılar özel bir şekilde elde edilebilmektedir. Elde edilen mikro çubuk yapılar tek kristal özellikte pürüzsüz yüzeyler şeklindedir. Şartların değiştirilmesi ile verilen yapıların morfolojileri kolay bir şekilde değiştirilebilmektedir. Çalışmanın peptitler ve proteinlerin kendiliğinden düzenlenmesinin kontrolü için fayda sağlayacağı yazarlar tarafından belirtilmektedir. Ayrıca elde edilen yapıların iyi optik dalga kılavuz özelliklerine sahip oldukları belirtilmektedir [98].



Şekil 3.4. Phe-Phe dipeptitlerinin hazırlama şartlarının kontrolü elde edilen yapıların şematik gösterimi [99]

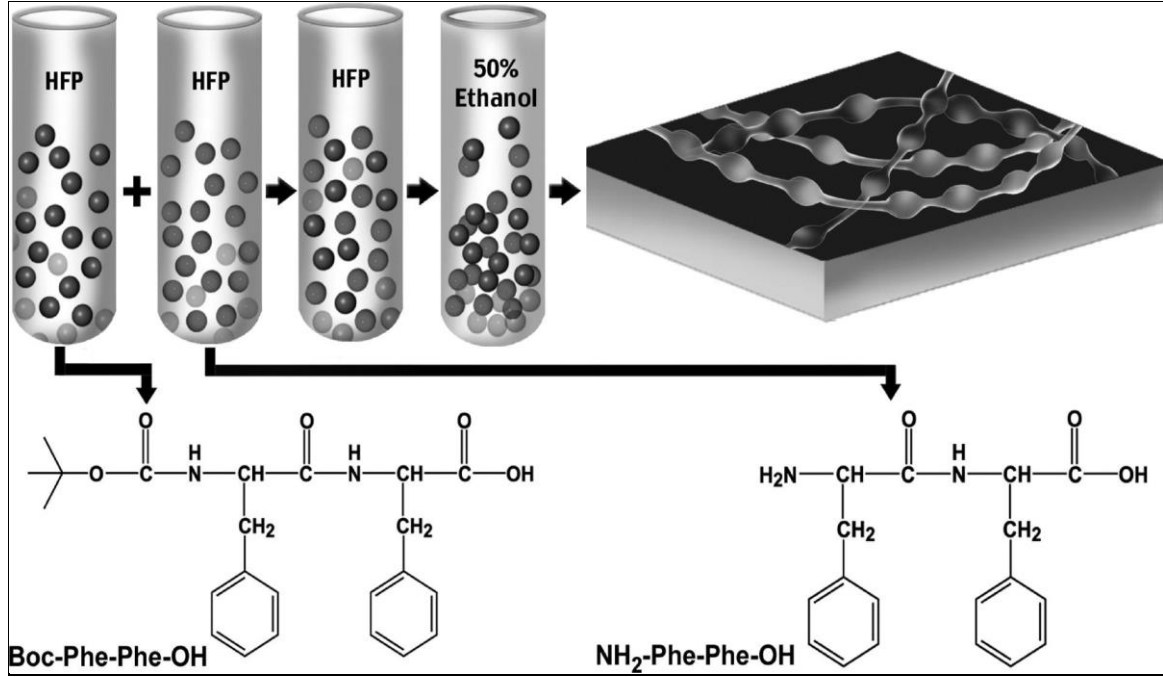
2013 yılında yapılan bir çalışmada Na ve arkadaşları mikro tüp şeklinde düzenlenen Phe-Phe dipeptitlerinin 9,10-bis[4-(3-sülfonatopropoksil)7stiren]antrasen (BSPSA) sodyum kullanıldığında parlak sarı yeşil floresans gösterdiğini rapor etmişlerdir. Phe-Phe ve BSPSA içeriğinin floresans sinyalini etkilediği vurgulanmaktadır. Su ortamında ve BSPSA ortamında elde edilen mikro tüplerin oldukça farklı flöresans sinyali gösterdiği belirtilmektedir. BSPSA ortamında elde edilen Phe-Phe dipeptit mikro tüplerin yarıçaplarının su ortamında elde edilen mikro tüplere göre daha büyük olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen verilerin biyolojik etiketleme ve belirleme uygulamalarında kullanılabileceği düşünülmektedir [100].

N. Santhanamoorthi ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmada peptit temelli nanotüplerin karbon nanotüplere alternatif olup olamayacağını gösteren bir çalışma yayınlamışlardır. Çalışmada Phe-Phe molekülleri arasındaki elektronik bağlanma yoğunluk fonksiyoneli teorisi yöntemi (DFT) ile incelenmektedir. Ayrıca hesaplamalar doğrusal ve döngüsel Phe-Phe dipeptitleri için yapılmaktadır. Hesaplanan elektronik bağlanmalar peptidin elektronik yapısına duyarlı ve yapı konformasyonlarına önemli bir bağlılık göstermektedir. Ayrıca çalışmada peptit

nanotüplerin band aralıkları boronitrit ve karbon nanotüp ile karşılaştırılmaktadır. Band aralıkları doğrusal Phe-Phe için 5,59 dairesel Phe-Phe için ise 6,41 olarak hesaplanmaktadır [101].

Renliang Huang ve arkadaşları mikro t p ve nanofiber şeklinde kendiliğinden düzenlenmiş Phe-Phe peptitlerinin kontrolü için     c  ve yüzey etkileri temeline dayalı bir yaklaşımda bulunmuşlardır. Yaptıkları çalışmada 95  C' daki Asetonitril/Su     len Phe-Phe dipeptit molekülleri ilk yöntemde    elti halinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. İkinci yöntemde ise cam yüzey üzerine damlatılarak soğutulmuştur. Su içerisindeki asetonitril miktarının artmasıyla mikrot p yapıdan nanofiber yapıya doğru kademeli bir geçiş gözlemlenmektedir. Mikrot p ve nanofiber yapılar arasında kalan geçiş bölgesinde ise bu iki yapının karışımı yanında mikrot p ve nanofiber demetleri görülmektedir [102].

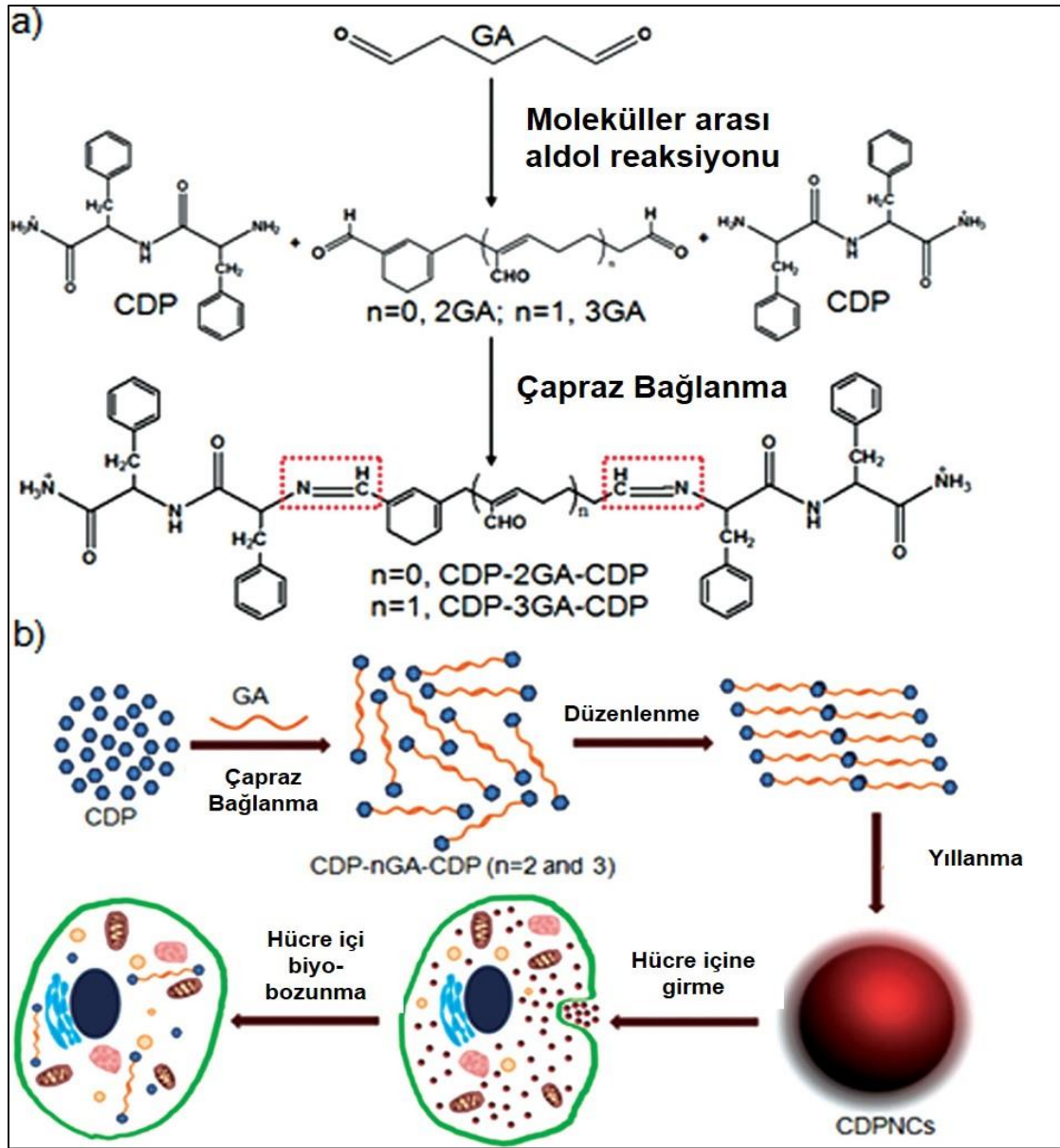
Yuran ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada peptitlerin birlikte düzenlenmesi yaklaşımı ile bir çalışma sunmuşlardır. Kendiliğinden düzenlenme sürecinde farklı monomerlerin kombinasyonundan oluşan yapılar kullanıldığında tek tip yapı bloklarından ziyade karmaşıklık yönünde potansiyelin yüksek olduğunu yapıların oluşabileceği belirtilmektedir. Bu bağlamda, $\text{NH}_2\text{-Phe-Phe-OH}$ ve Boc-Phe-Phe-OH dipeptitlerinin birlikte kendiliğinden düzenlenme sürecini incelemişlerdir. Bu peptitlerden $\text{NH}_2\text{-Phe-Phe-OH}$ yapısının sulu ortamda mikro tüpler şeklinde düzenlendiği bilinmektedir. Ayrıca Ter-b til-dikarbonat korumalı (Boc) dipeptidinin ise sulu ortamda küresel şekilde düzenlendiği bilinmektedir. Bu iki dipeptidin farklı miktarlarının karıştırılması ile yapılan sistematik çalışma sonucunda yapıların uygun derişimlerde kolye benzeri şekiller oluşturduğu görülmektedir. Yaptıkları çalışmanın elektronik uygulamalarında kalıp olarak kullanılma potansiyeli olduğunu belirtmişlerdir [103].



Şekil 3.5. Yuran ve arkaşlarının yapmış olduğu kolye benzeri dipeptit yapıların elde edilme yönteminin şematik gösterimi [103]

Maity ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada ise Phe-Phe ve Fmoc-DOPA(asetonat)-D-Phe-OMe dipeptitlerinin birlikte düzenlenmeleri sonucunda benzer yapıda küresel yapılar oluşturduğunu göstermişlerdir. Düzenlenme sonucu elde edilen yapılar kırmızı ya da beyaz kan hücreleri benzeri yapılar halinde olduğu rapor edilmiştir. Yine elde edilen yapılar ile doksorubisin molekülünün salımı için taşıyıcı olarak kullanılmaktadır [104].

2015 yılında yapılan bir çalışmada ise Zhang He ve arkadaşları katyonik dipeptit moleküllerinin Glutaraldehit ile oluşturdukları moleküllerin düzenlendiklerinde oldukça düzgün enzim duyarlı nanoparçacıklar oluşturduklarını rapor etmişlerdir. Phe-Phe temelli bu yapıların oldukça kararlı ve biyo-bozunur olduğunu göstermişlerdir. Glutaraldehit moleküllerinin molekül içi aldol reaksiyonu sonucunda 2 veya 3 tekrar birimli oligomer yapılar oluşturduğu belirtilmiştir. Bu oligomer yapıların katyonik dipeptitler ile kendiliğinden düzenlenmeleri sonucunda bola-benzeri yapıların oluştuğu ve küresel parçacıklar şeklinde düzenlendikleri belirtilmektedir. Bu parçacıklar Doksorubisin (DOX) salımı için taşıyıcı olarak kullanılmaktadır[105].



Şekil 3.6. Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın şematik gösterimi [105]

Pengli Zhu ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada Phe-Phe dipeptit moleküllerinin toluen içinde düzenlenmeleri sonucu oluşturdukları yapıların yardımcı çözücü olarak etanol kullanılması ile çiçek benzeri mikro kristaller şeklinde düzenlendiğini göstermişlerdir. Bu durumun orta kararlı jeller ile termodinamik olarak kararlı kristaller arasında faz geçişleri şeklinde olduğu belirtilmektedir. Kristal yapıdaki ürünleri oluşumunun, toluenden daha fazla polariteye sahip etanolün etkisiyle kendiliğinden düzenlenme sırasında oluşan hidrojen bağlarının etkisiyle olabileceği belirtilmektedir [106].

Azuri ve arkadaşları mekanik, piezoelektrik, elektrik ve optik özellikleri dikkat çekici olan Phe-Phe dipeptitlerinin fiziksel olarak sertliğinin anlaşılması için yoğunluk fonksiyonu teorisi yardımıyla elastiklik modülünü hesaplayarak bir çalışma sunmuşlardır. Çalışma sonucunda elde edilen hesaplamalara göre sertliğin en azından yarısının malzemenin dağıtıcı etkileşiminin bir sonucu olduğu görülmektedir. Bu çalışma biyoesinlenilmiş fonksiyonel malzemelerin analizleri ve biyomalzemelerin tasarımı için önemli özellikler göstermektedir [107].

2010 yılında Andersen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise daha önceki çalışmalarda yapılan dipeptitlerin kararlılığı üzerine farklı bir yaklaşımla ele alınmaktadır. Bu yaklaşımda elde edilen Phe-Phe dipeptit nanotüplerin su, fosfat tampon çözeltisi, etanol, metanol, izopropanol ve asetonitril ortamında davranışları incelenmiştir. Dipeptitlerin çözücü ortamı dayanımları optik mikroskop görüntüleri ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile izlenmiştir [108].

2015 yılında Ziganshin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Val-Ala ve Ala-Val dipeptitleri temelli yapılar üzerine organik çözücü buharlarının ve su moleküllerinin tutunma özelliklerinin dipeptit üzerindeki aminoasit sırası ile nasıl değiştiğini gösteren sistematik bir çalışma sunmuşlardır. Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin hücre özellikleri aynı olmasına rağmen adsorpsiyon özelliklerinin farklı olduğu vurgulanmaktadır. Elde edilen sonuçlarına göre hedef molekülün dipeptitlerin üzerine tutunma kapasiteleri moleküllerin boyutlarına göre doğrusal olmayan özellik göstermektedir. Ala-Val dipeptitinin piridin için seçici olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda Val-Ala dipeptitlerinin ise kloroform, metilen klorürü ve piridin için seçici olduğu vurgulanmaktadır [109].

Ryu ve Park 2009 yılında yaptıkları çalışmada HFIP içerisinde çözdükleri Phe-Phe dipeptit ile yüzey üzerinde film oluşturmuşlar, ardından da anilin buharı ortamında dipeptit filmi dikey doğrultuda dipeptit dizileri haline getirmişlerdir. Dikey doğrultuda dipeptit dizileri elde etme yöntemlerinden biri olarak araştırmacılar tarafından sıklıkla kullanılan bu yöntemin ardından amonyum persülfat varlığında oksidatif polimerizasyon ile bu diziler üzerinde polianilin kaplamalar elde etmişler ve karakterizasyonlarını gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca termal veya optik flaş şeklinde iyileştirilen peptit polianilin teller HFIP ortamında seçici şekilde dipeptit yapının

ayrılması ile oyuk polianilin tüpler şeklinde üretilmektedir. Elde edilen yapıların doping/dedoping ve redoks aktivitesi özellikleri dönüşümlü voltametri gibi yöntemlerle incelemiştir [110].

Han ve arkadaşları yeni bir üretim süreci olarak peptit kendiliğinden düzenlenmesi vasıtasıyla dolaşmış TiO_2 nano şeritler elde etmişlerdir. TiO_2 nano şeritlerin elde edilmesi süreci kloroform ortamında elde edilen peptit kreojellerden ziyade çözücünün buharlaştırılması sonucu elde edilen yapıların atomik tabaka birikimi yöntemi ile TiO_2 kaplanması ile elde edilmiştir. Titanium tetra-isopropoksit (TTIP) öncül olarak ve amonyak gazı da reaktant olarak kullanılmaktadır. Elde edilen oldukça kristal yapıdaki anataz TiO_2 nanoyapılar fotokimya ve optoelektronik uygulamaları için çeşitli avantajlar sunma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir [111].

Bosne ve arkadaşları Phe-Phe nanotüp temelli piezoelektriksel yürütücü mikromekaniksel rezonatörleri göstermişlerdir. Tüpler farklı yarıçapta ve uzunlukta çözelti fazından sert yüzeyler üzerinde büyütülmektedir. İletkenlik tipli geleneksel atomik kuvvet mikroskobu uyarılan titreşimleri ve rezonans davranışlarını belirlemek amacı ile kullanılmaktadır. Temel rezonans frekansı yaklaşık 2.7 MHz olan 277 nm uzunluğundaki mikrotüpler 114 kalite faktörü ile elde edebilmişlerdir. Bu çalışma dipeptit temelli, mikrotüplerin biyosensör uygulamaları için kullanılabilme potansiyelini gözler önüne sermektedir [112].

4. YÖNTEM VE GEREÇLER

4.1. Dipeptit Moleküllerinin Düzenlenmesi Üzerine Çözücü Etkisi

Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitleri üzerine çözücünün etkisinin incelenmesi amacı ile dipeptiler sırası ile farklı dielektrik sabitlere ve hidrojen bağ kurma yetilerine sahip 1,1,1,3,3,3-hekzafluoro-2-propanol (HFIP), asetonitril, dioksan, dimetilsülfoksit (DMSO), piridin, 2-propanol, hekzan, kloroform, etanol, aseton, metanol, su, toluen, tetrahidrofuran (THF) ve benzen kullanılarak kapalı cam kaplar içinde son derişimleri 2,0 mg/mL olacak şekilde 70 °C sıcaklıktaki ultrasonik banyoda çözülmüştür. Çözeltiler oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra 100 µL'lik örnekler temiz cam yüzeyler ve/veya silikon wafer üzerine damlatılmış ve çözücü buharlaşmasını takiben düzenlenmeleri Optik Mikroskop ve Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile karakterize edilmiştir. Yapılan deneyler sonucunda kristal düzenlenmesine sahip olan yapılar ise ayrıca X-ışınları kırınımı (XRD) ve ATR-FTIR ile incelenmiştir.

Kendiliğinden düzenlenmenin gerçekleştiği ve karakterizasyon işlemlerinde alttaş olarak kullanılan yüzeyler aşağıdaki prosedür kullanılarak temizlenmiş ve ileri aşamalar için hazır hale getirilmiştir. Yüzeyler (cam ya da Si wafer) NH₃, H₂O₂ ve deiyonize sudan oluşmuş ((v/v),1:1:5) çözelti içinde ıslak aşındırma ve sonrasında UV/O₃ hücresinde 5 dakika (Irvine, CA: Model 42, Jelight Company Inc., USA) bekletilerek yüzeyler üzerinde bulunan ya da bulunabilecek organik kirliliklerden arındırılmış ve yüzeylerde silanol gruplarının (Si-OH) oluşumu sağlanmıştır. Su ile ölçülen değme açısının (Contact Angle /SEO pheonix 300) 10° den küçük olması hidrofilik yüzeylerin oluştuğunun bir diğer ifade ile yüzeylerin temizlenerek kullanıma hazır hale getirildiğinin bir göstergesidir.

4.2. Dipeptit Moleküllerinin Düzenlenmesi Üzerine Au Nanoparçacıkların Etkisi

Tez çalışması kapsamında kullanılan Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmeleri üzerine farklı türde, boyutta, şekilde ve yüzey kimyası

özelliklerine sahip Au ve Ag gibi metalik nano parçacıkların etkisi incelenmektedir. Bu amaçla kullanılan metalik nanoparçacıkların sentez ve karakterizasyon yöntemleri bu bölümde alt başlıklar şeklinde verilmektedir. Bu aşamada öncelikle nanoparçacıklar türlerine (Au veya Ag) göre verilmeye çalışılmıştır.

4.2.1. Au nanoparçacık sentezi

Öncelikle kullanılacak bütün cam malzemeler kral suyu ile (3:1 HCl/HNO₃, v/v) 30 dakika boyunca yıkanmış ve takiben saf su ile temizlenmiştir. Frens tarafından önerilen metodun modifikasyonu ile gerçekleştirilmiştir [113]. Öncelikle %1'lik kloroaurik asit ve 38,8 mM trisodyum sitrat (TSC) çözeltileri önceden hazırlanmıştır. Daha sonra stok çözeltiler kullanılarak %0.01'li kloroaurik asit çözeltisi karıştırılarak kaynamaya bırakılmış ve kaynamaya başlayınca hızlı bir biçimde 38,8 mM'lık TSC çözeltisinden farklı miktarlarda ilave edilerek 10-60 nm büyüklüğünde nanoparçacıklar sentezlenebilmiştir. Elde edilen çözeltiler 10 dakika 10000 rpm hızda santrifüj edilerek saflaştırılmış ve kullanılmıştır. Elde edilen nanoparçacıklar UV/Vis spektrometresi ve Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) kullanılarak karakterize edilmiştir. Tez çalışması kapsamında yapılan jel çalışmalarında kullanılan 20 nm Au nanoparçacığının sentezlenme yöntemi ise ayrıntılı olarak literatürde Turkevich ve arkadaşları tarafından verildiği şekilde yapılmıştır.

a) 18 nm Au nanoparçacık Sentezi; 100 mL'lik temiz bir beher içindeki 49 mL ultra saf su içine 1 mL 12,7 mM kloroaurik asit çözeltisi ilave edilmiş ve manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılarak kaynayınca kadar beklenmiştir. Kaynamaya başlayan çözelti üzerine 38,8 mM trisodyum sitrat (TSC) çözeltisi belli bir miktarda ilave edilmiştir. TSC ilavesi ile çözeltinin rengi mavileşmiş ve sonra 2-3 dakika içinde kırmızıya dönmüştür. Kırmızıya dönen çözelti 5 dakika daha kaynatılmış ve sonra karıştırma sürerken oda sıcaklığına soğutulmuştur. Elde edilen Au nanoparçacıklar ~18 nm çapına sahip olup oldukça monodispers bir dağılıma sahiptir. Çözeltiler 10 dakika 10000 rpm hızda santrifüj edilerek saflaştırılmış ve ileriki çalışmalarda kullanılmıştır.

b-) 5 nm Au nanoparçacık Sentezi; sentez El-Sayed tarafından önerilen yöntem ile gerçekleştirilmiştir [70]. Öncelikle 105 mL ultra saf su içinde 68 mg sodyum sitrat

çözölmüş ve kaynayıncaya kadar ısıtılmıştır. Kaynayan çözelti üzerine kloroaurik asit içeren 1 mL çözelti ilave edilmiş ve karıştırılarak 15 dakika daha kaynamaya bırakılmıştır. Karışım karıştırma devam ederken oda sıcaklığına kadar soğutulmuştur. Elde edilen Au nanoparçacıklar ~5 nm çapına sahip olmuştur. Elde edilen yapıların büyüklüğü UV/Vis ile karakterize edilmiştir.

c-) Au nanoçubuk Sentezi; Nanoçubukların hazırlanması 3 aşamada gerçekleştirilmiştir. 1) Au çekirdeklerinin hazırlanması: 0,01 M kloroaurik asit ve belli bir miktarda cetiltrimetilamonyum bromür (CTAB) bir behere konulmuş ve toplam hacim 20 mL olacak şekilde ultra saf su ilave edilerek karıştırılmıştır. Ayrı bir beherde 0,01 M sodyum borhidrür (NaBH_4) hazırlanmış ve buz banyosunda soğutulmuştur. Bu karışımdan ~500 μL hazırlanan CTAB-kloroaurik asit çözeltisine ilave edilmiş ve 3-5 dakika karıştırılmıştır. Çözeltinin sarımsı rengi NaBH_4 'ün ilavesi ile önce renksiz bir hale dönüşmüş ve sonra soluk kahverengimsi bir renk almıştır. Bu renk çok küçük Au nanoparçacıkların oluşumunu göstermiştir.

2) Büyütme çözeltisinin hazırlanması: Öncelikle 100 mL 1×10^{-4} M kloroaurik asit çözeltisi hazırlanmış ve içine az miktarda CTAB ilave edilmiştir. CTAB tamamen çözölmünceye kadar karıştırılmaya devam edilmiştir. 3) Au nanoçubukların sentezi: Sentez başlamadan önce iki adet 25 mL ve bir adet 100 mL altı yuvarlak erlen A, B ve C olarak etiketlenmiştir. Erlenlerden A ve B'ye, büyütme çözeltisi ve takiben 25 μL 0,1 M L(+)-askorbik asit ilave edilerek karıştırılmıştır. A etiketli erlene Au çekirdek çözeltisi ilave edilmiş ve 5-10 saniye karıştırma devam edilmiştir. Çok hızlı bir biçimde A erleninden alınan 400 μL 'lik örnek B erlenine aktarılmış ve 5 saniye kadar karıştırılmıştır. Son olarak B erlenindeki karışımdan 4 mL alınarak C erlenine aktarılmış ve 3-5 saniye karıştırıldıktan sonra 26-27°C'daki su banyosunda 12 saat süre ile tutularak reaksiyonun tamamlanması sağlanmıştır. Üst çözelti çoğunlukla Au nanoparçacıklar içermekte olup bu kısım ayrılmıştır. Nanoçubukların bulunduğu çökelek kısmı 10 mL saf su ile çözölmüştür. Çözeltinin rengi morumsu olmuştur. Çözelti 6000 rpm hızda 20 dakika santrifüj edilmiş ve üst kısım dikkatlice bir pipet ile alınarak 10 mL saf su ile dispers edilmiştir. Bu sayede CTAB'dan ve nanoparçacıklardan kurtulunmuştur.

d-) Au Nanokafes Sentezi; Au nanokafesler iki aşamalı olarak Ag ile Au'nın galvanik yer değiştirme prensibine göre sentezlenmiştir

1. Aşama: Ag nanoküp sentezi; Öncelikle etilen glikol bir balon içine yeterli miktarda konulup yağ banyosu içinde 150 °C'a kadar ısıtılmıştır. 50 dakika ön ısıtmayı takiben, balon içinden argon gazı 10 dakika boyunca geçirilmiştir. Ön ısıtılması gerçekleştirilen etilen glikol içine hızlıca sodyum hidrosülfid ve etilen glikol içinde çözünmüş poli(vinilprolidon) çözeltileri ilave edilmiş ve yaklaşık 10 dakika karıştırma sonrası bu çözeltiye yine aynı şekilde etilen glikol içinde hazırlanmış Ag nitrat ilave edilmiştir. Reaksiyon kabı bir septum ile kapatılmış ve reaksiyonun gerçekleşmesi sağlanmıştır. Ag nitrat çözeltisi ilavesini takiben kısa bir süre sonra, reaksiyon çözeltisinin renginin öncelikle Au sarısından koyu kırmızıya ve sonra kırmızımsı griden yeşilimsi bir renge dönüşümü sırası ile gözlenmiştir. Dönüşümü takiben çözelti buz banyosuna konularak reaksiyon durdurulmuştur. Oda sıcaklığına soğutulan çözelti daha sonra aseton/su karışımı ile yıkanmış ve reaksiyona girmeyen etilen glikol ve poli(vinilprolidon)'un uzaklaştırılması için santrifüj edilmiştir.

2. Aşama: Au nanokafes sentezi; İlk aşamada sentezlenen belirli miktardaki Ag nanoküpler poli(vinilprolidon) içeren su ortamında çözülmüş ve takiben 10 dakika boyunca kaynatılmıştır. Belirli miktarda HAuCl_4 'ün suda hazırlanmış çözeltisi kaynayan ortama çok yavaş bir biçimde ilave edilmiştir. Çözelti ilave 10 dakika daha kaynatılarak rengin kararlı olması sağlanmıştır. Elde edilen çözelti oda sıcaklığına soğutulmuş ve safsızlıkların uzaklaştırılması için doygun NaCl ile yıkanmış ve takiben santrifüj edilmiştir.

4.3. Au Nanoparçacıkların Modifikasyonu

Elde edilen ve karakterize edilen Au nanoparçacıkların yüzeyleri sırası ile (1-Dekantiyol, 11-Mercaptoundekanoik asit, tiyofenol, 4-merkaptobütanol ve 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hegzantiyol) kullanılarak fonksiyonel hale getirilmiştir. Bu amaçla genel prosedür bütün parçacıklar ve tiyol molekülleri için aşağıdaki gibidir. Öncelikle tiyol moleküllerinin belirli derişimlerdeki çözeltileri etanol kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen tiyol çözeltileri üzerine saflaştırılan nanoparçacıkların etanol ile hazırlanılan süspansiyonları değişik oranlarda ilave

edilmiş ve 24 saat oda sıcaklığında karanlıkta bekletilmiştir. Bu süreci takiben nanoparçacık-tiyol karışımı 15000 rpm'de santrifüj edilmiş ve reaksiyona girmeyen tiyol molekülleri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Çökelek etanol kullanılarak tekrar süspansiyon edilmiştir. Elde edilen yapılar UV/Vis ile karakterize edilmiştir. Modifikasyon sonrası, Phe-Phe ve Val-Ala'nın etanol kullanılarak ya da HFIP ile hazırlanan çözeltileri üzerine aktive edilen nanoparçacık ilave edilmiş ve oda sıcaklığında bir süre bekletilmiştir. Elde edilen yapılar optik mikroskop ve SEM ile karakterize edilmiştir.

4.4. Dipeptit Moleküllerinin Düzenlenmesi Üzerine Ag Nanoparçacıkların Etkisi

Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmeleri üzerine Ag nanoparçacıklarının etkisini incelemek amacı ile farklı şekilde ve boyutta küresel ve üçgen prizma şeklinde Ag nanoparçacıklar sentezlenmiştir.

4.4.1. 20 nm Ag nanoparçacık sentezi

Öncelikle kullanılacak bütün cam malzemeler kral suyu ile (3:1 HCl/HNO₃, v/v) 30 dakika yıkanmış ve takiben saf su ile temizlenmiştir. Bu işlemleri takiben, 50 mL'lik bir beher içinde son derişimleri 0,25 mM AgNO₃ ve 0,25 mM trisodyum sitrat olacak şekilde 20 mL'lik bir sulu çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti bir manyetik karıştırıcı vasıtası ile kuvvetlice karıştırılırken 10 mM NaBH₄ çözeltisi yavaş yavaş sarımsı bir renk görünceye kadar buz banyosunda ilave edilmiş ve 30 saniye karıştırma devam edilmiştir. Bu çözelti her seferinde taze hazırlanmış ve kullanılmıştır.

4.4.2. 40 nm ve 60 nm Ag nanoparçacık sentezi

Bütün sentezlerde olduğu gibi öncelikle kullanılacak bütün cam malzemeler kral suyu ile (3:1 HCl/HNO₃, v/v) 30 dakika yıkanmış ve takiben saf su ile temizlenmiştir. Bu işlemleri takiben 0,001 M AgNO₃ çözelti hazırlanmış ve bu çözeltilerden 50 mL alınarak kaynatıncaya kadar karıştırılarak ısıtılmıştır. Kaynayan çözeltilere kütlece %1 trisodyum sitrat içeren sulu çözeltilerden belli miktarlar yavaş yavaş ilave edilmiştir. Bu işlem esnasında çözelti karıştırılmaya devam edilmiştir. Çözeltinin renk değişimi

gözlenerek reaksiyon tamamlanmıştır. Elde edilen karışım karıştırılarak oda sıcaklığına kadar soğutulmuştur.

4.4.3. Ag Nanoprizma sentezi

Ag nanoprizma sentezi iki aşamalı olarak gerçekleştirilmiştir (Aherne vd., 2008).

i-) Çekirdek çözeltisi üretimi: Çekirdek çözeltisi basitçe 5 mL 2,5 mM trisodyum sitrat, 0,25 mL 500 mg/L poli(sodyum stirensülfonat) ve 0,3 mL 10 mM NaBH₄ öncelikle karıştırılmış ve 5 mL 0,5 mM AgNO₃ çözeltisi içine damlatma hızı yaklaşık 2 mL/dakika olacak şekilde yavaşça ilave edilmiştir. Bu işlem sonrası çekirdek çözeltisi elde edilmiştir.

ii-) Nanoprizma büyümesi: 5 mL saf su üzerine 45 µL hacimde 10 mM askorbik asit ve değişen miktarlarda çekirdek çözeltisi ilave edilmiştir. Elde edilen karışım üzerine 0,5 mM AgNO₃ dakikada 1 mL'lik bir hızda yavaş yavaş ilave edilerek değişik kenar uzunluklarına sahip nanoprizmalar elde edilmiştir. Elde edilen nanoprizma çözeltisi üzerine 0,5 mL 25 mM trisodyum sitrat ilave edilerek parçacıklar ayrıca stabilize edilmiştir.

4.5. Ag Nanoyapıların Modifikasyonu

Elde edilen ve karakterize edilen Ag nanoyapıların yüzeyleri sırası ile (1-Dekantiyol (DCT), 11-Mercaptoundekanoik asit (MUA) ve 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hegzantiyol (PFDT)) kullanılarak fonksiyonel hale getirilmiştir. Bu amaçla genel prosedür bütün parçacıklar ve tiyol molekülleri için aşağıdaki gibidir. Öncelikle tiyol moleküllerinin belli derişimlerdeki çözeltileri etanol kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen tiyol çözeltileri üzerine saflaştırılan nanoparçacıkların etanol ile hazırlanan süspansiyonları değişik oranlarda ilave edilmiş ve 24 saat oda sıcaklığında karanlıkta bekletilmiştir. Bu süreci takiben nanoparçacık-tiyol karışımı 15000 rpm'de santrifüj edilmiş ve reaksiyona girmeyen tiyol molekülleri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Çökelek etanol kullanılarak tekrar süspanse edilmiştir. Elde edilen yapılar UV/Vis ile karakterize edilmiştir. Modifikasyon sonrası, Phe-Phe ve Val-Ala'nın etanol kullanılarak yada HFIP ile hazırlanan çözeltileri üzerine aktive edilen nanoparçacık ilave edilmiş ve oda sıcaklığında bir süre bekletilmiştir. Elde edilen yapılar SEM ile karakterize edilmiştir.

4.6. Hazırlanan Nanomalzemelerin Karakterizasyonu

Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM) incelemeleri JSM-6060 JEOL model (Japonya) SEM cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Ölçüm öncesi bütün yüzeyler ince bir tabaka Au ile kaplanmıştır. Elde edilen dipeptit yapıların optik görüntüleri ayrıca Olympus BX51 (Japonya) optik mikroskobu kullanılarak elde edilmiştir. XRD ölçümleri Bruker D8-Discover kullanılarak analiz edilmiştir. Ölçümlerde Cu K α şiddeti 2°/dakika tarama hızında 3°- 70° 2 θ açısında incelenmiştir. FTIR ölçümleri 4 cm⁻¹ çözünürlükte Thermo Nicolet FTIR spektroskopi cihazı ile yapılmıştır. Raman ölçümleri, 785 nm lazer kaynağına ve otomatik mikroskop bölmesine sahip Delta Nu Examiner Raman mikroskobu ile gerçekleştirilmiştir. Ölçüm parametreleri sırası ile; 20x objektif, 3 μ m spot büyüklüğü ve 10 saniye ölçüm zamanı şeklindedir.

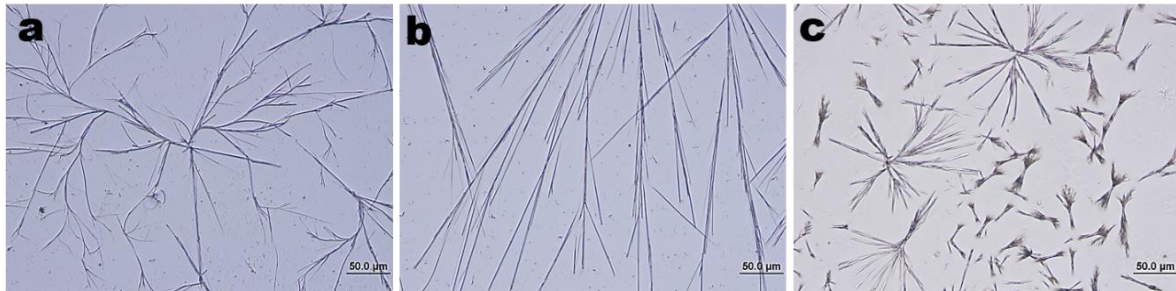
4.7. Au Nanoparçacık Gömülü Peptit Organojellerin Lazer Kontrollü Dejelleşmesi ve Model İlaç Salımı

Stok dipeptit çözeltisi hazırlamak amacıyla Phe-Phe molekülleri son derişim 0,4M olacak şekilde HFIP içerisinde çözülmüştür. Ardından 20 nm Au nanoparçacıklar mililitre başına tanecik sayısı 3,0x10¹⁰ ve 5,6 x10¹¹ olacak şekilde klorofom içerisinde dağıtılmıştır. Altın nanoparçacık gömülü dipeptit organojellerin hazırlanması aşamasında stok çözeltiden alınan belirli hacimlerde peptit çözeltisi Au nanoparçacık içeren klorofom çözeltisi ile hacimce 1/10 olacak şekilde seyreltilmiştir. Lazer kaynağı olarak kalem tipi 50 mW yeşil lazer kullanılmıştır.

5. BULGULAR VE HESAPLAMALAR

5.1. Phe-Phe Dipeptitlerinin Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Çözücü Etkisi

Tez kapsamında dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenme mekanizmaları üzerine çözücü etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla farklı moleküler fonksiyonelliğe sahip dipeptitlerin seçilen çözücüler içerisindeki davranışları incelenmiştir. Bu amaçla sırasıyla 0,5 mg/mL, 1 mg/mL ve 2 mg/mL derişimlerde Phe-Phe dipeptitleri aseton ve etanol çözücülerinde çözülmüş ardından bu çözeltilerden alınan uygun hacimler temiz cam slayt üzerine damlatılmıştır. Çözücünün oda şartlarında buharlaşması sonrasında oluşan yapıların optik mikroskop yardımıyla görüntüsü alınmıştır. Resim 5.1' de etanol ortamında çözülen Phe-Phe dipeptitlerinin sırasıyla 0,5 mg/mL, 1 mg/mL ve 2 mg/mL derişimleri için elde edilen optik mikroskop görüntüleri sırasıyla Resim 5.1a, 5.1b ve 5.1c de verilmektedir. Burada görüldüğü üzere Phe-Phe dipeptit molekülleri derişimden bağımsız şekilde tüp benzeri yapılar oluşturmaktadırlar.



Resim 5.1. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı miktarlarının etanol çözücü ortamında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) 0,5 mg/mL b) 1,0 mg/mL c) 2,0 mg/mL

Etanol ortamının aksine aseton ortamında sırasıyla 0,5 mg/mL, 1 mg/mL ve 2 mg/mL derişimlerde hazırlanan Phe-Phe dipeptitlerinin optik mikroskop görüntülerinden oluşan yapıların düşük derişimlerde tek bir merkezden büyüme gösteren lifler şeklinde, nispeten biraz daha yüksek derişimlerde ise küresel yapıda oldukları gözlemlenmiştir (Resim 5.2). Bu durum kullanılan dipeptitdin ortamdaki çözücüye bağlı olarak farklı şekilde düzenlendiği ve sonuç olarak farklı

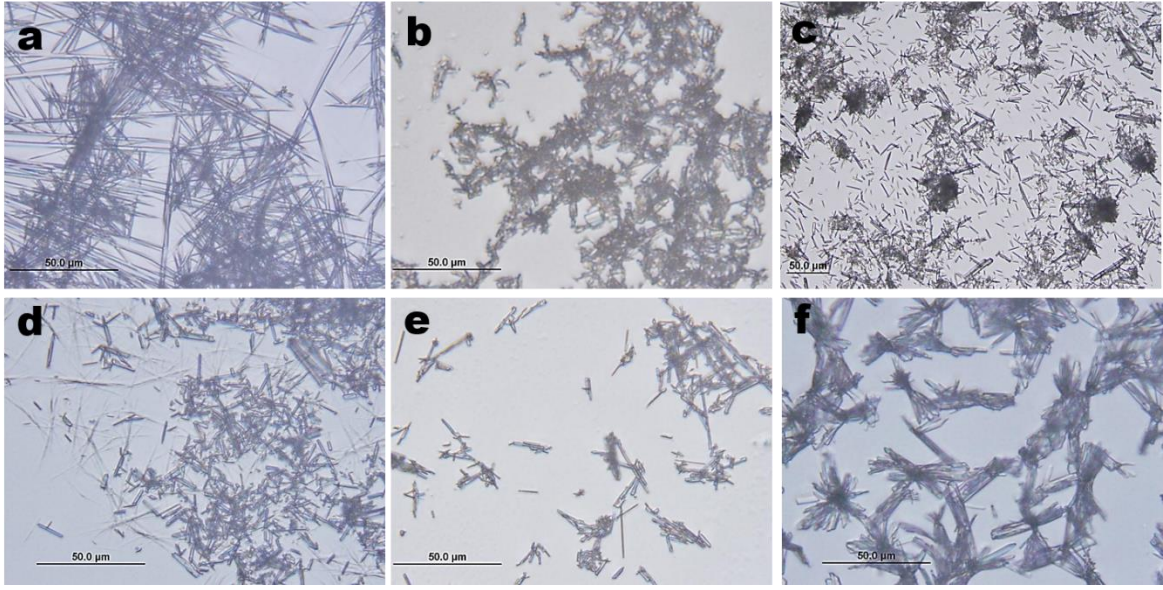
morfolojilerde son ürünler oluşturabileceğini göstermektedir. Bu dipeptitlerin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmelerinin incelenmesi gerektiğinde basit bir göstergesi olmaktadır. Bu amaçla Tez kapsamında kullanılan Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü ve çözücü karışımlarındaki düzenlenmeleri sonucunda oluşan yapılar incelenmektedir.



Resim 5.2. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı miktarlarının aseton çözücü ortamında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) 0,5 mg/mL b) 1,0 mg/mL c) 2,0 mg/mL

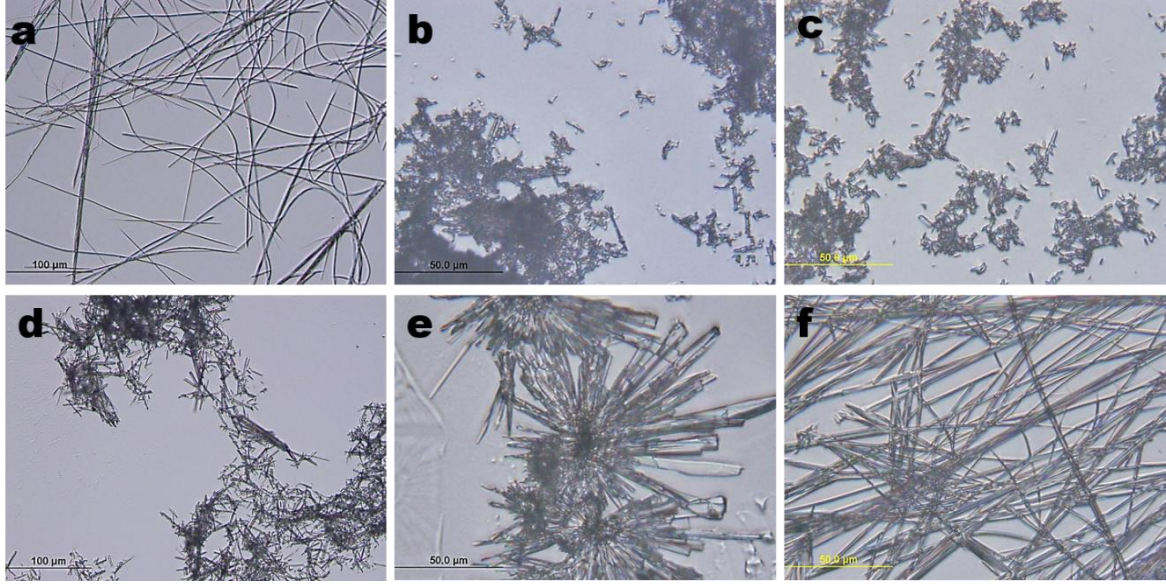
Phe-Phe dipeptitlerini üzerine çözücü türlerinin etkisinin incelenmesi amacıyla öncelikle peptit molekülleri 2-propanol, tetrahidrofuran (THF), toluen, benzen, hekzan, metanol, asetonitril, kloroform, dioksan, dimetilsülfoksit (DMSO), piridin ve su çözücü sistemleri kullanılarak son derişimleri 2,0 mg/mL olacak şekilde hazırlanmış ve yüzeylere uygulanmıştır. Seçilen derişim değeri literatürde daha önce verilen çalışmalarla da uyumlu olması ve karşılaştırma yapılabilme şansı tanınması bakımından 2 mg/mL olarak seçilmiştir.

Phe-Phe dipeptit moleküllerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri Resim 5.3' de görülmektedir. Resimde verilen görüntülerde kullanılan çözücü ortamları a,b,c,d,e ve f için sırasıyla 2-Propanol, THF, toluen, benzen, hekzan, metanoldür. Elde edilen optik mikroskop görüntülerinden çözücü ortamında düzenlenme sonucu oluşan yapıların farklı şekillerde olduğu görülmektedir.



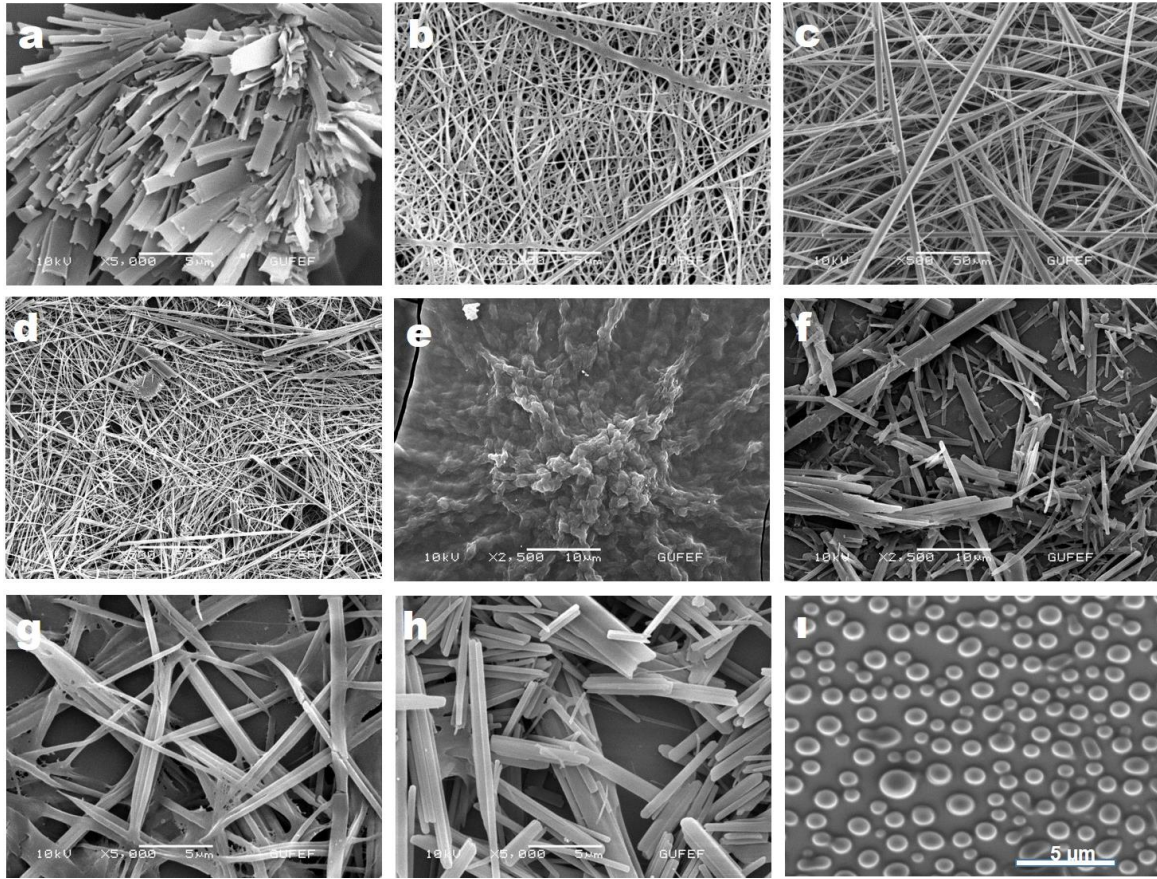
Resim 5.3. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) 2-Propanol b) THF c) Toluene d) Benzen e) Hekzan f) Metanol

Phe-Phe dipeptitlerinin asetonitril, dioksan, DMSO, kloroform, piridin ve su ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri sırası ile Resim 5.4 'de a, b, c, d, e ve f de görülmektedir. Elde edilen görüntülerden de anlaşılacağı üzere piridin içeren ortamda elde edilen yapılar şerit şeklinde yapılar halinde olmasına rağmen diğer çözücü ortamlarında lif şeklinde veya çubuk şeklindedir. Bu durumda kullanılan çözücü ortamında çözücünün özelliklerinin farklı olması ile oluşan yapılarında değişebileceği yargısını ortaya çıkarmaktadır.



Resim 5.4. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) Asetonitril b) Dioksan c) DMSO d) Kloroform e) Piridin f) Su

Kullanılan çözücü ortamında düzenlenme sonucu oluşan Phe-Phe dipeptit yapıların morfolojilerinin daha iyi belirlenebilmesi amacı ile yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanan ve dipeptit derişimi 2 mg/mL olan çözücülerden temiz Si slaytlar üzerine damlatılmıştır. Çözücü kısmının buharlaşması ve ardından oluşan yapılar üzerindeki fazla çözücünün uzaklaştırılması sonrasında elde edilen yapıların morfolojik özellikleri SEM yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. SEM görüntüleri sonrasında elde edilen veriler Resim 5.5' de verilmektedir. Resim 5.5' de Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri piridin, asetonitril, su, 2-propanol, metanol, benzen, toleun, kloroform ve aseton için sırasıyla Resim 5.5'de a, b, c, d, e, f, g, h ve ı de görülmektedir. Tüm çözücü sistemleri için yapılan çalışmalarda deney şartları aynı tutulmuştur. SEM görüntülerinden de anlaşıldığı üzere düzenlenme sonucunda elde edilen yapılar daha önceki kısımlarda verilen optik mikroskop görüntüleri ile benzerlikler göstermektedir. Bunun ile birlikte kendiliğinden düzenlenme sonrasında oluşan düzenli yapılar sadece etanol, su, metanol, 2-propanol, piridin, DMSO, asetonitril ve aseton sistemlerinde gerçekleşen düzenlenme sonrasında elde edilen verilerde görülmektedir. Diğer çözücü ortamlarında (THF, benzen, toluen, dioksan, hekzan ve kloroform) herhangi bir düzenli yapılanma belirlenememiştir.



Resim 5.5. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) Piridin b) Asetonitril c) Su d) 2-Propanol e) Metanol f) Benzen g) Toleun h) Kloroform i) Aseton

Farklı çözücü ortamlarında düzenlenme sonrasında oluşan yapılarındaki farklılığın açıklanmasında çözücülerin dielektrik sabitlerinin, H bağı yapabilme kapasitelerinin çözünürlüklerinin ve polarite gibi özelliklerinin karşılaştırılması gibi farklı yaklaşımlar kullanılabilir. Dielektrik sabiti açısından dipeptit-çözücü etkileşimlerinin incelenmesinde dielektrik sabitinin büyüklüğü üzerinden yorum yapılabilir [92]. Bu açıdan incelendiğinde dielektrik sabiti 4'den daha büyük çözücüler Phe-Phe dipeptit molekülünün hidrofilik baş grupları ile etkileşerek bu grupları çözme eğilimindedirler. Farklı olarak dielektrik sabiti 4'den küçük olan çözücüler ise dipeptit moleküllerini tersinir misel oluşturma veya ağ benzeri yapılar halinde düzenlenmeye geçmeye zorlamaktadırlar [92]. Böylece hidrofilik grupların sayısı azalır. Tez kapsamında kullanılan çözücülerin dielektrik sabitleri Çizelge 5.1' de verilmektedir. Toluen, benzen, hekzan gibi dielektrik sabiti 4'den küçük çözücülerde çözücü molekülleri Phe-Phe yapısındaki hidrofobik gruplarla etkileşeceğinden dolayı

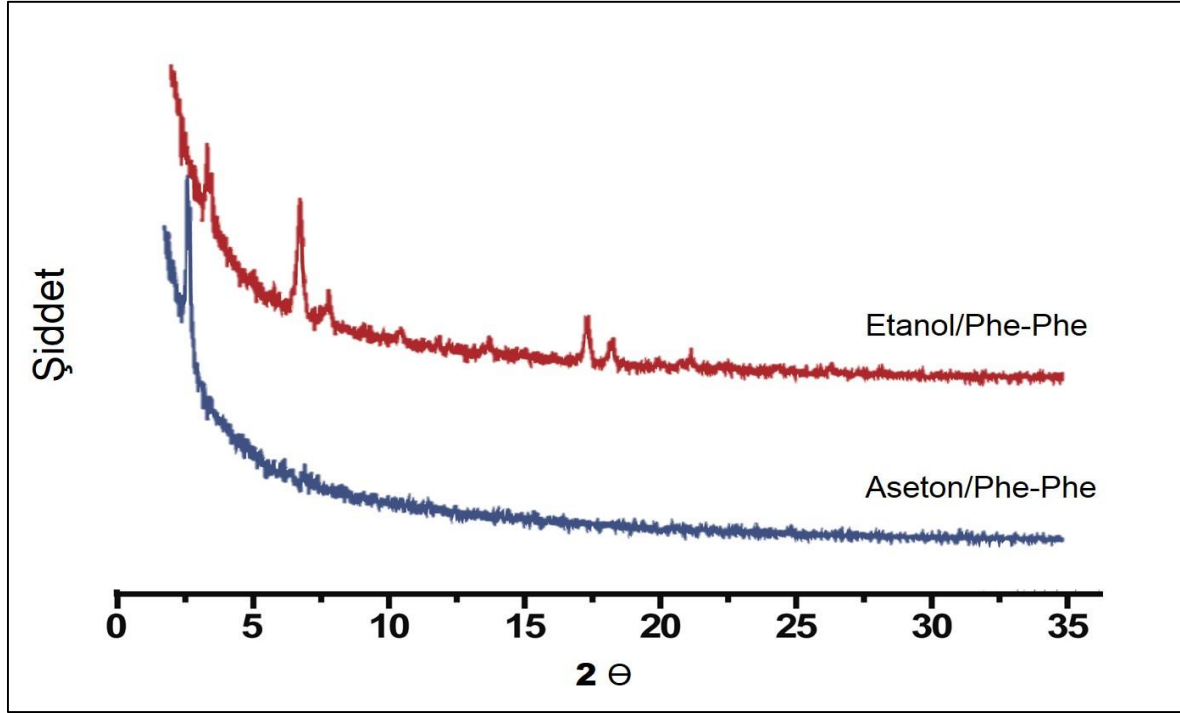
yapılarda ağ benzeri veya film benzeri düzenlenmelerin olması muhtemel olabilmektedir [114]. Etanol, propanol, metanol gibi protik çözücüler iyonik molekülleri hidrojen bağları sayesinde çok iyi sarmaktadırlar. Aseton gibi aprotik çözücülerde dipeptitlerin çözücü molekülleri ile H bağı yapma eğilimi azalmaktadır. Burada düzenlenmede hidrofobik etkileşimlerin ve molekül içi hidrojen bağlarının etkin olduğu düşünülmektedir. Bu durum özellikle asetona, piridin ve asetonyitril gibi çözücülerde görülmektedir. Phe-Phe dipeptit molekülleri arasında hidrofobik etkileşimler düzenlenmenin başlangıç aşamasında etkin hale gelmekte ve molekül üzerinde enerji yönünden bir dağılım sağlayarak yönelme ve düzenlenmeye etki etmektedir. Bu etkileşim özellikle düzenlenmenin başlangıç aşamasında aromatik halka üzerinden yürümektedir. Etkileşim sonrasında dipeptitler öncelikle uzatılmış pileli yaprak şeklinde olmaktadır. Sonrasında ise bu yapılar enerjilerini düşürmek için tüp, küre gibi nihai şekillerini almaktadırlar [92]. Etanol için bu durum başlangıçta uzatılmış pileli yaprak şeklinde olmasına rağmen çözücü ve dipeptit molekülleri arasındaki etkileşimlerinden dolayı enerjiyi düşürmek için bir eksen boyunca kapanmayla birlikte yapılar 2 boyutlu hal almış olabilir. Asetonda ise hidrofobik etkileşimler ve H bağları sayesinde uzatılmış pileli yaprak şeklinde olan yapı iki eksen boyunca kapanmaya uğramış ve bunun sonucunda kesecik benzeri yapılar oluşmuş olabilir [92].

Çizelge 5.1. Bazı çözücülere ait dielektrik sabitleri, Yüzey gerilim değerleri, hidrojen bağı yetenekleri, Hidroje Bağı Akseptör (HBA) ve Hidrojen Bağı Donör özellikleri

Çözücü	Yüzey Gerilimi dyne/cm	Dielektrik Sabiti ϵ_r	Hidrojen Bağı Yeteneği	HBD α	HBA β
Piridin	35,3 $\pm$ 3	13,11 (25 °C)	Güçlü	0,00	0,64
2-Propanol	22,6 $\pm$ 3	18,3 (25 °C)	Güçlü	0,95	0,76
Etanol	22,4 $\pm$ 3	24,30 (25 °C)	Güçlü	0,86	0,75
Metanol	18,9 $\pm$ 3	32,63 (25 °C)	Güçlü	0,98	0,66
Aseton	18,8 $\pm$ 3	20,7 (25 °C)	Orta	0,08	0,43
Asetonitril	22,8 $\pm$ 3	37,5 (20 °C)	Zayıf	0,19	0,40
Toluen	28,8 $\pm$ 3	2,38 (25 °C)	Zayıf	0,00	0,11
Kloroform	29,0 $\pm$ 3	4,81 (20 °C)	Zayıf	0,20	0,10
Hekzan	20,3 $\pm$ 3	1,89 (20 °C)	Zayıf	0,00	0,00
Su	72,3 $\pm$ 3	78,5 (25 °C)	Güçlü	1,17	0,47

Piridin içerisinde Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi sonucunda oluşan şerit şeklindeki yapının oluşumunda etkin olan kuvvetler moleküller arası H bağları ve molekül içi H bağları ve özellikle π - π istiflenmeleri olabilir. Çizelgeden de görüleceği üzere piridin güçlü H bağı yapabilme karakterine sahiptir.

Asetonitril ortamında düzenlenme sonucunda oluşan lif yapı için kendiliğinden düzenlenme incelendiğinde asetonitrilin HBA özelliklerinin (0,40) Su moleküllerinin HBA özelliğine (0,47) yakın olduğu görülmektedir. Ancak su içerisinde düzenlenme sonucu oluşan tüp şeklindeki kristal yapı asetonitril ortamında lifler şeklinde görülmektedir. Burada asetonitril molekülleri herbir peptitdin amino grubu hidrojenleri arasında moleküller arası H bağı yapmış olabilir. Çözücü etkisi incelendiği basamakta etanol ve aseton çözücü sistemleri için elde edilen tüp ve küre benzeri yapılar için literatürde verilen XRD desenleri Şekil 5.1' de gösterilmiştir.

