

受约束高分子链的拉伸*

李 凯, 叶天宇, 王记增

(兰州大学 土木工程与力学学院 西部灾害与环境力学教育部重点实验室, 兰州 730000)

(本刊编委王记增来稿)

摘要: 高分子生物材料微观力学性质的定量刻画,以及先进生物微纳米技术与器件的发展,均需要定量分析生物大分子等高分子链在复杂微环境中的统计热力学性质与行为.在实现这一目标的过程中,连续介质力学与统计热力学的交叉研究扮演着很重要的角色.针对这一领域的力学问题,该综述先从 DNA 分子的受力拉伸出发,通过引入描述高分子链统计热力学性质的几类理论模型,指出了蠕虫链相较其他理想随机链模型在描述半柔性高分子链力与构型变化关系时具有较为显著的优势,从而使得人们对高分子在复杂微环境下,统计热力学性质与行为的定性与定量认识在很大程度上取决于基于蠕虫链模型的相关研究进展.根据这一事实,通过回顾与梳理空间几何约束对高分子链随机构象分布影响、高分子链在拉力与约束同时作用的统计热力学建模、以及基于高性能计算机的高分子链统计物理性质仿真等各方面研究的现状,系统总结了蠕虫链在不同约束与受力微环境下,其统计热力学性质与行为研究的最新进展和依旧存在的挑战性难题.最后,通过总结分析,指出了蠕虫链在复杂微环境下的统计热力学研究是从分子与细胞尺度理解生命现象、发展先进微纳米技术以及构建软物质本构关系的重要基础,目前已成为极富挑战性的力学交叉科学前沿课题.

关键词: 高分子链; DNA; 蠕虫链模型; 拉伸; 约束; 统计热力学

中图分类号: O369 **文献标志码:** A **DOI:** 10.21656/1000-0887.420279

Stretching of Polymer Chains in Confinement

LI Kai, YE Tianyu, WANG Jizeng

(Key Laboratory of Mechanics on Disaster and Environment in Western China,
The Ministry of Education of China, College of Civil Engineering and Mechanics,
Lanzhou University, Lanzhou 730000, P.R.China)

(Contributed by WANG Jizeng, M. AMM Editorial Board)

Abstract: The quantitative characterization of micromechanical properties of polymer biomaterials and the development of advanced biological micro-/nano-technology and devices need quantitative analysis of the statistical thermodynamic properties and behaviors of polymer chains such as biological macromolecules in complex microenvironment. To achieve this goal, the cross research of continuum mechanics and statistical thermodynamics plays a very important role. Aimed at the mechanics problems in this field, starting from the force stretching of DNA molecules, several theoretical models were introduced to describe the statistical thermody-

* 收稿日期: 2021-09-13; 修订日期: 2021-09-27

基金项目: 国家杰出青年科学基金(11925204)

作者简介: 李凯(1990—),男,博士(E-mail: lik17@lzu.edu.cn);

叶天宇(1996—),男,博士生(E-mail: yety21@lzu.edu.cn);

王记增(1974—),男,长江学者特聘教授,博士(通讯作者. E-mail: jzwang@lzu.edu.cn).

引用格式: 李凯,叶天宇,王记增. 受约束高分子链的拉伸[J]. 应用数学和力学, 2021, 42(10): 1008-1023.

dynamic properties of polymer chains, and the wormlike chain model was deemed to have more significant advantages in describing the relationship between forces and configuration changes of semi-flexible polymer chains than other ideal random chain models, so that the qualitative and quantitative understanding of the statistical thermodynamic properties and behaviors of polymers in complex microenvironment was deemed to be largely dependent on the relevant research progresses based on the wormlike chain model. Based on this fact, the research on the influence of geometric constraints on the random conformation distribution of polymer chains, the research on the statistical thermodynamic model for polymer chains under the simultaneous action of tension and constraints, and the simulation research on the statistical physical properties of polymer chains based on high-performance computers, were reviewed, and the latest progress and challenging problems in the research of statistical thermodynamic properties and behavior of worm chains under different constraints and stress microenvironments were summarized. Finally, through summary and analysis, it is pointed out that the study of statistical thermodynamics of worm chains in complex microenvironment is an important basis for understanding life phenomena from the molecular and cellular scale, developing advanced micro- and nano-technology and constructing the constitutive relationship of soft matter. At present, it has become a very challenging frontier topic in the interdisciplinary of mechanics.

Key words: polymer chain; DNA; wormlike chain model; stretching; confinement; statistical thermodynamics

引 言

高分子材料于 20 世纪初开始大量进入人类社会.由于人们可通过化学手段改变其分子的聚合度,使该类材料展现出丰富而优异的力学性质,因而其在当今的材料科学中占据着核心地位.高分子材料从广义软物质的涵义来看具有非常丰富的类型,除了塑料与合成橡胶等传统宏观材料外,还包括构成生命体的三类最重要物质:DNA、RNA 和蛋白质等微观生物高分子材料.

在实际应用这类材料的过程中,往往需要对其力学性质进行有效地定量刻画.连续介质力学是截至目前定量描述各类材料力学性质最为有效的理论框架之一.基于该理论,为了能给出材料变形与其微结构变化之间的定量关系,人们需要采用基于分子特征信息来构建材料本构关系的理念.然而,多数高分子材料在微观上呈现出杂乱交错的随机排布分子网络结构.网络中的任一高分子链,会由于链本身原子的热运动,以及周围微环境,包括其他链、链自身不同部位和热运动中的溶剂分子等,与之产生的频繁随机碰撞等,从而导致其构象的不断变化^[1],使高分子材料微观结构力学特性体现为由无数随机构象交替变化而引起的统计热力学性质与行为.这一特性使得研究常规材料力学性质的传统连续介质或 Newton 力学方法均不再简单适用.对高分子微观力学特性的定量刻画需要发展传统力学手段与统计热力学方法耦合的新模式.例如,Arruda 和 Boyce^[2]针对橡胶材料,提出了材料微元由高分子链呈均匀星状分布而形成的所谓“八链模型”.微元的变形由单一高分子链力与变形的关系给出.基于该微元模型,能够进一步较为准确地构建出橡胶材料的超弹性本构关系.可以看出,这一本构模型之所以能够得以成功建立,依赖于对单一高分子链统计热力学行为的准确定量描述.

然而与橡胶相似的材料只是高分子材料中的一小部分,这之中还包括很多类似于细胞骨架等由更为复杂的分子成份构成、具有更为复杂微观结构特征和物理行为与过程的材料体系.这类材料体系微观结构中的高分子链有着与已有本构模型中所采用的理想分子链迥异的结构特征与物理微环境.例如,会存在分子链的纠缠长度与表征其局部弯曲刚度的所谓持续长度尺度相当,或者加载过程与微环境等在持续长度这一尺度对分子链有着显著影响等情形.由于广义高分子材料的微观特征在结构形式与物理规律上具有丰富的多样性,造成迄今为止仍没有一个广泛适用(如同时对细胞骨架与橡胶均有效)的高分子软物质材料定量本构模型.而造成这一现状的根本原因则是:构建这类材料本构模型所需要知道的,复杂微环境与载荷联合作用下单一高分子链自由能,以及力与变形关系的定量解析表述,至今仍是高分子物理领域未能完全解决的经典难题^[3-7].这一难题能否得以有效解决,不仅影响着高分子与软物质材料力学性质的定量表征,也对细胞与亚细胞生物物理机制的揭示以及先进微纳米技术的发展具有重要意义.例如,细胞内部的生物大分子,会经常处

于力的作用与由势能形成的类似于空间约束的复杂微环境中,具体包括各种蛋白质生化功能的实现过程^[8]、染色体中 DNA 的折叠盘绕^[9-10]、细胞黏附中受体与配体的结合^[11]、病毒中遗传物质在其蛋白质外壳内的变形^[12-13]等.在许多先进微纳米技术中,也往往需要对高分子链进行空间约束与力加载.最新的 DNA 测序技术,需要先用荧光标记 DNA 分子中的特定序列,随后通过电压脉冲将其压入特定尺寸的硅纳米通道中^[14-15],或在微流体设备中通过流体作用对其进行拉伸^[15-16],从而由标记序列之间的距离来推断碱基对数目.另外,不同尺寸几何约束可对高分子链构成熵阱,由此可根据不同长度链迁移率的差异来实现混合链的分离^[17].

