



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA**

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

**Profili di energia libera in sistemi molecolari complessi
mediante metodi di non-equilibrio: sviluppo di una
nuova strategia computazionale con applicazione ad
alchil-tioli ancorati a superfici di oro**

RELATORE: Dr. Diego Frezzato

CONTRORELATORE: Dr. Denis Badocco

LAUREANDO: Andrea Piserchia

Anno Accademico 2013/2014

INDICE

1.	INTRODUZIONE	3
2.	TERMODINAMICA DEI SISTEMI MICROSCOPICI	11
2.1	Potenziale di campo medio ed energia libera di Helmholtz per sistemi molecolari	11
2.2	Trasformazioni di non-equilibrio in sistemi molecolari e l'Identità di Jarzynski (JE)	15
3.	SVILUPPO DEI METODI COMPUTAZIONALI: ALGORITMI E SOFTWARE	22
3.1	JE con campionamento Monte Carlo dello stato iniziale	22
3.2	Il protocollo composito: <i>morphing</i> della struttura da uno "stato ideale" e successiva trasformazione	24
3.3	Stima della differenza di energia libera e stima degli errori	27
3.4	Il programma JEFREE	32
4.	APPLICAZIONE AI CASI DI INTERESSE	38
4.1	I sistemi-modello	38
4.2	Il potenziale di campo medio per singola catena e clusters	45
5.	VALIDAZIONE DEI METODI SU SINGOLE CATENE ALCHILICHE	55
5.1	Validazione dell'efficacia dello stadio di <i>morphing</i> rispetto al campionamento Monte Carlo	56
5.2	Test su singoli alcani	60
6.	APPLICAZIONE A CLUSTER DI ALCHIL-TIOLI ANCORATI SU SUPERFICIE DI ORO	70
6.1	Sistemi-modello studiati e dettagli tecnici dei calcoli	70

6.2	Profili di energia libera torsionale per i sistemi a 7 e 13 catene	75
6.3	Dai profili di energia libera torsionale ad un modello di dinamica conformazionale	82
7.	CONCLUSIONI E LINEE DI SVILUPPO	87
A	Schema del campionamento Monte Carlo “Importance Sampling”	89
B	Routine di controllo sul calcolo numerico delle derivate del potenziale	91
	BIBLIOGRAFIA	93

1. INTRODUZIONE

Nell'ambito delle Scienze Chimiche, negli ultimi anni si riscontra un progressivo interesse per la caratterizzazione di sistemi complessi su scala nanoscopica, sia naturali (ad esempio proteine, acidi nucleici, aggregati supra-molecolari in generale) che sintetici (ad esempio nanostrutture passivate con vari ricoprimenti). Tali sistemi sono di interesse sia sul piano strutturale di per sé, che in contesti dinamici legati alla loro funzionalità; si pensi, ad esempio, alla *struttura* di un enzima e alla *funzione* che esso esplica in virtù delle fluttuazioni della struttura stessa quando la molecola è a contatto con un intorno fluido che funge da bagno termico [1, 2].

Per sviluppare un tale quadro concettuale in cui struttura e dinamica dei sistemi molecolari complessi (cioè a molti gradi di libertà interni) sono strettamente accoppiate, è necessario disporre di appropriati metodi teorico-computazionali e disporre degli "ingredienti" chimico-fisici essenziali. In primo luogo è basilare la conoscenza del potenziale energetico in funzione delle coordinate interne rilevanti, il quale determina la distribuzione configurazionale del sistema stesso all'equilibrio (cioè la distribuzione canonica di Boltzmann alla temperatura stabilita); a questo livello si caratterizza solo la parte "strutturale". Per affrontare la dinamica di fluttuazione è poi necessario introdurre altri ingredienti, specificatamente i parametri di attrito che entrano, insieme all'energetica, nelle equazioni del moto stocastico [3]. In questa sede ci focalizzeremo esclusivamente sull'aspetto dell'energetica di sistemi molecolari complessi, sebbene verranno fatti alcuni cenni anche agli aspetti dinamici.

Chiariamo subito che per corretto "potenziale energetico" sopra nominato si intende, formalmente, l'energia libera (di Helmholtz) del sistema in esame alla temperatura data. Il chimico ha familiarità con le energie libere (di Gibbs e Helmholtz) nel contesto della termodinamica dei sistemi macroscopici, in particolare nello studio delle miscele di specie chimiche coinvolte in reazioni; il profilo di energia libera in funzione di opportune "coordinate di reazione" consente infatti di fare inferenze sullo stato di equilibrio. Anche per un sistema nanoscopico si introduce l'energia libera e si specificano delle coordinate interne (analoghe alle coordinate di reazione) in funzione delle quali valutarne il profilo. Come detto sopra, tale profilo è essenziale per modellizzare le fluttuazioni del sistema sulla coordinata (o più coordinate) considerata. Si pensi, ad esempio, ad una coordinata interna sulla quale una macchina molecolare (ad

es. un enzima) esplica la propria funzione mediante un movimento conformazionale specifico e in una specifica scala temporale.

La costruzione dei profili di energia libera per sistemi complessi, tuttavia, presenta notevoli ostacoli computazionali. In prima istanza si potrebbe pensare di utilizzare una lunga traiettoria di dinamica molecolare (MD) e costruire la distribuzione di equilibrio sulla coordinata di interesse per via diretta, cioè valutando la frequenza di visitazione dei vari intervalli nei quali viene ripartito il dominio della coordinata stessa (metodo per istogrammi); tale approccio è però impraticabile, sia per l'onerosità dei calcoli, sia per il fatto che verrebbero esplorate solo configurazioni prossime alle strutture più stabili (“buche di potenziale”) producendo così solo porzioni limitate dell'intero profilo di energia libera. In alternativa, già a partire dagli anni '40 del secolo scorso sono stati congegnati metodi efficaci, denominati metodi Monte Carlo [4], per campionare la distribuzione di equilibrio di un sistema. Ripetendo il campionamento con il sistema vincolato a vari valori della coordinata di interesse, è possibile costruire il profilo completo di energia libera. Tuttavia, quando la complessità del sistema aumenta, anche tali metodi falliscono (un esempio verrà fornito in questo elaborato).

In tempi recenti il versante computazionale si è arricchito con una nuova categoria di metodi, detti di *non-equilibrio* [5, 6], che appaiono in grado di superare i Monte Carlo. Il punto di svolta risale al 1997, quando Jarzynski presentò una identità formale (nel seguito dell'elaborato indicata con l'acronimo JE da “Jarzynski's Equality”) che avrebbe aperto il filone dei “Teoremi di fluttuazione del lavoro” (WFT, da “Work Fluctuations Theorems”) [7] e della cosiddetta “Termodinamica Stocastica” [8, 9]. L'essenza della JE, che sarà presentata dettagliatamente nel seguito dell'elaborato, consiste nel mettere in relazione la differenza di energia libera tra due stati della coordinata di interesse con la distribuzione statistica dell'ammontare di *lavoro* che si compie per portare il sistema dal primo stato al secondo stato seguendo un arbitrario protocollo di trasformazione; dato che lo stato di arrivo è generico, immaginando di cambiarlo di volta in volta è possibile costruire l'intero profilo di energia libera.

L'utilità della JE, e dei vari WFT successivi, è emersa presto nel contesto delle manipolazioni meccaniche di singole macromolecole quali biopolimeri (in particolare proteine [10] e filamenti di DNA ed RNA [11]). Grazie all'uso di pinzette ottiche, cantilevers, e dispositivi simili [12], da diversi anni è possibile effettuare trasformazioni controllate sulle singole molecole (ad es. unfolding/refolding, torsioni, ecc.) e valutare

l'entità del lavoro meccanico svolto. Costruendo la distribuzione del lavoro mediante molte ripetizioni della trasformazione tra gli stessi stati sulla coordinata di interesse (ad es. la distanza tra due residui specifici di una proteina), la JE consente di ottenere la differenza di energia libera *direttamente* per via sperimentale. Questo legame forte e diretto tra teoria ed esperimenti meccanici su oggetti nanoscopici è stato, a nostro avviso, uno degli elementi di maggiore novità nel panorama chimico-fisico/biologico degli ultimi quindici anni; basti pensare che gli articoli di C. Jarzynski sulla tematica hanno finora totalizzato quasi 6000 citazioni (più di 2000 solo per l'articolo del 1997) e continua ad ispirare nuovi lavori.

Sul versante computazionale, la JE è altrettanto applicabile a trasformazioni simulate al computer. In termini pratici, anziché valutare l'energia libera punto per punto della coordinata di interesse mediante un campionamento *di equilibrio* (ad es. mediante un Monte Carlo), viene effettuata una *trasformazione di non-equilibrio* lungo la coordinata stessa valutando il lavoro richiesto per realizzarla. Tale metodo è in generale superiore ai campionamenti di equilibrio in termini di accuratezza a parità di costo computazionale (nonostante alcune varianti ingegnose del Monte Carlo, ad esempio l'“Umbrella Sampling” [13], abbiano efficacia comparabile [14]).

Il presente lavoro si colloca proprio nel contesto dello sviluppo di metodi computazionali di non-equilibrio per costruire profili di energia libera lungo una coordinata di interesse di sistemi nanoscopici complessi. La natura del lavoro è duplice. Principalmente è un lavoro di tipo metodologico-computazionale nel senso che:

- 1) elaboriamo un'idea per applicare l'identità di Jarzynski in modo performante;
- 2) presentiamo l'implementazione di tale idea in termini di algoritmi e di un software scritto in C++ (nome provvisorio JEFREE) che è stato sviluppato nel corso dell'internato e che sarà distribuito *open source*;
- 3) validiamo il metodo in termini di accuratezza ed efficacia effettuando dei test su sistemi relativamente semplici (costruzione di profili di energia libera torsionale sugli angoli di catene alchiliche isolate di varia lunghezza).

Il punto di partenza è stato il prendere atto che un punto critico nelle applicazioni “standard” della JE, spesso sottovalutato, riguarda il campionamento delle configurazioni iniziali del sistema tenuto bloccato nel valore di partenza della coordinata di interesse. Il requisito per potere applicare la JE è che tali configurazioni siano campionate dalla distribuzione *di equilibrio*; da ognuna di esse partono poi le

trasformazioni di non-equilibrio sulla coordinata di interesse. Appare chiaro che se lo stato iniziale non viene campionato correttamente, l'intero calcolo è affetto da errore. La difficoltà del campionamento è determinata dal numero di gradi di libertà del sistema (più sono numerosi più è problematico) e dai dettagli dell'energetica interna (la presenza di molti minimi locali separati da elevate barriere impedisce un campionamento efficace). La nostra idea per ovviare a tale problema consiste nel partire da uno "stato ideale" in cui la coordinata di interesse è tenuta fissata al valore iniziale, tutte le connessioni tra le particelle che formano il sistema molecolare (atomi o "beads" di atomi) sono stabilite, *ma* l'energetica interna è totalmente "spenta" eliminando artificialmente ogni interazione. Facendo partire la trasformazione di non-equilibrio da questo stato (che talvolta chiameremo "piatto"), l'energetica interna viene fatta apparire gradualmente e solo dopo che l'energetica effettiva è stata *formata* si procede (senza soluzione di continuità) con la vera e propria trasformazione sulla coordinata di interesse. Il primo stadio è quello che chiamiamo *morphing* dell'energetica. Nella seguente figura rappresentiamo in astratto la trasformazione complessiva.

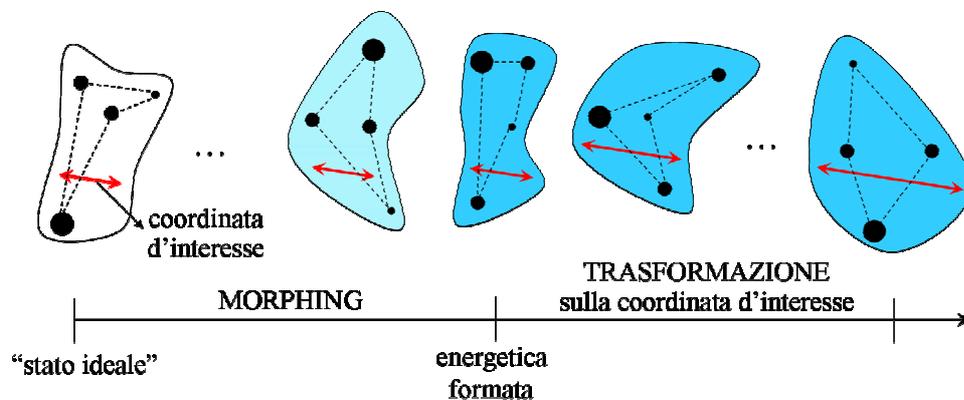


Fig. 1.1 Rappresentazione astratta del morphing dell'energetica (gradazioni di azzurro) a partire dallo "stato ideale" (bianco) a coordinata di interesse tenuta fissa, e della successiva trasformazione su tale coordinata. I pallini rappresentano le parti del sistema e i tratteggi le connessioni tra di esse.

L'utilità dello stadio di morphing consiste nel fatto che le configurazioni iniziali della molecola vengono ora campionate in modo triviale, semplicemente generandole a caso con il solo vincolo di rispettare le connessioni interne del sistema. In questo modo lo stato di partenza è *sicuramente* bene campionato. L'aspettativa è che questo

miglioramento *a priori* porti a dei profili di energia libera più accurati. Ovviamente ci sono anche degli svantaggi, che discuteremo in dettaglio nell'elaborato. Lo sviluppo del metodo, la creazione del software che lo implementa, e la verifica di questa aspettativa usando dei semplici modelli come “banco di prova” costituiscono l'essenza di questo lavoro di tesi.

In secondo luogo, il lavoro possiede anche un taglio applicativo in quanto, dopo i test preliminari, applichiamo il metodo allo studio di un nanosistema costituito da cluster di catene di alchil-tioli a dieci atomi di carbonio ancorate su una superficie di oro con pattern regolare. Questo sistema è un modello di *Self-Assembled Monolayer* (SAM nel seguito). In questo studio preliminare non consideriamo la presenza di solvente. La coordinata di interesse sarà uno qualsiasi degli angoli torsionali di una catena-sonda posta al centro del cluster. La figura sottostante illustra il sistema in modo pittorico. L'obiettivo è quello di costruire il profilo di energia libera torsionale per ogni angolo, confrontare i profili tra loro, e confrontarli con quello tipico del potenziale torsionale a tre minimi *gauche±/trans* del *n*-butano. La motivazione dello studio consiste nell'ottenere indicazioni chiare sulla “rigidità” torsionale, legame per legame, indotta dall'intorno formato dalle altre catene e dalla superficie di oro stessa. Come detto sopra, tali informazioni sull'energetica costituiscono l'ingrediente primario per elaborare un modello stocastico di dinamica conformazionale. Un tale modello sarebbe poi utile per interpretare generici dati sperimentali (ad es. di tipo spettroscopico, quali dati NMR) sensibili alla dinamica conformazionale.

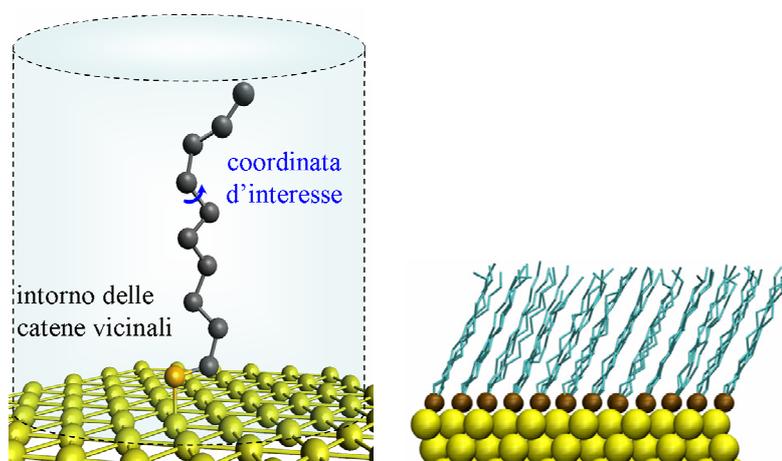


Fig. 1.2 A sinistra: rappresentazione pittorica di una catena $-\text{S}-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3$ di un SAM su superficie di Au. A destra: porzione di un SAM di alchil-tioli (figura tratta dal ref. [15]).

Facciamo notare che il cluster di alchil-tioli qui trattato è “propedeutico” allo studio delle nanoparticelle di oro passivate [16].

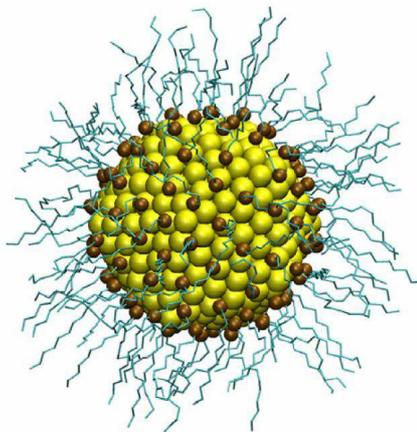


Fig. 1.3 *Snapshot* di una nanoparticella di Au ricoperta con una miscela di alchil-tioli a nove e a undici atomi di carbonio simulata con metodo Monte Carlo (figura tratta dal ref. [15]).

L'interazione del relatore di tesi con il Prof. Mancin e con il Dr. Rastrelli del Dipartimento di Scienze Chimiche, da tempo operanti nel settore delle nanoparticelle passivate (sintesi/caratterizzazione/funzionalità), ha fatto propendere per la scelta del SAM come prima applicazione del metodo computazionale qui sviluppato.

Solo a livello di menzione, nanoparticelle di oro passivate trovano impiego in campo biomedico, nella catalisi, in sensoristica, ecc. In ambito biomedico, ad esempio, il ricoprimento con miscele di catene aventi per gruppi terminali ammine quaternarie o gruppi non carichi consente alle nanoparticelle di penetrare le membrane cellulari e legarsi direttamente ai plasmidi del DNA costituendo dei veicoli per la terapia genica [17]. Nel settore della catalisi, la passivazione con catene aventi specifici gruppi terminali chelanti porta a nanostrutture in grado di scindere il legame P-O dei gruppi di-estero fosfato in presenza di Ce(IV); ciò appare promettente per concepire farmaci anti-DNA ed anti-RNA, e detossificanti di pesticidi [18] (la figura 1.4, tratta da un recente lavoro del Prof. Mancin, mostra uno di tali sistemi). Nel campo della sensoristica, nanoparticelle di oro incapsulate da carboidrati (ad es. mannosio) consentono di marcare proteine specifiche sulle membrane cellulari [19].

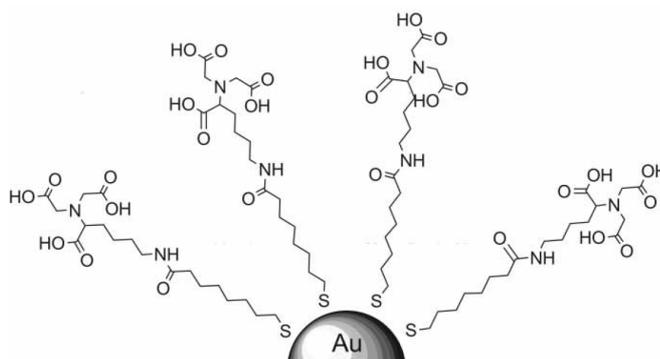


Fig. 1.4 La figura è tratta dal ref. [18].

Dagli esempi fatti è intuitivo pensare che la funzionalità di questi nanosistemi sia strettamente determinata dalla mobilità conformazionale dei leganti, la quale a sua volta dipende dalla modulazione dell'energia libera rispetto alle coordinate peculiari (da identificare) sulle quali si esplica la funzionalità stessa. In questa prospettiva, lo studio dell'energetica conformazionale sul prototipo di SAM qui svolto appare propedeutico per affrontare sistemi più impegnativi.

L'internato di tesi è stato svolto presso la sala-calcolo del Gruppo di Chimica Teorica del Dipartimento di Scienze Chimiche. Per i calcoli sui sistemi di alchil-tioli si è fatto uso del cluster "Avogadro" del Laboratorio Interdipartimentale di Chimica Computazionale (LICC). Il punto di partenza del progetto consisteva in un codice in C++ (JEMDI) creato recentemente dal relatore e dal Dr. Mirco Zerbetto, e finalizzato al calcolo di integrali multidimensionali tramite morphing della funzione-integrando. L'idea di applicare la strategia di morphing al calcolo di profili di energia libera è stata interamente sviluppata nel corso dell'internato di tesi.

Il seguito dell'elaborato è strutturato come segue. Nel capitolo **2** si fa una rassegna sui concetti principali. Introduciamo il concetto di energia libera di Helmholtz per un sistema molecolare, e di "potenziale di campo medio" per specificare quella che abbiamo fin qui chiamato "energetica interna"; si fa poi una breve digressione sull'identità di Jarzynski. Nel capitolo **3** presentiamo la nostra strategia di morphing dell'energetica e illustriamo la struttura del software che abbiamo sviluppato e utilizzato. Nel capitolo **4** vengono presentati i sistemi-modello ai quali abbiamo applicato il metodo: i sistemi-test (singole catene alchiliche isolate) e il cluster di alchil-tioli su superficie di oro; qui presentiamo la semplificazione adottata (modello a beads e

assenza di solvente), la geometria dei sistemi, e la parametrizzazione dell'energetica interna. Nel capitolo **5** vengono presentati gli esiti dei test sulle catene alchiliche che hanno permesso di validare il metodo e determinarne l'efficienza. Questo conclude la parte metodologica del lavoro. Nel capitolo **6** presentiamo gli esiti dei calcoli sul prototipo di SAM, commentando i profili di energia libera per i diversi angoli torsionali di una catena-sonda e indicando come questo tipo di informazioni possono essere utili per costruire un modello di dinamica conformazionale. Infine nel capitolo **7** vengono tratte le conclusioni. Gli aspetti più tecnici sono presentati nelle due Appendici.

2. TERMODINAMICA DEI SISTEMI MICROSCOPICI

In questo capitolo viene introdotto l'argomento della ricerca, fornendo le basi teoriche, la terminologia e le equazioni portanti. Nella sezione 2.1 viene introdotta la quantità termodinamica di interesse, cioè l'energia libera di Helmholtz per sistemi molecolari. Nella sezione 2.2 vengono descritte, in termini generali ed astratti, le trasformazioni di non-equilibrio su sistemi di scala molecolare (quindi soggetti a fluttuazioni); in questo contesto presenteremo l'identità di Jarzynski (JE) che consente di valutare differenze di energia libera da misure ripetute del lavoro necessario per compiere tali trasformazioni.

2.1 Potenziale di campo medio ed energia libera di Helmholtz per sistemi molecolari

2.1.1 Progressiva riduzione di variabili: dall'energia meccanica all'energia libera

L'energia libera di Helmholtz, A , è una funzione di stato ben nota al chimico nel contesto della termodinamica dei sistemi macroscopici. Per un sistema molecolare all'equilibrio termico, purché esso presenti un numero sufficientemente elevato di gradi di libertà interni da poterlo assimilare ad un sistema termodinamico seppure di dimensioni nanoscopiche, è ancora possibile definire tale grandezza nel contesto della meccanica statistica.

Si consideri, in termini del tutto generali, un sistema molecolare (o un aggregato supra-molecolare) descritto a dettaglio atomistico: N particelle costituenti (gli atomi), con volume occupabile V , a contatto con un bagno termico a temperatura T . L'insieme delle configurazioni che il sistema può assumere forma un *insieme canonico*. L'energia meccanica di ogni configurazione è specificata dalla funzione Hamiltoniana $H(\mathbf{q}, \mathbf{p})$, con \mathbf{q} il vettore delle coordinate Cartesiane delle particelle e \mathbf{p} il vettore delle relative quantità di moto. La misura del volume di tale spazio delle fasi, popolato all'equilibrio termico, è data dalla funzione di partizione canonica Q_{NVT} [20]:

$$Q_{NVT} = \frac{1}{N! h^{3N}} \int d\mathbf{q} d\mathbf{p} e^{-\beta H(\mathbf{q}, \mathbf{p})} \quad (2.1;1)$$

con h la costante di Planck e $\beta=1/k_B T$, dove k_B è la costante di Boltzmann. L'energia libera di Helmholtz della molecola-sistema, A , è specificata (a meno di una costante additiva) attraverso l'equivalenza

$$Q_{NVT} \equiv e^{-\beta A} \quad (2.1;2)$$

dalla quale

$$A = -\beta^{-1} \ln Q_{NVT} \quad (2.1;3)$$

Si dimostra infatti che la funzione A così introdotta ha tutte le proprietà dell'energia libera di Helmholtz (è estensiva e ha le corrette derivate termodinamiche rispetto alle variabili T e V) [20].

Passiamo ora ad un sistema nel quale introduciamo dei vincoli (figura 2.1). Indichiamo con \mathbf{x} il set di variabili configurazionali del sistema (ad esempio variabili geometriche quali lunghezze di legame e angoli torsionali, o altre variabili in tutta generalità). Indichiamo invece con Λ il set di *parametri vincolanti*. Pur invitando a ragionare in termini astratti, il seguente esempio può essere utile: per una catena polipeptidica un parametro vincolante potrebbe essere la distanza tra i $C\alpha$ di due aminoacidi scelti, mentre \mathbf{x} potrebbe essere un generico insieme di angoli diedri compatibili con tale distanza mantenuta fissa mediante un controllo esterno. Un tale tipo di vincolo sarà indicato con la notazione $\mathbf{x} | \Lambda$. L'obiettivo finale è quello di arrivare ad un'espressione per l'energia libera di Helmholtz $A(\Lambda)$ del sistema, espressa in funzione dei parametri Λ .

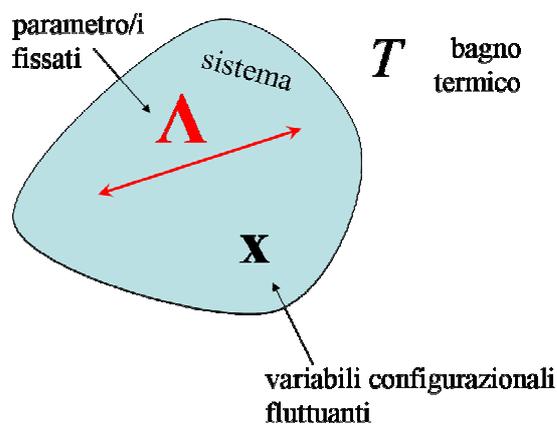


Fig. 2.1 Rappresentazione astratta di un sistema molecolare vincolato.

La funzione di partizione canonica per il sistema vincolato diventa

$$Q_{NVT}(\mathbf{x} | \Lambda) = \frac{1}{N! h^{3N}} \int d\mathbf{q} d\mathbf{p} e^{-\beta H_{\mathbf{x}|\Lambda}(\mathbf{q}, \mathbf{p})} \quad (2.1;4)$$

con $H_{\mathbf{x}|\Lambda}(\mathbf{q}, \mathbf{p})$ l'Hamiltoniana. Si ottiene quindi l'espressione per l'energia libera di Helmholtz sotto i vincoli:

$$A(\mathbf{x} | \Lambda) = -\beta^{-1} \ln Q_{NVT}(\mathbf{x} | \Lambda) \quad (2.1;5)$$

Tenendo presente che i vincoli $\mathbf{x} | \Lambda$ sono modulabili arbitrariamente, $A(\mathbf{x} | \Lambda)$ è una funzione di essi. Tale energia libera è comunemente denominata *potenziale di campo medio*, nel seguito dell'elaborato indicato con $V_{\Lambda}(\mathbf{x})$, in cui a pedice vengono indicati i parametri Λ . Segue che

$$V_{\Lambda}(\mathbf{x}) = \text{const.} - \beta^{-1} \ln \int d\mathbf{q} d\mathbf{p} e^{-\beta H_{\mathbf{x}|\Lambda}(\mathbf{q}, \mathbf{p})} \quad (2.1;6)$$

in cui è stata reintrodotta "const." per rimarcare che il potenziale è definito a meno di una costante ininfluyente (purché la temperatura sia sempre la stessa). In sostanza, il potenziale di campo medio è l'energia libera di Helmholtz del sistema sotto il vincolo che esso si trovi in configurazione \mathbf{x} con i parametri Λ fissati.

Con un ultimo passaggio "di riduzione" si arriva all'energia libera di Helmholtz $A(\Lambda)$ (sempre a meno di una costante additiva) espressa in funzione dei parametri Λ :

$$e^{-\beta A(\Lambda)} = \int d\mathbf{x} e^{-\beta V_{\Lambda}(\mathbf{x})} \quad (2.1;7)$$

da cui

$$A(\Lambda) = \text{const.} - \beta^{-1} \ln \int d\mathbf{x} e^{-\beta V_{\Lambda}(\mathbf{x})} \quad (2.1;8)$$

Il membro a destra di eq. (2.1;7) corrisponde alla funzione di partizione "configurazionale", cioè l'integrale su tutte le configurazioni \mathbf{x} pesate dai fattori di Boltzmann e compatibili con Λ .

Si fa notare che l'alternativa per arrivare ad un'espressione per $A(\Lambda)$ sarebbe stata quella di partire dall'Hamiltoniana vincolata dai parametri e valutare direttamente

$$A(\Lambda) = \text{const.} - \beta^{-1} \ln \int d\mathbf{q} d\mathbf{p} e^{-\beta H_{\Lambda}(\mathbf{q}, \mathbf{p})} \quad (2.1;9)$$

Tuttavia tale calcolo è proibitivo dato il numero elevato di variabili sulle quali integrare. Perciò è conveniente passare attraverso il potenziale di campo medio come descritto sopra, in quanto 1) il numero di componenti del set \mathbf{x} è molto più limitato, e 2) per

$V_{\Lambda}(\mathbf{x})$ l'intuito chimico-fisico consente di ideare dei *modelli* realistici; si pensi ad esempio ai potenziali efficaci utilizzati nella dinamica molecolare coarse-grained, come i potenziali di interazione a coppie tra “beads”, i potenziali torsionali, ecc.

Anche il calcolo diretto di $A(\Lambda)$ tramite eq. (2.1;8) diventa però proibitivo per un sistema a molti gradi di libertà \mathbf{x} , in quanto a livello numerico esso richiederebbe l'integrazione su di un iper-rettangolo a molte dimensioni. Per ovviare a tale problema, nel corso degli anni sono stati sviluppati una serie di metodi che si basano, nell'essenza, su principi di “integrazione stocastica” [5, 6]. Tali metodi vengono classificati in due categorie principali: *metodi di equilibrio*, tra i quali l'Integrazione Termodinamica (Kirkwood, 1935 [21]), l'Integrazione Adattativa [22], il metodo “Free-Energy Perturbation” (Zwanzig, 1954 [23]), e *metodi di non-equilibrio*. In quest'ultima categoria rientra l'Identità di Jarzynski (JE), ovvero il metodo da noi adottato per sviluppare uno schema efficace per il calcolo di profili di energia libera lungo coordinate generiche di un sistema molecolare.

L'obiettivo è il seguente: scelto uno stato di riferimento con parametri Λ_0 , per il quale l'energia libera di Helmholtz sia $A(\Lambda_0)$, e scelto un secondo stato Λ_1 con $A(\Lambda_1)$, si vuole escogitare una strategia che consenta il calcolo della differenza

$$\Delta A_{0 \rightarrow 1} = A(\Lambda_1) - A(\Lambda_0) \quad (2.1;10)$$

con costo computazionale molto inferiore rispetto a quello richiesto dall'integrazione eq. (2.1;8) fatta sull'iper-rettangolo. Tenendo presente che Λ_1 è generico, il punto di arrivo è costruire la superficie di energia libera in funzione dei parametri (sempre con riferimento allo stato Λ_0). La JE, che sarà descritta nella sezione 2.2, consente di effettuare tale calcolo.

