

Kalle J. Tuomi

**PUHTAIDEN JA VETTÄ SISÄLTÄVIEN POLY-
MEERIEN FAASIMUUTOSLÄMPÖTILOJEN
JA VETYSITOUTUMISEN MÄÄRITTÄMINEN
MOLEKYYLIDYNAMIIKKASIMULAATIOILLA**

Diplomityö
Tekniikan ja luonnontieteiden tiedekunta
Dosentti, yliopistonlehtori Terttu Hukka
TkT Maria Sammalkorpi
Professori Mikko Karttunen
Lokakuu 2021

TIIVISTELMÄ

KALLE J. TUOMI: Puhtaiden ja vettä sisältävien polymeerien faasimuutoslämpötilojen ja vetysitoutumisen määrittäminen molekyylidynamiikkasimulaatioilla

Diplomityö

Tampereen yliopisto

Teknis-luonnontieteellinen DI-ohjelma

Lokakuu 2021

Polymeerejä käytetään moniin eri sovelluksiin putkistoista veden eristeisiin, ruuan säilytykseen, elimistössä hajoaviin ruuveihin ja pieniin elektronisiin komponentteihin. Yksi polymeerien olennainen käyttötarkoitusta määrittävä ominaisuus on polymeerin lasittumislämpötila, T_g . Lasittumislämpötilassa lasimaisen kova polymeeri alkaa vähitellen pehmetä taipuisaksi, mutta jäykäksi nesteeksi. Lasittumislämpötila voidaan määrittää polymeerille esimerkiksi termoanalyysimitauksilla, kuten differentiaalisella pyyhkäisykalorimetrialla (DSC), mutta siihen tarvitaan näytekappale kyseistä polymeeriä. Tämän työn ensisijaisena tavoitteena on tutkia polymeerien T_g :n määrittämistä laskennallisin, molekyylidynamiikkaan (MD) perustuvien menetelmien avulla. Lisäksi tutkitaan polymeerin sulamislämpötilan, T_m , määrittämistä ja T_g :n määrittämistä vettä sisältävissä polymeerisysteemeissä. Termisten ominaisuuksien lisäksi tutkitaan polymeerin vetysitoutumista polymeeri-vesi-systeemeissä. Kirjallisuusosuudessa käydään läpi molekyylidynamiikkaa, mitä ja miten mallinnetaan sekä eri voimakenttävaihtoehtoja.

Ensimmäisessä simulaatiosarjassa mallinnettiin poly(etyleenioksidia) (PEO) ja sen lasittumislämpötilaa Optimized Potentials for Liquid Simulations all atomistic (OPLS-AA) -voimakentällä kahdella eri menetelmällä. Työssä käytettiin Gromacs MD-simulaatio-ohjelmistoa etänä CSC:n Puhti-supertietokoneelta, jossa simulaatiot laskettiin. Ensimmäisessä menetelmässä mallinnettiin PEO:n T_g simuloidulla PEO:n tiheyksiä eri lämpötiloissa lämpöaskel kerrallaan. Toisessa menetelmässä laskettiin yhtäjaksoinen annealing-simulaatio, jossa koko tutkittava lämpötila-alue käytiin läpi yhdessä simulaatiossa tasaisella jäähtytysnopeudella. Toisessa simulaatiosarjassa määritettiin poly(-L-laktidin) (PLLA, PLA) T_g käyttäen General AMBER force field (GAFF) -voimakenttää. Kun puhtaan PLA-systeemin T_g oli määritetty, lisättiin PLA-matriisiin vettä ja tutkittiin sen vaikutusta T_g :hen. T_g -analyysien jälkeen tutkittiin PLA:n ja veden vetysitoutumista.

Tulokset osoittavat, että simuloitujen puhtaiden polymeerien T_g :t ovat varsin lähellä kokeellisia arvoja. On myös todettava, että kaikkien polymeerien mallinnus ei ole tällä hetkellä mahdollista käyttäen julkaistuja ja saatavilla olevia voimakenttiä. Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että MD-simuloinnilla pystytään menestyksellisesti mallintamaan ja ennustamaan bulkkipolymeerien termisiä ominaisuuksia, kunhan polymeerille on saatavissa luotettava voimakenttä.

Avainsanat: Molekyylidynamiikka, MD-simulaatio, poly(-L-laktidi), PLA, poly(etyylioksidi), PEO, lasittumislämpötila, T_g , sulamispiste, T_m .

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

ABSTRACT

KALLE J. TUOMI: Molecular Dynamics Simulations of Phase Transition Temperatures and Hydrogen Bonding of Pure and Aqueous Polymers
Master's Degree
Tampere University
Master's Programme in Science and Engineering
October 2021

Polymers are used in many different applications ranging from plumbing to water insulation, food storage and preservation, biodegrading screws for connecting broken bones and microelectronic components. One essential property of polymers affecting their usability is the glass transition temperature, T_g . It is the temperature at which the polymer turns from a glass-like solid to a pliable solid fluid before melting completely. The glass transition temperature can be determined by thermoanalytic measurements such as differential scanning calorimetry (DSC). The problem is that experimental measurements need a sample of the polymer. The first priority of this work is to investigate the determination of T_g using molecular dynamics (MD) simulations. In addition, the determination of the melting temperature, T_m , and T_g in aqueous polymer systems are also investigated. In addition to the thermal properties of polymers, hydrogen bonding in polymer-water-systems is also examined. Theory of MD-simulations, how and what is simulated, as well as which force fields can be chosen, are reviewed in the literature part.

Poly(ethylene oxide) (PEO) was modeled in the first simulation series to determine its T_g using the Optimized Potentials for Liquid Simulations all atomistic (OPLS-AA) force field in two different methods. The Gromacs MD-simulations software package was used remotely on CSC's Puhti supercomputer. The first method to determine T_g from the densities was to equilibrate the PEO polymer system at predetermined temperatures in a step-wise manner from the highest temperature to the lowest one. In the second method, T_g was determined using a continuous annealing simulation covering the same temperatures as the step-by-step series with a constant cooling rate. In the second simulation series the T_g of poly(-L-lactide) (PLLA, PLA) was determined using General AMBER force field (GAFF). After the T_g of the pure PLA system was determined, water was added to the PLA matrix to examine the effects of water on T_g . After completing the T_g analyses, hydrogen bonding within the PLA-water system was studied.

The results show that the simulated T_g values of pure polymers are very close to the experimental T_g values. It is, however, noteworthy that it is not possible to determine the T_g s for all polymers using the currently published force fields since only a limited number of polymers can be modeled using them. The results of this study show that MD simulations can successfully model and predict thermal properties for polymer bulks, when a reliable force field is available.

Keywords: Molecular dynamics, MD-simulation, poly(-L-lactide), PLA, poly(ethylene oxide), PEO, glass transition temperature, T_g , melting point, T_m ,

The originality of this thesis has been checked using the Turnitin OriginalityCheck service.

ALKUSANAT

Tämä diplomityö tehtiin 'Kemia ja uudet materiaalit' -tutkimusryhmässä, 'Valoherkät yhdisteet ja nanomateriaalit' -tiimissä, Tampereen yliopistossa. Työn tarkoituksena oli ensin selvittää, miten määritetään polymeerin lasittumislämpötila molekyyliidynamiikan laskennallisia menetelmiä käyttäen ja sitten määrittää lasittumislämpötila kahdelle polymeerille simulaatioita hyödyntäen. Työssä tutkittiin puhtaan polymeerin systeemien lisäksi myös veden vaikutusta poly(-L-laktidin) termisiin ominaisuuksiin molekyyliidynamiikan simulaatiossa. Työssä käytettiin Centre for Scientific Computing (CSC) – IT center for science Puhti supertietokoneita simulaatioihin, josta kiitokset. Kiitokset myös Tekniikan ja luonnontieteiden tiedekunnan myöntämästä kesätyöprojektirahoituksesta molekyyliidynamiikka-simulaatioilla tehtävään tutkimukseen.

Haluaisin kiittää työn ohjaajaa dosentti Terttu Hukkaa mahdollisuudesta tehdä diplomityö hänen ohjauksessaan. Ilman hänen kärsivällisyyttään ja ohjaustaan työn kirjoittaminen ei olisi onnistunut. Haluaisin myös kiittää professori Mikko Karttusta avusta ja ohjauksesta molekyyliidynamiikan simulaatioiden ja Gromacs-ohjelmiston kanssa. Lisäksi kiitän myös TkT Tuuva Kastista ja professori Tapio Rantalaa neuvoista. Haluaisin kiittää lisäksi apulaisprofessori Benjamin Learia MD-simulaatioiden alkeiden opettamisesta.

Kiitän vanhempiani tuesta ja kannustuksesta opiskelemaan niin pitkälle kuin suinkin jaksan. Diplomi työn tekeminen olisi ollut paljon raskaampaa ilman heidän tukeansa työn aikana.

Tampereella, 16.11.2021

Kalle Tuomi

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. KIRJALLISUUSOSA	3
2.1 Polymeerien kiinteän tilan faasimuutoslämpötilat	3
2.2 Lasittumisaluetta kuvaavat kolme mallia	6
2.3 Lasittumislämpötilaan vaikuttavia tekijöitä	7
2.4 Polymeerien faasimuutoslämpötilat molekyyldynamiikkasimulaatioilla	8
2.5 Laskennalliset menetelmät	8
2.6 Energian minimointi	16
2.7 Simulaatiolaatikko ja periodinen reunaehto	17
2.8 Termostaatti ja barostaatti	18
2.9 Koneoppiminen lasittumislämpötilojen ennustamisessa	19
3. MOLEKYYLIDYNAMIIKKASIMULAATIOT	22
3.1 Polymeerimallit	22
3.2 Voimakenttien valinta	24
3.3 Polymeeriketjujen rakentaminen	25
3.3.1 Poly(etyleenioksidi)	25
3.3.2 Poly(-L-laktidi)	26
3.4 Polymeerisysteemien simulaatiolaatikat	26
3.4.1 Poly(etyleenioksidi)	26
3.4.2 Poly(-L-laktidi)	27
3.4.3 Poly(-L-laktidi) + vesi	27
3.5 Systemien tasapainoitus	28
3.6 Tuotantoajat ja analyysimenetelmät	31
4. TULOKSET	34
4.1 Poly(etyleenioksidi)	34
4.2 Poly(-L-laktidi)	39
4.3 Poly(-L-laktidi) + vesi	41
4.4 Säteittäinen jakaumafunktio	43
4.5 Johtopäätökset	50
5. YHTEENVETO	52
LÄHTEET	53

KUVALUETTELO

Kuva 1.	<i>Kaavioesitys siitä, kuinka polymeerin ominaistilavuus V muuttuu lämpötilan funktiona a) täysin amorfiselle näytteelle (A–C–D), b) osakiteiselle näytteelle (A–G–F), sekä täysin kiteiselle näytteelle (A–B–H). Kuva on tehty lähdettä [1, p. 13] mukaillen.</i>	3
Kuva 2.	<i>MD-simulaation molekyylihallit esitettynä PEO-ketjun avulla: a) AA-, b) UA- ja c) CG-malli. CG-mallissa yksi helmi sisältää hapen ja kaksi CH_2-ryhmää. Päätyryhmissä on vain hydroksidiryhmä ja yksi CH_2-ryhmä. UA-malli piirretty CG-mallin sisään havainnollistamaan eroa.</i>	12
Kuva 3.	<i>Periodinen reunaehto (PBC). Kun hiukkanen liikkuu reunan yli, se ilmestyy vastaavasta kohdasta, mutta vastakkaisesta sivusta, takaisin simulaatiolaatikkoon. Esimerkiksi sininen hiukkanen kulkee oikean puolen reunan läpi ja ilmestyy vasemmanpuolen reunasta laatikkoon. Kuva on Creative Commons ja lainattu sivulta [70].</i>	18
Kuva 4.	<i>Simulaatioissa käytettyjen a) etaani-1,2-diolin ja b) poly(etyleenioksidin) rakennekaavat. Voimakentässä käytettiin rakenneyksiköille tunnisteita a) EdOH, b) PEOs-, PEO- ja PEOe, missä s viittaa ketjun alkupäähän ja e ketjun loppupäähän.</i>	23
Kuva 5.	<i>Poly(etyleenioksidin) ja poly(-L-laktidin) monomeerit ja toistuvat rakenneyksiköt. PEO:n monomeerit a) etyleenioksidi ja b) etaani-1,2-dioli, c) PEO:n toistuva rakenneyksikkö, d) PLA:n monomeeri maitohappo (2-hydroksipropanihappo) ja e) PLLA:n toistuva rakenneyksikkö.</i>	23
Kuva 6.	<i>Havainnollistava esimerkki simulaatiotuloksista: PEO:n tiheys eri lämpötiloissa ajan funktiona. Jokaisen lämpötilan tiheyskuvaaja on keskimäärin vaakasuora. Korkeammassa lämpötiloissa tiheys oskilloi enemmän kuin matalissa lämpötiloissa. Kuvaajista havaitaan, että lämpötilojen väliset tiheys erot pienenevät huomattavasti 300 K:n ja 250 K:n jälkeen, noin $\rho = 1150 \text{ kg m}^{-3}$ kohdalla.</i>	36
Kuva 7.	<i>PEO-systeemin tiheydet lämpötilan funktiona. Datapisteisiin on sovitettu kolme pienimmän neliönsumman (PNS) suoraa, jotka ovat PEO:n kokeellisten arvojen perusteella PEO:n lasimainen tila (oranssi, $T = 50\text{--}200 \text{ K}$), kumimainen tila (keltainen $T \sim 206\text{--}275 \text{ K}$) ja sulatila (harmaa $T = 300\text{--}500 \text{ K}$). Kuva on julkaistu ACS Spring 2021 poster session:ssa [33].</i>	37
Kuva 8.	<i>PEO-systeemin tiheydet lämpötilan funktiona Gromacs:n MD-simulaation annealing-parametreja hyödyntäen. Lämpötilan jäähdytysnopeutena (coolingrate) käytettiin $1 \text{ K} / 20 \text{ ps}$. Systeemi tasapainotettiin 10 ns, 500 K:n lämpötilassa ja 1 bar:n paineessa NPT-olosuhteissa. PEO-systeemissä oli 25 kpl 50 meeriä pitkiä PEO-ketjuja ja alkutilanne oli amorfinen (sulatila). Kuva on julkaistu ACS:n Spring poster session:ssa keväällä 2021 [33].</i>	38
Kuva 9.	<i>Puhtaan PLA:n tiheys lämpötilan funktiona annealing-simulaatiosta, jossa PLA-systeemiä jäähdytettiin $1 \text{ K} / 20 \text{ ps}$. Simulaatiopisteisiin on sovitettu PNS-suorat.</i>	41
Kuva 10.	<i>Lämpökäsittelykäyrä PLA + 12 m-% H_2O -systeemille. Kuvaajan harmaan ($100\text{--}280 \text{ K}$) ja keltaisen ($280\text{--}410 \text{ K}$) PNS-sovitussuorien leikkauspiste on $T_g = 284 \text{ K}$. Kolmella PNS-suoralla on kaikilla selkeästi eri kulmakertoimet. Keltaisen ja</i>	

	<i>sinisen PNS-sovitesuoran leikkauspiste on potentiaalisesti sulamispisteen kohdalla.</i>	42
Kuva 11.	<i>Veden radiaaliset jakaumafunktiokuvaajat PLA-matriisissa a) veden happi–veden happi (Ow–Ow), b) veden happi–veden vety (Ow–Hw) ja veden vety–veden vety (Hw–Hw) atomiparien välillä. PLA-vesi-systeemit on simuloitu 300 K:n lämpötilassa ja 1 bar:n paineessa 1 μs:n tasapainotuksen jälkeen. Bulkivesi-systeemi tasapainotettiin referenssiksi sekä 550 K:n ja 50 bar:n että 300 K:n ja 1 bar:n olosuhteissa.</i>	46
Kuva 12.	<i>PLA + 1 m-% H₂O -systeemi. Kuvassa huomataan, että vesimolekyylit (VDW esityksenä) ovat sijoittuneet pareittain PLA-matriisiin (PLA-ketjut viivamallina).</i>	47
Kuva 13.	<i>Vetysidosten lukumäärä ajan funktiona PLA + 12 m-% -systeemissä olevien vesimolekyylien (w-w), veden ja PLA-ketjujen (w-PLA), veden ja PLA:n karbonyyliryhmien (w-OC) ja polylaktidiketjujen (PLA-PLA) välillä. Systeemissä on 1958 vesimolekyyliä. Kuva esittää viimeistä 10 ns:n ajanjaksoa 100 ns:n tuotantoajosta. Vetysidosten 'cutoff'-etäisyytenä on käytetty 0.42 nm karbonyyliryhmien RDF-tulosten perusteella.</i>	48

LYHENTEET JA MERKINNÄT

a	kiihtyvyys
F	voima
m	massa
MD	Molekyylidynamiikka
PEO	Poly(etyleenioksidi)
PLA	Poly(laktidi)
PLLA	Poly(-L-laktidi), josta tässä työssä käytetään lyhennettä PLA
PMMA	Poly(metyylimetarylaatti)
NVT	kanoninen kokonaisuus, jossa hiukkasten lukumäärä (N), tilavuus (V) ja lämpötila ovat vakiot (T).
NPT	kanoninen kokonaisuus, jossa hiukkasten lukumäärä (N), paine (P) ja lämpötila ovat vakiot (T)

1. JOHDANTO

Polymeerin yksi tärkeimmistä ominaisuuksista on sen lasittumislämpötila, T_g , joka asettaa polymeerille käyttörajat ja määrää sen, onko polymeeri nesteen kaltainen vai kiinteä aine. Osakiteisellä polymeerillä käyttölämpötila-alueita määrää myös kiteisten alueiden sulamislämpötila, T_m . Polymeerien suuren valikoiman ja monien hyvien käyttöominaisuuksien kuten vedenpitävyys, joustavuus, sähköneristys tai kemiallinen kestävyys, polymeerien tarve moniin käyttökohteisiin on ja pysyy. On siis tarpeellista pystyä määrittämään polymeerien käyttöä määrittäviä termisiä ominaisuuksia. Ominaisuuksien määrittämiseen käytännössä kuitenkin tarvitaan ensin tutkittavan polymeerin näyte. Kehitettäessä uusia polymeerejä tiettyä käyttökohdetta varten näytteen saaminen voi tarkoittaa uuden polymeerin synteesiä. Mitä monimutkaisempi ja tarkemmin määrätty rakenne halutaan, sen pidempään synteessin suunnitteluun ja toteuttamiseen menee aikaa. On kuitenkin olemassa toinen vaihtoehto polymeerin ominaisuuksien kokeelliselle määrittämiselle ja se on simuloida haluttu polymeeri ja sen ominaisuudet laskennallisilla menetelmin.

Tämän työn tavoitteena on selvittää molekyyli-dynamiikan (MD) soveltuvuutta ja käytettävyyttä polymeerien ominaisuuksien simulointiin Gromacs-ohjelmistolla [14]. Ensisijaisesti perehdytään faasimuutoslämpötilojen, T_g ja T_m , laskemiseen pienille rakenneyksiköille, biopolymeereille ja sellaisille polymeereille, joille löytyy valmis voimakenttä. Toisena tavoitteena on tutkia, nähdäänkö polymeerimatriisiin lisätyn veden vaikutusta termisissä lämpötiloissa vastaavasti kuin kokeellisissa mittauksissa. Kolmantena tavoitteena on tarkastella vetysitoutumista, jota on ylipäänsä hankala nähdä kokeellisesti atomitasolla.

Työ koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja laskennallisesta osuudesta. Kirjallisuuskatsauksen alussa esitellään T_g :n kuvauksessa käytettäviä teoreettisia malleja ja valitaan niistä MD-simulaatioihin sopiva lähestymistapa. Kirjallisuuden avulla etsitään myös työhön mallinnettaviksi sopivat polymeerit ja niille löytyvät voimakent-

tät. Kirjallisuusosassa kuvataan lisäksi MD-simulaatioiden teoriaa. Laskennallisessa osuudessa kuvataan valittujen polymeerien rakenteet, voimakentän valintaan vaikuttaneet tekijät, käytetyt simulaatiomenetelmät, saadut tulokset ja niistä tehdyt johtopäätökset. Työn lopuksi on yhteenveto.

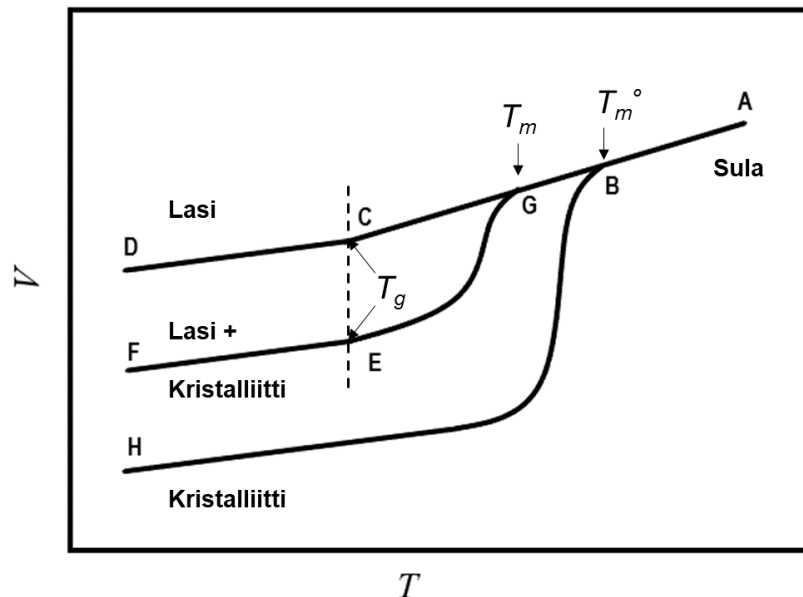
Kirjallisuuskatsauksen perusteella työhön valittiin poly(etyleenioksidi) (PEO) ja poly(-L-laktidi) (PLLA), joka on polymeeri ja josta tässä työssä käytetään lyhennettä PLA. Lasittumislämpötila määritettiin simuloidun polymeerisysteemin tiheyden avulla. Määrittäminen toteutettiin PEO:n tapauksessa sekä systeemiä askel kerrallaan jäädyttämällä sulatilasta pitkälle polymeerin lasimaiseen tilaan asti että yhtäjaksoisella annealing-simulaatiolla, jossa kaikki lämpötilavälin lämpötilat käytiin läpi tietyllä jäähdytysnopeudella. T_g määritettiin kuvaajasta, jossa on tiheys lämpötilan funktiona, sovittamalla kuvaajaan pienimmän neliösumman (PNS) suorat lineaarisille alueille. Sovitesuorien leikkauspiste on T_g -arvo. Annealing-simulaatiota käytettiin myös PLA:n T_g :n ja T_m :n määrittämiseen. Veden vaikutusta polymeerin T_g :hen tutkittiin lisäämällä tietty määrä vettä simuloituun PLA-matriisiin. Vetysitoutumista tutkittiin vesimolekyylien, veden ja PLA:n ja PLA-ketjujen välillä.

2. KIRJALLISUUSOSA

Kappaleessa käsitellään polymeerien termisiä ominaisuuksia ja kuinka niitä mallinnetaan tietokonesimulaatioiden avulla. Teoriaa on faasimuutoslämpötiloista, laskennallisten menetelmien kautta simulaatioissa käytettäviin termostaatteihin ja barostaatteihin saakka. Lopuksi keskustellaan lyhyesti siitä, mitä koneoppimisen avulla olisi mahdollista tehdä.

2.1 Polymeerien kiinteän tilan faasimuutoslämpötilat

Tarpeeksi matalissa lämpötiloissa polymeerit ovat jäykkiä ja kovia kiinteitä aineita. Lämpötilan noustessa polymeerit keräävät lämpöenergiaa, mikä mahdollistaa ketjujen lähes vapaan liikkumisen siten, että polymeeri käyttäytyy, kuten viskoosi neste. [1] Polymeerin faasi muuttuu kiinteästä nestemäiseksi eri tavoilla riippuen siitä, onko se amorfinen vai osakiteinen. Toisin sanoen muutostapa riippuu polymeerin ketjujen sisäisestä järjestäytymisestä näytteessä. Faasimuutoslämpötilat ja eri morfologioiden termiset muutokset on esitetty ominaistilavuuden ts. tilavuuden muutoksina kuvassa 1, kun lämpötila muuttuu. [1, p. 156–157]



Kuva 1. Kaavioesitys siitä, kuinka polymeerin ominaistilavuus V muuttuu lämpötilan funktiona a) täysin amorfiselle näytteelle (A–C–D), b) osakiteiselle näytteelle (A–G–F), sekä täysin kiteiselle näytteelle (A–B–H). Kuva on tehty lähde[1, p. 13] mukailleen.

