

**Государственное образовательное учреждение высшего профессионального
образования Московской области «Международный университет природы, общества и
человека «Дубна»
(университет «Дубна»)**

УТВЕРЖДАЮ

проректор по учебной работе

_____ С.В. Моржухина

«_____» _____ 2011 г.

Холмуродов Х.Т.

**МД-МОДЕЛИРОВАНИЕ В ХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ:
ОТ АТОМНЫХ ФРАГМЕНТОВ ДО МОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**(Учебное пособие по курсу “Компьютерный дизайн, синтез и исследование веществ с заданными
свойствами”)**

по направлению 020100.68 ХИМИЯ

Форма обучения: очная

Уровень подготовки: магистр

Курс (семестр): 5 курс, 9 семестр

г. Дубна, 2011г.

ВВЕДЕНИЕ

Специализация химика, квалификационная степень магистра по направлению “Химия” Международного университета природы, общества и человека “Дубна”, включает в себя получение следующих знаний, достигающихся, наряду с другими дисциплинами, на основе освоения курса **“КОМПЬЮТЕРНОГО ДИЗАЙНА”**:

- Химическая информатика: компьютерные базы физико-химической и эколого-аналитической информации;
- Молекулярный компьютерный дизайн наноструктур.

Курс дисциплины, “Компьютерный дизайн, синтез и исследование веществ с заданными свойствами” (вкратце **“КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН”**), опирается на знания магистрантов, приобретенные при изучении основ общей химии и физики, органической и физической химии, биохимии и математических дисциплин. Изучение дисциплины **“КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН”** обеспечивает получение теоретических и практических навыков, в результате которых самостоятельно выполняются и проводятся на базе существующих доступных компьютерных средств, следующие квалификационные действия:

- Молекулярное моделирование и компьютерный дизайн химических наноструктур, систем и соединений;
- Компьютерный молекулярный дизайн новых заданных свойств молекулярной структуры с требуемыми в эксперименте параметрами.

В итоге достигается получение междисциплинарных знаний специалистом-химиком, из которых наиважнейшими будут близкие, родственные по области изучения, навыки:

- Компьютерно-медицинская химия: компьютерный дизайн химических молекул; молекулярное моделирование взаимодействий лиганд-рецептор;
- Медицинская химия: молекулярный дизайн физиологически активных соединений и препаратов;
- Компьютерные методы, используемые в дизайне лекарственных препаратов: так называемый *“drug design”*;
- Компьютерный дизайн веществ в химической промышленности и индустрии: жидкости, полимеры, т.п.;
- Молекулярное моделирование (*molecular modeling*) и виртуальный скрининг (*virtual screening*), требуемые в дизайне или создании новых химических соединений и препаратов.

Настоящее учебное пособие ориентировано на студентов старших курсов – магистров по специализации Химия, которое ставит перед собой цель помочь в освоении основных подходов и методов компьютерного молекулярного моделирования (**“КОМПЬЮТЕРНОГО ДИЗАЙНА”**) в химических исследованиях. В последующих главах мы рассмотрим теоретические основы метода МД (молекулярно-динамического) моделирования, а также на конкретных примерах из химии и биомолекулярных исследований проиллюстрируем их применение. В Главе 1 описаны уравнения движения, потенциалы и основные соотношения метода МД. В Главе 2 подход МД моделирования детально анализируется на примере описания компьютерного кода по изучению свойств системы Леннарда-Джонса. Потенциал Леннарда-Джонса является одним из наиболее употребляемых в МД моделировании, в особенности в исследовании свойств жидкостей и жидкообразных соединений. В Главе 3 будут рассмотрены некоторые применения компьютерного кода DL_POLY – многоцелевого пакета, применяемого для МД моделирования самых разнообразных молекулярных систем - от простых атомарных фрагментов до ионных структур, полимеров и биохимических макромолекул. В Главе 4 дается описание и применение квантово-химических потенциалов в МД-моделировании. В конце книги приведен список литературы и приложения.

ГЛАВА 1. МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ХИМИИ

1.1. Статус молекулярного моделирования в современной биохимии

Прежде всего следует отметить, что, начиная с середины 1990-х годов, молекулярная динамика и молекулярное моделирование, как одни из самых мощных подходов и методов компьютерного анализа, приобрели исключительное значение в физике, биохимии и нанотехнологических исследованиях. Точность, эффективность, прямое сравнение с экспериментом плюс возрастающая с каждым годом вычислительная мощность сделали методы молекулярного моделирования незаменимым инструментом в науке и технологии. Ключ для выяснения природы большинства макроскопических природных явлений лежит именно в знании закономерностей процессов, происходящих на атомно-молекулярном уровне. Сегодня применение методов молекулярного моделирования достигло той точки, с которой оно способно обеспечить реальный взгляд на процессы и механизмы, протекающие в физических, химических и в особенности биологических системах (ДНК, белки и подобные структуры). Например, на основе метода молекулярной динамики (МД) гидрофобные и гидрофильные взаимодействия в химических и биологических системах оцениваются с высокой точностью [1-10]. Гидрофобные взаимодействия (*hydrophobic interactions*) – это когда гибкая полимерная цепь или белковая полипептидная молекула сворачивается в клубок при контакте с водой; гидрофильные взаимодействия (*hydrophilic interactions*) – способность к активному растворению в воде и внедрению в водной среде (Рис. 1).

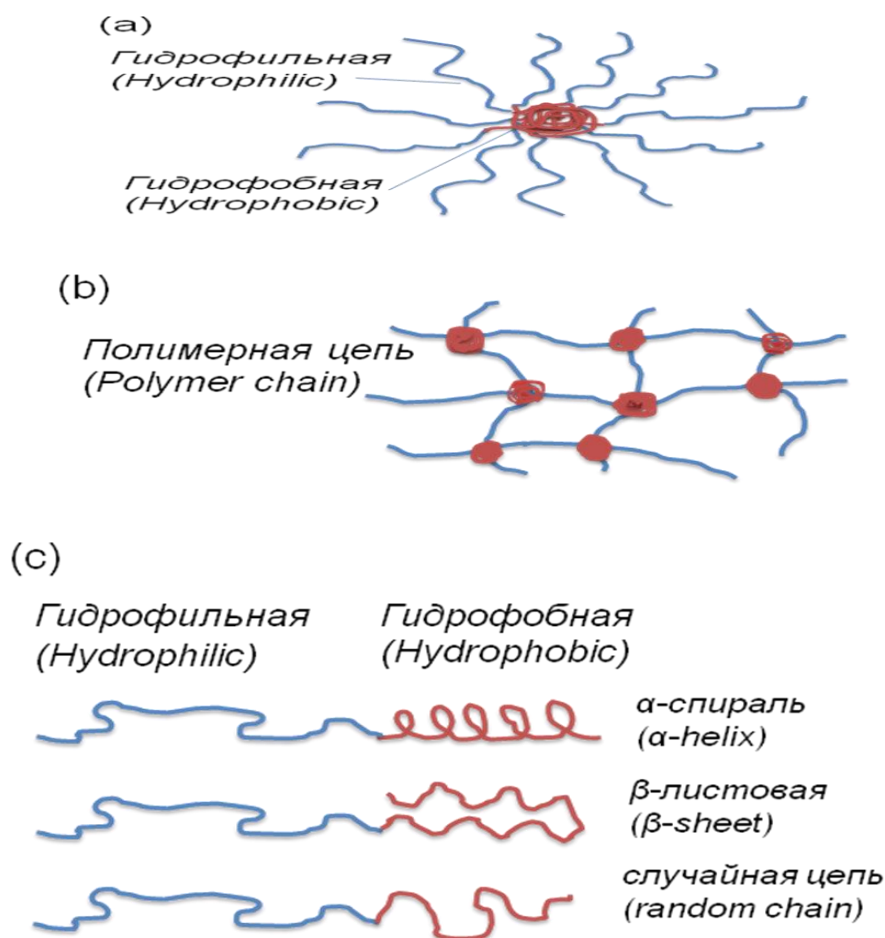


Рис. 1. Гидрофобные и гидрофильные взаимодействия (*hydrophobic & hydrophilic interactions*) на примере гибких полимерных цепей и белковых полипептидных участков при контакте с водой

На основе двух вышеназванных явлений в природе (*hydrophobic & hydrophilic interactions*), методы МД удовлетворительно описывают формирование (укладку) пространственной структуры полимерных молекул и сложных белковых макромолекул (их т.н. *folding*). Варианты пространственной укладки белковой цепи часто определяют функцию самого белка. Особо следует подчеркнуть, что именно гидрофобные и гидрофильные взаимодействия определяют структурные конформации реальных молекулярных систем. Скажем, для белковых молекул эти взаимодействия задаются водородными связями. Водородная связь - это слабая связь между кислородом карбонильной группы и водородом аминогруппы. Несмотря на слабость водородных связей (по сравнению с ковалентными или металлическими связями), их огромное количество. Именно из-за огромного множества слабых водородных связей и формируется устойчивая вторичная структура белков (*alpha*- и *beta*-спирали), которая играет исключительную роль в их функционировании (см. например Рис. 2 – структура белка приона, *prion protein*). Каждый белок в живой клетке выполняет свою уникальную специфическую функцию, коррелированную с особенностью их структурной организации. Кстати говоря, многие – из их числа некоторые неизлечимые на сегодняшний день – болезни ассоциируются именно с неправильной пространственной укладкой в белковых структурах, внедренной тем или иным мутационным изменением. Это относится и к упомянутым выше белкам-прионам, – в химическом отношении дикий (нормальный) и мутантный белки-прионы абсолютно идентичны; единственное, и в то же время, существенное их различие – это структурная конформация прионов, при которой мутантные белки-прионы способствуют развитию нескольких типов болезней в человеческом теле – разновидностей коровьего бешенства, таких как болезнь Крейтцфельда-Якоба, *Creutzfeld-Jacob Disease (CJD)*, фатальной человеческой бессонницы, *Fatal Familial Insomnia (FFI)* и т.д.

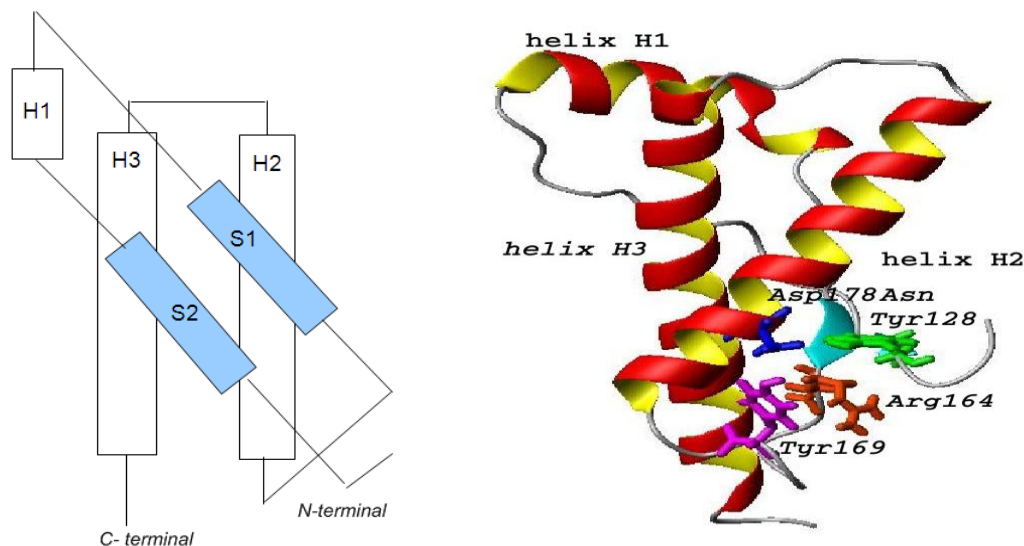


Рис. 2. Прион протеин (*PrP*) представляет собой сialogликопротеид с молекулярной массой ~33-35 kDa, кодируемый одним геном, расположенным у человека в 20 хромосоме. Он состоит у человека приблизительно из 254 аминокислот. Структура белковой молекулы приона состоит из трех α -спиралей (*helix H1–H3*) и двух β -листовых (*S1–S2*) участков. Существует несколько остатков аминокислоты, где наблюдались мутационные изменения, и которые, как полагают, являются ответственными за структурную дестабилизацию прионов и последующей развитие прионных форм болезней. В большинстве случаев *CJD* – это *E200K* или *V210I*, *FFI* – это *D178N*, т.д. Для мутации *D178N*, изменение должно произойти от положительно заряженного остатка (*Asp*) к незаряженному гидрофильному остатку (*Asn*); для мутации *E200K*, изменение происходит от отрицательно заряженного остатка (*Glu*) к положительно заряженному остатку (*Lys*). Остаток 178 расположенный в спирали 2 стабилизируется водородными связями к *Tyr128* (тирозин) и мостом соли к *Arg164* (аргинин). Мутация *D178N* приводит к изменениям водородных связей и потере моста соли (*salt bridge*), и, таким образом, дестабилизируя структуру нативного приона *PrP^C* в мутантной *PrP^{Sc}*. *PrP^C* чувствителен к протеазе, и его структура состоит из α -спирали (42% от структуры молекулы), β -листа – только 3% от структуры, тогда как у *PrP^{Sc}* 30% структуры составляет α -спираль и приблизительно 43% β -лист и устойчив к протеазе.

