

УДК 51-72:530.145+51-72:541.1

МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

*Х. Т. Холмуродов*¹, *М. В. Алтайский*², *И. В. Пузынин*³

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

*Т. Дардин*⁴

Национальный институт здоровья, Северная Каролина, США

*Ф. П. Филатов*⁵

Гематологический научный центр РАМН, Москва

ВВЕДЕНИЕ	474
МЕТОДЫ КЛАССИЧЕСКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ	477
РАСЧЕТ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ МЕТОДОМ ЭВАЛЬДА	480
КВАНТОВЫЕ МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ	482
РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ ВЫЧИСЛЕНИЯ В ЗАДАЧАХ МД- МОДЕЛИРОВАНИЯ	487
ОПТИМИЗАЦИЯ (ВЕКТОРИЗАЦИЯ) МД-ПРОГРАММ ДЛЯ КОМПЬЮТЕРОВ С ПАРАЛЛЕЛЬНО-ВЕКТОРНОЙ АРХИТЕКТУРОЙ	489
МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛА- СТЕРОВ С ПОВЕРХНОСТЬЮ ДЛЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ФАЗ	490
МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ НУКЛЕАЦИИ ЛЕНАРД- ДЖОНСОВСКОГО ПАРА В МИКРОПОРАХ С ТВЕРДЫМИ СТЕНКАМИ	493
ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИНАМИКИ БЕЛКОВ В ВОДНОЙ СРЕДЕ	495
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ	498
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	501

Приложение 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АТОМНЫХ ИНДЕКСОВ ДЛЯ ПРОЦЕССОРОВ	503
Приложение 2. ФРАГМЕНТЫ ИСХОДНОЙ И ВЕКТОРИЗО- ВАННОЙ ПРОГРАММ АЛГОРИТМА «СВЯЗАННЫЕ ЯЧЕЙ- КИ»	504
Приложение 3. ФРАГМЕНТЫ ИСХОДНОЙ И ВЕКТОРИЗО- ВАННОЙ ПРОГРАММ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ МЕТОД ГЛАДКИХ СУММ ЧАСТИЦА–СЕТКА	505
Приложение 4. ПАРАМЕТРЫ ТЕСТОВЫХ РАСЧЕТОВ	506
Приложение 5. ОБЗОР РЕСУРСОВ В ИНТЕРНЕТЕ	508
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	510

УДК 51-72:530.145+51-72:541.1

МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

*Х. Т. Холмуродов*¹, *М. В. Алтайский*², *И. В. Пузынин*³

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

*Т. Дардин*⁴

Национальный институт здоровья, Северная Каролина, США

*Ф. П. Филатов*⁵

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Представлен обзор современного состояния исследований в области компьютерного моделирования физических и биологических систем методами молекулярной динамики (МД). Рассмотрены особенности компьютерного моделирования молекулярных и атомных систем на базе параллельных и векторных вычислений. Проведены расчеты на основе применения методов МД-моделирования, позволяющие анализировать динамику конденсированных систем (кластеров, жидкостей и т. п.) и явлений нуклеации на молекулярном уровне.

We review the modern state of computer simulation of physical and biological systems based on molecular dynamics method (MD). Special attention is paid to parallel and vector simulation of atomic and molecular systems. The results of the molecular dynamic simulation of the nucleation processes in condensed matter (liquids, clusters, etc.) are presented.

ВВЕДЕНИЕ

Компьютерная молекулярная динамика (МД) является одним из наиболее мощных вычислительных методов, эффективно применяемых для моделирования физических и биологических систем [1]. Методы МД позволяют вычислять классические траектории отдельных атомов и полимерных цепей, исследовать динамику взаимодействия частиц в конденсированных системах

¹Computational Science Division (CSD), Advanced Computing Center (ACC), Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN), Hirosawa 2-1, Wako, Saitama 351-0198, Japan, e-mail: mirzo@atlas.riken.go.jp

²Институт космических исследований РАН, e-mail: altaisky@mx.iki.rssi.ru

³e-mail: puzynin@jinr.ru

⁴e-mail: darden@gamera.nih.niehs.gov

⁵e-mail: ffelix@blood.ru

на молекулярном уровне [2–5]. МД обладает высоким пространственно-временным разрешением и позволяет получить информацию о процессах, происходящих в атомно-молекулярных масштабах и на временах порядка нескольких наносекунд [6, 7]. Эти методы особенно эффективны для исследования физических систем и биологических макромолекул в масштабах, где квантовые эффекты менее существенны, чем электростатические взаимодействия [8–10]. В случае когда имеют место процессы, связанные с разрывом ковалентных связей, методы классической молекулярной динамики на мезомасштабах используются одновременно с методами квантовой химии на микромасштабах [11].

Первое упоминание о методе молекулярной динамики содержится в [12]. Современное развитие вычислительной техники позволяет моделировать динамику молекулярных систем, состоящих из огромного числа частиц (от десятков тысяч вплоть до миллионов), с большим набором параметров и разнообразных условий, имитирующих физический эксперимент [13]. Основой расчетов являются а) непосредственный учет парного взаимодействия отдельных атомов и б) развитые на этой базе методы молекулярной динамики [4, 14, 15]. Благодаря развитию и применению компьютерных технологий и графических методов анализа эффективность применяемых методов МД-моделирования неуклонно возрастает. Моделирование реальных физических систем, например кристаллов, или огромных биологических молекул на базе методов МД представляет собой определяющее перспективное направление в ближайшем будущем [16, 17]. Нетривиальным аспектом применения методов МД является оптимальный выбор потенциалов взаимодействия, который определяет эволюцию системы [18, 19]. Адекватный выбор потенциала взаимодействия и оптимизация его параметров очень важны, например, для моделирования межфазных гетерогенных процессов (взаимодействия кластеров с поверхностью, явления нуклеации паров на твердой подложке и т. п.) [20]. Трудности экспериментального изучения здесь, как правило, заключаются в большом разнообразии возможных конфигураций системы.

Основные вычислительные затраты МД-моделирования связаны с расчетом электростатического взаимодействия [21–23]. С этой целью уже созданы специализированные процессоры и вычислительные кластеры (в Японии и США) для эффективного расчета электрических сил и полей. Так, на основе специализированного вычислительного комплекса для молекулярно-динамических расчетов в CSD ACC RIKEN (Япония) в течение последних лет успешно проводится моделирование физических и биологических конденсированных систем, где кулоновские силы вносят определяющий вклад в динамику [24].

Методы МД являются основой современной вычислительной биологии. Отметим ряд проблем моделирования биологических процессов, важных в настоящее время.

Причиной многих наследственных заболеваний могут быть нарушения функционирования (экспрессии) определенных генов. Такие нарушения могут быть компенсированы, в частности, восстановлением соответствующей первичной генной структуры в результате введения корректных ДНК-последовательностей с последующей продукцией нормальных белков. Введение в клетки вирусного генетического материала, где он оказывается способным к экспрессии и синтезу протективных белков, лежит также в основе конструирования противовирусных ДНК-вакцин. Технически такой материал обычно готовится путем клонирования необходимых генов в клетках прокариот. Опыт показывает, что при этом в ряде случаев результат клонирования близких по первичной последовательности (например, при штаммовых различиях у вирусов) фрагментов ДНК бывает неожиданным, и введенный в плазмидный вектор фрагмент в одном случае остается неизменным, а в другом сопровождается весьма причудливыми перестройками. Такие перестройки зависят от многих факторов, ими могут, в частности, быть и непосредственно различия нуклеотидных последовательностей фрагментов ДНК.

В настоящее время усилиями специалистов из многочисленных научных центров мира проведено практически полное секвенирование генома человека. Созданы и доступны через Интернет многочисленные базы данных, содержащие информацию о первичной, вторичной и отчасти третичной структурах генома различных организмов — от бактерий и простейших до человека. Все эти ресурсы объединены глобальной сетью в общие источники (например, www.ncbi.nlm.nih.gov), широко использующиеся в научно-исследовательских и промышленных целях. При анализе множества разработок новых медицинских препаратов бросается в глаза очевидное переплетение научных и коммерческих интересов. Информация о структуре отдельных генов используется для NAT-диагностики инфекционных заболеваний, выбора участков ДНК для генной терапии, конструирования вакцин и т. п.

Естественно, что секвенирование генома человека стало возможным благодаря развитию и применению методов компьютерного и генетического анализа. Обнаружение дальних корреляций в первичной структуре генома многих организмов [25–27] говорит о наличии нетривиальной иерархической организации генома. Методы алгебраического анализа первичной структуры, однако, не позволяют однозначно предсказать пространственную организацию ДНК. Для решения этой задачи необходим расчет конформаций двойной спирали ДНК, основанный на учете электростатического взаимодействия. Применение методов компьютерного моделирования к задачам биофизики и медицины сделало возможным проведение количественного анализа динамики нуклеиновых кислот и иммунологических взаимодействий (молекулярной динамики) [1]. Моделирование нуклеиновых кислот требует адекватного учета электростатических взаимодействий с окружающей средой (водным субстратом). Такой учет особенно важен для исследования белковых молекул в водной среде.

Известно, что сложные функции белков могут быть существенно нарушены точечными мутациями. Изменения очень небольших участков белков (генов) и даже отдельных аминокислотных остатков могут оказывать существенное влияние на функцию соответствующего белка. В связи с этим целесообразно исследование небольшого белка, например онковирусного с-Н-gag-белка [28].

Методы МД удовлетворительно описывают формирование (укладку) пространственной структуры белков, так называемый фолдинг. Варианты пространственной укладки белковой цепи часто определяют функцию самого белка (наиболее яркий пример — прионы) [29, 30]. Проблема фолдинга важна и в отношении нуклеотидных последовательностей — при решении практических задач генной инженерии.

Целью настоящей работы является обзор современного состояния исследований в области молекулярного моделирования физических и биологических процессов. Освещены некоторые особенности реализации компьютерного моделирования при проведении параллельно-векторных вычислений. Приводятся результаты расчетов, проводимых при изучении динамики конденсированных систем (кластеров, жидкостей, явлений нуклеации и т. д.), полученные на основе применения методов МД-моделирования.

1. МЕТОДЫ КЛАССИЧЕСКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

На базе МД-моделирования исследование физической или биологической системы достигается прежде всего путем введения адекватных потенциалов (дистантных, угловых, торсионных), описывающих взаимодействия связей и всевозможных внутри- и межмолекулярных степеней свободы. Потенциальная энергия, включающая соответствующие вклады, выглядит при этом следующим образом:

$$U = U_{\text{ВМС}} + U_{\text{угл}} + U_{\text{торс}} + U_{\text{электростат}} + U_{\text{эмп}}, \quad (1)$$

где $U_{\text{ВМС}}$ — потенциал внутримолекулярной связи; $U_{\text{угл}}$ — потенциал угловой связи; $U_{\text{торс}}$ — торсионный потенциал; $U_{\text{электростат}}$ — электростатический потенциал; $U_{\text{эмп}}$ — эмпирическая часть полного потенциала.

Приведем некоторые наиболее употребительные потенциальные функции, которые широко применяются в МД-расчетах при изучении, например, конденсированных фаз (кластеров, жидкостей и твердых тел), а также динамики биомолекул (белков, нуклеиновых кислот и т. п.) [4, 15, 16, 19, 20, 31].

Энергия невалентных короткодействующих атом-атомных (ван-дер-ваальсовых) взаимодействий представляется в виде парных потенциалов:

потенциал Ленарда-Джонса

$$U_{\text{ВМС}}(r_{ij}) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right], \quad (2)$$

где σ — эффективный диаметр атома; ϵ — глубина потенциальной ямы;
потенциал Букингема

$$U_{\text{ВМС}}(r_{ij}) = A \exp \left(-\frac{r_{ij}}{\rho} \right) - \frac{C}{r_{ij}^6}, \quad (3)$$

где A — амплитуда, а ρ — эффективный радиус взаимодействия;
потенциал Борна-Хаггинса-Мейера

$$U_{\text{ВМС}}(r_{ij}) = A \exp [B(\sigma - r_{ij})] - \frac{C}{r_{ij}^6} - \frac{D}{r_{ij}^8}, \quad (4)$$

где A, B, C, D, σ — постоянные параметры, определяемые эмпирически или на основе модельных вычислений.