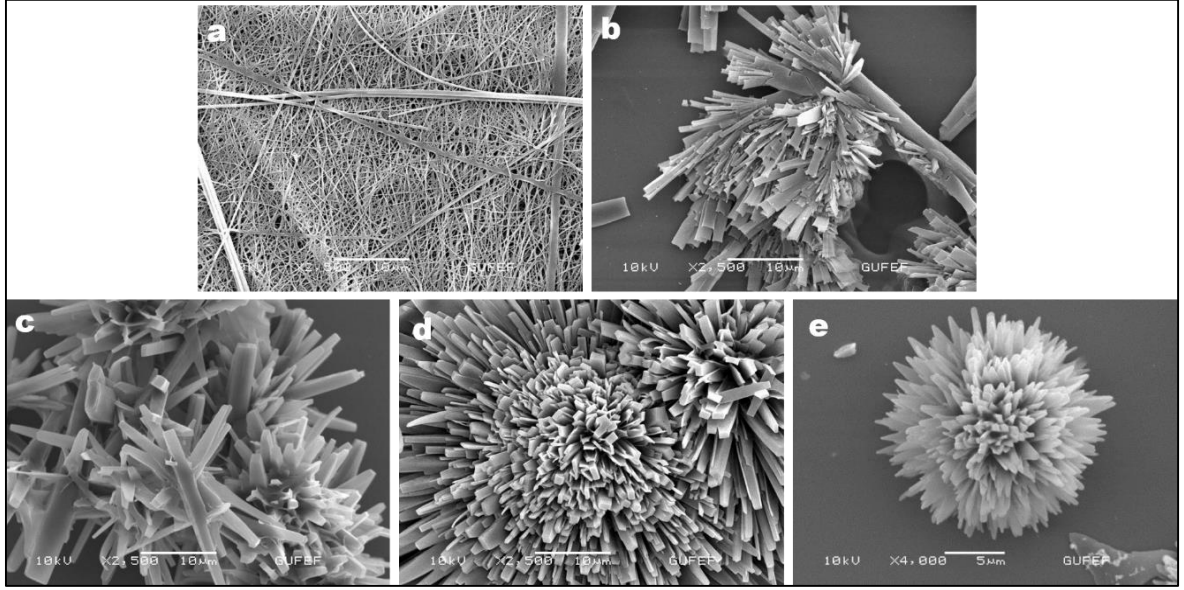


Şekil 5.1. Phe-Phe dipeptitlerinin etanol ve aseton çözücü ortamlarında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların XRD desenleri [92]

Burada Phe-Phe dipeptitlerinin etanol içerisinde düzenlendiği durumlarda yaklaşık 2θ ; 7 derece ve 17 derece değerlerinde pikler görülmektedir. Bu durum etanol ortamında düzenlenme sonrasında elde edilen yapıların kristal özellik gösteren düzenli yapılar olduğunun bir kanıtı olarak sunulabilir. Aseton ortamında elde edilen küre benzeri yapılar için herhangi bir belirgin pik görülmemektedir. Bu durum aseton ortamında düzenlenme sonucunda elde edilen yapıların amorf özellik göstermesinde kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Dipeptitlerin düzenlenmesi üzerine çözücü türlerinin etkisinin incelenmesi çalışmasında yapılması gereken diğer bir çalışmada farklı çözücü karışımlarının oluşturduğu sistemlerde düzenlenmenin nasıl değiştiğidir. Bu aşamada bu yönde bir yol izlemenin farklı türdeki çözücüler sayesinde düzenlenmede baskın olan yürütücü kuvvetlerin değişmesine bağlı olarak farklı yapılar elde edilip edilemeyeceğinin araştırılması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bu aşamada Phe-Phe dipeptitlerinin düzenlenmesi üzerine asetonitril-piridin, etanol-aseton ve etanol-toluen karışımlarının etkisi incelenmiştir. Burada kullanılan çözücüler hacimce yüzde (%) olarak karıştırılarak kullanılmış ve karışımlar için % 70/30, % 50/50 ve % 30/70 oranları seçilmiştir. Bu aşamada ilk önce incelenen sistem asetonitril-piridin

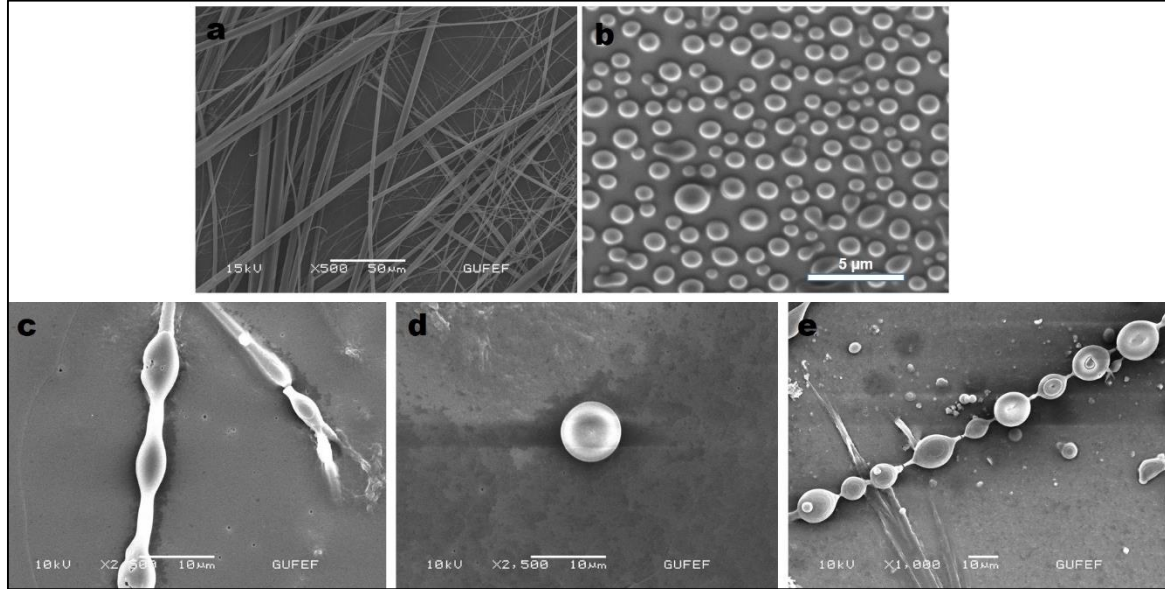
sistemidir. Bu sistemde saf çözücülerin kullanıldığı durumda Phe-Phe dipeptitleri asetonitril ortamı için lifler şeklinde düzenlenmektedir. Bu durum yukarıda bahsedilen aprotik çözücü ortamında düzenlenmenin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülebilir. Farklı olarak piridin ortamında düzenlenme sırasında ise dipeptitler şeritler şeklinde düzenlenmektedir. Bu durumda ise π - π istiflenmesinin, hidrofobik etkileşimlerin ve hidrojen bağlarının etkin olduğu düşünülmektedir. Genel olarak bakıldığında asetonitril zayıf H bağı kurma yeteneğine sahipken piridin güçlü hidrojen bağı yeteneği göstermektedir. Bu sebeple bu iki çözücünün farklı oranlardaki karışımlarının kendiliğinden düzenlenme üzerine etkisinde irdelenmesi gerekmektedir. Farklı hacim yüzdelerinde asetonitril ve piridin karışımlarındaki düzenlenme sonrasında ise yapı %30/70 Asetonitril-Piridin olduğu durumda denizkestanesi şeklinde düzenlenmektedir (Resim 5.6e). Benzer özellikteki yapılar Ma ve arkadaşları tarafından sülfonik azobenzen türevleri ile Phe-Phe dipeptitlerinin etkilileşimi sonucunda elde edilen yapılarda da görülmektedir. Azo benzen türevlerinin Phe-Phe molekülleri arasındaki etkileşimi, yıkarak kendiliğinden düzenlenme mekanizmasını farklılaştırdıkları düşünülmektedir [115]. Elde edilen denizkestanesi şeklindeki yapının özellikle geniş yüzey alanı istenilen kataliz, biyosensör, adsorpsiyon gibi uygulamalarda etkin kullanım potansiyelinin olabileceği düşünülmektedir.



Resim 5.6. Phe-Phe dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki asetonyitril/piridin çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Asetonyitril b) % 100 Piridin c) % 70/30 Asetonyitril-Piridin d) % 50/50 Asetonyitril-Piridin e) % 30/70 Asetonyitril-Piridin

Çalışma kapsamında polar protik ve polar aprotik özellikte iki çözücünün karıştırılması ile elde edilen karışımlar içerisinde Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisi incelenmiştir. Burada etanol polar protik özellikte bir çözücü olarak seçilirken aseton ise polar aprotik çözücü olarak seçilmiştir. Saf halde kullanılan etanol ve aseton için elde edilen Phe-Phe dipeptit yapıları sırasıyla tubular ve küre benzeri yapılar Resim 5.7 a ve b de görülmektedir. Etanol-Aseton çözücü karışımı sisteminde çözücülerin hacim oranlarının değişmesi ile yapısal değişiklik bariz bir şekilde gözlemlenmektedir. Etanol ortamında Phe-Phe molekülleri lif benzeri yapılar oluştururken Aseton ortamında yapılar küresel şekilde düzenlenmektedirler. Çözücü sisteminin farklı oranlarda etanol ve aseton içerdiği durumlarda ise yapısal geçiş her iki durumda yansıtacak şekilde olmaktadır. Ortamdaki dipeptitlerin bir kısmı küresel formda düzenlenirken bir kısmında fibril oluşturma isteğindedir. Bu ikili düzenlenme sonucunda ise kolye benzeri yapılar ortaya çıkmaktadır. Düzenlenme sonrasında oluşan bu ikili yapı protik özellikteki etanol ve aprotik özellikte olan aseton ortamında dipeptitlerin düzenlenmenin son aşamasında bir eksen ve iki eksen boyunca katlanmalarından dolayı gerçekleşmektedir. Aseton yüzdesi arttıkça moleküler arasındaki etkileşimler baskın

hale geldiğinden dolayı yapı enerjiyi azaltmak ve daha kararlı bir hale geçmek adına ikiye boyuncu katlanarak üç boyutta küresel yapı oluşturmaktadır [116].

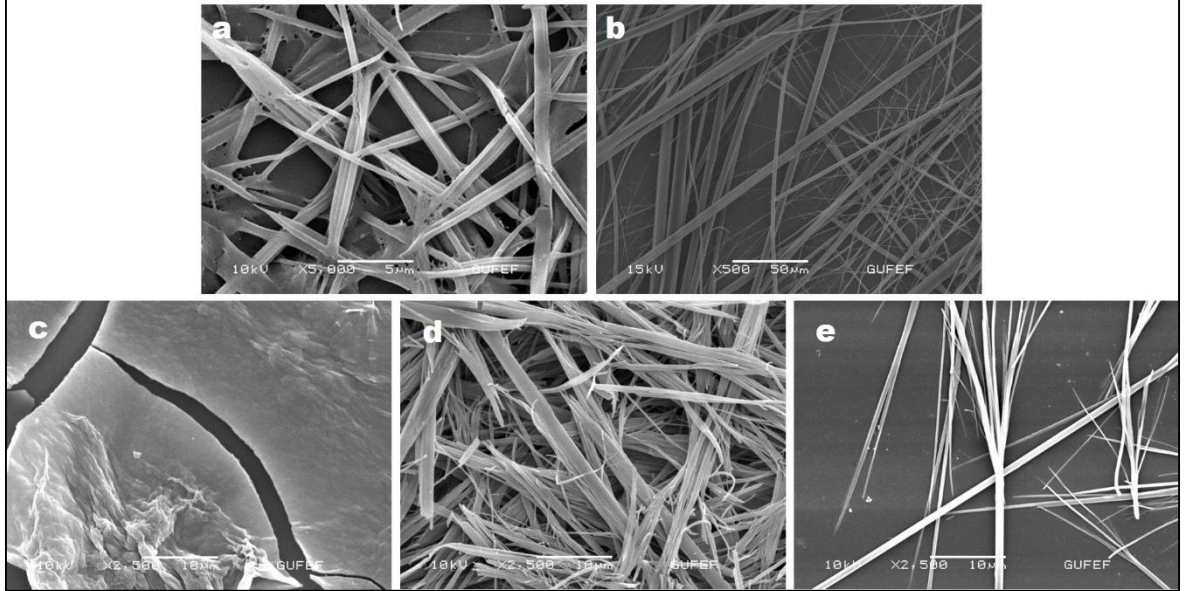


Resim 5.7. Phe-Phe dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Etanol/Aseton çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Etanol b) % 100 Aseton c) % 50/50 Etanol-Aseton d) % 30/70 Etanol-Aseton e) % 70/30 Etanol-Aseton

Etanol/Aseton sistemi içerisinde düzenlenme sonucu oluşan en ilginç özellikteki yapılardan biri de 4.7e'de verilen SEM görüntüsünden de görüleceği üzere kolye benzeri dipeptit yapılardır. Hacimce % 70/30 etanol/aseton hacim yüdesinde elde edilen kolye benzeri yapıların elektronik uygulamalarında kullanım potansiyeli olduğu belirtilmektedir [103]. Benzer özellikteki dipeptit yapılar elde edilmiş yöntemi farklı olmakla birlikte Yuran ve arkadaşları tarafından literatürde rapor edilmektedir [103]. Yuran ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak yöntemde dipeptit karışımından ziyade çözücü karışımı ön plana çıkmaktadır. Saf çözücü kullanıldığı durumlarda etanol için tüp şeklinde olan yapı ve asetona için verilen küresel yapı çözücü karışımının etkisiyle her iki çözücüde olan yapıların özelliklerini barındıran kompozit benzeri bir durum ortaya çıkarmaktadır.

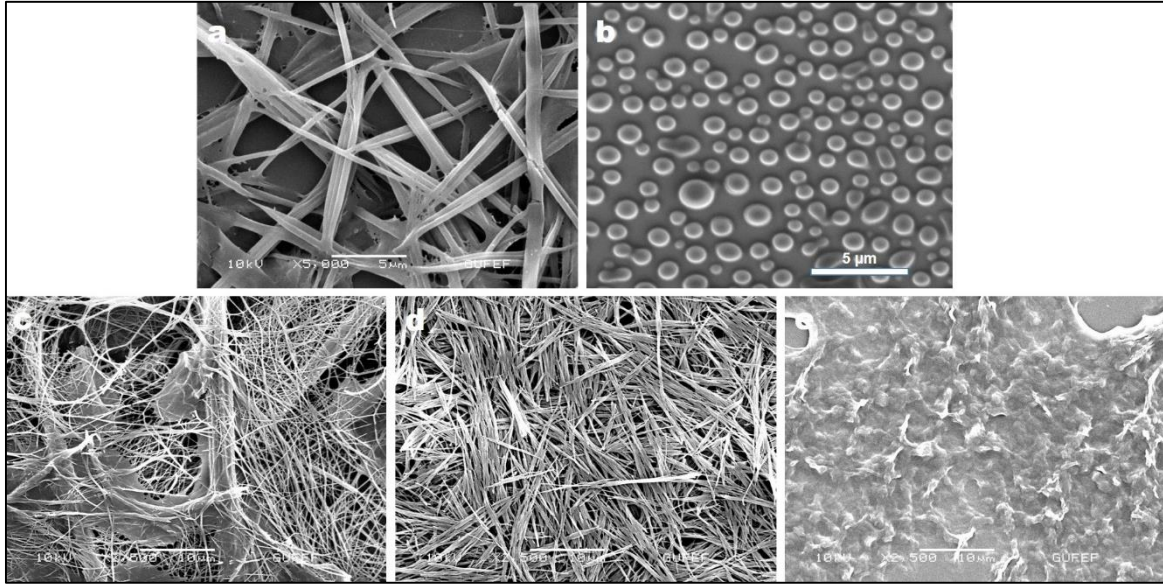
Etanol-Toluen çözücü karışımı sisteminde çözücülerin hacim oranlarının değişmesi ile yapısal değişiklik bariz bir şekilde gözlemlenmektedir. Etanol ortamında Phe-Phe molekülleri lif benzeri yapılar oluştururken Toleun ortamında yapılar karışık lifler

şekilde düzenlenmektedirler (Resim 5.8). Karışımında ise yapılar ortamdaki tolueenin jelleştirici özelliği sayesinde film şekline doğru kaymaktadır.



Resim 5.8. Phe-Phe dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Etanol/Toluen çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Toluen b) % 100 Etanol c) % 50/50 Etanol-Toluen d) % 30/70 Etanol-Toluen e) % 70/30 Etanol-Toluen

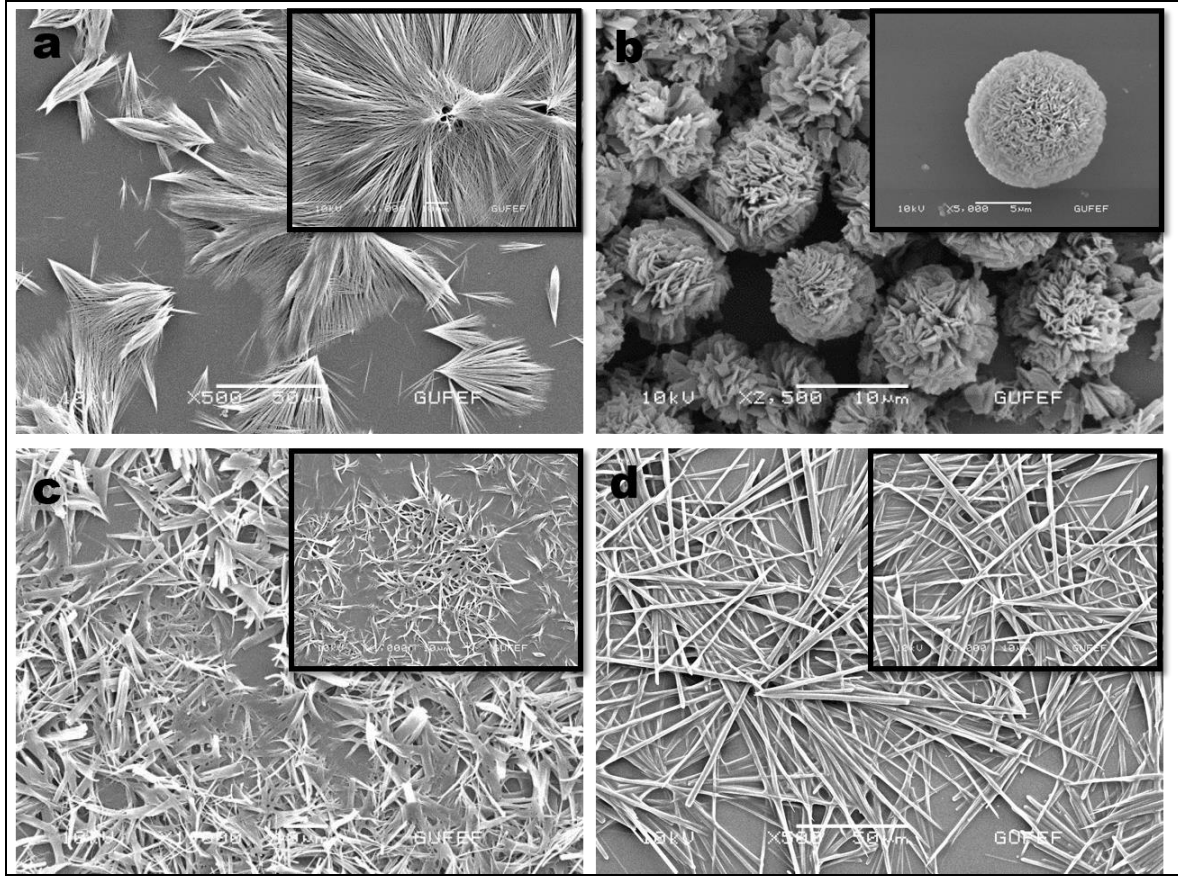
Benzer bir şekilde Aseton/Toluen ortamında düzenlenmede; ortamdaki tolueen hacim yüzdesinin artmasıyla jelleşme özelliği görülmekte ve film şeklinde yapılar oluşturmaktadır (Resim 5.9). Burada yukarıda bahsedildiği şekilde aseton ortamında küresel yapı kazanan dipeptitler tolueenin ortamdaki etkisinin ortaya çıkması ile lif şeklinde düzenlenmeden film şeklinde düzenlenmeye doğru kaymaktadır.



Resim 5.9. Phe-Phe dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Aseton/Toluen çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Toluen b) % 100 Aseton c) % 50/50 Toluen-Aseton d) % 30/70 Toluen-Aseton e) % 70/30 Toluen-Aseton

Literatürde dipeptitler için kullanılan en önemli çözücü hekzafloro-2-propanol (HFIP')dir. Biyolojik moleküller için iyi bir çözücü olan HFIP üzerindeki floroalkol donör grupları ile çözünen molekül üzerindeki akseptör grupları ile kuvvetli hidrojen bağı yapabilmesi önemli bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır [117]. Bu nedenle Phe-Phe için iyi bir çözücü olan HFIP ortamında düzenlenme sonucunda yapıların fibriller şeklinde düzenlendiği literatürdeki birçok çalışmada görülmektedir. Bu bakımdan incelendiğinde HFIP içerisinde çözülen dipeptitlerin ortamına diğer çözücüler eklendiğindeki değişimlerin incelenmesi gerekmektedir. Bu aşamada HFIP ortamında çözülen dipeptitlerin üzerine asetronitril, THF, etanol ve aseton eklemeleri yapılarak son durumdaki dipeptit derişimide 2 mg/mL olacak şekilde ayarlanarak düzenlenme sonrası oluşan yapıların SEM görüntüleri alınmıştır. HFIP/Asetonitril ortamındaki düzenlenme sonrasında yelpaze benzeri dipeptit yapılar oluşmaktadır. Yine HFIP/Etanol-HFIP/Aseton sisteminde elde edilen dipeptit yapılar kısmen film oluşturmuş lifli yapılar şeklinde düzenlenmektedir. Burada en ilginç ve kullanışlı yapı HFIP/THF çiçek benzeri yapıda gözlemlenmektedir. Benzer yapı Su ve arkadaşları tarafından dipeptit molekül yapılar da gösterilmiştir [118]. Özellikle bu çiçek benzeri yapı geniş yüzey alanı ve homojene yakın boyut dağılımı

sayesinde farklı uygulamalarda kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu düşünülebilir.



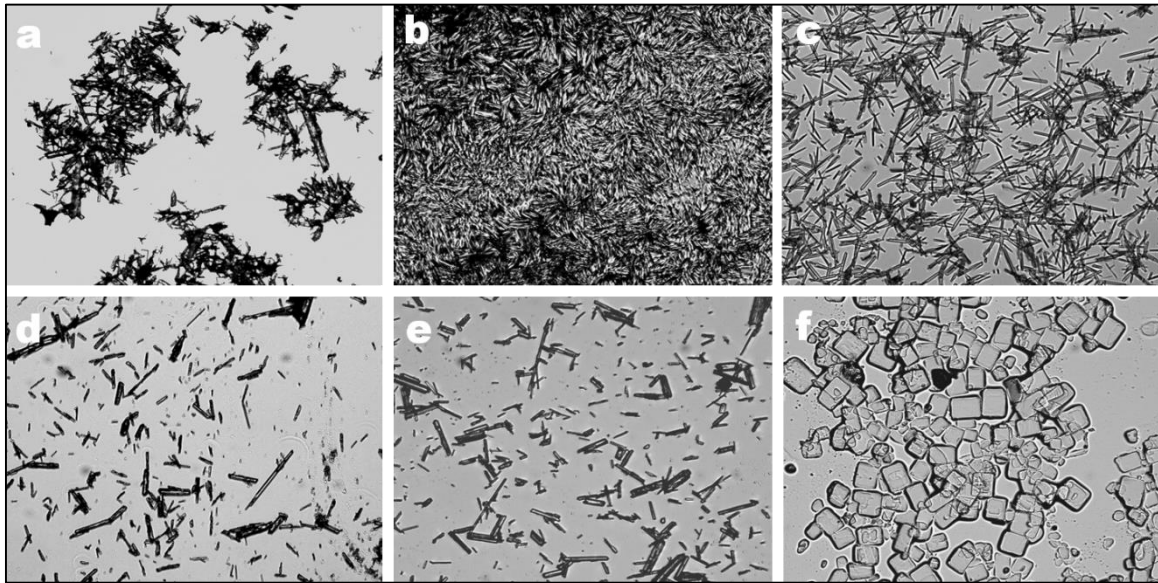
Resim 5.10. Phe-Phe dipeptitlerinin farklı çözücü karışımlarında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) HFIP-Asetonitril b) HFIP-THF c) HFIP-Etanol d) HFIP-Aseton

Resim 5.10b’de HFIP-THF çözücü sistemi için elde edilen çiçek benzeri yapı için önemli olan nokta dipeptit molekülünün çözücüler içerisinde farklı çözünürlük özellikleri göstermesi ve aynı zamanda çözücülerinde kendi aralarında kısmen çözünmeleri gerekmektedir. Burada HFIP, Phe-Phe dipeptidi için iyi çözücü özelliği gösterirken THF zayıf çözücü özelliği göstermektedir. Su ve arkadaşları bu durumu dipeptit moleküllerinin, HFIP içerisinde çözünmesi sonrasında eklenen ve hacimce daha fazla olan THF içerisinde HFIP içerisinde çözülmüş dipeptitler kesecik benzeri yapılar halinde dağılmasından kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum THF çözücü sisteminde HFIP çözücüsünün kısmen çözünmesinden kaynaklı olmaktadır. Böylelikle düzenlenme sırasında küresel HFIP/Phe-Phe damlacıkları faz ayrımı

şeklinde düzenlenmekte ve bu düzenlenme sonucunda çiçek benzeri yapılar elde edilmektedir [118].

5.2. Val-Ala Dipeptitlerinin Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Çözücü Etkisi

Tez kapsamında incelenen diğer bir dipeptit ise Valin ve Alanin aminoasitlerinin kondensasyonu ile oluşmuş Val-Ala dipeptitidir. Temelde iki amino asit zincirinden oluşan dipeptit üzerinde metil grupları bulunmaktadır. Phe-Phe dipeptidinden farklı olarak yapısında aromatik halka içermeyen dipeptit-çözücü etkileşimi bu bölümde incelenmiştir. Val-Ala dipeptidinin farklı çözücüler ile etkileşiminin incelendiği bu kısımda öncelikle 2 mg/mL derişimde Val-Ala dipeptit çözeltileri farklı çözücü ortamlarında hazırlanarak temiz cam slayt üzerine damlatıldı ve optik mikroskop görüntüleri alınmıştır. Görüntülerde piridin ortamında düzenlenme sonrasında oluşan yapıların düzenli düzlemsel kare yapılar şeklinde olduğu görülmüştür (Resim 5.11e). Ayrıca kullanılan diğer çözücü ortamında ise düzenlenme sonucu oluşan yapıların şekillerinin mikrobeyutta çubuklar şeklinde olduğu belirlenmiştir (Resim 5.11).



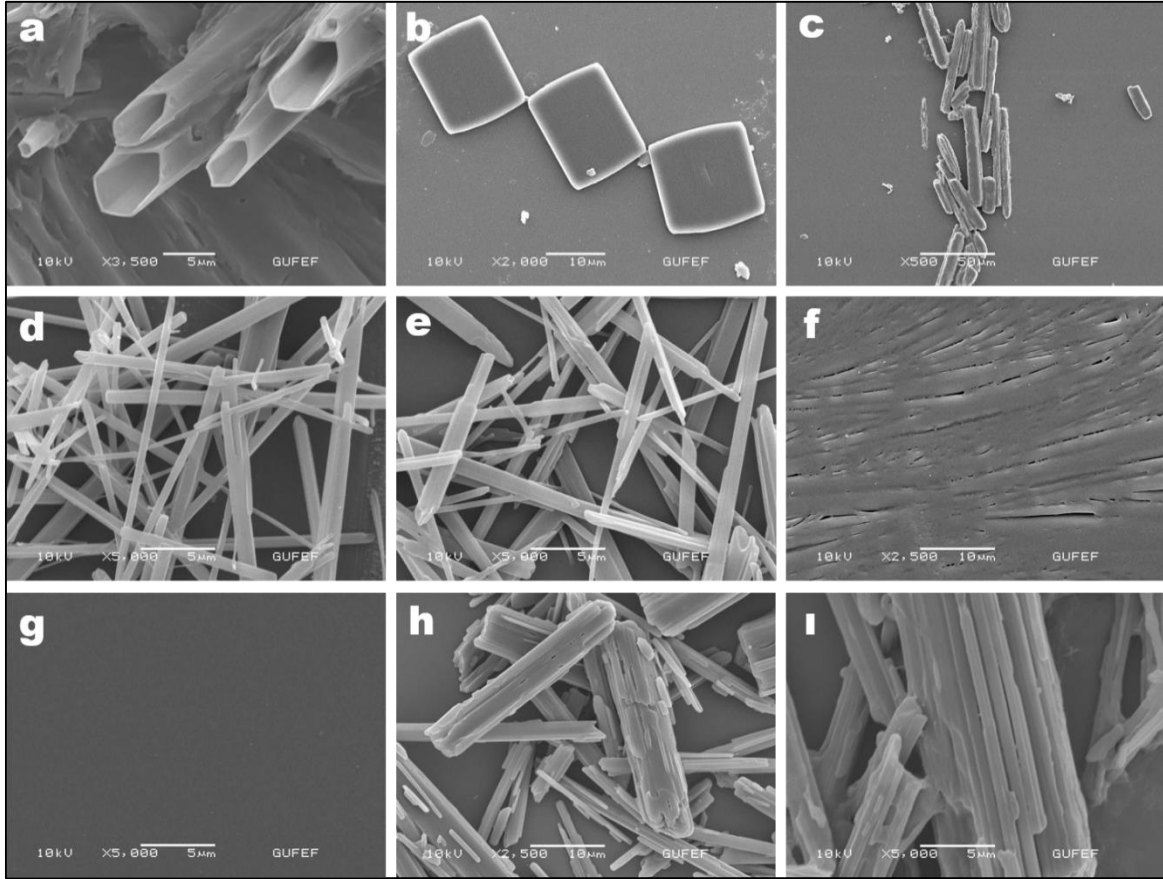
Resim 5.11. Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların optik mikroskop görüntüleri a) Aseton b) Metanol c) Etanol d) Toluen e) 2-Propanol f) Piridin

Optik mikroskop görüntülerinde görüldüğü üzere alkol temelli metanol, etanol ve 2-propanol olan çözücü ortamında düzenlenme sonucunda çubuk benzeri ve iğne benzeri yapılar göze çarpmaktadır. Çalışmanın bundan sonraki kısmında daha ayrıntılı olarak incelemek amacı ile elde edilen yapıların yukarıda verilen aynı ortam şartlarında hazırlanan çözeltilerinden Si diskler üzerine damlatılarak yapıların SEM görüntüleri alınmıştır. Bu kısımda karşılaştırma yapabilmek ve düzenlenme üzerinde çözücü türlerinin etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi amacı ile kloroform, asetonitril, hekzan gibi çözücü türlerindeki düzenlenme sonrası yapılar da incelenmiştir.

Resim 5.12' da Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında düzenlenmeleri sonucu oluşan yapıların nihai görüntüleri verilmektedir. Düzenlenme sonrasında elde edilen yapılardan da görüldüğü gibi piridin ortamında düzenlenme sonrasında oluşan yapılar kare prizmalar şeklinde olduğu görülmektedir. Propanol ve etanol ortamında gerçekleşen düzenlenme sonrasındaki yapıların ise iğne benzeri yapılar halinde oldukları görülmektedir. Metanol içerisinde gerçekleşen düzenlenme sonrasında ise yapının altıgen tüp şeklinde olduğu görülmektedir. Aseton içerisinde ise yapılar çubuklar şeklinde düzenlenmektedir. Toluen ve hekzan içerisinde ise dipeptit yapılar film şeklinde düzenlenmektedir. Resim 5.12.'de verilen görüntülerin ışığında Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmesinin Phe-Phe dipeptitlerinin düzenlenmesi sonucu elde edilen yapılarından farklı olduğu göze çarpmaktadır. Phe-Phe dipeptitlerinin düzenlenmesi sırasında etkin olan kuvvetlerden baskın olan kuvvet aromatik halkalarında gerçekleşen π - π istiflenmesi olmasına rağmen Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi sırasında yürütücü kuvvetin moleküller arası veya molekül içi H bağı etkileşimleri olduğu söylenebilir. Bu iki etkileşim türü ortamdaki çözücü ile dipeptit arasındaki etkileşimi oluşturarak kendiliğinden düzenlenme mekanizmasını değiştirmekte ve sonuç olarak farklı şekillerde dipeptit yapılar elde edilebilmektedir. Çizelge 5.1' de görüleceği üzere H bağı oluşturma yetenekleri güçlü olan çözücüler Etanol, Metanol, Piridin ve Su gibi çözücü türleridir. Etanol, Metanol ve Su gibi çözücü ortamında gerçekleşen düzenlenme sırasında çözücü moleküllerinin dipeptit molekülleri üzerindeki hidrofilik gruplarla etkileşim halinde olduğu düşünülmektedir. Burada verilen etkileşimler sonucunda öncelikli ve baskın olarak iki boyutta düzenlenen yapılar oluşmaktadır. Çözücünün protik karakterine göre bu iki boyutta düzenlenmeler katlanmalar sonucunda 3 boyutta

nihai şekiller oluşturarak enerjilerinin düşürmektedirler. Su gibi dielektrik sabiti büyük olan çözücü ortamlarında Val-Ala dipeptitler, suyun dipeptit molekülünü sararak solvatize etmesinden dolayı iki boyuttaki düzenlenme şeklinde tabakalar halinde kalmaktadır. Dielektrik sabiti nispeten büyük etanol, metanol, ve 2 propanol gibi çözücü ortamlarında ise dipeptitler solvatize olmalarının yanında katlanmalar sonucunda 3 boyutta tubular yapılarda oluşturmaktadırlar. Aseton gibi aprotik çözücülerde ise hem tabaka tabaka birikme hemde üç boyutta düzenlenmelerin birlikte gerçekleşmesinden dolayı düzenli, çubuk benzeri yapıların oluştuğu düşünülebilir.

Bu kısımda en ilginç sonuç piridin çözücü sistemi için ortaya çıkmaktadır. Piridin diğer çözücülerden farklı olarak dielektrik sabiti nisbeten düşük olanlardan biridir. Bu aşamada piridin için solvatasyon yeteneğinin etanol, metanol, su gibi çözücülere kıyasla daha az olduğu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu düzenlenme sırasında ara katlanmaların gerçekleştiği ve sadece tabaka tabaka birikmenin olduğu düşünülmektedir. Böylece kare prizma şeklinde düzenli yapılar ortaya çıkmaktadır. [119].



Resim 5.12. Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) Metanol b) Piridin c) Aseton d) 2-Propanol e) Etanol f) Toluen g) Hekzan h) Asetonitril i) Kloroform

Hiç şüphesiz Val-Ala dipeptidinin kendiliğinden düzenlenmesinde en önemli etken moleküller arası/molekül içi H bağı etkileşimleridir. Gorbitz tarafından rapor edilen çalışmada dipeptit molekülleri nispeten küçük hidrofobik desenlere sahip olmalarına rağmen, üç boyutta moleküller arası H bağı etkileşimleri nihai yapısal desenin oluşmasına öncülük etmektedir [120]. Sonuçlara göre Val-Ala molekülleri baş-kuyruk boyunca H bağı sayesinde altıgen kanallara sahip yapılar şeklinde düzenlenmektedir. Çözücü molekülleri özellikle oldukça güçlü H bağı donörleri peptit ana zinciriyle birlikte sıkıca tutunmaktadır. Dipeptit ve çözücü arasındaki H bağı ağırlıklı olarak peptit molekülündeki amino gruplarının hidrojen atomları sayesinde oluşmaktadır. Bu çalışmada piridin H bağı akseptör çözücü olarak çalışmaktadır. Piridin için Hidrojen bağı akseptör (HBA) ve Hidrojen bağı donör (HBD) kabiliyeti sırasıyla 0,64 ve 0,00 olarak Çizelge 5.1'de verilmektedir. Farklı olarak 2-Propanol için HBA ve HBD değerleri sırasıyla 0,95 ve 0,76 olarak

verilmektedir. Burada herbir peptidin amino grupları moleküller arası H bağı oluşturmak için H atomu ile etkileşebilir. Ancak yüksek HBD kabiliyeti, düşük yüzey gerilimi ve yüksek dielektrik sabiti sayesinde 2 propanol molekülleri Val-Ala dipeptit moleküllerini solvate edebilir. Bu durumun dipeptitlerin daha düzenli morfolojilerde düzenlenmesini engelleyebileceği düşünülebilir. Ayrıca dielektrik sabit açısından bakıldığında dielektrik sabiti 4'den büyük olan 2-propanol dipeptit moleküllerinin hidrofilik bağ gruplarını solvate etmektedir. Bunun sonucunda enerjiyi minimize etmek amacıyla Val-Ala molekülleri 2-propanol ortamında iğne şeklinde düzenlenmiş olabilirler. Piridin için incelendiğinde ise düşük HBD özellik ve düşük dielektrik sabit piridin moleküllerinin Val-Ala moleküllerini solvate etmesini zorlaştırmış ve böylelikle Val-Ala molekülleri ya da uzatılmış pileli yaprak şeklindeki gruplar birbirleri arasında etkileşerek kare prizma şeklinde yapıyı oluşturmuş olabilir. Burada özellikle belirtmek gerekirse dipeptit moleküllerinin kendiliğinden düzenlenmesi sonrasında elde edilen yapılardaki farklılıkta HBA ve HBD yetenekleri, yüzey gerilimi ve dielektrik sabiti gibi çözücü özelliklerinin yürütücü kuvvet olup olmadığı tam olarak anlaşılamamaktadır.

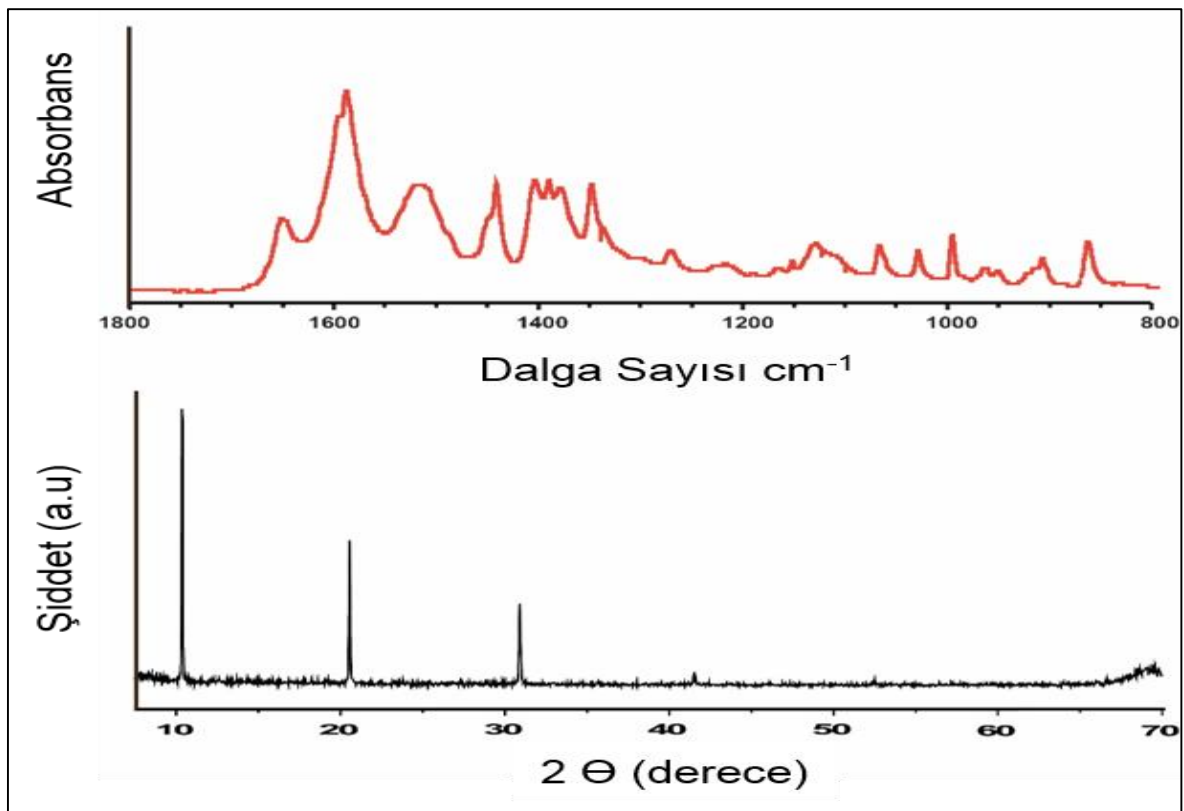
Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmeleri sonucunda oluşan yapıların kristal özellikleri ve yapılarının daha iyi anlaşılabilmesi amacı ile XRD ve FTIR analizleri yapılmıştır. Buradan dipeptit yapıların kristal ve amorf özellikleri anlaşılmasına çalışılmaktadır. FTIR spektrumları literatürde dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu oluşan yapıların proteinin hangi ikincil yapısı ile benzerlik kurduğunun anlaşılması amacı ile yapılmaktadır. Burada özellikle 1600-1700 cm^{-1} bandındaki amid I bağları önem arz etmektedir. Bu amaçla etanol, metanol, aseton, asetonitril, kloroform, toluen, su, 2 propanol, hekzan gibi çözücü türlerinin içerisinde 2 mg/mL derişiminde hazırlanan Val-Ala dipeptitlerinden temiz Si diskler üzerine damlatılmış ve çözücü kısmı düzenlenme sırasında ve sonrasında buharlaştıktan sonra XRD ve FTIR ölçümleri yapılmıştır. Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında düzenlenmeleri sonrasında elde edilen yapıların FTIR ve XRD sonuçları ekler bölümünde verilmektedir.

EK 1' de gösterilen Metanol ortamında düzenlenen Val-Ala dipeptitlerinin FTIR spektrumları ve XRD desenleri FTIR spektrumunda 1660 cm^{-1} civarındaki titreşim bandı ağırlıklı olarak C=O gerilmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca 1660 cm^{-1}

civarındaki titreşim bandına zayıf da olsa faz dışı C-N gerilme, C-deformasyon bandının C-N, N-H düzlem içi eğilme bandlarının da katkısının olduğu düşünülmektedir. 1590 cm^{-1} ve 1510 cm^{-1} civarındaki eğilme bandlarında amid II bandı olduğu düşünülmektedir. Bunların dışında 1440 cm^{-1} civarındaki bandlarında polar gruplardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Buradan metanol ortamında düzenlenme sonucunda elde edilen iğne şeklindeki Val-Ala dipeptit yapının β tabakalı benzeri bir düzenlenmeye sahip olduğu düşünülmektedir. Metanol ortamında düzenlenen Val-Ala dipeptitlerine ait XRD desenleri verilmektedir. Desenlerden de görüleceği üzere herhangi bir belirgin pik verilmemekte ve yapının bu sebeple kristal yapıdan çok amorf özellikte bir yapıya sahip olduğu düşünülmektedir. Benzer bir şekilde n-Hekzan ortamında Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmesi sonucu elde edilen FTIR spektrumları ve XRD desenleri Ek 2' de verilmektedir. FTIR spektrumunda 1660 cm^{-1} civarındaki titreşim bandı ağırlıklı olarak C=O bağlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. 1660 cm^{-1} civarındaki titreşim band düşük katkı olacak şekilde düzlem dışı C-N gerilme bandının, C-deformasyon bandının C-N, N-H düzlem içi eğilme bandlarından oluştuğuda söylenebilir. 1590 cm^{-1} ve 1510 cm^{-1} civarındaki eğilme bandlarında amide II bandı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca n-Hekzan ortamında düzenlenen Val-Ala dipeptitlerine ait XRD desenlerinden metanol ortamında elde edilen yapılar ile benzer şekilde herhangi bir belirgin pik görülmemektedir. Etanol ortamında düzenlenme sonrasında yapılar karakterize edildiğinde ise FTIR spektrumunda metanolla benzer şekilde 1670 cm^{-1} civarında C=O gerilme bandı vermektedir (Ek 3). Burada en önemli farklılıklardan biri etanol ortamında düzenlenme sonrasında elde edilen XRD deseninde görülmektedir. XRD deseninde yaklaşık 2θ ; 14, 19, 22, 25,5 ve 62 derecelerde belirgin pikler görülmektedir. Kloroform ortamında düzenleneme sonrasında elde edilen Val-Ala dipeptitlerinin FTIR spektrumlarında 1660 cm^{-1} civarında C=O gerilme bandı göze çarpmaktadır (Ek 4). Kloroform ortamında düzenlenme sonrasında elde edilen yapıların XRD desenlerinde n-hekzan ve metanol ortamında düzenlenme sonrasında olduğu üzere belirgin pik görülmemiştir. Asetonitril ortamında düzenlenme sonrasında düzenlenen yapıların XRD deseninde ise yaklaşık 2θ ; 32,5 derece civarında belirgin şiddette tek bir pik oluşumu dikkat çekmektedir (Ek 5). Asetonitril ortamında düzenlenme sonrasında elde edilen yapıların FTIR spektrumunda 1670 cm^{-1} civarındaki titreşim bandına zayıf da olsa

faz dışı C-N gerilme, C-deformasyon bandının C-N, N-H düzlem içi eğilme bandlarının da katkısının olduğu düşünülmektedir. 1590 ve 1500 cm^{-1} civarındaki eğilme bandlarında amide II bandı olduğu düşünülmektedir. Val-Ala dipetitlerinin su içerisinde düzenlenmeleri sonrasında elde edilen yapıların XRD desenlerinde yaklaşık 2θ ; 19, 22 ve 25 derecelerde görülen piklerden yapının kristal özellikte kısımlar içerdiği anlaşılabılır.

Tez çalışması kapsamında incelenen piridin sisteminde Val-Ala dipeptitleri diğer sistemlerden farklı bir şekilde kare prizma benzeri yapılar göstermektedir. Ayrıca bu yapıların ayrıntılı olarak incelenmesi bu kısımda verilmektedir. Öncelikle oldukça düzenli yapı oluşturan piridin sistemi için FTIR ve XRD sonuçları incelenmiştir. Burada yapılan çalışmada düzenlenme sonrasındaki yapılar silikon diskler üzerine alınmış ve o şekilde karakterize edilmiştir. Zemin düzeltmesi aynı özelliklere sahip temiz silikon diskler kullanılarak yapılmıştır.

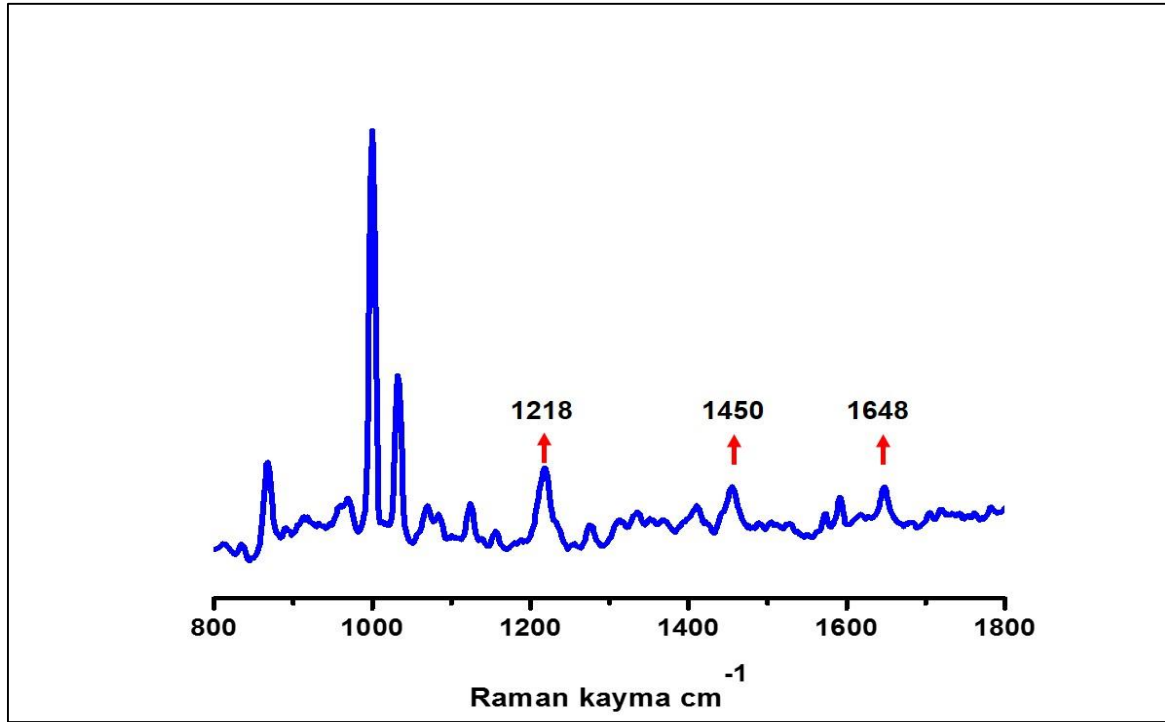


Şekil 5.2. Val-Ala dipeptitlerinin piridin ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri

Şekil 5.2' de Piridin ortamında düzenlenen Val-Ala dipeptitlerinin FTIR spektrumları ve XRD desenleri FTIR spektrumunda 1650 cm^{-1} civarındaki titreşim bandı ağırlıklı olarak C=O bağlarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca 1650 cm^{-1} civarındaki titreşim bandına zayıf da olsa faz dışı C-N gerilme, C-deformasyon bandının C-N, N-H düzlem içi eğilme bandlarının da katkısının olduğu düşünülmektedir. 1590 ve 1520 cm^{-1} civarındaki eğilme bandlarında amide II bandı olduğu düşünülmektedir. Bunların dışında 1440 cm^{-1} civarındaki bandlarında polar gruplardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Buradan piridin ortamında düzenlenme sonucunda elde edilen kare prizma şeklindeki Val-Ala dipeptit yapının β tabakalı benzeri bir düzenlenmeye sahip olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca Şekil 5.9b'de Piridin ortamında düzenlenen Val-Ala dipeptitlerine ait XRD desenleri verilmektedir. Desenlerden de görüleceği üzere üç ana pik verilmektedir. Buradaki piklerin dereceleri ise $2\theta = 10,6, 20, 8$ ve $31,1$ olarak görülmektedir. Elde edilen kare prizma yapının örgü parametreleri ise $a = 20,71\text{ Å}$ ve $c = 10,03\text{ Å}$ olarak verilmektedir. Birim hücrenin kristal boyutları 761 nm ve hücre hacmi $3725,3\text{ Å}$ olarak hesaplanmıştır. Birim hücrenin uzay grubu P61 olarak belirlenmiştir.

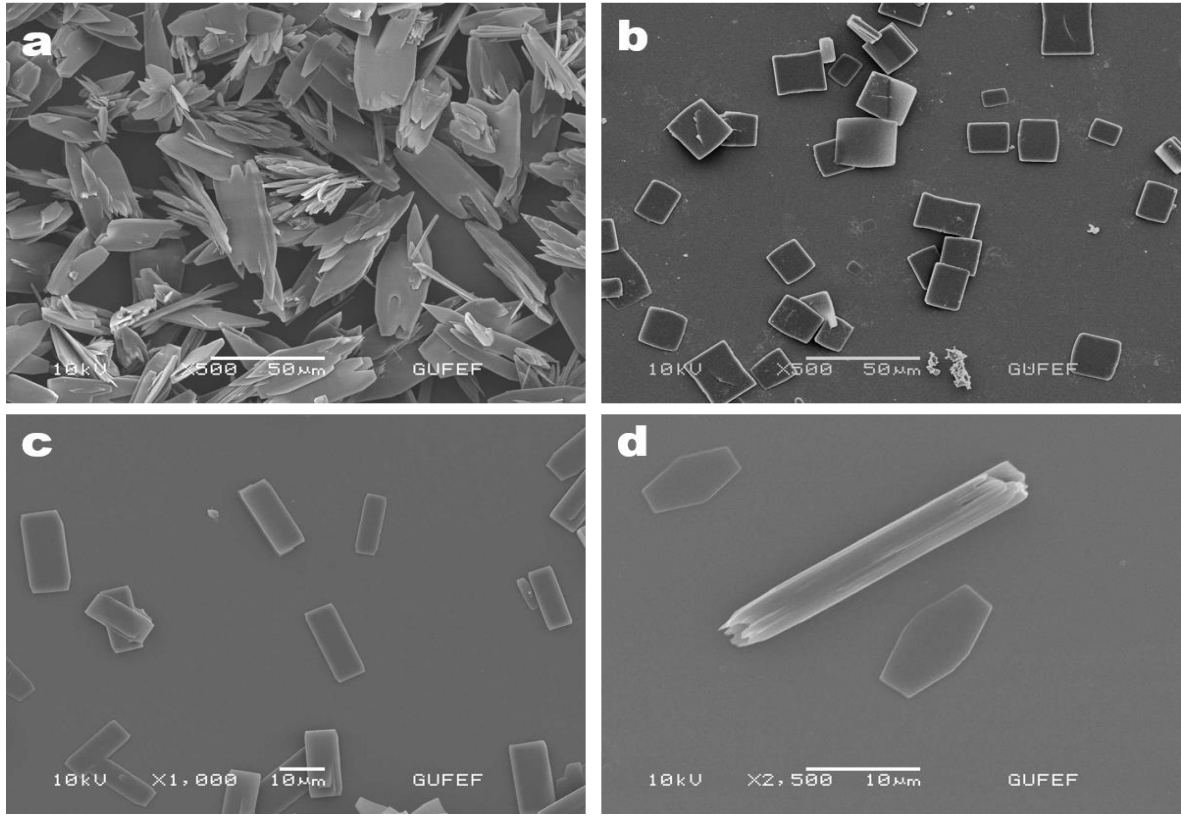
İkincil yapının anlaşılması için ayrıca raman spektroskopisi ile ölçümler alınmıştır. Bu ölçümler sonucunda elde edilen spektrum Şekil 5.3' de verilmektedir. Spektrum incelendiğinde yaklaşık 1220 cm^{-1} civarında görülen pik amid III bandına karşılık gelmektedir. Bu band düzenlenme sonucu oluşan kare prizma Val-Ala yapısının β tabakalı benzeri bir şekilde düzenlendiği göstermektedir.



Şekil 5.3. Val-Ala dipeptitlerinin piridin ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların raman spektrumu

Bunların dışında 1650 cm^{-1} civarında görülen band ise amid I bandına ait tipik bir β tabakalı benzeri yapı gösteren durumuna ait olabilir. Burada α heliks yapısı ve β tabakalı yapı arasındaki fark oldukça az ve 10 cm^{-1} civarında verilmektedir. 1300 cm^{-1} ve 1500 cm^{-1} civarında değişen bandlar ise yapı içerisindeki CH ve CH_3 gruplarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

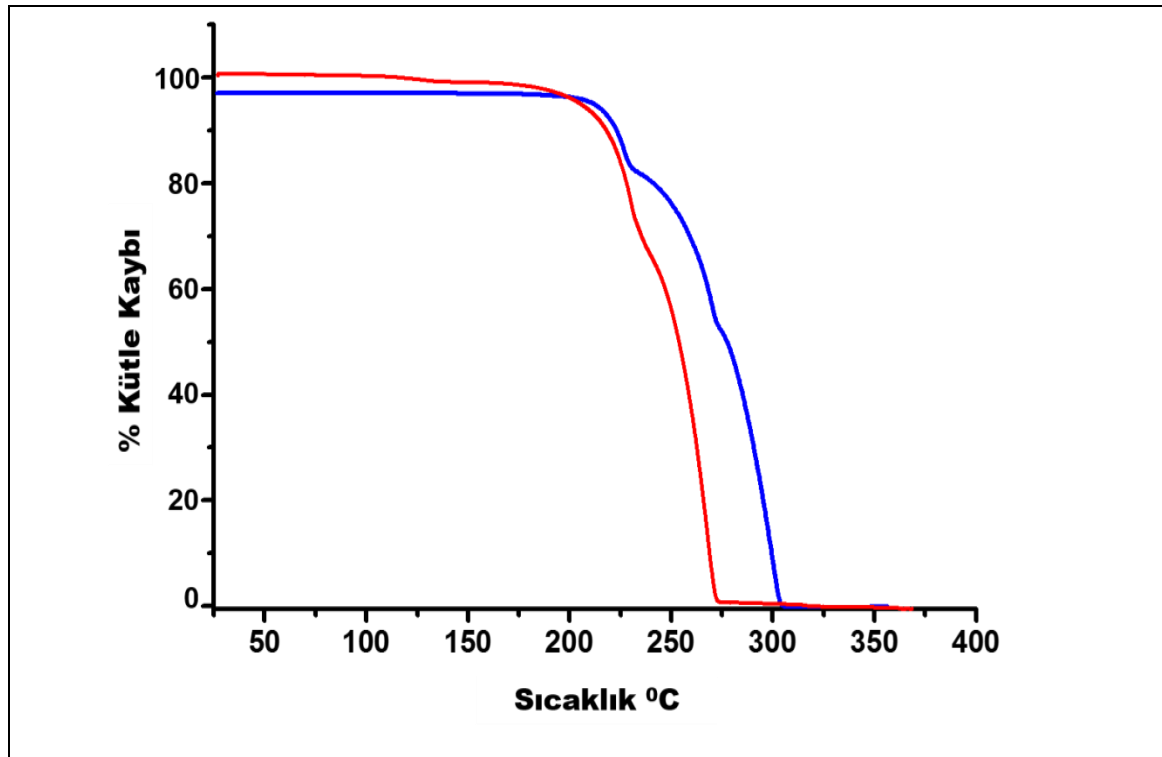
Kendiliğinden düzenlenme sürecinin irdelenmesi açısından önemli noktalardan biride peptit derişimi ile oluşan farklılığın belirlenmesidir. Val-Ala dipeptitlerini piridin ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu oluşan yapıların üzerine ortamdaki dipeptit derişiminin etkisini incelemek amacı ile $0,5\text{ mg/mL}$, 1 mg/mL , 2 mg/mL , ve 4 mg/mL derişimlerde Val-Ala dipeptitleri diğer tüm şartlar aynı kalmak koşulu ile piridin ortamında düzenlenmiş ve sonrasında Si diskler üzerine alınarak SEM görüntüleri alınmıştır (Resim 5.13).