1.2. Уравнения движения и потенциалы силового поля

Молекулярная динамика (МД) в своём упрощенном понимании базируется на хорошо известном уравнении классической механики – уравнении II-го закона Ньютона [см., например, 10-16]),

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i(t)}{dt^2} = \mathbf{F}_i(\mathbf{r}), \quad i = 1, 2, \dots, n$$

которое устанавливает взаимосвязь трех величин $\{\mathbf{r}_i, m_i, \mathbf{F}_i\}$ – пространственное положение или радиус-вектор атома, массу и силу со временем. Пространственное положение атомов определяет топологию потенциального молекулярного поля

$$\mathbf{r} = \{\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n\}; U(\mathbf{r})$$

по которому производится оценка силы:

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}) = - \frac{\partial U(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}_i}$$

Указанное выше основное уравнение в более общем виде учитывает также эффекты диссипации и случайных процессов в системе, следовательно, усложняясь в зависимости от постановки задачи:

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i(t)}{dt^2} = \mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i(t)) - \gamma_i m_i \frac{d\mathbf{r}_i(t)}{dt} + \mathbf{R}_i(t)$$

Топологию потенциального поля проиллюстрируем с помощью следующего рисунка, который отображает взаимное расположение или химические связи системы из четырех атомов (Рис. 3):

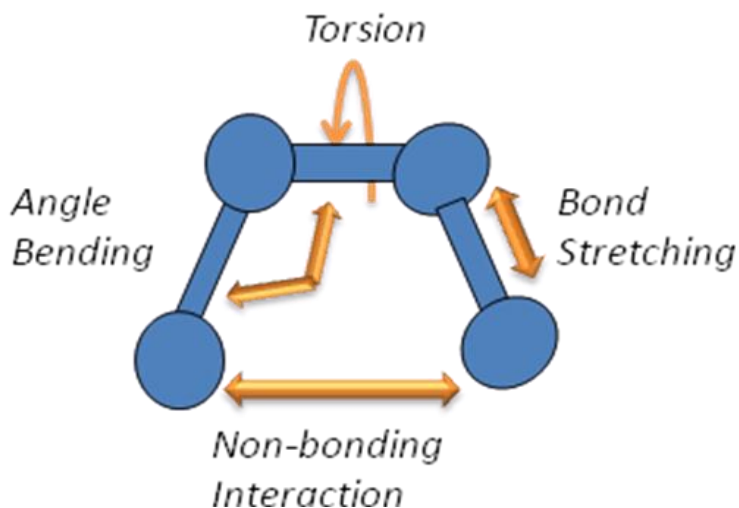


Рис. 3. Химическая связь двух атомов (*bond stretching*), угловая связь (*angle bending*) трех атомов, торсионная связь (*torsion*) четырех атомов, а также несвязанное взаимодействие (*non-bonding interaction*)

В любой химической молекуле, какой сложной бы она не была, характерно присутствие взаимосвязи двух атомов (*bond stretching*), угловой связи (*angle bending*) трех атомов и фиксированной торсионной связи (*torsion*) четырех атомов. Кроме химических связей отметим участие несвязанных ван-дер-ваальсовых взаимодействий (*non-bonding interactions*), а если атомы обладают ещё и зарядом – также и электростатических сил и потенциалов (*Coulomb interactions*). Таким образом, мы имеем универсальную картину силового поля, которая является одной из базисов, где по методу МД одинаково эффективно моделируют самые разнообразные системы – от простых атомно-молекулярных фрагментов до сложных полимерных систем и белковых макромолекул.

Потенциальная энергия химической молекулы, следовательно, состоит из большой суммы от нескольких вкладов парных атом-атомных взаимодействий:

$$U(\mathbf{r}) = U_b + U_\theta + U_\varphi + U_\omega + U_{LJ} + U_{el} + U_{HB} + \dots$$

где слагаемые отвечают следующим типам взаимодействий: U_b –химическим связям; U_θ –валентным углам; U_φ –торсионным углам; U_ω –плоским группам; U_{LJ} –ван-дер-ваальсовым, U_{el} – электростатическим (*electrostatics*); U_{HB} –водородным связям (*Hydrogen Bonds*).

В современной вычислительной химии и нанотехнологических исследованиях разработаны и внедрены эффективные потенциалы, позволяющие с высокой точностью воспроизвести свойства молекулярных систем, самых сложных химических и биологических структур. Многие потенциалы атом-атомного взаимодействия “пришиты” в простых компьютерных кодах или многоцелевых пакетах молекулярно-динамического (МД) моделирования, - таких как, *DL_POLY*, *AMBER*, *CHARMM*, *NAMD* и т.д. (см. Глава III). Они сочетают в себе традиционные теории – от классических до квантовых, а также, гибридных, – классическая механика в сочетании с квантовой химией; некоторые из потенциалов находятся из эмпирических соображений и наблюдений. На вышеуказанном примере системы их четырех атомов приводим математический вид некоторых из этих потенциалов.

Валентные длины поддерживаются за счет потенциала,

$$U_b = \frac{1}{2} \sum_b K_b (r - b_0)^2$$

валентные углы задаются потенциалом,

$$U_\theta = \frac{1}{2} \sum_\theta K_\theta (\theta - \theta_0)^2$$

энергия торсионных взаимодействий и потенциалов, отвечающих плоским группам, имеют один и тот же вид,

$$U_\varphi = \frac{1}{2} \sum_\varphi K_\varphi [\cos(n\varphi - \delta) + 1]$$

а ван-дер-ваальсовы взаимодействия атомов, разделенных 3-мя и более валентными связями, определяются потенциалом типа 12-6 или Леннарда-Джонса (*Lennard-Jones (lj)*):

$$U_{LJ} = \sum_{i,j} \left[\frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^6} \right]$$

Электростатические взаимодействия задаются кулоновским потенциалом,

$$U_{el} = \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}}$$

где q_i, q_j –парциальные заряды на атомах, ϵ –диэлектрическая проницаемость среды.

Водородные связи возникают и исчезают в процессе движения атомов между теми из них, которые имеют донорно-акцепторный статус, а вид потенциала водородной связи аналогичен потенциалу ван-дер-ваальсового взаимодействия:

$$U_{HB} = \sum_{i,j} \left[\frac{A'}{r_{ij}^{12}} - \frac{B'}{r_{ij}^{10}} \right]$$

Проиллюстрируем графически некоторые из потенциалов взаимодействия атомов (Рис. 4):

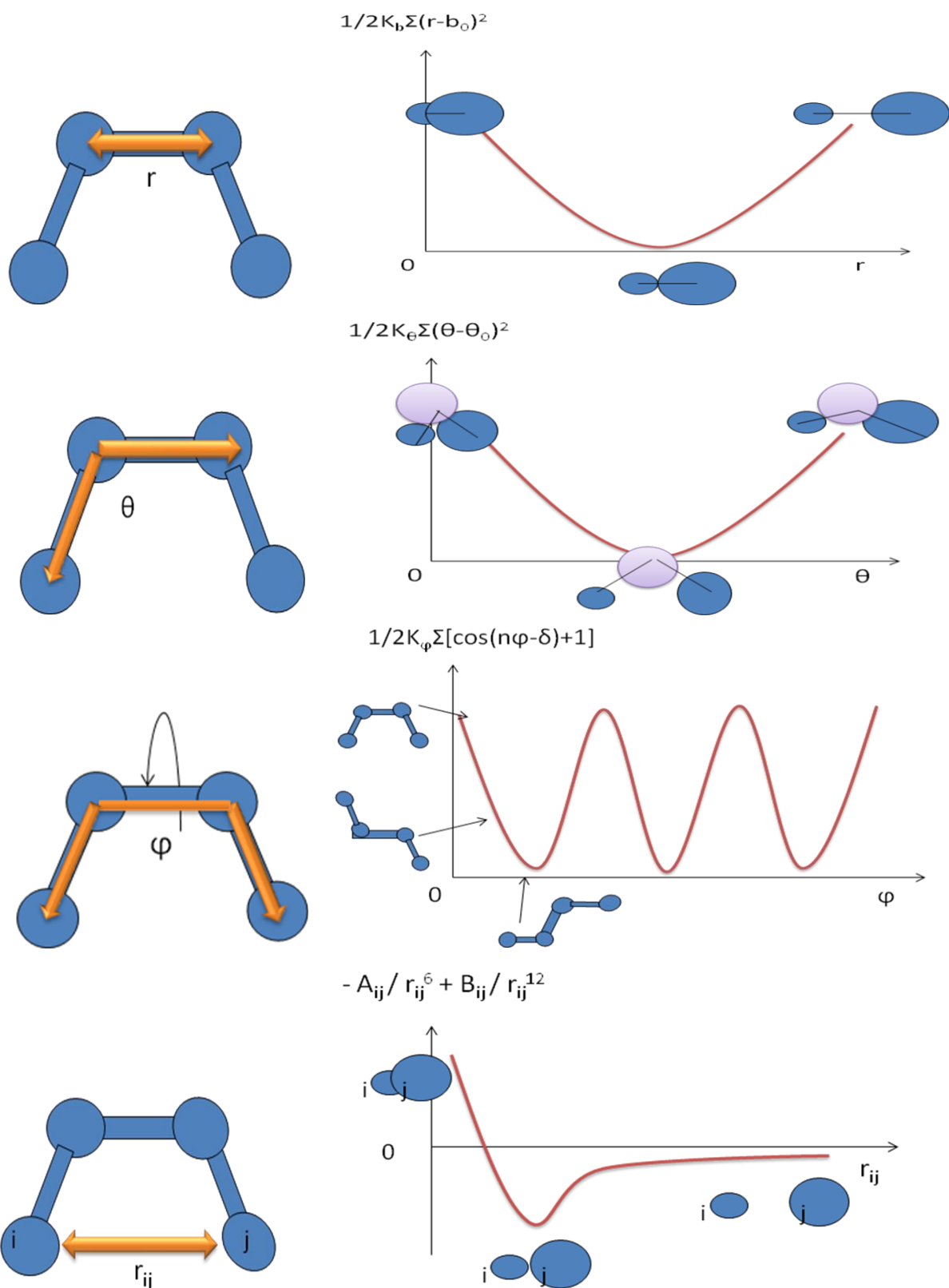


Рис. 4. Графики потенциалов химических связей двух атомов, угловой связи трех атомов, торсионной связи четырех атомов, а также несвязанного ван-дер-ваальсового взаимодействия (сверху вниз).

Далее, задав силовые поля, наподобие приведенных выше эмпирических потенциалов атом-атомного взаимодействия, в методе МД расчет классических (ньютоновских) траекторий движения атомов макромолекулы дополняют картиной внутренней тепловой подвижности макромолекулы в субнаносекундных интервалах времен в силовом поле. С этой целью необходимо генерировать скорости всех частиц в начальный момент времени, чтобы затем численно решать уравнения движения, вычисляя на каждом шаге все силы и новые координаты и скорости частиц. При этом температура системы определяется как средняя кинетическая энергия, приходящаяся на одну степень свободы системы:

$$T(t) = \frac{1}{3Nk_B} \sum_{i=1}^n m_i v_i^2, \quad v_i = \frac{dr_i}{dt}$$

Здесь N – полное число степеней свободы молекулы, k_B – постоянная Больцмана.

Укажем два способа генерации начальных скоростей частиц: (1) по известной из физики теории распределения молекул по скоростям (например, распределение Максвелла); (2) на основе алгоритмов генерирования случайных чисел (*random number generator*). Следует особо подчеркнуть, что алгоритмы генерирования случайных чисел являются весьма употребляемыми в современном компьютерном молекулярном моделировании, - в таких методах, как МК (Монте-Карло, *Monte-Carlo*) и МД (Молекулярная Динамика, *Molecular Dynamics*). Ниже на стр.27 приведен компьютерный код одного из таких алгоритмов – генерирования случайных чисел для определения начальных скоростей частиц, которые соответствуют заданному значению температуры среды или условиям моделирования. Вкратце основные соотношения и графические представления закона распределения Максвелла по скоростям частиц приведены ниже (Рис. 5); отметим лишь, что на основе распределения Максвелла выражают среднее значение многих физических величин (т.е. наблюдаемых величин в физике):

$$f(v_x)dv_x = N(v_x)dv_x/N$$

$$f(v_x)dv_x = \frac{N(v_x)dv_x}{N} = \sqrt{\frac{m}{2\pi kT}} e^{-\left(\frac{mv_x^2}{2kT}\right)} dv_x$$

$$\langle A(v_x) \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} A(v_x) f(v_x) dv_x$$

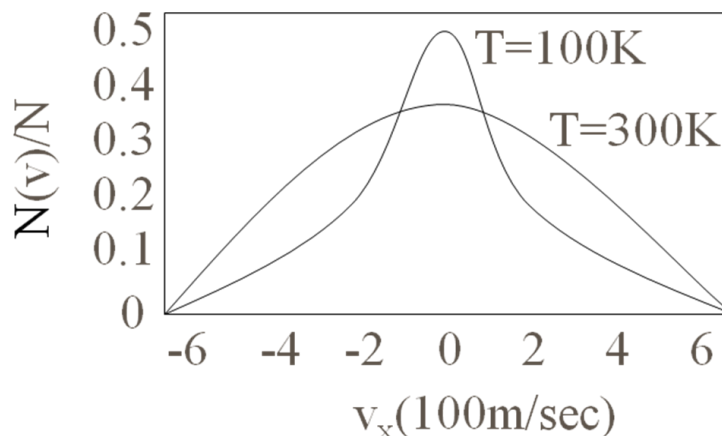


Рис. 5. График распределения Максвелла по скоростям атомов в зависимости от температуры.

1.3. Термостаты и баростаты

В условиях физического или химического эксперимента исследуемое вещество часто подвергается той или иной термообработке или внешнему давлению, следовательно, моделирование также следует проводить в условиях, максимально приближенных к реалиям эксперимента. Эту роль в молекулярном моделировании играют разнообразные алгоритмы внедрения баростата или термостата, суть которых - те же самые вышеупомянутые уравнения движения, но с разными модификациями. Ниже мы рассмотрим примеры лишь термостатов; описания алгоритмов для баростатов можно найти в источниках [9-16].

С целью релаксации (уравновешивания) системы в условиях заданной внешней температуры, изучаемая молекулярная система приводится в контакт с тепловым резервуаром (термостатом). Часто взаимодействие с тепловым резервуаром моделируется дополнительной силой трения:

$$Q_{\alpha} = m_{\alpha}\mu(t)v_{\alpha}$$

Коэффициент $\mu(t)$ здесь выбирается таким образом, чтобы сила обеспечила изменение энергии системы по закону:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{1}{\tau_E} K - E_K(t)$$

Здесь E – энергия изолированной системы (при отсутствии взаимодействия с резервуаром она сохраняется), t_E – характерное время взаимодействия с резервуаром (время релаксации системы до температуры внешнего резервуара; в нормальных условиях её значения берется в интервале [0.5, 2] пс),

$$E_K = \sum_{\alpha=1}^N m_{\alpha} (v_{\alpha})^2$$

–кинетическая энергия системы, задающей температуру T ,

$$K = \frac{3}{2} N k_B T_0$$

–константа, равная средней кинетической энергии, соответствующей температуре резервуара T_0 .