Polymeeri voi olla lähes kokonaan amorfinen kiinteässä muodossa, mikä tarkoittaa sitä, että polymeerin ketjut näytteessä ovat järjestäytyneet täysin satunnaisesti. Amorfisten polymeerien tilavuuden muutosta kuvaa käyrä A–D kuvassa 1. Välillä C–D polymeeri on lasimainen. Kun materiaalia lämmitetään, lämpötila ohittaa lasittumislämpötilan T_g . Sen jälkeen polymeeri pehmenee ja siitä tulee kumi- maista. T_g on tärkeä lämpötila, koska se on rajapiste, jossa polymeerin ominai- suudet muuttuvat. T_g :n alapuolella polymeeri on haurasta, joten T_g :n yläpuolella siitä tulee esimerkiksi helpommin muotoiltava tai se kestää paremmin venytystä. Kun lämmitystä jatketaan käyrällä C–B–A, muuttuu kumimainen polymeeri vähi- tellen viskoosiksi nesteeksi. [1, p. 156–157]

Täydellisesti kiteytyneessä polymeerissä kaikki ketjut ovat järjestäytyneet sään- nöllisiksi kolmiulotteisiksi rakenteiksi, joita kutsutaan kristalliiteiksi (crystallites). Kristalliitti on pieni kiderakenne materiaalissa ja muodostuu esimerkiksi, kun ma- teriaalia jäähdytetään kuumennuksen jälkeen. Täysin kiteisellä polymeerillä ei ole T_g :tä, koska se ei sisällä epäjärjestystä näytteen ketjujen välillä. Kun täysin ki- teistä polymeeriä kuumennetaan, seuraa sen tilavuuskäyrä kuvan 1 reittiä H–B– A. T_m :n kohdalla täydellisesti kiteytynyt polymeeri sulaa ja siitä tulee viskoosi neste. [1]

Täysin kiteisiä polymeerejä tavataan käytännössä hyvin harvoin. Sen sijaan po- lymeerit sisältävät yleensä vaihtelevissa määrissä kiteisiä ja satunnaisesti järjes- täytyneitä amorfisia alueita. Näillä osakiteisillä polymeereillä on yleensä T_g ja T_m , joiden suuruus riippuu kiteisten ja amorfisten alueiden suhteellisista määristä näytteessä. Osakiteisen polymeerin tilavuuden muutosta havainnollistaa reitti F– E–G–A kuvassa 1. T_m on täysin kiteisen ja moolimassaltaan suuren polymeerin sulamispiste. T_m on matalampi kuin T_g ja T_m kuvaa yleensä sulamisväliä tarkan pisteen sijaan, koska osakiteinen polymeeri sisältää monen pituisia polymeeri- ketjuja ja eri kokoisia kristalliitteja, joissa voi olla satunnaisia kidevirheitä. Kiteiden epätäydellisyys laskee sulamislämpötilaa T_m , johon vaikuttaa myös näytteen ter- minen historia. [1]

Muutos lasimaisesta aineesta jäykän nestemäiseksi on tärkeä ominaisuus poly- meerien käyttäytymisessä. Tämä on alue, jossa polymeerin fyysiset ominaisuu- det kuten kovuus ja elastisuus muuttuvat huomattavasti. Muutokset ovat täysin

reversiibeleitä, koska transitio lasista kumimaiseksi on molekyylien liikkeeseen liittyvä ominaisuus, eikä riipu polymeerien rakenteesta. Kumimaisessa ja sulatilassa ketjut ovat nopeassa liikkeessä. Kun lämpötilaa lasketaan, hidastuu polymeeriketjujen liike asteittain, kunnes lämpöenergiaa ei ole enää tarpeeksi ketjujen rotaation ylläpitämiseksi. Tässä lämpötilassa, joka tunnetaan lasittumislämpötilana eli T_g :nä, ketjut lukittuvat siihen konformaatioon, missä ne sattuiivat olemaan, kun lämpötila saavutti T_g :n. Tämän lämpötilan alapuolella polymeeri on lasimaisessa tilassa, jossa se on lähinnä jäätynyttä nestettä, jolla on täysin satumanvarainen rakenne. [1, p. 210]

Vaikka muutos lasista kumimaiseksi ei itsessään riipu polymeerin rakenteesta, riippuu T_g :n ilmenemislämpötila polymeeriketjujen kemiallisesta luonteesta. Suurella osalla yleisistä synteettisistä polymeereistä T_g osuu lämpötilavälille 170—500 K [1, p. 210]. T_g :n tärkeys polymeerien osalta on varsin ilmeinen, koska se määrittelee polymeerin käytöstä potentiaalisissa käyttökohteissa. Joustavaketjuisella polymeerillä kuten polyisopreenillä ($T_g = 200$ K) lämpöenergia 300 K:n lämpötilassa on riittävä mahdollistamaan ketjun asennon muutoksen jopa useita tuhansia kertoja sekunnin aikana. Sen sijaan ataktisen poly(metyylimetakrylaatin) eli PMMA:n ketjut ovat käytännössä liikkumattomia 300 K:ssä, mutta varsin nopeassa liikkeessä 450 K:n paikkeilla. PMMA:n T_g on noin 378 K. Tämä tarkoittaa sitä, että esimerkiksi polyisopreeni on kumimainen 300 K:ssä ja sitä voidaan käyttää elastomeerinä, kun taas PMMA on kovaa ja lasimaista tässä lämpötilassa. Jos lämpötilaa lasketaan 100 K:iin, ovat molemmat polymeerit lasimaisia. [1, p. 210]

Polymeerin lasittumislämpötila eli T_g määritetään mittaamalla polymeerikappaleen tilavuudenmuutosta lämpötilan muuttuessa (lämmitys tai jäädytys). Toinen menetelmä T_g :n määrittämiseen on mitata differentiaalisella pyyhkäisykalorimetrialla (differential scanning calorimeter, DSC) polymeerikappaleen kautta kulkevaa lämpövuota ja sen muutoksia lämpötilan muuttuessa. Kun näytteessä tapahtuu fysikaalinen tai kemiallinen muutos, näkyy muutos myös lämpövuossa. [2, p. 174]

2.2 Lasittumisaluetta kuvaavat kolme mallia

Kuten aikaisemmin on mainittu, kutsutaan lämpötilaa, jossa polymeeri muuttuu amorfisesta kiinteästä aineesta sulaan tilaan, lasittumislämpötilaksi eli T_g :ksi. Lasittumislämpötilassa tapahtuvaa tilan muutosta kuvaamaan on käytetty useampia eri malleja [3]. Yksi tällainen malli on isoviskoosin tilan malli [2, p. 156]. Kun polymeeriä jäähdytetään sulatilasta, sen viskositeetti kasvaa nopeasti yhteiseen maksimiarvoon, joka on noin 10^{12} Pa s kaikilla lasimaisilla materiaaleilla, kun lämpötila on T_g :ssä. [2, pp. 156–157] Toinen malli on nk. 'isofree volume' -tilan malli eli ko. tilassa vapaa tilavuus on vakio [2, p. 157]. Tässä mallissa vapaa tilavuus, V_f , kuvaa epäjärjestyneiden ketjujen pakkautumisessa jäänyttä miehittämätöntä tilavuutta eli erotusta polymeerinäytteen amorfisen alueen kokonaistilavuuden V ja sitä vastaavan tasapainotilavuuden V_0 välillä. Kokonaistilavuus määritetään halutussa lämpötilassa ja tasapainotilan tilavuus (V_0) määritetään absoluuttisessa 0 K:n lämpötilassa. Tilavuus absoluuttisessa nolapisteessä on mahdollista saada selville approksimoimalla eli laskemalla yhteen jokaisen ketjun jäsenen van der Waals -tilavuudet [2]. Vapaa tilavuus on siis

$$V_f = V - V_0. \quad (2.1)$$

Jokainen termi on lämpötilariippuvainen. Kun polymeeriä jäähdytetään sulatilasta lasittumislämpötilaan, sen ketjusegmenttien liikkeet vähenevät ja polymeerin ketjujen rotaationaaliset vapausasteet pienenevät. Polymeeriketjujen viemä tilavuus kiinteässä olomuodossa pienenee, kun liikkeen määrä vähenee. Kun liike vähenee, pienenee ketjujen vaatima vapaa tilavuus V_f eli tilavuus, joka ketjulla on käytössä rotaatio- ja translaatioliikkeisiin. Kun ketjujen liikkeen vaatima vapaa tilavuus pienenee, pienenee myös polymeerin ominaistilavuus eli polymeerin todellinen tilavuus V . Lämpötila, jossa tilavuuden muutos tapahtuu, voidaan pitää T_g :n mittana ja se on jokaiselle polymeerille luonteenomainen ominaisuus. [2]

Kolmas lasittumisaluetta kuvaava malli on isoentrooppisen tilan malli. Tämä malli on perustana Gibbs–Di Marzio-teoriassa [2, p.157]. Gibbs ja Di Marzio ovat esittäneet, että on olemassa lämpötila T_2 , jossa konformaatioentropia S_c menee nolaksi. Voidaan osoittaa [2, pp.242–245], että tämä tasapainotilan lämpötila T_2 sijaitsee noin 52 °C kokeellisesti mitatun T_g :n alapuolella. Mitattu T_g riippuu mittauksen aikaisista kuumennus- ja jäähdytysnopeuksista. Koska polymeeriketjuilla on

suuri määrä mahdollisia konformaatioita liuoksessa tai sulatilassa, jokainen näistä konformaatioista vastaa tiettyä energiatilaa. Kun sulatetta (melt) jäähdytetään, jää käytettäväksi vain pienempiä ja pienempiä energiatiloja, kun energia ei riitä korkeampien energiatilojen saavuttamiseksi. Jos sulatetta jäähdytetään äärimmäisen hitaasti tasapainotilan saavuttamiseksi, lopulta päädytään lämpötilaan T_2 , jossa ainoastaan minimienergiatilaa vastaava konformaatio on käytettävissä. Tässä tilassa konformaatioentropia S_c on nolla. [2, p. 157]

2.3 Lasittumislämpötilaan vaikuttavia tekijöitä

Jäähdytysnopeus vaikuttaa polymeerin T_g :hen siten, että hitaammilla nopeuksilla saadaan matalampia T_g -arvoja. MD-simulaatioissa laskettaessa jäähdytysnopeutta 20 K/ns:sta 2 K/ns nopeuteen voi T_g laskea 20 K:a [4]. Myös lämmitysnopeudella on vaikutusta T_g :hen, mutta kokeellisissa mittauksissa nopeudet ovat asteissa per minuutti kuten Sun *et al.* [5] artikkelissa.

Useat tekniset sovellukset, kuten esimerkiksi lääkeainekuljetus, implantit, kudoksen regeneraatio, ruuan säilytys [5], ohutkalvoaurinkokennot [6], ja elektroniset komponentit kuten transistorit ja detektorit [7, 57], käyttävät polymeerejä ohuina kalvoina tai tarkkaan rajatuissa geometrioissa. Käytännön kokeet ovat todistaneet, että polymeerien ohutkalvojen fyysiset ominaisuudet, mukaan lukien T_g , eivät aina täsmää bulkkipolymeerien ominaisuuksien kanssa [8]. Ohutkalvojen T_g ei aina käytäydy johdonmukaisesti, mikä on antanut aiheita tutkimuksille jo useamman vuoden ajan [8]. Lasittumislämpötilan muutos $\Delta T_g = T_g(\text{film}) - T_g(\text{bulk})$, on yleensä negatiivinen ja se on suurempi vapaasti seisovilla kalvoilla (free standing films) kuin rajoitetuissa nesteissä (confined liquids). ΔT_g voi olla myös positiivinen filmin ollessa sitä puoleensavetävällä pinnalla. [8] Ohutkalvojen paksuus voi vaihdella nanometreistä mikrometreihin [5].

Ketjun pituus vaikuttaa T_g :n arvoon kuten Wu [9] esitti PEO:n simulaatiolla artikkelissaan. Lyhyemmillä ketjuilla ketjunpituuden vaikutus on kuitenkin suurempi ja noin 50 monomeerin jälkeen PEO:n T_g alkoi saavuttamaan raja-arvoaan, joten 150 monomeerin PLA-ketjun pituuden pitäisi antaa vakaampi tulos kuin lyhyemmän ketjun.

2.4 Polymeerien faasimuutoslämpötilat molekyyliidynamiikka-simulaatioilla

Tällä hetkellä PEO ja PMMA vaikuttavat olevan eniten käytetyt polymeerit laskennallisten menetelmien testaamisessa. Näistä PEO valittiin tutkittavaksi polymeeriksi. PEO:lle on useampia Chaofu Wu:n artikkeleita, joissa hän oli simuloinut PEO:n T_g :tä karkeistetulla ja atomistisella mallilla [9, 10, 11, 12, 13]. Wu käytti Gromacs-ohjelmistoa [14] MD-simulaatioiden laskemiseen.

Tässä työssä käytetään Gromacs-ohjelmistoa [14] CSC:n Puhti-supertietokoneen [15] kautta, ja atomistisen mallin voimakenttänä OPLS-AA:ta [16, 17]. T_g :n määrittämistavaksi valittiin tiheys lämpötilan funktiona, joka vaikutti yksinkertaisimmalta tavalta aloittaa T_g :n määrittäminen.

PLA:lle löydettiin kaksi parametrisoitua voimakenttää. Glova *et al.* artikkelista [18] löytyy GAFF-voimakenttä, jossa on parametrit 150 meeriä pitkälle PLA-ketjulle. PLA:lle on kehitetty myös PLAFF-voimakenttä, joka on saatavissa McAliley:n ja Bruce:n artikkelista [19]. PLAFF-voimakenttä pohjautuu kuitenkin osittain CHARMM:iin [20], joka on määryksiltään erilainen kuin aiemmin käytetty OPLS-AA, joten AMBER:iin perustuva GAFF-voimakenttä valittiin PLA:lle.

2.5 Laskennalliset menetelmät

Seuraavassa tarkastellaan molekyylimekaniikkaan (molecular mechanics, MM) ja molekyyliidynamiikkaan (molecular dynamics, MD) pohjautuvia laskentamenetelmiä, joita on käytetty polymeerien faasimuutosten ja vetysitoutumisen kuvaamisessa. Molekyylimekaniikalla tarkoitetaan yleensä menetelmiä, joilla parametrisoidaan vuorovaikutuksia ja esimerkiksi minimoidaan molekyylin energioita [21]. Laskut suoritetaan käyttämällä empiiristä energiafunktioita. Tämä energiafunktio kuvaa molekyylin kovalenttisia sidoksia harmonisina jousina ja se sisältää tyypillisesti termejä taivutuksille ja torsioille. Sitoutumattomien atomien vuorovaikutukset kuvataan elektrostaattisilla ja van der Waals -vuorovaikutuksilla. Yhdessä nämä vuorovaikutustermit muodostavat niin sanotun voimakentän. On huomattavaa, että voimakenttä sisältää parametrejä, joita optimoimalla voimakenttä voidaan kalibroida siten, että laskennalliset tulokset ovat hyvin lähellä käytännön kokeiden tuloksia geometrioista, eri konformaatioiden energioista, muodostumis-

energioista ja muista ominaisuuksista. Oletuksena on, että parametrit ja voimavakiot voidaan siirtää molekyyliä toiselle sellaisinaan, niin että laskut toimisivat myös toisilla molekyyliä. [22, pp. 55–92]

MM-menetelmä perustuu klassiseen mekaniikkaan siten, että se ei huomioi elektroneja; MM hyödyntää Born-Oppenheimer approksimaatiota [23], joka perustuu siihen, että koska elektronit ovat huomattavasti protoneja ja neutroneja kevyempiä, atomin ytimen liike on monta kertaluokkaa hitaampaa kuin elektronien.

Molekyylimekaniikkamenetelmät ovat suhteellisen yksinkertaisia, nopeita ja niillä voidaan mallintaa isoja systeemejä kuten entsyymejä sekä ennustaa tarkkoja rakenteita ja energiatasoa molekyyliä [23]. Menetelmän heikkoutena on se, että parametrit on johdettu perustilan systeemeille ja sitä kautta ne eivät sovellu täysin mallintamaan sidoksen muodostumisen tai katkeamisen prosesseja. Menetelmä hyödyntää värähdyspektroskopian perusteita ja ajatusta siitä, että molekyylien sidoksilla on luontaiset sidospituudet, sidoskulmat ja, että molekyylit haakeutuvat itse niille luonnollisiin geometrioihin.

MM-menetelmän perusidea keksittiin jo 1930-luvulla, mutta sitä käytettiin kvantitatiivisesti ensimmäisen kerran vasta 1946, jolloin Westheimer ja Meyer käyttivät sitä difenyylin rasemisaationenergian laskemiseen analyttisesti ilman tietokoneita [24]. MM-menetelmää käytettiin ensimmäisen kerran tietokonesimulaatiossa vasta vuonna 1961 [25].

Molekyylidynamiikka on tietokonesimulointimenetelmä, jossa molekyylien liikettä tarkastellaan ratkaisemalla numeerisesti Newtonin klassinen liikeyhtälö ajan funktiona systeemin kaikille atomeille [14, p. 296, 26, 27]. Newtonin liikeyhtälö saa muodon

$$m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = \mathbf{F}_i, i = 1 \dots N, \quad (2.6.1)$$

missä m_i on atomin massa, \mathbf{r}_i on atomin i sijainti systeemin koordinaatistossa, $\frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2}$ on atomin kiihtyvyys ja \mathbf{F}_i atomiin vaikuttava voima. Voimat ovat potentiaali-funktion $V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$ negatiivinen derivaatta

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_i}, \quad (2.6.2)$$

joka ratkaistaan liikeyhtälön kanssa samanaikaisesti pienille aika-askelille.

Koska molekyyliysteemit koostuvat yleensä suuresta määrästä partikkeleita, on mahdotonta määrittää systeemin ominaisuuksia analyttisesti ja siksi MD-simulaatioissa liikeyhtälöt ratkaistaan numeerisesti. Numeerinen ratkaisu vaatii integraatioalgoritmin, joka on laskennallisesti nopea, riittävän tarkka, reversiibeli eikä riko energian säilymlakia. Kaksi yleisintä algoritmiä ovat velocity-Verlet ja leap-frog [27], joista Gromacs:n oletusalgoritmi on leap-frog. Työssä käytettiin leap-frog -algoritmiä, jonka ratkaistavat yhtälöt ajan hetkellä t ovat paikalle r ja nopeudelle v

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + \Delta t v_i(t + \frac{1}{2} \Delta t), \text{ ja} \quad (2.6.3)$$

$$v_i(t + \frac{1}{2} \Delta t) = v_i(t - \frac{1}{2} \Delta t) + \frac{\Delta t}{2m_i} F_i(t), \quad (2.6.4)$$

missä ajanmuutos Δt on käytetty aika-askel, m_i on atomin massa ja F_i on atomiin vaikuttava kokonaisvoima [14, p. 315].

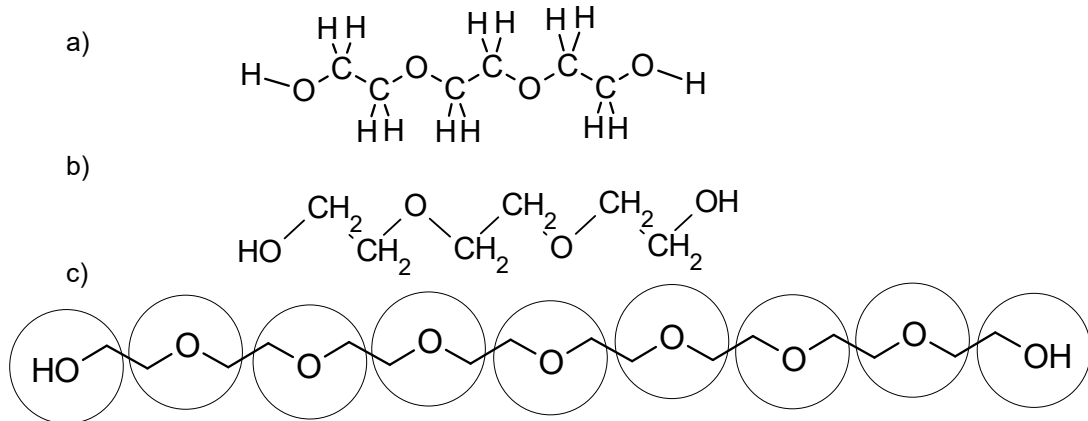
MD-simulaatio on alkuarvo-ongelma, jossa jokaiselle atomille määritetään lähtöpiste ja -nopeus. Jokaiseen atomiin kohdistuvat voimat lasketaan sitten voimakentän määrittämien potentiaalienergiafunktioiden avulla. Kun atomeihin vaikuttavat voimat on laskettu, määritetään jokaiselle atomille uusi sijainti ja nopeus pienen aika-askeleen, yleensä femtosekunnin (10^{-15} s) päähän alkutilasta. Seuraavaksi lasketaan atomeihin vaikuttavat voimat tällä ajanhetkellä ja atomien uudet sijainnit ja nopeudet seuraavan aikajakson päähän. Sekä voimien määrittämisen että sijaintien ja nopeuksien laskemisen syklit jatkuvat ennalta määritetyn ajan simulaation loppuun asti. [2, p. 588]

Integraattorin keskeinen parametri on aika-askel. Aika-askeleen tulisi olla mahdollisimman pitkä simulaation nopeuttamiseksi, mutta riittävän lyhyt epätarkkuuksien välttämiseksi. MD-simulaatioissa aika-askeleen tulisi olla ainakin yhtä kertalukua (order of magnitude) pienempi kuin systeemin lyhin jaksottainen liike. Kai-kista lyhyin jaksottainen liike on esimerkiksi kovalenttisen vetysidoksen C–H venytys, joka on taajuudeltaan noin 10^{14} s^{-1} . Tällä pienellä ajanjaksolla on suuri vaikutus molekyylien prosessien simulaatioiden vaatiman laskenta-ajan pituuteen, koska 1000 aika-askelta antaa vain 1 ps:n pituisen simulaation ja miljoona 1 fs:n pituista aika-askelta 1 ns:n simulaation. Jos yksi ajanjakso vie sekunnin

laskennallista aikaa, niin 1 ns:n simulaatio vaatii kokonaisuudessaan 278 h laskennallista aikaa [2, p. 588]. Pitkillä MD-simulaatioilla päästään lähemmäksi lopullista tasapainotilannetta, mutta kahden saman simulaation lopputulos voi vaihdella hiukan, jos tiedostojen lähtötilanne ei ole identtinen. Ero voi johtua valmistelevien vaiheiden poikkeamista esimerkiksi simulaatiota valmistelevan tasapainotuksen pituuden ero, vaikka systeemin lähtötiedosto olisi ollut sama. [28]

Vaikka yli 20 vuotta sitten huomattiin, että klassiset MD-simulaatiot eivät tuota aina johdonmukaisia proteiinikonformaatioita ovat sittemmin kehitetyt tehostetut otantaprotokollat parantaneet laskennallisten ominaisuuksien luotettavuutta [28]. Kun molekyyliidynamiikkaa hyödynnetään termodynaamisten ominaisuuksien arviointiin, on muistettava, että mikrotilojen (generoidaan yksittäisen MD-simulaatioiden trajektoreista) ja termodynaamisten ominaisuuksien yhteytenä ovat kokonaisuuden keskiarvot. Pitkän ajan keskiarvo yhdelle mikrosysteemille perustellaan ergodisella teoriolla, jonka mukaan dynaamisen systeemin arvot toistuvat, kunhan laskenta-aika on tarpeeksi pitkä. Keskiarvo siis vakioituu tiettyyn raja-arvoon ajan kuluessa. Jotta tämä toteutuisi, ajanjakson tulisi olla Poincarè recurrence -teoreeman [29] kertalukua. Käytännössä pitkän ajan pituus on sen verran, kuin tutkija on todennut olevan mielekäs toteuttaa resurssien sallimissa rajoissa tutkimushetkellä. [28] MD-simulaatioiden pitkien aikojen keskiarvot vaihtelevat siis riippuen käytetyistä ajoista, systeemien alkutilanteista ja laskentamenetelmistä.