Энергия внутримолекулярных связей, торсионная энергия вращения вокруг одинарных связей представляются в виде следующих потенциалов:
потенциал гармонической связи

$$U_{\text{ВМС}}(r_{ij}) = \frac{1}{2}k(r_{ij} - r_0)^2, \quad (5)$$

где k — жесткость связи;
потенциал Морса

$$U_{\text{ВМС}}(r_{ij}) = E_0 \{ [1 - \exp(-k(r_{ij} - r_0))]^2 - 1 \}, \quad (6)$$

где E_0 — амплитуда потенциала, а k — постоянный параметр;
потенциал валентной угловой (гармонической) связи

$$U_{\text{УГЛ}}(\theta_{jik}) = \frac{k}{2}(\theta_{jik} - \theta_0)^2, \quad (7)$$

где θ_0 — равновесное значение валентного угла;
потенциал гармонической косинусоидальной связи

$$U_{\text{УГЛ}}(\theta_{jik}) = \frac{k}{2} [\cos(\theta_{jik}) - \cos(\theta_0)]^2, \quad (8)$$

потенциал торсионной угловой (гармонической) связи

$$U_{\text{Торс}}(\psi_{ijkn}) = \frac{1}{2}k(\psi_{ijkn} - \psi_0)^2, \quad (9)$$

где ψ_0 — равновесное значение торсионного угла;

потенциал косинусоидальной связи

$$U_{\text{торс}}(\psi_{ijkn}) = A[1 + \cos(m\psi_{ijkn} - \delta)]. \quad (10)$$

Вычисление значений координат и скоростей атомов проводится с помощью МД-алгоритмов интегрирования уравнений движения с заданными условиями, основанных на схеме Верле [32], являющейся, по существу, наиболее простой и обратимой по времени:

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \Delta t \mathbf{v} \left(t + \frac{1}{2} \Delta t \right), \quad (11)$$

$$\mathbf{v} \left(t + \frac{1}{2} \Delta t \right) = \mathbf{v} \left(t - \frac{1}{2} \Delta t \right) + \Delta t \frac{\mathbf{f}(t)}{m}. \quad (12)$$

Здесь значение силы $\mathbf{f}(t)$, действующей на j -й атом и получаемой на базе одного из приведенных выше потенциалов, находится по формуле

$$\mathbf{f}_j = -\frac{1}{r_{ij}} \left[\frac{\partial}{\partial r_{ij}} U(r_{ij}) \right] \mathbf{r}_{ij}. \quad (13)$$

Следует отметить, что траектории атомов должны генерироваться в заданном ансамбле, в соответствии с теми термодинамическими условиями, в которых изучается система. Разработаны эффективные алгоритмы интегрирования, позволяющие моделировать эволюцию и динамику системы (от простой атомарной до сложной молекулярной) в самых разнообразных ансамблях (при постоянном числе частиц, температуре, давлении, энтропии: NVE, NVT, NPT, NST и др.) [15, 33].

Приведем несколько примеров таких алгоритмов. Система может быть соединена с термостатом для поддержания ее температуры вблизи требуемого значения T_f . Для этой цели удобно использовать, например, термостат Нозэ–Хувера [34]

$$\frac{d\mathbf{r}(t)}{dt} = \mathbf{v}(t), \quad (14)$$

$$\frac{d\mathbf{v}(t)}{dt} = \frac{\mathbf{f}(t)}{m} - \kappa(t) \cdot \mathbf{v}(t). \quad (15)$$

Если потребуется изменять динамическим образом размер и форму ячейки (области пространства, в которой производится моделирование), чтобы сохранить среднее давление внутри нее на уровне значения P_f , то один из способов — использовать баростат Берендсена [35]

$$\frac{dP(t)}{dt} = \frac{P_f - P}{\tau_P}. \quad (16)$$

МД-метод интегрирования Верле составляет базу алгоритма SHAKE для вычисления внутримолекулярных связей при моделировании многоатомных молекул со всевозможными взаимодействиями. Алгоритм SHAKE широко используется при расчетах сложных молекулярных систем и разработан почти во всех известных МД-программах общего пользования (AMBER, GROMOS, X-PLOR, DL-POLY и др.) [36]. Численный анализ атомных перемещений и оценка молекулярных конфигураций по SHAKE производится в два этапа.

1. На основе центрально-разностной схемы Верле вычисляются координаты атомов, при этом предполагается полное отсутствие связей. Естественно, новые положения атомов не будут сохранять длину связей, и необходимо произвести уточнение (корректировку) координат атомов.

2. Производится оценка отклонений длины связей от точных (первоначальных) значений, и вычисляются силы реакции связей, необходимые для сохранения межатомных длин связей в молекуле.

В общем случае сложных молекул алгоритм SHAKE представляет собой итерационную процедуру оценки атомных перемещений и уточнения всевозможных длин связей в молекулярной системе. Точность вычисления длин связей зависит от конкретных молекул и специфики исследуемой задачи и обычно находится в пределах $10^{-6} \div 10^{-8}$ Å. При характерной длине связей порядка 1 Å такая точность означает удержание 6–8 десятичных знаков и необходима для устойчивости численной схемы. Более высокая точность $\sim 10^{-8}$ Å обычно используется для моделирования молекул с большим числом связей (задачи фолдинга белков и др.).

Силы реакции связей при этом оцениваются согласно формуле

$$\mathbf{G}_{ij} \approx \frac{\mu_{ij}(d_{ij}^2 - d_{ij}'^2)}{2\Delta t^2 \mathbf{d}_{ij}^0 \cdot \mathbf{d}_{ij}'} \mathbf{d}_{ij}^0,$$

где \mathbf{d}_{ij}^0 , \mathbf{d}_{ij}' — первоначальный и промежуточный векторы связей; d_{ij} — длина связи и Δt — шаг интегрирования схемы Верле.

2. РАСЧЕТ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ МЕТОДОМ ЭВАЛЬДА

Проведение расчетов в области МД-моделирования в подавляющем большинстве случаев затруднено вычислениями, затрагивающими электрические взаимодействия в системе [1, 21, 24]. Моделирование больших физических систем с кулоновскими полями и потенциалами требует использования мощных процессоров, введения огромных массивов и иных вычислительных ресурсов.

Обрезание кулоновского потенциала на малых расстояниях приводит к появлению фиктивных полей и дипольных моментов. Это может исказить

реальную динамику системы. Следовательно, расчет кулоновских сил необходимо проводить с учетом максимально возможного радиуса взаимодействия. Это означает рост числа взаимодействий в системе. Даже использование современных компьютеров с параллельно-векторной архитектурой и высокооптимизированными программами, как показывает практика, не всегда позволяет проводить адекватные расчеты. Тем не менее на основе метода молекулярной динамики идет создание специализированных процессоров (чипов) и вычислительных кластеров (преимущественно в Японии и США), которые ориентированы на эффективный расчет больших молекулярных систем. Вычислительные затраты, как было отмечено выше, в основном связаны с расчетом дальнедействующих кулоновских взаимодействий.

В качестве примера отметим создание в 1999–2000 гг. специализированного вычислительного комплекса MDGRAPE-2 в CSD ACC RIKEN (Япония) на базе высокопроизводительных чипов, предназначенных для расчетов межмолекулярных короткодействующих и электростатических сил [8].

При этом основу расчета электростатических полей в периодических и квазипериодических системах в современном МД-моделировании составляет метод суммирования Эвальда [23]. По методу Эвальда, бесконечная сумма для кулоновской потенциальной энергии в координатном пространстве

$$U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{n}}' \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,j}^N \frac{q_i q_j}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j + \mathbf{n}|} \quad (17)$$

заменяется двумя конечными суммами:
в реальном пространстве

$$U_{\text{re}} = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{n}}' \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,j}^{N^*} \frac{q_i q_j \operatorname{erfc}(\alpha|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i + \mathbf{n}|)}{|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i + \mathbf{n}|}, \quad (18)$$

в обратном, фурье-пространстве волновых чисел

$$U_{\text{wn}} = \frac{1}{2V_0\epsilon_0} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-k^2/4\alpha^2)}{k^2} S(\mathbf{k})S(-\mathbf{k}). \quad (19)$$

Для сложных молекулярных систем следует добавить также и так называемую энергию «самокоррекции»

$$U_{\text{corr}} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\text{molecules } l \leq m} \sum_{l \leq m}^{M^*} q_l q_m \left\{ \delta_{lm} \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} + \frac{\operatorname{erf}(\alpha|\mathbf{r}_l - \mathbf{r}_m|)}{|\mathbf{r}_l - \mathbf{r}_m|^{1-\delta_{lm}}} \right\}. \quad (20)$$

Здесь N — число ионов; M^* — число связанных в молекуле заряженных ионов (которые исключаются из электростатической суммы); N^* означает,

что в двойной сумме (18) число связанных ионов исключается. В соотношениях (18)–(20) α — параметр сходимости Эвальда, \mathbf{r}_i — координаты атомов, а \mathbf{k} — вектор обратной решетки.

Метод Эвальда является одним из наилучших и наиболее точных методов расчета электростатических взаимодействий. В то же время вычисление сумм Эвальда (18)–(20) на каждом шаге МД-алгоритма для больших молекулярных систем — очень ресурсоемкая операция. В упомянутом выше MDGRAPE-2-кластере расчет сумм (18)–(20) в реальном и фурье-пространствах производится соответственно на двух типах автономных процессоров GRAPE-2 и WINE-2. Отметим также, что быстродействие комплекса MDGRAPE-2 уже было продемонстрировано при изучении ионных систем [37], системы вода + AgI [38] и в ряде биологических моделей [39]. При изучении модельной системы из 18 миллионов ионов NaCl [37] была достигнута рекордная на сегодняшний день производительность 1,34 Тфlops.

Подводя итоги описания различных алгоритмов, используемых для компьютерного моделирования физических и биологических систем на молекулярном уровне, отметим, что МД-моделирование включает в себя в основном следующие этапы:

- задание начальной конфигурации (положения атомов, выбор среды окружения и иных термодинамических параметров);
- выбор силового поля и его расчет (для изучения биомолекул особенно популярным является генерация потенциалов взаимодействия по AMBER);
- расчет электростатических полей (суммирование по Эвальду и т. п.);
- генерация МД-траекторий (SHAKE, например);
- анализ результатов (обработка массивов данных, графика и т. п.).

3. КВАНТОВЫЕ МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

В классической молекулярной динамике молекулы, входящие в состав сложной системы, описываются небольшим числом степеней свободы: координатой центра масс, полным импульсом, угловым моментом. Их взаимодействия описываются классическими потенциалами. Это, в отличие от методов среднего поля, позволяет учесть многочастичные корреляции. Когда среднее расстояние между молекулами становится сравнимым с длиной волны де Бройля, то такой подход перестает быть адекватным, поскольку необходимо учесть квантовую статистику взаимодействующих частиц, статистику Ферми.

Эволюция сложной квантовой системы, как и простых систем, описывается эволюционным уравнением Шредингера

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} |\Psi(t)\rangle = \hat{H} |\Psi(t)\rangle, \quad (21)$$

где $|\Psi(t)\rangle$ — вектор состояния системы, а \hat{H} — полный гамильтониан системы. С математической точки зрения проблема квантового описания молекулярных систем заключается в построении базиса в пространстве волновых функций и оператора эволюции \hat{H} , так чтобы в определенном классе функций существовало решение уравнения Шредингера (21).

В случаях когда перекрытие волновых функций отдельных атомов незначительно (именно это имеет место при описании биологических молекул), как и в более простых задачах квантовой механики, используют *квазиклассическое приближение*. В квазиклассическом приближении волновые функции электронов и/или отдельных атомов описываются с помощью базиса когерентных состояний [40]:

$$\langle \mathbf{x} | \mathbf{r}_k, \mathbf{p}_k \rangle = (\pi a_0)^{-3/4} \exp \left(-\frac{(\mathbf{x} - \mathbf{r}_k)^2}{2a_0^2} + i\mathbf{p}_k \mathbf{x} \right).$$

Начальное состояние всей системы, используемое в дальнейшем для минимизации функционала энергии, факторизуется при этом по состояниям отдельных частиц $|Q\rangle = |\mathbf{r}_1 \mathbf{p}_1\rangle \otimes |\mathbf{r}_2 \mathbf{p}_2\rangle \otimes \dots \otimes |\mathbf{r}_N \mathbf{p}_N\rangle$, для фермионов при этом подразумевается антисимметризация тензорного произведения. Молекулярная динамика фермионов была предложена в работе [41].

С практической точки зрения методы решения уравнения Шредингера (21) играют значительную роль при моделировании больших молекулярных систем, работающих по принципу замок-ключ на специфичных биомолекулах или отдельных генах. Это имеет прямой выход на разработку новых лекарств (drug design). Хотя до сих пор не выпущено ни одного лекарства, разработанного именно с помощью этого подхода, такая перспектива представляется не очень отдаленной. Одной из основных проблем, стоящих на пути моделирования молекулярных комплексов непосредственно из первых принципов, является необходимость достаточно точного вычисления энергии ковалентных связей в основном состоянии и различных конфигураций биомолекул.

Учет полуцелого спина электронов при вычислении электронной структуры сложных молекулярных систем является нетривиальной проблемой. Каждый электрон в сложной электрон-ионной системе испытывает кулоновское притяжение к положительным ионам и отталкивание от других электронов. При этом волновая функция многоэлектронной системы должна быть антисимметрична по отношению к перестановке любых двух электронов. Антисимметричность волновой функции приводит к пространственной сегрегации электронов с одинаковыми проекциями спина. Это уменьшает кулоновскую энергию. Для учета эффектов сегрегации электронов, связанных с принципом Паули, в гамильтониан системы вводятся так называемые обменные члены. В простейшем случае энергия обменного взаимодействия принимается прямо

пропорциональной локальной плотности электронов (local density approximation [42]):

$$E_{XC}[n(\mathbf{r})] = \int \varepsilon_{XC}(\mathbf{r})n(\mathbf{r})d\mathbf{r}. \quad (22)$$

Для моделирования электронной конфигурации многоэлектронных систем вводят различные *эффективные потенциалы*, позволяющие для некоторой части слабозаимодействующих электронов свести многочастичную задачу к одночастичной. К этим методам относятся:

- метод функционала плотности [42],
- метод и теория псевдопотенциала [43],
- метод итерационной диагонализации [44],
- метод суперъядерки [45].

Эти методы служат для того, чтобы свести многочастичную задачу движения всех атомных электронов в поле всех ионов к задаче движения валентного электрона в эффективном поле ионного остова и внутренних электронов.