Уравнения движения метода, таким образом, преобразуются и будут иметь следующий вид ($\alpha = 1, 2, \dots, n$)

$$\frac{d}{dt} \mathbf{p}_\alpha = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{x}_\alpha} + \mu(t) m_\alpha \mathbf{v}_\alpha$$

$$m_\alpha \frac{d}{dt} \mathbf{x}_\alpha = \mathbf{p}_\alpha$$

$$\mu = \frac{1}{2\tau_E} \left(\frac{K}{E_K(t)} - 1 \right)$$

Расчёт траекторий движения в молекулярной динамике по этим уравнениям носит название “слабое связывание с внешнем резервуаром” (*weak coupling to an external bath*). Данный метод моделирования теплового резервуара также известен как метод термостата Берендсена (*Berendsen thermostat*). Особенно хорошо термостат Берендсена зарекомендовал себя в моделировании полипептидов и макромолекул, в частности, при изучении белковых структур (*proteins structures*). То есть, алгоритм Берендсена широко применяется для МД моделирования молекул с большим числом степеней свободы; для систем с малым числом атомов он не работает. От этого недостатка свободен термостат Нозэ–Хувера – ещё один алгоритм, также широко употребляемый в МД моделировании. Термостат Нозэ–Хувера (*Nose-Hoover thermostat*) сохраняет энергию системы, но не сохраняет полный импульс системы; а термостат Берендсена сохраняет полный импульс или полное количество движения системы, но не энергию. Этот глубокий физический смысл скрыт, тем не менее, за несложным различием в математической записи. Ниже это различие продемонстрировано на примере конечно-разностного представления уравнения движения для термостатов Нозэ–Хувера и Берендсена.

В алгоритме Нозэ–Хувера учет теплообмена (трения, диссипации) системы с тепловым резервуаром осуществляется таким образом, что уравнение движения модифицируется к следующему виду:

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

$$\frac{d\mathbf{v}(t)}{dt} = \frac{\mathbf{f}(t)}{m} - \sigma(t)\mathbf{v}(t)$$

где для вычисления коэффициента трения $\sigma(t)$ мы имеем дополнительное уравнение,

$$\frac{d\sigma(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_T^2} \left(\frac{T}{T_{ext}} - 1 \right)$$

При этом дискретно-разностные соотношения для численного решения на компьютере реализуются как самосогласованная система простых алгебраических рядов:

$$\begin{aligned}\sigma\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) &= \sigma\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \frac{\Delta t}{\tau_T^2}\left(\frac{T}{T_{ext}} - 1\right) \\ \sigma(t) &= \frac{1}{2}\left[\sigma\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \sigma\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right)\right] \\ v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) &= v\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \Delta t\left[\frac{f(t)}{m} - \sigma(t)v(t)\right] \\ v(t) &= \frac{1}{2}\left[v\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right)\right] \\ r(t + \Delta t) &= r(t) + \Delta t v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right)\end{aligned}$$

Ниже по аналогии с термостатом Нозэ–Хувера мы приводим конечно-разностное представление для термостата Берендсена:

$$\begin{aligned}\sigma &= \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau_T}\left(\frac{T}{T_{ext}} - 1\right)\right]^{1/2} \\ v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) &= \left[v\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \Delta t \frac{f(t)}{m}\right]\sigma \\ v(t) &= \frac{1}{2}\left[v\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right)\right] \\ r(t + \Delta t) &= r(t) + \Delta t v\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right)\end{aligned}$$

Таким образом, мы на компьютере шаг за шагом находим все новые значения координат атомов, доведя систему до равновесного (релаксированного) состояния, которая будет соответствовать температуре внешнего резервуара (T_{ext}). Следует отметить, что в методе МД число шагов по времени огромно, в зависимости от размеров системы (количество атомов) – от тысячи до миллионов и десятков миллионов шагов, – именно столько вычислений потребуется выполнить, чтобы достичь энергетически равновесных состояний. Скажем, при расчете разностных уравнений движений, как правило, с временным шагом Δt , равным 1 фемтосекунд (1 фс = 10^{-15} с), для достижения пикосекундных состояний (1 пс = 10^{-12} с) потребуется выполнить тысячи шагов, до наносекундных состояний (1 нс = 10^{-9} с) – соответственно миллион шагов вычислений над системой из N -дифференциальных уравнений (N -число атомов). При этом на каждом шаге производится оценка

$N \times N$ парных взаимодействий атомов, поэтому даже при системе из $N=10^3$ - 10^4 атомов мы имеем весьма нетривиальную и трудоемкую задачу. Тем не менее, сегодняшний уровень вычислительных средств и развитый аппарат МД моделирования позволяют решать подобные задачи.

Сравнение термостатов Нозэ–Хувера и Берендсена отчетливо показывает их сходство и, в тоже время, небольшое различие, относящееся к неодинаковой роли коэффициента трения $\sigma(t)$. Коэффициент трения в уравнении скорости термостата Нозэ–Хувера вносит вклад как дополнительное слагаемое, в то время как в термостате Берендсена коэффициент $\sigma(t)$ - это множитель скорости. Это небольшое различие в математической записи и порождает то глубокое различие в физической интерпретации, что термостаты Нозэ–Хувера и Берендсена по-разному сохраняют энергию и полный импульс системы. Тем не менее, следует особо подчеркнуть, что в случае изолированной системы сохраняется ее полный импульс и момент импульса. Кроме того, в этом случае сохраняется полная энергия системы, а температура получается усреднением ее мгновенных значений $T(t)$ по некоторому интервалу времени.

1.4. Учет электростатики – центральная проблема в МД–моделировании

В предыдущих параграфах были перечислены некоторые наиболее употребительные потенциалы МД–моделирования, применяемые при исследовании широкого круга задач физики, химии и биологии. Силы и потенциалы в любой молекулярной системе по уровню затрат компьютерного вычислительного времени подразделяются следующим образом:

- (1) химические связи, внутримолекулярные взаимодействия,
- (2) несвязанные (Ван-дер-Ваальсовы) силы, межмолекулярные взаимодействия,
- (3) кулоновские электростатические силы и потенциалы.

Оценка химических связей, внутримолекулярных взаимодействий, несмотря на достаточно большое их разнообразие, не представляют, тем не менее, больших сложностей в МД–моделировании. Дело в том, что “радиус вычисления” указанных сил является очень коротким; – он простирается до длин химических связей (порядка 1-2 Å). Следующими по степени продолжительности вычисления являются силы ван-дер-ваальсовой природы. В отличие от фиксированных длин химических связей (также, угловых и торсионных), положение атомов, не образующих химическую связь, периодически будут меняться с учетом диффузионных процессов. Радиус действия ван-дер-ваальсовых сил и потенциалов порядка 7-8 Å и их можно будет округлять на таких расстояниях, без какого либо ущерба точности вычислений. Далее, самую большую трудность в МД–моделировании представляет расчет дальнедействующих сил и потенциалов электрической природы. В особенности, когда мы имеем дело с большими молекулярными системами в тысячи или миллионы атомов. Корректный учет электростатики $N^2=N \times N$ частиц – это центральная проблема в МД–моделировании. Оценка всего спектра $N \times N$ -взаимодействий для систем из большого набора частиц (химических или биологических молекул) может занимать годы даже для одной структуры. Поэтому в отдельных случаях кулоновские силы и потенциалы удается вычислить, упрощая задачу введением искусственных “радиусов обреза”, “*cutoff*” (Рис. 6).

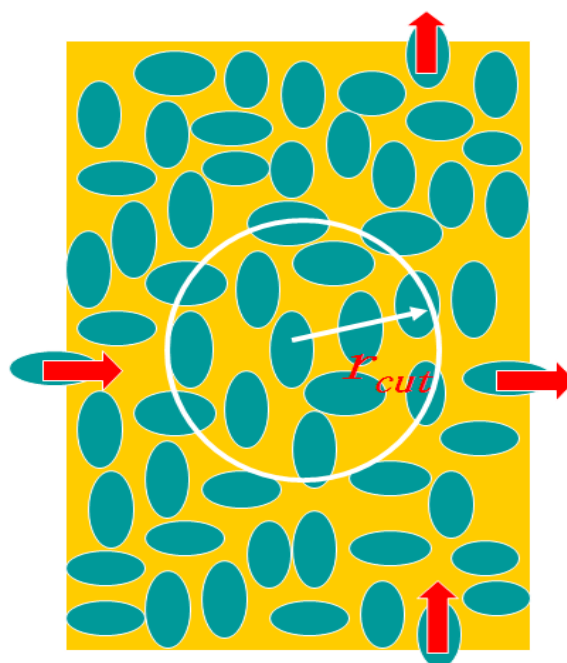


Рис. 6. Введение “радиуса обрезания” r_{cut} для оценки сил и потенциалов.

Приводим некоторые основные соотношения для кулоновских потенциалов в виде таблицы:

Электростатический потенциал	Зависимость от меж- атомных расстояний	Кулоновская сила
$U(r_{ij}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon(r_{ij})} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$	$\epsilon(r) = \epsilon r$	$f_j = \frac{1}{2\pi\epsilon_0\epsilon(r_{ij})} \frac{q_i q_j}{r_{ij}^4} \mathbf{r}_{ij}$
$U(r_{ij}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$	$\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i$	$f_j = \frac{1}{2\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}^3} \mathbf{r}_{ij}$
$U(r_{ij}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{r_{cut}} \right\}$	$0 < r_{cut} < r_{max}$	$f_j = \frac{1}{2\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}^3} \mathbf{r}_{ij}$

Тем не менее, процедура искусственного “обрезания”, в отличие от случаев ван-дер-ваальсовых сил, не всегда оправдана для электростатических взаимодействий и может привести к нефизическим, не научным результатам (т.е. “артифактам моделирования”). В особенности это справедливо в биохимии, при моделировании протяженных макромолекул, таких как, полимеры и белки, где “обрезание” кулоновских сил могут порождать самые причудливые конформационные состояния и структуры, но

не имеющие ничего общего с действительностью. В периодических системах вычисления электростатики представляет архиважный интерес для МД-моделирования. При подходе периодичности (см., например, Рис. 7), оценка кулоновских сил будет выглядеть наиболее точной, не содержащей артефакты моделирования. При этом кулоновский потенциал для периодической системы называется суммой Эвальда (*Ewald sum*), а суммирование по Эвальду над системой из электрически заряженных частиц считается одним из самых достоверных приближений.

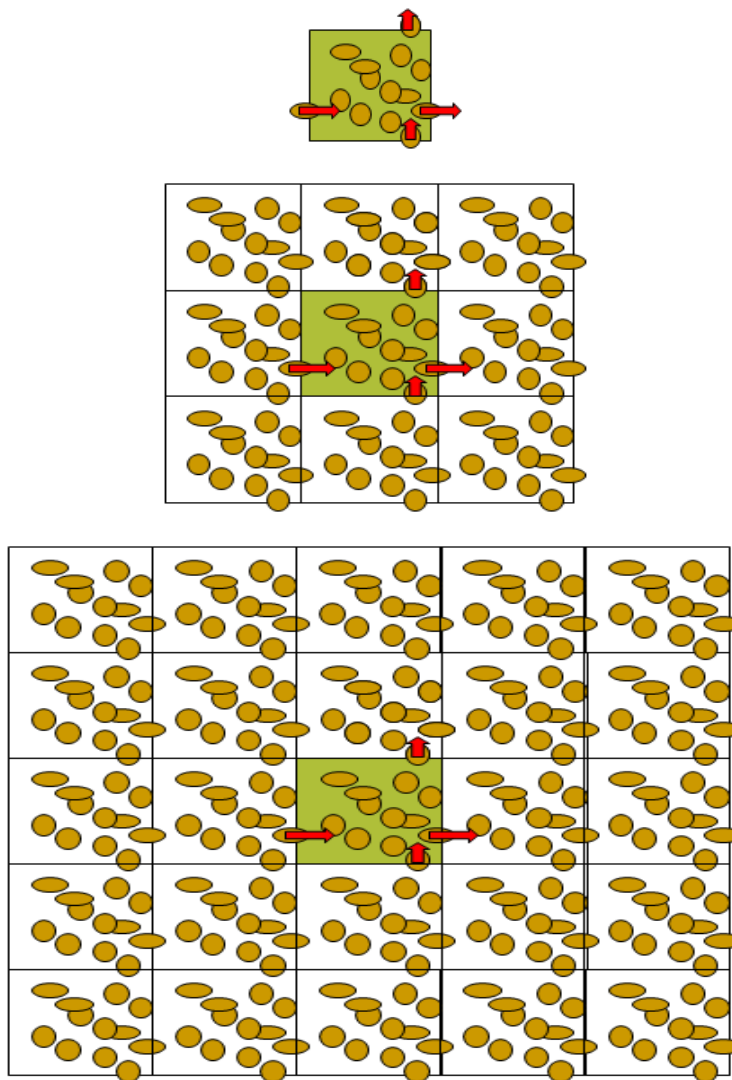


Рис. 7. Периодические граничные условия в МД-моделировании (сверху вниз).

В сумме Эвальда обычный кулоновский потенциал,

$$\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{n < j}^N \frac{q_j q_n}{r_{nj}}$$

разбивается на две суммы, – (1) суммирование в обратном пространстве, в пространстве волновых чисел (векторов) – в фурье-пространстве, (2) суммирование в реальном пространстве,

$$(1) \quad \frac{1}{2V_0\epsilon_0} \sum_{k \neq 0}^{\infty} \frac{\exp(-k^2/4\alpha^2)}{k^2} \left| \sum_j^N q_j \exp(-ikr_j) \right|^2$$

$$(2) \quad \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{n < j}^{N^*} \frac{q_j q_n}{r_{nj}} \operatorname{erfc}(\alpha r_{nj})$$

а также суммы коррекции, учитывающие топологию молекулярной структуры (химических связей):

$$-\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\text{molecules}} \sum_{l \leq m}^{M^*} q_l q_m \left\{ \delta_{lm} \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} + \frac{\operatorname{erf}(\alpha r_{lm})}{r_{lm}^{1-\delta_{lm}}} \right\}$$

В зависимости от параметра α (параметра сходимости Эвальда) одну из этих двух сумм можно сделать быстро сходящей, в то же время как другая сумма будет медленно сходящей. Вычисления сумм Эвальда – весьма затруднительная задача, но в настоящее время этот метод является одним из наиболее точных в МД-моделировании. Следует также отметить, что к настоящему времени для успешного проведения расчетов по молекулярной динамике разработаны и успешно внедрены дорогостоящие специализированные чипы и материнские платы (например, *MDGRAPE-2,3*; см. Рис. 8). Основной целью этих МД-машин специального назначения, компьютеров с особой архитектурой, является быстрое вычисление сумм Эвальда. Сам этот факт показывает, какую огромную важность представляет точность оценки дальнodelствующих электростатических сил, и, в то же время, насколько важна эффективная оценка сумм Эвальда в молекулярном моделировании.