Resim 5.13. Val-Ala dipeptitlerinin Piridin çözücü sistemi içerisindeki farklı miktarlarının kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların SEM görüntüleri a) 4 mg/mL Val-Ala b) 2 mg/mL Val-Ala c) 1 mg/mL Val-Ala d) 0,5 mg/mL Val-Ala

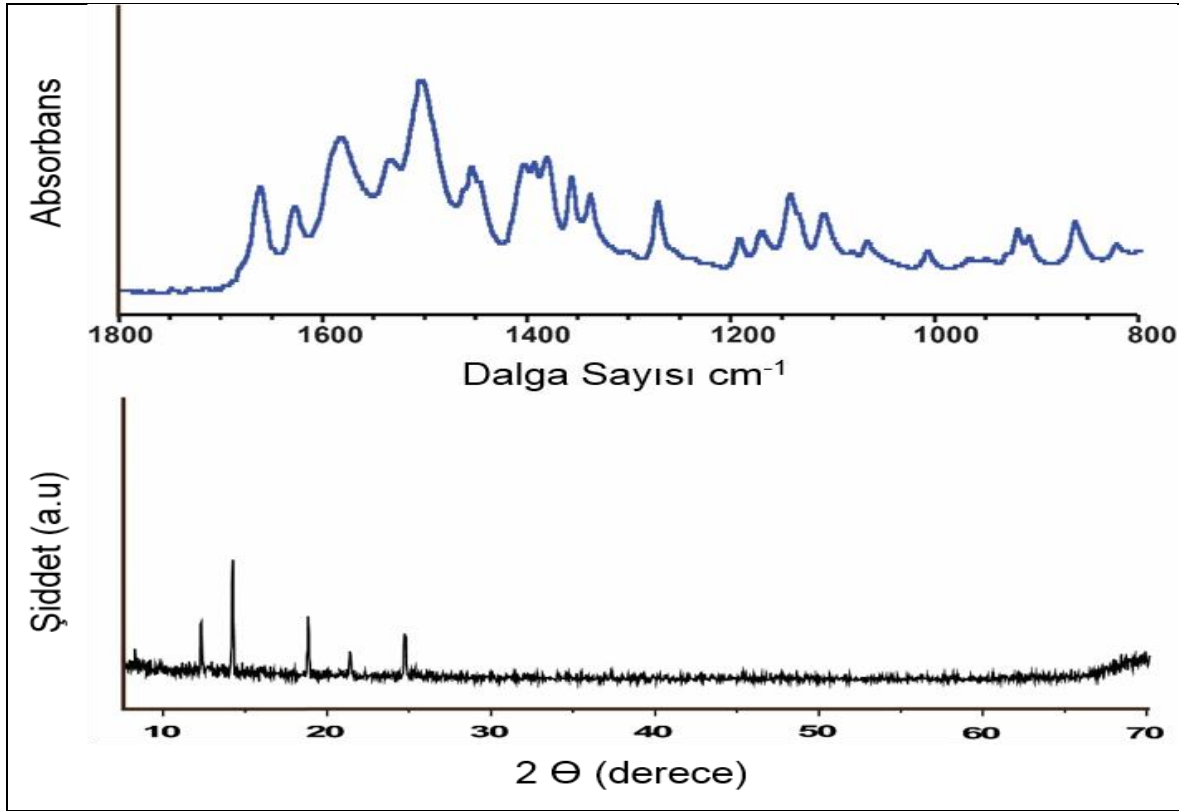
SEM görüntülerinden de anlaşılabileceği üzere ortamdaki dipeptit derişiminin düzenlenme üzerine etkisi bariz bir şekilde görülmektedir. Dipeptit derişiminin nispeten yüksek olduğu 4 mg/mL derişimde piridin ortamında çözünen Val-Ala dipeptitleri tam çözülme-yen parçacıklar veya düzenlenmiş yapılardan oluşan bir karışım oluşturmaktadır. Bu durum Val-Ala dipeptitlerinin piridin ortamında kısmen çözüldüğünün bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. 4 mg/mL derişimde dipeptit molekülleri yaprak şeklinde kısmen düzenli yapılar oluşturmaktadır. 2 mg/mL derişimde ise tez kapsamında da diğer kısımlarda incelediğimiz kare prizma yapının oluştuğu görülmektedir. Derişim azaldıkça dipeptit yapıların kenarları arasındaki boyut oranında değişerek dikdörtgen prizma şeklinde yapıların oluştuğu gözlemlenmektedir. İncelediğimiz en düşük derişim değeri olan 0,5 mg/mL' de ise dipeptitlerimiz yüksek oranda çubuklar şeklinde düzenlenmekle beraber altıgen yapıda plakalar oluşturmaktadır. Bu verilen bilgilerin ışığında derişimle birlikte dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenme yapılarının değiştiği söylenebilir.

Karakterizasyon kısmında yapılan diğer bir çalışma ise oldukça düzenli yapılar oluşturan piridin sistemi için termal dayanımın düzenlenmemiş Val-Ala dipeptitleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bunun için öncelikle düzenlenme olmadan direkt olarak katı halde alınan Val-Ala dipeptitlerinin TGA yöntemi ile termal bozunmaları incelenmiştir. Bu kısımda belirlenmeye çalışılan durum termal olarak dışarıdan bir etki oluşturulduğu durumda dipeptitlerin dayanımlarının incelenmesidir. Şekil 5.4’de düzenlenme öncesi ve sonrası elde edilen dipeptit yapıların TGA analizlerine ait grafik verilmektedir. Grafikten görüleceği üzere düzenlenme sonrasında dipeptitlerin termal dayanımlarında çok fazla değişiklik olmamaktadır. Yaklaşık 220 °C’da termal olarak bozunmaya başlayan dipeptitler tamamen bozunarak ortamdaki uzaklaştığı duruma kadar öncelikle içerisinde barındırdıkları çözücü ve nem kaynaklı ürünleri attıkları sonrasında ise termal olarak bozundukları söylenebilir. Düzenlenme sonrasında oluşan yapıların TGA grafiğinde görülen 50 °C’luk sıcaklık dalgalanması düzenlenme sonrası yapının daha kararlı olması ve çok küçük boyutlardaki gözeneklerin içerisinde kaldığı düşünülen piridin moleküllerinin sebep olduğu kaymadan kaynaklı olabilir.



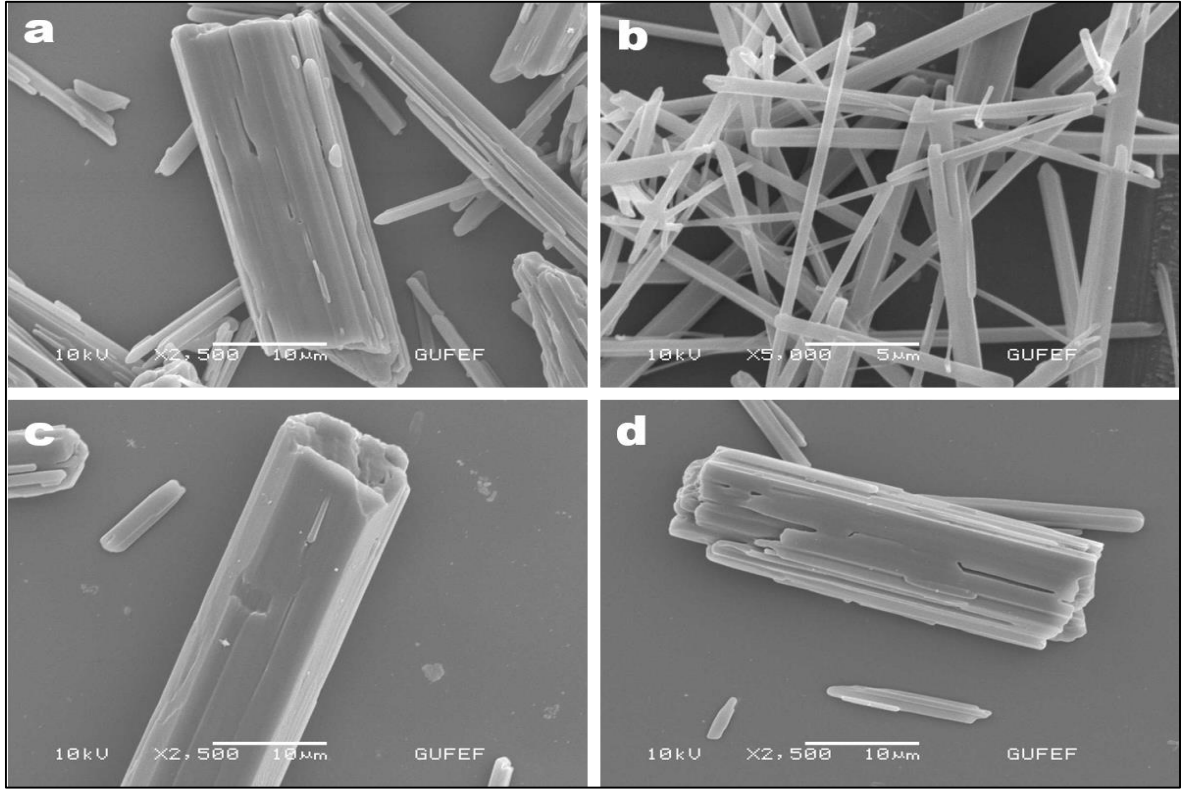
Şekil 5.4. Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmemiş (kırmızı) ve Piridin ortamında düzenlenmiş (mavi) hallerinin bozunma sıcaklıklarının TGA grafikleri

Piridin için yapılan çalışmalara benzer olarak aynı çalışmalar saf propanol sisteminde düzenlenme sonucu oluşan yapılar için de yapılmıştır. Şekil 5.5' de propanol ortamında düzenlenme sonucu oluşan yapıların FTIR spektrumları ve XRD desenleri verilmektedir. Şekil 5.5' de 2-Propanol ortamında düzenlenen Val-Ala dipeptitlerinin FTIR spektrumları ve XRD desenleri FTIR spektrumunda 1670 cm^{-1} civarındaki titreşim bandı ağırlıklı olarak C=O bağlarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca 1670 cm^{-1} civarındaki titreşim bandına zayıf da olsa faz dışı C-N gerilme, C-deformasyon bandının C-N, N-H düzlem içi eğilme bandlarının da katkısının olduğu düşünülmektedir. 1590 cm^{-1} ve 1510 cm^{-1} civarındaki eğilme bandlarında amide II bandı olduğu düşünülmektedir. Bunların dışında 1440 cm^{-1} civarındaki bandlarında polar gruplardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Buradan piridin içerisinde düzenlenme sonucunda elde edilen iğne şeklindeki Val-Ala dipeptit yapının β tabakalı benzeri bir düzenlenmeye sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Şekil 5.10b'de 2-Propanol ortamında düzenlenen Val-Ala dipeptitlerine ait XRD desenleri verilmektedir. Desenlerden de görüleceği üzere üç ana pik verilmektedir. Buradaki piklerin dereceleri ise $2\theta = 12,5, 14,2, 19,1, 21,5$ ve $24,9$ derece olarak görülmektedir. Elde edilen iğne şeklindeki dipeptit yapının 2θ değerine göre miller indeksleri sırasıyla (110), (020), (012), (031) ve (130) olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.5. Val-Ala dipeptitlerinin Propanol ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri

Çalışmanın bu kısmında propanol sistemi için dipeptit derişiminin düzenlenmeye etkisi incelenmek istenmiştir. Bu amaçla sırasıyla 0,5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL ve 4 mg/mL derişimler için düzenlenme sonucu elde edilen yapıların SEM görüntüleri Resim 5.14'da görölmektedir. Burada görüleceği üzere derişimin en yüksek olduğu ve Resim 5.18a'da verilen durumda bir araya gelmiş çubukların oluşturduğu büyük çaplı çubuk yapılar görölmektedir. Dipeptitlerin bu derişimlerde yeterince çözölemediği ve bulutlu bir karışım oluşturduğunu da göz önünde bulundurduğumuzda oluşan yapıların dipeptit yığınlar şeklinde olduğu düşünölebilir. Derişimin 2 mg/mL olduğu ve çalışmanın diğer kısımlarında da kullandığımız sistem için ise çubuk benzeri yapılar göze çarpmaktadır (Resim 5.14). Derişim daha azaldığı ve 1 mg/mL olduğu durum için ise Resim 5.14c'de göröldüğü üzere yüzeyleri oldukça düz olan ve bir araya gelmiş çubukların oluşturduğu yapılar oluşmaktadır. Son durumda derişimin 0,5 mg/mL olduğu ve Resim 5.14d de gösterilen kısımda ise dipeptitler yine biraraya gelmiş yığın benzeri yapılar göstererek düzenlenmektedirler.



Resim 5.14 Val-Ala dipeptitlerinin 2-Propanol çözücü sistemi içerisindeki farklı miktarlarının kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların SEM görüntüleri a) 4 mg/mL Val-Ala b) 2 mg/mL Val-Ala c) 1 mg/mL Val-Ala d) 0,5 mg/mL Val-Ala

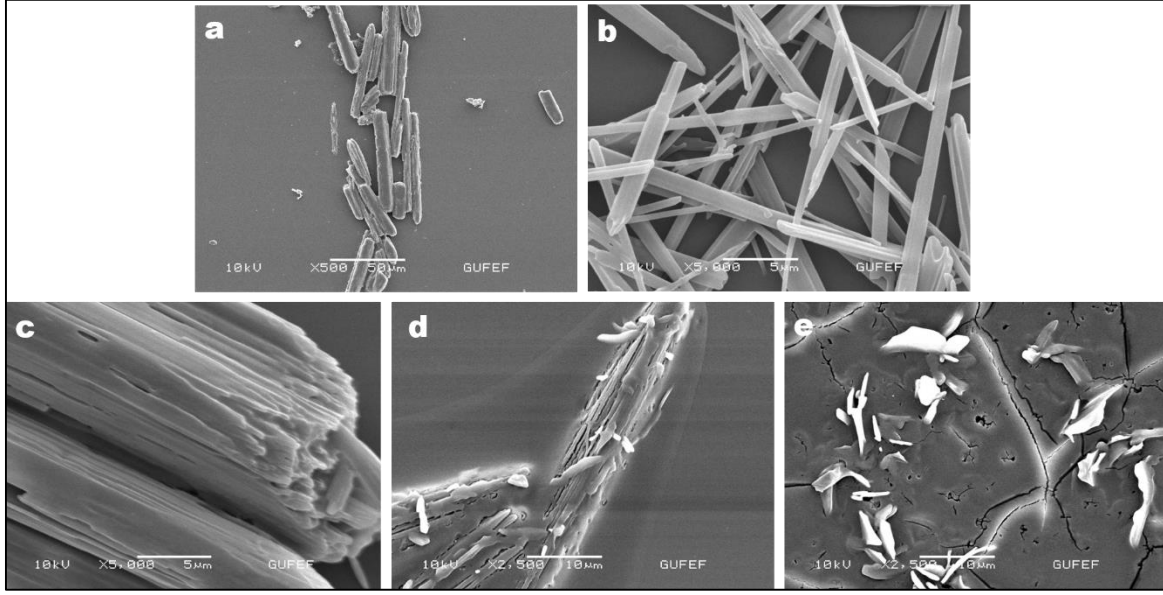
Burada elde edilen verilerin teorik hesaplar ile desteklenmesi açısından Val-Ala dipeptitlerinin çözücü molekülleri ile etkileşimleri irdelenmiştir. Val-Ala moleküller arası H bağı yapabilme özelliği gösteren H bağı akseptör (amin) ve H bağı donör (karbonil) gruplarına sahiptir. Farklı çözücü moleküllerinin bu gruplarla etkileşimi incelendiğinde su ve alkoller için etkileşim enerjisi 11 kcal mol^{-1} 'den daha fazladır. Yaklaşık 11 kcal mol^{-1} enerji iki Val-Ala molekülü arasındaki etkileşimde görülmektedir. Val-Ala moleküllerinin kendi aralarında ve farklı çözücülerle etkileşim enerjileri Çizelge 5.2'de verilmektedir.

Çizelge 5.2. Val-Ala Hidrojen bağı etkileşim enerjileri (kcal.mol⁻¹) (UBLYP/6-31G(d,p) teori seviyesinde)

Val-Ala ile etkileşen molekül	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
Etanol	-12.4
Metanol	-12.3
2-Propanol	-12.3
Su	-12.0
Val-Ala	-10.8
Piridin	-9.9
Toluen	-4.5

Burada piridin için etkileşim enerjisi iki Val-Ala molekülü arasındaki etkileşimden daha az olduğu ortaya çıkmaktadır. Çizelge 5.2 'de ayrıca tolueen için enerji diğer çözücüler türlerine göre daha düşük olduğu için etkileşim büyük kararlılık göstermemektedir. Burada alkol temelli çözücüler sistemlerinde etkileşimin enerji bakımından durumu göz önüne alındığında çözücüler etkilerinden dolayı az düzenlenmiş yapıların oluşumunun açıklanabileceği söylenebilir. Ayrıca Val-Ala/Val-Ala molekülleri ve Val-Ala/piridin molekülü etkileşimi eş enerjilidir. Bunun sonucunda Val-Ala/Val-Ala molekülleri arasındaki etkileşimin piridin ortamında ağırlıklı olabileceği söylenebilir [121].

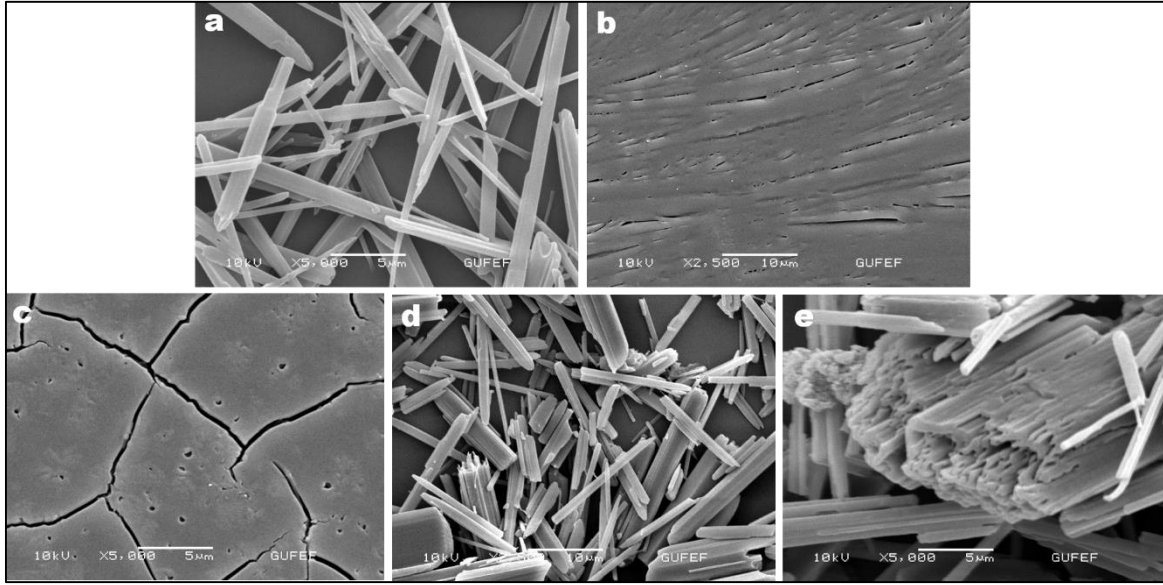
Tez kapsamında Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine farklı çözücüler karışımlarının etkisinin incelenmesi bu kısımda ele alınmıştır. Çözücüler özelliklerine göre belirlenen karışımlar için öncelikle protik özellikteki etanol ve aprotik özellikteki asetonun farklı hacimlerdeki karışımlarının etkisi incelenmiştir. Resim 5.15'da Val-Ala dipeptitlerinin farklı aseton etanol karışımı içeren sistemlerinde düzenlenmeleri sonrası oluşan yapıların SEM görüntüleri verilmiştir.



Resim 5.15. Val-Ala dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Etanol/Aseton çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Aseton b) % 100 Etanol c) % 70/30 Etanol-Aseton d) % 50/50 Etanol-Aseton e) % 30/70 Etanol-Aseton

Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesine Etanol-Aseton çözücü sisteminin incelenmesi yapıldığında bu sistem için bariz farklılık gösteren bir düzenli yapı elde edilememiştir. Bu durum protik özellik gösteren etanol ortamında Val-Ala dipeptitlerinin tabaka tabaka birikmesinden kaynaklı olabilir. Ancak aseton içeren ortamda etanolden kaynaklı tabaka tabaka katlanma durumunun önüne geçilmiş ve sistem dipeptit yapıların çubuk şeklinde düzenlenmesi yönünde baskın hale gelmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde saf aseton ve etanol içeren sistemlerde aseton için çubuk benzeri etanol için ise iğne benzeri yapılar göze çarpmaktadır (Resim 5.15 a ve b). Ancak bu iki çözücünün farklı hacim oranlarındaki karışımları incelendiğinde aseton varlığıyla birlikte dipeptit yapıların film şeklinde düzenlenmeye zorlandığı görülmektedir.

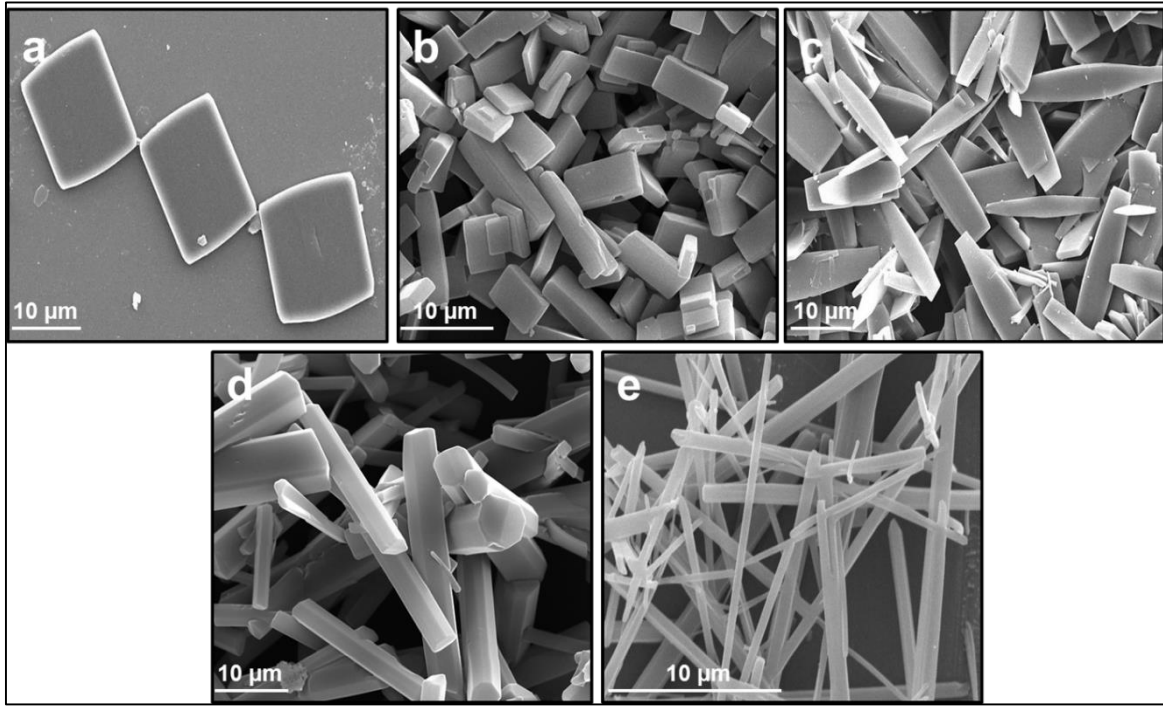
Çözücü karışımlarının etkilerinin incelendiği bir diğer durumda ise bu kez dielektrik sabiti yönünden bir farklılaştırma yapılmıştır. Bu aşamada dielektrik sabiti küçük olan toluen çözücü sistemi etanol ile birlikte kullanılmıştır (Resim 5.16). Saf etanol için daha önceki kısımlarda da ifade edildiği gibi çubuk benzeri yapılar kendini göstermektedir. Ancak toluen için yapı dielektrik sabitinin küçük olması nedeniyle film şeklinde oluşmaktadır. Etanol toluen karışımında ise toluen hacim yüzdesinin artmasıyla birlikte yapı çubuk benzeri şekilde düzenlenmektedir.



Resim 5.16. Val-Ala dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Etanol/Toluen çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Etanol b) % 100 Toluen c) % 70/30 Etanol/Toluen d) % 50/50 Etanol/Toluen e) % 30/70 Etanol/Toluen

Çözücü sisteminde toluen içeriği arttıkça çubuk benzeri yapılar moleküler katlanmalar sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Tüm sonuçlar ışığında Val-Ala dipeptit sistemi için kendiliğinden düzenlenmenin dielektrik sabiti düşük olan aprotik çözücülerde düzenli 3-boyutlu yapılar oluşturma yönünde baskın olması ile beraber diğer çözücü ortamlarında herhangi bir düzenlenmenin olmadığı belirlenmiştir. Ancak buna rağmen düzensiz yapıların sahip olduğu gözenekler ve boşluklar elde edilen dipeptitlerin küçük moleküllerin tutunması ve biriktirilmesi gibi çalışmalarda kullanım potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda birçok araştırmacı tarafından çalışılan H_2 , CH_4 ve CO_2 depolama gibi çalışmalarda kullanım potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda Commotti ve arkadaşları tarafından Val-Ala dipeptitleri bu uygulamalar yönünden kullanıma başlanmıştır [122]. Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine çözücü karışımlarının etkisi çalışmasında en ilginç sonuçlar piridin/propanol çözücü sistemi için gözlemlenmiştir. Öyle ki saf piridin içerisinde elde edilen ve daha önceki kısımlarda da gösterilen kare prizma şeklindeki yapılar ortamdaki propanol yüzdesi arttıkça düzenli bir şekilde çubuk benzeri yapılara doğru kaymaktadır. Yapıların ayrıntılı bir şekilde görüntülenmesi için Val-Ala dipeptit moleküllerinin piridin/propanol çözücü sistemleri ve bunların belli, oranlarda karıştırılması ile elde edilen piridin/propanol karışım sistemlerindeki çözeltilerinden temiz silikon diskler

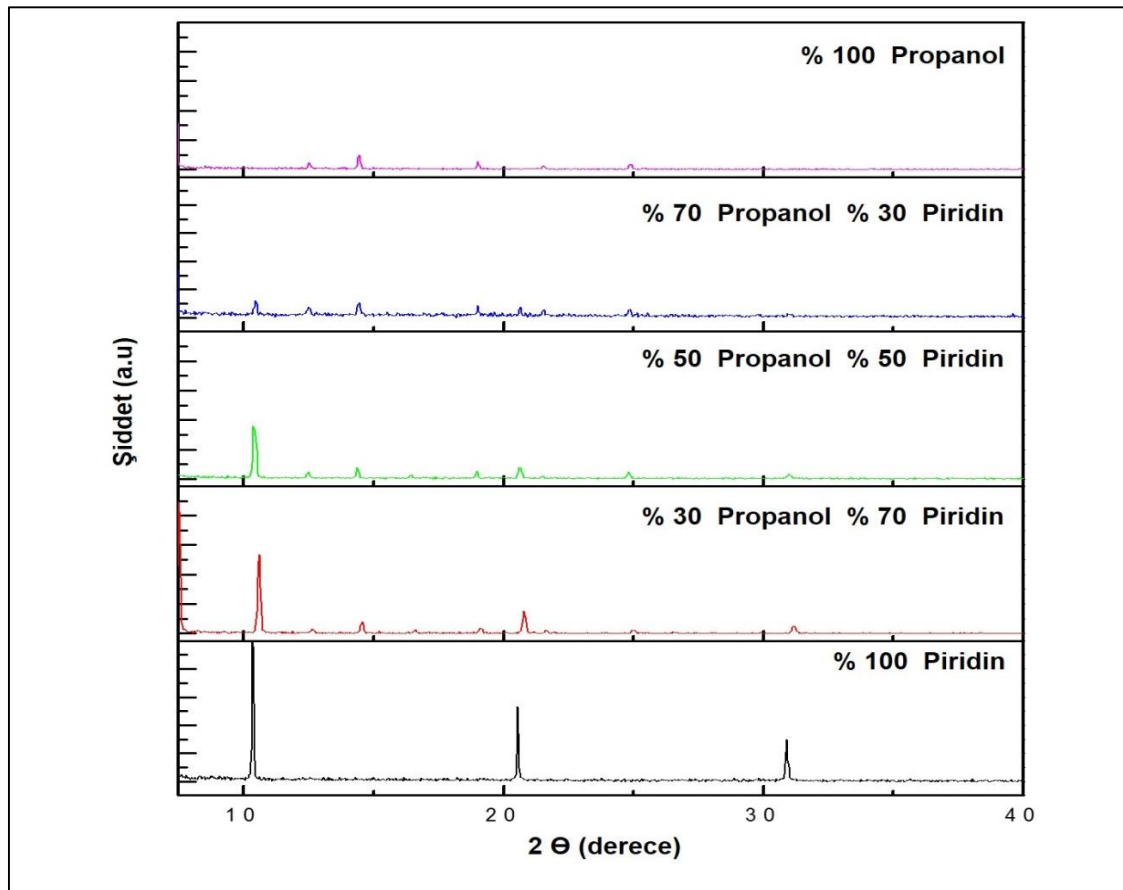
üzerine damlatılmış ve SEM görüntüleri alınmıştır. SEM görüntülerinden de görüleceği üzere optik mikroskopta elde edilen verilere benzer şekilde görüntüler ortaya çıkmaktadır (Resim 5.16). Rekil 4.17a'da Hacimce % 100 piridin içeren ortamda oluşan kare prizmalar içeren yapılar göze çarparken, Resim 5.17e'de hacimce %100 propanol içeren durumda düzenlenen iğne benzeri yapılar görülmektedir.



Resim 5.17. Val-Ala dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Piridin/2-Propanol çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) % 100 Piridin b) % 100 2-Propanol c) % 70/30 Piridin/2-Propanol d) % 50/50 Piridin/2-Propanol e) % 30/70 Piridin/2-Propanol

Piridin/propanol çözücü karışımları için yapılar incelendiğinde ise Resim 5.17 c'de gösterilen piridin hacim yüzdesinin oransal olarak daha yüksek olduğu durumda yapılar dikdörtgenler prizması şeklinde oldukça düzenli yapılar oluşturmaktadırlar. Ancak piridin ve propanol hacim yüzdelerinin eşit olduğu karışımda ise yapılar eliptik özellik gösteren yaprak benzeri düzenlenme ürünü oluşturmaktadır (Resim 5.17 c). Son durumda ise ortamdaki propanol hacim yüzdesinin oransal olarak daha yüksek olduğu durumda yapılar oldukça düzenli, çubuk benzeri şekilde düzenlenmektedir (Resim 5.17 d). Piridin/propanol çözücü sistemi için elde edilen SEM görüntülerinden sonra bu yapıların düzenlenme mekanizmalarını daha iyi

anlayabilmek adına piridin, propanol ve piridin/propanol karışımlarının belirli hacim yüzdelerine sahip durumları için farklı karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların ortamdaki diğer çözücü türlerinin miktarı ile değiştiği önceki bölümlerde SEM görüntüleri dahilinde verilmiştir. Bu kısımda Piridin/2-Propanol sisteminde ortamdaki propanol hacminin değişmesi ile oluşan yapısal değişikliğin daha iyi irdelenmesi amacı ile saf halde piridin ve propanol içeren ortamlarda dipeptitlerin düzenlenmesi yanında %70-30, 50/50 ve 30/70 hacim yüzdelerinde hazırlanan piridin/propanol karışımlarındaki kendiliğinden düzenlenme ürünlerinin XRD desenleri alınmıştır. (Şekil 5.6).



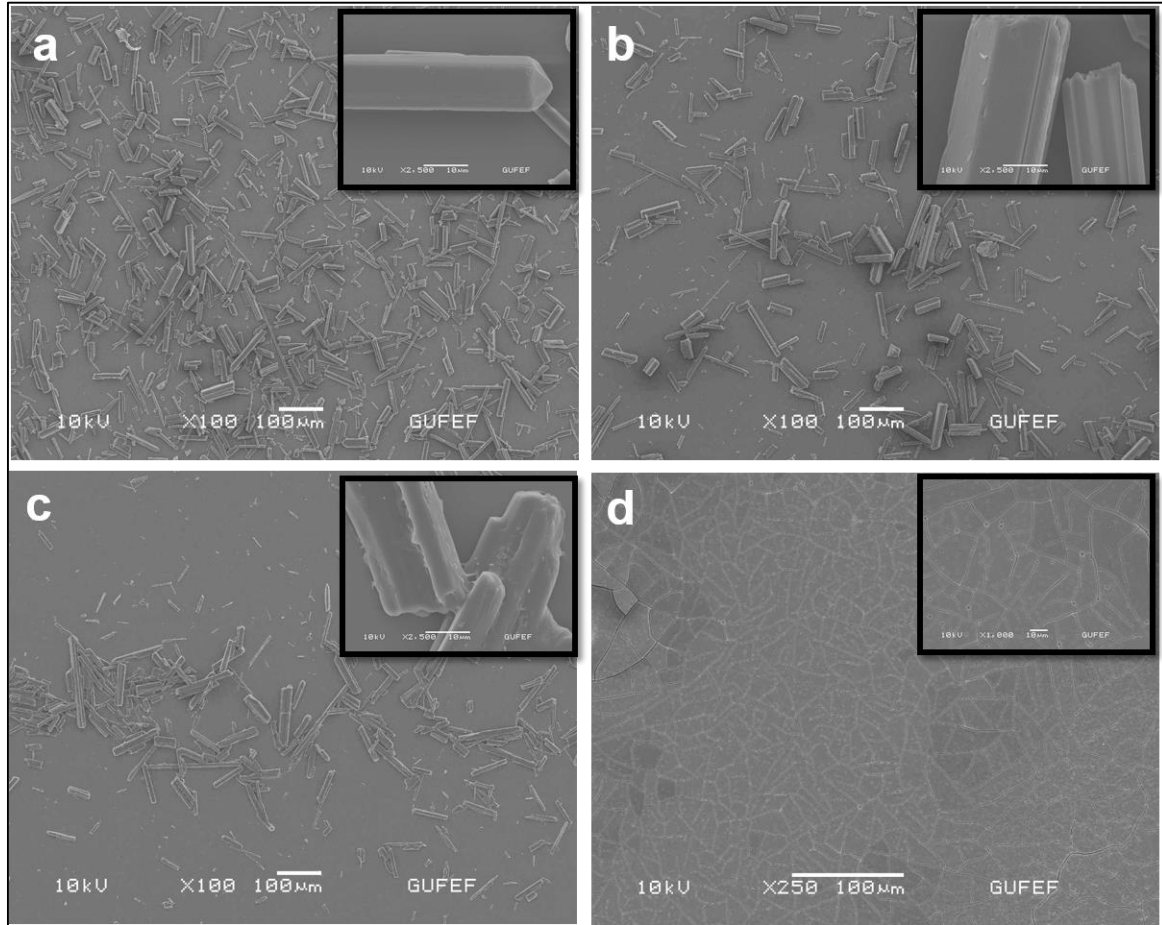
Şekil 5.6. Val-Ala dipeptitlerinin belirli hacim yüzdelerindeki Propanol/piridin çözücü sisteminde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların XRD desenleri

Şekil 5.6' da verilen XRD desenlerinde de görüldüğü üzere Val-Ala dipeptitleri sadece piridin içerisinde düzenlenmenin olduğu a'da üç ana pik görülmektedir. Bu

pikler sırası ile $2\theta = 10,6^\circ$; $20,8^\circ$; ve $31,1^\circ$ derecede ve sırasıyla (011), (022) ve (061) yüzlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu üç ana pikin şiddeti ortamdaki piridin hacim yüzdesinin azalması ile düşmektedir. % 100 propanol ortamına gelindiğinde ise beş farklı yeni pik karşımıza çıkmaktadır. Bu pikler 2θ ; 12,5, 14,2, 19,1, 21,5 ve 24,9 derece değerlerinde ve indeksleri ise sırasıyla (110), (020), (012), (031), ve (130) olarak belirlenmektedir. Bu pikler ortamdaki piridin yüzdesinin artması ve dolayısıyla propanol yüzdesinin de azalması ile şiddetlerini kaybetmekte ve piridin için verilen üç ana pikin şiddetinin artmasına bağlı olarak kaybolmaktadır. Kristal yapıdaki bu değişim büyüme yönünün bağlı yüzey enerji değişimi ile gerçekleştiği düşünülebilir. Çok iyi bilinmektedir ki kristal morfolojinin evrimi, temel olarak belirli koşullar altında minimum enerjili noktaya ulaşmak için toplam yüzey enerjisindeki azalma olgusu tarafından yönetilmektedir [123, 124]. Böylelikle, nihai kristal şekli esas alınarak, kristal yapıdaki yönelmenin yüzey enerjisine bağlı olduğu tanımlanabilir. Bu bağlamda, son kristal şekli kristal yapıdaki yüzlerin yüzey enerjileri esas alınarak Wulff yapısıyla belirlenebilir. Gibbs-Wulff teoremine göre, çözücüler öncelikle belirli yönler üzerine adsorbe olmakta kristal büyüme süresinde yüzey enerjisinin düzenini değiştirmektedir [124]. Bu nedenle, bağlı kristal yüzeylerde yüzey enerjisi seçimli adsorpsiyon sonucu azalır ve kristalin normal doğrultudaki büyümesi engellenir. Çünkü piridin ve 2-propanolün farklı çözücü özelliklerinin çözücü-dipeptit etkileşimi boyunca farklı yönelimleri dipeptitlerin kristal yapılarındaki değişmeye sebep olduğu düşünülmektedir. Böylelikle yüzey kararlılıkları, yüzey enerjileri ve dolayısıyla büyüme oranları değişmektedir. Ancak mekanizmasının tam olarak aydınlatılabilmesi ve kendiliğinden düzenlenme sürecinin kontrolü üzerine ayrı çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

Tez kapsamında incelenen Val-Ala dipeptitleri için dipeptit molekülünü oluşturan aminoasitlerin yer değiştirmesi ile düzenlenmenin nasıl değiştiğini anlayabilmek adına Ala-Val dipeptitlerinde farklı çözücü ortamlarındaki davranışları incelenmiştir. Bu amaçla Ala-Val dipeptitleri; Piridin, propanol, aseton, asetonitril, toluen, kloroform, etanol, metanol, hekzan, anilin, pirol gibi çözücü ortamlarında düzenlenmeye maruz bırakılmıştır. Resim 5.20' de piridin propanol, etanol ve metanol için ortamında düzenlenme sonrası elde edilen dipeptit yapılar görülmektedir. Ala-Val dipeptidi piridin ortamında Val-Ala'dan farklı şekilde düzenlenme ürünü oluşturmaktadır. Ala-Val dipeptidi bu ortam koşulunda

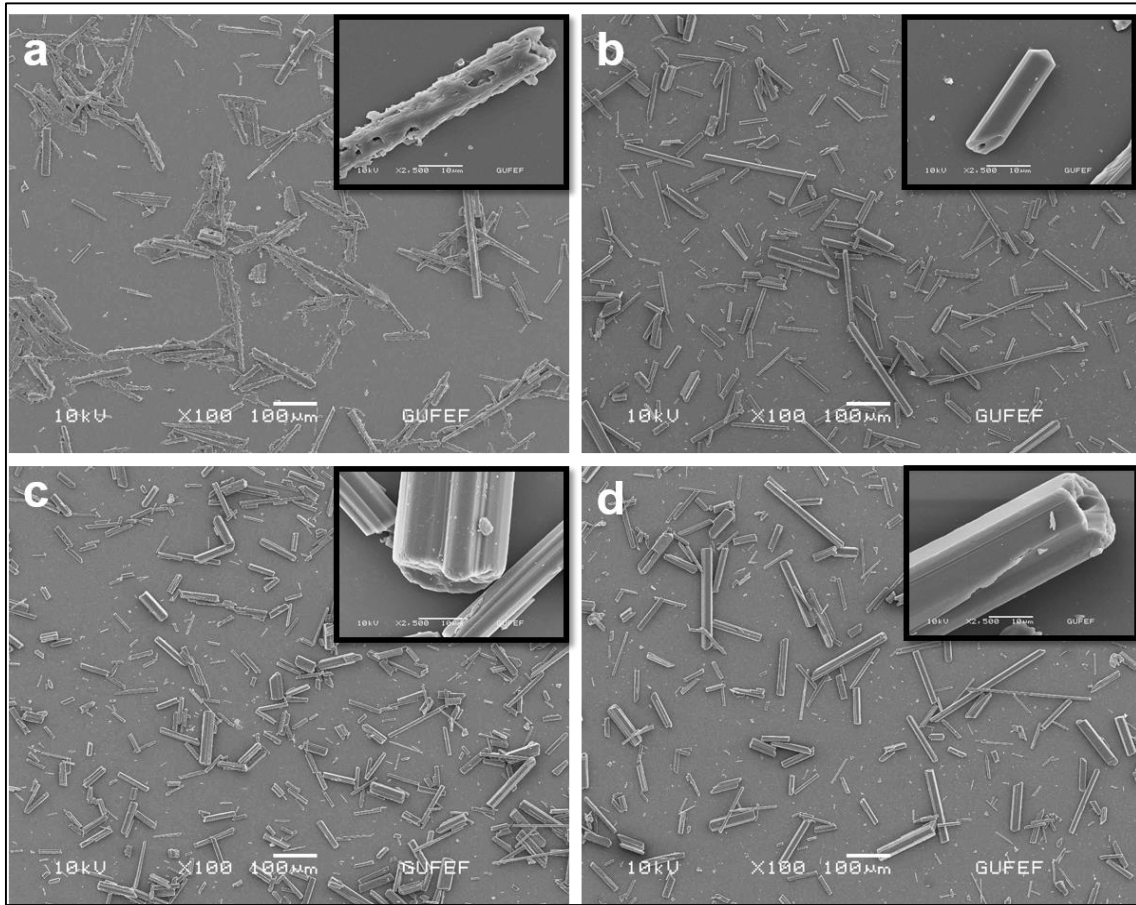
hegzagonal çubuk şeklinde düzenlenmektedir. Aksine aynı ortam koşullarında Val-Ala dipeptitinin kare prizma şeklinde düzenlenmekte olduğu Resim 5.12b' de görülmektedir. Yine propanol için incelediğimizde 2-propanol içerisindeki düzenlenme sonucu oluşan yapılar hegzagonal çubuklar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Aynı ortam koşullarında Val-Ala dipeptitinin oluşturduğu iğne şeklindeki yapıdan farklı olarak burada yapılar kalın çubuklar şeklindeki yığınlar halinde görülmektedir. Etanol ortamında ise yapı yıkıma uğramış ve içi boşalmış çubuklar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Burada dikkat çeken yapı ise metanol ortamında Ala-Val dipeptitinin düzenlenmesi sonrası oluşan kısmen gözenekli film yapısıdır.



Resim 5.18. Ala-Val dipeptitinin farklı çözücü koşullarında düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) piridin b) 2 propanol c) ethanol d) methanol

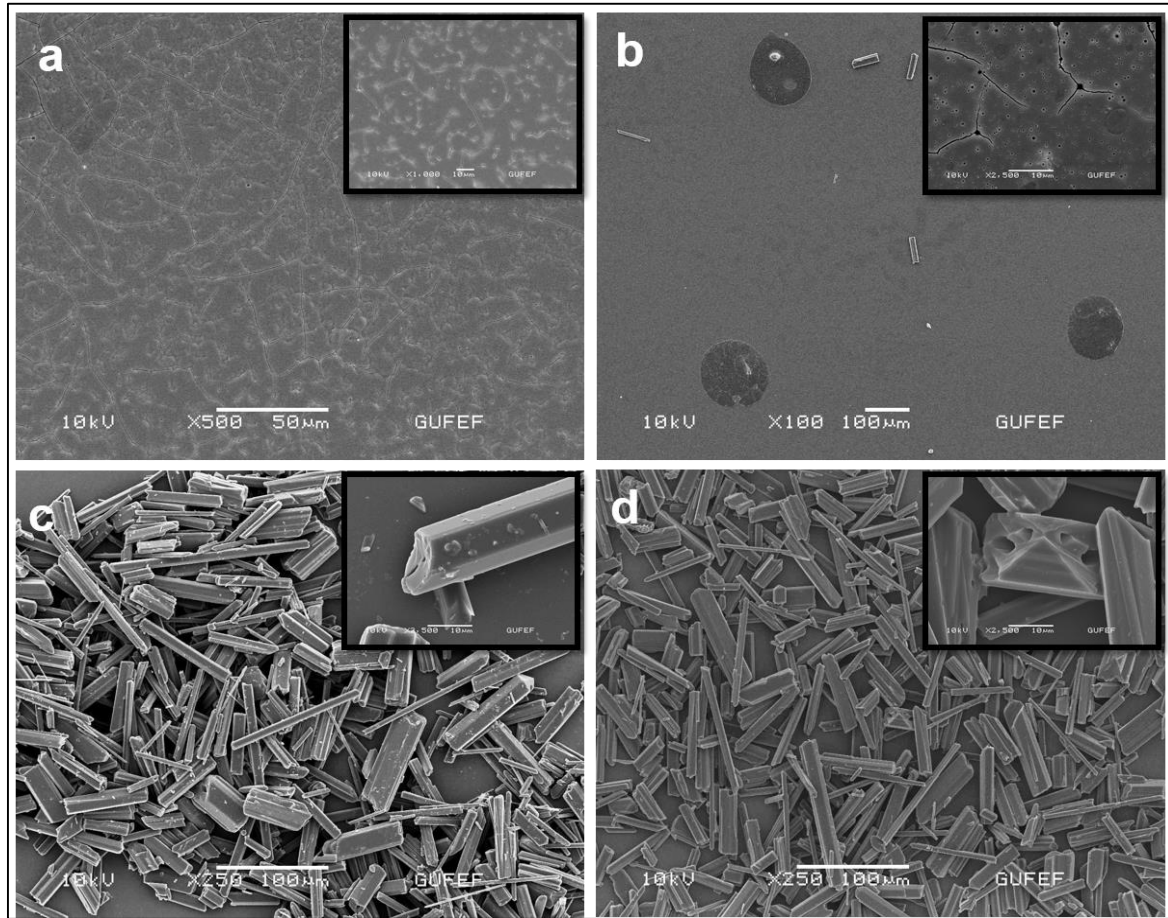
Resim 5.18'de aseton, asetonitril, toluen, kloroform ortamlarında Ala-Val dipeptitinin düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri verilmektedir.

Resim 5.18 a'da görüldüğü üzere aseton ortamında düzenlenme sonucu Ala-Val dipeptitleri üzeri parçalanmış ve dağılmış çubuklar şeklinde oluşmaktadır. Ancak asetonitril ortamında düzenlenme sonrasında yapının aseton ortamında oluşan yapılara göre daha düzenli bir şekilde oluştuğu görülmektedir. Toluen ortamında ise Ala-Val için düzenlenme ürünü bir araya gelmiş çubuklar şeklinde yığınlar halinde karşımıza çıkmaktadır. Ala-Val'den farklı olarak Val-Ala aynı toluen ortam koşullarında film benzeri bir düzenlenme ürünü gösterdiği Resim 5.12 f'de görülmektedir. Kloroform ortamında ise yapılar çubuk şeklinde yığınlar olarak düzenlenmektedir. Burada özellikle toluen için olan Ala-Val ve Val-Ala düzenlenme ürünü farkı bu iki yapı içerisindeki aminoasit sırasının değişmesinin aynı ortam koşullarında düzenlenme ürününü değiştirdiğini gösterebilir.



Resim 5.19. Ala-Val dipeptidinin farklı çözücü koşullarında düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) aseton b) asetonitril c) toluen d) kloroform

Resim 5.19'da Ala-Val için son olarak su, hekzan anilin ve pirol ortamlarında düzenlenme sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri verilmektedir. Burada su ortamında düzenlenme sonucunda dipeptit molekülleri film şeklinde yapılar oluşturmaktadır. Bu yapıların farklı çaplarda gözenekli oluşumu dikkat çekmektedir. Ayrıca yüzey gerilimi ve dielektrik sabiti oldukça düşük olan hekzan ortamında da yapılar film halinde oluşmaktadır. Resim 5.20 b' de görüleceği üzere n-Hekzan çözücü sisteminin hidrofobik karakter göstermesinden dolayı düzenlenmiş dipeptit yapılar silikon disk yüzeyinin belirli kısımlarında dairesel sınırlara çekilerek oluşmaktadır. Piridin ile benzer yapıya sahip olması nedeniyle çalışma kapsamında anilin ve pirol ortamında da Ala-Val dipeptitinin düzenlenmesi sonrası SEM görüntüleri alınmıştır. Anilin ve Pirol ortamında dipeptit yapılar çubuk benzeri yığınlar şeklinde oluşmaktadır. Bu yönleri ile piridin ortamındaki düzenlenme sonucu oluşan yapılara oldukça benzemektedirler.



Resim 5.20. Ala-Val dipeptitinin farklı çözücü koşullarında düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri a) su b) hekzan c) anilin d) pirol

Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin düzenlenmesini daha iyi irdelemek adına bu dipeptit yapılar arasındaki farklılıkları inceleme gerekmektedir. Burada en önemli noktalardan biri yapı içerisindeki aminoasit sırasının değişmesinin ne gibi etkilerinin olabileceği hususudur. Burada karşımıza çıkan dikkat çekici durum Val-Ala ve Ala-Val dipeptitleri içerisindeki L-Valin içerisindeki metil yan zincirinin pozisyonel farklılığıdır [125]. Buradaki durum L-Valin aminoasit grubunun uygun gauge-/trans yan zincir konformasyonunun Ala-Val dipeptidinde gauche+/gauche-konformasyonuna doğru kaymasından kaynaklandığı düşünülmektedir [120]. Ala-Val ve Val-Ala arasındaki yapısal farklılığın diğer bir sebebi ise burulma (torsion) açılarındaki farklılıktır. Burulma açılarındaki farklılığa bağlı olarak dipeptit moleküllerinin çözücü içerisindeki davranışları değişiklik gösterebilir. Val-Ala ve Ala-Val için deneysel burulma açıları Çizelge 5.3 'de verilmektedir.

Çizelge 5.3 Val-Ala ve Ala-Val dipeptitleri için torsion açıları [126]

	Val-Ala		Ala-Val
N1-C1-C5-N2 (ψ_1)	162,9°	N1-C1-C3-N2 (ψ_1)	151,01°
C6-N2-C5-C1 (ω_1)	176,0°	C1-C3-N2-C4 (ω_1)	175,98°
C5-N2-C6-C8 (ϕ_2)	-150,6°	C3-N2-C4-C8 (ϕ_2)	-130,56°
N2-C6-C8-O2 (ψ_T)	-28,2°	N2-C4-C8-O2 (ψ_T)	-45,24°
N1-C1-C2-C3 ($\chi_1^{1,1}$)	53,6°		
N1-C1-C2-C4 ($\chi_1^{1,2}$)	-71,5°		
		N2-C4-C5-C6 ($\chi_2^{1,1}$)	-65,79°
		N2-C4-C5-C7 ($\chi_2^{1,2}$)	171,72°

Çizelgede görüldüğü üzere Val-Ala ve Ala-Val için verilen torsiyon açılarında farklılıklar göze çarpmaktadır. Ancak Çizelgede peptit bağı için verilen (ω_1) açı değeri hem Val-Ala hem de Ala-Val için yakın değerlerde ve sırasıyla 176,0° ve 175,98° olarak verilmiştir. Val-Ala ve Ala-Val dipeptitleri için peptit bağına ait torsiyon açısı benzerlik göstermesine rağmen Ψ , ϕ ve χ gibi torsiyon açıları önemli farklılıklar göstermektedir. İncelendiğinde Ψ Torsiyon açıları Val-Ala ve Ala-Val dipeptitleri için sırasıyla 162,9° ve 151,01° olarak literatürde verilmektedir. Benzer şekilde ϕ_2 açıları Val-Ala ve Ala-Val için sırasıyla -150,6° ve -130,56° şeklindedir. Yine incelendiğinde ψ , T , ($\chi_1^{1,1}$) ve ($\chi_1^{1,2}$) değerleri Val-Ala için -28,2°, 53,6° ve -

71,5° olarak verilmektedir. Ala-Val için aynı açılar sırasıyla -45,24°, -65,79° ($\chi_2^{1,1}$) ve 171,72° ($\chi_2^{1,2}$). Bu veriler ışığında Ala-Val dipeptitlerinin çözücüler ile etkileşiminin Val-Ala ile çözücü moleküllerinin etkileşiminin farklı olabileceği sonucu çıkarılabilir. Bunun sonucunda da farklı çözücü ortamlarında Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin farklı şekilde düzenlenme ürünü oluşturduğu sonucu çıkarılabilir [126].

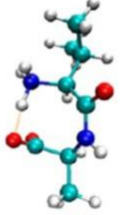
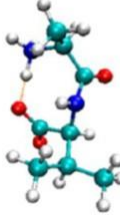
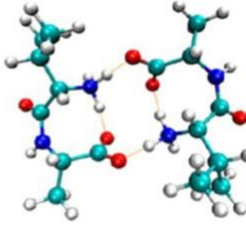
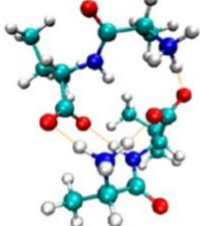
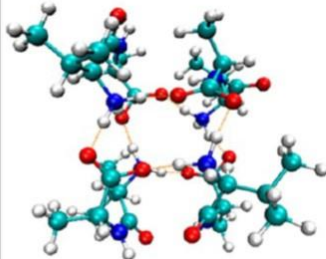
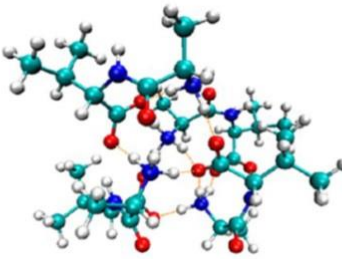
Tez kapsamında Val-Ala ve Ala –Val dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine yapılan diğer bir çalışma ise bu dipeptitlerin farklı çözücü ortamlarındaki çözünürlüklerinin belirlenmesidir. Bu amaçla; piridin, 2-propanol, etanol, metanol, aseton, kloroform, toluen, asetonitril ve n-hekzan gibi çözücülerde Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin çözünmesi ile elde edilen doygun çözeltilerden katı ve çözelti kısımları ayrılmış ve fazla çözücünün buharlaşması sonrası elde edilen dipeptit yığınlarının sabit tartıma getirilmiş viallerde ağırlıkları 0,1 mg hassasiyetle ölçülmüş ve Çizelge 4,6'da verilen değerler elde edilmiştir. Çizelgede görüldüğü üzere Val-Ala için piridin, metanol, kloroform ve toluen diğer çözücülere göre daha iyi çözme özelliği göstermektedir. Metanol ve kloroform Ala-Val dipeptidi için nisbeten iyi çözücü özelliği göstermektedir. Burada en ilginç durum piridin ortamında Val-Ala dipeptitlerini, Ala-Val dipeptidine göre 4 kat daha iyi çözünmesidir. Tam tersine 2 propanol ortamında Ala-Val dipeptidi Val-Ala dipeptidine göre 3 kat daha fazla çözünmektedir. Alkol sınıfındaki çözücüler içerisinde metanol Ala-Val ve Val-Ala dipeptitleri için en iyi çözünürlük değerini vermektedir. Ancak bu verilen Val-Ala ve Ala–Val dipeptidi için anlatıldığı üzere gravimetrik bir analiz olduğundan daha ayrıntılı bir şekilde incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Metanol oldukça polar bir alkol olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca metanolün yüzey gerilimi etanole göre daha düşüktür. Ayrıca alkil grupları ve benzil kalıntıları arasındaki etkileşimide oldukça güçlüdür. Çözücü içerisinde bir boşluk oluşturmak için enerji gereksinimi hidrofobik türlerin suya göre daha kolay girmesini sağlamaktadır [117, 127].

Çizelge 5.4. Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarındaki çözünürlükleri

Çözücü	Çözünürlük (g/L)	
	Val-Ala	Ala-Val
Piridin	1,50 ± 0,51	0,40 ± 0,22
2-Propanol	0,25 ± 0,11	0,74 ± 0,22
Etanol	0,46 ± 0,14	0,80 ± 0,24
Metanol	2,60 ± 0,26	2,40 ± 0,34
Aseton	0,32 ± 0,12	0,35 ± 0,14
Asetonitril	0,31 ± 0,14	0,38 ± 0,17
Kloroform	1,10 ± 0,22	1,45 ± 0,28
Toluen	1,30 ± 0,23	0,32 ± 0,14
n-Hekzan	0,30 ± 0,19	0,32 ± 0,16

Bu nedenle solvofobik etkiler alkoller için daha az öneme sahiptir. Ancak burada yadsınamaz durumlardan biride alifatik alkollerin olduğu ortamlarda düzenlenme sonrasında elde edilen yapılar anizotropik özellikte ipliksi ya da çubuk benzeri yapılardır [117].

Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin farklı çözücü ortamlarında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu oluşan yapıların farklılığında teorik bir yaklaşım da kullanılmıştır. Burada Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin farklı sayıda molekül içeren durumları için H bağı yapabilme kabiliyetleri teorik olarak moleküler dinamik çalışmaları CHARMANN 27 ile yapılmıştır. Çalışmada 2 ve 4 mer içeren molekül modelleri incelenmiştir. Peptit moleküllerinin sayısı arttıkça yapı üzerindeki durumun incelenmesi zorlaşacağından en fazla 4 mer içeren modele kadar çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen modeller Şekil 5.7’de gösterilmiştir.

	Val-Ala		Ala-Val	
Tek-mer		Molekül içi H bağı: 1 Moleküller arası H bağı: 0		Molekül içi H bağı: 1 Moleküller arası H bağı: 0
2-mer		Molekül içi H bağı: 2 Moleküller arası H bağı: 2		Molekül içi H bağı: 1 Moleküller arası H bağı: 3
4-mer		Molekül içi H bağı: 2 Moleküller arası H bağı: 8		Molekül içi H bağı: 2 Moleküller arası H bağı: 9

Şekil 5.7. Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin H bağı dağılımları ve simetrileri [121]

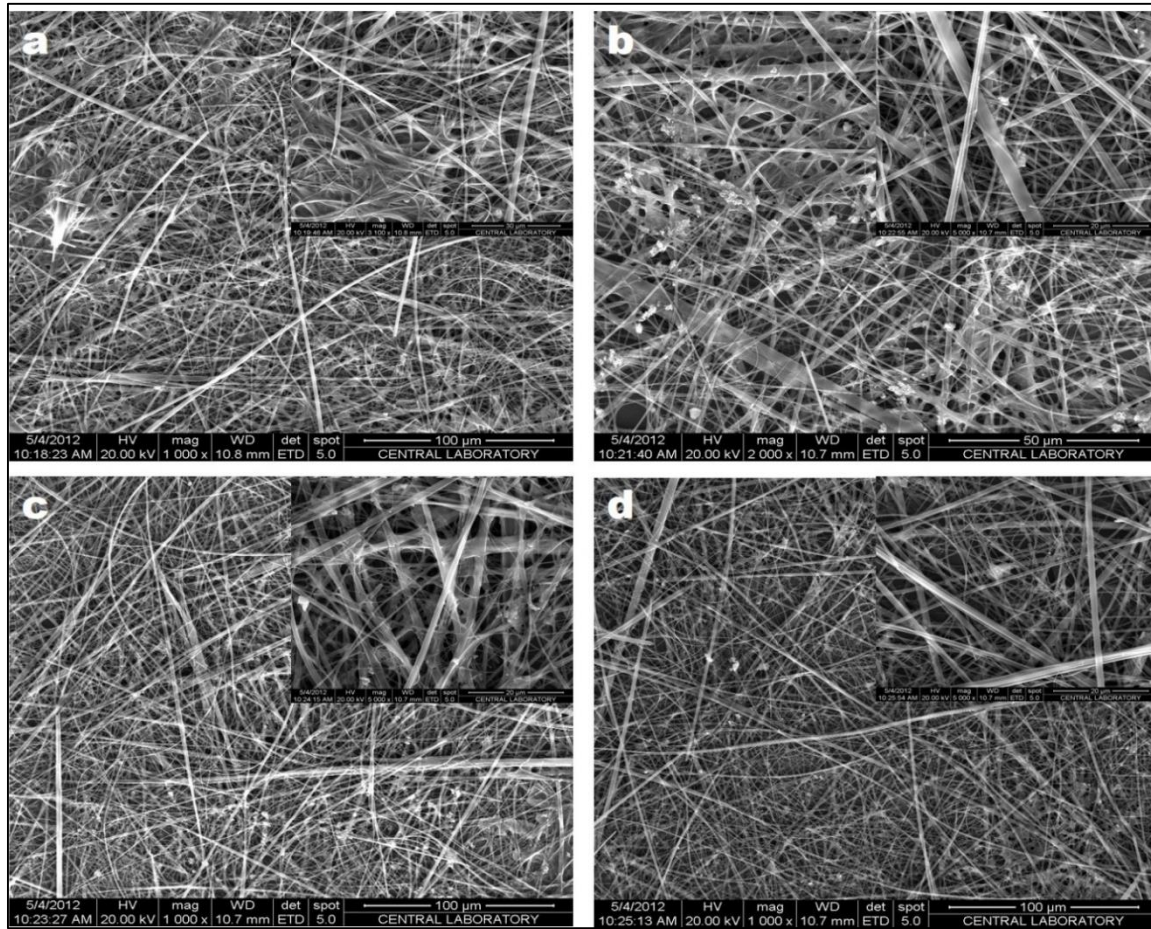
Şekil 5.7’de görüldüğü üzere Val-Ala ve Ala-Val dipeptitlerinin farklı sayıda molekül içeren durumlarına göre molekül içi ve moleküller arası H bağı dağılımlarında farklılık görülmektedir. 2 mer içeren durum için Val-Ala dipeptidi için molekül içi 2 tane moleküller arasında 2 tane olmak üzere toplam 4 H-bağı durumu söz konusu iken Ala-Val dipeptidi için 2 mer içeren durumda molekül içi 1 tane moleküller arasında 3 tane H bağ simetrisi söz konusu olmaktadır. Bu farklılığın Val-Ala dipeptidi ile Ala-Val dipeptidi arasındaki yapısal farklılığın nedenlerinden biri olabilir.

