

생체고분자 사슬의 브라운 동역학 시뮬레이션

Brownian Dynamics Simulations of Biological Polymer Chain

전명석¹ · 염민선² | Myung-Suk Chun · Min Sun Yeom

¹National Agenda Research Division, KIST, 5, Hwarang-ro 14-gil, Seongbuk-gu, Seoul 136-791, Korea

²Supercomputing Service Center, Div. of National Supercomputing R&D,

KISTI, 245 Daehak-ro, Yusong-gu, Daejeon 305-806, Korea

E-mail: mschun@kist.re.kr

1. 서론

DNA, RNA, 다당(polysaccharide), 핵산, 단백질 등은 생체고분자로서 이들은 하전된 연성물질(soft matter)이다. 연성물질은 에너지 밀도가 낮고 볼츠만 열에너지 $k_B T$ 에 의한 요동을 나타내고 나노미터 길이 스케일을 갖는 공통점이 있다. 생체고분자의 하전성은 이온 작용기를 갖는 다가전해질(polyelectrolyte) 구조와 물에 잘 분산되는 특성에서 비롯되는데, 이는 통상 유기용매에 분산되고 Rouse-Zimm 모델에 충실한 합성고분자와는 차별적인 거동을 나타내는 근원이다.^{1,2} 최근 MEMS/NEMS 공정과 미세나노유체공학의 발전에 따른 lab-on-chips나 나노기공(nanopore), 혹은 수화젤(hydrogel) 기술에 의한 DNA 염기서열분석(sequencing), 단일분자(single molecule) 분석, sorting, gene mapping 등의 나노바이오-의료 연구개발이 활발해지고 있다.³

브라운 동역학(Brownian dynamics, BD) 시뮬레이션은 유동장 혹은 비평형 환경에서 DNA나 다당류와 같이 사슬 구조를 갖는 생체고분자의 정적 및 동적 거동을 연구하는데 특히 적합하다. BD 시뮬레이션은 coarse-graining(적절한 우리말이 없어 원어로 사용함; 물리학용어집 2010년 수정판에는 대충뽀기로 번역되어 있음)을 기반으로 Langevin 동역학을 보다 단순화시킨 메조스케일 방법으로써 각각의 용매 분자들이 추계적(stochastic) 힘으로 대체된다.^{4,8} 이 방법은 용매 분자의 빠른 운동(10^{-13} s 수준)과 고분자나 콜로이드의 비교적 느린 운동(10^{-3} s 이상)과 같이 엄청난 시간 스케일 간격이 동시에 존재하는 경우에 효과적이다. 그림 1과 같이, 이런 용매의 빠른 모드를 coarse-grain 할 수 있는 능력은 결정적(deterministic) 방법인 분자동역학(molecular dynamics, MD) 시뮬레이션^{2,9} 경우보다 상당히 큰 시간 스케일을 모사할 수 있다. 이는, coarse-graining이 계를 왜곡시키지 않는 수준의 필수적인 자유도(degree of freedom)만 선택하고 그들 사이의 정확한 상호작용 계산으로 모사하고자 하는 모델을 구현하는 과정이기 때문이다.¹⁰ BD 시뮬레이션에서 또 하나의 핵심은 추계적 미분방정식으로서, 분자들의 궤적들을 생성하기 위해서 시간 경과에 대해 효과적으로 적분해야 한다.

BD 시뮬레이션에 대해서는 이미 많은 논문과 총설들이 발표되었으므로 본 특집에서는 기본원리에 대해서는 간단히 서술하고, 상대적으로 가볍게 다루어져 온 먼거리(long-range) 유체역학 상호작용(hydrodynamic interaction, HI)과 생체고분자의 하전성에 의한 물리화학적 상호작용, 그리고 구조(conformation)와 확산에

Author



전명석

1987 서울대학교 화학공학과 (학사)
1994 KAIST 화학공학과 (박사)
1995-1996 Univ. of California at Davis
화학공학과 (Post-Doc.)
1999 Max-Planck Inst. at Mainz
(Guest Scientist, DFG Fellow)
1996-현재 KIST 선임/책임연구원



염민선

1996 서강대학교 화학공학과 (학사)
2001 서울대학교 화학공학과 (박사)
2001-2003 펜실베이니아주립대, 노스웨스턴대
(Post-Doc.)
2009-2010 ORNL (Visiting Scholar)
2010-2012 노스웨스턴대 (Int'l Scholar)
2003-현재 KISTI 선임연구원

대한 시뮬레이션 결과를 소개하고자 한다.