Функционал полной энергии Кона–Шама (Kohn–Sham energy functional) для пробной частицы (электрона) с волновой функцией ψ_i записывается в виде [42]:

$$E[\{\psi_i\}] = 2 \sum_i \int \psi_i \left(-\frac{\hbar^2}{2m} \Delta \right) \psi_i d^3\mathbf{r} + \int V_{\text{ion}}(\mathbf{r})n(\mathbf{r})d^3\mathbf{r} + \frac{e^2}{2} \int \frac{n(\mathbf{r})n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d^3\mathbf{r}d^3\mathbf{r}' + E_{XC}[n(\mathbf{r})] + E_{\text{ion}}. \quad (23)$$

Здесь E_{ion} — энергия кулоновского взаимодействия ядер между собой; $V_{\text{ion}}(\mathbf{r})$ — потенциал электростатического взаимодействия электронов с ядрами; $E_{XC}[n(\mathbf{r})]$ — энергия обменного взаимодействия;

$$n(\mathbf{r}) = 2 \sum_i |\psi_i(\mathbf{r})|^2$$

— электронная плотность.

Набор допустимых волновых функций ψ_i , на которых реализуется минимум функционала энергии (23), определяется из уравнения

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \Delta + V_{\text{ion}}(\mathbf{r}) + V_H(\mathbf{r}) + V_{XC}(\mathbf{r}) \right] \psi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}). \quad (24)$$

Потенциалы, входящие в выражение (24), представляют собой вариационные производные от соответствующих членов функционала (23) по электронной плотности:

$$V_H(\mathbf{r}) = \frac{e^2}{2} \int \frac{n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d^3\mathbf{r}', \quad V_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}[n(\mathbf{r})]}{\delta n(\mathbf{r})}.$$

Следует отметить, что физический смысл имеет лишь *минимум* функционала (23), а не само значение энергии: сумма собственных значений $\sum_i \varepsilon_i$ не равна полной энергии электронной системы, поскольку одно и то же электрон-электронное взаимодействие учитывается и в хартри-фоковском члене V_H , и в обменном взаимодействии V_{XC} [42, 46]. По этой причине потенциальный член в выражениях (23), (24) принято называть *псевдопотенциалом*. Находясь вне зоны остова, псевдопотенциал, действующий на (псевдо)электрон, совпадает с истинным потенциалом, а внутри остова псевдопотенциал быстро убывает. Это позволяет избежать сингулярностей на малых расстояниях и обеспечивает хорошую сходимость решения уравнения Шредингера в области остова даже при небольшом числе гармоник.

Задача о нахождении собственных функций гамильтониана Кона и Шама (КШ) [42] (23) может быть решена итеративным путем с использованием методов молекулярной динамики. Идея применения методов МД к КШ-гамильтониану была высказана Каром и Паринелло (КП) [44] и состоит в выборе некоторого начального набора волновых функций $\{\psi_i\}$ с последующей эволюцией данного начального состояния согласно уравнениям, подобным применяемым в классической МД, к состоянию, обеспечивающему минимум КШ-гамильтониана.

Идея метода КП состоит в следующем. На основе КШ-гамильтониана (23) формально строится лагранжиан

$$L = \sum_i \mu \langle \dot{\psi}_i | \dot{\psi}_i \rangle - E[\{\psi_i\}, R_I, \{\alpha_i\}], \quad (25)$$

где R_I — положения ионов; $\{\alpha_i\}$ — все остальные параметры ячейки: температура, объем, давление и др. Волновые функции электронов должны быть ортонормированны:

$$\int \psi_i^*(\mathbf{r}) \psi_j(\mathbf{r}) d^3 \mathbf{r} = \delta_{ij}. \quad (26)$$

Это позволяет добавить к лагранжиану (25) множители Лагранжа со связями (26). Построенный таким образом лагранжиан Кара–Паринелло

$$L = \sum_i \mu \langle \dot{\psi}_i | \dot{\psi}_i \rangle - E[\{\psi_i\}, R_I, \{\alpha_i\}] \quad (27)$$

порождает «уравнения движения» для функций ψ_i по обычному правилу

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial L}{\partial \dot{\psi}_i^*} \right) = \frac{\partial L}{\partial \psi_i}.$$

В результате получаются гамильтоновы уравнения движения

$$\mu\ddot{\psi}_i = -H\psi_i + \sum_j \Lambda_{ij}\psi_j. \quad (28)$$

Решение системы уравнений (28) можно упростить, ортогонализуя волновые функции после каждой итерации. При этом можно оставить в уравнениях лишь диагональные множители лагранжа Λ_{ii} , заменив их на средние значения энергии:

$$\lambda_i = \langle \psi_i | H | \psi_i \rangle.$$

Таким образом, вместо системы уравнений (28) достаточно решить более простую задачу

$$\mu\ddot{\psi}_i = -[H - \lambda_i]\psi_i. \quad (29)$$

Уравнения движения (29) численно интегрируются любым подходящим методом. Например, используя конечно-разностный метод второго порядка [32], имеем

$$\psi_i(\Delta t) = 2\psi_i(0) - \psi_i(-\Delta t) - \frac{\Delta t^2}{\mu}[H - \lambda_i]\psi_i(0). \quad (30)$$

Результатом минимизации КШ-гамильтониана является конфигурация молекулы (или совокупности атомов), обладающая минимальной энергией. Эта конфигурация в дальнейшем может быть использована для моделирования (квази)классического взаимодействия таких молекул или групп атомов обычными методами классической МД.

При моделировании электрон-ионных систем к КП-лагранжиану (27) добавляется еще кинетическая энергия ионов:

$$L = \sum_i \mu \langle \dot{\psi}_i | \dot{\psi}_i \rangle + \frac{1}{2} \sum M_I \dot{R}_I^2 - E[\{\psi_i\}, R_I, \{\alpha_i\}] + \frac{1}{2} \sum \mu_I \dot{\alpha}_i^2, \quad (31)$$

где μ_i — параметры соответствующей размерности. В этом случае производная энергии по координатам ионов определяет силы, действующие на каждый ион и, следовательно, динамику ионной подсистемы:

$$M_I \ddot{R}_I = -\frac{\partial E}{\partial R_I}. \quad (32)$$

Интегрирование уравнений (32) совместно с уравнениями для электронной плотности дает полное описание динамики системы. В этом смысле матрица градиентов $\frac{\partial^2 E}{\partial \mathbf{R}_I \partial \mathbf{R}_J}$ определяет собственные колебания ионов и связанные

с ними колебательные термы молекул. Подробно этот вопрос рассмотрен в [47, 48]. Наряду с методом Кара–Паринелло для нахождения минимума КШ-гамильтониана широко применяется метод сопряженных градиентов [47, 49].

В простейшем случае, когда вектор градиентов нужен лишь для дальнейшего использования в классических МД-вычислениях или для расчета частот ионных колебаний, вместо метода КП часто используют ограниченный метод Хартри–Фока, реализованный, например, в популярных программах Gaussian и NuregChem, используемых в квантовой химии. Подробное описание ограниченного метода Хартри–Фока, метода самосогласованного поля (SCF) и других методов, применяемых при расчете молекулярных конфигураций, можно найти, например, в монографии [50].

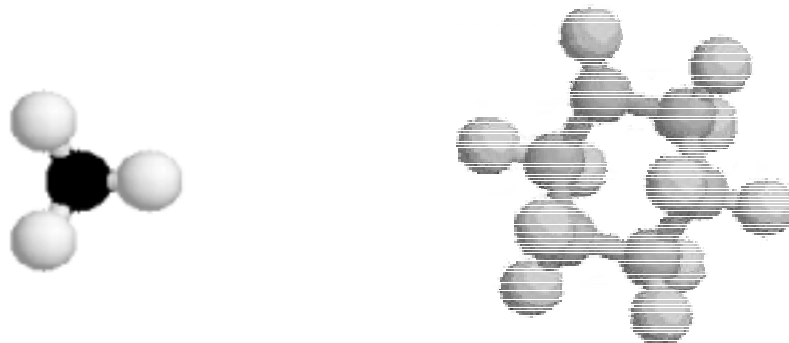


Рис. 1. Конфигурация молекулы метана CH_4 , полученная с помощью программы Gaussian с использованием ограниченного метода Хартри–Фока

Рис. 2. Конфигурация молекулы циклогексана, полученная с помощью программы Gaussian с использованием ограниченного метода Хартри–Фока

В приложении 4 приведены примеры тестовых расчетов молекулярных конфигураций молекул метана (рис. 1) и циклогексана (рис. 2), выполненные с помощью программы Gaussian.

4. РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ ВЫЧИСЛЕНИЯ В ЗАДАЧАХ МД-МОДЕЛИРОВАНИЯ

Создание высокопроизводительных кластеров из отдельных процессоров для проведения параллельных вычислений составляет современную тенден-

цию в МД-моделировании. Основу кластера при этом составляет элемент сети. Наиболее распространенной в настоящее время является myrinet network. Для проведения распределенных вычислений применяют несколько стандартных методов, таких как MPI (message passing interface) или PVM (parallel virtual machine). Соответствующие библиотеки поддерживаются на базе многих платформ (Linux, Solaris и др.). Стандартные методы не позволяют провести эффективное распараллеливание компьютерной программы непосредственно, без учета специфики конкретной задачи. В каждом отдельном случае необходимо «изнутри» провести преобразования, вызвать соответствующую подпрограмму и т. д. В МД-расчетах значительная часть (более половины) затрат приходится на определение сил и полей. Соответственно, распараллеливание вычислений следует провести прежде всего в тех частях программы, где производится расчет межатомных сил взаимодействия. В приложении 1 приведены некоторые приемы параллельного вычисления атомных индексов, которые являются общими и не зависят от типа МД-программы [51].

Если следовать процедурам MPI, распараллеливание задачи необходимо начинать с определения максимального числа допустимых вычислительных единиц (процессоров):

```

c      call MPI_COMM_SIZE(MPI_COMM_WORLD, numnodes, ierr)
c      определение числа процессоров
c      nsize=(natms+mxnode-1)/mxnode

```

Атомные индексы пересылаются в виртуальный буфер, управляющий компьютер суммирует вклады от каждой отдельной вычислительной единицы по правилу регулируемого обмена данными:

```

      call MPI_IRECV(buffer(3*nsize+1), 3*nsize, MPI_DOUBLE_PRECISION,
x     MPI_ANY_SOURCE, Merge_tag+k, MPI_COMM_WORLD, request, ierr)
      call MPI_SEND(buffer(1), 3*nsize, MPI_DOUBLE_PRECISION, idnode,
x     Merge_tag+k, MPI_COMM_WORLD, ierr)
      call MPI_WAIT(request, status, ierr)
      ...

```

Центральный узел (host node) управляет обменом данными и выполнением параллельных процессов согласно блоковым атомным индексам

```

do i=iatm1, iatm2
  ...

```

В результате каждый процессор выполняет автономное вычисление для небольшого блока индексов. Атомный индекс i , «прыгая» над вычислительными единицами:

```

i=1, 1+M, 1+2M, 1+3M, ...

```

где M — число процессоров, подбирает индексное выражение. Иными словами, программа выполняется в режиме параллельного вычисления.

5. ОПТИМИЗАЦИЯ (ВЕКТОРИЗАЦИЯ) МД-ПРОГРАММ ДЛЯ КОМПЬЮТЕРОВ С ПАРАЛЛЕЛЬНО-ВЕКТОРНОЙ АРХИТЕКТУРОЙ

Оптимизация компьютерных программ — это прежде всего повышение быстродействия их выполнения. Необходимость разработки тех или иных оптимизационных процедур при МД-моделировании является задачей огромной важности. Стандартных приемов здесь пока не существует. Для программ МД-расчетов характерны многократно повторяющиеся фрагменты и простые циклы (например, «do», «if» в FORTRAN-программах) над большим числом атомных или молекулярных индексов, которые и потребляют основное процессорное время. Оптимизация особенно важна для компьютеров с векторной архитектурой (типа «Cray», «Fujitsu VPP»), где время выполнения одних и тех же программ с разными степенями векторизации может существенно различаться в несколько раз и даже на несколько порядков. Высокооптимизированные коды важны для проведения МД-расчетов при изучении больших систем (с числом атомов порядка или больше 10^6) [52–55].

В настоящем разделе покажем некоторые приемы векторизации FORTRAN-программ, которые являются универсальными и могут быть применены и для других задач [56–58]. Исходная программа, как правило, является не векторизованной, или же соответствующий компилятор просто не может распознать, что данный цикл (loop) программы векторизуем (поскольку цикл может и не быть рекурсивным). В большинстве случаев медленное выполнение программы обусловлено присутствием в ней коротких векторов (циклов). Создание длинных векторов является одним из центральных приемов, причем исходная программа может претерпеть существенные изменения. В работе [56] на базе пакета DL_POLY разрабатывались процедуры векторизации для нескольких алгоритмов, которые широко используются в МД-расчетах (таких как алгоритм «связанные ячейки» (link-cells algorithm), алгоритм Брода–Алриха (Brode–Ahlrichs algorithm) и т. д.). Некоторые фрагменты исходной и векторизованной программ алгоритма «связанные ячейки» приведены в приложении 2.

В работе [57] разработана векторизованная версия алгоритма гладких сумм частица–сетка по Эвальду (smooth particle-mesh Ewald (SPME)), считающегося одним из лучших в современном МД-моделировании. Отметим, что данный метод для расчета электростатических сил имеет порядок $N \cdot \log(N)$. Схема фрагмента исходной и векторизованной программ приведена в приложении 3.

