

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

СИРЕЦКИЙ Алексей Юрьевич

**ИЗУЧЕНИЕ РАВНОВЕСНЫХ  
КОНФИГУРАЦИЙ ПОЛУЖЕСТКИХ  
ПОЛИМЕРОВ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО**

01.04.07 – Физика конденсированного состояния

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель

д. ф.-м. н., проф.

ВОРОНЦОВ-ВЕЛЬЯМИНОВ П. Н.

Санкт-Петербург – 2014

# Оглавление

<b>Введение</b> . . . . .	4
<b>Глава 1. Метод Монте-Карло в компьютерном моделировании</b>	14
1.1. Метод Монте-Карло . . . . .	14
1.2. Способы вычисления свободной энергии в методе Монте-Карло .	18
1.3. Алгоритм Ванга-Ландау в рамках метода энтропического моде- лирования . . . . .	22
<b>Глава 2. Изучение равновесных свойств перехода клубок-торо- ид для полужесткого полииона в зависимости от концентрации конденсирующего агента</b> . . . . .	29
2.1. Модель . . . . .	29
2.2. Метод . . . . .	31
2.3. Результаты . . . . .	34
2.4. Заключение . . . . .	37
<b>Глава 3. Метод перебора компактных конформаций в модели по- лужесткой цепи</b> . . . . .	40
3.1. Модель . . . . .	41
3.2. Метод . . . . .	42
3.3. Тестирование . . . . .	47
3.4. Результаты . . . . .	48
3.5. Заключение . . . . .	49
<b>Глава 4. Определение равновесного распределения зарядов для различных конформаций полужесткого полиамфолита в рам- ках одного компьютерного эксперимента</b> . . . . .	53
4.1. Модель . . . . .	54

4.2. Метод . . . . .	55
4.3. Результаты . . . . .	62
4.4. Заключение . . . . .	68
<b>Глава 5. Изучение равновесных конформаций кольцевого полужесткого полимера в конической полости . . . . .</b>	<b>70</b>
5.1. Модель . . . . .	70
5.2. Метод . . . . .	74
5.3. Результаты . . . . .	75
5.4. Заключение . . . . .	88
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .</b>	<b>90</b>
<b>Литература . . . . .</b>	<b>94</b>

## Введение

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время компьютерное моделирование в физике полимеров занимает важное положение между теорией и экспериментом. Компьютерное моделирование позволяет проверить теоретическое предположение, а также попытаться имитировать реальные системы, таких как расплавы и растворы полимеров, полимерные гели [1–3].

В рамках физики макромолекул и статистической физики существуют методы вычисления конформационных средних для полимеров, представленных рядом простых (идеальных) моделей с различными механизмами гибкости: свободно-сочлененным, персистентным, поворотным-изомерным, для которых существуют методы оценки энтропии и свободной энергии [4, 5]. Например, лабораторное сравнение силы, приложенной для растяжения ДНК, с ее удлинением неплохо описывается свободно-сочлененной моделью, и хорошо – персистентной [6].

Современные методы, применяемые в микроскопии, позволяют использовать помеченные флуоресцентным красителем антитела [7, 8] и зеленый флуоресцентный белок [9] для автоматической регистрации и численного анализа молекул и полимеров с разрешением в несколько десятков нанометров [10]. Данные наблюдения позволяют сделать заключения *как* протекает процесс и каков его результат, но не отвечает, *почему* процесс протекает так, а не иначе. Для ответа на этот вопрос необходимо получить модель, предсказывающую поведение полимерной системы на уровне мономеров, что пока не удалось.

Компьютерное моделирование служит связующим звеном между несущими только усредненную информацию о полимере, теоретическими моделями, и детально описывающими, но не объясняющими причины, результатами лабораторных исследований.

Основными методами компьютерного моделирования в физике конденсированного состояния на настоящий момент являются метод Монте-Карло для

вычисления *равновесных* свойств и метод молекулярной динамики, позволяющий вычислять также и неравновесные свойства. В данной диссертации будет обсуждаться применение только метода Монте-Карло.

Метод Монте-Карло появился в 1953 году как инструмент для численного решения круга задач, связанных с молекулярными системами, поначалу на плоскости [11], а в последствии, и в трехмерном пространстве (обзоры в [1–3, 12, 13]).

Стандартный вариант метода Монте-Карло (МК) был успешно применен для решения задач с использованием как решеточных, так и континуальных моделей для вычисления средних, зависящих от координат, величин, например, внутренней энергии. Для простых моделей, таких как решеточная модель Изинга, все интересующие усредненные по координатам величины могут быть определены аналитически или получены численно в одном и двух измерениях (см. примеры в [14]). Системы с более сложными (и более дальнедействующими) взаимодействиями между молекулами, рассчитывать много сложнее, особенно при низких температурах в области фазового перехода.

Были предложены усовершенствованные методы, например, метод расширенных ансамблей [15], в котором заложен механизм “встряски” системы, что позволяет проводить вычисления при более низких температурах, нежели в случае стандартного варианта МК-метода.

Величины, не имеющие микроскопического аналога, такие как свободная энергия, стали доступны для вычисления после появления методов зонтичной выборки [16], расширенных ансамблей [15], энтропического моделирования [17]. Общим недостатком этих методов является присутствие параметров, которые не влияют на окончательный результат, но влияют на скорость его получения. С одной стороны, модифицированные методы имеют преимущества перед стандартным МК методом, а с другой стороны требуют “ручной” настройки.

Процедура вычисления свободной энергии стала проще после появления алгоритма Ванга-Ландау (ВЛ) [18]. Заложенная в него итерационная схема поз-

воляет автоматизировать настройку параметров, что заметно упрощает протокол вычислений и вносит единообразие в архитектуру программного кода. Алгоритм показал свою применимость как к решеточным, так и к континуальным моделям в двух и трех измерениях [19, 20]. Немаловажным представляется тот факт, что ВЛ-алгоритм может быть легко распараллелен, что открывает широкие возможности для привлечения компьютерных кластеров для вычислений [21–24].

ВЛ-алгоритм в рамках МК-метода широко применялся в математических экспериментах с жидкостями [25, 26], полимерами, белками [27], а также и в работах с использованием неبولцманновской статистики, как в работе [28].

Существующие на данный момент методы изучения равновесных конформаций *полужестких* полимеров имеют трудности с накоплением хорошей статистики ввиду малой вероятности перехода от одной *плотной* конформации к следующей.

С другой стороны, уже довольно давно известны способы построения конформаций с заданной исследователем плотностью [2, 19, 29]. Сочетая ВЛ-алгоритм и метод неравномерной выборки по координатам, была поставлена задача создания гибридных методов для исследования как плотных, так и рыхлых структур полужесткого полимера в *континуальной* модели в однократном компьютерном эксперименте.

**Цели и задачи диссертационной работы:** исследование возможностей включения ВЛ-алгоритма в уже существующие схемы математического эксперимента, с целью создания гибридных (комбинированных) методов для изучения равновесных конфигурационных свойств континуальных моделей полужестких полимеров.

**Научная новизна.** В работе [23] исследовалась электронейтральная система, представленная моделью полужесткого полианиона с нейтрализующими одновалентными катионами. В раствор добавлялся конденсирующий агент – соль состава  $X^{+4}Y_4^{-1}$ . В случае превышения некоторого порога концентрации,

полужесткий полианион самопроизвольно схлапывался с образованием плотных тороидообразных структур. Показана природа перехода клубка в тороид – принцип “все-ничего”. В результате численного эксперимента были построены функции распределения по радиусу инерции полианиона. Был разработан комбинированный метод МК с ВЛ-алгоритмом, аналитически выведены вероятности переходов из одной конформации в другую. Расчеты проводились в каноническом и большом каноническом статистических ансамблях. Произведена апробация ВЛ-алгоритма для высокопроизводительных вычислительных машин.

В работах [30, 31] производилась оценка методов для перебора компактных конформаций в континуальной модели полужестких полимеров. Был предложен метод комбинирования ВЛ-алгоритма с алгоритмом Розенблата для генерации конформаций [29]. Согласно полученным результатам, более эффективным способом перебирать плотные конформации является такой, при котором новая конформация создается заново, а не получается в результате изменения старой.

Также в работе [31] был предложен и численно опробован метод определения распределения конденсирующего агента (катионы “+4”) вдоль остова полужесткого полианиона (заряд мономера “-1”) от степени компактности его равновесных конформаций. Было показано, как задавая разные распределения катионов, можно получать термодинамически устойчивые структуры разной степени плотности. Расчеты проводились в каноническом статистическом ансамбле.

В работах [32, 33] изучалось влияние внешнего поля и “сосуда” конечной формы на равновесные конформации заключенного в него полужесткого кругового полимера. Для полужесткого полимера в континуальной модели наблюдаются существенно дискретные переходы от конформации одна петля  $\leftrightarrow$  две петли  $\leftrightarrow$  три петли и т. д., как для двумерной, так и для трехмерной систем. Была продемонстрирована термодинамическая устойчивость образованных компактных структур как в зависимости от амплитуды внешнего поля,

так и от угла раствора конуса. Расчеты проводились в каноническом ансамбле.

**Теоретическая и практическая значимость.** С точки зрения теоретической ценности проделанной работы стоит отметить разработку и верификацию новых схем проведения математического эксперимента, направленного на изучение равновесных конформационных свойств полужестких полимеров.

Удалось адаптировать и применить предложенные вычислительные схемы для проведения расчетов на многоядерных и многопроцессорных высокопроизводительных ЭВМ.

С практической точки зрения был предложен метод, в общих чертах показывающий возможность лабораторного синтеза полужестких полимеров с заранее заданной степенью компактности.

Для круговых полужестких полимеров показан способ изменять степень компактности, регулируя внешнее воздействие на систему. Показана роль формы объема, в который заключена система.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Был предложен вычислительный алгоритм для параллельных расчетов в рамках метода Монте-Карло с алгоритмом Ванга-Ландау для вычисления распределения по радиусу инерции, как координате реакции, с применением Open-MPI библиотеки.
2. Алгоритм Ванга-Ландау в рамках метода Монте-Карло был впервые применен для вычисления конформационных свойств полужестких полимеров в континуальной модели с применением неравномерной выборки по координатам.
3. В рамках метода Монте-Карло с алгоритмом Ванга-Ландау было показано, что для полужесткого нейтрального полиамфолита, несущего заряды “+4” и “-1” возможно установить взаимнообратную зависимость между распределением зарядов на остове полимера и термодинамической устойчивостью различных структур – тороид, клубок, стержнеобразная.



4. Показано, что при воздействии усиливающегося внешнего поля, направленного к вершине микро-поры конической формы, в которую замкнут кольцевой полужесткий полимер, последний испытывает обратимые конформационные переходы с увеличением числа витков, причем образованные структуры являются термодинамически локально устойчивыми.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Основные результаты диссертации докладывались на следующих конференциях:

1. European Colloid Student Conference, 2007, Ven, Sweden
2. 22nd Conference of the European Colloid and Interface Society, August 31 - September 5, 2008 Cracow, Poland
3. 8th Liquid Matter Conference, September 6-10, 2011, Wien, Austria

**Содержание диссертации изложено в следующих публикациях.**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в рецензируемых журналах:

1. Siretskiy A., Elvingson C., Vorontsov-Velyaminov P. Stepwise conformation transitions for a semi-stiff ring polymer confined in a conical trap induced by the increasing external field or by cone's opening angle variation // *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*. 2013. Vol. 4, no. 2. P. 225–235. URL: <http://nanojournal.ifmo.ru/en/wp-content/uploads/2013/04/NPCM2013-42P225.pdf> (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).
2. Siretskiy A., Khan M. Number fluctuations of the condensing agent affects the coil–toroid coexistence for semi-stiff polyelectrolytes // *Journal of Physics: Condensed Matter*. 2010. Vol. 22, no. 41. P. 414103. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386586> (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).
3. Siretskiy A., Elvingson C., Vorontsov-Velyaminov P., Khan M. O. Method for sampling compact configurations for semistiff polymers // *Physical Review E*.

2011. Vol. 84, no. 1. P. 016702. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867338> (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).

4. Siretskiy A., Elvingson C., Khan M. O. Determination of the equilibrium charge distribution for polyampholytes of different compactness in a single computer experiment // Journal of Physics: Condensed Matter. 2011. Vol. 23, no. 37. P. 375102. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878717> (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).
5. Siretskiy A., Elvingson C. Role of non-uniform confinement in shape transitions of semi-stiff polymers // Molecular Physics. 2013. Vol. 111, no. 1. P. 101–109. URL: [http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/.U378Y\\_09JeU](http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/.U378Y_09JeU) (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).

**Личный вклад автора.** Постановки задач, их компьютерная реализация, отладка программ, получение результатов и написание текстов в существенной мере принадлежит автору. Несомненная помощь при редактировании текстов и обсуждении результатов была оказана д. ф.-м. н. проф. СПбГУ Воронцовым-Вельяминовым Павлом Николаевичем.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, заключения и библиографии. Общий объем диссертации 103 страницы, из них 99 страниц текста, включая 31 рисунок и 8 таблиц. Библиография включает 83 наименования на 10 страницах.

Во **Введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи работы, раскрыты научная новизна, практическая значимость полученных результатов, приведены основные положения, выносимые на защиту.

Диссертация, в большинстве своем, посвящена изучению способов строить (генерировать) самонепересекающиеся конформации для полужестких полимеров в континуальной модели, и созданию протоколов построения компьютерных экспериментов, позволяющих совместить сильные стороны ВЛ-алгоритма и эффективные способы построения конформаций цепей. Их сочетание позволяет

изучать более сложные (более близкие к природе) полимерные модели в более сложных условиях (например, низкие температуры).

**Первая глава** посвящена методу Монте-Карло, объяснению принципа его работы, и краткому рассмотрению математических методов моделирования, так или иначе основанных на МК-методе.

В **Главе 2**, основанной на работе [23], изучалась конденсация одиночной молекулы ДНК, представленной свободно сочлененной моделью с жесткостью на изгиб, под влиянием многовалентных катионов, как спермин<sup>+4</sup> и спермидин<sup>+3</sup>. Мотивацией для проведения исследований послужил тот факт, что наблюдаемая в природе компактизация макромолекул, например ДНК в ядре клетки, еще не в полной мере изучена. В Главе 2 показывается, что существует некоторое пороговое значение для концентрации поликатионов, превышение которой схлапывает отрицательно заряженный остов полужесткой цепи с образованием плотных тороидообразных конформаций. Помимо наблюдения за конформацией цепи, мы изучали распределение ионов разной валентности по расстоянию от остова цепи. Для параллельных вычислений была использована высокопроизводительная компьютерная система (кластер). Расчеты проводились в каноническом и большом каноническом статистических ансамблях с привлечением ВЛ-алгоритма для вычисления распределения по конфигурационной энергии.

В **Главе 3** представлено изучение термодинамически устойчивых конформаций полужестких полимеров. Акцент в работе [30] был сделан на построении плотных конформаций без самопересечений. Для этого использовался метод неравномерной выборки по координатам, т. е. конформации генерировались не случайным образом, а строились мономер за мономером, с применением некоторого правила. Применением ВЛ-алгоритма позволило эффективно перебирать как рыхлые, так и плотные конформации.

В результате удалось построить плотность энергетических состояний и посчитать гладкие температурные зависимости, такие, как средняя энергия,

удельная теплоемкость при постоянном объеме. Вид кривой удельной теплоемкости позволяет сделать заключение о наличии перехода клубок–тороид для модели полужесткой цепи в рамках модели со свободным вращением и торсионной жесткостью.

В **Главе 4**, основанной на работе [31], исследовалось равновесное распределение зарядов на полиамфолите в конформациях с различной компактностью. Нейтрально заряженный полиамфолит был представлен в рамках модели со свободным вращением и торсионной жесткостью. Часть мономеров (бусин) цепи несла единичный отрицательный заряд, а остальная часть – четырехвалентный положительный. Был выработан метод определения положения четырехвалентных зарядов на остове цепи, обеспечивающий термодинамическую стабильность структуры с наперед заданной степенью компактности. Также был предложен метод для проверки полученного распределения четырехвалентных зарядов. Расчеты проводились в каноническом ансамбле. Полученные результаты могут найти свое применение в лабораторных методах синтеза полиамфолитов, имеющих наперед заданные экспериментатором конформационные свойства.

**Глава 5**, основанная на работах [32, 33], посвящена исследованию замкнутых (кольцевых) полужестких полимеров. Такие системы достаточно распространены в живой природе, например, кольцевая РНК, помещенная внутрь белковой капсулы в вирусах: икосаэдрический капсид аденовируса, конический капсид вируса иммунодефицита человека. В данной Главе исследованы конформационные свойства кольцевого полужесткого полимера, заключенного в конус в двух и трех измерениях, под действием внешнего поля. Внешнее поле воздействует на центр тяжести полимера, вынуждая его смещаться ближе к вершине конуса. При соприкосновениях со стенками форма полимера претерпевает изменения, и окончательная форма определяется минимумом свободной энергии. Было показано, что под действием внешнего поля полужесткий полимер претерпевает существенные конформационные трансформации, переходя от одного замкнутой петли к двум, трем, и так далее, которые, как было пока-

зано, являются термодинамически устойчивыми. Общность такого поведения была продемонстрирована для двух и трех измерений. Расчеты проводились в каноническом статистическом ансамбле.

**В Заключение** кратко сформулированы основные результаты, полученные в диссертации.

## Глава 1

# Метод Монте-Карло в компьютерном моделировании

В данной главе, предлагается общий обзор метода Монте-Карло (МК) в его оригинальной формулировке, а также описание методов, развившихся и дополнивших канонический МК-метод.

## 1.1. Метод Монте-Карло

Идея использования компьютера (от англ. to compute – вычислять) для проведения численных расчетов в приложениях, отличных от военной индустрии, появилась и распространилась в научных кругах на удивление быстро. С момента создания электронного вычислительного устройства для расшифровки военных сообщений (1943) [34] и для расчета баллистических траекторий (1946) [35] до применения метода Монте-Карло для расчета физических свойств жидкости из твердых дисков (1953) [11] прошло около десяти лет. Один из разработчиков метода – Николас Метрополис – обозначил основную идею канонического МК-метода, как:

“Instead of choosing configurations randomly, then weighting them with  $\exp(-E/kT)$ , we choose configurations with a probability  $\exp(-E/kT)$  and weight them evenly [11]”,

в то время, как название “Монте-Карло” авторы позаимствовали из названия одного из крупнейших игорных мест Европы – казино Монте Карло, где дядя другого разработчика метода – Станислава Улама, согласно воспоминаниям Метрополиса [36], любил проводить время.

Чертой, позаимствованной методом от казино и неизменно применяемой по сей день, явилось использование *случайных чисел*. Метод показал свою применимость к очень широкому спектру задач, начиная с физики (расчет термодинамических свойств [1, 2, 37]) и химии (квантовомеханические расчеты атомных орбиталей [38]) и заканчивая биологией (статистическая обработка данных в геномике [39]) с экономикой (начиная с решения знаменитого уравнения Блэка-Шольца [40]).

Метод Монте-Карло (МК) довольно просто уяснить с точки зрения вычисления многомерных интегралов. С интегралами такого рода зачастую приходится иметь дело исследователям, работающим, например, в области физики конденсированного состояния, физической химии и вычислительной биологии. Статистическая механика равновесных процессов на основании постулатов показывает [1, 12], что *конфигурационные* средние,  $\langle a \rangle$ , от некоторых<sup>1</sup> величин, характеризующих систему, можно представить в виде интеграла:

$$\langle a \rangle = \frac{\int a(\mathbf{q}) e^{-U(\mathbf{q})/k_B T} d\mathbf{q}}{\int e^{-U(\mathbf{q})/k_B T} d\mathbf{q}} = \frac{\int a(\mathbf{q}) e^{-U(\mathbf{q})/k_B T} d\mathbf{q}}{Z(N, V, T)}, \quad (1.1)$$

где  $\mathbf{q}$  –  $3N$ -мерный вектор, описывающий положение  $N$  частиц в трехмерном пространстве, ограниченном объемом  $V$  при *абсолютной* температуре  $T$  (так называемый канонический статистический ансамбль),  $U(\mathbf{q})$  – энергия, соответствующая данной конфигурации системы,  $\mathbf{q}$ , и  $k_B$  – константа Больцмана. Данный интеграл имеет размерность  $3N$ , что в случае численного решения порождает число точек интегрирования, которое пропорционально  $\propto p^{3N}$ , где  $p$  – число точек интегрирования по каждой координате. Легко видеть, что даже в случае малого  $p \approx 10$  и  $N \approx 100$  число точек интегрирования намного превышает число Авогадро, что вынуждает искать альтернативные методы оценки выражения (1.1). Возможным вариантом решения представляется так называемая *выборка по важности* [1, 12], суть которой и выражается цитатой Метро-

---

<sup>1</sup> для применимости метода Монте-Карло необходимо, чтобы усредняемая величина была функцией координат

полиса, данной в начале Главы. Тогда искомый интеграл после преобразования в интегральную сумму будет выглядеть, как обычное арифметическое среднее:

$$\langle a \rangle = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M a_i, \quad (1.2)$$

где  $M$  – число точек, в которых вычисляется подынтегральная функция, а  $a_i$  – значения функции в точках  $\{i\}$ . За выбор точек в конфигурационном пространстве ответственен метод однородных *цепей Маркова* [41]. В случае, если рассматриваемая система при заданных условиях компьютерного эксперимента *эргодична* (т. е. из любого ее состояния можно перейти в любое другое состояние за конечное число шагов), то при учете принципа *детального баланса*, математический формализм цепей Маркова определяет выбор “важных” точек  $\{i\}$ , где вычисляемая функция координат,  $a_i$ , имеет значение, дающее весомый вклад в среднее значение  $\langle a \rangle$ , (1.2).

Рассмотрим детальный баланс как некий *усредненный поток конфигураций* из состояния “ $o$ ” в состояние “ $n$ ” [2]:

$$K(o \rightarrow n) = K(n \rightarrow o). \quad (1.3)$$

Для того, чтобы организовать “поток” нам надо уметь выбрать состояние “ $o$ ”, уметь построить новое состояние “ $n$ ”, и, наконец, попытаться осуществить переход из состояния “ $o$ ” в состояние, “ $n$ ”:  $o \rightarrow n$ . Так как все эти три вероятности *условные*, то вероятность из состояния “ $o$ ” оказаться в состоянии “ $n$ ” является их *произведением*. Таким образом поток факторизуется как:

$$K(o \rightarrow n) = p(o) \times \alpha(o \rightarrow n) \times acc(o \rightarrow n), \quad (1.4)$$

где  $p(o)$  – вероятность системы пребывать в состоянии “ $o$ ”,  $\alpha(o \rightarrow n)$  – вероятность построить состояние “ $n$ ” из “ $o$ ”, а  $acc(o \rightarrow n)$  – вероятность принять переход.

В случае, если мы строим новую конфигурацию “ $n$ ” из “ $o$ ” *произвольным* образом, например, сдвигая произвольно выбранную частицу на произвольный



вектор, то в *среднем*  $\alpha(o \rightarrow n) = \alpha(n \rightarrow o)$ , и (1.4) переписется как:

$$p(o) \times \text{acc}(o \rightarrow n) = p(n) \times \text{acc}(n \rightarrow o). \quad (1.5)$$

В каноническом ансамбле  $p(o) \propto e^{-U(o)/k_B T} \equiv e^{-\beta U(o)}$ , где  $U(o)$  – конфигурационная энергия в состоянии “ $o$ ”. Один из возможных [1, 11] вариантов решить уравнение (1.5) выражается как:

$$\text{acc}(o \rightarrow n) = \min[1, e^{-\beta \Delta U}], \quad (1.6)$$

где  $\Delta U = U(n) - U(o)$  – разность конфигурационных энергий в новой и старой конфигурациях. Иными словами, перебор конфигурации согласно (1.6) позволяет свести (1.1) к (1.2).

Как уже отмечалось ранее, оригинальный (канонический) метод Монте-Карло [11] пригоден для вычисления средних значений величин, которые зависят от координат, например, средняя конфигурационная энергия, давление, теплоемкости, радиальная функция распределения и т. д. В то же время такие величины, как конфигурационная составляющая *свободной энергии*  $F$ ,

$$F = -k_B T \ln Z(N, V, T), \quad (1.7)$$

*прямо* вычислению в рамках канонического МК метода не поддаются, так как не имеют прямого микроскопического аналога, а являются свойством системы как целого [2, 15]. Понять то, что свободная энергия не имеет микроскопического аналога (не зависит от координат) можно, исходя из определения свободной энергии (1.7). Конфигурационный интеграл  $Z(N, V, T)$ , входящий в определение, есть величина *уже* проинтегрированная по конфигурационному пространству, и поэтому от координат *независимая*.

Вопрос о возможности вычисления свободной энергии системы (с точностью до аддитивной константы) является важным для исследований, результаты которых приводятся в последующих главах. Дело в том, что понятие свободной энергии может быть применено не только ко *всему* конфигурационному

пространству, которое доступно исследуемой системе, но и к его *сечениям* [42]. Так возникает понятие свободной энергии вдоль некой *координаты реакции*, в роли которой может выступать, например, *радиус инерции*, компоненты тензора инерции или их комбинации. А радиус инерции позволяет судить о степени компактности структуры. Таким образом, мы получаем возможность оценить термодинамическую устойчивость той или иной структуры с данной степенью компактности.

## 1.2. Способы вычисления свободной энергии в методе Монте-Карло

Поскольку свободная энергия не имеет микроскопического аналога, как, например, конфигурационная энергия, прямое вычисление свободной энергии в каноническом МК-методе сталкивается со значительными трудностями [1, 2, 12, 15].

Чтобы осознать трудность вычисления свободной энергии МК-методом, попробуем действовать, исходя из определения свободной энергии (1.7). Метод *термодинамической теории возмущения* [1] позволяет записать разность *конфигурационных* составляющих свободных энергий в эталонной ( $F_0$ ) и исследуемой ( $F$ ) системах, как:

$$\beta\Delta F \equiv \beta(F - F_0) = -\ln(Z/Z_0) = -\ln \frac{\int e^{-\beta(U-U_0+U_0)} d\mathbf{q}}{\int e^{-\beta U_0} d\mathbf{q}} \equiv -\ln \langle e^{\beta(U-U_0)} \rangle_0, \quad (1.8)$$

где  $U_0$  – энергия в эталонной системе,  $U$  – энергия в исследуемом состоянии, а индекс “0” в правом нижнем углу формулы указывает на то, что усреднение в каноническом ( $NVT$ ) ансамбле выполнено с эталонными (невозмущенными  $U_0$ ) весами. Основное ограничение, накладываемое данным методом – это малость “возмущения”, т. к. происходит усреднение экспоненты.

Еще одним способом осознать важность малости возмущения  $\beta(U - U_0) \ll 1$  может послужить факт, что энергии, вследствие выборки по формуле (1.6) в ходе компьютерного эксперимента образуют распределения:  $p(U)$  и  $p(U_0)$  соответственно для  $U$  и  $U_0$ . В том случае, если возмущение велико, энергетические распределения перестают перекрываться или перекрываются мало, что говорит о том, что *эргодичность* системы на обобщенном пространстве ( $p(U) \cup p(U_0)$ ) не столь очевидна, а результаты вычисления по методу термодинамической теории возмущения должны ставиться под сомнение.

Сходным с методом термодинамической теории возмущений является *метод термодинамического интегрирования* [1], в котором разность свободных энергий сколь угодно далеких состояний может быть вычислена посредством построения множества промежуточных состояний.

Вопрос об улучшении перекрытия распределений по энергии ставится в методе *зонтичной выборки* [16]. В данном методе усреднение производится не с бoльцмановским весом ( $\propto e^{-\beta U}$ , см. (1.1)), а с новым весом, суть которого *улучшить связность* областей в конфигурационном пространстве, которые доступны системе с  $U$  и  $U_0$ , что приводит к более выраженному перекрыванию распределений по энергии. В этом случае разность свободных энергий можно представить как:

$$\beta(F - F_0) = -\ln \frac{Z}{Z_0} = -\ln \frac{\int \frac{e^{-\beta U}}{W} W d\mathbf{q}}{\int \frac{e^{-\beta U_0}}{W} W d\mathbf{q}} \times \frac{\int W d\mathbf{q}}{\int W d\mathbf{q}} = -\ln \frac{\left\langle \frac{e^{-\beta U}}{W} \right\rangle_W}{\left\langle \frac{e^{-\beta U_0}}{W} \right\rangle_W}, \quad (1.9)$$

где  $W$  – “зонтичная” функция, по которой производится усреднение. Таким образом, удачно выбрав  $W$ , можно “покрыть” (как зонтиком) оба распределения  $p(U)$  и  $p(U_0)$ , отсюда и название.

Методом, более универсальным, чем метод термодинамического интегрирования, но также использующим идею построения цепочки промежуточных систем для получения разности свободных энергий между эталонной и исследу-

емой системами, является метод *расширенных ансамблей* [15]. В данном методе для исследуемой системы, представленной своим каноническим конфигурационным интегралом,  $Z(N, V, T)$ , выбирается так называемый *параметр расширения*. В роли этого параметра может выступать термодинамический параметр – температура или объем [15]. Чаще всего в качестве такого параметра выступает температура, т. е. рассматривается набор температур:  $T \in [T_0, T_1 \dots T_n]$ , где  $n + 1$  – число подансамблей. Таким образом, каждой температуре  $T_i$  ставится в соответствие свой конфигурационный интеграл  $Z_i(N, V, T_i) = \int e^{-\beta_i U(\mathbf{q})} d\mathbf{q}$ , образуя *подансамбль* в новом, *расширенном* ансамбле:

$$Z = \sum_{i=0}^n Z_i(N, V, T_i) e^{\eta_i}, \quad (1.10)$$

где  $e^{\eta_i}$  – вес, приписываемый  $i$ -му подансамблю. Цель введения дополнительного веса заключается в том, чтобы *подбирая* вес, *варьировать* вероятность посещения подансамблей. В идеальном случае, когда посещение каждого подансамбля равновероятно, точность вычисления разности свободных энергий между подансамблями делается максимальной.