2. 본론

2.1 Bead-Spring 사슬의 구조 동역학

무수히 많은 단분자(monomer)로 이루어진 고분자 사슬을 coarse-graining하기 위해, 그림 2와 같이 수십개 이상의 단분자를 1개의 모형 구(bead)에 집어 넣고 N_b 개의 구를 전체 사슬에 도입한다. 구와 구는 스프링으로 연결하는데, 스프링 퍼텐셜을 어떤 모델 함수로 기술할 것이냐에 따라 사슬의 거동이 좌우된다. 일반적으로 반유연한(semiflexible) 특성으로 알려져 있는 생체고분자 사슬은, Warner 스프링으로 지칭되는 다음의 FENE(finitely extensible nonlinear elastic) 모델로 기술한다.^{11,12}

$$E_{i,i+1}^{\text{FENE}} = -\left(k_s l_{\max}^2 / 2\right) \ln \left[1 - \left(r_{i,i+1} - l_0 \right)^2 / l_{\max}^2 \right] \quad (1)$$

여기서, k_s 는 스프링 상수, l_0 와 $l_{\max}$ 는 각각 스프링의 평균길이와 최대 허용길이이고, r 은 i 번째와 $i+1$ 번째 구 사이의 거리이다. 한편, 반유연성 모델은 그림 2에 나타난 구와 구 사이의 결합벡터 $\hat{b}_i$ 와 결합각 $\theta_{i,i+1} = \cos^{-1}(\hat{b}_i \cdot \hat{b}_{i+1})$ 으로 산출된 굴절(bending) 퍼텐셜 $E_{i,i+1}^{\text{Bend}} (=k_A \theta_{i,i+1}^2 / 2)$ 로써 사슬의 경직성을 부여한다.

고분자 사슬의 구조 거동을 이해하는데 몇가지 중요한 특

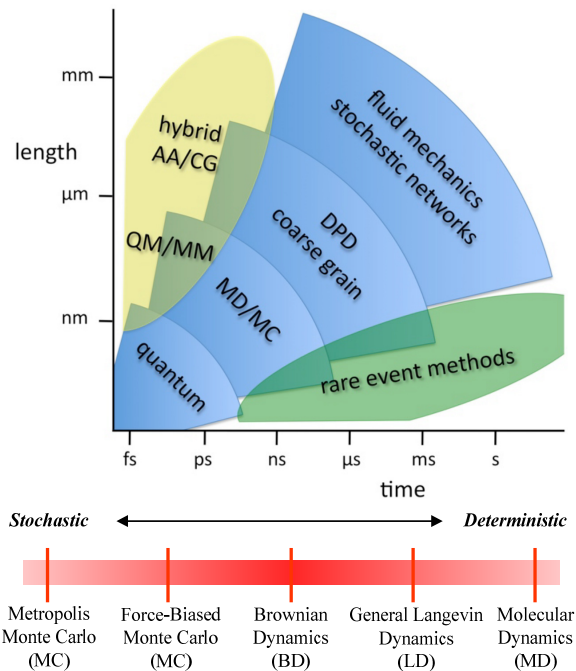


그림 1. Simulation schemes according to time and length scales.

성질이 정의되어 있어 이를 정리하여 소개한다.^{13,14} 우선 N_b 개의 구로 이루어진 사슬에서 질량 분포의 2차 모멘트를 평균한 양인 선회반경(radius of gyration) R_G 를 구할 수 있다.

$$R_G^2 = \frac{1}{N_b} \sum_{n=1}^{N_b} \left\langle \left| \mathbf{r}_n - \mathbf{R}_{\text{CM}} \right|^2 \right\rangle \quad (2)$$

여기서, $\mathbf{r}_n$ 은 n 번째 구의 위치 벡터이고 $\mathbf{R}_{\text{CM}}$ 은 질량중심 위치벡터이다. 첫번째와 마지막 구 사이의 위치 벡터의 제곱평균의 근(root-mean-square)인 끝점간 거리(end-to-end distance) R_E 와 평균결합길이 b 와 관련되어서 사슬을 최대한 펼쳤을 때의 거리인 contour length R_C 는 각각 다음과 같다.

