

АРКИ ЭЙЛЕРА И ПРУЖИНЫ ДУФФИНГА РАЗМЕРОМ В НЕСКОЛЬКО НАНОМЕТРОВ

© 2023 г. В. А. Аветисов^{1, 2*}, А. М. Астахов¹, А. Ф. Валов¹, А. А. Маркина¹, А. Д. Муратов^{1, 2},
В. С. Петровский^{1, 2}, М. А. Фролкина^{1, 2}

¹Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова Российской академии наук,
Москва, Россия

²Центр проектирования молекулярных машин, Москва, Россия

*E-mail: avetisov@chph.ras.ru

Поступила в редакцию 11.01.2023;

после доработки 18.01.2023;

принята в печать 20.01.2023

Методами полноатомного компьютерного моделирования изучена молекулярная динамика стержнеобразных олигомеров *N*-изопропилметакриламида и спиралеобразных олигомеров пиридинфурана размером в несколько нанометров. Приведены примеры олигомеров, динамика которых при сжатии и растяжении аналогична динамике классических бистабильных конструкций типа арок Эйлера и осцилляторов Дуффинга. Определены критические значения силовых нагрузок, при которых происходит бифуркация динамических состояний олигомеров и динамика олигомеров становится бистабильной. Показано, что в области бистабильности олигомеры могут переходить в режим спонтанных вибраций, активированных тепловыми флуктуациями окружающей среды при комнатной температуре. Для режима спонтанных вибраций продемонстрирован эффект стохастического резонанса. Обсуждается возможность использования бистабильных олигомеров для детектирования единичных органических молекул в растворах.

Ключевые слова: олигомеры, молекулярные машины, бистабильность, стохастический резонанс, компьютерное моделирование.

DOI: 10.31857/S0207401X2306002X, EDN: UGTCJZ

1. ВВЕДЕНИЕ

Молекулярные структуры нанометрового размера, динамика которых аналогична динамике бистабильных систем, привлекают к себе большое внимание во многих нанотехнологических разработках последнего десятилетия. На их основе конструируются переключатели, триггеры и логические элементы [1–5], сенсоры наноразмера [6, 7] и различные молекулярные машины [8–11]. Бистабильные наноструктуры представляют интерес и для термодинамики молекулярных машин, активно развивающейся в последнее десятилетие [12–18]. Конструирование молекулярных машин предельно малых размеров имеет отношение и к такой фундаментальной проблеме, как возникновение жизни, центральным и пока не разрешенным вопросом которой остается вопрос о переходе от “стохастической химии” добиологической эры к “алгоритмической химии” живой природы, реализуемой биологическими молекулярными машинами [19–22]. Общеизвестно, что вероятность “самосборки” столь сложных и столь специфичных макромолекулярных структур, ка-

кими являются биологические молекулярные машины, исчезающе мала, и вопросы о том, могли ли “первичные” молекулярные машины быть много проще и что они могли собой представлять, являются исходными для любого сценария возникновения жизни.

В данной статье мы описываем примеры бистабильных олигомерных структур размером всего в несколько нанометров, динамика которых аналогична динамике арок Эйлера [23, 24] и осцилляторов Дуффинга [25, 26] — классических примеров нелинейно-упругих механических конструкций с критической динамикой и бистабильностью. В простейшем виде, арку Эйлера можно представлять как два жестких стержня, соединенных шарниром с таким образом встроенной в него упругой пружиной, чтобы в ненагруженном состоянии арка была выпрямленной, но могла упруго изгибаться при сжатии ее концов. Оказывается, что такая конструкция при сжатии будет вести себя критическим образом, а именно, арка будет изгибаться (условно, вверх или вниз) толь-

ко при сверхкритическом сжатии $F > F_c$, где F_c – некоторая критическая сила сжатия.

Для теоретической демонстрации смены динамических стационарных состояний (фазового портрета) арки Эйлера обычно используют уравнение Ньютона в сильно демпфированном приближении ($d^2x/dt^2 = 0$) вида

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{dU(x)}{dx}, \quad (1)$$

$$U(x) = [F_c(\gamma) - F]x^2 + bx^4, \quad b > 0,$$

где x – отклонение от (равновесного) угла между стержнями арки в отсутствие сжимающих усилий F , γ – коэффициент упругости пружины шарнира. Вид потенциала $U(x)$ для арки Эйлера может быть получен из рассмотрения ее конструкции (см, например, [23]). Из уравнений (1) видно, что при $F < F_c$ потенциал $U(x)$ имеет один экстремум (минимум) в точке $x = 0$. Соответственно, при докритических сжатиях выпрямленное состояние арки является единственным и устойчивым стационарным состоянием конструкции. При сверхкритическом сжатии ($F > F_c$) потенциал арки имеет три экстремума, один из которых ($x = 0$) является максимумом, и, следовательно, вытянутое состояние арки при этих условиях неустойчиво, а два других экстремума: $x_{\pm} = \pm[(F - F_c)/2b]^{1/2}$, являются минимумами, и соответствующие им изогнутые “вверх” и “вниз” состояния арки стационарны и устойчивы. Таким образом, динамика арки Эйлера под нагрузкой характеризуется критической точкой $F = F_c$, в которой происходит смена фазового портрета с бифуркацией стационарных состояний, и в условиях сверхкритического сжатия арка Эйлера становится бистабильной динамической системой.

Осциллятор Дуффинга [25] относится к этому же типу нелинейных динамических систем. Его можно представить, например, как движение в вязкой среде груза единичной массы, закрепленного на конце упругой пружины, энергия растяжения которой задается потенциалом четвертой степени, таким же, как и потенциал арки Эйлера:

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -k\frac{dx}{dt} - \frac{dU(x)}{dx}, \quad (2)$$

$$U(x) = \frac{a}{2}x^2 + \frac{b}{4}x^4, \quad b > 0.$$

Здесь x – растяжение пружины и k – коэффициент демпфирования колебаний пружины. Если коэффициент (линейной) упругости пружины, a , при малых растяжениях положителен, то потенциал $U(x)$ имеет единственный экстремум (минимум), которому соответствует единственная точка нулевого напряжения пружины: $x = 0$.

В этом, типичном для практики случае пружина будет испытывать затухающие колебания с известными для нелинейных осцилляторов эффектами анизохронности и ангармоничности. Наиболее интересен, однако, случай, когда $a < 0$, что формально соответствует отрицательному коэффициенту упругости пружины при малых растяжениях, и положительному коэффициенту упругости, b , при больших растяжениях. В этом неординарном случае потенциал $U(x)$ имеет три экстремума, два из которых ($x_{\pm} = \pm(-a/2b)^{1/2}$) соответствуют минимумам, определяющим два бассейна притяжения динамических траекторий такого осциллятора, а точка $x = 0$ соответствует вершине барьера бистабильности, разделяющего притягивающие бассейны. Понятно, что сильно демпфированная динамика осциллятора Дуффинга аналогична динамике арки Эйлера. Дело, однако, в том, что в отличие от арки Эйлера, которую достаточно просто сконструировать, сделать пружину с отрицательным коэффициентом упругости при малых растяжениях и положительным коэффициентом упругости при больших растяжениях – задача нетривиальная. Имеющиеся в механике примеры осцилляторов Дуффинга в действительности представляют собой достаточно сложные конструкции, составленные из обычных пружин.

Вместе с тем конструкции арок Эйлера и осцилляторов Дуффинга нанометрового размера могут радикально отличаться от конструкций механических бистабильных систем, прежде всего, из-за нелинейности межмолекулярных взаимодействий, вклад которых в потенциал наносистем может оказаться не только существенным, но и определяющим ее динамику. Ниже мы покажем примеры именно таких наносистем, а именно пружин стержней и пружин нанометровых размеров, которые демонстрируют бистабильную динамику арок Эйлера и осцилляторов Дуффинга.

Бистабильность арок Эйлера и осцилляторов Дуффинга является, конечно, базовой детерминистической характеристикой их динамики, но наиболее интересные эффекты при использовании этих конструкций, как и вообще бистабильных систем, наблюдаются при приложении к ним случайных возмущений. Теоретической моделью в этом случае является уравнение Ланжевена, описывающее движение частицы в двухъямном потенциале при действии на частицу случайной силы:

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -k\frac{dx}{dt} - (ax + bx^3) + 2\epsilon f(t), \quad a < 0, \quad b > 0, \quad (3)$$

где $f(t)$ – δ -коррелированная случайная сила с нулевым средним и амплитудой 2ϵ , $U(x)$ – двухъямный потенциал системы. В случаях, когда

средняя энергия случайных возмущений ($\sim \epsilon^2$) сопоставима с барьером бистабильности, разделяющим два бассейна притяжения динамических траекторий (два локальных минимума потенциала $U(x)$), случайные возмущения могут активировать спонтанные скачкообразные переходы между двумя аттракторами бистабильной системы. Для арок Эйлера и осцилляторов Дуффинга такие переходы будут проявляться как спонтанные вибрации конструкций с широким распределением частот вокруг некоторой средней частоты, определяемой, например, соотношением Крамерса [27].

В режиме спонтанных вибраций возможно еще одно интересное явление, названное в пионерской работе [28] стохастическим резонансом и похожее в некотором отношении на классический резонанс колебательных систем. Как и при классическом резонансе, при стохастическом резонансе возникает сильный отклик спонтанно вибрирующей бистабильной системы на действие слабой осциллирующей внешней силы, слегка “покачивающей” двухъямный потенциал. Оказывается, что если частота внешней осциллирующей силы близка к средней частоте спонтанных вибраций, то бистабильная система начинает вибрировать с частотой внешней осциллирующей силы. Рассматривая слабую осциллирующую силу как “входной сигнал”, а индуцированные шумом скачкообразные переходы между состояниями бистабильной системы как “выходной сигнал”, часто говорят, что стохастический резонанс – это тот парадоксальный случай, когда сигнал усиливается шумом [29].

Хотя в пионерских работах [28, 30] использовалась концепция стохастического резонанса в качестве гипотетического механизма, способного объяснить впечатляющую регулярность ледниковых периодов на Земле, они вызвали лавину публикаций о стохастическом резонансе в системах макроскопического, глобального и даже космического масштаба [31, 32]. К настоящему времени накопилось довольно много экспериментальных наблюдений спонтанных вибраций и стохастического резонанса в системах малых размеров, например в нанотрубках [33–35], графеновых листах [36], ДНК-шпильках [37] и белках [38]. В этой связи следует заметить, что для систем даже микронного размера барьер бистабильности столь высок ($\gg k_B T$), что спонтанные вибрации наблюдаются лишь при возмущениях, несопоставимо более сильных, чем тепловые флуктуации среды.

В системах субмикронного размера барьеры бистабильности ниже и спонтанные переходы между состояниями, активированные тепловыми флуктуациями окружающей среды, наблюдаться уже могут. Однако такие события все еще столь

редки, что частоты спонтанных вибраций на порядки меньше 1 Гц, и такие бистабильные структуры могут быть использованы только в узком сегменте функциональных устройств. Подобные ограничения резко ослабевают с переходом на нанометровые масштабы. Барьеры бистабильности систем размером в несколько нанометров могут быть вполне сопоставимы с энергией тепловых флуктуаций ($\sim k_B T$) при стандартных условиях, а характерные частоты спонтанных вибраций и стохастического резонанса могут достигать сотен МГц. Здесь, однако, нужны примеры. В данной статье мы приводим несколько таких примеров, обнаруженных нами в результате компьютерного скрининга олигомерных структур методами полноатомной молекулярной динамики [39–41]. Мы показываем, что в динамическом отношении эти олигомеры являются полными аналогами арок Эйлера и осцилляторов Дуффинга и имеют барьеры бистабильности, сопоставимые с энергией тепловых флуктуаций окружающей среды при комнатной температуре.