Моделирование в методе расширенных ансамблей проводится по следующей схеме. В дополнение к уже приведенной формуле для перехода от одного микросостояния к другому в случае канонического метода Монте-Карло (см. уравнение (1.6)), в методе расширенных ансамблей необходимо задать вероятность перехода от одного подансамбля к другому. Таким образом, в методе расширенных ансамблей есть два типа шагов – шаги внутри подансамбля, согласно формуле (1.6) (при фиксированном параметре расширения) и переходы от одного подансамбля к другому (при фиксированном положении всех частиц):

$$acc(\beta_o \rightarrow \beta_n) = \min \left[ 1, e^{-U(\mathbf{q}_o)(\beta_n - \beta_o) + \eta_n - \eta_o} \right], \quad (1.11)$$

где  $\beta_o$  и  $\beta_n$  – обратные температуры, а  $\eta_o$  и  $\eta_n$  – весовые факторы подансамблей “ $o$ ” и “ $n$ ” соответственно. В исходной статье [15] и в последующих, напри-

мер [43], выводу формулы (1.11) было отведено довольно мало внимания. Показать справедливость данной формулы можно, исходя из детального баланса для переходов между подансамблями:

$$\frac{e^{-\beta_o U(\mathbf{q}_o)}}{Z_o} Z_o e^{\eta_o} \times \text{acc}(\beta_o \rightarrow \beta_n) = \frac{e^{-\beta_n U(\mathbf{q}_o)}}{Z_n} Z_n e^{\eta_n} \times \text{acc}(\beta_n \rightarrow \beta_o), \quad (1.12)$$

где  $Z_i$  – конфигурационный интеграл для соответствующего подансамбля, откуда по аналогии с (1.6) можно получить (1.11). Из формулы (1.11) можно заметить, что вероятности перехода экспоненциально зависят от введенных весов,  $e^{\eta_i}$ . Грамотно выбирая веса можно увеличить вероятность перехода от одного подансамбля к другому и добиться эргодичности системы в бóльшем объеме конфигурационного пространства. Было предложено осуществлять переходы только между смежными подансамблями [15, 43], но современные техники, рассмотренные ниже, снимают эти ограничения [32].

Параллельно с блужданиями внутри каждого подансамбля и между ними накапливается статистика, сколько раз был посещен тот или иной подансамбль,  $p_i, \forall i \in [0, n]$ . С другой стороны очевидно, что:

$$p_i = \frac{Z_i e^{\eta_i}}{Z}. \quad (1.13)$$

Таким образом:

$$\frac{p_i}{p_j} = \frac{Z_i e^{\eta_i}}{Z_j e^{\eta_j}} = e^{\eta_i - \eta_j - \beta_i F_i + \beta_j F_j}, \quad (1.14)$$

где  $F$  – свободная энергия Гельмгольца, что позволяет получить:

$$\beta_i F_i - \beta_j F_j = -\ln \frac{p_i}{p_j} + \eta_i - \eta_j, \forall i \neq j \in [0, n] \quad (1.15)$$

что, при заданных  $\eta$  и посчитанных в ходе компьютерного эксперимента  $p$ , позволяет вычислить разность свободных энергий между любыми подансамблями. Данный метод, хоть и допускает итерационную процедуру оптимизации подбора весовых параметров  $\eta$  [15], как и все вышеописанные методы вычисления

свободной энергии, страдает от необходимости “ручной работы”, что в ряде случаев требует определенной квалификации и опыта.

### 1.3. Алгоритм Ванга-Ландау в рамках метода энтропического моделирования

С появлением алгоритма Ванга-Ландау (ВЛ) [18], процесс вычисления свободной энергии стал намного проще и, что представляет большую ценность, – автоматизированным. Для запуска расчета более не требуется предварительно угаданных балансирующих параметров или зонтичных функций; достаточно лишь указать интервал энергий, доступных для системы, и ВЛ-алгоритм самостоятельно настроит необходимые параметры расчета. Величина, которая рассчитывается с помощью оригинального алгоритма – плотность распределения по конфигурационной энергии  $\Omega(E)$ , которая выражается как:

$$\Omega(E) = \int_{\Gamma} d\mathbf{q} \delta[E - U(\mathbf{q})], \quad (1.16)$$

где  $U(\mathbf{q})$  – энергия конфигурации  $\mathbf{q}$ ,  $\delta$  – дельта-функция Дирака, а интеграл берется по конфигурационному пространству  $\Gamma$ . Иными словами – конфигурационное пространство *проецируется* на энергию, как на координату реакции. Это позволяет переписать конфигурационный интеграл  $Z(N, V, T)$  как:

$$Z(N, V, T) \equiv \int e^{-\beta U(\mathbf{q})} d\mathbf{q} = \int \Omega(E) e^{-\beta E} dE. \quad (1.17)$$

Таким образом, если  $\Omega(E)$  известна, то конфигурационный интеграл может быть вычислен (в любом случае с точностью до постоянного множителя), а вместе с ней и свободная энергия Гельмгольца, как показано в (1.7).

Обычно, в статьях, где используется ВЛ-алгоритм, авторы не показывают [18, 23, 30, 32, 42–44], как получается окончательная формула для вероятности переходов от одного состояния к другому. Пожалуй, единственной работой,

где авторы методично показывают, как получаются окончательные формулы, исходя из постановки задачи – это [26]. Постараемся действовать в том же духе.

Обратимся к общей формуле (1.4), описывающей поток конфигураций. Перепишем ее еще раз:

$$K(o \rightarrow n) = p(o) \times \alpha(o \rightarrow n) \times acc(o \rightarrow n), \quad (1.18)$$

где  $p(o)$  – вероятность системы прибывать в состоянии “ $o$ ”,  $\alpha(o \rightarrow n)$  – вероятность построить состояние “ $n$ ” из “ $o$ ”, а  $acc(o \rightarrow n)$  – вероятность принять переход. В случае канонического метода Монте-Карло, когда мы произвольно меняем конфигурацию системы, то  $\alpha(o \rightarrow n) = \alpha(n \rightarrow o)$ . Положим теперь, что вероятность  $\alpha(o \rightarrow n)$  создать конфигурацию “ $n$ ” обратно пропорциональна величине функции распределения по энергии, со значением аргумента, равного энергии в конфигурации “ $o$ ”, т. е.

$$\alpha(o \rightarrow n) = 1/p(E)_o, \quad (1.19)$$

где  $p(E) = \Omega(E)e^{-\beta E}$  – распределение по энергии в случае канонического ансамбля. Таким образом уравнение (1.18) перейдет в:

$$K(o \rightarrow n) = e^{-\beta E(o)} \times \frac{1}{\Omega(E_o)e^{-\beta E(o)}} \times acc(o \rightarrow n), \quad (1.20)$$

после учета которого, уравнение детального баланса  $K(o \rightarrow n) = K(n \rightarrow o)$  будет выглядеть как:

$$e^{-\beta E(o)} \times \frac{1}{\Omega(E_o)e^{-\beta E(o)}} \times acc(o \rightarrow n) = e^{-\beta E(n)} \times \frac{1}{\Omega(E_n)e^{-\beta E(n)}} e^{-\beta E(o)} \times acc(n \rightarrow o), \quad (1.21)$$

откуда, решая как и в случае (1.6), получаем искомую формулу [18]:

$$acc(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, \frac{\Omega(E_o)}{\Omega(E_n)} \right], \quad (1.22)$$

где  $\Omega(E_o)$  и  $\Omega(E_n)$  – плотности энергетических состояний в микросостояниях (состояниях с данными фиксированными конфигурациями) с энергиями  $E_o$

и  $E_n$  соответственно. Кажущееся противоречие (как искомая величина может использоваться для получения самой себя?) в уравнении (1.22) устраняется тем фактом, что  $\Omega$  динамически обновляется по ходу процесса блуждания, и, в конечном итоге, *сходится* к своему предельному значению, которое и используется в уравнении (1.17). Алгоритмически данная схема реализуется, как показано в Таблице 1.1:

Таблица 1.1: ВЛ-алгоритм

1. допустимый интервал энергии системы разбивается на некоторое количество “ящиков”  $N_b$
2. заводится два массива счетчиков: один для подсчета посещений системой данного энергетического ящика  $\text{visits}(i)$ , а другой для аккумуляции плотности состояний для данного ящика,  $\Omega(i)$
3. изначально устанавливается  $\text{visits}=0, \forall i \in [1 : N_b]$ , в то время, как  $\Omega=1, \forall i \in [1 : N_b]$
4. начинается блуждание по формуле (1.22); каждый раз, когда ящик  $i \in [1 : N]$  посещается, содержимое счетчиков модифицируется:  $\text{visits}(i) = \text{visits}(i) + 1$  и  $\Omega(i) = \Omega(i) \times f$ , где  $f$  некоторое произвольное число, больше единицы. В оригинальной работе  $f = e^0 \approx 2.71828$ . Если переход в новый ящик не осуществился, то модифицируются счетчики для старого ящика
5. блуждание продолжается до тех пор, пока гистограмма  $\text{visits}$ ,  $\forall i$  не станет плоской в пределах статистической погрешности (порядка 10-20%), что говорит о примерной равнопосещаемости энергетических состояний
6. когда гистограмма станет плоской, счетчики посещений обнуляются:  $\text{visits}=0 \forall i$ , а счетчики плотности состояний остаются без изменений, зато величина  $f$  монотонно уменьшается, например как  $f : f = \sqrt{f}$
7. блуждание по формуле (1.22) продолжается и пункты (5) и (6) повторяются до тех пор, пока величина  $f$  не стала сколь угодно близка к единицы, например  $f = 1.0000001$ , которое задается программистом, а вместо квадратного корня можно использовать любую функцию, которая в пределе сведет  $f \rightarrow 1$
8. когда величина  $f$  стала меньше наперед заданного значения, выполнение цикла (5)-(6) заканчивается, и счетчики  $\Omega$  содержат искомую плотность состояний.

Предшественником ВЛ-алгоритма является метод *энтропического моделирования* [17], где было замечено, что если совершать блуждания в пространстве энергий с вероятностями перехода обратно пропорциональной энергетиче-



ческой плотности состояния  $\propto 1/\Omega(E)$ , то для вероятности перехода можно написать:

$$\text{acc}(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, e^{S(E_o) - S(E_n)} \right], \quad (1.23)$$

где  $S(E)$  – энтропия. В самом деле, уравнения (1.22) и (1.23) идентичны, если учесть уравнение Больцмана:

$$S(E) = k_B \ln \Omega(E), \quad (1.24)$$

связывающее энтропию и плотность энергетических состояний. Тем не менее, стоит отметить, что сходимость метода [17] достаточно медленная, что вносит ограничение в его применение на практике. Из еще более ранних публикаций на данную тематику можно отметить работу [45], где связь между равномерностью блуждания по энергиям и уравнением (1.23) была установлена, однако не было показано, как обеспечить построение неизвестного *a priori*  $S(E)$  в ходе эксперимента.

ВЛ-алгоритм может применяться для нахождения не только энтропии  $S(E)$ , но и для нахождения других распределений. Выбирая различные вероятности генерации конфигурации  $o \rightarrow n$  посредством выбора  $\alpha(o \rightarrow n)$ , можно получать различные распределения как гладкие функции. Это было, например, продемонстрировано в [42]. В частности, если необходимо посчитать некоторое распределение  $p(\lambda_0) = \langle \delta(\lambda(\mathbf{q}) - \lambda_0) \rangle$ , где  $\langle \rangle$  означает усреднение по ансамблю<sup>2</sup>,  $\delta$  – дельта-функция Дирака, то может быть организована процедура с вероятностью перехода:

$$\text{acc}(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, e^{-\beta \Delta U} \times \frac{p(\lambda_o)}{p(\lambda_n)} \right], \quad (1.25)$$

где  $\Delta U$  изменение конфигурационной энергии при переходе от конфигурации “ $o$ ” к “ $n$ ”, а  $p(\lambda)$  – искомое распределение, вычисляемое с помощью ВЛ-алгоритма, Таблица 1.1. Уравнение (1.25) может быть видоизменено в зависимости от используемого статистического ансамбля. Кроме того, ВЛ-алгоритм может быть

---

<sup>2</sup> читатель может усмотреть здесь аналогию с уравнениями (1.16, 1.17)

применен для автоматической настройки весов в методе расширенных ансамблей, как было показано в работе [43].

Для наглядного примера работы по формуле (1.25) ниже приводятся выводы формул для вероятности перехода от одного микросостояния к другому для разных  $p(\lambda)$  и разных ансамблей.

### 1.3.1. Радиус инерции как координата реакции

Еще раз рассмотрим *детальный баланс* как равенство потоков конфигураций из состояния “ $o$ ” в состояние “ $n$ ”:

$$K(o \rightarrow n) = K(n \rightarrow o). \quad (1.26)$$

Поток конфигураций можно разложить на составляющие:

$$K(o \rightarrow n) = p(o) \times \alpha(o \rightarrow n) \times acc(o \rightarrow n), \quad (1.27)$$

где  $p(o)$  – вероятность системы быть обнаруженной в состоянии “ $o$ ”,  $\alpha(o \rightarrow n)$  – вероятность построить конфигурацию “ $n$ ”, и  $acc(o \rightarrow n)$  – вероятность принять переход от “ $o$ ” к “ $n$ ”.

Вероятность системы быть обнаруженной в конкретном микросостоянии полностью определяется используемым ансамблем [12]. В случае выбора канонического ансамбля,  $p(o) \propto e^{-\beta U(o)}$ , где  $U(o)$  – конфигурационная энергия в состоянии “ $o$ ”. Вероятность же построить конфигурацию “ $n$ ” положим равной обратному значению *функции распределения по радиусу инерции* в состоянии “ $o$ ”:

$$\alpha(o \rightarrow n) = 1/p(R_g(o)) \equiv 1/\int_{\Gamma} e^{-\beta U(\mathbf{q})} \delta(R_g(\mathbf{q}) - R_g(o)) d\mathbf{q}, \quad (1.28)$$

где  $\delta$  – дельта-функция Дирака, а интегрирование производится по доступному конфигурационному объему  $\Gamma$ . Таким образом, уравнение (1.27) будет выглядеть как:

$$e^{-\beta U(o)} \times \frac{1}{p(R_g(o))} \times acc(o \rightarrow n) = e^{-\beta U(n)} \times \frac{1}{p(R_g(n))} \times acc(n \rightarrow o), \quad (1.29)$$

Решая данное уравнение, для вероятности перехода из одного микросостояния “ $o$ ” в другое “ $n$ ” получаем:

$$acc(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, e^{-\beta\Delta U} \times \frac{p(R_g(o))}{p(R_g(n))} \right], \quad (1.30)$$

где  $e^{-\beta\Delta U}$  – отношение больцмановских факторов, соответствующих состояниям с конфигурационными энергиями  $U_o$  и  $U_n$ ,  $\Delta U = U_n - U_o$ , а  $p(R_g)$  – распределение состояний по радиусу инерции, которое настраивается с помощью ВЛ-алгоритма.

### 1.3.2. Большой канонический ансамбль в расчетах с применением алгоритма Ванга-Ландау

Если исследуемая система может обмениваться со средой не только энергией, но и частицами, то в термодинамическом равновесии такая система описывается большим каноническим ансамблем [1, 2, 12, 13].

В случае электронейтральной системы с кулоновскими взаимодействиями, число ионов в системе флуктуирует, а вероятность находиться в микросостоянии “ $o$ ” дается как [2, 12]:

$$p(o) = \frac{1}{\Sigma} \frac{e^{\beta(\mu_+ N_o^+ + \mu_- N_o^-)} e^{-\beta U(o)}}{\Lambda_+^{3N_o^+} \Lambda_-^{3N_o^-} N_o^+! N_o^-!}, \quad (1.31)$$

где  $\Sigma$  – статистическая сумма для большого канонического ансамбля,  $\mu_+$ ,  $\mu_-$  – химические потенциалы катиона и аниона соответственно, присутствующие в количестве  $N_o^+$  и  $N_o^-$ . Длина волны де-Бройля для катиона и аниона соответственно  $\Lambda_+$  и  $\Lambda_-$ ,  $U(o)$  – потенциальная энергия в микросостоянии “ $o$ ”. Для нового состояния “ $n$ ”, формула, подобная (1.31) получается заменой индекса состояния.

Вычислим вероятности изменить микросостояние системы,  $\alpha(o \rightarrow n)$ , например, если вбросить или удалить диссоциированную молекулу. Рассмотрим случай вброса. Пусть вбрасывается  $\nu = \nu_+ + \nu_-$  ионов при сохранении об-

щей электронейтральности,  $\nu_+ Z^+ + \nu_- Z^- = 0$ . Вероятность случайным образом поместить  $\nu = \nu_+ + \nu_-$  ионов в объем сферы с количеством “посадочных мест”  $V \gg 1$  можно записать следующим образом:

$$\alpha(o \rightarrow n) = \frac{1}{V^\nu \nu_+! \nu_-!}. \quad (1.32)$$

Вероятность удалить  $\nu = \nu_+ + \nu_-$  ионов, т.е. вероятность перехода  $\alpha(n \rightarrow o)$  можно записать как:

$$\alpha(n \rightarrow o) = \frac{N_o^+! N_o^-!}{N_n^+! N_n^-! \nu_+! \nu_-!}. \quad (1.33)$$

Составляя уравнение детального баланса, получаем:

$$\begin{aligned} p(o) \times \alpha(o \rightarrow n) \times acc(o \rightarrow n) &= p(n) \times \alpha(n \rightarrow o) \times acc(n \rightarrow o) \Rightarrow \\ &= \frac{e^{\beta(\mu_+ N_o^+ + \mu_- N_o^-)} e^{-\beta U(o)}}{\Lambda_+^{3N_o^+} \Lambda_-^{3N_o^-} N_o^+! N_o^-!} \times \frac{1}{V^\nu \nu_+! \nu_-!} \times acc(o \rightarrow n) = \\ &= \frac{e^{\beta(\mu_+ N_n^+ + \mu_- N_n^-)} e^{-\beta U(n)}}{\Lambda_+^{3N_n^+} \Lambda_-^{3N_n^-} N_n^+! N_n^-!} \times \frac{N_o^+! N_o^-!}{N_n^+! N_n^-! \nu_+! \nu_-!} \times acc(n \rightarrow o) \Rightarrow \\ acc(o \rightarrow n) &= \min \left[ 1, \frac{V^\nu}{\Lambda_+^{3\nu_+} \Lambda_-^{3\nu_-}} \left( \frac{N_o^+! N_o^-!}{N_n^+! N_n^-!} \right)^2 e^{\beta(\mu_-(U(n) - U(o)))} \right], \quad (1.34) \end{aligned}$$

где  $\mu = \mu_+ \nu_+ + \mu_- \nu_-$  – химический потенциал молекулы. Вводя новую величину:  $B \equiv \beta\mu + \ln \frac{V^\nu}{\Lambda_+^{3\nu_+} \Lambda_-^{3\nu_-}}$  для вероятности вброса-удаления получаем:

$$acc(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, \left( \frac{N_o^+! N_o^-!}{N_n^+! N_n^-!} \right)^2 \exp[B - \beta(U(n) - U(o))] \right], \quad (1.35)$$

где значение химического потенциала задается не напрямую, а посредством  $B$ . Примерно такие же рассуждения, хотя и с немного другой конечной формулой приводятся в [46].<sup>3</sup>

<sup>3</sup> формула (5) в работе [46], по-видимому, содержит ошибку: “The probability of a configuration  $i$  in an ensemble of unlabeled particles will be:  $\pi_i = \frac{1}{\Pi} \frac{1}{\Lambda_+^{3N_i^+} \Lambda_-^{3N_i^-}} \exp[\beta(\mu_+ N_i^+ + \mu_- N_i^-) - \beta U_i]$ ”. Для *неразличимых* частиц в знаменатель следует, по-видимому, добавить  $N_i^+! N_i^-!$

## Глава 2

# Изучение равновесных свойств перехода клубок-тороид для полужесткого полииона в зависимости от концентрации конденсирующего агента

Из лабораторных экспериментов *in vitro* известно, что полужесткая молекула ДНК испытывает скачкообразное изменение размеров, переходя от рыхлого клубка в очень плотно упакованную тороидообразную структуру [47, 48]. Агентом, так радикально влияющим на размер и структуру ДНК, может служить химическое вещество класса алифатических полиаминов спермин<sup>+4</sup> или спермидин<sup>+3</sup>, при физиологическом *pH* существующее в виде поликатиона.

Кулоновское взаимодействие между макроанионом – двунитевой ДНК и положительно заряженными мультивалентными ионами схлапывает клубок в тороид.

В настоящей Главе, основанной на работе [23], была поставлена задача выяснить, возможно ли воспроизвести подобное поведение в рамках компьютерного эксперимента. В частности, будет ли наблюдаться переход клубок-тороид с образованием устойчивых конформаций для полужесткой цепи при учете только кулоновских взаимодействий, или необходимо учитывать дополнительные взаимодействия, например, гидрофобные.

## 2.1. Модель

Исходя из того, что современные лабораторные методы позволяют работать с одиночными молекулами ДНК [49–51], компьютерные расчеты проводились для одной молекулы, помещенной внутрь жесткой сферы и закрепленной

в ее центре за один из концов, т. е. исследовалась так называемая *малая система* [1].

Участок цепи однонитевой ДНК длиной примерно 30 nm был представлен свободно-сочлененной моделью (Рисунок 2.1) с дополнительно введенной жесткостью на изгиб (изменение угла между векторами соседних связей  $\theta_{ij}$ ). Каждый мономер (бусина) модели несет элементарный отрицательный заряд (модель фосфатной группы), длина связи постоянна. Элементарные единичные свободные положительные заряды компенсируют заряд цепи. Далее в систему вносится соль состава  $A^{+4}B_4^{-1}$ . В растворе каждая молекула соли диссоциирует, и высвобожденные  $A^{+4}$  ионы играют роль конденсирующего агента для цепи-макроаниона. В качестве единиц расстояний был выбран размер (диаметр) бу-

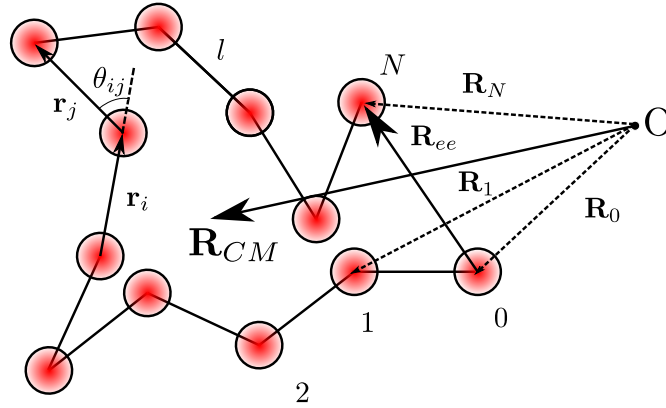


Рис. 2.1: Пример свободно-сочлененной цепи с  $N + 1$  бусинами, длиной связи  $l$ , и углом между векторами связи  $\mathbf{r}_i$  и  $\mathbf{r}_j$ :  $\theta_{ij} = \widehat{\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j}$ . Вектор между концами цепи  $\mathbf{R}_{ee}$ , а  $\mathbf{R}_0, \mathbf{R}_1, \dots, \mathbf{R}_N$  радиусы-векторы бусин. Вектор центра масс обозначен как  $\mathbf{R}_{cm}$ .

сины  $a$ , а в качестве единиц энергии величина  $\left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon a}\right)$ , где  $e$  – заряд электрона,  $\epsilon_0$  – диэлектрическая константа,  $\epsilon = 78.4$  – диэлектрическая проницаемость среды (вода при  $T = 298^\circ \text{K}$ ). Безразмерная температура  $T^*$  вычислялась исходя из уравнения  $U/k_B T = U^*/T^*$ , где  $k_B$  – константа Больцмана. Таким образом, полная конформационная энергия системы в безразмерных единицах (звездочка в дальнейшем опущена):

$$U_{tot} = U_{HC} + U_{el} + U_{bend}, \quad (2.1)$$

где взаимодействия, связанные с исключенным объемом (жесткие сферы):

$$U_{HC} = \sum_{i < j \leq N} u_{HC}(r_{ij}), \text{ и } u_{HC}(r_{ij}) = \begin{cases} \infty & r_{ij} < 1.0 \\ 0 & r_{ij} \geq 1.0 \end{cases}, \quad (2.2)$$

кулоновские взаимодействия:

$$U_{el} = \sum_{i,j=1,i < j}^{N+1+5M} \frac{Z_i Z_j}{r_{ij}}, \quad (2.3)$$

вклад жесткости цепи в общую энергию:

$$U_{bend} = A \sum_{i=1}^{N-1} [1 - \cos \theta_{i,i+1}], \quad (2.4)$$

где  $r$  – расстояния в безразмерных единицах,  $Z_i, Z_j$  – валентности ионов,  $N$  – количество связей,  $M$  – число молекул соли состава  $A^+B_4^-$ ,  $\theta_{i,i+1} = \widehat{\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_{i+1}}$  угол между последовательными векторами связей  $\mathbf{r}_i$  и  $\mathbf{r}_{i+1}$  соответственно,  $A$  – безразмерная константа жесткости. Размер бусины был выбран  $a = 4.2\text{\AA}$  (характерный размер метильной группы), а радиус жесткой сферы-сосуда, задающий концентрацию соли, больше контурной длины полимера,  $R = 800\text{\AA}$ , что гарантирует невозможность выхода цепи за пределы сферы. Константа жесткости на изгиб была эмпирически подобрана как  $A = 20$ , длина связи в безразмерных единицах  $l = 1.5$ . Расчеты проводились при температуре  $T = 298^\circ\text{K}$ . Размер всех бусин и ионов был выбран одинаковым.

## 2.2. Метод

Параметром, позволяющим судить о степени компактности цепи, был выбран радиус инерции:

$$R_g^2 = \frac{1}{N+1} \sum_{i=0}^N (\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_{cm})^2, \quad (2.5)$$

где  $\mathbf{R}_i$  – радиус-вектор бусины  $i$  и  $\mathbf{R}_{cm}$  – радиус-вектор центра масс цепи.

Канонический МК-метод оказался неэффективным в изучении конформационных свойств полужестких полимеров [23]: он не позволяет посещать плотные конформации с малым радиусом инерции. ВЛ-алгоритм, напротив, благодаря динамическому характеру вероятности перехода от одного состояния к другому (1.22), позволяет системе преодолевать “узкие места” в конформационном пространстве, и посещать состояния в намного более широком диапазоне радиусов инерции, чем канонический метод МК.

В данной Главе, метод из [42] был применен с использованием радиуса инерции в качестве координаты реакции. Выглядит это следующим образом: конформационное пространство, доступное данной цепи, проецируется на радиус инерции, т. е. каждой конформации соответствует радиус инерции, и посещая состояния со всевозможными радиусами инерции, мы можем говорить о том, что и конформационное пространство было исследовано в достаточной степени.

Основная искомая величина – распределение по радиусу инерции,

$$p(R_g) \equiv \int_{\Gamma} e^{-\beta E(\mathbf{q})} \delta(R_g(\mathbf{q}) - R_g) d\mathbf{q}, \quad (2.6)$$

которое вычисляется с помощью ВЛ-алгоритма. Вывод формулы для вероятности перехода от одного состояния “ $o$ ” в другое “ $n$ ” детально рассмотрен в подразделе 1.3.1, здесь же приведем окончательный результат:

$$acc(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, e^{-\beta \Delta E} \times \frac{p(R_g(o))}{p(R_g(n))} \right], \quad (2.7)$$

где  $e^{-\beta \Delta E}$  – отношение больцмановских факторов, соответствующих состояниям с разностями конфигурационных энергий  $\Delta E = E_n - E_o$ , а  $p(R_g)$  – распределение состояний по радиусу инерции, (2.6).

В работе мы использовали два способа изменения конфигурации системы – перемещение ионов и изменение конформации цепи полииона. Ионы выбирались и перемещались случайным образом, так что максимальное смещение по каждой координате моновалентных ионов составляет 4 единицы длины, а четырехвалентных 2 единицы, так как перемещение мультивалентного иона создает



большее возмущение, чем моновалентного. Для изменения конформации цепи мы использовали два типа шагов:

1. случайным образом из равномерного распределения выбирается бусина, и цепь, начиная с данной бусины и до “хвоста” вместе с “шубой” из окружающих ее ионов обоих знаков, с некоторой вероятностью поворачивается на случайно выбранный угол (“clothed pivot moves”) [52];
2. случайным образом из равномерного распределения выбираются две бусины и отрезок цепи, заключенный между ними, поворачивается на случайный угол (“crank-shaft moves”).

Роль первого – внести существенное изменение в геометрию цепи, чтобы обеспечить хороший перебор конформаций, в то время как второй тип шагов был призван способствовать “релаксации” цепи. Опытным путем было установлено, что приемлемое соотношение попыток изменения конформации цепи к частоте попыток перемещения ионов  $1/200$ , а частота попыток совершить “clothed pivot moves” составляла  $1/20$  от общего числа попыток изменения конфигурации цепи. Угол вращения для обоих способов изменения конформации цепи равномерно выбирался из интервала  $[0 : 2\pi]$ . В технике “clothed pivot moves” случайным образом выбиралась половина ионов, находящихся в окружении сегмента цепи (в цилиндре радиуса 3 единицы), предназначенного для поворота, и переносилась вместе с цепью. Перенос “шубы” ионов позволяет увеличить вероятность принятия новой конфигурации по сравнению с обычным поворотом голого остова [52].

Для изучения влияния флуктуации концентрации многовалентной соли на средние конфигурационные свойства системы, мы производили вычисления в большом каноническом ансамбле. Здесь к трансляционным шагам, добавляются шаги по вбросу или удалению электронейтральной группы ионов из сферы моделирования. В случае вброса, предпринималась попытка добавить 5 ионов

$(1 \times A^{+4} + 4 \times B^{-1})$  в произвольные позиции. В случае удаления, делалась попытка удалить из сферы 5 случайно выбранных ионов  $(1 \times A^{+4} + 4 \times B^{-1})$ .

Пусть в сфере присутствует  $N = N^+ + N^-$  ионов с валентностями  $Z^+$  и  $Z^-$  соответственно, так что  $N^+Z^+ + N^-Z^- = 0$ , т.е. система электронейтральна. Подробный вывод формулы перехода в случае вброса-удаления приведен в подразделе 1.3.2. Окончательное выражение для вероятности перехода:

$$acc(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, \left( \frac{N_o^+! N_o^-!}{N_n^+! N_n^-!} \right)^2 \exp[B - \beta(U(n) - U(o))] \right], \quad (2.8)$$

где значение химического потенциала задается не напрямую, а посредством  $B = f(\mu)$ , а  $U(o)$ ,  $U(n)$  и  $N_o^\pm$ ,  $N_n^\pm$  – потенциальная энергия и число частиц в микросостояниях “ $o$ ” и “ $n$ ” соответственно.

## 2.3. Результаты

В отличие от канонического МК-метода, ВЛ-алгоритм допускает распараллеливание – процесс вычисления распределяется между доступным числом процессоров, что сокращает временные затраты на моделирование [21–23, 53]. Это возможно благодаря тому, что искомая величина сама динамически обновляется в ходе моделирования. Схематически параллельная версия ВЛ-алгоритма представлена в Таблице 2.1. Наша версия параллельного кода запускалась для расчетов на высокопроизводительном кластере с использованием до 128 процессоров.