$$R_E = \left\langle \left(\mathbf{r}_{N_b} - \mathbf{r}_1 \right)^2 \right\rangle^{1/2} = \left\langle \left(\sum_{n=1}^{N_b} \mathbf{r}_n \right)^2 \right\rangle^{1/2} \quad (3)$$

$$R_C = (N_b - 1)b = \sum_{n=1}^{N_b-1} b_n = \sum_{n=1}^{N_b-1} |\mathbf{r}_{n+1} - \mathbf{r}_n| \quad (4)$$

한편, 물리적으로 사슬의 유연성을 판단하는 최소 경직단위로서 Kuhn length의 절반인 persistence length, l_p 가 정

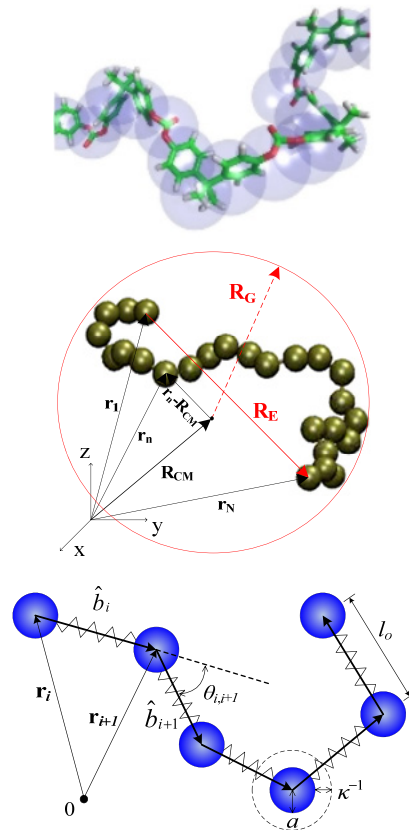


그림 2. Conformational properties of coarse-grained polymer chain.¹¹⁻¹⁴

의되는데, 대부분의 생체고분자에서는 수십 nm 이상이다. 이는 아래 식 (5)와 (6)으로 표현되는 바와 같이, 구 사이의 단거리(즉, 국부적인 영역) 및 먼거리(즉, 전반적인 영역) 결합 벡터의 상관관계에 대한 상대적 세기의 척도를 대변한다.

$$\frac{1}{N_b - n - 2} \left\langle \sum_{i=1}^{N_b-n-2} \hat{b}_i \cdot \hat{b}_{i+n} \right\rangle = \exp(-s_n/l_p^n) \quad (5)$$

$$s_n = \frac{1}{N_b - n} \left\langle \sum_{i=1}^{N_b-n} \sum_{m=1}^n |\mathbf{r}_{i+m} - \mathbf{r}_{i+m-1}| \right\rangle \quad (6)$$

2.2 BD 운동방정식과 유체역학 상호작용(HI)

Langevin 동역학에 의하면, N_b 개의 구로 이루어진 고분자 사슬은 공간상에서 각각의 구의 위치와 운동량에 대한 분포함수로 표현되는데, 브라운 시간 스케일에서 구들의 운동량은 평형상태를 이룬다.⁴ 평형상태의 운동량을 임의의 공간상에서 적분하면 분포함수는 구의 위치와 시간에 대한 함수가 된다. 아울러, 각각의 구에 미치는 힘인, 용매분자들의 무수한 열적 충돌에 의한 브라운 힘, HI에 의한 마찰력(friction force), 구에 가해지는 외부 상호작용 힘($\mathbf{F}_j^n$)들의 합은 상쇄가 된다. 그러면, 고분자 사슬의 동역학은 Ermak과 McCammon 이¹⁵ 제안한 i 와 j 번째 구 사이의 HI 상호작용을 포함한 다음의 BD 운동방정식으로 기술된다.

$$\mathbf{r}_i^{n+1} = \mathbf{r}_i^n + \Delta t \left[\sum_j \left(\mathbf{D}_{ij}^n \cdot \mathbf{F}_j^n / k_B T \right) + \sum_j \nabla_j \cdot \mathbf{D}_{ij}^n + \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}_i^n \right] + \mathbf{R}_i^n \quad (7)$$