В разд. 2 изложены данные по молекулярной динамике короткого (размером в несколько нанометров) стержнеобразного олигомера термочувствительного полимера *N*-изопропилметакриламида длиной 30 мономерных звеньев (олиго-NIPMA-30) в воде и показано, что при продольном сжатии, стремящемся согнуть олигомер, он ведет себя так же, как арка Эйлера: как только сила, сгибающая олигомер, достигает некоторого критического значения, у олиго-NIPMA-30 появляется второе динамическое состояние, он становится бистабильным, и вблизи критического сжатия самопроизвольно возникают спонтанные вибрации со средней частотой ~ 100 МГц. Данные по бистабильности и спонтанным вибрациям олиго-NIPMA-30 дополнены данными по стохастическому резонансу этой структуры. В этом же разделе мы обсуждаем возможность использования спонтанных вибраций и стохастического резонанса олиго-NIPMA-30 для детектирования единичных органических молекул в водных растворах. Мы показываем, что олиго-NIPMA-30 может обратимо входить в режимы спонтанных вибраций и стохастического резонанса и выходить из этих режимов в ответ на присоединение к олигомеру единичных органических молекул.

В разд. 3 мы приводим примеры двух бистабильных пружин, тоже размером в несколько нанометров, образованных короткими пиридинфурановыми (PF) олигомерами (олиго-PF) спиралеобразной формы. Мы показываем, что при растяжении олиго-PF-нанопружины становятся бистабильными и их динамика оказывается аналогичной динамике осцилляторов Дуффинга. Так же, как и у олиго-NIPMA-30-наноарки Эйлера, спонтанные вибрации олиго-PF-нанопружин

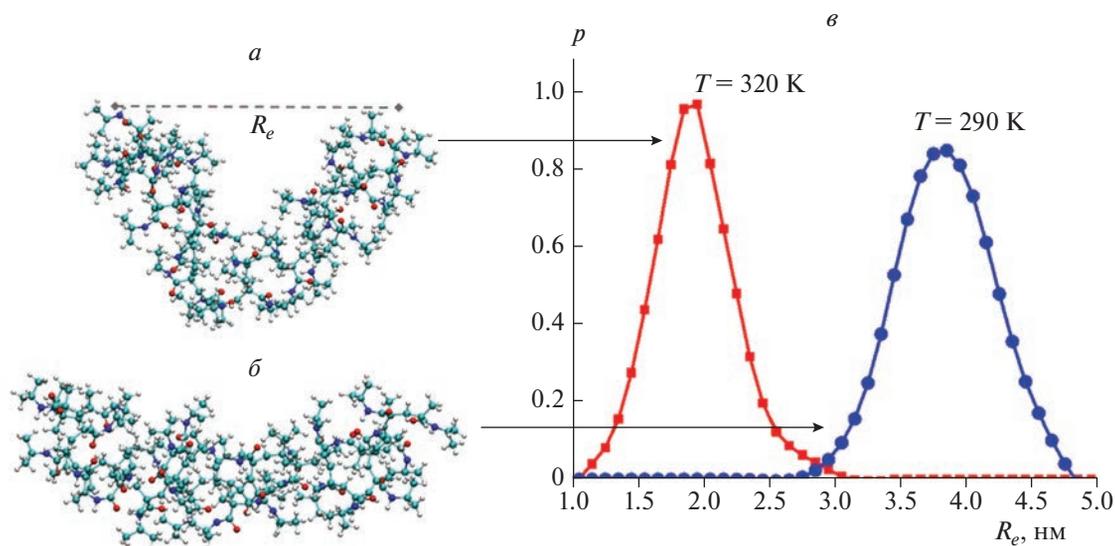


Рис. 1. Два конформационных состояния термочувствительного олиго-NIPMA-30 в атомистическом представлении: *a* и *б* – “открытое” (вытянутое) и “закрытое” (согнутое) состояния олигомера при температурах 290 и 320 К, соответственно; *в* – распределения $p(R_e)$ расстояний R_e между концами олигомера при этих температурах.

Дуффинга активированы тепловыми флуктуациями и имеют среднюю частоту ~ 100 МГц. Режим стохастического резонанса олиго-PF-нанопружин дополняет картину бистабильной динамики этих олигомеров.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Олигомеры *N*-изопропилметакриламида

Поли-(*N*-изопропилметакриламид) – хорошо известный термочувствительный полимер с нижней критической температурой растворимости (LCST) в воде, равной 310 К [42–44]. Ниже LCST он находится в клубковой фазе, а выше – в глобулярной. Термочувствительность полимера обусловлена тем, что его основная цепь и изопропильные боковые группы гидрофобны, а амидные боковые группы гидрофильны. Разнонаправленность взаимодействий этих групп с водой приводит к тому, что ниже LCST преимущество имеют гидрофильные группы и клубковое состояние оказывается энергетически более выгодным, а выше LCST преимущество имеют уже гидрофобные группы и выгодным оказывается глобулярное состояние.

Наличие LCST-перехода между клубковым и глобулярным состояниями полимера NIPMA позволило предположить, что если короткие стержнеобразные олигомеры NIPMA длиной в несколько куновских длин все еще будут сохранять термочувствительность, т.е. ниже и выше некоторой температуры будут иметь два хорошо различимых конформационных состояния, то они, возможно, будут бистабильны и при сило-

вом растяжении или сжатии, как это происходит с аркой Эйлера. С этой целью мы провели предварительные исследования конформационной динамики различных по длине и стереорегулярности олигомеров NIPMA при температурах ниже и выше LCST и установили, что стержнеобразный олигомер NIPMA длиной в 30 звеньев в синдиотактической конфигурации (олиго-NIPMA-30) имеет исходно требуемые свойства. В целом, он выглядит как арка Эйлера и имеет два хорошо различимых конформационных состояния – “открытое” (при 290 К) и “закрытое” (при 320 К). Распределения расстояний между концами олигомера в открытом и закрытом состояниях при температурах 290 и 320 К, соответственно, показаны на рис. 1.

Для исследования динамики олиго-NIPMA-30 при действии на него силовых нагрузок, можно использовать два варианта постановки эксперимента: взять олигомер в открытом состоянии и сжимать его концы, пытаясь согнуть, либо, наоборот, взять олигомер в закрытом состоянии и растягивать его, пытаясь разогнуть. Бистабильность олиго-NIPMA-30 возникает в обоих случаях и примерно при одинаковых критических нагрузках, поэтому в этой статье мы приводим данные только для случая, когда олиго-NIPMA-30 изначально брался в открытом состоянии при температуре 290 К и затем подвергался сжатию.

Пиридин-фурановые олигомеры

Пиридинфурановый сополимер тоже является хорошо известным проводящим полимером, со-

стоящим из 5- и 6-членных гетероциклических колец (рис. 2а) [45]. Пиридинфурановые олигомеры, даже достаточно короткие, принимают спиралеобразную форму, которая стабилизирована π -взаимодействиями ароматических групп соседних витков спирали (стекинг-парами) [46]. Предполагая, что стекинг-взаимодействие, будучи нелинейным, может привести к нелинейной упругости PF-пружины при ее растяжении, и отталкиваясь от квантовомеханических расчетов межвиткового расстояния для PF-спиралей в окружающей воде при различных конфигурациях гетероатомов пиридинфурановых групп [46], мы остановились на *цис*-конфигурации олиго-PF с равновесным межвитковым расстоянием, равным 0.35 нм (рис. 2б). Как и в случае с олигомерами NIPMA, предварительный скрининг таких PF-олигомеров позволил нам подобрать подходящие размеры пружин и масштабы их растяжений. В результате мы остановились на двух спиралеобразных олигомерах: олиго-PF-5 и олиго-PF-7 размером в несколько нанометров, имевших длину 5 и 7 пиридин-фурановых мономерных блоков и один срединный виток, способный образовать с концами олигомерной нанопружины стекинг-пару.

Методы вычислений

Все вычисления были выполнены в полном атомном представлении олигомеров и окружающей воды с использованием изотермического канонического NVT-ансамбля с сохранением числа частиц и объема системы и термостатированием по стандартному алгоритму [47]. Вычисление динамических траекторий системы проводилось с использованием пакета моделирования Gromacs 2019 [48] и параметров силового поля OPLS-AA [49] как для олигомеров, так и для модели воды SPC/E. Параметры леннард-дженсоновских межатомных потенциалов были взяты из OPLS-AA, а для межмолекулярных потенциалов использовались 1–4-взаимодействия с соответствующими правилами комбинирования и поправочным коэффициентом 0.5. Дальнедействующие электростатические взаимодействия были введены с использованием метода сглаженных частиц.

Молекулярная динамика олиго-NIPMA-30 и окружающей воды моделировалась в объеме $7 \times 7 \times 7$ нм³ с шагом по времени в 1 фс. Моделирование проводилось при температуре 290 К, т.е. значительно ниже нижней критической температуры растворимости поли-*N*-изопропилметакриламида, равной 310 К [42–44, 50]. Поскольку при температуре 290 К олиго-NIPMA-30 находился в открытом (выпрямленном) состоянии, к концам олигомера прикладывались силы, сжимающие его концы, и искались такие ее значения, при которых олигомер становился бистабильным и

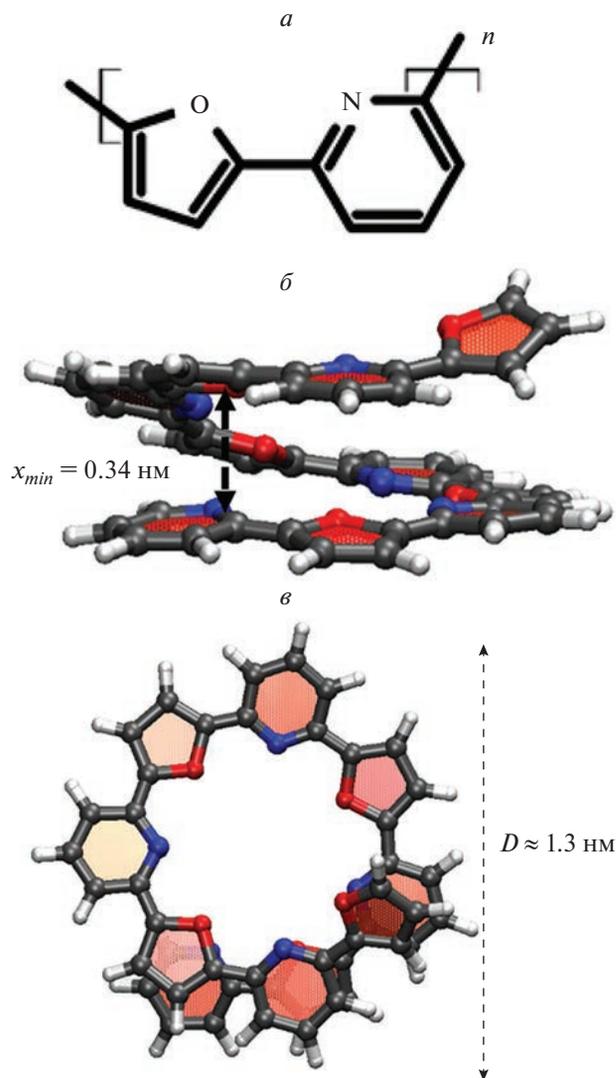


Рис. 2. Пиридинфурановая олиго-PF-5-пружина: а – структура пиридин-фуранового мономерного блока в *цис*-конфигурации; вид на нанопружину олиго-PF-5 сбоку (б) и сверху (в) в атомистическом представлении.