Molekyyliidynamiikan varhaiset sovellukset käyttivät sekä kokonaan atomistisia (all-atomistic, AA, kuva 2a) että yhdistettyjen atomien (united-atom, UA, kuva 2b) simulaatioita. Toisin kuin UA:ssa, atomistisessa simulaatiossa molekyylin kaikki atomit otetaan huomioon. UA-simulaatioissa vetyatomit yhdistetään raskaampaan keskusatomiin, kuten hiileen, muodostamaan suurempia kokonaisuuksia, jotka parametrisoidaan erikseen. UA:n käyttö vaatii vähemmän tietokoneen laskenta-aikaa, mutta tulokset saattavat olla laadullisesti heikompia kuin atomistisella mallilla, vaikka ovatkin usein erittäin hyviä [30].



Kuva 2. MD-simulaation molekyylimallit esitettynä PEO-ketjun avulla: a) AA-, b) UA- ja c) CG-malli. CG-mallissa yksi helmi sisältää hapen ja kaksi CH_2 -ryhmää. Päätyryhmissä on vain hydroksidiryhmä ja yksi CH_2 -ryhmä. UA-malli piirretty CG-mallin sisään havainnollistamaan eroa.

Vastaava lähestymistapa kuin UA on karkeistettu malli (coarse-grained, CG) [31], jota käytetään biologisten ja polymeerisysteemien simulaatioissa [32]. CG-mallissa kemiallisia ryhmiä, kuten useampia peräkkäisiä $-\text{CH}_2-$ ryhmiä tai aromaattinen rengas esitetään yhtenä tai useampana CG "helmenä" (kuva 2c). Voimakenttien parametrisointi CG-systeemiä varten on usein haastavampaa kuin atomistisessa tai UA-mallissa [34]. Erittäin suosittu ja hyvä yleisvoimakenttä on MARTINI [33]. CG-simulaatio on kuitenkin huomattavasti nopeampi kuin atomistinen tai UA-simulaatio, joten CG:ssä voidaan pidentää tutkittavaa aikaväliä tai kasvattaa molekyylin määrää ja simulaation tilavuutta. CG-simulaatiot soveltuvat hyvin esimerkiksi surfaktanttien eli pinta-aktiivisten aineiden järjestäytymisen ja lohkokopolymeerien rakenteiden simuloimiseen. [2, s. 581–582]

Laskennallinen kvanttikemia tarjoaa lähtökohtaisesti kaksi lähestymistapaa: 1) approksimoivia ratkaisuja Schrödingerin aaltoyhtälöille, joiden avulla voidaan laskea molekyylin geometrioita ja energioita, ja 2) tiheysfunktionaaliteoria (density functional theory, DFT) [35]. Kummatkin lähestymistavat vaativat tietokoneilta huomattavia laskenta-aikoja ja menetelmät ovat hyödyllisiä lähinnä pienten molekyylin ja molekyylilustereiden kanssa. Kun tutkitaan isoja molekyyliä, kuten biomolekyyliä, esimerkiksi proteiineja, tai polymeerejä, voidaan molekyyliidynamiikan avulla selvittää esimerkiksi fysikaalisia, mekaanisia ja siirto-ominaisuuksia, kuten tiheys, diffuusiokerroin, moduuli, faasitasapainokäyttäytyminen, röntgen- ja neutronidiffraktiospektrejä, sekä lasittumislämpötiloja.

Edellisten lisäksi yksi yleisimmistä simulaatiomenetelmistä on Monte Carlo (MC) -menetelmä. MC-menetelmää voidaan käyttää sekä kvanttimekaanisiin että klassisiin systeemiin. [36, 64] Teknisesti MC on stokastinen integrointimenetelmä, joka antaa todennäköisyyksiin perustuvia arvoja molekyyleistä ilman aikariippuvuutta. Monte Carlo perustuu tilastolliseen otantaan. MC-laskuja voidaan käyttää faasitasapainojen ja sorptio-isotermien määrittämiseen. Käytettäessä molekulaa-rista voimakenttää, joka on parametrisoitu polymeerejä varten, saadaan MD- ja MC-menetelmillä varsin tarkkoja arvoja polymeereille simulaatioista. [2, s. 581] MD- ja MC-simulaatioiden onnistuminen riippuu suuresti käytettyjen voimakenttien laadusta. Voimakenttä määrittelee systeemin potentiaalienergian, U , joka on sitoutuneiden (U^B) ja sitoutumattomien (U^{NB}) vuorovaikutusten potentiaalienergioiden summa

$$U(r) = U^B(r) + U^{NB}(r). \quad (2.6.7)$$

Sitoutuneisiin termeihin kuuluvat sidoksen venytys- V^{bond} , taivutus- V^{bend} ja ”dihe- draali”- V^{tors} eli kahden tason muodostaman kulman potentiaalienergiat

$$V^B(r) = \sum_{\text{bonds}} V^{\text{bond}}(r_{ij}) + \sum_{\text{bends}} V^{\text{bend}}(\theta_{ijk}) + \sum_{\text{dihedral}} V^{\text{tors}}(\phi_{ijkl}), \quad (2.6.8)$$

missä r_{ij} on kahden sitoutuneen atomin i ja j etäisyys, θ_{ijk} on kolmen peräkkäisen atomin sidosten välinen kulma ja ϕ_{ijkl} on neljän peräkkäisen atomin torsiokulma. Sitoutumattomiin vuorovaikutuksiin kuuluvat yleensä elektrostaattiset ja van der Waals -termit. [2, p.583–584]

Voimakenttäparametrisoituneelle tai sitoutumattomalle termille saadaan sovit- tamalla potentiaalienergiatermit sopivien pienten molekyylien potentiaaleihin tai sovittamalla kokeellisia tuloksia [2, p.584]. Pienten molekyylien potentiaalit las- ketaan *ab initio* tai DFT-menetelmillä. Kokeelliset tulokset saadaan esimerkiksi sopivien molekyylien kiderakenteista tai yhdisteiden, joilla on pieni moolimassa, höyrystymislämmöstä (ΔH_V). Sitoutuneista potentiaalienergiatermeistä sidoksen venytys voidaan laskea esimerkiksi harmonisena värähtelijänä

$$U^{\text{bond}}(r_{ij}) = \frac{1}{2} \sum_{\text{bonds}} k_{ij}^{\text{bond}} (r_{ij} - r_{ij}^0)^2, \quad (2.6.9)$$

missä k_{ij}^{bond} on sidoksen venytyksen parametri eli voimavakio ja r_{ij}^o on sidospituus tasapainotilassa, kun venytyksen potentiaalienergia on nolla. Vaihtoehtoisesti sidoksen venytyksen potentiaalienergia voidaan esittää myös neljännen asteen polynomina

$$U^{bond}(r_{ij}) = \frac{1}{2} \sum_{bonds} [k_2(r_{ij} - r_{ij}^o)^2 + k_3(r_{ij} - r_{ij}^o)^3 + k_4(r_{ij} - r_{ij}^o)^4], \quad (2.6.10)$$

missä k_2 , k_3 ja k_4 ovat voimavakioita tietyille i - j -atomien sidosparille. Vastaavanlaisia harmonisia ja neljännen asteen polynomitermejä käytetään myös sidosten taivutuksille. Torsioiden kontribuutiot potentiaalienergiaan voidaan laskea esimerkiksi muodossa

$$U^{tors}(\phi_{ijkl}) = \frac{1}{2} \sum_{dihedrals} \sum_{n=1,2,\dots} k_{ijkl}^{tors}(n) [1 - \cos(n\phi_{ijkl})], \quad (2.6.11)$$

missä n on torsioliikkeen periodi ja summaus suoritetaan kaikille torsiokulmille ja periodeille.

Cross-coupling eli ylikytkentätermeillä esitetään useissa voimakentissä eri deformaatiotyyppien välisiä vaikutuksia, kuten esimerkiksi sidoksen venytyksen ja taivutuksen yhteisvaikutus

$$U^{b,b}(r_{ij}, \theta_{ijk}) = \frac{1}{2} \sum_{bonds} \sum_{bends} k^{b,b}(r_{ij} - r_{ij}^o)^2 (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^o)^2. \quad (2.6.12)$$

Sitoutumattomia vuorovaikutuksia lasketaan siten, että huomioidaan joko kaikki vuorovaikutukset (Ewaldin summa) [27] tai sitten huomioida vain tietylle etäisyydelle jäävät vuorovaikutukset (cutoff). Yleensä huomioidun alueen etäisyys on 8–12 Ångströmiä. Van der Waals -vuorovaikutukset annetaan tyypillisesti Lennard–Jones potentiaalin avulla

$$V_{LJ}(r_{ij}) = \frac{c_{ij}^{(12)}}{r_{ij}^{12}} - \frac{c_{ij}^{(6)}}{r_{ij}^6}, \quad (2.6.13)$$

missä r_{ij} on atomiparin välinen etäisyys, $C_{ij}^{(12)}$ ja $C_{ij}^{(6)}$ ovat atomityypeistä riippuvia parametreja, jotka saadaan LJ-parametrimatriisista [14, p. 348]. Koska Lennard–Jones on lyhyen kantaman vuorovaikutus, sen laskenta tehdään yleensä cutoffia käyttäen.

Sähköstaattista potentiaalia varten käytetään Coulombin lakia,

$$U^{es} = \sum_{i \neq j} \frac{f q_i q_j}{r_{ij}}, \quad (2.6.14)$$

missä q_i on atomin i varaus, q_j on atomin j varaus, r_{ij} on atomien i ja j välinen etäisyys ja $f = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r}$, missä ϵ_0 on väliaineen (tyhjiön) dielektrinen vakio ja ϵ_r on suhteellinen permittiivisyys. Toisin kuin Lennard–Jones, sähköstaattinen potentiaali on pitkän kantaman vuorovaikutus ja sen laskenta tulee käytännöllisesti katsoen aina tehdä Ewald-summaukseen perustuvia menetelmiä käyttäen [37, 38]. Cutoffin käyttö johtaa yleensä epäfysikaalisiin tuloksiin [39].

Voimakentät voivat olla yleisiä siten, että parametrit soveltuvat useille eri molekyyliarakenteille. Vaikka nämä yleistetyimmät voimakentät eivät ole yhtä tarkkoja kuin tarkemmin määritellyt voimakentät, on näitä yleistettyjä voimakenttiä helpompi muokata tiettyä polymeeriä tai molekyyliä varten sopivaksi.

Polymeerien mallinuksissa käytettyjä voimakenttiä ovat GROMOS (Groning molecular simulations) [40], CVFF (consistent valence force field) [41], PCFF (polymer consistent force field), COMPASS (condensed-phase optimized molecular potentials for atomistic simulation studies) [42], AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) [43, 50] ja OPLS-AA (Optimized Potentials for Liquid Simulations All Atoms) [16, 17]. COMPASS-voimakenttä pohjautuu PCFF:ään ja soveltaa laajalti epäharmonisia ja cross-coupling termejä. COMPASS:n parametrisointi on pienten molekyylien *ab initio* -laskujen ja kiinteän faasin kokeellisten ominaisuuksien tulos, kuten edeltäjillään CVFF:llä ja PCFF:llä. COMPASS-voimakentän parametrisointi soveltuu suurelle määrälle erilaisia polymeerejä. AMBER voimakentät olivat alun perin tarkoitettu käytettäväksi samannimisessä ohjelmapaketissa biomolekyylien MD-simulaatioita laskettaessa. Perinteinen AMBER:n parametrisointi käyttää kiinteitä (fixed) osittaisvarauksia [43]. AMBER:iin pohjautuvaa GAFF:ia (General AMBER Force Field) on sovellettu onnistuneesti simuloitaessa orgaanisten molekyylien ja polymeerisysteemien dynaamisia, termisiä ja rakenteellisia ominaisuuksia [18]. OPLS-AA on nimensä mukaisesti optimoitu nestemäisen (yleensä vesiliuos) systeemin simuloimiseen kokonaan atomistisesti [16, 17]. Alkuperäinen simulointikohde olivat biomolekyylit, mutta voimakenttää voidaan myös soveltaa polymeereille [9, 10, 11, 12, 13]. Voimakentästä on olemassa versiot UA:lle ja CG:lle. Osa näistä parametreista löytyy myös OPLS-AA:n tiedostoista.

MD:n perinteiset voimakentät eivät sovellu kemiallisten reaktioiden mallintamiseen, koska ne eivät sisällä tietoja sidosten muodostumiselle eikä katkeamiselle. Kemiallisten tapahtumien molekyylimekaniikalla mallintamista varten on kehitetty useampia reaktiivisia voimakenttiä. Nämä voimakentät sisältävät osittaisia sidokertalukuja potentiaalienergiapintojen muokkaamista varten. Esimerkiksi MD_REACT [2, p. 587] on reaktiivinen voimakenttä, jota on sovellettu mallinnettaessa polymeerien lämpöhajoamista ja ReaxFF [44] on puolestaan yleisvoimakenttä ja tällä hetkellä eniten käytetty voimakenttä mallinnettaessa systeemejä, joissa kemiallisesti reaktiot on huomioitava.

OPLS-AA valittiin työssä käytettäväksi voimakentäksi, koska ensin tutkittavaksi polymeeriksi valittiin PEO. PEO:n T_g :tä on onnistuneesti simuloitu OPLS voimakentillä [9, 10, 11, 12, 13], joiden joukossa oli myös atomistinen OPLS-AA. Voimakentän käyttö oli varsin yksinkertaista ja selkeää, joten saatuamme PEO:n toimimaan OPLS-AA:lla, jatkoimme sen käyttöä. Lisäksi OPLS-AA:lle on Wu:n artikkeleissa [9, 10, 11, 12, 13] vertailuarvoja saatavilla. MD-simulaation toimivuuden varmistamiseksi oli hyvä, että simuloitavalle polymeerille oli löydettävissä vertailuarvoja ja todisteita sen aiemmasta onnistumisesta.

PLLA:lle valittiin voimakentäksi GAFF, koska PLLA:lle löytyi valmiiksi parametrisoitu voimakenttä Glova *et al.* [18] artikkelin kautta. Kokeilimme ensin mallintaa PLA:ta OPLS-AA:n avulla, mutta totesimme, että OPLS-AA:n perusversiosta, joka on Gromacs:n asennustiedostoissa, ei löydy valmiina sopivia parametreja. PLA:n simuloiminen OPLS-AA:lla ei siis onnistunut ilman lisäparametrisointia, johon ei ollut aikaa. Glova *et al.* tutkivat voimakentällä PLLA:n ja PHB:n (polyhydroksibutyaatti) sekoittumista, mutta simuloivat myös PLLA:lle $T_g = 415$ K tiheyttä lämpötilan funktiona askel kerrallaan lämpötilaa säätäen. Tämä T_g -arvo sopi hyvin vertailuarvoksi, joten päätimme kokeilla T_g :n simuloimista PLA:lle GAFF voimakentällä.

2.6 Energian minimointi

Ennen varsinaista MD-simulaatiota suoritetaan tyypillisesti valmisteleva vaihe, jossa tutkittavan systeemin energia minimoidaan. Energiaminimointi tehdään, koska systeemin alkuasetelma on yleensä kaukana tasapainotilanteesta. Tämä

johtuu siitä, että valmisteltaessa systeemin alkutilaa, molekyylit asetetaan systeemiin algoritmisesti huomiomatta ympäröivien molekyylien vuorovaikutuksia. Tästä saattaa seurata se, että systeemin alkuasettelun laskennalliset voimat kasvavat liian suuriksi, jos molekyylit osuvat paikoittain liian lähelle toisiaan. Nämä liian suuret vuorovaikutusvoimat saattavat aiheuttaa simulaation epäonnistumisen, joten minimoimalla systeemin energia ennen simulaatiota parannetaan simulaation onnistumisen todennäköisyyttä. [45, p. 437].

Tässä työssä käytetty minimointialgoritmi oli steepest descent -algoritmi [14, p. 335]. Algoritmin ideana on siirtää systeemin osasia potentiaalienergian funktion negatiivisen gradientin suuntaan kohti pienintä potentiaalienergiaa. Lähin minimipiste löytyy liikkumalla negatiivisen gradientin suuntaan, kunnes liikettä vastustava voima kasvaa ajavan voiman tasolle. Hiukkasten uudet sijainnit r_{n+1} lasketaan systeemin voimien ja potentiaalienergioiden avulla ja yhtälö saa muodon

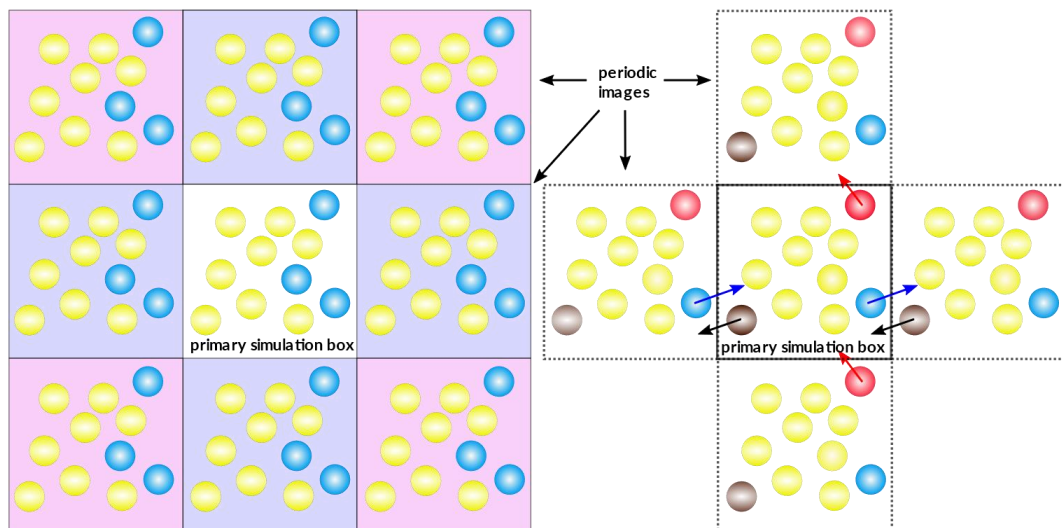
$$r_{n+1} = r_n + \frac{F_n}{\max(|F_n|)} h_n,$$

missä r_n on atomien lähtöpiste, F_n on voima, $\max(|F_n|)$ on voiman absoluuttisten arvojen maksimi ja h_n on maksimisiirtymä [14, p. 335]. Minimointi loppuu, kun algoritmi on laskenut yhtä monta siirtymää kuin käyttäjä määrittäi tai, kun absoluuttisten voimien maksimiarvot ovat pienempiä kuin käyttäjän asettama tavoitearvo. Kun systeemin energia on minimoitu, aloitetaan varsinaiset MD simulaatiot. On myös tärkeää huomioida, että energian minimointi ei tarkoita sitä, että systeemi on saavuttanut globaalin energiaminiminsä, vaan että se on yhdessä monista lokaaleista minimeistään.

2.7 Simulaatiolaatikko ja periodinen reunaehto

Simulaatioita varten tutkittava systeemi asetetaan tai rakennetaan simulaatiolaatikkoon. Laatikko määrittää tilan, jonka sisällä laskut tapahtuvat. Tilan muodon voi tyypillisesti valita simuloitavan systeemin mukaan kuutiosta, trikliinisestä, doktedaedrista tai oktaedrista laatikosta. Kuutiollinen tai trikliininen ovat yleisimmin käytetyt muodot simulaatioissa, joissa käytetään periodisia reunaehtoja. Kun periodisia reunaehtoja käytetään, on geometrian oltava tilan täyttävä (space filling), jotta periodisuus on toteutettavissa. Kun periodisia reunaehtoja ei käytetä, voi simulaatiolaatikko olla minkä muotoinen tahansa.

Simulaatiolaatikko määrittää laskettavan alueen muodon ja periodinen reunaehto määrittää miten laskenta huomioi laatikon ulkopuolisen tilan. Periodisella reunaehdolla (periodic boundary conditions, PBC) voidaan välttää tyhjiön vaikutukset laatikon reunoilla simuloimalla laatikkoa xyz-suuntiin siten, että hiukkasen kulkiessa vasemmasta laidasta ulos se ilmestyy laatikon oikeasta laidasta takaisin laatikkoon (kuva 3). Systeemin hiukkasten määrä pysyy vakiona rajauksen sisäpuolella. Tämä mahdollistaa sen, että PBC:n avulla voidaan simuloida periaatteessa äärettömän kokoisia systeemejä käyttämällä äärellistä systeemiä. Systeemin on oltava kuitenkin tarpeeksi suuri, etteivät molekyylit vuorovaikuta itseensä kanssa. Esimerkiksi pitkä polymeeriketju, joka on suunnilleen yhtä pitkä kuin laatikon sivu, kulkee laatikon reunan läpi, jolloin ketjun alku- ja loppupäät ylettyvät toistensa pitkän kantaman (nonbonded) vuorovaikutuksiin.



Kuva 3. Periodinen reunaehto (PBC). Kun hiukkanen liikkuu reunan yli, se ilmestyy vastaavasta kohdasta, mutta vastakkaisesta sivusta, takaisin simulaatiolaatikkoon. Esimerkiksi sininen hiukkanen kulkee oikean puolen reunan läpi ja ilmestyy vasemmanpuolen reunasta laatikkoon. Kuva on Creative Commons ja lainattu sivulta [70]

2.8 Termostaatti ja barostaatti

Simulaation aikana simulaatiolaatikko määrittää systeemin tilavuuden, mutta saadaksemme mahdollisimman realistisia tuloksia tarvitsemme tilavuuden lisäksi myös lämpötilan ja paineen olosuhteita määritettäessä. Nämä molemmat vaativat

omat algoritminsä, koska MD simulaatio on perusmääritelmän mukaan mikrokanoninen eli systeemin energia on vakio. Tyypillinen kokeellinen tilanne sitä vastoin on yleensä kanoninen eli systeemin lämpötila ja paine ovat vakioita.

Systeemin lämpötila säädetään simulaatioissa lämpötilakytkentäalgoritmeilla (termostaatti) ja paine vastaavasti painekytkentäalgoritmeilla (barostaatti). Gromacs-ohjelmistossa on käytettävissä Berendsen [46], Nosé–Hoover [47, 48], Andersen [49], Andersen-massive ja v-rescale-termostaatit [51]. Tässä työssä käytettiin termostaattina Berendseniä ja v-rescale:ä, joka on parannettu versio Berendsenin barostaatista. Barostaattina työssä käytettiin tasapainotusten aikana Berendsen-barostaattia [46] ja mittauksen aikana Parrinello–Rahman-barostaattia [51, 52], mikä antaa tarkemman tuloksen ja tuottaa fysikaalisesti oikean kanonisen jakauman [53]. Berendsen-barostaattia käytettiin tasapainotuksen aikana, koska Berendsen-barostaatti on vakaampi suurissa systeemin muutoksissa; tasapainotuksen aikana suuretkin muutokset ovat mahdollisia, kun systeemiin tuodaan paine ja tilavuus muuttuu paineen mukana. Vaikka Berendsen-algoritmeja on niiden stabiilisuuden vuoksi suositeltavaa käyttää systeemin tasapainotuksessa, niitä ei pidä käyttää varsinaisissa tuotantosimulaatioissa. Tämä johtuu siitä, että kumpikaan Berendsen-algoritmi ei tuota kanonista jakaumaa [53]. Muut yllä mainitut algoritmit sen sijaan tuottavat fysikaalisesti oikean kanonisen jakauman. Tämän vuoksi tuotantoajot tehtiin käyttäen Parrinello–Rahman-barostaattia ja v-rescale termostaattia.

2.9 Koneoppiminen lasittumislämpötilojen ennustamisessa

Tietokonesimulaatioiden sijaan voidaan käyttää myös koneoppimismenetelmiä T_g :n ennustamiseen. [54, 55] Koneoppimisella tarkoitetaan menetelmää, jossa tietokoneohjelmalle syötetään suuri määrä mittausdataa, joita vertailemalla ohjelma arvioi tutkittavan datan sijoittumista pohjatietojen joukkoon. Koneoppimista on hyödynnetty onnistuneesti kasvojen, sormenjälkien ja esineiden tunnistuksessa. Muita koneoppimista hyödyntäviä sovelluksia on esimerkiksi proteiinien tertiäärirakenteiden ennustamisessa [56], peptidien mallintamisessa [58], mikro-rakenteiden kehityksen ennustaminen [59] ja polymeerien T_g :n ennustaminen [60]

Koneoppiminen perustuu siihen, että tietokoneohjelmalle syötetään opetusdataa, jonka pohjalta se oppii tunnistamaan vastaavuuksia tietojen välillä. Ohjelma voidaan siis esimerkiksi opettaa tunnistamaan jokin tietty esine isosta joukosta eri esineitä, vaikka se ei näkisi kohdetta kokonaan. Tunnistamisen tarkkuus riippuu pohjatiedon laajuudesta ja vertailtavan datan yksiselitteisyydestä. Saman värinen ja muotoinen, mutta eri kokoinen kappale saatetaan tunnistaa väärin, jos koon mittoja ei anneta ohjelmalle.