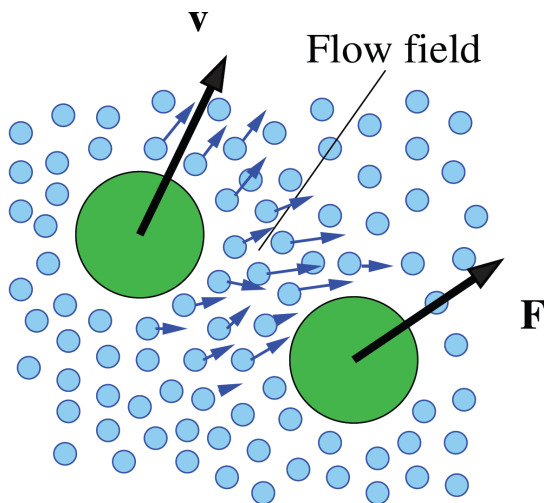


그림 3. Hydrodynamic interaction in flow field.

임의의 시간 스텝 n 에서 용매로 인한 무작위 이동거리인 $\mathbf{R}_i^n$ 은 평균이 0이고 공분산 $\langle \mathbf{R}_i^n \mathbf{R}_j^n \rangle = 2\mathbf{D}_{ij}^n \Delta t$ 인 Gaussian 분포를 가진다. 이는 다시 말해, 브라운 힘과 속도의 섭동 요소가 fluctuation-dissipation 원리로 상호결합된 이른바 White noise 과정임을 암시한다. 식 (7)의 적분과정에서 시간 간격 Δt 는 BD에서 요구되는 조건인 $m_0/(6\pi\eta a) \ll \Delta t \ll 6\pi\eta a^3/k_B T$ (m_0 는 구의 질량)로부터 결정한다. 한편, 외부유동장은 $\mathbf{v}(\mathbf{r}) = \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}$ 로서 속도구배텐서 $\mathbf{G}$ 에 의해 전단유동, 신장유동, 혼합유동 등 다양한 형태의 유동을 도입할 수 있다.¹⁶

여기서, HI에 의한 힘은 그림 3에서와 같이, 이웃하고 있는 물체에 의한 교란으로 특정한 물체 주위의 유동장이 비균일하게 되는 현상을 대변하는 먼거리 상호작용 힘이다. 이런 유체역학적 요동(교란)을 정량적으로 고려하려면, Stokeslet 에서 비롯된 유속의 구배로서 $3N_b \times 3N_b$ 행렬의 3×3 성분으로 표현되는 HI 텐서 Ω_{ij} 를 도입해야 한다. 등방성인 구(반경 a)에 대해서는 다행히 오래전부터 많은 연구자들의 노력으로 Oseen-Burgers 텐서와 충분히 가까운 구 사이의 교란도 잘 반영하는 아래 식 (8)의 Rotne-Prager-Yamakawa 텐서 등이 제시되어 있다.¹⁷

$$\mathbf{D}_{ij} = k_B T \left(\frac{1}{6\pi\eta a} \mathbf{I} \delta_{ij} + \Omega_{ij} \right) \quad (8)$$

그런데, 문제는 생체고분자가 마이크로 채널이나 나노채널과 같이 한정된 좁은 공간에 존재하는 경우이다. 이런 경우에는 위의 식 (8)로 주어지는 구와 구 사이의 HI 뿐만 아니라, 구와 채널벽면 사이의 HI도 고려해야 하기 때문이다. 그나마 채널 공간에서 사슬이 브라운 운동만 하는 경우는 구와 구 사이의 HI만 고려해보는 것이 가능하지만, 외부에서 가해지는 유동이 있게 되면 구와 채널벽면 사이의 HI가 크게 관여하여 좀더 복잡한 해석력과 방대한 계산을 요구하는 문제가 된다.

2.3 물리화학적 상호작용

여기서는 시뮬레이션하고자 하는 계에 존재하는 비유체역학 상호작용(non-HI)을 통틀어 소개한다. 구 사이에는 인력과 척력이 동시에 작용한다. 고분자의 경우 쌍극자-쌍극자 간의 단거리 상호작용에 기초한 Lennard-Jones(L-J) 퍼텐셜을 도입하여 인력과 척력을 반영하는데, 이것만으로는 앞서 언급한 생체고분자의 하전성을 제대로 반영할 수 없다. 이에 정전위(electrostatic potential) 지배방정식인 Poisson-Boltzmann 식에서 도출되어 구 사이의 거리, 구의 전하량, 용액에 들어