После того, как итерационная схема (2.7) сошлась, мы получаем  $p(R_g)$ , которая показывает, какова вероятность обнаружить полимер с данным радиусом инерции при температуре в качестве параметра. Благодаря специфике ВЛ-алгоритма, гладкая функция  $p(R_g)$  может быть построена в ходе одного компьютерного эксперимента в широком диапазоне  $R_g$  – от стержнеобразной структуры до нескольких витков тороида, Рисунок 2.2. Вид кривой  $p(R_g)$ , зависит как от температуры, так и от количества конденсирующего агента — соли  $A^{+4}B_4^{-1}$ .

Таблица 2.1: параллельная версия ВЛ-алгоритма

1. все процессоры начинают моделирование с одной и той же конфигурации и одинаковым состоянием ящиков посещений `visits` и плотностей состояний  $\Omega$
2. каждый процессор независимо наполняет свои гистограммы `visits` и  $\Omega$
3. через некоторое количество шагов моделирования каждый процессор передает всем другим накопленные гистограммы `visits` и  $\Omega$ , так что гистограммы на всех процессорах идентичны
4. пункты 1-3 повторяются до тех пор, пока гистограмма `visits` не станет “плоской”, после чего `visits` обнуляется, а фактор  $f$  (Таблица 1.1) для  $\Omega$  монотонно уменьшается
5. пункты 1-4 повторяются до тех пор, пока  $\Omega$  не сошлась к своему предельному значению.

Роль флуктуации количества мультивалентной соли была продемонстрирована с применением как канонического, так и большого канонического ансамблей. В результате экспериментов были получены кривые зависимостей  $p(R_g)$ , показывающие согласованные результаты в обоих ансамблях, Рисунок 2.3.

Особенность перехода клубок-тороид для полужесткой цепи заключается в том, что он носит ярко выраженный кооперативный характер (“все-или-ничего”). Например, в каноническом ансамбле с числом мультивалентных катионов  $M = 14$  наиболее вероятная структура – рыхлая, в то время, как уже для  $M = 15$  наиболее вероятная структура – витки тороида.

К тому же результату мы пришли и в случае большого канонического ансамбля – небольшое изменение химического потенциала влекло за собой переход из тороидообразной структуры в рыхлую и обратно, что и демонстрируют кривые  $p(R_g)$  для разного количества конденсирующего агента (задаваемого его химическим потенциалом), Рисунок 2.4а. Распределения по числу четырехвалентных ионов для тех же экспериментов в большом каноническом ансамбле показано на Рисунке 2.4б. Оба рисунка хорошо согласуются друг с другом: для создания более плотной структуры необходимо привлечь больше конденсирующего агента.

Как показал компьютерный эксперимент, ионы различной валентности

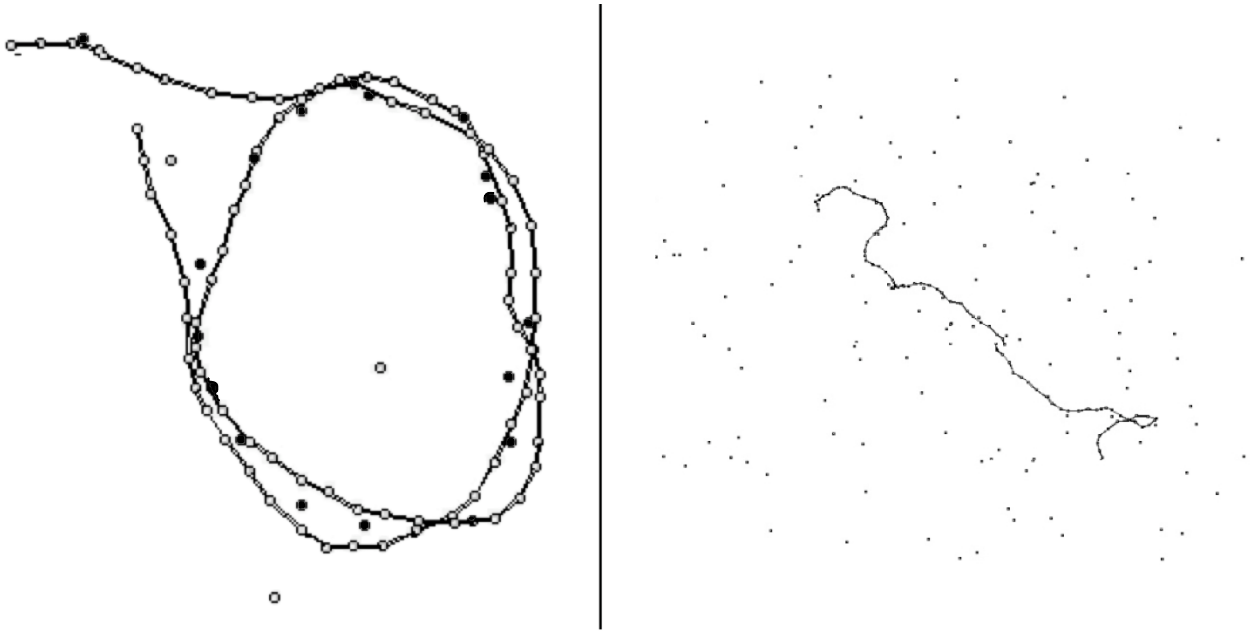


Рис. 2.2: Пример конформаций для полужесткой цепи: два витка тороида и протяженная структура. В случае компактной конформации стабилизация происходит благодаря наличию четырехвалентных катионов в непосредственной близости от остова цепи. Моновалентные ионы разных зарядов и мономеры цепи обозначены открытыми кружками, а закрашенные кружки – четырехвалентные катионы. Точки на рисунке справа – моновалентные ионы, занимающие весь объем сферы моделирования. Параметры:  $N = 80$ ,  $l = 1.5$ ,  $A = 20$ .

внутри сферы имеют существенно различную мобильность. Так, например, моновалентные ионы обоих знаков почти свободно перемещаются внутри объема, в то время, как мультивалентные катионы почти лишены какой-либо подвижности. Их характер перемещения напоминает муравьев, ползущих по ветке, см. Рисунок 2.5. Распределение, представленное на рисунке, было построено следующим образом: в ходе моделирования случайным образом выбирался ион и вычислялось расстояние между ионом и ближайшей бусиной цепи. Накопленная статистика была отображена в виде кривых, показывающих, как распределено расстояние до ближайшей бусины в зависимости от типа иона:  $A^{+4}$  или  $B^{-1}$ . Как можно заметить из рисунка, распределение по расстоянию для четырехвалентных ионов сохраняется при разных значениях  $B$ . По-видимому, подобное поведение будет наблюдаться при концентрациях конденсирующего агента вплоть до 70-80% компенсации заряда остова цепи четырехвалентными катионами.

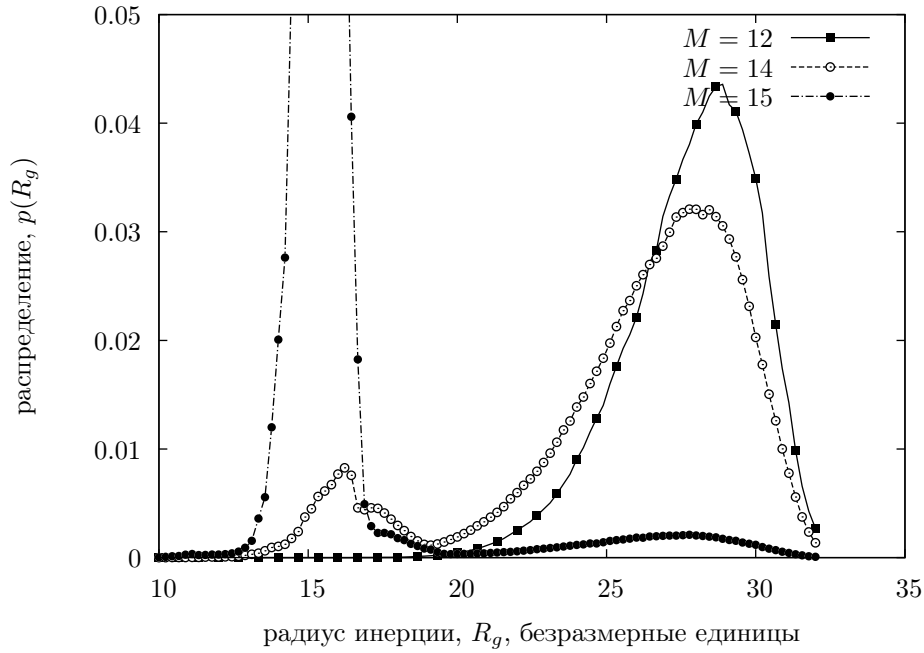


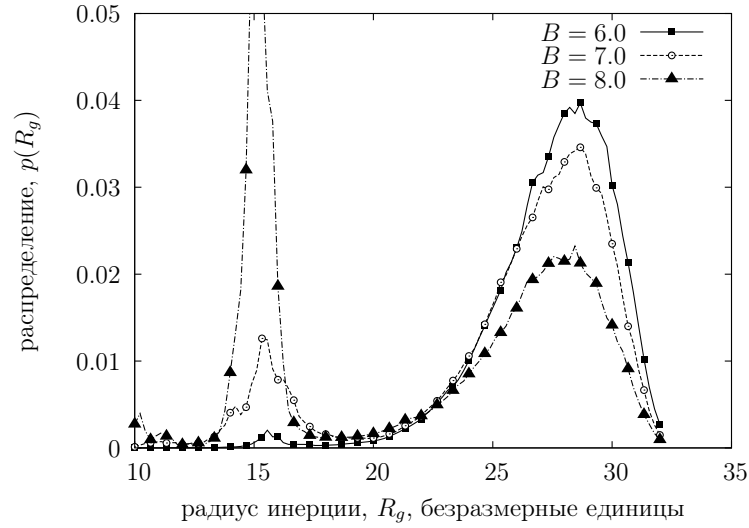
Рис. 2.3: Нормированные функции распределений  $p$  состояний цепного полииона по радиусу инерции  $R_g$  (2.6) для канонического ансамбля. Результаты с числом молекул мультивалентной соли  $M = 12$  – тонкая сплошная кривая с квадратами,  $M = 14$  – пунктир с пустыми кружками и  $M = 15$  – штрих-пунктир с заполненными кружками. Остальные параметры для обоих ансамблей:  $N = 80$ ,  $l = 1.5$ ,  $A = 20$ .

## 2.4. Заключение

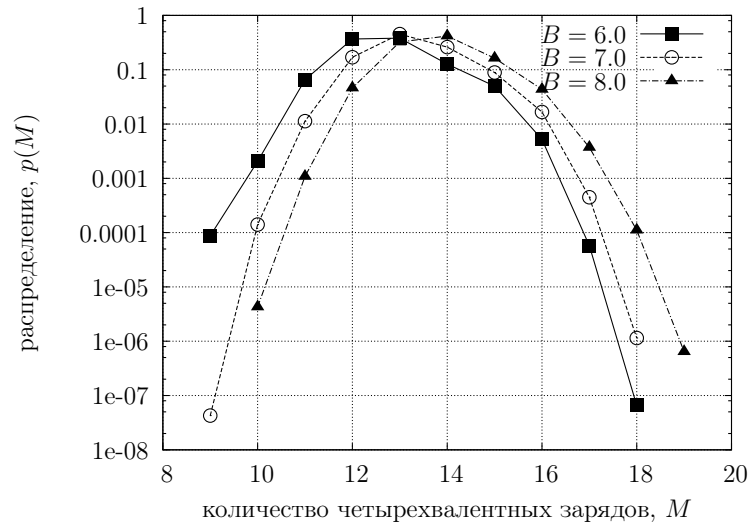
Расчеты, проведенные в каноническом и большом каноническом ансамблях показали возможность индуцировать существенные изменения в равновесной конформации полужесткой цепи полииона. Было показано, что полужесткая цепь в рамках свободно-сочлененной модели, дополненной жесткостью на изгиб, под действием конденсирующего агента может испытывать кооперативный переход клубок-тороид.

Роль кулоновских взаимодействий в процессе конденсации, продемонстрирована на примере флуктуации в концентрации четырехвалентной соли  $A^{+4}B_4^{-1}$ . Существует пороговое значение концентрации конденсирующего агента, превышение которой ведет с быстрому схлапыванию в тороид, как наблюдалось в экспериментах как в каноническом, так и в большом каноническом ансамблях.

Распределения ионов различной валентности внутри сферы моделирования имеет существенно различный характер. Так, четырехвалентные катионы



(a) Нормированные функции распределений  $p$  состояний цепного полииона по радиусу инерции  $R_g$  (2.6) при моделировании в большом каноническом ансамбле. Разные кривые соответствуют разному значению химического потенциала молекулы четырехвалентной соли: штрих-пунктирная кривая с треугольниками ( $B = 8.0$ ), штриховая линия с кругами ( $B = 7.0$ ), сплошная с квадратами ( $B = 6.0$ ).



(b) Распределение четырехвалентных ионов  $p(M)$  в серии экспериментов в большом каноническом ансамбле для разных значений химического потенциала: треугольники ( $B = 8.0$ ), круги ( $B = 7.0$ ), квадраты ( $B = 6.0$ ).

Рис. 2.4: Кривые построены по результатам трех моделирований в большом каноническом ансамбле. Как можно заметить, более высокому значению  $B$  (Рис. 2.4b) соответствует более высокий пик в области малых  $R_g$  (Рис. 2.4a). Остальные параметры:  $N = 80$ ,  $l = 1.5$ ,  $A = 20$ .

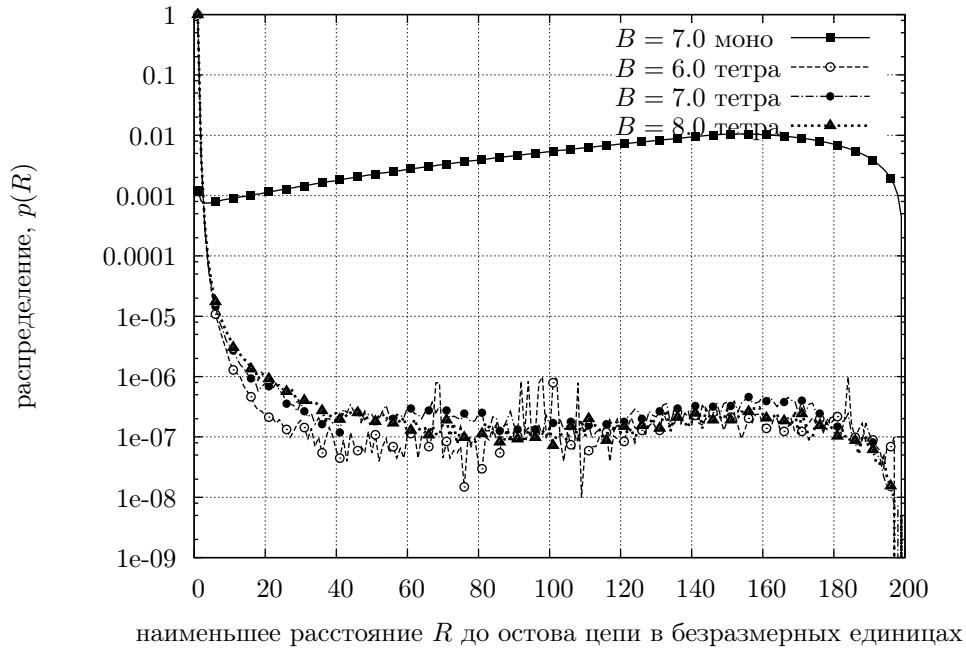


Рис. 2.5: Распределение различных ионов  $p$  в зависимости от расстояния до ближайшей бусины  $R$  при моделировании в большом каноническом ансамбле. Четырехвалентные ионы (пунктирные кривые) почти все время проводят в непосредственной близости от цепи полииона, в то время как моновалентные ионы (сплошные кривые для  $B = 7.0$ ) спокойно перемещаются внутри объема. Для четырехвалентных катионов:  $B = 6.0$ ,  $B = 7.0$ ,  $B = 8.0$ . Остальные параметры  $N = 80$ ,  $l = 1.5$ ,  $A = 20.0$  для всех расчетов. Круги, квадраты и треугольники приведены для наглядности.

сконцентрированы в непосредственной близости от остова полииона, в то время как моновалентные ионы обоих знаков занимают весь предоставленный объем.

Явление *перезаряда* системы, возникающее, когда продиссоциировавшего конденсирующего агента больше, чем необходимо для схлапывания клубка в тороид, однако, в рамках данной работы не было рассмотрено. Мы предполагаем, что в случае с перезарядкой цепи, возможно нарушение плотной упаковки. Нами было получено, что для схлапывания полужесткой цепи в компактную структуру достаточно нейтрализация заряда остова примерно на 70 – 80%.

## Глава 3

## Метод перебора компактных конформаций в модели полужесткой цепи

Разные модели полимеров по-разному подходят для определения свойств полимеров на разных масштабах. Например, свободно-сочлененная модель хорошо подходит для описания полимеров с контурной длиной много больше персистентной [44]. Однако, введение в данную модель жесткости на изгиб не является оптимальной для исследования полужестких полимеров [23]. Для генерации плотных тороидообразных конформаций гораздо более подходит модель со свободным вращением мономеров с торсионной жесткостью (жесткостью на поворот вокруг вектора связи), близкая к поворотной-изомерной модели [5]. В англоязычной литературе последняя известна как Hindered Rotation Model [4]. Мы остановились на последнем варианте, т. к. в случае свободного вращения нам нет необходимости заботиться о *подборе* жесткости на изгиб – все углы связей равны. Подбор же торсионной жесткости обеспечивает свойства полужесткой цепи.

Выбор модели может быть подкреплён тем, что ДНК хорошо описывается *персистентной моделью* [4, 5, 37], которая является предельным случаем модели со свободным вращением. Кроме того, из работ по компьютерному моделированию [54] и лабораторных исследований известно [11, 55], что *in vitro* ДНК в определенных условиях конденсируется с образованием тороидообразной структуры.

Помимо техники перебора конформаций, в данной главе предлагается вычислительная схема, позволяющая перебирать как плотные, так и рыхлые конформации полужесткого незаряженного полимера в рамках одного сеанса моделирования.



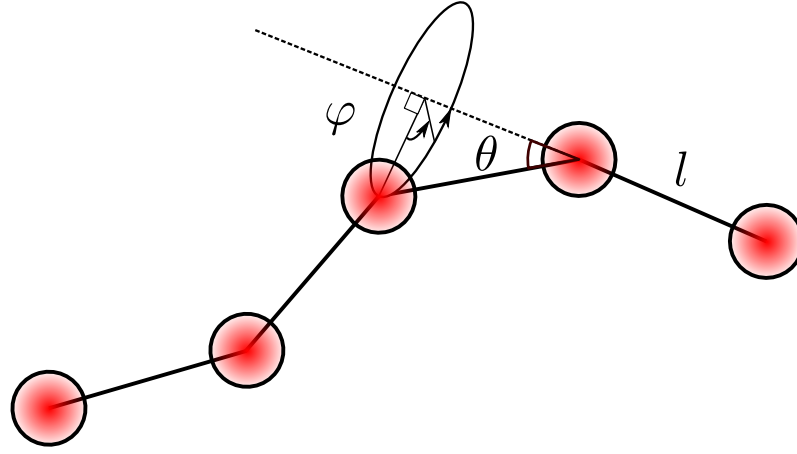


Рис. 3.1: Фрагмент цепи со свободным вращением вокруг торсионного угла с углом связи  $\theta$ , длиной связи  $l$  и свободным торсионным углом  $\varphi$ .

### 3.1. Модель

Модель со свободным вращением, как показано на Рисунке 3.1, описывается тремя параметрами (количеством связей  $N$ , длиной связи  $l$ , и углом связи  $\theta$ ) и хорошо подходит для формирования правильных структур, например, тороидов. Торсионную жесткость в модель со свободным вращением можно ввести, например, согласно формуле:

$$U_{tor} = G \sum_{i=1}^{N-2} \{[(\mathbf{r}_{i+1} \times \mathbf{r}_i) \cdot (\mathbf{r}_{i+2} \times \mathbf{r}_{i+1})] / C - 1.0\}, \quad (3.1)$$

где  $[\cdot]$  означает скалярное произведение, а  $(\times)$  – векторное. Константа  $C = [\mathbf{r}_{i+1} \times \mathbf{r}_i]^2 = [\mathbf{r}_{i+2} \times \mathbf{r}_{i+1}]^2$  и  $G$  величины, определяющие амплитуду торсионной энергии,  $\mathbf{r}_j$  – вектора связей. Константа  $C$  выбрана так, что энергия имеет нулевое значение при максимальном расстоянии между концами цепи:  $R_{ee} = Nl \cos(\theta/2)$ , (см. Рисунок 3.2). После подбора  $G$  цепь приобретает свойства полужесткой цепи.

Для обеспечения стабильности компактных структур в модель были включены взаимодействия Леннард-Джонса между мономерами (бусинами) цепи:

$$U_{LJ} = \sum_{i=1, j < i}^{N+1} u(r_{ij}) = 4\epsilon \sum_{i=1, j < i}^{N+1} [(a/r_{ij})^{12} - (a/r_{ij})^6], \quad (3.2)$$

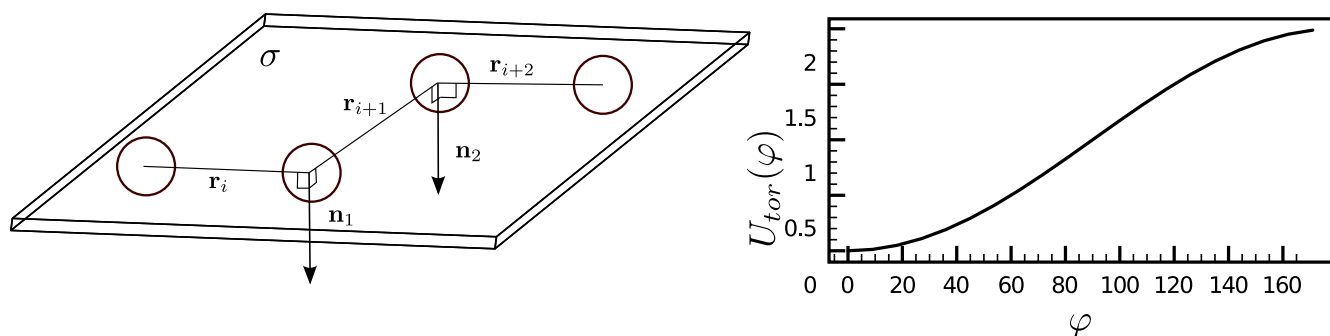


Рис. 3.2: Пояснительный рисунок к уравнению (3.1). Слева: векторное произведение  $\mathbf{r}_{i+1}$  и  $\mathbf{r}_i$  обозначено как  $\mathbf{n}_1$ , а для связей  $\mathbf{r}_{i+2}$  и  $\mathbf{r}_{i+1}$  как  $\mathbf{n}_2$ . Нормали  $\mathbf{n}_1$  и  $\mathbf{n}_2$  перпендикулярны плоскости  $\sigma$ , в которой лежат вектора связей. Для данной конформации  $U_{tor}^* = 0.0$ . На рисунке справа изображен график торсионной жесткости  $U_{tor}$  как функция угла  $\varphi$  между плоскостями, образованными  $(\mathbf{r}_{i+1}, \mathbf{r}_i)$  и  $(\mathbf{r}_{i+2}, \mathbf{r}_{i+1})$  соответственно при  $G = 1$ , уравнение (3.1).

где  $\epsilon$  – глубина потенциальной ямы,  $r_{ij}$  – расстояние между бусинами  $i$  и  $j$ , а  $a$  – диаметр бусины. Для удобства расчетов все энергии измерялись в единицах  $\epsilon$ , а длины в единицах диаметра бусины  $a$ . Полная конформационная энергия в безразмерных единицах:

$$U_{tot}^* = U_{LJ}^*(r^*) + U_{tor}^*, \quad (3.3)$$

где знак “\*” означает безразмерные единицы и в дальнейшем тексте будет опущен.

## 3.2. Метод

### 3.2.1. Общее описание

Для тестирования метода генерации и перебора плотных самонепересекающихся конформаций, был применен один из вариантов МК-метода, а именно метод Монте-Карло с неравномерной выборкой конфигураций (Configuration Biased Monte Carlo, СВМС) [2] и ВЛ-алгоритмом [56] для обеспечения генерации не только компактных, но и рыхлых конформаций. Этот метод полезен не только в моделировании полимеров [57], но также и расплавов солей [58]. В методе предполагается, что генерация (или изменение) конформации происходит

не случайным образом, а согласно некоему *правилу*, задавая которое, можно регулировать плотность получаемых конформаций, откуда можно исключить самопересекающиеся.

Чтобы обеспечить эффективный *перебор* конформаций, однако, одной неравномерной выборкой ограничиться не удастся, и нужен *механизм*, который призван обеспечить высокую вероятность перехода от одной конформации к последующей в ходе моделирования. В роли данного механизма, хорошо зарекомендовал себя ВЛ-алгоритм, суть которого сводится к тому, что благодаря постоянно обновляемой (после каждого МК-шага) вероятности перехода от одного микросостояния к другому, система рано или поздно будет *вынуждена* перейти в состояние, посещение которого было *маловероятно* изначально. Таким образом, комбинируя метод неравномерной выборки конфигураций (позволяет генерировать структуры) с методом, облегчающим переход от одной конформации к другой (алгоритм Ванга-Ландау), нам удалось перебирать как плотные, так и рыхлые конформации полужесткого полимера в континуальной модели с высокой эффективностью.

Положение первого мономера фиксировано в начале системы координат, и во время моделирования не меняется, как и положение *второго* мономера, тоже не влияющего на плотность упаковки. За один МК-шаг принимается генерация полной цепи ( $N$ -связей), мономер за мономером. Ориентацию каждого мономера мы задаем согласно правилу (см. Подраздел 3.2.2), генерируя, и плотную, и рыхлую конформации.

После того, как вся цепь сгенерирована, мы вычисляем ее энергию и выясняем, принимается ли эта конформация или нет. Моделирование (генерация конформаций) продолжается до тех пор, пока плотность состояний по конформационной энергии,  $\Omega(E)$ , не будет построена с необходимой точностью.

Зная плотность состояния по энергиям  $\Omega(E) = \exp(S(E))$  мы вычисляем

температурные зависимости конформационной энергии  $\langle E(T) \rangle$ :

$$\langle E(T) \rangle = \frac{\sum_i E_i e^{S(E_i) - \beta E_i}}{\sum_i e^{S(E_i) - \beta E_i}}, \quad (3.4)$$

средний радиус инерции  $\langle R_g(T) \rangle$ :

$$\langle R_g(T) \rangle = \frac{\sum_i \langle R_g(E_i) \rangle e^{S(E_i) - \beta E_i}}{\sum_i e^{S(E_i) - \beta E_i}}, \quad (3.5)$$

и удельную теплоемкость при постоянном объеме,  $c_V(T)$ :

$$c_V(T) = \frac{1}{NT^2} \left( \langle E^2(T) \rangle - \langle E(T) \rangle^2 \right), \quad (3.6)$$

Основываясь на виде данных кривых и на наблюдаемых на экране конформациях полимера, мы делаем заключения о наличии в системе структурных изменений, например, фазового перехода.

### 3.2.2. Подробное описание

Для определенности положим, что каждый мономер имеет  $k$  пробных ориентаций ( $k$  случайно выбранных торсионных углов  $\varphi$ ), см. Рисунок 3.1. Так как мы хотим построить плотную конформацию, то с *бóльшей вероятностью* следует выбирать те ориентации, которые способствуют плотной упаковке. Например, мы можем посчитать *удельную* энергию Леннард-Джонса  $u_i(j)$  каждой пробной ориентации  $j \in [1 \dots k]$  с *уже выращенным* сегментом цепи из  $i$  мономеров ( $i = 2$  для уже выращенных 2-х мономеров) и выбрать одну из ориентаций  $j$  с вероятностью:

$$p_i(\lambda, j) = \frac{e^{-\lambda u_i(j)}}{\sum_{j=1}^k e^{-\lambda u_i(j)}}, \quad (3.7)$$

где  $\lambda$  – численный множитель<sup>1</sup>, варьируя который можно изменять распределение вероятности (3.7). Вероятность сгенерировать всю цепь, что принимается за один МК-шаг, есть произведение (3.7) для всех мономеров:

$$\alpha = \prod_{i=3}^N p_i(\lambda, j) = \prod_{i=3}^N \frac{e^{-\lambda u_i(j)}}{\sum_{j=1}^k e^{-\lambda u_i(j)}} = \frac{e^{-\lambda \mathfrak{R}}}{W(\lambda)}, \quad (3.8)$$

---

<sup>1</sup> За исключением окрестности соприкосновения бусин цепи  $[1 : \sqrt[6]{2}]$ , более низкая ЛД-энергия соответствует более плотной упаковке.

что по методике своего построения близко к так называемому весу Розенблатта [29].

Таким образом, исходное уравнение потоков конформаций (1.3) может быть переписано как:

$$e^{-\beta U(o)} \times \alpha(o \rightarrow n) \times acc(o \rightarrow n) = e^{-\beta U(n)} \times \alpha(n \rightarrow o) \times acc(n \rightarrow o), \quad (3.9)$$

где  $U_o$  и  $U_n$  – энергии полностью выращенной цепи в старой и новой конформации соответственно,  $\alpha$  из (3.8), а  $\beta$  – обратная температура. Процесс, описываемый (3.9), однако, может оказаться *не эргодичным* на практике по причине того, что вероятность перехода из одного компактного состояния в другое компактное состояние окажется очень мала, т. к. обычно плотные конформации имеют локальный минимум свободной энергии. По этой причине мы модифицируем процесс (3.9), вовлекая туда ВЛ-алгоритм.

Алгоритм Ванга-Ландау, подробно описанный в схеме 1.1, позволяет достаточно эффективно посещать конформации с теми энергиями, посещение которых изначально было маловероятно. Мы полагаем, что более низкие энергии соответствуют более плотным конформациям, и наоборот. Таким образом, добиваясь посещения доступных энергий, мы добиваемся посещения состояний с различной плотностью упаковки – от плотных тороидообразных, до рыхлых и стержнеобразных.