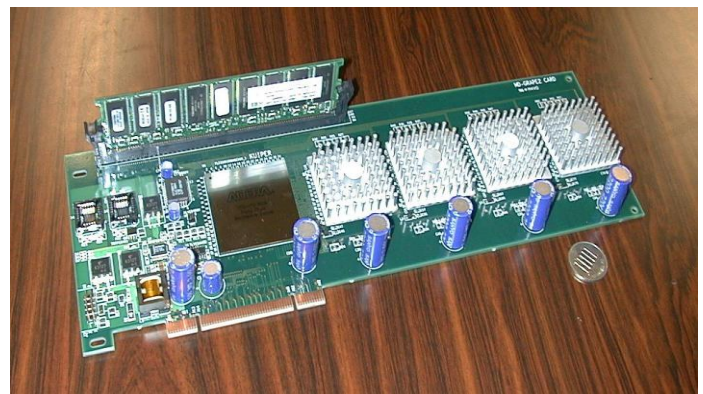
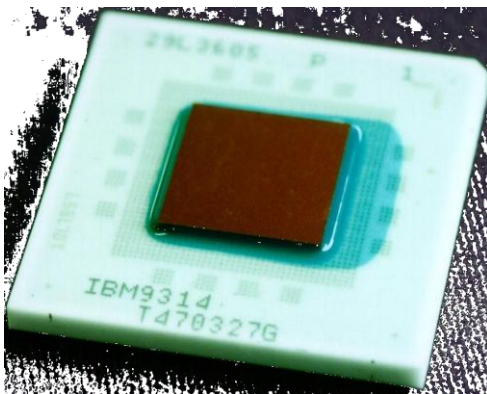


Рис. 8. Специализированные компьютерный чип и материнская плата *MDGRAPE* для вычисления сумм Эвальда.

ГЛАВА 2. МД МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЛЕННАРДА-ДЖОНСА

2.1. Потенциал Леннарда-Джонса – наиболее употребляемый в изучении жидкостей

В предыдущей главе мы ознакомились с разновидностью потенциала Леннарда-Джонса, который является наиболее употребительным потенциалом для описания ван-дер-ваальсового взаимодействия атомов. Потенциал Леннарда-Джонса широко применяется для моделирования физических и биохимических систем (твердых тел, газов, жидкостей) и органически включен в состав всех известных лицензионных пакетов МД моделирования. Указанный потенциал в особенности успешно пользуется при изучении жидких и жидкообразных веществ и соединений. Он удовлетворительно воспроизводит многие свойства и физические параметры жидкостей, таких как температуру плавления, поверхностное натяжение, теплоемкость, критические точки фазовых переходов и т.п.

Потенциал Леннарда-Джонса (*Lennard-Jones (lj)*) или степенного типа (12-6) имеет следующий вид:

$$V(r) = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$$

Здесь ε – глубина потенциальной ямы, σ – “эффективный диаметр атома” – расстояние на котором уравниваются силы отталкивания и притяжения между атомами.

Графически зависимость потенциальной энергии от межатомного расстояния согласно закону Леннарда-Джонса имеет вид (Рис. 9):

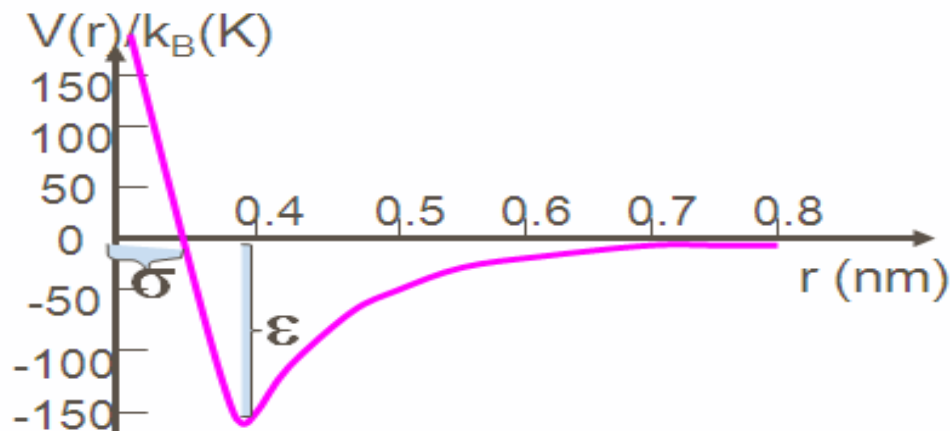


Рис. 9. Зависимость потенциальной энергии от расстояния в модели Леннарда-Джонса (указаны эффективный радиус взаимодействия и глубина потенциальной ямы).

Таким образом, на малых расстояниях мы имеем сильное отталкивание атомов, а на больших расстояниях – их слабое притяжение. Потенциал Леннарда-Джонса “быстроубывающий” – он ничтожно мал на расстояниях уже порядка 1 нанометров (1 нм = 10 Å = 10⁻⁹ м), в силу чего хорошо воспроизводятся реальные свойства жидкостной материи. Не удивительно, что именно с потенциалом Леннарда-Джонса успешно проводят большинства биомолекулярных моделирований (пептидов, ферментов, белковых структур) – так сказать, в науках о жизни – на условиях физиологических температур; ведь живой организм – в основном это жидкостно-водная среда плюс белковые молекулы.

Далее, на Таблице 1 приведены значения параметров ϵ и σ для нескольких типов атомов.

Таблица 1. Значения параметров ϵ и σ потенциала Леннарда-Джонса для некоторых атомов.

атом	ϵ/k_B (K)	σ (nm)
H	8.6	0.281
He	10.2	0.228
C	51.2	0.335
N	37.3	0.331
O	61.6	0.295
F	52.8	0.283
Ne	47.0	0.272
S	183.0	0.352
Cl	173.5	0.335
Ar	119.8	0.341
Br	257.5	0.354
Kr	164.0	0.383

Если исследуемая система состоит из разнородных атомов, то для параметров ϵ и σ справедливы следующие правила усреднения Лоренца-Бершелота (*Lorentz-Berthelot mixing rule*):

$$\sigma_{CS} = \frac{\sigma_{CC} + \sigma_{SS}}{2}$$

$$\epsilon_{CS} = [\epsilon_{CC} * \epsilon_{SS}]^{1/2}$$

Ниже в последующих разделах приведена реализация потенциала Леннарда-Джонса на примере компьютерной программы для МД моделирования жидкости.

2.2. Компьютерный код для МД моделирования системы Леннарда-Джонса

Прежде всего, следует отметить, что к настоящему времени многие вычислительные коды МД моделирования в основном остаются реализованными лишь на алгоритмическом языке ФОРТРАН (*FORTRAN*), плюс с некоторыми элементами языка *C*. И это несмотря на то, что в последние годы разрабатываются и успешно внедряются все более продвинутые языки программирования, - например, от ранних версий объектно-ориентированного *C++* до последних разработок типа *CUDA*, *OpenCL* и т.п. Использование ФОРТРАНа, как основного алгоритмического языка в методе МД, в первую очередь мотивировано самой сутью технологии или метода МД моделирования. В компьютерной реализации МД обычно приходится иметь дело с огромным набором схожих фрагментов или циклов, которые выполняются многократно одинаково. Скажем, вычисления одних и тех же величин (потенциалов и сил взаимодействия атомов, значений скоростей и координат и т.д.) достигаются на основе “раскрутки” идентичных циклов в программе, лишь переходя от одного атомного индекса к другому. Расчет таких вычислительных циклов и в целом МД программы, оказывается, наиболее быстро выполняется именно на языке ФОРТРАН, который, к тому же, удобен и прост в написании, а также компиляции и загрузке под стандартной операционной системой *Linux*.

Ниже приводим пример одного из таких компьютерных кодов, который написан на ФОРТРАНе для МД-моделирования Леннард-Джонсовой жидкости [9-10]. Для удобства изложения компьютерный код разбит на отдельные куски (см. Таблицы 2а-з), где каждая строка пронумерована (*Line 1, 2, ...*) и даются последующие комментарии. Отметим, что на языке ФОРТРАН запись команд начинается с 7-ой строки (Таб. 2), позиции 1-5 – для меток, 6-ая строка – любой символ для обозначения переноса, 7-72 – операторы языка, т.е. длина команд не должна превышать промежуток между 7-ым и 72-ми строками.

Таблица 2а

с-----компьютерный код для мд-моделирования <i>lj</i> -системы из 256-ти атомов	
12345x789.....73	
program lj-dynamics	---Line 1
implicit real*8 (a-h,o-z)	---Line 2
common/xyz/x(256),y(256),z(256)	---Line 3
common/vxvyvz/vx(256),vy(256),vz(256)	---Line 4
common/axayaz/ax(256),ay(256),az(256)	---Line 5
common/fxfyfz/fx(256),fy(256),fz(256)	---Line 6
data fx/256*0.d0/,fy/256*0.d0/,fz/256*0.d0/	---Line 7
c-----input parameters	
natom=256	---Line 8
densty=0.9d0	---Line 9
temp=1.5d0	---Line 10
step=0.001d0	---Line 11
fnatom=natom	---Line 12
natom1=natom-1	---Line 13
stepsq=step*step	---Line 14
stepsqh=0.5d0*stepsq	---Line 15
vol=fnatom/densty	---Line 16
cube=vol*(1.d0/3.d0)	---Line 17
cubeh=0.5d0*cube	---Line 18

Line 1: название программы; в данном случае “*lj-dynamics*”.

Line 2: присвоение двойной точности всем величинам и числам в программе, обозначения которых начинаются с букв (a-h,o-z). Числа с двойной точностью пишутся, например, как 3.1415926535d+0, -4.78d+6, 1.0d+0 и т.д.; существенным является тот факт, что точность после запятой будет сохранена до 15 чисел. При отсутствии опции двойной точности все величины автоматически будут иметь ординарную точность, число “пи”=3.1415926535, к примеру, будет округляться до 3.141593.

Line 3 - Line 7: ввод массивов данных – общих блоков – для хранения 3-х мерных координат (x, y, z), скоростей (v_x, v_y, v_z), ускорений (a_x, a_y, a_z) и атомных сил (f_x, f_y, f_z). Всем силам, действующим на атомы (числом 256), присвоены стартовые нулевые значения.

Line 8 - Line 18: ввод параметров системы – число атомов (256), плотность частиц в заданном объеме (0,9), температура релаксации системы (1,5) и временной шаг дискретизации ньютоновских уравнений движения (0,001). При этом все величины и уравнения приведены к безразмерному виду.

Например, безразмерное время получается как t/t^* посредством двух вышеприведенных параметров потенциала Леннарда-Джонса и атомной массы:

$$\sigma \sqrt{\frac{m}{\epsilon}} = t^*$$

где t^* - характерное время.

Оценим порядок t^* на примере атома аргона (Ar): $m = 6,63 \times 10^{-24}$ г – масса одного атома аргона, $\epsilon/k = 120$ К, $k = 1,38 \times 10^{-16}$ эрг/К – постоянная Больцмана, $\sigma = 0,341 \times 10^{-9}$ м (Таб.1).

Тогда получим, что $t^* = 0,68 \times 10^{-15}$ с = 0,68 фс – столько составляет характерное время событий в молекулярной динамике. Следовательно, упомянутое выше время Δt - шаг (step) дискретизации ньютоновских уравнений движений при МД-расчетах выбирается, как правило, равным или порядка 1 фс (“stepsq” означает $(\Delta t)^2$, “stepsqh” - $(\Delta t)^2/2$).

Через параметры Леннарда-Джонса выражаются все безразмерные величины в системе, как межатомное расстояние $r/\sigma = r^*$, длина МД-ячейки $L/\sigma = L^*$ ($(N/\rho^*)^{1/3}$), объем $V/\sigma^3 = V^*$ (N/ρ^*), где $N\sigma^3/V = \rho^*$ – безразмерная плотность частиц, а также температура $kT/\epsilon = T^*$, давление $P\sigma^3/\epsilon = P^*$ и т.д.

Задание значения температуры релаксации системы равным 1,5 будет означать для атомов аргона (см. Таб.1), например, что состояние Леннарда-Джонсовой жидкости изучается при равновесных температурах 180 К (120 К x 1,5).

Далее в последующей порции кода (см. Таб.2б) смоделирована исходная МД-ячейка в виде кубического кристалла “fcc-lattice”, т.е. гранецентрированной решетки (Рис. 10).

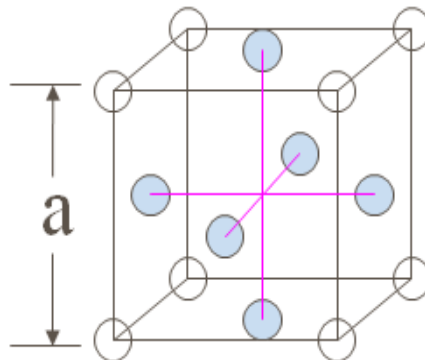


Рис. 10. Исходная ячейка для генерации модели Леннарда-Джонсовой жидкости из 256 частиц

Таблица 26

с-----генерирование исходной ячейки кубического кристалла «fcc-lattice»	
12345x789.....73	
nunit=(fnatom/4.)**(1./3.)+0.1	---Line 1
51 ncheck=4*(nunit**3)	---Line 2
if(ncheck.lt.natom) then	---Line 3
nunit=nunit+1	---Line 4
goto 51	---Line 5
endif	---Line 6
dist=0.5d0*cube/dfloat(nunit)	---Line 7
x(1)=0.d0	---Line 8
y(1)=0.d0	---Line 9
z(1)=0.d0	---Line 10
x(2)=0.d0	---Line 11
y(2)=dist	---Line 12
z(2)=dist	---Line 13
x(3)=dist	---Line 14
y(3)=0.d0	---Line 15
z(3)=dist	---Line 16
x(4)=dist	---Line 17
y(4)=dist	---Line 18
z(4)=0.d0	---Line 19
m=0	---Line 20
kct=0	---Line 21
do 12 i=1,nunit	---Line 22
do 12 j=1,nunit	---Line 23
do 12 k=1,nunit	---Line 24
do 10 ij=1,4	---Line 25
if(kct.lt.natom) then	---Line 26
x(ij+m)=x(ij)+2.d0*dist*(k-1)	---Line 27
y(ij+m)=y(ij)+2.d0*dist*(j-1)	---Line 28
z(ij+m)=z(ij)+2.d0*dist*(i-1)	---Line 29
endif	---Line 30
kct=kct+1	---Line 31
10 continue	---Line 32
m=m+4	---Line 33
12 continue	---Line 34

Генерация исходной МД-ячейки, а также геометрии всей системы, производится следующим образом:
Line 1 – Line 6: определяется число – количество размножений, репликаций, исходной ячейки в пространстве.