있는 전해질 농도에서 결정되는 전기이중층(electric double layer)의 함수로 표현되는 Debye-Hückel(D-H) 근사식으로 정전 상호작용을 반영함이 필요하다. 여기서도, 한정된 공간에 있는 생체고분자인 경우는 구와 채널벽면 사이의 정전 상호작용을 고려해야 한다. 만약에 구 표면 혹은 채널벽면에서의 정전 퍼텐셜이 $k_B T/e$ (여기서, $k_B T$ 는 볼츠만 열에너지, e 는 단위전하) 보다 크다면, D-H 근사식이 아닌 엄밀한 수치해가 요구된다. L-J와 D-H 퍼텐셜에 의해 생체고분자 사슬에서의 배제부피(excluded volume) 효과를 반영하게 된다.^{13,16}

참고로, DNA나 단백질 종류에 따라 이들 상호작용을 정확히 기술할 수 있는 퍼텐셜 에너지 모형이 개발되어 있는데, CHARMM이나 AMBER force field 등이 대표적이다. 더 나아가, 여러 개의 사슬인 경우에는 정전 상호작용 계산이 주기(periodic) 경계조건으로 인해 간단하지 않기 때문에, Ewald sum이나 계산속도를 증가시키기 위해 FFT(fast Fourier transform)를 결합한 PME(particle mesh Ewald sum) 방법이 도입되어야 한다.

3. 결과 및 토론

본 절에서는 음이온성 다당으로서 contour length가 1 μm 이하인 잔탄(xanthan) 사슬에 대하여 필자가 연구하여 발표한 결과를 소개한다. 1990년대부터 BD 시뮬레이션 연구의^{3,5,8} 대다수를 차지하고 있는 DNA는 contour length가 수십 μm 이상이고 엄밀하게는 나선형 구조이다. 또한, DNA는 잔탄에 비해 좀 더 유연한 사슬구조이고 하전성이 비교적 약한 차이점이 있다. 문헌 및 실제 측정에서 구한 제한 시뮬레이션 입력 인자들의 신뢰성은 persistence와 contour length에 대한 예비 계산과 유변(rheology) 실험 결과가 일치함으

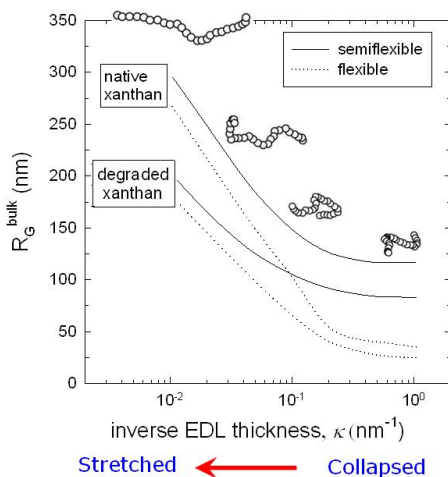


그림 4. Radius of gyration of xanthan chain with different screening effect (κ^{-1}) in no-flow field.¹⁴

로 검증하였다. 그림 4는 외부 유동이 없는 경우, 그림 5는 균일한 유동과 단순 전단(simple shear) 유동이 있는 경우의 잔탄 사슬의 구조 변화에 대한 결과이다. 그림 4에서, 용액에 들어있는 전해질 농도로 정해지는 정전 상호작용에 따른 선 회반경 R_G 의 변화를 확인할 수 있다. 즉, 전기이중층 두께인 κ^{-1} 이 두꺼워지면 구 사이의 정전 반발력이 강해져 사슬이 펼쳐지고, 그 결과 R_G 가 증가하는 것이다. 이 거동은 사슬을 인위적으로 짧게 파쇄조작한 잔탄에서도 마찬가지이다. 굴절 퍼텐셜이 없는 유연한 사슬로 가정하여 모사하면, 정전 반발력에 따라 사슬이 펼쳐지고 접히는 정도가 더욱 심한 것을 볼 수 있다.