2.1.2 Utilità dei profili di energia libera

La conoscenza di come dipende l'energia libera in funzione di una coordinata generalizzata Λ consente di valutare la probabilità *a priori* di trovare il sistema in tale stato se esso viene osservato all'equilibrio termico. Infatti, $p_{eq}(\Lambda) \propto \exp(-\beta A(\Lambda))$. Per citare alcune applicazioni, menzioniamo il docking di un farmaco su un sito molecolare specifico (in cui le coordinate rilevanti sono distanza e orientazione tra farmaco e sito)

[24], il folding/unfolding di proteine [10], e la modulazione dell'energetica di un soluto all'interno di canali di membrana [25]. Se la superficie multidimensionale $A(\Lambda)$ presenta dei minimi ben separati energeticamente gli uni dagli altri, è possibile assimilarli a "specie" e ottenerne la popolazione all'equilibrio mediante integrazione di $p_{eq}(\Lambda)$ nel bacino corrispondente; ne segue che $A(\Lambda)$ offre la possibilità, in alcuni casi, di calcolare costanti termodinamiche di equilibrio, come è stato fatto di recente nel problema del docking di vari inibitori alla proteina FAK (Focal Adhesion kinase) [24]. Inoltre, se si desidera costruire un modello per la dinamica stocastica sulla coordinata Λ , l'energetica del sistema è uno degli ingredienti richiesto (oltre a parametri di attrito, come sarà discusso nel capitolo conclusivo dell'elaborato). Ad esempio, per una dinamica di natura diffusiva, l'equazione che specifica l'evoluzione temporale della distribuzione di non-equilibrio $p(\Lambda, t)$ è l'equazione di Smoluchowski [26]:

$$\frac{\partial p(\Lambda, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial \Lambda} \cdot \mathbf{D}(\Lambda) e^{-\beta A(\Lambda)} \frac{\partial}{\partial \Lambda} e^{+\beta A(\Lambda)} p(\Lambda, t) \quad (2.1;11)$$

in cui $\mathbf{D}(\Lambda)$ è la matrice di diffusione, generalmente dipendente dalle coordinate stesse, che è correlata all'attrito. A tale equazione deve essere associata una condizione iniziale $p(\Lambda, 0)$; per costruzione è garantito il raggiungimento di un limite stazionario che corrisponde alla corretta distribuzione di equilibrio: $\lim_{t \rightarrow \infty} p(\Lambda, t) = p_{eq}(\Lambda)$.

2.2 Trasformazioni di non-equilibrio in sistemi molecolari e l'Identità di Jarzynski (JE)

In primo luogo introduciamo il concetto di trasformazione di non-equilibrio effettuata su un sistema molecolare. Ammettiamo che il sistema sia sempre a contatto con un intorno che funge da termostato, e che mediante un dispositivo esterno si possa avere controllo assoluto sui parametri Λ . Supponiamo che il sistema si trovi inizialmente all'equilibrio termico e con i parametri fissati nello stato Λ_0 , mentre i gradi di libertà \mathbf{x} possono fluttuare. La distribuzione di Boltzmann su \mathbf{x} è data da

$$p_{eq, \Lambda_0}(\mathbf{x}) = \frac{e^{-\beta V_{\Lambda_0}(\mathbf{x})}}{\int d\mathbf{x} e^{-\beta V_{\Lambda_0}(\mathbf{x})}} \quad (2.2;1)$$

Si immagini ora di guidare la trasformazione da Λ_0 fino al valore Λ_1 in un tempo t_s secondo un *protocollo* stabilito $\Lambda(t)$. Per “protocollo” si intende *sia* il percorso seguito (una curva nello spazio dei parametri), *sia* la progressione temporale per coprirlo. Dato che il tempo della trasformazione è finito, essa rientra nella categoria delle “trasformazioni di non-equilibrio” (o “irreversibili”, nel comune linguaggio della termodinamica): la probabilità $p(\mathbf{x}, t)$ di osservare il sistema in configurazione \mathbf{x} dopo un tempo t dall’inizio della trasformazione è diversa dalla “sottostante” distribuzione di equilibrio: $p(\mathbf{x}, t) \neq p_{eq, \Lambda(t)}(\mathbf{x})$. La figura 2.2 illustra il processo.

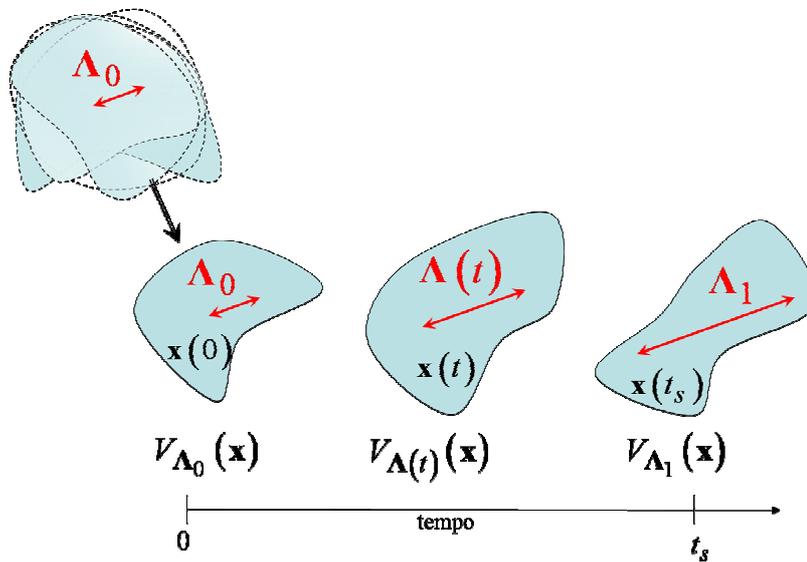


Fig. 2.2 Rappresentazione astratta di una trasformazione di non-equilibrio. Il sistema viene prelevato all’equilibrio e trasformato in un tempo finito t_s (è sottointeso che il sistema è termostatato).

Al variare di Λ viene modificata l’energetica del sistema (cioè il potenziale di campo medio $V_{\Lambda(t)}(\mathbf{x})$) in modo controllato, quindi si compie *lavoro*. Il lavoro w compiuto è infatti *definito* come energia scambiata tra esterno e sistema mediante azione controllata su coordinate specifiche del sistema. Considerando una trasformazione i -esima, il sistema seguirà una traiettoria stocastica $\mathbf{x}(t)_i$. Il lavoro infinitesimo compiuto lungo questa traiettoria per variare di $\delta\Lambda$ *solo* i parametri (tenendo fissi i gradi di libertà \mathbf{x}) è quindi espresso come

$$\delta w_i = \frac{\partial V_{\Lambda}(\mathbf{x})}{\partial \Lambda} \cdot \delta \Lambda \quad (2.2;2)$$

Moltiplicando e dividendo per δt il membro destro di eq. (2.2;2), ed integrando sul tempo da 0 a t_s , si ottiene il lavoro netto compiuto nel corso della trasformazione:

$$w_i = \int_0^{t_s} dt \dot{\Lambda}(t) \cdot \left. \frac{\partial V_{\Lambda}(\mathbf{x})}{\partial \Lambda} \right|_{\substack{\mathbf{x}=\mathbf{x}(t)_i \\ \Lambda=\Lambda(t)}} = \int_0^{t_s} dt \left. \frac{\partial V_{\Lambda(t)}(\mathbf{x})}{\partial t} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}(t)_i} \quad (2.2;3)$$

dove $\dot{\Lambda}(t) = d\Lambda(t)/dt$ è la velocità istantanea di variazione dei parametri (può non essere costante). Le derivate in eq. (2.2;3) devono essere valutate in corrispondenza dell'effettivo stato del sistema al tempo t lungo la *specifica* traiettoria stocastica $\mathbf{x}(t)_i$ che esso percorre. Di conseguenza, la natura incontrollata della traiettoria $\mathbf{x}(t)_i$ rende w_i stessa una variabile stocastica; infatti, ripetendo la trasformazione a parità di protocollo $\Lambda(t)$, l'ammontare di lavoro sarà sempre diverso in quanto sarà diversa la specifica storia stocastica del sistema. Se immaginiamo di compiere un numero infinito di traiettorie (sotto le stesse condizioni) si avrà quindi una distribuzione di lavori, da qui in avanti indicata con $p_{\text{prot.}}(w)$. Il concetto è schematizzato nella seguente figura.

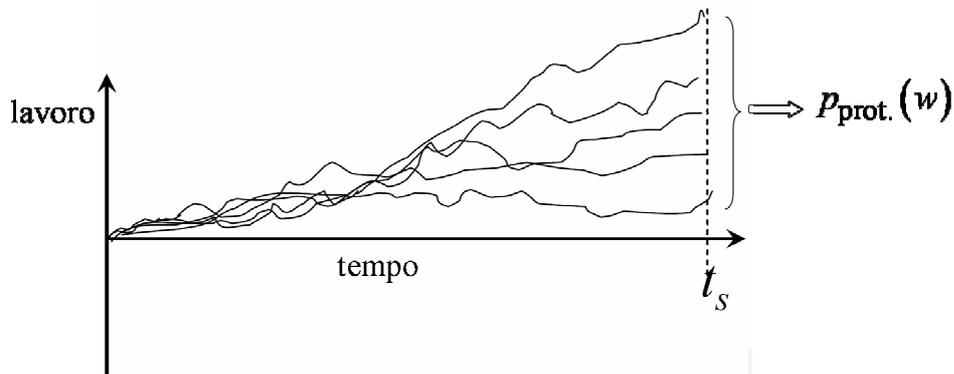


Fig. 2.3 Rappresentazione grafica di un fascio di traiettorie che danno luogo ad una distribuzione dei lavori.

Tale distribuzione è normalizzata,

$$\int dw p_{\text{prot.}}(w) = 1 \quad (2.2;4)$$

e a parametri iniziali Λ_0 e finali Λ_1 fissati la sua forma dipende da:

- natura della dinamica delle $\mathbf{x}(t)$;
- tipo di protocollo di trasformazione $\Lambda(t)$.

Su queste basi, possiamo formulare l'Identità di Jarzynski [27]:

$$e^{-\beta[A(\Lambda_1)-A(\Lambda_0)]} = \int dw p_{\text{prot.}}(w) e^{-\beta w} \quad (2.2;5)$$

Essa è rigorosamente valida sotto i seguenti requisiti:

- La trasformazione deve partire da uno stato iniziale campionato dalla distribuzione di equilibrio $p_{eq,\Lambda_0}(\mathbf{x})$;
- La dinamica sulle variabili non controllate \mathbf{x} deve essere di tipo Markov (processo “senza memoria”); con ciò si intende che per conoscere lo stato del sistema ad un istante successivo è necessario conoscerne solamente lo stato attuale. Un esempio familiare al chimico è il moto browniano di una particella in un fluido. Per una definizione rigorosa e formale di processo Markoviano si rimanda al testo del ref. [26];
- Qualora il protocollo venga bloccato ad un generico stadio Λ^* raggiunto ad un tempo t^* , la dinamica delle \mathbf{x} deve essere tale che la distribuzione di non-equilibrio $p(\mathbf{x}, t^*)$ si rilassi alla distribuzione “sottostante” di equilibrio:

$$\lim_{t^* < t \rightarrow \infty} p(\mathbf{x}, t) = p_{eq,\Lambda^*}(\mathbf{x}) \quad (2.2;6)$$

Una semplice dimostrazione della JE è contenuta nel ref. [7].

A parte profonde implicazioni teoriche, osservando la eq. (2.2;5) appare chiaro l'aspetto utilitaristico della JE: essa consente di determinare $A(\Lambda_1) - A(\Lambda_0)$ da valutazioni ripetute del lavoro necessario per compiere le trasformazioni. Infatti, ottenuta la distribuzione dei lavori simulando le traiettorie, oppure effettuando realmente le trasformazioni come negli esperimenti di “spettroscopia di forza” [10, 11, 28], mediante il semplice integrale in eq. (2.2;5) si ricava la differenza di energia libera. La figura 2.4 illustra il concetto.

Il fatto di campionare la configurazione $\mathbf{x}(0)$ dalla distribuzione $p_{eq,\Lambda_0}(\mathbf{x})$, e di esplorare lo spazio delle configurazioni lungo traiettorie stocastiche che vengono poi pesate sulla base del lavoro compiuto lungo esse, colloca la JE nella categoria delle *integrazioni stocastiche* per la valutazione delle funzioni di partizione configurazionale. Rispetto all'integrazione diretta sull'iper-rettangolo, la JE rimane una via praticabile ed efficace anche al crescere del numero di gradi di libertà del sistema. Inoltre, sul versante

sperimentale delle spettroscopie di forza la JE mette in connessione diretta $A(\Lambda_1) - A(\Lambda_0)$ con il lavoro richiesto per guidare le trasformazioni, cioè con una quantità misurabile (ottenibile ad esempio mediante integrazione della forza contro l'elongazione in esperimenti di pulling [10, 11, 28]).

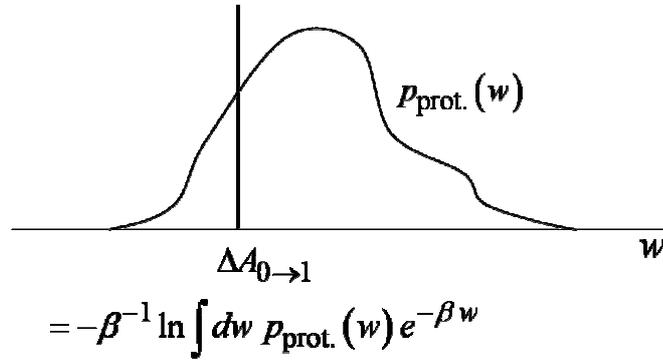


Fig. 2.4 Rappresentazione grafica dell'Identità di Jarzynski.

E' notevole il fatto che la JE sia un'uguaglianza che lega informazioni su stati di equilibrio a trasformazioni di non-equilibrio (irreversibili) tra tali stati, le quali possono essere realizzate in tempi all'occorrenza anche molto brevi. Nella termodinamica dei sistemi macroscopici, il Secondo Principio porta a stabilire la *disuguaglianza* $w > \Delta A$ per trasformazioni irreversibili condotte in condizioni isoterme, dove w è il lavoro svolto (un unico valore) per effettuare la trasformazione lungo il percorso stabilito. In ambito molecolare si ha invece una distribuzione di lavori, ma dalla JE si dimostra facilmente [27] che vale $\bar{w} > \Delta A$ in cui $\bar{w} = \int dw p_{\text{prot.}}(w) w$ è il lavoro compiuto *in media*; la quantità $\bar{w} - \Delta A > 0$ è l'ammontare di energia che *in media* viene *dissipata* nel condurre la trasformazione secondo il protocollo scelto. La JE consente quindi di "ritrovare" il Secondo Principio a livello molecolare, purché il lavoro sia opportunamente interpretato.

Facciamo notare che la JE è valida indipendentemente dal tipo specifico di dinamica (purché sia Markoviana) delle variabili non controllate \mathbf{x} : al cambiare dei dettagli della dinamica cambia solo la forma della distribuzione del lavoro ma non il risultato del calcolo. Questo punto è sottile in quanto mostra come gli aspetti dinamici siano disgiunti dalle proprietà termodinamiche. Inoltre ciò gioca un ruolo molto importante quando la JE è applicata a trasformazioni simulate al computer, in quanto tale

indipendenza consente di adottare la dinamica più conveniente (anche fittizia, ad esempio una catena Monte Carlo, si veda nel seguito) al fine di rendere più facile l'implementazione algoritmica, aumentare l'efficienza a livello computazionale, e/o ottenere una migliore stima sul $\Delta A_{0 \rightarrow 1}$ rendendo minima l'entità della *dissipazione*.

Un altro vantaggio della JE è il fatto di essere indipendente anche dal tipo di protocollo $\Lambda(t)$ impiegato per la trasformazione da Λ_0 a Λ_1 , ovvero dal percorso e dalla progressione temporale lungo di esso. Anche in questo caso, cambiando protocollo cambia solo la forma della distribuzione del lavoro ma non il risultato del calcolo. In particolare, al rallentare del protocollo (il tempo per coprire la trasformazione aumenta) la dispersione dei lavori diminuisce e la distribuzione $p_{\text{prot.}}(w)$ si restringe sempre di più attorno al valore $\Delta A_{0 \rightarrow 1}$, generando nel complesso traiettorie meno dissipative. Questo concetto viene illustrato in figura 2.5. Nel limite di protocollo infinitamente lento la distribuzione assume la forma di una Delta di Dirac $\delta(w - \Delta A_{0 \rightarrow 1})$ centrata sul valore $\Delta A_{0 \rightarrow 1}$. Questo rappresenta il limite di trasformazione reversibile, per il quale si può immaginare la trasformazione così lenta che il sistema ha il tempo di esplorare (grazie alle fluttuazioni) tutte le conformazioni per ogni stato attuale dei parametri Λ fissati.

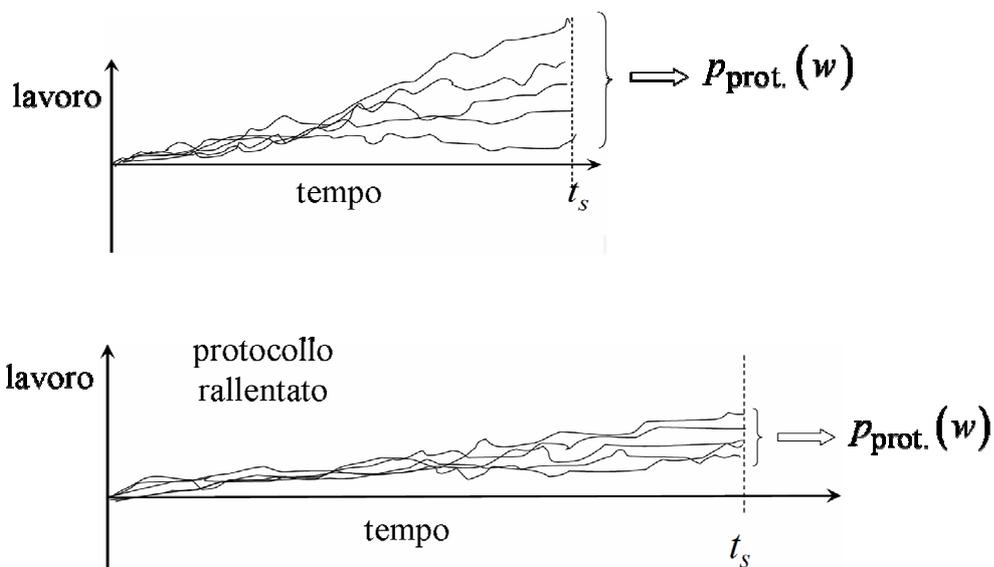


Fig. 2.5 Effetto del rallentamento del protocollo di trasformazione sulla distribuzione dei lavori $p_{\text{prot.}}(w)$.

L'indipendenza dell'esito dal protocollo $\Lambda(t)$ gioca un ruolo importante in sede computazionale, in quanto consente di adottare la velocità di trasformazione che corrisponde ad un buon compromesso tra breve tempo di simulazione e accuratezza del risultato.

Per concludere, facciamo notare che la JE appartiene alla categoria più ampia dei cosiddetti *Teoremi di fluttuazione del lavoro* (acronimo WFT dall'inglese) tra i quali, oltre alla JE, spicca il Teorema di Crooks [29] che mette in relazione la differenza di energia libera tra due stati con le distribuzioni dei lavori ottenute da trasformazioni di non-equilibrio bidirezionali (andata/ritorno). I WFT hanno consentito di stabilire una connessione formale tra termodinamica dei sistemi macroscopici e termodinamica dei sistemi molecolari, tanto da originare una nuova branca della chimica fisica denominata *Termodinamica Stocastica* sviluppatasi negli ultimi quindici anni [8, 9]. In questa sede, prettamente computazionale, non ci addentriamo ulteriormente nelle questioni fondamentali dato che la JE verrà usata come pura *strategia di calcolo* di profili di energia libera. Per una rassegna sui WFT e loro applicazioni si consiglia la lettura di [7, 27, 29, 30] e dei riferimenti in essa contenuti.

3. SVILUPPO DEI METODI COMPUTAZIONALI: ALGORITMI E SOFTWARE

Nel capitolo precedente è stata fatta una rassegna sulle basi teoriche del nostro lavoro avente per obiettivo principale lo sviluppo/test di metodologie per calcolo di profili di energia libera di Helmholtz, tramite la JE, di un sistema molecolare complesso in funzione di coordinate specifiche. Sulla base di queste premesse ora si passerà alla presentazione della metodologia.

Nella sezione 3.1 presentiamo l'applicazione "standard" della JE, in cui lo stato di equilibrio di partenza viene campionato secondo la procedura Monte Carlo. Nella sezione 3.2 viene presentata la strategia innovativa del "morphing" del sistema chimico, cioè l'idea di fare apparire gradualmente l'energetica interna del sistema prima di iniziare il vero e proprio protocollo di trasformazione sulla coordinata scelta. Nella sezione 3.3 forniamo le espressioni operative per la stima delle differenze di energia libera, e discutiamo le incertezze che gravano sugli esiti. Nella sezione 3.4 vengono infine illustrate le componenti essenziali del programma di calcolo da noi sviluppato (JEFREE). Data la versatilità del metodo che proponiamo, in questo capitolo esponiamo i concetti in termini generali ed astratti.

3.1 JE con campionamento Monte Carlo dello stato iniziale

Riprendiamo la notazione introdotta nel capitolo 2, e assumiamo di volere costruire il profilo di energia libera

$$A(\lambda_C) = \text{const.} - \beta^{-1} \ln \int d\mathbf{x} e^{-\beta V_{\lambda_C}(\mathbf{x})} \quad (3.1;1)$$

in funzione, per semplicità, di una sola coordinata λ_C ; ricordiamo che \mathbf{x} denota il set di tutte le variabili configurazionali del sistema lasciate libere di fluttuare. Se volessimo costruire il profilo di $A(\lambda_C)$ adottando la JE, dovremmo fare partire le trasformazioni campionando lo stato di equilibrio termico corrispondente ad un valore $\lambda_{C,0}$ preso come riferimento. Nel corso della trasformazione, il parametro λ_C viene poi variato da

$\lambda_{C,0}$ fino ad un dato $\lambda_{C,1}$ secondo un protocollo di trasformazione arbitrariamente scelto. Per un protocollo di variazione lineare la situazione è illustrata in figura 3.1.

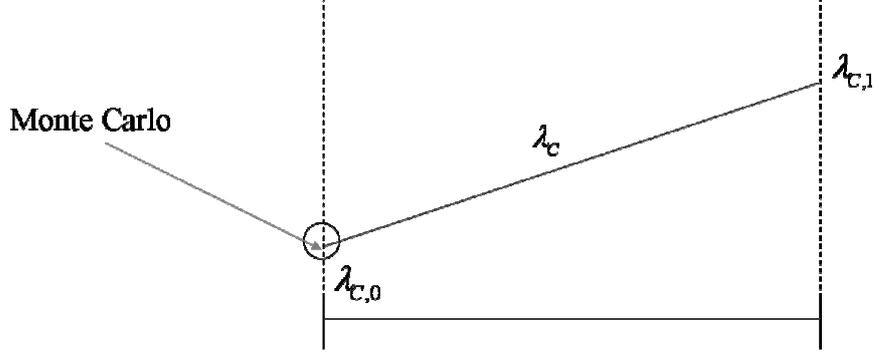


Fig. 3.1 Rappresentazione grafica dell'evoluzione temporale lineare (velocità costante) del parametro controllato, preceduta da un campionamento Monte Carlo della configurazione iniziale.

Se si dispone della distribuzione del lavoro, $p_{\text{prot.},\lambda_C^*}(w)$, per trasformazioni fatte a partire dallo stato iniziale fino a raggiungere un generico stato $\lambda_{C,0} \leq \lambda_C^* \leq \lambda_{C,1}$, la JE consente di ottenere

$$A(\lambda_C^*) - A_{ref} = -\beta^{-1} \ln \int dw p_{\text{prot.},\lambda_C^*}(w) e^{-\beta w} \quad (3.1;2)$$

con il valore di riferimento corrispondente allo stato iniziale,

$$A_{ref} \equiv A(\lambda_{C,0}) \quad (3.1;3)$$

La tecnica comunemente usata per campionare configurazioni \mathbf{x} iniziali dalla distribuzione di Boltzmann $\propto \exp(-\beta V_{\lambda_{C,0}}(\mathbf{x}))$ è il metodo Monte Carlo con schema di Metropolis-Hastings [31, 32], noto anche come “Importance Sampling Monte Carlo” (abbreviato con IS-MC nel seguito). Data una superficie di potenziale, la procedura IS-MC genera una sequenza (in gergo, una “catena”) di configurazioni \mathbf{x} . Se la catena è infinitamente lunga le configurazioni, prese collettivamente, formano un insieme statistico rappresentativo della distribuzione di Boltzmann determinata dal potenziale in questione. Inoltre, le “mosse” che l’IS-MC effettua per generare la catena non dipendono dalla storia pregressa. Con questi attributi, l’IS-MC non solo è utilizzabile per sortire le configurazioni di partenza, ma è adottabile *anche* per generare le

“traiettorie” Markoviane delle \mathbf{x} nel corso delle trasformazioni di non-equilibrio. Data la rilevanza dello schema IS-MC, in Appendice A ne forniamo una breve descrizione.

Qui è sufficiente rimarcare che una mossa “tentata”, $\mathbf{x}_n \rightarrow \mathbf{x}_{n+1}$, viene sicuramente accettata se l’energia decresce, mentre essa viene accettata con probabilità $\exp\{-\beta[V(\mathbf{x}_{n+1})-V(\mathbf{x}_n)]\}$ se la configurazione di arrivo ha energia maggiore rispetto a quella di partenza. Da ciò si intuisce che si incorre in un problema serio se il potenziale di campo medio $V_{\lambda_{C,0}}(\mathbf{x})$ possiede un “landscape” ricco di minimi separati da barriere energetiche di diverse unità $k_B T$: per un dato numero di mosse la catena IS-MC può rimanere “intrappolata” in uno dei minimi e il dominio delle configurazioni non viene esplorato correttamente. Se lo stato di partenza è male campionato l’intero calcolo secondo la JE è inattendibile *a priori*. Nella sezione successiva illustriamo la nostra proposta per ovviare a tale problema.

3.2 Il protocollo composito: *morphing* della struttura da uno “stato ideale” e successiva trasformazione

Presentiamo qui una strategia innovativa che consiste di due stadi:

- 1) *Morphing* del potenziale $V_{\lambda_{C,0}}(\mathbf{x})$;
- 2) Trasformazione del potenziale $V_{\lambda_{C,0}}(\mathbf{x}) \rightarrow V_{\lambda_C(\hat{t})}(\mathbf{x}) \rightarrow V_{\lambda_{C,1}}(\mathbf{x})$.

Con il termine “morphing” intendiamo la procedura mediante la quale viene costruita gradualmente la *forma* del potenziale $V_{\lambda_{C,0}}(\mathbf{x})$ a partire da uno stato iniziale piatto a potenziale nullo. La figura 3.2 illustra intuitivamente il processo. L’iniziale stato “piatto” corrisponde ad uno stato del sistema in cui **le particelle costituenti sono già eventualmente connesse tra loro, ma non c’è alcun tipo di interazione**. Etichettiamo tale stato come *ideale*¹ (pedice “id”), prendendolo come riferimento per esprimere l’energia libera $A(\lambda_C)$, nel senso che i valori di $A(\lambda_C)$ sono da intendersi come differenze di energia libera rispetto al valore costante

$$A_{ref} = A(\lambda_{C,0})_{id} \tag{3.2;1}$$

¹ In analogia con gli stati ideali dei gas e delle miscele in Termodinamica.

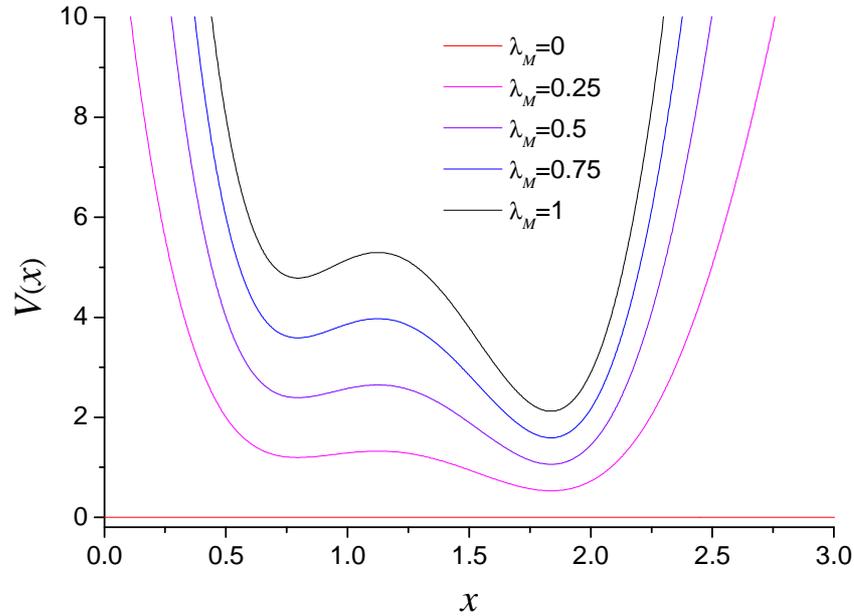


Fig. 3.2 Rappresentazione grafica del morphing di un potenziale generico, $V(x)$, a partire dallo “stato piatto” (retta orizzontale rossa) fino alla forma effettiva (curva nera).

Le trasformazioni di non-equilibrio necessarie per valutare $A(\lambda_C)$ mediante la JE devono quindi partire da configurazioni \mathbf{x} campionate dallo stato ideale; tale campionamento è ora triviale (a differenza del caso precedente), dato che richiede di generare configurazioni in modo *casuale*.

Dopo avere concluso lo stadio 1) di morphing, senza soluzione di continuità si procede con lo stadio 2) nel corso del quale il parametro λ_C viene fatto evolvere secondo il protocollo stabilito tra $\lambda_{C,0}$ e $\lambda_{C,1}$.

Globalmente, vedendo unitamente gli stadi 1) e 2) come parti di un’unica trasformazione composita, si ha che i parametri di trasformazione sono $\Lambda = (\lambda_M, \lambda_C)$, con λ_M corrispondente al parametro di *morphing del potenziale* (si veda l’esempio in figura 3.2). Tale parametro varia tra 0 e 1 secondo un *protocollo di morphing* $\lambda_M(\hat{t})$ arbitrario. Il potenziale complessivo è quindi dato da

$$V_{\Lambda}(\mathbf{x}) = \lambda_M V_{\lambda_C}(\mathbf{x}) \quad (3.2;2)$$

Per un protocollo di evoluzione lineare in entrambi gli stadi 1) e 2), la trasformazione complessiva è illustrata in figura 3.3.

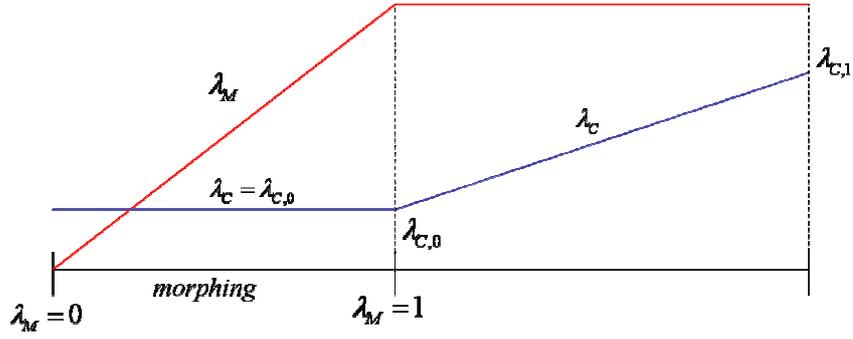


Fig. 3.3 Rappresentazione grafica degli stadi di morphing/trasformazione con evoluzione lineare.

Facciamo subito notare che il protocollo lineare su entrambi gli stadi sarà quello sempre applicato (salvo eccezioni indicate) in questo lavoro. Esplicitamente si ha:

$$\text{stadio di morphing: } \begin{cases} \lambda_M = s_1 / N_{steps}^M & , \quad s_1 = 1, 2, \dots, N_{steps}^M \\ \lambda_C = \lambda_{C,0} \end{cases}$$

$$\text{stadio di trasformazione: } \begin{cases} \lambda_M = 1 \\ \lambda_C = \lambda_{C,0} + s_2 (\lambda_{C,1} - \lambda_{C,0}) / N_{steps}^C & , \quad s_2 = 1, 2, \dots, N_{steps}^C \end{cases}$$

dove N_{steps}^M indica il numero di steps nel primo stadio, N_{steps}^C il numero di steps nel secondo stadio, e gli indici s_1 e s_2 etichettano gli steps nei due stadi.