Line 7: определяется единичная длина – половина ребра для кубической ячейки.

Line 8 – Line 19: задаются четыре стартовые координаты в кубической ячейке.

Line 20 – Line 34: происходит заполнение первой, второй и т.д. последующих ячеек. Внутренний цикл “do” (10) заполняет все новые координаты атомов по четыре, а внешний цикл “do” (12) размножает генерированный фрагмент.

После задания стартовой конфигурации необходимо всем атомам в МД-ячейке сообщать стартовые их значения скорости, чтобы дальше генерировать саму динамику системы. Как было отмечено выше, этого можно добиться либо на основе физических законов распределения частиц по скоростям (распределения Максвелла, Больцмана, т.д.), либо путем использования алгоритмов генерирования случайных чисел. В Таблице 2в исходные скорости задаются на основе генерации

случайных чисел, алгоритмом “*roulet*” (от слово “рулетка”), а само описание кода “*roulet*” приведено на стр.27.

Таблица 2в

с-----генерирование исходных скоростей алгоритмом случайных чисел		
12345x789.....73		
mseed=-30509		---Line 1
do 100 i=1,natom		---Line 2
vx(i)=roulet(mseed)		---Line 3
vy(i)=roulet(mseed)		---Line 4
vz(i)=roulet(mseed)		---Line 5
100 continue		---Line 6
velsq=0.d0		---Line 7
do 120 i=1,natom		---Line 8
velsq=velsq+vx(i)**2+vy(i)**2+vz(i)**2		---Line 9
120 continue		---Line 10
aheat=3.d0*fnatom*stepsq*temp		---Line 11
factor=dsqrt(aheat/velsq)		---Line 12
do 600 i=1,natom		---Line 13
vx(i)=vx(i)*factor		---Line 14
vy(i)=vy(i)*factor		---Line 15
vz(i)=vz(i)*factor		---Line 16
600 continue		---Line 17

Line 1: определяет стартовое случайное число с целью генерации последующих случайных чисел.

Line 2 – Line 6: цикл “do” (100) от 1 до natom ($N=256$) генерирует скорости (v_x , v_y , v_z) атомов в интервале $[-1, +1]$.

$$\sum_{i=1,N} (v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)$$

Line 7 – Line 10: вычисляется сумма, , которая представляет собой полную кинетическую энергию системы.

Line 11 – Line 17: все значения скорости факторизуются, с целью того, чтобы кинетическая энергия частиц соответствовали требуемому значению температуры T , для которого ищется равновесное состояние системы. При этом используется простая формула – известное соотношение новых и старых значений кинетических энергий (скоростей):

$$v_i^{new} = v_i^{old} \sqrt{\frac{3NT}{\sum_{i=1,N} (v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)}}$$

Теперь, зная начальные значения координат и скоростей атомов, представляется возможным, по законам классической механики, определять динамические изменения в системе и найти её финальное равновесное состояние. Последующие три части кода (Таб.2г,д,е) отображает временной цикл, внутри которого производится оценка межатомных потенциалов и сил, ускорения, а также новые значения координат атомов, завершая тем самым процедуру МД-моделирования.

Таблица 2г

с-----генерирование динамики и поиск равновесного состояния системы		
12345x789.....		73
maxeq=5000	---	Line 1
do 5 ktime=1,maxeq	---	Line 2
do 300 i=1,natom1	---	Line 3
xi=x(i)	---	Line 4
yi=y(i)	---	Line 5
zi=z(i)	---	Line 6
do 400 j=i+1,natom	---	Line 7
xij=xi-x(j)	---	Line 8
yij=yi-y(j)	---	Line 9
zij=zi-z(j)	---	Line 10
if(xij.lt.-cubeh) xij=xij+cube	---	Line 11
if(xij.gt. cubeh) xij=xij-cube	---	Line 12
if(yij.lt.-cubeh) yij=yij+cube	---	Line 13
if(yij.gt. cubeh) yij=yij-cube	---	Line 14
if(zij.lt.-cubeh) zij=zij+cube	---	Line 15
if(zij.gt. cubeh) zij=zij-cube	---	Line 16
rsq=xij*xij+yij*yij+zij*zij	---	Line 17
rij=dsqrt(rsq)	---	Line 18
rsqinv=1.d0/rsq	---	Line 19
r6inv=rsqinv*rsqinv*rsqinv	---	Line 20
enr=4.d0*r6inv*(r6inv-1.d0)	---	Line 21
for=rsqinv*48.d0*r6inv*(r6inv-0.5d0)	---	Line 22
fx(i)=fx(i)+for*xij	---	Line 23
fx(j)=fx(j)-for*xij	---	Line 24
fy(i)=fy(i)+for*yij	---	Line 25
fy(j)=fy(j)-for*yij	---	Line 26
fz(i)=fz(i)+for*zij	---	Line 27
fz(j)=fz(j)-for*zij	---	Line 28
energy=energy+enr	---	Line 29
400 continue	---	Line 30
300 continue	---	Line 31

Line 1: определяет число шагов по времени; 5000 означает, что окончательное равновесное состояние системы ищется до времен 5 пс (5000 x 0.001; шаг интегрирования ньютоновских уравнений движений 1 фс = 0,001 пс).

Line 2: определяет временной цикл “do” (5) внутри которой все операции будут повторяться 5000 раз. Окончание цикла “do” (5) – это 5 “continue” (Таб.2е).

Line 3 – Line 10: два вложенных друг за другом цикла, “do” (300) и “do” (400), определяют ввод координат и вычисления межатомных расстояний для попарно взаимодействующих частиц “i” и “j”. Причем вычисляются не $N^2 = N \times N$ межатомных расстояний (взаимодействий), а половина этого, $N \times (N-1)/2$, который учитывает существование закона о равенстве действий – противодействий, т.е. третьего закона Ньютона:

$$\mathbf{F}_{ij} = -\mathbf{F}_{ji}, \quad |\mathbf{F}_{ij}| = |\mathbf{F}_{ji}|$$

Диаграмма, приведенная на Рис. 11, наглядно иллюстрирует парные индексы “*i*” и “*j*” взаимодействующих частиц; – известная в методе МД-моделирования как “треугольник взаимодействия” (“*interaction triangular*”).

I	1	2	3	4	5	6	7	...	N-1
2	1,2								
3	1,3	2,3							
4	1,4	2,4	3,4						
J 5	1,5	2,5	3,5	4,5					
6	1,6	2,6	3,6	4,6	5,6				
7	1,7	2,7	3,7	4,7	5,7	6,7			
...	...	...	...	...	...	...	...		
N	1,N	2,N	3,N	4,N	5,N	6,N	7,N	...	

Рис. 11. Парные индексы “*i*” и “*j*” взаимодействующих частиц; – “треугольник взаимодействия”.

Line 11 – Line 16: проверяет выполнения периодичности граничных условий – один из важнейших постулатов в методе МД. Для того чтобы избежать ненужных граничных эффектов, “артефактов” моделирования, необходимо периодически повторять систему по всем пространственным направлениям. При этом исходная система бесконечно повторяется не за счет увеличения числа атомов, а именно данными математическими приёмами. Для выбранного атома “*i*” если расстояние до взаимодействующего атома “*j*” окажется больше, чем половина длины ребра МД-ячейки (всей системы), то атом “*j*” исключается, а вместо него берется его периодический образ “*j**” (Рис. 12).

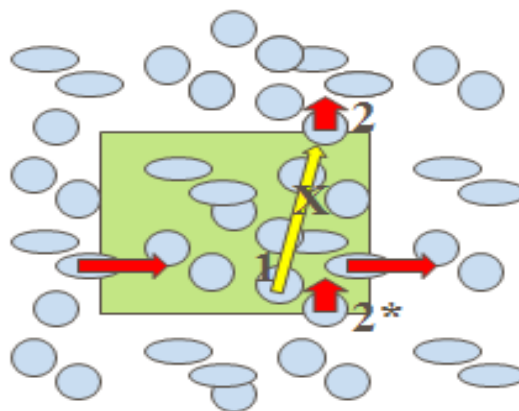


Рис. 12. Моделирование периодичности граничных условий – для атома “1” расстояние до “2” больше половины длины ребра МД-ячейки (всей системы), поэтому вместо атома “2” берется его периодический образ “2*”.

Line 17 – Line 18: вычисляются межатомные расстояния $R_{ij} = R_i - R_j$ – но именно те, которые удовлетворяют периодическим граничным условиям.

Line 19 – Line 20: вычисляются полезные соотношения $R_{ij}^2, 1/R_{ij}^2, 1/R_{ij}^6$ для оценки потенциала Леннарда-Джонса.

Line 21 – Line 22: после того как определены межатомные расстояния и проверены выполнения периодичности граничных условий, легко найти значения потенциальной энергии Леннарда-Джонса, а также межатомные силы по известным формулам и в безразмерных единицах:

$$u(r) = 4\varepsilon[(\sigma/r)^{12} - (\sigma/r)^6]$$

$$F(r) = -du(r)/dr$$

$$F(r) = 48(\varepsilon/\sigma)[(\sigma/r)^{13} - 0,5(\sigma/r)^7]$$

$$F\sigma/\varepsilon = F^*$$

Line 23 – Line 29: производится вычисление сил взаимодействующих атомов “i” и “j” с проверкой соблюдения III-го закона Ньютона:

$$\mathbf{F}_{ij} = -\mathbf{F}_{ji}, \quad |\mathbf{F}_{ij}| = |\mathbf{F}_{ji}|$$

Line 30 – Line 31: закрытые вышеозначенных двух вложенных циклов исполнения, “do” (400) – (400) “continue” и “do” (300) – (300) “continue”, после учета всех индексов “i” и “j” из треугольника взаимодействия.

Далее с помощью Таблицы 2д, по вышеопределенным значениям сил находим, на основе II-го закона Ньютона, значения ускорения атомов, а далее, по найденным ускорениям находим новые скорости атомов.

Таблица 2д

с-----генерирование новых значений ускорений и скоростей атомов		
12345x789.....		73
с-----new particle accelerations		
do 350 i=1,natom		---Line 1
ax(i)=fx(i)*stpsqh		---Line 2
ay(i)=fy(i)*stpsqh		---Line 3
az(i)=fz(i)*stpsqh		---Line 4
350 continue		---Line 5
с-----new particle velocities		
do 351 i=1,natom		---Line 6
vx(i)=vx(i)+2.d0*ax(i)		---Line 7
vy(i)=vy(i)+2.d0*ay(i)		---Line 8
vz(i)=vz(i)+2.d0*az(i)		---Line 9
351 continue		---Line 10

Line 1 – Line 5: производится вычисление ускорения атомов по II-му закону Ньютона. Коэффициент “stpsqh” – $(\Delta t)^2/2$ – это следствие перехода к безразмерным величинам.

Line 6 – Line 10: вычисление новых значений скоростей, которое также производится на основе II-го закона Ньютона; – приводим его конечно-разностное представление:

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

(коэффициент 2 в компьютерном коде – также результат перехода к безразмерным величинам).

В Таблице 2е по вычисленным значениям ускорений и скоростей атомов определяются новые пространственные координаты атомов.

Таблица 2е

с-----генерирование новых значений координат атомов и вывод на печать	
12345x789.....73	
c-----new particle coordinates	
do 200 i=1,natom	---Line 1
x(i)=x(i)+vx(i)+ax(i)	---Line 2
y(i)=y(i)+vy(i)+ay(i)	---Line 3
z(i)=z(i)+vz(i)+az(i)	---Line 4
if(x(i).lt.0.d0) then	---Line 5
x(i)=x(i)+cube	---Line 6
elseif(x(i).gt.cube) then	---Line 7
x(i)=x(i)-cube	---Line 8
endif	---Line 9
if(y(i).lt.0.d0) then	---Line 10
y(i)=y(i)+cube	---Line 11
elseif(y(i).gt.cube) then	---Line 12
y(i)=y(i)-cube	---Line 13
endif	---Line 14
if(z(i).lt.0.d0) then	---Line 15
z(i)=z(i)+cube	---Line 16
elseif(z(i).gt.cube) then	---Line 17
z(i)=z(i)-cube	---Line 18
endif	---Line 19
200 continue	---Line 20
c-----each 5 timestep to printout all particle coordinates	
kstep=5	---Line 21
if(ktime/kstep)*kstep.eq.ktime) then	---Line 22
aprint=prnt(ktime,natom)	---Line 23
endif	---Line 24
c-----zero forces to restart	
do i=1,natom	---Line 25
fx(i)=0.d0	---Line 26
fy(i)=0.d0	---Line 27
fz(i)=0.d0	---Line 28
enddo	---Line 29
c-----end of time cycle	
5 continue	---Line 30
write(*,*) 'dynamics successfully ended'	---Line 31
stop	---Line 32
end	---Line 33

Line 1: цикл “do” (200) выполняет вычисления по всем индексам “*i*” – от 1 до *natom* (*N*).

Line 2 – Line 4: вычисления новых пространственных положений атомов – фактически эти выражают известное математическое разложение в ряд Тейлора, представленных в безразмерных единицах:

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{r}'_i(t)\Delta t + \mathbf{r}''_i(t)\frac{(\Delta t)^2}{2!} + \mathbf{r}'''_i(t)\frac{(\Delta t)^3}{3!} + \dots$$

Line 5 – Line 19: происходит проверка, все ли атомные координаты удовлетворяют периодичным граничным условиям или нет. По аналогии с Рис. 12, приведенным выше, на Рис.13 изображена картина периодичности в системе. Если выбранный атом покидает ячейку МД моделирования (слева или справа), то он заново перебрасывается внутри ячейки в противоположном направлении. Таким образом, движения атомов всегда осуществляются в периодической среде, имитированной путем многократного повторения исходной ячейки.