скачкообразно переходил в закрытое (согнутое) состояние. Тонкая настройка сжимающей силы (с точностью ~ 1 пН) в области бистабильности позволила получить симметричные спонтанные вибрации, при которых средние времена жизни олигомера в открытом и закрытом состояниях были примерно одинаковыми. В каждом из интересующих нас случаев, вычислялись три динамические траектории длиной 300–350 нс, а статистика переходов определялась по суммарной траектории, эффективная длина которой составляла ~ 1 мкс и имела около $\sim 10^3$ переходов между состояниями олигомера. Частотные характеристики спонтанных вибраций и стохастического резонанса определялись по эффективной траектории

методом фурье-преобразования соответствующих корреляционных функций.

Молекулярная динамика спиралеобразных пиридинфурановых олигомеров и окружающей воды моделировалась при температуре 280 К в объеме $7 \times 7 \times 7$ нм³ с шагом в 2 фс. Для термостабилизации использовался термостат масштабирования скоростей [51]. Так же как и в случае с олиго-NIPMA-30, динамические траектории длиной 300–350 нс вычислялись три траектории, которые суммарно имели 10^3 переходов при спонтанных вибрациях олиго-PF-наноупружин.

В экспериментах с олиго-PF-5 один конец наноупружин фиксировался, а другой растягивался силой F . Состояние пружины контролировалось по расстоянию R_e между концами пружины. Бистабильность олиго-PF-5 определялась в отношении двух состояний, в которых расстояние между концами пружины флуктуировало вокруг достаточно хорошо разнесенных средних значений $R_e \approx 1.10$ и 1.45 нм. Ниже эти состояния мы называем “сжатым” и “напряженно-растянутым” соответственно.

Бистабильность олиго-PF-7-пружины достигалась иным способом. В этом случае управляющим параметром было расстояние D между концами пружины, которое устанавливалось путем их фиксации в соответствующих позициях. В этих экспериментах оба зафиксированных конца олиго-PF-7 могли притягивать серединный виток благодаря стекинговому взаимодействию и бистабильная динамика наноупружин выглядела как скачкообразные перемещения серединного витка к левому или правому концу пружины. Соответственно, динамика олиго-PF-7 характеризовалась изменением во времени расстояния r между витком пружины и одним из ее концов (для определенности, левым), а бистабильность определялась в отношении двух, хорошо разнесенных при $D \approx 1.0$ –1.3 нм положений витка у левого ($r \approx 0.4$ –0.5 нм) и правого ($r \approx 0.6$ –0.9) концов пружины соответственно.

Статистика переходов между состояниями олигомерных наноарок и наноупружин определялась непосредственно из молекулярно-динамических траекторий $R_e(t)$ и $p(t)$. Частотные характеристики спонтанных вибраций и стохастического резонанса наноарок и наноупружин определялись методом фурье-преобразования корреляционных функций соответствующих молекулярно-динамических траекторий.

3. ОЛИГОМЕРЫ N-ИЗОПРОПИЛМЕТАКРИЛАМИДА КАК АРКИ ЭЙЛЕРА

Предполагая, что продольное сжатие олиго-NIPMA-30 может привести к конформационному переходу из открытого состояния в закрытое, т.е. к изгибу олигомера, как только сжимающая сила превысит некоторое критическое значение F_c , мы взяли олиго-NIPMA-30, уравновешенный с одним зафиксированным концом в открытом состоянии при 290 К, и приложили к другому концу силу, действующую в направлении зафиксированного конца. Полученные в этих экспериментах данные приведены на рис. 3.

На рис. 3а схематически показано, как приложена сила, сжимающая олиго-NIPMA-30. На рис. 3б приведен фазовый портрет динамических состояний олиго-NIPMA-30 с бифуркацией, демонстрирующей тот факт, что при силе сжатия $F_c \approx 320$ пН динамика олиго-NIPMA-30 меняется критическим образом. Ниже критического сжатия, т.е. $F < F_c$, открытое (выпрямленное) состояние олигомера является единственным и устойчивым, однако, как только сила сжатия достигает критического значения F_c , возникает дополнительная ветвь закрытых (изогнутых) состояний олиго-NIPMA-30. Вблизи критической точки справа, т.е. в области сверхкритического сжатия, динамика бистабильна. В этой области наблюдаются спонтанные вибрации олиго-NIPMA-30 между открытым и закрытым состояниями. Заметим, что тепловые флуктуации окружающей среды являются тут единственным источником случайных возмущений бистабильной динамики олиго-NIPMA-30.

Фазовый портрет динамических состояний олиго-NIPMA-30, показанный на рис. 3б, построен по распределениям $p(R_e)$, описывающим статистику посещений открытого и закрытого состояний олигомера при различных значениях сжимающей силы F . Достаточно далеко от точки бифуркации F_c динамика олиго-NIPMA-30 характеризуется мономодальными распределениями $p(R_e)$, отвечающими открытому состоянию при докритическом сжатии и закрытому состоянию при сверхкритическом сжатии. Область бистабильности возникает вблизи критической точки при сверхкритическом сжатии. В этой области распределение $p(R_e)$ имеет бимодальную форму, т.е. олиго-NIPMA-30 спонтанно вибрирует между открытым и закрытым состояниями с временными интервалами между скачкообразными переходами ~ 1 –10 нс, что на 3–4 порядка больше характерного времени флуктуаций динамической траектории.

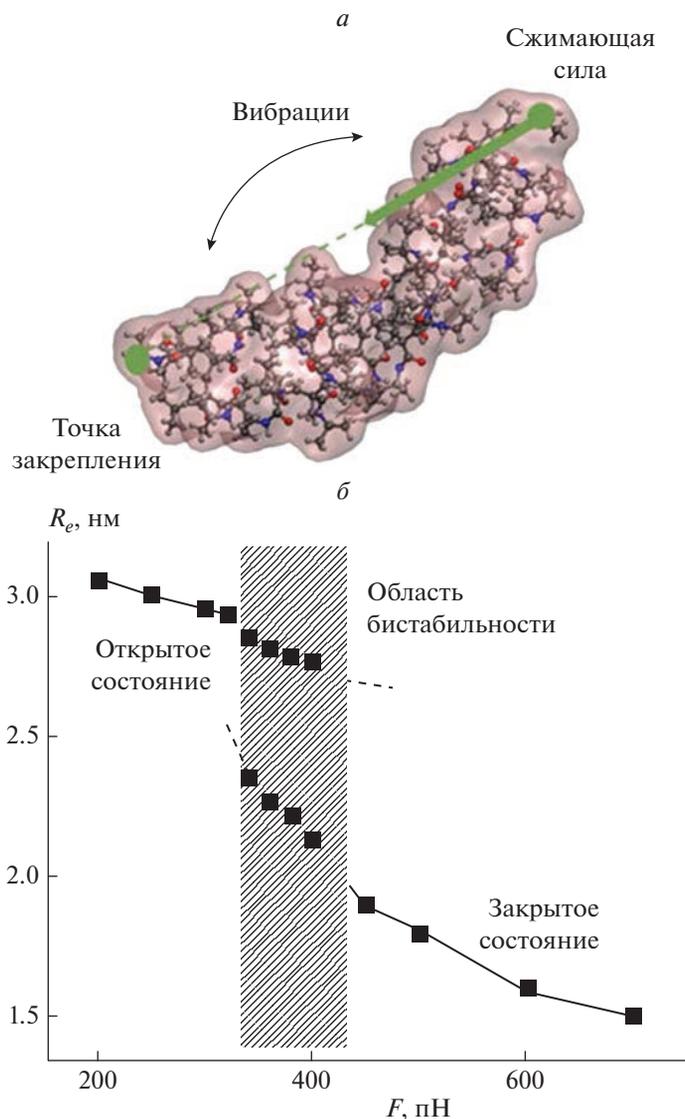


Рис. 3. Динамика олиго-NIPMA-30 при продольном сжатии: *a* – схематическое представление эксперимента; *б* – фазовая диаграмма динамических состояний (R_e) олиго-NIPMA-30 при различных значениях сжимающей силы F ; область спонтанных вибраций заштрихована.

При прохождении области бистабильности – из области докритического в область сверхкритического сжатия распределение $p(R_e)$ последовательно трансформируется от мономодального, отвечающего открытому состоянию олигомера, к мономодальному, отвечающему закрытому его состоянию, проходя при этом относительно узкую область симметричных спонтанных вибраций, при которых времена жизни олигомера в открытом и закрытом состояниях примерно одинаковы. Для олиго-NIPMA-30 в окружающей нанопружину воде симметричные спонтанные вибрации наблюдались при сжимающей силе $F_{sym} \approx 375$ пН и среднее время жизни олигомера в каждом состоянии при таких вибрациях состав-

ляло $\tau \sim 5$ нс. Рассматривая это время как характерное время активационного перехода через барьер бистабильности ΔE при температуре T и предполагая, что характерное время межмолекулярных столкновений в наших системах лежит (по порядку величины) в интервале $\sim 10^{-12} - 10^{-10}$ с, мы оценили барьер бистабильности олиго-NIPMA-30 в окружающей воде как $\Delta E \sim 10k_B T$.

Далее, введя олиго-NIPMA-30 в режим симметричных спонтанных вибраций, мы стимулировали стохастический резонанс, дополнительно прикладывая к олигомеру осциллирующую силу, направленную вдоль сжимающей силы F . Осциллирующая сила создавалась переменным элект-

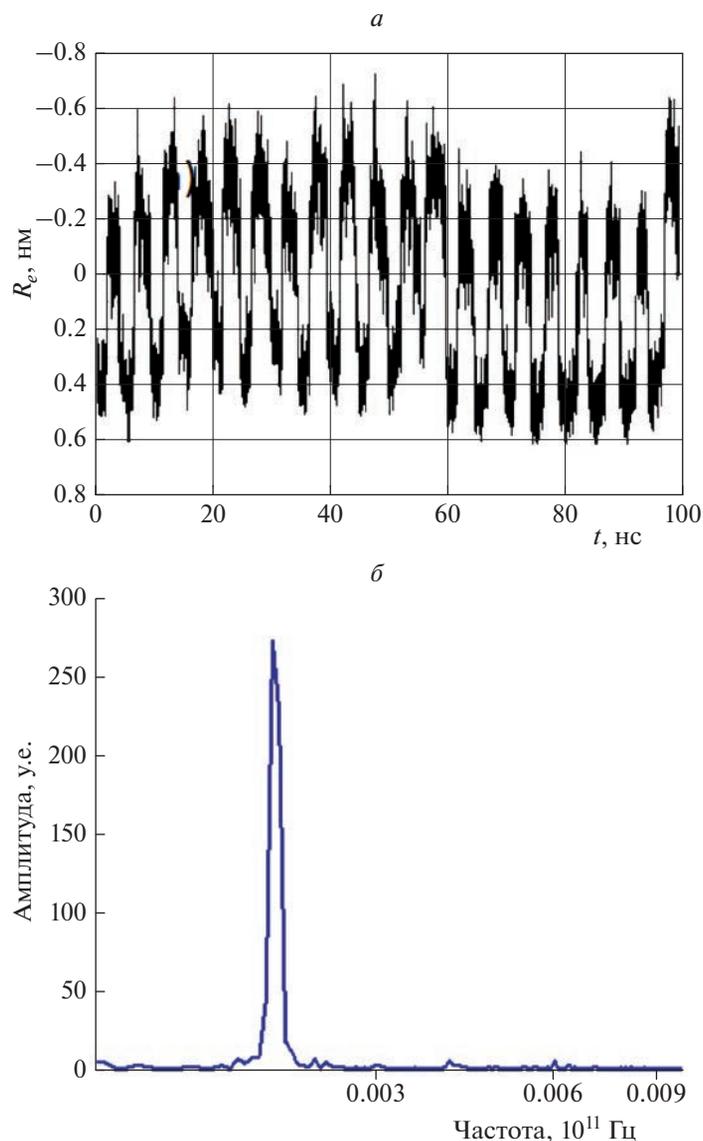


Рис. 4. Вибрации олиго-NIPMA-30 в режиме стохастического резонанса: *a* – типичная траектория $R_e(t)$ резонансных вибраций; *b* – частотный спектр вибраций олигомера в режиме стохастического резонанса.