Disponendo della distribuzione del lavoro $p_{\text{prot.}, \lambda_C^*}(w)$ per trasformazioni fatte a partire dallo stato ideale fino a raggiungere un generico stato $\lambda_{C,0} \leq \lambda_C^* \leq \lambda_{C,1}$, la JE consente di determinare

$$A(\lambda_C^*) - A_{ref} = -\beta^{-1} \ln \int dw p_{\text{prot.}, \lambda_C^*}(w) e^{-\beta w} \quad (3.2;3)$$

Confrontando il metodo con campionamento iniziale IS-MC dello stato $\lambda_{C,0}$ (sezione 3.1 e figura 3.1) con la strategia che fa uso del morphing, possiamo individuare i pro e contro riportati in tabella:

	pro	contro
IS-MC sullo stato $\lambda_{C,0}$	minore dissipazione nel corso della trasformazione su λ_C (distribuzione del lavoro più stretta)	campionamento inaccurato dello stato di partenza
morphing da stato ideale	perfetto campionamento dello stato di partenza	maggiore dissipazione sul protocollo complessivo morphing+trasformazione

Su queste basi, per una pura questione di metodo è preferibile adottare la procedura di morphing, dato che l'IS-MC è *sicuramente* problematico a priori (ciò sarà illustrato nel capitolo 5); la dissipazione nella procedura che fa uso del morphing è comunque riducibile progressivamente rallentando il protocollo, come sarà illustrato nei capitoli seguenti. Ricordiamo inoltre che protocolli lineari possono essere sostituiti da protocolli non-lineari, se essi si dimostrano più performanti (un breve cenno ad un tentativo svolto in tale direzione verrà fatto nel capitolo 5).

3.3 Stima della differenza di energia libera e stima degli errori

3.3.1 Forma operativa della JE: stima della differenza di energia libera da un set finito di traiettorie e valutazione dell'incertezza

Nell'identità di Jarzynski, $e^{-\beta\Delta A} = \int dw p_{\text{prot.}}(w) e^{-\beta w}$, entra la distribuzione del lavoro per compiere la trasformazione. In termini di singole trasformazioni ripetute nelle stesse condizioni (stesso stato di partenza, stesso protocollo di trasformazione), la JE è convertita nella seguente forma operativa:

$$e^{-\beta\Delta A} = \lim_{N_{tr} \rightarrow \infty} \frac{1}{N_{tr}} \sum_{i=1}^{N_{tr}} e^{-\beta w_i} \quad (3.3;1)$$

in cui N_{tr} è il numero di ripetizioni. Segue che

$$\Delta A = -\beta^{-1} \ln \left\{ \lim_{N_{tr} \rightarrow \infty} \frac{1}{N_{tr}} \sum_{i=1}^{N_{tr}} e^{-\beta w_i} \right\} \quad (3.3;2)$$

Questa relazione è *esatta*, nel senso che il valore di ΔA è esente da errore sistematico nel limite $N_{tr} \rightarrow \infty$. Per un numero finito di ripetizioni la differenza di energia libera si può invece solo *stimare* mediante

$$\Delta A(N_{tr}) = -\beta^{-1} \ln \left\{ \frac{1}{N_{tr}} \sum_{i=1}^{N_{tr}} e^{-\beta w_i} \right\} \quad (3.3;3)$$

Per un dato campione statistico composto da N_{tr} valori del lavoro, e sul quale $\Delta A(N_{tr})$ viene valutato, introduciamo l'errore $\delta(N_{tr}) = \Delta A(N_{tr}) - \Delta A$. Da quanto detto sopra possiamo affermare che

$$\lim_{N_{tr} \rightarrow \infty} \delta(N_{tr}) = 0 \quad (3.3;4)$$

mentre vale $\delta(N_{tr}) \neq 0$ se il numero di ripetizioni è finito. La questione cruciale che si pone è quale sia una stima verosimile dell'errore $\delta(N_{tr})$ associato al risultato $\Delta A(N_{tr})$ ottenuto da un singolo set di N_{tr} ripetizioni. La risposta richiede l'analisi della funzione di distribuzione degli errori $\delta(N_{tr})$ o, equivalentemente, dei valori $\Delta A(N_{tr})$. La situazione viene schematizzata in figura 3.4.

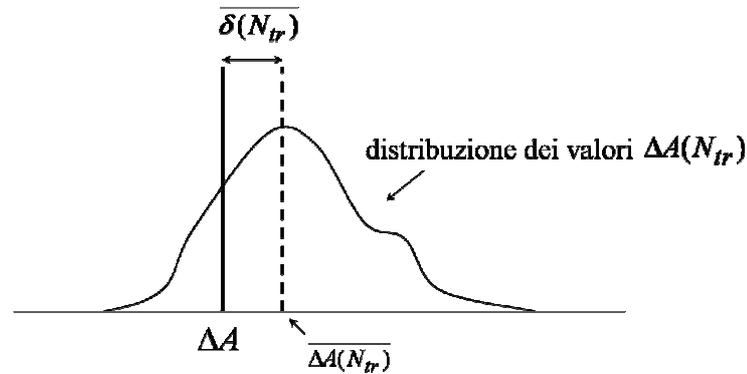


Fig. 3.4 Illustrazione schematica della distribuzione dei valori $\Delta A(N_{tr})$.

Zuckerman e Woolf hanno considerato le proprietà statistiche dell'errore medio $\overline{\delta(N_{tr})}$. Era già noto dal lavoro pionieristico di Jarzynski (si veda eq. 56 del ref. [27]) che $\overline{\delta(N_{tr})} \geq 0$; ciò significa che, *mediamente*, si ottiene una sovrastima della differenza di energia libera (tuttavia i singoli risultati possono essere delle sottostime). In altre parole, la finitezza del campione statistico comporta un errore sistematico

altrimenti nullo. Zuckerman e Woolf sono andati oltre, stabilendo un legame tra $\overline{\delta(N_{tr})}$ e la deviazione standard $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$ della distribuzione degli esiti $\Delta A(N_{tr})$. La loro relazione (si veda eq. 17 del ref. [33]) è “universale” (intendendo che è valida sotto restrizioni blande) ed afferma che

$$\overline{\delta(N_{tr})} \approx \beta^{-1} \frac{1}{2} \left(\beta \sigma_{\Delta A(N_{tr})} \right)^2 \quad (\text{Formula di Zuckerman-Woolf})$$

Il messaggio importante è che *se* $\beta \sigma_{\Delta A(N_{tr})} \ll 1$, cioè $\sigma_{\Delta A(N_{tr})} \ll k_B T$, allora $\overline{\delta(N_{tr})} \ll \sigma_{\Delta A(N_{tr})}$. In pratica: se la dispersione dei risultati $\Delta A(N_{tr})$ è inferiore a $k_B T$, allora la distribuzione degli errori può essere ritenuta con buona approssimazione simmetrica attorno allo zero e come stima verosimile dell'errore si può prendere $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$. Al contrario, se $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$ è molto elevato rispetto a $k_B T$ la distribuzione di $\delta(N_{tr})$ è larga e anche traslata della quantità $\overline{\delta(N_{tr})} > 0$; in questa situazione, comunque, una stima affidabile di $\overline{\delta(N_{tr})}$ non può essere fornita, e ciò è dovuto al fatto che la valutazione di $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$ dai dati a disposizione (si veda nel seguito) può essere fortemente inaccurata. Può anche accadere che $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$ risulti piccolo rispetto a $k_B T$ quando in realtà non lo è, dando un'indicazione errata circa il fatto che l'errore sistematico sia trascurabile.

Riassumendo, la procedura che noi adottiamo è la seguente:

- 1) Effettuare N_{tr} ripetizioni della trasformazione;
- 2) Fornire la migliore stima della differenza di energia libera sulla base di eq. (3.3;3);
- 3) Valutare $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$ dagli N_{tr} dati (i lavori accumulati w_i , vedere eq. (3.3;7) oltre);
- 4) Verificare se $\sigma_{\Delta A(N_{tr})} \ll k_B T$. In caso affermativo, prendere come incertezza $\pm \sigma_{\Delta A(N_{tr})}$; in caso contrario, rallentare il protocollo di trasformazione al fine di restringere la distribuzione $p_{\text{prot.}}(w)$ e conseguentemente ridurre $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$.

Si rende ora necessario stimare la deviazione standard $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$. La relazione

$$e^{-\beta \Delta A(N_{tr})} = \frac{1}{N_{tr}} \sum_{i=1}^{N_{tr}} e^{-\beta w_i} \quad (3.3;5)$$

stabilisce che la variabile $\exp[-\beta \Delta A(N_{tr})]$ è una media sugli N_{tr} valori $e^{-\beta w_i}$. Perciò, indipendentemente dall'effettiva distribuzione della variabile $e^{-\beta w}$, il “Teorema del Limite Centrale” [34] consente di affermare che la distribuzione dei valori $\exp[-\beta \Delta A(N_{tr})]$ è prossima ad una Gaussiana per N_{tr} sufficientemente elevato. Ne segue che la dispersione dei valori è ben quantificata dalla deviazione standard di tale distribuzione, la quale deve essere *necessariamente* stimata come deviazione standard della media dei valori $e^{-\beta w_i}$ del set di dati a nostra disposizione (non disponiamo di altre informazioni):

$$\sigma_{\exp[-\beta \Delta A(N_{tr})]} = \sqrt{\frac{1}{N_{tr}(N_{tr}-1)} \sum_{i=1}^{N_{tr}} [e^{-\beta w_i} - e^{-\beta \Delta A(N_{tr})}]^2} \quad (3.3;6)$$

Infine stimiamo la deviazione standard su $\Delta A(N_{tr})$ mediante la formula di propagazione:

$$\sigma_{\Delta A(N_{tr})} \approx \beta^{-1} e^{+\beta \Delta A(N_{tr})} \sqrt{\frac{1}{N_{tr}(N_{tr}-1)} \sum_{i=1}^{N_{tr}} [e^{-\beta w_i} - e^{-\beta \Delta A(N_{tr})}]^2} \quad (3.3;7)$$

3.3.2 Campionamento problematico della distribuzione $p_{\text{prot.}}(w)$ nella regione a bassi valori di w , e criteri di attendibilità delle stime

Analizzando l'espressione “operativa” eq. (3.3;3) ci si rende conto che le traiettorie importanti che contribuiscono maggiormente nella somma sono quelle a valori bassi di w_i ; tuttavia, queste traiettorie sono osservate raramente (il valore di $p_{\text{prot.}}(w_i)$ è basso nella coda della distribuzione), quindi la loro frequenza di comparsa nel campione statistico di dimensione finita può differire largamente dal vero valore della distribuzione. Un campionamento non corretto di questo tipo non solo influisce sul risultato $\Delta A(N_{tr})$ ma, ancor peggio, influisce sulla stima di $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$.

Ne consegue che la condizione $\sigma_{\Delta A(N_{tr})} \ll k_B T$ da sola, se $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$ è stimato dai dati attraverso eq. (3.3;7), non è sufficientemente “sicura” per poter affermare che l’errore sistematico sia trascurabile. Per questa ragione si necessita di un criterio ulteriore, ed indipendente, al fine di stabilire se la distribuzione $p_{\text{prot.}}(w)$ è ben campionata.

Un criterio grossolano per stabilire se siamo in tali condizioni è stato fornito da Jarzynski stesso (nota 23 nel ref. [27]), da Hummer (sezione IV nel ref. [35]), e riaffermato da altri [5, 36]: un buon campionamento è ritenuto raggiunto se $\beta \sigma_w \leq 1$, dove σ_w è la deviazione standard dei valori del lavoro. Se questa condizione non è soddisfatta si può rallentare il protocollo di trasformazione e/o aumentare il numero totale di ripetizioni N_{tr} . Purtroppo anche σ_w deve essere stimata dall’insieme dei dati a disposizione, quindi il problema non è in realtà risolto.

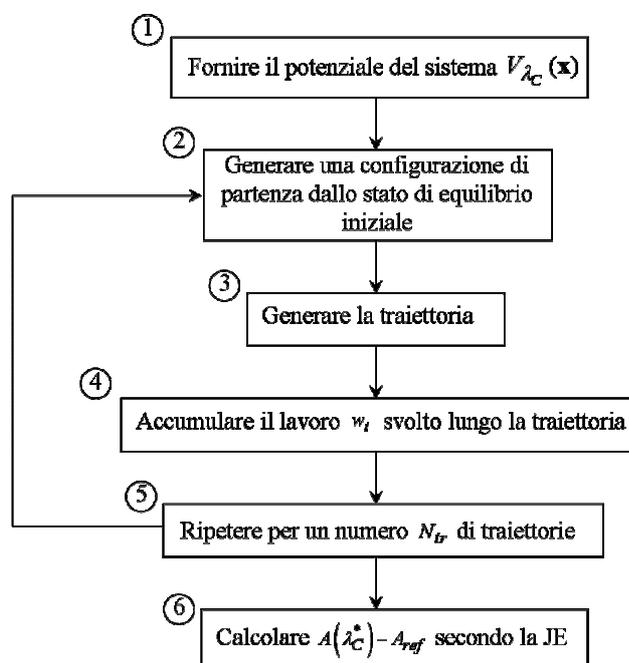
Per uscire da questo circolo vizioso è necessario adottare un criterio puramente *empirico*. Osserviamo che la coda a lavori bassi è tanto più rilevante quanto più la distribuzione $p_{\text{prot.}}(w)$ è allargata, e ciò si realizza in condizioni di elevata dissipazione. D’altro canto si ha notevole dissipazione, intuitivamente, quanto la trasformazione è talmente rapida da impedire alle variabili \mathbf{x} di esplorare efficacemente il potenziale di campo medio mentre esso viene trasformato; viceversa, una buona “mobilità” delle \mathbf{x} nel corso della trasformazione è indice di quasi-equilibrio e di “bassa dissipazione. Anticipiamo (si veda la sezione successiva per i dettagli) che la dinamica Markov delle \mathbf{x} è da noi realizzata mediante mosse Monte Carlo IS-MC. Per verificare la condizione di “buona mobilità” abbiamo optato per valutare la percentuale di mosse accettate nel corso della trasformazione: se essa risulta prossima al 50% (come viene raccomandato nelle pratiche IS-MC [4]) allora riteniamo che la dissipazione sia bassa, quindi che la distribuzione $p_{\text{prot.}}(w)$ sia ben campionata, e pertanto che la stima di $\sigma_{\Delta A(N_{tr})}$ in eq. (3.3;7) sia buona.

3.4 Il programma JEFREE

Il programma sviluppato e utilizzato in questo lavoro è denominato JEFREE (Jarzynski Equality Free Energy Calculator) ed implementa la strategia del morphing. E' nostra intenzione distribuire il programma JEFREE come *open source* e integrarlo nella libreria di software del Laboratorio Interdipartimentale di Chimica Computazionale (LICC) [37]. Dettagli specifici sull'uso del programma saranno forniti nella documentazione ad esso allegata.

JEFREE è stato sviluppato interamente in linguaggio C++ partendo dal software JEMDI (Jarzynski Equality Multidimensional Integration) creato recentemente dal relatore e dal Dr. Mirco Zerbetto [37]; in JEMDI la strategia di morphing viene combinata con una formulazione astratta dell'identità di Jarzynski al fine di calcolare integrali di funzioni in più variabili.

JEFREE è stato concepito come software versatile in modo che un generico utente possa usufruirne scrivendo *solo* la procedura esterna nella quale viene specificato il potenziale di campo medio $V_{\lambda_C}(\mathbf{x})$. Nel diagramma seguente sono illustrati i blocchi principali del programma.



Illustriamo nel seguito gli elementi principali che costituiscono i vari punti del programma.

Generatore di numeri casuali

La generazione di numeri casuali è richiesta in diversi punti del calcolo: nel campionamento della configurazione iniziale (punto 2) e per la generazione della traiettoria mediante mosse IS-MC (punto 3). Numeri (pseudo-)casuali vengono generati con probabilità uniforme tra 0 e 1 utilizzando la libreria SPRNG v1.1 [38] (Scalable Parallel Random Number Generator) che è stata scelta per l'elevata efficienza in termini di 1) indipendenza statistica dei numeri che genera, 2) lungo periodo di ripetizione, 3) possibilità di generare delle "streams" utili nel caso di calcolo parallelo (che è in effetti il nostro caso, si veda nel seguito). In particolare, la proprietà 1) è fondamentale quando si vuole esplorare in modo uniforme uno spazio a molte dimensioni, come nel nostro caso in cui le mosse IS-MC coinvolgono simultaneamente tutte le componenti dell'insieme \mathbf{x} (si veda nel seguito). L'introduzione di correlazioni violerebbe la condizione di dinamica Markoviana influenzando i risultati in modo imprevedibile. È noto che comuni generatori di numeri casuali non superano i test di indipendenza statistica [39 (cap. 7), 40], mentre la libreria SPRNG è ritenuta performante sotto questo aspetto.

Mosse IS-MC

Le mosse IS-MC sono impiegate per generare la "traiettoria" Markoviana (punto 3) ed eventualmente anche per campionare lo stato iniziale quando non si utilizza lo stadio di morphing (sezione 3.1). Lo schema IS-MC è descritto in Appendice A. Una mossa $\mathbf{x}_n \rightarrow \mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n + \delta\mathbf{x}$ viene "tentata" generando casualmente il vettore-scostamento $\delta\mathbf{x}$ con componenti entro uno scarto massimo δ_{\max}^M per lo stadio di morphing, e δ_{\max}^C per lo stadio di trasformazione. I parametri δ_{\max}^M e δ_{\max}^C vengono stabiliti inizialmente come descritto nel seguito, e rimangono poi fissati nel corso del calcolo.

Schema di evoluzione e calcolo del lavoro w per la generica traiettoria

Partendo dalla configurazione iniziale, il programma produce la generica traiettoria "tr" (punto 3) secondo un meccanismo in cui ogni singolo step è composto da due fasi alternate. Il generico step s -esimo (indifferentemente del primo o del secondo stadio del protocollo) è così ripartito:

$$\begin{array}{ccccc}
\Lambda(s-1) & \xrightarrow{\text{trasformazione}} & \Lambda(s) & & \Lambda(s) \rightarrow \dots \\
\dots \rightarrow \mathbf{x}(s-1)_{tr} & & \mathbf{x}(s-1)_{tr} & \xrightarrow{\text{mossa IS-MC}} & \mathbf{x}(s)_{tr} \\
V_{\Lambda(s-1)}(\mathbf{x}(s-1)_{tr}) & & V_{\Lambda(s)}(\mathbf{x}(s-1)_{tr}) & & V_{\Lambda(s)}(\mathbf{x}(s)_{tr})
\end{array}$$

Nella prima fase “deterministica” dello step i parametri del potenziale avanzano da $\Lambda(s-1)$ a $\Lambda(s)$ secondo il protocollo stabilito, mentre i gradi di libertà $\mathbf{x}(s-1)_{tr}$ vengono tenuti fissi; nella seconda fase dello step si effettua una mossa IS-MC da $\mathbf{x}(s-1)_{tr}$ a $\mathbf{x}(s)_{tr}$ tenendo fissi i parametri in $\Lambda(s)$. La propagazione della traiettoria prosegue così “a cerniera”.

Il lavoro viene compiuto esclusivamente nella fase di trasformazione dei parametri controllati Λ (come dalla definizione data nella sezione 2.2). Il lavoro complessivo w_{tr} , accumulato nel corso della trasformazione per la specifica traiettoria, viene calcolato secondo eq. (2.2;3) dove l’integrale sul tempo viene sostituito da una somma discreta sui passi di propagazione. Combinando eq. (3.2;2) e eq. (2.2;3) si ottiene

$$w_{tr} = \frac{1}{N_{steps}^M} \sum_{s_1=1}^{N_{steps}^M} V_{\lambda_{C,0}}(\mathbf{x}(s_1)_{tr}) + \sum_{s_2=1}^{N_{steps}^C} \delta\lambda_C \frac{\partial V_{\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr})}{\partial \lambda_C} \quad (3.4;1)$$

in cui $\delta\lambda_C = (\lambda_{C,1} - \lambda_{C,0}) / N_{steps}^C$. Il programma memorizza i lavori accumulati ad ogni step per ogni traiettoria generata. Si fa notare che, nel caso venga utilizzato il campionamento Monte Carlo dello stato iniziale (in sostituzione dello stadio di morphing), il primo addendo al secondo membro di eq. (3.4;1) è assente.

Derivate numeriche del potenziale

La derivata parziale rispetto a λ_C nel secondo addendo in eq. (3.4;1) viene calcolata numericamente come derivata centrale su due punti:

$$\frac{\partial V_{\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr})}{\partial \lambda_C} \simeq \frac{V_{\lambda_C + \delta\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr}) - V_{\lambda_C - \delta\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr})}{2\delta\lambda_C} \quad (3.4;2)$$

Tale formula può produrre esiti anomali nei casi in cui il profilo di $V_{\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr})$ verso λ_C sia “appuntito”. Il valore ottenuto viene quindi analizzato da una routine di controllo

(si veda Appendice B) che ha la funzione di riconoscere i dettagli locali del potenziale che potrebbero portare a stime errate della derivata, ed eventualmente di affinare il calcolo.

Come l'utente deve interfacciarsi con JEFREE

JEFREE è stato concepito come software versatile: l'utente può usufruirne semplicemente scrivendo un file principale (*main*) in cui specifica forma e parametri del potenziale di campo medio $V_{\lambda_C}(\mathbf{x})$. La composizione del potenziale complessivo $V_{\Lambda}(\mathbf{x})$ dato in eq. (3.2;2) viene fatta internamente dal programma. Inoltre, sempre nel *main*, l'utente deve specificare una serie di parametri per svolgere il calcolo a seconda delle proprie esigenze:

- numero di variabili, equivalente alla dimensione del set di gradi di libertà \mathbf{x} ;
- estremi inferiore e superiore di integrazione delle variabili;
- estremi inferiore e superiore del parametro controllato ($\lambda_{C,0}$ e $\lambda_{C,1}$);
- numero di traiettorie totali da generare (N_{tr});
- numero di steps (per traiettoria) relativi allo stadio di morphing (N_{steps}^M) e allo stadio di trasformazione su λ_C (N_{steps}^C);
- tipo di protocollo che si desidera utilizzare: campionamento Monte Carlo iniziale + trasformazione oppure protocollo composito morphing + trasformazione;
- numero di punti λ_C^* , equi-spaziati tra $\lambda_{C,0}$ e $\lambda_{C,1}$, in corrispondenza dei quali il programma calcola $\Delta A(\lambda_C^*) = A(\lambda_C^*) - A_{ref}$ (tale numero deve essere un divisore di N_{steps}^C);
- valori delle ampiezze massime delle mosse IS-MC, δ_{max}^M e δ_{max}^C , prese identiche per ogni componente del set \mathbf{x} (si veda l'Appendice A per dettagli sulle mosse IS-MC) oppure distinte. L'utente può scegliere se fornire in input tali parametri oppure se lasciare che sia il programma ad ottimizzarli automaticamente come segue. Consideriamo il caso in cui l'estensione del dominio di integrazione sia L per tutte le variabili. Poniamo $\delta_{max}^M = \alpha L$ con

α da ottimizzare. Questo parametro viene inizialmente posto pari a $\alpha = L/100$ e viene generata una traiettoria fino a completamento del morphing valutando la percentuale di accettazione delle mosse IS-MC. Nel caso in cui tale percentuale sia inferiore al 50%, α viene dimezzato e si ripete il calcolo generando una nuova traiettoria con il nuovo δ_{\max}^M . Tale operazione viene ripetuta fino a che la percentuale di accettazione risulta maggiore o uguale al 50% (tale soglia, impostata di default, è quella comunemente raccomandata nelle pratiche IS-MC [4] ma può essere cambiata dall'utente specificandola nel *main*). Con gli stessi identici criteri viene ottimizzato δ_{\max}^C espresso come $\delta_{\max}^C = \alpha L$. In tal caso la percentuale di accettazione viene calcolata su traiettorie di trasformazione del parametro controllato generate a partire dall'ultima configurazione risultante dall'ottimizzazione di δ_{\max}^M ;²

- valore-soglia della percentuale di accettazione delle mosse IS-MC. E' posto pari al 50% ma può essere modificato dall'utente.

La libreria JEFREE consente all'utente di scrivere il file principale *main* in vari linguaggi di programmazione comunemente usati nell'ambito scientifico: C++, C e FORTRAN 77. Esempi dettagliati di file *main* in tali linguaggi di programmazione saranno forniti nella documentazione allegata al software.

Output

Una volta terminato il ciclo sulle N_{tr} ripetizioni, il programma stampa su schermo le percentuali di mosse IS-MC accettate nel primo e nel secondo stadio. Queste percentuali vengono calcolate sul totale di mosse realizzate nelle N_{tr} traiettorie e forniscono all'utente un primo criterio per stabilire se la distribuzione $p_{\text{prot.}}(w)$ possa ritenersi ben campionata e se le stime $\sigma_{\Delta A}$ calcolate secondo eq. (3.3;7) siano attendibili. Infine, per ogni λ_C^* vengono stampati i valori di $\Delta A(\lambda_C^*) = A(\lambda_C^*) - A_{ref}$ calcolati sulla base di eq.

² Nel caso in cui si opti per $\delta_{\max,i}$ distinti per ogni variabile i -esima (l'apice relativo allo stadio del protocollo viene omissso per brevità) il programma può specificarli automaticamente ponendo $\delta_{\max,i} = \alpha L_i$ con L_i le ampiezze degli intervalli di integrazione. Il singolo parametro α viene ottimizzato con gli stessi criteri esposti sopra partendo da un valore prefissato $\alpha = \max_i \{L_i\} / 100$.

(3.3;3) e le rispettive incertezze. Inoltre, per ogni punto viene verificato se $\sigma_{\Delta A(\lambda_C^*)} / \Delta A(\lambda_C^*) \ll 1$; in caso contrario il programma stampa un messaggio di allerta, consigliando all'utente di ripetere il calcolo aumentando il numero di traiettorie N_{tr} e/o aumentando il numero di steps.

Parallelizzazione dei calcoli

Uno dei punti di forza del programma consiste nell'utilizzare la strategia della parallelizzazione per ridurre notevolmente i tempi di calcolo nel caso in cui l'utente disponga di una macchina con più processori. La generazione delle N_{tr} traiettorie viene equamente ripartita sul numero di processori disponibili ($N_{proc.}$) che operano simultaneamente. Se il calcolo originario prevedeva un solo processore che generava N_{tr} traiettorie, ora ogni processore genererà in contemporanea $N_{tr} / N_{proc.}$ traiettorie, riducendo significativamente il tempo di calcolo.

4. APPLICAZIONE AI CASI DI INTERESSE

Nel capitolo precedente sono stati presentati in tutta generalità i metodi per il calcolo di differenze di energia libera e la loro implementazione nel programma JEFREE da noi sviluppato. Il passo successivo è l'applicazione ad alcuni casi di interesse. Nella sezione 4.1 vengono presentati i sistemi-modello qui trattati, mentre nella 4.2 presentiamo i potenziali di campo medio che entrano come input nel blocco *main* del programma JEFREE. Gli esiti dei calcoli saranno presentati nei capitoli successivi.

4.1 I sistemi-modello

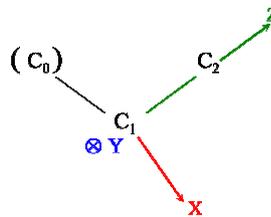
Nel lavoro di tesi abbiamo preso in considerazione due casi modello. Il primo caso è quello di singole catene di *normal*-alcano C_nH_{2n+2} di varia lunghezza. Questo modello, vista la sua semplicità strutturale, è usato come “banco di prova” sul quale testare il programma, e inoltre è propedeutico per il caso successivo: il cluster di catene di alchil-tioli lineari $-S-C_nH_{2n+1}$ ancorate su una superficie d'oro. Quest'ultimo sistema è stato scelto quale prototipo di monostrati di alchil-tioli auto-assemblati (*self-assembled monolayer*, SAM) [41, 42, 43, 44] i quali, a loro volta, sono il punto di partenza per la modellizzazione di strati di catene ancorate a nanoparticelle (*thiol-capped nanoparticles*) [43, 44].

4.1.1 Modellizzazione della singola catena alchilica

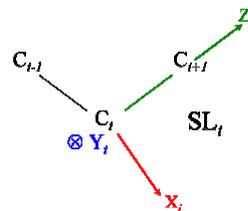
La catena alchilica viene descritta a livello minimale mediante un modello “a beads”. I beads possono essere identificati con gli atomi stessi o con gruppi di atomi (modello “united atoms”). Ad esempio, i gruppi metilene CH_2 - e metile CH_3 - sono assimilati a oggetti sferici. Indichiamo nel seguito questo tipo di beads semplicemente con il simbolo C, oppure, qualora sia necessario, con C_i , dove i è l'indice progressivo del bead.

La geometria della catena viene approssimata tenendo *fisse* le lunghezze dei legami C_i-C_{i+1} (d_{CC} in figura 4.1) e gli angoli *interni* nelle terne di beads $C_{i-1}-C_i-C_{i+1}$ (φ_{CCC} in figura 4.1). Di conseguenza, gli unici gradi di libertà interni \mathbf{x} sono gli angoli *torsionali* θ_i che possono assumere valori nell'intervallo $[0^\circ, 360^\circ]$. Per conoscere le mutue distanze tra i beads (esse saranno necessarie per il calcolo del potenziale di campo medio) è necessario conoscere le posizioni degli stessi relative ad un sistema di riferimento *fisso* nello spazio (abbreviato SF). Nel nostro caso viene preso un sistema di assi cartesiani *fissato* sul primo bead C_1 della catena, con l'origine coincidente con il centro del bead e gli assi orientati convenzionalmente in modo tale che:

- l'asse Z sia posizionato lungo il legame C_1-C_2 puntando verso C_2 ;
- l'asse X sia posizionato sul piano individuato dalla terna di beads C_0, C_1, C_2 (qui C_0 è un bead fittizio non facente parte del sistema, ed introdotto esclusivamente per costruire in modo univoco la terna di assi cartesiani) e punti verso l'esterno rispetto all'angolo φ_{CCC} della terna come mostrato nel disegno sottostante;
- l'asse Y è determinato di conseguenza imponendo la “*regola della mano destra*”.



Consideriamo un sistema di assi cartesiani *locale* i -esimo (abbreviato SL_i) per il generico bead C_i , identificato con regole analoghe a quelle per il SF:



Dati i parametri geometrici (d_{CC} , φ_{CCC}) è possibile conoscere le componenti del vettore-posizione del bead successivo C_{i+1} riferite a SL_i . Successivamente, le componenti del vettore-posizione del bead C_{i+1} vengono riferite al sistema locale

“precedente” SL_{i-1} applicando una trasformazione sotto rotazione tenendo conto che il set di angoli di Eulero $\mathbf{\Omega}_{i-1} = (\theta_{i-1}, \pi - \varphi_{\text{CCC}}, \pi)$ (si usa qui la convenzione presentata nel testo di Rose [45]) descrive la trasformazione $SL_{i-1} \xrightarrow{\mathbf{\Omega}_{i-1}} SL_i$. Infine, dato un set $\theta_1, \dots, \theta_{n-1}$ di angoli torsionali, le componenti del vettore-posizione di ciascun bead vengono riferite al sistema fisso SF applicando le rotazioni inverse $\mathbf{\Omega}'^3$ $SL_n \xrightarrow{\mathbf{\Omega}'_{n-1}} \dots \xrightarrow{\mathbf{\Omega}'_2} SL_2 \xrightarrow{\mathbf{\Omega}'_1} SF$ ed operando una traslazione finale. In questo modo l'intera catena viene costruita in modo sequenziale e univoco. La mutua distanza r_{ij} per una coppia di beads i, j si ricava per differenza dei vettori posizione riferiti al SF: $r_{ij} = \|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i\|$.

Per convenzione abbiamo scelto il verso positivo di θ_i come quello che fa avanzare una vite destrogira lungo l'asse Z_i relativo a SL_i . A $\theta_i = 0^\circ$ corrisponde la conformazione *trans* del legame (figura 4.1 in alto a destra) e quindi per $\theta_1, \dots, \theta_{n-1} = 0^\circ$ si ha la catena nella conformazione *tutta-trans*. Osserviamo che θ_1 e θ_{n-1} (gli angoli relativi al primo e all'ultimo legame) vengono entrambi posti liberamente pari a zero gradi, in quanto un qualsiasi loro valore produrrebbe la stessa geometria (ruoterebbero i gruppi estremi, che sono dei metili sferici nel modello a beads).

Nei calcoli di profili di energia libera che presenteremo nel capitolo 5, l'unico parametro controllato nello stadio di trasformazione sarà uno degli angoli torsionali scelto di volta di volta. Da qui in avanti riserviamo l'etichetta i^* all'angolo, quindi sarà $\lambda_C \equiv \theta_{i^*}$.

³ Nella fattispecie, la generica rotazione inversa $\mathbf{\Omega}'_{i-1}$ che descrive la trasformazione $SL_i \xrightarrow{\mathbf{\Omega}'_{i-1}} SL_{i-1}$ è costituita dal set di angoli di Eulero $\mathbf{\Omega}'_{i-1} = (-\pi, \varphi_{\text{CCC}} - \pi, -\theta_{i-1})$.