高分子链是由数目庞大的单体经过键合作用串联而成的链状分子,其化学键的内旋转自由度使链的构象在热运动中可不断随机变化,在其整体能量形式上体现为,由无穷多个构象状态形成的构象熵.已有关于高分子链理论模型的构建通常基于统计热力学理论,主要刻画其局部统计关联的持续性以及有限的可延展性,而忽略掉真实高分子单元之间复杂的化学结构.20世纪30年代,Kuhn、Guth和Mark通过将单体假设为具有特征长度的刚性杆,单体的链接处理为无摩擦铰接,以使不同单体的取向没有统计关联并且链整体的长度固定不变,从而提出了关于高分子链构象的随机飞行链(free flight chain, FFC)统计热力学模型,并揭示出高分子链均方末端距与链长成正比的统计规律^[18].之后,人们提出了多种不同形式的理想链模型,如单体为弹簧,单体间无取向关联的 Gauss 链(Gaussian chain, GC);单体为刚杆,相邻单体间无摩擦铰接,单体可自由改变取向的自由链接链(freely jointed chain, FJC);单体为刚杆,相邻单体间有固定夹角且可任意无摩擦转动的自由旋转链(freely rotating chain, FRC);以及由光滑可弯曲但不可伸长的空间曲杆构成的蠕虫链(wormlike chain, WLC)模型等.这些模型均无需考虑分子的真实结构细节,其能量形式体现为无穷多构象形成的构象熵.在这些有关高分子链的统计热力学模型中,常用的随机飞行链与 Gauss 链模型可对应蠕虫链的长链极限退化情形.而自由旋转链的连续极限也对应着蠕虫链模型.蠕虫链具有局部弯曲刚度,这一刚度可由其不同位置取向的随机关联长度,即持续长度,这一长度参数来表征.由于这一模型即可退化为完全柔性的 Gauss 链模型,又可描述具有局部相关性的半柔性高分子链,同时 DNA 的拉伸试验也证实了该模型较其他模型具有更高的精度^[19-20],从而使得蠕虫链模型成为目前研究半柔性高分子链统计热力学性质与行为的最优理论模型.

本文将基于蠕虫链模型,从理论与数值仿真两方面梳理受约束与力作用下半柔性高分子链统计热力学性质与行为的研究进展.为此,我们将首先介绍有关半柔性高分子链——蠕虫链理论模型的构建,及平均场意义下受拉伸时拉力与变形的定量关系;其次,将介绍当受空间约束时蠕虫链统计热力学性质研究的现有方法与相关定量结果;然后,再介绍当空间约束和拉力同时存在时,蠕虫链力与变形定量关系的研究现状;最后,针对蠕虫链的随机动力学行为,分别评述可同时模拟链的非平衡态和平衡态统计热力学行为的 Brown 动力学仿真,以及针对超长链平衡态行为的 Monte-Carlo 仿真研究.最终的目的是总结当受几何约束与力的作用影响时,蠕虫链统计热力学性质的完整物理规律和研究方法,并揭示其在理论和仿真方面有待进一步研究完善的科学问题,为相关领域的研究提供借鉴与启发.

1 蠕虫链模型

高分子在溶液中的统计热力学行为因其轮廓长度(contour length, L)与表征其弯曲刚度的长度参数,持续长度(persistence length, p)的比值的不同而具有明显差异:通常当 $L/p \gg 1$ 时,被称为柔性高分子,这时分子链不同链段取向没有统计相关性,其统计规律遵循 Gauss 分布;当 L 与 p 同量级时,被称为半柔性高分子,不同链段取向具有相关性,该相关性以持续长度为特征长度随轮廓距离呈指数形式衰减,这时简单 Gauss 统计分布不再适用;而当 $L/p \ll 1$ 时,则被称为刚性高分子,其变形的随机特征几乎可忽略,退化为经典力学结构.目前,针对高分子链物理性质研究的难点主要集中在半柔性情形.

1949年,Kratky和Porod^[21]首次提出基于弯曲变形能的随机变化来描述半柔性高分子链统计规律的思想,此即为蠕虫链模型的雏形.随后,Hermans和Ullman等^[22-23]基于该模型推导得到了蠕虫链末端位置与取向概率分布所满足的微分方程,即 Fokker-Planck 方程.而 Freed^[24]则于1972年,详细给出了 Feynman 路径积

分形式的蠕虫链模型表述.有趣的是,这一表述与量子力学中自由粒子波函数的积分形式控制方程一致^[25].因此,对于蠕虫链,人们可以借助于经典量子力学相关理论进行研究,以获得其统计物理规律.

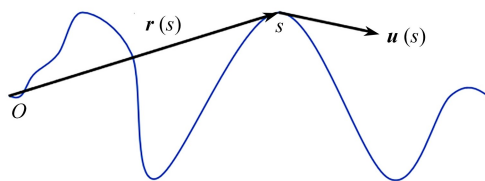


图 1 轮廓长度为 L , 持续长度为 p 的蠕虫链

Fig. 1 A wormlike chain with contour length L and persistence length p

关于如图 1 所示的蠕虫链,其两个重要参数是持续长度 p 与轮廓长度 L ,空间构型由两个空间变量,位置矢量 $\mathbf{r}(s)$ 和切向矢量 $\mathbf{u}(s)$ 来描述.其中,约束条件 $\|\mathbf{u}(s)\| = \|\partial\mathbf{r}(s)/\partial s\| = 1$ 保证了链的不可伸长特征.持续长度是衡量切向矢量随机相关性的特征量,其与热力学能量单位 $k_B T$ 的乘积表征了蠕虫链的弯曲刚度.如前所述,切向矢量 $\mathbf{u}(s)$ 的相关性具有随链长增加呈指数下降的规律.在蠕虫链模型中,简单改变轮廓长度与持续长度的比值,就可以让分子链在溶液中呈现出柔性 Gauss 链特性、刚性特性与介于二者之间的半柔性链特性,这也是蠕虫链能成为研究高分子链普适物理模型的原因之一.

2 拉力作用下的蠕虫链

常规硬材料的弹性主要由分子键发挥主导作用,这类弹性可称之为能弹性(energy elasticity),其自由能

$$F = U - TS \tag{1}$$

变化由势能 U 主导.能弹性主导的基于连续介质假定的固体力学理论,在描述材料力学行为时获得了极大成功.这些理论得以成功应用的关键是可对众多材料构建非常有效的本构关系模型.而高分子软材料在拉力的作用下,其构象熵 S 的迅速减少会导致自由能的急剧增加,因此所展现出的弹性主要来自于熵的变化,故而被称为熵弹性(entropy elasticity).研究这类材料力学性质最具有吸引力的方法,是基于材料分子和原子尺度特征信息来构建其本构关系,相关理论基础则是统计热力学.DNA 的拉伸实验^[19-20, 26-30]使人们对半柔性高分子链“熵弹性”的认知前进了一大步,也证实了蠕虫链模型是研究高分子链力学性质与行为的最优模型.DNA 的拉伸曲线由四部分构成,如图 2 所示.

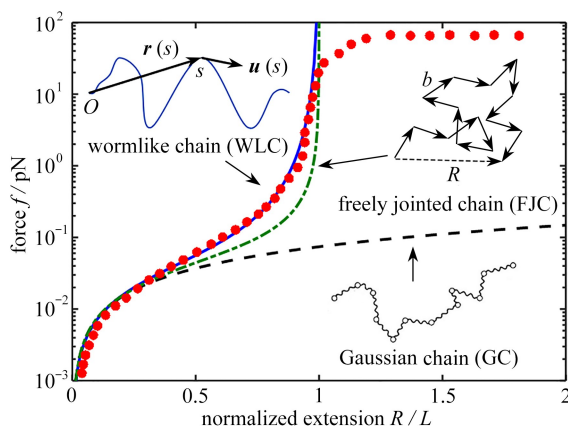


图 2 DNA 拉伸实验(红点)与不同链模型比较

Fig. 2 Comparison between the DNA stretching experiment (red dots) and different chain models

在低拉力作用下,DNA 链依旧呈现出类似自由时随机线团的构象,此时的变形关系由熵弹性主导,对应 Gauss 链模型,链末端距的概率分布为三维 Gauss 分布,末端距平均值与给定轮廓长度 L 下的等效链段(每段长度为 $2p$) 数目 N 之间满足如下比例关系:

$$R \propto N^{1/2} . \tag{2}$$

其熵力 f 与由平均末端距表征的链伸长 R 间满足由 Gauss 链模型预测出的线性关系^[31]:

$$f = -T \frac{\partial S}{\partial R} = \frac{3k_B T}{2p} \frac{R}{L}, \quad (3)$$

其中, k_B 为 Boltzmann 常数, T 为绝对温度. 方程(3)中力与伸长之间的关系类似于弹性理论中的 Hooke 定律. 并可定义 $k_e = 3k_B T / (2p)$ 为这一“熵弹簧”的等效弹性系数, 其正比于温度 T . 熵弹性作为高分子软材料较有特色的弹性来源, 意味着温度越高, 体系恢复熵值最大状态的作用越强.

当 DNA 分子链受中等大小拉伸力作用时, 其力与变形关系不再是简单的线性, 对其力与变形关系的精细描述需要考虑链由于不可伸长而导致的硬化特性. 这时, 基于自由链接链模型^[31], 可以给出

$$\frac{R}{L} = \coth \frac{2fp}{k_B T} - \frac{k_B T}{2fp}. \quad (4)$$

由方程(4), 我们可以定义一个临界力 $f_{cr} = 2fp / (k_B T)$. 由方程(4)可以得到, 当 $f_{cr} \ll 1$ 时, 该自由链接链模型退化为 Gauss 链模型表述的结果, 即方程(3); 当 $f_{cr} \gg 1$ 时, 方程(4)则可近似为

$$\frac{R}{L} \approx 1 - \frac{k_B T}{2fp}. \quad (5)$$

尽管 Gauss 链模型和自由链接链模型均比较简单, 但基于这两个模型, 人们获得了对熵弹性的基本认知, 并对橡胶弹性的来源给出了较为合理的解释. 由图 2 可以看出, 基于自由链接链模型的理论预测在 $f_{cr} \gg 1$ 时与实验结果存在明显差异. 这主要是由于真实的 DNA 分子链具有局部刚度, 当链被拉伸到一定程度时, 其对拉伸变形显现出较大影响. 而自由链接链在小于持续长度的尺度上为无穷刚度, 在大于该长度的尺度上, 则由于单体间自由铰接而体现为刚度趋近于 0, 从而无法描述 DNA 的局部有限刚度的特性.