После включения ВЛ-алгоритма в (3.9) мы получаем (подробное описание похожего построения дается в [59]):

$$e^{-\beta U(o)} \times \alpha(o \rightarrow n) \times \frac{1}{e^{-\beta E(o)} \Omega[E(o)]} acc(o \rightarrow n) = e^{-\beta U(n)} \times \alpha(n \rightarrow o) \times \frac{1}{e^{-\beta E(n)} \Omega[E(n)]} acc(n \rightarrow o), \quad (3.10)$$

где  $\Omega(E)$  – плотность энергетических состояний:  $\Omega(E) = \int_{\Gamma} \delta(U(\mathbf{q}) - E) d\mathbf{q}$ ,  $\delta$  – дельта-функция Дирака,  $\mathbf{q}$  –  $3N$ -мерный вектор конформации системы, а интегрирование ведется по доступному системе конформационному пространству  $\Gamma$ .

После преобразований получаем уравнение:

$$\alpha(o \rightarrow n) \times \frac{1}{\Omega[E(o)]} \text{acc}(o \rightarrow n) = \alpha(n \rightarrow o) \times \frac{1}{\Omega[E(n)]} \text{acc}(n \rightarrow o), \quad (3.11)$$

решая которое по методу, предложенному Метрополисом [11], приходим к:

$$\text{acc}(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, \frac{\Omega[E(o)]}{\Omega[E(n)]} \frac{\alpha(n \rightarrow o)}{\alpha(o \rightarrow n)} \right], \quad (3.12)$$

где  $\alpha(o \rightarrow n)$  и  $\alpha(n \rightarrow o)$  даются уравнением (3.8) для новой “ $n$ ” и старой “ $o$ ” конформаций соответственно.

В уравнении (3.12) плотности по энергии  $\Omega(E)$  настраиваются согласно ВЛ-алгоритму [56]<sup>2</sup>. Наряду с вычислением плотности энергетических состояний, для каждого энергетического ящика  $\forall m \in [1 : N_b]$  накапливается информация об усредненном (для данного ящика) радиусе инерции  $\langle R_g(E_m) \rangle$ .

К концу компьютерного эксперимента, таким образом, получаем  $\Omega(E)$  для различных плотностей конформаций цепи (от плотной тороидообразной до стержнеобразной) в одном компьютерном эксперименте.

Физический смысл фактора  $\alpha$  – вероятность построить конформацию. Конформации разной плотности имеют разную вероятность быть сгенерированными. Конформации, попадающие в один энергетический ящик похожи, т. к. имеют примерно одинаковую энергию, но не абсолютно одинаковую, и поэтому имеют немного разную вероятность быть сгенерированными (немного разные  $\alpha$ ). Т. о. гладкость кривой  $\Omega(E)$  получается ограничена “шумом”, который вносят  $\alpha$ .

Для систем с малым числом степеней свободы, например, коротких цепей, шум не сильно влияет на сходимость  $\Omega(E)$ . С ростом же длины цепи, шум начинает оказывать существенное влияние на сходжение  $\Omega(E)$ . С целью уменьшения этого влияния мы предложили использовать в формуле (3.12) не значения  $\alpha$  для данной конформации, а усредненное значение для данного энергетическо-

---

<sup>2</sup> То, что получаемая величина действительно является энергетической плотностью состояний  $\Omega(E)$ , гарантирует вид гистограммы посещения энергий системы. Если гистограмма плоская, то все энергии посещаются равномерно. Подробнее, см. Схему 1.1.

го ящика. Таким образом окончательную формулу для вероятности перехода можно переписать как:

$$acc(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, \frac{\Omega[E(o)] \langle \alpha(n \rightarrow o) \rangle}{\Omega[E(n)] \langle \alpha(o \rightarrow n) \rangle} \right], \quad (3.13)$$

где  $\langle \alpha \rangle$  имеет смысл среднего значения вероятности сгенерировать конформацию, попадающую в данный энергетический ящик.

### 3.3. Тестирование

В работе [30] мы подробным образом останавливались на тестировании предложенной схемы и обосновывали выбор значения параметра, ответственного за формирование плотных структур (параметр  $\lambda$ , в (3.7)). Для цепи со свободным вращением существует аналитическая формула для расчета среднего радиуса инерции [37, 60]:

$$\langle R_g^2(N, l, \theta) \rangle = Nl^2 \left[ \frac{1}{6} \left( \frac{1 + \gamma}{1 - \gamma} \right) \frac{(N + 2)}{(N + 1)} + \frac{2\gamma^3(\gamma^N - 1)}{N(N + 1)^2(\gamma - 1)^4} - \frac{N\gamma^2}{(N + 1)^2(\gamma - 1)^3} - \frac{\gamma}{(N + 1)(\gamma - 1)^2} \right], \quad (3.14)$$

где  $\gamma = \cos \theta$ . Мы сравнили среднее значение радиуса инерции  $\sqrt{\langle R_g^2(N, l, \theta) \rangle}$  как функцию числа связей  $N$ , таблица 3.1, с аналитическим значением (3.14):

Для короткой цепи с жесткостью проводилось сравнение результатов трех методов: с каноническим ВЛ-алгоритмом, (1.22), согласно схеме (3.12) и согласно схеме (3.13). Длина цепи выбиралась из расчета, что наиболее компактная структура будет представлять собой один виток, так что все конформации могут быть легко перебраны всеми рассмотренными методами. Результаты сравнения показаны на Рисунке 3.3. Кривые зависимости энтропии  $S$  и радиуса инерции  $R_g$  от энергии  $E$  хорошо согласуются друг с другом. Предельные конформации (максимально развернутая и максимально свернутая) показаны на Рисунке 3.4.

Таблица 3.1: Зависимость  $\sqrt{\langle R_g(N)^2 \rangle}$  от длины цепи без жесткости,  $G = 0$ . Данные для  $l = 3$  и  $\gamma = 0.875$  ( $\theta \approx 29^\circ$ ).

$N$	$\sqrt{\langle R_g(N)^2 \rangle}$	
	(3.14)	из мат. эксперимента
19	13.84	13.82
29	18.99	18.92
39	23.44	23.29
49	27.37	27.19
59	30.92	30.93
69	34.16	34.12

### 3.4. Результаты

Основным результатом моделирования служит плотность энергетических состояний,  $\Omega(E)$ , посчитанная для самонепересекающихся конформаций. Примеры сгенерированных конформаций для  $N = 60$  — от плотных тороидообразных до развернутых — показаны на Рисунке 3.5.

Зная  $\Omega(E)$  становится возможным посчитать такие характеристики системы, как каноническая средняя конформационная энергия,  $\langle E(T) \rangle$ , средний радиус инерции  $\langle R_g(T) \rangle$  и теплоемкость при постоянном объеме,  $c(T)$  как *гладкие* функции температуры  $T$ , уравнения (3.4), (3.5), (3.6). В результате, в области низких температур нам удалось наблюдать переход, подобный фазовому, Рисунок 3.6. Данный переход сопровождается как резким уменьшением размера цепи, так и конформационной энергии, что позволяет говорить о стабильной тороидообразной структуре малого размера.

С увеличением длины цепи количество возможных конформаций существенно возрастает, Рисунки 3.4 и 3.5. Однако более длинные цепи тоже испытывают резкие структурные изменения при понижении температуры, Рисунок 3.7,



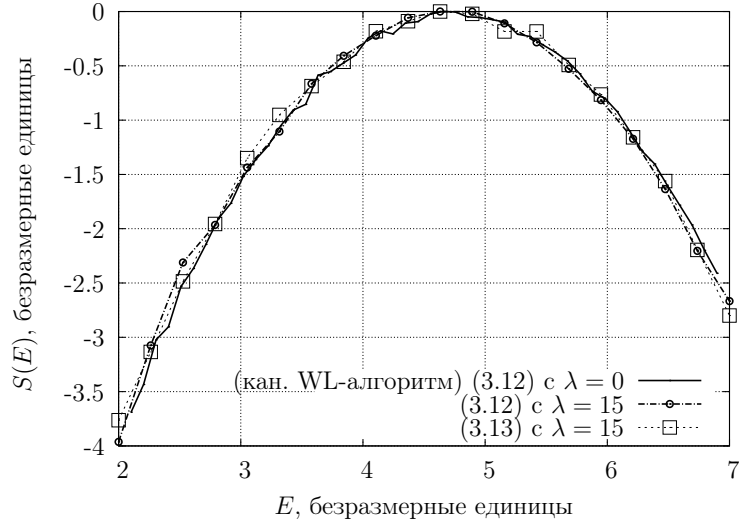
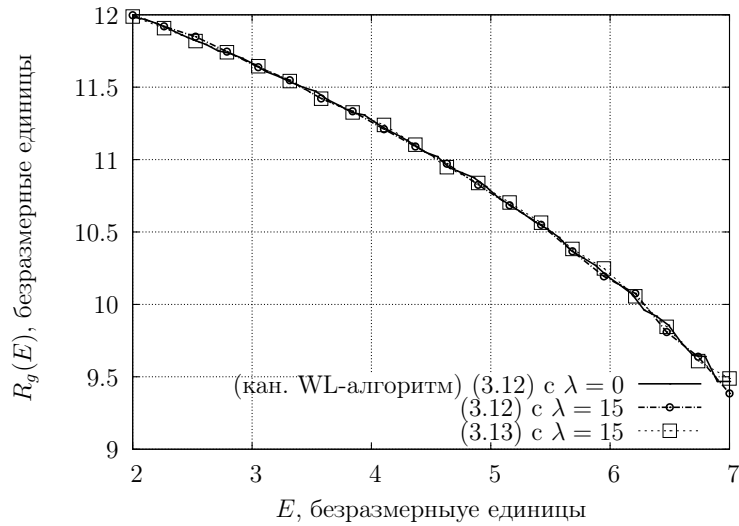
(a) Зависимость энтропии  $S$  от энергии  $E$  для разных переходных вероятностей.(b) Зависимость радиуса инерции  $R_g$  от энергии  $E$  для разных переходных вероятностей.

Рис. 3.3: Демонстрация согласованности различных методов для короткой цепи:  $N = 15$ ,  $G = 0.1$ ,  $\theta \approx 29^\circ$ ,  $l = 3$  и  $k = 10$ . Показаны результаты для канонического ВЛ-алгоритма, т. е. схема (3.12) с  $\lambda = 0$  (тонкая сплошная линия), согласно схеме с неравномерной выборкой по координатам, (3.12),  $\lambda = 15$  (штрих-пунктир с кружками), и согласно схеме (3.13),  $\lambda = 15$ , где производилось усреднение весов  $\alpha$  для каждого энергетического ящика, (квадраты).

где показана теплоемкость при постоянном объеме  $c$  как функция температуры  $T$  для разных длин цепей.

### 3.5. Заключение

В данной главе основной упор был сделан на разработку метода компьютерного эксперимента, позволяющего эффективно посещать как плотные, так

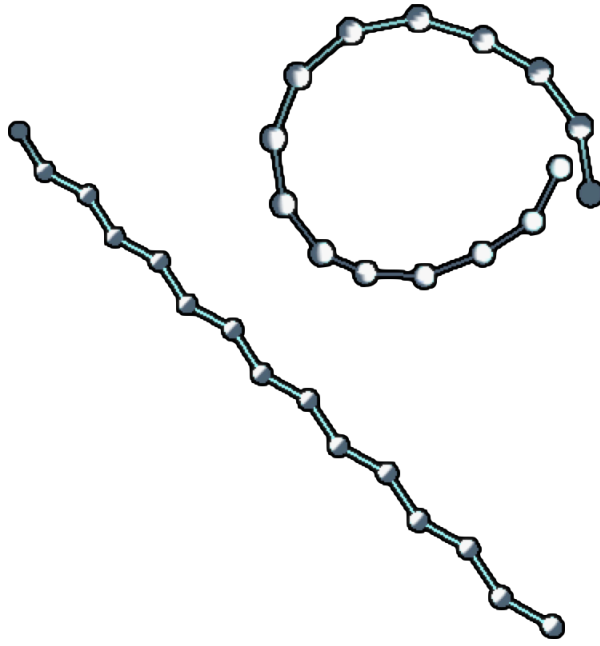


Рис. 3.4: Пример максимально компактной и максимально протяженной конформации для цепи с  $N = 15$ .  
Остальные параметры:  $G = 0.1$ ,  $\theta \approx 29^\circ$ ,  $l = 3$  и  $k = 10$ .

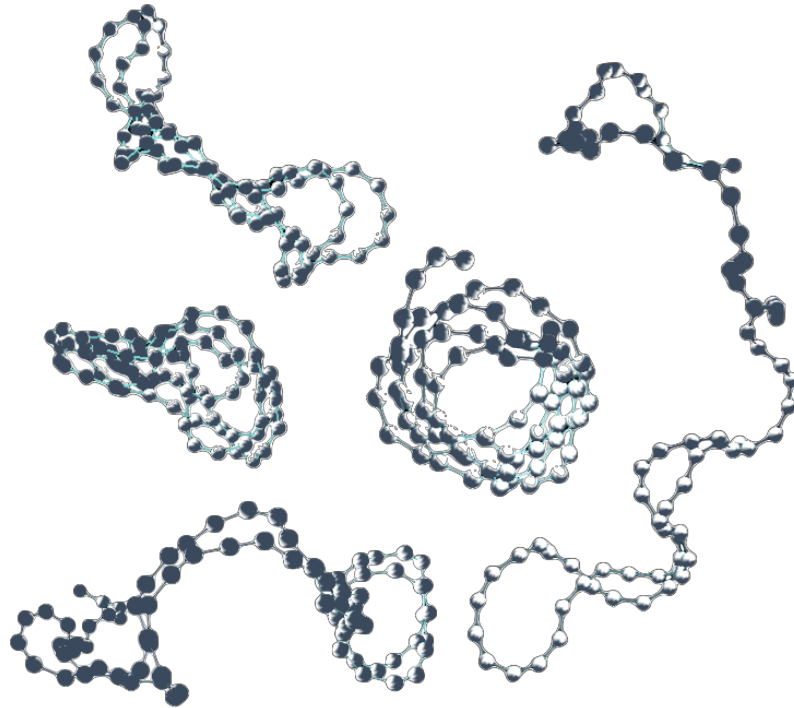
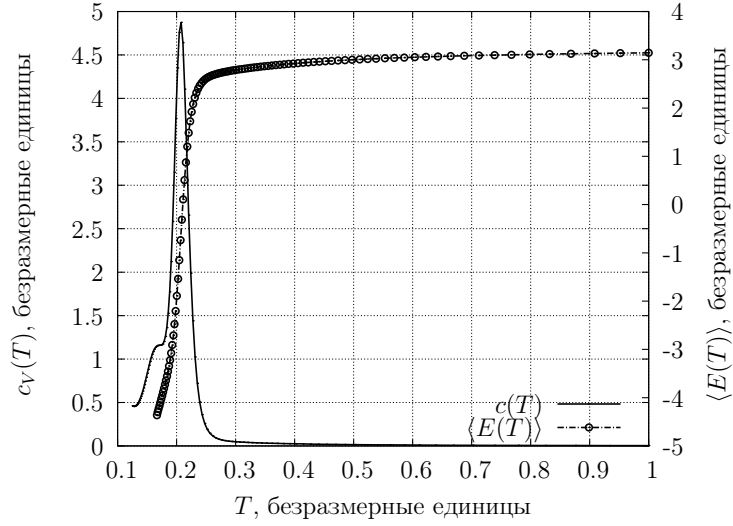
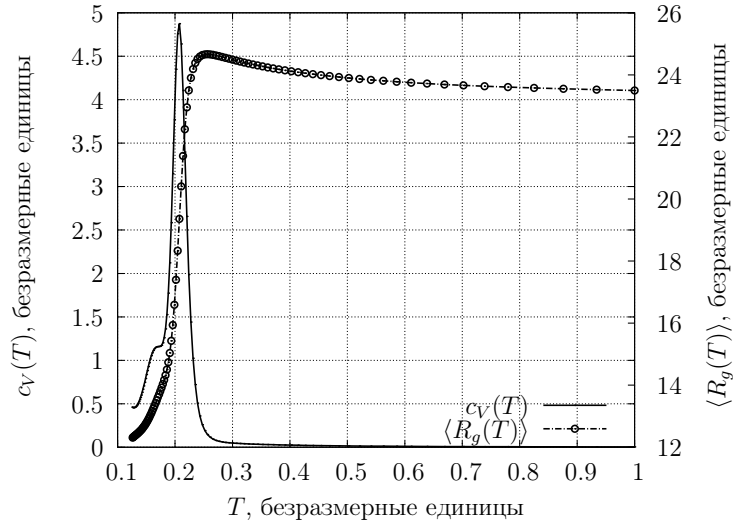


Рис. 3.5: Примеры мгновенных конформаций для полужесткой цепи с  $N = 60$ .

и рыхлые структуры полужесткой цепи в континуальной модели (3.13). Генерация конформаций осуществлялась с помощью правила (3.7), которое для каждого мономера выбирает с большей вероятностью такие ориентации, что в результате получаются плотные конформации. Более тонкая настройка осуществ-



(a) Теплоемкость  $c(T)$  (3.6) и средняя энергия  $\langle E(T) \rangle$  как функции температуры.



(b) Теплоемкость  $c(T)$  (3.6) и радиус инерции как функции температуры  $\langle R_g(T) \rangle$ .

Рис. 3.6: Согласованный вид кривых  $\langle E(T) \rangle$ ,  $\langle R_g(T) \rangle$  и  $c(T)$  в районе  $T_c \approx 0.2$  позволяет нам говорить об структурном изменении, наподобие фазового перехода второго рода, которое сопровождается схлапыванием структуры. Система:  $N = 40$ ,  $\theta \approx 29^\circ$ ,  $l = 3.0$ ,  $k = 20$  и  $G = 0.1$ .

лялась с помощью параметра  $\lambda$ , в зависимости от значения которого можно получать как компактные, так и рыхлые конформации. В случае удачно выбранной величины  $\lambda$ , которое подбирается эмпирическим путем, нам удавалось получать не только плотные кольца тороида, но и протяженные структуры с достаточной вероятностью, чтобы накопить хорошую статистику по конформациям.

Для увеличения вероятности перехода от одной конформации к другой был использован алгоритм Ванга-Ландау. По полученной плотности энергии

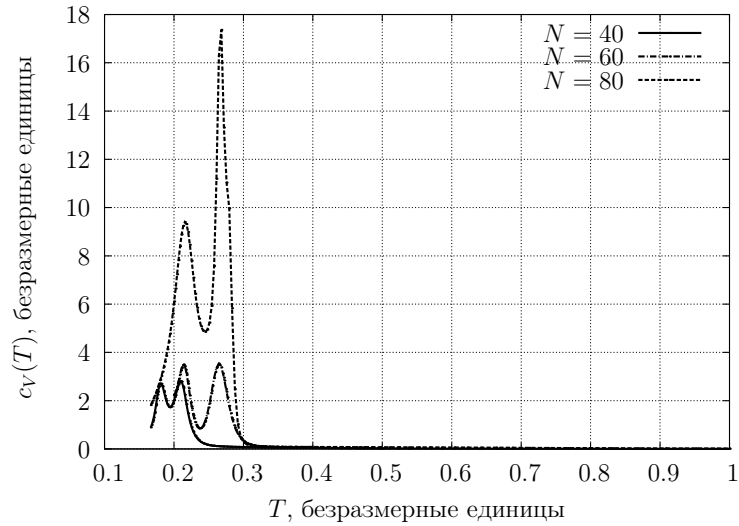


Рис. 3.7: Теплоемкость при постоянном объеме,  $c$  как функция температуры  $T$ , (3.6) для различных длин цепей: сплошная линия для  $N = 40$ , штрих-пунктир для  $N = 60$  и штрих для  $N = 80$ . Остальные параметры  $\theta \approx 29^\circ$ ,  $l = 3.0$ ,  $k = 40$ , и  $G = 0.2$ .

ческих состояний  $\Omega(E)$  мы смогли посчитать гладкие температурные зависимости термодинамических величин системы, как внутренняя энергия  $\langle E(T) \rangle$ , средний по ансамблю радиус инерции  $\langle R_g(T) \rangle$ , и теплоемкость при постоянном объеме  $c(T)$ , вид которых позволил сделать заключение о наличии перехода, подобно фазовому, сопровождающегося схлapyванием рыхлой структуры в правильную тороидообразную.

Особое внимание следует уделить тому, что ВЛ-алгоритм дает возможность распараллеливания процесса [21, 23, 30, 53], что позволяет использовать компьютерные кластеры для проведения расчетов.

## Глава 4

# Определение равновесного распределения зарядов для различных конформаций полужесткого полиамфолита в рамках одного компьютерного эксперимента

Полиамфолиты или полимеры, несущие заряды обоих знаков, широко распространены в живой природе. Например, белки представляют собой полиамфолиты, т. к. в их состав входят аминокислотные остатки, несущие как положительные, так и отрицательные заряды [61, 62].

Кулоновские взаимодействия между группами, несущими заряды разных знаков при подходящих условиях могут стабилизировать компактную структуру [31, 63], в то время как наличие жесткости в цепи обеспечит формирование компактных структур *правильной* формы: полая сфера, тороид, сигара [64, 65].

Исследование условий и механизмов образования компартментов правильной формы на суб-микрометровом масштабе представляет немалый интерес. Подобные структуры могут служить контейнерами для проведения химических реакций в очень ограниченных объемах [66], а также в качестве транспортных средств для лекарств [67, 68]: в зависимости от внешних условий (температура, pH-раствора), капсула, образованная цепью полиамфолита раскрывается, освобождая активное вещество лекарства.

Очевидно, что разное распределение зарядов вдоль остова цепи будет задавать разные конформационные свойства. Например, из работ по компьютерному моделированию известно, что цепи с чередующимися зарядами ведут себя примерно как незаряженные полимеры [69]. Другое поведение у полиамфолитов со случайным распределением зарядов. В работе [70] показывается, что для образования компактных структур при низких температурах необходима ней-

тральность цепи как целого. Обзор по моделированию полиамфолитов дан в работе [71].

В данной главе, основанной на работе [31], предлагается способ определения такого распределения зарядов на остове *нейтрального* полиамфолита, которое обеспечит наперед заданную степень компактности в состоянии термодинамического равновесия.

## 4.1. Модель

Используемая модель цепи (вращение мономеров вокруг торсионного угла) была описана ранее в Разделе 3.1.

Взаимодействия не связанных по цепи мономеров в случае полиамфолита – это кулоновские взаимодействия между бусинами цепи, см. уравнение (2.3). Все расстояния выражены в единицах длины связи,  $l$ , а в качестве единиц энергии величина  $\left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon l}\right)$ , где  $e$  – заряд электрона,  $\epsilon_0$  – диэлектрическая константа,  $\epsilon = 78.4$  – диэлектрическая проницаемость среды (вода при  $T = 298^\circ \text{K}$ ).

Торсионная жесткость зависит от угла между плоскостями, образованными векторам связей  $\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_{i+1}$  и  $\mathbf{r}_{i+2}, \mathbf{r}_{i+1}$  согласно (3.1). Графическое представление торсионной жесткости показано на Рисунке 3.2.

Самопересечения в конформациях запрещались благодаря введению потенциала твердых шаров:

$$U_{HC} = \sum_{j=1, i < j}^{N+1} u_{HC}(r_{ij}), \text{ где } u_{HC}(r_{ij}) = \begin{cases} \infty & r_{ij} < d \\ 0 & r_{ij} \geq d, \end{cases} \quad (4.1)$$

где  $d$  – диаметр бусины, а  $r_{ij}$  – расстояние между центрами бусин. Полная конформационная энергия после суммирования по всем мономерам после перехода к безразмерным единицам может быть записана как:

$$U_{tot}^* = U_{HC}^* + U_{el}^*(r^*) + U_{tor}^*. \quad (4.2)$$

Далее в тексте звездочка “\*” будет опущена.

## 4.2. Метод

### 4.2.1. Описание

Мы применили МК-метод с неравномерной выборкой по координатам, идея которого была изложена в Подразделе 3.2.1. Данная модификация МК-метода позволяет генерировать конформации от плотных тороидообразных, до рыхлых и стержнеобразных. Чтобы увеличить вероятность перехода между конформациями разной компактности был использован ВЛ-алгоритм.

В данной главе мы применили ВЛ-алгоритм для настройки плотности распределения по радиусу инерции:

$$\Omega(R_g) = \int_{\Gamma} \delta(R_g(\mathbf{q}) - R_g) d\mathbf{q},$$

где  $\delta$  – дельта-функция Дирака,  $\mathbf{q}$  –  $3N$ -мерный вектор, описывающий конформацию цепи из  $N$  связей, а интегрирование производится по доступному конформационному объему  $\Gamma$ . Конфигурации перебирались до тех пор, пока искомая величина  $\Omega(R_g)$  не сошлась к своему стационарному значению согласно ВЛ-алгоритму.

Для каждой сгенерированной конформации полиамфолита мы вычисляли *наиболее вероятное* распределение зарядов на остове цепи при заданной температуре. Распределение зарядов находилось методом перемены позиций двух случайно выбранных зарядов. Через некоторое количество обменов *полная* энергия для данной конформации сходилась. Остов цепи нес заряды двух знаков: “+4” и “−1” в количестве, гарантирующем электронейтральность системы. Наличие мультивалентных зарядов – необходимое условие для образования *устойчивых* компактных структур для полужесткой цепи, как показано в лабораторных экспериментах [48, 55, 72], так и в компьютерных [31, 73, 74].

Как только полная энергия для конформации сошлась, мы запоминали её, а также порядковые номера бусин цепи, несущих заряд “+4”. Мы полагаем, что данное распределения “+4” – наиболее вероятное для данной конформации при

данной температуре.

После того, как  $\Omega(R_g)$  сошлась к своей предельной зависимости, мы знали среднее значение полной энергии 4.2, усредненное по всем конформациям для данного  $R_g$ -ящика, на которые был разбит исследуемый интервал радиусов инерции.

Также для каждой конформации из каждого  $R_g$ -ящика, был известен список, каждая строчка которого есть порядковые номера бусин, имеющих заряд “+4” после того, как кулоновская энергия для данной конформации сошлась.

Основываясь на списке с порядковыми номерами бусин, мы могли определить какие бусины наиболее вероятно несут заряд “+4” для данного  $R_g$ -ящика, т. е. каково наиболее вероятное распределение “+4” для данного  $R_g$ -ящика. Такие распределения мы могли посчитать для конформаций разных плотностей — от тороидообразных до стержнеобразных.

Был предложен вариант решения обратной задачи, чтобы проверить правильность полученного распределения “+4” зарядов. Для этого мы *фиксировали* положения всех зарядов на цепи, соответствующее плотной структуре, и начинали перебирать конформации заново, вычисляя, помимо  $\Omega(R_g)$ , также среднюю полную энергию как функцию радиуса инерции:  $\langle E(R_g) \rangle$ , зная которые, возможно посчитать функцию распределения по радиусу инерции при заданной обратной температуре  $\beta$ :

$$\pi(R_g, \beta) = e^{-\beta \langle E(R_g) \rangle} \Omega(R_g). \quad (4.3)$$

Если распределение  $\pi(R_g, \beta)$  имеет максимум в области плотных структур, то мы заключаем, что полученное распределение зарядов “+4” верно. Подобные “проверки” были проведены нами для ряда, как плотных тороидообразных, так и для рыхлых и стержнеобразных структур. Более подробное описание эксперимента дается в следующем подразделе.



### 4.2.2. Математическое описание

Значение плотности распределения по радиусу инерции,  $\Omega(R_g)$ , которое мы находили с помощью ВЛ-алгоритма, показывает количество реализуемых вариантов конформаций с данным радиусом инерции.  $\Omega(R_g)$  есть чисто геометрическое свойство системы и, посчитанное одинажды, может быть использовано как для систем с кулоновским взаимодействием, так и с взаимодействиями Леннарда-Джонса.

Рассматриваемая система представляет собой полимер, закрепленным за один из концов в начале системы отсчета. Полимер был представлен моделью со свободным вращением с  $N$  связями,  $l$  – длиной связи и  $\theta$  – углом связи, Рисунок 3.1.

Цепь строится мономер за мономером. За один МК-шаг принималась генерация всей цепи. Пробные положения нового мономера образуют поверхность конуса с осью параллельной ориентации предыдущего, уже построенного, сегмента. Из  $k$  возможных ориентаций, (см. Рисунок 4.1) наибольшую вероятность быть выбранной имела та, которая обеспечивала наименьший квадрат расстояния  $d_i(j)$  между центром масс уже построенной цепи ( $i$  мономеров), и пробным положением нового мономера,  $j \in [1..k]$ , согласно формуле:

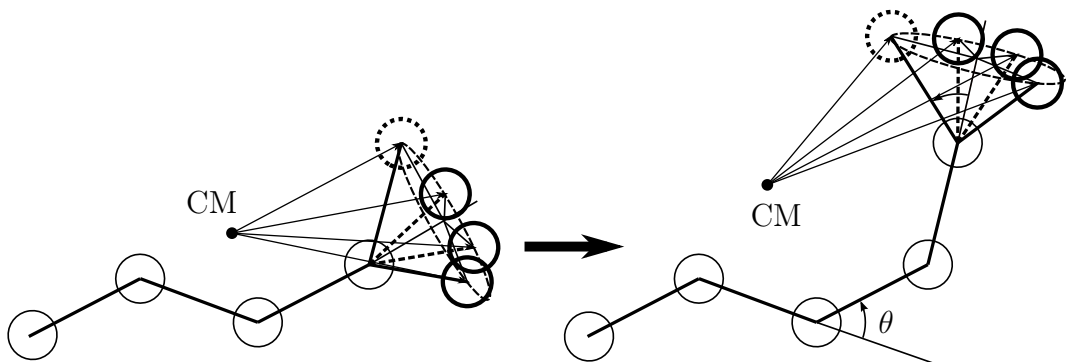


Рис. 4.1: Процесс построения конформации цепи. Ориентация каждого мономера выбирается из  $k$  позиций ( $k = 4$  для примера), (показаны жирными кружками). Из возможных позиций с наибольшей вероятностью выбирается та, которая образует плотную структуру (отмечены пунктирными кружками). Положение центра масс для растущей цепи обозначено как “CM”,  $\theta$  – угол связи.

$$p_i(\lambda, j) = \frac{e^{-\lambda d_i^r(j)}}{w_i(\lambda)}, \quad (4.4)$$

где  $p_i(\lambda, j)$  – вероятность выбрать ориентацию  $j \in [1..k]$ ,  $d_i^r(j) = \frac{d_i(j)}{\min_{j=1}^k \{d_i(j)\}} - 1$ ,  $w_i(\lambda) = \sum_{j=1}^k \exp[-\lambda d_i^r(j)]$ , а  $\lambda > 0$  – численный множитель, подбирая который можно генерировать плотные конформации. Параллельно цепь проверяется на отсутствие самопересечений. Вероятность построить всю цепь, есть произведение (4.4) для всех мономеров:

$$\prod_{i=1}^N p_i(\lambda, j) = \prod_{i=1}^N \frac{e^{-\lambda u_i^r(j)}}{w_i(\lambda)} = \frac{e^{-\lambda \mathfrak{R}}}{W(\lambda)}. \quad (4.5)$$

Окончательная формула для вероятности перехода от конформации “ $o$ ” к “ $n$ ” в случае канонического ансамбля подробно выводилась в Подразделе 3.2.2:<sup>1</sup>

$$\text{acc}(o \rightarrow n) = \min \left[ 1, e^{\Delta(\lambda \mathfrak{R})} \frac{W[n \rightarrow o, \lambda_n] e^{S(R_g(o))}}{W[o \rightarrow n, \lambda_o] e^{S(R_g(n))}} \right], \quad (4.6)$$

где  $S(R_g) = \ln \Omega(R_g)$  – настраивалось с помощью ВЛ-алгоритма, а  $W[o \rightarrow n, \lambda_o]$  и  $W[n \rightarrow o, \lambda_n]$  – веса, (4.5).