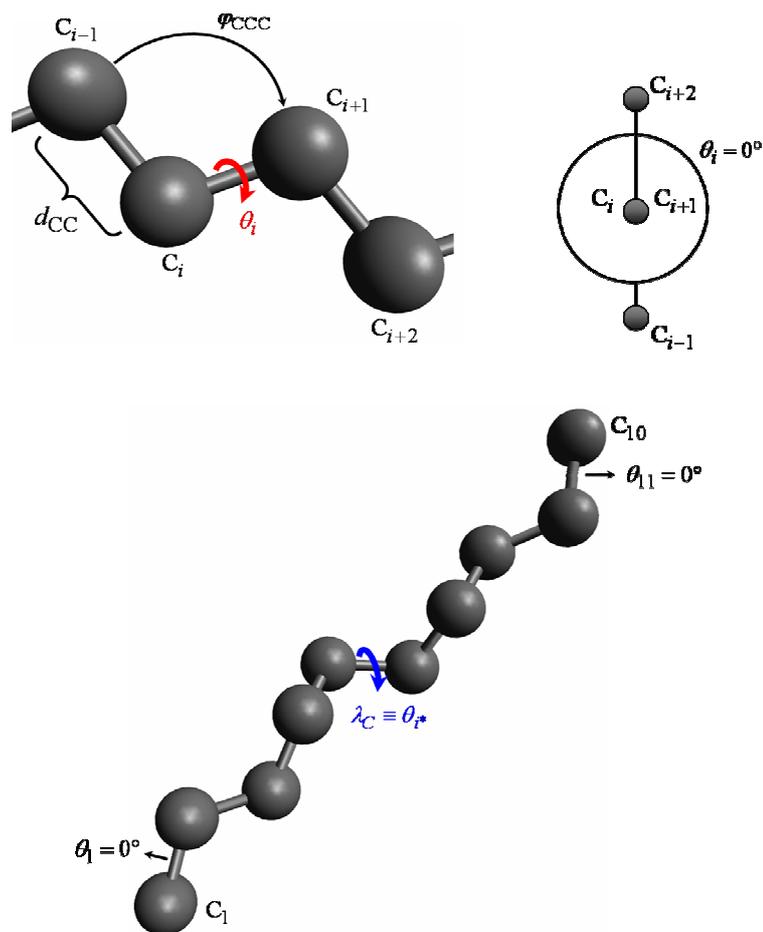


Fig. 4.1 Rappresentazione a beads di una porzione di singola catena (in alto a sinistra). Proiezione di Newman relativa alla conformazione *trans*, $\theta_i = 0^\circ$ (in alto a destra). In basso, rappresentazione a beads di una catena a dieci atomi di carbonio. E' indicato anche il generico angolo che verrà controllato nei calcoli di energia libera torsionale (capitolo 5).

4.1.2 Modellizzazione del sistema di catene ancorate su superficie d'oro

Il sistema è costituito da un foglio di atomi d'oro rappresentante la superficie esterna di un strato massivo d'oro, al quale sono ancorate delle catene di alchil-tioli secondo un pattern preciso. In questo studio preliminare non consideriamo la presenza di solvente. Il piano formato dagli atomi d'oro è descritto da un reticolo esagonale bidimensionale con i lati (equivalenti) della cella primitiva specificati dall'unico parametro d_{AuAu} , cioè la distanza Au-Au. E' noto dalla letteratura [41, 42, 43, 44] che le catene di alchil-tioli possono ancorarsi allo strato d'oro in modo ordinato, in quanto osservando la disposizione degli atomi di zolfo (teste sulfuree) mediante microscopie STM e AFM è possibile individuare diverse regioni ("isole") con reticolo ben specifico. Su queste basi

abbiamo scelto il reticolo che dalle analisi sperimentali e dai calcoli computazionali condotti sui SAM si presenta con maggiore frequenza. Questo reticolo corrisponde all'esagonale bidimensionale descritto da una cella primitiva ruotata di 30° e con i lati dilatati di un fattore $\sqrt{3}$ rispetto a quella del reticolo di atomi d'oro (nella notazione convenzionale questo reticolo viene abbreviato con la simbologia $(\sqrt{3}\times\sqrt{3})-R\ 30^\circ$). Il sito di attacco delle teste sulfuree è stato scelto secondo la disposizione detta "on top": gli atomi di zolfo delle catene formano un legame con un atomo d'oro sottostante perpendicolarmente al piano degli atomi d'oro; in altri termini, l'atomo di zolfo si dispone esattamente sopra un atomo d'oro. In figura 4.2 (pannello in alto) viene illustrata la situazione.

Analogamente alla trattazione della singola catena descritta in sezione 4.1.1, anche per il sistema di catene di alchil-tioli ancorate su superficie d'oro si utilizza il modello a beads. Tra questi viene incluso anche l'atomo d'oro al quale è ancorato l'alchil-tiolo. I beads vengono numerati progressivamente partendo dall'atomo di oro e procedendo verso la periferia della catena. Tenendo presente che verranno considerati cluster formati da più catene vicinali tutte uguali, i beads vengono catalogati utilizzando la coppia di indici i, H con i il numero progressivo dei beads della catena H . L'indice i varia da 1 ad n (il numero di beads totali della catena), mentre H varia da 1 a N , con N il numero di catene totali presenti nel sistema. Riassumiamo quanto detto con un esempio: il bead $S_{2,3}$ corrisponde all'atomo di zolfo della catena etichettata come "terza". La numerazione delle catene è arbitraria, anche se riserveremo $H = 1$ alla catena centrale del cluster.

Introduciamo ora dei parametri geometrici *fissi*: le distanze di legame $Au_{1,H}-S_{2,H}$ (d_{AuS}) e $S_{2,H}-C_{3,H}$ (d_{SC}), e gli angoli interni tra le terne di beads adiacenti $Au_{1,H}-S_{2,H}-C_{3,H}$ (φ_{AuSC}) e $S_{2,H}-C_{3,H}-C_{4,H}$ (φ_{SCC}). La geometria della catena H -esima è infine specificata dal set di angoli torsionali $\theta_{i,H}$. Si fa notare che anche in questo caso, come per la singola catena libera, l'angolo torsionale $\theta_{n-1,H}$ è fissato pari a zero gradi per ogni catena, mentre $\theta_{1,H}$ relativo al primo legame $Au_{1,H}-S_{2,H}$ costituisce ora un grado di libertà significativo.

Per questo sistema le posizioni dei vari beads vengono riferite ad un sistema di assi fissato (SF) sul primo bead $Au_{1,1}$ al quale è ancorata la catena centrale. Gli assi di SF sono orientati con le stesse convenzioni adottate per i sistemi di riferimento delle catene singole. In particolare:

- l'asse Z è posizionato lungo il legame $Au_{1,1}-S_{2,1}$ puntando verso S_2 ;
- l'asse X è posizionato lungo l'“insenatura” tra due catene prime-vicine;
- infine l'asse Y è determinato di conseguenza imponendo la “regola della mano destra”.

Nel pannello in basso a destra di figura 4.2 viene mostrato il SF appena descritto. Analogamente a quanto descritto per la singola catena viene considerato un sistema di assi cartesiani *locale* i -esimo (abbreviato $SL_{i,H}$) per ogni bead $B_{i,H}$ (con $B = Au, S, C$) relativo alla catena H -esima. Infine, dato il set di angoli $\theta_{1,H}, \dots, \theta_{n-1,H}$ per ogni catena H , e dati i parametri geometrici del cluster di catene, le componenti del vettore-posizione di ciascun bead vengono calcolate con riferimento al SF applicando le rotazioni inverse Ω' consecutive ed operando una traslazione finale. In questo modo l'intero cluster formato da gusci successivi di catene viene costruito in modo sequenziale e univoco.

Nei calcoli di profili di energia libera che saranno presentati nel capitolo 6, il parametro controllato sarà uno qualsiasi degli angoli torsionali della catena “centrale”; quindi $\lambda_C \equiv \theta_{i^*,1}$ riservando l'etichetta i^* a tale angolo.

4.1.3 Parametri geometrici

In Tabella 1 riportiamo i valori dei parametri geometrici utilizzati.

distanze di legame	(Å)	ref.	angoli interni		ref.
d_{CC}	1.54	[46, 47]	φ_{CCC}	109.5°	[46]
d_{SC}	1.82	[46, 47]	φ_{SCC}	114°	[46, 47]
d_{AuS}	2.40	[48]	φ_{AuSC}	104°	[47]
d_{AuAu}	2.88	[46]			

Tabella 1. Parametri geometrici dei sistemi qui trattati.

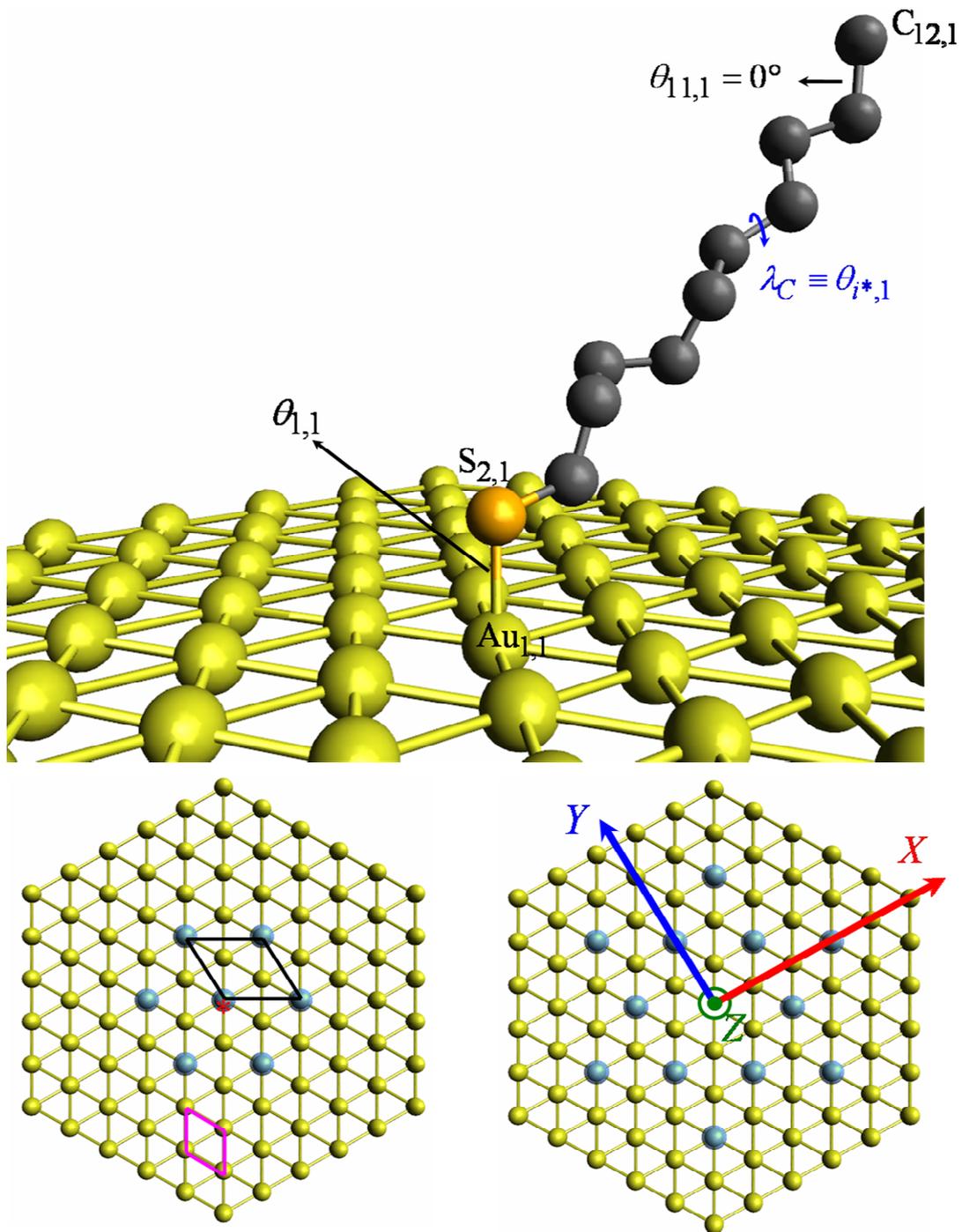


Fig. 4.2 In alto rappresentazione a beads di una singola catena centrale (le altre sono state omesse per chiarezza) ancorata su un foglio di atomi d'oro. E' indicato anche un generico angolo che verrà controllato nei calcoli di energia libera torsionale. In basso, vista dall'alto di clusters con 7 catene (sinistra) e 13 catene (destra). I pallini azzurri indicano i siti di ancoraggio delle catene e l'asterisco * indica la catena centrale. In basso a sinistra vengono mostrate la cella primitiva del reticolo di atomi d'oro (in magenta) e la cella unitaria del reticolo $(\sqrt{3} \times \sqrt{3}) - R 30^\circ$ formato dalle catene (in nero). In basso a destra viene mostrato il sistema di riferimento fisso (SF) per i due cluster.

4.2 Il potenziale di campo medio per singola catena e clusters

L'energetica dei sistemi sopra descritti è specificata dal potenziale di campo medio $V_{\lambda_C}(\mathbf{x})$ in cui λ_C è uno solo degli angoli torsionali, mentre \mathbf{x} è il set formato da tutti i rimanenti angoli rilevanti. Per la singola catena si ha $\lambda_C \equiv \theta_{i^*}$ e $\mathbf{x} \equiv \{\theta_{i \neq i^*}\}$, mentre per il cluster di alchil-tioli abbiamo $\lambda_C \equiv \theta_{i^*,1}$ e $\mathbf{x} \equiv \{\{\theta_{i \neq i^*,1}\}, \{\theta_{i,H \neq 1}\}\}$; ricordiamo che le rotazioni dei gruppi metile, trattati come bead sferici, vengono ignorate, quindi l'indice i va da 2 a $n-2$ per la singola catena e da 1 a $n-2$ per le catene del cluster.

Il potenziale di campo medio, come descritto in sezione 2.1.1 del capitolo 2, dovrebbe essere costruito a partire dalla forma primaria dell'energia meccanica del sistema eliminando progressivamente le variabili non rilevanti. Tuttavia questo percorso di riduzione non è praticabile con semplicità, e potenziali di campo medio vengono solitamente *costruiti* in modo “fenomenologico” sulla base dell'intuito chimico-fisico. Il *realismo* di tali modelli viene poi validato dal confronto con dati sperimentali che essi consentono di quantificare; i parametri dei modelli vengono infatti ottenuti dal fitting di simulazioni fatte a livello quantistico, oppure dal fitting di dati sperimentali⁴.

Nei casi specifici qui trattati il potenziale di campo medio è costruito come somma di due contributi: un contributo torsionale e uno di interazione a coppie tra beads. In tali contributi, che saranno descritti nel seguito, confluiscono (in modo opportunamente mediato) varie interazioni inter-atomiche di natura quantomeccanica classificate come “di legame” e “di non-legame”. Nella categoria “di legame” rientrano quei termini energetici associati allo stiramento del legame chimico e al piegamento dell'angolo tra due legami consecutivi; nella categoria “di non-legame” entrano tutte le interazioni associate a forze di Van der Waals, forze di London, forze elettrostatiche, ecc.

⁴ Notare che questa non è altro che la procedura comune per parametrizzare i cosiddetti “campi di forza” che vengono poi impiegati, ad esempio, nelle simulazioni di Dinamica Molecolare: i potenziali di campo medio di cui parliamo qui corrispondono a quei potenziali efficaci i cui gradienti generano il campo di forza.

4.2.1 Contributo torsionale al potenziale di campo medio

Il contributo torsionale è chiaramente di tipo *intra*-molecolare (cioè riferito alla singola catena del sistema). A sua volta esso viene costruito sommando i contributi relativi a *quaterne* di beads adiacenti. Per ogni quaterna, le interazioni “di legame” (tra gli atomi dei beads della quaterna) producono il potenziale efficace $V_{tors}(\theta_i)$ con θ_i l’angolo torsionale del legame centrale della quaterna stessa. Il potenziale torsionale complessivo sarà quindi dato da $V_{tors}(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_{n-1}) = \sum_i V_{tors}(\theta_i)$. I termini $V_{tors}(\theta_i)$ possono essere costruiti come combinazione di funzioni periodiche dell’angolo; una scelta frequente, e da noi adottata, è la seguente:

$$V_{tors}(\theta_i) = \sum_{k=0}^L \eta_k (\cos \theta_i)^k \quad (4.2;1)$$

I coefficienti η_k sono caratteristici della specifica *quaterna* formata dai due beads connessi dal legame *i*-esimo e dai due beads più esterni ad essi legati; L è il numero delle componenti periodiche necessarie per riprodurre al meglio un potenziale che sia compatibile con un’ampia classe di analisi sperimentali sul sistema in oggetto. Questa forma parametrica, dovuta a Ryckaert e Bellemans [49], è quella comunemente proposta in diversi articoli presi in considerazione nel corso dell’internato [46, 48, 50, 51]. Si fa notare che tale potenziale torsionale è simmetrico rispetto a $\theta_i = \pi$ e chiaramente periodico di 2π .

Nella figura seguente riportiamo, come esempio, la forma del potenziale torsionale costruito utilizzando i parametri riportati in Tabella 2 riferiti alla quaterna di beads C-C-C-C. Essenzialmente, per tale quaterna il potenziale torsionale è quello del *n*-butano per rotazione attorno al legame centrale.

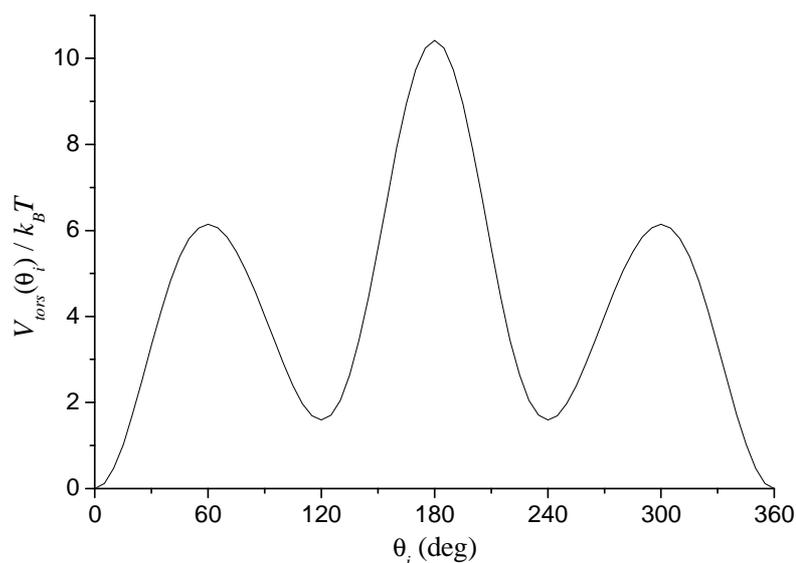


Fig. 4.3 Grafico del potenziale torsionale costruito con le 5 componenti periodiche, relative all'angolo centrale della quaterna C-C-C-C, riportate in Tabella 2. Il potenziale viene espresso in unità $k_B T$ alla temperatura di 300K.

$\eta_k / k_B (\text{K})$						
beads	η_0	η_1	η_2	η_3	η_4	η_5
C-C-C-C	1204.654	1947.74	-357.845	-1944.666	715.69	-1565.572

Tabella 2. Parametri utilizzati per il potenziale torsionale eq. (4.2;1). I valori sono tratti dal ref. [50].

Nonostante una ricerca sistematica nella letteratura specifica, non abbiamo reperito informazioni sul potenziale torsionale per il legame Au-S (angoli $\theta_{1,H}$), né per il legame S-C (angoli $\theta_{2,H}$). In mancanza di informazioni, per gli angoli $\theta_{1,H}$ abbiamo assunto un potenziale costante (“piatto”) trascurando così i dettagli topologici introdotti dagli atomi d’oro circostanti. Anche per gli angoli $\theta_{2,H}$ abbiamo adottato un potenziale “piatto” in modo analogo a quanto fatto nel ref. [48]. Infine, per gli angoli $\theta_{3,H}$ relativi alla quaterna S-C-C-C, seguendo i refs. [46, 47, 48, 51], abbiamo utilizzato la stessa parametrizzazione relativa alla quaterna C-C-C-C presentata in Tabella 2.

4.2.2 Contributo delle interazioni a coppie bead-bead

Le interazioni bead-bead possono essere sia *intra*-molecolari che *inter*-molecolari (per i cluster di catene). Nel caso *intra*-molecolare vengono considerate solo coppie di beads che distano *più* di 4 legami covalenti; infatti, le interazioni a raggio più corto vengono incluse nel contributo torsionale descritto sopra. Nel caso *inter*-molecolare, invece, viene considerata ogni coppia di beads senza restrizioni.

Come proposto da Schapotschnikov [15], adottiamo un potenziale Lennard-Jones 12-6 (abbreviato da qui in avanti con LJ 12-6):

$$V_{LJ12-6}^{(i,j)}(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (4.2;2)$$

dove r_{ij} è la distanza relativa alla coppia bead i - bead j (tale distanza dipende dalla conformazione attuale del sistema, quindi è funzione dell'intero set di angoli torsionali), mentre ε_{ij} e σ_{ij} sono i parametri empirici del potenziale per la specifica coppia di beads; in termini fisici essi rappresentano rispettivamente la profondità della buca di potenziale e la somma dei raggi delle sfere che approssimano i due atomi o i due gruppi di atomi. I parametri usati per i sistemi qui indagati sono riportati in Tabella 3.

tipo di coppia di beads	ε_{ij} / k_B (K)	σ_{ij} (Å)
CH ₃ CH ₃	108	3.76
CH ₂ CH ₂	56	3.96
CH ₃ CH ₂	78	3.86
CH ₃ S	117	4.11
CH ₂ S	84	4.21

Tabella 3. Parametri utilizzati per il potenziale LJ 12-6. I valori sono tratti dal ref. [15].

4.2.3 Contributo specifico delle interazioni bead-superficie (per le catene ancorate)

Nel caso delle catene di alchil-tioli ancorate alla superficie di oro è proibitivo calcolare l'interazione di ciascun bead con ciascun atomo d'oro: anche con l'introduzione di un "raggio di cut-off" il calcolo risulterebbe computazionalmente troppo dispendioso. In analogia con il lavoro di Hautman e Klein [51], optiamo qui per considerare

l'interazione di ciascun bead i -esimo con l'intera superficie d'oro utilizzando un potenziale Lennard-Jones 12-3 efficace che è funzione esclusivamente della distanza z_i del bead dalla superficie:

$$V_{LJ12-3}^{(i)}(z_i) = \frac{A_{12}}{(z_i - z_0)^{12}} - \frac{A_3}{(z_i - z_0)^3} \quad (4.2;3)$$

La distanza z_i è funzione della conformazione attuale della catena alla quale appartiene il bead i -esimo, quindi dipende dall'intero set di angoli torsionali di tale catena. Questa forma viene riproposta in diversi articoli presi in considerazione [15, 46]. In eq. (4.2;3) z_0 , A_{12} e A_3 sono dei parametri relativi alla natura specifica del bead i -esimo, ottenuti da opportune riscalature dei parametri LJ 12-6 [51]. I valori usati per i sistemi qui indagati sono riportati in Tabella 4.

tipo di bead	A_{12} (K Å ¹²)	A_3 (K Å ³)	z_0 (Å)
CH ₃	$3.41 \cdot 10^7$	$2.08 \cdot 10^4$	0.860
CH ₂	$2.80 \cdot 10^7$	$1.71 \cdot 10^4$	0.860

Tabella 4. Parametri utilizzati per il potenziale LJ 12-3. Nella prima colonna viene considerata la natura specifica del bead coinvolto. I valori sono tratti dal ref. [51].

4.2.4 Potenziali di Lennard-Jones modificati

Per distanze piccole il termine in r_{ij}^{-12} nelle interazioni di Lennard-Jones domina sul termine attrattivo e fa divergere il potenziale complessivo quando $r_{ij} \rightarrow 0$ per una qualsiasi coppia di beads del sistema. Un problema analogo si presenta con il Lennard-Jones 12-3.

A livello computazionale tali divergenze sono problematiche negli steps iniziali dello stadio di morphing. Ricordiamo infatti che la configurazione iniziale del sistema viene generata casualmente. Può quindi accadere, soprattutto in sistemi densi costituiti da più catene vicinali, o comunque nei casi di catene lunghe, che almeno due beads risultino accidentalmente "sovrapposti" (distanza r_{ij} molto piccola). Con il primo step di morphing il potenziale complessivo passa repentinamente da zero ad un valore (positivo) molto elevato; ciò si traduce, in base alla eq. (3.4;1), in un contributo di

lavoro molto grande per la traiettoria che si sta generando. Nel seguito della trasformazione il valore di w_{tr} rimarrà probabilmente molto elevato, e tale traiettoria non contribuirà in modo significativo nella JE in quanto il valore di $\exp(-\beta w_{tr})$ risulterà estremamente piccolo. Ciò non comporta una distorsione del profilo di energia libera che viene infine calcolato, ma introduce comunque uno shift casuale che deve essere evitato se si vogliono confrontare vari profili al fine di valutare la convergenza del calcolo. Per evitare tale problema, queste traiettorie anomale possono essere facilmente riconosciute ed escluse a posteriori dal set. Nei primi calcoli che abbiamo svolto si usava infatti questo accorgimento. Tuttavia, per sistemi “densi” la frequenza dei contatti iniziali anomali risulta elevata e il numero di traiettorie da escludere diventa presto così grande da far degradare la qualità statistica dell’esito (incertezze elevate). Per ovviare a questo problema abbiamo adottato una forma *modificata* dei potenziali LJ 12-6 e 12-3 prendendo spunto dal lavoro di Steinbrecher et al. [52]. Questa forma presenta un appiattimento del potenziale per $r_{ij} \rightarrow 0$; facendo tendere ad infinito il valore-limite a distanza nulla si ottiene il LJ vero e proprio. Per controllare tale crescita abbiamo adottato il parametro stesso di morphing, λ_M , che varia da 0 a 1. Il potenziale modificato da noi adottato è dato da

$$V_{LJ12-6\text{ mod}, \lambda_M}^{(i,j)}(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\frac{1}{\left[\alpha(1-\lambda_M) + (r_{ij}/\sigma_{ij})^6 \right]^2} - \frac{1}{\alpha(1-\lambda_M) + (r_{ij}/\sigma_{ij})^6} \right] \quad (4.2;4)$$

con α un parametro scelto liberamente. In tutti i calcoli qui svolti tale parametro è stato fissato pari a 0.5 come nel ref. [52]. La figura 4.4 mostra alcuni profili per il LJ 12-6 modificato; osserviamo che per $\lambda_M = 1$ ci si riduce al vero LJ 12-6 (curva in nero).

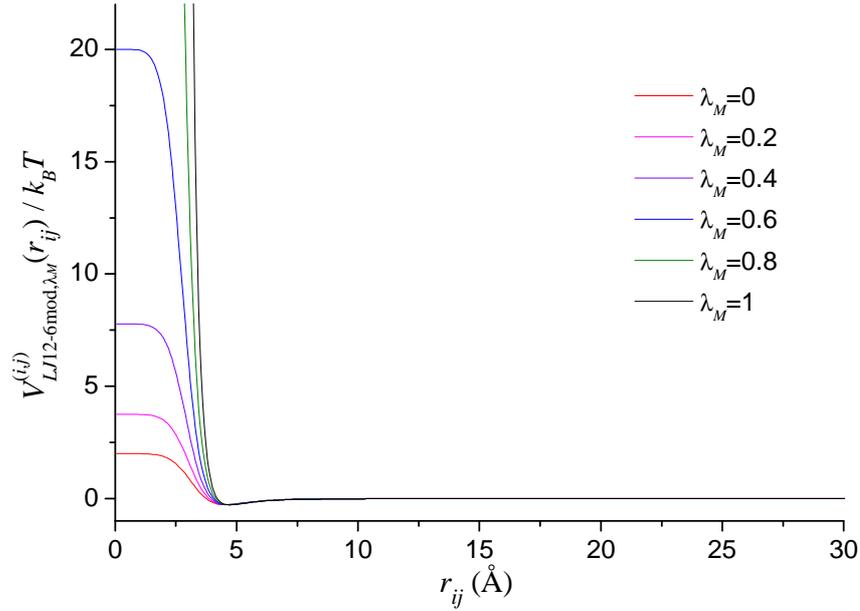


Fig. 4.4 Profili del potenziale LJ 12-6 modificato costruiti a diversi λ_M utilizzando i parametri relativi alla coppia di beads $\text{CH}_2 | \text{S}$ (parametri riportati in Tabella 3). Il potenziale è espresso in unità $k_B T$ alla temperatura di 300K.

Come detto, un problema analogo si presenta per il LJ 12-3 quando $z_i \rightarrow 0$. La forma modificata è la seguente:

$$V_{LJ12-3\text{mod},\lambda_M}^{(i)}(z_i) = \left[\frac{A_{12}}{\left[\alpha(1-\lambda_M) + (z_i - z_0)^3 \right]^4} - \frac{A_3}{\alpha(1-\lambda_M) + (z_i - z_0)^3} \right] \quad (4.2;5)$$

Si fa notare che qui z_i , a differenza di r_{ij} , può assumere anche valori negativi. Ciò può accadere se nella configurazione iniziale, generata casualmente, la catena è ripiegata in modo tale che una sua parte si trovi “al di sotto” del piano della superficie. Inoltre, studiando il grafico della funzione in eq. (4.2;5) per $z_i - z_0 < 0$, si osserva che il potenziale decresce rapidamente a zero stabilizzando fortemente (e quindi in modo permanente) una tale configurazione innaturale.

Per ovviare a questo problema abbiamo modificato ulteriormente la forma del potenziale sostituendo la parte critica per $z_i - z_0 < 0$ con una crescita lineare la cui pendenza aumenta all’aumentare di λ_M . In pratica, abbiamo considerato la retta che

passa per i punti $\{z_0, V_{LJ12-3\text{mod},\lambda_M}(z_0)\}$ e $\{z_0 + 2\text{\AA}, 0\}$. La figura 4.5 illustra quanto detto.

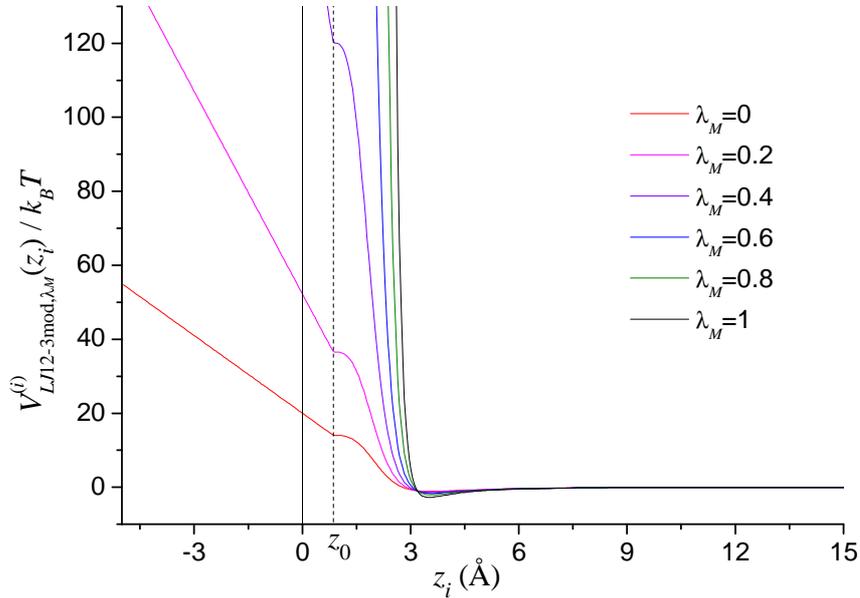


Fig. 4.5 Profili del potenziale LJ 12-3 modificato costruiti a diversi λ_M utilizzando i parametri relativi al bead CH_3 e riportati in Tabella 4. La linea verticale tratteggiata è posta a $z_0 = 0.860 \text{\AA}$, mentre quella continua indica la superficie dello strato di oro. Il potenziale viene espresso in unità $k_B T$ alla temperatura di 300K.

Osserviamo che tale modifica del potenziale è assolutamente ininfluente quando $\lambda_M = 1$, ma negli steps iniziali del morphing essa consente di fare evolvere le configurazioni innaturalmente ripiegate al di sotto della superficie in modo che ne siano spontaneamente espulse nell'arco di pochi steps. L'efficacia di questa strategia sarà illustrata nel capitolo 6.