5.3. Dipeptitlerin Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Biyolojik Molekül Etkisi

5.3.1 Difenilalanin (Phe-Phe) dipeptit molekülünün düzenlenmesi üzerine heparin ve insülin’in etkisi

Dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine çeşitli biyolojik moleküllerin (hormon, enzim vb.) etkisinin incelenmesi amiloid plakları kaynaklı olabileceği düşünülen Alzheimer, Tip II diyabet gibi rahatsızlıkların anlaşılmasında

kullanılabileceği düşünülebilir. Biessels ve arkadaşlarının rapor ettikleri çalışmada da bahsedildiği üzere insülinin Alzheimer gibi rahatsızlıklarda etkisinin olduğu düşünülen β amiloid plak yapıların metabolizmasını düzenlediğinden bahsedilmektedir [128]. McLaurin ve arkadaşları rapor ettikleri çalışmada glikozaminoglikanların amiloid plaklarının oluşumda etkili olabileceğini göstermişlerdir [129]. Heparin ise glikozaminoglikan olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu açıdan bakıldığında insülin hormonunun ve heparin proteoglikanının dipeptit düzenlenmesi üzerine etkilerinin incelenmesi merak uyandırmaktadır. Bu bakımdan tez kapsamında incelenen Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitlerinin kendliğinden düzenlenmeleri üzerine heparin ve insülin etkisi incelenmiştir. Çalışma kapsamında kullanılan heparin çözeltisi derişimi 10 mg/mL insülin derişimi ise 100 unit/mL olarak kullanılmıştır. Heparin ve insülin'in Phe-Phe dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisi artan hacimlerde heparin veya insülinin peptit çözelti ortamına ilavesi ile incelenmiştir. Heparin molekülleri varlığında Phe-Phe dipeptitleri ile elde edilen yapıların SEM görüntüleri Resim 5.21.'da verilmiştir.

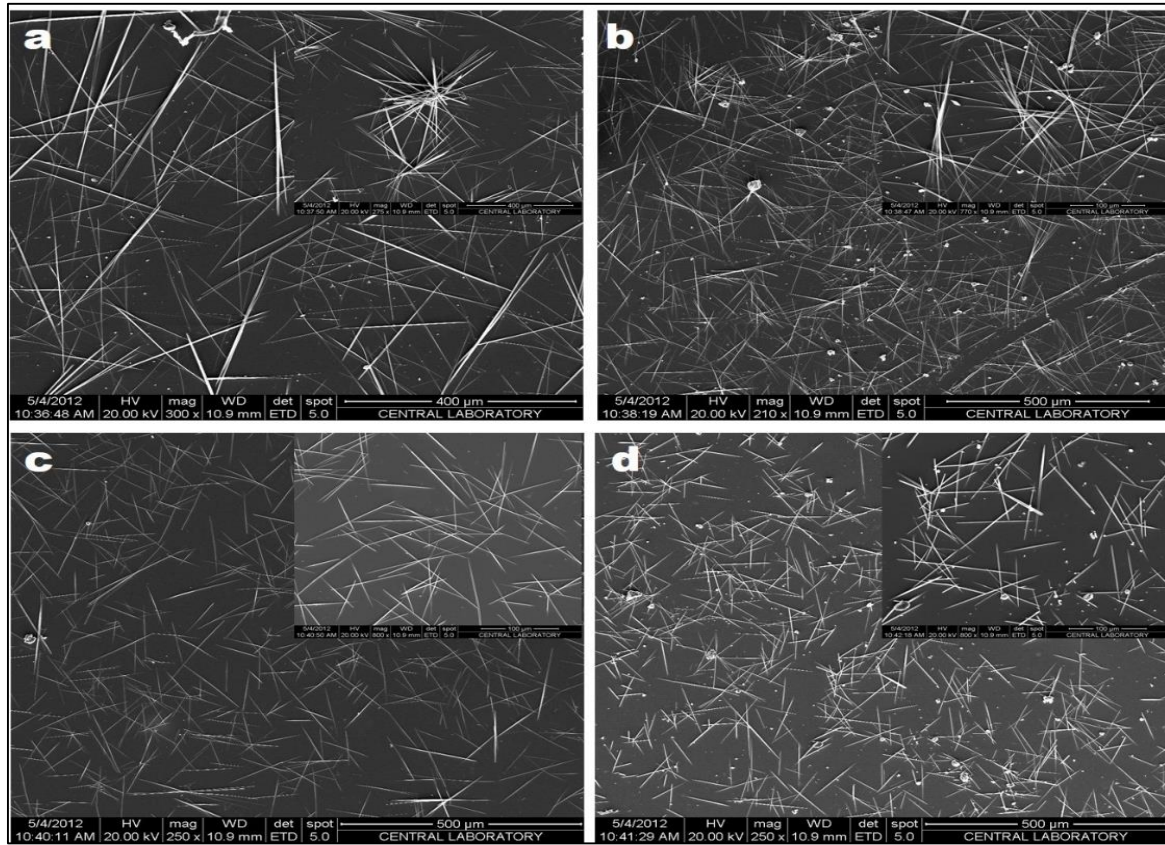


Resim 5.21. Phe-Phe dipeptitlerinin heparin varlığında düzenlenmelerinin SEM görüntüleri a) 20 μ L, b) 40 μ L, c) 80 μ L, d) 100 μ L

SEM görüntülerinden anlaşılaçağı üzere, 20 μ L heparin HFIP içerisinde çözülmüş dipeptit ortamına ilave edildiğinde Phe-Phe dipeptitlerinin düzenlenme formasyonu tüp benzeri yapılar şeklinde düzenlenmekle birlikte dolaşmış ağ benzeri yapılar şeklinde düzenlenme ağırlıklı olarak görülmektedir. Yapılar daha yüksek büyütmelerde incelendiğinde dolaşmış ağ benzeri yapı film benzeri bir düzenlenmeye dönüştüğü görülmektedir. 40, 80 ve 100 μ L heparin ilavelerinde ise Heparin/Phe-Phe oranının artmasıyla yapı dolaşmış ağ benzeri düzenlenme ağırlıklı bir hal almaktadır. Bu durumun ortaya çıkmasında glikozaminoglikan olan heparinin en yüksek negatif yük yoğunluğuna sahip biyolojik moleküllerden biri olması etkili olmuş olabilir. Genel olarak Phe-Phe dipeptitlerinde düzenlenme iyonik etkileşimler ile değil hidrofobik etkileşimlere ilaveten aromatik halkaların istiflenmesi ile yürüdüğü düşünülmektedir. Düzenlenme sırasında negatif yük yoğunluğu; heparin molekülleri ile peptit moleküllerinin birbirleri ile olan etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan tüp şeklindeki yapıların bir araya gelmesine 3-boyutlu ağ yapının oluşumuna

neden olmuş olabilir. Düşük derişimlerde heparin ilavesinde ağ yapıyla birlikte oluşan film yapısı düzenlenmenin başlangıç aşamasında negatif yüklü heparin molekülleri ve pozitif yüklü dipeptit moleküllerinin elektrostatik etkileşimleri sonucunda oluşan iki boyutlu yapının katlanmasının engellenmesi sonucunda oluşturduğu düşünülebilir.

Phe-Phe dipeptitleri üzerine insülin etkisi heparin molekülü kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalara benzer şekilde 0-100 µL aralığında değişen hormon hacminin Phe-Phe düzenlenme ortamına ilave edilmesi ile incelenmiştir. Temel olarak insülin 51 aminoasitten oluşan bir proteindir. Protein yapısı dolayısı ile β-amiloid peptit yapılar ile yakın ilişki içindedirler. Çözünmeyen β-amiloid plakların oluşumu ve beyinde birikimi alzheimer hastalığına neden olmaktadır. Çözünebilen β-amiloid peptit türleri genel olarak 42 aminoasit içeren oligopeptitlerdir ve bunlar synaptoksik etkiye sahiptirler. İnsülin vücut içinde β-amiloid peptit yapılar ile etkileşime girerek β-amiloid modülasyonunu sağlamaktadır. Ancak şunu da belirtmekte fayda vardır ki, yüksek derişimde insülin molekülleri bir araya gelerek fiber şeklinde birikime neden olur buda amiloidosisi tetiklemektedir. Bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda ise β-amiloid peptitlerin beyinde insülinin yarışmalı inhibisyonuna neden oldukları anlaşılmıştır [130, 131] Ancak moleküler mekanizma hakkında henüz tam bir açıklık yoktur. Tez kapsamımızda kullanılan peptitlerde amiloid yapısında bulunan çekirdek peptit yapılarıdır. Bu nedenle Phe-Phe dipeptidinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine biyolojik moleküllerin etkisinin incelenmesi amacı ile insülin molekülünde kullanılmıştır. İnsülin varlığında Phe-Phe dipeptitleri ile elde edilen yapıların SEM görüntüleri Resim 5.22' de verilmiştir.

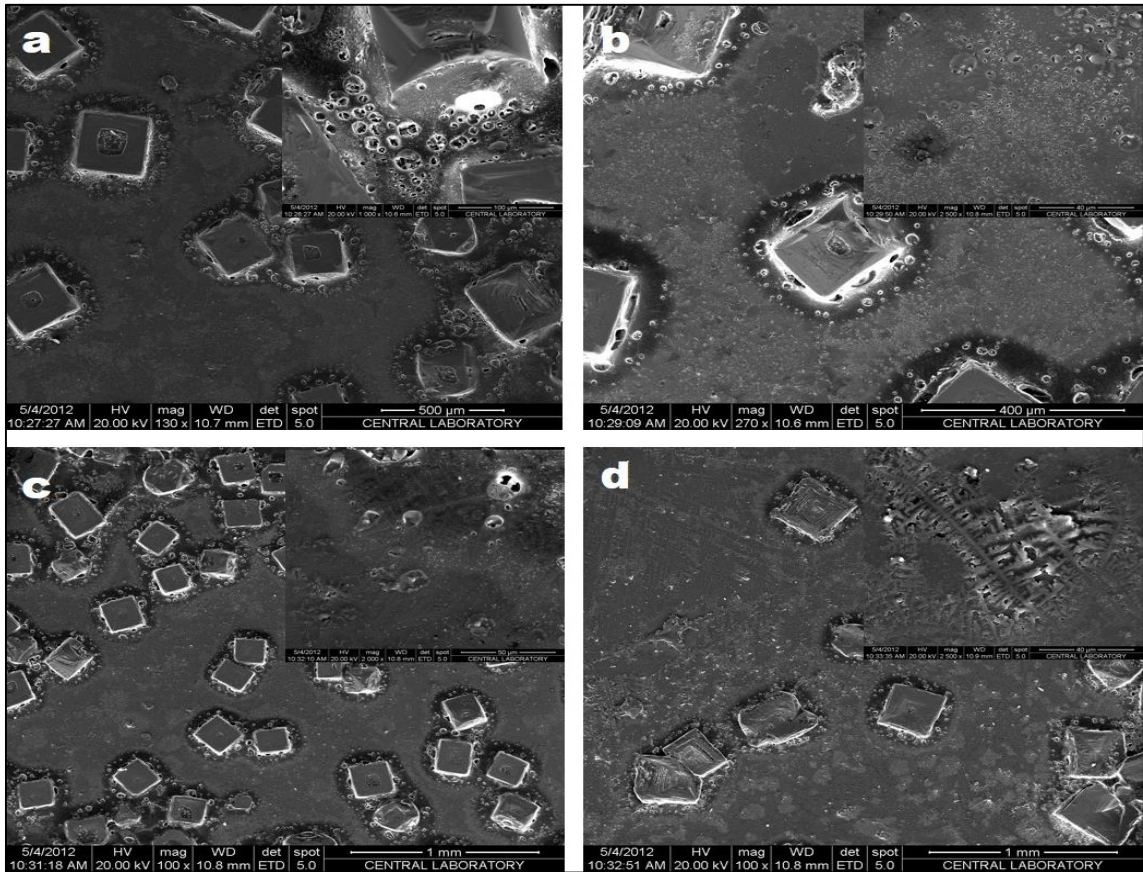


Resim 5.22. Phe-Phe dipeptitlerinin insülin varlığında düzenlenmelerinin SEM görüntüleri a) 20 µL, b) 40 µL, c) 80 µL, d) 100 µL

SEM görüntülerinden anlaşılacağı üzere Phe-Phe dipeptit ortamına farklı hacimlerde insülin eklenmesi ile elde edilen yapıların insülin derişiminden bağımsız şekilde düzenlendikleri görülmektedir. Ancak heparin molekülünün dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisi ile karşılaştırıldığında yapıların tüp şeklinden ziyade iğne şeklinde düzenlendiği açıkça görülmektedir. Bu durum insülin ile Phe-Phe arasında kuvvetli olmasa bile moleküler etkileşimler söz konusu olduğunu göstermektedir. İğnemsî yapıların oluşumunda, düzenlenmenin ilk aşamasında oluşan tubular yapılarda insülin varlığında moleküller arası etkileşimlerin baskın hale geldiği düşünülebilir. Ancak literatürde rapor edilen fibrilasyonun önlenmesi Phe-Phe dipeptitleri için geçerli değildir. Amiloid peptitlerin çekirdek motifi olan Phe-Phe yanında yapıda bulunan diğer amino asit gruplarında insülin ile etkileşimlerinin irdelenmesi önem arz etmekte ve Alzheimer, Tip II diyabet gibi fibrilasyon temelli rahatsızlıkların tedavisi için farklı yaklaşımlara öncülük edebileceği düşünülebilir.

5.3.2. Valine-Alanin (Val-Ala) dipeptit moleküllerinin düzenlenmesi üzerine heparin ve insülinin etkisi

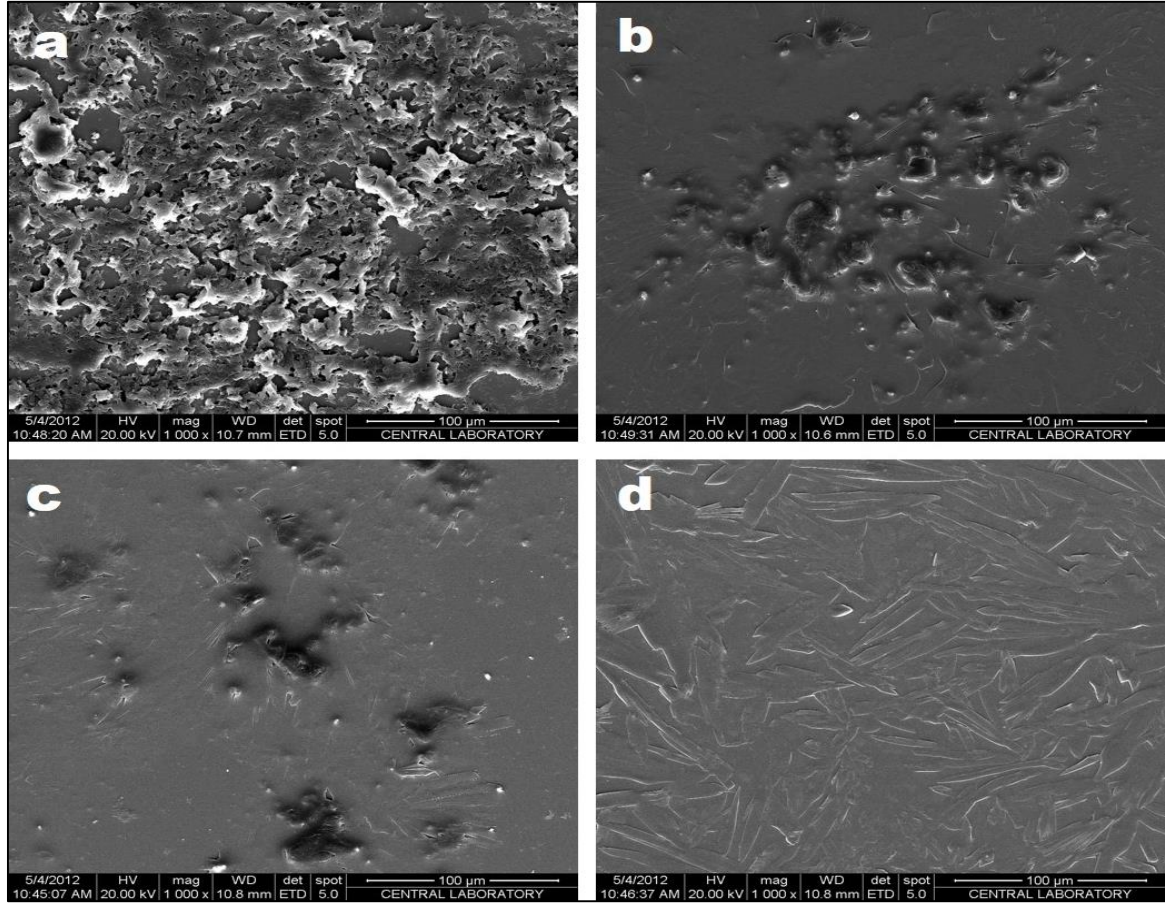
Tez kapsamında kullanılan diğer bir dipeptit olan Val-Ala dipeptidinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine bazı biyolojik moleküllerin etkileride incelenmiştir. İnsülin ve heparin moleküllerinin Phe-Phe dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisi incelendiği çalışmaları takiben, yapısında Phe-Phe den farklı olarak aromatik halka bulundurmeyen Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenme mekanizmaları üzerine insülin ve heparin moleküllerinin etkileri araştırılmıştır. Val-Ala dipeptitleri üzerine bahsi geçen biyo-moleküllerin etkisi çalışması Phe-Phe dipeptitleri ile yapılan çalışma ile benzer bir yöntem kullanılmış ve düzenlenme ortamına artan hacimlerde heparin ve insülin molekülü eklenmiştir. Heparin'in ilavesi ile elde edilen Val-Ala yapıları Resim 5.23.'da görülmektedir.



Resim 5.23. Val-Ala dipeptitlerinin heparin varlığında düzenlenmelerinin SEM görüntüleri a)20 µL, b) 40 µL, c) 80 µL, d) 100 µL

Val-Ala dipeptitleri üzerine heparin molekülünün eklenmesi ile bariz bir şekilde yapılar değişmektedir. Burada film yapısı ile birleşik olarak kare prizmalar benzeri yapılar oluşturmuşlardır. Açıkça gözlenmektedir ki, heparin Val-Ala'nın 3-boyutlu düzenlenmesini engellemiş ve yapının iki boyutlu kare prizmalar şeklinde düzenlenmesine sebep olmuştur. Önceki kısımlarda bahsedildiği üzere Val-Ala dipeptidinin kendiliğinden düzenlenmesinde iki ana yürütücü kuvvet düşünülmektedir. Bunlar molekül içi hidrofobik etkileşimler ve H-bağ oluşumudur. Heparin varlığında molekülün yüklü bölgeleri ($-NH_2$ ve $-COO^-$) molekül içi etkileşimler yerine heparin molekülleri ile etkileşmiş ve sonuç olarak da 3-boyutlu katlanma inhibe edilmiş olabilir. Bu noktada oluşan iki boyutlu büyüme merkezleri kendi aralarında üst üste binme sonucu kare benzeri yapılar oluşturmuş olabilir.

Kullanılan diğer bir molekül olan insülin ile yapılan çalışmalarda ise; insülinin Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmesi üzerine etkisi sonucunda şaşırtıcı ve son derece ilginç yapılar elde edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde insülin derişiminin artması ile elde edilen SEM görüntüleri Resim 5.24.'de verilmiştir. İnsülün derişiminin artması ile Val-Ala moleküllerinin düzenlenmesi sonucunda oluşan fibrilasyon engellenmiş ve yapı üzerinde film benzeri tabakalar oluşmuştur. Burada elde edilen önemli sonuçlardan biri insülin ile Val-Ala dipeptit molekülleri arasındaki etkileşim, Phe-Phe ile insülin arasındaki etkileşimden daha kuvvetlidir. İnsülin moleküllerinin Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisiyle yapının 3-boyutlu katlanma mekanizması değişmekte ve dipeptit fibrilasyonu engellenmektedir.



Resim 5.24. Val-Ala dipeptitlerinin insülin varlığında düzenlenmelerinin SEM görüntüleri a)20 µL, b) 40 µL, c) 80 µL, d) 100 µL

Sonuç olarak heparin ve insülin moleküllerinin etkisiyle dipeptit yapılar değişmekte ve kendiliğinden düzenlenme mekanizmaları manüpile olabilmektedir. Bu çözünmeyen amiloid plaklarının çözünür hale getirilmesi gibi hali hazırda ilerleme gösterememiş fikirlerin uygulanabilir olabileceğini göstermesi açısından umut verici olabilir.

5.4. Dipeptitlerin Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Metalik Nanoparçacık Etkisi

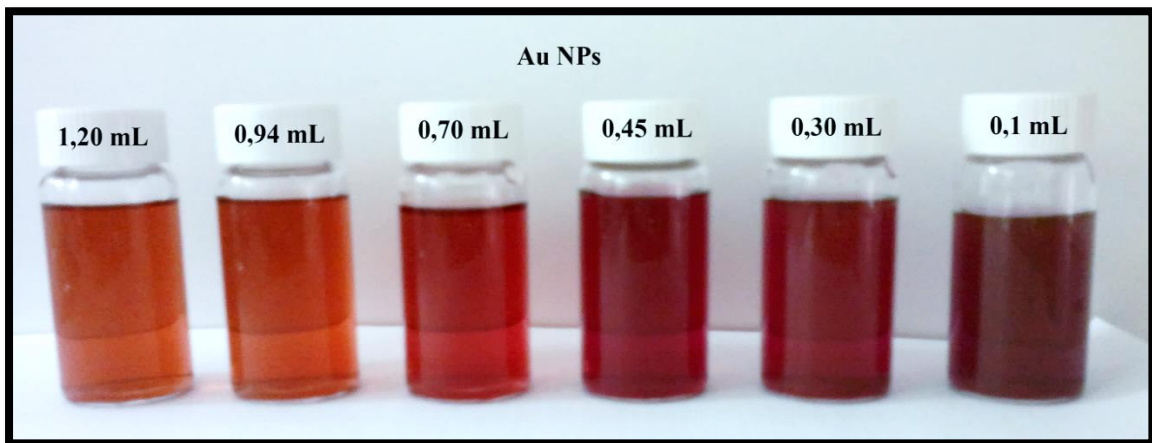
Tez kapsamında incelenen diğer bir kısım ise kullanılan dipeptit yapıların üzerine nano parçacıkların etkisidir. Bu kısımda incelenen parametreler nano parçacık etkisi göz önüne alındığında üç kısımda farkedilebilir. Bunlar nano parçacığın büyüklüğünün etkisi, nano parçacığın şeklinin etkisi ve nano parçacığın yüzey kimyasının etkisidir. Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmeleri

üzerine ve dolayısıyla düzenlenme mekanizmaları üzerine etkisi verilen kısımlar dâhilinde incelenmiştir.

Öncelikle deneysel kısım içerisinde verilen yöntemler farklı büyüklüklerde ve şekillerde Au nano yapılar sentezlenmiştir. Sentezlenme işlemi sonrasında öncelikle UV spektrometresi kullanılarak ön karakterizasyon işlemine tabi tutulan parçacıkların daha sonra daha ayrıntılı incelenmek amacıyla TEM görüntüleri alınmıştır.

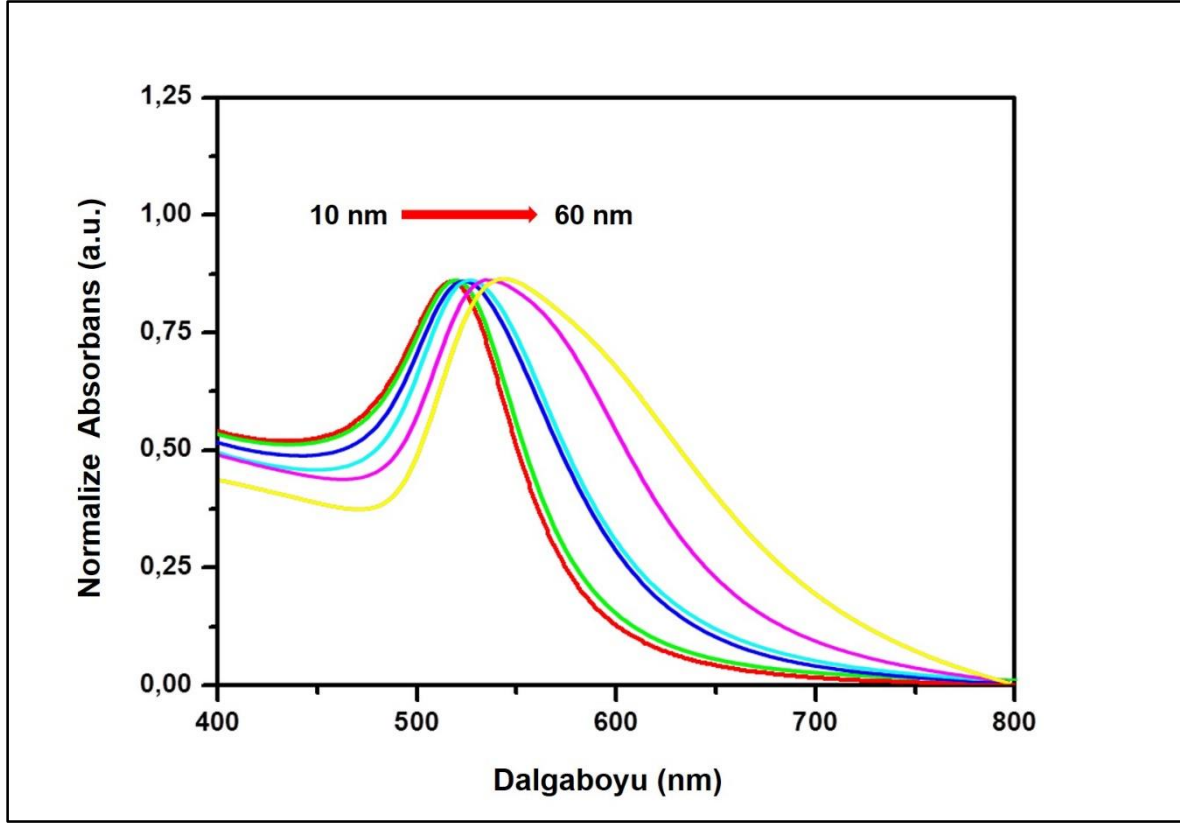
5.4.1. Au nano küre, çubuk ve kafes yapıların sentezi, karakterizasyonu, modifikasyonu

Çalışmanın ilk kısmında farklı büyüklükte, şekilde ve yüzey özelliklerinde Au nanoparçacıkların karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Çekirdek oluşturma yöntemi ile öncelikle 5 nm civarı büyüklüğe sahip Au nanoparçacıklar sentezlenmiştir. Daha büyük boyutlardaki Au nanoparçacıklar ise literatürde sıklıkla kullanılan Sodyum sitrat (TSC) koruma yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Bu iki farklı yöntem kullanılarak boyutları yaklaşık 5 ila 60 nm aralığında değişen 6 farklı büyüklükte Au nanoparçacıklar hazırlanmış ve kullanılan dipeptitlerin üzerine etkileri incelenmiştir (Resim.4.25).



Resim 5.25. Eklenen Sodyum Sitrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) hacmine göre oluşan nanoparçacık çözeltilerinin görüntüsü

Resim 5.25' de sentezlenen nanoparçacık çözeltilerinin görüntüsü verilmektedir. Burada eklenen TSC miktarına bağlı olarak çıplak gözle bakıldığında parçacık çözeltilerinin renklerinde eklenen TSC miktarına bağlı olarak koyulaşma görülmektedir. Bu durum sitrat miktarı ile ortamda oluşan parçacıkların bazı özelliklerinin değiştiği hakkında ön fikir verebilir. Au nanoparçacıkların kendilerini oluşturan elementlerin geniş yapıdaki metalik hallerinin aksine elektromanyetik spektrumun UV-GB bölgesinde kuvvetli absorpsiyon ve yansıma özellikleri göstermektedir. Parçacıkların boyutsal büyüklüğü kullanılan ışığın dalga boyundan çok daha küçük olduğunda, parçacıkdaki elektronlar bu dalga boyundaki ışının etkisiyle hareket ederler ve sonuç olarak elektrona göre oldukça büyük bir osilasyon dipolu oluştururlar. Oluşan bu osilasyon dipolleri daha sonra yüzey plazmonun oluşmasına sebep olmaktadır. Geniş boyutta metalik yüzeylerin aksine nanoparçacıklar elektromanyetik dalgaya maruz kaldığında, kendine uygun dalga boyundaki ışını emerek çok sayıda uyarılmış yüzey plazmon oluştururlar. Çok sayıda oluşan uyarılmış yüzey plazmonlar rezonansa girdiklerinde fotoemisyon veriminde kuvvetli güçlendirmeye neden olurlar. Metalik nanoparçacıkdaki bu yüzey plazmonlarının önemli bir miktarı sahip oldukları uyarılma enerjilerini bir fotoelektrona transfer ederler. Uyarılmış plazmonlardaki bu azalma hot elektronların oluşumuna neden olur. Bu elektronlar sahip oldukları enerjilerine bağlı olarak metalik nanoparçacıktan ortamda bulunan moleküllere ya da yüzeylere transfer olabilirler. Bu bilgiler ışığında, üretilen nanoparçacıklar öncelikle UV/Vis spektrofotometresi ile karakterize edilmiştir. 5 nm – 60 nm büyüklüklerinde sentezlenen Au nanoparçacıklar için elde edilen UV/Vis spektrumları Şekil 5.7.'de verilmiştir. Şekillerden görüldüğü üzere hazırlanan nanoparçacıkların büyüklüğüne bağlı olarak nanoparçacığa özgü karakteristik bir plazmon piki oluşmaktadır. Bu plazmon piklerinin dalga boyuna göre konumsal farklılığı hazırlanan nanoparçacıkların büyüklüklerindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Parçacık boyutu değiştikçe nanoparçacıkların plazmon dalga boyundaki değişimi şekilde de görüldüğü üzere sağa doğru olmaktadır. Bu durum parçacık boyutu değişimi ile Au nanoparçacıkların plazmon pikinin düşük enerjiye doğru yani kırmızı bölgeye kaydığının göstermektedir.



Şekil 5.8. Farklı büyüklüklerde sentezlenmiş Au NPs'in UV spektrumu

Hazırlanan parçacıklar arasındaki büyüklük farkı ve plazmonik durumu daha iyi anlamak üzere UV spektrumundan elde edilen veriler Çizelge 5.5'de verilmiştir. Çizelge 5.5'de UV spektrofotometre cihazı ile parçacıklar için elde edilen veriler literatürle karşılaştırılmıştır. Literatürde El-Sayed tarafından rapor edilen veriler kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda [70]. Üretilen nanoparçacıkların absorpsiyon pikleri literatürde verilen piklerle büyük uyumluluk gösterdiği anlaşılmıştır.

Çizelge 5.5. Sentezlenen Au nanoparçacıkların hesaplanan parçacık çapları ve Literatürle karşılaştırılması.

ÖRNEK	Maksimum absorbans (nm)	Literatur Karşılaştırması	Hesaplanan Parçacık Çapı (nm)
Au NP1	495-499	497 nm	5 nm
Au NP2	517	517 nm	10 nm
Au NP3	519	519 nm	18 nm
Au NP4	522 – 525	524 nm	20 nm
Au NP5	528 – 529	528 nm	30 nm
Au NP6	533 – 538	533 nm	50 nm
Au NP7	539 - 544	540 nm	60 nm

UV spektrumlarından elde edilen verilerden sentezlenen parçacıkların tahmini parçacık çapları ise literatürde Haiss tarafından verilen eşitlikler kullanılarak teorik olarak hesaplanmıştır [132]. Bu bağlamda kullanılan eşitlik aşağıda verilmektedir. Burada kullanılan denklemler parçacıkların boyutlarına göre değişiklik göstermektedir. UV spektrumundan elde edilen veriler ışığında aşağıda verilen iki farklı denklemden hangisinin kullanılacağına karar verilmiştir.

30-100 nm çapındaki parçacıklar için:

$$d = \frac{\ln\left(\frac{\lambda_{spr}-\lambda_0}{L_1}\right)}{L_2}$$

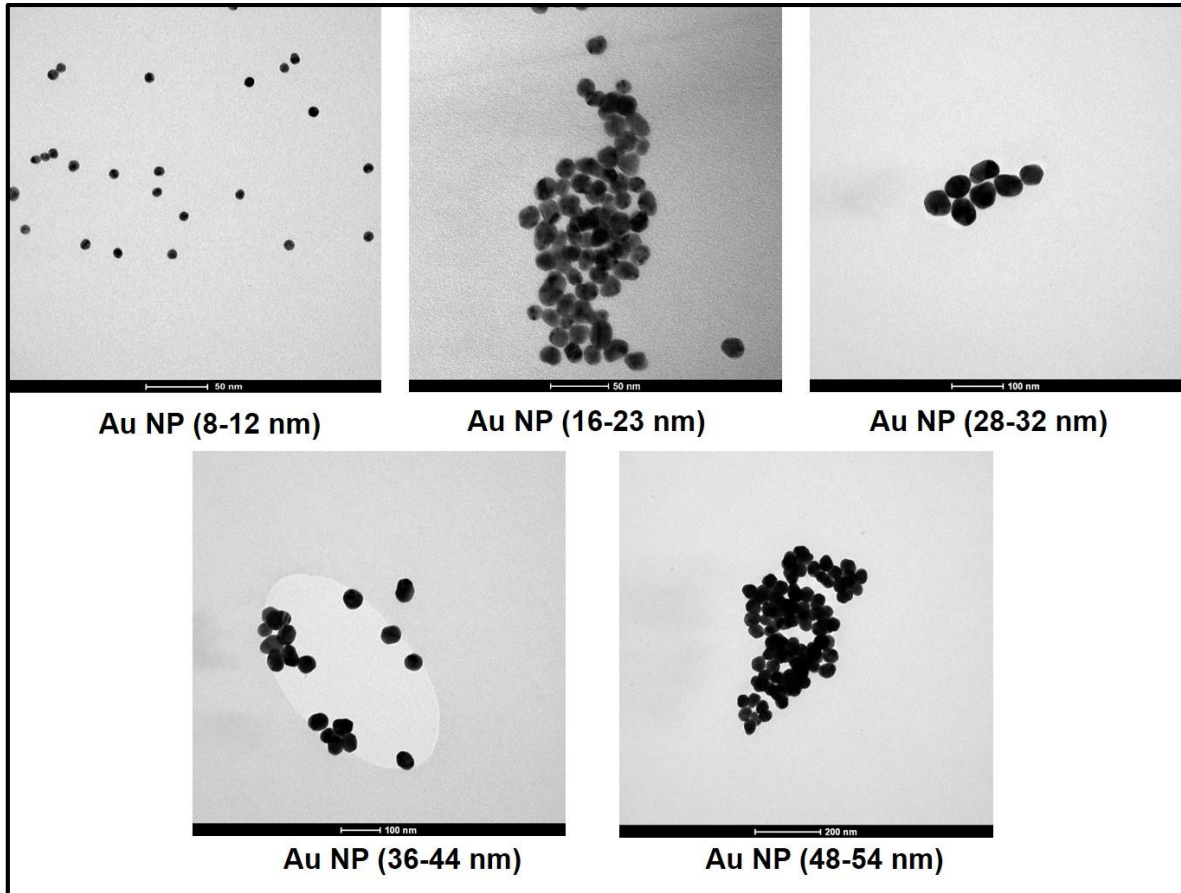
Bu denklemde d parçacık çapı, λ_{spr} yüzey plazmon piki, $\lambda_0=512$ nm, $L_1= 6,53$ ve $L_2= 0,0216$ 'dır.

5-30 nm çapındaki parçacıklar için ise;

$$d = \left(\frac{\lambda_{spr}(5,89 \times 10^{-6})}{CAu \exp(C1)}\right)^{1/2}$$

Bu denklemde sırası ile A_{spr} parçacıkların SPR piki, C_{Au} (mol/L) olarak sentezde kullanılan Au'nın derişimi, $C_1=-4,75$ ve $C_2=0,314$ 'dür.

Bu aşamada hazırlanan nanoparçacıkların gerçek çaplarını belirlemek ve şekil olarak ayrıntılarını göstermek amacı ile TEM görüntüleri alınmıştır. Elde edilen TEM görüntüleri Resim 5.26'da verilmiştir.

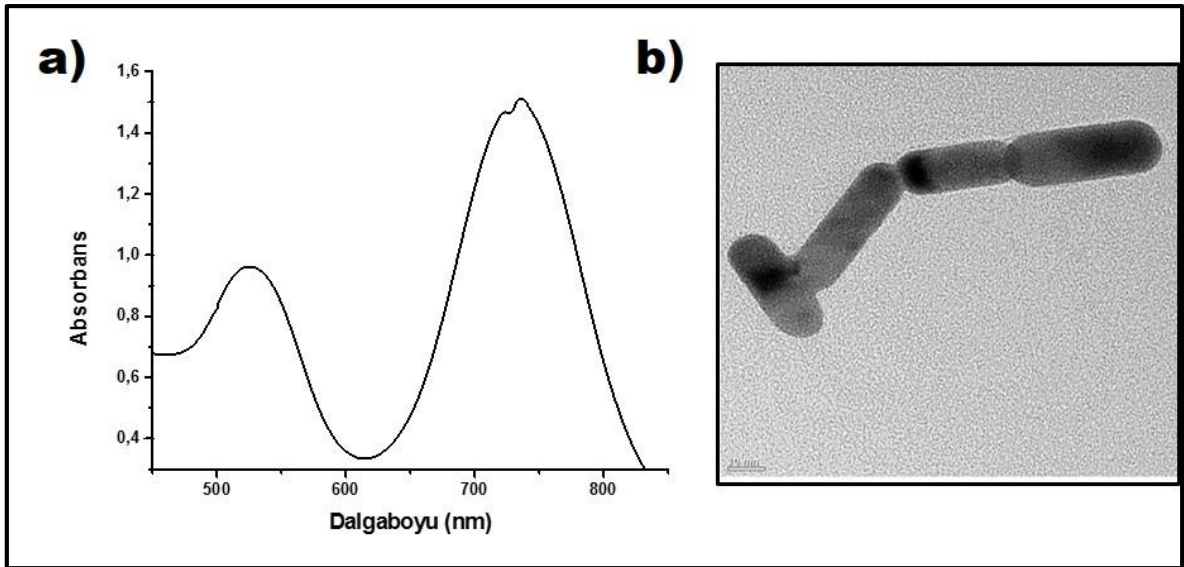


Resim 5.26. Farklı boyutlarda sentezlenmiş Au nano kürelerin TEM görüntüleri yaklaşık

TEM görüntülerinden de görüldüğü üzere farklı boyuttaki küresel benzeri Au nanoparçacıklar başarı ile sentezlenmiş ve boyutları incelendiğinde literatürle uyumlu bir şekilde olduğu görülmektedir. Burada şu durumda dikkat çekmek gerekmektedir, parçacıkların büyüklükleri arttığında izotropik büyüme yanında anizotropik büyümede oluşmaktadır. Bu durumda anizotropik parçacık oluşumuna sebep olmaktadır. Bunun sonucu olarak parçacıklar küresellikten bir miktar saparak eliptik şekilde büyümektedir.

Tez çalışmasında parçacık etkisinin incelenmesindeki diğer bir parametre olan farklı şekillerdeki nano parçacıkların etkisinin incelenmesi amacı ile Au nanoçubuk ve Au nanokafes yapılar sentezlenmiştir. Burada Au nanoçubuklar literatürde Murphy tarafından verildiği şekilde üç aşamalı büyütme yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Yöntemde öncelikle 5 nm'den daha küçük boyutlarda Au nano parçacıklar sentezlenmiştir. Bu parçacıklar büyüme ortamına eklenecek olan çekirdek parçacıklar olarak kullanılmaktadır [133].

Elde edilen çekirdekler içerisinde HAuCl_4 , CTAB, ve askorbik asit bulunan ortama eklenmiş ve çekirdek üzerinden Au nano parçacıkların büyüyerek Au nano çubuklar oluşturması sağlanmıştır. Burada büyüme için anahtar olan reaktif CTAB olarak göze çarpmaktadır. CTAB büyüme sırasında büyüme yönünü belli yönde zorlamakta ve sonuçta Au nano çubuk yapılar oluşmaktadır. Bu aşamada sentezlenen Au nano çubuk yapıların elde edilen UV/GB spektrumları ve TEM görüntüleri Şekil 5.9'da verilmiştir.

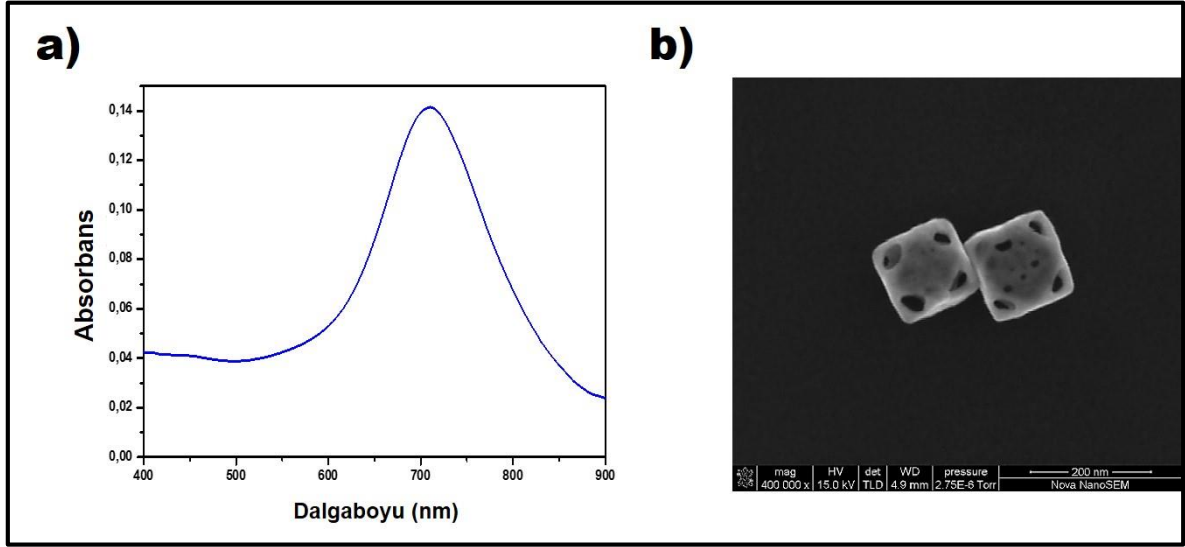


Şekil 5.9. Sentezlene Au nanoçubuk yapısının a) UV-GB spektrumu b) TEM görüntüsü

UV spektrumundan görüldüğü üzere Au nanoçubuk yapılarda iki adet plazmon piki göze çarpmaktadır. Au nanoçubuklar için elde edilen UV/GB spektrumu nanoparçacıklar için elde edilen spektrumdan gözle görülür bir biçimde farklılık göstermektedir. Nanoçubuklar yaklaşık 520 nm ve 785 nm dalga boylarında iki

plazmon piki sergilemiştir. Bunun nedeni sahip olduğu anizotropik yapıdır. Temel olarak çubukların uç bölgesi daha düşük plazmon pik sergilerken boylam bölgesinin plazmon piki IR bölgesine doğru kayar. Bu piklerin yeri ve şiddeti çubuğun en-boy oranı (aspect ratio'su) ile ilgilidir. Bunlar yaklaşık 520 nm civarındaki çubuk yapının baş ve son kısımlarından kaynaklı olan plazmonlardır. Burada büyüme ortamındaki yüzey aktif CTAB molekülleri çekirdek parçacıkları belirli bir doğrultuda sarmış ve büyümeyi yönlendirmiştir. Bu sayede oluşan parçacıkların baş ve son kısımları Au nanoparçacık benzeri plazmon oluşturmaktadır. Diğer plazmon piki ise büyüme sırasında (100) doğrultusunda büyüme sonucunda oluşan çubuk yapının yan yüzeylerinden kaynaklı olan piktir. Oluşan Au nanoçubuk yapıların nihai şekillerini göstermek amacı ile TEM görüntüleri alınmıştır (Şekil 5.9). Buradan görüleceği üzere Au nano çubuk benzeri yapılar başarı ile elde edilmiştir.

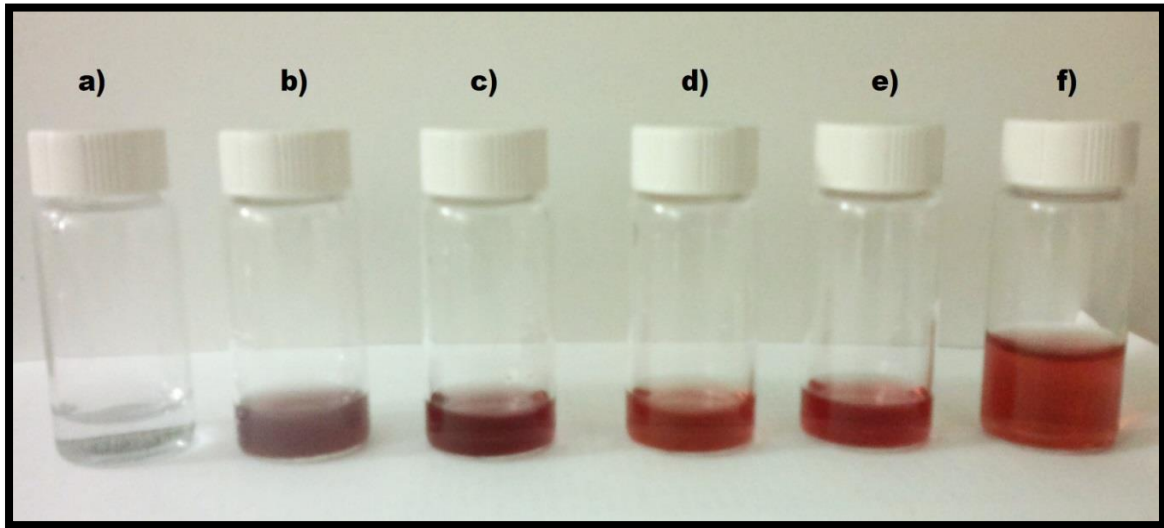
Şekil etkisi kısmında incelediğimiz diğer bir parçacık ise Au nanokafes yapılarıdır. Özellikle ilaç salımında kullanılan bu yapılar tek bir plazmon oluşturmaktadır. Au nanokafes sentezi iki basamakta gerçekleştirilen ve özünde galvanik yer değiştirme olan bir yöntemdir. Yöntemde öncelikle Ag nanoküp yapılar etilenglikol ortamında deneysel kısımda verildiği şekilde sentezlenmektedir. Daha sonra hazırlanan Ag nano küp yapılar kaynatılmış ve 10 dakikalık kaynama sonrasında ortama yavaş bir şekilde HAuCl_4 ilave edilmiştir. Burada Au iyonları indirgenme potansiyelleri daha yükek oluşu için ortamdaki Ag küp yapıları belirli konumlarında yükseltgeyerek aşındırmıştır. Burada aşınma olan kısımlar küp yapıların köşelerine yakın kısımlardır. Küpün farklı kısımlarındaki aşınmanın sebebi ortama ilave edilen PVP'nin nanoküp yapıların düzlemsel yüzeylerinde daha fazla birikmesi ve yerdeştirmeyi engelleyecek bir ara yüz oluşturmaktır. Şekil 5.10' da elde edilen Au nanokafes yapılara ait UV-GB spektrumları ve TEM görüntüleri verilmektedir.



Şekil 5.10. Sentezlene Au nanokafes yapısının a) UV-GB spektrumu b) TEM görüntüsü

Au nanokafesler ise literatür ile uyumlu olarak yaklaşık 700 nm dalga boyunda tek bir SPR pik göstermiştir [134]. Hem Au nanoçubukların hem de Au nano kafeslerin TEM görüntüleri yapıların başarı ile üretildiğini ayrıca kanıtlamaktadır. Au nanoparçacıklar için çalışmanın bu kısmında yüzey kimyasının etkisini incelenmek amacı ile farklı son gruplara sahip tiyol bazlı moleküller kullanılarak Au nanoparçacıkların yüzeyleri modifiye edilmiştir. Farklı uç gruba sahip Au nano parçacıklar elde etmek amacı ile 5 farklı molekül kullanılmıştır. Bunlar sırası ile, $-\text{CH}_3$ son grup için dodekantiyol (DCT), $-\text{CF}_3$ son grup için 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hekzanetiylol (PFDT), $-\text{COOH}$ son grup için 11-merkaptoundekanoik asit (MUA), $-\text{fenil}$ son grup için tiyofenol (TF) ve $-\text{OH}$ son grup için 4-merkaptobütanol (MB) molekülleridir. Au nanoparçacıkların yüzeylerinin kimyasal olarak farklılaştırılması işlemi literatürde de sıklıkla kullanılan molekül kendiliğinden düzenlenme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Modifikasyon işlemi sırasında Au nanoparçacıklardan yaklaşık 20 nm çapında olan ve yaklaşık 518 nm civarında plazmon piki veren Au parçacık seçilmiştir. Burada Au nanoparçacıkların kendiliğinden düzenlenme sonucu farklı son gruplara sahip moleküller ile modifikasyonu UV/GB yöntemi kullanılarak karakterize edilmektedir. Buradaki modifikasyon başarısı UV spektrumlarından elde edilen plazmonlardaki kaymalara bağlı olarak yapılmaktadır. Öyle ki farklı moleküller ile modifikasyon sonrasında Au nanoparçacıkların plazmonları daha düşük enerjili kısımlara doğru kaymaktadır. Modifikasyon öncesi 20 nm büyüklüğündeki Au nanoparçacıklar ~ 520 nm dalga boyunda plazmon pik

sergilerken, modifikasyonda kullanılan moleküle göre plazmon piklerinde kaymalar belirlenmiştir. Modifikasyon öncesi ve sonrası Au nanoparçacık çözeltilerini görüntülerini gösteren ilgili görsel Resim 5.27' de verilmiştir. Burada görüldüğü üzere modifikasyon sonrasında Au nanoparçacık çözeltilerinin renginde bir miktar kayma gözlemlenmektedir. Resim 5.27a' da verilen 4-merkaptobütanolde ise çözelti içerisindeki Au nanoparçacıklar modifikasyon sonrasında topaklanma göstermiş ve çökmüşlerdir. Ayrıca yine Resim 5.27b'de verilen tiyofenol ile modifikasyon sonrasında çözeltinin renginde bariz bir eflatun renge kayma görülmektedir. Bu durum modifikasyon sonrası Au nanoparçacıkların topaklanma yaparak bir araya geldikleri 4 merkaptobütanoldeki kadar güçlü bir şekilde olmayan bu etkileşim sonucunda parçacıkların çözelti içerisinde kolloidal durumlarını koruduklarının bir göstergesi olabilir.

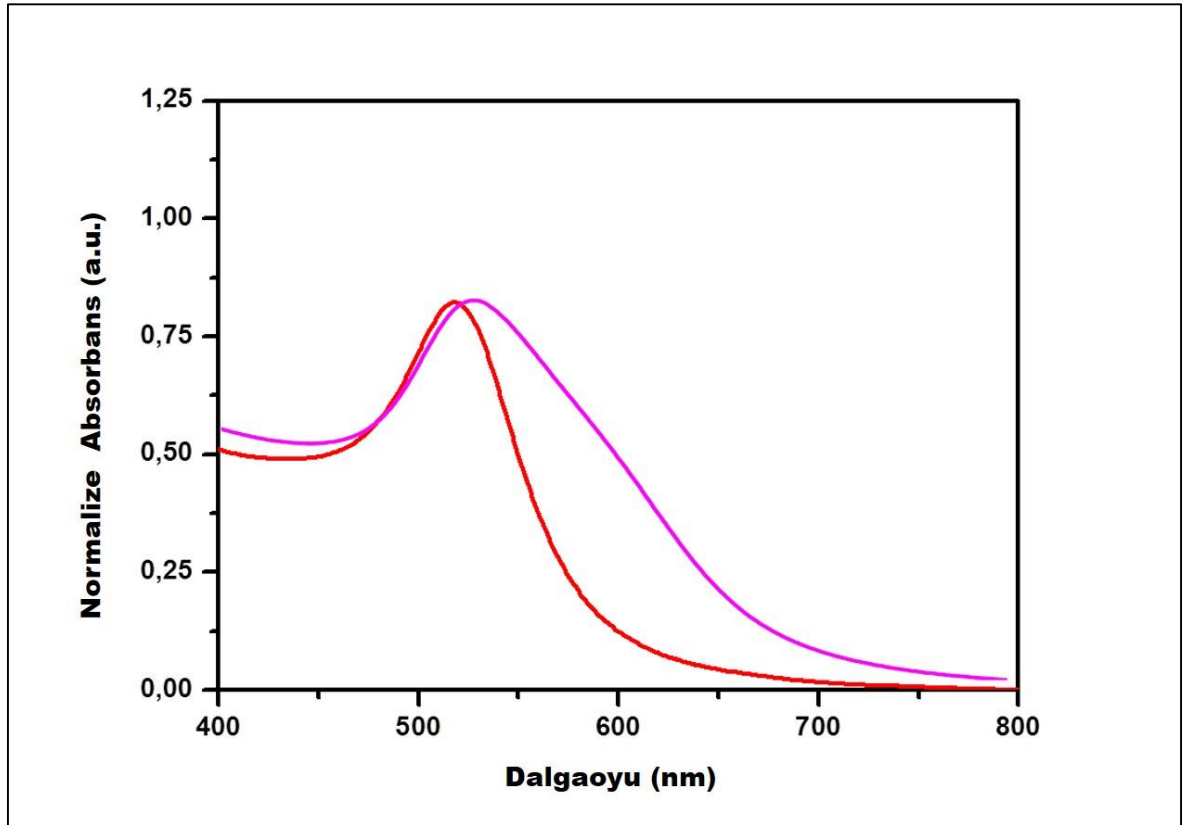


Resim 5.27. Modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların görüntüleri a) 4 merkaptobütanol modifiye Au nanoparçacık b) Tiyofenol modifiye Au nanoparçacık c) 1 Dodekantiyol modifiye Au nanoparçacık d) 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hekzanetiylol modifiye Au nanoparçacık e) 11-merkaptoundekanoik asit f) Modifiye edilmemiş Au nanoparçacık

Modifikasyon işlemi için öncelikle Au nanoparçacıklarımız üzerlerindeki sitrat yükünden bir nebze kurtarmak ve modifikasyonu daha sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için santrifüj edilmişlerdir. Daha sonra Au nanoparçacıklar etanol ortamında dağıtılmış ve üzerlerine mL çözelti başına 20 µL dodekantiyol çözeltisi eklenmiştir. Modifikasyon işleminin tam olarak gerçekleşmesi amacı ile çözelti 24 saat süre ile bekletilmiştir. Sonrasında modifiye edilmiş ve modifiye edilmemiş

parçacıkların UV-GB spektrumları alınmıştır. şekil 5.11’de dodekantiyol ile modifiye edilmiş Au nanoparçacıklarının UV spektrumu verilmektedir. Spektrumunda görüldüğü üzere modifikasyon işlemi öncesinde yaklaşık 520 nm civarında plamon piki gösteren Au nanoparçacıklar modifikasyon sonrasında kırmızı bölgeye kayma yaparak 524 nm civarında plazmon piki göstermektedirler.

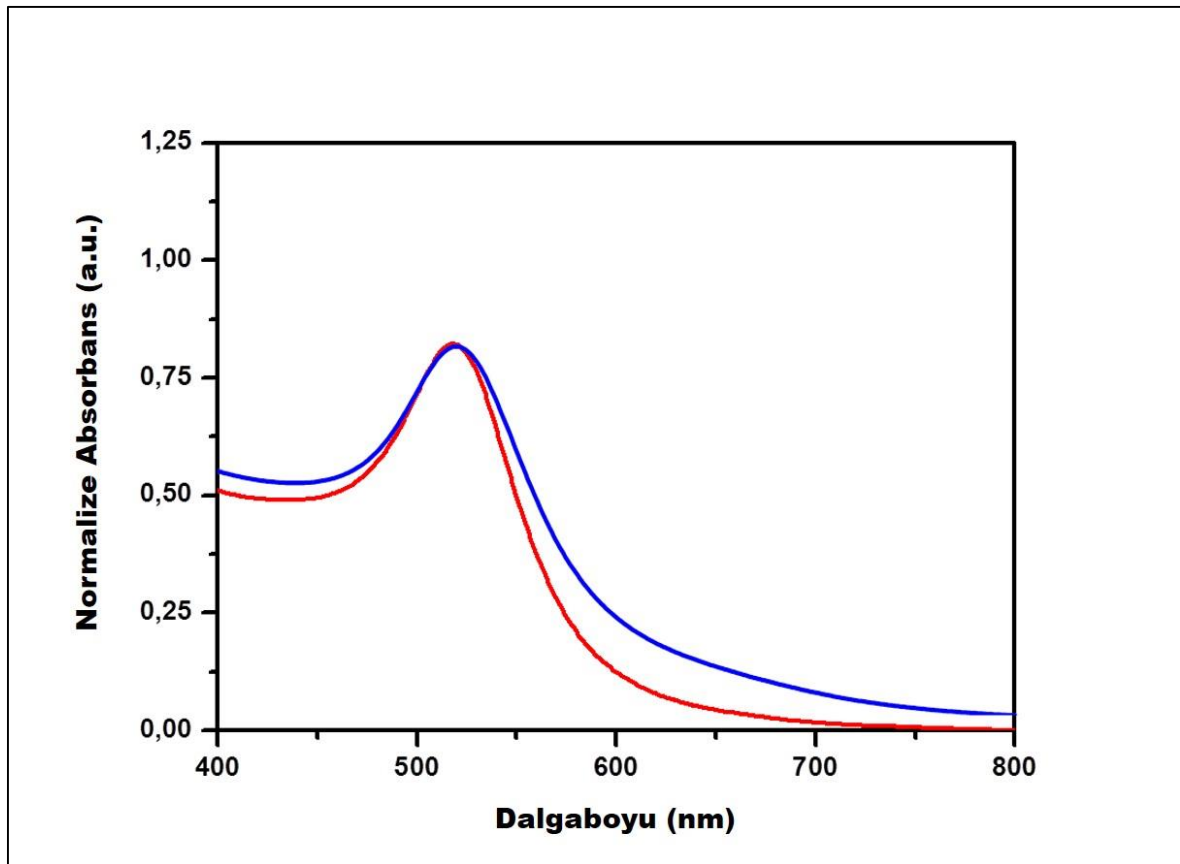
Dodekantiyol modifikasyonu sonrasındaki yaklaşık 4 nm’lik bu kayma dodekantiyol molekülleri ve Au parçacıklar arasındaki etkileşim sonucu kendiliğinden düzenlenmenin olduğunu ve Au nanoparçacıkların dodekantiyol molekülleri ile sarıldığını göstermektedir.