Далее, для каждой конформации, реализованной согласно (4.6), мы определяли наиболее вероятное распределение зарядов на остове цепи при данной температуре. Мы использовали заряды “ $-1$ ” и “ $+4$ ” в количестве, гарантирующем электронейтральность. Количество зарядов “ $+4$ ”:  $N_{+4} = (N + 1)/5$ , а количество “ $-1$ ”:  $N_{-1} = 4(N + 1)/5$ , т.е. для цепи длиной  $N = 39$  связей,  $N_{-1} = 32$ , а  $N_{+4} = 8$ . Изначально заряды (кроме первого “ $+4$ ”) помещались на произвольные мономеры цепи. Первый из  $N_{+4}$  помещался на *первую* бусину(мономер) и его положение в ходе моделирования *не* менялось! Равновесное же распределение остальных зарядов *для каждой конформации цепи* находи-

<sup>1</sup> В отличие от раздела 3.2.2, в данной Главе рассматривается не канонический  $(N, V, T)$  ансамбль, а ансамбль конформаций цепи, т.е. “конфигурационный интеграл”  $Q(N, l, \theta)$  – есть число конформаций доступных для цепи с заданными параметрами. Соответственно возникает гистограмма посещений не по энергиям, а по радиусам инерции. Добиваясь равнопосещаемости состояний по радиусам инерций, можно гарантировать, что результат вычисления по ВЛ-алгоритму сойдется к  $\Omega(R_g)$ .

лось путем обмена позиций “ $-1$ ” и “ $+4$ ”, следуя каноническому алгоритму Метрополиса [11]:

$$\text{acc}(o \rightarrow n) = \min[1, e^{-\beta\Delta U}], \quad (4.7)$$

где  $\beta = 1/k_B T$  и  $\Delta U = U_n - U_o$  разность кулоновских энергий в результате обмена позиций двумя зарядами.

Таким образом для каждой сгенерированной конформации мы находили наиболее вероятное распределение зарядов на цепи. Данная процедура не сильно замедляла процесс вычисления  $S(R_g)$ , так как наши наблюдения показали, что для сходимости кулоновской энергии в конкретной конформации требуется порядка нескольких тысяч обменов позициями.

После того, как кулоновская энергия  $U_i^n$  для конформации принадлежащей  $i$ -му  $R_g$  ящику сошлась, мы обновляем среднее значение полной энергии:

$$\langle U_i \rangle^n = [\langle U_i \rangle^{n-1}(n-1) + U_i^n] / n, \quad (4.8)$$

где  $n$  – количество посещений ящика  $i$ , а  $\langle U_i \rangle^n$  – среднее значение полной энергии в  $i$ -м ящике после  $n$  посещений. В случае, если торсионная жесткость включена, то она учитывается в усреднении (4.8).

Величина  $\Omega(R_g)$  по своему физическому смыслу не зависит от  $\lambda$ . С другой стороны, из уравнения (4.4) следует, что как ориентация каждого мономера, так и степень компактности всей цепи экспоненциально зависят от параметра  $\lambda$ . Например, если положить  $\lambda = 0$ , то все возможные ориентации мономеров будут равновероятны и в результате конформация цепи будет представлять собой статистический клубок [4]. Если выбрать  $\lambda \gg 1$ , то в подавляющем большинстве случаев из  $k$  возможных ориентаций будет выбираться та, которая обеспечивает плотную структуру. В случае  $\lambda < 0$  наиболее вероятными будут рыхлые и стержнеобразные структуры. По результатам короткого теста мы остановились на  $\lambda \in \{-5.0, 2.0, 9.0\}$ . Общая схема компьютерного эксперимента представлена в Таблице 4.1.

Таблица 4.1: Схема I

- (1) задать три значения  $\lambda$ :
  - $\lambda_1 > 0$  для генерации компактных структур;
  - $\lambda_2 = 0.0$  для рыхлых;
  - $\lambda_3 < 0.0$  для стержнеобразных;
- (2) выбрать  $\lambda_i$  случайным образом
- (3) генерация конформации с вычислением ее веса согласно (4.5) и радиуса инерции,  $R_g$
- (4) для данной конформации:
  - (а) малый цикл для определения равновесного распределения зарядов, согласно (4.7)
  - (б) вычислить среднее  $\langle U_i \rangle^n$  для данного  $R_g$  ящика, (4.8)
  - (с) добавить в список для данного  $R_g$  ящика номера бусин, несущих заряд “+4”
- (5) повторить шаги (2-3) для новой конформации, и попытаться перейти в нее согласно (4.6)
- (6) шаги (2-4) повторяются до тех пор, пока  $S(R_g)$  не сойдется к своему предельному значению.

Одновременно с  $S(R_g)$  мы получаем  $\langle U(R_g) \rangle$  для выбранной температуры и список, содержащий порядковые номера бусин, на которых находились “+4” после схождения итераций (4.7) для *каждой* отдельно взятой конформации для *каждого*  $R_g$  ящика (см. Таблица 4.2).

Таким образом, для каждого  $R_g$ -ящика у нас есть список, каждая строчка которого содержит порядковые номера бусин с зарядом “+4”, а число строк равно числу посещений данного  $R_g$ -ящика в ходе моделирования. Отсюда можно посчитать *наиболее вероятное* распределение “+4” зарядов для *каждого*  $R_g$ -ящика. Подробнее об этом в следующем Подразделе 4.2.3.

После того, как наиболее вероятное распределение зарядов для конкретного  $R_g$  ящика получено, мы можем *проверить* степень его точности, решая обратную задачу. Для этого рассмотрим распределение зарядов, соответствующее, например, плотной структуре. Для этого мы фиксируем все заряды на местах и совершаем блуждания согласно (4.6), т. е. генерируем конформации разной степени компактности, и для каждой конформации считаем полную энергию

и вычисляем среднюю для каждого  $R_g$  ящика (4.8). В результате может быть получена функция распределения по радиусу инерции при данной температуре  $\pi(R_g, \beta)$  в каноническом ансамбле (4.3). Если  $\pi(R_g, \beta)$  имеет максимум в области плотных структур, то мы заключаем, что высчитанное распределение верно. Подобные “проверки” были проведены нами для ряда, как плотных тороидообразных, так и для рыхлых и стержнеобразных структур.

### 4.2.3. Подсчет распределения многовалентных зарядов

Для каждого  $R_g$ -ящика заводился *список*, каждая строка которого содержит *упорядоченные по возрастанию* равновесные позиции “+4” после схождения (4.7), (т. е. каждая строка содержала 8 чисел для  $N = 39$ ). По мере повторных посещений этого  $R_g$ -ящика список, ассоциированный с ним, дополнялся, доходя до нескольких десятков тысяч строк к концу моделирования. Пример списка приведен в Таблице 4.2.

Таблица 4.2: Список равновесных позиций “+4” для отдельно взятой конфигурации с  $N = 39$ .

1	3	6	8	11	17	22	31
1	4	7	10	12	16	21	30
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1	3	5	9	11	16	24	33

Основываясь на этом списке, мы узнаем, *какова наиболее вероятная позиция “i”-го “+4” заряда, если известна позиция “i – 1”-го “+4” заряда*. Так как *первый заряд закреплен на первой бусине*, то такую информацию получить можно.

Поясним подробнее на примере определения наиболее вероятной позиции второго и третьего “+4”. По числам, стоящим во втором столбце списка, строилось распределение  $\psi$ , и значение, соответствующее аргументу максимума бра-

лось за наиболее вероятное положение второго “+4”. Далее из всего списка выбирались те строки, в которых второй +4 соответствует выбранной позиции для второго “+4” заряда. Из выбранных таким образом строк строилось распределение  $\psi$ , и по значению аргумента максимума находилось наиболее вероятное положение третьего “+4” заряда.

Для нахождения наиболее вероятной позиции четвертого “+4” для построения распределения  $\psi$  брались строки, содержащие позиции, найденные для второго и третьего “+4” и т. д.

## 4.3. Результаты

### 4.3.1. Распределения многовалентных зарядов

На Рисунке 4.2 показаны наиболее вероятные распределения “+4” зарядов для плотных, рыхлых, и протяженных конформаций при фиксированной температуре для  $N = 39$  (Рисунок 4.2a) и  $N = 59$  (Рисунок 4.2b).

Номера бусин вдоль цепи отложены по оси абсцисс, а по оси ординат порядковые номера “+4” зарядов. Т. о. чтобы в равновесии получить компактную структуру, следует поместить восемь “+4” зарядов на бусины с номерами  $\psi = (1, 3, 6, 9, 12, 18, 23, 33)$ , а чтобы наиболее устойчивой была растянутая структура, на бусины с номерами  $\psi = (1, 6, 10, 14, 19, 24, 29, 33)$ .

Нами также был предложен способ, как можно проверить правильность кривых. Для этого мы замораживаем положения *всех* “+4” зарядов и осуществляем эксперимент с вероятностью перехода между конформациями согласно формуле (4.6), но без обмена позиций зарядов местами. В результате получаем  $\Omega(R_g)$  и  $\langle U(R_g) \rangle$ , откуда можно посчитать  $\pi(R_g, \beta)$  (4.3) для того, чтобы узнать насколько вероятна структура с данным  $R_g$  при данной обратной температуре  $\beta$ .

Например, если заряды на остове цепи устанавливаются в положения предсказанные,  $\psi$ , для плотной структуры и формула (4.3) дает максимум в зоне

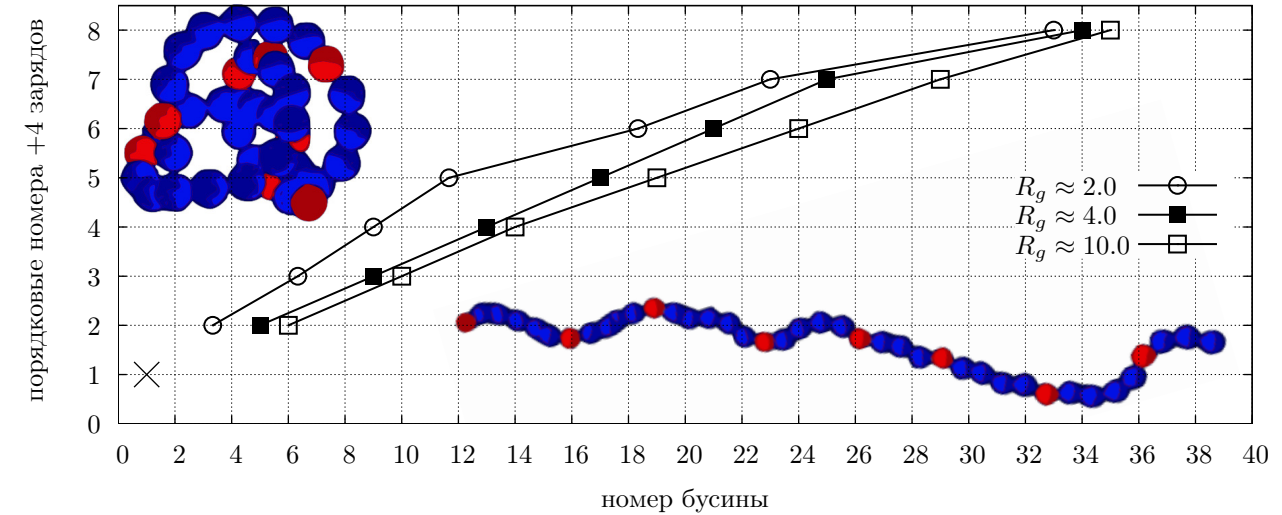
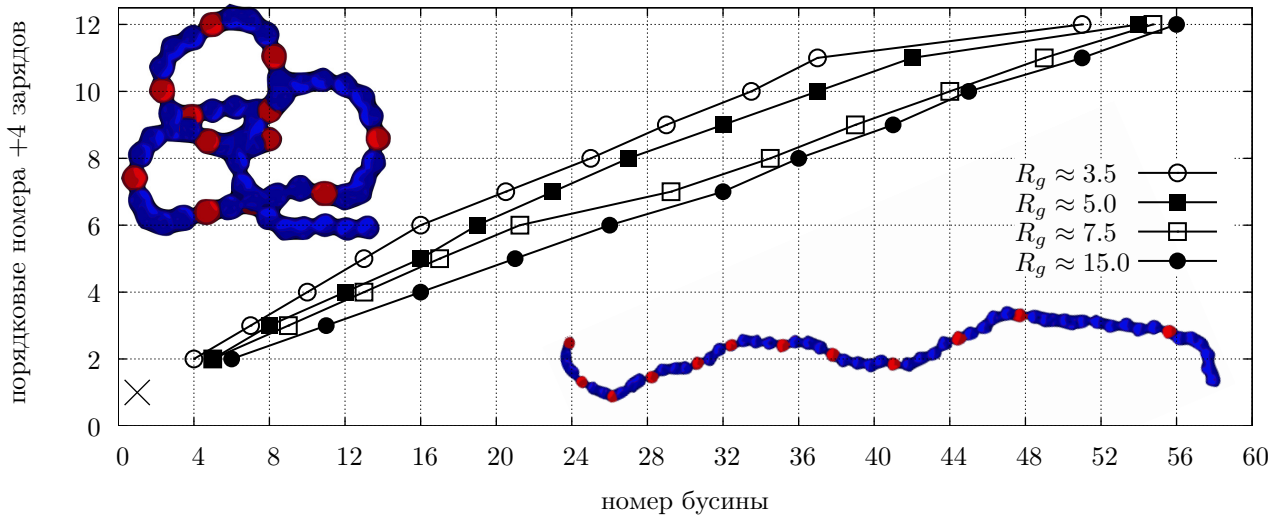
(a)  $N = 39$ ,  $R_g \in [2.2 : 10.2]$  в безразмерных единицах.(b)  $N = 59$ ,  $R_g \in [3.0 : 15.0]$  в безразмерных единицах.

Рис. 4.2: Наиболее вероятные позиции,  $\psi$ , для “+4” для структур различной компактности и разных длин цепей. Крестом обозначено фиксированное положение первого “+4”. Во вставках (4.2a) показаны типичные структуры для  $R_g \approx 2.0$  и  $R_g \approx 10.0$ , во вставках (4.2b) для  $R_g \approx 4.0$  и  $R_g \approx 15.0$ . Остальные параметры:  $d = 1.0$ ,  $\alpha = 0.875$ ,  $\beta = 3.0$ , и  $G = 0.1$ .

малых  $R_g$ , то предсказанные положения верны. Правильность полученных распределений демонстрируется кривыми на Рисунке 4.3, где показаны вычисленные распределения по радиусу инерции  $\pi(R_g)$  для цепи с  $N = 59$  и тремя распределениями “+4”:  $\psi_1 = (1, 4, 7, 10, 13, 17, 21, 24, 28, 32, 37, 49)$ ,

$\psi_2 = (1, 5, 9, 13, 17, 22, 27, 32, 37, 41, 47, 56)$  и

$\psi_3 = (1, 7, 12, 17, 22, 27, 32, 37, 42, 47, 52, 57)$  для плотной, рыхлой и протяжен-

ной структур соответственно.

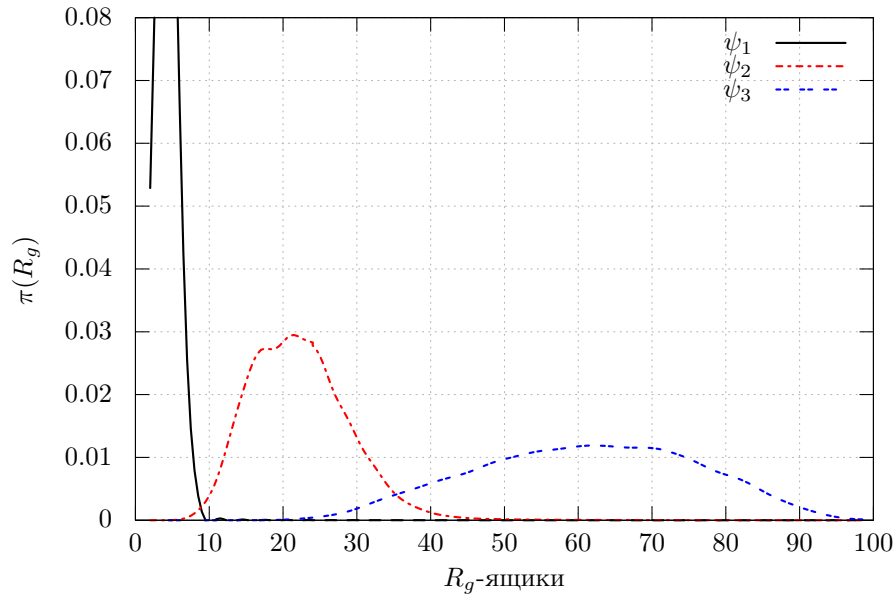


Рис. 4.3: Распределение по радиусу инерции  $\pi(R_g)$  для равновесных структур в соответствии с (4.3) для различных фиксированных во время моделирования положений “+4”, заданных  $\psi$ . Термодинамически устойчивые и компактные структуры с  $\psi_1 = (1, 4, 7, 10, 13, 17, 21, 24, 28, 32, 37, 49)$  показаны сплошной линией, протяженные структуры с  $\psi_3 = (1, 7, 12, 17, 22, 27, 32, 37, 42, 47, 52, 57)$  штриховая линия и структуры средней компактности  $\psi_2 = (1, 5, 9, 13, 17, 22, 27, 32, 37, 41, 47, 56)$  штрих-пунктирная линия. Остальные параметры:  $\beta = 3.0$ ,  $N = 59$ ,  $\alpha = 0.875$ ,  $d = 1.0$  и  $G = 0.1$ .

#### 4.3.2. Проверка сходимости кулоновской энергии для $R_g$ ящиков

Для решения обратной задачи — вычисления  $\pi(R_g)$  для заданного распределения +4 — необходимо показать, что для каждого  $R_g$ -ящика энергия полимера (4.2) сходится. Вопрос о схождении кулоновской энергии представляется менее тривиальным, чем энергии на скручивание (3.1), т. к. степень скрученности конформации напрямую зависит от угла поворота вокруг вектора связи, а эта зависимость монотонна, Рисунок 3.2.

Рассмотрим цепь с  $N = 39$ ,  $d = 1/3$ ,  $\alpha = \cos \theta = 0.875$ . Границы диапазона радиуса инерции  $R_g$  были выбраны так, чтобы соответствовать структурам от двух витков тороида до стержнеобразной конформации,  $R_g \in [2.5 : 10.5]$ . На Рисунке 4.4 показано, как сходится кулоновская энергия в зависимости от числа перестановок “+4” для нескольких независимых циклов обмена зарядов при



фиксированной конформации. Как можно заметить, даже для плотной конформации (первый  $R_g$ -ящик), Рисунок 4.4а, кулоновская энергия сходится после нескольких сотен обменов позиций. Сходимость для стержнеобразной (последний  $R_g$ -ящик) конформации показана на Рисунке 4.4б.

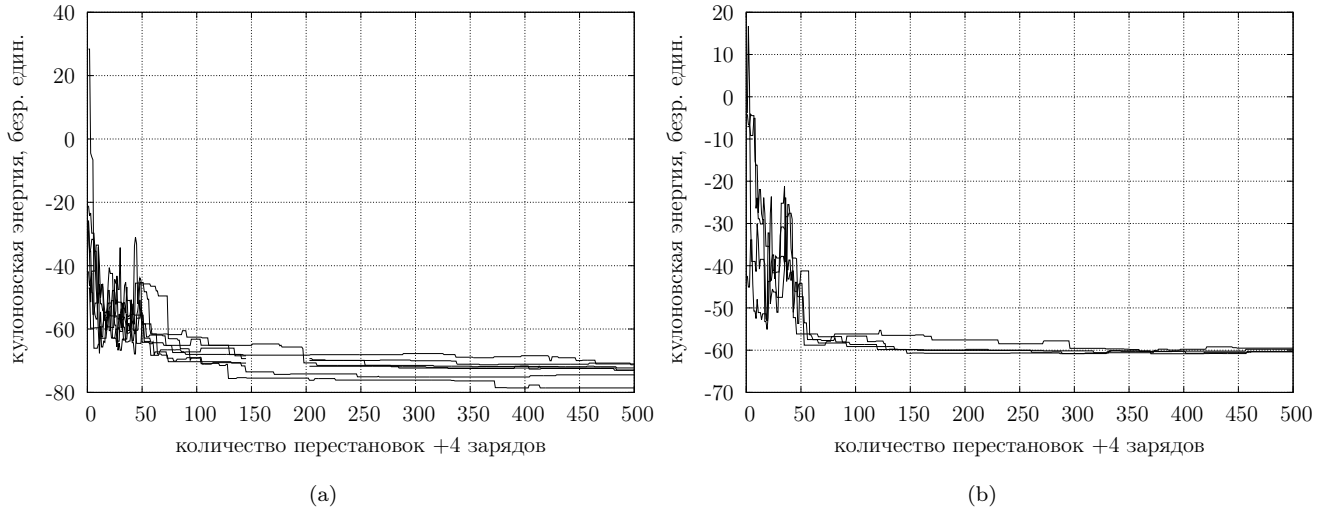


Рис. 4.4: Сходимость кулоновской энергии для фиксированной конформации из первого  $R_g$ -ящика (а) (два витка тороида), и для фиксированной конформации из последнего  $R_g$ -ящика (б) (стержнеобразная конформация). Разные кривые обозначают независимые посещения первого (а) и последнего (б) ящиков как функцию от числа перестановок зарядов для серии экспериментов. Система:  $N_{+4} = 8$ ,  $N = 39$ ,  $d = 1/3$ ,  $\alpha = 0.875$ ,  $\beta = 3.0$ ,  $G = 0.0$ ,  $\lambda \in \{-5.0, 2.0, 9.0\}$ .

Так как к одному  $R_g$ -ящику относятся похожие, но *разные* конформации, то необходимо показать, что значения энергии, вычисленные на стационарном участке, сходятся при *многократных* и *независимых* посещениях данного ящика. Рисунок 4.5а показывает, как ведет себя равновесная энергия при посещении первого  $R_g$ -ящика, и как ведет себя *среднее* значение от равновесных энергий, вычисленное по рекуррентной формуле (4.8). Рисунок 4.5б показывает сошедшиеся значения  $\langle E(R_g) \rangle$  для первых десяти  $R_g$ -ящиков. Основываясь на Рисунках 4.4 и 4.5, мы можем заключить, что  $\langle U(R_g) \rangle$  в уравнении (4.3) для функции распределения по радиусу инерции в каноническом ансамбле сходится.

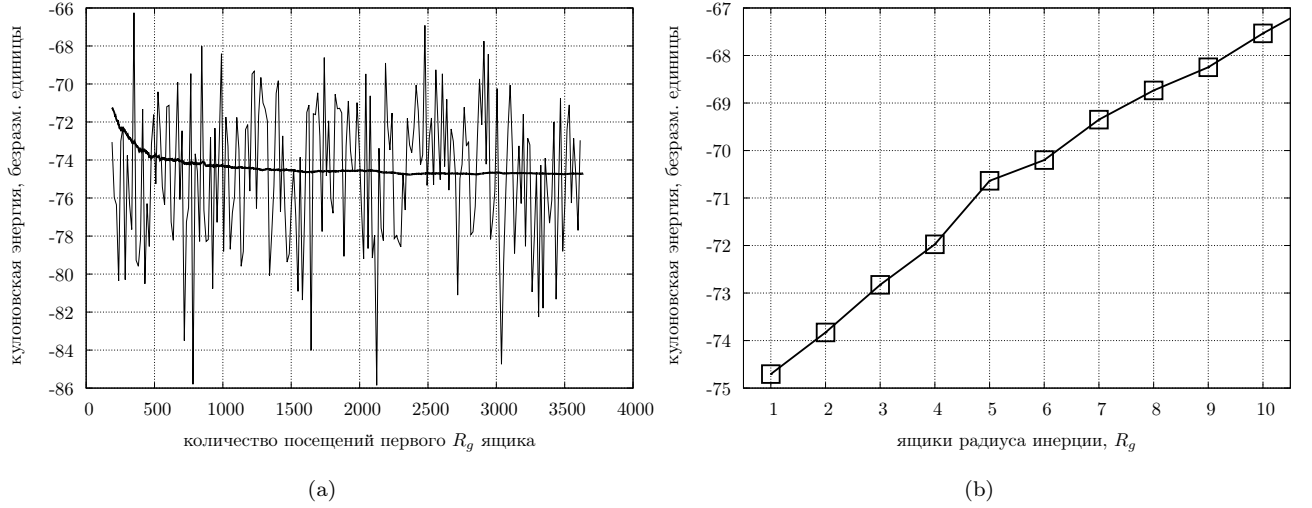


Рис. 4.5: Процесс сходимости кулоновской энергии для каждого ящика радиуса инерции: (a) для первого  $R_g$  ящика (тонкая линия) и среднее, вычисленное согласно (4.8) (толстая линия); (b) сошедшиеся значения кулоновской энергии  $\langle U(R_g) \rangle$  для первых 10  $R_g$ -ящиков. Система:  $N_{+4} = 8$ ,  $N = 39$ ,  $d = 1/3$ ,  $\alpha = 0.875$ ,  $\beta = 3.0$ ,  $G = 0.0$ ,  $\lambda \in \{-5.0, 2.0, 9.0\}$ .

### 4.3.3. Проверка правильности вычисления $\Omega(R_g)$ и $\langle E(R_g) \rangle$

Используемая нами модель полимера позволяет посчитать  $\langle R_g \rangle$  аналитически при условии нулевого размера бусины (3.14). С другой стороны  $\langle R_g \rangle$  можно вычислить, зная  $S(R_g) = \ln \Omega(R_g)$  Рисунок 4.6:

$$\langle R_g \rangle = \frac{\sum R_g \Omega(R_g)}{\sum \Omega(R_g)}. \quad (4.9)$$

Сопоставляя результаты, приведенные в Таблице 4.3, можно заключить, что вычисленные  $S(R_g)$  позволяют определить средние значения  $\langle R_g \rangle$  с хорошей степенью точности.

Теперь покажем правильность процедуры для подсчета  $\langle E(R_g) \rangle$ . Из  $\langle E(R_g) \rangle$  и  $\Omega(R_g)$ , можно найти  $\langle E \rangle$  как функцию  $\cos \theta$ :

$$\langle E(\cos \theta) \rangle = \frac{\sum_{R_g} \langle E(R_g) \rangle \Omega(R_g)}{\sum_{R_g} \Omega(R_g)}. \quad (4.10)$$

В предельном случае  $\alpha = \cos \theta = 1 \Rightarrow \theta = 0$  энергию можно посчитать точно, если рассмотреть нейтральный полиамфолит без торсионной жесткости ( $G = 0$ ), имеющий *четное* число бусин, каждая из которых заряжена как  $(-1)^i$ , где  $i$  – порядковый номер бусины в цепи. Другим предельным случаем будет конфор-

Таблица 4.3:  $\sqrt{\langle R_g^2 \rangle}$  для различных  $N$  и различных  $d$  для модели со свободным вращением звеньев. Данные для  $\alpha = 0.778$  ( $\theta \approx 39^\circ$ ).

$N$	$R_g(N, b, \theta)$			
	точное значение (3.14)	из уравнения (4.9)		
		фантомная цепь ( $d = 0.0$ )	$d = 0.5$	$d = 1.0$
9	2.343	2.343	2.343	2.344
19	3.898	3.895	3.994	3.998
39	6.355	6.305	6.336	6.384
59	8.136	8.001	8.138	8.302

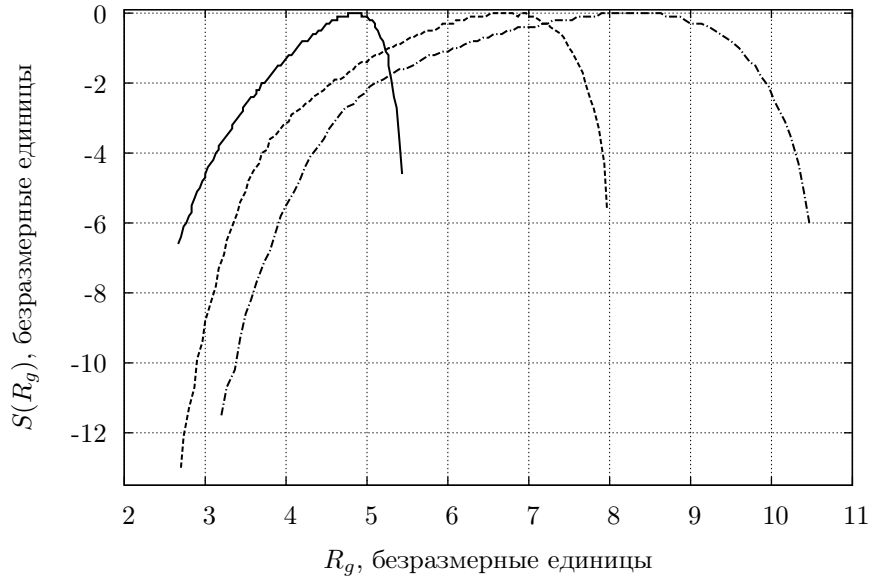


Рис. 4.6:  $S(R_g)$  для цепей с различным числом связей:  $N = 19$  (сплошная),  $N = 29$  (штрихованная) и  $N = 39$  (штрих-пунктирная) линии. Остальные параметры:  $d = 1/3$ ,  $\alpha = 0.778$  ( $\theta \approx 39^\circ$ ).