균일한 선속도 U^∞ 로 흐르는 그림 5a의 플러그형 유동에서는, 선회반경 R_G 가 유동의 세기인 Peclet number($Pe = U^\infty l_p/D_0$, 여기서, 확산계수 D_0 는 Stokes-Einstein 식인 $D_0 = k_B T/6\pi\eta a$ 로 결정) 변화에는 무관하고 정전 상호작용에 따라 변화하여 유동이 없는 경우와 같은 거동이다. 그림 5b의 단순 전단유동에서는 Weissenberg number($Wi = \gamma\lambda$, 여기서, γ 는 전단속도, 잔탄분자에 대한 이완시간 λ 는 3 ms)가 증가하면 R_G 는 일정한 영역, Wi 가 약 20까지 증가하는 영역, 그리고 다시 일정한 최대값을 갖는 영역을 보이는 S자형 거동을 보이고 있다. 여기서도, 정전 상호작용의 영향은 현저하여

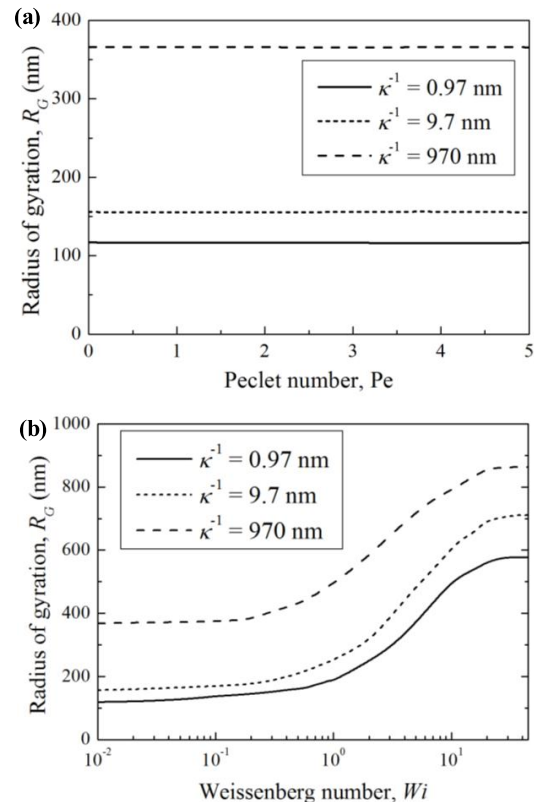


그림 5. Radius of gyration of xanthan chain with different κ^{-1} in (a) uniform flow along the Peclet number and (b) simple shear flow along the Weissenberg number.¹⁶

$\kappa^{-1} = 0.97, 9.7, 970$ nm에 대해 R_G 값은 각각 580, 720, 870 nm로 늘어남을 볼 수 있다.

무한공간이 아닌 PDMS(polydimethylsiloxane)와 유리로 제작된 슬릿형 미세채널의 한정된 공간에서 잔탄 사슬의 구조변화를 그림 6에 제시하였다. 용액의 전해질 농도가 높

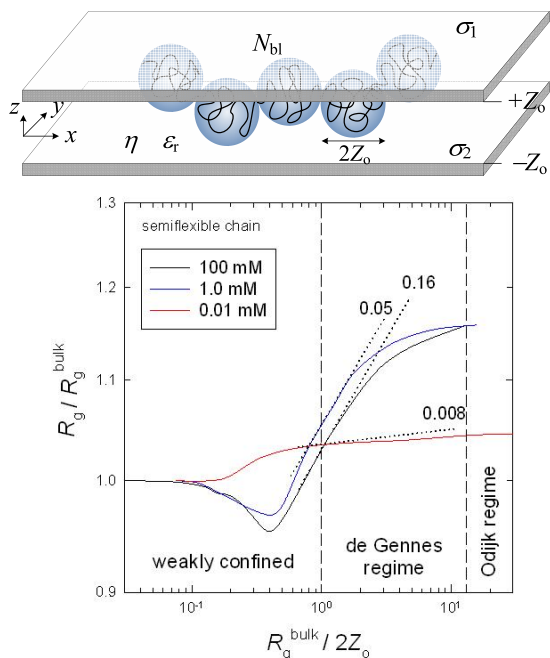


그림 6. Conformational transitions of confined semiflexible chain as a function of the inverse of relative slit width for different screening effects.¹³