为了得到对从微小力到强力拉伸作用均有效的半柔性高分子链拉力与伸长关系, Marko 和 Siggia^[32] 通过考虑蠕虫链模型, 将弯曲能引入到链受拉伸时的 Hamilton 量中:

$$\mathcal{H}_{WLC} = \frac{pk_B T}{2} \int_0^L \left(\frac{d\mathbf{u}}{ds} \right)^2 ds - \int_0^L \mathbf{f} \cdot \mathbf{u} ds. \quad (6)$$

当 $f_{cr} \gg 1$ 时, 通过对弯曲构型进行小扰动近似, 再利用正交模态展开, 最后基于统计物理中的平衡态均分原理, 得到了该情形下力与变形的近似关系式:

$$\frac{R}{L} \approx 1 - \sqrt{\frac{k_B T}{4fp}}. \quad (7)$$

由方程(7)可以看出, 这一力与伸长关系与由自由链接链模型得到的 $R/L \propto 1 - f^{-1}$ 截然不同. 随后 Marko 和 Siggia^[32] 基于方程(3)和方程(7)给出了对从弱到强拉伸情况均适用的近似插值公式:

$$\frac{fp}{k_B T} = \frac{R}{L} + \frac{1}{4(1 - R/L)^2} - \frac{1}{4}. \quad (8)$$

式(8)尽管形式简单, 但是可以很好地拟合 DNA 的拉伸实验结果, 因此被广泛使用. 但其在伸长比 $R/L \approx 0.5$ 附近的区域仍然有较大误差(10%). 同时, 式(8)仅适用于链长远大于持续长度的情形, 对于短链的拉伸也会出现较大误差. 为了弥补这一不足, Kierfeld 等^[33] 通过利用蠕虫链的离散化近似, 及短链统计热力学行为的定量分析, 最终给出了有限长度离散蠕虫链拉伸与变形关系的近似插值公式:

$$\begin{aligned} \frac{fp}{k_B T} = & \frac{1}{2B} \left(1 + \frac{B}{(1 - \langle z \rangle)^2} \right)^{1/2} - \frac{1}{2B} (1 + B)^{1/2} + \\ & \frac{p}{L} \left(\frac{1}{1 - \langle z \rangle} - 1 \right) + \left(-\frac{1}{2\sqrt{1+B}} - \frac{p}{L} + \frac{3}{2} \frac{1}{\Phi(p/L)} \right) \langle z \rangle, \end{aligned} \quad (9)$$

其中, $\langle z \rangle = R/L$, $\Phi(x) = 1 - x + xe^{-1/x}$, $B = (b/(2p))^2$, 这里 b 是离散蠕虫链的单元长度.

真实高分子链在溶液中的运动还需要考虑非邻近链段之间的排除体积作用(表明二者无法相互贯穿), 这种作用最终导致不同链以及链的不同片段在溶液中做相互规避的热运动. Flory^[34] 采取平均场方法, 通过忽略单体取向间的所有统计关联, 得到了平均末端距与链段数之间的标度率, $R \propto N^{3/5}$. 对比不考虑排除体

积效应理想链平均末端距与链段数满足的关系, $R \propto N^{1/2}$, 可以看出, 排除体积效应会使高分子链出现溶胀现象. 随后法国科学家 de Gennes^[35] 指出, Gauss 链的熵弹簧模型可以用在小拉力情况下的真实溶胀链上:

$$f = \frac{3k_B T}{N^{6/5} b^2} R. \quad (10)$$

可以看出, 方程(10)中平均拉伸 R 与力 f 之间的关系会依赖于链段数 N . 这说明力不仅通过主链传递, 还可通过相距较远的不相邻链段传递, 体现出非局部的长程影响特征.

从 DNA 的拉伸实验及理论预测可以看出, 高分子链的拉伸力学行为具有如下典型特征: ① 构象复杂, 高分子体系中的结构单元往往数目庞大, 同时单元之间会存在复杂的局部与远程相互作用, 因而不可避免地会产生数目庞大的构象, 进而导致复杂的力与变形关系. ② 规律复杂, 高分子链的受拉变形涉及热涨落、拉力做功、弯曲变形与不可伸长约束等多方面共同作用. 随着拉力逐渐增大, 唯一的唯象模型往往无法给出准确理论预测, 需要按适用范围分别讨论. ③ 微小力作用即可产生大变形, 由图 2 可以看出, 当拉力为 2~3 pN 时, DNA 链的伸长已经达到轮廓长度的 90%, 可见其在微小外界激励下也可能产生较大响应, 且该响应一般与加载率和路径相关. ④ 熵弹性, 高分子体系的力学性质与行为的变化主要由构型熵的改变引起, 同时与环境因素, 如空间约束、外界扰动等有极强的关联性.

3 空间约束下的高分子链

在拉伸力的作用下, 高分子链在变形的同时, 其构象数会减少. 而对链直接施加空间约束也可起到类似的效果, 即同样会使其构象熵降低, 自由能增加. 而实际系统中的半柔性高分子链通常会处在各种复杂的微环境中^[6-7, 36-37]. 目前, 已有大量针对空间约束下高分子链统计热力学性质与行为的理论与实验研究. 研究较多与较为成熟的工作主要集中在管状约束(方管 and 圆管)和狭缝约束. 由于方管约束在垂向两个方向统计学的对称性以及独立性, 其与蠕虫链在狭缝空间约束下统计学性质有相似之处, 因此这里只讨论关于蠕虫链在管约束(圆管直径和方管长宽均为 D) 情况下的相关研究进展.

与自由高分子链相比, 管状空间约束下链的弯曲能、排除体积和几何约束三者之间会相互竞争, 链呈现出整体有序而局部无序的状态, 整体与局部之间存在一个临界尺度, 我们可称之为最小特征尺度. 在小于该特征尺度时, 链几乎感受不到几何约束的存在, 其平衡态自由能可由统计物理中的均分原理得到, 自由能在两个自由度上的大小为 $k_B T$. 而大于该特征尺度时, 则其自由能为 $k_B T$ 乘以轮廓长度与该特征尺度的比值. 这一描述受约束高分子链自由能的思想最早由 de Gennes 等^[30] 给出. 他们认为, 高分子链在受到弱几何约束, 即特征几何尺寸 $D \gg p$ 时, 链的构象可以看作由一串球状链团依次排开(见图 3), 链团大小与管径 D 相同, 每个链团相互独立, 并且可以用 Flory 标度理论^[30] 得到每一链团包含的链的轮廓长度:

$$L_{\text{blob}} = (D^5 / (pw))^{1/3}, \quad (11)$$

其中, w 为链的等效宽度, 用来估算链的排除体积 ($V \propto p^2 w$) 效应.

基于这一物理模型可知, 链在约束下的自由能和末端距都正比于链团的数目 $N_{\text{blob}} = L/L_{\text{blob}}$:

$$F / (k_B T) = N_{\text{blob}} \propto L(pw/D^5)^{1/3}, \quad (12)$$

$$R = N_{\text{blob}} D \propto L(pw/D^2)^{1/3}. \quad (13)$$

方程(12)和(13)中的比例系数分别近似为 5.04 和 1.05, 由 Dai 等^[38] 通过 Monte-Carlo 仿真得出.

有别于弱约束, 在强几何约束下 ($D \ll p$), 链的构象会变得更加有序, 呈现出由壁面约束引起的类周期性的弯曲, 并且几乎不存在 U-型翻转^[39] 现象, 所以可以不考虑排除体积作用的影响. 在圆管约束下, 荷兰皇家科学院院士 Odijk^[40] 假定存在一个特征弯曲长度 (L_λ), 并假定具有这样长度的自由蠕虫链, 其侧向扰动位移平方的统计平均应该与管直径的平方成正比, 从而给出了该弯曲长度与管径及持续长度满足的尺度关系:

$$L_\lambda = \frac{1}{A} (D^2 p)^{1/3}. \quad (14)$$

随后 Odijk^[41] 利用受约束蠕虫链的路径积分表述, 通过对其构象的配分函数进行标度分析, 进一步证实了式

(14)的合理性.这样,由自由能和平均末端矩均正比于特征弯曲长度的数目 $N_\lambda = L/L_\lambda$,可以得到

$$F/(k_B T) \approx N_\lambda \propto L(D^2 p)^{-1/3}, \quad (15)$$

$$R/L \approx 1 - \alpha(D/p)^{2/3} \approx 1 - \partial L_\lambda / (2p). \quad (16)$$