Materiaaliopissa ja insinööritieteissä koneoppimisen tietoihin pohjautuvan systeemi vaatii ensin alustavan tietokannan keräämistä. Aluksi on kerättävä useiden samankaltaisten materiaalien kokeelliset tiedot vertailukelpoisissa olosuhteissa. Kaikille materiaaleille muodostetaan oma yksilöllinen tunnistekoodi, jota kutsutaan myös sormenjäljeksi [60] [61]. Ohjelma luo syötteiden pohjalta oman tietokantansa, jossa se yhdistää jokaisen sormenjäljen siihen liittyviin ominaisuuksiin koneoppimisen algoritmien avulla. [60] Näin luodun tietokannan pohjalta ohjelma oppii tunnistamaan syötettä lähimmät vastaavuudet eri tietopisteitä käyttäen. Ohjelma siis oppii tunnistamaan tiettyjen arvojen yhteyden kohdemuuttujaan ja approksimoi mahdollisen vastauksen.

Ramprasad ja Kim [60] käyttivät 1321 polymeeriä kattavaa tietoaaineistoa (dataset), kun he testasivat Polymer Genome:n toimivuutta, monipuolisuutta ja tarkkuutta koneoppimiseen pohjautuvissa polymeerien lasittumislämpötilojen ennustuksissa. Polymer Genome on koneoppimiseen perustuva alusta polymeerien ominaisuuksien ennustamista varten. Ramprasad ja Kim testasivat syötetietojensa ennusteet ensin ohjelmalla, jolle oli opetettu 450 polymeeriä, ja toisen kerran samalla ohjelmalla, jolle oli opetettu 871 uutta polymeeriä alkuperäisten 450 lisäksi. Ensimmäisen ohjelman T_g :n ennusteiden virhearvio (root mean square error, RMSE) tuntemattomille 871 polymeereille oli suurempi kuin 50 K. Laajemman 1321 molekyylin tietokannan sisältävän ohjelman virhearvio oli alle 30 K, mikä on tyydyttävä tulos, koska käytännön kokeiden virhearviot ovat yleensä tässä suuruusluokassa. Ramprasad ja Kimin lopputuloksena oli siis, että laajempi ja monipuoleisempi tietokanta antaa tarkempia T_g -ennusteita myös tietokannalle tuntemattomista polymeereistä.

Pilania *et al.* [61] tutkivat koneoppimisen soveltamista polyhydroksialkanoaattiin (PHA, polyhydroxyalkanoate) pohjautuvien polymeerien T_g :n ennustamiseen.

PHA-polymeerit ovat kopolymeerejä, joita voidaan yhdistellä 150:stä erilaisesta monomeeristä. Näistä 150 eri monomeeristä Pilania et al. keskittyivät kirjallisuuden pohjalta valittuun 16 sopivaan monomeeriin ja niistä rakennettuihin polymeereihin. Näiden polymeerien käyttöominaisuudet riippuvat sivuketjuista, joten PHA-polymeerejä on mahdollista muokata monipuolisesti. PHA-polymeerit ovat biohajoavina luontoystävällisiä ja niitä voidaan valmistaa mikro-organismien avulla. Pilania *et al.* käyttivät tietokannassaan kokeellisesti mitattuja T_g -arvoja yhteensä yli 130:lle PHA:n homo- ja kopolymeerille. He käyttivät Random Forest ML-malliin [62] perustuvaa ohjelmistoa. Malli on käyttäjäystävällinen ja käyttää vain kahta parametriä. Tarkkuus tietenkin heikkenee parametrien pienen määrän takia, mutta tässä pääasiallisena muuttujana oli polymeerin rakennekaava, joka syötetään yleisesti käytetyssä SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System)-muodossa.

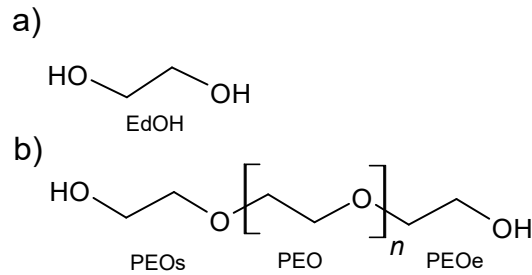
3. MOLEKYYLIDYNAMIIKKASIMULAATIOT

Luvussa esitellään lyhyesti poly(etyleenioksidille) ja poly(-L-laktidille) työssä käytetyt polymeerimallit, voimakentät, polymeeriketjujen rakentaminen, simulaatiolaatikoiden muodostaminen ja polymeereille tehdyt MD-simulaatiot. MD-simulaatiot laskettiin Gromacs-ohjelmistoa käyttäen etänä CSC:n Puhti-supertietokoneella [15]. Ohjelmisto sisältää monia hyödyllisiä aliohjelmia (komennot), joiden avulla simulaatioita valmistellaan, lasketaan ja lopulta tulostiedostoja analysoidaan. Työn aikana käytetty Gromacs-ympäristön versio oli 2020.4.

3.1 Polymeerimallit

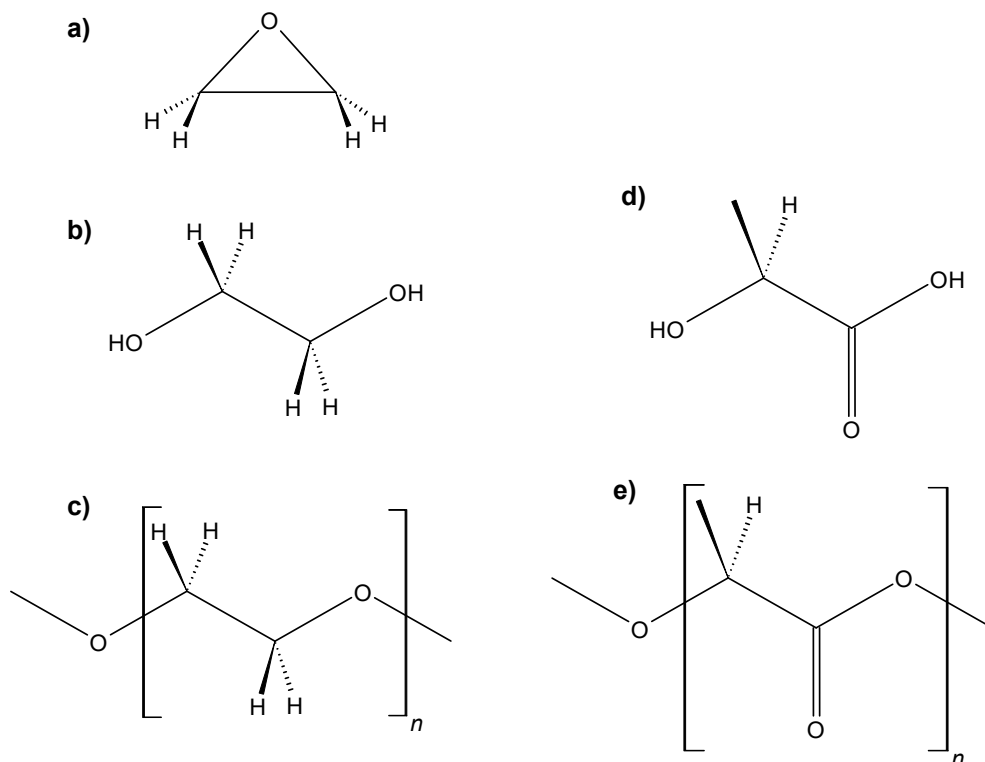
Tutkittavaksi polymeeriksi haettiin rakenteeltaan suhteellisen yksinkertaisia polymeerejä, joille olisi valmiit voimakentät tai polymeeri, jonka voi mallintaa Gromacs-ohjelman mukana tulevien voimakenttien parametreista. Ensimmäinen sopiva polymeeri oli PEO, jonka toistuva rakenneyksikkö sisältää vain kaksi CH₂-ryhmää ja eetterihapen.

Poly(etyleenioksidin) mallia varten rakennettiin ensin monomeerille eli etaani-1,2-diolille kolmiulotteinen rakenne Avogadro-ohjelmalla [63], josta saatiin koordinaattitiedosto MD-laskuja varten. Etaani-1,2-diolin ja PEO:n toistuvan yksikön rakennetta havainnollistetaan kuvassa 4. Etaani-1,2-diolissa on kumpaankin CH₂-hiileen sitoutunut happiatomi, kuten PEO:n toistuvassa yksikössä, jossa monomeerit ovat kytkeytyneet toisiinsa eetterihapen avulla (kuva 4). Etaani-1,2-diolin atomeissa on sp³-hybridiorbitaalien muodostamia sidoksia, joten malli on yksinkertainen lähtökohta polymeerimallin rakentamisen ja MD-simulaatioiden oppimiseen. PEO:n kokeellisessa valmistuksessa voidaan lähtömonomeerienä käyttää esimerkiksi kuvassa 5a esitettyä etyleenioksidia ja vettä tai kuvassa 5b esitettyä etaani-1,2-diolia. PEO:ssa monomeerit ovat kytkeytyneet toisiinsa eetterihapen avulla (kuva 5c).



Kuva 4. Simulaatioissa käytettyjen a) etaani-1,2-diolin ja b) poly(etyleenioksidin) rakennekaavat. Voimakentässä käytettiin rakenneyksiköille tunnuksia a) EdOH, b) PEOs-, PEO- ja PEOe, missä s viittaa ketjun alkupäähän ja e ketjun loppupäähän.

Ennen PEO:n mallin rakentamista varmistettiin voimakenttään tehdyn toistuvan yksikön, alku- ja loppuryhmän parametrien toimivuus yhden PEO-trimeerin simulaatiolla. Tällä varmistettiin se, että voimakenttä osaa tulkita rtp-tiedostoon tehdyt molekyylin osien määritteet ja kytkeä monomeerit toisiinsa oikein. Kun yhden molekyylin simulaatio onnistui, siirryttiin polymeeriketjun rakentamiseen (kpl 3.3.1).



Kuva 5. Poly(etyleenioksidin) ja poly(-L-laktidin) monomeerit ja toistuvat rakenneyksiköt. PEO:n monomeerit a) etyleenioksidi ja b) etaani-1,2-diooli, c) PEO:n toistuva rakenneyksikkö, d) PLA:n monomeeri maitohappo (2-hydroksipropaanihappo) ja e) PLLA:n toistuva rakenneyksikkö.

Työn toiseksi polymeeriksi valittiin polylaktidi, koska se on biohajoava polymeeri, jota voidaan käyttää esimerkiksi elimistöön sulautuvina ruuveina ja tukirakenteina esimerkiksi luun murtuman korjaamisessa [65]. Poly(-L-laktidin) malli saatiin

Glova *et al.* artikkelista [18]. Se koostuu 148 toistuvasta yksiköstä (kuva 5e) ja kahdesta eri päätyryhmästä. Päätyryhmät eroavat toistuvasta yksiköstä vain hydroksiryhmällä, jolla polymeeriketju on päätetty kummassakin päässä. Koska polylaktidi ei ole symmetrinen molekyyli, on toisessa päätyryhmässä hydroksiryhmä liitetty alfahiileen ja toisessa päässä esterihapen paikalle. PLA-mallin toistuvaa rakenneyksikköä havainnollistetaan kuvassa 5. Poly(-L-laktidi) voi muodostaa osakiteisiä rakenteita suotuisissa olosuhteissa, mutta tässä työssä polymeerit lämmitetään aluksi sulamispisteen yläpuolelle, joten mahdolliset kiderakenteet purkautuvat systeemistä. Jäähdytettyyn systeemiin muodostuu mahdollisesti osakiteisiä rakenteita, mutta niitä ei tässä työssä tutkittu tarkemmin. Puhtaan PLA-systeemin T_g -simulaatioiden jälkeen PLA-matriisiin lisättiin vettä. Veden lisäämisellä tutkimme veden vaikutuksia PLA:n T_g :hen. PLA-vesi -systeemeistä tutkittiin PLA:n ja veden välistä vetysitoutumista.

3.2 Voimakenttien valinta

OPLS-AA-voimakenttä [17] valittiin PEO:lle, koska sitä on käytetty monien polymeerien MD-simulaatioiden perusvoimakenttänä ja sillä tehtyjä MD-simulaatioita löytyy kirjallisuudesta [9, 10, 11, 12, 13] työssä saatujen tulosten vertailua varten.

OPLS-AA-voimakentässä on valmiina kaikki PEO:n (kuva 4b) mallintamiseen tarvittavat atomityypit: hydroksiryhmä ja siihen sitoutuneen CH_2 -ryhmän atomit sekä eetterihappi ja sille sopivan CH_2 -ryhmän atomit. PEO on yksinkertainen ketju, jossa ei ole sivuketjuja, joten siihen sopivat perusatomityypit voimakentästä.

Valmis AMBER:iin perustuva GAFF-voimakenttä valittiin PLA:lle kirjallisuudesta [18], koska OPLS-AA:sta ei löydy suoraan parametrejä kaikille poly(laktidi)-ketjun atomeille. AMBER-voimakentän molekyylien määritykset tehdään samalla tavalla kuin OPLS-AA:ssa, joten siirtyminen GAFF:n käyttöön ei vaatinut muutoksia käytön kannalta.

3.3 Polymeeriketjujen rakentaminen

3.3.1 Poly(etyleenioksidi)

Yksittäinen PEO:n polymeeriketju luotiin Avogadro-molekyylimallinnusohjelmaa käyttäen. Molekyyli tallennettiin pdb-muodossa, mikä antaa simulaatioissa tarvittavan koordinaattitiedoston. Samanaikaisesti määritettiin voimakenttään mallinnettavan molekyylin atomien määritteet sopivan tunnisteiden alle. Etaani-1,2-diolin määritteet testausvaiheessa tehtiin OPLS-AA-voimakenttäkansion sisälle rtp-tyyppiseen tiedostoon (polymer.rtp) EdOH-nimisenä residuena, johon kirjoitettiin tarkasti OPLS-AA-voimakentän atomitypes.atp tiedostosta molekyylin atomien määritteet eli atomien nimet, atomityypit, varaukset ja sidokset. Polymeeriketjun rakenneosat nimettiin PEOs-, PEO- ja PEOe-residueina (kuva 4). Rakenneyksiköt liitettiin toisiinsa, kuten kuvassa 4b. Gromacs osaa hakea nämä valmiit määritteet rtp-tiedoston listasta siten, ettei kyseisiä määritteitä tarvitse kirjoittaa joka kerta uudelleen. Varausten perusarvoina käytettiin Jorgensen *et al.* artikkelin [16] liitteen taulukkoarvoja huomioiden erilaisissa kemiallisissa ympäristöissä olevien atomien varausten erot. Varauksia muutettiin sen verran, että neutraalin polymeeriketjun kokonaisvaraukseksi saatiin $q_{tot} = 0$.

PEO:n 50 toistuvaa rakenneyksikköä sisältävä ketju muodostettiin kahdesta päätyryhmästä ja 48 toistuvasta rakenneyksiköstä. Ketju piirrettiin Avogadro-ohjelmassa aloittaen hydroksi- eli HO-päätyryhmästä (kuva 4b). Koska Avogadro täydentää automaattisesti vedyt molekyyliin, piirrettiin käytännössä O–C–C–O–C–C–O–ketjua x-akselin suuntaisesti. Koordinaattitiedoston lista muodostuu siinä järjestyksessä, missä atomit on piirretty kuvaan tai milloin niitä on viimeksi muokattu. Esimerkiksi, jos O–C–C–O ja C–C–O osuudet piirretään ensin erikseen ja liitetään vasta sen jälkeen yhtenäiseksi ketjuksi, päivittyvät hiilen vedyt, minkä jälkeen ne päätyvät eri järjestysluvuille. Atomien koordinaatit voidaan järjestää Avogadron toiminnolla akselien suuntaiseen järjestykseen. Jos polymeeriketju on piirretty tiheästi, se ei ole aivan akselin suuntainen tai, jos pääketjussa on suurempia sivuhaaroja, ei akselin suuntainen järjestäminen anna välttämättä haluttua lopputulosta. Esimerkiksi seuraavanlaista polyesterimallia piirrettäessä metyyliryhmät järjestäytyvät x-akselin suunnassa ennen edeltävää esterihappoa, kun piirtosuunta on $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)$. Koordinaatit voidaan järjestää

haluttuun järjestykseen käsin, mutta se aiheuttaa lisätyövaiheen. Rakenneyksikön kaikkien atomien olisi hyvä olla selkeyden vuoksi peräkkäin yhtenä ryppäänä koordinaateissa. Tämä helpottaa huomattavasti koordinaattitiedoston lopullista muokkaamista sekä potentiaalisten virheiden paikallistamista. Koska Avogadrolla luotu koordinaattitiedosto ei ole suoraan yhteensopiva voimakenttien kanssa, korjattiin koordinaatit sisältävään pdb-tiedostoon atomi- ja residue-nimet vastaamaan voimakenttään määritettyjä nimiä. Kun koordinaattitiedosto ja voimakentän määritteet täsmäsivät, siirrettiin koordinaattitiedosto ja täydennetty (OPLS-AA) voimakenttäkansio CSC:n Puhti-supertietokoneen [15] työkansioon.

3.3.2 Poly(-L-laktidi)

PLA:n ketjun mallia, voimakentän määritteitä sekä voimakentän ja koordinaattitiedoston yhtenäistämistä ei tehty, koska käytimme PLA:lle valmista GAFF [18] voimakenttää ja sen mukana tulevia tiedostoja. Voimakentässä on valmiina itp-tiedosto, joka määrittää 150 toistuvaa rakenneyksikköä eli meeriä pitkän PLA-ketjun parametrit MD-simulaatioita varten. Voimakentän tiedostojen mukana on myös voimakentän kanssa yhteensopiva koordinaattitiedosto PLA-ketjulle. Poly(laktidi)-vesi-systeemille käytettiin samaa PLA-ketjua.

3.4 Polymeerisysteemien simulaatiolaatikat

3.4.1 Poly(etyleenioksidi)

Topologia luotiin pdb-tiedoston ja voimakenttä määritteistä `gmx pdb2gmx` -komennolla, joka tulostaa myös gro-tyyppisen koordinaattitiedoston; gro-tiedosto on Gromacs-formaatti. Topologiatiedoston (default=topology.top) avulla ohjelmisto pitää kirjaa siitä, mitä voimakenttää käytetään, mistä voimakenttä löytyy, mitä ja kuinka monta molekyyliä systeemi sisältää sekä molekyylien määritteet tai polun niiden sijaintiin.

Monen molekyylin systeemissä luotiin seuraavaksi simulaatiolaatikko gro-tiedostosta `gmx editconf` -komennolla. PEO:lle kuutiollisen laatikon sivu oli 61 Å. Simulaatiolaatikkoon pakattiin 25-ketjua `gmx insert-molecules` -komennolla. Komento sijoittaa ketjut laatikkoon satunnaisesti, miten ne sattuvat mahtumaan, joten mitään tiettyä kiderakennetta komennolla ei voi tehdä. Koska PEO-ketjun malli oli

suora, asettuivat ketjut laatikkoon tiiviisti. Topologiasta tarkistettiin, että uusi molekyylien lukumäärä oli merkitty tiedostoon oikein. Tässä vaiheessa on myös hyvä tehdä analyysejä varten systeemille `index.ndx` -tiedosto komennolla `gmx male_ndx`, joka indeksoi kaikki systeemin tietäntyyppisissä residueissa määritetyt atomit eli tässä työssä PEOs, PEO ja PEOe.

3.4.2 Poly(-L-laktidi)

PLA:lle tuli GAFF-voimakentän [18] mukana topologiatiedosto, jonka avulla käytettiin PLA:n itp-tiedoston määritteitä. PLA:n systeemin rakentaminen aloitettiin gro-tyyppisestä koordinaattitiedostosta, johon luotiin `gmx editconf` -komentoa hyödyntäen kuutiollinen simulaatiolaatikko. Laatikon sivun pituus oli 160 Å:iä, mikä on isompi kuin PEO:n laatikko, koska PLA-ketju oli pidempi kuin PEO-ketju ja PLA:n malli oli osittain taipunut, eikä suora kuten PEO:lla. Laatikkoon pakattiin `gmx insert-molecules` -komennolla 25 PLA-ketjua. Systeemin kokonaismassa ja atomimäärä on suurempi PLA-systeemillä kuin PEO:lla, mutta rakensimme systeemin 25 ketjulla, koska se on eri määrä kuin Glova *et al.* [18] käyttivät omassa tutkimuksessaan ja käytimme 25 PEO-ketjua aiemmassa systeemissä. Ketjujen määrän ei pitäisi teoriassa vaikuttaa tulosten toistettavuuteen, joten Glova *et al.* simuloima PLA:n T_g :n tulisi olla verrattavissa omaan tulokseemme.

3.4.3 Poly(-L-laktidi) + vesi

Puhtaan PLA-systeemin lisäksi tehtiin kolme PLA + n H₂O -systeemiä, joissa 25 PLA-ketjun joukkoon lisättiin vesimolekyylejä kolmella eri massaprosentilla. Halutut vesimolekyyli määrät n lisättiin 300 K:ssä tasapainotettuun PLA-systeemiin (ks. kpl 3.5) `gmx solvate` -komentoa hyödyntäen. Komento käyttää lisättävänä oletusliuottimena `spc216.gro` vesimallia. Jos `gmx solvate` -komennolle ei erikseen anneta muuta liuotinmallia, komento käyttää liuottimena automaattisesti Gromacs-kirjastossa olevaa `216spc.gro` vesimolekyylin perusmallia. GAFF [18] voimakenttään täydennettiin `tip3p.itp` tiedosto veden määritteitä varten Tiedosto löytyy Gromacs-ohjelman asennustiedostoista.

Aluksi kokeiltiin, kuinka monta molekyyliä systeemiin saa helposti lisättyä käyttäen `gmx solvate` -komennolla. Systeemiin mahtui 1958 `216spc.gro` -tyyppistä vesimolekyyliä. Tämän 12 m-% vettä sisältävän PLA-vesi-systeemin lisäksi

teimme vertailusysteemit, joissa oli 1000 (6 m-% vettä) ja 150 vesimolekyyliä (n. 1 m-% vettä PLA-matriisissa). Tutkimme veden määrän vaikutusta PLA:n lasittumislämpötilaan ja sulamispisteeseen sekä vesimolekyylien sitoutumista PLA-matriisissa.

Tässä vaiheessa on myös hyvä tehdä analyysejä varten systeemille index.ndx -tiedosto komennolla `gmx make_ndx`, joka indeksoi kaikki polymeerisysteemin residueissa (SLS, SLM, SLE) ja liuottimen residuessa (SOL) määritetyt atomit. Jos halutaan, niin komennolla voidaan tehdä myös indeksiryhmä, joka sisältää vain yhden tietyn molekyylin atomit tai kaikki tietyntyypiset atomit systeemissä. Esimerkiksi vedelle voidaan tehdä yksi indeksiryhmä, joka sisältää kaikkien vesimolekyylien happiatomit ja toinen ryhmä, jossa on vesimolekyylien vetyatomit. Tällainen indeksiryhmä tehtiin PLA-vesi-systeemille säteittäisen jakaumafunktion analyysin yhteydessä jäljempänä. Komennolla luotiin PLA-vesi-systeemeille indeksiryhmät: `Other`, joka sisälsi kaikki PLA-ketjujen atomit ja `OC`, joka sisälsi PLA-ketjujen karbonyyliryhmän happiatomit.