В большинстве случаев, как видно из вышеприведенных примеров, векторизация программы в целом требует проведения дополнительных вычислений. Однако даже с учетом этого векторизованная программа считает намного быстрее по сравнению с исходной [56, 57].

6. МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛАСТЕРОВ С ПОВЕРХНОСТЬЮ ДЛЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ФАЗ

В физике и технике обработки и создания новых материалов с помощью высокоэнергетичных пучков и излучений одной из наиболее интересных проблем является изучение взаимодействия кластеров с твердой поверхностью [59, 60]. Процессы соударения кластеров с материалами сопровождаются передачей значительного количества энергии небольшим областям поверхности [61, 62]. Эти процессы являются темой самых интенсивных исследований как в фундаментальной, так и в прикладной науке [63–65]. Взаимодействие кластеров частиц с подложкой из твердого материала представляет собой коллективный процесс, который характеризуется рядом уникальных свойств, не обнаруживаемых во взаимодействиях отдельных атомов или молекул с поверхностью. К таким уникальным свойствам относятся, например, следующие:

- 1) образование тонких пленок (эффекты с большой плотностью энергии);
- 2) «мелкая имплантация» (низкоэнергетичные облучения материала подложки);
- 3) высокопроизводительное распыление (очистка и сглаживание поверхности) и т. п.

Одним из важных инструментов теоретического изучения процессов столкновения кластер — твердое тело являются методы компьютерного молекулярного моделирования. Наиболее успешное продвижение в исследовании механизмов взаимодействия кластеров с поверхностью, а также в анализе новых материалов с требуемыми свойствами достигнуто на основе применения методов молекулярной динамики [66–68]. Взаимодействие кластеров с материалами, как правило, происходит при очень высоких значениях энергии и скоростях падающего на поверхность кластера и во времени порядка нескольких пикосекунд [69–71].

В данном разделе мы приводим некоторые результаты компьютерного моделирования динамики взаимодействия кластеров с поверхностью для металлических фаз (алюминия), полученные на базе МД-методов. Более подробно описание метода и принципов моделирования, выбор потенциала взаимодействия и его параметров, а также анализ результатов приведены в работе [72]. Отметим некоторые основные детали исследования и результаты. Для изучения процессов столкновения кластер–подложка наиболее употребительными являются следующие два подхода:

- 1) процедура простой термализации (подход канонического ансамбля или масштабирования скоростей частиц);
- 2) стохастический подход.

В соответствии со стохастическим подходом необходимо введение механизмов искусственного затухания для волн, генерируемых в результате интен-

сивного облучения подложки и отражающихся от границ материала [73, 74]. Данный подход основан на уравнении Ланжевена

$$\ddot{\mathbf{r}}_i = \frac{1}{m_i} \mathbf{f}_i(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) - \gamma_i \dot{\mathbf{r}}_i + \sqrt{\frac{2\gamma_i kT}{m_i}} \boldsymbol{\eta}_i, \quad (33)$$

где \mathbf{r}_i — вектор положения атома; m_i — масса i -го атома; \mathbf{F}_i — атомная сила; k — постоянная Больцмана; T — температура твердого тела, а $\boldsymbol{\eta}_i$ — вектор гауссовских случайных чисел, подчиняющихся соотношению

$$\langle \boldsymbol{\eta}_m(t) \boldsymbol{\eta}_n(t')^T \rangle_{ij} = \delta(t - t') \delta_{ij} \delta_{mn}.$$

Отметим, что второй и третий члены в уравнении (33) соответствуют известной флуктуационно-диссипативной теореме, а γ_i выражает коэффициент трения и для атомов системы кластер–подложка имеет следующий вид:

$$\gamma_i = \frac{\pi}{6} \omega_D,$$

где ω_D — дебаевская частота.

Для металлических систем, состоящих из нескольких десятков тысяч атомов, вплоть до миллиона, наиболее широко используемыми в современном МД-моделировании являются следующие потенциалы:

- 1) многочастичный потенциал Финниса–Синклера [75];
- 2) потенциал внедренного атома [76].

Эти два потенциала взаимодействия для системы кластер–подложка математически эквивалентны, однако имеют разную физическую интерпретацию. Потенциал внедренного атома основан на теории функционала локальной плотности (local density functional theory), где энергия твердого тела представляется как функционал электронной плотности, которая, в свою очередь, выражается через локальную плотность электронов в месте нахождения выбранного атома. Локальная электронная плотность при этом определяется как суперпозиция электронных плотностей окружающих атомов. В методе потенциала внедренного атома полная энергия системы из N атомов имеет вид

$$U_{\text{tot}} = \sum_{i=1}^N \left[F(\rho_i) + \frac{1}{2} \sum_{j \neq i} \phi(r_{ij}) \right]. \quad (34)$$

Энергия внедрения атомов $F(\rho_i)$ зависит от локальной зарядовой плотности электронов в положении i -го атома. Локальная электронная плотность получается сложением всех $f(r_{ij})$ -вкладов от других атомов системы:

$$\rho_i = \sum_{j(\neq i)} f(r_{ij}). \quad (35)$$

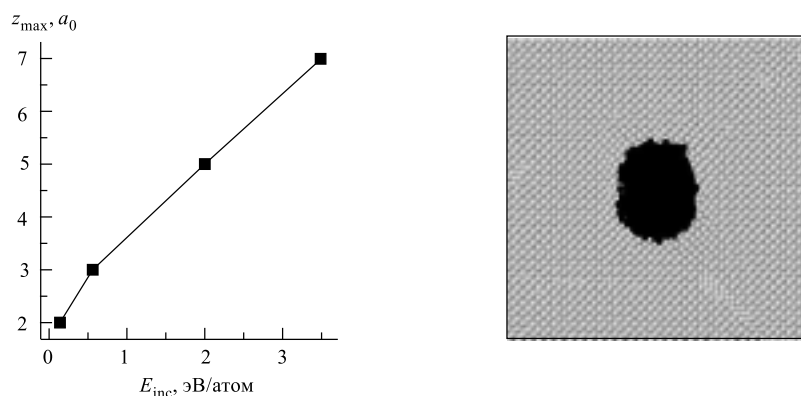


Рис. 3. Схематическое представление профиля глубины z_{\max} проникновения кластера в материал подложки; a_0 — постоянная решетки

Рис. 4. Система кластер–подложка в режиме «мягкого соударения»

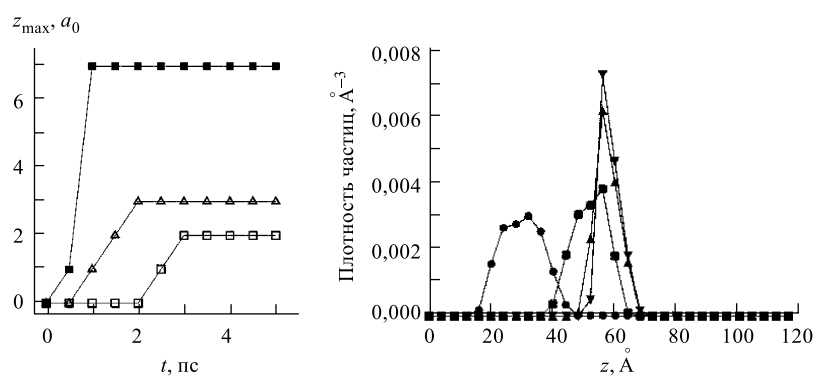


Рис. 5. Динамика проникновения кластера в материал подложки при различных энергиях падающего на поверхность кластера: ■ — $E_{\text{inc}} = 3,50$ эВ/атом; \triangle — $E_{\text{inc}} = 0,56$ эВ/атом; \square — $E_{\text{inc}} = 0,14$ эВ/атом

Рис. 6. Распределение плотности кластера в режиме имплантации в перпендикулярном по отношению к поверхности образца направлении

В подходе Финниса–Синклера потенциальная энергия имеет вид

$$U_{\text{tot}} = \epsilon \left[\sum_{i < j} \left(\frac{a}{r_{ij}} \right)^n - C \sum_i \sqrt{\rho_i} \right], \quad (36)$$

где локальная плотность ρ_i определяется соотношением

$$\rho_i = \sum_j \left(\frac{a}{r_{ij}} \right)^m. \quad (37)$$

На рис. 3–6 приведены некоторые результаты моделирования динамики взаимодействия кластера с подложкой. На основе мониторинга молекулярно-динамических конфигураций в реальном времени были выявлены и проанализированы три основных режима взаимодействия кластера с подложкой: «мягкое соударение», капельное напыление и имплантация кластера в материал подложки. Расчеты проводились для широкого спектра энергий падающего на поверхность кластера. Основное внимание при этом уделялось детальному изучению закономерностей образования новых фаз на базе полученных данных по распределению плотностей и температур в системе кластер–поверхность [72].

7. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ НУКЛЕАЦИИ ЛЕНАРД-ДЖОНСОВСКОГО ПАРА В МИКРОПОРАХ С ТВЕРДЫМИ СТЕНКАМИ

Многие термодинамические процессы (диффузия, нуклеация газов или жидкостей, вязкость) в ограниченной области пространства подчиняются отчасти совершенно иным закономерностям, нежели те, что протекают в свободном пространстве. Например, вода, заключенная в зазоре толщиной в несколько молекулярных диаметров, проявляет аномальную вязкость по сравнению с обычной [77, 78]. Свойства воды, заключенной между двумя поверхностями, имеют исключительную важность для динамики протеинов во внутриклеточных процессах. Понимание механизмов, управляющих этими процессами, имеет огромное фундаментальное и практическое значение. К таким процессам относятся, например, диффузия газа или жидкости через мембраны (в прикладных задачах хроматографического разделения или очистки веществ), неравновесные сдвиговые течения (shear flow) и т. п. [79–82]. Диффузия конденсированного газа или жидкости в ограниченной области между двумя твердыми стенками может сильно зависеть от направления движения частиц по отношению к стенке [83, 84]. В сдвиговых течениях вязкость жидкости, заключенной между двумя твердыми стенками в пространстве в несколько нанометров, в зависимости от величины поперечной силы аномально возрастает. Данное свойство ограниченных жидкостей имеет важное значение в аэрокосмическом и медицинском приборостроении, в проблемах смазки и прочности материалов при конструировании самолетов и т. п. [85–87].

Ограниченное пространство существенно влияет на фазовые превращения жидкостей [88]. Яркими примерами здесь являются нуклеация перенасыщенных паров между стенками и процессы капиллярной конденсации в нанопорах (в зазорах с размерами порядка нескольких десятков атомных диаметров). Конфайнмент (заключенность) конденсированного газа или пара изменяет бинадную кривую состояния и, как следствие, термодинамические параметры фазовых переходов. Экспериментальное изучение поведения жидкостей в нанопорах затруднено многими факторами (влияние примесей на точность измерений, метастабильность в областях фазовых превращений и т. п.).

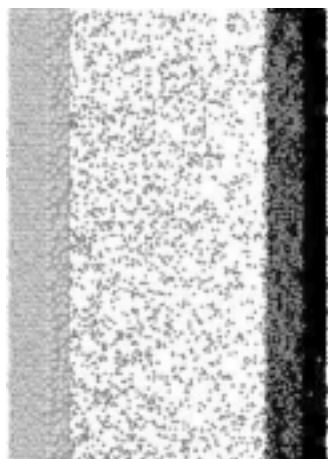


Рис. 7. Процесс конденсации ленард-джонсовского пара в нанопоре между двумя твердыми стенками

В работе [89] на базе МД-расчетов изучалась гетерогенная нуклеация ленард-джонсовского перенасыщенного пара в нанопорах между двумя параллельными стенками. В целях эффективного моделирования одна из стенок предполагалась сильно адсорбирующей, другая — слабо адсорбирующей. Бинарная смесь состоит из частиц-мишеней и газаносителя, не участвующего в процессах нуклеации и конденсации.

В работе [89] на базе МД-расчетов изучалась гетерогенная нуклеация ленард-джонсовского перенасыщенного пара в нанопорах между двумя параллельными стенками. В целях эффективного моделирования одна из стенок предполагалась сильно адсорбирующей, другая — слабо адсорбирующей. Бинарная смесь состоит из частиц-мишеней и газаносителя, не участвующего в процессах нуклеации и конденсации.

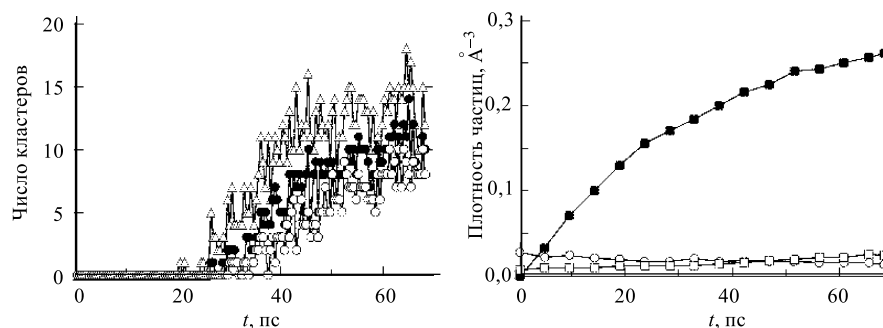


Рис. 8. Степень нуклеации в гетерогенной системе пар — твердая поверхность: \triangle — $n > 25$; \bullet — $n > 35$; \circ — $n > 45$

Рис. 9. Динамика распределения плотности перенасыщенного пара в нанопоре: \circ — $16,6 < z < 17,7$; \square — $34,3 < z < 35,4$; \blacksquare — $35,4 < z < 36,5$

Для моделирования пара и твердой стенки были использованы комбинации потенциалов:

- а) потенциал Ленарда-Джонса (2) при $\epsilon = 0,0103$ эВ, $\sigma = 3,405$ Å и
- б) сдерживающий гармонический потенциал

$$U(r_{ij}) = \frac{1}{2}kr^2 - \frac{1}{4}k'r^4 \quad (38)$$

при $k = 150$, $k' = 200$.