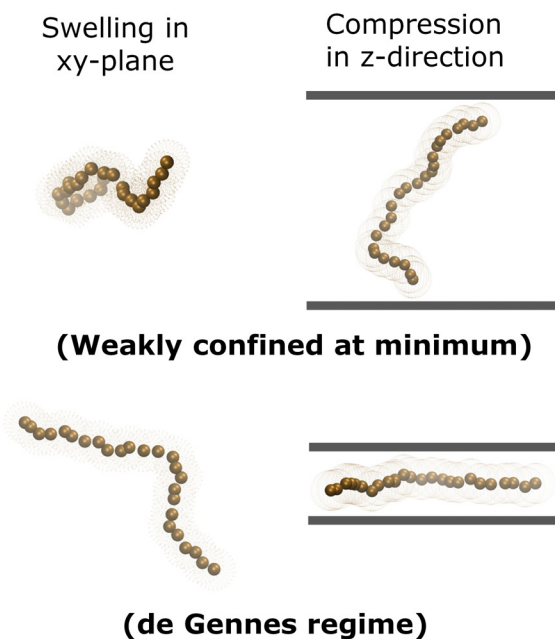


그림 7. Snapshots of chain conformations at different confinements.

게 되면 (즉, 정전 상호작용이 약해지면) S자형 단순 전이 거동에서 최소 R_G 값을 갖는 비단조형(nonmonotonic) 거동을 나타낸다. 생체고분자의 이러한 정보들은 사슬의 coil-rodlike transition을 분자수준에서 고찰하는 생물물리학 분야와도 연관된다.

채널 영향에 대한 보다 심도있는 고찰을 위해 persistence length, 채널폭($2Z_0$), 벌크에서의 R_G 크기의 비교로부터, 약하게 한정된 영역, 중간 de Gennes 영역, 그리고 강하게 한정된 Odijk 영역으로 나눌 수 있다.^{18,19} 그림 7은 채널의 평판면(xy)과 측면(z) 방향에서 관측한 BD 시뮬레이션의 순간 사진으로, 약하게 한정된 영역에서의 최소 R_G 값은 평판면으로 사슬이 약하게 펼쳐지기 때문임을 볼 수 있다. 채널 평판과 측면의 두 방향으로 사슬이 펼쳐지는 de Gennes 영역에서는 $R_G / R_G^{bulk} \approx (R_G^{bulk} / 2Z_0)^\alpha$ 의 scaling 법칙을 만족한다.

주어진 공간에서 고분자 사슬의 끊임없는 브라운 운동에

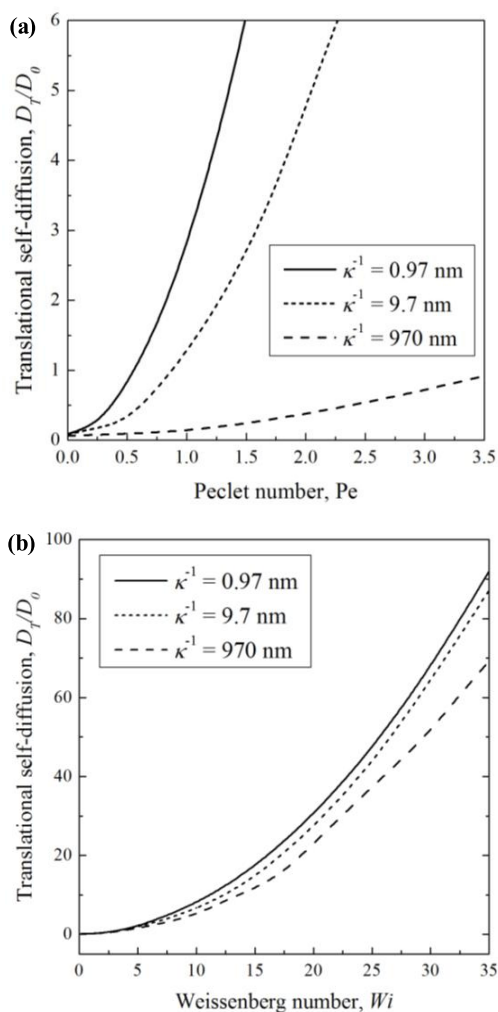


그림 8. Dimensionless translational self-diffusion of xanthan chain with different screening κ^{-1} in (a) uniform flow along the Peclet number and (b) simple shear flow along the Weissenberg number.¹⁶

다른 궤적좌표(trajecory)를 얻게 되면, 지연시간(lag time) 간격 δt 에 대한 질량중심의 평균제곱변위(mean square displacement, MSD)를 산출할 수 있다. 이를 자기확산(self-diffusion)과 연결해주는 Einstein-Smoluchowsky 관계식으로부터 나란하게 움직이는 병진(translational) 확산계수를 구할 수 있다.¹³ 외부 유동이 있는 경우는, 용액 진행 방향에 대한 δt 동안의 사슬자체의 평균이동을 MSD에서 제외한 아래 식을 적용해야 한다.