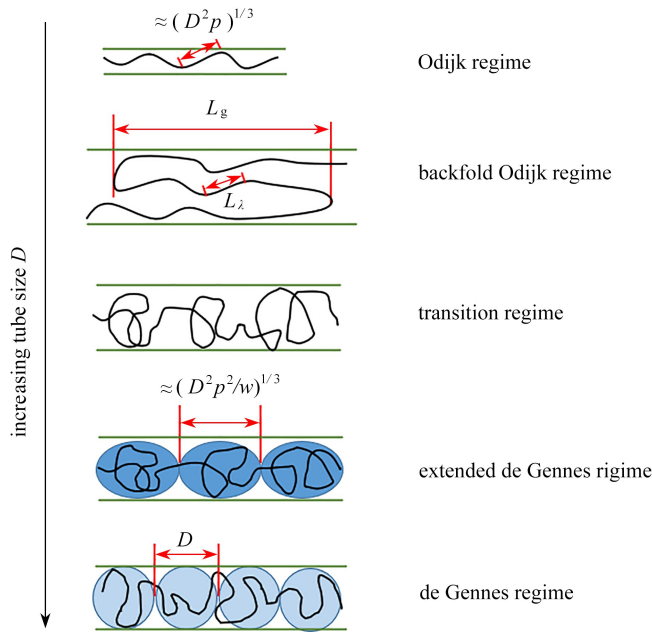


图3 受约束蠕虫链对应的不同特征扰动弯曲尺度

Fig. 3 Confined wormlike chains with different characteristic deflection length scales

由于不考虑排除体积效应的影响,蠕虫链在几何约束中的概率分布满足如下 Fokker-Planck 方程^[22-23]:

$$\frac{\partial}{\partial L} q(\mathbf{r}, \mathbf{u}; L) = \left[-\mathbf{u} \cdot \nabla_{\mathbf{r}} + \frac{1}{2p} \nabla_{\mathbf{u}}^2 - V_c(\mathbf{r}, \mathbf{u}) \right] q(\mathbf{r}, \mathbf{u}; L), \quad (17)$$

其中, $q(\mathbf{r}, \mathbf{u}; L)$ 是轮廓长度为 L , 末端位置矢量为 \mathbf{r} , 切向矢量为 \mathbf{u} 的概率分布传播函数; $V_c(\mathbf{r}, \mathbf{u})$ 为约束势能. 由 Fokker-Planck 方程(17)描述的概率空间统计热力学数学模型, 能准确给出简单或简化结构系统的定量结果. 但是由方程(17)可以看出, 其包含轮廓长度在内共有六个自变量. 同时, 边界条件在位置矢量与切向矢量组成的相空间中也非常复杂, 导致解析求解方程(17)十分困难, 正如 Odijk^[42] 评述的那样, “求解这些方程的困难是众所周知的”. 这一现状使得直至今日, 人们对受约束链自由能的定量描述均通过数值或仿真确定前面得到的标度规律来实现. 一类方法是利用 Monte-Carlo^[43-45] 或 Brown 动力学仿真^[46], 通过计算机模拟受约束高分子链的大量平衡态构象, 并统计得到其平均值, 进而预测得到带有定量系数的特征弯曲长度 L_λ . 另一类方法则是通过基态主导的思路, 将方程(17)化简为特征值问题, 再利用对应约束条件导致的链段概率密度分布对称性进一步化简相关方程以便于最终的数值求解^[47-48]. 1993年, Dijkstra 等^[43] 通过“构型偏倚抽样法”(configurational-bias sampling method), 利用计算机 Monte-Carlo 仿真对半柔性链约束在圆管中的自由能进行了测算, 得到了式(14)中的前置因子为 2.46 ± 0.07 . 1997年, Burkhardt^[48] 推导得到了方管约束下蠕虫链配分函数满足的方程(17), 并就如何求解该方程进行了详细讨论. 而方管径向两个方向的独立性使得在直角坐标系下利用分离变量法数值求解这一方程成为可能. 最终, 他通过数值求解得到了方管约束下特征弯曲度的前置因子为 2.207 2, 并指出蠕虫链在几何约束中满足的统计物理学性质与随机加速粒子在势阱中的统计力学性质类似, 为随后的一些随机动力学数值仿真计算奠定了理论基础. 2001年, Bicout 和 Burkhardt^[44] 通过随机加速粒子 Monte-Carlo 仿真方法, 计算了粒子未逃离指定区域的概率, 并由此求得了受几何约束蠕虫链单位长度自由能, 确定了式(14)在方管和圆管中的前置因子, 分别为 2.216 和 2.375. 2007年, Yang 等^[45] 同样运用了随机加速粒子 Monte-Carlo 算法, 但是进一步采用了一种简洁有效的 PERM (pruned-enriched Rosenbluth method) 加速算法^[49] 以取得足够数量的有效样本, 并由此仿真给出了更加精确

的前置因子为 2.207 6 和 2.356 5,同时给出了伸长公式(16)中开放参数 α 在方管 and 圆管中的值为 0.183 5 和 0.170 1.2013 年,Chen^[47]通过将链末端位置矢量用柱坐标,切向矢量用球坐标分别表示,再利用链段分布满足对称性这一特点对方程(17)进行了有效简化.在链长远大于持续长度的情形下,给出了基态时方程的近似数值解,进而确定出了方管和圆管约束下,式(15)的前置因子分别为 2.206 4 和 2.355 2,对应于式(16)中的 α 分别为 0.182 86 和 0.170 07.

虽然特征弯曲长度作为强约束情况下描述蠕虫链自由能与拉伸的有效特征尺度被广泛使用和研究,但在确定其满足的尺度关系 $L_\lambda \propto (D^2 p)^{1/3}$ 的前置因子时,不同研究人员基于不同途径在自由能和拉伸两个公式中得到的结果却完全不同,而原则上特征弯曲长度只有一个,该前置因子在两种情形下必须一致.Li 和 Wang^[50]首先发现了这一问题,并强调指出蠕虫链在受圆管约束时,应该有一个统一的特征弯曲长度来表征自由能和平均伸长.最终,基于蠕虫链理论,他们指出是由于末端效应,使得自由能和平均伸长对应的特征弯曲长度 L_λ^F 和 L_λ^{Ext} 相差了一个因子, ϑ .当考虑这一因子时,二者可统一为

$$L_\lambda^{Ext} = \vartheta L_\lambda^F. \quad (18)$$

这一因子依赖于约束形式,当约束为圆管时其为 0.801 5^[50],方管时其为 0.806 9^[51].在该特征弯曲长度基础上,基于统计物理均分原理以及直接的几何关系很容易看出,强约束下长为 L 蠕虫链的自由能正比于其所包含的特征弯曲长度数目 N_λ ,而平均伸长也可以由其包含的特征弯曲长度数目 N_λ 与单个特征弯曲长度在管轴向投影 R_λ 的乘积得到(见图 4)

$$R = L/L_\lambda^{Ext} \cdot R_\lambda, \quad (19)$$

每个特征弯曲长度在轴向投影的平均,可由该长度下自由蠕虫链在其初始切向矢量上投影的平均得到^[50-51]:

$$R_\lambda = p [1 - \exp(-L_\lambda^{Ext}/p)]. \quad (20)$$

随后通过 Yang 等^[45]给出的圆管约束下自由能与平均伸长的一个近似定量关系:

$$\frac{F}{k_B T} = \frac{AR}{p^{1/3} D^{2/3}}, \quad (21)$$

可给出改进后的特征弯曲长度表达式^[50]:

$$L_\lambda^{Wang} = -\frac{p}{\vartheta} \ln \left[1 - \frac{\vartheta}{A} \left(\frac{D}{p} \right)^{2/3} \right]. \quad (22)$$

式(22)相对于经典的特征弯曲长度表达式,在自由能或平均伸长表征方面具有统一的,不含任何开放性参数的优势,从而有效解决了受约束链在自由能与平均伸长预测方面特征尺度不一致的矛盾.同时,基于方程(22)的自由能与平均伸长预测,具有比基于经典特征弯曲长度预测更加广泛的适用性.从管的约束强度角度看,方程(22)的适用范围可超过强约束阶段,拓展到部分过渡阶段 ($D/p < 0.3$).而经典结果则仅适用于管径远远小于持续长度的强约束情形.

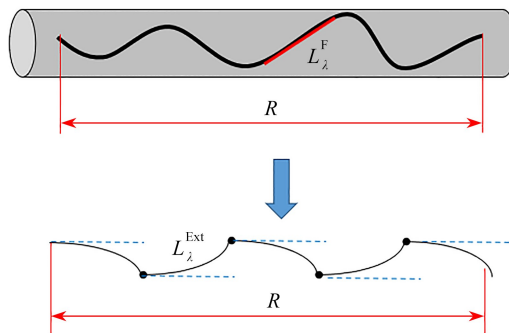


图 4 强约束下蠕虫链伸长 R 由单个 L_λ^{Ext} 投影相加得到

Fig. 4 Elongation R of the wormlike chain under strong confinement obtained from the summation of projections of L_λ^{Ext}