3.5 Systemien tasapainoitus

Systemien MD-simuloinnit aloitettiin energiaminimoinnilla. Energiaminimoinnin jälkeen PEO-systeemi simuloitiin NVT-olosuhteissa 500 K:ssä, jolloin systeemin molekyyille generoitiin lämpötilaa vastaavat nopeudet. Koska ketjut olivat asetuneet laatikkoon tiiviisti, onnistui lämmittäminen helposti niin, että ketjut sekoituivat keskenään. PEO:n bulkkimassa pysyi näin tasaisena. NVT:ssä käytetyn MDP-tiedoston parametrit olivat

- `integrator = md` ; leap-frog integraattori
- `nsteps = 1000000` ; 1000 ps, yksikkö dt:stä
- `dt = 0.001` ; 1 fs
- `constraints_algorithm = lincs` ; holonomic constraints
- `constraints = all-bonds` ; kaikki sidokset jäykkiä eli eivät veny tai puristu kasaan
- `cutoff-scheme = Verlet`
- `tcoupl = V-rescale`
- `tau_t = 0.1`

- `ref_t = 500`
- `pcoupl = no` ; Ei paineen säätöä NVT-olosuhteissa
- `pbcs = xyz`
- `gen_vel = yes`
- `gen_temp = 500`
- `gen_seed = -1` ; generoi satunnaiset aloitusarvot nopeudelle

näiden lisäksi tiedostossa oli parametrit `rcoulomb`, `rvdw`, `DispCorr`, `coulombtype = PME`, `pme_order`, `fourierspacing`, `nstlist`, `lincs_iter` ja `lincs_order`, mutta ne olivat vastaavat kuin tutoriaalissa [81] oli käytetty. Tietoa tallennettiin 1000 aikaaskelen ($dt = 0.001$) eli 1 ps:n välein. NVT:n pääasiallinen tarkoitus oli generoida systeemiin lämpötila ja sitä vastaavat molekyylien (atomien) nopeudet.

NVT:n jälkeen systeemissä säädettiin paine 1 bar:iin NPT-olosuhteissa. Paine säädettiin aluksi 5 ns:n simulaatiolla ja Berendsen-barostaatilla 1 bar:iin. Kun paine oli säädetty alustavasti, tasapainotettiin systeemiä NPT-olosuhteissa 10 ns:n ajan. NPT:n parametritiedosto erosi NVT:n tiedostosta seuraavien parametrien osalta:

- `continuation = yes` ; jatkaa edellisen simulaation tuloksista suoraan. Nopeudet mukana
- `constraints = h-bonds` ; vain vetyjen kovalenttiset sidokset jäykistetty
- `pcoupl = Berendsen` ; tai Parrinello-Rahman tasapainotuksessa
- `pcoupltype = isotropic`
- `tau_p = 2.0`
- `ref_p = 1.0`
- `compressibility = 4.5e-5` ; veden puristuvuus. Ei vaikuta lopputulokseen
- `refcoord_scaling = com`
- `gen_vel = no` ; nopeudet jo NVT:ssä

muut parametrit olivat vastaavat kuin NVT:ssä. Tasapainottumista tarkkailtiin tiheyden ja kuutiollisen laatikon sivunpituuden muutosten avulla `gmx energy` -komentilla. Tämän jälkeen tehtiin PEO-systeemin tuotantoajo, kuten kappaleessa 3.6 on kerrottu.

PLA-systeemi tasapainotettiin seuraavasti. Kun 25 PLA-ketjua oli asetettu laatikkoon, ketjut puristettiin tasaiseksi massaksi korkeaa painetta ja lämpötilaa käyttäen. Jos systeemi lämmitetään NVT-simulaatiolla ennen NPT-simulaation paineen lisäystä, muodostavat ketjut yksittäisiä helmimäisiä palloja. Kun pallot puristetaan yhteen säätämällä painetta, eivät pallojen ketjut välttämättä sekoitu toisiinsa, vaan jäävät erillisiksi keriksi, jotka on vain puristettu toisiaan vasten. Jotta ketjuista saadaan tasainen massa, systeemi lämmitettiin 550 K:ssa ja puristettiin 50 bar:n paineessa samanaikaisesti NPT-simulaatiolla 10 ns ajan Berendsen-termostaatilla ja -barostaatilla NVT-lämmityksen sijaan. Lämpötila 550 K valittiin siten, että lämpötila olisi PLA:n sulamispisteen yläpuolella, jotta ketjujen sekoittuminen helpottuisi suuremman lämpöliikkeen avulla. Paineeksi asetettiin 50 bar, jotta systeemi ehtisi puristua kasaan ennen helmirakenteiden muodostumista. Kun lämpötila ja paine tuotiin systeemiin samanaikaisesti, saatiin aikaiseksi PLA-systeemi, jossa oli tasainen, silmämääräisesti amorfinen rakenne eli PLA-ketjut sekoittuivat keskenään muodostamatta yksittäisiä lankakeriä. Constraints-parametrina oli h-bonds. Systeemin muodostamisen jälkeen systeemi tasapainotettiin NPT-olosuhteissa barostaattina Parrinello–Rahman ja termostaattina v-rescale 1 bar:n paineessa ja 550 K:n lämpötilassa 1 μ s:n ajan tasapainottumisen varmistamiseksi, kuten Glova *et al.* [18] tekivät tutkimuksessaan. 300 K:n tasapainotus tiheyden vertailupistettä varten tehtiin vastaavasti 1 bar:n paineessa.

Tasapainotukset tehtiin 100–200 ns:n osuuksissa siten, että lasku jatkui aina suoraan edellisen laskun lopetustiedoista 1 μ s:iin asti. Näin tehtiin siksi, koska supertietokoneen yhtäjaksoinen käyttöaika yhdelle laskennalle on maksimissaan kolme vuorokautta. Tietoa kerättiin 1 ps:n välein. Tasapainottumista tarkkailtiin tiheyden ja kuutiollisen laatikon sivunpituuden muutosten avulla gmx energy -komentilla. 20 ps:n aikaskaalalla arvot oskilloivat jatkuvasti, mutta pitkällä aikavälillä (≥ 200 ns) kuvaaja on keskiarvoisesti vaakasuora. Ensimmäisen 100 ns:n aikana suureet, kuten tiheys (tilavuus) ja laatikon sivujen pituudet, tasaantuivat vähitellen kohti raja-arvoa, johon ne vakiintuivat lopputasapainotuksen ajaksi. Mikrosekunnin pituinen tasapainotus 25:llä PLA-ketjulla kesti noin 10 vuorokautta CSC:n Puhti-supertietokoneella GPU-laskennalla. Tasapainotuksen jälkeen PLA-systeemille tehtiin tuotantoajo, kuten kappaleessa 3.6 on kerrottu.

PLA–vesi-systeemin olosuhteiden säätäminen tehtiin pidemmällä kaavalla kuin puhtaalle polymeerisysteemille, jotta pienet vesimolekyylit asettuisivat varmemmin. Systeemin simulaatiojärjestys 300 K:n tasapainotuksessa oli seuraavanlainen: energiaminimointi, NVT (300 K, v-rescale, constraints = h-bonds), energiaminimointi, NPT (1 bar, 300 K, v-rescale, Parrinello–Rahman, constraints = h-bonds), energiaminimointi ja toinen NPT. NPT-simulaatioiden pituus oli 10 ns. Tasapainotussimulointiaika oli 1 μ s, kuten puhtaalle PLA-polymeerisysteemille lämpötilassa 300 K. Lasittumislämpötilojen määrittämistä varten systeemiä tasapainotettiin myös 550 K:n lämpötilassa 1 μ s:n ajan vastaavasti kuin edellä. Tuotantoajat PLA–vesi-systeemille on kuvattu kappaleessa 3.6.

3.6 Tuotantoajat ja analyysimenetelmät

Poly(etyleenioksidille) tehtiin T_g :n määrittämissimulaatiot kahdella eri menetelmällä. Ensimmäisenä simuloitiin tiheydet eri lämpötiloissa lämpötila-askel kerrallaan. Toisena laskettiin yhtäjaksoinen annealing-simulaatio, jossa koko tutkittava lämpötila-alue käytiin läpi yhtäjaksoisesti tasaisella jäähdytysnopeudella. Ensimmäisessä menetelmässä lämpötila laskettiin edellä tasapainotetusta 500 K:n systeemistä (s.o. koordinaatit sisältävä .gro-tiedosto ja energiat ja nopeudet sisältävä checkpoint-tiedosto.cpt) pääasiallisesti 50 K:n askelin seuraavaan lämpötilaan Berendsen-termostaattilla ja barostaattilla NPT-simulaation avulla. Lämpötilan laskeamisen jälkeen systeemi tasapainotettiin uudessa lämpötilassa. Samaa tasapainotus- ja lämpötilanlaskusykliä toistettiin 50 K:n lämpötilaan asti. Tasapainotus kesti 10 ns ja tietoa kerättiin 1 ps:n välein. Tuotantoajat tehtiin jokaisesta tasapainotetusta systeemistä termostaattina v-rescale ja barostaattina Parrinello–Rahman. Tuotantajo kesti 10 ns ja tietoa kerättiin 0,5 ps:n välein. Lisäksi simuloitiin lämpötilapisteet 275 K, 206 K, 195 K sekä 190 K kohdalla tarkentavia lisäpisteitä varten. Simulaatioiden tuloksista analysoitiin tiheysarvot gmx energy -komentilla. Seuraavassa on vielä kuvattu lämpötila-askel kerrallaan tehdyn tuotantoajan vaiheita.

Tasapainotus aloitettiin lämpötilassa 500 K ja simulaatio eteni seuraavanlaisin askelin:

>tasapainotus

>lämpötilan siirto

>tasapainotus

>lämpötilan siirto

>tasapainotus

jne.

>tuotantoajo

>tuotantoajo

>tuotantoajo

jne.

Tuotantoajot ovat erillisiä ajoja kustakin tasapainotetusta systeemistä.

Toisessa menetelmässä laskettiin PEO:lle yhtäjaksoinen annealing-simulaatio laskettiin 500 K:ssä tasapainotetusta systeemistä. Simulaation mdp-tiedoston pohjana käytettiin NPT:n mdp:tä. Barostaattina oli Parrinello–Rahman ja termostaattina v-rescale. Jäähdytysnopeudeksi valittiin 1 K per 20 ps. Simulaatiossa hyödynnettiin Gromacs:n lämpökäsittelyparametreja (annealing) mdp-tiedostossa:

- annealing
- annealing_npoints
- annealing_time
- annealing_temp.

Parametrien avulla voidaan simulaatiolle ohjelmoida yksittäinen lämpökäsittelyajo tai useamman käsittelyn sarja. Halutut lämpösiirtymät ja siirtymälle annettavat ajat määritetään listamuodossa. Teoriassa lämpökäsittelyllä voitaisiin simuloida esimerkiksi teräksen hehkutus ja karkaiseminen, jos voimakenttä olisi teräkselle sopiva.

Tuotantoajon .mdp-tiedostoon otettiin seuraavat parametrit:

- Constraints = all-bonds
- tau_p = 40
- annealing = single
- annealing_npoints = 451
- annealing_time = 0 20 40 60 ... 9000

- annealing_temp = 500 499 498 ... 50.

Lähtötiedoston annealing time ja annealing temp -parametrien numerosarjojen kirjoittamista varten laadittiin lyhyt C++-ohjelma, joka tulosti ajat ja lämpötilat automaattisesti sopivina sarjoina, koska numerosarjat ovat 451:n numeron pituisia. Simulaatioiden tuloksista analysoitiin tiheysarvot gmx energy -komennolla.

Poly(laktidin) ja poly(laktidi)–vesi-systeemien T_g :t määritettiin yhtäjaksoista annealing-simulaatioista, jossa lämpötilaa laskettiin 1 K per 20 ps 550 K:stä 100 K:iin. Erillisissä 300 K:n systeemien NPT-tuotantoajoissa olosuhteet olivat samat kuin NPT-tasapainotuksessa (ks. kpl 3.5). Tuotantoajossa painetta säättävänä barostaattina oli Parrinello–Rahman. Tuotantoajot olivat 100 ns:n pituisia ja tulosten tallennusväli lyhennettiin 0,5 ps:in eli tuotantoajoista tallennettiin 200 000 datapistettä. Tuotantoajoista tehtiin energia-analyysit gmx energy -komennolla tiheyksien määrittämiseksi T_g -analyysijä varten.

Poly(laktidi)–vesi-systeemien 300 K:n tuotantoajoista analysoitiin edelleen säteittäiset jakaumafunktiot (radial distribution function, RDF) gmx rdf -komennolla. RDF kertoo, kuinka suurella todennäköisyydellä atomi B voidaan löytää tietyllä etäisyydellä atomi A:sta [27]. RDF määritetään laskemalla kaikkien A-B atomiparien etäisyydet systeemissä ja sijoittamalla etäisyydet histogrammiin. Histogrammi normalisoidaan kolmiulotteisessa systeemissä arvolla $\rho 4\pi r^2 dr$, missä $\rho = \frac{N}{V}$ on tutkittavien atomien lukumäärän suhde systeemin tilavuuteen, r on atomiparin välinen etäisyys ja dr atomien massakeskipisteiden välinen etäisyys. Atomiparit, joita tutkittiin RDF-analyysillä, olivat: Ow–Ow, Ow–Hw ja Hw–Hw. missä Ow on veden happiatomi ja myös sen atomityyppi GAFF-voimakentässä, jota käytettiin PLA-systeemien simuloimisessa. Vastaavasti Hw on vesimolekyylin vetyatomi. Referenssiarvoksi simuloitiin myös samalla voimakentällä bulkkivedelle systeemit 300 K:n ja 550 K:n lämpötiloissa, joiden RDF:t toimivat referensseinä.

PLA–vesi-systeemeille analysoitiin lisäksi vetysidoksia gmx hbond -komennolla. Simulaatiotulosten trajektoreja visualisoitiin VMD-ohjelmalla [66] molekyylien liikkeiden analysoimiseksi.

4. TULOKSET

4.1 Poly(etyleenioksidi)

PEO-ketjun pituudeksi valittiin 50 monomeeriä eli alku- ja loppupäiden ryhmät ja 48 toistuvaa keskiyksikköä. Rakenteen toimivuus varmistettiin yhden ketjun simulaatiossa. Polymeeriketjun simulaatiokelpoisuuden varmistuttua asetettiin ympärille $61 \times 61 \times 61 \text{ \AA}^3$:n laatikko Gromacs:ssa. Laatikoon lisättiin `gmx insert_molecules` komennolla 24 PEO-ketjua laatikossa olevan PEO-ketjun lisäksi. Simulaation aloituslämpötilaksi valittiin 500 K, mikä on PEO:n sulamispisteen, $T_m(\text{PEO}) = 65 \text{ }^\circ\text{C} = 338 \text{ K}$, yläpuolella [67]. Tämän lämpötilan ja ketjujen limittäisen pakkautumisen pitäisi varmistaa se, että simuloitavasta PEO-massasta tulee tasainen. Koska aloituslämpötila on sulamispisteen yläpuolella, kiteisyysastetta ei tarvitse ottaa huomioon. Ketjut ovat kuitenkin sen verran lyhyitä (50-meejä), että T_g on odotettavasti kokeellisten tulosten alapuolella. Kokeellisesti käytetty PEO on usein $M_v = 100000 \text{ g/mol}$, jolloin $T_g = -67 \text{ }^\circ\text{C} = 208 \text{ K}$ ja tiheys $\rho = 1,13 \text{ g/cm}^3$, kun $T = 25 \text{ }^\circ\text{C} = 298 \text{ K}$ [67]. Tällainen PEO ketju sisältää noin 2300 meeriä, joten 50 meerin simuloitu ketju on paljon kevyempi. Chaofu Wu:n artikkelin perusteella [9, 10, 11, 12, 13] 50 meerin pituinen PEO-ketju antaa kuitenkin jo vertailukelpoisia tuloksia.

PEO-systeemi tasapainotettiin 500 ps NPT-olosuhteissa 500 K:ssä käyttäen `constraints = h-bonds` parametria `mdp`-tiedostossa rajoittamaan pois vetyatomien kovalenttisten sidosten värinä. Barostaattina oli Berendsen [46] ja termostaattina `v-rescale` [51]. Sidosten värinän rajoittaminen nopeuttaa laskua, eikä sen puuttuminen vaikuta molekyylien asettumiseen paikoilleen. Ensimmäisen tasapainotuksen jälkeen systeemin annettiin tasapainottua vielä 2 ns NTP-olosuhteissa, mutta ilman sidosten rajoitteita eli `constraints = none` parametrilla ja barostaattina oli Parrinello–Rahman [68]. Tämän jälkeen tarkistettiin tiheyskäyrä tasapainotuksen ajalta, mistä todettiin systeemin pysyvän koossa, koska tiheys pysyi pitkällä aikavälillä tasaisena keskiarvon lähellä (vaakasuora linja).

PEO:n T_g :n määrittämiseksi 25 kpl 50-meerisiä PEO-ketjuja jäähdytettiin askeleittain sulatilasta kokeellisen lasittumislämpötilan alapuolelle 400–50 K ja jokaisesta lämpötilasta määritettiin lämpötilaa vastaava systeemin tiheys. Lämpötila-

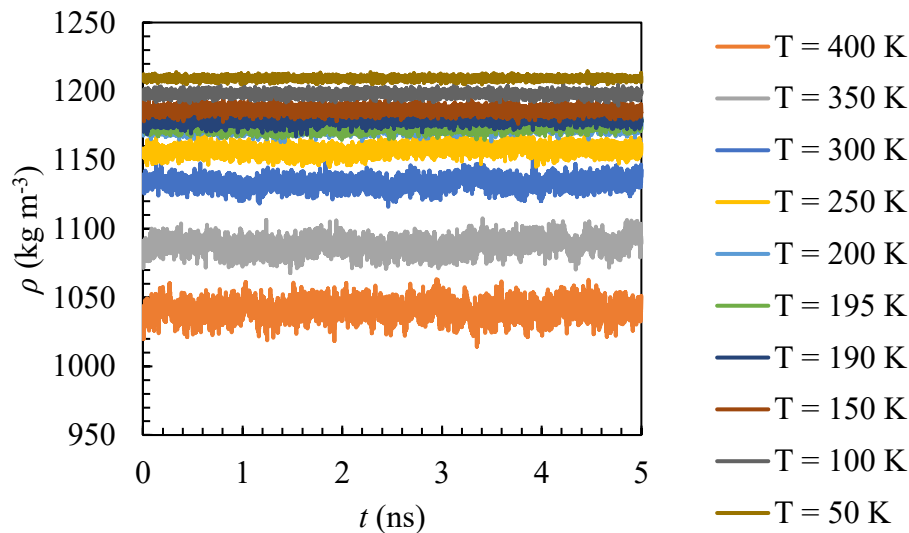
askeleeksi valittiin $\Delta T = 50$ K pisteittäin tehdyille simulaatioille. Lähempänä kokeellista T_g :tä askeleita lyhennettiin noin 5 K:iin, jotta tiheyskuvaajan taitekohta löytyisi tarkemmin. Lämpötilat simuloitiin yksi kerrallaan niin, että seuraavaan lämpötilaan siirryttiin laskemalla lämpötilaa edellisen mittapisteen tuloksista. Jos lämpötilasiirtymiä ei tehdä järjestyksessä muuttuvat tulokset niin, ettei suorien sovittaminen käyrälle onnistu. Simulaatio on tehtävä askel kerrallaan ja lämpötilaa muutettava järjestyksessä pienimmästä suurimpaan tai suurimmasta pienimpään, kuten tässä tutkimuksessa. Satunnaisen järjestyksen pisteiden epäsäännöllisyys voi viitata siihen, että tasapainotusaika on liian lyhyt, jolloin systeemi ei ehdi tasapainottua kunnolla lopulliseen tilaansa. Jatkoimme kuitenkin PEO:n simulaatioita näillä parametreilla, koska halusimme toistaa Chaofu Wu:n tulokset [13] bulkkimateriaalille.

Ensimmäinen lämpötilapiste oli 400 K. Aloitimme simulaatiosarjan aiemmin valmistellusta systeemistä, jossa oli 25 PEO-ketjua. Ensin systeemille suoritettiin energiaminimointi, jotta systeemissä ei olisi simulaation alussa ylimääräisiä rasiitteita. Jos atomit ovat liian lähellä toisiaan, lämpöliikkeen lisäys saattaa aiheuttaa räjähdysmäisen kiihdytyksen, mikä sinkoaisi molekyylit tai niiden osat kaukaisuuteen NPT-olosuhteisiin siirryttäessä. Kun systeemi oli energiaminimoitu, lisättiin PEO-systeemiin lämpöliike 1 ns:n pituisessa NVT-simulaatiossa. NVT:ssä systeemin annetaan lämmetä, kun tilavuus pidetään vakiona, joten systeemi hakee alustavan tasapainotilan ennen paineen lisäämistä yhtälöön.

NPT-simulaatiossa systeemin annettiin tasapainottua halutussa lämpötilassa (400 K) ja 1 bar:n paineessa. Systeemin annettiin tasapainottua NPT:ssä ensin 5 ns:n ajan, minkä jälkeen suoritettiin datan keruuta varten toinen 5 ns:n simulaatio samoissa NPT-olosuhteissa. Koska simulaation tiheyskäyrä oli lineaarinen ilman poikkeavia kuoppia tai piikkejä, siirrettiin lopputulos seuraavaan lämpötilaan. Lämpötila laskettiin ensin lyhyellä 500 ps:n NPT-simulaatiolla haluttuun lämpötilaan, minkä jälkeen simuloitiin 5 ns:n tasapainotus ja 5 ns:n tiedonkeruu NPT-olosuhteissa. Samalla kaavalla käytiin läpi yksitellen kaikki ennalta päätetyt lämpötilat.

Eri lämpötilojen NPT-simulaatioista PEO-systeemille analysoitiin Gromacs'in gmx energy -komennolla tiheydet jokaisen datankeruusimulaation ajalta. Analy-

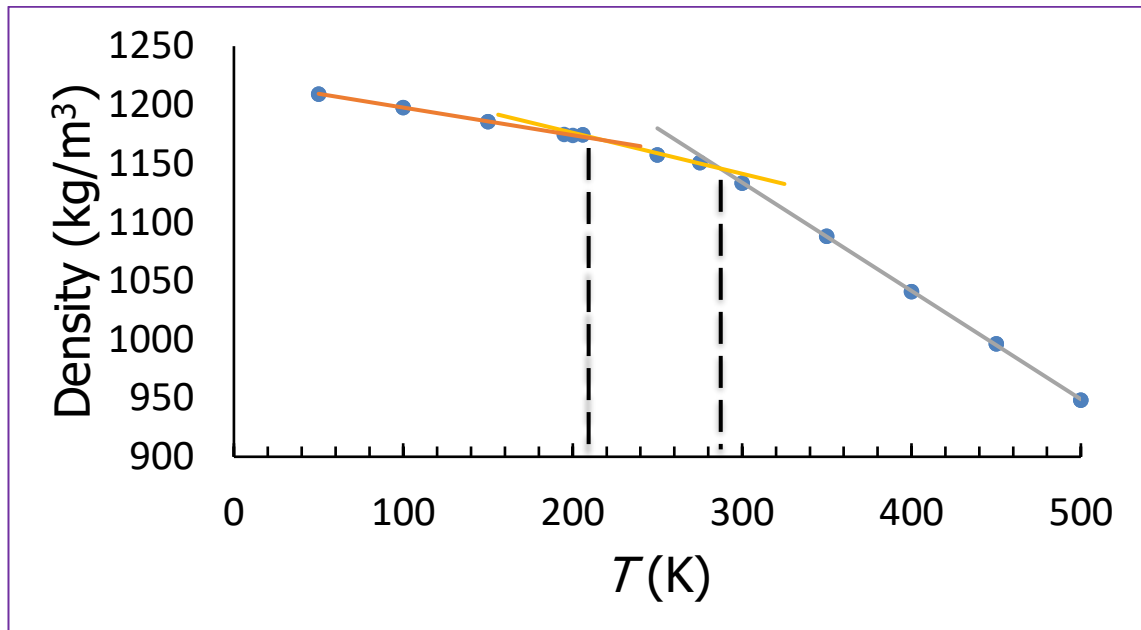
soidut tiheydet on esitetty kuvassa 6. Kuvasta 6 havaitaan, että tiheydet oskilloivat simulaation aikana mutta kokonaisuudessaan ne ovat lineaarisia ja oskillointi vähenee lämpötilan laskiessa. Tiheyksistä havaitaan myös, että eri lämpötilojen tiheyksien välinen erotus pienenee lämpötilan jäähtyessä, kuten ennalta odotettiin. T_g :tä varten jokaisesta lämpötilasta laskettiin tiheyden keskiarvo 5 ns:n simulaation ajalta.



Kuva 6. Havainnollistava esimerkki simulaatituloksista: PEO:n tiheys eri lämpötiloissa ajan funktiona. Jokaisen lämpötilan tiheyskuvaaja on keskimäärin vaakasuora. Korkeammissa lämpötiloissa tiheys oskilloi enemmän kuin matalissa lämpötiloissa. Kuvaajista havaitaan, että lämpötilojen väliset tiheys erot pienenevät huomattavasti 300 K:n ja 250 K:n jälkeen, noin $\rho = 1150 \text{ kg m}^{-3}$ kohdalla.