şekil 5.11. Dodekantiyol modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu

Burada diğer bir husus ise piklerdeki genişlemedir. Au nanoparçacıkların modifikasyon öncesi elde edilen spektrumlarından görüleceği üzere pik genişlikleri oldukça dardır. Bu durum sentezlenen Au nanoparçacıkların boyutsal dağılımının oldukça tekdüze ve dar bir aralıktaki olduğunu göstermektedir. Ancak modifikasyon sonrasında Au nanoparçacıklardan elde edilen plazmon pikinde bir miktar

genişleme göze çarpmaktadır. Bu durum modifikasyon sonrasında Au nanoparçacıkların bir miktar bir araya gelerek topaklandığının ve boyutsal olarak dağılımın daha da genişlediğinin bir göstergesi olabilir. Şekil 5.12’ de 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hekzantiyol ($-CF_3$) modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu verilmektedir. Spektrumdan görüldüğü üzere modifikasyon işlemi öncesinde yaklaşık 520 nm civarında plazmon piki gösteren Au nanoparçacıklar modifikasyon sonrasında kırmızı bölgeye kayma yaparak 522 nm civarında plazmon piki göstermektedirler.

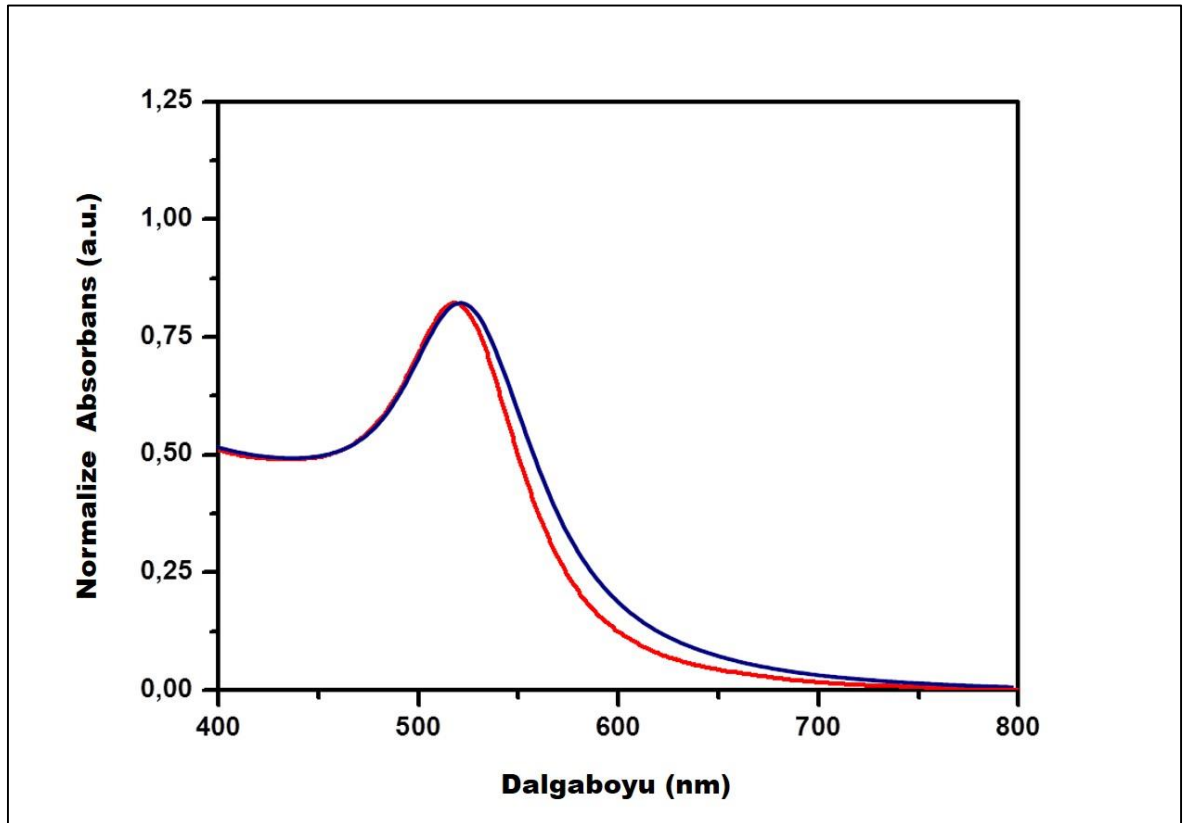


Şekil 5.12. 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hekzantiyol ($-CF_3$) modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu

Modifikasyon sonrasındaki yaklaşık 2 nm’lik bu kayma 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hekzantiyol molekülleri ve Au parçacıklar arasındaki etkileşim sonucu kendiliğinden düzenlenmenin olduğunu ve Au nanoparçacıkların 3,3,4,4,5,5,6,6,6-Nonafluoro-1-hekzantiyol molekülleri ile sarıldığını göstermektedir. Yine modifikasyon sonrasında Au nanoparçacıklardan elde edilen plazmon pikiinde bir miktar genişleme göze çarpmaktadır. Ancak bu genişleme miktarı diğer

modifikasyona göre nispeten daha az olmaktadır. Bu durum modifikasyon sonrasında Au nanoparçacıkların bir miktar bir araya gelerek topaklandığının ancak boyutsal olarak dağılımın pek fazla etkilenmediğinin göstergesi olabilir.

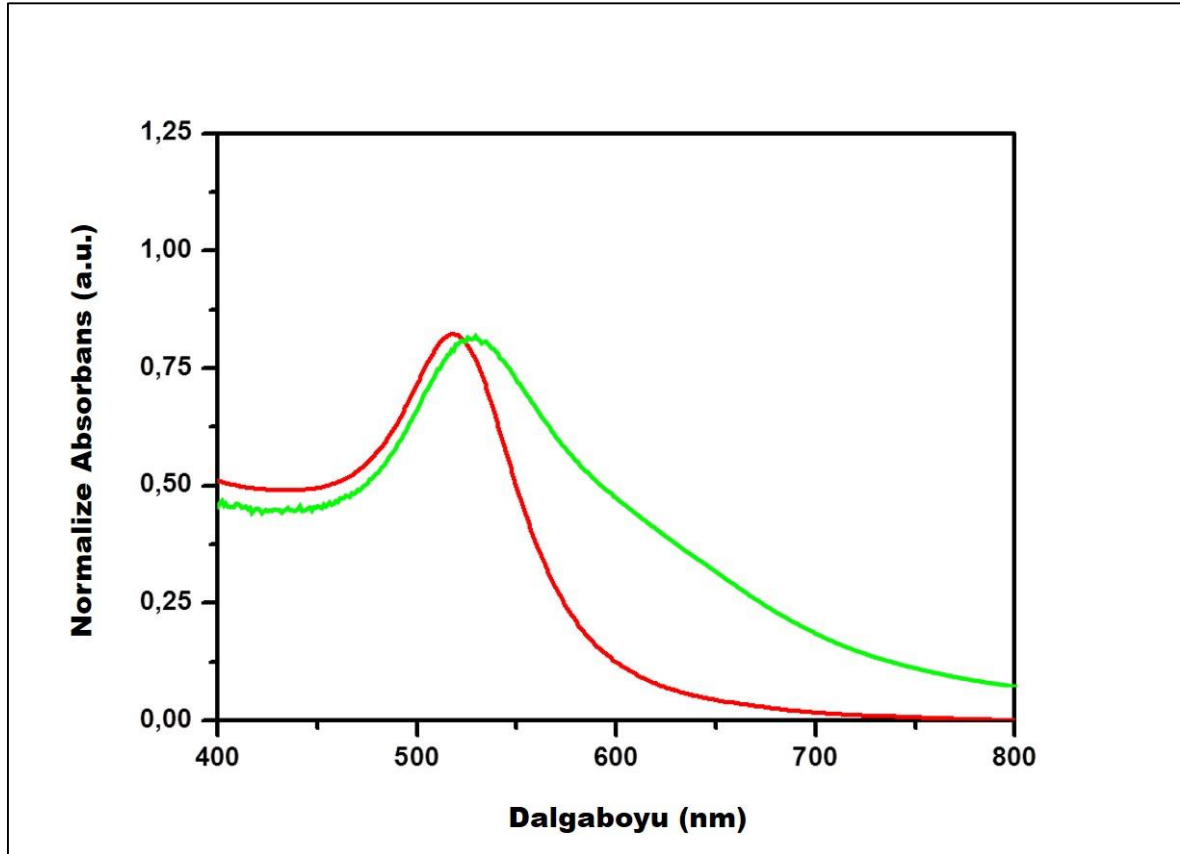
Şekil 5.13’ de 11-Merkaptoundekanoikasit modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu verilmektedir. Spektrumda görüldüğü üzere modifikasyon işlemi öncesinde yaklaşık 520 nm civarında plazmon piki gösteren Au nanoparçacıklar modifikasyon sonrasında kırmızı bölgeye kayma yaparak 522 nm civarında plazmon piki göstermektedirler.



Şekil 5.13. 11-Merkaptoundekanoikasit modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu

11-Merkaptoundekanoikasit modifikasyonu sonrasındaki yaklaşık 2 nm’lik bu kayma dodekantiyol molekülleri ve Au parçacıklar arasındaki etkileşim sonucu kendiliğinden düzenlenmenin olduğunu ve Au nanoparçacıkların 11-Merkaptoundekanoikasit molekülleri ile sarıldığını göstermektedir. Burada diğer bir husus ise piklerdeki genişlemedir. Yine Au nanoparçacıklar modifikasyon öncesi

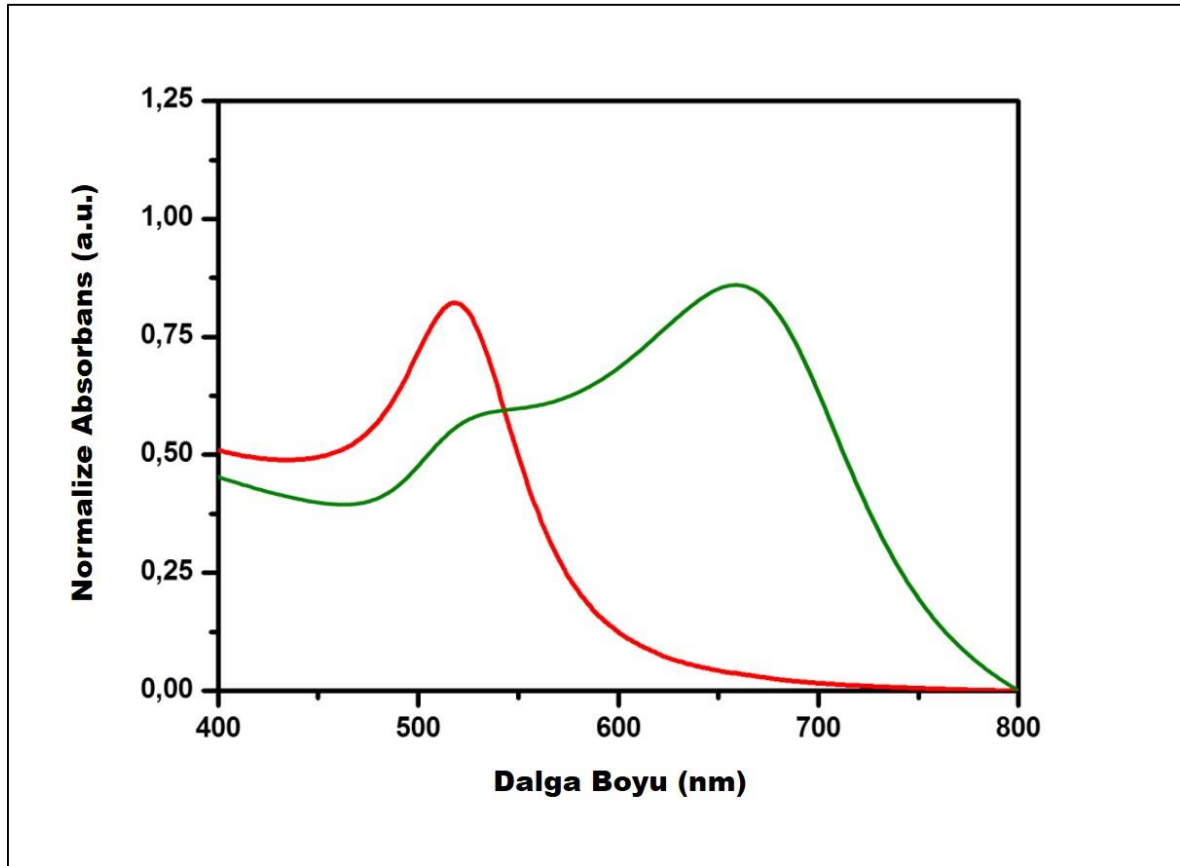
elde edilen spektrumların pik genişlikleri oldukça dardır. Ancak modifikasyon sonrasında Au nanoparçacıklardan elde edilen plazmon pikinde azda olsa bir miktar genişleme göze çarpmaktadır. Bu durum modifikasyon sonrasında Au nanoparçacıkların bir miktar bir araya gelerek topaklandığının ve boyutsal olarak dağılımın daha da genişlediğinin ancak genişlemenin diğer modifikasyonlara göre daha az olduğundan boyutsal dağılımın fazla değişmediğinin bir göstergesi olabilir. Şekil 5.14’ de Tiyofenol ile modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu verilmektedir. Spektrumdan görüldüğü üzere modifikasyon işlemi öncesinde yaklaşık 520 nm civarında plazmon piki gösteren Au nanoparçacıklar modifikasyon sonrasında kırmızı bölgeye kayma yaparak 526 nm civarında plazmon piki göstermektedirler.



Şekil 5.14. Tiyofenol ile modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu

Tiyofenol ile modifikasyonu sonrasındaki yaklaşık 6 nm’lik kayma Tiyofenol molekülleri ve Au parçacıklar arasındaki etkileşim sonucu kendiliğinden düzenlenmenin olduğunu ve Au nanoparçacıkların Tiyofenol molekülleri ile

sarıldığını göstermektedir. Burada diğer bir husus ise piklerdeki genişlemedir. Au nanoparçacıkların modifikasyon öncesi elde edilen spektrumlarından görüleceği üzere pik genişlikleri oldukça dardır. Bu durum sentezlenen Au nanoparçacıkların boyutsal dağılımının oldukça tekdüze ve dar bir aralıkta olduğunu göstermektedir. Ancak modifikasyon sonrasında Au nanoparçacıklardan elde edilen plazmon pikinde bir miktar genişleme göze çarpmaktadır. Bu durum modifikasyon sonrasında Au nanoparçacıkların bir miktar bir araya gelerek topaklandığının ve boyutsal olarak dağılımın daha da genişlediğinin bir göstergesi olabilir. Şekil 5.15' de 4-Merkaptobutanol modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu verilmektedir. Spektrumdan görüldüğü üzere modifikasyon işlemi öncesinde yaklaşık 520 nm civarında plazmon piki gösteren Au nanoparçacıklar modifikasyon sonrasında kırmızı bölgeye kayma yaparak 675 nm civarında plazmon piki göstermektedir.

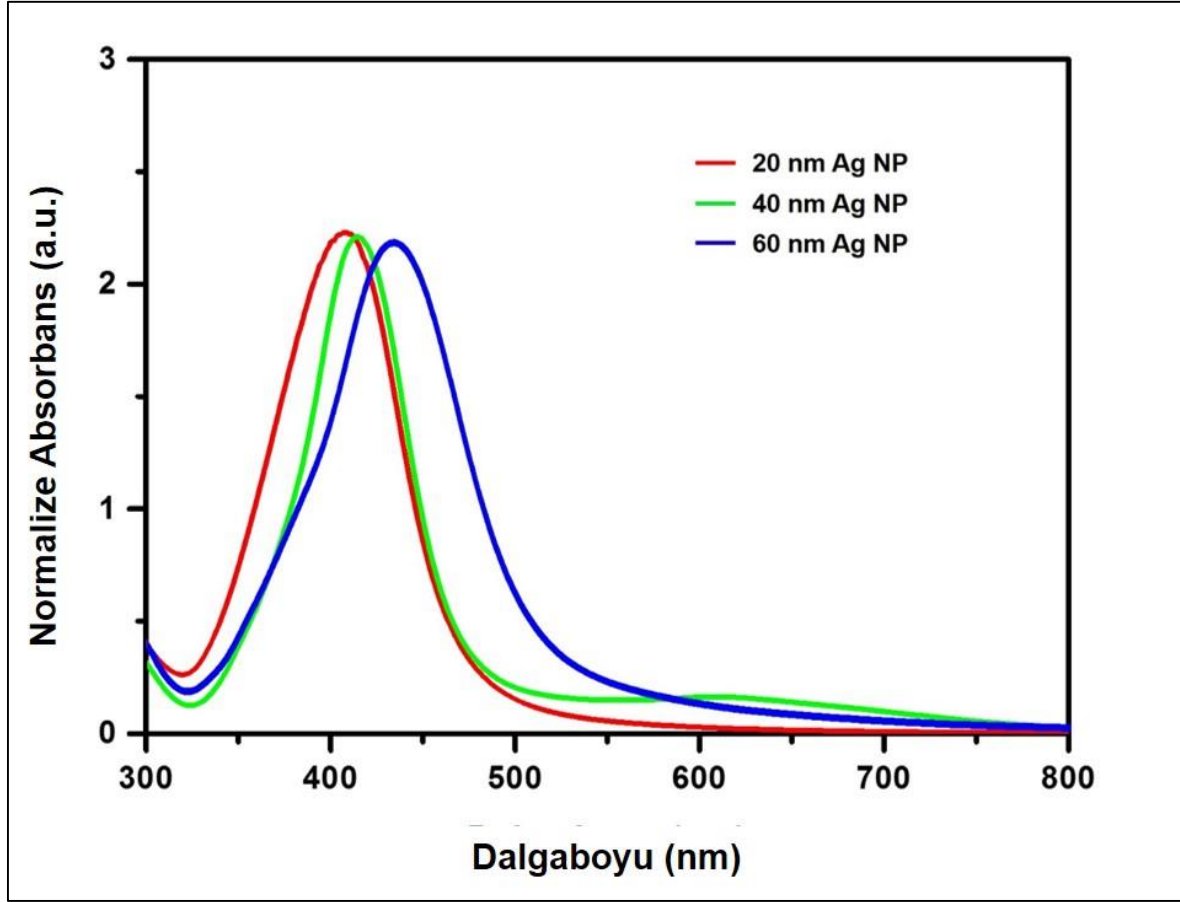


Şekil 5.15. 4-Merkaptobutanol modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların UV spektrumu

4-Merkaptobutanol modifikasyonu sonrasındaki yaklaşık 150 nm'lik kayma 4-Merkaptobutanol molekülleri ve Au parçacıklar arasındaki etkileşim sonucu kendiliğinden düzenlenmenin olduğunu ve Au nanoparçacıkların 4-Merkaptobutanol molekülleri ile sarıldığını göstermektedir. Ancak bu sarılma sonrasında Au nanoparçacıklar kendi aralarında güçlü etkileşimler oluşturmuşlar ve bunun sonucunda topaklanarak çökmüşlerdir. Burada kayma sonrasında oluşan pik topaklanana ve birlikte daha büyük çapa sahip gibi davranana parçacıkların oluşturduğu boyutsal dağılımı farklı şekillerde olan Au nanokümelerden kaynaklanan pik genişlemesinde göze çarpmaktadır. Ayrıca spektrumda yaklaşık 525 nm civarında görülen boyun; topaklanma olmasına rağmen Au nanoparçacıklarında karışım içerisinde olduğunun bir göstergesi olabilir.

5.4.2. Ag nano küre ve üçgen nanoprizma yapıların sentezi, karakterizasyonu, modifikasyonu

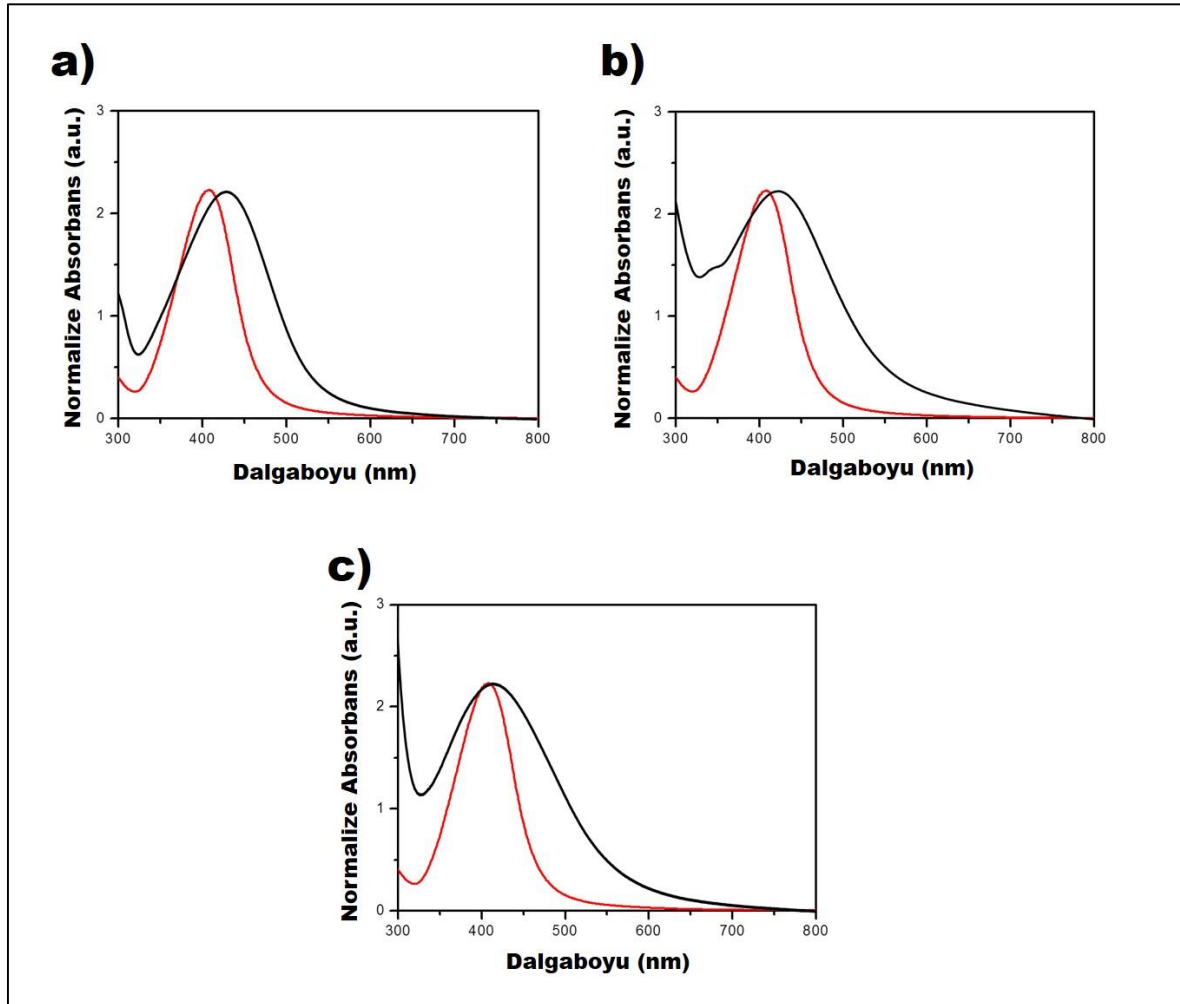
Çalışmanın bu kısmında Ag nanoparçacıkların farklı boyutlara sahip küre ve üçgen prizma şeklindeki parçacıkları sentezlenmiştir. Bu aşamada Ag nanoküre parçacıkları Au nano küre yapıların sentezlenmesine benzer bir şekilde hazırlanmıştır. Boyutsal farklılığın etkisini incelenmesi amacı ile Ag nano küreler yaklaşık olarak 20, 40 ve 60 nm olacak şekilde hazırlanmıştır. 20 nm Ag nano yapılar AgNO_3 çözeltisinin üzerine indirgeyici olarak NaBH_4 'ün damla damla ilave edilmesi ile yapılmıştır. Buradaki kritik nokta parçacık oluşumunun tek dağılımlı olması ve küresel olması bakımından AgNO_3 çözeltisi ortamındaki sitrat iyonlarıdır. Benzer şekilde 40 ve 60 nm Ag nano parçacıklar belirli bir derişimde kaynayan AgNO_3 çözeltisi üzerine damla damla %1'lik Sodyum sitrat çözeltisi eklenmesi ile sentezlenmiştir. Şekil 5.16'de sentezlenen Ag nano parçacıklara ait UV-GB spektrumları verilmektedir. Spektrumda görüleceği üzere Plazmon pikleri sırası ile 20 nm için 411 nm'de, 40 nm için 414 nm'de ve 60 nm için 434 nm'de gözlenmiştir. Spektrumdan görüleceği üzere elde edilen parçacıkların boyutları arttıkça oluşturdukları plazmon pikinin yeri değişmekte parçacık boyutu arttıkça kırmızı bölgeye kaymaktadır.



Şekil 5.16. Farklı büyüklüklerde Sentezlenen Ag nanoparçacıkların UV-GB spektrumları

Çalışmanın bu kısmında ise farklı boyutta sentezlenen Ag nano parçacıklar farklı son gruplarla fonksiyonelleştirilmiştir. Bu amaçla Au modifikasyonunda da kullanılan yöntemle DCT, MUA ve PFDT molekülleri ile fonksiyonelleştirilmiş ve böylelikle parçacıkların yüzey enerjilerinin ve fonksiyonellitelerinin değiştirilmesi amaçlanmıştır. Yukarıda verilen moleküller ile fonksiyonelleştirilme işlemi altında olduğu gibi moleküler kendiliğinden düzenlenme temeline dayanmaktadır. Moleküler kendiliğinden düzenlenme amacı ile öncelikle sentezlenen Ag parçacıklar kimyasal çevresinden nisbeten uzaklaştırılması ve moleküler kendiliğinden düzenlenmenin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için santrifüj edilmiş ve etanol içerisinde dağıtılmıştır. Ardından Ag parçacık çözeltisi üzerine mililitre başına 50 mL olacak şekilde modifikasyon için kullanılan DCT, MUA ve PFDT molekülleri ilave edilmiştir. Modifikasyon için hazırlanan çözelti karışımları 24 saat süre ile karanlıkta bekletildikten sonra UV-GB spektrofotometre cihazı ile karakterizasyonları modifiye edilmemiş parçacıklar ile karşılaştırılarak yapılmaya çalışılmıştır.

Öncelikle 20 nm boyuta sahip küresel Au nanoparçacıklar için incelendiğinde; parçacıklar yukarıda belirtildiği üzere modifikasyon işlemi öncesinde 411 nm’de plazmon piki göstermektedir. Modifikasyon sonrasında bu pikteki kayma bize Ag nano parçacıkların kullanılan molekül ile modifiye edildiğini göstermektedir. DCT ile modifikasyon sonrasındaki plazmon piklerinin durumu Şekil 5.17a’da verilmektedir. Başlangıçtaki duruma göre dalga boyunda yaklaşık 30 nm kayma bize modifikasyonun gerçekleştiğini gösterebilir. Ayrıca piklerdeki bir miktar genişleme modifikasyon sonrası parçacıkları arası etkileşim arttığını ve birbirlerine yaklaşıarak boyut dağılımını tek düzelikten bir miktar uzaklaştırarak topaklandıklarını gösterebilir.

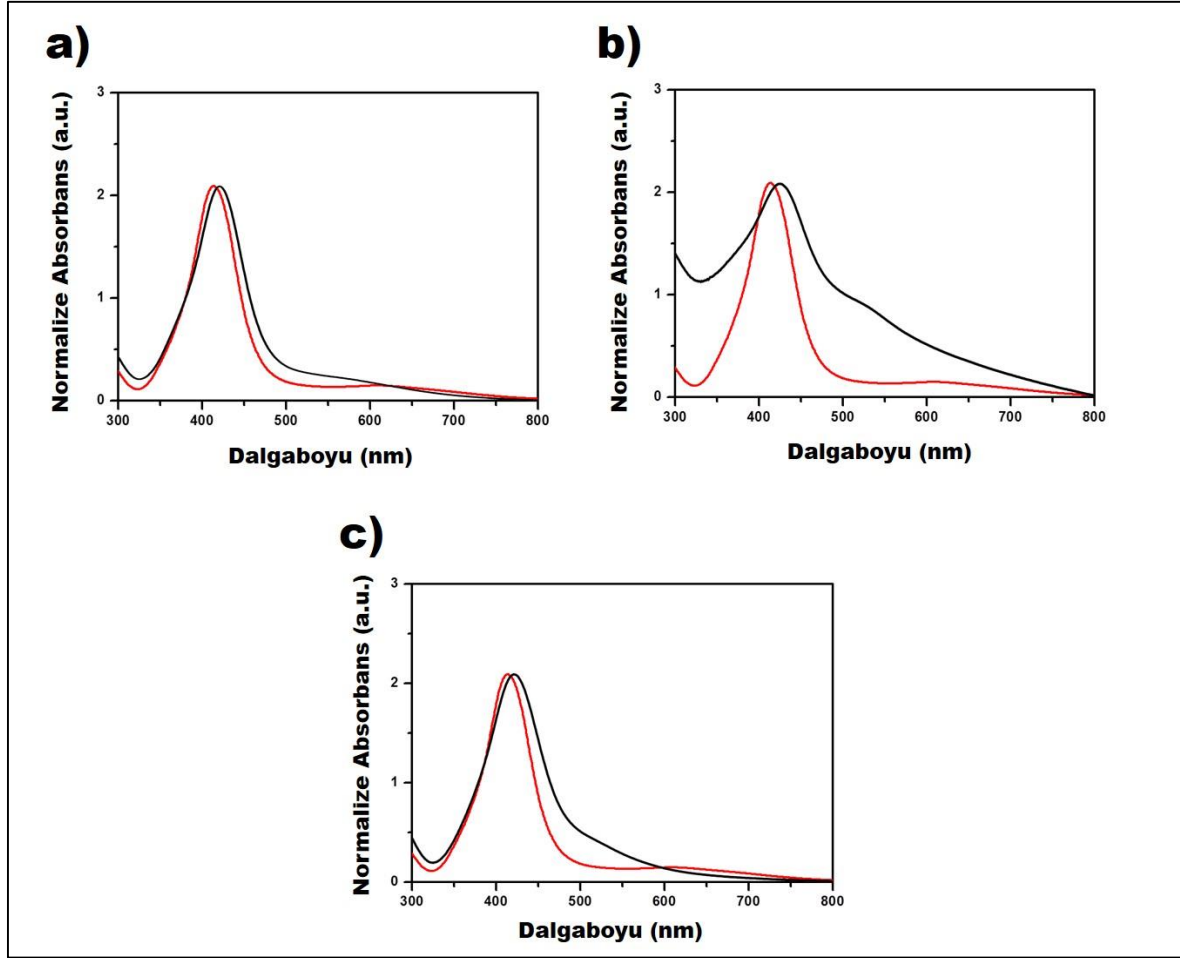


Şekil 5.17. Farklı uç gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye 20 nm Ag NP’nin ve modifiye edilmemiş 20 nm Ag NP’nin UV spektrumları a) DCT b) MUA c)PFDT

Yine aynı şekilde 20 nm Ag nano parçacık MUA ile modifikasyonu sonucu yaklaşık 20 nm kırmızı kayma göstermiştir. MUA ile modifikasyon sonucu oluşan parçacıkların boyutsal dağılımındaki değişim plazmon pikindeki genişlemeden de anlaşılabilir. MUA modifikasyonu öncesi ve sonrası piklerin durumu Şekil 5.17b'de verilmektedir.

Son olarak 20 nm Ag parçacık CF_3 son grubuna PFDT molekülü ile modifiye edildiğinde de pikde kırmızıya kayma Şekil 5.17c'de açık bir şekilde görülmektedir. Burada yine yukarıda verilen modifikasyonlara benzer şekilde parçacıklar arası etkileşimler oluşmakta ve bunun sonucunda da parçacıklar birbirlerine yaklaşıp plazmon pikindeki genişlemeye sebep olmaktadır.

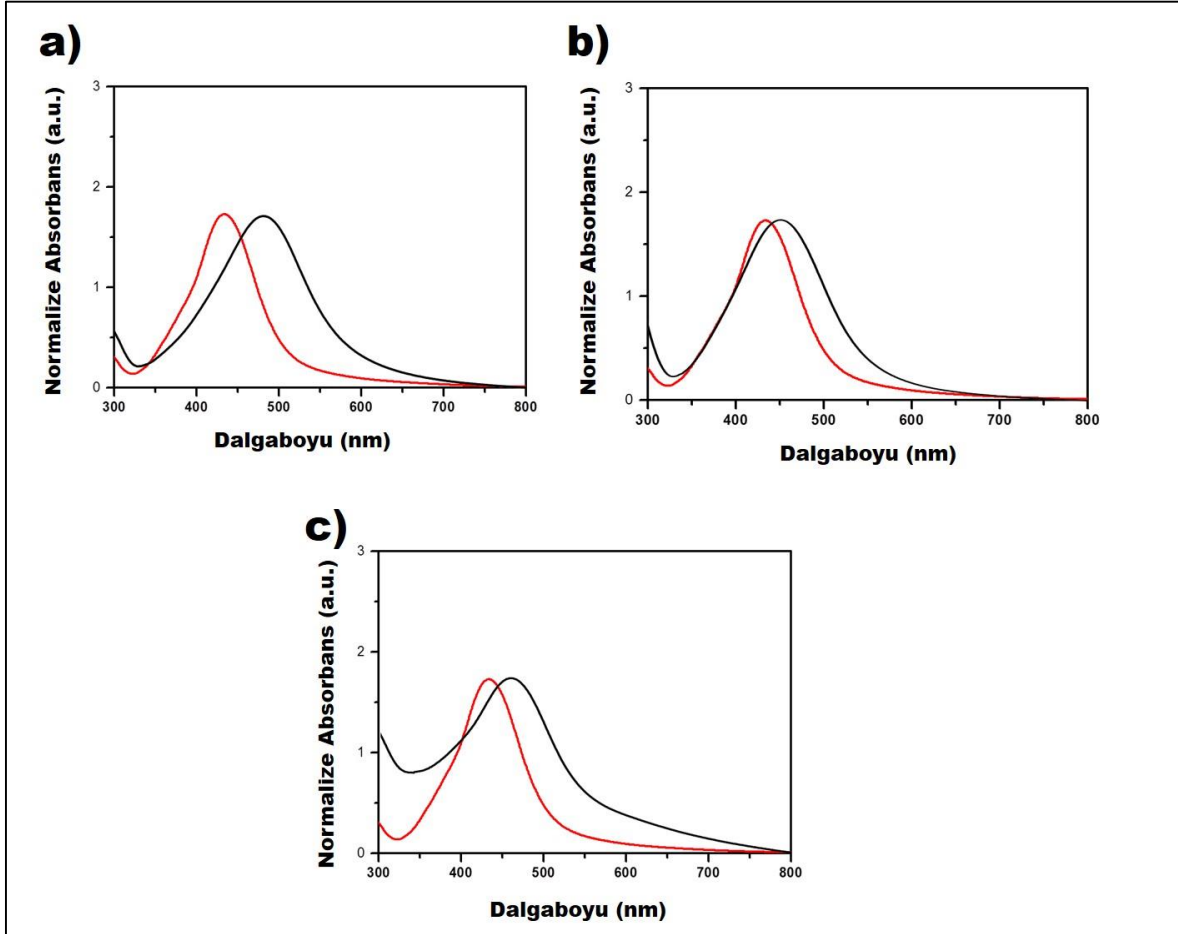
Farklı olarak 40 nm boyuta sahip küresel Ag nanoparçacıklar için incelendiğinde; parçacıklar yukarıda belirtildiği üzere modifikasyon işlemi öncesinde 414 nm'de plazmon piki göstermektedir. Modifikasyon sonrasında bu pikteki kayma bize Ag nano parçacıkların kullanılan molekül ile fonksiyonelleştirilerek yüzey kimyalarının değiştiğini göstermektedir. DCT ile modifikasyon sonrasındaki plazmon piklerinin durumu Şekil 5.18a'da verilmektedir. Başlangıçtaki duruma göre yaklaşık 5 nm'lik kırmızı bölgeye kayma bize modifikasyonun gerçekleştiğini gösterebilir. Modifikasyon sonrasında 20 nm çaplı parçacıktan farklı olarak 40 nm yarıçaplı parçacıkta pik genişlemesi net bir şekilde gözlemlenememiştir. Bu durum fonksiyonelleştirilen parçacıkların topaklanmadan kararlı bir şekilde kaldığını göstermektedir.



Şekil 5.18. Farklı uç gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye 40 nm Ag NP'nin ve modifiye edilmemiş 40 nm Ag NP'nin UV spektrumları a) DCT b) MUA c)PFDT

40 nm Ag nano parçacık MUA ile modifikasyonu sonucu yaklaşık 10 nm kırmızıya kayma göstermiştir. MUA ile modifikasyon sonucu oluşan parçacıkların boyutsal dağılımındaki değişim plazmon pikindeki genişlemeden bariz bir şekilde görülmektedir. MUA modifikasyonu öncesi ve sonrası piklerin durumu Şekil 5.18b'de verilmektedir. 40 nm Ag parçacık son olarak CF_3 sağlayıcı PFDT molekülü ile modifiye edildiğinde de pikdeki yaklaşık 5 nm'lik kırmızıya kayma Şekil 5.18c'de açık bir şekilde görülmektedir. Burada yine yukarıda verilen modifikasyonlara benzer şekilde parçacıklar arası etkileşimler oluşmakta ve bunun sonucunda da parçacıklar MUA' ile gerçekleşen modifikasyondaki duruma göre daha az birbirlerine yaklaşarak plazmon pikindeki genişlemeye sebep olmaktadır.

60 nm boyuta sahip küresel Ag nanoparçacıklar için incelendiğinde; parçacıklar yukarıda belirtildiği üzere modifikasyon işlemi öncesinde 434 nm’de plazmon piki göstermektedir.



Şekil 5.19. Farklı uç gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye 60 nm Ag NP'nin ve modifiye edilmemiş 60 nm Ag NP'nin UV spektrumları a) DCT b) MUA c)PFDT

Modifikasyon sonrasında bu pikteki kayma bize Ag nano parçacıkların kullanılan molekül ile fonksiyonelleştirilerek yüzey kimyalarının değiştiğini göstermektedir. DCT ile modifikasyon sonrasındaki plazmon piklerinin durumu Şekil 5.19a'da görülmektedir. Başlangıçtaki duruma göre yaklaşık 30 nm'lik kırmızıya bölgeye kayma bize modifikasyonun gerçekleştiğini gösterebilir. Modifikasyon sonrasında piklerdeki genişleme parçacıklar arası etkileşimin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum fonksiyonelleştirilen parçacıkların topaklanarak kararlı bir şekilde kaldığını göstermektedir. 40 nm Ag nano parçacık MUA ile modifikasyonu

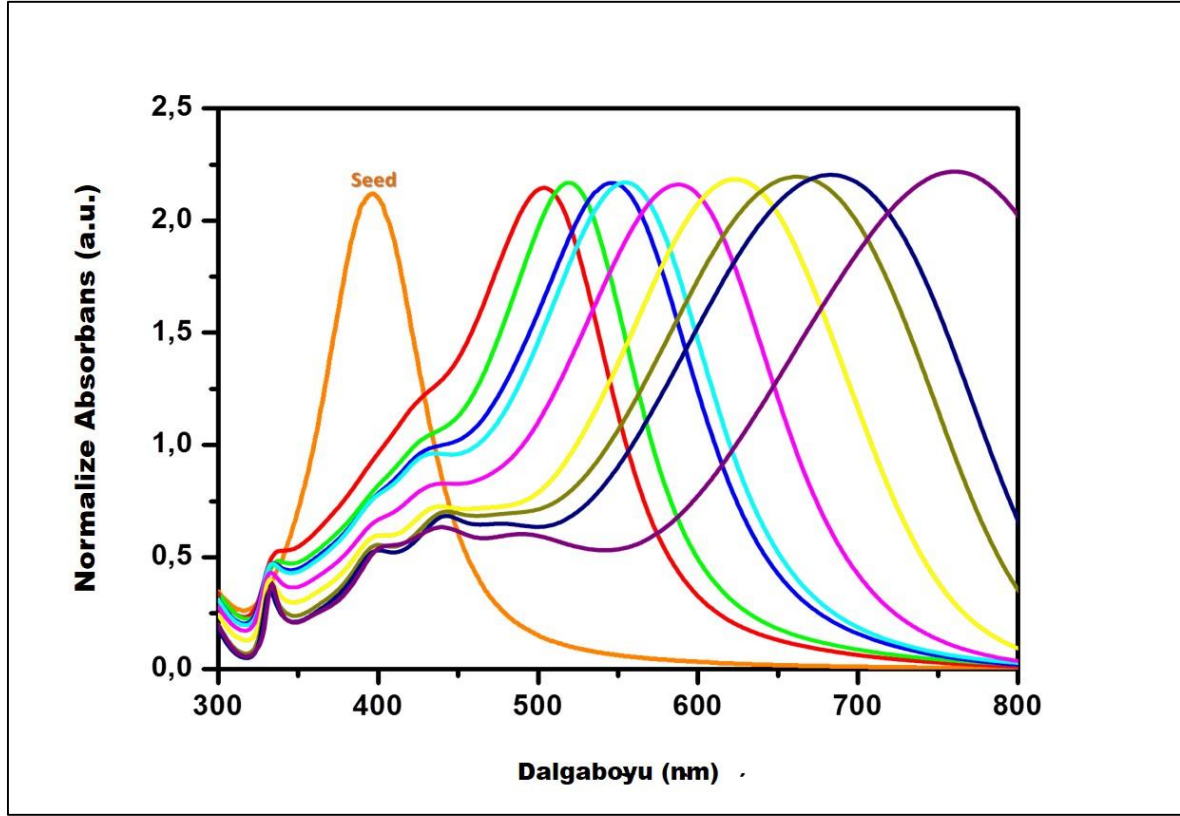
sonucu yaklaşık 25 nm kırmızıya kayma göstermiştir. MUA ile modifikasyon sonucu oluşan parçacıkların boyutsal dağılımındaki değişim plazmon pikindeki genişlemeden bariz bir şekilde görülmektedir. MUA modifikasyonu öncesi ve sonrası piklerin durumu Şekil 5.19b'de verilmektedir. 40 nm Ag parçacık son olarak CF_3 sağlayıcı PFDT molekülü ile modifiye edildiğinde de pikde yaklaşık 20 nm'lik kırmızıya kayma Şekil 5.19c'de açık bir şekilde görülmektedir. Burada yine yukarıda verilen modifikasyonlara benzer şekilde parçacıklar arası etkileşimler oluşmakta ve bunun sonucunda da parçacıklar MUA' ile gerçekleşen modifikasyondaki duruma göre daha az birbirlerine yaklaşarak plazmon pikindeki genişlemeye sebep olmaktadır.

Metalik parçacık etkisinin diğer bir kısmı farklı şekle sahip parçacıkların sentezlenmesi aşamasıdır. Bu bağlamda farklı türde Ag nanoparçacık olarak üçgen şeklinde Ag nano prizmalar sentezlenmiştir. Sentezlenme işlemi iki basamakta gerçekleştirilmektedir. Öncelikle çekirdek olarak kullanılacak Ag nano parçacıklar yaklaşık olarak 5 nm çapında sentezlenmiştir. Sonrasında içerisinde Polisodyumstirensülfonat (PSSS) ve askorbik asit bulunan sulu ortama bu çekirdek çözeltilerinden belirli miktarlarda eklenmiştir. Sonrasında da damla damla $AgNO_3$ hacmi 5 mL olacak şekilde eklenmiştir. Burada çekirdek çözeltisinin miktarının artmasıyla Ag nano kürelerin plazmon pikleri değişmektedir. Bu durum çekirdek miktarına bağlı olarak parçacıkların boyutlarındaki değişmeden kaynaklanmaktadır. Üçgen nanoprizma oluşumu sırasında önemli role sahip diğer bir madde ise PSSS'dir. PSSS büyüme sırasında parçacık üzerinde uygun yüzeye tutunarak büyümenin yönünü belli bir doğrultuda olmasını sağlamaktadır. Polisodyumstirensülfonatın PSSS'nin ayrıca büyüme sırasında kullanılan çekirdek üzerindeki kusurları bertaraf ederek parçacığın prizma şeklinde düzenlenmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu durumu gerçekleştiren mekanizma hakkında yeterli bilgiye hala ulaşamamıştır [135].



Resim 5.28. Artan çekirdek miktarına bağlı olarak elde edilen Ag üçgen nanoprizmalara ait çözelti görüntüleri

Hazırlanan Ag nanoprizmaların UV-GB spektrumları Şekil 5.20’de verilmektedir. Grafikten görüleceği üzere artan çekirdek miktarına bağlı olarak oluşan üçgen prizmaların plazmonik özelliklerinde değişiklikler olmaktadır. Bu durum oluşan üçgen prizmaların kenar uzunluklarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Reaksiyon ortamına çekirdeklerin eklenmesi sonrası büyüme işlemi sırasında çekirdek miktarı arttıkça kenar uzunluğunda artmaktadır. Şekilden de açıkça görüldüğü gibi Ag nanoprizmalar farklı kenar uzunluklarına sahip olacak şekilde başarılı bir biçimde üretilebilmiştir. Burada sentezin ikinci basamağında eklenen Ag^+ iyonları sayesinde çekirdek üzerinde büyüme gerçekleşmiş ve farklı boyutlarda elde edilen prizmaların plazmonik özelliklerinde değişiklik olmaktadır. UV spektrumundan oluşan yapıların büyüklüğündeki değişim ile orantılı olarak plazmonik bandlarının kırmızıya kayması Şekil 5.20’de açıkça görülmektedir. Oldukça fazla alternatif kenar uzunluğunda sentezlenebilen Ag nano prizmaların dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisini incelerken iki farklı kenar uzunluğuna sahip Ag nanoprizmalar çalışmalarımızda kullanılmak üzere seçilmiştir. Bunlar kenar uzunlukları teorik olarak 5,08 nm olan Ag nanoprizma (20 mikrolitre çekirdek ile elde edilen Ag nanoprizma) ve 47,4 nm olan Ag nanoprizmadır (200 mikro litre çekirdek ile elde edilen Ag nanoprizma).



Şekil 5.20. Eklenen çekirdek miktarına bağlı olarak oluşan üçgen nanoprizmaların UV-GB spektrumları

Hazırlanan Ag prizmaların kenar uzunlukları sentez sonrası elde edilen çözeltilerden alınan UV spektrumlarındaki verileri kullanarak literatürde Aherne ve arkadaşları tarafından verilen eşitlik kullanılarak belirlenmiştir. Kullanılan eşitlik ve elde edilen kenar uzunluk verileri Çizelge 5.6'da verilmektedir [135].

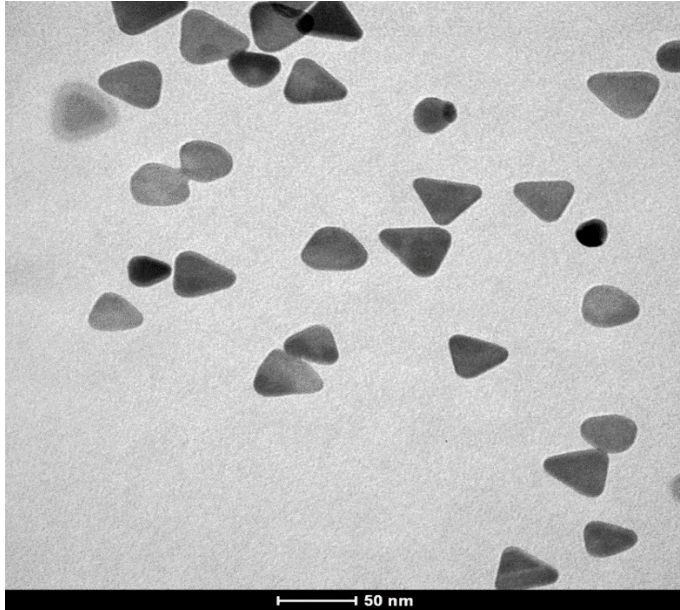
Çizelge 5.6. Eklenen çekirdek hacmi ve hesaplanan kenar uzunluğunu

Eklenen Çekirdek Hacmi (µL)	Hesaplanan Kenar Uzunluğu (nm)
20	5,1
40	12,4
80	19,7
100	22,9
150	29,5
200	47,4



$L(\text{Kenar uzunluğu}) = ((\lambda - 418,8) / 33,8) \times 5,5 \text{ nm}$

Kuramsal olarak hesaplanan kenar uzunlukları sonrasında seçilen nanoparçacık çözeltilerindeki (200 µL çekirdek eklenen çözelti) üçgen prizmaların TEM görüntüleri alınmıştır. Resim 5.28’de verilen TEM görüntülerinden de anlaşıldığı gibi üçgen nanoprizmalar başarılı bir şekilde üretilmektedir. Ayrıca kenar uzunluklarını TEM görüntülerinde verilen gösterge çizelgesi üzerinden değerlendirdiğimizde kenar uzunluklarının kuramsal olarak hesaplanan kenar uzunluğuna yakın olduğu anlaşılmaktadır.



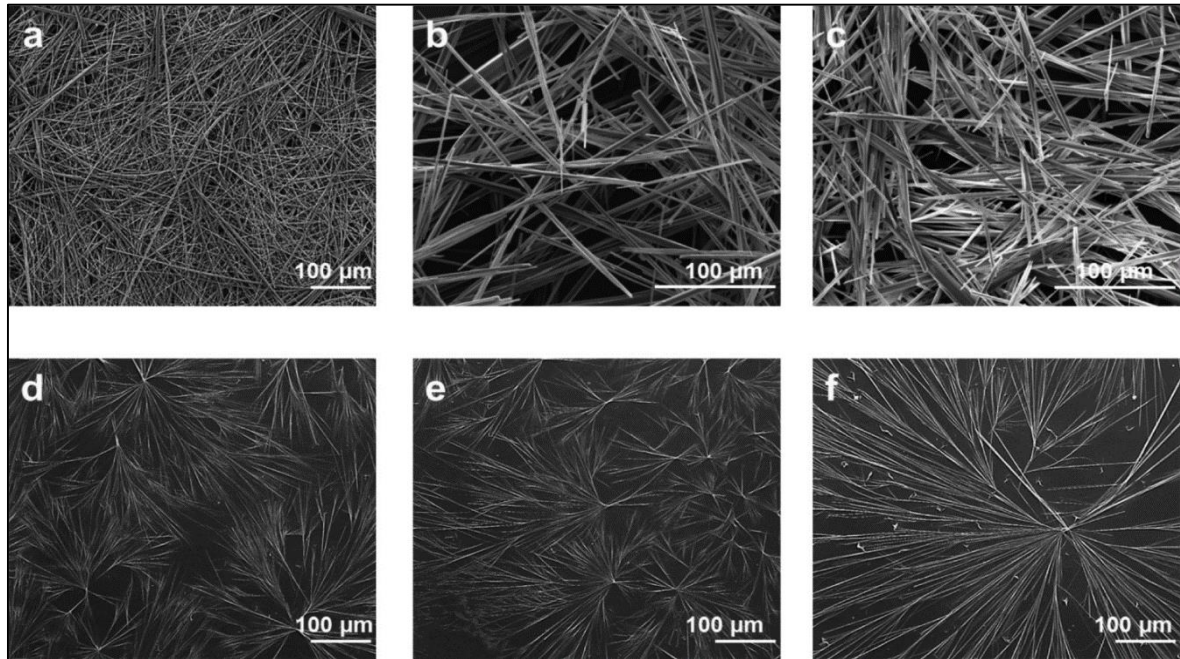
Resim 5.29. Farklı büyüklüklerde sentezlenen Ag üçgen nanoprizmaların TEM görüntüsü

5.5. Phe-Phe Ve Val-Ala Dipeptitlerinin Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Metalik Nanoparçacıkların Etkisi

Tez çalışmasının bu kısmında hazırlanan Au ve Ag nanoparçacıkların Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmeleri üzerine etkileri incelenmektedir. Bu amaçla HFIP içerisinde çözülmüş dipeptitlerin üzerine belirli miktarlarda Au veya Ag nanoparçacıklar ilave edilmiş ve 24 saatlik kendiliğinden düzenlenme sonrası elde edilen yapıların SEM görüntüleri alınmıştır.

5.5.1. Nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptitinin kendiliğinden düzenlenmesine etkisi

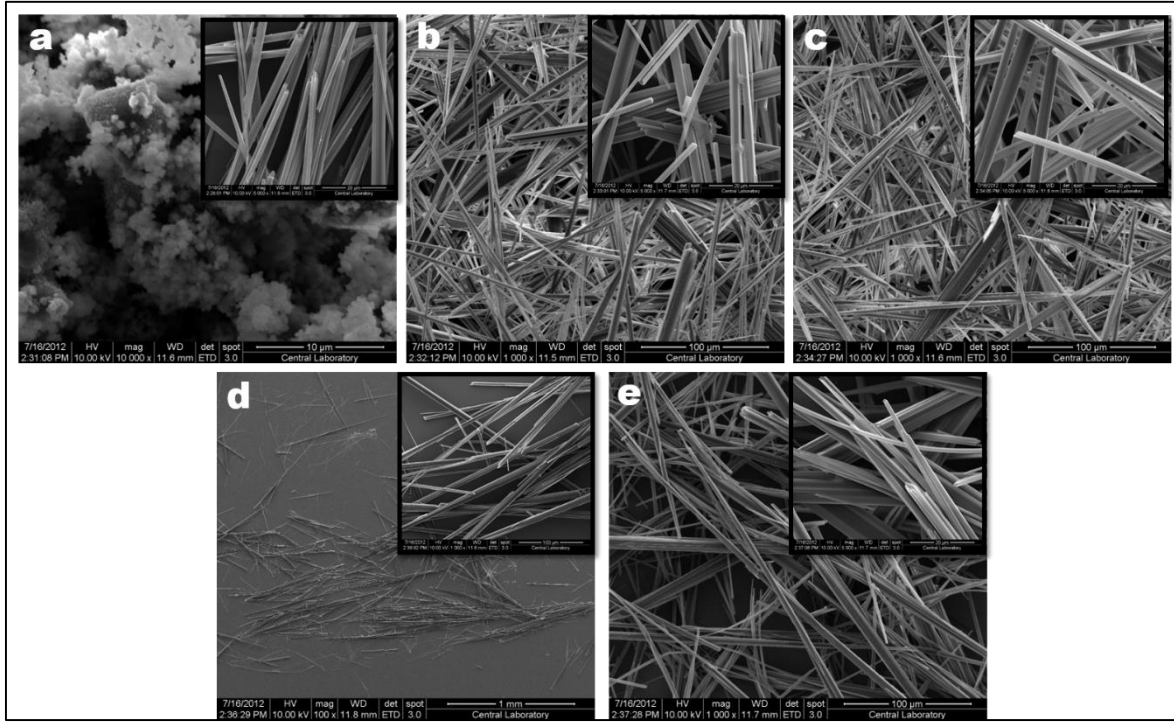
Resim 5.30' da farklı boyutlardaki Au nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptidinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkileri görülmektedir. Burada dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi eklenen Au nanoparçacığının büyüklüğünün değişmesi ile değişmediği anlaşılmaktadır. Parçacık ilavesi sonrasında dipeptitler özgün yapılarını korumakta ve tüp şeklinde yapılar oluşturmaktadırlar.



Resim 5.30. Farklı büyüklüklerdeki Au nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisi a) Au parçacıksız b) 5 nm Au NP + Phe-Phe c) 10 nm Au NP + Phe-Phe d) 20 nm Au NP + Phe-Phe e) 40 nm Au NP + Phe-Phe

Altın nanoparçacıkların boyutlarının değişmesi ile dipeptit molekülleri tek bir merkezden büyüyen yıldız şekilden morfoloji kazanmışlardır. Burada Resim üzerinden bir genelleme yapılacak olursa 10 nm'den büyük boyutlarda Au nanoparçacık içeren sistemlerde dipeptitler tek bir merkez etrafında büyümeye zorlanmış olabilir. Bu durum Au nanoparçacıkların yüzeylerinde dipeptit molekül derişiminin fazla olması sebebiyle nanoparçacık yüzeyi büyüme merkezi şeklinde davranmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Benzer sonuçlar Linse ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da rapor edilmektedir. Çalışmada protein derişiminin yüzey üzerinde artmasıyla nanoparçacıkların proteinlerin fibrilasyonunun büyümesi üzerine edebileceği rapor edilmiştir [136]. Dipeptit yapıların nanoparçacıkların büyüklüğünün artmasıyla değiştirdikleri morfoloji üzerinde parçacıkların yüzey eğriliğinin etkisi olduğu düşünülmektedir. Burada nanoparçacıkların çaplarının artmasıyla yüzey eğriliğinin azalması bilinen bir durumdur. Yüzey eğriliğinin fazla olduğu 10 nm'den düşük büyüklüklerde parçacık yüzeyi üzerinde dipeptit molekül derişimi büyük parçacıklara göre daha düşük olması sebeyle Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisinin az olduğu söylenebilir [137].

Farklı boyutlarda Au nanoparçacık ilavesi sonrasında elde edilen SEM görüntülerinden kendiliğinden düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının belirgin bir farklılık oluşturmadığı görüldüğünden modifikasyon işlemi sonrası dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi işleminde 20 nm Au nanoparçacıklar kullanılmıştır. Resim 5.30'a da Tiyofenol ile modifikasyon sonrası elde edilen Au nanoparçacıkların eklenmesi ve dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların SEM görüntüsü verilmektedir. SEM görüntülerinden de anlaşılacağı üzere Phe-Phe dipeptitleri Tiyofenol modifiye Au nanoparçacık içerikli ortamda düzenlendiğinde tüp benzeri yapıların oluşturduğu anlaşılmaktadır.

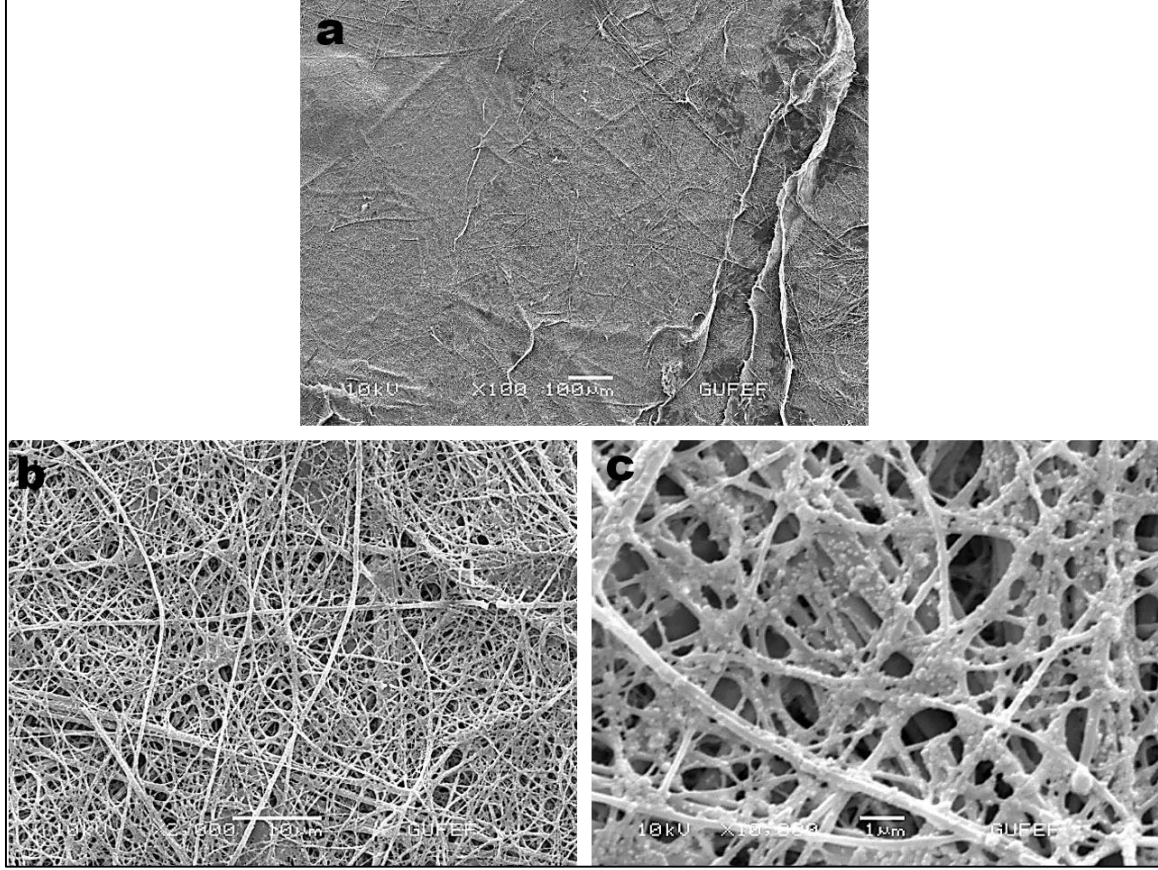


Resim 5.31. Farklı son gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye edilmiş Au nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptidinin düzenlenmeleri üzerine etkisi a) a) Tiyofenol modifiye 20 nm Au NP + Phe-Phe b) 11-MUA modifiye 20 nm Au NP + Phe-Phe c) Dodekantiyol modifiye 20 nm Au NPs + Phe-Phe d) Fluorotiyol modifiye 20 nm Au NP + Phe-Phe e) Merkaptobutanol modifiye 20 nm Au NP + Phe-Phe

SEM görüntüleri incelendiğinde farklı son gruba sahip tiyol molekülleri ile modifikasyon sonrası elde edilen Au nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonucu oluşan Lif benzeri yapılar MUA, DCT, PFDT ve MB için aynı özellikte olduğu görülmektedir.