трическим полем частоты ν и амплитуды E_0 , действующим на единичный заряд, помещенный на вибрирующий конец олигомера вместе с компенсирующим зарядом на зафиксированном конце олигомера. Наибольший резонансный эффект (рис. 4*б*) наблюдался нами при частоте переменного электрического поля $\nu \sim 100$ МГц и амплитуде $E_0 \approx 0.2$ В/нм.

Следует отметить тот примечательный факт, что при частоте $\nu \sim 100$ МГц период колебаний поля, генерирующего резонансный отклик олиго-NIPMA-30 в режиме симметричных спонтанных вибраций, совпадает с двойным средним временем жизни ($\sim 2\tau$) олигомера в каждом из

состояний, что полностью соответствует условию стохастического резонанса [28, 29, 32].

4. ОЛИГОМЕРЫ NIPMA-30 КАК ДЕТЕКТОРЫ ЕДИНИЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Эта серия компьютерных экспериментов была поставлена с целью выяснения вопроса о том, чувствительны или нет спонтанные вибрации и стохастический резонанс олиго-NIPMA-30 к присоединению к нему органических молекул. Постановка такого вопроса была мотивирована, во-первых, тем, что вблизи точки бифуркации бистабильные системы вообще чувствительны к слабым воздействиям [52, 53], но помимо этого, размеры олиго-NIPMA-30 и многих органиче-

ских молекул вполне соизмеримы, и для режимов спонтанных вибраций и стохастического резонанса олиго-NIPMA-30, как показано выше, требуется тонкая настройка управляющих параметров.

В этих экспериментах мы вводили олиго-NIPMA-30 в режим симметричных спонтанных вибраций и изучали, как меняется динамика олигомера при нагружении его единичной органической молекулы. Данные для случая, когда олиго-NIPMA-30 нагружался молекулой красителя АТТО390 приведены на рис. 5.

Эксперименты подтвердили наши ожидания. Данные, приведенные на рис. 5, показывают, что если олиго-NIPMA-30 находится в режиме спонтанных вибраций, то нагружение его единичной органической молекулой выводит олигомер из этого режима, а для возвращения в этот режим уже нагруженного олигомера нужна определенная подстройка параметров, управляющих областью бистабильности. В частности, как видно из рис. 5в, присоединение единичной молекулы красителя АТТО390 сдвигает область бистабильности олиго-NIPMA-30 на ≈ 15 пН: $cF_{sym} \approx 375$ пН до $F_{sym} \approx 390$ пН. Величина сдвига области бистабильности, как показали эксперименты, зависит от сродства органических молекул к олиго-NIPMA-30 и их массы.

Поскольку спонтанные вибрации олиго-NIPMA-30 оказались чувствительны к нагружению олигомера единичными органическими молекулами, естественно было посмотреть на детектирующие свойства олигомера в условиях стохастического резонанса. В этих экспериментах олиго-NIPMA-30 сначала вводили в режим стохастического резонанса переменным электрическим полем с частотой ~ 100 МГц и амплитудой ~ 0.2 В/нм, а затем исследовали молекулярную динамику олигомера, нагруженного молекулярным грузом. Результаты экспериментов показаны на рис. 6.

Хорошо видны два эффекта. В том случае, когда олиго-NIPMA-30 не нагружен и находится в режиме спонтанных вибраций, присоединение к нему единичной органической молекулы (в данном случае – триптофана) выводит его из этого режима (ср. кривые 1 на рис. 6а и 6б). В показанном на рис. 6 случае олиго-NIPMA-30 перестает вибрировать. Если же олиго-NIPMA-30 исходно находится в режиме стохастического резонанса, нагружение его органической молекулой выводит олигомер из этого режима, но вибрации, уже нерегулярные, могут сохраняться (кривые 2 на рис. 6а и 6б).

Мы сочли интересным посмотреть, можно ли для детектирования использовать изменение амплитуды сигнала стохастического резонанса. Поскольку, как было показано выше, нагружение олиго-NIPMA-30 органическими молекулами сдвигает область бистабильности в сторону больших сжи-

мающих сил, мы немного увеличили эту силу до значений $F \approx 390$ пН, перешли в режим стохастического резонанса и нагрузили олигомер уже в этих условиях. Изменение амплитуды резонансного сигнала при нагружении олиго-NIPMA-30 молекулой триптофана показано на рис. 7. Видно, что присоединение органической молекулы к олиго-NIPMA-30 заметно уменьшает амплитуду резонансного сигнала.

Суммируя результаты компьютерных экспериментов этого подраздела, можно заключить, что нагружение бистабильных олигомеров единичными органическими молекулами может сдвигать и точку бифуркации, и область бистабильной динамики олигомера. Величина такого сдвига зависит, в частности, от сродства детектируемой молекулы к олиго-NIPMA-30 и массы детектируемой молекулы. Нагружение олиго-NIPMA-30 может ухудшать сигнал стохастического резонанса, или переводить режим стохастического резонанса в режим спонтанных вибраций, или вообще выводить олигомер из режима спонтанных вибраций. Поэтому само детектирование единичных молекул бистабильными олигомерами, в принципе, может быть основано на измерениях частотного спектра вибраций олигомера.

Селективную способность таких детекторов оценить пока трудно. Следует, однако, заметить, что мы не создавали на молекуле олиго-NIPMA-30 специфических сайтов селективного связывания с детектируемыми молекулами. Неселективного связывания органических молекул с олигомером было достаточно для того, чтобы выяснить, можно или нет, хотя бы в принципе, использовать бистабильные олигомеры нанометрового размера для детектирования единичных органических молекул. Теперь, после получения вполне обнадеживающих результатов, вопрос о бистабильных олигомерных детекторах со специфическими сайтами селективного связывания становится несомненно актуальным.

5. ПИРИДИН-ФУРАНОВЫЕ ОЛИГОМЕРЫ КАК ПРУЖИНЫ ДУФФИНГА

Как уже отмечалось в разд. 2, в результате предварительного скрининга PF-нанопружин различной длины мы остановились на двух спиралеобразных олигомерах: олиго-PF-5 и олиго-PF-7 размером в несколько нанометров, имевших один срединный виток, способный образовать с концами нанопружины стекинговую пару.

При исследованиях динамики олиго-PF-5-пружин в окружающей их воде, пружину с одним зафиксированным концом уравнивали при температуре 280 К (это состояние ниже называется “сжатым”) и затем растягивали силой F , направленной вдоль оси пружины. Состояние пружины

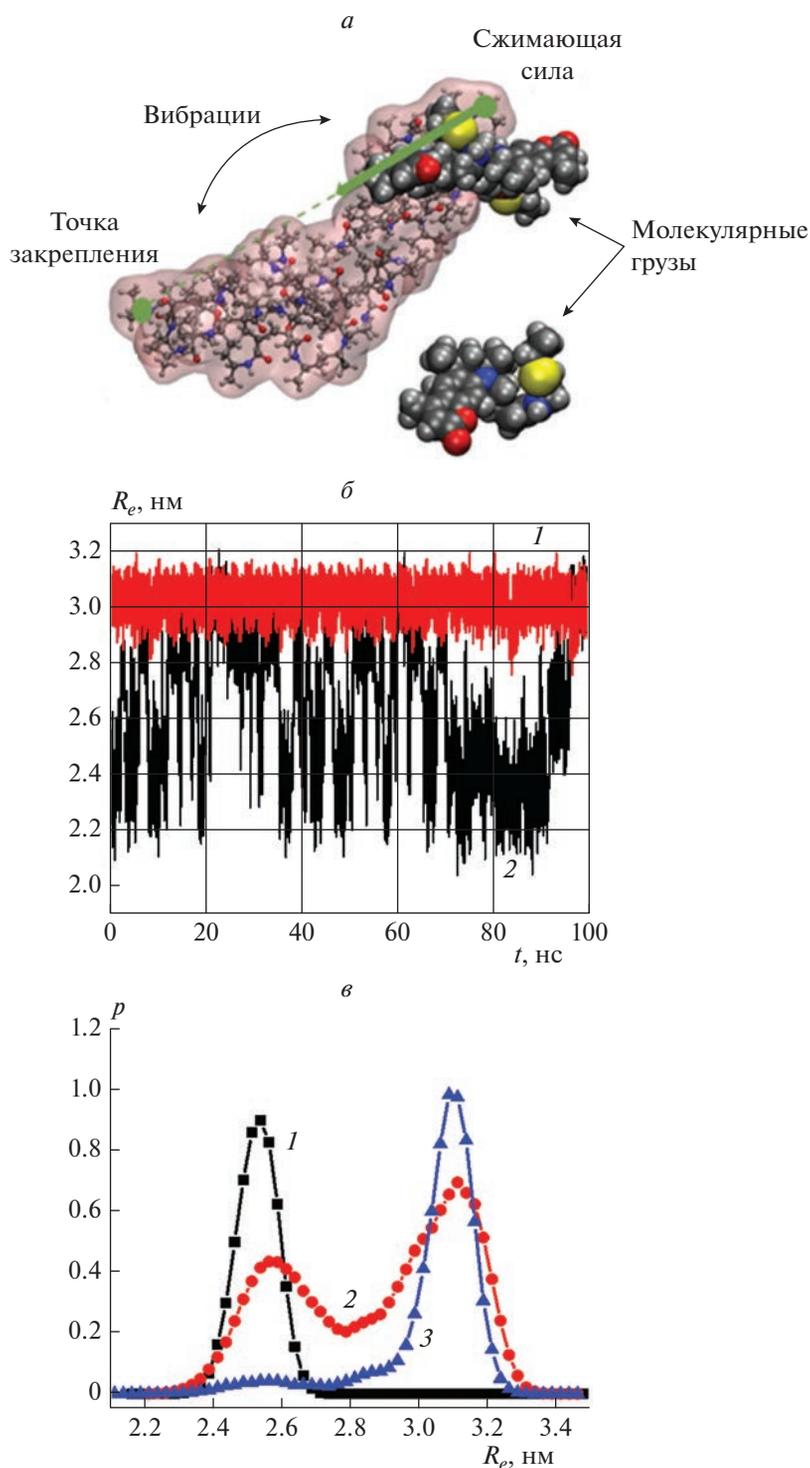


Рис. 5. Детектирование органических молекул в режиме спонтанных вибраций олиго-NIPMA-30: *a* – схема компьютерного эксперимента; *б* – динамика олиго-NIPMA-30, ненагруженного органической молекулой (траектория 1) и нагруженного органической молекулой (траектория 2); *в* – смещение области бистабильности при нагружении олиго-NIPMA-30 единичной органической молекулой: $p(R_e)$ – распределение плотности вероятностей состояний R_e ; $F = 380$ (1), 390 (2) и 400 пН (3).