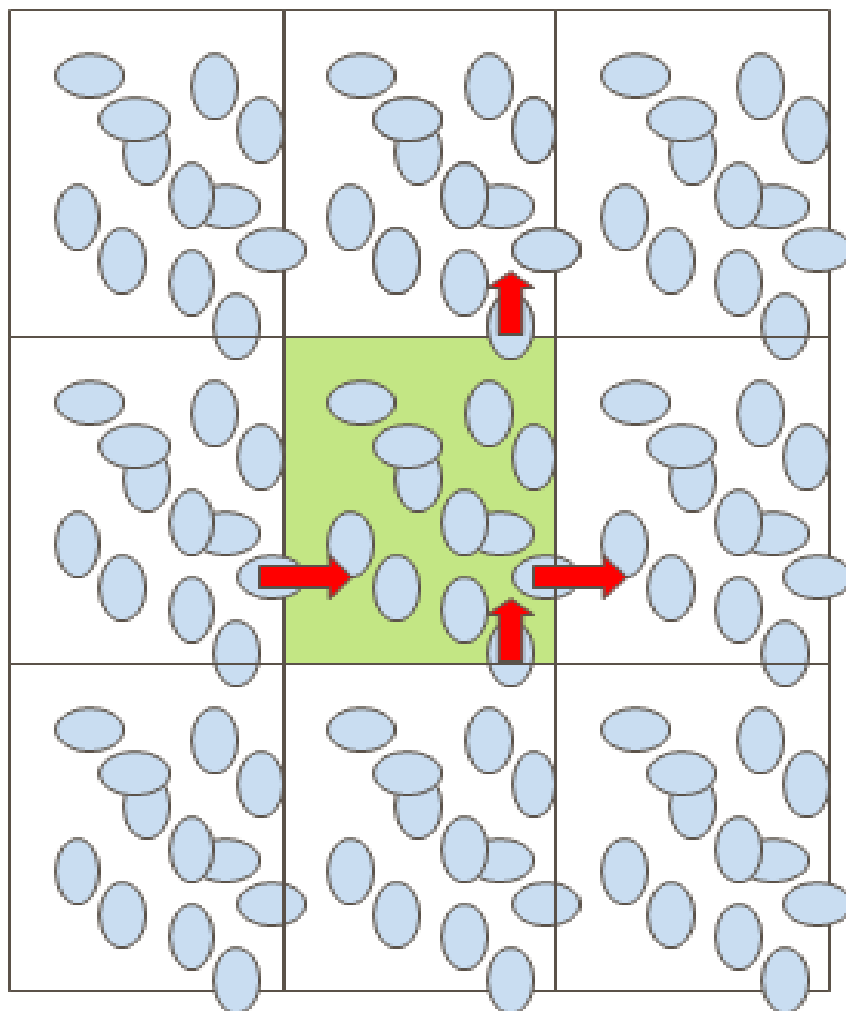


Рис. 13. Периодические граничные условия в МД-моделировании (сверху вниз).

Line 21 – Line 24: вывод данных координат атомов на печать через определенное число шагов по времени. (вывод значений через каждый шаг по времени не целесообразен ввиду того, что изменения медленные).

Line 25 – Line 29: все силы обнуляются, чтобы перейти к новой итерации по времени.

Line 30: закрыты цикла по времени.

Line 32 – Line 33: остановка и завершение программы по истечению заданного количества шагов вычислений по времени.

На Таблице 2ё представлена подпрограмма – функция “*roulet*”, с помощью которой определяются исходные скорости атомов на основе алгоритма генерирования случайных чисел.

Таблица 2ё

с-----алгоритм генерирования случайных чисел в интервале [-1,+1]	
12345x789.....73	
c-----a random number generator subroutine	
function roulette(iseed)	---Line 1
implicit real*8 (a-h,o-z)	---Line 2
common/rand/rr(97)	---Line 3
data m1,ia1,ic1/31104,625,6571/	---Line 4
data m2,ia2,ic2/12960,1741,2731/	---Line 5
data m3,ia3,ic3/14000,1541,2957/	---Line 6
rm1=1./m1	---Line 7
rm2=1./m2	---Line 8
if(iseed.lt.0) then	---Line 9
ix1=mod(ic1-iseed,m1)	---Line 10
ix1=mod(ia1*ix1+ic1,m1)	---Line 11
ix2=mod(ix1,m2)	---Line 12
ix1=mod(ia1*ix1+ic1,m1)	---Line 13
ix3=mod(ix1,m3)	---Line 14
do 11 j=1,97	---Line 15
ix1=mod(ia1*ix1+ic1,m1)	---Line 16
ix2=mod(ia2*ix2+ic2,m2)	---Line 17
rr(j)=(float(ix1)+float(ix2)*rm2)*rm1	---Line 18
11 continue	---Line 19
iseed=1	---Line 20
endif	---Line 21
ix3=mod(ia3*ix3+ic3,m3)	---Line 22
j=1+(97*ix3)/m3	---Line 23
if(j.gt.97.or.j.lt.1) write(6,99)	---Line 24
99 format('//5X,'array size for rr violated'/)	---Line 25
roulette=2.*rr(j)-1.	---Line 26
ix1=mod(ia1*ix1+ic1,m1)	---Line 27
ix2=mod(ia2*ix2+ic2,m2)	---Line 28
rr(j)=(float(ix1)+float(ix2)*rm2)*rm1	---Line 29
return	---Line 30
end	---Line 31

Line 1: название подпрограммы – функции (“*roulet*”, от слово “рулетка”).

Line 2: присвоение двойной точности всем величинам, обозначения которых начинаются с букв (a-h,o-z).

Line 3 – Line 29: задания общего блока, девяти стартовых случайных чисел и так далее, вычисления на основе формул, которые составляют алгоритм генерирования случайных чисел. Более детально описание данного, а также, других подобных алгоритмов можно найти в книге [x]. Напомним, что с помощью функции “*roulet*” присваиваются начальные значения скоростей атомов (v_x , v_y , v_z) в интервале [-1, +1], которые, как выше было изложено, факторизируются в соответствии со значением температуры системы.

Line 30 – Line 31: конец; возврат к исходному месту, откуда была вызвана подпрограмма – функция.

Далее на Таблице 2ж представлена подпрограмма – функция “*prnt*” (сокращенное слово “*print*”, “печать”) для вывода значения координат атомов на печать. Причем приведены два формата, два способа представления выходных данных (“*output data*”) – формат кода *DL_POLY* и формат *PDB* (“*Protein Data Bank*” – “Базы Данных Белков”).

Таблица 2ж

с-----вывод координат атомов на печать в форматах «dlpoly» и «pdb»	
12345x789.....	73
с-----subroutine for printout of particle positions	
function prnt(ktime,n)	---Line 1
implicit real*8 (a-h,o-z)	---Line 2
common/xyz/x(256),y(256),z(256)	---Line 3
character*8 aname,timestep	---Line 4
character*4 ATOM,TER,an	---Line 5
an='lj'	---Line 6
aname='history'	---Line 7
c-----aname='filePDB'	
c-----ATOM='ATOM'	
c-----TER='TER'	
c-----	
open(unit=11,file=aname,form='formatted')	---Line 8
c-----	
timestep='timestep'	---Line 9
alx=9.0	---Line 10
bly=9.0	---Line 11
clz=9.0	---Line 12
itstep=5	---Line 13
write(11,'(a8,4i10,f12.6)') timestep=',itstep,	---Line 14
x 108,0,1,0.001	---Line 15
write(11,'(3g12.4)') alx,0.,0.	---Line 16
write(11,'(3g12.4)') 0.,bly,0.	---Line 17
write(11,'(3g12.4)') 0.,0.,clz	---Line 18
c-----	
do i=1,n	---Line 19
ii=i	---Line 20
write (11,'(a8,i10,2f12.6)') an,ii,29.,0.	---Line 21
write (11,'(1p,3e12.4)') x(ii),y(ii),z(ii)	---Line 22
c-----write (11,'(a4,i7,1X,a4,1X,i7,6X,3f8.3)') ATOM,ii,an,ii,	
c-----x x(ii),y(ii),z(ii)	
enddo	---Line 23
c-----write (11,'(a4)') TER	
return	---Line 24
end	---Line 25

Line 1 – Line 25: описание процедуры вывода данных на печать согласно формату кода *DL_POLY*; более подробно с этим кодом мы познакомимся в следующей главе. Те строки, что закомментированны “с-----”, представляют формат *PDB* (“*Protein Data Bank*” – “Базы Данных Белков”). Относительно *PDB* следует отметить, что в современных белковых базах данных, доступных по интернету, к настоящему времени собраны данные кристаллических структур десятки

тысяч белков – самых разнообразных организмов. Эти структурные данные получены на основе физических экспериментальных измерений методами кристаллографического рентгеноструктурного анализа или ЯМР (ядерного магнитного резонанса). Формат представления данных – *PDB* – строго определенный с точки зрения математической записи, все файлы с расширением “*.pdb*” – хорошо известны в молекулярном моделировании. Целесообразно ещё отметить, что в биохимии, при МД–моделировании полимерных цепей или белков, данные *PDB* о кристаллической структуре служат, как правило, в качестве начального условия, а сама задача биомолекулярного моделирования будет заключаться в нахождении равновесной (релаксированной) структуры белка, которая будет отвечающей условиям физиологической температуры (жидкости). В состоянии жидкости измерять структуру белка с необходимой точностью в нескольких ангстремах – трудная и отчасти невыполняемая задача – разрешения вышеупомянутых экспериментальных методов будут очень плохими. В этом смысле метод МД–моделирования остается единственно возможным средством, посредством которого определяют структуру химических молекул или белков в жидкостном состоянии, и тем самым эффективно дополняя химический или биофизический эксперимент.

2.3. Мониторинг равновесных распределений (состояний) в МД–моделировании

Основная цель компьютерного молекулярного моделирования, например, МК– (Монте-Карло) или МД– (Молекулярно-Динамического) моделирования, – это шаг за шагом довести систему, состоящую, как правило, из огромного ансамбля частиц, до термодинамически равновесных (релаксированных) состояний. К примеру, стартовав изучение молекулярной системы с кристаллического состояния, применяя вышеуказанные аппараты моделирования, мы на компьютере систему постепенно и медленно нагреваем, термализуем, доведя её, таким образом, до равновесного состояния (жидкости). Набор статистики, т.е. анализ физических или химических законов, фактически начинается именно после достижения состояния, отвечающего устойчивым равновесным распределениям частиц. В расчете, а также, в нахождении равновесного состояния – суть, и то же самое время, огромная трудность, с которой сталкиваются методы компьютерного молекулярного анализа. Нижеприведенная диаграмма (Рис. 14) демонстрирует хорошо известный “треугольник вычислений”, – зависимость N числа частиц от t времени релаксации, – с ростом числа атомов сужается (падает) временной интервал, т.е. все труднее достичь больших времен релаксации с числом атомов и молекул. Тенденции в этой бурно развивающейся области являются таковыми, что с каждым годом увеличивается необходимость охватывать все большие по размерам молекулярные системы (от тысячи и сотен тысяч до мульти миллионных), исследовать их равновесные состояния на больших интервалах времени (от пико и нано- до миллисекунд), – налицо возрастание мощности молекулярного моделирования с уровнем развития вычислительных алгоритмов и технических средств.

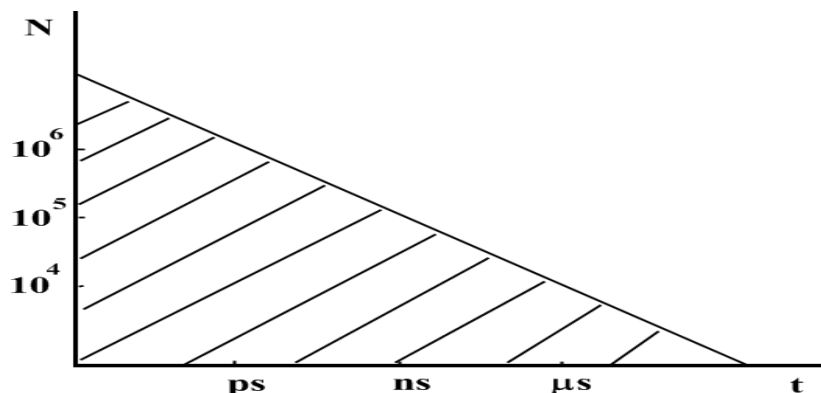


Рис. 14. “Треугольник вычислений”, – зависимость N числа частиц от t времени релаксации, – с ростом числа атомов сужается (падает) временной интервал, т.е. все труднее будет достичь больших времен релаксации с числом атомов и молекул.

Далее в последующих формулах приводим описания, а также применения, некоторых основных функций и характеристик, которые используются в молекулярном моделировании для мониторинга равновесных распределений (состояний).

I. Функция радиального распределения (ФРР) (*RDF (radial distribution function)*)

Функция радиального распределения (ФРР) является одной из основных величин, используемой в изучении равновесия разнообразных фаз (газов, твердых тел, и, в особенности, жидкостей). В математической формулировке ФРР выражается следующим образом:

$$\rho g(r) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N \sum_{j \neq i}^N \delta[r - r_{ij}] \right\rangle$$

где N – полное число атомов, $\rho = N/V$ – атомная плотность, r_{ij} – радиус-вектор между двумя центрами атомов i и j , $\langle \dots \rangle$ – означает усреднение по времени. Для расстояний меньше чем одного атомного диаметра $g(r) = 0$, для больших расстояний в жидкости выбранный атом не влияет на другие атомные положения, т.е. $g(r) = 1$.

На основе приведенной формулировки известны основные свойства и поведения вышеназванной функции:

- ФРР (*RDF*) – измеряет как атомы организуют себя около других; она пропорциональна вероятности нахождения 2-х атомов разделенных расстоянием
- ФРР (*RDF*) – играет центральную роль в молекулярном моделировании; она может быть получена из экспериментов по определению структуры веществ (рентгеноструктурный анализ и дифракции нейтронов)
- При малых разделениях атомов (малых r) ФРР стремится к нулю. Это отражает достижение эффективного расстояния, при котором атомы не смогут дальше приблизиться друг к другу.
- В графике ФРР возможны появления ярко-выраженных пиков, которые указывают, как атомы группируются вокруг друг друга, – в “корзине” соседних атомов.
- Появления пиков на больших расстояниях указывает на высокую степень упорядоченности.
- Обычно при больших температурах пики на графике ФРР являются широкими, которые указывающими на тепловые движения; в то же время, при низких температурах пики – острые. Пики особенно острые для материала кристаллов, где атомы строго локализованы (*strongly confined*) в своих позициях.
- На очень больших расстояниях любая ФРР стремится к единице; это означает, что ФРР описывает на таких расстояниях среднюю плотность.