$$D_r^{3D}(t) = \lim_{\delta t \rightarrow \infty} \frac{\langle ((\mathbf{R}_{CM}(t) - \mathbf{R}_{CM}(t - \delta t)) - \bar{V}\delta t)^2 \rangle}{6\delta t} \quad (9)$$

그림 8에서 균일한 유동과 단순전단 유동에서 잔탄 사슬의 병진확산을 비교하였다. 선회반경 R_G 과 달리 병진확산계수는 균일한 유동에서도 유동 세기가 증가하면 확실히 증가하는 거동을 보이고 있다. 또한, 용액의 전해질 농도가 증가하면(즉, κ^{-1} 감소) R_G 는 감소하므로 병진확산계수는 증가하고 있다.

4. 결론

수용성 생체고분자는 합성고분자와는 차별적인 연성물질로서, 단일분자 내지는 분산 농도가 낮은 조건에서의 연구가 주된 관심이라고 할 수 있다. BD 시뮬레이션은 비유동장 및 다양한 유동장에서 이들의 구조특성과 동적 거동을 예측하고 이해하는데 매우 유용한 방법이다. 물론, coarse-graining 과정과 상호작용 퍼텐셜에 필요한 인자들이 물리화학 및 유변학 실험으로 정확히 제공되어야 하고, 적절한 계산 시간을 투입해야 한다. 다른 시뮬레이션과 마찬가지로 BD 기법도 실험연구자들에게 의미있는 결과를 제공하여 이론연구와 실험연구를 이어주는 가교역할을 한다.

이와 아울러, BD 기법의 적용 한계도 고려해야 한다. 예로, 고차원 채널로 한정된 공간의 외부 유동장 문제는 HI의

복잡성으로 인해 DPD(dissipative particle dynamics)나 Lattice Boltzmann 기법이 보다 우월할 수 있다. 수많은 분화형 분자시뮬레이션 기법들이 계속 개발되어 나오고 있으므로, 연구 목적에 최적인 기법을 현명하게 선택해야 함은 연구자들의 몫이라 하겠다.

참고문헌

1. C. Peter and K. Kremer, *Faraday Discuss.*, **144**, 9 (2010).
2. M.-S. Chun and H. S. Lee, *Macromol. Res.*, **10**, 297 (2002).
3. J. Tang, N. Du, and P. S. Doyle, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **108**, 16153 (2011).
4. R. J. Sadus, *Molecular Simulation of Fluids: Theory, Algorithm and Object-Orientation*, Elsevier, New York, 1999.
5. R. G. Larson, H. Hu, D. E. Smith, and S. Chu, *J. Rheol.*, **43**, 267 (1999).
6. M. S. Yeom and J. Lee, *J. Chem. Phys.*, **122**, 184905 (2005).
7. M. S. Yeom and J. Lee, *J. Chem. Phys.*, **123**, 144905 (2005).
8. J. P. Hernandez-Ortiz, J. J. de Pablo, and M. D. Graham, *Phys. Rev. Lett.*, **98**, 140602 (2007).
9. U. Micka, C. Holm, and K. Kremer, *Langmuir*, **15**, 4033 (1999).
10. S. Takada, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **22**, 130 (2012).
11. M. Doi and S. F. Edwards, *The Theory of Polymer Dynamics*, Clarendon Press, Oxford, 1986.
12. M. Rubinstein and R. H. Colby, *Polymer Physics*, Oxford University Press, Oxford, 2003.
13. J. Jeon and M.-S. Chun, *J. Chem. Phys.*, **126**, 154904 (2007).
14. M.-S. Chun, C. Kim, and D. E. Lee, *Phys. Rev. E*, **79**, 051919 (2009).
15. D. L. Ermak and J. A. McCammon, *J. Chem. Phys.*, **69**, 1352 (1978).
16. J. Y. Lee, M.-S. Chun, H. W. Jung, and J. C. Hyun, *Macromol. Res.*, **20**, 1163 (2012).
17. J. Rotne and S. Prager, *J. Chem. Phys.*, **50**, 4831 (1969).
18. T. Odijk, *Phys. Rev. E*, **77**, 060901 (2008).
19. L. Dai, J. van der Maarel, and P. S. Doyle, *Macromolecules*, **47**, 2445 (2014).