жины контролировалось по расстоянию R_e между ее концами. Схема эксперимента показана на рис. 8*a*. Оказалось, что при растяжении олиго-

PF-5-пружина ведет себя критическим образом. При малых растягивающих силах (малых растяжениях) расстояние между концами нанопружи-

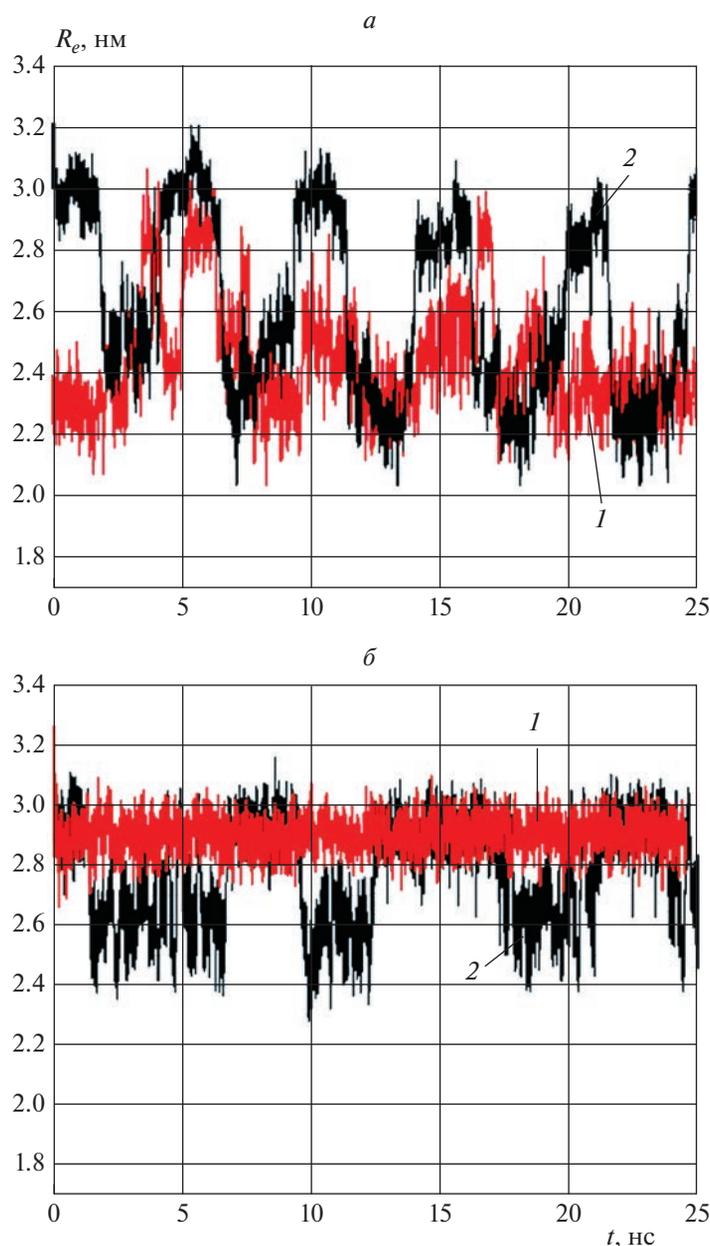


Рис. 6. Детектирование органических молекул в режиме стохастического резонанса олиго-NIPMA-30: *а* – динамика спонтанных вибраций (траектория 1) и стохастического резонанса (траектория 2) ненагруженного олиго-NIPMA-30; *б* – динамика олиго-NIPMA-30, нагруженного молекулой триптофана (номера траекторий соответствуют случаю *а*).

ны линейно растет с увеличением приложенной силы F , как и у обычных механических пружин, однако как только растягивающая сила F достигает некоторого критического значения F_c , у олиго-PF-5-пружины появляется еще одно динамическое состояние (ниже оно называется “напряженно-растянутым”) и возникает бистабильность. Фазовый портрет динамических состояний пружины при ее растяжении приведен на рис. 8б.

На рис. 8в показана типичная траектория симметричных спонтанных вибраций олиго-PF-5

при растягивающей силе $F_{sym} \approx 280$ пН. На рис. 8г показано изменение распределения плотности вероятности обнаружить пружину в состоянии со значением R_e при удалении от критической точки $F_c \approx 220$ пН в область бистабильности. Заметим, что вид этих распределений соответствует виду потенциала пружины $U(x)$: бимодальное распределение $p(R_e)$ отвечает двухъямному потенциалу $U(x)$. Таким образом, рис. 8г показывает, что при удалении от критической точки F_c в область би-

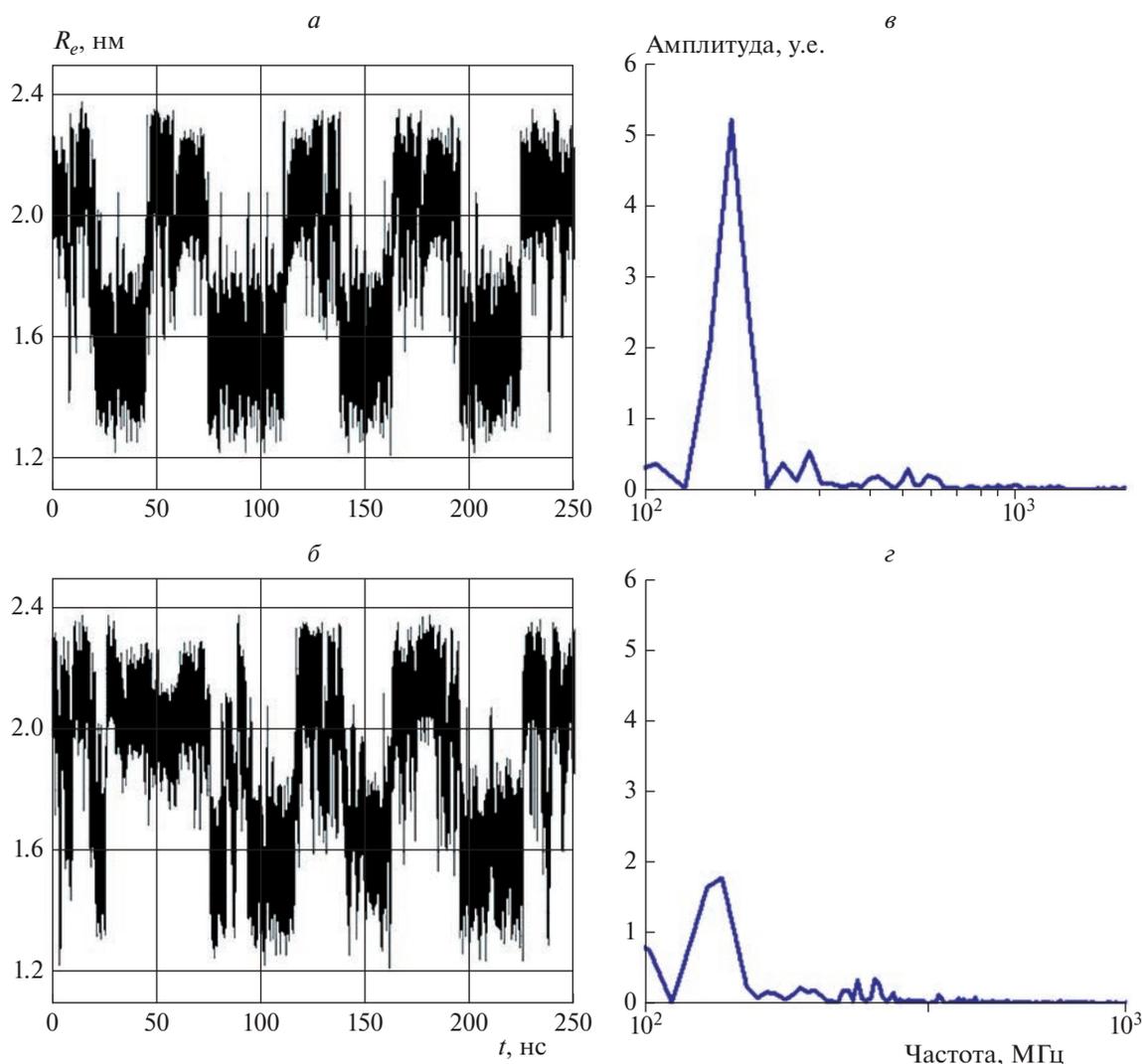


Рис. 7. Изменение сигнала стохастического резонанса олиго-NIPMA-30 при нагружении его органической молекулой (триптофаном): *a* и *б* – вибрации ненагруженного и нагруженного олигомера, соответственно; *в* и *г* – сигнал стохастического резонанса ненагруженного и нагруженного олигомера, соответственно.

стабильности вид потенциала $U(x)$ меняется от потенциала с одним минимумом, соответствующим сжатому состоянию, к потенциалу тоже с одним минимумом, но соответствующим напряженно-растянутому состоянию. По ходу этой трансформации система проходит область бистабильности с характерным для бистабильности двухъямным потенциалом.

Эта картина полностью соответствует фазовому портрету “катастрофы сборки” сильно демпфированного осциллятора Дуффинга. Заметим, что сжатое и напряженно-растянутое состояния олиго-PF-5-пружины достаточно хорошо дистанционированы друг от друга. Средние расстояния R_e в этих состояниях различаются на равновесную длину стекинговой пары пирдинфурановых спиралей, а именно на ≈ 0.35 нм. Это означает что

в напряженно-растянутом состоянии расстояние между витком и зафиксированным концом пружины вдвое больше равновесного стекингowego расстояния, а следовательно, вклад стэкингowego взаимодействия в потенциал нанопружины пренебрежимо мал и упругие свойства пружины в этом состоянии определяются в основном жесткостью полимерной цепи.