在从弱约束到强约束过渡的区域,也就是约束管径与被约束链的持续长度相当的情形,目前有效的解析定量预测仍未能解决,一些有限的研究也存在一定争议.例如,关于这一问题的普遍研究思路是,分别从弱约束情形的 de Gennes 链团模型和强约束情形的 Odijk 特征弯曲模型向中间过渡区域进行理论延拓.对于基于前者得到的适用范围被称为 de Gennes 拓展范围(extended de Gennes regime)(图3)^[6, 38].他们认为,在 $D \approx 6p$ 时,排除体积效应不足以强到使各个链团依次排开,因而会出现类似圆柱形链团的情形,每一个圆柱形链团的轮廓长度为^[6, 38]

$$L_{\text{extend}} = (D^4 p / w^2)^{1/3}, \quad (23)$$

自由能为

$$F / (k_B T) = N_{\text{extend}} \propto L (w^2 / D^4 p)^{1/3}. \quad (24)$$

然而,这一拓展范围是否存在则遭到 Tree 等^[52]的质疑.2014年, Dai 等^[38]通过大量随机动力学数值仿真结果对该拓展范围进行了验证,倾向于支持其存在性.针对从强约束向过渡阶段的拓展研究, Odijk^[42]针对在这一约束范围下高分子链可能发生翻折的情况进行了定性讨论,认为受这样约束的链会形成类似“发夹弯”的构型.这时,他认为形成这种构型时,除了弯曲能,熵的损耗对自由能也有着同样重要的影响,由此给出了自由能表达式,以及受约束链所谓的最佳“发夹弯”构型,并确定了其中的参数.在这一约束范围内,链的统计行为可以由两个“U型弯”之间的长度,即所谓的全局持续长度(global persistence length)^[42, 53-54]

$$L_g = \alpha \bar{r} \exp(\bar{F}) \quad (25)$$

用来描述(图3),其中 \bar{r} 为取自由能为极小值时“发夹弯”的平均轮廓长度, \bar{F} 为“发夹弯”构型消耗的自由能.通过定义全局持续长度 L_g , 将受管约束(当 $D \approx p$ 时)的蠕虫链构象分布进一步粗粒化为步长为 L_g 的一维随机行走,每个步长中包含 L_g / L_A 个经典 Odijk 特征弯曲长度, Muralidhar 等^[54]和 Chen^[53]随后分别对式(25)进行了修正.前者使用计算机仿真拟合改进了式(25)中指数因子 \bar{F} , 后者修正了经典力学近似下弯折的几何尺寸对应的最小弯曲能,并通过数值计算 Fokker-Planck 方程给出了弱-强约束都适用的全局持续长度的拟合公式.全局持续长度验证需要链足够长,以确保粗粒化随机行走模型能正确给出整条链的统计信息,而实验中 DNA 链长较短,因此在实验方面有关这一约束范围的研究较少^[55-56].这一约束范围主要围绕 $D \approx p$, 对应的平均伸长 R 远小于式(16)对应的经典 Odijk 强约束情形.

受几何约束蠕虫长链的构象分布随管径增大而呈现越来越无序的特征,这主要是因为高分子链单体数目巨大,且在较大的尺度下链的构型更易受热扰动影响.在受约束链构象向表观无序过渡的过程中,是否存在更大尺度的有序结构,是这一领域一个有趣且仍未完全解决的问题.这一特征尺度实际上就是前面提到的特征扰动弯曲尺度.尽管我们简要介绍了以上从强到弱四个不同几何约束范围的受限蠕虫链统计物理性质,但这些刻画仍偏向定性,并且是否存在更合理的约束范围划分方式及有序结构特征形式,仍有待更进一步的定量理论研究.同时,即使按目前的约束范围划分,也仍然存在一个过渡区域(图3),其相应的特征弯曲尺度与管径、持续长度以及排除体积参数满足怎样的定性定量关系仍然未知,尚需进一步的理论研究上的突破.

总之,已有的针对从强约束到弱约束过渡区域的相关理论结果较为少见,已有部分结果仍存在争议.对于从强到弱包括过渡区域一致有效的受限空间半柔性高分子统计热力学性质,无论是定性还是定量结果则仍然极其缺乏.目前围绕这一问题的研究还属于高分子物理领域仍未有效解决的经典难题.这些结果的匮乏也进一步限制了有关围绕病毒、亚细胞、细胞等生物材料系统甚至更为广泛的软物质以及高分子材料系统定量模型的建立、结果的预测乃至对影响人类健康的重要生物医学现象与行为的理解.

4 同时受空间约束与拉伸力作用的高分子链

构成细胞生物系统的微观柔性结构和生物大分子通常都处于复杂的受力与空间约束微环境中^[10, 37, 57].相较于单纯拉伸力的作用与几何约束情形,这些微环境的存在会以复杂非线性形式直接影响这些结构的统计热力学性质与行为,也因此使得半柔性高分子在同时受力的作用与空间的约束作用时具有怎样的统计热力学性质,成为半个多世纪以来软物质科学领域中即基础又非常具有挑战性的课题,并且至今仍未得到有

效解决^[58-62].

在自由溶液中,人们通常采用经典的 Marko 和 Siggia 拉伸公式(8)来描述蠕虫链的超弹性行为.如果在拉伸基础上还存在空间几何约束,这时拉伸与空间局限会以耦合的方式同时影响高分子链的构象熵,使得受限环境下高分子链的力与平均拉伸曲线与其在自由溶液中相比会存在显著差异.对于一轮廓长度为 L ,持续长度为 p 的蠕虫链,在同时受拉伸力与几何约束作用的情形,其 Hamilton 能量可表示为

$$\mathcal{H}_{\text{WLC}} = \frac{pk_{\text{B}}T}{2} \int_0^L \left(\frac{d\mathbf{u}}{ds} \right)^2 ds - \int_0^L \mathbf{f} \cdot \mathbf{u} ds + V_c(\mathbf{r}, \mathbf{u}). \quad (26)$$

当 $V_c(\mathbf{r}, \mathbf{u})$ 为刚性约束势时,即约束内部势能为 0,约束外部为无穷时,系统配分函数满足的路径积分或随机微分方程均较难求解,目前几乎没有理论研究报导.已有研究通常将刚性约束势能近似为简谐约束势能^[63-64]:

$$V_c = \frac{1}{2} \gamma \int_0^L \mathbf{r}_{\perp}^2 ds, \quad (27)$$

其中, \mathbf{r}_{\perp} 为约束方向的位置矢量, γ 对应弹簧刚度系数.管约束由于径向的对称性使得它们在影响整条链构象方面与力的拉伸有相似之处,例如对比在强拉伸或者强约束的作用下,蠕虫链的统计学特性都可以由特征弯曲长度来描述^[39-40].在强约束情形, Wang 等^[63, 65]通过对式(26)进行模态分析,以及利用统计物理均分原理,首先给出了在圆管强约束情况下,将强约束转化为等效拉力的蠕虫链力与拉伸近似定量解析表达式:

$$1 - \frac{R_{\parallel}}{L} \approx \frac{1}{2\sqrt{fp/(k_{\text{B}}T) + \hat{f}_c}}, \quad (28)$$

其中, \hat{f}_c 为由于约束的存在而导致的等效无量纲拉伸力,其在不同约束情况下的表达式如图 5 所示.

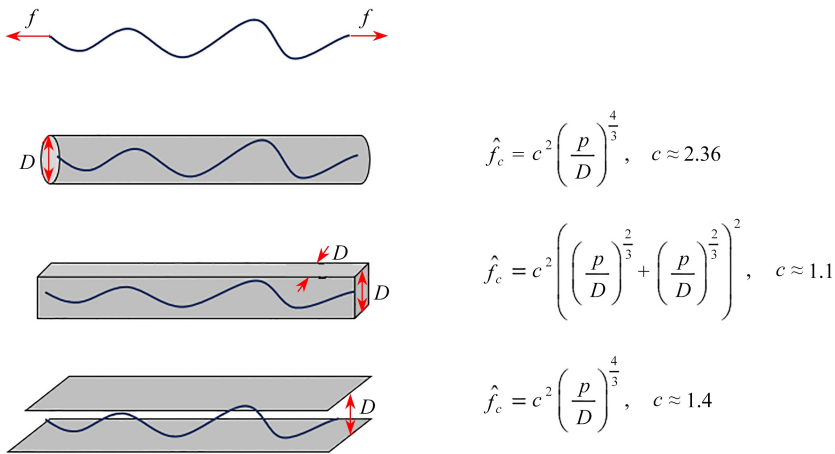


图 5 特定几何约束的等效拉力

Fig. 5 Equivalent tension forces of specific geometric confinements

可以看出,通过准确定义与强约束作用等效的拉伸力,可以得到方程(28)这一针对强约束与拉力共同作用下蠕虫链变形的,不含任何开放性参数的定量表达式.后续进一步研究表明,这一公式不仅对经典结果无法描述的广泛约束情形均适用,同时对一些拥有特殊截面(如椭圆,三角形等)的管状约束也高精度定量适用^[58].除此之外, Thüroff 和 Frey 等^[66]后续也发现了,在链的小弯曲变形情况下,式(27)中的径向简谐势可以等效为轴向拉力,并且确定出弹簧刚度与拉力满足等效关系 $2\gamma^{1/2} \leftrightarrow f$.在考虑排除体积的弱约束情形,基于 de Gennes 的链团模型与蠕虫链受中等拉伸力作用的对比,链伸长与单纯受约束时类似,均可表示为^[59]

$$R/L = (pw/R_{\text{blob}}^2)^{1/3}, \quad (29)$$

其中, R_{blob} 指链团的大小,在力作用下其为 $k_{\text{B}}T/f$,在几何约束时其为约束尺寸 D ^[6].