4.2.5 Potenziale complessivo per la singola catena

Il potenziale di campo medio complessivo per una catena formata da n beads è dato dalla somma di tutti i contributi torsionali (compreso il contributo su θ_{i*}) e dalle interazioni tra beads. In termini operativi, cioè dal punto di vista di un utente che si interfaccia con il software JEFREE, la forma compatta è la seguente:⁵

⁵ Osserviamo che il parametro di morphing λ_M entra esplicitamente attraverso i LJ modificati; in altri termini, oltre alla normale crescita "omogenea" del potenziale viene effettuato un "sub-morphing" dei

$$V_{\theta_{i^*}}(\mathbf{x}) = \sum_{i=2}^{n-2} V_{tors}(\theta_i) + \sum_{j=5}^n \sum_{i=1}^{j-4} V_{LJ\ 12-6\text{mod},\lambda_M}^{(i,j)}(r_{ij}) \quad (4.2;6)$$

Ricordiamo che $\lambda_C \equiv \theta_{i^*}$ e che \mathbf{x} contiene tutti gli angoli torsionali tranne θ_{i^*} . Facciamo notare che, al fine di ridurre il tempo di calcolo, sono stati esclusi i termini che contribuiscono con un termine additivo costante al potenziale di campo medio totale. Questi contributi comporterebbero solo una traslazione sistematica dei valori di energia libera, ininfluente ai nostri fini. Specificatamente essi corrispondono ai termini torsionali relativi agli angoli θ_1 e θ_{n-1} (i quali sono fissati pari a zero). Anche per le interazioni LJ il ciclo sugli indici è stato ridotto all'essenziale: i beads *devono* distare più di 4 legami.

4.2.6 Potenziale complessivo per il cluster di catene ancorate su superficie di oro

Nel caso dei cluster di alchil-tioli ancorati su superficie d'oro, il potenziale complessivo è dato dalla somma di contributi torsionali *intra*-catena, interazioni bead-bead sia *intra*-che *inter*-catena, e interazioni tra beads e superficie.

L'espressione da noi implementata nel codice *main* che si interfaccia con JEFREE è la seguente:

$$\begin{aligned} V_{\theta_{i^*,1}}(\mathbf{x}) = & \sum_{H=1}^N \sum_{i=3}^{n-2} V_{tors}(\theta_{i,H}) + \sum_{H=1}^N \sum_{j=6}^n \sum_{i=2}^{j-4} V_{LJ12-6\text{mod},\lambda_M}^{(i,j)}(r_{ij})_H \\ & + \sum_{H=2}^N \sum_{H'=1}^{H-1} \sum' V_{LJ12-6\text{mod},\lambda_M}^{(i,j)}(r_{ij})_{H,H'} + \sum_{H=1}^N \sum_{i=4}^n V_{LJ12-3\text{mod},\lambda_M}^{(i)}(z_i)_H \end{aligned} \quad (4.2;7)$$

dove H messo a pedice dei potenziali di LJ sta ad indicare che i beads interessati appartengono alla catena H -esima, e il simbolo 'primo' sulla sommatoria corrisponde ai seguenti vincoli: 1) i, j etichettano beads appartenenti alle diverse catene di ogni coppia H, H' (i beads di oro non vengono inclusi nella sommatoria); 2) se i e j

termini di Lennard-Jones. In realtà l'utente che usa JEFREE non deve preoccuparsi di ciò quando scrive la parte *main* del codice. Il programma è stato congegnato in modo tale che l'utente deve solo indicare che va calcolato un LJ modificato e con quali parametri; JEFREE considera automaticamente il valore attuale di λ_M (condiviso in specifiche locazioni di memoria) ed effettua il calcolo di conseguenza.

corrispondono entrambi ad atomi di zolfo ($i = j = 2$) si ignora l'interazione (vedere nel seguito); 3) l'interazione a coppie i, j viene considerata una sola volta.

Da questo calcolo vengono esclusi i termini costanti relativi ai contributi torsionali derivanti da $\theta_{1,H}$, $\theta_{2,H}$ e $\theta_{n-1,H}$, in quanto per i primi due angoli si adotta un potenziale piatto, e l'ultimo angolo di una catena è fissato pari a zero gradi. Inoltre sono state considerate solo quelle interazioni che vengono modulate da cambi conformazionali:⁶

- contributi LJ 12-6 derivanti dall'interazione tra gli atomi di zolfo, in quanto la loro mutua distanza è fissa;

- contributi LJ 12-3 derivanti dall'interazione dei beads $S_{2,H}$ e $C_{3,H}$ con la superficie d'oro, in quanto sono situati ad una distanza costante da essa. Facciamo notare che nel caso in cui si disponesse di una forma per il potenziale torsionale sugli angoli $\theta_{2,H}$ relativi ai legami $S_{2,H}-C_{3,H}$, il contributo LJ 12-3 dei $C_{4,H}$ andrebbe escluso da eq. (4.2;7) in quanto esso sarebbe direttamente incluso nel potenziale torsionale relativo alla quaterna $Au_{1,H}-S_{2,H}-C_{3,H}-C_{4,H}$.

⁶ Il fatto di trascurare i termini costanti implica che il risultato del calcolo *non* è realmente $A(\theta_{i^*}) - A(\theta_{i^*} = 0^\circ)_{id}$, bensì è tale quantità a meno dei contributi ignorati. Tuttavia siamo qui interessati solo ai *profili* di energia libera torsionale, quindi i termini di shift sono inessenziali.

5. VALIDAZIONE DEI METODI SU SINGOLE CATENE ALCHILICHE

In questo capitolo saranno presentati gli esiti dei test condotti sulle singole catene alchiliche. Questi test hanno permesso di sondare l'efficienza del programma JEFREE e di ottimizzarlo. Inoltre hanno consentito di acquisire esperienza per trattare i cluster di catene ancorate su superficie d'oro. Nella sezione 5.1 verrà presentato il test che ha permesso di stabilire l'efficacia dello stadio di morphing rispetto ad un campionamento diretto dello stato di equilibrio con il potenziale effettivo. Nella sezione 5.2 saranno illustrati i risultati relativi al calcolo dei profili di energia libera torsionale per vari legami C-C di catene di diversa lunghezza; analizzeremo inoltre le distribuzioni del lavoro relative alle specifiche trasformazioni per trarre conclusioni sull'entità della dissipazione e quindi sull'accuratezza degli esiti del calcolo.

Note importanti

Indichiamo subito che la quantità di interesse è la seguente differenza di energia libera torsionale,

$$\Delta A(\theta_{i^*}) = A(\theta_{i^*}) - A(\theta_{i^*} = 0^\circ)_{id}$$

per un dato valore θ_{i^*} dell'angolo torsionale i^* -esimo scelto (sarà la coordinata controllata negli stadi di trasformazione). Tecnicamente, $A(\theta_{i^*})$ e $A(\theta_{i^*} = 0^\circ)_{id}$ corrispondono a dei potenziali torsionali di campo medio, cioè a “potenziali efficaci” quando tutte le altre variabili interne (a parte θ_{i^*}) sono state eliminate sulla base di quanto discusso in sezione 2.1.1. Traducendo l'espressione data sopra, $\Delta A(\theta_{i^*})$ esprime il potenziale torsionale di campo medio se viene preso come riferimento lo “stato ideale” (totale assenza di interazioni, si veda la sezione 3.2) e $\theta_{i^*} = 0^\circ$ (legame in conformazione *trans*).

Nel seguito chiameremo $\Delta A(\theta_{i^*})$ semplicemente “**energia libera torsionale**” per il legame considerato. I suoi valori saranno sempre espressi in unità $k_B T$, dove la temperatura per ogni calcolo qui presentato è sempre pari a 300 K. In queste condizioni si ha $k_B T \approx 2.5$ kJ/mol. A parte tale scelta dell'unità di misura dell'energia, facciamo notare che i profili stessi di $\Delta A(\theta_{i^*})$ dipendono intrinsecamente dalla temperatura dato

che si tratta di energie libere;⁷ **tutti gli esiti e i commenti che svolgeremo in questo capitolo (e nel successivo) valgono strettamente a 300 K.**

In tutti i calcoli qui presentati sarà sempre applicato il protocollo lineare. In termini figurati il protocollo consiste in quanto segue: si sceglie l'angolo torsionale θ_{i^*} , si “blocca” il legame i^* -esimo in conformazione *trans* e si fa apparire linearmente il profilo di potenziale (stadio di morphing) al termine del quale si inizia a ruotare attorno al legame i^* -esimo con velocità costante fino a compiere un giro completo (stadio di trasformazione).

In tutti i casi abbiamo utilizzato lo stesso numero di steps per gli stadi di morphing e di trasformazione. In seguito specificheremo solo N_{steps} , sottintendendo che

$$N_{steps}^M = N_{steps}^C = N_{steps}.$$

I calcoli presentati in questo capitolo sono stati eseguiti in ambiente Linux su un PC con 2 processori Intel da 2.13 GHz e memoria RAM di 1.8 Gb. Avendo a disposizione 2 processori è stata sfruttata la parallelizzazione dei calcoli. La totalità dei calcoli qui presentati ha impegnato il PC per 28 giorni complessivi.

5.1 Validazione dell'efficacia dello stadio di morphing rispetto al campionamento Monte Carlo

In questa sezione dimostriamo che lo stadio di morphing del potenziale (a partire dallo stato ideale) consente di ovviare all'inadeguato campionamento Monte Carlo (fatto sullo stato corrispondente al potenziale effettivo) prima dello stadio di trasformazione.

Per questa dimostrazione adottiamo il modello *virtuale* di una singola catena alchilica privata di tutte le interazioni di Lennard-Jones. L'obiettivo è valutare, per il valore $\theta_{i^*} = 0^\circ$ corrispondente ad dato legame C-C, il valore

$$\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ) = A(\theta_{i^*} = 0^\circ) - A(\theta_{i^*} = 0^\circ)_{id} \quad (5.1;1)$$

Sulla base di eq. (3.1;1) si ha che

⁷ La derivata dell'energia libera di Helmholtz rispetto alla temperatura (a volume fissato) è pari a meno l'entropia del sistema a tale temperatura.

$$\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ) = -\beta^{-1} \ln \frac{Z(\theta_{i^*} = 0^\circ)}{(2\pi)^g} \quad (5.1;2)$$

dove $Z(\theta_{i^*} = 0^\circ)$ è la funzione di partizione per il potenziale effettivo con $\theta_{i^*} = 0^\circ$ fissato, mentre $(2\pi)^g$ è la funzione di partizione per il sistema nello stato ideale (catena di beads connessi ma in assenza di *ogni* interazione tra essi); $g = n - 4$, per una catena a n beads, è il numero di legami *rilevanti* (si veda oltre).

Questo sistema è stato scelto in quanto consente di ottenere facilmente il valore vero, $\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)_{\text{vero}}$, da prendere come riferimento. Infatti il calcolo di $Z(\theta_{i^*} = 0^\circ)$ è facilmente effettuato tenendo presente che, per questo sistema virtuale, si considera solo il potenziale torsionale, e che esso è identico per tutti i legami C-C che occupano la posizione centrale in quaterne di “tipo n -butano” (si escludono quindi il primo e l’ultimo legame della catena per i quali il potenziale torsionale è “piatto”). Indicando con $V_{tors}(\theta)$ tale potenziale, e ponendo

$$I = \int_0^{2\pi} d\theta e^{-\beta V_{tors}(\theta)} \quad (5.1;3)$$

segue che

$$\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)_{\text{vero}} = -\beta^{-1} \ln \left(\frac{I}{2\pi} \right)^g \quad (5.1;4)$$

Qui si giustifica il fatto che $g = n - 4$: da $n - 1$ angoli totali, infatti, si esclude l’integrazione sul primo angolo, sull’ultimo, e ovviamente su θ_{i^*} che è fissato. L’integrale in eq. (5.1;3) è stato calcolato con elevata accuratezza mediante integrazione numerica.

Per catene di varia lunghezza abbiamo effettuato due set di calcoli: 1) determinazione di $\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)$ mediante uso della JE con stadio di morphing tenendo fisso $\theta_{i^*} = 0^\circ$ per il legame scelto della catena, e 2) uso di un campionamento IS-MC per valutare direttamente $Z(\theta_{i^*} = 0^\circ)$ da inserire in eq. (5.1;2).

Nella Tabella 5 illustriamo i risultati di questo test condotto su tre catene. Facciamo notare che il risultato, in assenza di interazioni di LJ, è indipendente da quale legame i^* -esimo si considera. Nei calcoli svolti abbiamo considerato sempre il legame centrale

della specifica catena. Per i calcoli IS-MC abbiamo adottato tre modalità. Nella IS-MC1 in Tabella, il calcolo è stato ripetuto $M = 50$ volte, dove ad ogni ripetizione viene generata una catena IS-MC lunga $N_{tr,m} \cdot N_{steps}^M$ steps con $N_{tr,m} = N_{tr} / M$; nella IS-MC2 il calcolo è stato ripetuto $M \equiv N_{tr}$ volte e ogni ripetizione genera una catena IS-MC lunga N_{steps}^M steps; nella IS-MC3 viene generata un'unica catena lunga $N_{tr} \cdot N_{steps}^M$ steps; i valori di N_{tr} e N_{steps}^M sono riportati in Tabella. In tutti i casi, il numero di campionamenti effettuati coincide con il numero di mosse complessive fatte nella procedura alternativa che impiega il morphing. Nel caso del morphing, le incertezze riportate in Tabella sono state stimate secondo eq. (3.3;7); per i calcoli IS-MC abbiamo adottato una diversa strategia⁸. Infine, i valori di $\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)_{\text{vero}}$ vengono riportati solo con solo 4 cifre decimali, facendo però notare che l'integrazione numerica effettuata è estremamente accurata (l'incertezza cade sulla undicesima cifra decimale).

⁸ Illustriamo in primo luogo come si calcola, in generale, una funzione di partizione Z da una sequenza di mosse IS-MC finalizzata a campionare la distribuzione di equilibrio. Consideriamo una generica funzione $f(\mathbf{x})$ della configurazione \mathbf{x} ed esprimiamo la sua media all'equilibrio:

$$\langle f(\mathbf{x}) \rangle_{eq} = \int d\mathbf{x} f(\mathbf{x}) \cdot \left[\frac{e^{-\beta V(\mathbf{x})}}{Z} \right]$$

dove Z è la funzione di partizione incognita. Scegliendo $f(\mathbf{x}) \equiv e^{\beta V(\mathbf{x})}$ segue

$$\langle e^{\beta V(\mathbf{x})} \rangle_{eq} = \int d\mathbf{x} \frac{1}{Z} = \frac{1}{Z} \cdot V$$

con $V = \int d\mathbf{x}$ il volume (noto) del dominio di integrazione. Quindi si ricava

$$Z = \frac{V}{\langle e^{\beta V(\mathbf{x})} \rangle_{eq}} \equiv \frac{V}{\frac{1}{n^\circ \text{ mosse}} \sum_{i=1}^{n^\circ \text{ mosse}} e^{\beta V(\mathbf{x}_i)}}$$

con $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_{n^\circ \text{ mosse}}$ le configurazioni della catena IS-MC generata a partire da una \mathbf{x}_1 casuale. Nel caso specifico, $Z \equiv Z(\theta_{i^*} = 0^\circ)$. Dal valore ottenuto si ricava poi $\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)$ mediante eq. (5.1;2). Avendo a disposizione un determinato numero di esiti per $\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)$ (M esiti nella modalità IS-MC1, N_{tr} nella IS-MC2, un solo esito nella IS-MC3), la migliore stima è fornita come media e l'incertezza come deviazione standard dalla media (nella IS-MC3 si ha un solo esito, per cui non si può esprimere un'incertezza).

Numero Beads	N_{tr}	N_{steps}^M	MORPHING	IS-MC1	IS-MC2	IS-MC3	VALORE VERO
10	5000	10^5	13.3621 (± 0.0040)	15.30 (± 0.54)	16.497 (± 0.065)	13.95	13.3608
10	50000	10^5	13.3610 (± 0.0012)	14.36 (± 0.36)	16.515 (± 0.021)	13.03	
10	5000	10^6	13.3363 (± 0.0015)	14.04 (± 0.34)	15.266 (± 0.054)	12.92	
20	5000	10^5	35.6240 (± 0.0084)	52.8 (± 1.6)	58.54 (± 0.15)	38.99	35.6288
20	50000	10^5	35.6212 (± 0.0027)	54.4 (± 1.8)	58.515 (± 0.046)	61.26	
20	5000	10^6	35.6277 (± 0.0026)	52.3 (± 1.6)	56.38 (± 0.15)	42.03	
30	5000	10^5	57.887 (± 0.020)	95.5 (± 1.7)	102.60 (± 0.19)	99.35	57.8968
30	50000	10^5	57.9033 (± 0.0062)	96.7 (± 1.8)	102.477 (± 0.059)	100.6	
30	5000	10^6	57.8976 (± 0.0060)	98.5 (± 1.7)	100.27 (± 0.19)	72.89	

Tabella 5. Risultati del test numerico condotto su tre catene alchiliche prive di interazioni di Lennard-Jones tra beads. Il valore calcolato è $\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)$. ($T = 300K$)

Ciò che emerge è che i valori di $\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)$ calcolati utilizzando il morphing iniziale del potenziale $V_{\theta_{i^*}=0^\circ}(\mathbf{x})$ sono molto accurati, mentre le stime prodotte con il Monte Carlo non lo sono. Osserviamo che per la catena a 10 beads anche l'IS-MC produce stime prossime al valore vero (con maggiore efficacia per la modalità IS-MC3), ma la qualità del calcolo degrada rapidamente all'aumentare della lunghezza della catena; per contro, la strategia di morphing si mantiene efficace anche al crescere del numero di gradi di libertà.

L'inefficacia del campionamento IS-MC quando il numero di gradi di libertà aumenta è un fatto atteso (come discusso in sezione 3.1). Per questo sistema, in particolare, abbiamo osservato che l'accuratezza del calcolo IS-MC degrada all'aumentare del numero di beads (per la precisione, il degrado è lineare). Ciò può essere spiegato intuitivamente immaginando che al crescere del numero dei gradi di libertà \mathbf{x} la superficie del potenziale $V_{\theta_{i^*}=0^\circ}(\mathbf{x})$ sarà sempre più ricca di minimi "visitabili" da una catena IS-MC, la quale può rimanere "intrappolata" in uno di essi; di conseguenza, la distribuzione di Boltzmann $\propto \exp[-\beta V_{\theta_{i^*}=0^\circ}(\mathbf{x})]$ non è ben campionata e il valore di $\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)$ risulta affetto da un errore rilevante e non quantificabile. Al contrario, la strategia di morphing costruisce gradualmente la forma del potenziale e appare in grado di limitare i problemi legati all'intrappolamento in minimi locali.

L'aver dimostrato che anche per un sistema virtuale così semplice la funzione di partizione è male valutata mediante calcolo IS-MC ci consente di affermare che una

sequenza IS-MC non consente *a priori* di effettuare un campionamento adeguato dello stato iniziale di equilibrio; di conseguenza, gli esiti dell'applicazione della JE allo stadio di trasformazione che parte da tale stato iniziale male campionato sono, *a priori*, inattendibili. Viceversa, il triviale e corretto campionamento dello stato ideale “piatto” ha portato a corrette stime di $\Delta A(\theta_{i^*} = 0^\circ)$ applicando la JE allo stadio di morphing; è naturale attendersi che anche nella prosecuzione del protocollo (stadio di trasformazione sull'angolo θ_{i^*}) il metodo rimanga affidabile; i risultati che mostreremo nel seguito confermano tale previsione.

Su queste basi, per i calcoli successivi abbiamo optato esclusivamente per la strategia di morphing seguito da trasformazione sull'angolo controllato. Al di là dello studio specifico, riteniamo che le conclusioni alle quali siamo giunti forniscano una linea-guida indipendentemente dal sistema indagato: il morphing del potenziale è più efficace rispetto al campionamento diretto IS-MC sul potenziale stesso.

5.2 Test su singoli alcani

In questa sezione presentiamo gli esiti relativi al calcolo dei profili di energia libera torsionale per diverse catene alchiliche. A differenza del test sulla catena “virtuale” (senza interazioni LJ) presentato nella sezione precedente, la presenza delle interazioni *intra*-molecolari bead-bead qui non consente di conoscere *a priori* il valore *vero* $\Delta A(\theta_{i^*})_{\text{vero}}$. Infatti, occorrerebbe calcolare la funzione di partizione $Z(\theta_{i^*})$ mediante integrazione numerica multipla su tutti gli angoli (calcolo non realizzabile in tempi accettabili). Tuttavia, il problema specifico offre la possibilità di effettuare un controllo di consistenza sugli esiti del calcolo: la periodicità che il profilo di $\Delta A(\theta_{i^*})$ presenta impone che $\Delta A(0^\circ) = \Delta A(360^\circ)$. Questo requisito *a priori* sarà importante per stabilire il grado di accuratezza del calcolo.

In figura 5.1 sono illustrati i profili di $\Delta A(\theta_{i^*})$ per le catene a 10, 20, 30 beads. In tutti i casi θ_{i^*} è l'angolo torsionale relativo al legame centrale della catena in esame. I calcoli sono stati effettuati per diversi parametri di input (N_{tr}, N_{steps}) al fine di valutare il grado di convergenza. I profili in nero, riferiti a $N_{tr} = 5000$ e $N_{steps} = 10^5$, possono

essere presi come calcolo-base; quelli in rosso corrispondono a un set di traiettorie dieci volte più esteso (a parità di velocità di trasformazione) mentre quelli in blu corrispondono a un protocollo dieci volte più lento (a parità di numero di traiettorie).

In figura 5.2 sono riportate le distribuzioni dei lavori, $p_{\text{prot.}}(w)$, relative ai protocolli per la catena a 10 beads e riferite a diversi stadi di avanzamento del protocollo. Tali distribuzioni sono state costruite per istogrammi prendendo, come estremi inferiore e superiore sull'asse della variabile lavoro, rispettivamente il lavoro minimo w_{min} rilevato ed un valore $w_{\text{min}} + \Delta w$ con Δw scelto. Per questa operazione si è utilizzata una routine creata appositamente in linguaggio C++. La routine valuta la percentuale di valori che escono dalla finestra Δw e verifica che essa sia trascurabile. Precisamente, per tutte le figure sono stati creati 50 istogrammi nella finestra di ampiezza $\Delta w = 10$ unità $k_B T$. Negli inserti mostriamo i dettagli delle distribuzioni.

Osservando i profili in figura 5.1 per le catene di diversa lunghezza notiamo in primo luogo che in tutti i casi i valori di $\Delta A(0^\circ)$ (a fine morphing, quando il legame controllato è ancora in conformazione *trans*) sono indistinguibili per i tre set di parametri di input. In altri termini, possiamo ritenere che la convergenza su $\Delta A(0^\circ)$ sia stata raggiunta. Per la catena a 10 beads osserviamo che l'aspettativa $\Delta A(360^\circ) = \Delta A(0^\circ)$ è soddisfatta: il calcolo si rivela a convergenza e accurato già con $N_{tr} = 5000$ e $N_{steps} = 10^5$.

Passando alle catene più lunghe (aumenta il numero di gradi di libertà) osserviamo che i tre profili iniziano a distinguersi; questo appare evidente per la catena a 30 beads oltre il valore $\theta_{15} \approx 120^\circ$. In particolare, per il calcolo-base con $N_{tr} = 5000$ e $N_{steps} = 10^5$ la differenza $\Delta A(360^\circ) - \Delta A(0^\circ)$ risulta dell'ordine di $1 k_B T$.⁹ Tuttavia i due calcoli più affinati (profili rosso e blu) sono concordi e, soprattutto, si ottiene $\Delta A(360^\circ) = \Delta A(0^\circ)$ entro le “barre di errore”. Ricordiamo che tali barre di errore forniscono solo una indicazione della precisione (riproducibilità) del calcolo nei termini stabiliti in sezione 3.3.1. Anche per la catena più lunga, quindi, possiamo ritenere di avere raggiunto la convergenza sui profili di energia libera torsionale.

⁹ Inoltre si riscontra una sovrastima, il che è in accordo con le attese: come discusso in sezione 3.3.1, un calcolo di differenza di energia libera con la JE porta *mediamente* a sovrastime.

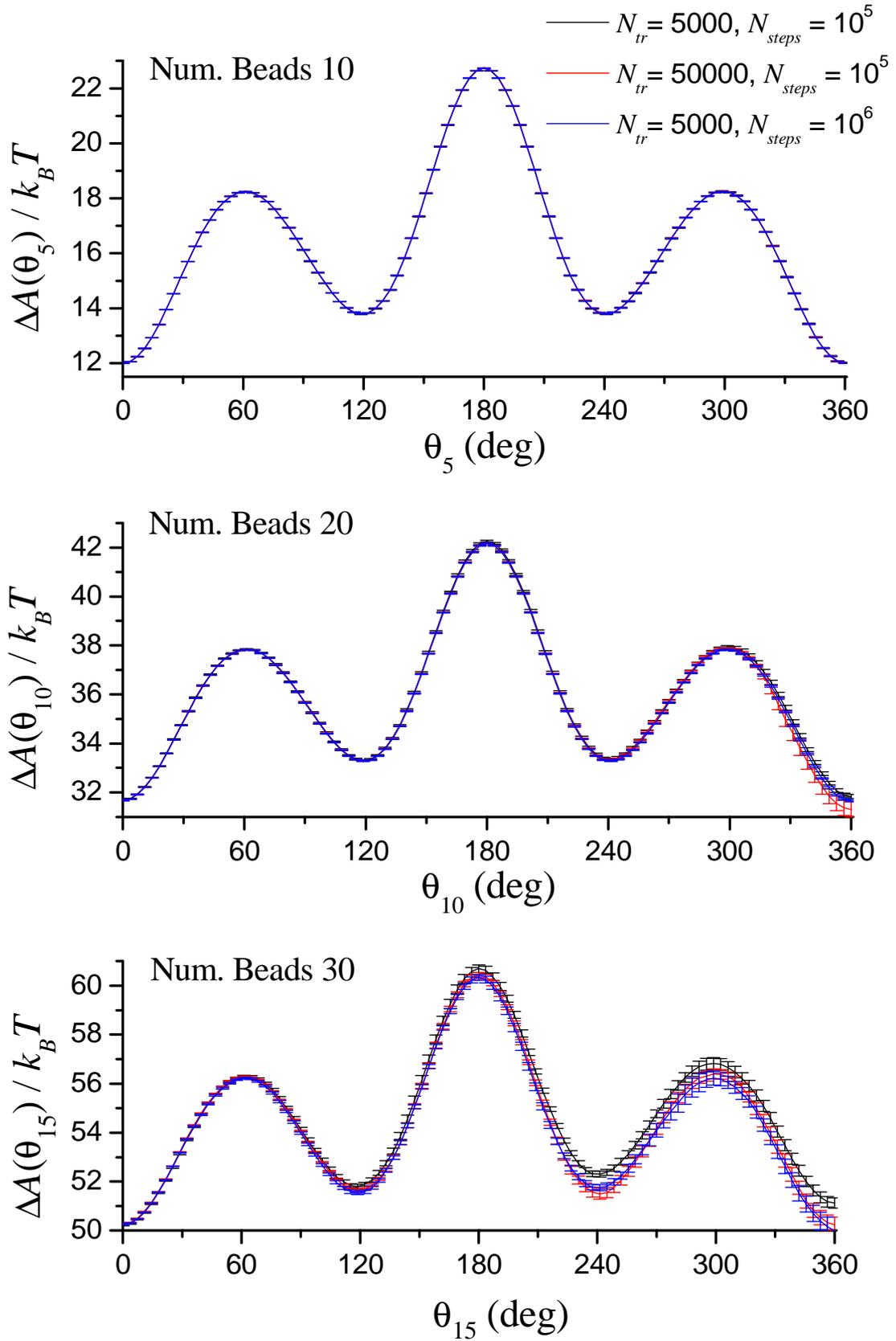


Fig. 5.1 Profili di energia libera torsionale per catene alchiliche di diversa lunghezza e per vari parametri di input. ($T = 300\text{K}$)

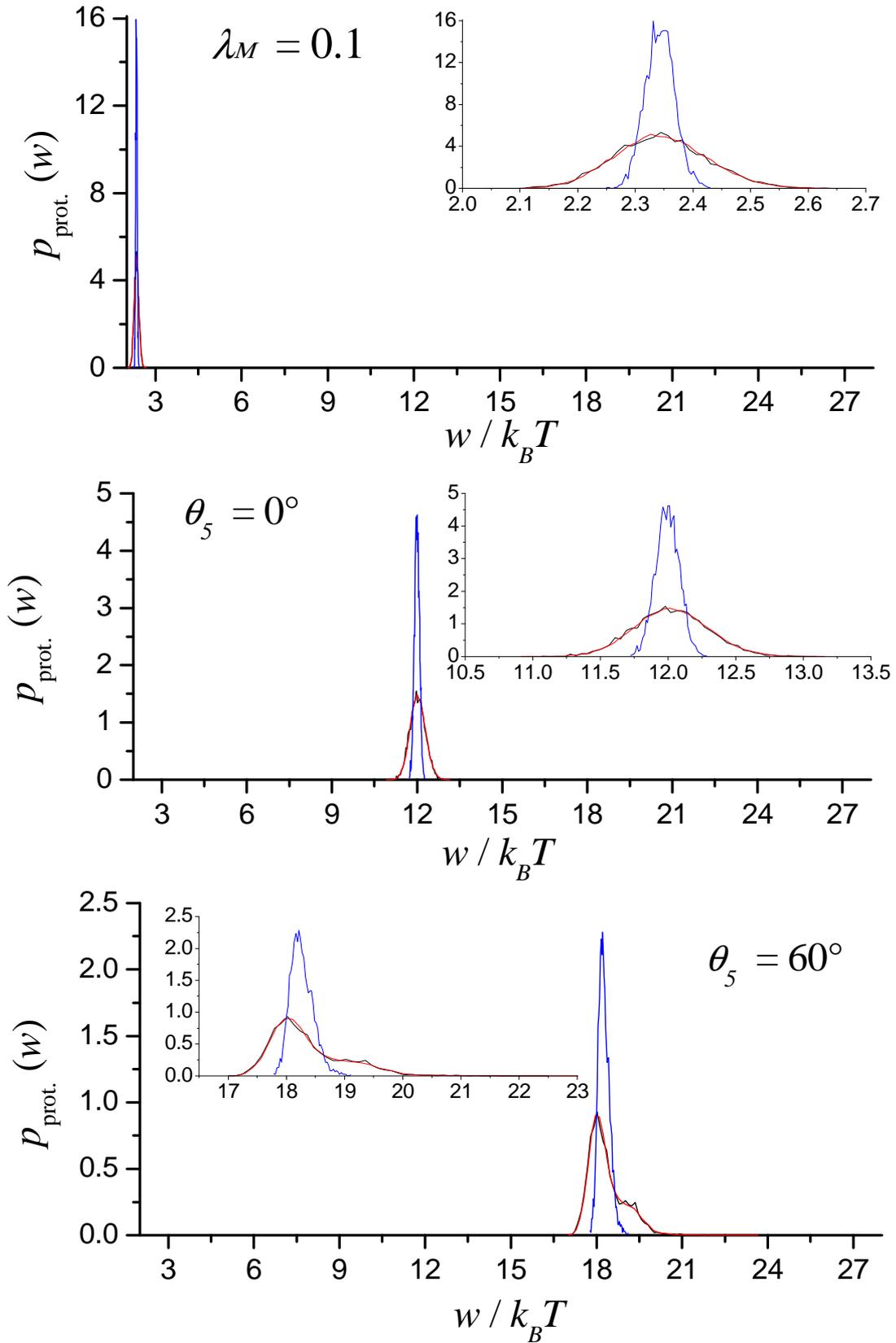


Fig. 5.2 Distribuzioni dei lavori relative ai tre profili in figura 5.1 per la catena a 10 beads e a vari stadi di avanzamento del protocollo. Il codice dei colori è lo stesso usato in figura 5.1. ($T = 300\text{K}$)

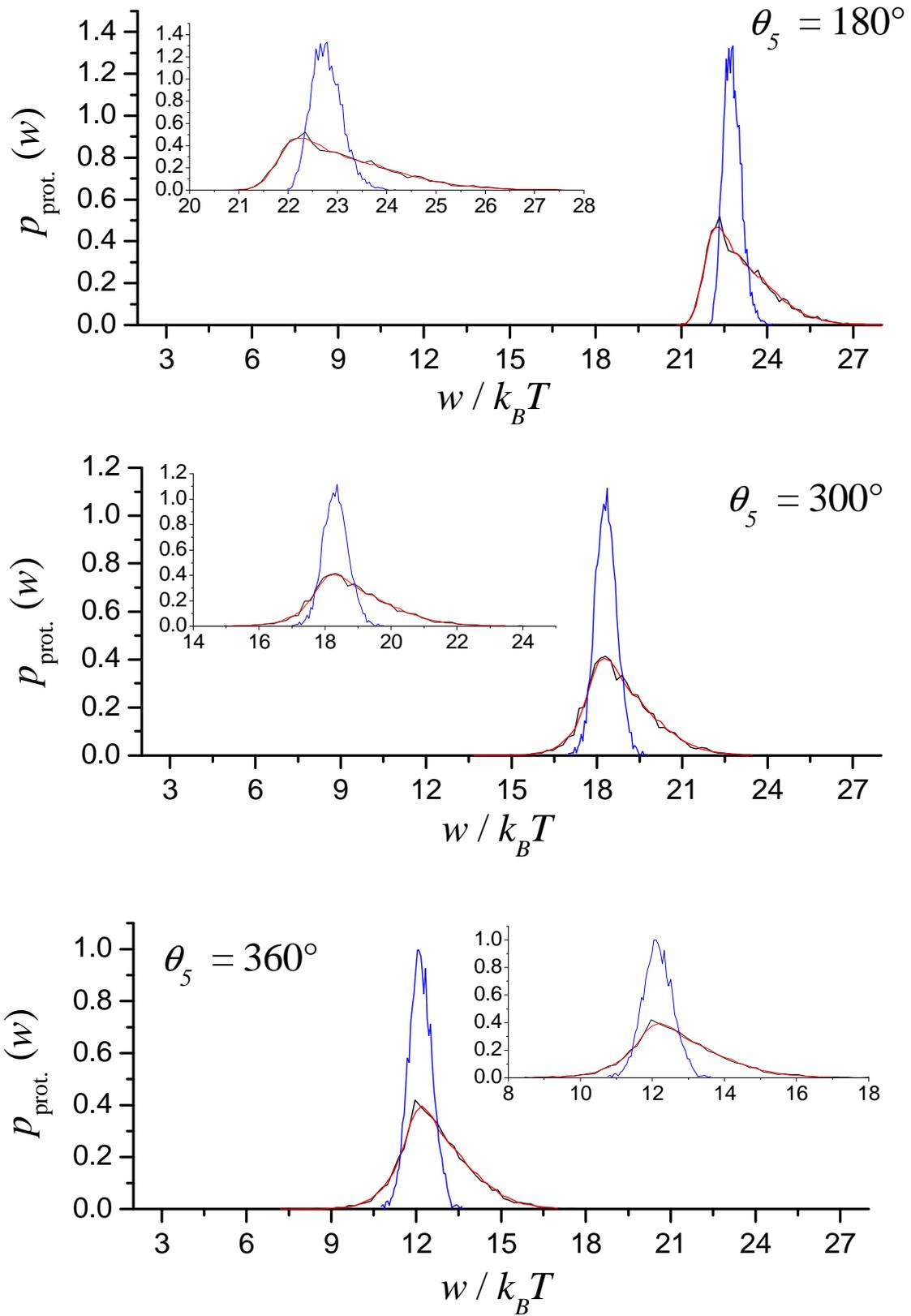


Fig. 5.2 (seconda parte)

Osserviamo poi che, per questi sistemi, gli incrementi di N_{tr} o di N_{steps} determinano un miglioramento analogo del calcolo. I pannelli di figura 5.2 mostrano l'effetto specifico dell'aumento di N_{steps} , cioè del rallentamento della trasformazione complessiva (morphing + trasformazione sull'angolo controllato) con conseguente riduzione della dissipazione secondo quanto discusso in sezione 2.2. Osserviamo come, in ogni caso, all'aumentare di N_{steps} le distribuzioni del lavoro compiuto 1) tendono al profilo Gaussiano, 2) si restringono sempre più. Queste due caratteristiche sono associate, rispettivamente, a 1) aumento della precisione del risultato del calcolo (per un numero N_{tr} di traiettorie scelto) e 2) diminuzione dell'entità dell'errore sistematico. Ciò spiega ad esempio il perché, in figura 5.1, per i profili in blu rispetto ai profili in nero, le barre di errore sono più ristrette e lo scarto tra $\Delta A(360^\circ)$ e $\Delta A(0^\circ)$ è più ridotto.¹⁰ Per le distribuzioni relative alla trasformazione più rapida, $N_{steps} = 10^5$ (profili neri e rossi), osserviamo come all'avanzare del protocollo la loro forma si discosta sempre di più dal profilo Gaussiano; appare in particolare una “coda” a valori elevati.