мация с большим углом связи,  $\cos(\theta/2) = d/2l$ , когда бусины касаются друг друга. В общем случае для других углов точного решения нет, поэтому мы будем полагаться на гладкость кривых и сходимость в предельных случаях. На Рисунке 4.7 показан график зависимости удельной кулоновской энергии от косинуса угла связи,  $\langle E \rangle(\alpha)/N$ , из вида которого можно заключить, что в *предельных* случаях наш метод дает правильные результаты, и сходимость к правильным результатам *гладкая*, что позволяет надеяться, что и в промежуточных точках метод работает.

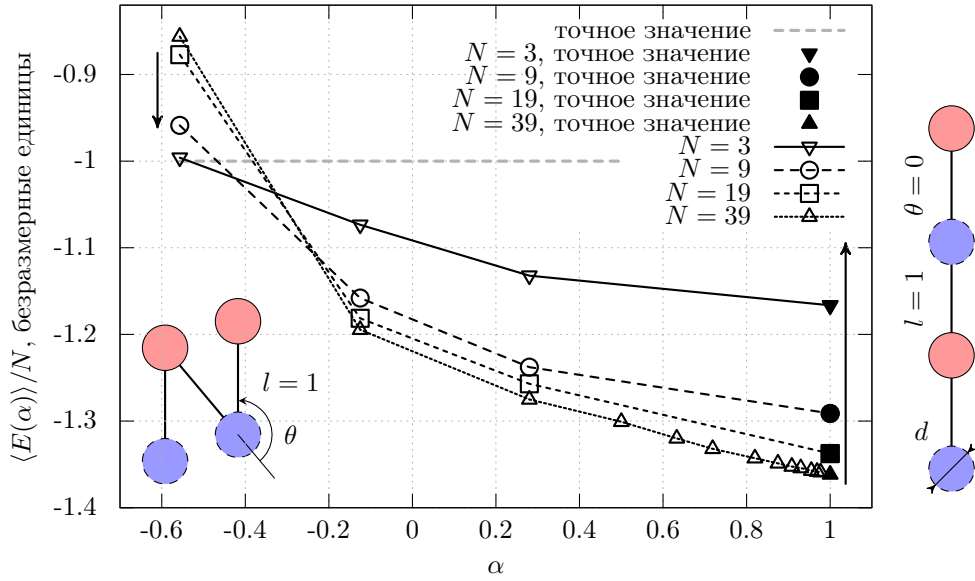


Рис. 4.7: Кулоновская энергия в безразмерных единицах, рассчитанная на одну связь  $\langle E \rangle / N$  как функция от  $\alpha = \cos \theta$  для различных  $N$ . Положительно заряженные бусины показаны сплошными кружками, а отрицательно заряженные – пунктирными. Результаты численного эксперимента обозначены открытыми символами, точные значения – заполненными. Структуры, соответствующие предельным случаям (“гантеля” и “прямой стержень”) показаны слева и справа. Остальные параметры  $d = 1/3$  и  $G = 0$ ,  $\beta = 2.5$ . Стрелками показано направление смещения точек на графиках в предельных случаях значений  $\alpha$ .

#### 4.3.4. Функции распределения по радиусу инерции $p(R_g)$

При известных  $\langle E(R_g) \rangle$  и  $\Omega(R_g)$  можно найти функцию распределения по радиусу инерции  $\pi(R_g, \beta)$ , (4.3). Учитывая, что  $\langle E(R_g) \rangle$  не зависит от температуры, мы можем посчитать гладкую кривую  $\pi(R_g, \beta)$  сразу для многих температур как, например, показано на Рисунке 4.8, откуда видно, что чем выше температура, тем более рыхлая структура цепи.

## 4.4. Заключение

В данной Главе предложен способ вычисления распределения многовалентных (“+4”) зарядов, которые стабилизируют структуру полужесткого полиамфолита в конформациях разной плотности (плотная тороидообразная, рыхлая и протяженная-стержнеобразная).

Для генерации плотных, рыхлых и протяженных конформаций был при-

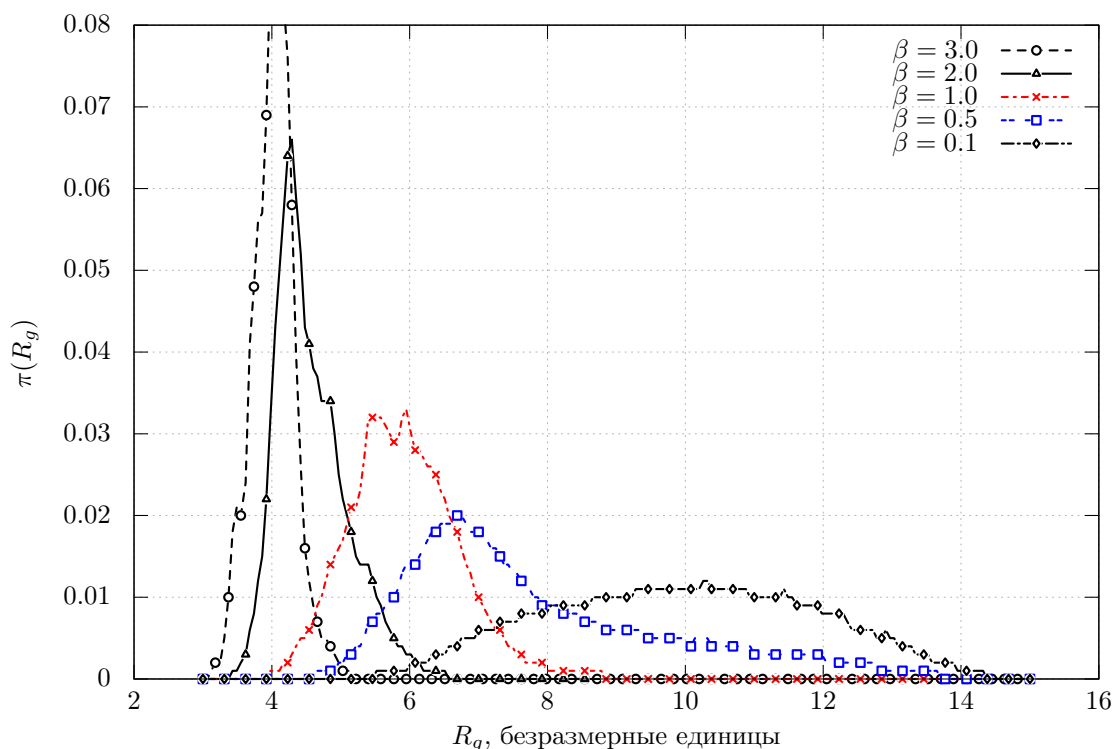


Рис. 4.8: Кривые распределения (4.3) по радиусу инерции  $\pi(R_g)$  для различных обратных температур:  $\beta = 3.0$  штрихованная линия с кружками,  $\beta = 2.0$  сплошная линия с треугольниками,  $\beta = 1.0$  штрих-пунктирная линия с крестами,  $\beta = 0.5$  двойной пунктир с квадратами,  $\beta = 0.1$  штрих двойная пунктирная линия с ромбами. Остальные параметры:  $N = 59$ ,  $d = 1.0$ ,  $\alpha = 0.875$ ,  $G = 0$ .

менен МК-метод с неравномерной выборкой по координатам. Использование ВЛ-алгоритма позволяло эффективно блуждать между конформациями разной плотности.

В ходе компьютерного эксперимента были рассчитаны следующие величины: плотность распределения по радиусу инерции  $\Omega(R_g)$ , полная средняя энергия как функция радиуса инерции  $\langle E(R_g) \rangle$ , и, наконец, наиболее вероятные положения “+4” зарядов,  $\psi$ , на острове полиамфолита как функции плотности конформации полимера. Также был предложен метод проверки высчитанных распределений  $\psi$ , по результатам которых было получено качественное подтверждение верности подхода к решению поставленной задачи. Данная идея может найти свое применение для синтеза искусственных полиамфолитов с заданными размерами.

## Глава 5

## Изучение равновесных конформаций кольцевого полужесткого полимера в конической полости

Полимер, заключенный в ограничивающую его полость теряет некоторую свободу – часть конформационной энтропии. Форма равновесных конформаций зависит от размера ограничивающей сферической полости [75], цилиндрической полости [76], параллелограмма или овала [77] в двумерном случае.

Наноструктуры конической формы не редкость в окружающем нас мире. Например вирус иммунодефицита человека (HIV-1) хранит свою РНК в белковой капсуле конической формы [78, 79]. Синтетические наноконусы успешно производятся методом пиролиза углеводов [80].

В данной главе, основанной на работах [32, 33], исследованы конформационные свойства *кольцевого* полужесткого полимера, ограниченного конической поверхностью, во внешнем поле, направленном к вершине конуса, Рисунок 5.1а. Внешнее поле, действующее на центр масс цепи, эффективно ограничивает доступный объем, играя роль “мягкой крышки”. Изменяя амплитуду внешнего поля можно, таким образом, эмулировать серию экспериментов с конусами разного размера (высоты) в одном компьютерном эксперименте.

### 5.1. Модель

В роли ячейки моделирования используется конус. Периодические граничные условия не накладывались, т. е. моделировалась малая система [1]. Внешнее поле, действующее на центр масс полимера, направлено к вершине конуса.

Для того, чтобы продемонстрировать общность поведения полужесткой цепи, мы рассмотрели двух- и трехмерную модель. В первом случае объемные взаимодействия были исключены из рассмотрения, так как иначе они существенно

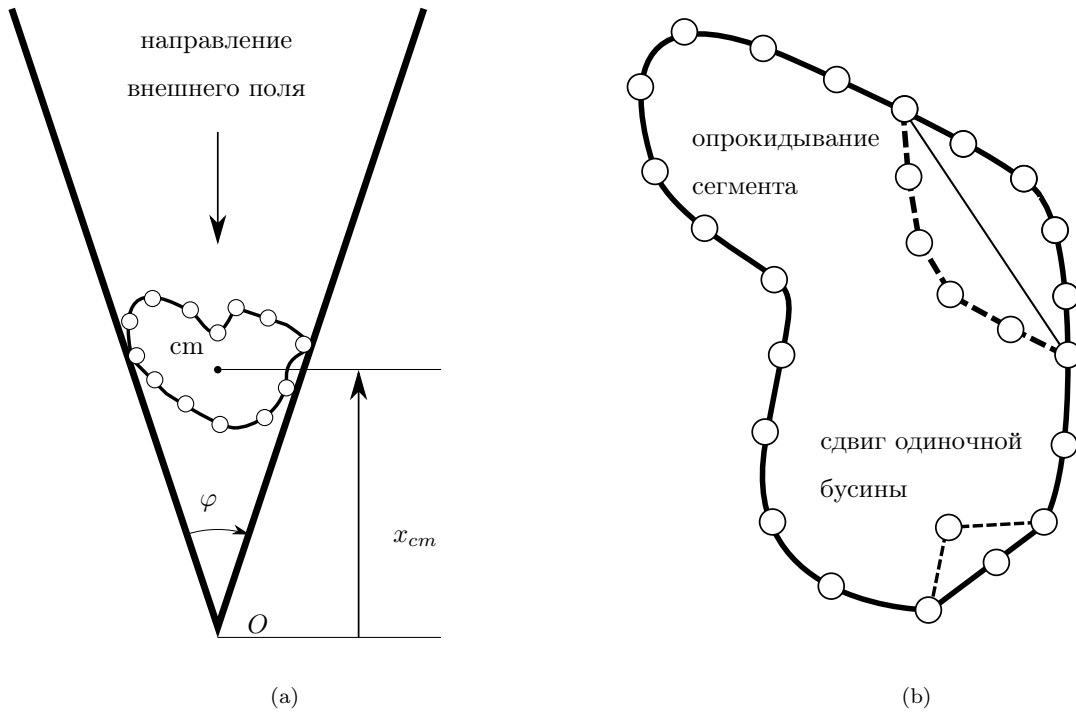


Рис. 5.1: (а) Эскиз системы. Внешнее поле, направление которого показано стрелкой, действует на центр масс полимера “ $cm$ ”, заставляя его “вжиматься” в конус. По мере уменьшения “ $x_{cm}$ ”, полужесткий круговой полимер изменяет свою конформацию. Вершина конуса “ $O$ ”, а угол раствора –  $\varphi$ . (б) Иллюстрация возможных шагов в системе. Пробный сдвиг бусины и пробное опрокидывание сегмента цепи (crankshaft move) показаны штрихованными линиями.

затрудняют формирование правильных структур в ходе моделирования. В трехмерной же модели объемные взаимодействия были включены.

Полимер моделировался  $N$  бусинами-мономерами, соединенными  $N$  связями. В модель были включены:

Таблица 5.1: Схема I

- (1) флуктуация длины связи
- (2) жесткость на изгиб при изменении угла между последовательными связями
- (3) невозможность центра любой бусины выйти за ограничивающий объем конуса
- (4) внешнее поле, воздействующее на центр масс полимера
- (5) в случае трехмерной системы – взаимодействия Леннард-Джонса между бусинами.

Направление внешнего поля было выбрано таким образом, что энергия

полимера уменьшается при перемещении его центра масс к вершине конуса.

Таким образом, полная энергия системы есть:

$$U_{tot} = U_{stretch} + U_{bend} + U_{exc} + U_{ext} + U_{LJ}, \quad (5.1)$$

где  $U_{stretch}$  – энергия флуктуации длины связи,  $U_{bend}$  – энергия цепи на изгиб,  $U_{exc}$  – взаимодействие, обеспечивающее невозможность выхода цепи за пределы конуса,  $U_{ext}$  – энергия во внешнем поле и  $U_{LJ}$  – взаимодействия Леннард-Джонса в случае трехмерной модели.

Для цепи с  $N$  бусинами отдельные вклады в общую энергию выглядят как:

$$U_{stretch}(b) = \begin{cases} -\gamma \sum_{i=1}^N \ln \left[ 1 - \left( \frac{b_i - b_0}{\Delta b_{max}} \right)^2 \right], & |b_i - b_0| \leq \Delta b_{max} \\ \infty & \forall i, |b_i - b_0| > \Delta b_{max}, \end{cases} \quad (5.2)$$

где  $\gamma$  – численная константа,  $\Delta b_{max}$  – максимально допустимое растяжение связи,  $\mathbf{b}_i$  – вектор связи, и  $b_0 = |\mathbf{b}_0|$  длина связи в равновесии (FENE-потенциал [81]). Энергия на изгиб:

$$U_{bend}(\theta) = \kappa \sum_{i=1}^N (1 - \cos \theta_i), \quad (5.3)$$

где  $\theta_i = \widehat{\mathbf{b}_i, \mathbf{b}_{i+1}}$  угол между последовательными векторами связей  $\mathbf{b}_i$  и  $\mathbf{b}_{i+1}$  и между  $\mathbf{b}_N$  и  $\mathbf{b}_1$  для  $i = N$ , и  $\kappa$  численный коэффициент, характеризующий жесткость. Стенки конуса считались абсолютно жесткими и непроницаемыми для бусин:

$$U_{exc} = \begin{cases} 0, & \text{если центр бусины внутри конуса} \\ \infty, & \text{если центр бусины снаружи конуса,} \end{cases} \quad (5.4)$$

Энергия внешнего поля была задана как:

$$U_{ext}(x) = \sigma x_{cm}, \quad (5.5)$$

где  $x_{cm}$  – расстояние между уровнем центра масс цепи и уровнем вершины конуса, которое принято за ноль  $x = 0$ , а угол раствора показан как  $\varphi$ , см.



Рисунок 5.1(а). Для трехмерной модели мы также включили взаимодействия Леннард-Джонса:

$$U_{LJ} = \sum_{i=1, j < i}^N u(r_{ij}) = 4\epsilon \sum_{i=1, j < i}^N [(a/r_{ij})^{12} - (a/r_{ij})^6], \quad (5.6)$$

где  $r_{ij}$  – расстояние между центрами бусин,  $\epsilon$  – амплитуда потенциала,  $a$  – диаметр бусины.

Роль отталкивания в (5.6) – включить объемные взаимодействия, в то время как роль притяжения – стабилизировать конформации во время сжатия внешним полем. Учет притяжения, согласно нашим результатам необходим, иначе образующиеся структуры становятся нестабильными.

Персистентная длина  $l_p$  была подобрана таким образом, чтобы обеспечить свойства полужесткой цепи. Аналитического выражения для нее в случае нашей системы не существует, и чтобы получить представление об величине  $l_p$ , мы прибегли к упрощению, положив все углы связи  $\theta$  равными между собой и рассмотрели вклад в общую энергию  $U_{tot}$  только от  $U_{bend}(\theta)$  (5.1). Тогда можно посчитать средний  $\langle \cos \theta \rangle$  в трехмерной случае как [82]:

$$\langle \cos \theta \rangle = \frac{\int \cos \theta e^{\alpha \cos \theta} \sin \theta d\theta}{\int e^{\alpha \cos \theta} \sin \theta d\theta}, \quad (5.7)$$

а в двумерном, как

$$\langle \cos \theta \rangle = \frac{\int \cos \theta e^{\alpha \cos \theta} d\theta}{\int e^{\alpha \cos \theta} d\theta}, \quad (5.8)$$

где  $\alpha = \kappa/k_B T$ . Персистентная длина  $l_p$  выразится как [83]:

$$l_p = \frac{1 - \langle \cos \theta \rangle^N}{1 - \langle \cos \theta \rangle}. \quad (5.9)$$

Для  $N = 40$  мы получили контурную длину полимера  $\approx 2.4l_p$  и  $\approx 4l_p$  для случаев двух и трех измерений соответственно. Величины констант  $\gamma$  и  $\sigma$  подбирались, исходя из наблюдаемой картинки визуализации процесса моделирования в реальном времени.

В работе использованы безразмерные единицы. Все длины измерялись в единицах  $b_0$ :  $b^* = b/b_0$ , а энергии в двумерном случае в единицах  $\kappa$ :  $U_{tot} = \kappa U_{tot}^*$ ,

а в трехмерном в единицах  $\epsilon$ :  $U_{tot} = \epsilon U_{tot}^*$ . Размер бусины был выбран как  $a = 0.1b_0$ , а максимально допустимое изменение длины связи  $\Delta b_{max} = 0.5b_0$ . Обратная температура в безразмерных единицах  $\beta^*$  находилась из соотношения:  $U_{tot}\beta = U_{tot}^*\beta^*$ , где  $\beta = 1/k_B T$ . В дальнейшем знак “\*” будет везде опущен.

## 5.2. Метод

Классический МК-метод в каноническом ансамбле был использован как метод исследования равновесных свойств кругового полужесткого полимера.

Один МК-шаг принимался как пробный сдвиг одной бусины или опрокидывания сегмента цепи вокруг линии, соединяющей концы сегмента, см. Рисунок 5.1b.

Для двумерного случая опрокидывание сегмента цепи и сдвиг случайно выбранной одиночной бусины были выполнены с вероятностью 0.01 и 0.99 соответственно, что позволяет цепи релаксировать между опрокидываниями. Длина сегмента для опрокидывания была случайным образом выбрана между [1 : 15] для длины цепи  $N = 40$ .

Для трехмерного случая мы использовали цепи с  $N = 20$  и  $N = 40$ . В данном случае вероятности выбрать поворот на случайный угол  $[0 : 2\pi)$  и сдвиг бусины были выбраны как  $0.1 \div 0.5$  и  $0.9 \div 0.5$  соответственно. Длина опрокидываемого сегмента также случайным и равномерным способом выбирается из интервала [1 : 15].

Вероятность принять пробный шаг дается стандартным выражением [11]:

$$acc[o \rightarrow n] = \min[1, e^{-\beta\Delta U_{tot}}], \quad (5.10)$$

где  $\Delta U_{tot} = U_{tot}(n) - U_{tot}(o)$  – разность полных энергий, а “ $n$ ” и “ $o$ ” обозначают новую и старую конформацию соответственно.

## 5.3. Результаты

### 5.3.1. Двумерная система

В отсутствии внешнего сжимающего поля, форма полимера представляет собой замкнутую плоскую структуру, напоминающую проекцию поверхности мыльного пузыря на стенку. Форма и размер структуры будут определяться соотношением потенциала на изгиб (5.3), стремящегося уменьшить углы между последовательными связями, и потенциала (5.2), имеющего минимум при длине связи, равной равновесной длине  $b_0$ .

По мере возрастания амплитуды внешнего поля  $\sigma$ , (5.5), полимер будет опускаться ниже к вершине конуса и войдет в контакт со стенками, а его равновесная форма будет определяться, исходя из условия минимума свободной энергии Гельмгольца. В конечном варианте равновесная форма полимера будет определяться суперпозицией энергий внешнего поля, изгиба, флуктуации длин связей и взаимодействием с жесткими стенками конуса при данной температуре.

Наши наблюдения показали, что равновесная конформация полимера будет меняться *неравномерно* с увеличением амплитуды внешнего поля. Полимер будет испытывать переходы от конформации с одним кольцом к двум, от двух к трем и т. д. В этом основное отличие полужестких цепей от гибких цепей, где данный процесс сжатия был бы монотонным.

Изначально амплитуда внешнего поля была задана как  $\sigma_1 = 0.05$  и с каждым последующим в серии МК экспериментом,  $J$ , была увеличена как

$$\sigma_{J+1} = \sigma_J + 0.02, \quad (5.11)$$

Как можно наблюдать на Рисунке 5.2а, кривая положения центра масс полимера показывает скачкообразное поведение, обозначая скачок каждый раз, когда число колец увеличивается на одно. Энергия на изгиб, Рисунок. 5.2б, почти не изменяется в процессе сжатия структуры с определенным числом ко-

лец (так как углы между связями меняются очень незначительно), а при формировании дополнительного кольца испытывает *скачок*, так как углы между связями  $\theta$  меняются все, и одновременно.

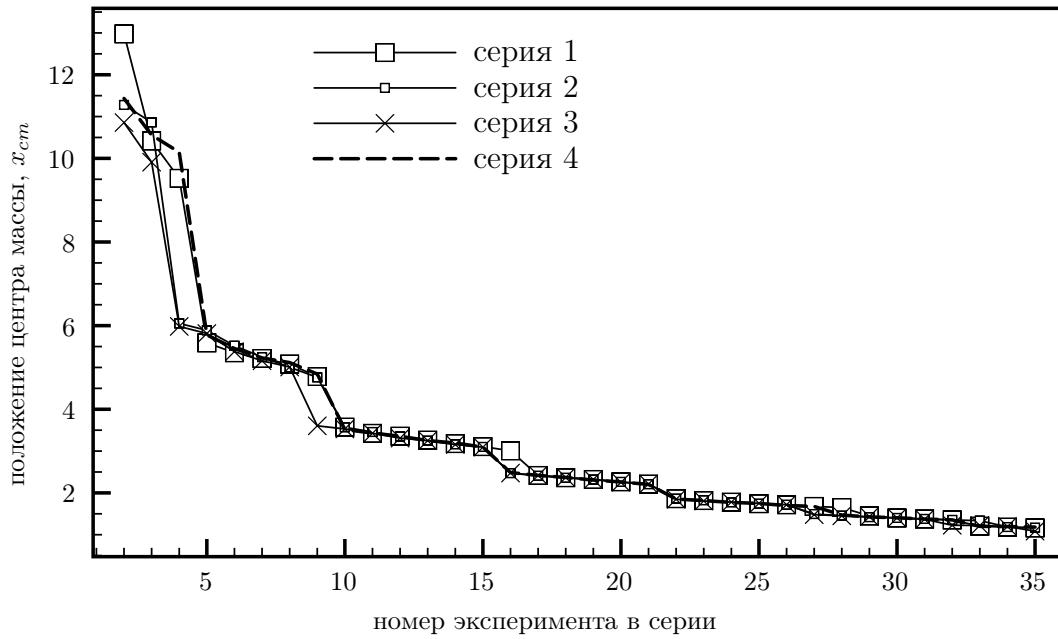
Каждому плато в процессе сжатия на Рисунке 5.2 соответствует своя структура с целым числом колец, представленная на Рисунке 5.3.

Чтобы показать устойчивость образованных тороидообразных структур, мы привлекли метод расширенных ансамблей [15]. Подробно метод был описан ранее в Разделе 1.2. Расширенная статсумма выглядит как:

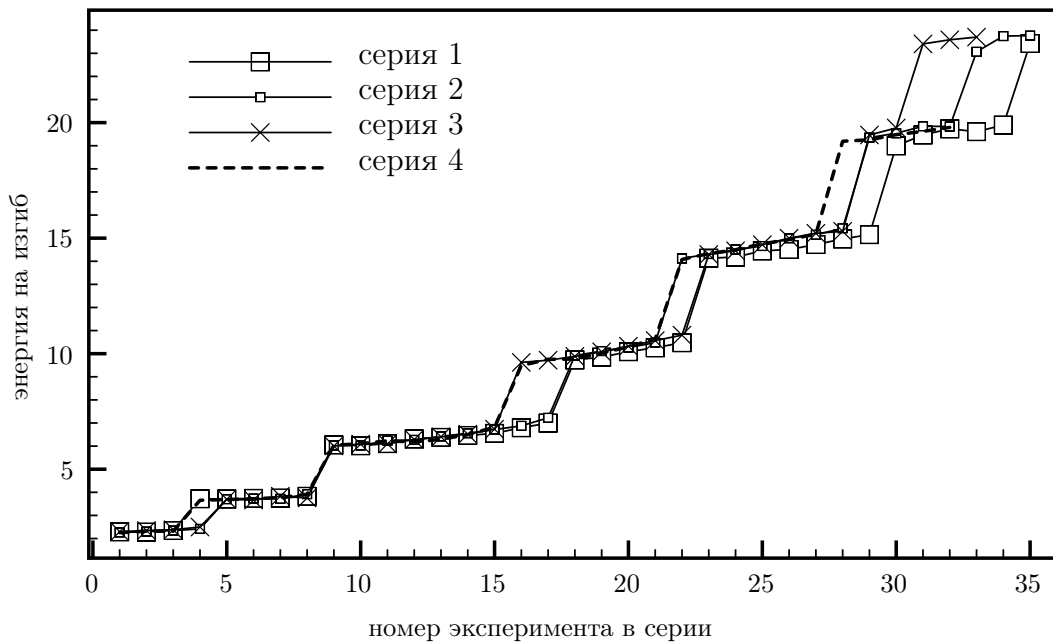
$$Z(N, V, T) = \sum_{m=1}^M Z_m(\psi_m, N, V, T) e^{\eta_m}, \quad (5.12)$$

где  $Z_m(\psi_m, N, V, T)$  – канонический конфигурационный интеграл,  $e^{\eta_m}$  – весовой множитель,  $\psi_m$  – параметр расширения и  $M$  число подансамблей в расширенном ансамбле. Мы использовали амплитуду внешнего поля  $\sigma$ , как параметр расширения.

Моделирование в расширенном ансамбле подразумевает два типа шагов: 1) шаги в данном подансамбле (сдвиг бусины или опрокидывание сегмента цепи) и 2) переходы между подансамблями. Переходы между подансамблями обычно делаются намного реже, чем шаги внутри данного подансамбля, т. к. система должна уравновеситься после возмущения от перемены одного из параметров (параметра расширения) [15]. Однако, было показано [43], как проводить моделирование с использованием метода расширенных ансамблей по более рациональной схеме. Сначала в каждом из подансамблей проводятся независимые МК-расчеты (т. е. используется только первый тип шагов, (5.10)). По результатам этих расчетов, которые, в принципе, могут проводиться параллельно, строятся соответствующие распределения по энергиям  $p_m(E)$ , где  $m$  – номер подансамбля. Далее, основываясь на распределениях  $p_m(E)$  и *величине области их перекрытия*, считается вероятность перехода из одного подансамбля в



(а) энергия цепи во внешнем поле



(b) вклад энергии на изгиб

Рис. 5.2: Канонические средние энергии для 4-х независимых серий экспериментов как функции номера эксперимента в серии,  $J$ . Зависимость амплитуды внешнего поля  $\sigma$  от порядкового номера эксперимента  $J$  дано в (5.11). Остальные параметры  $N = 40$ ,  $\varphi = \arctan(1.3) \approx 53^\circ$ ,  $\beta = 10.0$ , и  $\gamma = 1.0$ .

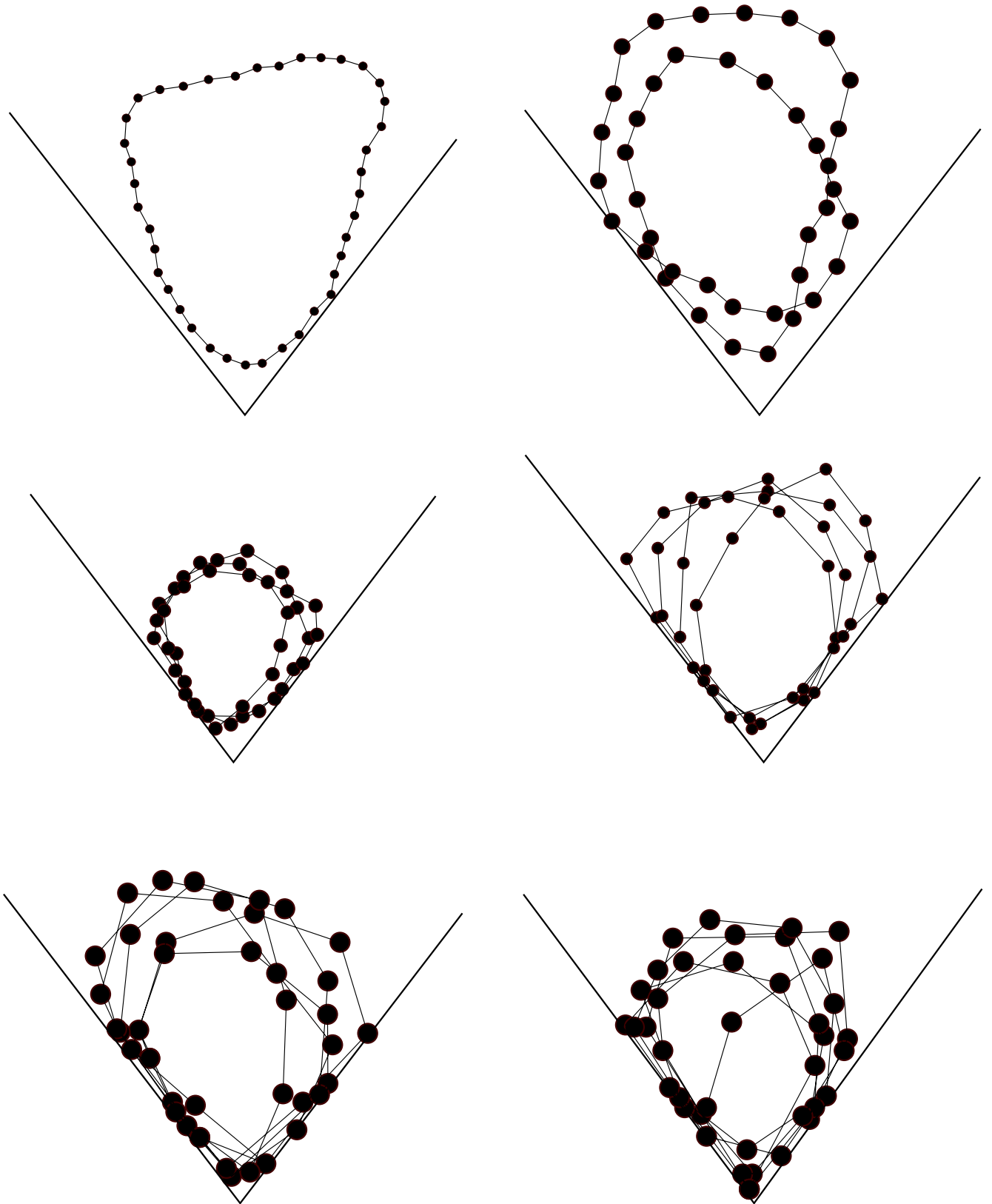


Рис. 5.3: Примеры различных структур для двумерного случая при сжатии полимера от 1 до 6 колец для  $N = 40$ ,  $\varphi = \arctan(1.3) \approx 53^\circ$ ,  $\beta = 10.0$  и  $\gamma = 1.0$ .