Tiheyksistä piirrettiin kuvaaja lämpötilan funktiona (kuva 7). Kuvasta 7 havaitaan, että käyrän kulmakerroin muuttuu selvästi noin 300 K:n kohdalla. Kuvaajalle tehtiin PNS-sovitesuorat yksi tasaiselle alueelle kulmakertoimen muuttumiskohdan alapuolelle ja toinen sen yläpuolelle. PNS-suorien leikkauspiste on laskennallinen lasittumislämpötila (keltaisen ja harmaan PNS-suoran leikkauspiste). Harmaan suoran PNS-sovituksen virhe on hyvin pieni eli alueen viisi pistettä osuvat sovitesuoralle. Suurin poikkeama on 450 K:n pisteen kohdalla, mutta ero on pieni. Harmaalla alueella PEO on kokeellisten kirjallisuusarvojen perusteella [67] sulatilassa ja hajoaa suuremmissa lämpötiloissa. Simulaatiomalli ei siis ota huomioon polymeerin hajoamista yli 400 K lämpötiloissa vaan jatkaa sulatilan simuloimista.

Matalampien lämpötilojen sovituksen kohdalla huomattiin, ettei PNS-suora asetu täysin kaikkien $T > 300$ K lämpötilojen pisteiden kohdalle. Tarkemmassa tarkastelussa huomattiin, että kokeellisen T_g :n alapuoleiset pisteet asettuivat yhdelle PNS-suoralle (oranssi) ja välin ~ 200 – 275 K pisteet asettuivat toiselle PNS-suoralle (keltainen). Suorien kulmakertoimien ero on pieni, mutta selkeästi erottuva kuvassa 7. PNS-suorien leikkauspiste, katkoviiva, on lämpötilassa $T = 210$ K, mikä vastaa PEO:n kirjallisuusarvoja: $T_{g,PEO} = 190$ – 210 K [69].

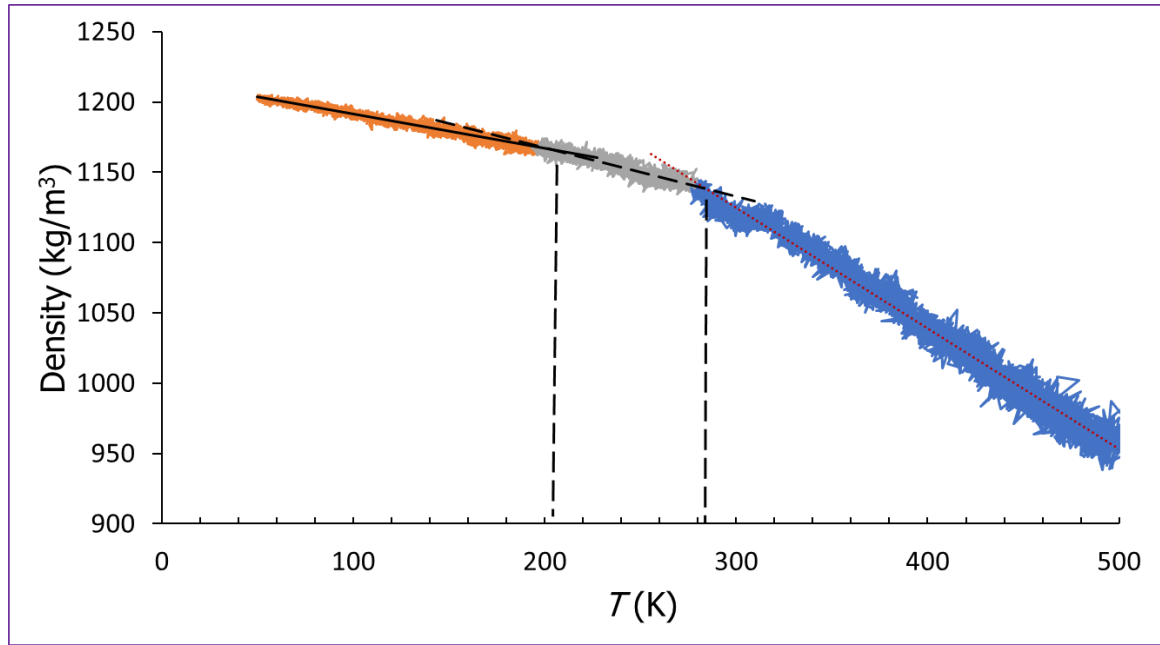


Kuva 7. PEO-systeemin tiheydet lämpötilan funktiona. Datapisteisiin on sovitettu kolme pienimmän neliönsumman (PNS) suoraa, jotka ovat PEO:n kokeellisten arvojen perusteella PEO:n lasimainen tila (oranssi, $T = 50$ – 200 K), kumimainen tila (keltainen $T \sim 206$ – 275 K) ja sulatila (harmaa $T = 300$ – 500 K). Kuva on julkaistu ACS Spring 2021 poster session:ssa [71].

Gromacs-ohjelmistossa on mdp-tiedostossa valittavien parametrien joukossa annealing-parametreja, joilla voidaan ohjelmoida lämpötilan muutoksia simulaatioon. Esimerkiksi kuvan 7 simulaation voi suorittaa yhtäjaksoisena asettamalla ajankohdat, joissa simulaation lämpötilaa lasketaan 50 K. Chaofu Wu:n artikkelissa [12] oli suoritettu yhtäjaksoinen simulaatio, jossa lämmitettiin ja jäädytettiin systeemiä syklisesti tietyllä lämpötilan muutosnopeudella 150–450 K:n välillä.

Annealing-kuvaajasta (kuva 8) määritettiin T_g -arvo vastaavasti kuin piste kerrallaan mitatuista tuloksista. Kuvaajaan sovitettiin PNS-suorat 50–180 K, 180–280 K ja 280–500 K lämpötiloissa. Kuvaajan oranssin ja harmaan PNS-suoran leik-

kauspisteeksi laskettiin $T = 207$ K. Tämä leikkauspiste vastaa T_g :n kirjallisuusarvoja [11] ja on lähes sama kuin aiemman pisteittäin tehdyn simulaatiosarjan tulos. Kuten kuvassa 7 edellä, kuvan 8 sininen alue (280–500 K) tulkittiin olevan sulamispisteen yläpuolella, koska käyrän kulmakerroin muuttuu selvästi n. 300 K:n kohdalla olevan kuopan jälkeen.



Kuva 8. PEO-systeemin tiheydet lämpötilan funktiona Gromacs:n MD-simulaation annealing-parametreja hyödyntäen. Lämpötilan jäähdytysnopeutena (cooling-rate) käytettiin 1 K / 20 ps. Systemi tasapainotettiin 10 ns, 500 K:n lämpötilassa ja 1 bar:n paineessa NPT-olosuhteissa. PEO-systeemissä oli 25 kpl 50 meeriä pitkiä PEO-ketjuja ja alkutilanne oli amorfinen (sulatila). Kuva on julkaistu ACS:n Spring poster session:ssa keväällä 2021 [71].

Askel kerrallaan suoritettulla polymeerisysteemin lämmitys- tai jäähdytyssarjalla voidaan ennustaa polymeerin T_g :tä MD-simulaatiossa. Tämä kuitenkin edellyttää, että voimakenttään on parametrisoitu polymeeri tai polymeerin rakenteita vastaavat atomityypit, joita polymeerille voidaan hyödyntää. PEO:n tapauksessa hyödynnettiin yleisen Gromacs-ohjelmiston mukana tulevan OPLS-AA voimakentän valmiita atomityyppejä. Kun polymeeri on määritetty voimakentässä, voidaan polymeerille simuloida muun muassa T_g . Perinteinen [18] tapa määrittää T_g MD-simulaatiossa on tasapainottaa tutkittava systeemi yksi lämpötila kerrallaan joko kasvavassa tai laskevassa lämpötilajärjestyksessä, kuten tässäkin työssä tehtiin ensin. Piste kerrallaan tasapainotettaessa simulaatiosarjan kokonaisaika on pitkä ja riippuu suuresti mittapisteiden määrästä sekä tasapainotussimulaatioiden pi-

tuudesta. Systemin koko, ketjujen pituus, laskettavat ajat sekä simulaatiota laskevan tietokoneen tehot määräävät kuinka paljon aikaa sarjan kokonaan simuloimiseen kuluu. Koska systeemin tasaisuuden kannalta on suositeltavaa laskea edeltävän lämpötilan tasapainotus loppuun asti ennen kuin seuraavan lämpötilaan siirrytään, vie tarkempi simulaatiosarja paljon aikaa. Tarkempien tulosten kannalta pisteitä voisi olla enemmän kuin 11.

Yhtäjaksoista simulaatiota rajoittaa ensisijaisesti tietokoneen yhtäjaksoinen käyttöaika. Jos yhtäjaksoinen annealing-simulaatio päättyy kesken, esimerkiksi varatun laskenta-ajan päättymisen takia on mahdollista, ettei simulaatiota saa käynnistettyä uudelleen jatkamaan keskeytyshetkestä. Näin kävi tässä työssä eli katkennutta annealing-simulaatiota ei pystytty jatkamaan. Yksi lämpötila kerrallaan tehty sarja sen sijaan voidaan laskea esimerkiksi 200 ns:n pätkissä, minkä jälkeen lopetusasteesta aloitetaan seuraava 200 ns:n jakso jatkaen edellisen simulaation tilanteesta. Voi olla mahdollista, että yhtäjaksoisia annealing-simulaatioita voidaan tehdä vastaavasti kuin askel kerrallaan simuloituja sarjoja. Tällöin voitaisiin simuloida vain yksi lämmitys- tai jäähdytysjakso kerrallaan ja jatkaa seuraavaa jaksoa edellisen lopetuskohdasta. Tämä on hyvä tarkistaa tulevaisuudessa tehtäviä annealing-simulaatioita varten.

Yhtäjaksoisen simulaation tuloksiin vaikuttaa tietenkin myös jäähdytys- tai lämmitysnopeus. Mitä hitaampi nopeus, sitä paremmin systeemi ehtii tasapainottua lämpötilan muutoksen aikana. Tuloksiin tulee myös kaikki vähemmän tasapainotuneet laskentapistet, joten kuvaajan suorien PNS-sovitusten virhemarginaalit vaihtelevat. Sulatilassa tiheyden oskillointi on esimerkiksi PEO:lla kuvassa 8 huomattavasti suurempaa kuin lasimaisessa tilassa. Wu:n artikkelissa [12] yhtäjaksoisissa simulaatiokuvaajissa oli havaittavissa vastaavaa oskilloinnin kasvamista suuremmissa lämpötiloissa.

4.2 Poly(-L-laktidi)

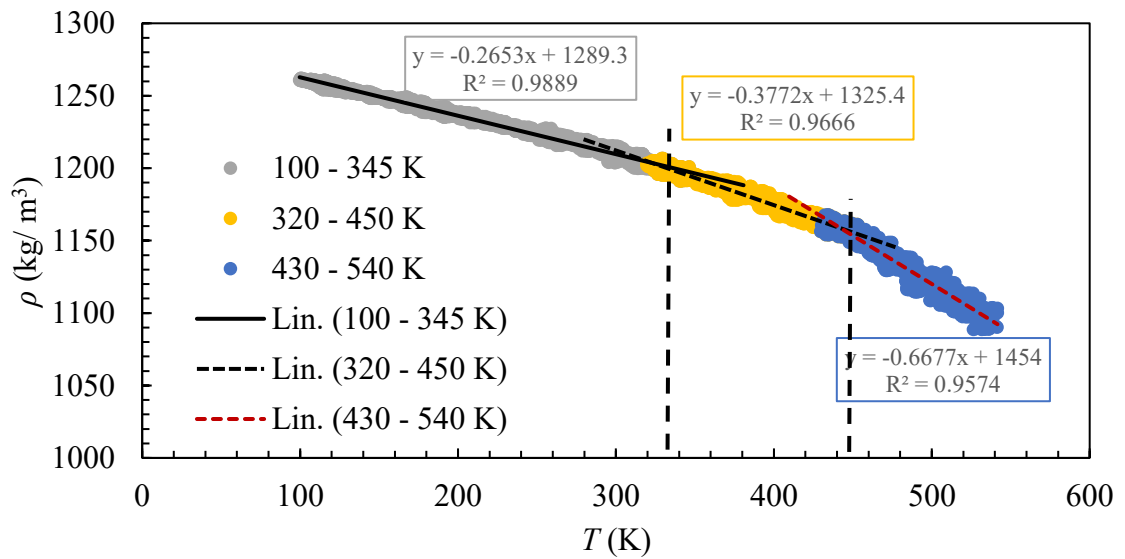
PLA:n T_g määritettiin simuloimalla 550 K:n lämpötilassa mikrosekunnin ajan tasapainotetulle systeemille lämmitysssekvenssi, jonka aikana lämpötila laskettiin lineaarisesti 9 ns:n aikana 550–100 K. Aloituslämpötila 550 K valittiin, koska tasapainottaminen haluttiin tehdä PLA:n sulatilassa ja PLA:n kokeellinen sulamispiste on $T_{sp,PLA} = 160\text{--}170\text{ °C} = 430\text{--}440\text{ K}$ [72]. Tasapainotuslämpötilaksi valittiin

100 K sulamispisteen yläpuolelta, joten jäähdytys aloitettiin 550 K:n lämpötilasta. Lopetuspiste 100 K:ssä on amorfisen PLA:n lasittumislämpötilan kirjallisuusarvon 328–333 K [73] ja osakiteisen 333–353 K lämpötilojen alapuolella. Lopetuspisteeseen on huomioitu mahdollinen T_g :n siirtymä MD-simulaatiossa, mikä johtuu jäähdytysnopeudesta ja simulaatiossa käytetyn voimakentän parametreista [18].

Annealing-simulaation tuloksesta piirrettiin tiheys lämpötilan funktiona (kuva 9). Kuvaaja kaartaa selvästi alaspäin, kun edetään kohti suurempaa lämpötilaa. Tiheys vakiintui oskilloimaan 1060–1080 kg/m³, kun lämpötila oli 550 K ja paine 1 bar. Lämpökäsittelykuvaajasta eroteltiin kolme lineaarista aluetta ja kaksi taitekohtaa kuten PEO:lla. Kuvaajissa harmaalla merkityt pisteet ovat lämpötila-alueella, jossa PLA on lasimainen eli T_g :n kirjallisuusarvon $T_{g,kirj} = 55\text{ °C} = 328\text{ K}$ [73] alapuolella. Keltaiset pisteet ovat sulamispisteen ja T_g :n välissä. Sininen alue on sulamispisteen yläpuolella. Sulamispiste on sinisen ja keltaisen alueen välinen taitekohta lämpötilassa $T_{sp} = 450\text{--}460\text{ K}$ ja T_g on kaarevalla alueella harmaan ja keltaisen alueen välissä. Kuten kuvassa 9 havaitaan, on keltaisen ja sinisen alueen lineaaristen PNS-sovitusten välillä selvä ero sovitusten kulmakertoimissa. Tämä ero viittaa PLA-systeemin fysikaaliseen muutokseen, kun $T = 450\text{--}460\text{ K}$ eli PLA:n sulamispisteeseen. Sulamispisteen yläpuolella PLA on nestemäinen, joten alueen mittapisteitä ei oteta mukaan T_g :n yläpuoliseen sovitukseen. T_g on kiinteän polymeerin lasimaisen olomuodon ja jäykän nestemäisen olomuodon välinen piste, josta sulatila on jo kaukana. Määritettiin T_g harmaan ja keltaisen alueen lineaarisovitusten leikkauspisteenä yhtälöparista

$$f(T) = \begin{cases} -0,2653 \cdot T + 1289,3, & T < T_g \\ -0,3772 \cdot T + 1325,4, & T \geq T_g. \end{cases} \quad (3.3.3.1)$$

Tämä lasittumislämpötila on noin 20 astetta alempi kuin aiemmin mainittu T_g -lämpötilaväli, mutta se nousee, jos harmaata pistejoukkoa (100–345 K, kuva 9) kasvatetaan kohti T_g :tä. Tulokseen vaikuttaa miten T_g :n ylä- ja alapuoliset PNS-suorat sovitetaan saatuun pistejoukkoon. Simulaatitulosena saatu $T_g = 323\text{ K}$ on lähellä kokeellista tulosta $T_{g,kirj} = 55\text{ °C} = 328\text{ K}$ [73].



Kuva 9. Puhtaan PLA:n tiheys lämpötilan funktiona annealing-simulaatiosta, jossa PLA-systeemiä jäähdytettiin 1 K / 20 ps. Simulaatiopisteisiin on sovitettu PNS-suorat.

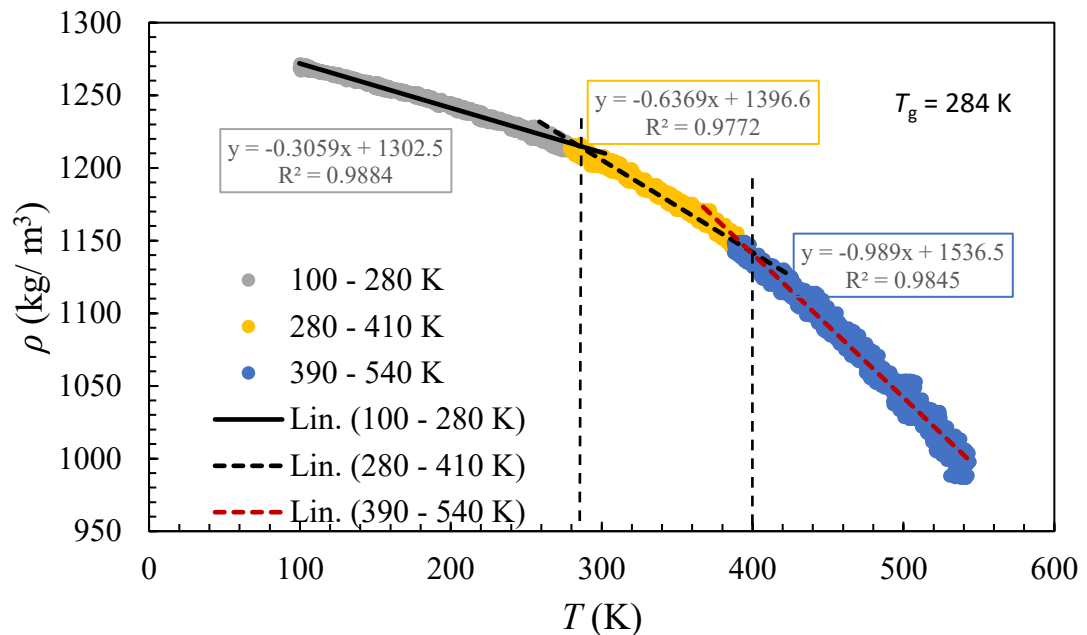
T_g olisi voitu määrittää myös PLA:lle, kuten PEO:lle, tasapainottamalla PLA-systeemi 50 K:n välein askel kerrallaan systeemiä jäähdyttäen 550–100 K. Glova et al. [18] suorittivat vastaavan simulaatiosarjan 1 ns:n tasapainotuksilla, joten heidän PLA-simulaatiotaan ei toistettu uudestaan. Seuraavaksi tutkittiin, voisiko voimakentän avulla tutkia veden vaikutuksia PLA-matriisissa ja veden liikettä kyseisissä systeemissä.

4.3 Poly(-L-laktidi) + vesi

PLA + 12 m-% vesi -systeemin T_g määritettiin mikrosekunnin systeemin tasapainotuksen jälkeen. Systeemiä tasapainotettiin 550 K:n lämpötilassa ja 1 bar:n paineessa, samon kuin tehtiin puhtaalle PLA-systeemille. Tarkoituksena oli selvittää, toimiiko T_g :n määrittäminen kahden aineen systeemille ja miten paljon veden lisääminen muuttaa T_g :tä.

Kuten puhtaan PLA:n kanssa, lämpökäsittelykuvaajan (kuva 9) harmaa pistejoukko on PLA:n kokeellisen T_g :n alapuolella, keltainen on T_g :n ja sulamispisteen välissä ja sininen pistejoukko on sulamispisteen yläpuolella. R^2 -arvoista voidaan todeta, että PNS-sovitukset eri alueille ovat paremmat kuin puhtaan PLA:n kuvaajassa (kuva 9), ja että harmaa ja sininen pistejoukko ovat keskimääräisesti

hyvin lineaariset, vaikka käyrä näyttääkin kaareutuvan sinisellä ja harmaalla alueella.



Kuva 10. Lämpökäsittelykäyrä PLA + 12 m-% H₂O -systeemille. Kuvaajan harmaan (100–280 K) ja keltaisen (280–410 K) PNS-sovitussuorien leikkauspiste on $T_g = 284$ K. Kolmella PNS-suoralla on kaikilla selkeästi eri kulmakertoimet. Keltaisen ja sinisen PNS-sovitesuoran leikkauspiste on potentiaalisesti sulamispisteen kohdalla.

Kuvan 10 harmaan (100–280 K) ja keltaisen (280–410 K) alueen lineaaristen PNS-sovitusten yhtälöistä muodostettiin yhtälöpari, josta ratkaistiin T_g , kuten tehtiin puhtaan PLA:n systeemille.

PNS-sovitusten virhearvioista laskettiin T_g :lle virheeksi $\Delta T_g = \pm 3$ K. Lopullinen tulos oli $T_g = 284 \pm 3$ K. Se, että PLA + 12 m-% -systeemin T_g on eri kuin puhtaalla PLA:lla, oli odotettu tulos. Tämä tulos kertoo sen, että GAFF-voimakentällä on mahdollista arvioida veden vaikutusta PLA:han. Tuloksen tarkkuudesta ei ole täysin varmaa tietoa, koska vastaavaa PLA-systeemiä ei ole mitattu kokeellisesti. PLA-han on imeytetty noin 1 m-% vettä [74], joten kokeilumme vesimäärä on huomattavan paljon suurempi. Teoriassa veden jäätymispisteen alapuolella (273 K) vesi todennäköisesti kiteytyisi PLA-matriisissa ja murentaisi PLA-näytteen, kun veden tilavuus kasvaisi jäätyessä.

PLA–vesi-systeemin annealing-simulaatioiden tiheydet 300 K:n kohdalla vastaavat 300 K:ssa tasapainotettujen systeemien tiheyksiä, voimme olettaa, että annealing on onnistunut. Onnistuneesta annealing-käyrästä saamme arvion systeemin T_g :lle ja voimme vertailla eri PLA–vesi-systeemejä ja arvioida miten vesi vaikuttaa PLA:n termisiin ominaisuuksiin. Veden lisääminen PLA-systeemiin laskee PLA:n T_g :tä. Jo pieni määrä vettä aiheuttaa muutoksen T_g :ssä ja 1 m-% jälkeen T_g :n laskeminen hidastuu simulaatitulosten perusteella. PLA–vesi-systeemeillä laskee myös systeemin sulamispiste puhtaaseen PLA:han verrattuna.

4.4 Säteittäinen jakaumafunktio

RDF-analyysit tehtiin kolmen eri PLA–vesi-systeemin vesimolekyylien väliselle vetysitoutumiselle.