Некоторые результаты расчетов представлены на рис. 7–9. На базе данных МД-моделирования вычислены закономерности распределения плотностей и температур для всех компонент системы (для газа-мишени, газа-носителя и твердых стенок). Получены кинетические и диффузионные коэффициенты. Обнаружено, что степень гетерогенной нуклеации очень чувствительна к изменению параметров модели конденсированный пар — стенка, и она на несколько порядков больше по сравнению со степенью однородной нуклеации при тех же условиях.

8. ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИНАМИКИ БЕЛКОВ В ВОДНОЙ СРЕДЕ

Моделирование динамики взаимодействия, а также конформационных свойств белковых молекул и нуклеиновых кислот с водой или субстратом является задачей первостепенной важности в современной биофизике и иммунологии. Прежде всего в силу той очевидной причины, что ни один существенно важный процесс в живой клетке не происходит без участия воды. Расчеты для больших систем в указанной области, в силу огромных размеров белковых молекул или отдельных фрагментов ДНК, совсем немного. Кроме того, моделирование воды или водной среды требует огромных вычислительных ресурсов.

Для исследования участков генома и заданных последовательностей ДНК, например, чрезвычайно важен детальный анализ структурных свойств, что представляет собой актуальнейшую проблему компьютерного моделирования. Определение пространственной структуры биомолекул позволит анализировать те факторы, которые могут влиять на устойчивость и генетическое распознавание выбранных последовательностей.

Для моделирования биологических систем наибольшее распространение в последние годы получила разновидность метода Эвальда — метод гладких сумм частица–сетка (SPME method) [21, 22, 57]. В упомянутом методе электростатический структурный фактор

$$S(\mathbf{k}) = \sum_{j=1}^N q_j \exp(-i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}_j)$$

интерполируется на основе B -сплайнов таким образом, что выражения для $S(\mathbf{k})$ и энергии U_{wn} представляются соответственно с помощью фурье-преобразований:

$$S(\mathbf{k}) = b_1(k_1) \cdot b_2(k_2) \cdot b_3(k_3) \cdot \mathbf{F}(Q)(k_1, k_2, k_3) \cdot \mathbf{F}(Q)(-k_1, -k_2, -k_3), \quad (39)$$

$$U_{\text{wn}} = \frac{1}{2V_0\epsilon_0} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-k^2/4\alpha^2)}{k^2} B(k_1, k_2, k_3) \mathbf{F}(Q)(k_1, k_2, k_3) \times \\ \times \mathbf{F}(Q)(-k_1, -k_2, -k_3). \quad (40)$$

В выражениях (39), (40) $B(k_1, k_2, k_3)$ — интерполяционный коэффициент, а $\mathbf{F}(Q)$ — дискретное преобразование Фурье «сеточного зарядового ряда» Q . Энергия, силы и другие величины получаются на основе хорошо известных вычислительных алгоритмов 3D быстрых фурье-преобразований с использованием B -сплайн-аппроксимации структурного фактора $S(\mathbf{k})$. Эффективность метода Эвальда гладких сумм частица–сетка особенно хорошо проявляется на векторных компьютерах (типа «Cray», «Fujitsu» и т. п.). Здесь вычисления соответствующих фурье-преобразований выполняются с наибольшим быстродействием. Одним из авторов (Х. Х. Т.) названный выше метод Эвальда гладких сумм частица–сетка был инкорпорирован [57] в известной программе МД-моделирования DL_POLY для векторных процессоров (на базе суперкомпьютера «Fujitsu VPP700») и показана ее максимальная эффективность (по сравнению со всеми существующими на сегодняшний день расчетами для больших волновых векторов k).

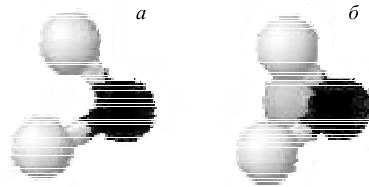


Рис. 10. Модели SPC (а) и TIP4P (б) для молекулы воды. В SPC-модели пространственные положения атомов водорода Н (светлые шарики) симметричны относительно атома кислорода О (черный шарик): $(x, y, z) = (0,57736, \pm 0,81649, 0)$ Å. Заряды атомов О и Н имеют следующие значения: $q_{\text{O}} = -0,82e$, $q_{1\text{H}} = q_{2\text{H}} = +0,41e$. В TIP4P-модели положения атомов водорода Н относительно атома кислорода О равны $(x, y, z) = (0,58588, \pm 0,75695, 0)$ Å. Зарядовый безмассовый узел М (серый шарик) расположен на биссектрисе угла НОН на расстоянии 0,15 Å от атома кислорода по направлению к водородным атомам. Заряды атомов О, Н и узла М равны $q_{\text{O}} = -1,04e$, $q_{1\text{H}} = q_{2\text{H}} = 0$, $q_{\text{M}} = +0,52e$ (e — элементарный заряд)

Основными моделями воды, наиболее широко используемыми в МД-расчетах с помощью алгоритма SHAKE, являются SPC и TIP4P [90, 91]. Модель SPC (рис. 10, *a*) представляет собой жесткое трехатомное тело, внутриатомные расстояния между тремя точечными зарядами которого, а также его параметры хорошо воспроизводят термодинамические и структурные данные молекулы воды. Модель TIP4P (рис. 10, *b*), как и SPC, является жестким телом (rigid body), но имеет дополнительный четвертый безмассовый узел, обладающий лишь зарядом (massless site). TIP4P, со своими оптимальными конфигурационными и термодинамическими параметрами, также хорошо воспроизводит многие экспериментально установленные свойства воды. Для МД-моделирования эти две модели считаются удобными и экономичными, хотя, справедливости ради, следует отметить, что разработанных на сегодняшний день моделей воды чрезвычайно много. Во многих моделях воды вводится учет внутримолекулярных смещений, колебаний, однако, как показывает анализ, они существенного влияния на результаты моделирования не оказывают.

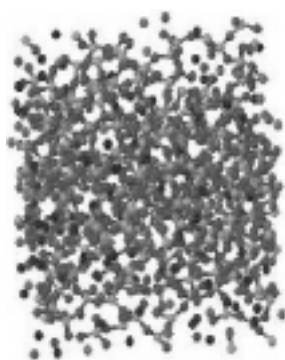


Рис. 11. Равновесная МД-конфигурация дисиликатного NaK-стекла

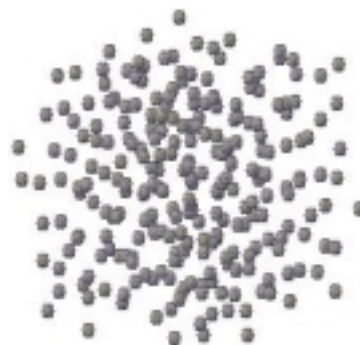


Рис. 12. Профиль металлического алюминия

Теперь рассмотрим некоторые примеры тестовых расчетов [56], выполненных в рамках коллаборации CSD ACC RIKEN (Япония) — ЛИТ ОИЯИ (Россия) — Daresbury Laboratory (Великобритания), по применению методов молекулярного моделирования для изучения физических и биологических процессов. Расчеты проводились на базе пакета DL_POLY с целью его оптимизации для компьютеров с параллельно-векторной архитектурой, улучшения его быстродействия. В этих расчетах практически использованы все основные алгоритмы МД-моделирования. Было проведено моделирование следующих систем:

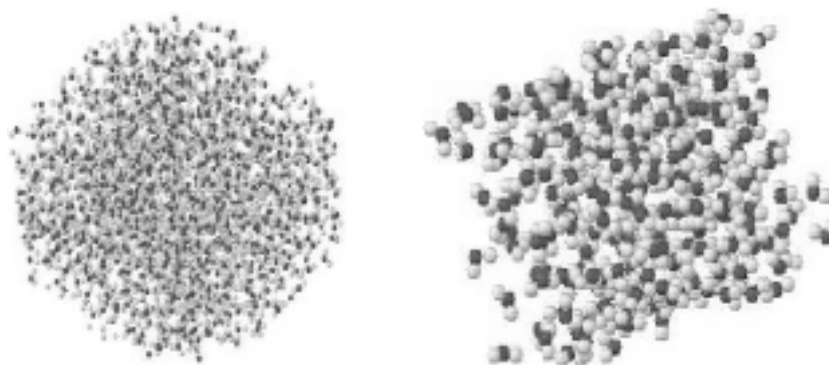


Рис. 13. МД-конфигурация системы валиномицин–вода в состоянии термодинамического равновесия

Рис. 14. Профиль воды в динамической «оболочечной модели» (water shell model)

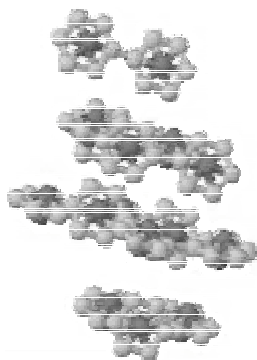


Рис. 15. Профиль молекулы бифелина в равновесном состоянии

1) дисиликатное NaK-стекло на основе двух- и трехчастичных потенциалов взаимодействия (рис. 11);

2) металлический алюминий с использованием многочастичного потенциала Финниса–Синклера (рис. 12);

3) молекула валиномицина в водной среде на основе алгоритмов SHAKE и эвальд-суммирования (рис. 13);

4) вода, с учетом поляризационных эффектов (рис. 14);

5) молекула бифелина с кольцевой структурой, характерной для аминокислот, молекул ДНК и т. п. (рис. 15).

9. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Визуализация занимает важное место в задачах компьютерного моделирования молекулярных систем. Связано это прежде всего со спецификой метода МД-моделирования. В большинстве случаев алгоритмы молекулярного моделирования просты с математической точки зрения (например, решение системы обыкновенных дифференциальных уравнений по явной схеме) и их программная реализация не вызывает трудностей. Проблемы будут возникать,

однако, при анализе и интерпретации огромных файлов данных ($6N$ -мерное фазовое пространство, силы, действующие на каждый атом и пр.). Здесь существенную роль играют методы компьютерной графики.

Как показывает практика, при моделировании молекулярных систем необходимо просмотреть и проанализировать сотни, а то и тысячи молекулярных конфигураций, прежде чем выделить наиболее интересующую картину (snapshot) в динамике системы. В большинстве МД-расчетов выявление интересующего этапа или нетривиальной физической фазы легко осуществляется на основе мониторинга (визуализации) эволюции системы в реальном времени. Это позволяет эффективно управлять вычислительными ресурсами и сокращать время вычислений. Последнее является весьма существенным, в особенности когда изучаются системы, состоящие из миллиона и более молекул. Отметим, что стоимость графических пакетов составляет значительную долю общей стоимости программного обеспечения многих суперкомпьютеров, используемых для МД-моделирования.

Визуализация в МД-моделировании необходима не только для анализа результатов, но и в самом начале процесса МД-моделирования — для построения начальной конфигурации системы. Проиллюстрируем сказанное на примере пакета программ общего пользования DL_POLY для МД-моделирования.

Для эффективного проведения расчетов с помощью пакета DL_POLY исходные данные подготавливаются в виде нескольких файлов (таких как CONFIG, CONTROL и FIELD), содержащих полную информацию о молекулярной конфигурации физической или биологической системы.

В файле CONFIG задается тип граничных условий (периодические, непериодические), размер пространственной ячейки, в которой будут производиться вычисления (L_x, L_y, L_z), обозначения и нумерация атомных узлов (sites) и их координаты (x, y, z) в начальный момент времени, а также, если требуется, скорости и силы.

В файле CONTROL задаются параметры, необходимые для численного интегрирования уравнений движения: временной шаг и число шагов до остановки программы; термодинамические параметры, при которых изучается динамика системы: температура, давление и т.п.; способ описания взаимодействия с окружающей средой: тип ансамбля (NVE, NVT, NPT и т.п.). Если система состоит из заряженных частиц, здесь же задается алгоритм расчета электростатических полей.

Файл FIELD содержит информацию о типе потенциалов межмолекулярного и межатомного взаимодействия и параметрах этих потенциалов, о массе и заряде каждого узла. Правильная подготовка файла FIELD является одним из самых нетривиальных моментов при работе с пакетом DL_POLY.

В некоторых работах по моделированию биологических систем (см., например, [92]) силовое поле для МД-моделирования строится при помощи пакета AMBER, широко применяемого для биологических исследований [93–

95], а вычисление траектории по алгоритму SHAKE производится непосредственно в DL_POLY.

Следует отметить, что структура исходных файлов, изображенная на диаграмме (рис. 16), является универсальной для всех программ молекулярного моделирования и не зависит от типа конкретной исследуемой задачи.