Таким образом, у олиго-PF-5-нанопружин имеется критический порог по растяжению, такой что при превышении этого порога нанопружина становится бистабильной и может спонтанно вибрировать между сжатым и напряженно-растянутым состояниями. В начале области бистабильности пружина находится в основном в сжатом состоянии, лишь изредка посещая напряженно-растянутое состояние, а на конце области

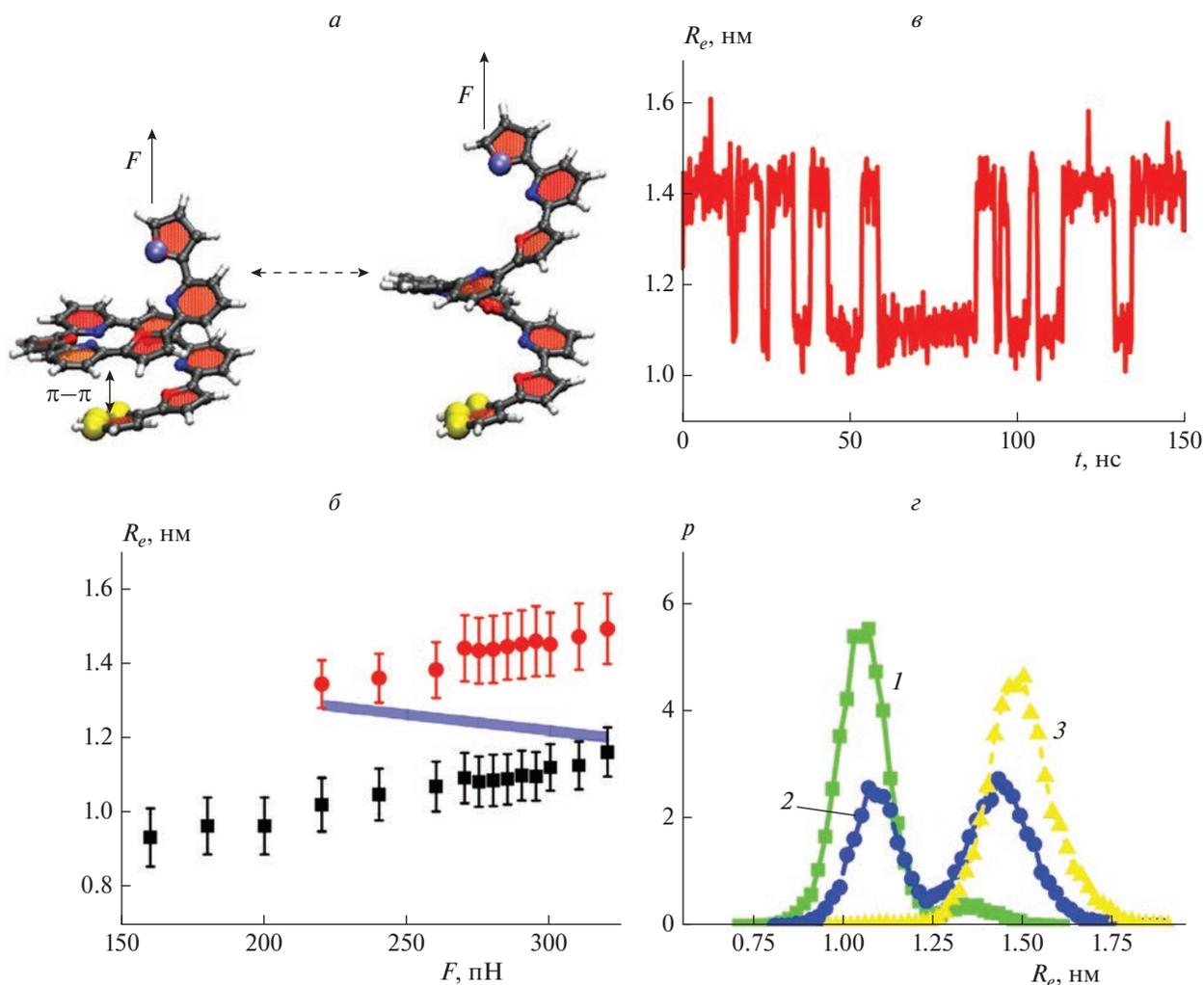


Рис. 8. Бистабильность олиго-PF-5-пружины: *a* – вид “сжатого” (слева) и напряженно-растянутого (справа) состояний пружины с зафиксированным концом в атомном представлении: F – сила, растягивающая нанопружину; *b* – фазовый портрет сжатого (■) и напряженно-растянутого (●) динамических состояний олиго-PF-5 (широкая линия – барьер бистабильности); *c* – спонтанные вибрации олиго-PF-5; *d* – изменение статистики посещений $p(R_e)$ олиго-PF-5 при удалении от точки бифуркации в область бистабильности: симметричная бистабильность наблюдается при $F_{sym} \approx 280$ пН (2); 1 – $F = 240$ пН, 3 – $F = 320$ пН.

бистабильности (там, где сильно растянутый олигомер теряет спиралеобразную форму) статистика посещений двух состояний обратная – пружина в основном находится в напряженно-растянутом состоянии. Режим симметричных спонтанных вибраций наблюдаются примерно в середине этой области. Средние времена жизни сжатого и напряженно-растянутого состояний в этом режиме равны друг другу и составляют величину $\tau \approx 6$ нс. Отсюда при тех же предположениях, что были сделаны в разд. 2 для оценки барьера бистабильности олиго-NIPMA-30, получаем барьер бистабильности олиго-PF-5-пружины примерно равным $\sim 10k_B T$.

Далее, вводя олиго-PF-5-пружину в режим симметричных спонтанных вибраций, мы стимулировали стохастический резонанс, прикладывая к нанопружине дополнительную осциллирующую силу, направленную вдоль оси пружины. Как и в экспериментах с олиго-NIPMA-30, осциллирующая сила создавалась внешним электрическим полем $E(t) = E_0 \cos 2\pi\nu t$, действующим на единичный заряд, расположенный на вибрирующем конце пружины (компенсирующий заряд был расположен на зафиксированном конце пружины). Данные этих экспериментов при $E_0 \approx 0.2$ В/нм приведены на рис. 9. Наибольший резонансный

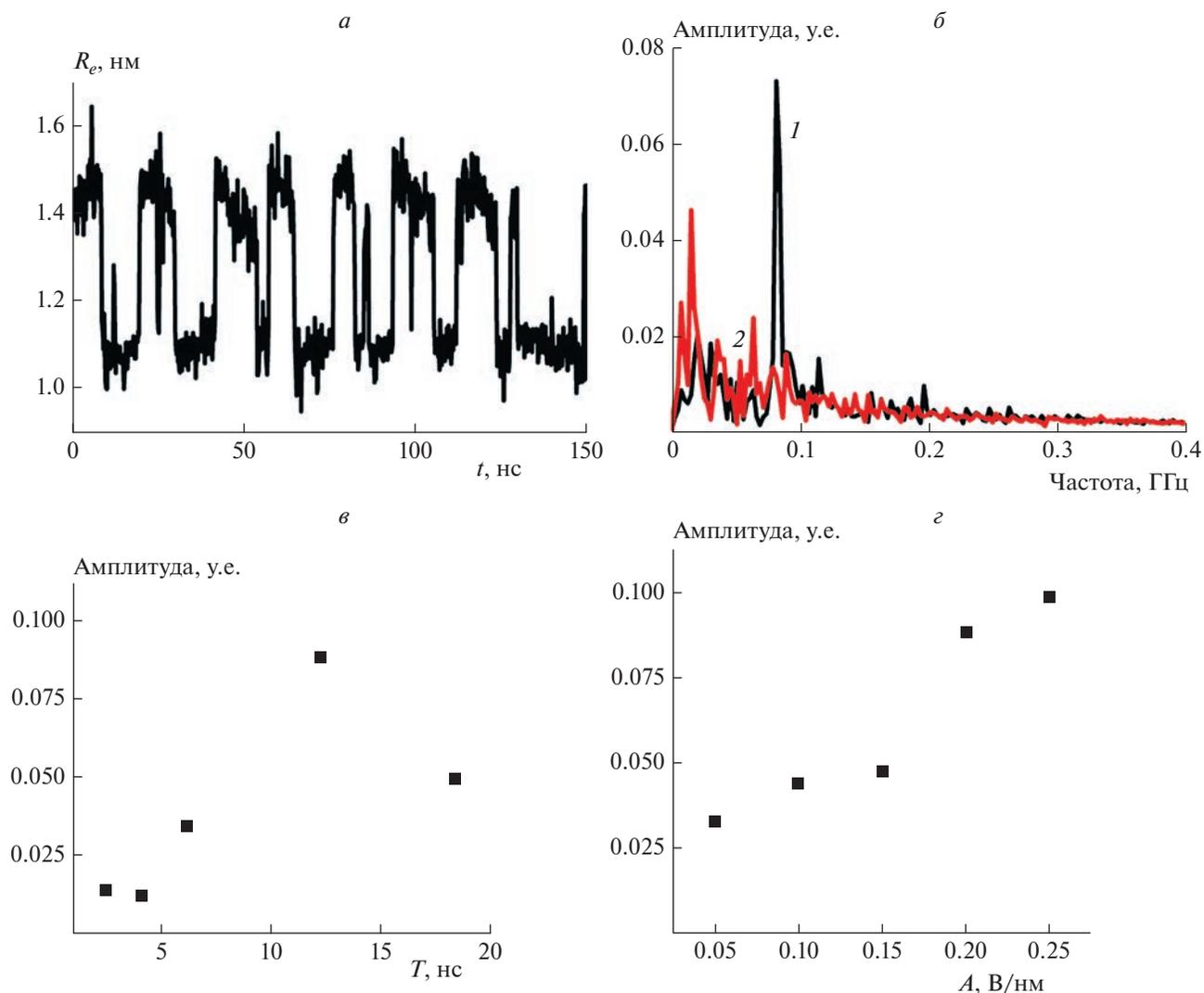


Рис. 9. Стохастический резонанс олиго-PF-5-пружины: *а* – вибрации пружины в режиме стохастического резонанса; *б* – частотный спектр стохастического резонанса (1) в сравнении со спектром спонтанных вибраций (2); *в* – изменение амплитуды резонансного пика при изменении периода T колебаний внешнего осциллирующего поля; *г* – изменение амплитуды резонансного пика при увеличении амплитуды A внешнего осциллирующего поля.

пик (рис. 9в) наблюдался при частоте переменного электрического поля $\nu \sim 100$ МГц.

Здесь тоже следует отметить, что максимальный резонансный отклик наблюдался именно в том случае, когда период осциллирующего поля был близок к удвоенному среднему времени жизни состояний бистабильной системы в режиме симметричных спонтанной вибрации. Что касается амплитуды осциллирующего поля, то понятно, что при достаточно больших амплитудах E_0 внешнего осциллирующего поля бистабильная система может войти в режим вынужденных колебаний, которые генерируются самим переменным полем, а не спонтанными переходами бистабильной системы между состояниями. Эксперименты показали, что режим вынужденных колебаний

возникает при $E_0 > 0.3$ В/нм, т.е. при заметно больших амплитудах переменного поля, чем те, которые мы использовали для возбуждения стохастического резонанса. Следует также отметить, что на краях области бистабильности времена жизни олиго-PF-5-пружины в сжатом и напряженно-растянутом состояниях сильно различаются и подобрать частоту переменного поля для возбуждения стохастического резонанса оказывается проблематичным.