другие, т. е. только второй тип шагов, с вероятностью:

$$\text{acc}[o \rightarrow n] = \min[1, e^{-\beta \Delta U_{tot}} e^{\eta_n - \eta_o}], \quad (5.13)$$

где  $\Delta U_{tot}$  – изменение энергии при попытке перехода из подансамбля “ $o$ ” в подансамбль “ $n$ ”, а  $\eta_n - \eta_o$  разница весовых факторов для соответствующих подансамблей. Эти веса, которые необходимо было подбирать вручную в оригинальной версии метода [15], в модификации [43] подбирались автоматически с помощью ВЛ-алгоритма [18] при условии равномерного посещения всех подансамблей. Тогда разница в свободных энергиях между подансамблями может быть записана как [15]:

$$\eta_n - \eta_o = \beta(F_n - F_o), \quad (5.14)$$

где  $F_n - F_o$  разница свободных энергий для “ $n$ ” и “ $o$ ” подансамблей. Таким образом, хотя и невозможно определить *абсолютные* значения свободных энергий для подансамблей без знания точки отсчета, но можно высчитать *разницу* в свободных энергиях.

В нашем случае алгоритм для шагов второго типа (5.13) был реализован согласно Таблице 5.2. Данный метод был применен для вычисления разницы

Таблица 5.2: Блуждание между подансамблями

- (1) случайным образом выбирается одно из распределений “ $o$ ”:  $p_o(U_{tot})$
- (2) из данного распределения равномерным случайным образом выбирается  $k = 30$  энергий, и среди этих  $k$  энергий выбираем одну, распределенную согласно  $p_o(U_{tot})$
- (3) та же последовательность действий осуществляется для другого, “ $n$ ”, распределения, и вероятность перехода вычисляется согласно (5.13)
- (4) после того, как в ходе реализации ВЛ-схемы весовые факторы  $\eta$  сошлись, мы определяем разницу свободных энергий согласно (5.14).

свободных энергий в системе:  $N = 40$ ,  $\varphi \approx 53^\circ$ ,  $\beta = 20.0$ ,  $\gamma = 1.0$ ,  $\sigma_1 = 0.05$  и  $\sigma_{J+1} = \sigma_J + 0.02$ , где  $J$  номер МК-эксперимента в серии:  $J \in [1 : M - 1]$ ,  $M = 50$ .

Соответствующие распределения по энергиям после реализации шагов первого типа для каждого десятого подансамбля  $p_J(U_{tot}) \forall J \in \{1, 10, 20, 30, 40, 50\}$  показаны на Рисунке 5.4. Выбранные способы изменения конформации цепи (сдвиг бусины и опрокидывание) помогают нам собрать хорошую статистику для  $p(U_{tot})$ .

Схема, приведенная в Таблице 5.2 справедлива не только для полной энергии, но и для ее компонент. Таким образом возможно представить свободную энергию системы как сумму свободных энергий, ассоциированных с компонентами полной энергии. Вклады в свободную энергию относительно первого подансамбля  $\Delta F(J) = \Delta F_{bend}(J) + \Delta F_{pot}(J) + \Delta F_{stretch}(J), \forall J \in [1 : 50]$  показана на Рисунке 5.5. За нулевой уровень принята свободная энергия первого подансамбля,  $J = 1$ . Как можно видеть, при амплитуде внешнего поля, когда образуется следующее кольцо, свободная энергия на изгиб  $\Delta F_{bend}$  увеличивается, в то время, как свободная энергия, связанная с положением центра масс  $\Delta F_{pot}$  уменьшается. Полная же свободная энергия  $\Delta F$  (при малом числе колец) немного проседает, что позволяет нам говорить о том, что эффективно полимер немного расслабляется. Таким образом, новообразованная конформация локально стабильна. При возрастании числа колец вклад энергии внешнего поля начинает доминировать, т. к. амплитуда внешнего поля  $\sigma$ , (5.11), растет линейно, а положение центра масс понижается с ростом числа витков как  $\propto 1/\text{число витков}$ .

### 5.3.2. Трехмерная система

Для того, чтобы показать общность поведения круговой полужесткой цепи, заключенной в объем, линейные размеры которого порядка персистентной длины, при наличии внешнего поля, мы наблюдали описанную выше модельную систему в трехмерном пространстве.

Основное отличие от двумерного случая заключается во введении объемных взаимодействий и притяжения между бусинами, которые описываются по-



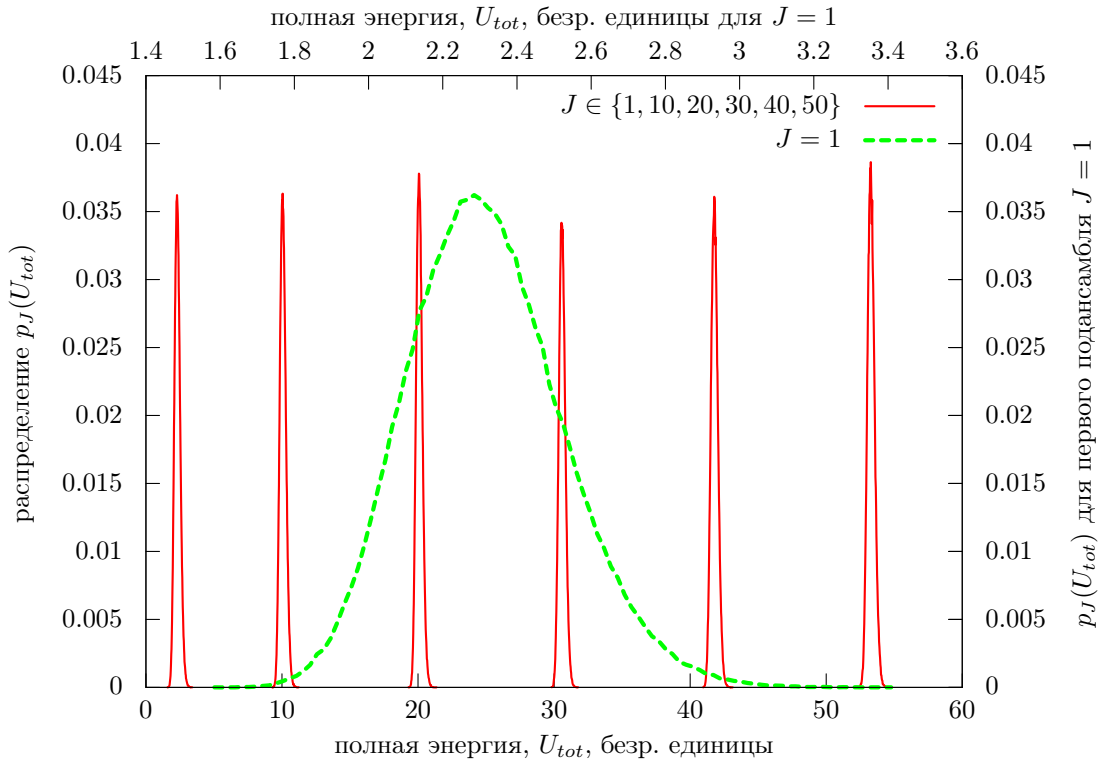


Рис. 5.4: Распределения по энергиям для каждого десятого подансамбля  $p_J(U_{tot}), \forall J \in \{1, 10, 20, 30, 40, 50\}$  слева направо, опуская все промежуточные значения  $J$  для  $N = 40, \varphi \approx 53^\circ, \beta = 20.0$  и  $\gamma = 1.0$ . Распределение для первого подансамбля  $p_{J=1}(U_{tot})$  показано отдельно в увеличенном масштабе штрихованной линией, чтобы продемонстрировать гладкость кривых.

тенциалом Леннард-Джонса, (5.6). Включение притяжения между бусинами существенно, иначе формирование термодинамически *устойчивых* тороидообразных структур, как показали результаты моделирования – невозможно.

Типичные конформации, полученные в ходе моделирования, представлены на Рисунке 5.6. Наличие бóльшего числа степеней свобод, по сравнению с двумерным случаем, обуславливает более сложное поведение. В частности, ориентация витков тороида в равновесных конформациях различается в зависимости от угла раствора конуса. Для угла раствора (см. Рисунок 5.1(а))  $\pi/2 \gtrsim \varphi \gtrsim \pi/4$ , ориентация витков цепи, перпендикулярна оси конуса (Рисунок 5.6), в то время как для меньшего угла раствора  $\varphi \lesssim \pi/4$ , ориентация совпадает с двумерным случаем.

В остальном же характер переходов от структуры с одним количеством витков к структуре, с увеличенным (уменьшенным) на один, сохраняется. Для

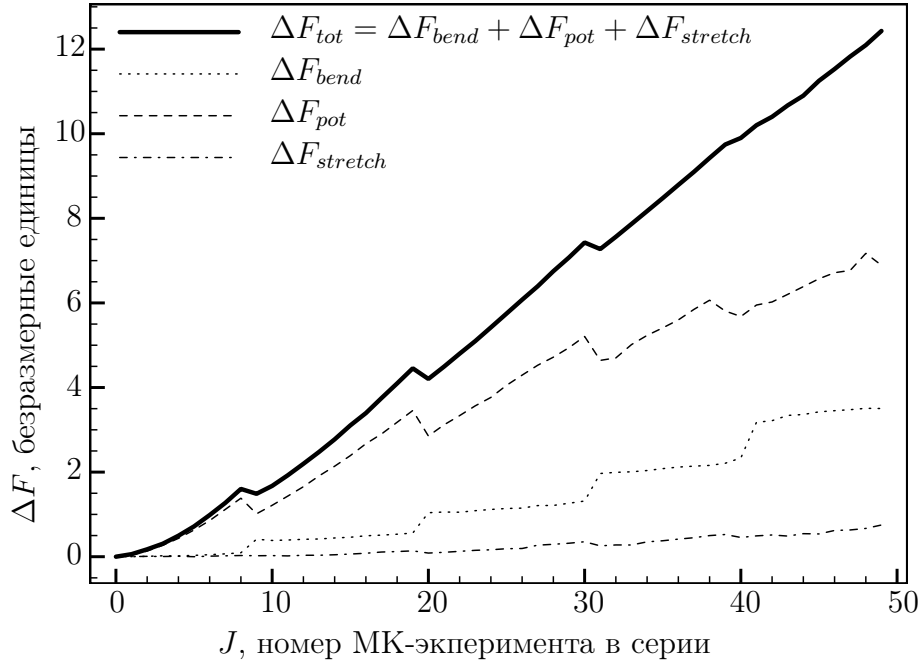


Рис. 5.5: Полная свободная  $\Delta F$  и ее компоненты  $\Delta F = \Delta F_{bend} + \Delta F_{pot} + \Delta F_{stretch}$  с увеличением амплитуды внешнего поля (номеров эксперимента  $J$ ). Амплитуда внешнего поля  $\sigma$  связана с  $J$  посредством (5.11). Обозначения вкладов в полную свободную энергию показаны на рисунке. Локальные минимумы в кривой полной свободной энергии свидетельствуют о наличии локально устойчивых конформаций. Остальные параметры:  $N = 40$ ,  $\varphi \approx 53^\circ$ ,  $\beta = 20.0$ , и  $\gamma = 1.0$ .

демонстрации дискретности переходов мы построили график зависимости радиуса инерции  $R_g$  как функцию МК-шагов при различных амплитудах внешнего поля.

Сжатие полимера представляет собой дискретные конформационные переходы  $1 \rightarrow 3$  витков, Рисунок 5.7(a). На Рисунок 5.7(b) показаны обратные переходы. Можно заметить, что графики зависимостей дискретизованы в три различные группы, соответствующие различным радиусам инерции. Значения радиусов инерции сходятся к значениям  $R_g = \{3.0, 1.5, 1.0\}$ , которые с точностью до постоянного множителя хорошо описываются идеальной линией контурной длины  $L$ , последовательно свернутой в 1, 2 и 3 витка:  $R_g(i) = \frac{L}{2\pi i} \rightarrow R_g = \{3.0, 1.5, 1.0\}$ , где  $i$  – число витков.

Как только амплитуда внешнего поля превышает некий порог – происходит дальнейшее схлапывание с формированием нового витка. Образованные структуры являются термодинамически устойчивыми и сохраняются в течении

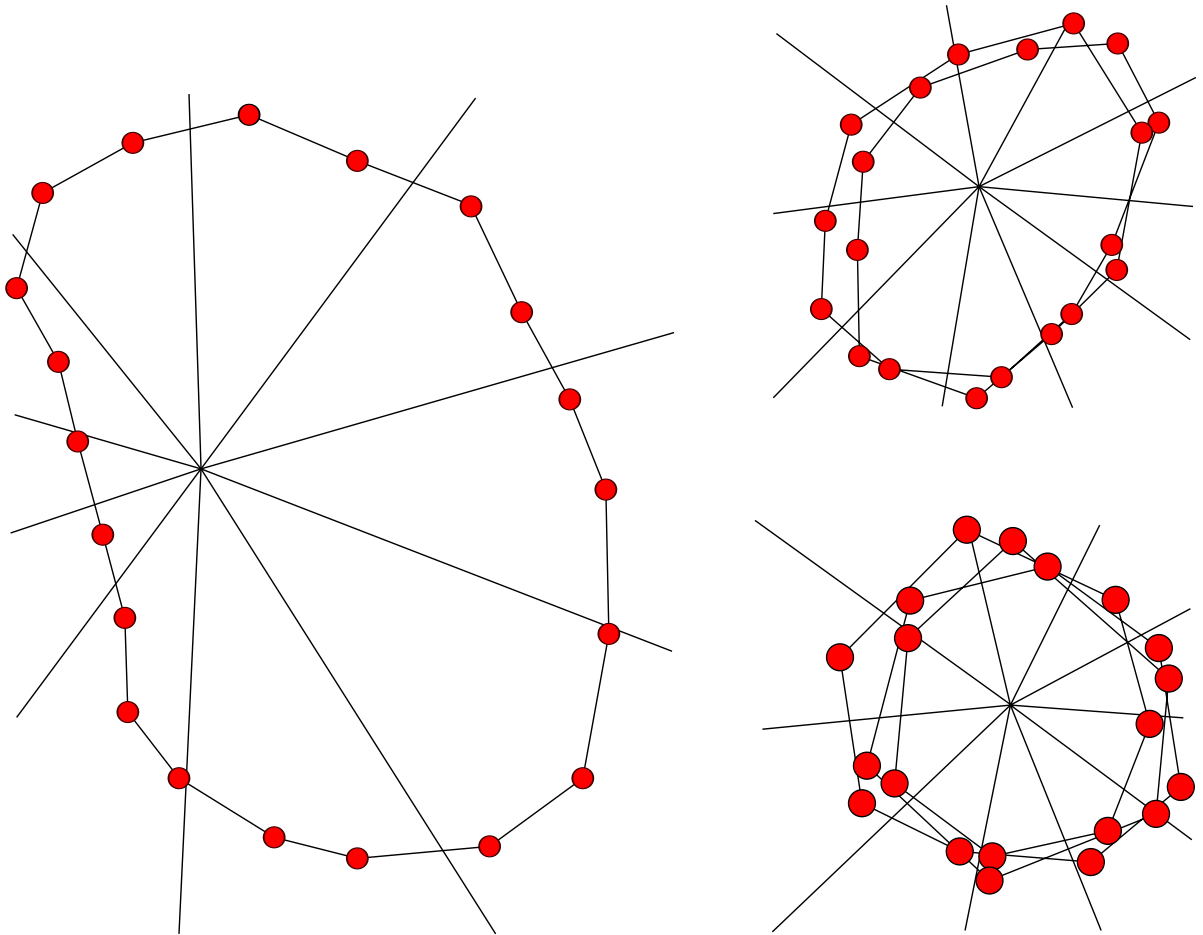
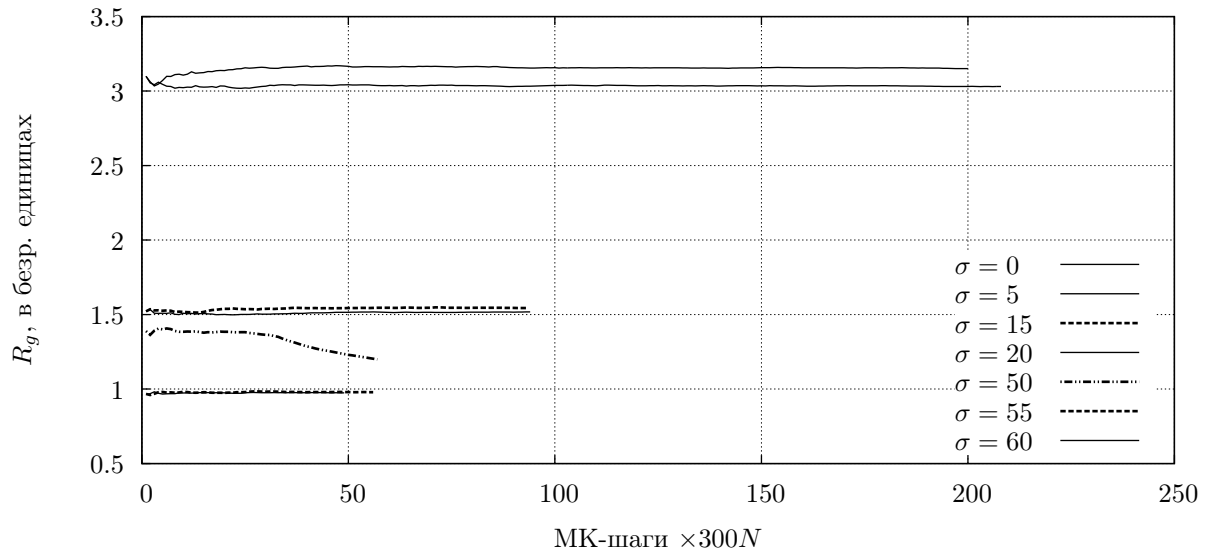
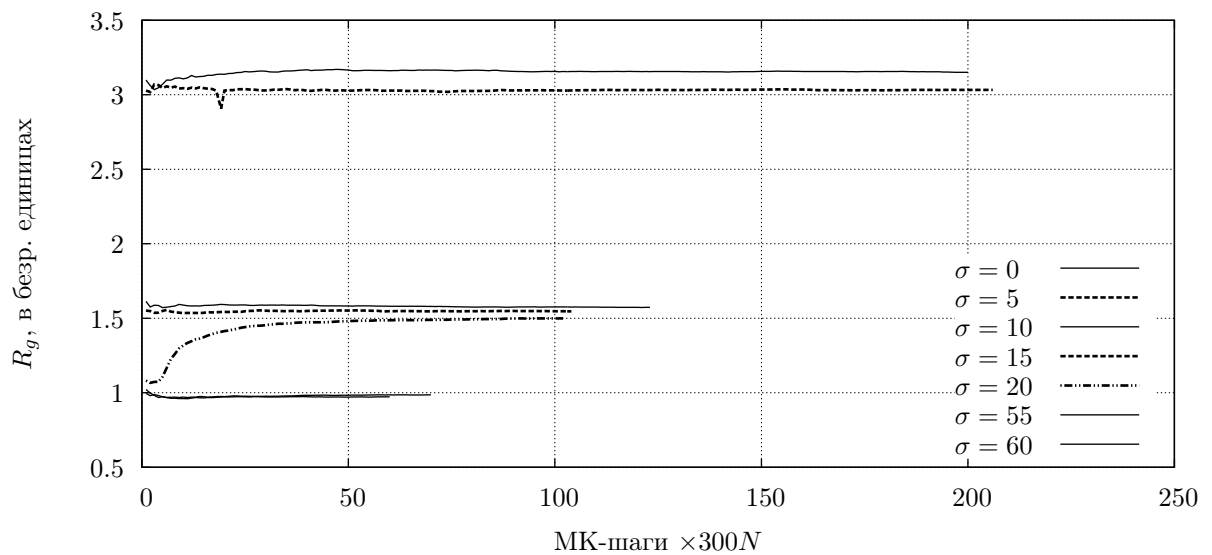


Рис. 5.6: Стадии компактизации (от 1 до 3 витков) полужесткого кругового полимера. Вид сверху. В центре – вершина трехмерного конуса, от которого лучами отходят образующие. Система:  $N = 20$ ,  $\varphi = \pi/4$ ,  $\beta = 2.0$ ,  $\gamma = 2.0$  и  $\kappa = 5.0$ .



(a) сжатие



(b) расширение

Рис. 5.7: Зависимость радиуса инерции  $R_g$  от МК-шагов в ходе моделирования для разных амплитуд внешнего поля. Штрихованная кривая показывает пороговые значения амплитуды внешнего поля при переходах  $1 \rightarrow 2$  петли и  $2 \rightarrow 3$  петли. Штрих-пунктирные линии показывают переходы  $2 \leftrightarrow 3$  петли. Параметры  $N = 20$ ,  $\varphi = \pi/4$ ,  $\beta = 3.0$ ,  $\gamma = 2.0$  и  $\kappa = 5.0$ .

длительного МК-времени.

Чтобы дополнительно показать устойчивость структур с 1, 2 и 3 витками, мы предлагаем рассмотреть кривую гистерезиса зависимости радиуса инерции от амплитуды внешнего поля при переходах  $(1 \rightarrow 2 \rightarrow 3)$  витков и  $(3 \rightarrow 2 \rightarrow 1)$ , Рисунок 5.8. Наблюдаемый гистерезис можно легко обнаружить и на Рисунке 5.7: чтобы наблюдать переход  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$  требуется более сильное внешнее

поле, чем при переходе  $3 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ .

Также на Рисунке 5.8 показана зависимость  $R_g(\sigma)$  для различных температур. Как можно видеть, чем ниже температура, тем шире петля гистерезиса. Кривые для разных температур, но одинакового числа витков, совпадают на общем участке и расходятся в пороговой точке  $\sigma$ .

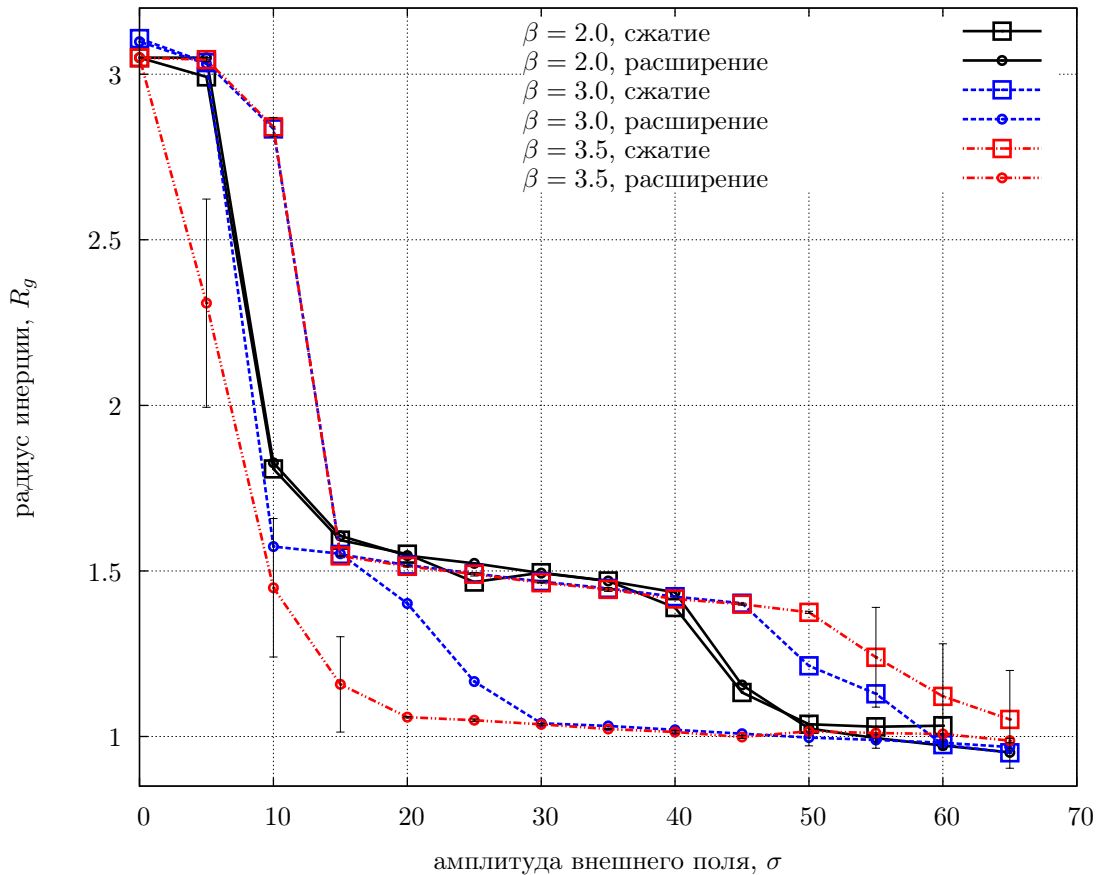


Рис. 5.8: Кривые гистерезиса для процесса сжатие-расширение для кругового полужесткого полимера. Зависимость радиуса инерции от амплитуды внешнего поля для различных обратных температур,  $\beta = \{2.0, 3.0, 3.5\}$  показаны сплошной, штрихованной и пунктир-штрихованной линией соответственно. Процесс сжатия обозначен квадратами, расширения – кругами. Статистические ошибки показаны для некоторых точек. Параметры системы  $N = 20$ ,  $\varphi = \pi/4$ ,  $\gamma = 2.0$  и  $\kappa = 5.0$ .

В диапазонах значений  $\sigma \in (0 : 10)$ ,  $\sigma \in (20 : 40)$  и  $\sigma > 40$  можно заметить плато. Данные плато показывают, как меняется радиус инерции по мере сжатия структуры с данным числом витков. Более того, уменьшающийся наклон плато для переходов  $1 \rightarrow 2$  и  $2 \rightarrow 3$  говорит о том, что чем больше витков, тем большее усилие надо приложить, чтобы продолжить процесс сжатия. Маркеры ошибок, а, вернее, их величина, позволяют говорить о кооперативности перехода, т. к. в

середине плато они маленькие, в то время как в точках перехода наблюдаются большие флуктуации.

К сожалению, замкнутые полимеры с большим числом бусин ( $N = 40$ ) обнаруживают гораздо более сложное поведение. Возникают не только стабильные тороидообразные структуры, но и *метастабильные* с нецелым числом витков, Рисунок 5.9. Как можно заметить, там 3 дуги в верхней части рисунка, но 5 в нижней. Такие структуры могут образовываться когда один виток структуры с 4-мя витками складывается пополам. Из-за наличия большого числа метастабильных структур, время компьютерного эксперимента стремительно возрастает, а по сути ничего принципиально нового в поведении не наблюдается, и для данных систем мы не проводили детального анализа.

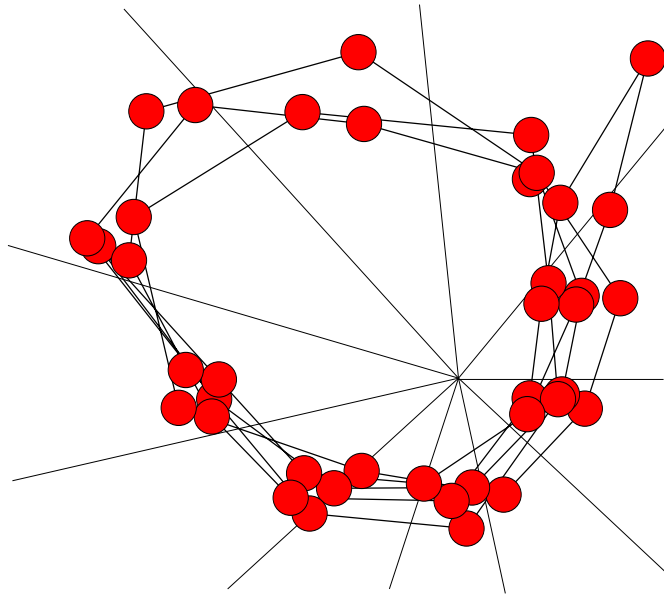


Рис. 5.9: Пример *метастабильной* структуры для  $N = 40$ . Параметры  $\beta = 3.0$ ,  $\varphi = \pi/4$ ,  $\gamma = 2.0$  и  $\kappa = 5.0$ .