Come discusso in sezione 2.2, diminuendo la velocità di trasformazione le distribuzioni dei lavori si restringono sempre di più attorno al valore $\Delta A(\theta_{i*})_{\text{vero}}$. Questo comportamento, stabilito teoricamente [7, 27], è stato qui sfruttato¹¹ per valutare la possibilità di estrapolare, nel limite di velocità di trasformazione tendente a zero, il valore $\Delta A(\theta_{i*})_{\text{vero}}$. In particolare abbiamo scelto il caso $\theta_{i*} = 0^\circ$ in modo da dovere considerare solo lo stadio di morphing. Dalle distribuzioni dei lavori a fine morphing

¹⁰ Per ridurre l'entità della dissipazione abbiamo anche testato una modalità di crescita non-lineare del potenziale. Precisamente abbiamo adottato la forma

$$\lambda_M(\hat{t}) = \frac{\hat{t}}{\hat{t}_c} \cdot \left[\frac{\tanh(\hat{t}/\hat{t}_c \hat{t}_0)}{\tanh(1/\hat{t}_0)} \right]^{k-1}$$

con k , \hat{t}_c e \hat{t}_0 delle costanti modulabili che determinano l'andamento avente le seguenti caratteristiche: crescita iniziale poco pronunciata seguita da un “raccordo” con l'evoluzione lineare. Questa strategia, introdotta precedentemente all'uso del LJ 12-6 modificato, è stata concepita con l'obiettivo di creare un rallentamento forzato della parte iniziale di morphing. Ciò è stato fatto per evitare che le divergenze del LJ 12-6 producessero dei valori estremamente elevati del lavoro nei primissimi steps del morphing, con conseguente allargamento repentino della distribuzione dei lavori e quindi elevata dissipazione già in partenza. Tuttavia questo protocollo non ha fornito risultati significativamente migliori rispetto al morphing lineare e, di conseguenza, è stato abbandonato soprattutto alla luce dell'efficacia del LJ 12-6 modificato.

¹¹ Si ringrazia il controrelatore Dr. Denis Badocco per il suggerimento.

per diversi N_{steps} abbiamo calcolato i lavori medi \bar{w} . In un precedente lavoro di tesi (si veda il cap. 5 del ref. [53]) era stato dimostrato che, per protocolli lineari e nel limite di velocità di trasformazione sufficientemente basse, il lavoro medio \bar{w} cresce linearmente con la velocità:

$$\bar{w} = \Delta A_{0 \rightarrow 1} + v \cdot b_{0 \rightarrow 1} \quad (5.2;1)$$

dove $\Delta A_{0 \rightarrow 1}$ è la differenza di energia libera di Helmholtz tra i due stati iniziale e finale, v è la velocità di trasformazione, e $b_{0 \rightarrow 1}$ è un parametro caratteristico dipendente dalle caratteristiche dinamiche del sistema specifico e ancora dai due stati considerati. Si può notare che nel limite $v \rightarrow 0$ la trasformazione diviene reversibile ed il lavoro medio \bar{w} coincide effettivamente con $\Delta A_{0 \rightarrow 1}$. L'andamento lineare predetto da eq. (5.2;1) è stato confermato per la catena a 30 beads con angolo centrale controllato, prendendo come stato "0" lo stato ideale "piatto" e come stato "1" quello a fine morphing con $\theta_{15} = 0^\circ$. La velocità è qui data da $v = 1/N_{steps}^M$. In figura 5.3 riportiamo tale andamento.

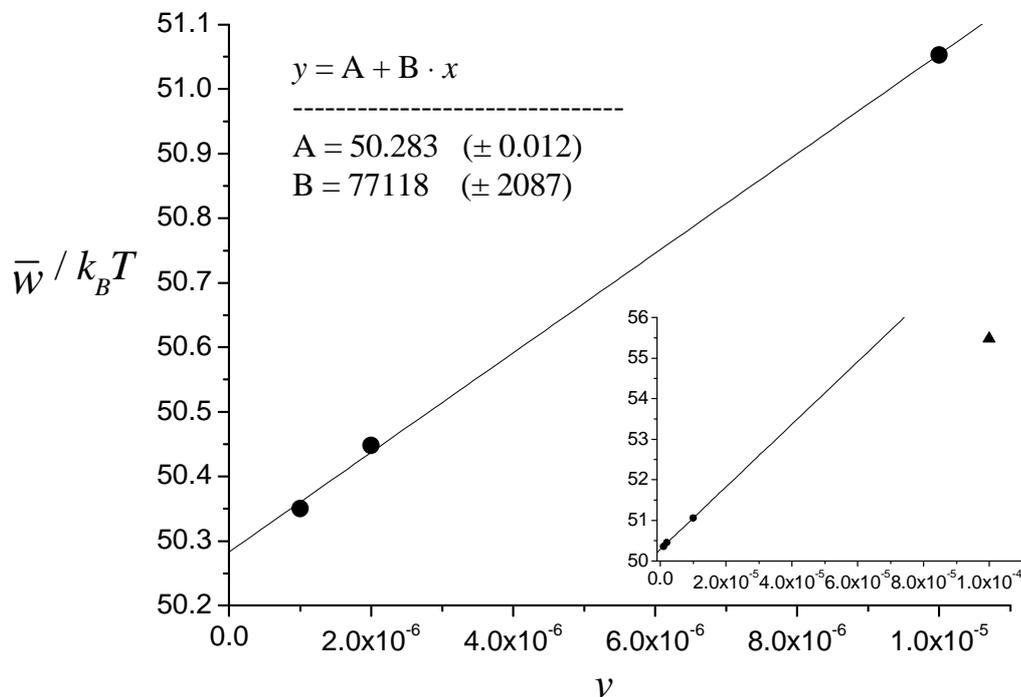


Fig. 5.3 Catena a 30 beads con angolo centrale controllato. Andamento del lavoro medio accumulato alla fine del morphing per quattro diversi valori di N_{steps}^M . Nell'ordine di velocità decrescente: 10^4 steps (triangolino nell'ingrandimento) e 10^5 , $5 \cdot 10^5$, 10^6 steps (pallini). Viene mostrata la retta di fit lineare per i tre punti a velocità più bassa bene correlati linearmente. ($T = 300K$)

Secondo l'eq. (5.2;1) l'intercetta della retta di fit corrisponde a $\Delta A(\theta_{15} = 0^\circ) = 50.283 (\pm 0.012)$ unità $k_B T$. A fronte di un lieve miglioramento della stima, questa tecnica di estrapolazione necessita del calcolo di varie distribuzioni a velocità di trasformazione bassa (numero di steps elevato) e la selezione di punti bene correlati linearmente. Appare pertanto preferibile effettuare pochi calcoli a velocità progressivamente ridotte e arrestarsi appena raggiunta la convergenza (entro gli intervalli di confidenza) su due risultati consecutivi.

In figura 5.4 presentiamo collettivamente i profili di energia libera torsionale, in funzione dell'angolo centrale, per le tre catene di diversa lunghezza; in figura mostriamo anche il potenziale torsionale relativo alla quaterna di beads C-C-C-C (ricordiamo che esso è il potenziale torsionale del n -butano). Le ordinate sono state traslate in modo da fare coincidere i valori dei tre profili per $\theta_{i^*} = 0^\circ$ al fine di poterli confrontare.

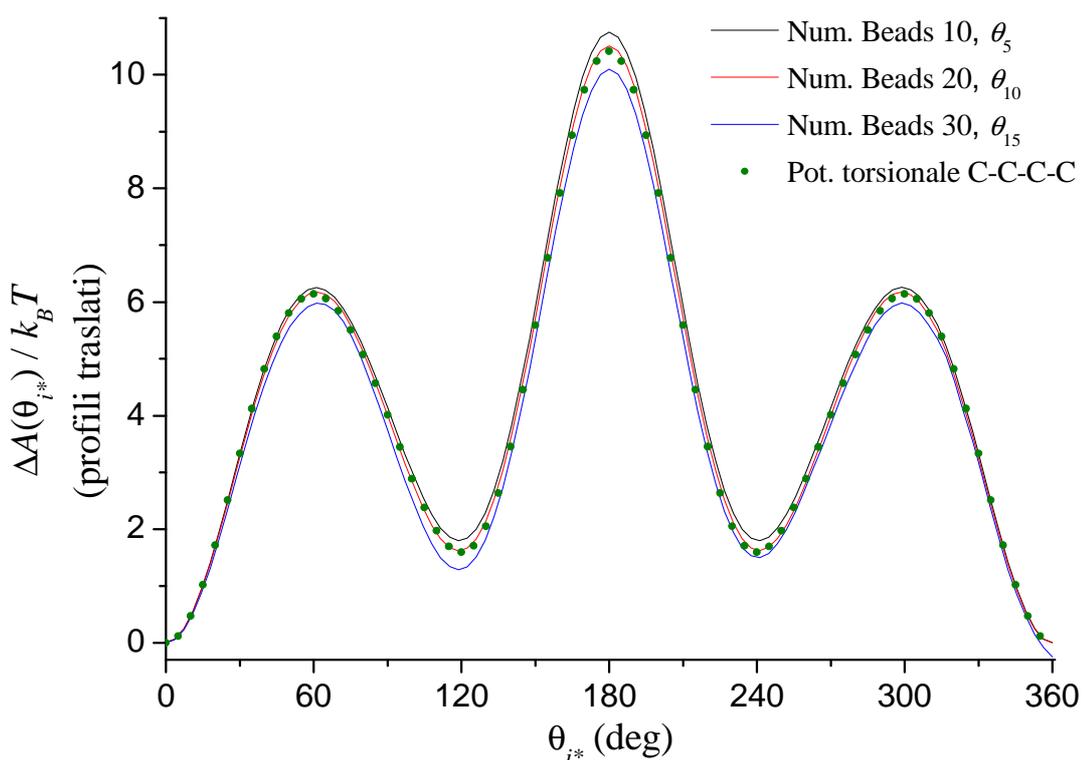


Fig. 5.4 Profili di energia libera torsionale per catene di diversa lunghezza. Calcoli svolti con $N_{tr} = 5000$, $N_{steps} = 10^6$. Il parametro controllato corrisponde in tutti i casi all'angolo torsionale relativo al legame centrale. I pallini corrispondono al potenziale torsionale sull'angolo centrale della quaterna C-C-C-C. ($T = 300K$)

Dagli esiti del calcolo possiamo concludere che, per l'angolo centrale, un aumento progressivo della lunghezza della catena *non incide* significativamente sui profili: localizzazione dei minimi e barriere energetiche che li separano non sono alterate rispetto al caso del *n*-butano. Ne deduciamo che le interazioni di Lennard-Jones *intra*-molecolari relative a coppie di beads separate da più di 4 legami non sono rilevanti nel modulare l'energia libera torsionale per i legami centrali della catena.¹² Ciò è ammissibile se i beads appartenenti alle “code” della catena che si dipartono dal legame centrale sono sufficientemente lontani (rispetto alla distanza caratteristica del LJ 12-6) nelle varie configurazioni che concorrono maggiormente alla funzione di partizione $Z(\theta_{i*})$ per ogni valore di θ_{i*} . Questa situazione è stata effettivamente confermata per la catena a 30 beads. Per fare ciò abbiamo generato casualmente una configurazione di partenza per $\theta_{15} = 0^\circ$ (legame centrale in conformazione *trans*) e a partire da essa abbiamo prodotto una lunga sequenza IS-MC (tenendo fisso tale legame) per fare esplorare lo stato di equilibrio. Dalla sequenza abbiamo poi estratto configurazioni a diversi steps. La seguente figura presenta alcune configurazioni e dimostra quanto atteso: dalla configurazione iniziale fortemente ripiegata, le mosse IS-MC portano il sistema a configurazioni sempre più “rilassate” nelle quali le mutue distanze tra beads sono effettivamente tali da poter considerare le interazioni LJ 12-6 trascurabili (ricordiamo che $\sigma_{ij} = 3.96 \text{ \AA}$ per la coppia $\text{CH}_2 | \text{CH}_2$).

¹² Le stesse considerazioni presentate qui per la torsione attorno ai legami centrali valgono, sostanzialmente, anche per gli altri legami (profili non mostrati per brevità).

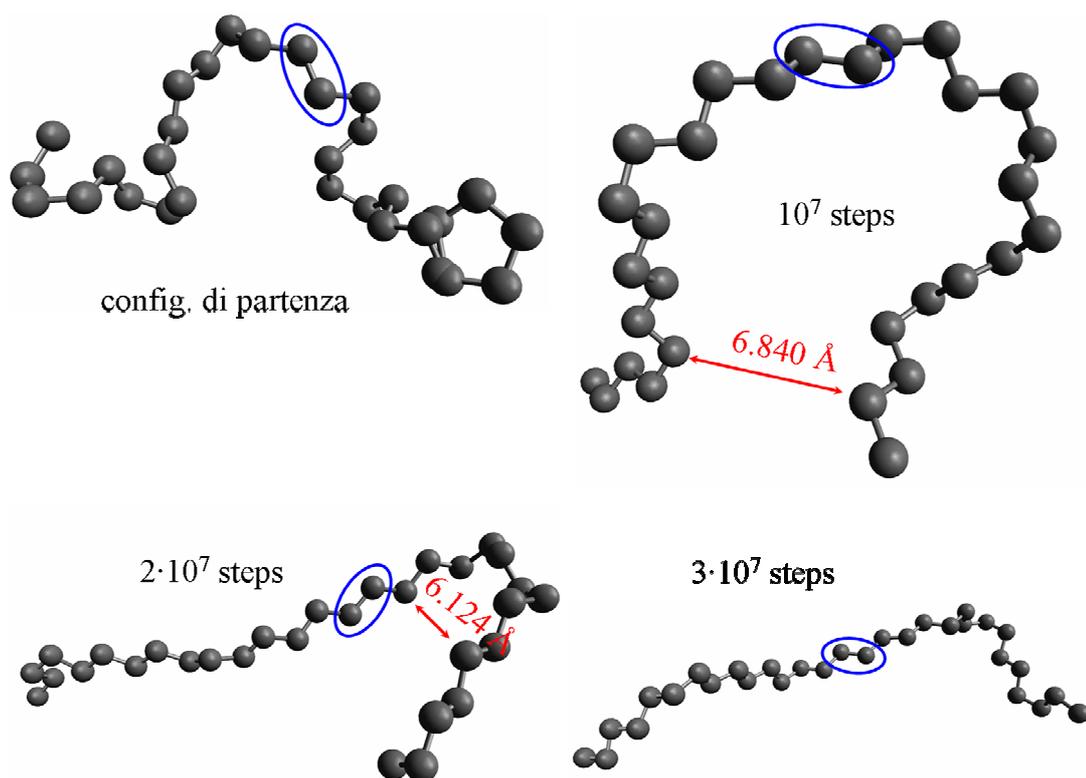


Fig. 5.5 Configurazione di partenza e tre diverse conformazioni generate a vari steps IS-MC per la catena con 30 beads. In blu viene cerchiato il legame centrale tenuto in conformazione *trans*, mentre in rosso indichiamo le distanze tra i beads più vicini.

6. APPLICAZIONE A CLUSTER DI ALCHIL-TIOLI ANCORATI SU SUPERFICIE DI ORO

Dopo i test “propedeutici” condotti sulla singola catena alchilica, i calcoli su modelli di cluster di alchil-tioli ancorati ad una superficie di oro rappresentano il punto di arrivo di questo lavoro. In questo capitolo commentiamo i profili di energia libera torsionale ottenuti per i vari angoli della catena centrale di un cluster, e discutiamo l’utilità degli esiti ai fini della costruzione di un modello per la dinamica conformazionale della catena stessa. I calcoli sono stati svolti per una temperatura di 300 K; gli esiti e i commenti sono strettamente validi a tale temperatura.¹³ Ricordiamo che i nostri modelli di SAM sono minimali; ad esempio non viene incluso un solvente. Tuttavia riteniamo che gli esiti possano tratteggiare la fenomenologia generale e indirizzare studi più approfonditi, come discuteremo nel seguito.

6.1 Sistemi-modello studiati e dettagli tecnici dei calcoli

Visti i costi computazionali elevati (numero di gradi di libertà molto elevato), i calcoli sono stati condotti su due sistemi con un numero di catene limitato. Il criterio adottato è stato quello di considerare una catena centrale per la quale uno qualsiasi degli angoli torsionali è il parametro controllato, e collocare attorno ad essa delle catene identiche disposte secondo il reticolo $(\sqrt{3} \times \sqrt{3}) - R 30^\circ$ in modo da formare gusci successivi. In tal senso la catena centrale assume il ruolo di catena-sonda il cui intorno ha estensione sempre maggiore e tende alla condizione-limite di un SAM in cui gli effetti di bordo del dominio sono trascurabili.

Il primo sistema scelto è costituito da una catena centrale circondata da un guscio di 6 catene prime-vicine (7 catene in totale); il secondo è costituito dalla catena centrale e due gusci di catene prime-vicine (13 catene in totale). In figura 6.1 vengono illustrati schematicamente i sistemi. Le catene di alchil-tioli sono tutte $-S-(CH_2)_9-CH_3$, quindi hanno 12 beads includendo nel conteggio il primo atomo di oro al quale è ancorata la

¹³ E’ noto, infatti, che i Self-Assembled Monolayers su superfici d’oro (e analogamente su nanoparticelle) costituiscono dei sistemi termodinamici “termotropici” soggetti a cambiamento della tipologia di ordine delle catene al variare della temperatura, oltre che a vere e proprie transizioni di fase [16].

catena. Il primo obiettivo consiste nello stabilire se già con 13 catene è possibile estrapolare il comportamento-limite di un tale SAM; in tal senso, valuteremo il grado di convergenza dei profili di energia libera torsionale passando dal sistema con un guscio al sistema con due gusci. Stabilita la convergenza, passeremo poi a commentare gli esiti.

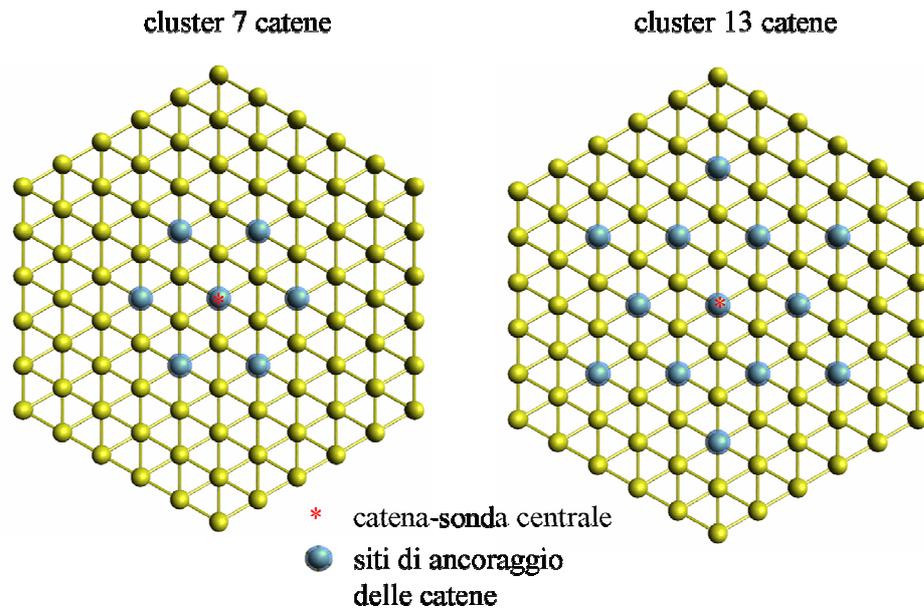


Fig. 6.1 Vista dall'alto dei due sistemi-modello di catene qui studiati.

Ricordiamo che i beads vengono etichettati utilizzando la coppia di indici i, H con i il numero progressivo dei beads appartenenti alla catena H , dalla base alla periferia; $H = 1$ etichetta la catena-sonda centrale. Lo stesso criterio è adottato per classificare gli angoli torsionali $\theta_{i,H}$ attorno ai singoli legami i -esimi. In figura 6.2 riportiamo la notazione adottata con riferimento alla catena centrale.

I parametri geometrici delle catene sono riportati in Tabella 1 del capitolo 4, mentre la parametrizzazione dei diversi contributi al potenziale di campo medio (eq. (4.2;7)) è riportata nelle Tabelle 2, 3 e 4 dello stesso capitolo. In particolare ricordiamo che, in mancanza di informazioni, per gli angoli $\theta_{1,H}$ e $\theta_{2,H}$ abbiamo assunto un potenziale torsionale costante (“piatto”) lasciando che siano le interazioni bead-bead a discriminare la stabilità delle varie conformazioni.

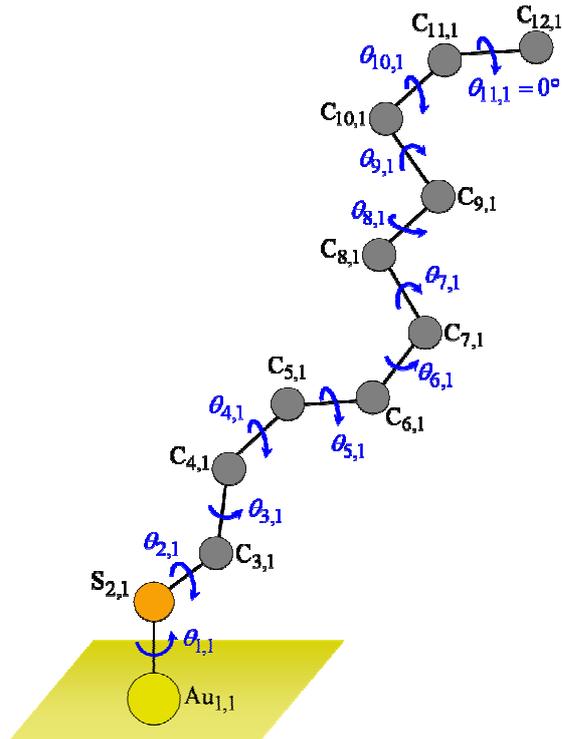


Fig. 6.2 Beads e gli angoli torsionali relativi alla catena centrale di un cluster.

I calcoli di profili di energia libera torsionale (mediante applicazione della JE) che presenteremo nel seguito sono stati svolti adottando esclusivamente il protocollo composito: morphing lineare del potenziale a partire dallo “stato ideale” privo di ogni interazione, seguito da trasformazione lineare sull’angolo torsionale controllato. Per quanto stabilito nella sezione 5.1 del capitolo precedente, tale strategia è quella che non presenta errori commessi *a priori* (il campionamento dello stato ideale è effettuato in modo sicuramente corretto).

La notazione è la stessa presentata nel capitolo 5. Qui $\Delta A(\theta_{i^*,1})$ rappresenta l’energia libera torsionale, in funzione dell’angolo $\theta_{i^*,1}$, prendendo come riferimento lo stato ideale in assenza di interazioni; il suo valore sarà sempre dato in unità $k_B T$, dove la temperatura è stata fissata pari a 300 K. Tutti i calcoli sono stati svolti con $N_{tr} = 5000$ e $N_{steps}^M = N_{steps}^C = 10^6$ (tale scelta si era dimostrata soddisfacente per i calcoli con la singola catena).

Nei pannelli della figura seguente mostriamo alcune immagini del sistema con 13 catene, lungo una tipica traiettoria di morphing, a vari stadi di formazione dell’energetica interna. Queste immagini illustrano, in particolare, l’efficacia della

nostra modifica al potenziale LJ 12-3 (si veda sezione 4.2.4) congegnata per espellere dal supporto di oro quelle catene che inizialmente possono risultare parzialmente ripiegate al di sotto della superficie. Si noti che già al 20% del morphing tutti i beads sono al di sopra della superficie. Ricordiamo che il sistema a fine morphing ($\lambda_M = 1$) non è all'equilibrio termico (quindi l'ultima immagine mostrata non deve essere presa per una tipica configurazione del sistema).

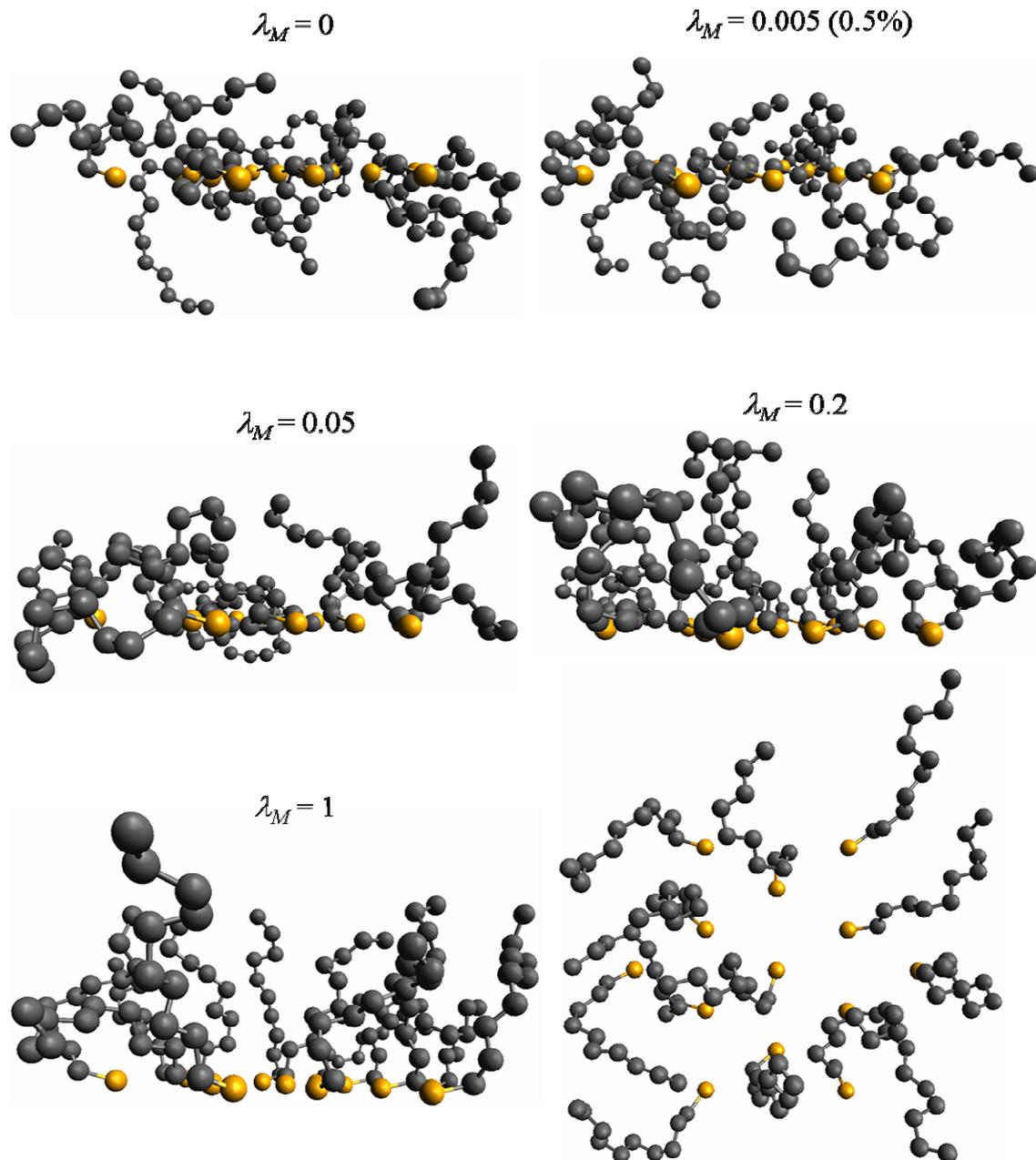


Fig. 6.3 Immagini delle 13 catene a vari stadi del morphing lungo una tipica traiettoria di formazione dell'energetica. I beads in arancione sono gli atomi di zolfo. La superficie di oro è omessa. Ultimo pannello in basso a destra: vista dall'alto a fine morphing.

Vista l'onerosità del costo computazionale dovuta al numero di gradi di libertà elevato, i calcoli sono stati parallelizzati su un cluster di processori del Laboratorio Interdipartimentale di Chimica Computazionale (LICC). Di seguito riportiamo le caratteristiche del cluster e, in Tabella 6, i valori approssimati dei tempi del calcolo (parallelizzato sul numero indicato di processori) per generare il profilo di energia libera torsionale per ogni *singolo* angolo della catena-sonda.

Per il sistema di 7 catene i calcoli sono stati svolti per ogni angolo da $\theta_{1,1}$ a $\theta_{10,1}$ (il calcolo ha richiesto complessivamente 60 giorni). Data l'onerosità del calcolo, per il sistema di 13 catene i calcoli sono stati svolti solo per tre angoli della catena centrale: $\theta_{1,1}$, $\theta_{3,1}$, $\theta_{4,1}$ (il calcolo ha richiesto 36 giorni).