除管状约束外,蠕虫链在受狭缝约束并作用有拉力时, Chen 等^[60]基于已有经典结果插值得到了如下的力与变形关系经验公式:

$$\frac{f l_{\parallel}}{k_B T} = \frac{1}{4} \left[\frac{1}{(1 - R/L)^2} - \frac{1}{(1 - R_0/L)^2} \right] + (R/L - R_0/L), \quad (30)$$

其中, $R_0(p, D, w)$ 为拉力 $f=0$ 时蠕虫链在狭缝约束下的端末距, l_{\parallel} 为链段在非约束方向的相关性度量参数, 在弱约束情况下退化为持续长度 p . Taloni 等^[61] 利用尺度分析方法, 结合式(30), 发现蠕虫链从弱力拉伸到强力拉伸的过程中, 力与变形关系在拉力、几何约束、排除体积共同作用下, 存在着三种不同的区域, 线性区域、非线性区域以及复杂类体区域. De Haan 等^[62] 在式(30)的基础上, 定义了一个与 l_{\parallel} 相关的连续等效维度 $d_{\text{eff}} \in [2, 3]$. 蠕虫链构象在力主导的极限情况下, 等效维度趋近于 3, 在强约束主导情况下趋近于 2. 尽管改进的拉伸公式(30)给出了蠕虫链在狭缝约束下的变形规律, 也能与仿真数据较好的拟合, 但是仍存在泛用性不足的缺点. 这主要是因为 l_{\parallel} 与狭缝宽度和持续长度之间的精确解析关系无法确定, 存在开放性参数需要数值估计的缺陷.

5 蠕虫链非平衡态与平衡态统计力学行为的仿真研究

高分子溶液随机动力学的分子理论最早由 Rouse 提出, 随后在 Zimm 考虑了分子单体之间流体动力学相互作用后, 得到了进一步的完善^[31]. 随着高性能计算机技术的发展以及数学算法的不断改进, 基于计算机的数值仿真技术日益成为研究高分子链在溶液中随机构象演化及其统计力学特征的重要途径之一. 常用的数值仿真模拟方法包括全原子分子动力学方法、粗粒化后的 Monte-Carlo 仿真方法、Brown 动力学方法和格子 Boltzmann 方法等. 虽然高分子链的空间尺度在微观, 但其统计行为的时间尺度可达宏观的秒以上量级, 因此全原子分子动力学方法会由于计算量过大而无法胜任. 传统 Monte-Carlo 仿真方法通过对随机形成的高分子链初始构象进行局部调整来模拟高分子链在溶液中构象的随机变化, 这一过程由于长链构象数会很庞大而导致效率较低, 且只能模拟高分子链在稳态时的性质. 相对而言, 由于 Brown 动力学仿真采用了粗粒化模型而不需考虑分子的具体原子结构细节, 并且仅需对高分子链整体随时间的演化进行离散采样, 因而较分子动力学等方法在模拟相同情形高分子链时耗时要少, 且能保持所需要的精度. 同时, 这一方法因为不仅可以适用于平衡态也可以适用于非平衡态情形, 因此已被广泛采用.

1978 年, Ermak 和 McCammon^[67] 给出了 Brown 动力学仿真模型的雏形. 具体为, 将高分子链离散为具有一定大小的 N 个珠子, 珠子之间有内力及流体动力学相互作用, 同时每个珠子还作用有随机力. 这时链的随机构型改变等效为珠子依从 Langevin 方程的随机运动. 进一步对 Langevin 方程进行差分离散, 并考虑过阻尼情形, 最终可将珠子的随机运动离散为

$$\mathbf{r}_{i+\Delta t} = \mathbf{r}_i + \frac{\Delta t}{k_B T} \mathbf{D}_i \mathbf{F}_i + \boldsymbol{\xi}_{\text{rand}}, \quad (31)$$

其中 $\mathbf{r}_{i+\Delta t}$ 和 \mathbf{r}_i 分别为在 t 时刻和 $t + \Delta t$ 时刻所有珠子的位置矢量, \mathbf{D}_i 为珠子之间的流体动力学相互作用矩阵, 通常用 Rotne-Prager 张量^[31] 表示, \mathbf{F} 为珠子之间的内力及其他作用力, $\boldsymbol{\xi}_{\text{rand}}$ 为满足 Gauss 分布的随机力. 在这一仿真框架下, 不同的仿真模型对应着不同的珠子与珠子的链接方式, 例如珠子-弹簧模型对应着珠子之间利用线性或非线性弹簧^[68-71] 链接的情形, 珠子-杆模型对应着珠子间通过不可伸长硬杆^[72-75] 链接的情形.

珠子-弹簧模型可同时考虑高分子链的弯曲刚度和拉伸刚度, 但对于 DNA 分子等半柔性链, 由于拉伸刚度远大于弯曲刚度导致仿真过程中会出现高频率的沿弹簧方向的振动模态, 这就要求在 Brown 动力学仿真中采用非常小的时间步长, 才能达到对整条链构象演化的准确刻画, 使长时间的构象演化变得极为耗时. 而人为设定的软化弹簧^[71] 虽然可以降低对仿真时间步长的要求, 但这种近似可能会导致高分子链在大的拉伸力作用下对变形的高估. 而采用珠子-杆模型则可有效解决这一问题, 可将时间步长增加三个数量级以上, 以达到长时间动力学仿真研究的要求. 通过采用与自由链接链模型相对应的珠子-杆模型, Agarwal 等^[74-75] 研究了自由链接链在流场作用下的拉伸以及卷曲-拉伸的相变特征; Petera 和 Muthukumar^[73] 实现了在仿真中加入剪切力和排除体积效应等改进措施; Neelov 等^[72] 研究了链的长度, 形状及固有黏性对链伸长率的影响关系等. 尽管珠子-杆模型在研究自由链接链时被广泛使用, 但是针对半柔性蠕虫链的高精度仿真方法同样有很大需求. 同时, 能高效与高精度处理蠕虫链受极端外部条件约束(例如强拉伸和复杂强约束)的 Brown 动力

学仿真模型与算法则极为匮乏.Wang 和 Gao^[46, 76]提出了一种广义杆-珠(generalized bead-rod, GBR)计算模型,该模型通过利用 Hess 等^[77]提出的 LINCS 算法将 K 个几何约束条件

$$g_k(\mathbf{r}) = 0, \quad i = 1, 2, \dots, K \quad (32)$$

对应的梯度矩阵乘以相应的 Lagrange 乘子后,添加到 Langevin 方程的内力矩阵中.这一处理方式不仅保证了杆长的固定不变(对应高分子链轮廓长度不变这一特性)以达到对蠕虫链模型的精确模拟,还可以通过加入其他几何约束和刚性壁面碰撞算法,达到对任意空间、曲面等复杂微环境下的蠕虫链统计热力学行为的高精度仿真.同时 Wang 和 Gao^[46]指出:蠕虫链在强约束或强拉伸作用下,Brown 动力学仿真中的固定杆长需小于其特征热扰动弯曲尺度,这样才能保证蠕虫链在仿真过程中整条链的部分自由度不至于丢失,从而获得准确的统计信息,解决了以往同类计算模型不适用于具有复杂几何限制及受力情形的难题.基于这一物理理解,我们不难想象,自由链接链模型实际上并不适用于强约束下的半柔性链.这是由于其杆长固定为 $2p$, 这一长度在链受强约束时会远大于真实链对应的特征热扰动弯曲长度,从而导致其构象熵的严重低估.

目前,基于蠕虫链的 Brown 动力学仿真算法已能模拟多种高分子链物理、力学甚至几何性质,例如已实现了考虑排除体积^[78]、静电作用^[79]、珠子受各向异性摩擦力^[80]、环状链构型^[81]等特性时链的随机动力学仿真研究.这些进展不仅加深了人们对高分子链随机动力学性质与行为的理解,相关仿真模型与算法还可以进一步拓展应用于由涨落-耗散原理与微环境的势能约束、流体力学以及微结构本身的非线性动力学响应等以非常复杂的形式耦合在一起的复杂微尺度生物材料与结构系统.

对于较为庞大的高分子链体系稳态时的统计力学特征仿真研究,若仍通过 Brown 动力学仿真从非平衡态演化至平衡态,再产生足够多的构象样本加以统计分析会变得极为耗时.这时,只针对链平衡态特性的 Monte-Carlo 仿真算法会具有很大优势.其中,较具有代表性并被广泛采用的一类方法是基于 Monte-Carlo 仿真的 PERM 算法^[49, 82].在 PERM 算法中,链的构象通过单个链段依次生长,链段的生长方向满足统计物理中的 Boltzmann 分布,达到给定轮廓长度时生长停止并统计此构象的统计物理量,样本数达到 n 次后得到期望值.例如,对于链的平均端末矩,可以表述为

$$R = \sum_{i=1}^n W_i R_i / \sum_{i=1}^n W_i, \quad (33)$$

其中, W_i 为第 i 次采样对应的统计权重.在用于统计的构象样本的生成过程中,由于链在某些情形如遇到刚性壁面约束时,其相关延伸方向是被禁止的,因此在超长链情形下产生足够多的符合条件的样本十分耗时.为此,在链的生长过程中,可对一些链的构象进行复制和删除操作以提高采样效率.同时,相关权重也随着复制和删除的进行而不断调整以达到稳定准确的取值,并得到整条链的自由能.PERM 算法首先由 Grassberger^[49]在 1997 年提出,随后被运用于受空间约束的高分子链仿真研究^[83-84].Tree 和 Dorfman 等^[52, 85]进一步将 PERM 运用于考虑排除体积效应时蠕虫链的拉伸仿真.鉴于传统 PERM 算法需要对初始权重 W 不断进行参数优化以达到最快的收敛速度,Dai 等^[38]进一步提出了一种不需要任何参数的 PERM 算法.虽然 PERM 仿真已被有效运用于超长高分子链自由能等统计量的定量仿真,然而,在具有简洁高效优势的同时,该算法仍存在局限性:首先,对于链段密度很高的密集系统,由于排除体积作用,链构象生成时的生长过程极易被中止而导致无法有效采样;其次,对比 Brown 动力学仿真,PERM 仿真只适用于超长链平衡态研究,而不能反映高分子链构象随时间演化的动力学过程,因此类似高分子链弛豫时间等物理量仍然需要通过 Brown 动力学仿真获得;再次,对于约束在任意空间或曲面上的高分子链,以及具有特定几何约束(如两端固支等)的高分子链,由于链段生长取向有时很难同时满足能量对应的 Boltzmann 分布和空间几何约束条件,进而导致 PERM 仿真算法失效.同时,尽管 PERM 算法在平衡态问题的研究中具有一定优势,但基于此算法,针对同时受拉伸力与几何约束作用的高分子链的仿真研究却很少^[86],几何约束较为复杂时的相关研究则从未见报导.该类研究大多集中于采用分子动力学仿真算法^[87-88]和 Brown 动力学仿真算法^[51, 60, 62-63, 65].