Нами было замечено, что равновесная ориентация витков полимера зависит от величины угла раствора конуса, как показано на Рисунке 5.10. Для описания ориентации петель был введен вектор  $\mathbf{n}$  единичной длины, заданный уравнением (5.15).

$$\mathbf{n} = \left\langle \sum_{i=1}^{N-1} (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{\text{cm}}) \times (\mathbf{r}_{i+1} - \mathbf{r}_{\text{cm}}) \right\rangle, \quad (5.15)$$

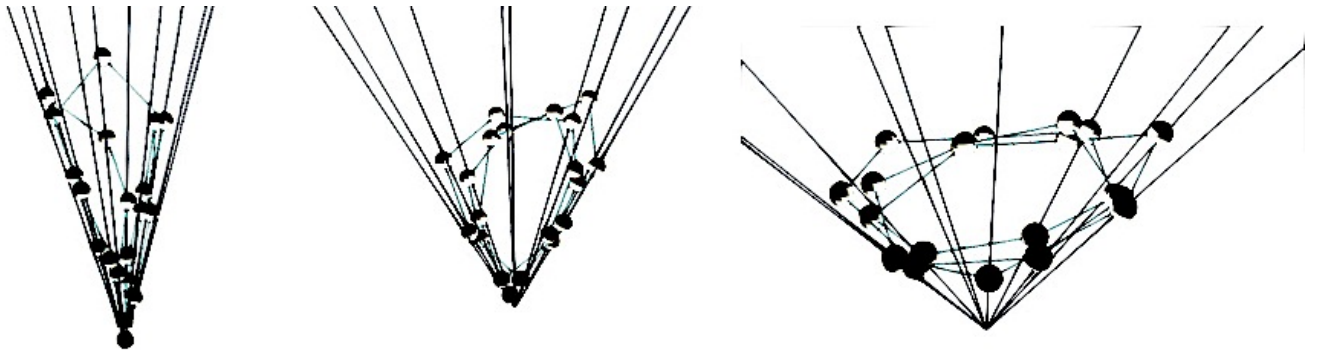


Рис. 5.10: Мгновенные конформации полимера для углов раствора конуса  $\varphi \approx 30^\circ$ ,  $\varphi \approx 60^\circ$ , и  $\varphi \approx 90^\circ$  слева направо. Самый левый конус слишком узок для формирования регулярных структур. Ориентация петель изменяется по мере роста угла раствора конуса  $\varphi$ , как показано на среднем и правом рисунках. Параметры системы:  $N = 20$ ,  $\gamma = 2.0$ ,  $\kappa = 5.0$ ,  $\sigma = 50$  и  $\beta = 3.0$ .

где  $\mathbf{r}_i$  – радиус-вектор бусины  $i$ ,  $\mathbf{r}_{\text{cm}}$  – радиус-вектор центра масс полимера, “ $\times$ ” – векторное произведение;  $\langle \dots \rangle$  – усреднение по каноническому ансамблю. Ориентация вектора  $\mathbf{n}$  в среднем будет перпендикулярна виткам полимера. Таким образом, наблюдая за компонентами  $\mathbf{n} = (n_x, n_y, n_z)$  возможно описывать ориентацию петель. Если величина  $n_z$  стремится к нулю, а остальные компоненты отличны от нуля, то это будет означать, что ориентация петель подобна двумерному случаю. Если же величина  $n_z$  стремится к единице, то это означает, что  $\mathbf{n}$  параллелен оси конуса. Результаты показаны на Рисунке 5.11. В случае сильного сжимающего поля и чересчур узкого конуса ( $\varphi < 60^\circ$ ), конформации иррегулярные и ломаные, а ориентация вектора  $\mathbf{n}$  перпендикулярна оси конуса. Начиная с величины угла раствора  $\varphi \approx 90^\circ$ , можно заметить, что вектор ориентации петель  $\mathbf{n}$  становится коллинеарным оси конуса и ориентация сохраняется вплоть до полностью открытого конуса,  $\varphi \approx 180^\circ$ .

Изучая поведение зависимости  $\langle R_g(\varphi) \rangle$  можно сделать наблюдение, что число витков полимера равно трем,  $R_g \approx 1$ , до угла раствора примерно в  $90^\circ$ , далее происходит переход к двум кольцам  $R_g \approx 1.5$ , а при слишком широком конусе происходит самопроизвольное разворачивание, и в районе  $\varphi \geq 160^\circ$  остается только одна петля, так как эффективно стенки конуса перестают сдавливать кольцевой полимер. Соответствующие области на Рисунке 5.11 заключены

в прямоугольники.

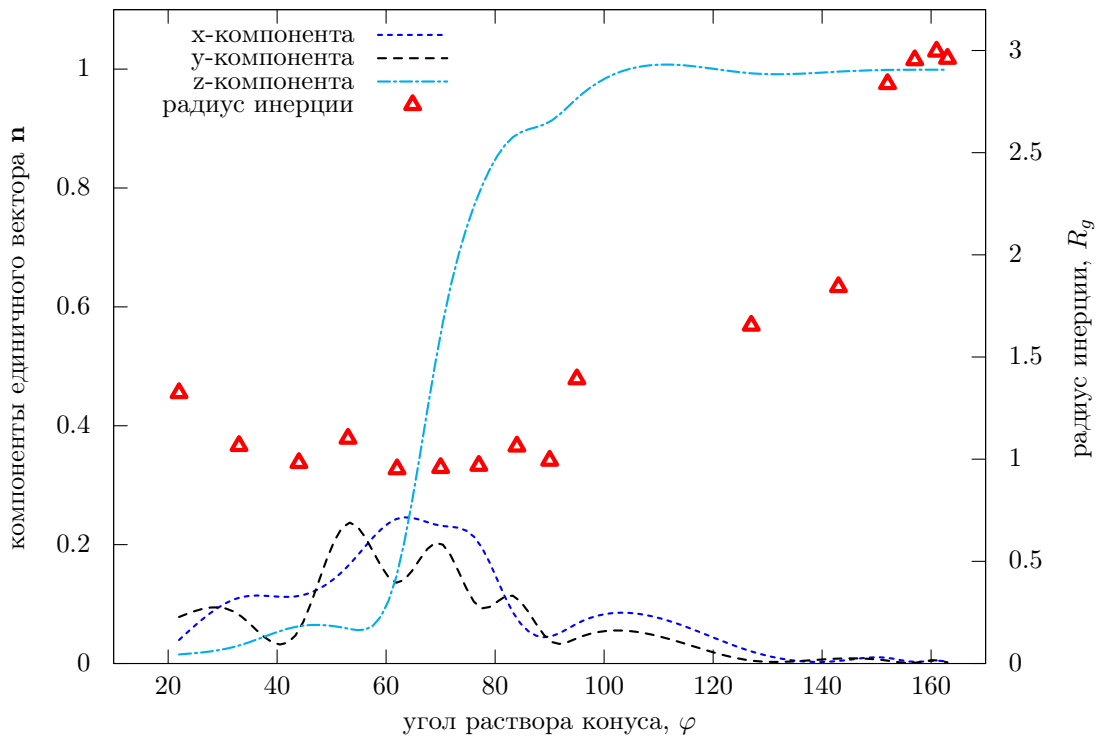


Рис. 5.11: Сглаженные компоненты  $n_x$ ,  $n_y$  и  $n_z$  единичного вектора  $\mathbf{n}$ , (5.15), как функция угла раствора конуса  $\varphi$ . Для удобства также показан радиус инерции  $\langle R_g \rangle$  как функция  $\varphi$ . Прямоугольниками выделены области, соответствующие одному, двум и трем виткам,  $R_g \approx \{1.0, 1.5, 3.0\}$ . Параметры системы:  $N = 20$ ,  $\gamma = 2.0$ ,  $\kappa = 5.0$ ,  $\sigma = 50$  и  $\beta = 3.0$ .

## 5.4. Заключение

В Главе было показано, что круговой полужесткий полимер, представленный свободно-сочлененной моделью при наличии внешнего сжимающего поля и соответствующих граничных условий испытывает дискретные конформационные переходы от одного витка к двум, от двух к трем и т. д. Общность поведения наблюдалась как для двумерной (плоский разрез), так и для трехмерной модели (коническая пара).

Графики функции позиции центра масс полимера и энергии на изгиб, Рисунок 5.2, изменение радиуса инерции равновесной конформации от величины внешнего поля Рисунок 5.7 четко характеризуют стадии компактизации. Стабильность новообразованной структуры в двумерном случае была исследована



с помощью метода расширенных ансамблей [15], а в трехмерной системе с помощью кривой гистерезиса радиуса инерции как функции амплитуды внешнего поля.

Следует также отметить наличие связи между двух- и трехмерной системой с точки зрения ориентации петель полимера относительно оси конуса. В двумерном случае ориентация диктовалась размерностью, в то время как в трехмерном случае наблюдались разные ориентации для разных растворов конуса: для “узкого” конуса  $\varphi \lesssim \pi/4$ , перпендикулярно оси (как в двумерном случае), а для “широкого” конуса  $\pi/2 \gtrsim \varphi \gtrsim \pi/4$  – параллельно оси конуса, как показано на Рисунке 5.11.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующая теория макромолекул объясняет и предсказывает поведение и свойства полимеров на масштабах много большей персистентной длины. Лабораторные эксперименты, поставленные на современном оборудовании позволяют наблюдать явления, происходящие в полимерных системах, на масштабах нанометров. Вычислительные методы, применяемые в компьютерном моделировании, позволяют проверить теоретические предсказания и показать, насколько наблюдаемые в лабораторном эксперименте явления соответствуют нашим представлениям о молекулярных взаимодействиях в полимерных системах, что позволяет, в свою очередь, разрабатывать новые теоретические модели. Теория, объясняющая свойства полужестких цепей на масштабах персистентной длины в настоящий момент еще не построена. Хотя явления, происходящие именно на масштабах десятков нанометров представляют большую важность, например, в эпигенетике, изучающей взаимодействия ДНК с реагентами, меняющими экспрессию генов, и образование агрегатов с белковыми комплексами.

Значительная часть данной диссертации посвящена исследованию компактных конфигураций полужестких полимеров в рамках компьютерного эксперимента с применением метода Монте-Карло. Основная трудность исследования полужестких цепей (т. е. цепей с контурной длиной равной нескольким персистентным длинам) заключается в низкой эффективности генерации и перебора плотных конфигураций. В отличие от гибких цепей, полужесткие образуют высокоупорядоченные плотные структуры, как, например, тороид или сигара, для формирования которых традиционные методы изменения конфигурации цепи в рамках МК-эксперимента такие, как поворот части цепи на случайный угол, показали свою крайне низкую эффективность. С другой стороны, существуют методы построения конфигураций, основанные на выращивании цепи мономер за мономером с чистого листа, а не в результате изменения старой конфигурации. При этом ориентация каждого мономера выбирается согласно наперед

заданному правилу, и в результате удается построить плотную конфигурацию без самопересечений. Являясь априори более вычислительно затратным, чем поворот случайно выбранного сегмента цепи на случайный угол, в конечном итоге метод построения конформации с нуля оказывается более рациональным. Тем не менее, умение построить плотную конфигурацию без самопересечений является недостаточным для проведения МК-эксперимента. Необходим способ, позволяющий эффективно осуществлять перебор плотных конфигураций. Каждая плотная равновесная конформация полимера с электростатическими или взаимодействиями Ван-дер-Ваальса имеет локальный минимум свободной энергии, поэтому канонический алгоритм Метрополиса для перебора плотных конформаций подходит плохо. Алгоритм Ванга-Ландау свободен от этого недостатка, значительно увеличивая вероятность перехода от одной плотной конформации к другой.

Внимание также уделено вопросу исследования термодинамической стабильности плотных упорядоченных структур и методам ее исследования. Показано влияние граничных условий на конформацию кругового полужесткого полимера.

В Главе 2 исследуется сегмент ДНК длиной около 30 nm, представленный свободно-сочлененной моделью с жесткостью на изгиб. При добавлении в систему многовалентной соли полимер конденсируется с образованием тороидообразной структуры. Расчеты, проведенные в каноническом и большом каноническом ансамблях подтвердили важность электростатических взаимодействий в процессе спонтанного перехода клубка в тороид. Существует предельная концентрация конденсирующего агента, превышение которой приводит к спонтанному схлапыванию. Было показано, что кулоновское взаимодействие, стабилизирующее тороид, вынуждает многовалентные катионы находиться в непосредственной близости к цепи, в то время, как моновалентные ионы распределены по всему доступному объему практически равномерно. Вычисления проводились на высокопроизводительном компьютерном кластере.

В Главе 3 фокус смещен на способе изменения конформации полимера в процессе моделирования. Примененный метод неравномерной выборки по координатам показал лучшую применимость для генерирования плотных конфигураций без самопересечений, чем поворот сегмента цепи на случайный угол. Новая конфигурация строится с чистого листа, мономер за мономером, а не получается поворотом “хвоста” цепи на случайный угол. Вместо свободно-сочлененной модели с жесткостью на изгиб была использована модель со свободным вращением с торсионной жесткостью. Такая модель лучше описывает реальные биополимеры. Образование устойчивых тороидообразных структур, стабилизированных взаимодействиями Леннард-Джонса, было получено в результате значительно меньших вычислительных затрат, сравнивая с Главой 2. Была показана коллективная природа перехода клубок-тороид для полимеров разной длины.

В Главе 4 был рассмотрен нейтральный полужесткий полиамфолит, т. е. полимер, несущий заряды обоих знаков. ДНК – пример полужесткого полиамфолита. Модель цепи была позаимствована из предыдущей главы. Мономеры цепи были заряжены “+4” и “-1” в количестве, обеспечивающем электронейтральность полимера. Разное распределение зарядов на остове будет задавать термодинамически устойчивые структуры разной степени плотности (компактности). Мы изучали, какие распределения зарядов соответствуют устойчивым тороидообразным, рыхлым клубкам и стержнеобразным структурам при заданной температуре. Был выработан алгоритм вычисления распределения зарядов, а также метод для проверки правильности полученных распределений. Проверки показали, что вычисленные распределения находятся в удовлетворительном соответствии с наблюдаемой степенью компактности устойчивой структуры.

Разработанная техника, вероятно, может найти свое применение в лабораторном синтезе полиамфолитов с наперед заданной компактностью.

Кольцевые полужесткие полимеры были предметом изучения в Главе 5. Полимер помещался в полость конической формы, обращенный углом вниз.

Коническая полость, как контейнер для биомолекул распространена в живой природе. Например вирус иммунодефицита человека (HIV-1) хранит свою РНК в белковой капсуле конической формы.

На центр тяжести полимера действует внешнее поле, направленное сверху вниз. Полимер под действием поля начинал двигаться вниз к вершине конуса, пока не входил в контакт со стенками. Равновесная же форма после начала взаимодействия со стенками определялась, исходя из минимума свободной энергии при учете взаимодействий Леннард-Джонса между бусинами цепи, жесткости и внешнего поля. Результаты показали, что кольцевой полимер по мере усиления внешнего поля испытывает переходы от одного витка к двум, трем и т. д., причем получающиеся структуры имеют локальный минимум в свободной энергии, т. е. являются устойчивыми.

Были исследованы конусы в двух и трех измерениях. Наблюдаемая картина повторялась для полимеров разных длин, что подчеркивает универсальность поведения полужесткого полиамфолита в ограничивающем объеме конической формы.

В двумерном случае ориентация петель цепи задается размерностью системы, в то время, как в трехмерном случае возможны вариации. Так, например, ориентация петель цепи, задаваемая вектором нормали к плоскости витка, как было показано, зависит от угла раствора конуса. В случае “узкого” конуса ориентация совпадает с двумерным случаем, когда как для “широкого” конуса вектор ориентации петель сонаправлен оси конуса. В случае почти плоского конуса при угле раствора более 160 градусов образование даже двух петель оказалось невозможным, так как стенки конуса переставали ограничивать конформационное пространство кольцевого полимера.

## Литература

1. Замалин, В. М., Норман, Г. Э, Филинов, В. С. Метод Монте-Карло в статистической термодинамике. Москва: Наука, 1977. URL: <http://books.google.se/books?id=HrvJtgAACAAJ> (дата обращения: 22.05.2014).
2. Frenkel D., Smit B. Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications. Computational science series. Elsevier Science, 2001. ISBN: 9780080519982. URL: <http://books.google.se/books?id=5qTz1dS9R0IC> (дата обращения: 22.05.2014).
3. Leach A. R. Molecular Modelling: Principles and Applications. Pearson Education. Prentice Hall, 2001. ISBN: 9780582382107. URL: <http://www.google.se/books?id=kB7jsbV-uhkC>.
4. Rubinstein M., Colby R. H. Polymer physics. OUP Oxford, 2003.
5. Гросберг, А. Ю., Хохлов, А. Р. Статистическая физика макромолекул. Москва: Наука, 1989.
6. Austin R. H., Brody J. P., Cox E. C. et al. Stretch genes // Physics Today. 1997. Vol. 50. P. 32–38.
7. Brehm-Stecher B., Johnson E. Single-Cell Microbiology: Tools, Technologies, and Applications // Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2004. Vol. 68, no. 3. P. 538–559.
8. Scanziani E. Immunohistochemical staining of fixed tissues // Mycoplasma protocols. Springer, 1998. P. 133–140.
9. Yuste R. Fluorescence microscopy today // Nature methods. 2005. Vol. 2, no. 12. P. 902–904.

10. Gunkel M., Erdel F., Rippe K. et al. Dual color localization microscopy of cellular nanostructures // *Biotechnology journal*. 2009. Vol. 4, no. 6. P. 927–938.
11. Metropolis N., Rosenbluth A. W., Rosenbluth M. N. et al. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines // *Journal of Chemical Physics*. 1953. Vol. 21. P. 1087–1092.
12. Hill T. L. *An introduction to statistical thermodynamics*. New York: Courier Dover Publications, 1960.
13. Allen M. P., Tildesley D. J. *Computer simulation of liquids*. New-York: Oxford university press, 1989.
14. Heermann D. *Computer simulation methods in theoretical physics. Computer simulation methods*. Springer-Verlag, 1986. ISBN: 9783540169666. URL: <http://books.google.se/books?id=PUBUAAAAYAAJ> (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).
15. Lyubartsev A. P., Martsinovski A. A., Shevkunov S., Vorontsov-Velyaminov P. New approach to Monte Carlo calculation of the free energy: Method of expanded ensembles // *The Journal of chemical physics*. 1992. Vol. 96, no. 3. P. 1776–1783.
16. Torrie G. M., Valleau J. P. Nonphysical sampling distributions in Monte Carlo free-energy estimation: Umbrella sampling // *Journal of Computational Physics*. 1977. Vol. 23, no. 2. P. 187–199.
17. Lee J. New Monte Carlo algorithm: entropic sampling // *Physical Review Letters*. 1993. Vol. 71, no. 2. P. 211.
18. Wang F., Landau D. P. Efficient, multiple-range random walk algorithm to calculate the density of states // *Physical Review Letters*. 2001. Vol. 86, no. 10. P. 2050.

19. Jain T. S., de Pablo J. J. A biased Monte Carlo technique for calculation of the density of states of polymer films // *The Journal of chemical physics*. 2002. Vol. 116, no. 16. P. 7238–7243.
20. Vorontsov-Velyaminov P., Volkov N., Yurchenko A. Entropic sampling of simple polymer models within Wang–Landau algorithm // *Journal of Physics A: Mathematical and General*. 2004. Vol. 37, no. 5. P. 1573.
21. Khan M., Kennedy G., Chan D. Effective simulation methods for polyelectrolytes in low dielectric solvents // *J. Comp. Chem*. 2005. Vol. 26. P. 72–77.
22. Parsons D. F., Williams D. R. Globule transitions of a single homopolymer: A Wang-Landau Monte Carlo study // *Physical Review E*. 2006. Vol. 74, no. 4. P. 041804.
23. Siretskiy A., Khan M. Number fluctuations of the condensing agent affects the coil–toroid coexistence for semi-stiff polyelectrolytes // *Journal of Physics: Condensed Matter*. 2010. Vol. 22, no. 41. P. 414103. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386586> (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).
24. Czapla L., Siretskiy A., Grime J., Khan M. O. Free energy Monte Carlo simulations on a distributed network // *Monte Carlo simulations on a distributed network* // *Applied Parallel and Scientific Computing*. Springer, 2012. P. 1–12.
25. Yan Q., Faller R., de Pablo J. J. Density-of-states Monte Carlo method for simulation of fluids // *The Journal of chemical physics*. 2002. Vol. 116, no. 20. P. 8745–8749.
26. Ganzenmüller G., Camp P. J. Applications of Wang-Landau sampling to determine phase equilibria in complex fluids // *The Journal of chemical physics*. 2007. Vol. 127, no. 15. P. 154504.
27. de Pablo J. J., Laso M., Suter U. W. Simulation of polyethylene above and



- below the melting point // The Journal of chemical physics. 1992. Vol. 96, no. 3. P. 2395–2403.
28. Voznesenskiy M., Vorontsov-Velyaminov P., Lyubartsev A. Path-integral–expanded-ensemble Monte Carlo method in treatment of the sign problem for fermions // Physical Review E. 2009. Vol. 80, no. 6. P. 066702.
29. Rosenbluth M. N., Rosenbluth A. W. Monte Carlo Calculation of the Average Extension of Molecular Chains // The Journal of Chemical Physics. 1955. Vol. 23, no. 2. P. 356–359. URL: <http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/23/2/10.1063/1.1741967>.
30. Siretskiy A., Elvingson C., Vorontsov-Velyaminov P., Khan M. O. Method for sampling compact configurations for semistiff polymers // Physical Review E. 2011. Vol. 84, no. 1. P. 016702. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867338> (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).
31. Siretskiy A., Elvingson C., Khan M. O. Determination of the equilibrium charge distribution for polyampholytes of different compactness in a single computer experiment // Journal of Physics: Condensed Matter. 2011. Vol. 23, no. 37. P. 375102. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878717> (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).
32. Siretskiy A., Elvingson C. Role of non-uniform confinement in shape transitions of semi-stiff polymers // Molecular Physics. 2013. Vol. 111, no. 1. P. 101–109. URL: [http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/.U378Y\\_09JeU](http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/.U378Y_09JeU) (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).
33. Siretskiy A., Elvingson C., Vorontsov-Velyaminov P. Stepwise conformation transitions for a semi-stiff ring polymer confined in a conical trap induced by the increasing external field or by cone’s opening angle variation // Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics. 2013. Vol. 4, no. 2.

- P. 225–235. URL: <http://nanojournal.ifmo.ru/en/wp-content/uploads/2013/04/NPCM2013-42P225.pdf> (дата обращения: 25 ноября 2014 г.).
34. Randell B. ‘The Colossus’, in *A History of Computing in the Twentieth Century*. New York: Academic Press, 1980.
35. Goldstine H. *The Computer: from Pascal to von Neumann*. New Jersey: Princeton University Press, 1972.
36. Metropolis N. The beginning of the Monte Carlo method // *Los Alamos Science*. 1987. Vol. Special Issue. P. 125–130.
37. Flory P. J. *Statistical mechanics of chain molecules*. New York: Interscience Publishers, 1969. URL: <http://books.google.se/books?id=EDZRAAAAMAAJ> (дата обращения: 22.05.2014).
38. Reynolds P., Ceperley D., Alder B., Lester W. Fixed-node quantum Monte Carlo for molecules // *J. Chem. Phys.* 1982. Vol. 77. P. 5593.
39. Lin D. An efficient Monte Carlo approach to assessing statistical significance in genomic studies. // *Bioinformatics*. 2005. Vol. 21, no. 6. P. 781–787.
40. Campbell J., Lo A., MacKinlay A. *The Econometrics of Financial Markets*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 1997.
41. Марков, А. А. Пример статистического исследования над текстом “Евгения Онегина”, иллюстрирующий связь испытаний в цепь // *Известия Имп. Акад. наук, серия VI*. 1913. Vol. 10, no 3. P. 153.
42. Calvo F. Sampling along reaction coordinates with the Wang-Landau method // *Molecular Physics*. 2002. Vol. 100, no. 21. P. 3421–3427.
43. Burov S., Vorontsov-Vel’yaminov P., Piotrovskaya E. Free energy calculations of spherical and cylindrical micelles using Monte Carlo expanded ensemble method // *Mol. Phys.* 2006. Vol. 104, no. 22. P. 3675.

44. Volkov N., Vorontsov-Velyaminov P., Lyubartsev A. Entropic sampling of flexible polyelectrolytes within the Wang-Landau algorithm // *Physical Review E*. 2007. Vol. 75, no. 1. P. 016705.
45. Hunter J., Reinhardt W., Davis T. A finite-time variational method for determining optimal paths and obtaining bounds on free energy changes from computer simulations // *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 99. P. 6856.
46. Valleau J., Cohen L. Primitive model electrolytes. I. Grand canonical Monte Carlo computations // *J. Chem. Phys.* 1980. Vol. 72, no. 11. P. 5935–5941.
47. Yoshikawa K., Takahashi M., Vasilevskaya V., Khokhlov A. Large discrete Transition in a Single DNA Molecule Appears Continuous in the Ensemble // *Phys. Rev. Lett.* 1996. Vol. 76. P. 3029–3031.
48. Saito T., Iwaki T., Yoshikawa K. Why is the compact state of DNA preferred at higher temperature? Folding transition of a single DNA chain in the presence of a multivalent cation // *EPL (Europhysics Letters)*. 2005. Vol. 71, no. 2. P. 304.
49. Wang M., Yin H., Landick R. et al. Stretching DNA with optical tweezers. // *Biophysical journal*. 1997. Vol. 72, no. 3. P. 1335–1346.
50. Baumann C., Smith S., Bloomfield V., Bustamante C. Ionic effects on the elasticity of single DNA molecules // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1997.
51. Bockelmann U., Thomen P., Essevaz-Roulet B. et al. Unzipping DNA with optical tweezers: high sequence sensitivity and force flips // *Biophysical journal*. 2002. Vol. 82, no. 3. P. 1537–1553.
52. Lal M. Monte Carlo computer simulation of chain molecules. I // *Molecular Physics*. 1969. Vol. 17, no. 1. P. 57–64. URL: <http://dx.doi.org/10.1080/00268976900100781>.

53. Siretskiy A. MPI implementation of the Wang-Landau algorithm: Tech. rep. KTH, Stockholm: Uppsala University, 2008. URL: <http://www.pdc.kth.se/training/2007/SummerSchool/Projects/Abstracts/24.html> (дата обращения: 01.01.2009).
54. Bloomfield V. A. et al. DNA condensation by multivalent cations // *Biopolymers*. 1997. Vol. 44, no. 3. P. 269–282.
55. Schellman J. A., Parthasarathy N. X-ray diffraction studies on cation-collapsed DNA // *Journal of molecular biology*. 1984. Vol. 175, no. 3. P. 313–329.
56. Wang F., Landau D. An efficient, multiple range random walk algorithm to calculate the density of states // *Phys. Rev. Lett.* 2001. Vol. 86, no. 10. P. 2050–2053.
57. dePablo J., Laso M., Suter W. Simulation of polyethylene above and below the melting point // *J. Chem. Phys.* 1991. Vol. 96. P. 2395–2403.
58. Orkoulas G., Panagiotopoulos A. Free energy and phase equilibria for the restricted primitive model of ionic fluids from Monte Carlo simulations // *J. Chem. Phys.* 1994. Vol. 101, no. 2. P. 1452.
59. Ganzenmüller G., Camp P. Applications of Wang-Landau sampling to determine phase equilibria in complex fluids // *J. Chem. Phys.* 2007. Vol. 127, no. 154504. P. 1–10.
60. Eyring H. The resultant electric moment of complex molecules // *Physical Review*. 1932. Vol. 39, no. 4. P. 746.
61. Nelson D. L., Lehninger A. L., Cox M. M. *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan, 2008.
62. Horton H. R., Rawn J. D., Scrimgeour K. G. et al. *Principles of biochemistry*. N. Patterson Publishers, 1993.

63. Stevens M. J. Simple simulations of DNA condensation // *Biophysical journal*. 2001. Vol. 80, no. 1. P. 130–139.
64. Noguchi H., Saito S., Kidoaki S., Yoshikawa K. Self-organized nanostructures constructed with a single polymer chain // *Chemical physics letters*. 1996. Vol. 261, no. 4. P. 527–533.
65. Noguchi H., Yoshikawa K. Morphological variation in a collapsed single homopolymer chain // *The Journal of chemical physics*. 1998. Vol. 109, no. 12. P. 5070–5077.
66. Chiu D., Wilson C., A.Karlsson et al. Manipulating the Biochemical Nanoenvironment Around Single Molecules Contained Within Vesicles // *Chem. Phys.* 1999. Vol. 247. P. 133–139.
67. Caruso F. Nanoengineering of Particle Surfaces // *Adv. Mater.* 2001. P. 11–22.
68. Sauer M., Streich D., Meier W. pH-sensitive nanocontainers // *Advanced Materials*. 2001. Vol. 13, no. 21. P. 1649.
69. Victor J., Imbert J. Collapse of an alternating polyampholyte: Evidence for tricriticality in 2 and 3 dimensions // *EPL (Europhysics Letters)*. 1993. Vol. 24, no. 3. P. 189.
70. Kantor Y., Kardar M., Li H. Statistical Mechanics of Polyampholytes // *Phys. Rev. E*. 1994. Vol. 49, no. 2. P. 1383–1392.
71. Dobrynin A., Colby R., Rubinstein M. Polyampholytes // *J. Polym. Sci., Polym. Phys.* 2004. Vol. 42. P. 3513–3538.
72. Yoshikawa K., Takahashi M., Vasilevskaya V. V., Khokhlov A. R. Large discrete transition in a single DNA molecule appears continuous in the ensemble // *Physical review letters*. 1996. Vol. 76, no. 16. P. 3029.

73. Jonsson M., Linse P. Polyelectrolyte–macroion complexation. II. Effect of chain flexibility // *The Journal of Chemical Physics*. 2001. Vol. 115, no. 23. P. 10975–10985.
74. Khan M. O., Chan D. Y. Effect of chain stiffness on polyelectrolyte condensation // *Macromolecules*. 2005. Vol. 38, no. 7. P. 3017–3025.
75. Ostermeir K., Alim K., Frey E. Buckling of stiff polymer rings in weak spherical confinement // *Phys. Rev. E*. 2010. Vol. 81, no. 6. P. 061802 1–8.
76. Odijk T. The statistics and dynamics of confined or entangled stiff polymers // *Macromolecules*. 1983. Vol. 16, no. 8. P. 1340–1344.
77. Liu Y., Chakraborty B. Shapes of semiflexible polymers in confined spaces // *Phys. Biol.* 2008. Vol. 5, no. 2. P. 026004 1–8.
78. Li S., Hill C. P., Sundquist W. I., Finch J. T. Image reconstructions of helical assemblies of the HIV-1 CA protein // *Nature*. 2000. Vol. 407, no. 6802. P. 409–413.
79. Ganser B. K., Li S., Klishko V. Y. et al. Assembly and analysis of conical models for the HIV-1 core // *Science*. 1999. Vol. 283, no. 5398. P. 80–83.
80. Naess S. N., Elgsaeter A., Helgesen G., Knudsen K. D. Carbon nanocones: wall structure and morphology // *Science and Technology of Advanced Materials*. 2009. Vol. 10, no. 6. P. 065002.
81. Warner Jr H. R. Kinetic theory and rheology of dilute suspensions of finitely extendible dumbbells // *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals*. 1972. Vol. 11, no. 3. P. 379–387.
82. Schellman J. A. Flexibility of DNA // *Biopolymers*. 1974. Vol. 13, no. 1. P. 217–226.

83. Freed K. F. Renormalization group theory of macromolecules. New-York: J. Wiley, 1987.