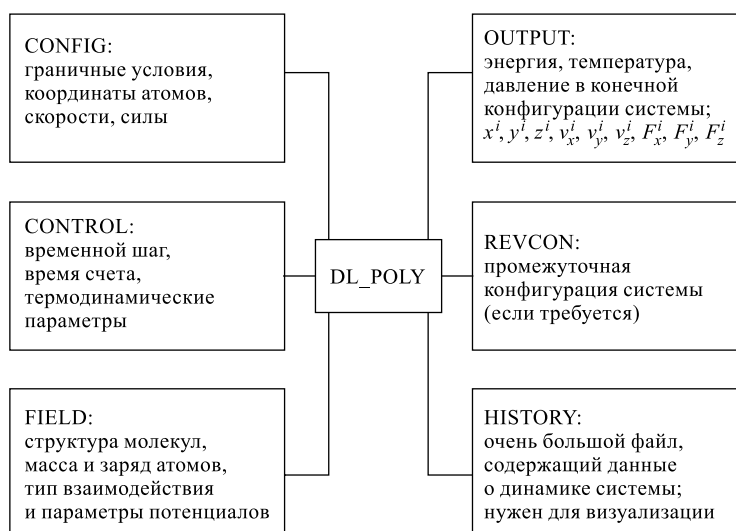


Рис. 16. Входные и выходные файлы пакета DL_POLY

Среди пакетов, применяемых для анализа результатов МД-моделирования, отметим наиболее популярный графический пакет RasMOL, свободно распространяемый для исследовательских целей:

<http://www.umass.edu/microbio/rasmol/>

RasMOL обеспечивает удобную визуализацию самых разнообразных конфигураций (от простых молекул до сложных белков) и экспорт графических файлов в стандартных форматах (.ps, .jpeg, .gif и т. п.).

Одним из наиболее мощных графических пакетов, применяемых для мониторинга результатов МД-моделирования в реальном времени, является пакет MOLMOL, также свободно распространяемый для исследовательских целей:

<http://www.mol.biol.ethz.ch/wuthrich/software/molmol/>

Пакет MOLMOL предоставляет широкие возможности для визуализации трехмерной пространственной структуры простых и сложных молекул, а также средства анимации.

На рис.17 показана трехмерная структура сериновой протеазы вируса простого герпеса типа 2 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, PDB ID 1AT3), ген которой UL26 перекрывается во встречном направлении вновь открытым геном UL27.5 [96–98]. Белковая последовательность протеазы вируса простого герпеса типа 2 состоит из двух полимерных цепей (A и B), что в общей сложности составляет 3356 атомов. Активный сайт протеазы локализован с помощью компьютерного анализа кристаллической структуры комплекса протеаза–ингибитор [99]. Для визуализации использована программа RasMOL. Для перекрывающегося, кодируемого геном UL27.5 белка данные кристаллографического анализа отсутствуют, и возможным способом исследования его структуры является молекулярное моделирование.

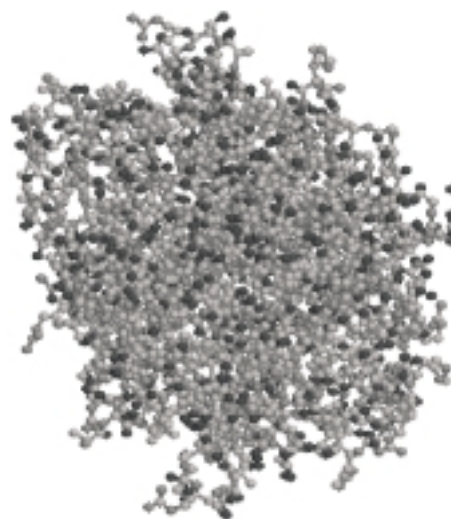


Рис. 17. Трехмерная структура сериновой протеазы вируса простого герпеса типа 2. Для визуализации использована программа RasMOL

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен обзор современного состояния исследований в области компьютерного молекулярно-динамического моделирования физических и биологических систем.

На основе применения методов МД-моделирования проведены расчеты, позволяющие анализировать динамику конденсированных систем (кластеров, жидкостей и т. п.), явлений нуклеации на молекулярном уровне. Рассмотрены особенности компьютерного моделирования на базе параллельных и векторных вычислений.

В обзоре затрагиваются практически все основные аспекты методов МД-моделирования как с вычислительной точки зрения, так и с точки зрения их применения к реальным задачам. Особое внимание уделялось разработке вычислительных алгоритмов и оптимизации программ для расчета на компьютерах с параллельно-векторной архитектурой. Указанная тематика составляет самостоятельное направление в вычислительной физике и химии. Моделирование реальных систем в физической химии, биофизике, иммунологии и пр.

на основе методов молекулярного моделирования, безусловно, представляет собой одно из определяющих перспективных направлений в ближайшем будущем. Такой вывод основывается прежде всего на современных тенденциях развития компьютерных технологий, разработки новых (в том числе био-) чипов, взаимной интеграции методов иммунологической защиты и компьютерных методов защиты от несанкционированного доступа.

С математической точки зрения существующие методы МД-моделирования не представляют особой сложности, и их алгоритмическая реализация очень проста. Сам по себе этот факт делает указанные методы моделирования весьма привлекательными при наличии в распоряжении исследователя соответствующей компьютерной системы. Своей эффективностью методы молекулярной динамики обязаны тому факту, что для широкого круга задач квантовые эффекты менее существенны, чем электростатические. К таким задачам относятся задачи коагуляции и агглютинации в физике конденсированного состояния, процессов растворения, изменения конфигурации больших биомолекул и другие задачи.

В обзоре приведены результаты тестовых расчетов, выполненных методами МД-моделирования для различных систем (металлические кластеры, диоксид кремния, бинарные растворы и др.). Наряду с результатами тестовых расчетов в обзоре представлены результаты МД-моделирования процессов взаимодействия металлических кластеров с твердой поверхностью и нуклеации перенасыщенного пара в нанопоре.

Экспериментальное исследование указанных выше процессов сопряжено со множеством трудностей: большое разнообразие возможных конфигураций системы, влияние примесей на точность измерения, метастабильность в точках фазовых переходов и др. Все это выдвигает методы молекулярного моделирования на первый план в исследовании динамики молекулярных систем вблизи точки фазового перехода с целью обнаружения нетривиальных фаз и структур.

Научные исследования в области МД-методов и их применения в физико-химических задачах ведутся в ОИЯИ уже более 5 лет. Первоначальный импульс к использованию МД-методов исходил из нужд моделирования нескольких экспериментов, проводимых в ЛЯП, ЛЯР и ЛСВЭ в тесном сотрудничестве с ЛИТ. В обзоре подробно описана физическая проблема взаимодействия кластеров с твердой подложкой для металлических фаз и представлены результаты, полученные с помощью МД-моделирования. Постановка данной задачи исходила от экспериментаторов ЛСВЭ, проводивших эксперименты на тонких пленках под воздействием ионных пучков. Результаты экспериментов использовались для построения математической модели термоупругих возбуждений, возникающих при взаимодействии мощных ионных пучков с поверхностью различных материалов. Результаты МД-моделирования были опубликованы в ряде работ [72, 100] и докладывались на различных меж-

дународных конференциях. Позднее эта деятельность получила развитие в рамках международной коллаборации CSD ACC RIKEN (Япония) — ЛИТ ОИЯИ (Россия) — Daresbury Laboratory (Великобритания). На основе разработанных МД-алгоритмов и использования мощных вычислительных систем было получено много новых результатов, что еще раз подтверждает ценность методов МД-моделирования при изучении неравновесных физических процессов. Методы МД оказались наиболее ценны при изучении свойств систем в межфазных областях и дают явную картину процессов в динамике. Методы МД также успешно применялись при моделировании процессов нуклеации паров и жидкостей в узких зазорах и капиллярах. Полученные в этой области результаты опубликованы в «J. Chem. Phys.» [89] и представлены на нескольких конференциях в 2001–2002 гг. В последние годы актуальность методов МД-моделирования (классического и квантового) в прикладных задачах из самых разных областей физики, химии, биологии неуклонно возрастает. В обзоре описаны некоторые тенденции такого развития и дальнейшие перспективы, связанные с применением компьютерного молекулярного моделирования. Особо следует отметить расширяющееся применение методов молекулярного моделирования к задачам биофизики и медицины. Несколько последних параграфов обзора были специально посвящены задачам современной биофизики и иммунологии. Методы МД-моделирования успешно применяются при исследовании динамики и конформационных свойств белковых молекул и нуклеиновых кислот. В связи со стремительным прогрессом в расшифровке и изучении генома человека потребность в применении МД-методов к биологическим задачам, несомненно, будет возрастать. В обзоре были освещены основные алгоритмы МД и методы их реализации, широко применяемые при решении биологических задач, с учетом перспектив развития биофизических исследований в ОИЯИ.

Благодарности. Авторы глубоко признательны Научному центру прикладных исследований (г. Дубна) за материально-техническое обеспечение вычислений, Татьяне Стриж, Александру Полянскому, Иржи Янскому, Анжею Павлюкойчу, Валерию Мицину, Сергею Жиронкину за полезные консультации, помощь в работе с данными и сетевым программным обеспечением и многим другим сотрудникам коллаборации CSD ACC RIKEN — ЛИТ ОИЯИ — Daresbury Laboratory. Работа частично поддержана МНТЦ, проект 1813р, и РФФИ, грант 00-01-00617.

Приложение 1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ АТОМНЫХ ИНДЕКСОВ ДЛЯ ПРОЦЕССОРОВ

Для обмена сообщениями между процессорами (передача и прием значений атомных координат, скоростей, сил и других данных) для каждой еди-

ницы (node) необходимо установить ее «нагрузку», то есть значения координат атомов (или скоростей и т. п.) пересылаются или принимаются посредством «виртуального буфера» для проведения дальнейших вычислений.

```

iatm1 = (idnode*natms)/mxnode + 1
iatm2 = ((idnode+1)*natms)/mxnode
j=0
do i=iatm1,iatm2
  buffer(j+1)=xxx(i)
  buffer(j+2)=yyy(i)
  buffer(j+3)=zzz(i)
  j=j+3
enddo

```

В качестве более подробного примера распределения «нагрузки» по отдельным вычислительным единицам (nodes) приведем следующую схему:

```

с  внешний цикл над атомами
   ii=0
   do i=idnode+1,natms,mxnode
с  ii=ii+1
   расчет межатомных расстояний
   do k=1,lentry(ii)
     j=list(ii,k)
     xdf(k)=xxx(i)-xxx(j)
     ydf(k)=yyy(i)-yyy(j)
     zdf(k)=zzz(i)-zzz(j)
     ...
   enddo
   ...
с  расчет межатомных сил
   ...
   enddo

```

Приложение 2 ФРАГМЕНТЫ ИСХОДНОЙ И ВЕКТОРИЗОВАННОЙ ПРОГРАММ АЛГОРИТМА «СВЯЗАННЫЕ ЯЧЕЙКИ»

В алгоритме «связанные ячейки», например, исходная МД-конфигурация разбивается на конечное число ячеек, взаимодействие частиц допускается не во всем пространстве (для больших систем это затруднено с вычислительной точки зрения), а только в пределах каждой выбранной ячейки и ближайших ячеек-соседей. Если в исходной программе мы имеем

```

do i = 1, natms
  ...
  do ic = 1, ncells
    ...
  enddo
  ...
enddo

```

то векторизованная версия подразумевает, что длинный вектор (наружный цикл «do» над числом атомов) был внутренним вместо короткого вектора по числу ячеек:

```
do ic = 1, ncells
  maxj=max(maxj, numatm(ic))
enddo
...
do j = 1, maxj
  ...
  do i = 1, natms
    ...
  enddo
  ...
enddo
```

Приложение 3 ФРАГМЕНТЫ ИСХОДНОЙ И ВЕКТОРИЗОВАННОЙ ПРОГРАММ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ МЕТОД ГЛАДКИХ СУММ ЧАСТИЦА-СЕТКА

Схема фрагмента исходной компьютерной программы имеет вид

```
do i = 1, natms
  do ith3 = 1, order
    do ith2 = 1, order
      do ith1 = 1, order
        Q(i, ith1, ith2, ith3) = ...
      enddo
    enddo
  enddo
enddo
```

Векторизованная версия данного фрагмента имеет вид

```
do ith3 = 1, order
  do ith2 = 1, order
    do ith1 = 1, order
      do i = 1, natms
        ind(i) = ...
      enddo
      do i = 1, natms
        Q(ind(i), ith1, ith2, ith3) = ...
      enddo
    enddo
  enddo
enddo
```

Как видим, в векторизованной программе самый длинный вектор (цикл по числу атомов natms) находится внутри.

Приложение 4 ПАРАМЕТРЫ ТЕСТОВЫХ РАСЧЕТОВ

Приводим описание основных параметров МД-моделирования, использованных при проведении представленных здесь тестовых расчетов.

Исследование дисиликатного стекла (рис. 11) проводилось на основе моделирования системы из 1080 атомов. При проведении МД-расчетов использовались двух- и трехчастичные потенциалы взаимодействия. Изучение подобных систем имеет важное прикладное значение [1]. В табл. 1 приведены значения параметров, использованных при моделировании.