Помимо этих экспериментов, мы исследовали и другой способ перевода олиго-PF-нанопружины в бистабильное состояние. Идея заключалась в том, чтобы оба конца пружины могли притягивать серединный виток за счет образования с ним стэкинг-пары. Предполагалось, что при не-

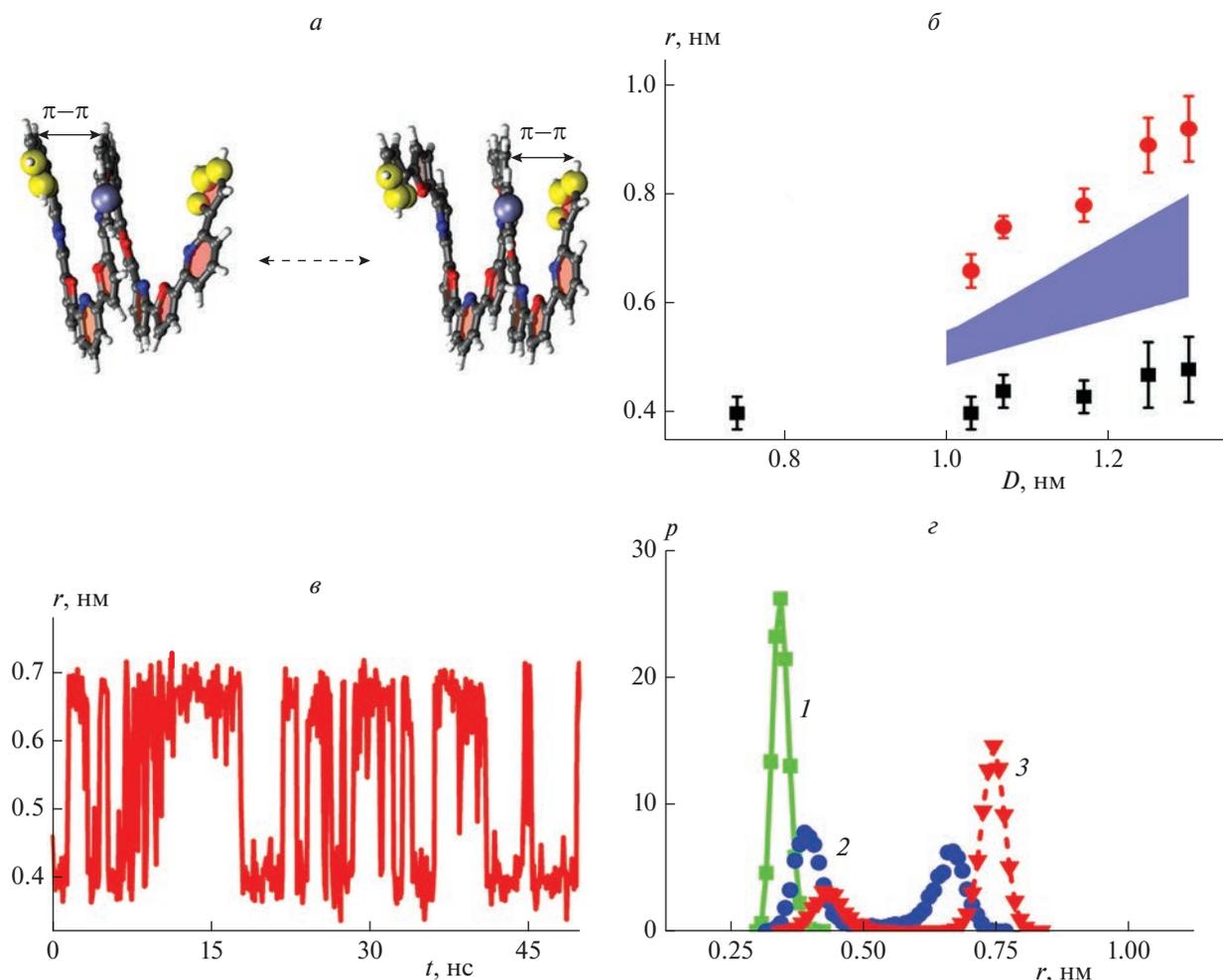


Рис. 10. Бистабильность олиго-PF-7-пружины: *a* – левое (слева) и правое (справа) состояния нанопружины с зафиксированными группами на концах олиго-PF-7 в атомном представлении; *б* – фазовый портрет левого (■) и правого (●) динамических состояний олиго-PF-7 (синим цветом выделен барьер бистабильности); *r* – расстояние между витком и левым концом пружины, *D* – расстояние между концами пружины; *в* – спонтанные вибрации между левым и правым состояниями нанопружины; *г* – изменение статистики посещений левого и правого состояний при увеличении *D*; симметричные спонтанные вибрации наблюдаются при $D \approx 1.03$ нм (2); 1 – $D = 0.74$ нм, 3 – $D = 1.07$ нм.

котором растяжении нанопружины виток станет вибрировать между ее концами, попеременно создавая стекинговую пару с одним и другим концом пружины. Предварительный скрининг показал, что подходящим образцом для такой конструкции является PF-олигомер длиной, равной семи звеньям. В уравновешенном состоянии расстояние между концами олиго-PF-7-пружины составляло ≈ 0.70 нм, т.е. виток находился на равном удалении от ее концов и расстояние между витком и каждым из концов пружины соответствовало длине стекиновой пары ≈ 0.35 нм.

Бистабильность олиго-PF-7-пружины достигалась путем ее растягивания с контролем расстояния *D* между ее концами. Как и ожидалось, при достаточно больших растяжениях нанопружины центральное положение витка становится не-

устойчивым и он смещается либо к левому, либо к правому концу пружины, образуя вблизи этих концов устойчивые состояния, стабилизированные стекинговым взаимодействием витка с соответствующим концом пружины. Ниже мы называем эти состояния левым и правым состояниями соответственно. Вид этих двух состояний в атомном представлении показан на рис. 10*а*.

Фазовый портрет динамических состояний олиго-PF-7-пружины показан на рис. 10*б*. При расстояниях между концами нанопружины, меньших критического расстояния $D_c \approx 1.00$ нм, последняя имеет только одно динамическое состояние, отвечающее срединному положению витка. Однако при сверхкритических растяжениях $D > D_c$ пружина оказывается бистабильной: аттрактор с срединным расположением витка

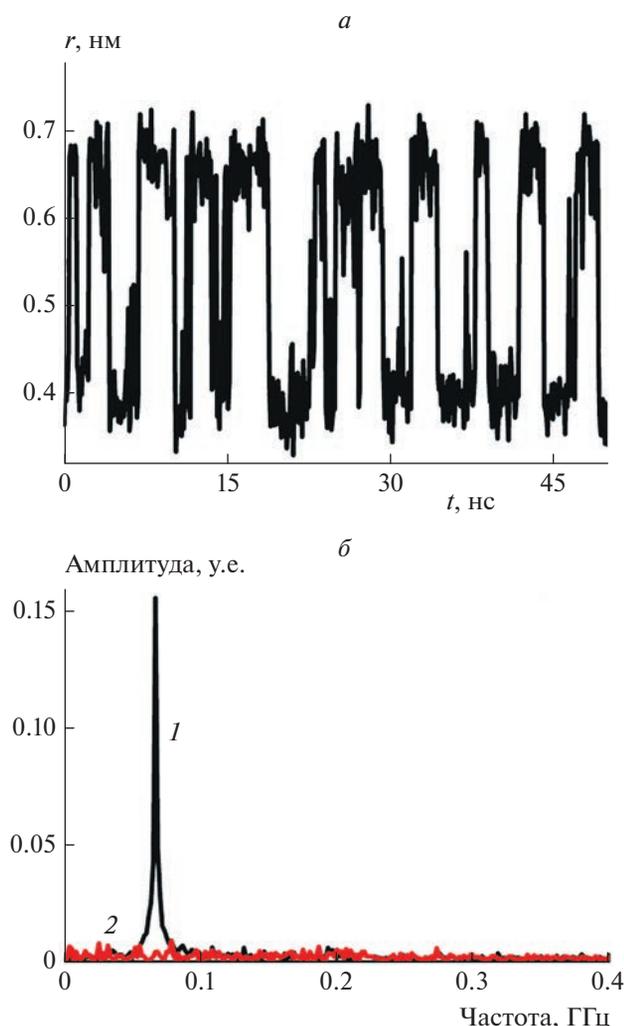


Рис. 11. Стохастический резонанс олиго-PF-7-пружины: *a* – вибрации нанопружины в режиме стохастического резонанса; *b* – частотный спектр вибраций в режиме стохастического резонанса (1) в сравнении со спектром спонтанных вибраций (2).

расщепляется на два аттрактора, расположенные у концов пружины (рис. 6*б*), а само серединное состояние витка оказывается неустойчивым. Расстояние $D_c \approx 1.00$ нм между концами пружины соответствует критическому растяжению пружины, при котором происходит смена фазового портрета нанопружины с бифуркацией ее динамических состояний.

При превышении критического растяжения D_c пружина олиго-PF-7 становится бистабильной и виток может самопроизвольно вибрировать между левым и правым концами пружины. Типичная траектория спонтанных вибраций олиго-PF-7-пружины показана на рис. 10*в*. Эволюция распределения плотности вероятности найти пружину в состоянии r (напомним, что r есть рас-

стояние между витком и левым, для определенности, концом пружины) при увеличении расстояния D между ее концами, представленная на рис. 10*г*, дает представление об изменении характера вибраций в области бистабильности. В начале области бистабильности система в основном находится в левом (для определенности) состоянии, лишь изредка посещая правое состояние. При увеличении расстояния D время жизни в левом состоянии уменьшается, а в правом – увеличивается; времена жизни в этих состояниях выравниваются, но затем начинает доминировать уже правое состояние.

Эксперименты показали, что статистика посещений левого и правого состояний очень чувствительна к изменению расстояния между концами пружинки, что вполне ожидаемо для короткодействующих стэкинговых взаимодействий. В наших экспериментах симметричные спонтанные вибрации олиго-PF-5-пружины наблюдались при расстоянии $D_{sym} \approx 1.03$ нм. Типичная траектория симметричных спонтанных вибраций олиго-PF-7-пружины показана на рис. 10*в*. Среднее время жизни в левом и правом состояниях при симметричных вибрациях было равно $\tau \approx 6.5$ нс. Соответственно, барьер бистабильности олиго-PF-7-пружины оказался равным $\sim 10k_B T$, т.е. таким же, как у олиго-PF-5-пружины и олиго-NIPMA-наноарки Эйлера.

Как и в предыдущих случаях, мы и здесь исследовали режим стохастического резонанса. В данном случае дополнительный единичный заряд располагался на витке олиго-PF-7-пружины, а компенсирующий заряд – в окружающей пружину воде. Типичная траектория стохастического резонанса вибрирующей пружины олиго-PF-7 показана на рис. 11*а*. Соответствующий резонансный пик в частотном спектре вибраций показан на рис. 11*б*.

В действительности, и в данном случае был просканирован широкий диапазон частот внешнего переменного поля, генерирующего режим стохастического резонанса, и максимальный резонансный сигнал был получен для переменного поля с периодом колебаний $T \sim 2\tau \approx 13$ нс, равным двойному времени жизни состояний олиго-PF-7 при симметричных спонтанных вибрациях.

6. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Описанные выше компьютерные эксперименты дают основания полагать, что олигомерные структуры нанометрового размера, конформационные состояния которых стабилизированы слабыми межмолекулярными взаимодействиями, могут, при определенных условиях, демонстрировать бистабильную динамику. Приведенные примеры бистабильных олигомерных структур

действительно демонстрируют такое поведение, напоминая арки Эйлера и пружины Дуффинга не только динамически, но и структурно. Эти примеры показывают, что динамическая бистабильность может быть присуща олигомерным структурам размером всего в несколько нанометров, т.е. таким молекулярным структурам, размер которых на порядок меньше характерных размеров, например, белковых молекулярных машин. Следует подчеркнуть, что бистабильная динамика олигомерных структур, подобных аркам Эйлера и пружинам Дуффинга, реализуется при внешних силовых нагрузках, выводящих молекулярные структуры из термодинамически равновесных состояний. В таких условиях структуры, олиго-NIPMA-30, олиго-PF-5 и олиго-PF-7 являются, по сути, нелинейными динамическими системами, однако столь малыми, что их спонтанные вибрации и стохастический резонанс могут активироваться непосредственно тепловыми флуктуациями окружающей среды.