总之,目前已有多种针对高分子链在复杂微环境下统计热力学特性研究的数值仿真手段,而针对具体问题,这些手段的选择则需要考虑所涉及高分子链系统的特性与研究需求.值得指出的是,除广义杆-珠 Brown 动力学仿真方法外,目前针对同时受力与几何约束作用高分子链系统的高效仿真算法仍极其匮乏.

6 总结及展望

细胞生物系统的生物高分子与微尺度柔性结构本身或局部通常具有高分子链的结构与行为特征,并处于复杂的受力与空间约束微环境中.这些微环境的存在会以复杂非线性形式直接影响这些结构的统计热力学性质与行为.而构成这些结构的高分子链由于具有热涨落与微小扰动敏感的特性,使得相关行为在一定的空间与时间尺度上具有随机性特征.这一随机性与微结构整体的力学响应耦合在一起,决定了该类生物材料系统的力学性质.在复杂微环境中,空间约束和外载的作用会使高分子链的整体构象改变.与此同时,会存在一中间特征尺度,使得小于该尺度时局部构象仍然由热扰动主导,导致平衡状态下整个链的构象呈现出整体有序而局部无序的特征.整体与局部的划分及相关统计规律则由链本身的属性,外界约束及力作用的形式与强度等决定.局部构象的所有统计特征都体现在与热扰动特征能量 $k_b T$ 对应的特定特征尺度里面.然而无论是从弱约束到强约束,还是从弱拉伸到强拉伸,尽管基于统计热力学的分析方法,人们已经通过识别特征热扰动弯曲尺度,精确而简洁地建立了定量获取高分子链在复杂微环境中构象整体平均特征的有效途径.然而针对受任意强度约束或力的作用的高分子链,目前尚缺乏可对其统计热力学性质与行为进行统一描述的有效定量解析手段.究其本质,是因为这类问题的研究不仅涉及空间约束与力的作用对链段分布概率的影响,还涉及链结构本身基于连续介质力学描述响应与热涨落随机性的耦合,使其具有极大的研究难度.但考虑到这类问题的解决会对从分子与细胞尺度理解生命现象、发展先进微纳米技术以及构建软物质材料本构关系产生重要影响,因而仍然需要研究者基于力学与统计物理耦合的思路,对其进行进一步的深入探索.

参考文献 (References):

- [1] RUBINSTEIN M, COLBY R H. *Polymer Physics*[M]. New York: Oxford University Press, 2003.
- [2] ARRUDA E M, BOYCE M C. A three-dimensional constitutive model for the large stretch behavior of rubber elastic materials[J]. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 1993, **41**(2): 389-412.
- [3] REISNER W, MORTON K J, RIEHN R, et al. Statics and dynamics of single DNA molecules confined in nanochannels[J]. *Physical Review Letters*, 2005, **94**(19): 196101.
- [4] REISNER W, PEDERSEN J N, AUSTIN R H. DNA confinement in nanochannels: physics and biological applications[J]. *Reports on Progress in Physics*, 2012, **75**(10): 106601.
- [5] BAO G. Mechanics of biomolecules[J]. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 2002, **50**(11): 2237-2274.
- [6] DAI L, RENNER C B, DOYLE P S. The polymer physics of single DNA confined in nanochannels[J]. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2016, **232**: 80-100.
- [7] CHEN J Z. Theory of wormlike polymer chains in confinement[J]. *Progress in Polymer Science*, 2016, **54/55**: 3-46.
- [8] KÖSTER S, PFOHL T. An in vitro model system for cytoskeletal confinement[J]. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 2009, **66**(10): 771-776.
- [9] WOLFFE A. *Chromatin: Structure and Function*[M]. Academic Press, 1998.
- [10] JUN S, MULDER B. Entropy-driven spatial organization of highly confined polymers: lessons for the bacterial chromosome[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, **103**(33): 12388-12393.
- [11] BELL S, TEREJTJEV E M. Kinetics of tethered ligands binding to a surface receptor[J]. *Macromolecules*, 2017, **50**(21): 8810-8815.
- [12] CERRITELLI M E, CHENG N, ROSENBERG A H, et al. Encapsidated conformation of bacteriophage T7 DNA [J]. *Cell*, 1997, **91**(2): 271-280.
- [13] EARNSHAW W, HARRISON S. DNA arrangement in isometric phage heads[J]. *Nature*, 1977, **268**(5621): 598-602.
- [14] LAM E T, HASTIE A, LIN C, et al. Genome mapping on nanochannel arrays for structural variation analysis and sequence assembly[J]. *Nature Biotechnology*, 2012, **30**(8): 771-776.
- [15] DORFMAN K D. The fluid mechanics of genome mapping[J]. *AIChE Journal*, 2013, **59**(2): 346-354.

- [16] CHAN E Y, GONCALVES N M, HAEUSLER R A, et al. DNA mapping using microfluidic stretching and single-molecule detection of fluorescent site-specific tags[J]. *Genome Research*, 2004, **14**(6): 1137-1146.
- [17] HAN J, CRAIGHEAD H G. Separation of long DNA molecules in a microfabricated entropic trap array[J]. *Science*, 2000, **288**(5468): 1026-1029.
- [18] YAMAKAWA H. *Modern Theory of Polymer Solutions*[M]. New York: Harper & Row, 1971.
- [19] AUSTIN R H, BRODY J P. Stretch genes[J]. *Physics Today*, 1997, **50**(2): 32-38.
- [20] BUSTAMANTE C, SMITH S B, LIPHARDT J, et al. Single-molecule studies of DNA mechanics[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2000, **10**(3): 279-285.
- [21] KRATKY O, POROD G. Röntgenuntersuchung gelöster fadenmoleküle[J]. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 1949, **68**(12): 1106-1122.
- [22] HERMANS J, ULLMAN R. The statistics of stiff chains, with applications to light scattering[J]. *Physica*, 1952, **18**(11): 951-971.
- [23] YAMAKAWA H. *Helical Wormlike Chains in Polymer Solutions*[M]. Springer, 1997.
- [24] FREED K F. Functional integrals and polymer statistics[J]. *Advances in Chemical Physics*, 1972, **22**: 1. DOI: 10.1002/9780470143728.ch1.
- [25] FEYNMAN R P, HIBBS A R, STYER D F. *Quantum Mechanics and Path Integrals*[M]. Courier Corporation, 2010.
- [26] WANG M D, YIN H, LANDICK R, et al. Stretching DNA with optical tweezers[J]. *Biophysical Journal*, 1997, **72**(3): 1335-1346.
- [27] STRICK T, ALLEMAND J-F, CROQUETTE V, et al. Twisting and stretching single DNA molecules[J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2000, **74**(1/2): 115-140.
- [28] COCCO S, MARKO J F, MONASSON R. Theoretical models for single-molecule DNA and RNA experiments: from elasticity to unzipping[J]. *Comptes Rendus Physique*, 2002, **3**(5): 569-584.
- [29] SMITH S B, CUI Y, BUSTAMANTE C. Overstretching B-DNA: the elastic response of individual double-stranded and single-stranded DNA molecules[J]. *Science*, 1996, **271**(5250): 795-799.
- [30] DE GENNES P G, GENNES P G. *Scaling Concepts in Polymer Physics*[M]. Cornell University Press, 1979.
- [31] DOI M, EDWARDS S F, EDWARDS S F. *The Theory of Polymer Dynamics*[M]. Oxford University Press, 1988.
- [32] MARKO J F, SIGGIA E D. Stretching DNA[J]. *Macromolecules*, 1995, **28**(26): 8759-8770.
- [33] KIERFELD J, NIAMPLOY O, SA-YAKANIT V, et al. Stretching of semiflexible polymers with elastic bonds [J]. *The European Physical Journal E*, 2004, **14**(1): 17-34.
- [34] FLORY P J. *Principles of Polymer Chemistry*[M]. Cornell University Press, 1953.
- [35] DE GENNES P G. Dynamics of entangled polymer solutions, I: the Rouse model[J]. *Macromolecules*, 1976, **9**(4): 587-593.
- [36] WANG J Z, LI L, GAO H J. Compressed wormlike chain moving out of confined space: a model of DNA ejection from bacteriophage[J]. *Acta Mechanica Sinica*, 2012, **28**(4): 1219-1226.
- [37] SCHIESSEL H. The physics of chromatin[J]. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 2003, **15**(19): R699.
- [38] DAI L, VAN DER MAAREL J, DOYLE P S. Extended de Gennes regime of DNA confined in a nanochannel [J]. *Macromolecules*, 2014, **47**(7): 2445-2450.
- [39] ODIJK T. Physics of tightly curved semiflexible polymer chains[J]. *Macromolecules*, 1993, **26**(25): 6897-6902.
- [40] ODIJK T. The statistics and dynamics of confined or entangled stiff polymers[J]. *Macromolecules*, 1983, **16**(8): 1340-1344.
- [41] ODIJK T. Similarity applied to the statistics of confined stiff polymers[J]. *Macromolecules*, 1984, **17**(3): 502-503.
- [42] ODIJK T. DNA confined in nanochannels: hairpin tightening by entropic depletion[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2006, **125**(20): 204904.
- [43] DIJKSTRA M, FRENKEL D, LEKKERKERKER H N. Confinement free energy of semiflexible polymers[J].