Поведения ФРР (*RDF*) на Рис. 15 для сравнения продемонстрированы для Леннард-Джонсовой моделей (газа, жидкости и твердого тела).

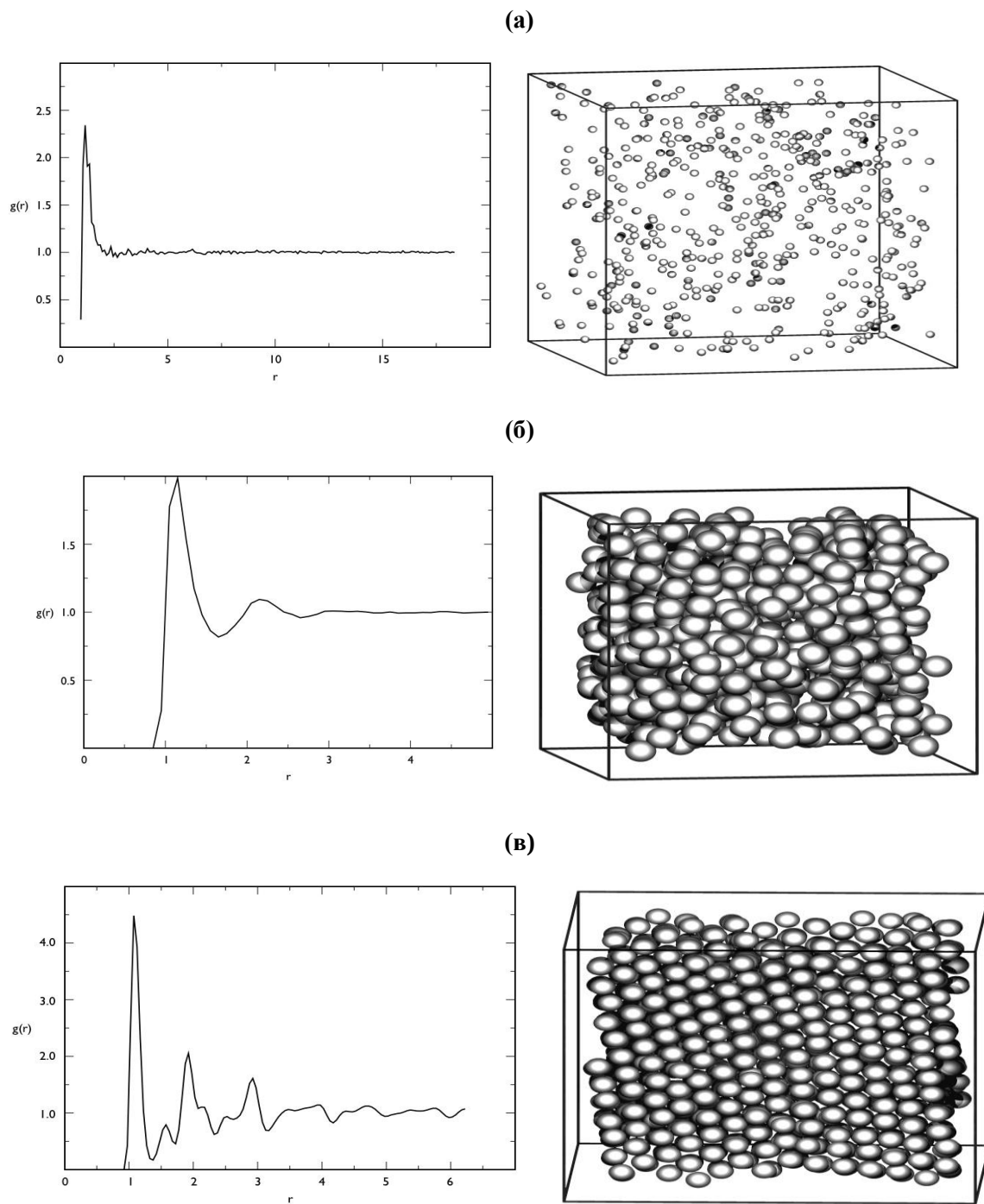


Рис. 15. Поведение ФРП (RDF) для газа (верхний (а)), жидкости (средний (б)) и твердом теле (нижний (в)).

II. Параметр порядка (*order parameter*)

Параметр порядка γ является очень полезной величиной, которая описывает тепловые смещения атомов в узлах решетки МД-моделирования. Поведение функции–параметра порядка γ используется для идентификации достижения системы равновесных состояний.

Функция–параметр порядка γ математически выражается просто через длину–ребро решетки:

$$\begin{aligned}\gamma_x &= \frac{1}{N} \sum \cos(4\pi x_i/a) \\ \gamma_y &= \frac{1}{N} \sum \cos(4\pi y_i/a) \\ \gamma_z &= \frac{1}{N} \sum \cos(4\pi z_i/a) \\ \gamma &= \frac{1}{3} [\gamma_x + \gamma_y + \gamma_z]\end{aligned}$$

На Рис. 16 приведено изменение параметра порядка в зависимости от числа соударений частиц в системе.

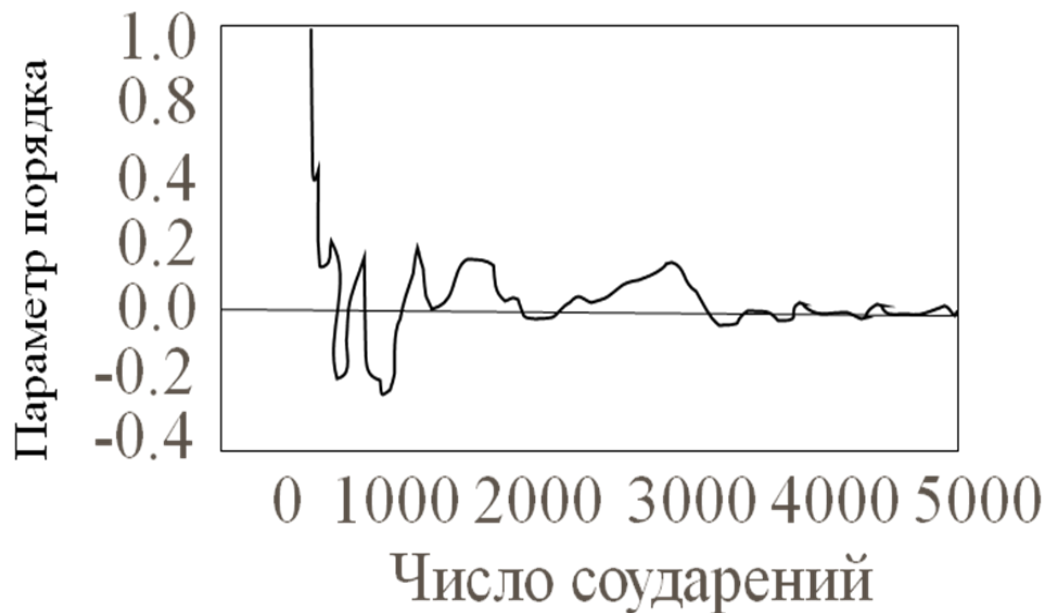


Рис. 16. Поведение параметра порядка γ в зависимости от числа соударений атомов.

III. Распределение Больцмана

Распределение или **H**-функция Больцмана также широко используется для идентификации равновесных состояний. **H**-функция Больцмана представляет собой разновидность функции распределения Максвелла, которая была представлена в Главе 1 (параграф 1.2). В распределении Больцмана функция распределения частиц по скоростям (распределения Максвелла) используется как логарифм для подинтегрального выражения:

$$H_x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(v_x) \ln f(v_x) dv_x$$

На Рис.17 приведен график зависимости **H**-функции Больцмана от числа соударений частиц в системе.

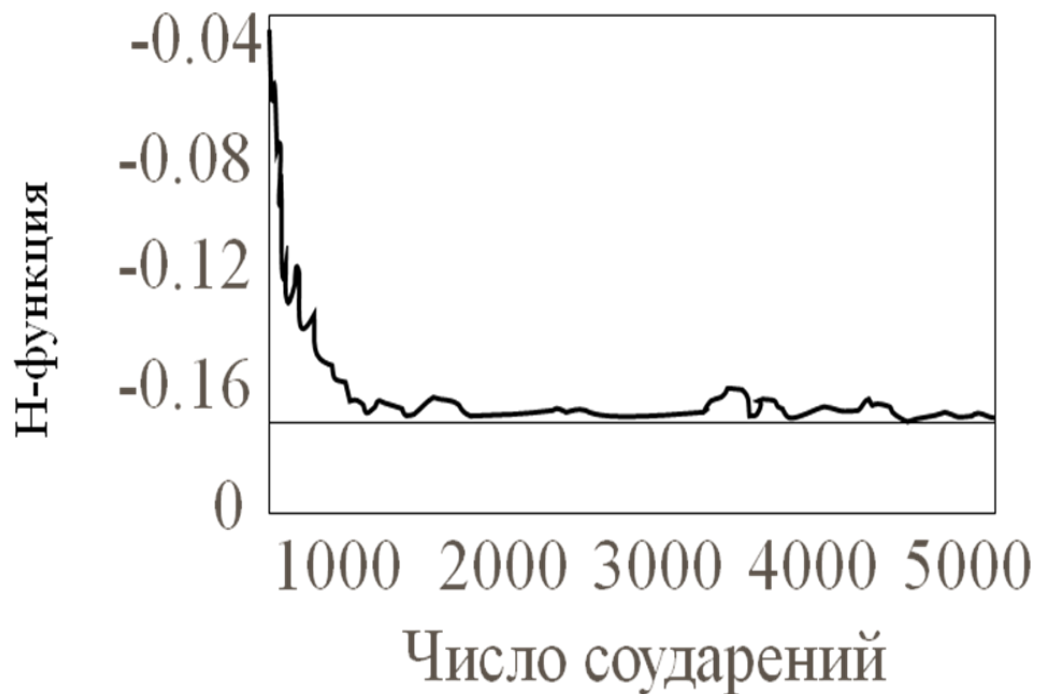


Рис. 17. Поведение **H**-функции Больцмана в зависимости от числа соударений атомов

2.4. Динамические свойства: коэффициент диффузии

Коэффициент диффузии в молекулярно-динамическом изучении представляет собой одну из основных характеристик. Получим явный вид коэффициента диффузии и проиллюстрируем его поведение для некоторых молекулярных систем [9-10]. Молекулярно-динамические изменения в любой системе сопряжены с переносом массы, энергии или количества движения, которые починаются феноменологическому соотношению вида,

$$\text{Поток} = - \text{Коэффициент} \times \text{Градиент}.$$

Поток измеряет перенос через единицу площади за единицу времени, градиент обеспечивает движущую силу потока, а коэффициент характеризует сопротивление этому потоку. Примерами подобной закономерности могут послужить закон Ньютона о вязкости, закон Вика о диффузии, закон Фурье о теплопроводности, закон Ома об электропроводности и т.д. Из системы двух уравнений – закон диффузии Вика и уравнение непрерывности (баланса вещества),

$$\begin{cases} n \frac{\partial x}{\partial t} = -D \frac{\partial n}{\partial x} \\ \frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial (n\dot{x})}{\partial x} = 0 \end{cases}$$

можно получить следующее уравнение одномерной диффузии:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}$$

где $n=n(x,t)$ – число атомов в единице объема (длины), D – представляет собой коэффициент диффузии.

Легко убедиться, что данному дифференциальному уравнению удовлетворяет решение вида,

$$n(x, t) = \frac{N}{2(\pi Dt)^{1/2}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}}$$

Нетрудно заметить, что при любых $t>0$ атомы подчиняются закону распределения Гаусса; – налицо диффузионное перемешивание по мере того как система отдалается от исходного состояния при $t=0$. Теперь, если вспомнить определения второго момента для данного распределения, т.н. среднеквадратичное отклонение (СКО; *MSD mean-square displacement*) атомов от положения равновесия,

$$\langle [x(t) - x(0)]^2 \rangle = \frac{1}{N} \int x^2 n(x, t) dx$$

то получим следующий явный вид коэффициента диффузии:

$$\langle [x(t) - x(0)]^2 \rangle = 2Dt$$

или для случая 3-х мерного движения атомов,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle [r(t) - r(0)]^2 \rangle}{6t} = D$$

Последнее уравнение впервые было получено Эйнштейном и представляет собой одно из важнейших уравнений в знаменитом семействе флуктуационно-диссипативных соотношений (*fluctuation-dissipation equations*), связывающих между собой свойства переноса со временем и с ансамблем средних, достигаемых системой при равновесии. (Аналогичные соотношения были предложены также Онзагером (*Onsager*) под названием флуктуационно–регрессивной гипотезы) .

Приводим более общие формулы для уравнения Эйнштейна (*Einstein equation*) и его взаимосвязи с СКО (MSD):

$$D = \frac{1}{6N} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N [r_i(t) - r_i(0)]^2 \quad , \quad D = \frac{1}{6} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} (MSD)$$

$$CKO(MSD) = \langle r^2(t) \rangle = \left\langle \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [r_i(t) - r_i(0)]^2 \right\rangle \quad \langle r^2(t) \rangle = 2dDt \quad d = 1,2,3$$

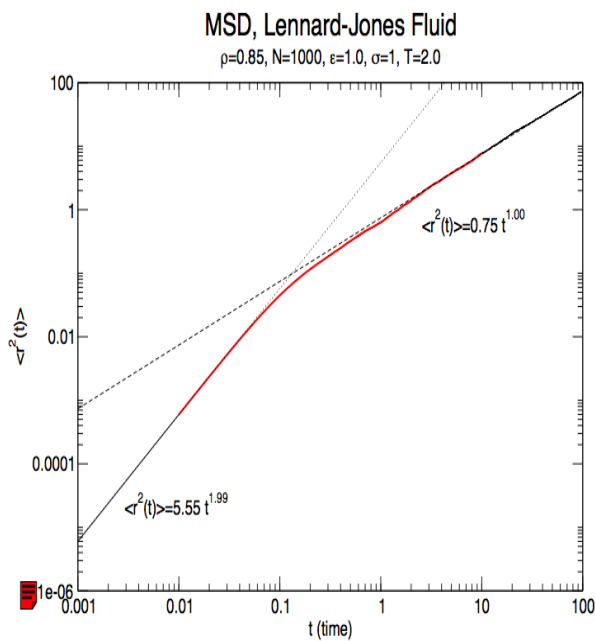
В биохимии (при построении структур протеинов) часто используется другая форма – корень среднеквадратичного отклонения (КСКО; *RMSD root-mean-square displacement*):

$$КСКО(RMSD) = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_i^N m_i \|r_{i,1} - r_{i,2}\|^2}$$

здесь $r_{i,1}$ ($r_{i,2}$) – положение атома при $t=0$ ($t>0$), а норма $\|r_{i,1} - r_{i,2}\|^2 = |r_{i,1} - r_{i,2}|^2$.