Cluster- β “Avogadro” (71 nodi / 284 cpu):

71 nodi Intel Woodcrest Dual Core costituiti da 4 processori (per nodo) da 2.6 GHz ciascuno; 8.0 Gb di memoria RAM; 2 Hard Disk SAS da 72 Gb; Sistema Operativo: Linux Red Hat.

Sistema studiato	N_{tr}	N_{steps}	Numero processori utilizzati	Tempo approssimativo impiegato
7 catene	5000	10^6	16 (4 nodi)	6 giorni
13 catene	5000	10^6	32 (8 nodi)	12 giorni

Tabella 6. Tempi approssimativi di calcolo per ottenere il profilo di energia libera torsionale su un singolo angolo della catena centrale.

6.2 Profili di energia libera torsionale per i sistemi a 7 e 13 catene

Nella figura 6.4 illustriamo i profili $\Delta A(\theta_{i^*,1})$ per il sistema di 7 catene. In figura 6.5 mostriamo invece i profili per $\theta_{1,1}$, $\theta_{3,1}$, $\theta_{4,1}$ sovrapponendo gli esiti per 7 e 13 catene; in questa figura i profili sono stati traslati in modo da fare coincidere i valori per $\theta_{i^*,1} = 0^\circ$ al fine di valutare simultaneamente la convergenza all'aumentare delle dimensioni del cluster e la deriva del profilo al progredire dello stadio di rotazione dell'angolo controllato.

Facciamo subito notare che sui profili grava un'incertezza che può essere valutata osservando gli scarti tra il valore a 360° ed il valore a 0° (l'ordine è di alcune unità $k_B T$). Nonostante l'elevato numero di gradi di libertà (69 per le 7 catene e 129 per le 13 catene) rispetto ai casi delle singole catene alchiliche presentati nel capitolo 5, osserviamo che il calcolo è comunque sufficientemente accurato per potere attribuire realismo ai tratti dei profili ottenuti e discuterli sul piano fisico. Inoltre, profili completi di energia libera torsionale (sull'intero intervallo 0° - 360°) non sarebbero costruibili mediante tecniche standard quali l'analisi di traiettorie di dinamica molecolare: date le elevate barriere di interconversione tra i minimi verrebbero esplorate solo le configurazioni nelle "buche" di potenziale. Gli esiti qui presentati, per quanto siano preliminari e necessitino di affinamento, offrono già la possibilità di cogliere alcuni tratti essenziali del sistema.

Come appare in figura 6.5, i profili non cambiano significativamente passando da uno a due gusci di catene attorno a quella centrale. Ciò che si osserva è che al progredire dello stadio di trasformazione sull'angolo controllato, per il sistema a 13 catene la "deriva sistematica" causata da maggiore dissipazione è più marcata (come atteso); tuttavia, nel tratto iniziale i profili sono quasi coincidenti, il che dimostra il seguente fatto importante: già il primo intorno di 6 catene consente di trarre conclusioni sulle proprietà conformazionali di una catena-sonda in un SAM di alchil-tioli. Questa indicazione è utile per potere limitare i tempi di calcolo in studi futuri.

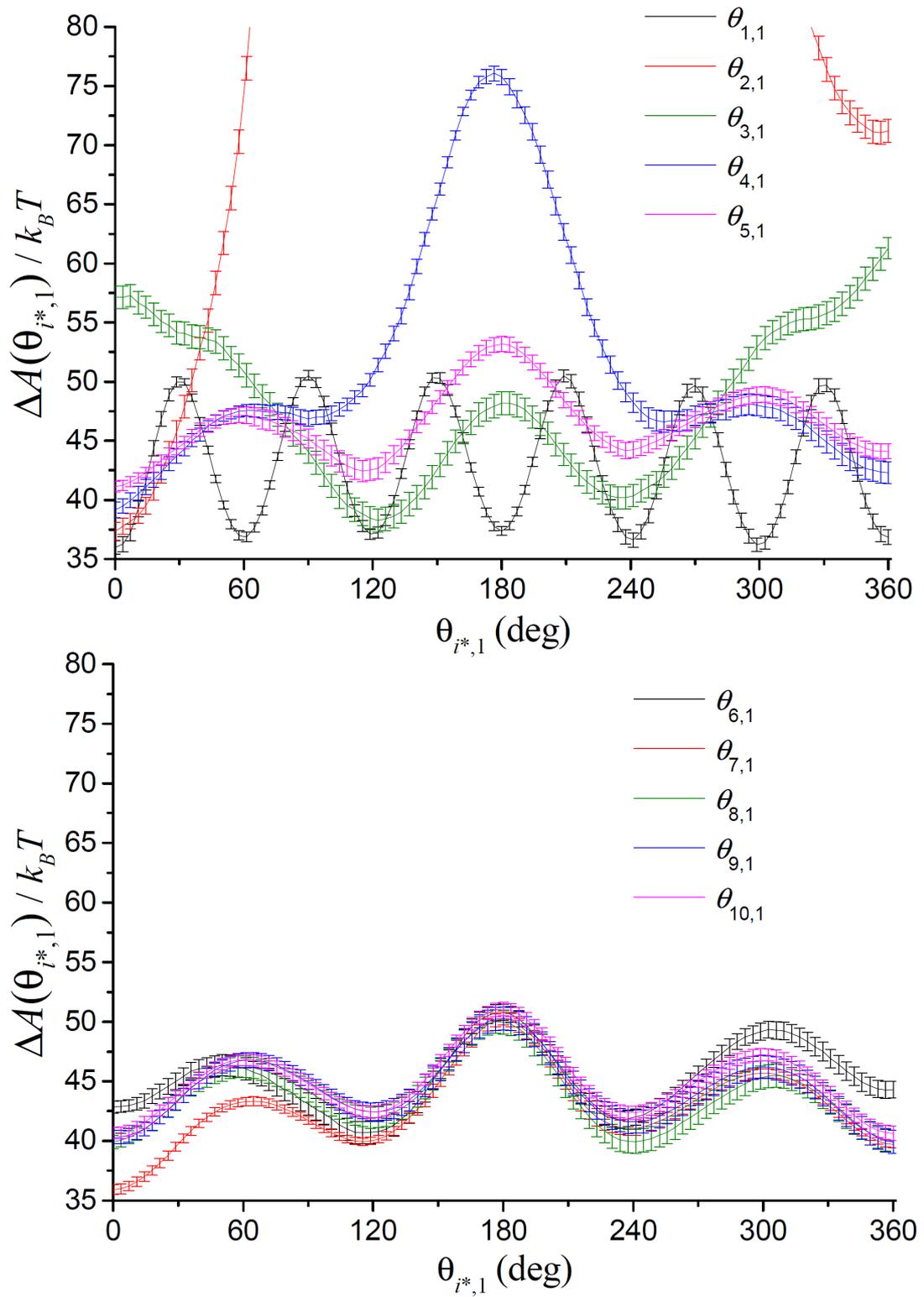


Fig. 6.4 Profili di energia libera torsionale per ogni angolo della catena-sonda nel cluster di 7 catene. ($T = 300\text{K}$)

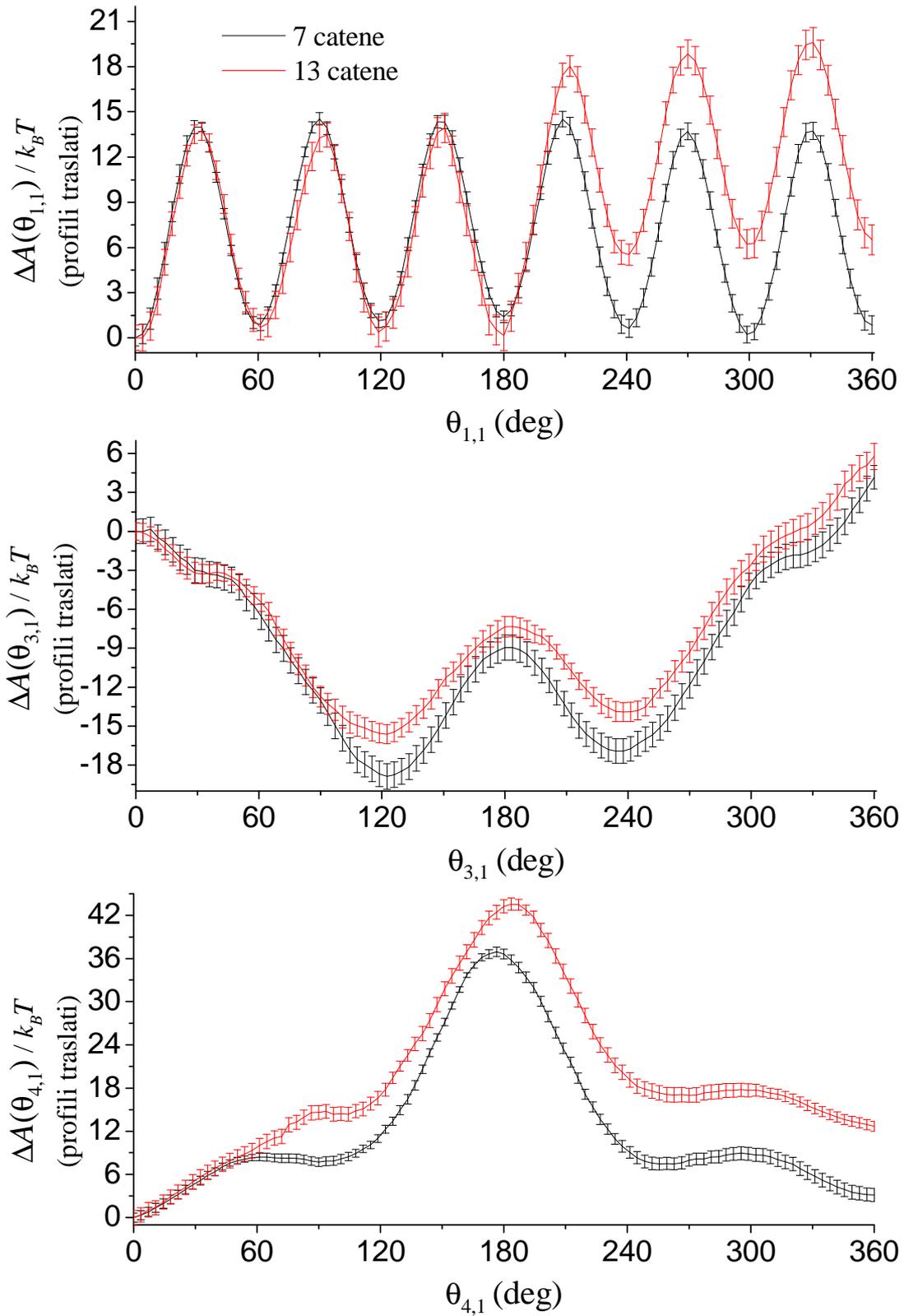


Fig. 6.5 Profili di energia libera torsionale per gli angoli $\theta_{1,1}$, $\theta_{3,1}$, $\theta_{4,1}$ della catena-sonda per i due cluster di catene. ($T = 300\text{K}$)

Con riferimento al sistema di 7 catene analizziamo ora i tratti dei singoli profili.

Profilo per $\theta_{1,1}$ (rotazione attorno al legame Au-S)

Per $\theta_{1,1}$ si può notare che il potenziale emergente presenta sei minimi equivalenti, separati di 60° , con barriere di interconversione di circa 14 unità $k_B T$. Con riferimento alla figura 6.1, i minimi cadono in corrispondenza delle “insenature” tra due catene prime-vicine, mentre le barriere rappresentano l’ostacolo energetico che la catena-sonda incontra nel superare la catena compresa tra due insenature adiacenti. Ovviamente occorre immaginare una media di equilibrio su tutti i gradi di libertà tranne $\theta_{1,1}$, quindi gli “oggetti” ai quali ci si riferisce (la catena-sonda e le catene circostanti) corrispondono in realtà a delle conformazioni medie. Dato che il potenziale torsionale intrinseco per il legame Au-S è stato assunto costante, la simmetria esagonale emerge *interamente* dalle interazioni bead-bead intermolecolari che riflettono la simmetria del reticolo di catene.

Partendo da un potenziale torsionale piatto per il legame Au-S, i nostri calcoli non possono generare le rotture di simmetria orientazionale (cioè polarizzazione dell’allineamento medio della catene) che vengono osservate in alcuni tipi di SAM. Nella rassegna in ref. [42] è riportato che studi di spettroscopia IR indicano che le catene di alchil-tioli con numero di carboni maggiore a 18 assumono la configurazione *tutta-trans* e formano dei “domini” con un’unica direzione preferenziale di allineamento, mentre per catene con meno di 8 carboni i domini appaiono disordinati. Evidenze di domini ordinati per alchil-tioli a 18 atomi carbonio sono emerse anche per nanoparticelle di oro con diametro dei *cores* metallici dell’ordine di 20-30 Å [16].

A nostro avviso, la possibilità di osservare una “rottura di simmetria” orientazionale richiede interazioni preferenziali tra la singola catena e la superficie di oro; come per ogni sistema termodinamico, date le caratteristiche del sistema (in questo caso lunghezza delle catene e loro disposizione), e data la temperatura, può risultare più stabile la fase isotropa (catene orientate in modo casuale) o una fase ordinata. Per potere riprodurre specifiche evidenze sperimentali sarebbe necessario adottare un appropriato potenziale torsionale “efficace”, non costante, per il legame Au-S; viceversa, le osservazioni sperimentali potrebbero guidare proprio la costruzione del potenziale che

finora (almeno sulla base della nostra conoscenza) non è stato indagato.¹⁴ La natura del legame oro-zolfo nei SAM è oggetto tutt'oggi di speculazioni affiancate da indagini sperimentali e computazionali [41, 42, 43, 44]. In particolare, tra le diverse ipotesi vi è quella che coinvolge un legame a ponte dell'atomo di zolfo con due atomi di oro. In questo caso la rotazione attorno al primo legame sarebbe impedita consentendo la rottura di simmetria.

Profilo per $\theta_{2,1}$ (rotazione attorno al legame S-C)

Il profilo relativo a $\theta_{2,1}$ appare mono-stabile. L'unica configurazione stabile è la *trans* ($\theta_{2,1} = 0^\circ$) e la possibilità di esplorare una qualsiasi altra conformazione è impedita da una barriera energetica che appare enorme (e non valutabile con accuratezza) se confrontata con le altre barriere. Questo risultato indica che la rotazione attorno al secondo legame è completamente bloccata. Il seguente disegno illustra il concetto.

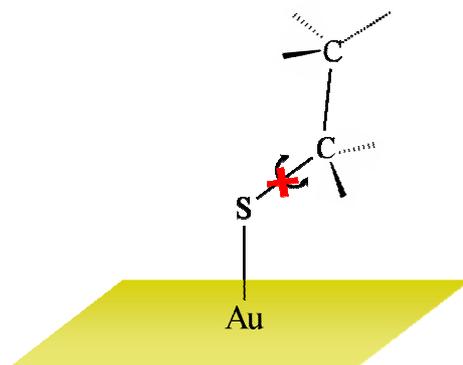


Fig. 6.6 Assenza di rotazione attorno al secondo legame.

Tale esito non era prevedibile a priori, avendo assunto/adottato un potenziale torsionale costante per l'angolo $\theta_{2,1}$. Tuttavia si può dare una possibile giustificazione di ciò immaginando che una qualsiasi rotazione attorno al secondo legame porterebbe facilmente la catena a sovrapporsi con quelle circostanti o con la superficie di atomi di oro.

¹⁴ E' possibile che nella creazione dell'ordine orientazionale medio delle catene sia rilevante anche la modalità di crescita del ricoprimento in fase di sintesi; ad esempio un controllo di tipo cinetico con effetti di cooperatività nel progressivo attacco dei tioli potrebbe essere responsabile della formazione di uno strato ordinato. Ciò introduce una complicazione notevole nella razionalizzazione del pattern.

Profili per $\theta_{3,1}$ e $\theta_{4,1}$

Per l'angolo $\theta_{3,1}$ il profilo di energia libera torsionale appare di tipo bi-stabile con i due minimi equivalenti corrispondenti alle conformazioni *gauche*. La conformazione *trans*, per questo legame, risulta fortemente destabilizzata rispetto alle *gauche* di circa 20 unità $k_B T$; le due *gauche* sono invece separate da una barriera inferiore pari a circa 10 unità $k_B T$. Questa situazione non era prevedibile a priori ma è concorde con uno studio di Dinamica Molecolare [51] condotto su sistemi di alchil-tioli costituiti da 16 atomi di carbonio e ancorati su una superficie di oro. In tale studio si giunge alla conclusione che il terzo legame delle catene assume preferenzialmente conformazioni *gauche*.

Per l'angolo $\theta_{4,1}$ il profilo presenta un minimo assoluto relativo alla conformazione *trans*. Le due *gauche*, invece, risultano fortemente destabilizzate. Inoltre il profilo appare “appiattito” negli intervalli $[60^\circ, 120^\circ]$ e $[240^\circ, 300^\circ]$ i quali risultano separati tra loro da una barriera energetica molto elevata, circa 30 unità $k_B T$. La configurazione *trans* risulta più stabile rispetto a tali *plateau* locali di circa 8.5 unità $k_B T$. Facciamo notare che il calcolo per $\theta_{4,1}$ mostra un cambiamento marcato del profilo passando dal sistema a 7 catene a quello a 13 (si veda la figura 6.5). In particolare, l'ampiezza angolare dei due *plateau* locali sembra restringersi. Qualitativamente emerge che anche per il quarto legame la conformazione stabile è la *trans*, sebbene sia ammissibile una distribuzione angolare di equilibrio più ampia rispetto a quella sul legame S-C essenzialmente bloccato.

Le informazioni ottenute conducono all'immagine che la mobilità torsionale sui due legami vicinali terzo/quarto sia di tipo “complementare” come illustrato in figura 6.7.

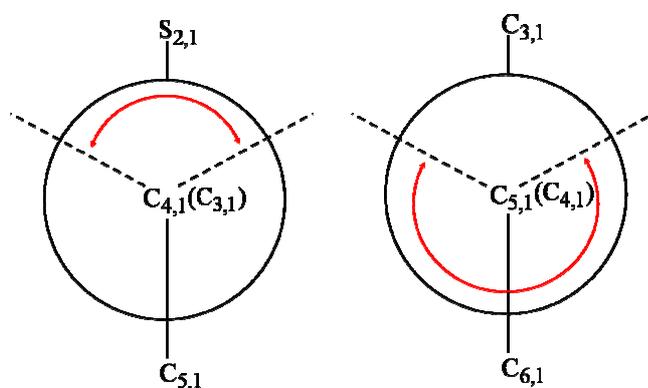


Fig. 6.7 Proiezioni di Newman relative al terzo (sinistra) e quarto (destra) legame della catena centrale. Le doppie frecce rosse indicano l'intervallo di configurazioni più stabili.

Profili per $\theta_{5,1}, \dots, \theta_{10,1}$

Per le rotazioni attorno ai legami dal quinto al decimo, notiamo che 1) i profili di energia libera torsionale sono molto simili tra loro, e 2) non differiscono molto dal profilo del potenziale torsionale del n -butano. Ciò è mostrato in figura 6.8 (i profili sono stati traslati facendo coincidere i valori nel punto di minimo).

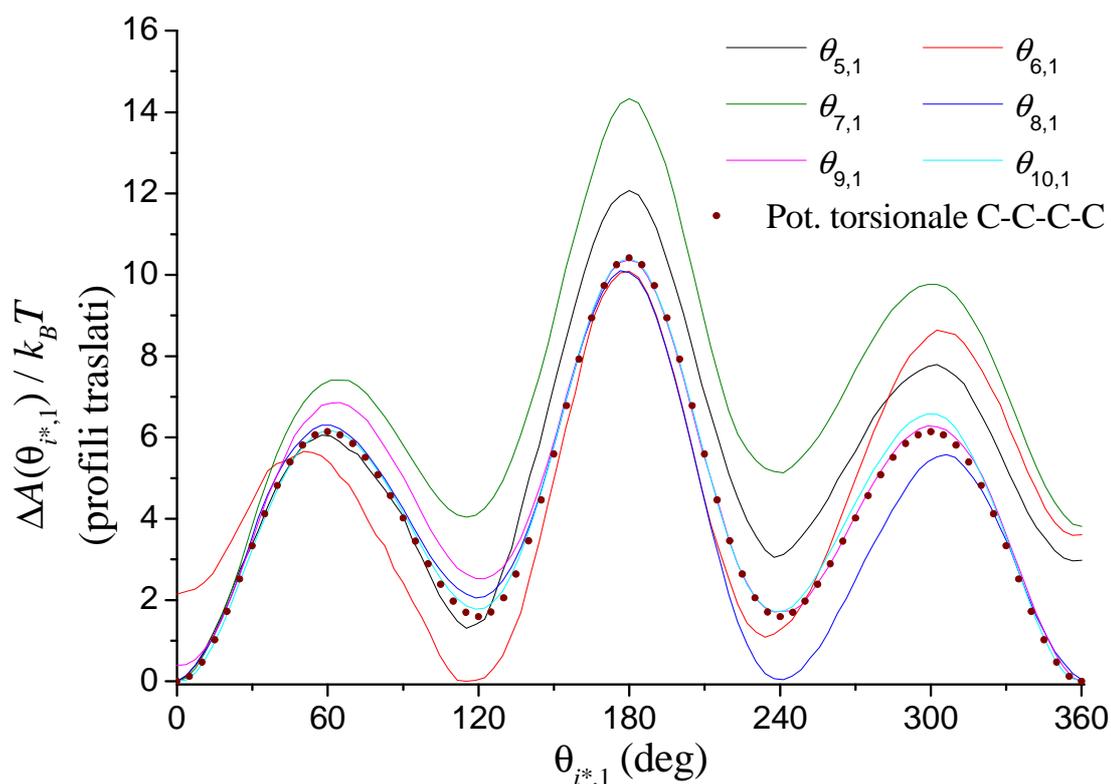


Fig. 6.8 Profili di energia libera torsionale per $\theta_{5,1}, \dots, \theta_{10,1}$ della catena centrale nel cluster di 7 catene. I pallini corrispondono al potenziale torsionale del n -butano (legame centrale della quaterna C-C-C-C). ($T = 300\text{K}$)

Ad eccezione di $\Delta A(\theta_{6,1})$, i profili seguono complessivamente l'andamento tipico del potenziale torsionale tri-stabile del n -butano per rotazione attorno al legame centrale: osserviamo un minimo assoluto che rimane associato alla conformazione *trans* ($\theta_{i*,1} = 0^\circ$) e due minimi relativi equivalenti in posizioni molto prossime alle due *gauche* (minimi per $\theta_{i*,1} \approx 120^\circ$ e $\theta_{i*,1} \approx 240^\circ$). Le barriere di conversione da *trans* a *gauche* sono comprese in un intervallo che va da circa 6 unità $k_B T$ per l'angolo $\theta_{5,1}$ ad un massimo di circa 7.5 unità $k_B T$ per l'angolo $\theta_{7,1}$. Questi valori sono confrontabili

con le 6 unità $k_B T$ per l'angolo centrale del n -butano. Per l'interconversione diretta *gauche-gauche* le barriere sono comprese nell'intervallo da circa 9 unità $k_B T$ per l'angolo $\theta_{5,1}$ a circa 10.5 unità $k_B T$ per l'angolo $\theta_{7,1}$; i valori sono confrontabili con le 8.8 unità $k_B T$ per l'angolo centrale del n -butano.

Per l'angolo $\theta_{6,1}$ relativo al sesto legame (profilo in rosso) la situazione risulta invece diversa: i minimi di potenziale continuano a presentarsi in prossimità degli angoli canonici 0° , 120° , 240° , ma le due conformazioni *gauche* appaiono più stabili della *trans*. La conversione da *gauche* verso *trans* presenta una barriera di circa 6 unità $k_B T$, mentre per l'interconversione diretta tra le due *gauche* la barriera è di circa 10 unità $k_B T$. A parte l'anomalia di $\theta_{6,1}$ (tuttavia non marcata), tutti questi profili, oltre a seguire l'andamento del potenziale torsionale del n -butano, sono anche affini a quelli relativi alla singola catena presentati nel capitolo precedente. Ne concludiamo che, muovendosi verso la periferia della catena, le interazioni di Lennard-Jones *inter*-catena diventano sempre meno significative.

In termini pratici, la parte "periferica" delle catene (dal quinto legame in poi) si comporta come una porzione di catena libera: l'energetica conformazionale (e quindi anche la dinamica) non risente fortemente dell'intorno.

6.3 Dai profili di energia libera torsionale ad un modello di dinamica conformazionale

Le informazioni emergenti dai calcoli svolti riguardano rigorosamente l'aspetto energetico del sistema indagato. Tuttavia, come indicato nella sezione 2.1.2, l'energetica è uno degli ingredienti necessari per costruire un modello per le fluttuazioni di un sistema all'equilibrio termico. L'altro ingrediente è l'attrito di natura idrodinamica: l'intorno viscoso si oppone al cambiamento di conformazione del sistema ma, allo stesso tempo, determina proprio il carattere fluttuante della dinamica (Teorema di fluttuazione-dissipazione [3]).

Nel caso specifico, il modello di dinamica stocastica al quale puntare riguarderebbe le fluttuazioni conformazionali della catena-sonda. In primo luogo, un modello non è utile

in sé ma è utile nell'ottica di interpretare determinati esperimenti che sondano una specifica “finestra temporale” del moto. Stabilita la finestra esplorata dalla tecnica a disposizione¹⁵ occorre selezionare il *set completo*¹⁶ di gradi di libertà del sistema che sono *rilevanti* per descrivere la dinamica. Gradi di libertà non-rilevanti saranno quelle coordinate sulle quali il moto è molto più rapido oppure molto più lento rispetto agli estremi della finestra imposta dall'esperimento: i primi vengono eliminati attraverso una sorta di “media dinamica”, mentre i secondi vengono “congelati” in configurazioni fisse (e sull'insieme delle quali si effettua a posteriori una media di tipo statico¹⁷).

Le informazioni da noi raccolte sull'energetica aiutano proprio a fare una scelta ponderata e non soggettiva delle variabili rilevanti. Se ci focalizziamo sui processi conformazionali “attivati”, cioè se ignoriamo le dinamiche oscillatorie all'interno delle singole “buche” di potenziale e consideriamo solo i salti da una buca all'altra, e se in prima istanza tralasciamo l'ingrediente-atrito, possiamo delineare la seguente situazione:

- sull'angolo $\theta_{1,1}$ la dinamica è veloce e consiste di salti (dinamica “random walk”) tra i sei minimi equivalenti;
- sull'angolo $\theta_{2,1}$ non vi è dinamica (legame bloccato in conformazione *trans*);
- sugli angoli $\theta_{3,1}, \theta_{4,1}$ le dinamiche sono *lente*¹⁸ (elevate barriere energetiche);
- sugli angoli $\theta_{1,1}, \theta_{5,1}, \dots, \theta_{10,1}$ le dinamiche rotazionali sono *rapide* (piccole barriere energetiche).

La situazione è schematizzata nel seguente disegno.

¹⁵ Ad esempio un esperimento NMR, in senso ampio, esplora la finestra dai μs ai ns .

¹⁶ Tecnicamente: la dinamica dell'insieme delle variabili rilevanti deve costituire un “processo Markov” (detto anche “processo senza memoria”) [3].

¹⁷ Un analogo della “media di polveri” che si effettua quando si deve mediare sulle orientazioni fisse assunte dalle singole molecole in una matrice amorfa.

¹⁸ Si fa notare che le barriere energetiche che ostacolano la rotazione sul terzo e quarto legame differiscono comunque tra loro di circa 9 unità $k_B T$. Su questa base si potrebbe ulteriormente discriminare tra una dinamica lenta (terzo legame) e una ultra-lenta (quarto legame). Tuttavia, non avendo informazioni sull'atrito idrodinamico non possiamo scendere a questo livello di dettaglio, né possiamo assumere che i due angoli siano dinamicamente scorrelati.

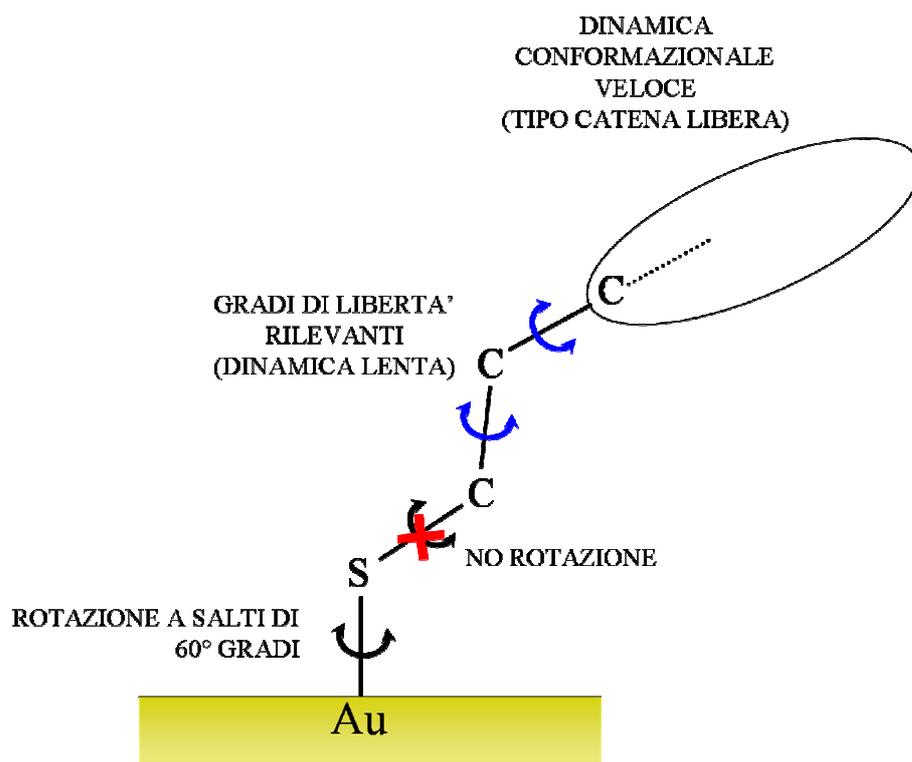


Fig. 6.9 Schematizzazione delle diverse dinamiche della catena-sonda (ipotizzate su basi puramente energetiche).

Supponiamo, ad esempio, che la tecnica di indagine sperimentale sia sensibile solo alle dinamiche *più lente* della singola catena. In tal caso, il terzo e quarto angolo torsionale costituirebbero i gradi di libertà rilevanti da considerare per costruire il modello stocastico (in questo caso bidimensionale). La porzione periferica di catena verrebbe trattata prendendo un corpo rigido che riproduca la *media dinamica* sulle configurazioni esplorate dai legami che ruotano rapidamente (ad es. un ellissoide con semi-assi appropriati). La porzione di catena prossima alla superficie di oro dovrebbe invece essere trattata come un “blocco rigido” per il quale, però, può essere ammessa una rotazione a salti di 60° . E’ presumibile, tuttavia, che tale rotazione sia estremamente lenta in quanto l’intera catena dovrebbe ruotare e l’attrito incontrato sarebbe notevole. Quindi appare ragionevole escludere la possibilità che possa esserci rotazione attorno al legame Au-S. La situazione delineata è rappresentata in modo pittorico in figura 6.10.

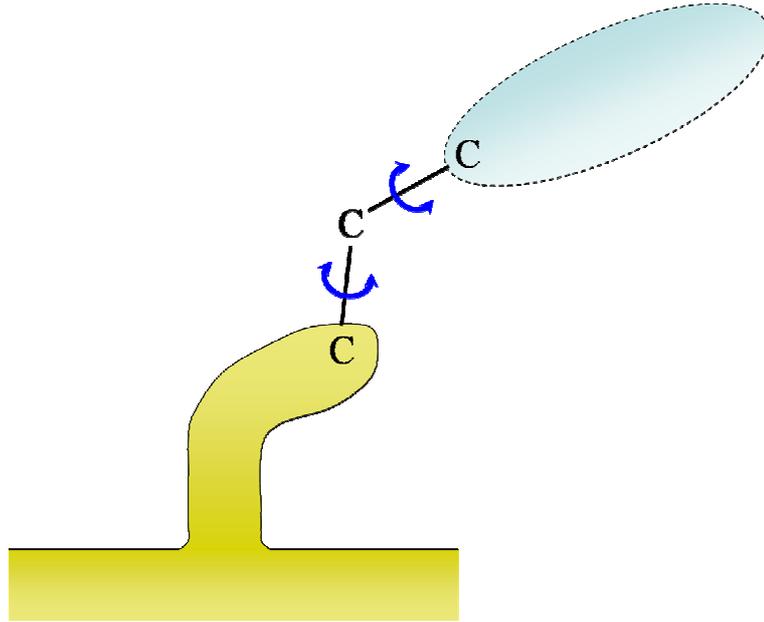


Fig. 6.10 Schematizzazione di un possibile modello bidimensionale per la dinamica stocastica lenta attorno al terzo e al quarto legame.