- Physica A*, 1993, **193**(3/4): 374-393.
- [44] BICOUT D J, BURKHARDT T W. Simulation of a semiflexible polymer in a narrow cylindrical pore[J]. *Journal of Physics A*, 2001, **34**(29): 5745.
- [45] YANG Y, BURKHARDT T W, GOMPPER G. Free energy and extension of a semiflexible polymer in cylindrical confining geometries[J]. *Physical Review E*, 2007, **76**(1): 011804.
- [46] WANG J, GAO H. A generalized bead-rod model for Brownian dynamics simulations of wormlike chains under strong confinement[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2005, **123**(8): 084906.
- [47] CHEN J Z. Free energy and extension of a wormlike chain in tube confinement[J]. *Macromolecules*, 2013, **46**(24): 9837-9844.
- [48] BURKHARDT T W. Free energy of a semiflexible polymer in a tube and statistics of a randomly-accelerated particle[J]. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 1997, **30**(7): L167-L172.
- [49] GRASSBERGER P. Pruned-enriched Rosenbluth method: simulations of θ polymers of chain length up to 1 000 000[J]. *Physical Review E*, 1997, **56**(3): 3682-3693.
- [50] LI R, WANG J. Stretching a semiflexible polymer in a tube[J]. *Polymers*, 2016, **8**(9): 328.
- [51] WANG J, LI K. Statistical behaviors of semiflexible polymer chains stretched in rectangular tubes[J]. *Polymers*, 2019, **11**(2): 260.
- [52] TREE D R, WANG Y, DORFMAN K D. Extension of DNA in a nanochannel as a rod-to-coil transition[J]. *Physical Review Letters*, 2013, **110**(20): 208103.
- [53] CHEN J Z. Conformational properties of a back-folding wormlike chain confined in a cylindrical tube[J]. *Physical Review Letters*, 2017, **118**(24): 247802.
- [54] MURALIDHAR A, TREE D R, DORFMAN K D. Backfolding of wormlike chains confined in nanochannels[J]. *Macromolecules*, 2014, **47**(23): 8446-8458.
- [55] IARKO V, WERNER E, NYBERG L, et al. Extension of nanoconfined DNA: quantitative comparison between experiment and theory[J]. *Physical Review E*, 2015, **92**(6): 062701.
- [56] WERNER E, PERSSON F, WESTERLUND F, et al. Orientational correlations in confined DNA[J]. *Physical Review E*, 2012, **86**(4): 041802.
- [57] PUROHIT P K, KONDEV J, PHILLIPS R. Mechanics of DNA packaging in viruses[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, **100**(6): 3173-3178.
- [58] LI M, WANG J. Stretching wormlike chains in narrow tubes of arbitrary cross-sections[J]. *Polymers*, 2019, **11**(12): 2050.
- [59] DAI L, DOYLE P S. Comparisons of a polymer in confinement versus applied force[J]. *Macromolecules*, 2013, **46**(15): 6336-6344.
- [60] CHEN Y L, LIN P K, CHOU C F. Generalized force-extension relation for wormlike chains in slit confinement[J]. *Macromolecules*, 2010, **43**(24): 10204-10207.
- [61] TALONI A, YEH J W, CHOU C F. Scaling theory of stretched polymers in nanoslits[J]. *Macromolecules*, 2013, **46**(19): 7989-8002.
- [62] DE HAAN H W, SHENDRUK T N. Force-extension for DNA in a nanoslit: mapping between the 3D and 2D limits[J]. *ACS Macro Letters*, 2015, **4**(6): 632-635.
- [63] WANG J, GAO H. Stretching a stiff polymer in a tube[J]. *Journal of Materials Science*, 2007, **42**(21): 8838-8843.
- [64] BURKHARDT T W. Free energy of a semiflexible polymer confined along an axis[J]. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 1995, **28**(24): L629.
- [65] WANG J Z, LI R H. Stretching strongly confined semiflexible polymer chain[J]. *Applied Mathematics and Mechanics(English Edition)*, 2014, **35**(10): 1233-1238.
- [66] THÜROFF F, OBERMAYER B, FREY E. Longitudinal response of confined semiflexible polymers[J]. *Physical Review E*, 2011, **83**(2): 021802.
- [67] ERMAK D L, MCCAMMON J A. Brownian dynamics with hydrodynamic interactions[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1978, **69**(4): 1352-1360.

- [68] HUANG J, SCHLICK T. Macroscopic modeling and simulations of supercoiled DNA with bound proteins[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2002, **117**(18): 8573-8586.
- [69] LEWIS R J, ALLISON S A, EDEN D, et al. Brownian dynamics simulations of a three-subunit and a ten-subunit worm-like chain: comparison of results with trumbell theory and with experimental results from DNA[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1988, **89**(4): 2490-2503.
- [70] ALLISON S A. Brownian dynamics simulation of wormlike chains. Fluorescence depolarization and depolarized light scattering[J]. *Macromolecules*, 1986, **19**(1): 118-124.
- [71] JIAN H, VOLOGODSKII A V, SCHLICK T. A combined wormlike-chain and bead model for dynamic simulations of long linear DNA[J]. *Journal of Computational Physics*, 1997, **136**(1): 168-179.
- [72] NEELOV I M, ADOLF D B, LYULIN A V, et al. Brownian dynamics simulation of linear polymers under elongational flow: bead-rod model with hydrodynamic interactions[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2002, **117**(8): 4030-4041.
- [73] PETERA D, MUTHUKUMAR M. Brownian dynamics simulation of bead-rod chains under shear with hydrodynamic interaction[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1999, **111**(16): 7614-7623.
- [74] AGARWAL U. Effect of initial conformation, flow strength, and hydrodynamic interaction on polymer molecules in extensional flows[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2000, **113**(8): 3397-3403.
- [75] AGARWAL U, BHARGAVA R, MASHELKAR R. Brownian dynamics simulation of a polymer molecule in solution under elongational flow[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1998, **108**(4): 1610-1617.
- [76] WANG J, GAO H. Brownian dynamics simulations of charged semiflexible polymers confined to curved surfaces[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2011, **4**(2): 174-179.
- [77] HESS B, BEKKER H, BERENDSEN H J, et al. LINC: a linear constraint solver for molecular simulations[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 1997, **18**(12): 1463-1472.
- [78] BEHRINGER H, EICHHORN R. Brownian dynamics simulations with hard-body interactions: spherical particles[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2012, **137**(16): 164108.
- [79] PAMIES R, CIFRE J H, DE LA TORRE J G. Brownian dynamics simulation of polyelectrolyte dilute solutions under shear flow[J]. *Journal of Polymer Science(Part B): Polymer Physics*, 2007, **45**(1): 1-9.
- [80] MONTESI A, MORSE D C, PASQUALI M. Brownian dynamics algorithm for bead-rod semiflexible chain with anisotropic friction[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2005, **122**(8): 084903.
- [81] LANG P S, OBERMAYER B, FREY E. Dynamics of a semiflexible polymer or polymer ring in shear flow[J]. *Physical Review E*, 2014, **89**(2): 022606.
- [82] HSU H P, GRASSBERGER P. A review of Monte Carlo simulations of polymers with PERM[J]. *Journal of Statistical Physics*, 2011, **144**(3): 597-637.
- [83] HSU H P, BINDER K. Semi-flexible polymer chains in quasi-one-dimensional confinement: a Monte Carlo study on the square lattice[J]. *Soft Matter*, 2013, **9**(44): 10512-10521.
- [84] HSU H P, GRASSBERGER P. Polymers confined between two parallel plane walls[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2004, **120**(4): 2034-2041.
- [85] MURALIDHAR A, TREE D R, WANG Y, et al. Interplay between chain stiffness and excluded volume of semiflexible polymers confined in nanochannels[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2014, **140**(8): 084905.
- [86] LI X, DORFMAN K D. Effect of excluded volume on the force-extension of wormlike chains in slit confinement[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2016, **144**(10): 104902.
- [87] JUN S, THIRUMALAI D, HA B Y. Compression and stretching of a self-avoiding chain in cylindrical nanopores[J]. *Physical Review Letters*, 2008, **101**(13): 138101.
- [88] JUNG Y, JUN S, HA B Y. Self-avoiding polymer trapped inside a cylindrical pore: Flory free energy and unexpected dynamics[J]. *Physical Review E*, 2009, **79**(6): 061912.