Обращаясь к проблеме предбиологической эволюции, можно пока лишь отметить, что самосборка в подходящих условиях столь малых и, вообще говоря, неспецифичных бистабильных олигомеров, как олиго-NIPMA-30, олиго-PF-5 и олиго-PF-7, не представляется столь же невероятной, как самосборка биологических молекулярных машин. Вместе с тем следует заметить, что да, конечно, теперь есть некоторые основания полагать, что даже очень короткие олигомеры могли осуществлять функции нелинейных динамических систем и, следовательно, быть простейшими молекулярными машинами. Однако пока трудно что-либо сказать о той “алгоритмической химии”, которую гипотетически они могли реализовать на стадиях предбиологической эволюции. Пока не ясно, достаточно ли собственных функциональных возможностей таких простейших молекулярных машин для сборки гораздо более сложных и специфичных молекулярных структур, какими являются биологические макромолекулы, или такая возможность появляется только у существенно более сложных функциональных систем, образованных такими простейшими машинами. В последнем случае, естественно, возникает вопрос о вероятности самосборки таких функциональных систем в неспецифических условиях предбиологии. Так что центральный вопрос предбиологической теории остается пока открытым.

Конечно, компьютерный эксперимент не заменяет реальный эксперимент, а лишь дает аргументированный прогноз. Однако, когда речь идет об экспериментальном исследовании динамики единичных молекулярных структур размером в не-

сколько нанометров, без предварительного компьютерного экспериментирования рассчитывать на успех в реальном эксперименте едва ли приходится.

В этой связи заметим, что экспериментальное наблюдение бистабильности, спонтанных вибраций и стохастического резонанса столь малых молекулярных структур, как олиго-NIPMA-30, олиго-PF-5, олиго-PF-7, может быть связано с рядом ограничений, видных из компьютерного моделирования. Эти ограничения мы прокомментируем на примере олиго-PF-7-пружины.

Сравнивая критическое расстояние $D_c \approx 1.00$ нм между концами олиго-PF-7-пружины, при котором возникает вторая ветвь динамических состояний пружины, с равновесной длиной стэкинг-пары ≈ 0.35 нм, можно предположить, что бистабильность олиго-PF-7 управляется перекрытием потенциалов стэкинг-взаимодействия витка с левым и правым концами пружины. Феноменологический потенциал нанопружины в этом случае можно записать в виде

$$U(x) = U_{stack}(x) + U_{stack}(D - x),$$

$$U_{stack}(x) = A \left[\left(\frac{2x_{min}}{x} \right)^m - \left(\frac{2x_{min}}{x} \right)^n \right], \quad (4)$$

где $m > n > 0$, x_m – равновесная длина стэкинг-пары (минимум потенциала $U_{stack}(x)$), $2x_{min}$ – радиус обрезания стэкинг-взаимодействия, и D – расстояние между концами нанопружины. Отсюда непосредственно видно, что при $D \approx 2x_{min}$ перекрытие стэкинг-потенциалов $U_{stack}(x)$ и $U_{stack}(D - x)$ дает единственный минимум в области $x \approx D/2$. При $D > 2x_{min}$ этот минимум формально расщепляется на два минимума, и, следовательно, бифуркацию состояний нанопружины можно было бы ожидать в точке $D = 2x_{min} \approx 0.70$ нм. Однако, как показывает компьютерный эксперимент, она наблюдается при существенно больших значениях $D_c \approx 1.00$ нм. Здесь следует иметь в виду, что имеется еще одно ограничение в наблюдении бистабильности и спонтанных вибраций, характерное для наноразмерных систем. При слишком малых барьерах бистабильности $\sim k_B T$, два состояния бистабильной системы неразличимы на фоне флуктуаций траектории и переходы между состояниями наблюдаться не будут. Вибрации бистабильной системы могут наблюдаться тогда, когда барьер бистабильности существенно больше $k_B T$. Но, с другой стороны, если тепловые флуктуации среды являются единственным активирующим переходом фактором, барьер бистабильности должен быть соизмерим с $k_B T$. Отсюда следует, что спон-

таные вибрации могут наблюдаться у таких молекулярных структур, барьеры бистабильности которых ограничены с двух сторон, например, интервалом от $\sim k_B T$ до $\sim 10k_B T$. Именно такие барьеры бистабильности характерны для приведенных примеров нанопрок Эйлера и нанопружин Дuffинга.

Возвращаясь к обсуждению олиго-PF-7-пружины, отметим, что если $D > 4x_{min}$, т.е. расстояние между концами олиго-PF-7 превышает двойной радиус обрезания стекингвых взаимодействий, то формально $U(x)$ остается двухъямным потенциалом, но в серединной части пружины возникает широкая зона нулевого градиента потенциала, в которой виток пружины может надолго застревать, и спонтанные вибрации наблюдаться тоже не будут. Именно это и наблюдалось нами при $D > 1.30$ нм [40].

Таким образом, помимо ограничений в выборе подходящих молекулярных структур, для наблюдения динамической бистабильности структур размером в несколько нанометров требуется не только прецизионное экспериментирование с единичными такими объектами, но и тонкое управление наномасштабной динамикой этих структур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peschot A. // *Micromachines*. 2015. V. 6. № 8. P. 1046.
2. Dutreix C., Avriller R., Lounis B. et al. // *Phys. Rev. Res.* 2020. V. 2. № 2. P. 023268.
3. Benda L., Doistau B., Rossi-Gendron C. et al. // *Commun. Chem.* 2019. V. 2. № 1. P. 1.
4. Erbas-Cakmak S., Kolemen S., Sedgwick A. C. et al. // *Chem. Soc. Rev.* 2018. V. 47. P. 2228.
5. Varghese S., Elemans J. A. A. W., Rowan A. E. et al. // *Chem. Sci.* 2015. V. 6. P. 6050.
6. Shu T., Shen Q., Zhang X. et al. // *Analyst*. 2020. V. 145. № 17. P. 5713.
7. Lemme M.C., Wagner S., Lee K. et al. // *Research*. 2020. V. 2020. P. 1.
8. Zhang L., Marcos V., Leigh D.A. // *PNAS*. 2018. V. 115. № 38. P. 9397.
9. Shi Z.-T., Zhang Q., Tian H. et al. // *Adv. Intelligent Systems*. 2020. V. 2. № 5. P. 1900169.
10. Aprahamian I. // *ACS Central Sci.* 2020. V. 6. № 3. P. 347.
11. Nicoli F., Paltrinieri E., Tranfić M. // *Coord. Chem. Rev.* 2021. V. 428. P. 213589.
12. Evans D.J., Searles D.J. // *Adv. Phys.* 2002. V. 51. № 7. P. 1529.
13. Seifert U. // *Rep. Prog. Phys.* 2012. V. 75. № 12. P. 126001.
14. Horowitz J.M., Gingrich T.R. // *Nat. Phys.* 2020. V. 16. № 1. P. 15.
15. Ciliberto S. // *Phys. Rev. X*. 2017. V. 7. P. 021051.
16. Wang G.M., Sevick E.M., Mittag E. et al. // *Phys. Rev. Lett.* 2002. V. 89. № 5. P. 050601.
17. Jop P., Petrosyan A., Ciliberto S. // *Europhys. Lett.* 2008. V. 81. № 5. P. 50005.
18. Vroylandt H., Esposito M., Verley G. // *Phys. Rev. Lett.* 2020. V. 124. № 25. P. 250603.
19. Аветисов В.А., Гольданский В.И. // *УФН*. 1996. Т. 166. № 8. С. 873.
20. Avetisov V.A., Goldanskii V.I. // *PNAS*. 1996. V. 93. P. 11435.
21. Аветисов В.А. Гольданский В.И. // *Хим. физика*. 1997. Т. 16. № 8. С. 59.
22. Аветисов В.А. // *Хим. физика*. 2003. Т. 22. № 2. С. 16.
23. Arnold V.I. / *Catastrophe Theory*. Berlin-Heidelberg: Springer, 1984.
24. Poston T., Stewart I. *Catastrophe theory and its applications*. Mineola, N.Y.: Dover Publication, 1996.
25. Duffing G. *Erzwungene schwingungen bei veranderlicher Eigenfrequenz und ihre technische Bedeutung*. Sammlung Vieweg № 41–42. F. Vieweg & Sohn, 1918.
26. Chaos / Eds. Korsch H.J., Jodl H.-J., Hartmann T. Berlin–Heidelberg: Springer, 2008. P. 157.
27. Kramers H.A. // *Physica*. 1940. V. 7. № 4. P. 284.
28. Benzi R., Sutera A., Vulpiani A. // *J. Phys. A: Math. Gen.* 1981. V. 14. № 11. P. L453.
29. Benzi R., Parisi G., Sutera A. et al. // *Tellus*. 1982. V. 34. № 1. P. 10.
30. Benzi R., Parisi G., Sutera A. et al. // *SIAM J. Appl. Mathem.* 1983. V. 43. № 3. P. 565
31. Gammaitoni L., Haönggi P., Jung P. et al. // *Rev. Modern Phys.* 1998. V. 70. № 1. P. 223.
32. Wellens T., Shatokhin V., Buchleitner A. // *Rep. Prog. Phys.* 2004. V. 67. № 1. P. 45.
33. Baughman R.H., Cui C., Zakhidov A.A., Iqbal Z. et al. // *Science*. 1999. V. 284. P. 1340.
34. Fujii H., Setiadi A., Kuwahara Y. et al. // *Appl. Phys. Lett.* 2017. V. 111. № 13. P. 133501.
35. Huang K., Zhang S., Li J. et al // *Microsystem Technol.* 2019. V. 25. № 11. P. 4303.
36. Ackerman M.L., Kumar P., Neek-Amal M. et al. // *Phys. Rev. Lett.* V. 117. № 12. P. 126801.
37. Hayashi K., Lorenzo S., Manosas M. et al. // *Phys. Rev. X*. 2012. V. 2. № 3. P. 031012.
38. Cecconi C., Shank E.A., Bustamante C. et al. // *Science*. 2005. V. 309. № 5743. P. 2057.
39. Avetisov V.A., Markina A.A. Valov A.F. // *J. Phys. Chem. Lett.* 2019. V. 10. № 17. P. 5189.
40. Avetisov V.A., Frolkina M.A., Markina A. et al // *Nanomaterials*. 2021. V. 11. P. 3264.

41. *Markina A., Muratov A., Petrovskyy V. et al.* // *Nanomaterials*. 2020. V. 10. P.2519.
42. *Convertine A.J., Ayres N., Scales C.W. et al.* // *Biomacromolecules*. 2004. V. 5. № 4. P. 1177.
43. *Gao Y., Wei M., Li X. et al.* // *Macromol. Res.* 2017. V. 25. № 6. P. 513.
44. *Kamath G., Deshmukh S.A., Baker G.A.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013. V. 15. № 30. P. 12667.
45. *Jones R.A., Civrir P.U.* // *Tetrahedron*. 1997. V. 53. № 34. P. 11529.
46. *Sahu H., Gupta S., Gaur P. et al.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015. V. 17. № 32. P. 20647.
47. *Berendsen H.J.C., Grigera J.R., Straatsma T.P.* // *J. Phys. Chem.* 1987. V. 91. № 24. P. 6269.
48. *Abraham M.J., Murtola T., Schulz R. et al.* // *Software X*. 2015. V. 1–2. P. 19.
49. *Kaminski G.A., Friesner R.A., Tirado-Rives J. et al.* // *J. Phys Chem. B*. 2001. V. 105. № 28. P. 6474.
50. *Liang X., Nakajima K.* // *Macromol. Chem. Phys.* 2018. V. 219. № 3. P. 1700394.
51. *Bussi G., Donadio D., Parrinello M.* // *J. Chem. Phys.* 2007. V. 126. № 1. P. 014101.
52. *Avetisov V.A., Kuz'min V.V., Anikin S.A.* // *Chem. Phys.* 1987. V. 112. № 2. P. 179.
53. *Lai Z., Leng Y.* // *Mech. Systems Signal Processing*. 2016. V. 81. P. 60.