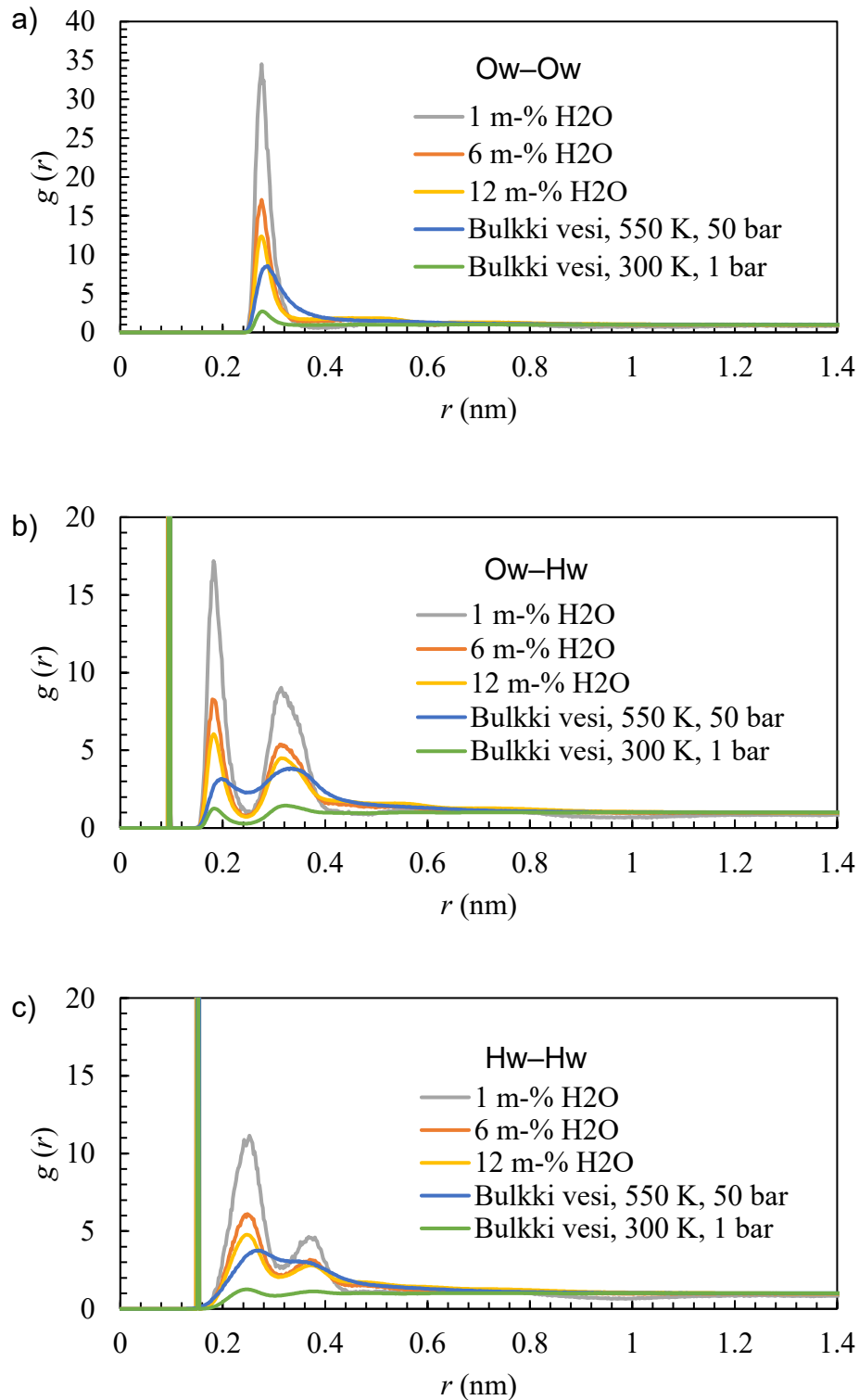
Systeemit tasapainotettiin 300 K:n lämpötilassa, koska 550 K:ssä vesi olisi höyrynä, eivätkä vesimolekyylien väliset etäisyydet vastaisi normaaliolosuhteita. Kuvissa 11 on esitetty RDF-kuvaajat vesimolekyylien happien (Ow–Ow), happien ja vetyjen (Ow–Hw) sekä vetyjen (Hw–Hw) välillä. RDF-analyysi kertoo millä todennäköisyydellä löydetään esimerkiksi Ow–Ow parilla veden happiatomista tietyllä etäisyydellä toinen happiatomi. Kuvissa (kuva 11 a, b ja c) on PLA–vesi-systeemien lisäksi esitetty RDF-analyysit bulkkivedelle 300 K:ssa, 1 bar:ssa ja 550 K:ssa, 50 bar:ssa referenssinä. RDF-kuvaajien y-akselin funktio $g(r)$ kuvaa todennäköisyyttä eli korkeampi piikki tietyllä etäisyydellä tarkoittaa suurempaa todennäköisyyttä löytää toinen kohdeatomi kyseiseltä etäisyydeltä ensimmäisestä atomista. Kuten kuvasta 11 (a, b ja c) havaitaan, on bulkkivesi, joka on tasapainotettu 550 K:ssä ja 50 bar paineessa, korkeammalla kuin 300 K:ssä tasapainotettu bulkkivesi ja korkeimmat huiput ovat siirtyneet oikealle suuremmalle etäisyydelle. Bulkkiveden simulaatiossa 550 K:n ja 1 bar:n NPT-olosuhteissa RDF-tulos oli epätasainen (sahaava), koska vesi on kaasumaisena ja vesimolekyylien etäisyydet sekä liikenopeudet ovat suurempia kuin nesteessä, joten RDF-analyysit uusittiin 50 bar:ssa. Koska veden liikkeet kaasufaasissa ovat nopeita, systeemi puristettiin paineella takaisin pienempään tilavuuteen. RDF-tuloskuvaajasta saatiin tasainen ja se on lähes yhtenevä 1 bar:n tuloksia 550 K:ssä.

Kuvasta 11a havaitaan korkeimpien huippujen avulla, että on todennäköistä löytää toinen vesimolekyyli noin 0,28 nm:n säteellä kaikissa simuloituissa systeemeissä. Pienimmän vesimäärän systeemeissä (PLA + 1 m-% H₂O) on suhteessa vesimolekyylien lukumäärään nähden todennäköisintä löytää toinen vesimolekyyli ensimmäisen molekyylin vierestä.

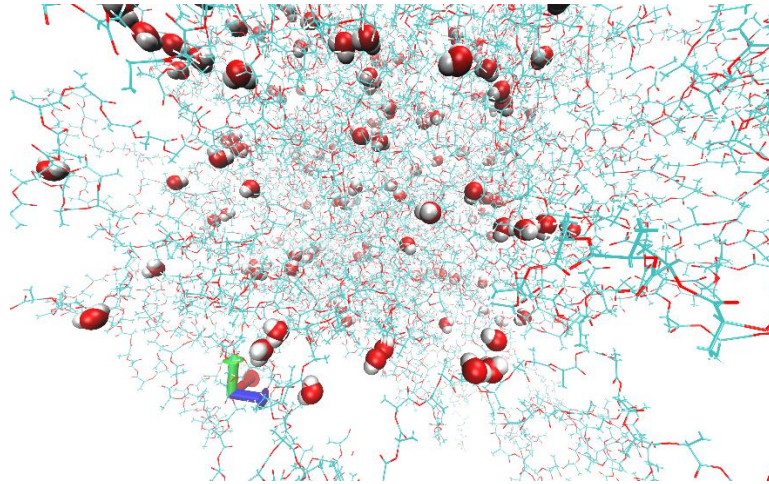
Voisi olettaa, että vesimolekyylit jakaantuisivat tasaisemmin PLA-systeemiin. Vähäinen määrä vettä keskittyy samoihin PLA-ketjujen välisiin tiloihin. Samaan PLA-systeemiin mahtuu kuitenkin 1958 vesimolekyyliä, joten tilaa olisi harvemmallekin sijoittumiselle kuten systeemin kuvassa 12. Suuremmissa vesimäärissä suuremmat Ow–Ow etäisyydet yleistyvät, koska alun korkeimmat huiput laskevat alemmaksi. Bulkkivedessä lähimmät vesimolekyylit löytyvät edelleen noin 0.28 nm:n etäisyydeltä, mutta seuraavien vesimolekyylien pidemmät etäisyydet ovat keskenään yhtä todennäköisiä, koska kuvaaja tasaantuu noin $g(r) = 1$:een. Koska vedessä on vain yksi happiatomi per vesimolekyyli voimme olettaa, että Ow–Ow etäisyydet ovat lähes samat kuin vesimolekyylien väliset etäisyydet.

Kuvan 11b piikki 0,1 nm:ssä Ow–Hw-kuvaajassa on yksittäisten vesimolekyylien sisäisten happi- ja vetyatomien välistä sitoutumista kuvaava piikki. Jokaisessa vesimolekyyllissä on kaksi vetyatomia lähes vakioetäisyydellä happiatomista. Vastaavanlainen piikki Hw–Hw-kuvaajassa on vesimolekyylien kahden vedyn välinen etäisyys toisistaan, kun r on n. 0,16 nm. Kuvassa 11b PLA + H₂O Ow–Hw-kuvaajien piikit, noin 0,19 nm:n kohdalla, kuvaavat kahden vesimolekyylin happi- ja vetyatomien välisten vetysidosten esiintymistodennäköisyyttä systeemeissä, koska etäisyys on noin 0,1 nm lyhyempi kuin kahden happiatomin etäisyys (2,8 nm huippu), Ow–Ow, kuvassa 11a. Lisäksi tämä etäisyys on lähes sama kuin vety–happisidoksella bulkkivedessä. Vesimolekyylien välisessä vetysidoksessa kaksi happiatomia ja yksi vetyatomi, jotka sijaitsevat lineaarisesti toisiinsa nähden, joten etäisyys $\Delta r = r(\text{Ow} - \text{Ow}) - r(\text{Ow} - \text{Hw}) = 0,28 \text{ nm} - 0,186 \text{ nm} = 0,94 \text{ nm}$ viittaa vetysidoksen pituuteen simulaatiossa. Kuvassa 11b oleva piikki 0.32 nm:n kohdalla (Ow–Hw) on todennäköisesti happiatomin etäisyys sihe vetysitoutuneen vesimolekyylin toiseen vetyatomiin. Hw–Hw-kuvaajan (kuva 11c) piikit 0,26 ja 0,39 nm:n kohdalla ovat todennäköisimmät etäisyydet, joilta vapaasti pyörivän vesimolekyylin (Vedyt liikkuvat vetysidoksesta riippumatta \rightarrow H₂O–HOH

← toinen vety paikallaan vetysidoksen takia) vetyatomit löytyvät. Vetysidos ei luokitse happiatomin vetyjä tiettyihin asentoihin, joten ne pääsevät pyörimään vetysidoksen osalta vapaasti hapen ympärillä [75]. Vain vetysidoksen varaama alue on poissuljettu vetyatomien liikkeiltä. Siksi piikit ovat leveämpiä kuin esimerkiksi vetysitoutuneiden vesimolekyylien happiatomien välisen vetysidoksen aiheuttama piikki Ow–Ow-kuvaajassa (kuva 11a, ~2,7 nm). Kuvaajissa piikkien jälkeinen alue, joka tasaantuu noin $g(r) = 1$ tasolle, kertoo lähinnä, että lähimmän toiseen vesimolekyyliin vetysitoutumattoman vesimolekyylin voi löytää lähes miltä etäisyydeltä tahansa, kaikki etäisyydet vetysidosta kauempana ovat yhtä todennäköisiä keskenään.



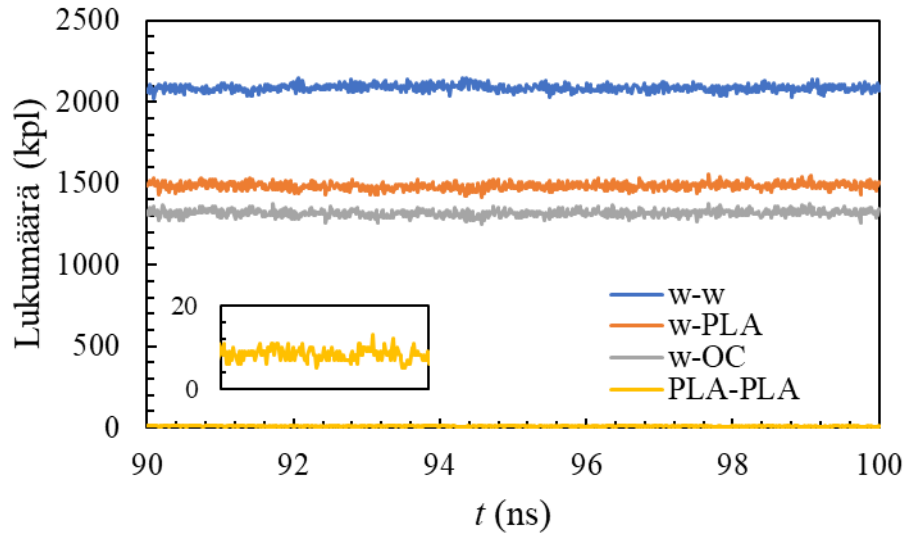
Kuva 11. Veden radiaaliset jakaumafunktiokuvaajat PLA-matriisissa a) veden happi–veden happi (Ow–Ow), b) veden happi–veden vety (Ow–Hw) ja veden vety–veden vety (Hw–Hw) atomiparien välillä. PLA-vesi-systeemit on simuloitu 300 K:n lämpötilassa ja 1 bar:n paineessa 1 μ s:n tasapainotuksen jälkeen. Bulkki-vesi-systeemi tasapainotettiin referenssiksi sekä 550 K:n ja 50 bar:n että 300 K:n ja 1 bar:n olosuhteissa.



Kuva 12. PLA + 1 m-% H₂O -systeemi. Kuvassa huomataan, että vesimolekyylit (VDW esityksenä) ovat sijoittuneet pareittain PLA-matriisiin (PLA-ketjut viivamalla).

Vetysidosten lukumäärä simulaatiossa laskettiin PLA–vesi -systeemeille. Puhdasta PLA:n ja puhtaan veden referenssisysteemissä ei olisi muuta kuin PLA–PLA tai w–w vetysidoksia, joten jätimme ne pois. PLA ketjujen väliset (PLA–PLA), PLA:n ja veden (w–PLA) sekä vesimolekyylien väliset (w–w) vetysidokset laskettiin Gromacs:n `gmx hbond` -komennolla, jolla voidaan tarkkaan määrittää minkä indeksiryhmien välisiä vetysidoksia halutaan tutkia. PLA:n karbonyyliryhmää varten tehtiin kunkin systeemin `index.ndx` tiedostoon oma indeksiryhmä, jossa oli vain karbonyylihapet. Vetysidokset muodostuvat karbonyylihapesta, joten jätimme hiilen pois ryhmästä. PLA:lle ja vedelle muodostuu automaattisesti indeksiryhmät indeksitiedostoa luotaessa. Referenssiksi tarvittava koko systeemin kaikkien vetysidosten lukumäärä saatiin antamalla `gmx hbond` -komennolle analysoitaviksi ryhmiksi `system–system`. Komento laskee jokaisen vetysidoksen vain kerran ja `system`-indeksiryhmä sisältää systeemin kaikki atomit, joten komento laskee kaikki systeemissä olevat vetysidokset.

Komento `gmx hbond` antaa tuloksena simulaation jokaisessa mittapisteessä olevien haluttujen vetysidosten määrän. Mittapisteitä tallennettiin 0,5 ps:n välein 100 ns:n simulaation ajan, joten lukuarvoja saatiin 200 000 jokaiselle vetysidostyyppiä ja PLA–vesi-systeemi -yhdistelmälle. Kuten kuvan 14 esimerkkitaapauksessa havaitaan, olivat kuvaajat varsin lineaarisia, joten laskimme jokaiselle vetysidostyyppille keskiarvon vetysidosten lukumäärästä. Yhden systeemin w–w, w–PLA ja PLA–PLA -vetysidokset yhteen laskemalla saimme `system–system`-vetysidosten määrän. Vetysidosten lukumäärät siis täsmäsivät keskenään.



Kuva 13. Vetysidosten lukumäärä ajan funktiona PLA + 12 m-% -systeemissä olevien vesimolekyylien (w-w), veden ja PLA-ketjujen (w-PLA), veden ja PLA:n karbonyyliryhmien (w-OC) ja polylaktidiketjujen (PLA-PLA) välillä. Systeemissä on 1958 vesimolekyyliä. Kuva esittää viimeistä 10 ns:n ajanjaksoa 100 ns:n tuotantoajasta. Vetysidosten 'cutoff'-etäisyytenä on käytetty 0.42 nm karbonyyliryhmien RDF-tulosten perusteella.

Vetysidosten lukumääristä havaittiin, että vesimolekyylit vetysitoutuivat keskimäärin PLA:n karbonyylihapen kanssa. Kuten kuvasta 14 havaitaan, on suurin osa veden ja PLA:n välisistä vetysidoksista w-OC-välillä. Loput w-PLA-sidokset ovat päätyryhmien hydroksiryhmien (-OH) ja veden välille muodostuneita vetysidoksia. Veden määrän kasvaessa PLA-PLA-väliset vetysidokset vähenevät. Jo PLA + 1 m-% vesi -systeemissä on PLA-PLA-vetysidoksia enää 10,6 % koko systeemin vetysidoksista. Kuvasta 14 havaitaan, että PLA-PLA-vetysidoksia on enää 0,3 % kaikista vetysidoksista, tosin vettä on systeemissä 12 m-%, joten w-w vetysidoksia muodostuu eniten. PLA-PLA välisistä vetysidoksista olisi mielenkiintoista selvittää, minkä ryhmien ja ketjujen välille vetysidokset muodostuvat ja toisaalta, kuinka tiheään ketjun matkalla vetysidoksia on, mutta palaamme niihin jatkotutkimuksessa.

Veden liikkumisessa on löydettävissä kahdenlaista liikettä eli paikallaan pysyviä PLA:han vetysitoutuneita vesimolekyyliä ja PLA:n joukossa ympäröivä vapaasti liikkuvia vesimolekyyliä. Kahden liikkeen yhdistelmä eli välillä PLA:n kanssa hetkellisesti vetysitoutuva vesimolekyyli, joka jatkaa uudelleen liikkumista, on mahdollinen. PLA + 1 m-% H₂O -systeemissä on oletettavasti niin vähän vesimolekyyliä suhteessa tarjolla oleviin PLA:n karbonyylihappiin, että vesimolekyylit

ovat vetysitoutuneina karbonyyliryhmien happiin. Karbonyylihappia on 1 per monomeeri ja monomeerejä on 150 per ketju. Karbonyylihiilien lukumäärä 25 PLA-ketjun systeemissä on tällöin

$$25 (\text{ketjua}) \cdot 150 \text{ kpl} \left(1 \text{ kpl} \frac{\text{karbonyylihappi}}{\text{monomeeri}} \right) = 3750 \text{ kpl.}$$

Pieni määrä vettä on hyvin todennäköisesti vetysitoutuneena PLA-ketjuihin.

4.5 Johtopäätökset

Työssä varmistettiin yhtäjaksoisen annealing-simulaation onnistumista polymeeri ja PLA–vesi-systeemien tiheyden vertailupisteellä. Vertailupistettä varten tutkittavat systeemit tasapainotettiin 300 K:n lämpötilassa (ks. kpl 3.5). Simulatioiden ja vertailupisteiden tiheydet on esitetty taulukossa 1. Tuotantoajojen ja annealing-simulaatioiden tiheydet vastaavat toisiansa hyvin PLA:n ja PLA–vesi-systeemien osalta, joten PLA-systeemien annealing-simulaatioit onnistuivat. PEO:n tuotantoajon 300 K:ssä tasapainotetun ja annealing-simulaation 300 K:n keskiarvon välillä on eroa. Ero tiheyksien välillä johtuu annealing-simulaation (kuva 8) kuopasta 300 K:n kohdalla mutta kuopan syy on toistaiseksi epäselvä. Annealing-simulaation tiheys vastaa kuitenkin paremmin PEO:n tiheyden kirjallisuusarvoa kuin tuotantoajon tulos. Puhtaan PLA-systeemin sulamispiste on hyvin lähellä kirjallisuusarvoa, mutta tiheydessä on eroa. PEO:lla sulamispiste ei ole kirjallisuusarvon lähellä. Voimme siis todeta, että sulamispisteen määrittäminen on mahdollista MD-simulaatiolla, mutta sen tarkkuus riippuu käytetystä voimakentästä.

Taulukko 1. Simuloitujen polymeeri-systeemien tiheydet. Taulukossa on esitetty 300 K:ssä tasapainotetun systeemin tuotantoajon tiheyden keskiarvo. Vastaavasti taulukossa on myös annealing simulaatioista 300 K kohdalta 50 mittapisteen tiheyden keskiarvo. Annealing-simulaation alueelta 295-305 K otettiin 50 peräkkäistä mittapistettä, joiden lämpötila keskiarvo on 300 K ja näiden pisteiden tiheyden keskiarvo. T_g -kirjallisuusarvojen jälkeen on sulamispisteet (T_m) ja puhtaiden polymeerien kirjallisuusarvot.

Poly-meeri	Veden määrä [m-%]	Tuotanto-ajo 300 K ρ [kg m ⁻³]	Annealing 300 K ρ [kg m ⁻³]	ρ [kg m ⁻³] Kirj.	T_g [K] Kirj.	T_{mp} [K]	T_{mp} [K] Kirj.
PEO	0	1133	1117	1112 ^a	208 ^b	284	316-329 ^c
	0	1200	1209	1248 ^{de}	328-333	443	433-443 ^f
PLA	1	1212	1211	-	-	400	-
	6	1219	1213	-	-	398	-
	12	1216	1205	-	-	397	-

^a Yang *et al.* [77]; ^b Kalb *et al.* [73]; ^c Bailey *et al.* [78]; ^d Grijpma *et al.* [79]; ^e Eling *et al.* [76];

^f Tonell *et al.* [72]

Tässä työssä simuloidut puhtaiden polymeerisysteemien T_g -arvot ovat hyvin lähellä vastaavien polymeerien kokeellisia arvoja. Voimme siis todeta, että polymeerin T_g :n määrittäminen MD-simulaatiolla on mahdollista, jos polymeerille on tarjolla sopiva voimakenttä. Voimakentän parametrisoiminen on mahdollista,

mutta aikaa vievää, joten se ei ollut tämän työn tavoitteena. T_g :n määrittäminen ei ole suoraviivaista, koska taitekohta voi olla vaikea havaita suuren skaalan kuvaajasta (eli kuvaajista, joissa koko simulaatiokäyrä on kerralla näkyvissä). Selvimmin näkyvä taitekohta ei välttämättä ole T_g :n kohdalla. Polymeerin sulamispiste osuu lähemmäksi taitekohtaa. Veden lisääminen PLA-systeemiin laskee polymeerin T_g :tä, ja on havaittavissa (taulukko 1), että 1 m-% vettä aiheuttaa jo varsin suuren muutoksen. Vastaavat muutokset havaitaan potentiaalisen sulamispisteen kohdalla.

Taulukko 2. Puhtaan PLA:n ja PLA-vesi-systeemien simuloitut tulosarvot. Arvot on järjestetty systeemin veden m-% mukaan. Taulukossa on simulaatiotuloksista lasketut lasittumislämpötilat, sulamispiste arviot sekä näiden virhearviot PNS-suorien pohjalta. Taulukossa on myös systeemien vetysidosten %-osuudet suhteessa systeemin kaikkiin vetysidoksiin.

Veden määrä [m-%]	T_g [K]	ΔT_g [K]	T_m [K]	ΔT_m [K]	T_g [°C]	T_m [°C]	PLA-H ₂ O H-sidokset [%] ^a	PLA-H-sidokset [%] ^a	H ₂ O-H ₂ O H-sidokset [%] ^a
0	323	15	443	6	49	170	0	100	0
1	296	5	400	2	23	127	78,0	10,6	11,2
6	286	4	398	2	13	125	56,0	0,8	43,2
12	284	3	397	2	11	124	41,5	0,3	58,3
100	-	-	-	-	-	-	-	0	100

^a suhteessa kaikkiin vetysidoksiin

Gromacs-ohjelmistolla on mahdollista analysoida polymeerien vetysitoutumista esimerkiksi veden kanssa. Tarkempien vuorovaikutustulosten osalta analyysyjä jatketaan myöhemmin.

5. YHTEENVETO

Tässä työssä oli tarkoituksena tutkia polymeerien termisten ominaisuuksien simuloimista molekyyldynamiikan menetelmin, joilla on potentiaalisesti merkitystä tulevaisuudessa uusien polymeerien ominaisuuksien ennustamisessa. Työssä simuloitiin lasittumislämpötila poly(etyleenioksidille) ja poly(-L-laktidille) Gro-macs-ohjelmistolla. Polymeerien simuloimiseen käytettiin eri voimakenttiä, koska PLA:n mallintaminen OPLS-AA-voimakentällä ei onnistunut suoraan voimakentän yleisillä parametreilla, kuten oli mahdollista PEO:n tapauksessa. Kaikki voimakentät eivät siis toimi vielä kaikille polymeereille suoraan eli polymeereille on täydennettävä tulevaisuudessa lisää parametreja, jotta polymeerien ominaisuuksien ennustaminen onnistuisi helpommin.

Työn aikana simuloitujen T_g -arvot ovat hyvin lähellä kirjallisuusarvoja, mistä voidaan päätellä, että mallinnus toimii hyvin puhtaille polymeereille. PLA-vesi-systeemeille ei löytynyt 1 m-%:n tuloksen lisäksi muita vastaavia kokeellisia arvoja, joten voimme vain tulkita suhteellista T_g :n muutosta vettä PLA-systeemin lisättäessä ja todeta, että pienikin määrä vaikuttaa T_g :hen suuresti.