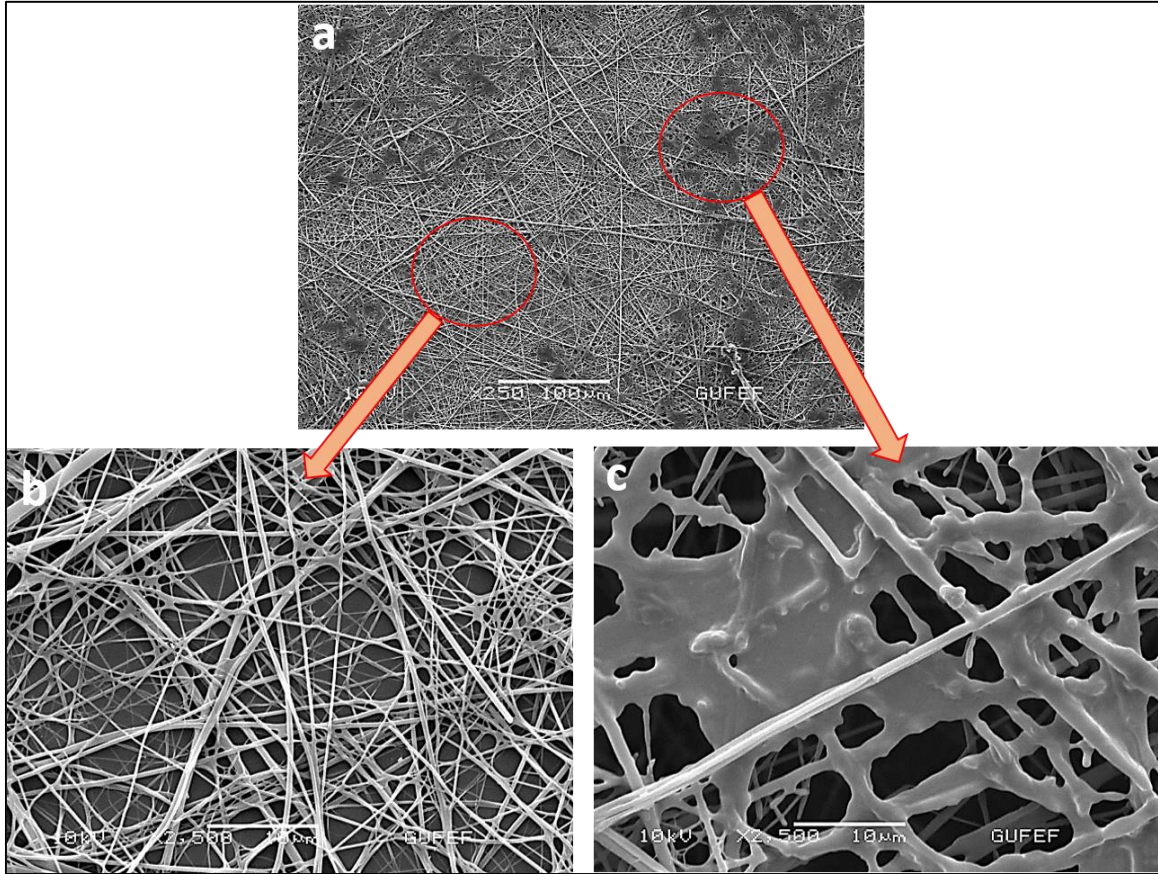
Au nano parçacıkların şeklinin kendiliğinden düzenlenmeye etkisi incelendiğinde ise ilginç sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Au nano kafes parçacıkların Phe-Phe dipeptidinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisine bakılacak olursa dipeptit ortamına ilave edilen Au nano kafes parçacıklar dipeptitleri küresel Au nanoparçacıkların aksine manipüle etmekte ve dolaşık ağ benzeri bir yapı halinde düzenlenmelerini sağlamaktadır. Resim 5.32' de verilen SEM görüntülerinden görüleceği üzere yüzey üzerine neredeyse homojen bir şekilde yayılmış olan dolaşmış ağ yapılı lifler daha yüksek büyütme ölçeklerinde net bir şekilde görülmektedir. Ayrıca yaklaşık onbin büyütme ölçeğinde lifli yapı üzerine tutunmuş parçacıkların

lif üzerinde oluşturduğu pürüzlü kaplama net bir şekilde görülmektedir (Resim 5.32 c).



Resim 5.32. Au nanokafes nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisini gösteren farklı büyütmede SEM görüntüleri a) x100 b) x2000 c) x10000

Au nano çubuk için yapılan incelemeler sonucunda ise düzenlenme sonrasında elde edilen yapının nanokafes yapıda olduğu gibi ağısı bir şekilde olduğu bu ağısı yapının yüzeyin neredeyse etki ettiği tüm kısımlarında homojene yakın özellikte olduğu görülmektedir. Ancak Resim 5.33c' den görüldüğü üzere yapı bazı kısımlarında bozulmakta ve jelleşme benzeri bir görüntü oluşturmaktadır. Ağısı yapının bozulduğu kısımlarda dipeptitler film oluşturma yönünde düzenlendiği ortaya çıkmaktadır.

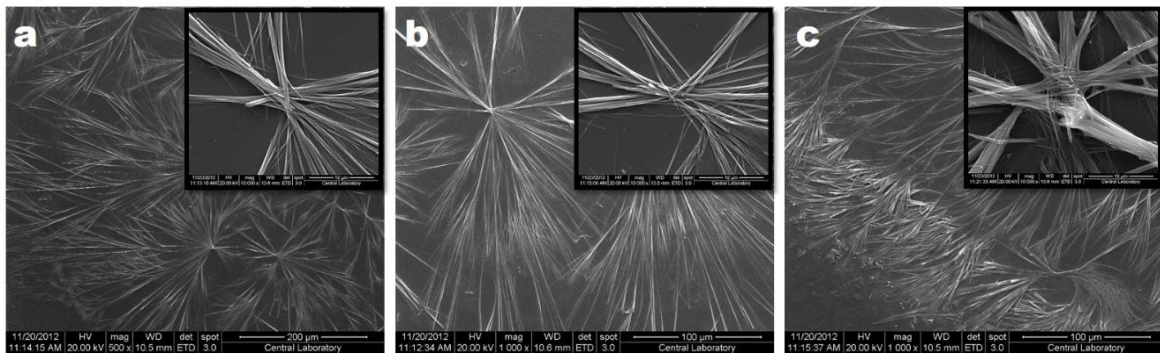


Resim 5.33. Au nanoçubuk parçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisini gösteren farklı büyütmede SEM görüntüleri a) Geniş alan b) Ağsı kısım c) Film oluşan kısım

Metalik parçacıkların şeklinin Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkilerini biraz daha ayrıntılı bir şekilde açıklayacak olursak; Au nanoçubuklar ve nanokafesler anizotropik yapılarından bağımsız olarak, Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine önemli, bir etki yapmamaktadır. Daha önceki kısımlarda verildiği üzere metalik nanoparçacık olmadığı durumda Phe-Phe yapılar temel olarak tubular yapılar oluşturmaktadırlar ve bu yapılar bir birinden ayrı şekilde bulunurlar yani bir ağ yapısı sergilemezler. Ancak Au nanokafes ve nanoçubuk varlığında temel fibriler yapı korunurken bu yapılar iç içe geçerek dolaşmış ağimsi bir yapı sergilemektedirler. Oluşan ağ yapısı nanokafes varlığında nanoçubuk ile karşılaştırıldığında çok daha sıkı bir görünüme sahiptir. Bu oluşuma nanokafeslerin çok yüzlü olmalarının bir sonucu olabileceği gibi çözelti ortamında düzenlenmenin ilk aşamalarında Phe-Phe moleküllerinin kafes içine difüzyonu sonucu kafeslerin düzenlenmeye doğrudan bir büyüme merkezi olarak katılmalarına neden olmuş olabilir [138]. Nanoçubuk yapılarda ise nanokafes aksine

belli bölgelerde ağ yapıya ilaveden ağ yapı ile bağlantılı film oluşumları belirlenmiştir. Bu noktada nanoçubuklar 2 boyutlu düzenlenmeyi avantajlı kılmış olabilirler. Ancak farklı miktarlarda ilave edilen Au nanoçubuk sonucu film oluşumun hala ikincil planda kaldığı ve fibrilar ağ yapısının daha baskın olduğu belirlenmiştir. Altın nanoçubuk ve nanokafes yapılar için incelenmesi gereken bir durum ise bu parçacıkların kristal özellikleridir. Au nanokafes ve Au nanoçubuk yapılar ağırlıklı olarak 100 ve 110 yüzüne sahip parçacıklarıdır. 100 ve 110 kristal yönelimleri genellikle düz yüzey özelliği göstermektedir. Bu bakımdan incelendiğinde Phe-Phe molekülleri Au NC ve Au NR parçacıkların yüzeylerine oldukça fazla tutunmaktadır. Bu durum dipeptitleri dolaşmış ağ benzeri yapı oluşumuna uyarmış olabilir. Ayrıca anizotropik yapıya sahip parçacıkların kenarları ve köşeleri üzerinde bulunan koordinasyon altı atomlar sonucunda Phe-Phe moleküllerinin yüzey üzerindeki sayısı artmış olabilir.

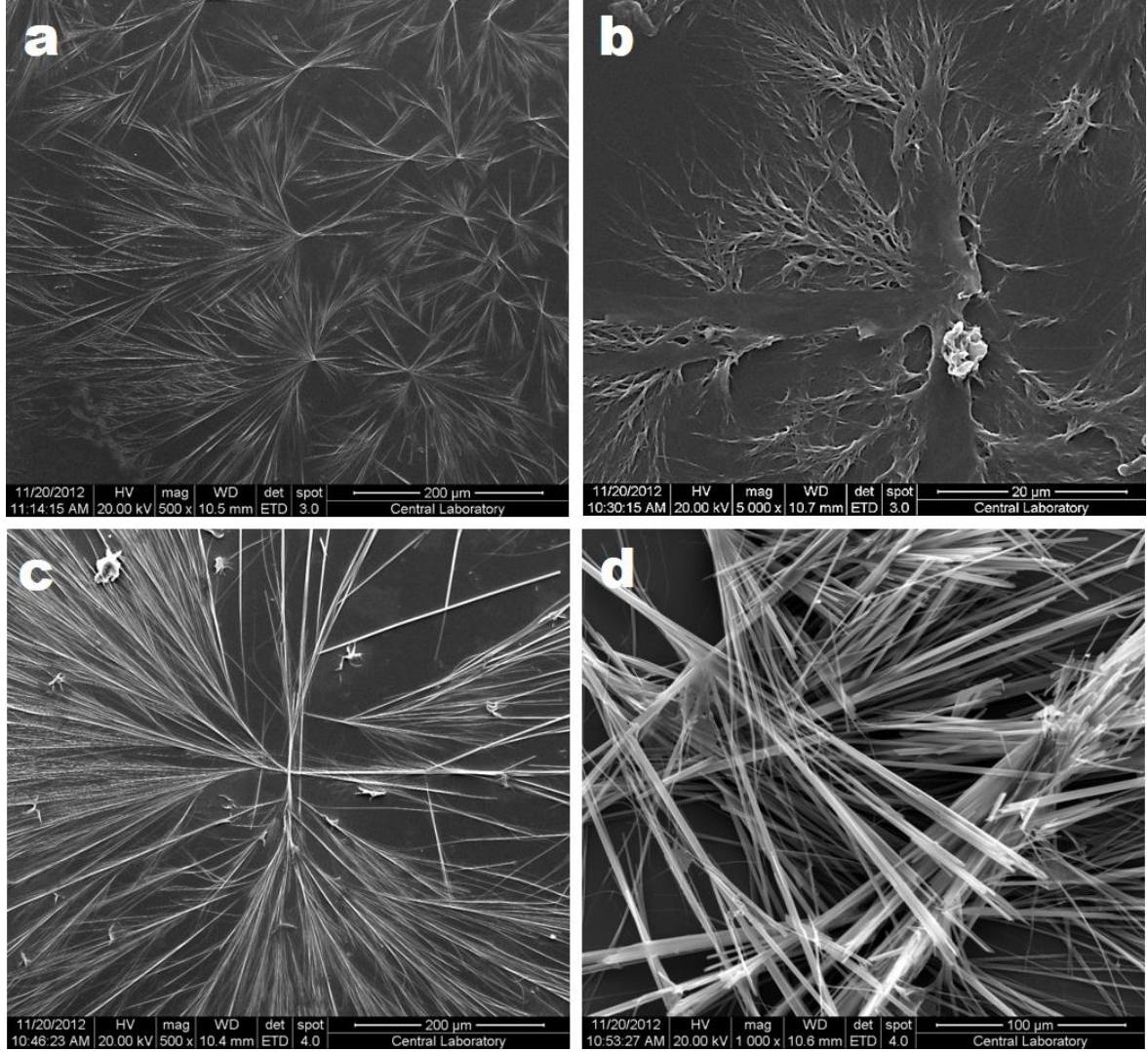
Çalışmanın diğer kısmında ise kullandığımız ikinci tür metal parçacık olan Ag için Au parçacıkla benzer olacak şekilde büyüklük, modifikasyon ve şekil etkileri incelenmiştir. Bu bağlamda öncelikle sentezlenen 20, 40 ve 60 nm'lik Ag parçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkileri incelenmiştir. Resim 5.38'de küresel Ag nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmeleri üzerine etkileri incelenmektedir. Burada parçacıkların boyutlarından bağımsız olarak 20 nm 40 nm ve 60 nm küresel Ag parçacıklar için düzenlenme sonrasında oluşan yapı tekbir merkez etrafında büyüme özellikleri göstermektedir.



Resim 5.34. Farklı büyüklükte Ag nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesine etkisini gösteren SEM görüntüsü a) 20 nm Ag NP b) 40 nm Ag NP c) 60 nm Ag NP

Bu durum parçacık etrafında büyüme sırasında peptide derişiminin bölgesel olarak daha yüksek olmasının bir sonucu olabilir. Benzer sonuçlar Linse ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da görölmektedir Ancak yüzey eğriliğinin artmasının biyolojik moleküllerin yüzey üzerine tutunmasını azaltacağıda diğer bir gerçektir. Bu bakımdan bakıldığında parçacık çapının artması sonucunda oluşan tek bir merkez üzerinde büyüme veya düşük parçacık çaplarında gözlenen tüp benzeri yapı oluşumu yukarıda bahsedilen özelliklerden kaynaklandığı düşünölmektedir [136].

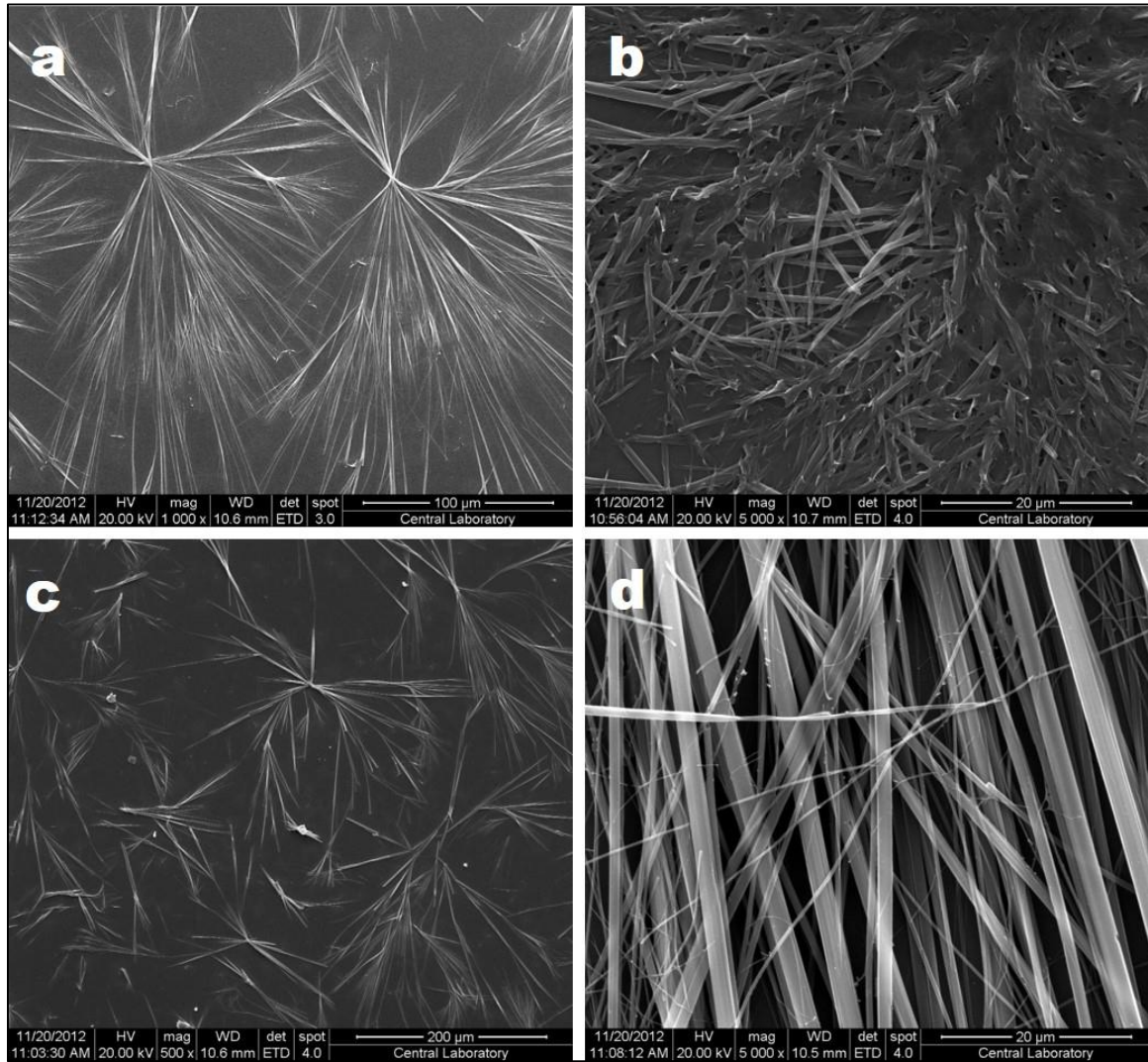
Ag nanoparçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisinde diğer bir araştırılan kısım ise farklı boyutlardaki Ag nano kürelerin modifikasyonları sonrasında dipeptitdin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine nasıl etki ettiğinin belirlenmesi üzerinedir. Burada nanoparçacık yüzey kimyasının değışmesi sonucunda Phe-Phe dipeptitlerinin nasıl değıştiğı anlaşılmaya çalışılmıştır. Çalışmanın bu kısmında öncelikle 20 nm Ag nanoparçacıkların DCT, MUA ve PFDT ile modifikasyonları sonucunda kendiliğinden düzenlenmenin nasıl değıştiğı incelenmiştir. Resim 5.35'de modifiye edilmiş ve modifiye edilmemiş Ag parçacıkların kendiliğinden düzenlenme ortamına katılması ile elde edilen yapıların SEM görüntüleri verilmektedir. Modifiye edilmemiş Ag nano parçacıklar daha önceki kısımlarda da bahsedildiğı gibi dipeptitleri tek bir merkez etrafında büyüme şeklinde düzenlemektedir. Ancak ortamda DCT modifiye Ag parçacıklar olduğı durumda dipeptitlerimiz film benzeri bir düzenlenme oluşturma yönünde baskın hale gelmektedir (Resim 5.35b). Bu durum değışen yüzey kimyası ile parçacık üzerindeki hidrofobik karakterin artması sonucunda olduğı düşünölebilir. Bu durum MUA ve PFDT ile yapılan modifikasyonlarda karşımıza çıkmamaktadır. Burada MUA ile yapılan modifikasyonda dipeptitler modifiye edilmemiş parçacıklarda olduğı gibi tek bir merkez üzerinde büyüme şeklinde düzenlenmektedirler. PFDT ile modifikasyonda ise dipeptitlerin iğne benzeri tüp yapılar oluşturma eğiliminde olduğı Resim 5.35d'de görölmektedir.



Resim 5.35. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 20 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag ve Phe-Phe

40 nm Ag kürelerin modifiye edilmiş ve modifiye edilmemiş nanoparçacıklarının Phe-Phe dipeptitlerinin üzerine etkisi incelendiğinde 20 nm'lik parçacıklarda elde edilen sonuçlara benzer özellikte sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmanın bu kısmında öncelikle 40 nm Ag nanoparçacıkların DCT, MUA ve PFDT ile modifikasyonları sonucunda kendiliğinden düzenlenmenin nasıl değiştiği anlaşılmaya çalışılmıştır. Resim 5.36'da modifiye edilmiş ve modifiye edilmemiş Ag parçacıkların kendiliğinden düzenlenme ortamına katılması ile elde edilen yapıların SEM görüntüleri verilmektedir. SEM görüntülerinden de görüleceği üzere 40 nm Ag nanoparçacık içeren ortamda düzenlenen Phe-Phe dipeptitleri tek bir merkez etrafında büyüme şeklinde düzenlenmektedir (Resim 5.36a). Bu durum DCT ile

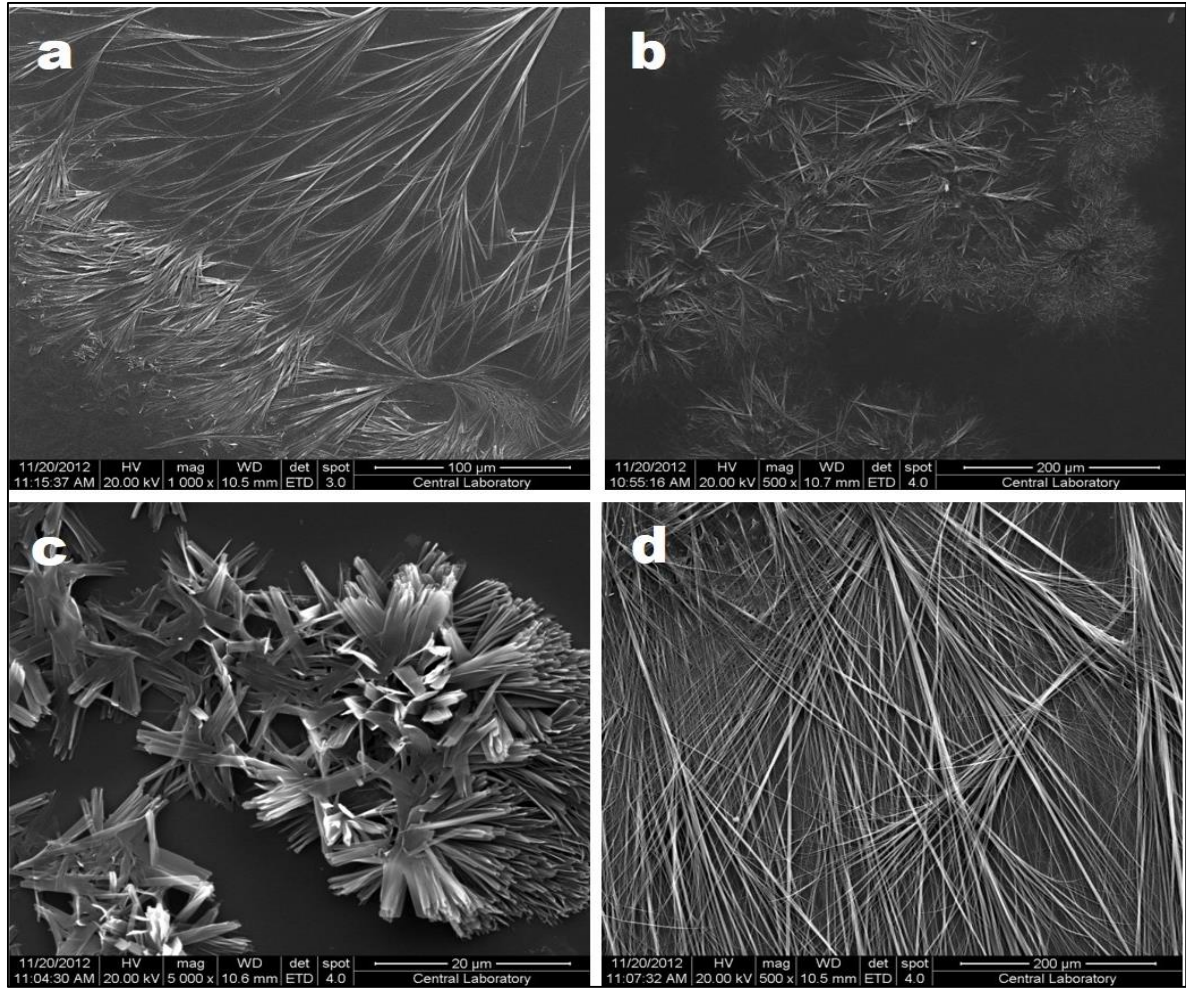
modifiye edilmiş 40 nm Ag parçacıklar kullanıldığında daha da farklılaşmakta ve yapılar fibriller şeklinde ancak film oluşturma yönünde baskın şekilde düzenlenmektedir (Resim 5.36b). Yine 20 nm MUA modifiye Ag nanoparçacıkta olduğu gibi yapılar tek bir merkez etrafında büyüme şeklinde düzenlenmiştir (Resim 5.36c). Burada PFDT için verilen SEM görüntülerinden yapının lifler şeklinde düzenlendiği görülmektedir (Resim 5.36 d).



Resim 5.36. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 40 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag ve Phe-Phe

60 nm Ag nanoparçacıklar için yapılan çalışma sonucunda ise elde edilen SEM görüntüleri Resim 5.37'de verilmektedir. Modifiye edilmemiş 60 nm Ag parçacıkların

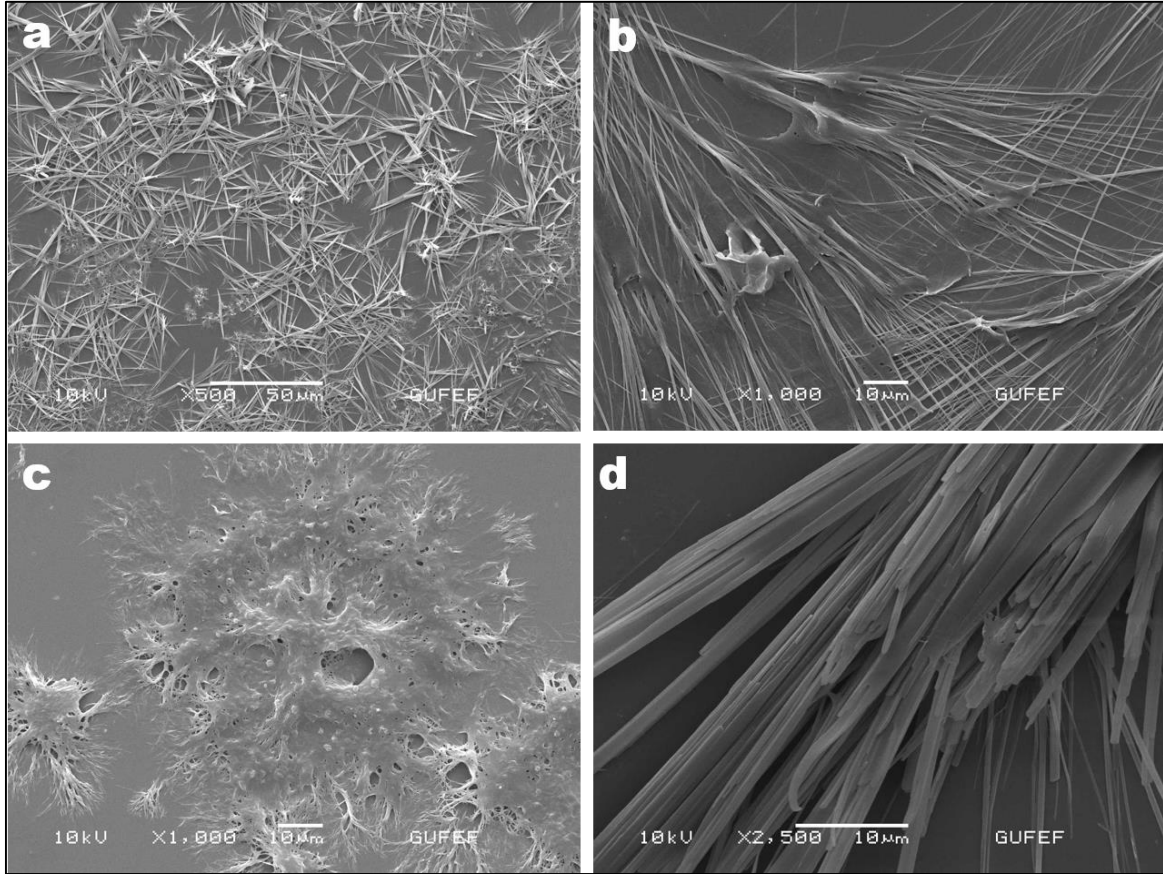
Phe-Phe'nin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisi incelendiğinde daha önceki kısımlarda verildiği gibi tek bir merkez etrafında büyüme şeklinde düzenlenmektedir. DCT ile modifiye edilmiş Ag nanoparçacıkların olduğu durumda ise yapı daha küçük çapta Ag nano kürelerde olduğu gibi film benzeri bir yapı oluşturmaktadır. Burada en ilginç durum MUA ile modifiye edilmiş Ag parçacıkların Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesine etkisi sonucu oluşmuş çiçek benzeri yapılardır. Burada yapıların değişen yüzey enerjisi ve yüzey eğriliği sayesinde belirli merkez etrafında üç boyutta büyüme gösteren dipeptitlerin düzenlenmesi sonucu oluştuğu düşünülebilir.



Resim 5.37. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 60 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag ve Phe-Phe

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde Au nanoyapılardan farklı olarak modifiye olmayan Ag nanoparçacıklar büyüklüklerinden bağımsız olarak düzenlenme üzerine belirli bir etki sergilemişlerdir. Temel olarak nanoparçacıklar düzenlenme esnasında büyüme merkezi gibi görev almışlardır. Büyüme nanoparçacık çevresinde gerçekleşmiş ve yıldız benzeri dallanmış fibrillar yapılar oluşmuştur. Bu noktada düşünülebilir ki negatif yüklü Ag nanoparçacıklar Phe-Phe yapısında yer alan pozitif yüklü amino grupları ile öncelikle etkileşmiş ve takiben fibrillar dipeptit formasyonu bu başlangıç noktasından devam etmiştir. Modifiye olan durumlar için ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. MUA modifiye 20 nm ve 40 nm AgNP varlığında düzenlenme modifiye olmayan durumda olduğu gibi dallanmış fibrillar yapıdadır. Ancak 60 nm AgNP lerde, fibrillar yapı yerini çiçek benzeri bir oluşuma bırakmıştır. PFT modifikasyonu düzenlenmeye herhangi bir etki göstermemiştir. Hatta nanoparçacık varlığında oluşan dallanmış fibrillar yapılar yerini çoğunlukla bilindik tubular yapıya bırakmıştır. DCT modifikasyonunda ise dallanma ile paralel olarak film oluşumu gözlenmiştir.

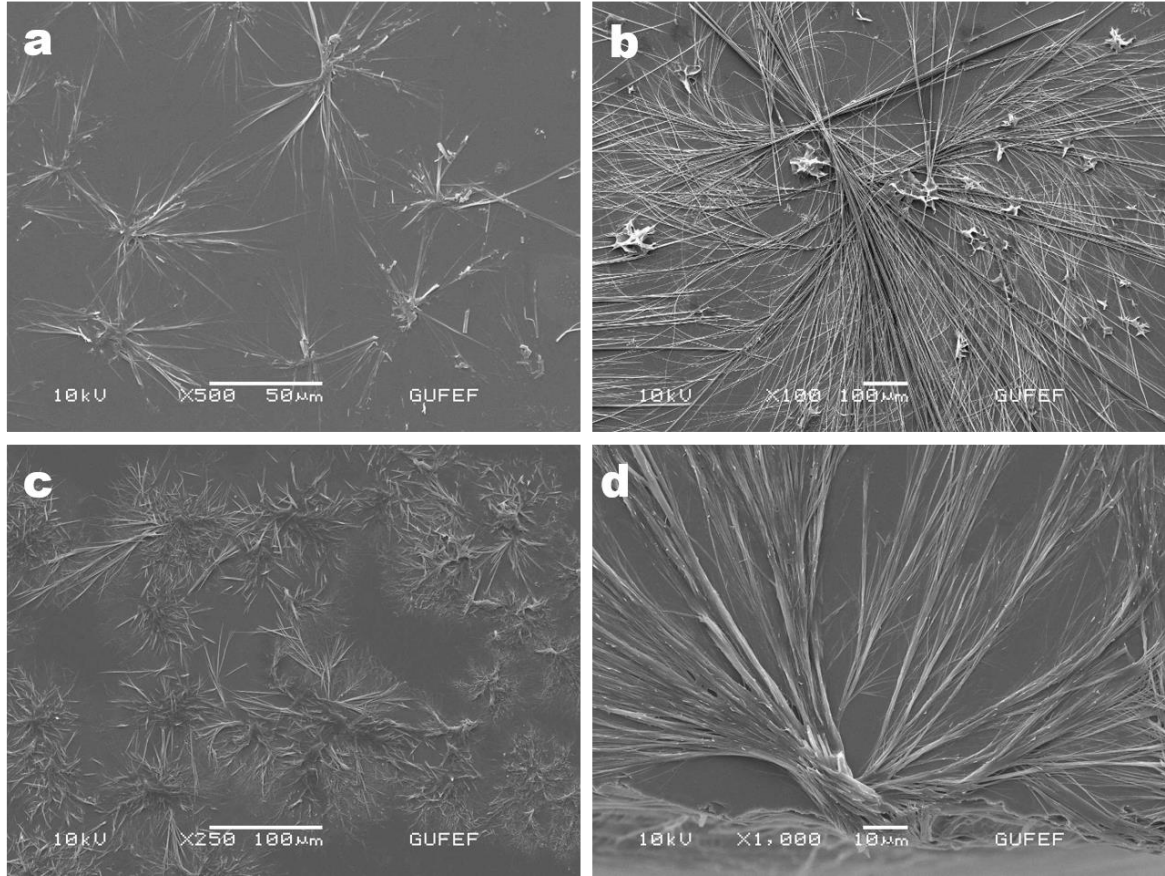
Nanoparçacıkların yüzey kimyasının Phe-Phe dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisi kısmında incelenen diğer bir kısım ise Ag nanoprizmaların Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkileridir. Bu aşamada öncelikle teorik olarak 5 nm kenar uzunluğuna sahip modifiye edilmiş ve edilmemiş Ag prizmaları Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisi incelenmiştir. Resim 5.38' de modifiye edilmemiş ve farklı son gruba sahip parçacıklarla modifiye edilmiş Ag prizmaların dipeptit ortamına katılması ile elde edilen yapıların SEM görüntüleri verilmektedir. 5 nm nanoprizma bulunan ortamda dipeptitler fibriller şeklinde düzenlenme göstermektedir. Bu fibriller Resim 5.38b' de verilen DCT modifiye edilmiş Ag prizmaların olduğu ortamda film oluşturma yönünde bir miktar bozulmaktadır. Resim 5.38c' de verilen ve MUA ile modifiye edilmiş 5 nm Ag nanoprizmaların kullanıldığı durumda Phe-Phe dipeptitleri film benzeri yapılar oluşturacak şekilde düzenlenmektedir. PFDT ile modifiye edilmiş Ag nanoprizmaların bulunduğu ortamda gerçekleştirilen düzenlenme sonrasında ise Phe-Phe dipeptitlerinin fibriller şeklinde düzenlendiği görülmektedir (Resim 5.38d).



Resim 5.38. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 5 nm Ag nanoprizmaların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag ve Phe-Phe

Çalışmanın bu kısmında ayrıca teorik olarak 50 nm kenar uzunluğuna sahip modifiye edilmiş ve edilmemiş Ag prizmaları Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisi incelenmiştir. Resim 5.39' da modifiye edilmemiş ve farklı son gruba sahip parçacıklarla modifiye edilmiş Ag prizmaların dipeptit ortamına katılması ile elde edilen yapıların SEM görüntüleri verilmektedir. 50 nm nanoprizma bulunan ortamda dipeptitler tek bir merkez etrafında büyüyen yıldız şeklinde fibril yapılar oluşturmaktadır. Bu fibriller Resim 5.39b'de verilen DCT modifiye edilmiş 50 nm Ag prizmaların olduğu ortamda daha da belirgin hale gelerek uzadığı görülmektedir. Resim 5.39c'de verilen ve MUA ile modifiye edilmiş 50 nm Ag nanoprizmaların kullanıldığı durumda Phe-Phe dipeptitleri film benzeri yapılar oluşturacak şekilde düzenlenmektedir. PFDT ile modifiye edilmiş 50 nm Ag

nanoprizmaların bulunduğu ortamda gerçekleştirilen düzenlenme sonrasında ise Phe-Phe dipeptitlerinin fibriller şeklinde düzenlendiği görülmektedir (Resim 5.39d).



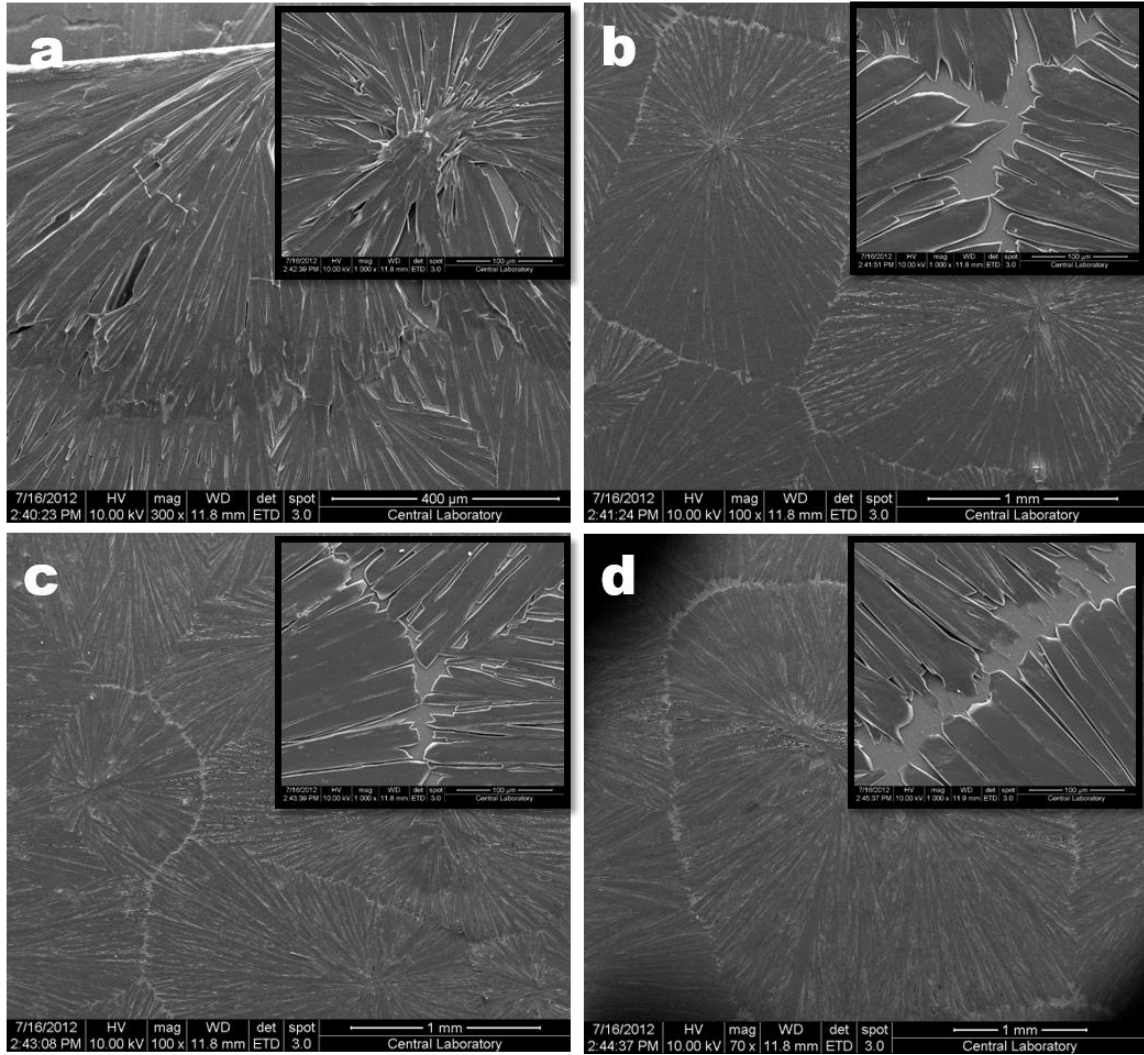
Resim 5.39. Modifiye edilmiş ve edilmemiş teorik olarak 50 nm Ag nanoprizmaların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Phe-Phe dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş Ag nanoprizma b) DCT modifiye Ag nanoprizma ve Phe-Phe c) MUA modifiye Ag nanoprizma ve Phe-Phe d) Phe-Phe modifiye Ag nanoprizma ve Phe-Phe

Modifiye edilmemiş 5 nm Ag nanoprizma ve 50 nm Ag nanoprizma varlığında şekilde de gösterildiği gibi Phe-Phe dipeptitleri farklı bir düzenlenmeye girmiştir. 5 nm Ag varlığında iğnemsî yapılar oluşurken, 50 nm Ag varlığında film oluşumu ve filmin belli bölgelerinde film yapısı ile bütünleşik fibrillar yapılar gözlenmiştir. MUA modifikasyonu sonucu hem 5 nm Ag hem de 50 nm Ag benzer etki gösterip fibrillar yapıyı baskın hale getirmiştir. Ancak bu noktada nanoparçacık yokluğunda gözlenen tubular yapılar aksine bu fibrillar yapılar bir merkez etrafında büyümüştür. DCT modifikasyonu ise Phe-Phe düzenlenmesini 2 boyutlu şekilde film oluşumuna

yönlendirmiştir. PFDT de ise fibrillar yapı MUA ya benzer biçimde baskın hal almıştır.

5.5.2. Nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitinin kendiliğinden düzenlenmesine etkisi

Tez kapsamında kullanılan diğer bir dipeptit Val-Ala'nın kendiliğinden düzenlenmesi üzerine metalik nano parçacıkların etkisi çalışmanın bu kısmında incelenmiştir. Phe-Phe'de olduğu gibi metalik nano parçacıkların etkisi parçacık türü, parçacık boyutu, parçacık şekli ve parçacık yüzey kimyası üzerinden yapılmaktadır. Bu anlamda öncelikle Au nanoparçacıkların boyut etkisinin Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisi incelenmektedir. Çalışmanın bu kısmında 10, 20, 40 ve 60 nm Au nanokürelerin Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenemesi üzerine etkisi incelenmektedir. Şekil 5.40' da Val-Ala dipeptitlerinin Au nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların SEM görüntüleri verilmektedir.



Resim 5.40. Farklı büyüklüklerdeki Au nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisi a) 10 nm Au NP + Phe-Phe b) 20 nm Au NP + Phe-Phe c) 40 nm Au NP + Phe-Phe d) 60 nm Au NP + Phe-Phe

SEM görüntülerinden de anlaşılacağı üzere 10 nm Au nanoparçacık içeren ve Şekil 5.40a da verilen kısımda Val-Ala dipeptitleri film şeklinde bir yapı oluşturmaktadır. Ancak 20 nm'den daha büyük olan parçacıklar kullanıldığında düzenlenme sonucu Val-Ala dipeptitleri tek bir merkez etrafında büyüyen yaprak benzeri yapılar şeklinde düzenlenmektedir (Şekil 5.40b). Bu durum 40 ve 60 nm Au nano küreler için benzer şekilde gözlemlenmektedir.

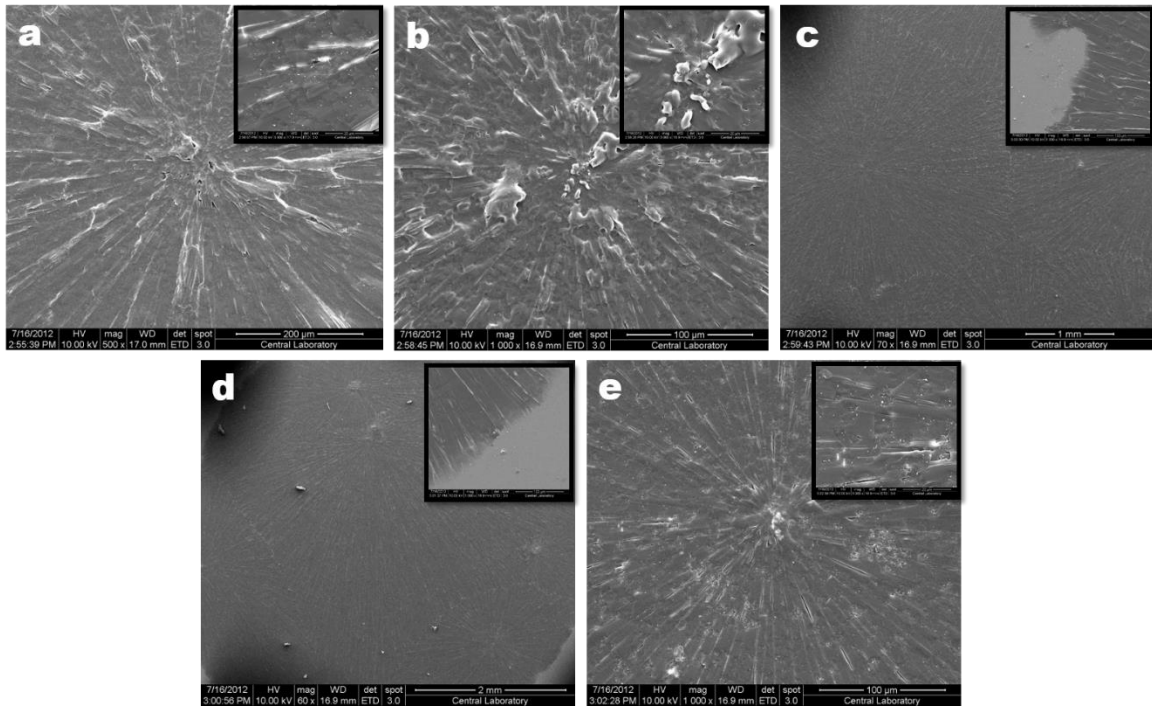
Temel olarak Val-Ala dipeptitleri Au nanoyapıların büyüklüğünden bağımsız olarak film benzeri yapılar oluşturmuştur. Nanoparçacık yokluğunda oluşan tubular formasyon Au nanoyapıların ortamda olması ile engellenmiş ve 3-boyutlu katlanma

yerine düzenlenmenin ilk aşamasında oluşan 2-boyutlu düzlemsel düzenlenme daha baskın olmuştur. Bu noktada Au nanoyapılar peptit molekülleri ile iyonik etkileşime girmiş olabilir. Çünkü Au nanoparçacıklar sitrat iyonları varlığında sentezlenmiş ve parçacık çevresi eksi yüklü sitrat molekülleri ile çevrelenmiştir. Val-Ala moleküllerinin pozitif yüklü amino grupları bu eksi yükler ile etkileşime girerek molekül içi iyonik etkileşimler engellenmiş olabilir.

Farklı büyüklüklerdeki Au nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisini inceledikten sonra farklı son gruba sahip tiyol molekülleri ile aktive edilen ve yüzey kimyası değiştirilen Au nanoparçacıkların etkisi incelenmiştir. Nanoparçacıklar ile peptit moleküllerinin etkileşiminde asıl etken bölge nanoparçacıklar ile biyolojik moleküllerin oluşturduğu ve nano-biyo arayüzey olarak da adlandırılan kısım olduğu düşünülmektedir [75]. Bu arayüzeyde etkileşimler üç ana unsura bağlıdır. Bunlar sırası ile i-) nanoparçacık yüzeyi; ii-) nanoparçacıkların biyolojik moleküller ile etkileşmesinin gerçekleşeceği sıvı ortamdaki katı-sıvı arayüzeyi; ve iii-) biyolojik moleküller ile etkileşimin gerçekleşeceği katı-sıvı arayüzeyindeki etkileşim bölgesidir (contact zone). Bu unsurlardan en önemlisi nanoparçacıkların özelliklerini belirleyen kimyasal bileşimi, yüzey fonksiyonallasyonu, şekli ve kavis açısı (angle of curvature), porozitesi ve yüzey kristalinitesi, heterojenitesi, pürüzlülüğü ve hidrofilitesi gibi yüzey karakteristikleridir [75]. Bu gibi parçacık özellikleri biyolojik moleküller ile etkileşim ortamında, proteinlerin adsorpsiyonunu, çift-tabaka formasyonunu ve yüzeylerin yeniden yapılanması yolu ile serbest enerji minimizasyonu düzenlerler. Bu amaç ile nanoparçacıklar yukarıda bahsedildiği gibi farklı yüzey özelliklerine sahip olacak şekilde aktive edilmiştir.

Tez çalışması kapsamında Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine modifiye edilmiş Au nano parçacıkların etkisi ile oluşan Val-Ala dipeptit yapıların SEM görüntüsü Resim 5.46' da verilmektedir. SEM görüntüleri incelendiğinde modifiye olmamış Au nanoparçacıklara benzer yapılar aktive edilen yapılar içinde gözlenmiştir. Bu noktada söylenebilir ki Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenme mekanizmaları ortam koşulları ile yakından ilişkilidir. Ortamda bulunacak aktif gruplar ya da iyonik yapılar düzenlenme mekanizmasını etkilemekte ve 3-boyutlu katlanma engellenmektedir. Ancak etkin kuvvet sadece hidrofobisite

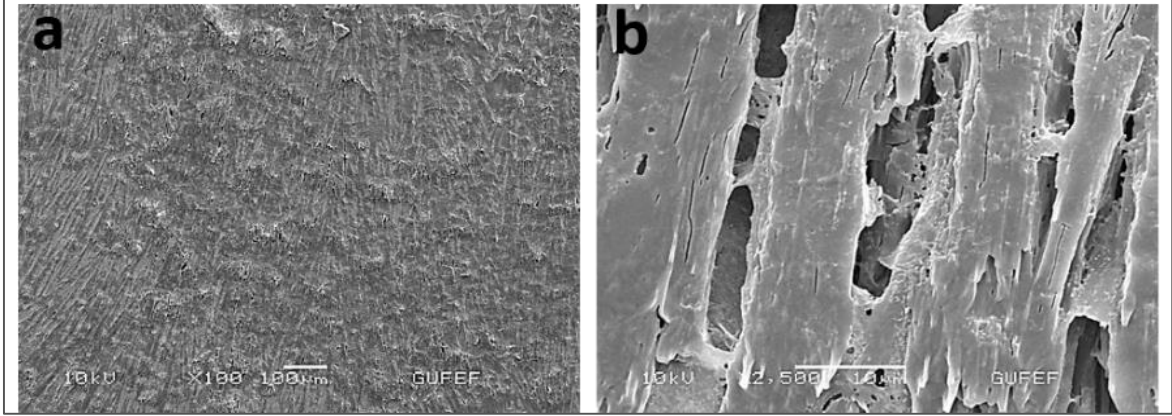
değildir. Daha önce nanoyapılı yüzeylerin etkisinin incelendiği kısımda bahsedildiği gibi yüzey hidrofobisitesi Val-Ala'nın oluşturduğu tubular yapı oluşumunu engellememiştir. Bu noktada nanoparçacıklar yüksek yüzey alanları sayesinde Val-Ala ile olan etkileşim ara yüzeyini arttırmış ve sonuç olarak 2- boyutlu etkileşime yöneltmiş olabilirler. Gerçekleştirilecek teorik yaklaşımlar bu mekanizmanın daha iyi anlaşılması için yeni fırsatlar oluşturabilir.



Resim 5.41. Farklı son gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifiye edilmiş Au nanoparçacıklarının Val-Ala dipeptidinin düzenlenmeleri üzerine etkisi a) a) Tiyofenol modifiye 20 nm Au NP + Val-Ala b) 11-MUA modifiye 20 nm Au NP + Val-Ala c) Dodekantiyol modifiye 20 nm Au NPs + Val-Ala d) fluorotiyol modifiye 20 nm Au NP + Val-Ala e) Merkaptobutanol modifiye 20 nm Au NP + Val-Ala

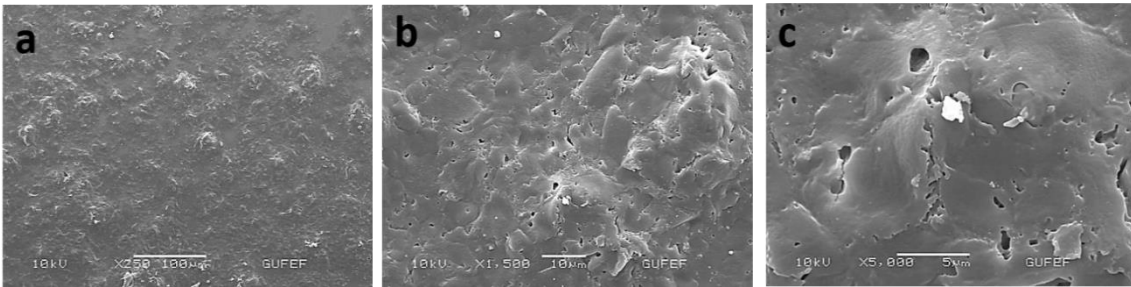
Tez çalışmasında Val-Ala için metal parçacık etkisini Au parçacıklar ile ilgili olarak yapılan bu kısımda çalışılan diğer bir konu ise Au nano parçacıkların şekillerinin dipeptidin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisidir. Bu kapsamda öncelikle Au nanokafes yapıların Val-Ala dipeptidinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkileri incelenmiştir. Val-Ala dipeptitleri kullanıldığı durumda Au nanoparçacıkların etkisi Phe-Phe'den farklı olarak karşımıza çıkmaktadır. Resim 5.42' de Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine Au nanokafes yapıların etkisi

sonucu oluşan dipeptit yapıların SEM görüntüleri verilmektedir. Burada nano kafes parçacıkların bulunduğu ortamda dipeptitlerimiz film benzeri yapı oluşturmaktadır.



Resim 5.42. Au nanokafes nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisini gösteren farklı büyütmede SEM görüntüleri a) x100 b) x 2500

Benzer şekilde Au nanoçubuk için yapılan çalışmalarda da Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri Resim 5.43' de verilmektedir. Nanoçubuk parçacıkların ilavesi ile de Val-Ala dipeptit moleküllerinin film benzeri yapılar oluşturduğu görülmektedir.

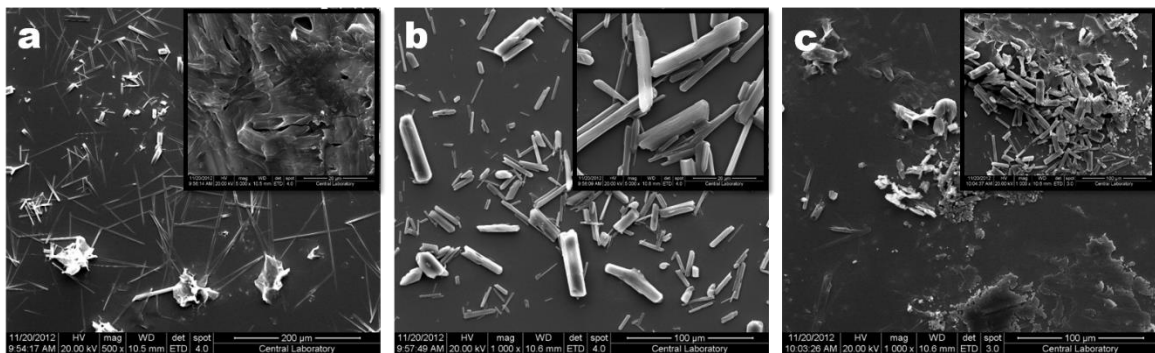


Resim 5.43. Au nanokafes nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmeleri üzerine etkisini gösteren farklı büyütmede SEM görüntüleri a) x250 b) x1500 c) x5000

Temel olarak her iki anizotropik Au nanoparçacığın ilave edildiği durumda film benzeri yapılar gözlenmiştir. Phe-Phe yapılarına benzer biçimde Val-Ala dipeptitleride nanoparçacık yokluğunda etanol ortamında tel benzeri yapı oluşturmaktadırlar. Ancak ilginç bir biçimde düzenlenme ortamında bulunan herhangi bir malzeme küresel nanoparçacık veya anizotropik nanoparçacık gibi düzenlenmeyi bozmakta ve oluşan yapı genelde iki boyutlu lineer düzenlenme üzerinden yürümektedir. Daha

öncede belirtildiği gibi Val-Ala dipeptileri aromatik halka içermeyen bir moleküler yapıya sahiptir. Temel düzenlenme mekanizmaları H-bağ oluşumu üzerinden yürümektedir. H-bağ oluşumu temel birim hücre oluşumunu yönetirken 3-boyutlu büyüme yapıda bulunan hidrofobik gruplarca sağlanabilmektedir. Bu açıdan bakılacak olursa Val-Ala dipeptit ortamına ilave edilecek parçacıkların dipeptidin hidrofobik gruplarını H bağı yapabilme kapasitelerinden dolayı kapatırlarsa yapının iki boyutta kalacağı düşünülmektedir. Çünkü bu parçacıklar, 3 boyutlu düzenlenmede aktif görev yapan hidrofobik birimleri kapatıcı yönde işlev görebilirler. Böyle bir durumda Val-Ala üzerine Au nanoparçacıkların şekil etkisinde olduğu üzere Val-Ala moleküllerinin düzenlenmesi 2 boyutta kalmakta ve çoğunlukla oluşan moleküler tabakalar üst üste gelerek tabakalı bir film oluşumu yönünde baskın hale gelmektedir. Bu yaklaşımı dikkate alacak olursak; nano çubuk ve nano kafes parçacıkları Val-Ala dipeptit düzenlemesinin 2 boyutta gerçekleşmesini enerji bakımından olarak avantajlı kılmış olabilirler.