Dopo avere effettuato la selezione delle variabili rilevanti, per procedere occorrerebbe costruire la *superficie* di energia libera $A(\boldsymbol{\theta})$ per la *coppia* di angoli $\boldsymbol{\theta} \equiv \{\theta_{3,1}, \theta_{4,1}\}$. Infatti il nostro studio ha riguardato profili di energia libera sui singoli angoli, mentre occorre fare un passo indietro ed evitare questa riduzione radicale. Volendo utilizzare gli strumenti computazionali qui sviluppati occorrerebbe concentrarsi solo su $\theta_{3,1}, \theta_{4,1}$ ma congegnare dei protocolli di trasformazione in cui entrambi gli angoli vengono controllati simultaneamente lungo un percorso in grado di scandagliare in modo esaustivo tutto il dominio $0 \leq \theta_{3,1} \leq 2\pi, 0 \leq \theta_{4,1} \leq 2\pi$. Chiaramente tale procedura avrebbe un costo computazionale estremamente elevato e gli esiti sarebbero affetti da notevole errore sistematico. Tuttavia, con i profili di $\Delta A(\theta_{3,1})$ e $\Delta A(\theta_{4,1})$ a nostra disposizione è pensabile di “ricostruire” la superficie $A(\boldsymbol{\theta})$. E’ infatti sufficiente intuire una forma parametrica *appropriata*, $A_{\mathbf{p}}(\theta_{3,1}, \theta_{4,1})$ in cui \mathbf{p} è il set di parametri da determinare, che sia in grado di produrre i profili “ridotti” $\Delta A(\theta_{3,1})$ e $\Delta A(\theta_{4,1})$ attraverso le seguenti riduzioni finali (si veda la sezione 2.1.1 a proposito dei potenziali di campo medio):

$$\begin{cases} -\beta^{-1} \ln \int_0^{2\pi} d\theta_{4,1} e^{-\beta A_{\mathbf{p}}(\theta_{3,1}, \theta_{4,1})} = \Delta A(\theta_{3,1}) + \text{const.} \\ -\beta^{-1} \ln \int_0^{2\pi} d\theta_{3,1} e^{-\beta A_{\mathbf{p}}(\theta_{3,1}, \theta_{4,1})} = \Delta A(\theta_{4,1}) + \text{const.} \end{cases} \quad (6.3;1)$$

dove “const.” è una costante di shift arbitraria (può essere fissata pari a zero). In tale sistema di equazioni il secondo membro è stabilito dagli esiti dei calcoli qui svolti, e le incognite sono i parametri \mathbf{p} .

Avendo a disposizione $A(\boldsymbol{\theta})$, l'equazione di Smoluchowski [3] descrive l'evoluzione della distribuzione di non-equilibrio $p(\boldsymbol{\theta}, t)$ in regime diffusivo del moto:

$$\frac{\partial p(\boldsymbol{\theta}, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \cdot \mathbf{D}(\boldsymbol{\theta}) e^{-\beta A(\boldsymbol{\theta})} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} e^{+\beta A(\boldsymbol{\theta})} p(\boldsymbol{\theta}, t) \quad (6.3;2)$$

in cui $\mathbf{D}(\boldsymbol{\theta})$ è la matrice di diffusione nella quale entra l'attrito idrodinamico determinato dalla viscosità dell'intorno e dalla configurazione geometrica istantanea del sistema [54].

La distribuzione $p(\boldsymbol{\theta}, t)$ contiene *tutte* le informazioni per potere calcolare generiche funzioni di correlazione temporale [3], e quindi qualsiasi osservabile dinamica ottenibile da misure sperimentali (ad esempio i tempi di rilassamento in spettroscopie magnetiche [54]). Inoltre è possibile stabilire una connessione tra le descrizioni della dinamica torsionale intesa come processo diffusivo continuo sugli angoli $\boldsymbol{\theta}$ (l'equazione di Smoluchowski data sopra) e come processo cinetico di transizione tra le conformazioni stabili del sistema. In tale ottica si può arrivare a calcolare delle costanti cinetiche [54, 55, 56] che per il chimico assumono un significato chiaro e costituiscono dei parametri fenomenologici da determinare sulla base di dati sperimentali.

7. CONCLUSIONI E LINEE DI SVILUPPO

L'attività svolta nel corso dell'internato si colloca nel contesto dello sviluppo di metodi computazionali "di non-equilibrio" per il calcolo di profili di energia libera in sistemi molecolari complessi lungo una specifica coordinata interna di interesse. In particolare abbiamo adottato l'identità di Jarzynski (JE) [27] che costituisce lo strumento teorico più semplice all'interno di tale categoria di metodi. In questo lavoro, di natura strettamente computazionale, abbiamo proposto una variante rispetto alle usuali implementazioni della JE e ne abbiamo valutato l'efficacia.

L'idea qui sviluppata consiste nell'effettuare il "morphing" dell'energetica interna del sistema prima di iniziare il vero e proprio stadio di trasformazione sulla coordinata di interesse; i test svolti hanno dimostrato che ciò consente di ovviare all'incorretto campionamento dello stato di partenza, nel quale si può incorrere in applicazioni standard della JE. L'idea del morphing è stata elaborata e implementata in una libreria software C++, JEFREE, interamente sviluppata e testata nel corso dell'internato. Questo software rappresenta uno dei prodotti dell'attività svolta, e sarà a breve distribuito *open source*. Un generico utente potrà usufruirne per trattare problemi generici, semplicemente scrivendo la parte "main" di un codice in cui vengono specificate l'energetica interna del sistema, le variabili libere, e la coordinata di interesse. Ad esempio, potrebbe trattarsi della costruzione del profilo di energia libera lungo una coordinata di folding/unfolding di una proteina, o lungo la coordinata di approccio molecola-substrato in un evento di docking, o problemi analoghi in tutta generalità.

A parte alcuni test preliminari, in questa sede abbiamo valutato l'efficacia di JEFREE trattando un cluster di alchil-tioli ancorati ad una superficie planare di oro secondo un pattern regolare. Questo sistema-modello coglie l'essenza di un *Self-Assembled Monolayer*, ed è di complessità paragonabile a quella di vari sistemi nanoscopici attualmente indagati da alcuni gruppi di ricerca del Dipartimento di Scienze Chimiche. In questa sede ci siamo focalizzati sul calcolo dell'energia libera torsionale per ogni legame di una catena-sonda del cluster. Il calcolo è oneroso ma può essere parallelizzato; operando sul sistema di processori del LICC, abbiamo dimostrato che profili sufficientemente accurati di energia libera, per singolo legame, sono ottenibili in una decina di giorni (su 32 processori) per un cluster di 13 catene. Inoltre abbiamo dimostrato che il guscio delle catene prime-vicine (in totale 7 catene) è sufficiente per

raggiungere la convergenza dei profili di energia libera torsionale (questa conclusione non è in principio generalizzabile ad altre proprietà). Infine abbiamo indicato come le informazioni sull'energetica ottenibili con questo strumento di calcolo possono essere poi impiegate per costruire un modello di dinamica conformazionale; un tale modello sarebbe utile sia per razionalizzare la funzionalità dello specifico sistema nanoscopico (ad es. una nanoparticella "decorata") nel contesto del suo utilizzo, sia di interpretare dati sperimentali sensibili a tale tipo di dinamica.

Dopo avere testato l'efficacia dello strumento di calcolo sul cluster-modello di alchil-tioli, è possibile pensare di trattare sistemi di interesse concreto, quali nanoparticelle di oro decorate con alchil-tioli che includono PEG (glicole polietilenico), TEG (glicole trietilenico), gruppi ammidici, e variamente funzionalizzati nella parte terminale [57]. L'interazione con il Prof. Mancin del Dipartimento di Scienze Chimiche potrebbe suggerire delle linee applicative.

La modellizzazione richiederebbe di investigare il dettaglio del legame oro-zolfo (in particolare adottare una forma appropriata del potenziale torsionale per tale legame) e di includere il solvente (ignorato in questo studio preliminare). Il solvente può essere incluso implicitamente attraverso una appropriata modulazione dei parametri che regolano l'energetica interna, oppure esplicitamente. In quest'ultimo caso è necessario conoscere il numero medio di molecole di solvente da dovere includere nella *box* di simulazione (si può determinare se è disponibile una stima della costante di solubilità nella fase dei leganti). In particolare sarebbe interessante esplorare la dipendenza delle energie libere torsionali dalla temperatura e da parametri intrinseci del sistema stesso, ad esempio la curvatura della superficie di oro (quindi il raggio medio del *core* metallico).

Tornando agli aspetti computazionali, metodo e software sono migliorabili su vari fronti. In particolare è importante ridurre l'entità della dissipazione nel corso delle trasformazioni di non-equilibrio per migliorare accuratezza e precisione degli esiti del calcolo. In questa direzione Jarzynski stesso ha recentemente fornito uno spunto molto promettente [58]: mediante opportuni campi-guida che veicolano le traiettorie si può "scortare" il sistema mantenendolo quasi all'equilibrio nel corso della trasformazione, limitando così l'entità della dissipazione energetica.

In conclusione, il lavoro svolto nel corso dell'internato apre varie prospettive di sviluppo ed è solo il primo passo in un progetto di ricerca appena intrapreso.

APPENDICE A

Schema del campionamento Monte Carlo “Importance Sampling”

Presentiamo in breve lo schema “Importance Sampling” Monte Carlo IS-MC [4, 31, 32]. L’obiettivo è campionare delle configurazioni \mathbf{x} dalla distribuzione canonica (Boltzmann) $p_{eq}(\mathbf{x}) \propto \exp\{-\beta V(\mathbf{x})\}$ con $V(\mathbf{x})$ una funzione di energia potenziale. L’algoritmo crea una sequenza (“catena”) di configurazioni $\mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n, \mathbf{x}_{n+1}, \dots$ a partire da una configurazione iniziale \mathbf{x}_0 generata casualmente. Analizziamo il generico passo da \mathbf{x}_n a \mathbf{x}_{n+1} :

- 1) Si abbia il sistema in una configurazione attuale \mathbf{x}_n ;
- 2) Utilizzando un qualsiasi criterio stocastico, e a prescindere dalle configurazioni precedentemente generate fino alla \mathbf{x}_{n-1} compresa, viene *tentato* il salto verso una nuova configurazione \mathbf{x}^* ;
- 3) Viene valutata l’accettabilità della *mossa* $\mathbf{x}_n \rightarrow \mathbf{x}^*$ come segue:
 - Si calcola la differenza di energia $\Delta V = V(\mathbf{x}^*) - V(\mathbf{x}_n)$: se $\Delta V \leq 0$, cioè se l’energia della nuova configurazione è minore/uguale di quella precedente, la mossa viene accettata e la nuova configurazione entra a far parte del campione rappresentativo: $\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}^*$;
 - Se invece $\Delta V > 0$, la mossa (detta “uphill”) viene accettata con probabilità pari a $\exp\{-\beta \Delta V\}$: si genera un numero casuale ε uniformemente distribuito nell’intervallo $[0, 1]$ e si accetta la mossa se risulta $\varepsilon \leq \exp\{-\beta \Delta V\}$ ($\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}^*$), altrimenti la mossa viene rigettata e si ri-conteggia lo stato di partenza ($\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n$);
- 4) Data la nuova configurazione si ripete dal punto 2) per proseguire la catena.

Ipotizzando di avere generato una catena IS-MC con N configurazioni, si immagini di costruire, ad esempio per istogrammi (dividendo in cellette il dominio delle variabili \mathbf{x}), la distribuzione $\rho_N(\mathbf{x})$. Ciò che emerge, ed è dimostrabile, è che per una catena *infinitamente* lunga tale distribuzione tende a quella di equilibrio: $\lim_{N \rightarrow \infty} \rho_N(\mathbf{x}) = p_{eq}(\mathbf{x})$.

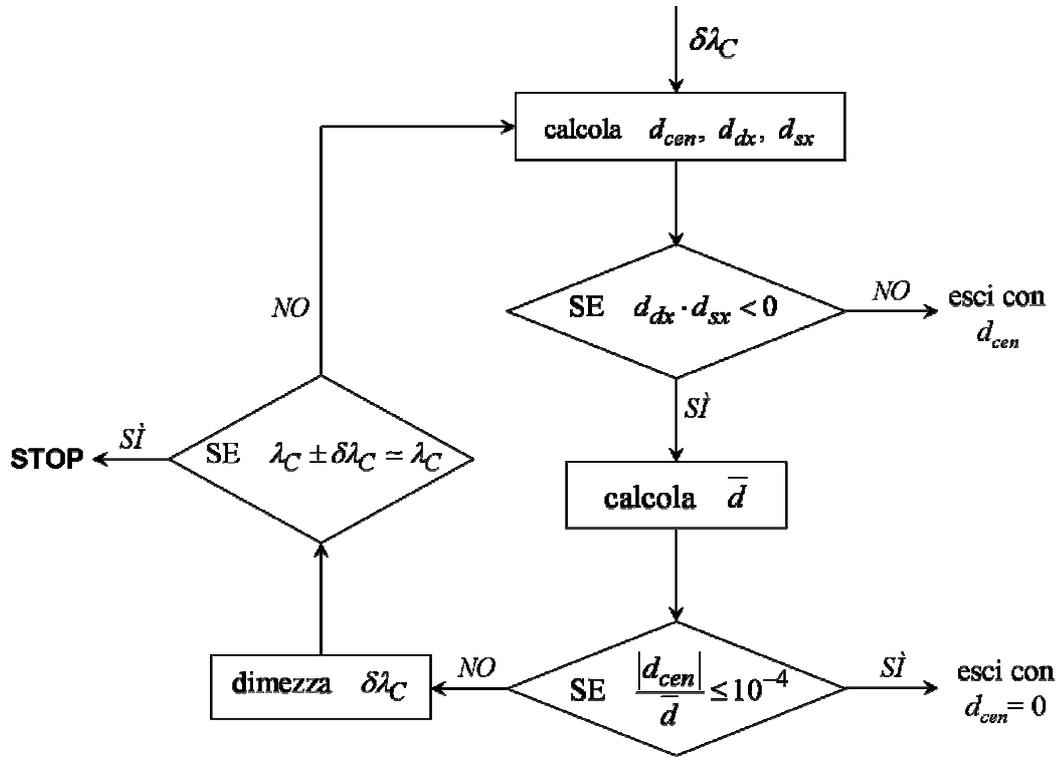
In altri termini, le singole configurazioni della catena vengono prodotte con la corretta probabilità all'equilibrio. Un'altra proprietà dello schema IS-MC è che la pseudo-dinamica che genera la catena è, per costruzione, una dinamica Markoviana: la mossa tentata non dipende dalla storia pregressa (cioè la parte precedente della catena) sulla base del requisito al punto 2) dello schema.

Generalmente le mosse vengono tentate ammettendo una lunghezza massima di salto dalla conformazione attuale. Ad esempio si impone che $\|\mathbf{x}^* - \mathbf{x}_n\| \leq \delta_{\max}$; oppure si impone un massimo scarto per ogni componente del set di variabili, cioè $|(\mathbf{x}^*)_i - (\mathbf{x}_n)_i| \leq \delta_{\max,i}$, in cui gli scarti massimi possono essere presi anche tutti uguali ($\delta_{\max,i} = \delta_{\max}$). Quest'ultimo è il criterio impostato per effettuare le mosse IS-MC nel presente lavoro. Per tali mosse è sufficiente generare numeri casuali uniformemente distribuiti tra $[-0.5, +0.5]$ (un numero per ogni variabile i -esima) e moltiplicare tali numeri per δ_{\max} al fine di ottenere le componenti i -esime del vettore $\mathbf{x}^* - \mathbf{x}_n$.

APPENDICE B

Routine di controllo sul calcolo numerico delle derivate del potenziale

Presentiamo qui il diagramma di flusso della routine deputata al controllo dell'attendibilità dei valori delle derivate del potenziale di campo medio, $\partial V_{\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr})/\partial \lambda_C$, riferite allo step di trasformazione s_2 -esimo del parametro di controllo λ_C lungo la generica traiettoria tr . Le derivate sono calcolate numericamente come in eq. (3.4;2).



Nel diagramma, d_{cen} , d_{dx} e d_{sx} sono rispettivamente la derivata *centrale*, la derivata *destra*, e la derivata *sinistra* del potenziale di campo medio valutate alle differenze finite con incremento $\delta\lambda_C$ del parametro di controllo:

$$d_{cen} = \frac{V_{\lambda_C + \delta\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr}) - V_{\lambda_C - \delta\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr})}{2\delta\lambda_C} \quad (\text{B.1})$$

$$d_{dx} = \frac{V_{\lambda_C + \delta\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr}) - V_{\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr})}{\delta\lambda_C} \quad (\text{B.2})$$

$$d_{sx} = \frac{V_{\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr}) - V_{\lambda_C - \delta\lambda_C}(\mathbf{x}(s_2)_{tr})}{\delta\lambda_C} \quad (\text{B.3})$$

Inoltre, \bar{d} è la media aritmetica dei valori assoluti delle derivate destra e sinistra:

$$\bar{d} = \frac{1}{2}(|d_{dx}| + |d_{sx}|) \quad (\text{B.4})$$

I passaggi rilevanti sono le condizioni “if” all’interno dei rombi. Il primo filtro riguarda il riconoscimento di derivate destra e sinistra di segno opposto, il che indica che il punto centrale è prossimo ad un massimo/minimo. In tal caso si valuta la pendenza media del profilo, tra quelle estreme in valore assoluto, e si stabilisce se la pendenza centrale è lontana da questo valore medio; se ciò accade è ragionevole attendersi che il profilo attorno al punto di massimo/minimo sia molto “aguzzo” e il calcolo viene affinato riducendo l’ampiezza $\delta\lambda_C$. Il ciclo viene ripetuto iterativamente fino al superamento di uno dei due controlli. Vari test hanno consentito di stabilire che questa routine gestisce bene situazioni critiche.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Karplus, J. Kuriyan, “Molecular dynamics and protein function”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **102**, 6679-6685 (2005).
- [2] K. Henzler-Wildman, D. Kern, “Dynamic personalities of proteins”, *Nature*, **450**, 964-972 (2007).
- [3] R. W. Zwanzig, *Nonequilibrium Statistical Mechanics*, Oxford University Press, New York, 2001.
- [4] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press, New York, 1987.
- [5] F. M. Ytreberg, R. H. Swendsen, D. M. Zuckerman, “Comparison of free energy methods for molecular systems”, *J. Chem. Phys.*, **125**, 184114 (2006).
- [6] B. P. Cossins, S. Foucher, C. M. Edge, J. W. Essex, “Assessment of nonequilibrium free energy methods”, *J. Phys. Chem. B*, **113**, 5508-5519 (2009).
- [7] C. Jarzynski, “Nonequilibrium work relations: foundations and applications”, *Eur. Phys. J. B*, **64**, 331-340 (2008).
- [8] U. Seifert, “Stochastic thermodynamics: principles and perspectives”, *Eur. Phys. J. B*, **64**, 423-431 (2008).
- [9] K. Sekimoto, *Stochastic Energetics*, Springer-Verlag, Berlin, 2010.
- [10] C. Cecconi, E. A. Shank, C. Bustamante, S. Marqusee, “Direct observation of the three-state folding of a protein molecule”, *Science*, **309**, 2057 (2005).
- [11] J. Liphardt, S. Dumont, S. B. Smith, I. Tinoco Jr, C. Bustamante, “Equilibrium information from nonequilibrium measurements in an experimental test of Jarzynski’s equality”, *Science*, **296**, 1832 (2002).
- [12] C. Bustamante, J. C. Macosko, G. J. L. Wuite, “Grabbing the cat by the tail: manipulating molecules one by one”, *Nature Reviews*, **1**, 130-136 (2000).
- [13] C. Chipot, A. Pohorille, *Free Energy Calculations. Theory and Applications in Chemistry and Biology*, Springer-Verlag, Berlin, 2007.
- [14] H. Oberhofer, C. Dellago, P. L. Geissler, “Biased sampling of nonequilibrium trajectories: can fast switching simulations outperform conventional free energy calculation methods?”, *J. Phys. Chem. B*, **109**, 6902-6915 (2005).

- [15] P. Schapotschnikov, R. Pool, T. J. H. Vlugt, “Selective adsorption of alkyl thiols on gold in different geometries”, *Comp. Phys. Comm.*, **117**, 154-157 (2007).
- [16] A. Badia, L. Cuccia, L. Demers, et al., “Structure and dynamics in alkanethiolate monolayers self-assembled on gold nanoparticles: a DSC, FT-IR, and deuterium NMR study”, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2682-2692 (1997).
- [17] D. A. Giljohann, D. S. Seferos, W. L. Daniel, et al., “Gold nanoparticles for biology and medicine”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 3280-3294 (2010).
- [18] R. Bonomi, P. Scrimin, F. Mancin, “Phosphate diesters cleavage mediated by Ce(IV) complexes self-assembled on gold particles”, *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 2622-2626 (2010).
- [19] M.-C. Daniel, D. Astruc, “Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology”, *Chem. Rev.*, **104**, 293-346 (2004).
- [20] K. Huang, *Statistical Mechanics*, Wiley, 1963.
- [21] J. G. Kirkwood, “Statistical mechanics of fluid mixtures”, *J. Chem. Phys.*, **3**, 300 (1935).
- [22] M. Fasnacht, R. H. Swendsen, J. M. Rosenberg, “Adaptive integration method for Monte Carlo simulations”, *Phys. Rev. E*, **69**, 056704 (2004).
- [23] R. W. Zwanzig, “High-temperature equation of state by a perturbation method. 1. Nonpolar gases”, *J. Chem. Phys.*, **22**, 1420 (1954).
- [24] P. Nicolini, D. Frezzato, C. Gellini, M. Bizzarri, R. Chelli, “Toward quantitative estimates of binding affinities for protein-ligand systems involving large inhibitor compounds: a steered molecular dynamics simulation route” *J. Comp. Chem.*, **34**, 1561-1567 (2013).
- [25] M. Jensen, S. Park, E. Tajkhorshid, K. Schulten, “Energetics of glycerol conduction through aquaglyceroporin GlpF”, *PNAS*, **99**, 6731 (2002).
- [26] C. W. Gardiner, *Handbook of Stochastic Methods*, Springer-Verlag, Berlin, 2004.
- [27] C. Jarzynski, “Equilibrium free-energy differences from nonequilibrium measurements: a master-equation approach”, *Phys. Rev. E*, **56**, 5018-5034 (1997).
- [28] D. Collin, F. Ritort, C. Jarzynski, S. B. Smith, I. Tinoco Jr, C. Bustamante, “Verification of the Crooks fluctuation and recovery of RNA folding free energies”, *Nature Letters*, , 231-234 (2005).

- [29] C. Jarzynski, “Equalities and inequalities: irreversibility and the second law of thermodynamics at the nanoscale”, *Annu. Rev. Condens. Matter Phys.*, **2**, 329-351 (2011).
- [30] G. E. Crooks, “Path-ensemble averages in systems driven far from equilibrium”, *Phys. Rev. E*, **61**, 2361-2366 (2000).
- [31] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, E. Teller, “Equation of state calculations by fast computing machines”, *J. Chem. Phys.*, **21**, 1087-1092 (1953).
- [32] W. K. Hastings, “Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications”, *Biometrika*, **57**, 97-109 (1970).
- [33] D. M. Zuckerman, T. B. Woolf, “Theory of a systematic computational error in free energy differences”, *Phys. Rev. Lett.*, **89**, 180602 (2002).
- [34] G. Boffetta, A. Vulpiani, *Probabilità in fisica: un'introduzione*, Springer-Verlag, Italia, 2012.
- [35] G. Hummer, “Fast-growth thermodynamic integration: Error and efficiency analysis”, *J. Chem. Phys.*, **114**, 7330-7337 (2001).
- [36] H. Oberhofer, C. Dellago, P. L. Geissler, “Biased sampling of non equilibrium trajectories: can fast switching simulations outperform conventional free energy calculation method?”, *J. Phys. Chem. B*, **109**, 6902 (2005).
- [37] <http://www.chimica.unipd.it/licc/software.html>
- [38] <http://sprng.cs.fsu.edu/>
- [39] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, B. P. Flannery, *Numerical Recipes*, Cambridge University Press, New York, 2007.
- [40] S. K. Park, K. W. Miller, “Random number generators: good ones are hard to find”, *Computing Practices*, **31**, 1192-1201 (1988).
- [41] C. Vericat, M. E. Vela, R. C. Salvarezza, “Self-assembled monolayers of alkanethiols on Au(111): surface structures, defects and dynamics”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **7**, 3258-3268 (2005).
- [42] C. Vericat, M. E. Vela, G. Benitez, P. Carro, R. C. Salvarezza, “Self-assembled monolayers of thiols and dithiols on gold: new challenges for a well-known system”, *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 1805-1834 (2010).
- [43] E. Pensa, E. Cortés, G. Corthey, et al., “The chemistry of the sulphur-gold interface: in search of a unified model”, *Acc. Chem. Res.*, **45**, 1183-1192 (2012).

- [44] H. Häkkinen, “The gold-sulfur interface at the nanoscale”, *Nature Chem.*, **4**, 443-455 (2012).
- [45] M. E. Rose, *Elementary Theory of Angular Momentum*, Wiley, New York, 1948.
- [46] J. I. Siepmann, I. R. McDonald, “Monte Carlo study of the properties of self-assembled monolayers formed by adsorption of $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{SH}$ on the (111) surface gold”, *Mol. Phys.*, **79**, 457-473 (1993).
- [47] M. Lal, M. Plummer, N. J. Richmond, W. Smith, “Solvation of metal nanoparticles in a subcritical–supercritical fluid: a computer simulation study”, *J. Phys. Chem. B*, **108**, 6052-6061 (2004).
- [48] Beena Rai, P. Sathish, K. G. Ayappa, et al., “Molecular dynamic simulations of self-assembled alkylthiolate monolayers on an Au(111) surface”, *Langmuir*, **20**, 3138-3144 (2004).
- [49] J. P. Ryckaert, A. Bellemans, “Molecular dynamics of liquid alkanes”, *J. Chem. Soc. Faraday Discuss.*, **66**, 95-106 (1978).
- [50] D. Dubbleldam, S. Calero, T. J. H. Vlugt, R. Krishna, T. L. M. Maesen, B. Smit, “United atom force field for alkanes in nanoporous materials”, *J. Phys. Chem. B*, **108**, 12301-12313 (2004).
- [51] J. Hautman, M. L. Klein, “Simulation of a monolayer of alkyl thiol chains”, *J. Chem. Phys.*, **91**, 4994-5001 (1989).
- [52] T. Steinbrecher, D. L. Mobley, D. A. Case, “Nonlinear scaling schemes for Lennard-Jones interactions in free energy calculations”, *J. Chem. Phys.*, **127**, 214108 (2007).
- [53] F. Beltrame, “Dissipazione in sistemi molecolari sottoposti a trasformazioni di non-equilibrio: aspetti generali e studio di un caso modello”, Tesi di Laurea Magistrale, a.a. 2009-2010.
- [54] A. Ferrarini, G. Moro, P. L. Nordio, “Conformational kinetics of aliphatic tails”, *Mol. Phys.*, **63**, 225-247 (1988).
- [55] G. Moro, P. L. Nordio, “Diffusion between inequivalent sites”, *Mol. Phys.*, **57**, 947-955 (1986).
- [56] B. Nigro, D. Di Stefano, A. Rassa, G. J. Moro, “Cranklike conformational transitions in polyethylene”, *J. Chem. Phys.*, **121**, 4364-4376 (2004).

- [57] G. Guarino, F. Rastrelli, P. Scrimin, F. Mancin, “Lanthanide-based NMR: a tool to investigate component distribution in mixed-monolayer-protected nanoparticles”, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 7200-7203 (2012).
- [58] S. Vaikuntanathan, C. Jarzynski, “Escorted free energy simulations: improving convergence by reducing dissipation”, *Phys. Rev. Lett.*, **100**, 190601 (2008).

RICONOSCIMENTI E RINGRAZIAMENTI PERSONALI

Il laureando e il relatore di tesi desiderano riconoscere la preziosa collaborazione del Dr. Mirco Zerbetto (Gruppo di Chimica Teorica) in ogni fase del progetto, sia sul fronte teorico che sul versante computazionale e applicativo. In particolare, senza il contributo di Mirco non sarebbe stato possibile sviluppare il software JEFREE in linguaggio C++, né ottimizzarlo per poterlo distribuire. Inoltre non sarebbero stati svolti i calcoli sugli alchil-tioli, i quali hanno richiesto le specifiche competenze di Mirco per parallelizzare il codice e gestire i processi di calcolo sui nodi del LICC. E' chiaro che, senza l'apporto di Mirco, questo progetto avrebbe avuto una portata molto più limitata.

Desidero ringraziare tutti coloro mi sono stati di grande aiuto negli anni universitari e durante il periodo della tesi.

Innanzitutto un immenso ringraziamento va al relatore dr. Diego Frezzato per avermi sempre supportato, per il grosso lavoro fatto durante questi mesi e in fase di stesura del testo, affiancandomi in ogni momento. Grazie inoltre per essere sempre stato disponibile nei miei confronti, per avermi guidato nel mondo delle Scienze Chimiche con discussioni *sempre* costruttive, rigorose ed estremamente efficaci, dalla laurea triennale fino ad oggi. Ciò mi ha facilitato la comprensione di molti argomenti incontrati nei corsi di laurea; mi ha fornito un'idea sempre più viva (un *morphing*...) di cosa significa "fare Scienza" e dell'approccio razionale da adottare di fronte ai problemi di carattere scientifico. Grazie infine per aver sopportato il mio carattere caotico ed impulsivo, senza perdere mai la pazienza, specialmente in quest'ultimi mesi dove la stanchezza ha reso fragile e decisamente insopportabile il mio comportamento.

Un grande ringraziamento va poi a Mirco, per la sua grande gentilezza e simpatia, per le discussioni costruttive (e anche quelle rilassanti) svolte tra noi due e con il relatore; per essere sempre stato disponibile e per avermi sempre affiancato con l'utilizzo del computer e dei codici, senza mai lasciarmi in balia di me stesso. Grazie inoltre per avermi dato la possibilità di arrivare a studiare il sistema di catene SAM, regalandomi assieme a Diego l'opportunità di ulteriori e numerosi sviluppi di ricerca futuri; e di

nuovo ad entrambe per avermi dato la possibilità di partecipare alla pubblicazione del mio primo articolo scientifico.

Desidero ringraziare il prof. G. Moro per avermi dato la disponibilità di utilizzare il suo account nel cluster Avogadro, e il prof. A. Polimeno per avermi dato la possibilità di aggiungere per ben due volte, parecchie ore di calcolo sull'account.

Un ringraziamento va inoltre al controrelatore dr. Denis Badocco per la sua disponibilità, le osservazioni critiche e gli spunti costruttivi che hanno permesso ulteriori approfondimenti durante il lavoro di tesi.

Vorrei poi ringraziare mia madre, che mi ha sempre sostenuto economicamente e per tutto quello che ha sempre fatto per me; mio fratello per avermi avvicinato al mondo scientifico e specialmente a quello estremamente affascinante della matematica, rendendomi chiari diversi concetti di base; e i nonni materni che mi hanno sempre incoraggiato e distratto dallo studio con lavori piacevoli in casa.

A seguire ringrazio tutti i compagni di università e della Sala Calcolo, che hanno allietato le lunghe giornate all'interno del Dipartimento, e tutta la compagnia di amici di Abano e dintorni, che non mi hanno mai abbandonato nonostante le mie lunghe assenze e "silenzi misantropi".

Ritengo poi doveroso ringraziare tutti i membri di Spalle Larghe, compagni insostituibili di viaggio e costruttori di progetti sociali, che mi hanno sempre fornito esperienze di vita indimenticabili, anche in quest'ultimo periodo della tesi.

Infine ringrazio tutti gli amici bosniaci, voi assieme alla Bosnia rappresentate una parte importante ed insostituibile della mia vita arricchendola ogni volta sempre di più; grazie Kerim e Mirso per tutti i bei momenti passati assieme, spero di rivedervi molto presto e grazie Erna, anche se abbiamo perso i contatti non scordarti che "Ti si ruža u mom srcu".