PLA-vesi-systeemien RDF-analyyseistä huomattiin, että 1 m-% systeemissä vesimolekyylit ryhmittyvät mielellään ainakin pareittain PLA-matriisiin. MSD-analyysillä havaittiin, että osa vesimolekyyleistä liikkuu hyvin paljon PLA-matriisissa ja toinen osa jää paikalleen PLA-ketjujen väliin. Liikemäärät vaihtelivat suuresti eri vesimolekyyliyksilöiden osalta simulaation aikana.

Tulevaisuudessa on tarkoituksena jatkaa polymeerin ja veden välisten vuorovaikutusten tutkimuksia. Tavoitteena on määrittää termisiä ominaisuuksia useammille polymeereille, mutta se voi vaatia voimakentän lisä- tai uudelleenparametrisointia. Olisi hyvä tutkia useampien polymeerien simuloitavia ominaisuuksia samoilla voimakentillä. Näin saadaan tietoa siitä, miten veden ja polymeerin vuorovaikutusten simulointitulokset eroavat toisistaan, jos polymeerien rakenteelliset erot ovat pieniä. Tulokset on tarkoitus julkaista tieteellisinä artikkeleina.

LÄHTEET

- [1] J.M.G. Cowie, *Polymers: chemistry and physics of modern materials*, 1st ed., Published by International Textbook company Limited, Aylesbury, printed in UK by Billing & Sons Ltd., Guildford and London, 1973, 298 p. ISBN: 0-7002-0222-6.
- [2] J.R. Fried, *Polymer Science and Technology*, 3rd edition, Prentice Hall, 2014, 663 p. ISBN 978-0-13-703955-5.
- [3] J. Dudowicz, K.F. Freed, J.F. Douglas, The Glass Transition Temperature of Polymer Melts, *J. Phys. Chem. B*, 2005, 109, 45, 21285–21292. Saatavilla (viitattu 13.7.2021): <https://doi.org/10.1021/jp0523266>.
- [4] M. Mohammadi, H. fazli, M. karevan, J. Davoodi, The glass transition temperature of PMMA: A molecular dynamics study and comparison of various determination methods, *European polymer journal*, 2017-06, Vol.91, p.121-133. Saatavilla (viitattu 12.7.2021): <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.03.056>.
- [5] W. Sun, A. Vassilopoulos, T. Keller, Effect of thermal lag on glass transition temperature of polymers measured by DMA, *International journal of adhesion and adhesives*, 2014-07, Vol.52, p.31-39. Saatavilla (viitattu 19.10.2021): <https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2014.03.009>.
- [6] G. Mallikariunachari, G. Pijush, Nanomechanical study of polymer-polymer thin film interface under applied service conditions, *Journal of applied polymer science*, 2016-06-20, Vol.133 (24), 43532. Saatavilla (viitattu 19.10.2021): <https://doi.org/10.1002/app.43532>.
- [7] Q. Wang, Y. Xie, F. Soltani-Kordshuli, M. Eslamian, Progress in emerging solution-processed thin film solar cells – Part I: Polymer solar cells, *Renewable & sustainable energy reviews*, 2016, 56, 347-361. Saatavilla (viitattu 18.10.2021): <https://doi.org/10.1016/j.rser.2015.11.063>.
- [8] C.S. Stevenson, J.G. Curro, J.D. McCoy, The glass transition temperature of thin films: A molecular dynamics study for a beads-spring model, *J. Chem. Phys.*, 2017, 146(20), 20322. Saatavilla (viitattu 15.5.2021): <https://doi-org.lib-proxy.tuni.fi/10.1063/1.4977521>.
- [9] C. Wu, A multiscale scheme for simulating polymer T_g , *Journal of Molecular Modeling*, 2018, 24, 1–9. Saatavilla (viitattu 13.7.2021): <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3867-5>.
- [10] C. Wu, Free Surface-Induced Glass-Transition Temperature Suppression of Simulated Polymer Chains, *J. Phys. Chem. C* 2019, 123, 9237–9246. Saatavilla (viitattu 13.7.2021): <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b01253>.
- [11] C. Wu, Bulk modulus of poly(ethylene oxide) simulated using the systematically coarse-grained model, *Computational Materials Science*, 2019, 156, 89–95. Saatavilla (viitattu 13.7.2021): <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2018.09.043>.

- [12] C. Wu, Re-examining the procedure for simulating polymer T_g using molecular dynamics, *J Mol Model*, 2017, 23, 1–8. Saatavilla (viitattu 13.7.2021): <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3439-0>.
- [13] C. Wu, Simulated Glass Transition of Poly(ethylene oxide) Bulk and Film: A Comparative Study, *J. Phys. Chem. B* 2011, 115(38), 11044–11052. Saatavilla (viitattu 15.7.2021): <https://doi.org/10.1021/jp205205x>.
- [14] L. Abraham; H. van der Spoel, GROMACS 2021.3 Manual. Saatavilla (viitattu 22.9.2021): <https://doi.org/10.5281/zenodo.5053220>.
- [15] CSC – IT Center for Science, Puhti. Saatavissa (viitattu 11.10.2021): <https://research.csc.fi/-/puhti>.
- [16] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, J. Tirado-Rives, Development and testing of the OPLS All-Atom Force Field on conformational Energetics and Properties of Organic Liquids, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118(45), 11225–11236. Saatavilla (viitattu 7.7.2021): <https://doi.org/10.1021/ja9621760>.
- [17] G. A. Kaminski, R. A. Friesner, J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen, Evaluation and Reparametrization of the OPLS-AA Force Field for Proteins via Comparison with Accurate Quantum Chemical Calculations on Peptides, Kaminski GA, Friesner RA, Tirado-Rives J, Jorgensen WL, *J. Phys. Chem. B*, 2001, 105, 28, 6474–6487. Saatavilla (viitattu 9.9.2021): <https://doi.org/10.1021/jp003919d>.
- [18] A.D. Glova, S.G. Falkovich, D.I. Dmitrienko, A.V. Lyulin, S.V. Larin, V.M. Nazarychev, M. Karttunen and S.V. Lyulin, Scale-Dependent Miscibility of Polylactide and Polyhydroxybutyrate: Molecular Dynamics Simulations, *Macromolecules* 2018, 51, 552–563. Saatavilla (viitattu 8.7.2021): <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.7b01640>.
- [19] J.H. McAliley, D.A. Bruce, Development of force field parameters for molecular simulation of polylactide, *J Chem Theory Comput*, 2012, 7, 3756–3767. Saatavilla (viitattu 7.7.2021): <https://doi.org/10.1021/ct200251x>.
- [20] K. Vanommeslaeghe, E. Hatcher, C. Acharya, S. Kundu, S. Zhong, J. Shim, E. Darian, O. Guvench, P. Lopes, I. Vorobyov, A.D. Mackerell Jr, CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields, *Journal of computational chemistry*, 2010, 31(4), p.671-690. Saatavilla (viitattu 20.10.2021) <https://doi.org/10.1002/jcc.21367>.
- [21] K. Vanommeslaeghe, O. Guvench, A. D. MacKerell Jr., Molecular mechanics, *Curr. Pharm. Des.*, 2014, 20, 3281–3292. Saatavilla (viitattu 22.7.2021): <https://doi.org/10.2174/13816128113199990600>
- [22] T. Gund, 3 - Molecular Modeling of Small Molecules, Editor(s): N.C. Cohen, Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design, Academic Press, 1996, pp. 55-92. ISBN 9780121782450. Saatavissa (viitattu 11.10.2021): <https://doi.org/10.1016/B978-012178245-0/50004-4>.
- [23] M. Born, R. Oppenheimer, Zur Quantentheorie der Molekeln, *Ann. Phys.*, 1927, 389, 457–484. Saatavilla (viitattu 17.8.2021) <https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>.

- [24] F.H. Westheimer, J.E. Mayer, The Theory of the Racemization of Optically Active Derivatives of Diphenyl, *J. Chem. Phys.*, 1946, 14, 733. Saatavilla (viitattu 23.9.2021): <https://doi.org/10.1063/1.1724095>.
- [25] J.B. Hendrickson, Molecular Geometry. I. Machine Computation of the Common Rings, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 22, 4537–4547. Saatavilla (viitattu 22.9.2021): <https://doi.org/10.1021/ja01483a011>.
- [26] M.P. Allen, D.J. Tildesley, *Computer Simulations of Liquids*, Clarendon Press, Oxford, 1987, ISBN 0-19-855375-7.
- [27] D. Frenkel, B. Smit, *Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications*, Academic Press, 2002, ISBN 0-12-267351-4.
- [28] S. Wan, R.C. Sinclair, P.V. Coveney, Uncertainty quantification in classical molecular dynamics, *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.*, 2021, 379, 20200082–20200082. Saatavilla (10.9.2021): <https://arxiv.org/abs/2006.07104>.
- [29] H. Poincaré, Sur le problème des trois corps et les équations de la dynamique, *Acta Math*, 13.1 (1890), A3-A270. <https://doi.org/10.1007/BF02392506>
- [30] E.A. Cino, W.Y. Choy, M. Karttunen, Comparison of Secondary Structure Formation Using 10 Different Force Fields in Microsecond Molecular Dynamics Simulations, *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, 8, 8, 2725–2740. Saatavilla (viitattu 6.8.2021): <https://doi.org/10.1021/ct300323g>.
- [31] H.A. Karimi-Varzaneh, F. Müller-Plathe, Coarse-grained modeling for macromolecular chemistry, *Top. Curr. Chem.*, 2012, 307, 295–321. Saatavilla (viitattu 20.10.2021): https://doi.org/10.1007/128_2010_122.
- [32] T. Murtola, A. Bunker, I. Vattulainen, m. Deserno, M. Karttunen, Multiscale modeling of emergent materials: biological and soft matter, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009, 11, 1869–1892. Saatavilla (viitattu 10.9.2021): <https://doi.org/10.1039/B818051B>.
- [33] S.J. Marrink, D.P. Tieleman, Perspective on the Martini model, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 6801–6822. Saatavilla (viitattu 20.10.2021): <https://doi.org/10.1039/C3CS60093A>.
- [34] R. Potestio, C. Peter, K. Kremer, Computer Simulations of Soft Matter: Linking the Scales, *Entropy*, 2014, 16(8), 4199–4245. Saatavilla (viitattu 20.10.2021): <https://doi.org/10.3390/e16084199>.
- [35] A. Jain, Y. Shin, K. Persson, Computational predictions of energy materials using density functional theory. *Nat Rev Mater*, 2016, 1, 15004. Saatavilla (viitattu 6.10.2021): <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2015.4>
- [36] D.P. Landau, K. Binder, *A guide to Monte Carlo simulations in statistical physics*, 2nd ed., Cambridge University Press, 2005, 432 p. ISBN-10 0-511-13098-8
- [37] M. Karttunen, J. Rottler, I. Vattulainen, C. Sagui, Electrostatics in Biomolecular Simulations: Where Are We Now and Where Are We Heading?, *Curr. Top. Membr.*, 2008, 60, 49–89. Saatavilla (viitattu 13.9.2021): [https://doi.org/10.1016/S1063-5823\(08\)00002-1](https://doi.org/10.1016/S1063-5823(08)00002-1).

- [38] G.A. Cisneros, M. Karttunen, P. Ren, C. Sagui, Classical Electrostatics for Biomolecular Simulations, *Chem. Rev.*, 2014, 114, 1, 779–814. Saatavilla (viitattu 15.7.2021): <https://doi.org/10.1021/cr300461d>.
- [39] M. Patra, M. Karttunen, M. T. Hyvonen, E. Falck, P. Lindqvist, I. Vattulainen, Major Artifacts due to Truncation of Electrostatic Interactions in MD Simulations of Lipid Bilayers, 2003, 84(6), 3636–3645. Saatavilla (viitattu 15.7.2021): <https://www.proquest.com/docview/73320449?pq-origsite=primo&ac-countid=14242>.
- [40] M.M. Reif, P.H. Hünenberger, C. Oostenbrink, New Interaction Parameters for Charged Amino Acid Side Chains in the GROMOS Force Field, *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, 8, 10, 3705–3723. Saatavilla (viitattu 16.8.2021): <https://doi.org/10.1021/ct300156h>.
- [41] J. Lange, F.G. de Souza junior, M. Nele, F.W. Tavares, I.S. Segtovich, G.C. da Silva, J. C. Pinto, Molecular dynamic simulation of oxaliplatin diffusion in poly(lactic acid-co-glycolic acid). Part A: Parameterization and validation of the force-field CVFF, *Macromolecular Theory Simulations*, 2016, 25, 45–62. Saatavilla (viitattu 16.8.2021): <https://doi.org/10.1002/mats.201500049>.
- [42] H. Sun, COMPASS: An ab Initio Force-Field Optimized for Condensed-Phase Applications Overview with Details on Alkane and Benzene Compounds, *J. Phys. Chem. B*, 1998, 102, 38, 7338–7364. Saatavilla (viitattu 17.8.2021): <https://doi.org/10.1021/jp980939v>.
- [43] D.A. Case, H.M. Aktulga, K. Belfon, I.Y. Ben-Shalom, S.R. Brozell, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, G.A. Cisneros, V.W.D. Cruzeiro, T.A. Darden, R.E. Duke, G. Giambasu, M.K. Gilson, H. Gohlke, A.W. Goetz, R. Harris, S. Izadi, S.A. Izmailov, C. Jin, K. Kasavajhala, M.C. Kaymak, E. King, A. Kovalenko, T. Kurtzman, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, J. Liu, T. Luchko, R. Luo, M. Machado, V. Man, M. Manathunga, K.M. Merz, Y. Miao, O. Mikhailovskii, G. Monard, H. Nguyen, K.A. O’Hearn, A. Onufriev, F. Pan, S. Pantano, R. Qi, A. Rahnamoun, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, S. Schott-Verdugo, J. Shen, C.L. Simmerling, N.R. Skrynnikov, J. Smith, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, H. Wei, R.M. Wolf, X. Wu, Y. Xue, D.M. York, S. Zhao, and P.A. Kollman (2021), Amber 2021, University of California, San Francisco.
- [44] T.P. Senftle, S. Hong, M.M. Islam, S.B. Kylasa, Y. Zheng, Y.K. Shin, C. Junkermeier, R. Engel-Herbert, M.J. Janik, H.M. Aktulga, T. Verstraelen, A. Grama, A. C. van Duin, The ReaxFF reactive force-field: development, applications and future directions, *npj Computational Materials*, 2016, 2, 15011–15011. Saatavilla (viitattu 20.10.2021): <https://doi.org/10.1038/npjcompumats.2015.11>.
- [45] T. Schlick, *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide*, Springer Science & Business Media, 2nd edition, New York, New York, USA, 2010. Saatavilla (viitattu 22.7.2021): <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6351-2>.
- [46] H.J. Berendsen, J.P. Postma, W. F. Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak, Molecular dynamics with coupling to an external bath, *J. Chem. Phys.*, 1984, 81, 3684. Saatavilla (viitattu 17.8.2021): <https://doi.org/10.1063/1.448118>.
- [47] S. Nosé, A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble, *Mol. Phys.*, 1984, 52, 255–268. Saatavilla (viitattu 17.8.2021): <https://doi.org/10.1080/00268978400101201>.

- [48] W.G. Hoover, Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions, *Phys. Rev. A*, 1985, 31, 1695. Saatavilla (viitattu 17.8.2021): <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.31.1695>.
- [49] H.C. Andersen, Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature, *J. Chem. Phys.*, 1980, <https://doi.org/10.1063/1.439486>.
- [50] J. Wang, R. Wolf, J. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, Development and testing of a general amber force field, Wiley, 2004, 25, 1157–1174. Saatavilla (viitattu 20.10.2021): <https://doi.org/10.1002/jcc.20035>.
- [51] G. Bussi, D. Donadio, M. Parrinello, Canonical sampling through velocity rescaling, *J. Chem. Phys.*, 2007, 72, 2384. Saatavilla (viitattu 18.8.2021) DOI: 10.1063/1.2408420.
- [52] M. Parrinello, A. Rahman, Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method, *J. Appl. Phys.*, 1981, 52, 7182. Saatavilla (viitattu 18.8.2021): <https://doi.org/10.1063/1.328693>.
- [53] M.R. Shirts, Simple Quantitative Tests to Validate Sampling from Thermodynamic Ensembles, *J. Chem. Theory Comput.*, 2013, 9, 2, 909–926. <https://doi.org/10.1021/ct300688p>.
- [54] L. Tao, V. Varshney, Y. Li, Benchmarking Machine Learning Models for Polymer Informatics: An Example of Glass Transition Temperature, *J. Chem. Inf. Model.*, 2021, XXX, XXX–XXX. Saatavilla (viitattu 25.10.2021): <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01031>.
- [55] Y. Zhang, X. Xu, Machine learning glass transition temperature of polymers, *Heliyon*, 2020, 6, E05055, Saatavilla (viitattu 25.10.2021): <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05055>.
- [56] K. Lindorff-Larsen, B.B. Kragelund, On the Potential of Machine Learning to Examine the Relationship Between Sequence, Structure, Dynamics and Function of Intrinsically Disordered Proteins, *J. Mol. Biol.*, 2021. Saatavilla (viitattu 15.10.2021): <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167196>
- [57] Liu, Xiaotong ; Guo, Yunlong ; Ma, Yongqiang ; Chen, Huajie ; Mao, Zupan ; Wang, Hanlin ; Yu, Gui ; Liu, Yunqi,, Flexible, Low-Voltage and High-Performance Polymer Thin-Film Transistors and Their Application in Photo/Thermal Detectors, *Advanced materials (Weinheim)*, 2014-06, Vol.26 (22), p.3631-3636. Saatavilla (viitattu 18.10.2021): <https://doi.org/10.1002/adma.201306084>.
- [58] D. Rosenberger, J.S. Smith, A.E. Garcia, Modeling of Peptides with Classical and Novel Machine Learning Force Fields: A Comparison, *J. Phys. Chem. B*, 2021. Saatavilla (viitattu 15.10.2021): <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c10401>.
- [59] D. Montes de Oca Zapiain, J.A. Stewart, R. Dingreville, Accelerating phase-field-based microstructure evolution predictions via surrogate models trained by machine learning methods, *npj Computational Materials*, 2021. Saatavilla (viitattu 15.10.2021): <https://doi.org/10.1038/s41524-020-00471-8>.

- [60] M. Ramprasad, C. Kim, Assessing and improving machine learning model predictions of polymer glass transition temperatures, Cornell University Library, arXiv.org, 2019. Saatavilla (viitattu 8.7.2021): <http://arxiv.org/abs/1908.02398>.
- [61] G. Pilania, C.N. Iverson, T. Lookman, B.L. Marrone, Machine-Learning-Based Predictive Modeling of Glass Transition Temperatures: A Case of Polyhydroxyalkanoate Homopolymers and Copolymers, *J. Chem. Inf. Model.* 2019, 59, 5013–5025. Saatavilla (viitattu 8.7.2021): <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00807>.
- [62] L. Breiman, Random Forests, *Machine Learning*, 2001, 45, 5–32. Saatavissa (viitattu 11.10.2021): <https://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1010933404324>
- [63] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G. R. Hutchison, “Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform” *Journal of Cheminformatics* 2012, 4:17. Saatavilla [http://avogadro.cc/](http://avogadro.cc)
- [64] A.P. Lyubartsey, A. Laaksonen, Calculation of effective interaction potentials from radial distribution functions: A reverse Monte Carlo approach, *Phys. Rev. E Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat. Interdiscip. Topics*, 1995, 52, 3730. Saatavilla (viitattu 20.10.2021): <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.52.3730>.
- [65] R. Stendel, B. Krischek, T. A. Pietilä, Biodegradable Implants in Neurosurgery, *Acta neurochirurgica*, 2001, 143(3), 237-243. Saatavilla (viitattu 25.10.2021): <https://doi.org/10.1007/s007010170103>.
- [66] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, "VMD - Visual Molecular Dynamics", *J. Molec. Graphics*, 1996, vol. 14, pp. 33-38. Saatavilla <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
- [67] Poly(ethylene oxide) – average M_v 100,000, powder, CAS: 25322-68-3, Sigma-Aldrich. (Viitattu 25.10.2021): <https://www.sigmaaldrich.com/FI/en/product/aldrich/181986?context=product>.
- [68] M. Parrinello, A. Rahman, Crystal Structure and Pair Potentials: A Molecular-Dynamics Study, *Phys. Rev. Lett.*, 1980, 45, 1196. Saatavilla (viitattu 20.10.2021): <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.45.1196>.
- [69] K. Niedzwiedz, A. Wischniewski, W. Pyckhout-Hintzen, J. Allgaier, D. Richter, A. Faraone, Chain Dynamics and Viscoelastic Properties of Poly(ethylene oxide), *Macromolecules*, 2008, 41(13), 4866–4872. Saatavissa (viitattu 13.7.2021): <https://doi.org/10.1021/ma800446n>.
- [70] M. Karttunen, Computer Methods in Chemistry, <https://mejk.github.io/CHEM3300G/class/week03/moldy-2.html>.
- [71] K.J. Tuomi, T. Kastinen, B. J. Lear, T. T. Rantala, T. I. Hukka, Thermal properties of polymers via molecular dynamics simulations and thermal analysis, ACS Spring 2021: Macromolecular Chemistry: The Second Century, 5/04/21 – 16/04/21, Virtual Meeting. Saatavilla (viitattu 11.10.2021): https://cris.tuni.fi/ws/portalfiles/porta/47920547/Poster_3534431_Kalle_Tuomi_etal_ACS_Spring_2021_Virtual_Meeting.pdf.

- [72] A.E. Tonelli, P. J. Flory, The Configuration Statistics of Random Poly (lactic acid) Chains. I. Experimental Results, *Macromolecules*, 1969, Vol.2 (3), p.225-227, Saatavilla (viitattu 4.8.2021): <https://doi.org/10.1021/ma60009a002>.
- [73] B. Kalb, A. J. Pennings, General crystallization behaviour of poly(L-lactic acid), *Polymer*, Volume 21, 1980, 21, 607–612. Saatavilla (viitattu 12.7.2021): [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(80\)90315-8](https://doi.org/10.1016/0032-3861(80)90315-8)
- [74] K. Paakinaho, T. I. Hukka, T. Kastinen, M. Kellomäki, Demonstrating the Mechanism and Efficacy of Water-Induced ShapeMemory and the Influence of Water on the Thermal Properties of Oriented Poly(d,l-lactide), *Journal of Applied Polymer Science*, 2013. 130(6), 4209–4218. Saatavilla (viitattu 4.8.2021): <https://doi.org/10.1002/app.39513>.
- [75] D. Laage, J.T. Hynes, A molecular jump mechanism of water reorientation, *Science*, Vol 311, 2006, pp. 832–835. Saatavissa (viitattu 20.9.2021): <https://doi.org/10.1126/science.1122154>.
- [76] B. Eling, S. Gogolewski, A.J. Pennings, Biodegradable materials of poly(l-lactic acid): 1. Melt-spun and solution-spun fibres, *Polymer (Guilford)*, 1982, Vol.23 (11), p.1587-1593, Saatavissa (viitattu 6.10.2021): [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(82\)90176-8](https://doi.org/10.1016/0032-3861(82)90176-8).
- [77] H. Yang, Z.-S. Li, H.-J. Qian, Y.-B. Yang, X.-B. Zhang, C.-C. Sun, Molecular Dynamics Simulation Studies of Binary Blend Miscibility of Poly(3-hydroxybutyrate) and Poly(ethylene oxide). *Polymer* 2004, 45, 453–457. Saatavilla (viitattu 22.7.2021): <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2003.11.021>.
- [78] F.E. Bailey, J.V. Koleske, *Poly(ethylene oxide)*, New York: Academic Press, 1976, 172 p. ISBN : 0-12-073250-5.
- [79] D.W. Grijpma, A.J. Pennings, (Co)polymers of L-lactide, 1. Synthesis, thermal properties and hydrolytic degradation, *Macromolecular chemistry and physics*, 1994-05, Vol.195 (5), p.1633-1647. Saatavissa (viitattu 6.10.2021): <https://doi.org/10.1002/macp.1994.021950515>.
- [80] J. Wong-ekkabut, M. Karttunen, The good, the bad and the user in soft matter simulations, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2016, 1858, 2529–2538. Saatavilla (viitattu 18.8.2021): <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.02.004>.
- [81] J.A. Lemkul (2018) "From Proteins to Perturbed Hamiltonians: A Suite of Tutorials for the GROMACS-2018 Molecular Simulation Package, v1.0" *Living J. Comp. Mol. Sci.* 1 (1): 5068.