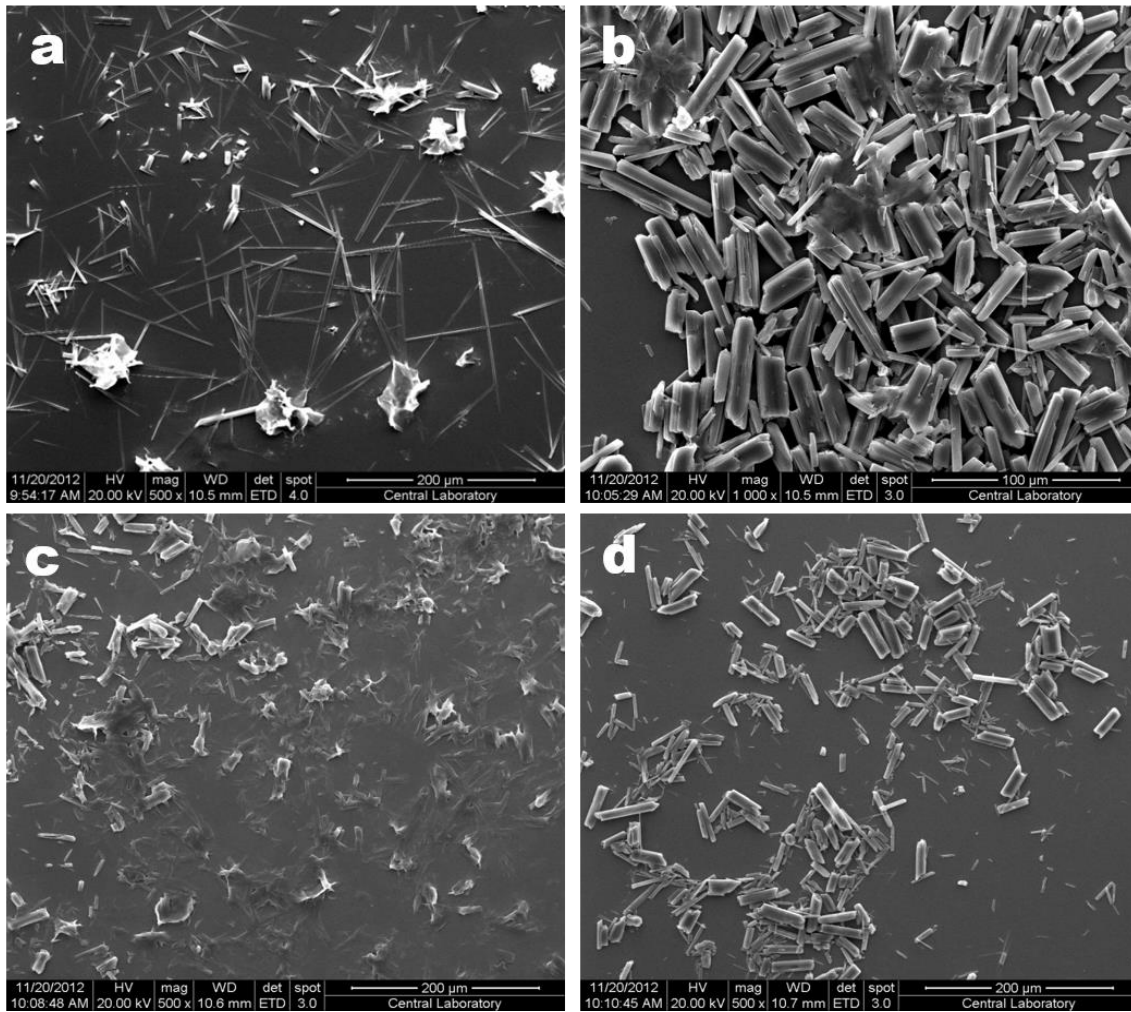
Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisini incelediğimiz diğer bir metalik parçacık ise gümüştür. Bu amaçla Phe-Phe ile yapılan incelemelerle paralel olacak şekilde 20 nm, 40 nm ve 60 nm Ag parçacıkların büyüklüklerinin Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkisi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri Resim 5.44'de verilmektedir.



Resim 5.44. Farklı büyüklükte Ag nanoparçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesine etkisini gösteren SEM görüntüleri a) 20 nm Ag NP b) 40 nm Ag NP c) 60 nm Ag NP

SEM görüntülerinden anlaşılabileceği üzere elde edilen yapıların düzenli olmayan agregatlar şeklinde oluştuğu ve yüzeyin farklı yerlerinde farklı morfolojilerde olduğu anlaşılmaktadır.

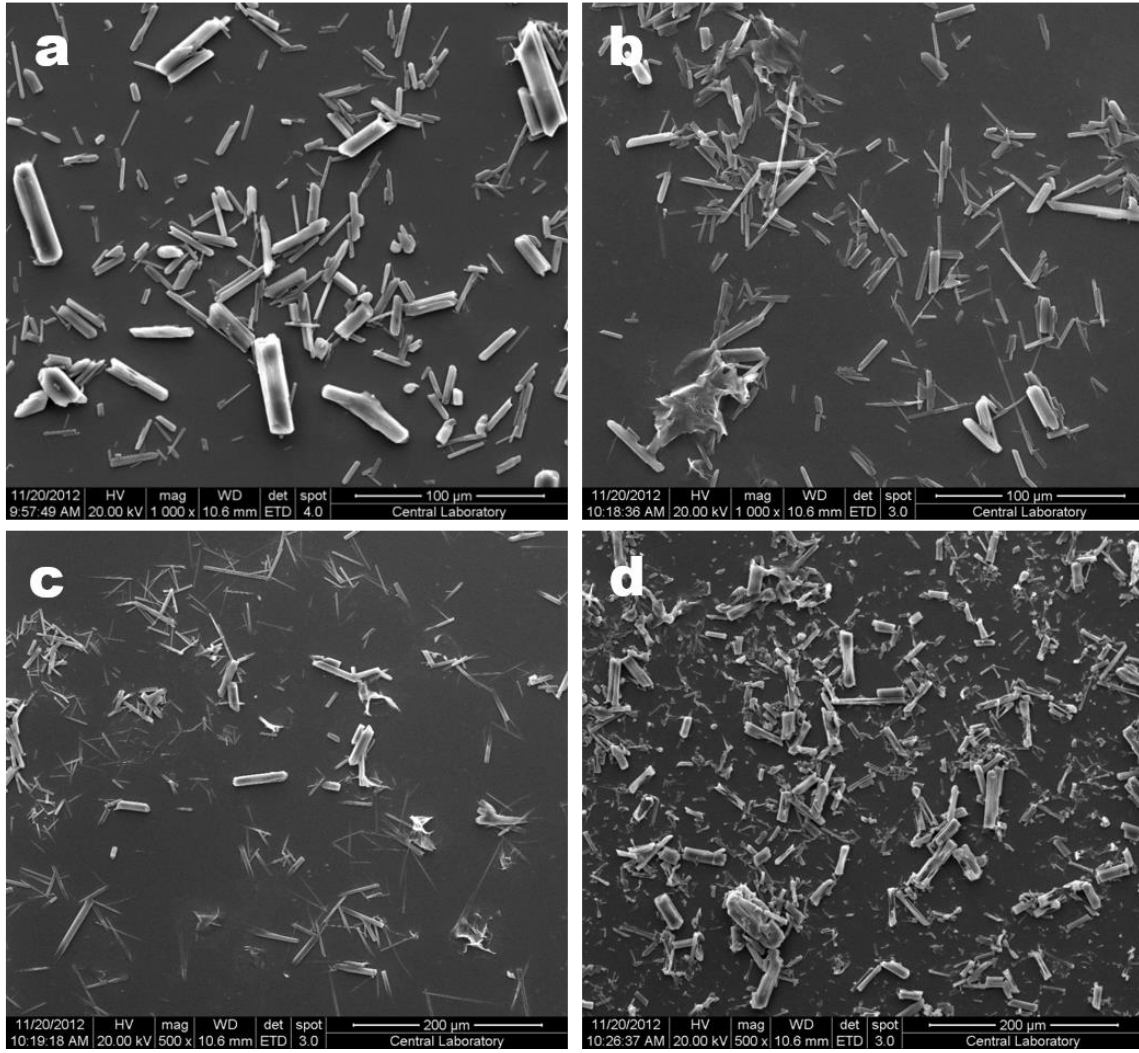
Ag parçacıklarının farklı son gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifikasyonu sonucu elde edilen parçacıkların Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmeleri üzerine etkisi çalışmanın bu kısmında incelenmektedir. Öncelikle 20 nm Ag nano parçacıkların modifikasyonu sonucu oluşan parçacıkların etkisini inceleyecek olursak modifiye edilmemiş 20 nm Ag parçacık içeren ortamda iğne benzeri yapılar şeklinde dipeptit düzenlemeler göze batmaktadır. İlgili SEM görüntüsü Resim 5.45' de verilmektedir. Val-Ala dipeptit ortamına DCT ile modifiye edilmiş Ag parçacıkların eklenmesi ile yapılar çubuklar şekilde düzenlenmektedir. Bu durum; Ag nanoparçacıklarının yüzey kimyasının değişiminin Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesini etkilediğinin bir göstergesi olabilir.



Resim 5.45. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 20 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Val-Ala dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala

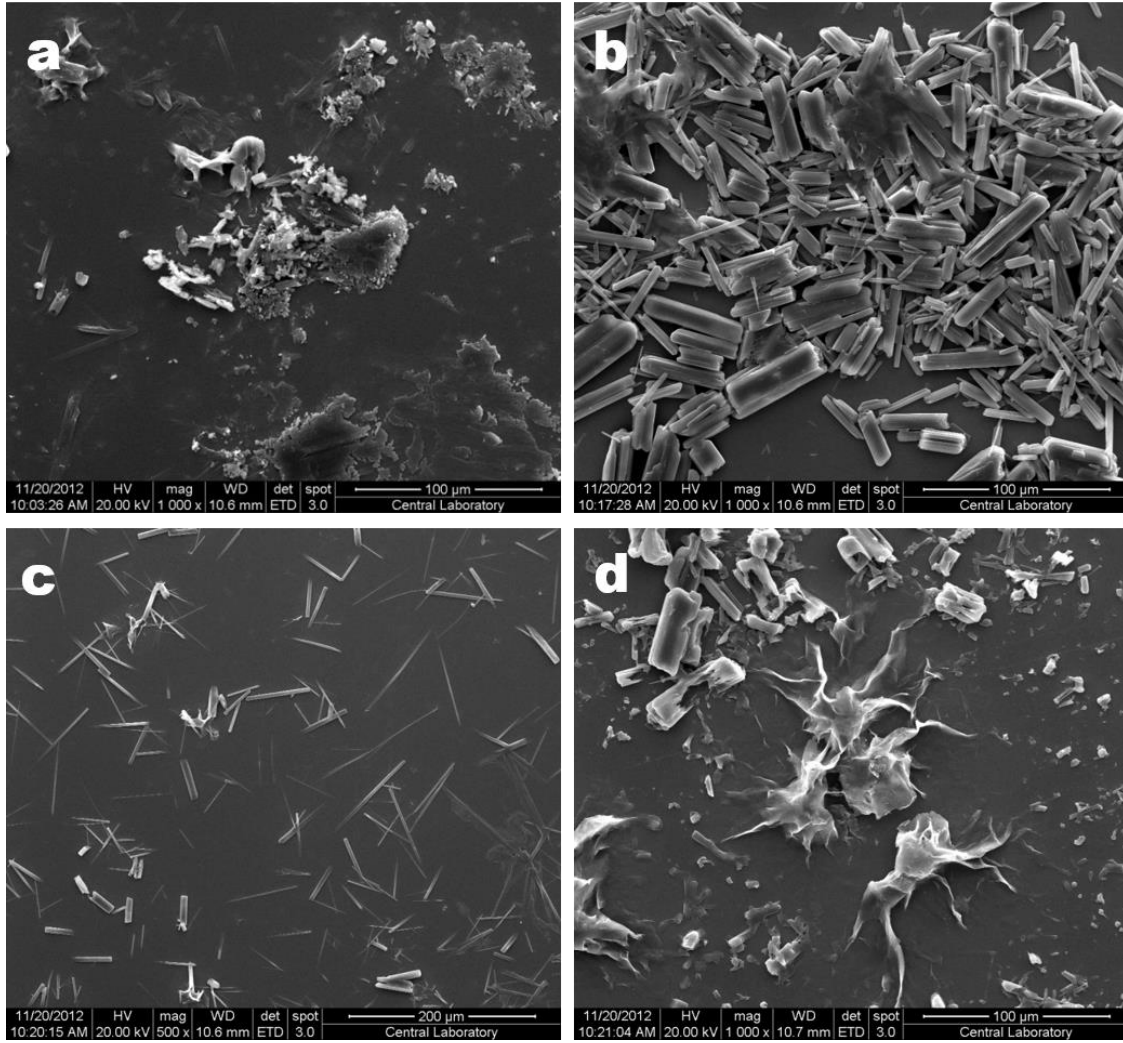
Buarada MUA ile yapılan modifikasyon sonucu oluşan Ag parçacıkların Val-Ala dipeptitlerine etkisi incelendiğinde ise Resim 5.45c'de görüldüğü üzere dipeptitlerin film benzeri bir düzenlenme ile iki boyutta yapılar oluşturduğu belirlenmektedir. PFDT ile modifikasyon sonucu oluşan yapıların da DCT ile benzer özellikte olduğu ve kare prizma benzeri yapılar oluşturduğu görülmektedir. Buradaki kendiliğinden düzenlenme üzerine etki eden temel etken modifiye parçacıkların farklı hidrofobikliğe ve hidrojen bağı oluşturabilme kapasitelerine sahip gruplarla modifiye edilmesidir. Hidrofobik özellik DCT ve PFDT için baskınken hidrofilik karakter MUA için baskın hale gelmekte ve Val-Ala dipeptitleri ile etkileşimlerini farklılandırmaktadır. Böylelikle DCT ve PFDT için kare prizma benzeri yapılar oluşurken MUA için tabaka tabaka film oluşumu göze çarpmaktadır.

40 nm çaplı Ag nanoparçacıklar ile yapılan çalışmada ise modifiye edilmemiş parçacıklar sonucu oluşan yapıların çubuk benzeri kare prizma dipeptit yapılar oluşturduğu Resim 5.46a' da görülmektedir. DCT ile modifiye edilmiş Ag nanoparçacıkların kullanıldığı durumda ise dipeptitler modifiye edilmemiş Ag nanoparçacıklarda olduğu gibi çok fazla değişikliğe uğramadan çubuk benzeri yapılar oluşturacak şekilde düzenlenmişlerdir. Bu durum MUA ile modifiye edilmiş Ag nanoparçacıkların kullanıldığı durumda bir miktar değişmekte ve çubuk yapılarla beraber iğne şeklinde yapılar gözlemlenmektedir. PFDT için ise DCT modifiye Ag parçacıklarda olan durumla benzer şekilde çubuk benzeri yapılar göze çarpmaktadır.



Resim 5.46. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 40 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Val-Ala dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala

60 nm Ag parçacıkların farklı uç gruba sahip tiyol bazlı moleküllerle modifikasyonları sonucu hazırlanan modifiye parçacıkların Val-Ala dipeptitlerini kendiliğinden düzenlenmesine etkisi bu kısımda incelenmiştir. Resim 5.47a' da modifiye edilmemiş 60 nm Ag nanoparçacıklar için verilen SEM görüntülerinden de görüleceği üzere ortamdaki 60 nm Ag nanoparçacık varlığında Val-Ala dipeptitleri film benzeri bir düzenlenme ürünü oluşturmaktadır. Ancak DCT modifiye Ag nanoparçacıkların kullanıldığı durumda Val-Ala dipeptit molekülleri çubuk yapılar oluşturmaktadır.



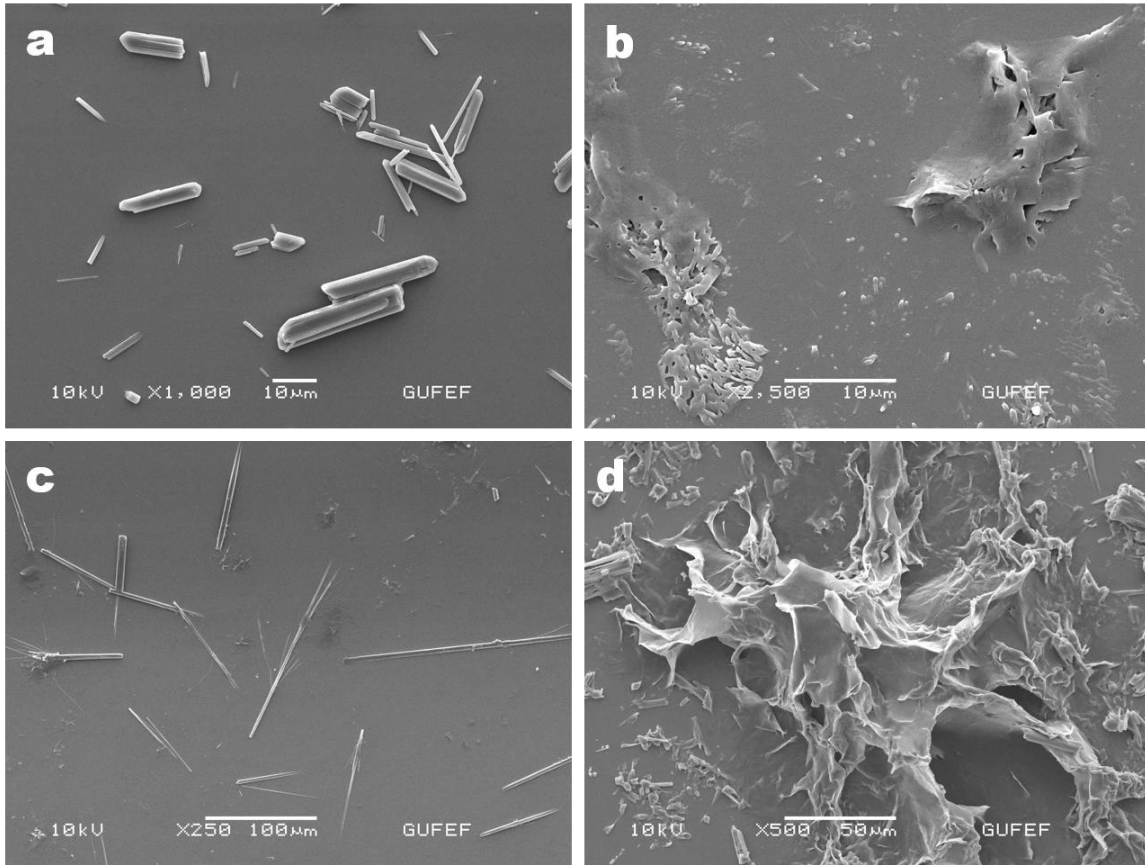
Resim 5.47. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 60 nm Ag nanoparçacıkların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Val-Ala dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala

MUA ile yapılan modifikasyon ile elde edilen modifiye Ag nanoparçacıkları kullanıldığında ise dipeptit molekülleri iğne şeklinde düzenlenmektedir. PFDT ile modifiye edilmiş nanoparçacıklar kullanıldığında ise, dipeptitler film şeklinde bir düzenlenme ürünü oluşturmaktadır.

Bu bilgiler ışığında Val-Ala için elde edilen sonuçları Phe-Phe ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırdığımızda oldukça büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin modifiye edilmemiş 20 nm Ag nanoparçacık ilavesi ile tubular peptit yapıları oluşumu gözlenirken, 40 nm Ag nanoparçacık ilavesinde genelde çubuk benzeri yapılar 60 nm AgNP varlığında ise film oluşumu belirlenmiştir. Benzer şekilde

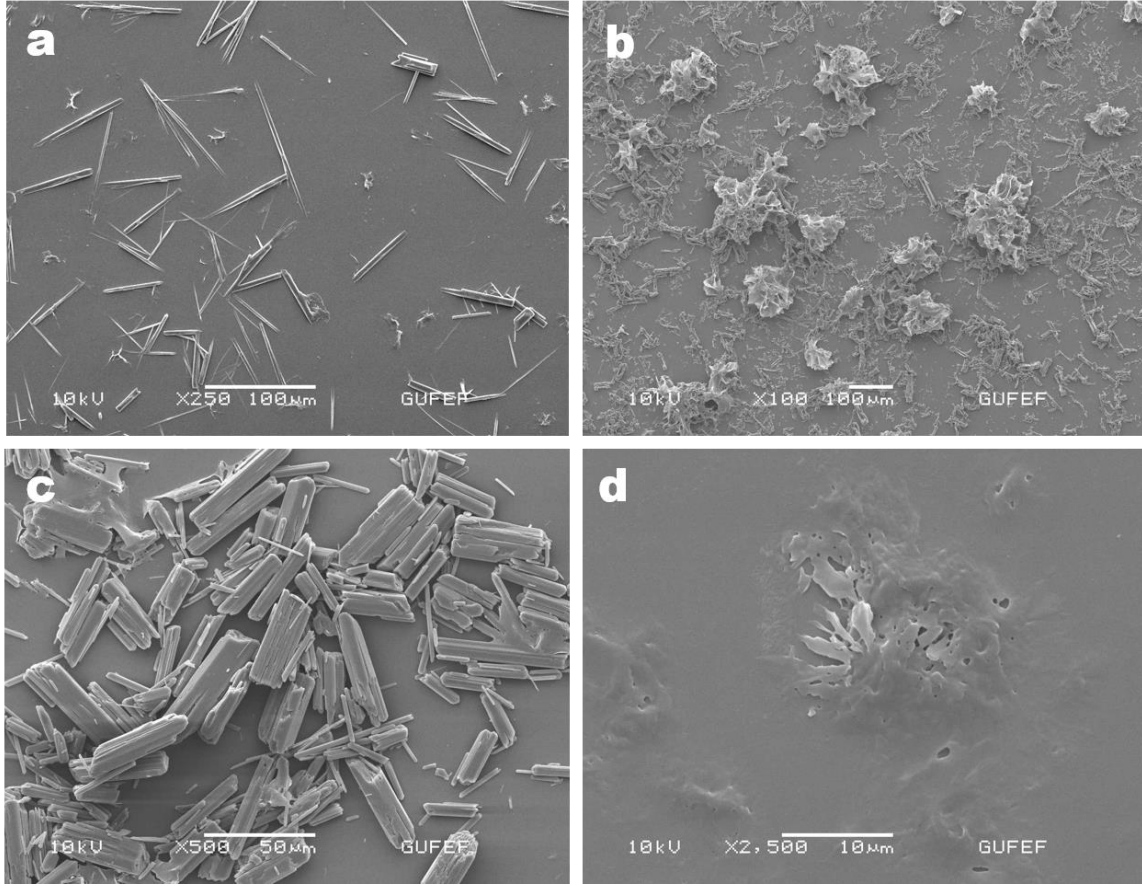
nanoparçacıklar modifiye edildiğinde de parçacık büyüklüğüne paralel olarak farklı düzenlenmeler oluşmuştur. DCT modifikasyonu sonucu 20 ve 60 nm Ag nanoparçacıklarda çubuk benzeri yapıların oluşumunu sağlarken, 40 nm Ag nanoparçacıklarda bu yapılar yerine çubuk benzeri oluşumlar gözlenmiş ve bu oluşumların film oluşumu ile kombine olarak var oldukları belirlenmiştir. MUA modifikasyonu sonucu 20 nm Ag nanoparçacıklarda Val-Ala dipeptitlerinin 3 boyutlu düzenlenme yerine 2 boyutlu düzenlenme sonucu film oluşumuna yol açarken, 40 ve 60 nm parçacıklar film oluşumuna paralel çubuk benzeri yapılar oluşturmuştur. PFDT modifikasyonu sonucunda ise 60 nm AgNP ler bu sefer film oluşumuna neden olmuş, 20 ve 40 nm Ag nanoparçacıklarda kare prizma benzeri yapıların oluşumuna yol açmıştır. Bu sonuçlar ışığında açıkça söylenebilir ki, Ag nanoparçacıklar ve onların kimyasal modifiye formları Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenme işlemine büyük etki sergilemektedirler.

Bu kısımda incelenen diğer bir çalışmada anizotropik Ag parçacıklarının modifikasyon sonucu yüzey kimyalarındaki değişimin Val-Ala dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkilerinin incelenmesidir. Resim 5.48a' da verilen 5 nm Ag nanoprizma ortamından kare prizma benzeri çubuklar şeklinde düzenlenen Val-Ala dipeptitleri modifiye edilmiş parçacıkların kullanıldığı durumda farklılıklar göstermektedir. Anizotropik Ag parçacıkların DCT ile modifikasyonu sonucu elde edilen parçacıkların Val-Ala dipeptit çözeltisine eklenmesi ile olan düzenlenme sonrasında dipeptitler iki boyutta düzenlenmeler göstererek film şeklinde yapılar oluşturmaktadır (Resim 5.48b). MUA ile modifiye edilmiş Ag prizmalar kullanıldığında dipeptitler iğne benzeri yapılar oluşturmaktadır (Resim 5.48c). Yine hidrofobik uç gruba sahip PFDT ile yapılan modifikasyon sonucu elde edilen Ag prizmaların kullanıldığı durumda ise Val-Ala dipeptitleri film benzeri yapılar oluşturmaktadır.



Resim 5.48. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 5 nm Ag nanoprizmaların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Val-Ala dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala

50 nm Ag prizmalar için yukarıda verilen şekilde yapılan incelemeler sonucunda ise Resim 5.49' daki SEM görüntüleri elde edilmiştir. Buradan görüleceği üzere 50 nm Ag prizmanın bulunduğu ortamda düzenlenme sonucu oluşan Val-Ala dipeptit yapılar iğne benzeri şekiller oluşturmaktadır. 50 nm Ag prizmaların DCT ile yapılan modifikasyonu sonucu elde edilen yapıların ise yüzeyin belirli kısımlarında çiçek benzeri yapılar oluştururken diğer bölgelerinde çubuk benzeri yapılar oluşturduğu görülmektedir (Resim 5.49b). Burada ilginç bir şekilde MUA ile yapılan modifikasyon sonucu elde edilen Ag nanoprizmalar Val-Ala dipeptitlerini kare prizma benzeri çubuklar şeklinde düzenlenmeye zorladığı görülmektedir Resim 5.49c. Ayrıca PFTD ile modifiye edilmiş Ag prizmalar kullanıldığında ise Val-Ala dipeptitlerinin film şeklinde iki boyutta düzenlendiği görülmektedir.



Resim 5.49. Modifiye edilmiş ve edilmemiş 50 nm Ag nanoprizmaların bulunduğu ortamda düzenlenme sonrası oluşan Val-Ala dipeptit yapılarının SEM görüntüleri a) modifiye edilmemiş b) DCT modifiye Ag ve Val-Ala c) MUA modifiye Ag ve Val-Ala d) PFDT modifiye Ag ve Val-Ala

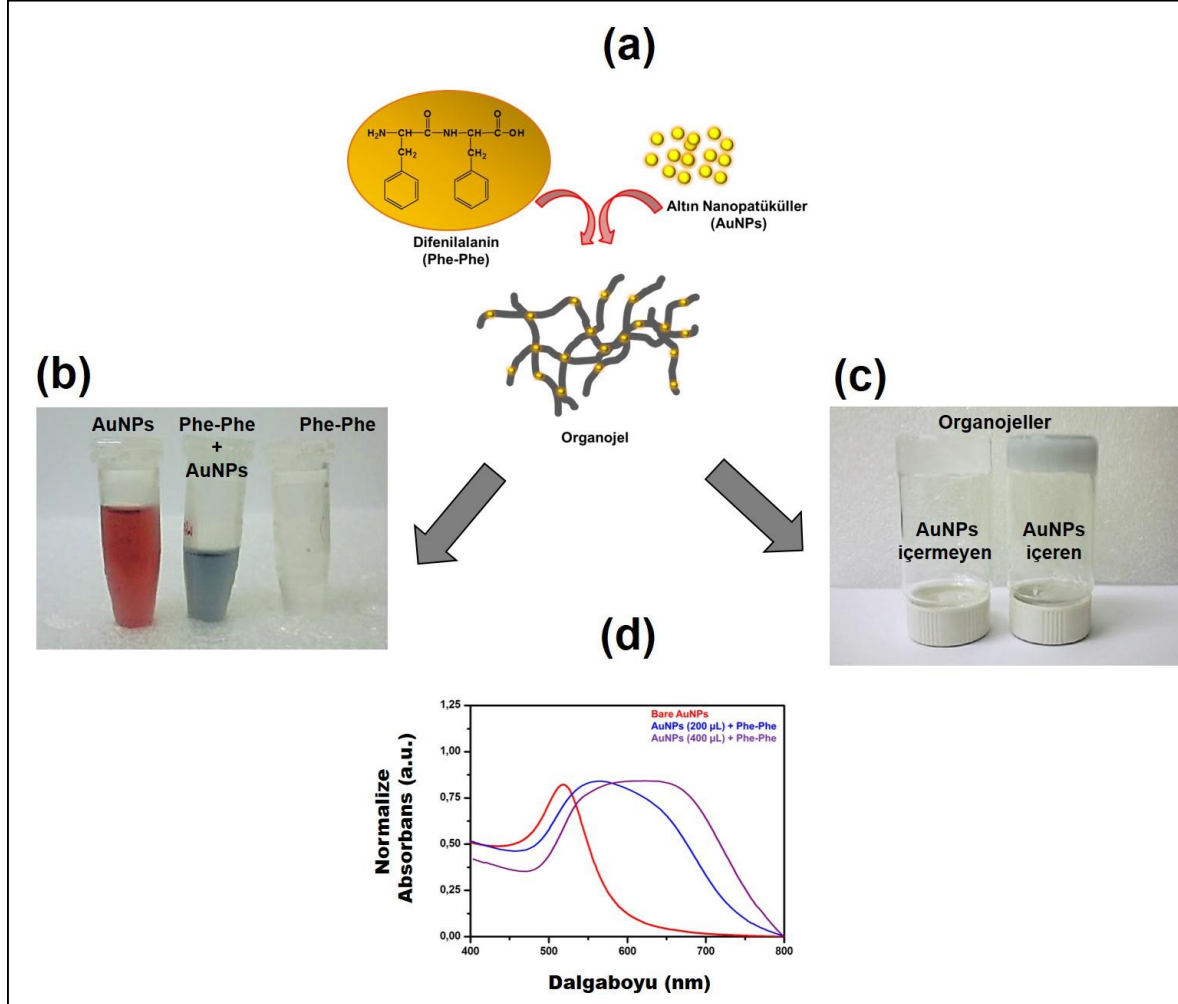
Bu kısımda elde edilen verilerin Phe Phe ile yapılan çalışmalara elde edilen verilerle karşılaştırıldığında farklılıklar göze çarpmaktadır. Modifiye edilmemiş 20 Ag kare prizma benzeri Val-Ala yapılarının oluşumuna neden olurken, 200 Ag varlığında iğnemsî yapıların oluşumu baskın hal almıştır. Burada anizotropik yapıya sahip Ag nanoparçacıkların boyutlarının da dipeptitlerin düzenlenmesi üzerinde ayrıca etkili oluşu sonucuna varılabilmektedir. MUA ve PFDT modifikasyonu ile elde edilen parçacıkların kullanıldığı durumda oluşan Val-Ala dipeptit yapılar Phe-Phe ye benzer biçimde film şeklinde olup herhangi bir düzenli yapı oluşumu gözlenmemiştir. Ancak DCT ile modifiye Ag prizmalar kullanıldığı durumda 5 nm Ag prizma için film benzeri yapı ile bütünleşik durumdaki iğnemsî yapılar gözlenirken 50 nm Ag prizma kullanıldığı durumda kare prizma benzeri yapıların oluşurğu belirlenmiştir. Bu noktada nanoparçacığın cinsi, şekli, yüzey kimyası peptit düzenlenmesi üzerine

farklı etkiler sergileyip oluşacak son ürünün morfolojisinin peptit molekülleri ile etkileşimler sonucunda değişebileceği söylenebilir.

5.6. Au Nanoparçacık Gömülmüş Difenilalanin (Phe-Phe) Temelli Organojel Yapıların Lazer ile Dejelasyonu

Tez kapsamında elde edilen veriler ışığında dipeptit yapılar ile yapılabilecek muhtemel uygulamalarda araştırılmıştır. Bu amaçla çözücü etkileşimlerinde Phe-Phe için klorofom ortamında elde edilen ve jelleşme potansiyeli yüksek yapılar kullanılarak model ilaç salım uygulaması yapılmıştır [138]. Gerçekleştirilmeye çalışılan yöntem, sentezlenen plazmonik nanoparçacıkların fototermal özelliklerinden de faydalanılarak salım işlemini yönetebilmektir. Burada öncelikle nanoparçacıkların fototermal özellikleri ile peptit temelli organojel yapıların bütünleştirilmesi amaçlanmıştır. Sonrasında ise peptit temelli organojel yapıların lazer kullanılarak dejelasyonun kontrol edilebilmesi aşaması gelmektedir. Nanoparçacık gömülü peptit temelli jellerin hazırlanmasına ait şematik gösterim Şekil 5.21'de verilmektedir. İlgili süreçte; Phe-Phe dipeptitler öncelikle derişimleri 80 mM olacak şekilde HFIP' de çözülmüş ve sonra 20 nm Au nanoparçacık içeren ($\sim 1,2 \times 10^{11}$ parçacık/mL) kloroform çözeltisi ile son derişim 8,0 mM olacak şekilde seyreltilmiştir. Seyreltmeyi takiben şeffaf olan peptit çözeltisi nanoparçacık içeren kloroform ilavesi sonrası mavi renk almıştır. Bunun nedeni peptitler ile Au nanoparçacıkların etkileşime girmelerindendir. Jelleşme sonrasında yapının kararlı bir şekilde bütün olarak kalması işlemi ters çevrilmiş vial metodu ile kontrol edilmiştir. Bu kısımda öncelikle dipeptit molekülleri ve parçacıklar arasında etkileşimi incelemek amacı ile artan hacimlerde 20 mL Au nanoparçacıklar Phe-Phe dipeptit ortamına ilave edilmiş ve ilave sonrasında çözeltideki değişimler UV-GB spektroskopi yöntemi ile incelenmiştir. Şekil 5.21'd verilen UV spektrumundan da görüleceği üzere dipeptit ortamına ilave edilen Au nanoparçacıklar sonucunda Au nanoparçacıkların dipeptitsiz ortamda elde edilen spektrumlarına göre plazmonlarda kuvvetli bir kırmızı bölgeye kayma gözlemlenmiştir. Bu durum parçacıklar ve dipeptitler arasında etkileşimin olduğunu göstermektedir. Ayrıca ortama ilave edilen Au nanoparçacığın sayısında bu kaymayı daha da artırmaktadır. Şekil 5.21b' de verilen görselde dipeptit ilavesi sonrası kırmızı renkteki Au nanoparçacık çözeltisinin mavi renk alması bu durumu destekler niteliktedir.

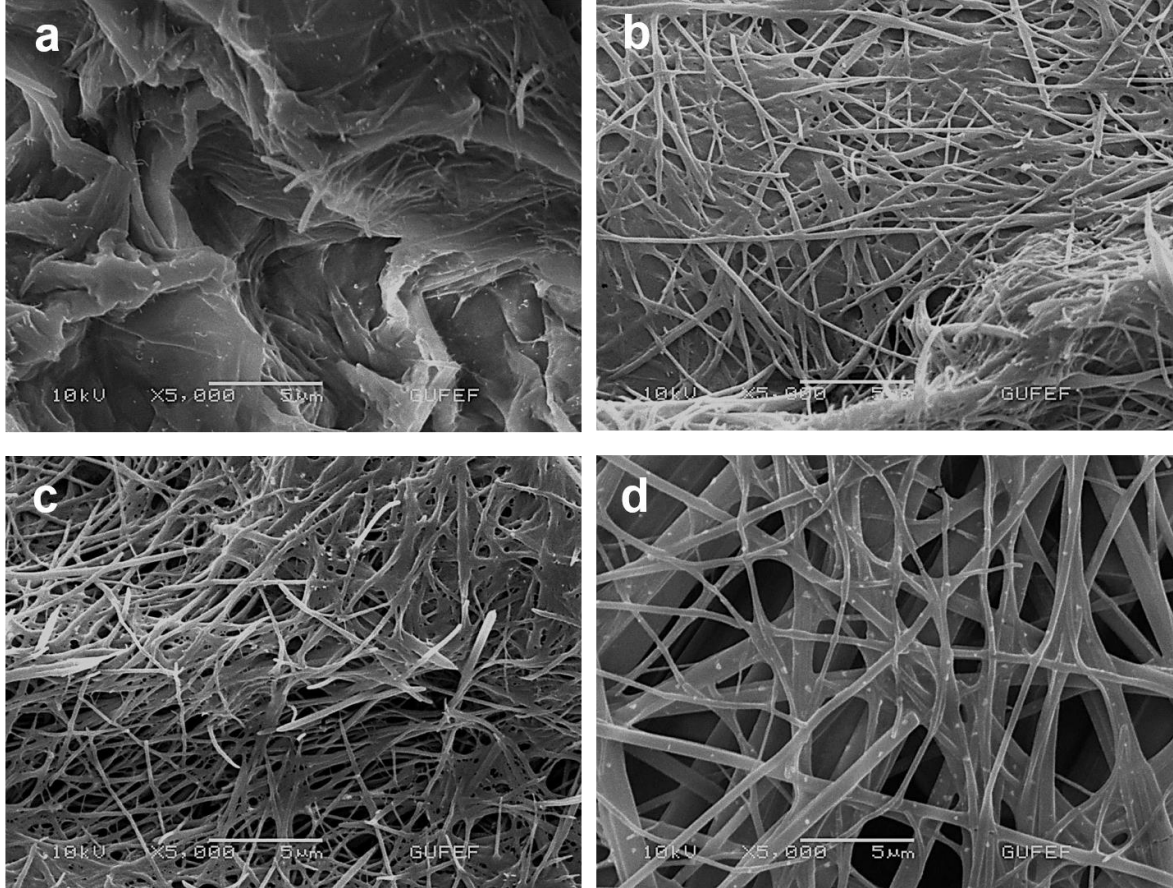
Nanoparçacıkların etrafını saran dipeptit moekülleri parçacıklarla etkileşime girmekte ve plazmonik özelliklerde değişikliklere neden olmaktadır.



Şekil 5.21. (a) Au nanoparçacık gömülmüş Phe-Phe organojellerin hazırlanma prosedürü, (b) elde edilen Au nanoparçacık içeren ve içermeyen jellerin fotoğrafları, (c) Au nanoparçacıklar ile Phe-Phe dipeptitlerinin etkileşimi sonucu elde edilen çözeltilerin fotoğrafları ve d) UV/Vis spektrumları [138]

Bu aşamada kontrol edilmesi gereken diğer bir durumda parçacık ilavesi ile elde edilen jellerin yapısal özelliklerini incelenmesidir. Bu amaçla Au nanoparçacık ilave edilmiş ve ilave edilmemiş dipeptit jelleri dondurarak kurutma prosesi sonrasında SEM görüntüleri alınmıştır. Resim 5.50 'de verilen SEM görüntülerinden de anlaşılacağı üzere her iki organojelde fibriller içeren morfolojiye sahiptir. Burada Au nanoparçacıklar içeren durumda elde edilen fibriller parçacık içermeyen durumla karşılaştırıldığında ağ yapısını oluşturan fibrillerin birbirlerinden daha ayrı şekilde

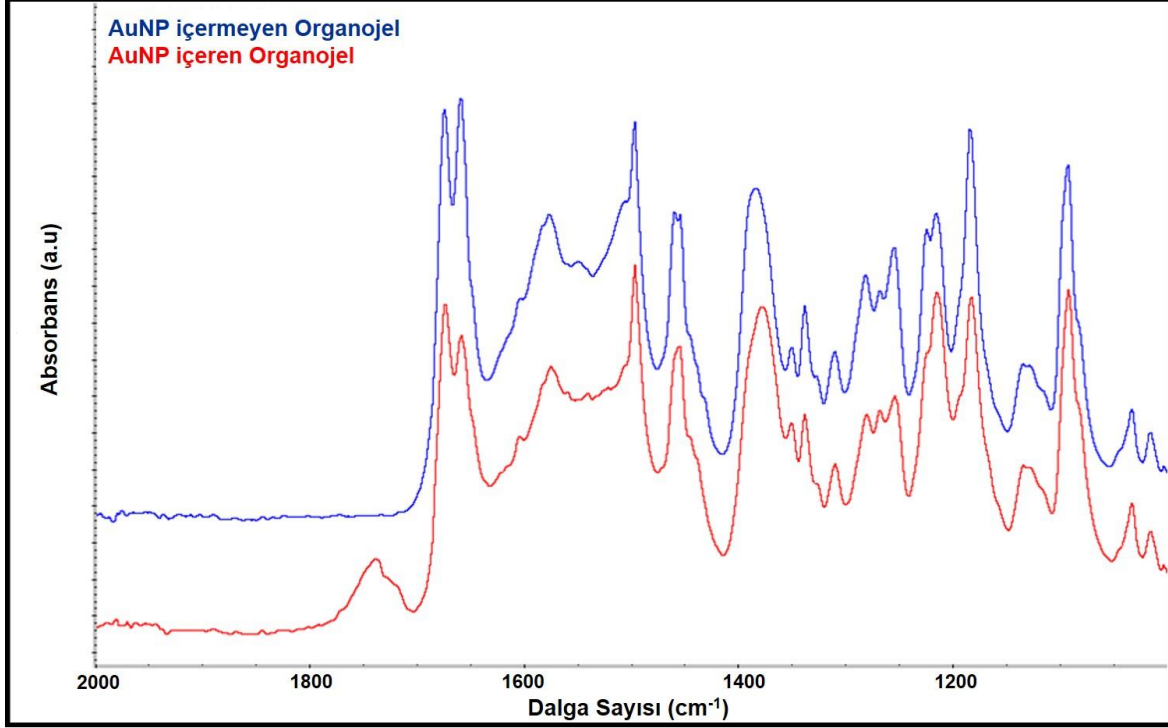
durdukları görülmektedir. Ayrıca Au nanoparçacık içeren dipeptitlerde Au nanoparçacıkların liflerin üzerinde tutunmuş ve gömülmüş şekilde durduğu görülmektedir. Bu durum daha önceki bölümlerde parçacık dipeptit etkileşimlerinde verildiği üzere Au nano yapıların büyüme merkezi olarak görev almasından kaynaklı olmuş olabilir.



Resim 5.50. Au nanoparçacık gömülü Phe-Phe jellerin SEM görüntüsü

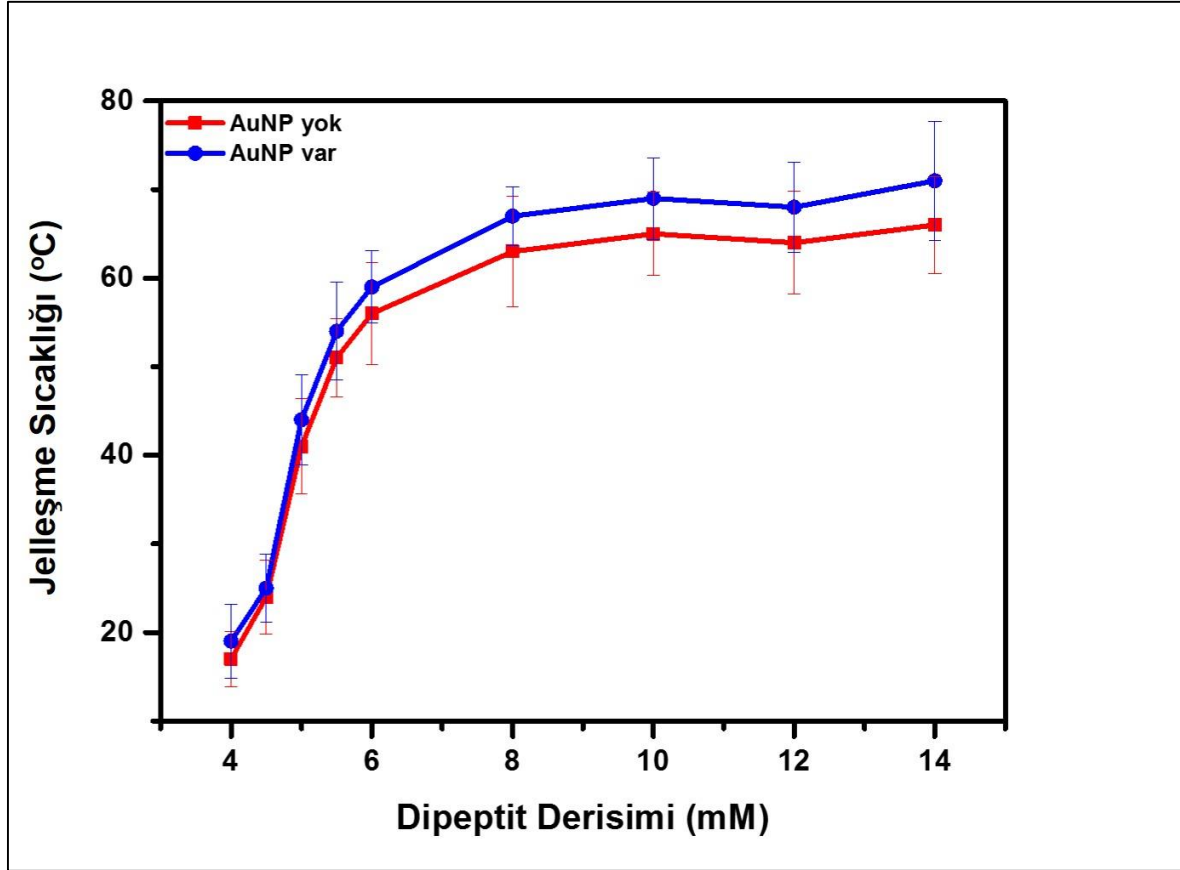
Çalışmanın bu aşamasında ise dipeptit jellerin Au nanoparçacık içeren ve Au nanoparçacık içermeyen durumlarda elde edilen yapıların FTIR spektroskopi yöntemi ile yapı analizi yapılmıştır. Çalışma kapsamında Au nanoparçacık içeren ve içermeyen dipeptit temelli jellerin FTIR spektroskopi yöntemi ile yapısal karakterizasyonları yapılmış ve elde edilen yapılar arasında farklılıklar incelenmeye çalışılmıştır. Ancak Au nanoparçacık gömülü ve gömülü olmayan jeller için elde edilen FTIR spektrumlarında belirgin farklılıkların olmadığı belirlenmiştir. Şekil 5.22’de bu yapılar için elde edilen spektrumlar verilmektedir. FTIR spektrumunda yaklaşık; 1655 cm^{-1} ’de ve 1685 cm^{-1} görülen pikler her iki durum içinde benzer

özellik göstermektedir. Bunlar sırasıyla β tabakalı benzeri bir düzenlenme sonucu elde edilen peptit yapıya ait olabilir.



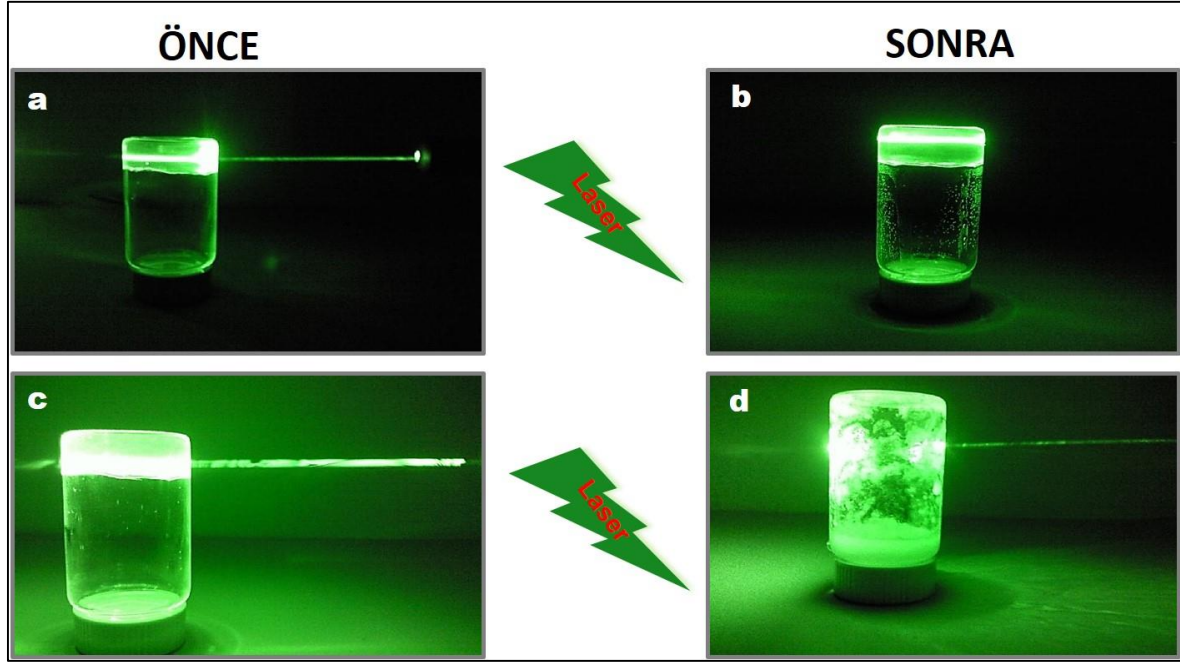
Şekil 5.22. Au nanoparçacık gömünü ve gömülü olmayan Phe-Phe jellerin FTIR spektrumları

Çok iyi bilinmektedir ki peptit temelli organojel yapılar sıcaklık duyarlılık sergilemektedirler [139, 140]. Yani belli bir sıcaklıkta jel halinde iken sıcaklık yükseldiğinde tekrar sıvı hale geçerler ve bu olay tersinirdir. Üretilen organojeldeki peptit derişimi ayarlanarak bu sıcaklık noktası değiştirilebilir. Bu jelleşme sıcaklığı jel içerisindeki dipeptit derişimine bağlı olarak değişmektedir. Bu amaçla Phe-Phe derişimi değiştirilerek elde edilen organojellerin derişime bağlı olarak jelleşme sıcaklıklarındaki değişim Şekil 5.23’de verilmektedir. Grafikten de görüldüğü gibi dipeptit derişimine bağlı olarak jelleşme sıcaklığı artmaktadır. Bu artış yaklaşık 8 Mm dipeptit derişiminde sabitlenmektedir. Ancak çalışmamızda kullanacağımız lazer kaynağında enerjisini göz önünde bulundurduğumuzda 5,0 mM’lık peptit derişiminin jelleşme ve salım için yeterli olduğu görülmektedir. Bu derişimde jelleşme noktası yaklaşık 40°C’dir ve bu sıcaklık Au nanoparçacıkların lazer ile uyarılması sonucu rahatlıkla elde edilebilir.



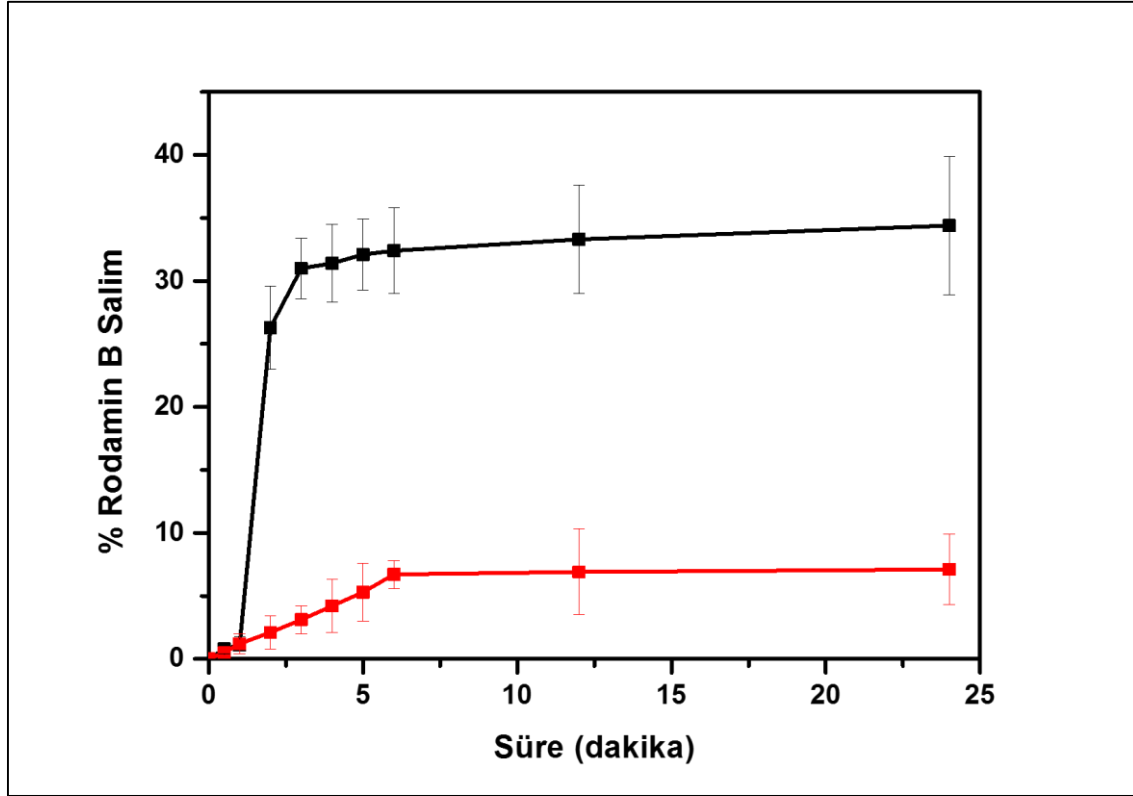
Şekil 5.23. Au anaoparçacık içeren ve içermeyen jellere ait jelleşme sıcaklıklarının peptit derişimine bağılı olarak değışimi

Jelleşme sıcaklığı için uygun derişim değerini belirledikten sonra 532 nm yeşil lazer kullanarak Au nanoyapılardan termal etki elde edilmesi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Burada kullanılan 532 nm lazer kullanımının amacı 20 nm Au nanoparçacıkların UV spektrumundan elde edilen yaklaşık 525 nm'deki plazmon ile yeşil lazer kaynağından elde edilen 532 nm dalgaboyundaki ışının örtüşmesi durumudur. Hem Au nanoparçacık içeren hem de içermeyen organojeller lazer ile uyarılmış ve jel yapısındaki değışim incelenmiştir. Şekil 5.51a'da uyarım öncesinde durumu verilen Au nanoparçacık içeren dipeptit jeller, yaklaşık 10 dakika yeşil lazere maruz kaldığında jel özelliğini kaybetmekte ve akışkan hale gelmektedir (Şekil 5.51b). Aynı durum c'de verilen Au nanoparçacık içermeyen jeller için yapıldığında 10 dakika yeşil lazer ışınına maruz bırakıldığında yapı jel özelliğini korumakta ve ters tüp yöntemi ile kararlı bir şekilde kaldığı görülmektedir (Şekil 4 71d).



Resim 5.51. Au nanoparçacık içeren ve içermeyen jellerin 10 dakika 532 nm'deki ışına maruz bırakılmadan önce ve sonrası için görüntüleri a) Au nanoparçacık içeren jeller başlangıçta b) Au nanoparçacık içeren jeller 10 dakika sonra c) Au nanoparçacık içermeyen jeller başlangıçta d) Au nanoparçacık içeren jeller 10 dakika sonra

Sıcaklığa bağlı olarak jelleşme özelliklerinin belirlenmesi ardından sıcaklık duyarlı jeller için salım uygulaması yapılmıştır. Burada salım sırasında model boyalar olarak rodamin B kullanılmaktadır. Rodamin B yüklü dipeptit temelli organojellerin Au nanoparçacık varlığında ve yokluğundaki durumlarının 532 nm lazer ışınına maruz bırakıldığında elde edilen salım özelliklerini incelemek amacıyla UV spektrofotometre yöntemi ile zamana karşı sistematik bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonrasında elde edilen veriler ile oluşturulan zamana bağlı salım yüzdesi grafiği Şekil 5.24'de verilmektedir. Buradan görüleceği üzere Au nanoparçacık içeren organojeller ile yapılan salım çalışmasında % 30 civarında bir salıma ulaşıırken Au nanoparçacık olmadığı durumda salım %5 civarında kalmaktadır.



Şekil 5.24. Au nanoparçacık gömülü Phe-Phe jellerden RB salım yüzdesi grafik

Çalışmanın bu kısmında elde edilen veriler dipeptit temelli yapılar ise alternatif ilaç salım uygulamalarının gerçekleştirilebileceğini göstermektedir. Özellikle plazmonik nano parçacıkların uygun dalga boyunda laser ışını ile etkilenmesi sonucunda fototermal olarak salımın kontrol edilebilmesi gelecek uygulamalar için umut vericidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Phe-Phe ve Val-Ala dipeptitleri üzerine farklı çözücülerin düzenlenme mekanizmaları üzerine etkileri incelenmiştir. Kullanılan çözücünün dielektrik sabiti, H bağı yapabilme kapasitesi ve peptit molekülleri ile yapabilecekleri diğer etkileşimlere bağlı olarak farklı nano ve mikro boyutlarda peptit temelli yapılar elde edilebilmiştir. Elde edilen yapılar birçok uygulama için kalıp malzeme ya da destek sistem olarak kullanılma kabiliyetine sahiptirler. Özellikle Phe-Phe dipeptitlerinin HFIP ortamında çözüldükten sonra THF veya Toluene eklenmesi ile elde edilen üç boyutlu yapıların SEM görüntülerinden anlaşılabileceği üzere yapılar oldukça fazla yüzey alanına sahip çiçek benzeri ve denizkestanesi şeklinde yapılar oluşturmaktadır. Bu yapılar ilaç salımı, kataliz gibi çalışmalarda taşıyıcı olarak kullanılma potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca yapılar elde edilirken farklı çözücülerin değişen oranlarda karıştırılması ile peptit moleküllerinin düzenlenme mekanizması moleküler seviyede anlaşılmaya çalışılmıştır. Diğer bir çözücü karışımı ile elde edilen yapıda etanol/aseton ortamında düzenlenme sonrası elde edilen kolye benzeri yapılar verilebilir. Literatürde yöntem farklı olmasına rağmen benzer yapılar elde edilmiştir. Burada literatürde rapor edilen yöntemin aksine tek bir tür dipeptit kullanılarak sadece çözücü ortamında iki çözücünün karışımının kullanılması ile basit bir şekilde elde edilmektedir.

Çözücü etkilerinin incelendiği kısımda görülen en önemli sonuçlar piridin ortamında düzenlenme sonrasında elde edilen kare prizma şeklindeki yapılardır. Farklı olarak 2-propanol ile elde edilen Val-Ala dipeptitlerin iğne şeklinde yapılar oluşturmalarıdır. Val-Ala dipeptitlerinin bu iki çözücü ortamında elde edilen kendiliğinden düzenlenme ürünlerinin farklı olmasından dolayı bu durum ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Bu aşamada bu iki çözücü karışımında düzenlenmeler incelendiğinde saf piridin ortamında düzenlenme ile saf 2-Propanol ortamındaki düzenlenme ürünleri arasında bu iki çözücünün karıştırılması ile geçiş araştırılmıştır. Burada hem fiziksel hem de kimyasal olarak bu geçiş net bir şekilde görülmüştür.

Tez kapsamında farklı türde, şekilde, büyüklükte ve farklı yüzey kimyasında Au ve Ag nanoparçacıkların Val-Ala ve Phe-Phe dipeptitlerinin kendiliğinden düzenlenmeleri üzerine etkileri incelenmiştir. Burada nanoparçacık büyüklüğünün değişmesiyle Phe-Phe dipeptitlerinin belli bir büyüklükten sonra tüp şeklinde karmaşık bir yapıdan tek bir merkez etrafında büyüme gösteren düzenli yapılar halinde düzenlendiği görülmektedir. Ayrıca farklı şekilde Au nanoparçacıklar kullanıldığında dipeptit yapıların dolaşmış ağ benzeri yapılar halinde düzenlendiği görülmektedir. Burada ağ yapının belirli kısımlarında jelleşme benzeri bir oluşum gözlenmiş ve yapı ağ benzeri yapıdan film şeklinde yapı oluşumu yönünde zorlanmıştır. Nanoparçacıkların dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etkileri incelendiğinde farklı uç gruplara sahip tiyol temelli moleküller kullanılmıştır. Bu moleküller Au ve Ag nanoparçacıklar üzerine tutturulmuş ve yüzey fonksiyonelliği değişen nanoparçacıkların dipeptit moleküllerinin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine nasıl etki incelenmiştir. Burada elde edilen verilen biyolojik molekül nanoparçacık etkileşimi üzerine parçacık yüzey fonksiyonunun etkisinin incelenmesi bakımından yararlı olacağı düşünülmektedir.