Таблица 1

Молекула NaK	nummols = 120; atoms = 2, Na ⁺ , K ⁺	240
Молекула Si	nummols = 240; atoms = 1, Si ⁴⁺	240
Молекула O ₂	nummols = 600; atoms = 1, O ²⁻	600
Температура, К		1000
Шаг по времени, пс		0,001
Радиус обрезания ван-дер-ваальсовых сил, Å		12,03
α , параметр сходимости		0,26437
Тип ансамбля		NVE

Таблица 2

Число атомов Al	19625
Температура, К	300
Шаг по времени, пс	0,005
Радиус обрезания ван-дер-ваальсовых сил, Å	7,5
Тип ансамбля	NVT Evans
Параметры потенциала Финниса–Синклера	
m	6
n	7
ε , эВ	0,033147
C	16,399
a	4,05

Моделирование металлического алюминия (рис. 12) было выполнено с помощью многочастичного потенциала Финниса–Синклера в представлении Чена–Саттона. Тестовые расчеты проводились для системы из 19625 атомов Al. Основные параметры расчетов приведены в табл. 2. Результаты этих расчетов были в дальнейшем использованы для исследования процессов взаимодействия кластеров с поверхностью.

Моделирование динамики взаимодействия молекулы валиномицина с водой (рис. 13) проводилось с использованием алгоритма SHAKE с точностью 10^{-8} . Молекула валиномицина состоит из 168 атомов C, H, N, O. Водная среда моделировалась системой из 1223 молекул воды. Химические связи были применены ко всем атомам в молекуле валиномицина. Вода, в рамках модели SPC, представлялась трехсайтовым жестким телом, так что общее количество атомов водной среды при моделировании равнялось 3669. В расчетах использовались короткодействующий ленард-джонсовский и дальнедействующий кулоновский потенциалы.

Таблица 3

Молекула валиномицина	nummols = 1; atoms = 168, C, H, N, O	168
Молекула воды (SPC)	nummols = 1223; atoms = 3, O, H, H	3669
Температура, К		310
Шаг по времени, пс		0,002
Радиус обрезания ван-дер-ваальсовых сил, Å		12,00
Тип ансамбля		NVT Hoover
Параметр сходимости алгоритма SHAKE		10^{-8}

В табл. 3 представлены значения основных параметров, использованных при моделировании.

В табл. 4 и 5 даны примеры выдачи результатов, полученных с помощью пакета Gaussian. Программа Gaussian использует обозначения, принятые в монографии [50].

Таблица 4
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates, Å		
			X	Y	Z
1	6	0	0,000000	0,000000	0,000000
2	1	0	0,628734	0,628734	0,628734
3	1	0	-0,628734	-0,628734	0,628734
4	1	0	-0,628734	0,628734	-0,628734
5	1	0	0,628734	-0,628734	-0,628734
Rotational constants (GHZ):			158,5651048	158,5651048	158,5651048
Isotopes:			C-12,H-1,H-1,H-1,H-1		
Standard basis:			6-31G(d) (6D, 7F)		

В табл. 4 представлены координаты атомов углерода и водорода в молекуле метана (CH_4), полученные с помощью ограниченного метода Хартри-

Таблица 5

Stoichiometry C₆H₁₁(1+)
 Framework group C1[X(C₆H₁₁)]
 Deg. of freedom 45
 Full point group C1 NOp 1
 Largest Abelian subgroup C1 NOp 1
 Largest concise Abelian subgroup C1 NOp 1
 Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates, Å		
			X	Y	Z
1	6	0	0,306142	-1,367922	-0,238152
2	6	0	1,305445	-0,435569	0,246215
3	1	0	0,789274	-2,140418	-0,834604
4	6	0	1,005668	0,894204	-0,248088
5	1	0	1,297622	-0,428372	1,335164
6	1	0	2,288913	-0,741251	-0,107721
7	6	0	-0,303820	1,301206	0,223177
8	1	0	1,756179	1,594433	0,115689
9	1	0	1,013488	0,886998	-1,337036
10	6	0	-1,303114	0,368844	-0,261191
11	1	0	-0,311633	1,308405	1,312125
12	1	0	-0,528963	2,299912	-0,148062
13	6	0	-1,003325	-0,960927	0,233113
14	1	0	-2,286585	0,674516	0,092745
15	1	0	-1,295292	0,361647	-1,350139
16	1	0	-1,011145	-0,953721	1,322061
17	1	0	-1,753829	-1,661163	-0,130664
Rotational constants (GHZ):			4,9881359	4,8400496	2,8409347

Фока (RHF 6-31G(d)). В табл. 5 приведена конфигурация молекулы циклогексана (C₆H₁₁). Использовалась аппроксимация Берни.

Приложение 5

ОБЗОР РЕСУРСОВ В ИНТЕРНЕТЕ

Приводим краткий обзор основных известных на сегодняшний день сайтов в Интернете, где можно найти полезную информацию о тех или иных аспектах молекулярного моделирования. Конечно, следует иметь в виду, что полное описание всех ресурсов, доступных через глобальную сеть, посвященных молекулярной динамике и связанным с ней вопросам, существенно превысило бы размеры данного обзора.

Интернет-ресурсы особенно полезны для приобретения и обновления пакетов научных и прикладных программ, используемых для молекулярного моделирования, а также для получения информации о научных разработках, ведущихся различными организациями.

В обзоре уже были упомянуты такие пакеты, как AMBER, GROMOS, X-PLOR, DL-POLY и др., широко применяемые в современном компьютерном моделировании молекулярных систем.

<http://www.amber.ucsf.edu/amber/>

Одним из первых пакетов общего пользования (general purposes program), предназначенных для МД-моделирования биомолекул, является AMBER, разработанный исследовательской группой Питера Колмана (Peter Kollman) в Калифорнийском университете США. Пакет AMBER позволяет строить молекулярно-механическое силовое поле и проводить моделирование биологических структур.

http://www.dl.ac.uk/TCSC/Software/DL_POLY/

Большинство МД-расчетов, приведенных в настоящем обзоре, выполнено на основе пакета DL_POLY, разработанного В.Смитом и Т.Форестером (W. Smith and T. R. Forester) в Daresbury Laboratory в Великобритании. Пакет DL_POLY, как и AMBER, является пакетом общего пользования, предназначенным для МД-расчетов на компьютерах с параллельно-векторной архитектурой.

Разновидностью пакета DL_POLY является пакет DLPROTEIN, представляющий собой его адаптацию (выполненную Симоной Мелчиони и Стефано Козини) для проведения биологических расчетов.

<http://www.mol.biol.ethz.ch/wuthrich/software/molmol/>

Одним из наиболее мощных графических пакетов, применяемых для мониторинга результатов МД-моделирования в реальном времени, является пакет MOLMOL, также свободно распространяемый для исследовательских целей. Пакет MOLMOL предоставляет широкие возможности для визуализации трехмерной пространственной структуры простых и сложных молекул, а также средства анимации.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Для получения информации о трехмерной структуре белков наиболее обширными являются система GENBANK и Protein data bank (<http://www.rcsb.org/pdb/>), поддерживаемые международной коллаборацией многих стран и исследовательских центров.

Имеются огромные базы данных и ряд прикладных пакетов, специально ориентированных на анализ последовательностей ДНК и белков различных организмов, от бактерий до человека. Базы данных, находящиеся в GENBANK и PDB, содержат информацию о первичной и вторичной структуре геномов различных организмов (см., например, www.ncbi.nlm.nih.gov).

Отметим, что в рамках NIH/NIEHS одним из авторов (Х. Х. Т.) проводились работы по применению методов МД-моделирования к описанию биологических систем. Результаты этих работ частично опубликованы на

<http://www.niehs.nih.gov/dert/council/2001/DIRFeb01.pdf>

<http://www.ccdc.cam.ac.uk/prods/mercury>

Центр кристаллографических данных в Кембридже поддерживает графический пакет для анализа кристаллографических данных Free crystal visualization software, также свободно распространяемый в Интернете.

<http://industry.ebi.ac.uk/~muilu/GBuilder>

Что касается графических пакетов, предназначенных для визуализации пространственной структуры генетических последовательностей, отметим пакет Genome Builder, доступный в виде приложения Java.

<http://www.gaussian.com>

Программа Gaussian 98 для параллельно-векторных вычислений методами *ab initio* вычислений в квантовой химии.

<http://www.hyper.com>

Программа HyperChem для проведения химических расчетов методами квантовой молекулярной динамики, распространяемая компанией «Hypercube Inc.».

<http://www.jcbi.ru>

Материалы по применению методов молекулярного моделирования к созданию новых лекарств (drug design) можно найти на сайте Объединенного центра вычислительной биологии и биоинформатики (г. Пушкино).

<http://www.prognauka.narod.ru>

Пакет содержит демонстрационные версии различных программ молекулярной динамики и квантовой химии.

<http://atlas.riken.go.jp>

Специализированный кластер MDGRAPE-2 является основной частью вычислительного комплекса MDM (molecular dynamics machine). Пиковая производительность MDM составляет 75 Tflops.

<http://www.jinr.ru/~unixinfo/Welcome.html>

Суперкомпьютерный центр Объединенного института ядерных исследований, где была получена часть результатов, представленных в данном обзоре.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allen M. P., Tildesley D. J. Computer simulation of liquids. Oxford: Clarendon Press, 1989.
2. Балабаев Н. К., Гривцов А. Г., Шноль Э. Э. Численное моделирование движения линейной полимерной цепочки // Докл. АН СССР. 1975. Т. 220, вып. 5. С. 1096–1098.
3. Лагарьков А. Н., Сергеев В. М. Метод молекулярной динамики в статистической физике // УФН. 1978. Т. 125, вып. 3. С. 409–448.

4. *Stillinger F. H., Weber Th. A.* Computer simulation of local order in condensed phases of silicon // *Phys. Rev. B.* 1985. V. 31, No. 8. P. 5262–5271.
5. *Ihara S., Itoh S., Kitakami J.* Mechanisms of cluster implantation in silicon: A molecular dynamic study // *Phys. Rev. B.* 1998. V. 58, No. 16. P. 10736–10744.
6. *Cheng H.-P.* Cluster-surface collisions: Characteristics of Xe₅₅- and C₂₀-Si[111] surface bombardment // *J. Chem. Phys.* 1999. V. 111, No. 16. P. 7583–7592.
7. *Qi L., Young W. L., Sinnott S. B.* Effect of surface reactivity on the nucleation of hydrocarbon thin film through molecular-cluster beam deposition // *Surf. Sci.* 1999. V. 426. P. 83.
8. *Narumi T. et al.* Molecular dynamics machine: Special-purpose computer for molecular dynamics simulations // *Molec. Simulation.* 1999. V. 21. P. 401.
9. *Pan Zh.* Molecular dynamics simulation of slow gold clusters impacting on gold // *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B.* 1992. V. 66, No. 3. P. 325–332.
10. *Qi L., Sinnott S. B.* Effect of cluster size on the reactivity of organic molecular clusters: Atomistic simulations // *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B.* 1998. V. 140, No. 1–2. P. 39–46.
11. *Dapprich S. et al.* A new ONIOM implementation in Gaussian 98. Part I: The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives // *J. Molec. Struct.* 1999. V. 461/462. P. 1–21.
12. *Alder B. J., Wainwright T. E.* Transport processes in statistical mechanics / Ed. I. Prigogine. N. Y., 1958.
13. *Qi L., Young W. L., Sinnott S. B.* Polymerization via cluster — solid surface impacts: molecular dynamics simulations // *J. Phys. Chem. B.* 1997. V. 101. P. 6883.
14. *Stinett J. A., Madix J.* Molecular adsorption of alkanes on platinum surfaces: a predictive theoretical model // *J. Chem. Phys.* 1996. V. 105, No. 4. P. 1609–1620.
15. *Smith W., Forester T. R.* Parallel macromolecular simulations and the replicated data strategy I. Computation of atomic forces // *Comp. Phys. Commun.* 1994. V. 79. P. 52–62; see also www.dl.ac.uk/TCS/Software/DL_POLY.
16. *Журкин В. Б., Полтев В. И., Флорентьев В. Л.* Атом-атомные потенциальные функции для конформационных расчетов нуклеиновых кислот // *Молекул. биология.* 1980. Т. 14, вып. 5. С. 1116–1130.
17. *Lewis J. P., Sankey O. F.* Geometry and energetics of DNA basepairs and triplets from first principles quantum molecular relaxations // *Biophys. J.* 1995. V. 69. P. 1068–1076.
18. *Alfonso D. R., Ulloa S. E., Brenner D. W.* Hydrocarbon adsorption on a diamond (100) stepped surface // *Phys. Rev. B.* 1994. V. 49, No. 7. P. 4948–4953.
19. *Brenner D. W.* Empirical potential for hydrocarbons for use in simulating the chemical vapor deposition of diamond films // *Phys. Rev. B.* 1990. V. 42, No. 15. P. 9458–9471.
20. *Jorgensen W. L. et al.* Comparison of simple potential functions for simulating liquid water // *J. Chem. Phys.* 1983. V. 79, No. 2. P. 926–935.
21. *Darden T., York D., Pedersen L. G.* Particle mesh Ewald: An $N \log N$ method for Ewald sums of large systems // *J. Chem. Phys.* 1993. V. 98. P. 10089–10092.
22. *Essmann U. et al.* A smooth particle mesh Ewald method // *J. Chem. Phys.* 1995. V. 103. P. 8577–8593.
23. *Ewald P.* Die berechnung und elektrostatischer gitterpotentiale // *Ann. Phys.* 1921. V. 64. P. 253–287.
24. *Narumi T. et al.* 46 Tflops special-purpose computer for molecular dynamics simulations: WINE-2 // *Proc. of the 5th Intern. Conf. on Signal Processing.* Beijing, 2000. P. 575–582.