Farklı büyüklük, yüzey kimyası ve farklı şekillerde Au nanoyapıların peptitler ile etkileşimleri ve peptitlerin düzenlenme mekanizmaları üzerine etkileri incelenen bir başka konudur. Farklı boyutlarda kullanılan Au nanoparçacıklar Phe-Phe'nin düzenlenmesi ve Val-Ala'nın düzenlenmesi üzerine etki etmektedir. Ayrıca nanoparçacıklar farklı kimyasal grublara sahip moleküller ile modifiye edildiklerinde Phe-Phe düzenlenmesi üzerine de etki gösterdikleri anlaşılmıştır. Değişen boyut, yüzey kimyası ve şekillerde Ag nanoyapıların peptitler ile etkileşimleri ve peptitlerin düzenlenme mekanizmaları üzerine etkileri Au nanoyapılara benzer biçimde tez kapsamında araştırılmıştır. Modifiye edilmemiş Ag nanoyapılar hem Phe-Phe hem de Val-Ala dipeptitlerinin düzenlenmesi üzerine gözle görülür bir etki göstermiştir. Bu etkiler Ag nanoparçacıkların modifiye formlarında da görülmektedir.

Elde edilen sonuçlar ışığında düzenlenmenin gerçekleştiği yüzeyin hem serbest yüzey enerjisinin hem de yüzey morfolojisinin düzenlenme mekanizmasına doğrudan etki ettiği belirlenmiştir. Tubular, ince film, çiçek benzeri, ağ yapı gibi farklı peptit temelli yapılar üretilebilmiştir.

Kullanılan dipeptit yapılar beta-amyloid yapısından ve bu yapılar Alzheimer, Tip II diyabet, Parkinson gibi birçok hastalığın nedenlerindendir. Bu tür hastalıkların kaynağı olarak düşünülen amiloid plaklarının metabolizmasında etkisi olduğu düşünülen heparin ve insülin gibi moleküllerin bu yapıların düzenlenmesi üzerine nasıl bir etkide bulundukları ayrıca araştırılmıştır. Bu kısımda elde edilen veriler artan miktarlarda insülin ve heparin ilavesi ile dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan yapıların nasıl etkilendiği üzerine SEM görüntüleri ile elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar ışığında insülin ve heparin moleküllerinin dipeptitlerin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine etki ettiği söylenebilir.

Tez çalışmasında elde edilen veriler ışığında dipeptit yapıların ilaç salımı gibi çalışmalarda kullanılma potansiyeli farklı bir yaklaşımla irdelenmeye çalışılmıştır. Dipeptit yapıların farklı çözücü türlerindeki oluşturdıkları düzenlenme yapıları incelendiğinde Phe-Phe dipeptitlerinin yüksek miktarlarda HFIP içerisinde çözülmesi ve ardından hacminin Klorofom kullanılarak on kat artırılması ile jel özellikli yapılar ortaya çıkmaktadır. Burada diğer bir husus ise Au nanoparçacıkların plasmonik özellikleri sayesinde uygun bir lazer ile fototermal özellik göstermesidir. Bu iki husus birleştirildiğinde fototermal özellikte Phe-Phe jeller elde edilmiş ve model ilaç olarak rodamin B molekülünün salım davranışları incelenmiştir. Yapılan çalışmalarla literatürde ilk kez Au nanoyapıların fototermal özellikleri kullanılarak lazer ışığı ile peptit temelli organojellerin dejelasyonu gerçekleştirilebileceği gösterilmiştir.

Tez çalışmasında elde edilen verilerin dipeptit temelli malzemelerin kendiliğinden düzenlenmesi üzerine yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca tez çalışmasında elde edilen dipeptit yapıların farklı alanlarda kullanım potansiyeli olduğu düşünüldüğünde disiplinler arası yeni fikirlere fayda sağlayacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Yan, X.H., Zhu, P.L. and Li, J.B. (2010). Self-assembly and application of diphenylalanine-based nanostructures. *Chemical Society Reviews*, 39(6), 1877-1890.
2. He, Q., Duan, L., Qi, W., Wang, K.W., Cui, Y., Yan, X.H. and Li, J.B. (2008). Microcapsules containing a biomolecular motor for ATP biosynthesis. *Advanced Materials*, 20(15), 2933-2937.
3. Wang, K.W., Yan, X.H., Cui, Y., He, Q. and Li, J.B. (2007). Synthesis and in vitro behavior of multivalent cationic lipopeptide for DNA delivery and release in HeLa cells. *Bioconjugate Chemistry*, 18(6), 1735-1738.
4. Yamada, N., Ariga, K., Naito, M., Matsubara, K. and Koyama, E. (1998). Regulation of beta-sheet structures within amyloid-like beta-sheet assemblage from tripeptide derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 120(47), 12192-12199.
5. Zhang, S.G. (2003). Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. *Nature Biotechnology*, 21(10), 1171-1178.
6. Gazit, E. (2007). Self-assembled peptide nanostructures: the design of molecular building blocks and their technological utilization. *Chemical Society Reviews*, 36(8), 1263-1269.
7. Ulijn, R.V. and Smith, A.M. (2008). Designing peptide based nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 37(4), 664-675.
8. Zhao, X.J. and Zhang, S.G. (2006). Molecular designer self-assembling peptides. *Chemical Society Reviews*, 35(11), 1105-1110.
9. Gorbitz, C.H. (2001). Nanotube formation by hydrophobic dipeptides. *Chemistry-a European Journal*, 7(23), 5153-5159.
10. Reches, M. and Gazit, E. (2006). Controlled patterning of aligned self-assembled peptide nanotubes. *Nature Nanotechnology*, 1(3), 195-200.
11. Gazit, E. (2007). Self-assembled peptide nanostructures: the design of molecular building blocks and their technological utilization. *Chemical Society Reviews*, 36(8), 1263-1269.
12. Whitesides, G.M., Mathias, J.P. and Seto, C.T. (1991). Molecular self-assembly and nanochemistry: a chemical strategy for the synthesis of nanostructures. *Science*, 254(5036), 1312-1319.
13. Fernandez-Lopez, S., Kim, H.S., Choi, E.C., Delgado, M., Granja, J.R., Khasanov, A., Kraehenbuehl, K., Long, G., Weinberger, D.A., Wilcoxon, K.M. and Ghadiri, M.R. (2001). Antibacterial agents based on the cyclic D,L-alpha-peptide architecture. *Nature*, 412(6845), 452-455.

14. Ryadnov, M.G. and Woolfson, D.N. (2003). Introducing branches into a self-assembling peptide fiber. *Angew Chem Int Ed Engl*, 42(26), 3021-3023.
15. Silva, G.A., Czeisler, C., Niece, K.L., Beniash, E., Harrington, D.A., Kessler, J.A. and Stupp, S.I. (2004). Selective differentiation of neural progenitor cells by high-epitope density nanofibers. *Science*, 303(5662), 1352-5.
16. Bruzewicz, D.A., Reches, M. and Whitesides, G.M. (2008). Low-cost printing of poly(dimethylsiloxane) barriers to define microchannels in paper. *Analytical Chemistry*, 80(9), 3387-3392.
17. Branden, C. and Tooze, J. *Introduction to protein structure*. 2nd ed. 1999, New York: Garland Pub.
18. Zhang, S. (2003). Building from the bottom up. *Materials Today*, 6(5), 20-27.
19. Sarikaya, M., Tamerler, C., Jen, A.K.Y., Schulten, K. and Baneyx, F. (2003). Molecular biomimetics: nanotechnology through biology. *Nat Mater*, 2(9), 577-585.
20. Xia, F. and Jiang, L. (2008). Bio-Inspired, Smart, Multiscale Interfacial Materials. *Advanced Materials*, 20(15), 2842-2858.
21. Naik, R.R., Brott, L.L., Clarson, S.J. and Stone, M.O. (2002). Silica-precipitating peptides isolated from a combinatorial phage display peptide library. *J Nanosci Nanotechnol*, 2(1), 95-100.
22. Ghadiri, M.R., Granja, J.R., Milligan, R.A., Mcree, D.E. and Khazanovich, N. (1993). Self-Assembling Organic Nanotubes Based on a Cyclic Peptide Architecture. *Nature*, 366(6453), 324-327.
23. Ghadiri, M.R., Granja, J.R., Milligan, R.A., Mcree, D.E. and Khazanovich, N. (1994). Self-Assembling Organic Nanotubes Based on a Cyclic Peptide Architecture (Vol 366, Pg 324, 1993). *Nature*, 372(6507), 709-709.
24. Horne, W.S., Ashkenasy, N. and Ghadiri, M.R. (2005). Modulating charge transfer through cyclic D,L-alpha-peptide self-assembly. *Chemistry*, 11(4), 1137-44.
25. Granja, J.R. and Ghadiri, M.R. (1999). Self-assembling peptide nanotubes. *Nmr in Supramolecular Chemistry*, 526, 61-66.
26. Ghadiri, M.R., Kobayashi, K., Granja, J.R., Chadha, R.K. and Mcree, D.E. (1995). The Structural and Thermodynamic Basis for the Formation of Self-Assembled Peptide Nanotubes. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 34(1), 93-95.

27. Scheibel, T., Parthasarathy, R., Sawicki, G., Lin, X.-M., Jaeger, H. and Lindquist, S.L. (2003). Conducting nanowires built by controlled self-assembly of amyloid fibers and selective metal deposition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(8), 4527-4532.
28. Zhang, S.G., Holmes, T., Lockshin, C. and Rich, A. (1993). Spontaneous Assembly of a Self-Complementary Oligopeptide to Form a Stable Macroscopic Membrane. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(8), 3334-3338.
29. Zhang, S., Holmes, T., Lockshin, C. and Rich, A. (1993). Spontaneous assembly of a self-complementary oligopeptide to form a stable macroscopic membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(8), 3334-3338.
30. Kiley, P., Zhao, X., Vaughn, M., Baldo, M.A., Bruce, B.D. and Zhang, S. (2005). Self-Assembling Peptide Detergents Stabilize Isolated Photosystem I on a Dry Surface for an Extended Time. *PLoS Biology*, 3(7), e230.
31. Vauthey, S., Santoso, S., Gong, H., Watson, N. and Zhang, S. (2002). Molecular self-assembly of surfactant-like peptides to form nanotubes and nanovesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8), 5355-5360.
32. Reches, M. and Gazit, E. (2003). Casting metal nanowires within discrete self-assembled peptide nanotubes. *Science*, 300(5619), 625-627.
33. Adler-Abramovich, L., Reches, M., Sedman, V.L., Allen, S., Tendler, S.J. and Gazit, E. (2006). Thermal and chemical stability of diphenylalanine peptide nanotubes: implications for nanotechnological applications. *Langmuir*, 22(3), 1313-1320.
34. Caughey, B. and Lansbury, P.T. (2003). PROTOFIBRILS, PORES, FIBRILS, AND NEURODEGENERATION: Separating the Responsible Protein Aggregates from The Innocent Bystanders. *Annual Review of Neuroscience*, 26(1), 267-298.
35. Nelson, R., Sawaya, M.R., Balbirnie, M., Madsen, A.O., Riek, C., Grothe, R. and Eisenberg, D. (2005). Structure of the cross- β spine of amyloid-like fibrils. *Nature*, 435(7043), 773-778.
36. Chapman, M.R., Robinson, L.S., Pinkner, J.S., Roth, R., Heuser, J., Hammar, M., Normark, S. and Hultgren, S.J. (2002). Role of Escherichia coli Curli Operons in Directing Amyloid Fiber Formation. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5556), 851-855.
37. Smith, J.F., Knowles, T.P.J., Dobson, C.M., MacPhee, C.E. and Welland, M.E. (2006). Characterization of the nanoscale properties of individual amyloid fibrils. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(43), 15806-15811.

38. Reches, M., Porat, Y. and Gazit, E. (2002). Amyloid fibril formation by pentapeptide and tetrapeptide fragments of human calcitonin. *Journal of Biological Chemistry*, 277(38), 35475-35480.
39. Reches, M. and Gazit, E. (2004). Formation of closed-cage nanostructures by self-assembly of aromatic dipeptides. *Nano Letters*, 4(4), 581-585.
40. Smith, A.M., Williams, R.J., Tang, C., Coppo, P., Collins, R.F., Turner, M.L., Saiani, A. and Ulijn, R.V. (2008). Fmoc-Diphenylalanine self assembles to a hydrogel via a novel architecture based on pi-pi interlocked beta-sheets. *Advanced Materials*, 20(1), 37-41.
41. Ghadiri, M.R., Granja, J.R. and Buehler, L.K. (1994). Artificial Transmembrane Ion Channels from Self-Assembling Peptide Nanotubes. *Nature*, 369(6478), 301-304.
42. Yemini, M., Reches, M., Rishpon, J. and Gazit, E. (2005). Novel electrochemical biosensing platform using self-assembled peptide nanotubes. *Nano Letters*, 5(1), 183-186.
43. Stehle, P., Pfaendler, P. and Fürst, P. (1984). Isotachophoretic analysis of a synthetic dipeptide l-alanyl-l-glutamine. *Journal of Chromatography A*, 294, 507-512.
44. Furst, P. (2001). New developments in glutamine delivery. *J Nutr*, 131(9 Suppl), 2562-2568.
45. Scanlon, S. and Aggeli, A. (2008). Self-assembling peptide nanotubes. *Nano Today*, 3(3-4), 22-30.
46. Song, Y.J., Challa, S.R., Medforth, C.J., Qiu, Y., Watt, R.K., Pena, D., Miller, J.E., van Swol, F. and Shelnutt, J.A. (2004). Synthesis of peptide-nanotube platinum-nanoparticle composites. *Chemical Communications*, 9, 1044-1045.
47. Xia, Y.N. and Halas, N.J. (2005). Shape-controlled synthesis and surface plasmonic properties of metallic nanostructures. *Mrs Bulletin*, 30(5), 338-344.
48. Campbell, D.J. and Xia, Y.N. (2007). Plasmons: Why should we care? *Journal of Chemical Education*, 84(1), 91-96.
49. Ashcroft, N.W. and Mermin, N.D., *Solid state physics*. 1976, New York ; London: Holt, Rinehart and Winston.
50. Willets, K.A. and Van Duyne, R.P. (2007). Localized surface plasmon resonance spectroscopy and sensing. *Annual Review of Physical Chemistry*, 58, 267-97.
51. Brockman, J.M., Nelson, B.P. and Corn, R.M. (2000). Surface plasmon resonance imaging measurements of ultrathin organic films. *Annual Review of Physical Chemistry*, 51, 41-63.

52. Nath, N. and Chilkoti, A. (2002). A colorimetric gold nanoparticle sensor to interrogate biomolecular interactions in real time on a surface. *Analytical Chemistry*, 74(3), 504-509.
53. Sun, Y.G. and Xia, Y.N. (2002). Increased sensitivity of surface plasmon resonance of gold nanoshells compared to that of gold solid colloids in response to environmental changes. *Analytical Chemistry*, 74(20), 5297-5305.
54. Thanh, N.T.K. and Rosenzweig, Z. (2002). Development of an aggregation-based immunoassay for anti-protein A using gold nanoparticles. *Analytical Chemistry*, 74(7), 1624-1628.
55. Aad, G., Abbott, B., Abdallah, J., Abdelalim, A.A., Abdesselam, A., Abidinov, O., Abi, B., Abolins, M., Abramowicz, H., Abreu, H., Acerbi, E., Acharya, B.S., Adams, D.L., Addy, T.N., Adelman, J., vd. (2011). Search for Dilepton Resonances in pp Collisions at root s 7 TeV with the ATLAS Detector. *Physical Review Letters*, 107(27), 1-18.
56. Wiley, B., Sun, Y.G., Chen, J.Y., Cang, H., Li, Z.Y., Li, X.D. and Xia, Y.N. (2005). Shape-controlled synthesis of silver and gold nanostructures. *Mrs Bulletin*, 30(5), 356-361.
57. Lu, X., Rycenga, M., Skrabalak, S.E., Wiley, B. and Xia, Y. (2009). Chemical Synthesis of Novel Plasmonic Nanoparticles. *Annual Review of Physical Chemistry*, 60(1), 167-192.
58. Komarneni, S., Li, D.S., Newalkar, B., Katsuki, H. and Bhalla, A.S. (2002). Microwave-polyol process for Pt and Ag nanoparticles. *Langmuir*, 18(15), 5959-5962.
59. Sun, Y.G. and Xia, Y.N. (2002). Large-scale synthesis of uniform silver nanowires through a soft, self-seeding, polyol process. *Advanced Materials*, 14(11), 833-837.
60. Wiley, B., Herricks, T., Sun, Y.G. and Xia, Y.N. (2004). Polyol synthesis of silver nanoparticles: Use of chloride and oxygen to promote the formation of single-crystal, truncated cubes and tetrahedrons. *Nano Letters*, 4(9), 1733-1739.
61. Wiley, B., Sun, Y.G., Mayers, B. and Xia, Y.N. (2005). Shape-controlled synthesis of metal nanostructures: The case of silver. *Chemistry-a European Journal*, 11(2), 454-463.
62. Silvert, P.Y., HerreraUrbina, R., Duvauchelle, N., Vijayakrishnan, V. and Elhsissen, K.T. (1996). Preparation of colloidal silver dispersions by the polyol process .1. Synthesis and characterization. *Journal of Materials Chemistry*, 6(4), 573-577.

63. Feldmann, C. (2003). Polyol-mediated synthesis of nanoscale functional materials. *Advanced Functional Materials*, 13(2), 101-107.
64. Xiong, Y.J. and Xia, Y.N. (2007). Shape-controlled synthesis of metal nanostructures: The case of palladium. *Advanced Materials*, 19(20), 3385-3391.
65. Hu, M., Chen, J.Y., Li, Z.Y., Au, L., Hartland, G.V., Li, X.D., Marquez, M. and Xia, Y.N. (2006). Gold nanostructures: engineering their plasmonic properties for biomedical applications. *Chemical Society Reviews*, 35(11), 1084-1094.
66. Quinn, B.M., Liljeroth, P., Ruiz, V., Laaksonen, T. and Kontturi, K. (2003). Electrochemical resolution of 15 oxidation states for monolayer protected gold nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 125(22), 6644-6645.
67. Antonello, S., Holm, A.H., Instuli, E. and Maran, F. (2007). Molecular electron-transfer properties of Au-38 clusters. *Journal of the American Chemical Society*, 129(32), 9836-9837.
68. Schmid, G. and Simon, U. (2005). Gold nanoparticles: assembly and electrical properties in 1-3 dimensions. *Chemical Communications*, 6), 697-710.
69. Templeton, A.C., Pietron, J.J., Murray, R.W. and Mulvaney, P. (2000). Solvent Refractive Index and Core Charge Influences on the Surface Plasmon Absorbance of Alkanethiolate Monolayer-Protected Gold Clusters. *The Journal of Physical Chemistry B*, 104(3), 564-570.
70. Link, S., Mohamed, M.B. and El-Sayed, M.A. (1999). Simulation of the Optical Absorption Spectra of Gold Nanorods as a Function of Their Aspect Ratio and the Effect of the Medium Dielectric Constant. *The Journal of Physical Chemistry B*, 103(16), 3073-3077.
71. Yan, B., Yang and Wang, Y. (2003). Comment on "Simulation of the Optical Absorption Spectra of Gold Nanorods as a Function of Their Aspect Ratio and the Effect of the Medium Dielectric Constant". *The Journal of Physical Chemistry B*, 107(34), 9159-9159.
72. Su, K.H., Wei, Q.H., Zhang, X., Mock, J.J., Smith, D.R. and Schultz, S. (2003). Interparticle coupling effects on plasmon resonances of nanogold particles. *Nano Letters*, 3(8), 1087-1090.
73. Srivastava, S., Frankamp, B.L. and Rotello, V.M. (2005). Controlled plasmon resonance of gold nanoparticles self-assembled with PAMAM dendrimers. *Chemistry of Materials*, 17(3), 487-490.

74. Liu, X.O., Atwater, M., Wang, J.H. and Huo, Q. (2007). Extinction coefficient of gold nanoparticles with different sizes and different capping ligands. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 58(1), 3-7.
75. Nel, A.E., Madler, L., Velegol, D., Xia, T., Hoek, E.M.V., Somasundaran, P., Klaessig, F., Castranova, V. and Thompson, M. (2009). Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat Mater*, 8(7), 543-557.
76. Nel, A.E., Diaz-Sanchez, D. and Li, N. (2001). The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Curr Opin Pulm Med*, 7(1), 20-26.
77. Oberdörster, G., Maynard, A., Donaldson, K., Castranova, V., Fitzpatrick, J., Ausman, K., Carter, J., Karn, B., Kreyling, W., Lai, D., Olin, S., Monteiro-Riviere, N., Warheit, D. and Yang, H. (2005). Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Particle and Fibre Toxicology*, 2(1), 1-35.
78. Vertegel, A.A., Siegel, R.W. and Dordick, J.S. (2004). Silica Nanoparticle Size Influences the Structure and Enzymatic Activity of Adsorbed Lysozyme. *Langmuir*, 20(16), 6800-6807.
79. Lück, M., Paulke, B.R., Schröder, W., Blunk, T. and Müller, R.H. (1998). Analysis of plasma protein adsorption on polymeric nanoparticles with different surface characteristics. *Journal of Biomedical Materials Research*, 39(3), 478-485.
80. Ehrenberg, M. and McGrath, J.L. (2005). Binding between particles and proteins in extracts: implications for microrheology and toxicity. *Acta Biomaterialia*, 1(3), 305-315.
81. Gessner, A., Lieske, A., Paulke, B.R. and Müller, R.H. (2002). Influence of surface charge density on protein adsorption on polymeric nanoparticles: analysis by two-dimensional electrophoresis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54(2), 165-170.
82. Marti, E.M., Quash, A., Methivier, C., Dubot, P. and Pradier, C.M. (2004). Interaction of S-histidine, an amino acid, with copper and gold surfaces, a comparison based on RAIRS analyses. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 249(1-3), 85-89.
83. Humblot, V., Méthivier, C. and Pradier, C.-M. (2006). Adsorption of L-Lysine on Cu(110): A RAIRS Study from UHV to the Liquid Phase. *Langmuir*, 22(7), 3089-3096.

84. Marti, E.M., Methivier, C., Dubot, P. and Pradier, C.M. (2003). Adsorption of (S)-Histidine on Cu(110) and Oxygen-Covered Cu(110), a Combined Fourier Transform Reflection Absorption Infrared Spectroscopy and Force Field Calculation Study. *The Journal of Physical Chemistry B*, 107(39), 10785-10792.
85. Vallée, A., Humblot, V., Méthivier, C. and Pradier, C.-M. (2008). Glutathione adsorption from UHV to the liquid phase at various pH on gold and subsequent modification of protein interaction. *Surface and Interface Analysis*, 40(3-4), 395-399.
86. Vallée, A., Humblot, V., Méthivier, C. and Pradier, C.-M. (2009). Adsorption of Di- and Tripeptides on Au(110) under Ultrahigh Vacuum Conditions. 1. Polarization Modulation Reflection Absorption Infrared Spectroscopy and X-ray Photoelectron Spectroscopy Characterization. *The Journal of Physical Chemistry C*, 113(21), 9336-9344.
87. Vallée, A., Humblot, V., Méthivier, C. and Pradier, C.-M. (2008). Adsorption of a tripeptide, GSH, on Au(1 1 1) under UHV conditions; PM-RAIRS and low T-XPS characterisation. *Surface Science*, 602(13), 2256-2263.
88. Uvdal, K. and Vikinge, T.P. (2001). Chemisorption of the Dipeptide Arg-Cys on a Gold Surface and the Selectivity of G-Protein Adsorption. *Langmuir*, 17(6), 2008-2012.
89. Ludwigs, S., Boker, A., Voronov, A., Rehse, N., Magerle, R. and Krausch, G. (2003). Self-assembly of functional nanostructures from ABC triblock copolymers. *Nat Mater*, 2(11), 744-747.
90. Lu, Y., Yang, Y., Sellinger, A., Lu, M., Huang, J., Fan, H., Haddad, R., Lopez, G., Burns, A.R., Sasaki, D.Y., Shelnutt, J. and Brinker, C.J. (2001). Self-assembly of mesoscopically ordered chromatic polydiacetylene/silica nanocomposites. *Nature*, 410(6831), 913-917.
91. Boker, A., He, J., Emrick, T. and Russell, T.P. (2007). Self-assembly of nanoparticles at interfaces. *Soft Matter*, 3(10), 1231-1248.
92. Demirel, G., Malvadkar, N. and Demirel, M.C. (2010). Control of protein adsorption onto core-shell tubular and vesicular structures of diphenylalanine/parylene. *Langmuir*, 26(3), 1460-1463.
93. Modi, A., Koratkar, N., Lass, E., Wei, B. and Ajayan, P.M. (2003). Miniaturized gas ionization sensors using carbon nanotubes. *Nature*, 424(6945), 171-174.
94. Thurn-Albrecht, T., Schotter, J., Kästle, G.A., Emley, N., Shibauchi, T., Krusin-Elbaum, L., Guarini, K., Black, C.T., Tuominen, M.T. and Russell, T.P. (2000). Ultrahigh-Density Nanowire Arrays Grown in Self-Assembled Diblock Copolymer Templates. *Science*, 290(5499), 2126-2129.

95. Zhong, Z., Wang, D., Cui, Y., Bockrath, M.W. and Lieber, C.M. (2003). Nanowire Crossbar Arrays as Address Decoders for Integrated Nanosystems. *Science*, 302(5649), 1377-1379.
96. Ryu, J. and Park, C.B. (2008). Solid-Phase Growth of Nanostructures from Amorphous Peptide Thin Film: Effect of Water Activity and Temperature. *Chemistry of Materials*, 20(13), 4284-4290.
97. Adler-Abramovich, L., Aronov, D., Beker, P., Yevnin, M., Stempler, S., Buzhansky, L., Rosenman, G. and Gazit, E. (2009). Self-assembled arrays of peptide nanotubes by vapour deposition. *Nature Nanotechnology*, 4(12), 849-854.
98. Li, Q., Jia, Y., Dai, L.R., Yang, Y. and Li, J.B. (2015). Controlled Rod Nanostructured Assembly of Diphenylalanine and Their Optical Waveguide Properties. *Acs Nano*, 9(3), 2689-2695.
99. Li, Q., Ma, H.C., Jia, Y., Li, J.B. and Zhu, B.H. (2015). Facile fabrication of diphenylalanine peptide hollow spheres using ultrasound-assisted emulsion templates. *Chemical Communications*, 51(33), 7219-7221.
100. Na, N., Mu, X.Y., Liu, Q.L., Wen, J.Y., Wang, F.F. and Ouyang, J. (2013). Self-assembly of diphenylalanine peptides into microtubes with "turn on" fluorescence using an aggregation-induced emission molecule. *Chemical Communications*, 49(86), 10076-10078.
101. Santhanamoorthi, N., Senthilkumar, K. and Kolandaivel, P. (2011). Long-Range Charge Transfer in Donor-Peptide Bridge-Acceptor Model Systems-A Theoretical Study. *International Journal of Quantum Chemistry*, 111(14), 3904-3914.
102. Huang, R.L., Qi, W., Su, R.X., Zhao, J. and He, Z.M. (2011). Solvent and surface controlled self-assembly of diphenylalanine peptide: from microtubes to nanofibers. *Soft Matter*, 7(14), 6418-6421.
103. Yuran, S., Razvag, Y. and Reches, M. (2012). Coassembly of Aromatic Dipeptides into Biomolecular Necklaces. *Acs Nano*, 6(11), 9559-9566.
104. Maity, S., Nir, S. and Reches, M. (2014). Co-assembly of aromatic dipeptides into spherical structures that are similar in morphology to red and white blood cells. *Journal of Materials Chemistry B*, 2(17), 2583-2591.
105. Zhang, H., Fei, J.B., Yan, X.H., Wang, A.H. and Li, J.B. (2015). Enzyme-Responsive Release of Doxorubicin from Monodisperse Dipeptide-Based Nanocarriers for Highly Efficient Cancer Treatment In Vitro. *Advanced Functional Materials*, 25(8), 1193-1204.
106. Zhu, P.L., Yan, X.H., Su, Y., Yang, Y. and Li, J.B. (2010). Solvent-Induced Structural Transition of Self-Assembled Dipeptide: From Organogels to Microcrystals. *Chemistry-a European Journal*, 16(10), 3176-3183.

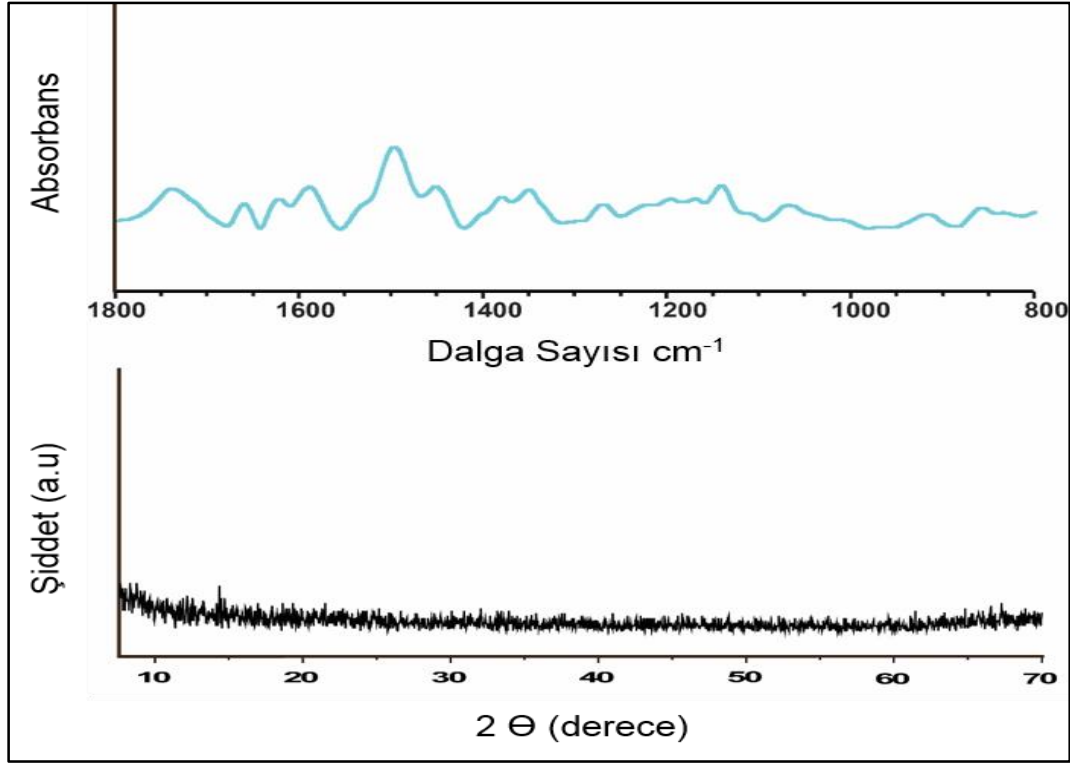
107. Azuri, I., Adler-Abramovich, L., Gazit, E., Hod, O. and Kronik, L. (2014). Why Are Diphenylalanine-Based Peptide Nanostructures so Rigid? Insights from First Principles Calculations. *Journal of the American Chemical Society*, 136(3), 963-969.
108. Andersen, K.B., Castillo-Leon, J., Hedstrom, M. and Svendsen, W.E. (2011). Stability of diphenylalanine peptide nanotubes in solution. *Nanoscale*, 3(3), 994-998.
109. Ziganshin, M.A., Gubina, N.S., Gerasimov, A.V., Gorbachuk, V.V., Ziganshina, S.A., Chuklanov, A.P. and Bukharaev, A.A. (2015). Interaction of L-alanyl-L-valine and L-valyl-L-alanine with organic vapors: thermal stability of clathrates, sorption capacity and the change in the morphology of dipeptide films. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(31), 20168-20177.
110. Ryu, J. and Park, C.B. (2009). Synthesis of Diphenylalanine/Polyaniline Core/Shell Conducting Nanowires by Peptide Self-Assembly. *Angewandte Chemie-International Edition*, 48(26), 4820-4823.
111. Han, T.H., Oh, J.K., Park, J.S., Kwon, S.H., Kim, S.W. and Kim, S.O. (2009). Highly entangled hollow TiO₂ nanoribbons templating diphenylalanine assembly. *Journal of Materials Chemistry*, 19(21), 3512-3516.
112. Bosne, E.D., Heredia, A., Kopyl, S., Karpinsky, D.V., Pinto, A.G. and Kholkin, A.L. (2013). Piezoelectric resonators based on self-assembled diphenylalanine microtubes. *Applied Physics Letters*, 102(7), 073504-073508.
113. Frens, G. (1973). controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodisperse gold suspensions. *Nature Physical Science*, 241, 20-22.
114. Nie, H.-Y., Walzak, M.J. and McIntyre, N.S. (2006). Delivering Octadecylphosphonic Acid Self-Assembled Monolayers on a Si Wafer and Other Oxide Surfaces. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(42), 21101-21108.
115. Ma, H.C., Fei, J.B., Cui, Y., Zhao, J., Wang, A.H. and Li, J.B. (2013). Manipulating assembly of cationic dipeptides using sulfonic azobenzenes. *Chemical Communications*, 49(85), 9956-9958.
116. Yan, X.H., He, Q., Wang, K.W., Duan, L., Cui, Y. and Li, J.B. (2007). Transition of cationic dipeptide nanotubes into vesicles and oligonucleotide delivery. *Angewandte Chemie-International Edition*, 46(14), 2431-2434.
117. Mason, T.O., Chirgadze, D.Y., Levin, A., Adler-Abramovich, L., Gazit, E., Knowles, T.P. and Buell, A.K. (2014). Expanding the solvent chemical space for self-assembly of dipeptide nanostructures. *Acs Nano*, 8(2), 1243-1253.

118. Su, Y., Yan, X.H., Wang, A.H., Fei, J.B., Cui, Y., He, Q. and Li, J.B. (2010). A peony-flower-like hierarchical mesocrystal formed by diphenylalanine. *Journal of Materials Chemistry*, 20(32), 6734-6740.
119. Han, T.H., Oh, J.K., Lee, G.J., Pyun, S.I. and Kim, S.O. (2010). Hierarchical assembly of diphenylalanine into dendritic nanoarchitectures. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 79(2), 440-445.
120. Henrik Gorbitz, C. (2003). Nanotubes from hydrophobic dipeptides: pore size regulation through side chain substitution. *New Journal of Chemistry*, 27(12), 1789-1793.
121. Erdogan, H., Babur, E., Yilmaz, M., Candas, E., Gordesel, M., Dede, Y., Oren, E.E., Demirel, G.B., Ozturk, M.K., Yavuz, M.S. and Demirel, G. (2015). Morphological Versatility in the Self-Assembly of Val-Ala and Ala-Val Dipeptides. *Langmuir*, 31(26), 7337-7345.
122. Comotti, A., Bracco, S., Distefano, G. and Sozzani, P. (2009). Methane, carbon dioxide and hydrogen storage in nanoporous dipeptide-based materials. *Chemical Communications*, 3), 284-286.
123. Chen, W., Kuang, Q., Wang, Q. and Xie, Z. (2015). Engineering a high energy surface of anatase TiO₂ crystals towards enhanced performance for energy conversion and environmental applications. *Rsc Advances*, 5(26), 20396-20409.
124. Liu, G., Yu, J.C., Lu, G.Q. and Cheng, H.-M. (2011). Crystal facet engineering of semiconductor photocatalysts: motivations, advances and unique properties. *Chemical Communications*, 47(24), 6763-6783.
125. Moudrakovski, I., Soldatov, D.V., Ripmeester, J.A., Sears, D.N. and Jameson, C.J. (2004). Xe NMR lineshapes in channels of peptide molecular crystals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(52), 17924-17929.
126. Erdogan, H., Babur, E., Yilmaz, M., Candas, E., Gordesel, M., Dede, Y., Oren, E.E., Demirel, G.B., Ozturk, M.K., Yavuz, M.S. and Demirel, G. (2015). Morphological Versatility in the Self-Assembly of Val-Ala and Ala-Val Dipeptides. *Langmuir*, 31(26), 7337-7345.
127. Chandler, D. (2002). Hydrophobicity: two faces of water. *Nature*, 417(6888), 491.
128. Biessels, G.J., Kappelle, L.J. and Utrecht Diabetic Encephalopathy Study, G. (2005). Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochemical Society transactions*, 33(5), 1041-1044.

129. McLaurin, J., Franklin, T., Zhang, X., Deng, J. and Fraser, P.E. (1999). Interactions of Alzheimer amyloid- β peptides with glycosaminoglycans. *European Journal of Biochemistry*, 266(3), 1101-1110.
130. Neumann, K.F., Rojo, L., Navarrete, L.P., Farias, G., Reyes, P. and Maccioni, R.B. (2008). Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications. *Curr Alzheimer Res*, 5(5), 438-47.
131. Craft, S., Baker, L.D., Montine, T.J. and et al. (2012). Intranasal insulin therapy for alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: A pilot clinical trial. *Archives of Neurology*, 69(1), 29-38.
132. Haiss, W., Thanh, N.T.K., Aveyard, J. and Fernig, D.G. (2007). Determination of Size and Concentration of Gold Nanoparticles from UV-Vis Spectra. *Analytical Chemistry*, 79(11), 4215-4221.
133. Gole, A. and Murphy, C.J. (2004). Seed-Mediated Synthesis of Gold Nanorods: Role of the Size and Nature of the Seed. *Chemistry of Materials*, 16(19), 3633-3640.
134. Yavuz, M.S., Cheng, Y., Chen, J., Cobley, C.M., Zhang, Q., Rycenga, M., Xie, J., Kim, C., Song, K.H., Schwartz, A.G., Wang, L.V. and Xia, Y. (2009). Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near-infrared light. *Nat Mater*, 8(12), 935-939.
135. Aherne, D., Ledwith, D.M., Gara, M. and Kelly, J.M. (2008). Optical Properties and Growth Aspects of Silver Nanoprisms Produced by a Highly Reproducible and Rapid Synthesis at Room Temperature. *Advanced Functional Materials*, 18(14), 2005-2016.
136. Linse, S., Cabaleiro-Lago, C., Xue, W.-F., Lynch, I., Lindman, S., Thulin, E., Radford, S.E. and Dawson, K.A. (2007). Nucleation of protein fibrillation by nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(21), 8691-8696.
137. Lacerda, S.H.D.P., Park, J.J., Meuse, C., Pristinski, D., Becker, M.L., Karim, A. and Douglas, J.F. (2010). Interaction of Gold Nanoparticles with Common Human Blood Proteins. *Acs Nano*, 4(1), 365-379.
138. Erdogan, H., Sakalak, H., Yavuz, M.S. and Demirel, G. (2013). Laser-triggered degelation control of gold nanoparticle embedded peptide organogels. *Langmuir*, 29(23), 6975-6982.
139. Mahler, A., Reches, M., Rechter, M., Cohen, S. and Gazit, E. (2006). Rigid, self-assembled hydrogel composed of a modified aromatic dipeptide. *Advanced Materials*, 18(11), 1365-1370.
140. Yan, X.H., Cui, Y., He, Q., Wang, K.W. and Li, J.B. (2008). Organogels based on self-assembly of diphenylalanine peptide and their application to immobilize quantum dots. *Chemistry of Materials*, 20(4), 1522-1526.

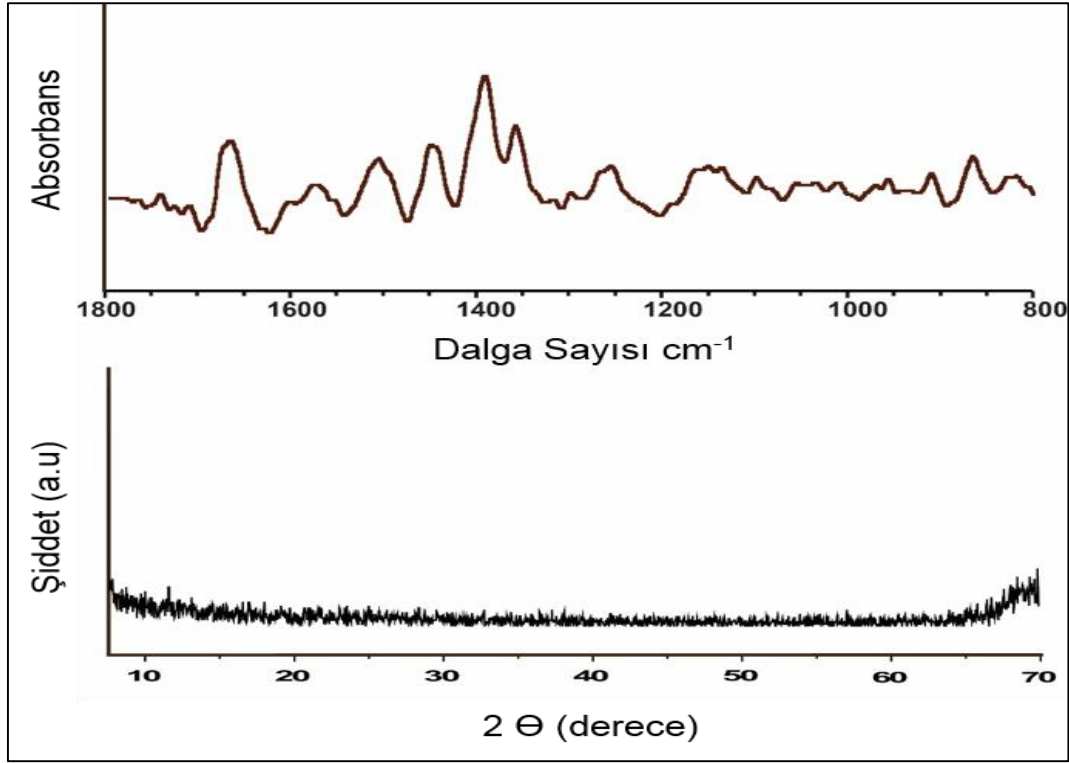
EKLER

Ek-1. Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların FTIR spektrumları ve XRD desenleri



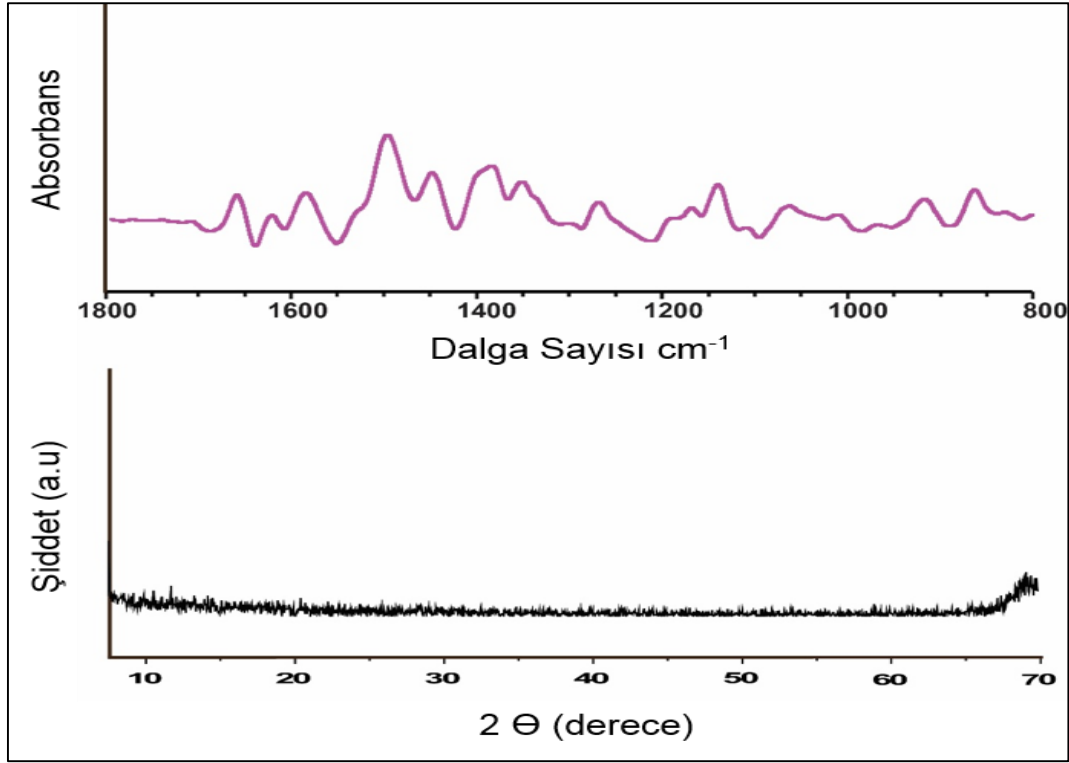
Şekil 1. Val-Ala dipeptitlerinin Toleun ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri

Ek-1. (devam) Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların FTIR spektrumları ve XRD desenleri



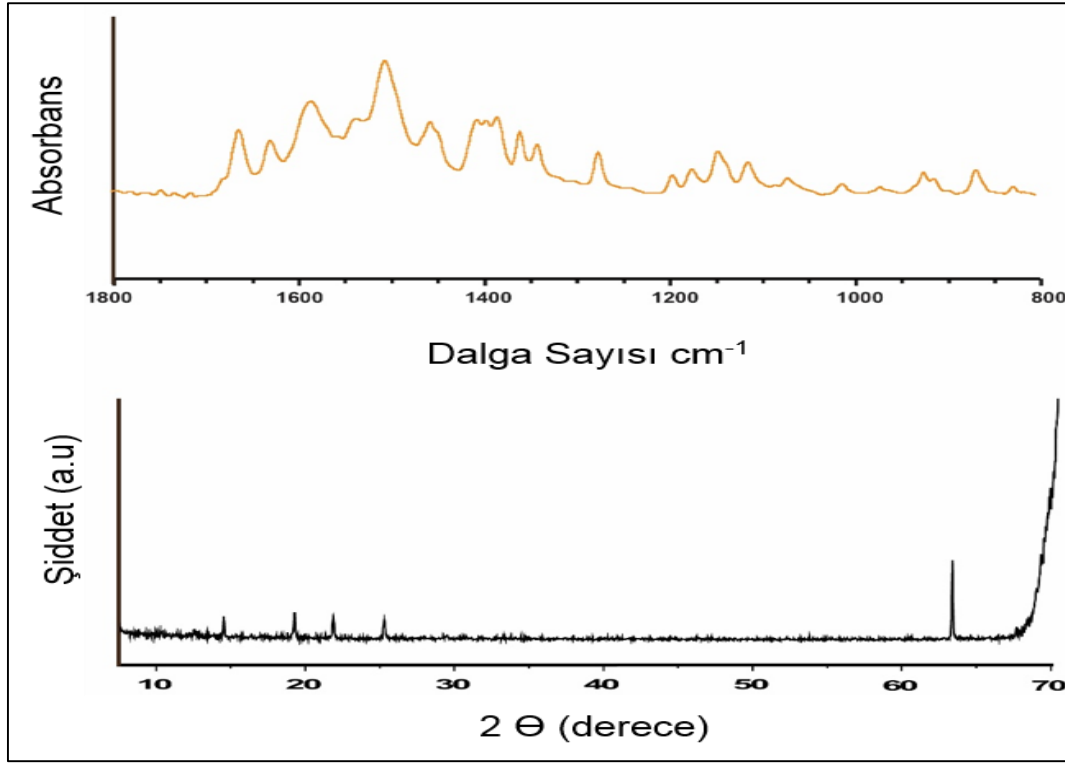
Şekil 2. Val-Ala dipeptitlerinin metanol ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri

Ek-1. (devam) Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların FTIR spektrumları ve XRD desenleri



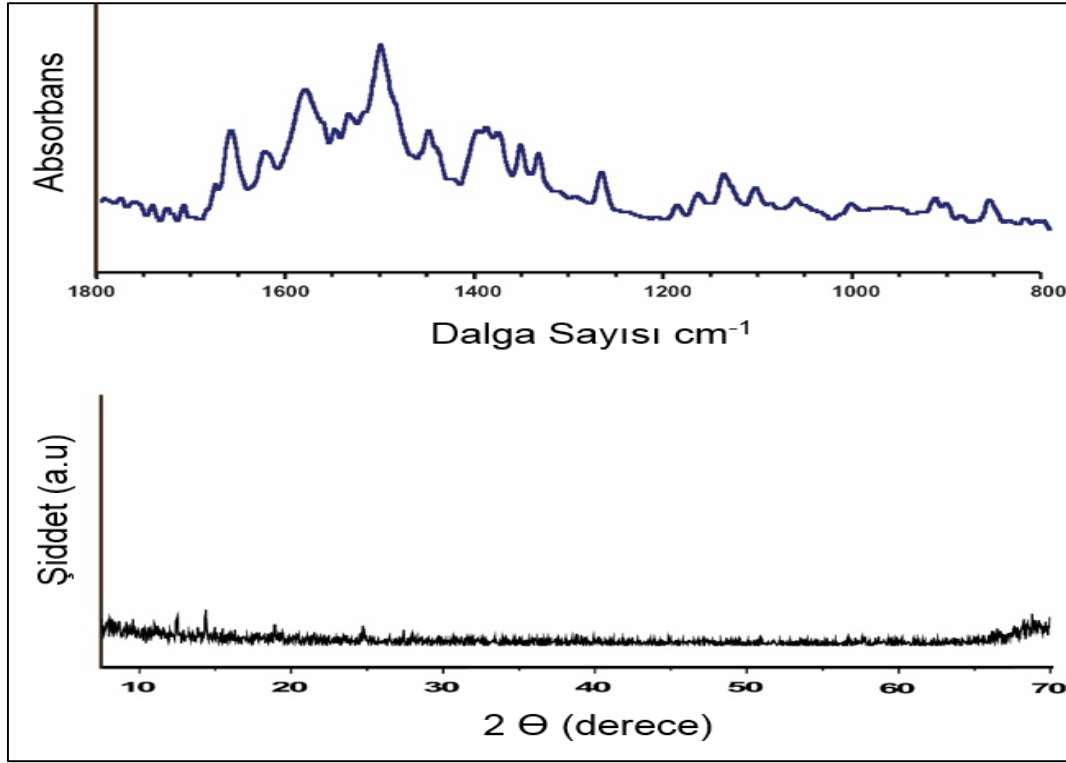
Şekil 3. Val-Ala dipeptitlerinin hekzan ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri

Ek-1. (devam) Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların FTIR spektrumları ve XRD desenleri



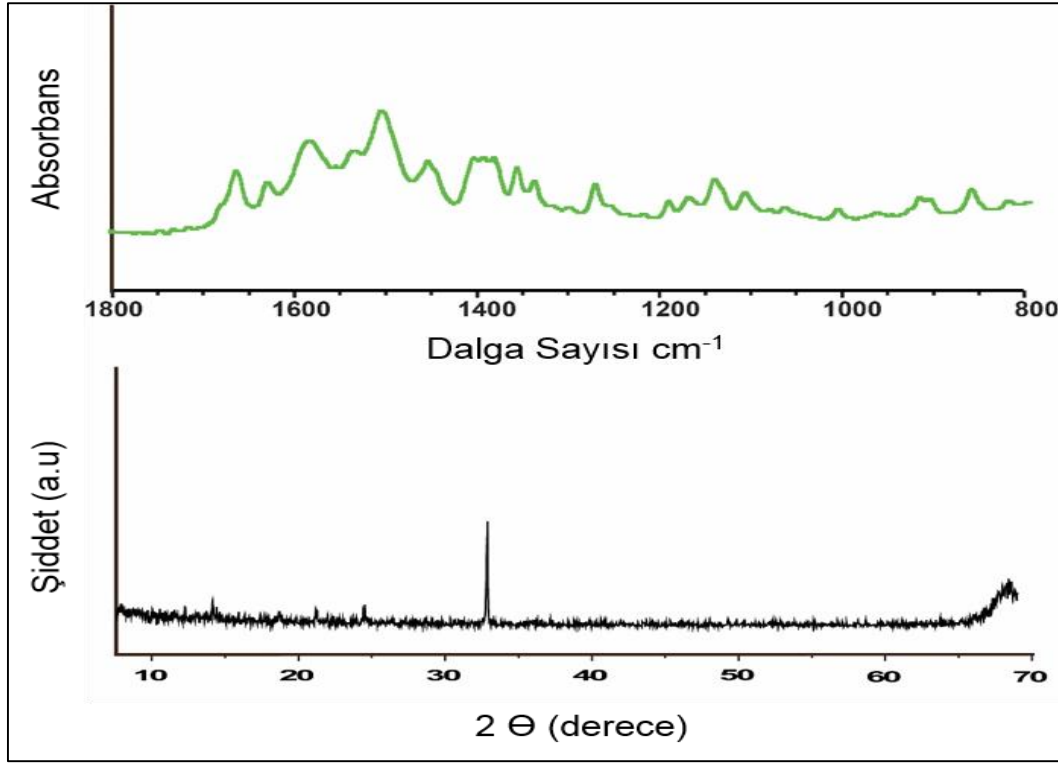
Şekil 4. Val-Ala dipeptitlerinin etanol ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri

Ek-1. (devam) Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların FTIR spektrumları ve XRD desenleri



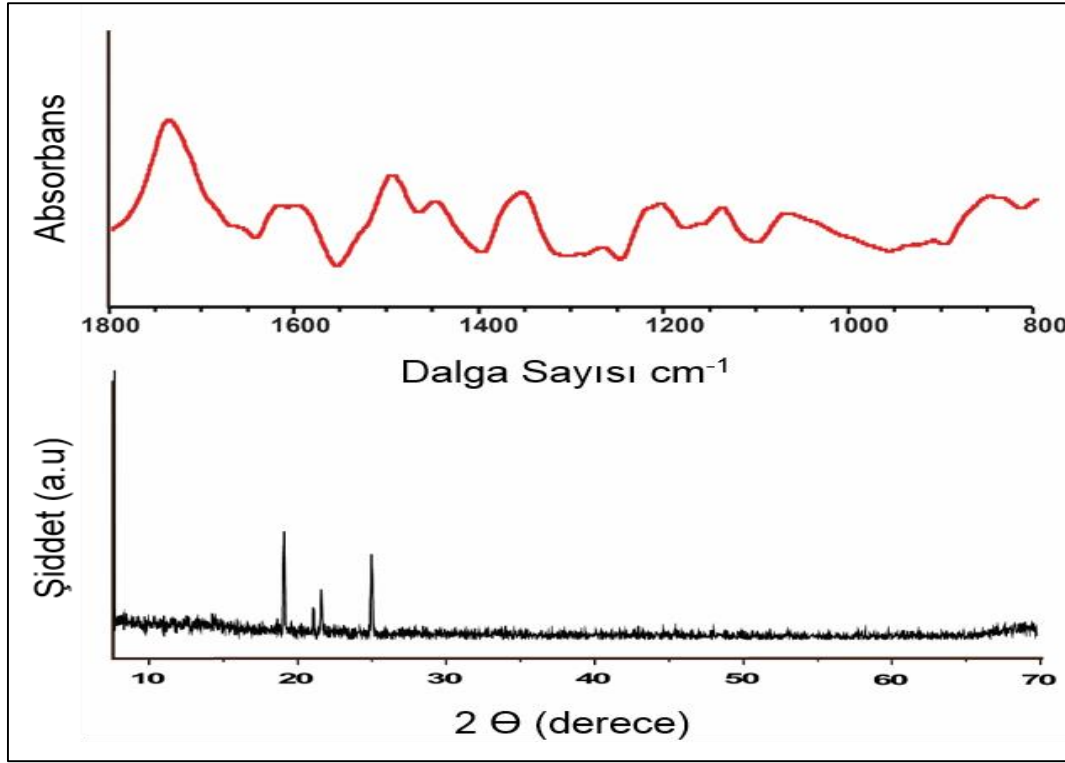
Şekil 5. Val-Ala dipeptitlerinin Kloroform ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenler

Ek-1. (devam) Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların FTIR spektrumları ve XRD desenleri



Şekil 6. Val-Ala dipeptitlerinin Asetonitril ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri

Ek-1. (devam) Val-Ala dipeptitlerinin farklı çözücü ortamında düzenlenmesi sonucu elde edilen yapıların FTIR spektrumları ve XRD desenleri



Şekil 7. Val-Ala dipeptitlerinin su ortamında kendiliğinden düzenlenmeleri sonucu elde edilen yapıların a) FTIR spektrumları ve b) XRD desenleri

ÖZGEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ERDOĞAN, Hakan
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 26.07.1985, Kayseri
 Medeni hali : Evli
 Telefon : (0533) 715 4464
 e-mail : herdogan@gazi.edu.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / F.B.E./Kimya	2016
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / F.B.E./Kimya	2012
Lisans	Gazi Üniversitesi / F. E. F./Kimya	2008
Lise	Sema Yazar Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2010-2015	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2015-Halen	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	Kimyager

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Erdoğan H., Yalçinkaya Ö., Türker A. R., (2011) Determination of inorganic arsenic species by hydride generation atomic absorption spectrometry in water samples after preconcentration/separation on nano ZrO_2/B_2O_3 by solid phase extraction. *Desalination*, 280(1-3), 391-396.
2. Yalçinkaya Ö., Erdoğan H., Çiftçi H., Türker A. R., (2012). Preconcentration of Aluminum on nano ZrO_2/B_2O_3 and Its Determination by Flame Atomic Absorption Spectrometry. *Spectroscopy Letters*, 45-5, 344-351.

3. Yalçinkaya Ö., Erdogan H., (2012) Preconcentration and Determination of Manganese and Nickel from Various Water Samples by Nano Zirconium oxide/Boron oxide, *Spectroscopy Letters*, 45-8, 602-608.
4. Kubus, L., Erdogan, H., Piskin, E., Demirel, G. (2012) Controlling Unidirectional Wetting via Surface Chemistry and Morphology, *Soft Matter*, 8, 11704-11707.
5. Erdogan, H., Sakalak, H., Yavuz, S., Demirel, G. (2013) Laser-Triggered Degelation Control of Gold Nanoparticle Embedded Peptide Organogels *Langmuir* 29,6975-6982.
6. Kubus, L., Erdogan, H., Cetin, S.S., Piskin, E., Demirel G. (2013) Plasmon Enhanced Photocatalysis on Anisotropic Gold Nanorod Arrays, *CHEMCATCHEM*, 5, 2973-2977.
7. Ince, G.O., Armagan, E., Erdogan, H., Buyukserin F., Uzun, L., Demirel, G. (2013) One-Dimensional Surface-Imprinted Polymeric Nanotubes for Specific Biorecognition by Initiated Chemical Vapor Deposition (İCVD) *ACS Applied Materials & Interfaces*, 5 (14), pp 6447–6452.
8. Akin, M. S., Yilmaz, M., Babur, E., Ozdemir, B., Erdogan, H., Tamer, U., Demirel, G., (2014) Large Area Uniform Deposition of Silver Nanoparticles Through Bio-inspired Polydopamine Coating on Silicon Nanowire Arrays for Practical SERS Applications, *Journal Of Material Chemistry B*, 2, 4894-4900.
9. Erdogan, H., Babur, E., Yilmaz, M., Candas, E., Gordesel, M., Dede, Y., Oren, E. E., Demirel, G. B., Ozturk, M. K., Yavuz, M. S., Demirel, G. (2015), Morphological Versatility in Self-assembly of Val-Ala and Ala-Val Dipeptides, *Langmuir*, 31, 7337-7345.
10. Yilmaz, M., Kuloglu, H. B., Erdogan, H., Cetin, S. S., Yavuz, M. S., Ince, G. O., Demirel, G., (2015), Light-Driven Unidirectional Liquid Motion on Anisotropic Gold Nanorod Arrays, *Advanced Materials Interfaces*, (DOI: 10.1002/admi.201500226).
11. Yilmaz, M., Ozdemir, M., Erdogan, H., Tamer, U., Sen, U., Facchetti, A., Usta, H., Demirel, G., (2015), Micro-/Nanostructured Highly Crystalline Organic Semiconductor Films for Surface-Enhanced Raman Spectroscopy Applications, *Advanced Functional Materials*, 25(35), 5669-5676.

Hobiler

Sinema, Müzik, Tiyatro



GAZİ GELECEKTİR...