25. Peng C.-K. *et al.* Long-range correlations in nucleotide sequences // *Nature*. 1992. V. 356. P. 168–170.
26. Altaisky M. V., Mornev O. A., Polozov R. V. Wavelet analysis of DNA sequences // *Genetic Analysis*. 1996. V. 12. P. 165–169.
27. Алтайский М. В., Иванов В. В., Полозов Р. В. Многомасштабные свойства первичной структуры ДНК: анализ межмасштабных корреляций // *Письма в ЭЧАЯ*. 2000. № 4[101]. С. 19–28.
28. Степанов В. М. Молекулярная биология. Структура и функции белков. М.: Высш. шк., 1996.
29. Yam P. Mad cow's human toll. The unfolding mystery of prion disease and its ultimate casualties // *Scientific American*. May 2001. P. 10–11; www.sciam.com.
30. Kamal A. *et al.* Kinesin-mediated axonal transport of a membrane compartment containing B-secretase and presenilin-1 requires app // *Nature*. 2001. V. 414. P. 643–648.
31. Smith W., Forester T. R. A general purposes package DL_POLY for molecular dynamics simulations // *J. Molec. Graphics*. 1996. V. 14. P. 136.
32. Verlet L. Computer experiments on classical fluids. I. Thermodynamic properties of Lenard-Jones molecules // *Phys. Rev.* 1967. V. 159. P. 98–103.
33. Evans D. J., Morriss G. P. Non-newtonian molecular dynamics // *Comp. Phys. Rep.* 1984. V. 1. P. 297–343.
34. Hoover W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distribution // *Phys. Rev. A*. 1992. V. 31. P. 1695–1697.
35. Berendsen H. J. C. *et al.* Molecular dynamics with coupling to external bath // *J. Chem. Phys.* 1984. V. 81, No. 8. P. 3684–3698.
36. Ryckaert J. P., Ciccotti G., Berendsen H. J. C. Numerical integration of the cartesian equations of a system with constraints: molecular dynamics of *n*-alkanes // *J. Comp. Phys.* 1977. V. 23. P. 327–341.
37. Narumi T. *et al.* 1.34 Tflops molecular dynamics simulation for NaCl with a special-purpose computer: MDM // *Proc. of Supercomputing meeting-2000, Dallas, 2000*.
38. Tran A. V. V. *et al.* Molecular dynamics simulation for water–AgI with a special-purpose computer (MDM) // *Proc. of CCP-2000, Gold Coast, Australia, 2000*.
39. Okimoto N. *et al.* Theoretical studies of the ATP hydrolysis mechanism of myosin // *Biophys. J.* 2001. V. 81. P. 2786–2794.
40. Klauder J. R., Skagerstam B.-S. Coherent states. Singapore: World Scientific, 1985.
41. Feldmeier H. Fermionic molecular dynamics // *Nucl. Phys. A*. 1990. V. 515. P. 147–172.
42. Kohn W., Sham L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects // *Phys. Rev.* 1965. V. 140, No. 4A. P. 1133–1138.
43. Phillips J. C. Energy-band interpolation scheme based on a pseudopotential // *Phys. Rev.* 1958. V. 112. P. 685–695.
44. Car R., Parrinello M. Unified approach for molecular dynamics and density functional theory // *Phys. Rev. Lett.* 1985. V. 55, No. 22. P. 2471–2474.
45. Ashcroft N. W., Mermin N. D. Solid state physics. Philadelphia, 1976. P. 113.
46. Hedin L., Lindqvist B. I. Explicit local exchange-correlation potentials // *J. Phys. C*. 1971. V. 4, No. 14. P. 2064–2083.

47. Payne M. C. *et al.* Iterative minimization techniques for *ab initio* total-energy calculations: molecular dynamics and gradients // Rev. Mod. Phys. 1992. V. 64, No. 4. P. 1045–1097.
48. Аврамов П. В., Овчинников С. Г. Квантово-химическое и молекулярно-динамическое моделирование структуры и свойств углеродных наноструктур и их производных. Новосибирск: Изд-во РАН, 2000.
49. Teter M. P., Payne M. C., Alan D. C. Solution of Schrödinger equation for large systems // Phys. Rev. B. 1989. V. 40, No. 18. P. 12255–12263.
50. Hehre W. G. *et al.* *Ab initio* molecular orbital theory. N. Y.: Wiley, 1986.
51. Smith W. A replicated data molecular dynamics strategy for parallel Ewald sum // Comp. Phys. Commun. 1992. V. 67. P. 392–406.
52. Brode S., Ahlrichs R. An optimized MD program for the vector computer cyber 205 // Comp. Phys. Commun. 1986. V. 42, No. 1. P. 51–57.
53. Hockney R. W., Eastwood J. W. Computer simulation using particles. McGraw-Hill International, 1981.
54. Heyes D. M., Smith W. Vectorized link-cell molecular dynamics codes // CCP5 Quarterly. 1987. V. 26. P. 68.
55. Rapaport D. C. Multi-million particle molecular dynamics. II. Design considerations for distributed processing // Comp. Phys. Commun. 1991. V. 62. P. 217–228.
56. Kholmurodov K. *et al.* Highly vectorized «link-cell» fortran codes for DL_POLY molecular dynamics simulation package // Comp. Phys. Commun. 2000. V. 125. P. 167.
57. Kholmurodov K. *et al.* A smooth-particle mesh Ewald method for DL_POLY molecular simulation package on Fujitsu VPP700 // J. Comp. Chem. 2000. V. 21. P. 1187.
58. Kholmurodov K. *et al.* Some optimizations of molecular dynamics simulation codes // Proc. of High Performance Comp. and Appl., Hokkaido, March 2000.
59. Stinnett R. W. *et al.* Thermal surface treatment using intense, pulsed ion beams // Proc. of Mater. Res. Soc. Symp.: Mater. Synthesis and Proc. Using Ion Beams, Boston, 1994.
60. Диденко А. Н., Лигачев А. Е., Куракин И. Б. Взаимодействие пучков заряженных частиц с поверхностью металлов и сплавов. М.: Наука, 1978.
61. Анисимов С. И. и др. Воздействие мощных излучений на металлы. М.: Наука, 1970.
62. Корнев С. А. ОИЯИ, P12-89-615. Дубна, 1989.
63. Шимкевич А. Л., Шимкевич И. Ю. Программный комплекс МДММК (молекулярная динамика, метод Монте-Карло) для изучения кристаллических и неупорядоченных систем. Препринт ФЭИ 2524. Обнинск, 1996.
64. Gudarenko L. F., Zherebtsov V. A. // Chem. Phys. Rep. 1998. V. 17, No. 1–2. P. 275–289.
65. Свойства конденсированных веществ при высоких температурах и давлениях / Ред. Р. Ф. Трунин. Саров: ВНИИЭФ, 1992.
66. Yamada I. *et al.* Irradiation effects of gas-cluster CO₂ ion beams on Si // Nucl. Instr. Meth. B. 1993. V. 74. P. 341–346.
67. Downey D. F. *et al.* // Proc. of Intern. Conf. Ion Impl. Technol.-92. Gainesville, 1993.
68. Yamada I. Structures and dynamics of clusters // Proc. of Yamada Conf. XLIII on Struct. and Dyn. of Clusters, Japan, May 1995.
69. Zangwell A. Physics at surfaces. N. Y.: Cambridge University Press, 1988.
70. Zou J. W. *et al.* The properties of a-c:h films deposited by bias sputtering of carbon // J. Appl. Phys. 1990. V. 68. P. 1558–1562.

71. *Smith R., Harrison D.E., Jr., Garrison B.J.* keV particle bombardment of semiconductors: a molecular-dynamics study // *Phys. Rev. B.* 1989. V. 40. P. 93–101.
72. *Kholmurodov K. et al.* MD simulation of cluster-surface impacts for metallic phases: soft landing, droplet spreading and implantation // *Comp. Phys. Commun.* 2001. V. 141, No. 1. P. 1–16.
73. *Zeiri Y.* Theoretical study of surface diffusion and of photo-induced surface processes // *Comp. Phys. Commun.* 1994. V. 80. P. 200.
74. *Kindt J. T., Tully J.C.* Simulations of collision-induced absorption of hydrogen on Ni(111) // *J. Chem. Phys.* 1999. V. 111, No. 22. P. 11060–11069.
75. *Finnis M. W., Sinclair J. E.* A simple N -body potential for transition metals // *Philosoph. Mag. A.* 1984. V. 50. P. 45–55.
76. *Ackland G. J., Thetford R.* An improved N -body semi-empirical model for body-centred cubic transition metals // *Philosoph. Mag. A.* 1987. V. 56. P. 15.
77. *Ball Ph.* Water turns to jelly under pressure // *Nature.* 2001. August 17.
78. *Zhu Y., Granick S.* Viscosity of interfacial water // *Phys. Rev. Lett.* 2001. V. 87. P. 096104.
79. *Evans R., Marconi U.M.B., Tarazona P.* Fluids in narrow pores: Absorption in capillary condensation, and critical points // *J. Chem. Phys.* 1986. V. 84, No. 4. P. 2376–2399.
80. *Christenson H. K.* Capillary condensation due to Van der Waals attraction in wet slits // *Phys. Rev. Lett.* 1994. V. 73. P. 1821–1824.
81. *Binder K., Landau D. V., Ferrenberg A. M.* Character of the phase transition in thin ising films with competing walls // *Phys. Rev. Lett.* 1995. V. 74. P. 298301.
82. *Restagno F., Bocquet L., Biben T.* Metastability and nucleation in capillary condensation // *Phys. Rev. Lett.* 2000. V. 84, No. 11. P. 2433–2436.
83. *Ho K. C., Maa J. R.* Surface diffusion and heterogeneous nucleation on solid substrates // *J. Colloid Interface Sci.* 1982. V. 85. P. 413.
84. *Todd B. D., Evans D. J., Davis P. J.* Pressure tensor for inhomogeneous fluids // *Phys. Rev. E.* 1995. V. 52. P. 1627–1638.
85. *Heffelfinger G. S., Van Swol F., Gubbins K. E.* Liquid-vapor coexistence in a cylindrical pore // *Mol. Phys.* 1987. V. 61. P. 1381–1390.
86. *Yasuoka K., Gao G. T., Zeng X. C.* Molecular dynamics simulation of supersaturated vapor nucleation in slit pore // *J. Chem. Phys.* 2000. V. 112, No. 9. P. 4279–4285.
87. *Talanquer V., Oxtoby D. W.* Nucleation in a slit pore // *J. Chem. Phys.* 2001. V. 114. P. 2793–2801.
88. *Cui S. T., Cummings P. T., Cochran H. D.* Molecular dynamics simulation of the rheological and dynamical properties of a model alkane fluid under confinement // *J. Chem. Phys.* 1999. V. 111, No. 3. P. 1273–1280.
89. *Kholmurodov K. T., Yasuoka K., Zeng X. C.* Molecular dynamics simulation of a supersaturated vapor nucleation in a slit pore. II. Thermostated atomic wall model // *J. Chem. Phys.* 2001. V. 114, No. 21. P. 9578–9584.
90. *de Pablo J. J. et al.* Molecular simulation of water along the liquid-vapor coexistence curve from 25c to the critical point // *J. Chem. Phys.* 1990. V. 93. P. 7355–7359.
91. *Jorgensen W. L.* Revised tips for simulations of liquid water and aqueous solutions // *J. Chem. Phys.* 1982. V. 77. P. 4156–4163.
92. *Smondyrev A. M., Berkowitz M. L.* Molecular dynamics study of Sn-1 and Sn-2 chain conformations in dipalmitoylphosphatidylcholine membranes // *J. Chem. Phys.* 1999. V. 110, No. 8. P. 3981–3985.

93. *Weiner S.J. et al.* AMBER — molecular simulation package for biological studies // *J. Comp. Chem.* 1986. V. 7. P. 230.
94. *Cornell W.D. et al.* A second generation force field for the simulation of proteins and nucleic acids // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. V. 117. P. 5179–5197.
95. *Case D.A. et al.* Amber 5. Technical report. University of California, 1997. Manual.
96. *Chang Y.E. et al.* UL27.5 is a novel 2 gene antisense to the herpes simplex virus 1 gene encoding glycoprotein *b* // *J. Virology.* 1998. V. 72. P. 6056–6064.
97. *Jahedi S. et al.* Colocalization of the herpes simplex virus 1 UL4 protein with infected cell protein 22 in small, dense nuclear structures formed prior to onset of DNA synthesis // *J. Virology.* 1999. V. 73. P. 5132–5136.
98. *Markovitz N.S., Filatov F., Roizman B.* The UL3 protein of herpes simplex virus 1 is translated predominantly from the second in-frame methionine codon and is subject to at least two posttranslational modifications // *Ibid.* P. 8010–8018.
99. *Hoog S.S. et al.* Active site cavity of herpesvirus protease revealed by the crystal structure of herpes simplex virus protease/inhibitor complex // *Biochemistry.* 1997. V. 36. P. 14023.
100. *Kholmurodov K. et al.* Molecular dynamics simulation of cluster-beam-surface impact processes for metallic phases // *J. Comp. Meth. Sci. Eng.* 2002. V. 2, No. 1–2. P. 141–147.