Таким образом, СКО(MSD) измеряет среднее расстояние, пройденное атомом за промежуток времени t . Если атом движется баллистически (без соударения с другими атомами), то указанное расстояние пропорционально времени и, соответственно, СКО растет квадратично. В плотной (конденсированной) фазе баллистическое движение возможно, но в течение очень короткого момента времени; после этого СКО будет расти линейно со временем. Графически наклон СКО, в длительном промежутке времени, определяет коэффициент диффузии D . Эти два режима (баллистическое и диффузионные движения) показаны на Рис.18(а-б) для модели Леннарда-Джонса.

(а)



(б)

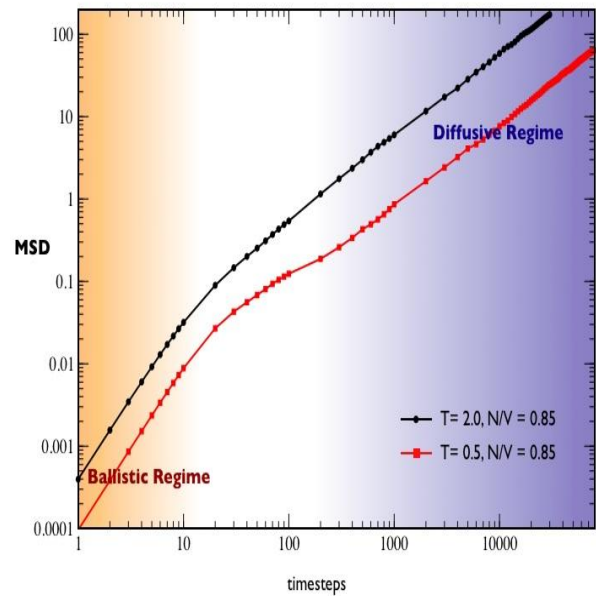


Рис. 18(а-б). Баллистическое и диффузионные движения для модели Леннарда-Джонса.

2.5. Некоторые результаты вычисления кода МД для модели Леннарда-Джонса

Приводим некоторые результаты вычислений на основе компьютерного кода для МД-моделирования Леннард-Джонсовой жидкости, который детально описан выше. На этом простом примере – анализе динамических траекторий атомов и некоторых физических величин – прослеживается универсальный подход, который характерен для любой молекулярной системы, вне зависимости от степени ее сложности.

На Рис. 19(а-г) приведены четыре последовательные конфигурации, которые иллюстрируют процесс достижения системой равновесных (релаксированных) состояний. Стартовав с кристаллического состояния (а), далее система медленно нагревается (б), релаксируясь с фазовым переходом кристалл-жидкость (в-г). Отметим, что этот процесс характерен для всего МД-моделирования (от простых атомарных до белковых структур). Рис. 20а демонстрирует достижения устойчивого равновесия на примере динамических изменений трех основных термодинамических величин, T , P , E – температуры, давления, полной энергии системы. Далее Рис. 20б выражает переход кристалл-жидкость через метастабильные промежуточные состояния, которые обнаруживаются на графике ФРР (функции радиального распределения). Зависимость ФРР полностью коррелирует с динамическими изменениями, приведенными на Рис. 19(а-г).

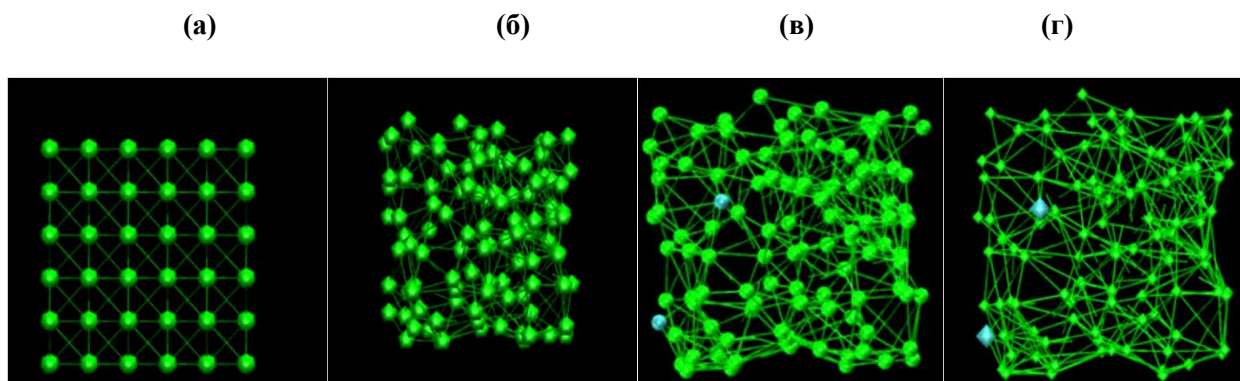


Рис. 19(а-г). Последовательные конфигурации модели Леннарда-Джонса: (а) $t=0$, (б) $t=1$, (в) $t=10$, (г) $t=100$ пс.

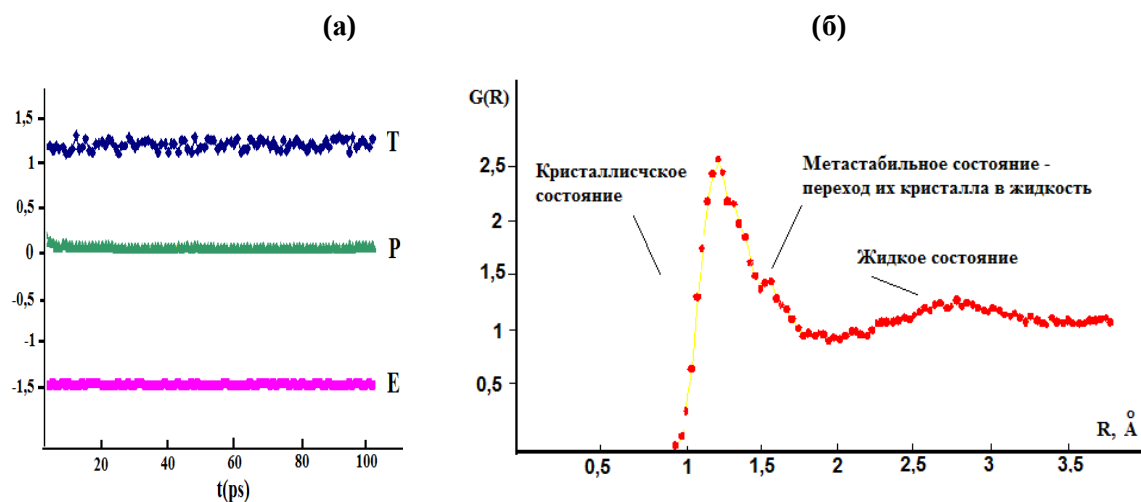


Рис. 20. (а) Мониторинг термодинамических величин T, P, E – температуры, давления, полной энергии системы от времени. (б) Зависимость ФРР (функции радиального распределения) от расстояния.

2.6. Динамические и диффузионные свойства молекул NaCl в водном растворе при различных концентрациях соли

В серии МД-вычислений, выполненных в соавторстве со студентами 5-го курса кафедры химии, геохимии и космохимии Университета “Дубна” (выпуск 2009-2010 гг.) Колодиной П.Г. и Шуренковой А.А. исследовались поведения частиц в водном растворе на примере системы NaCl-H₂O. Система, выбранная для моделирования в данной работе, на настоящий момент уже хорошо изучена и подходит для начального изучения молекулярно-динамического моделирования. Полученные в ходе работы результаты можно сравнивать с уже известными закономерностями в системе. Моделируемая система состоит из четырех типов атомов, характеристики которых приведены в Таблице 3(а). МД моделирование проводилось при пяти разных концентрациях соли (0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 моль NaCl/моль H₂O).

Таб. 3(а). Значения массы и заряда частиц в системе NaCl-H₂O.

Атом	Массовое число (m_e , а.е.м.)	Зарядовое число q (е, заряд протона)
Na	22.98980	1.00000
Cl	35.45300	-1.00000
Ow	15.99940	-0.73000
Hw	1.00797	0.36500
Hw	1.00797	0.36500

В МД моделирования был использован потенциал, описывающий силовое поле молекулы NaCl в растворе: потенциал связи LJ (Таблица 3(б)).

Таб. 3(б). Функциональная форма и параметры потенциала для разных атомных пар в растворе.

Атом.пара	Потенциал	Функциональная форма	Параметры	ϵ , ккал/моль	σ , Å
Ow-Ow	LJ	$V(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$	ϵ, σ	0.160	3.2
Na-Na				0.130	2.3
Cl-Cl				0.100	4.5
Ow-Na				0.144	2.8
Ow-Cl				0.127	3.8
Na-Cl				0.114	3.400

Динамика системы при ансамбле NVT. Энергия системы для каждой отдельной системы (с определенной концентрацией) сохраняется в течение всего процесса моделирования в микроканоническом ансамбле NVT. Изначально температура была задана и при данном ансамбле температура не возрастает, а колеблется вокруг заданного значения 294.95 K (см. Рис. 21(а-в)). Для всех пяти рассматриваемых систем объем ячейки остается постоянным ($5721,581 \text{ \AA}^3$), так же как и общее количество молекул (140).

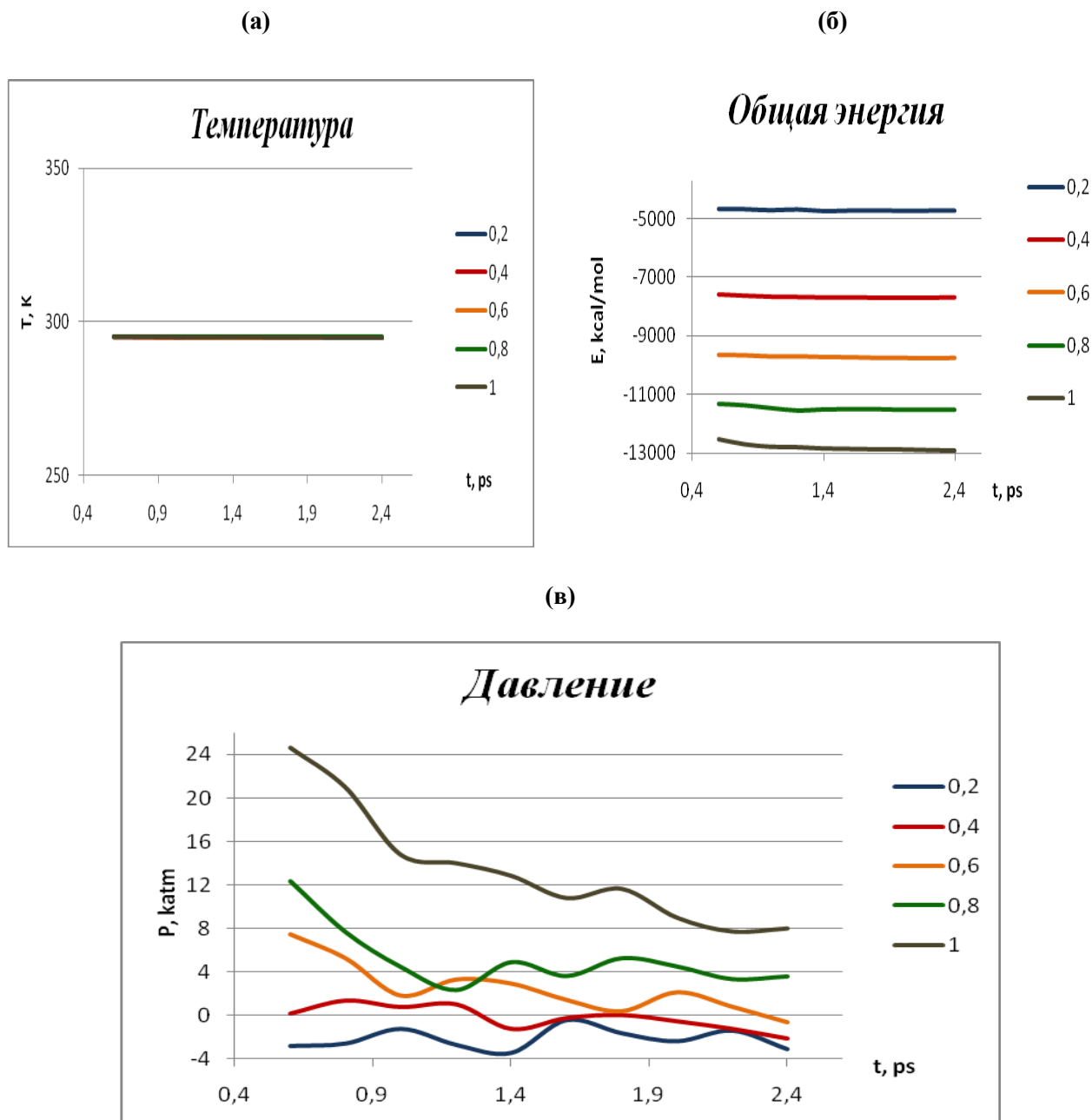


Рис. 21(а-в). Мониторинг термодинамических величин T, E, P – температуры, полной энергии и давления системы.

С увеличением концентрации NaCl наблюдается рост общей плотности (см. Рис. 22(а)) и соответственно, давления в системе (Рис. 22(б)). Это хорошо согласуется со справочными данными: значение осмотического коэффициента так же растет с увеличением c (см. рисунок (Рис. 22(д))). Причем, если вид кривой (а) близок к линейному, то зависимость (б) описывается более сложным уравнением и имеет два линейных участка с точкой перегиба при значении относительной концентрации, равной 0,6. Концентрационная зависимость общей энергии имеет вид (г).

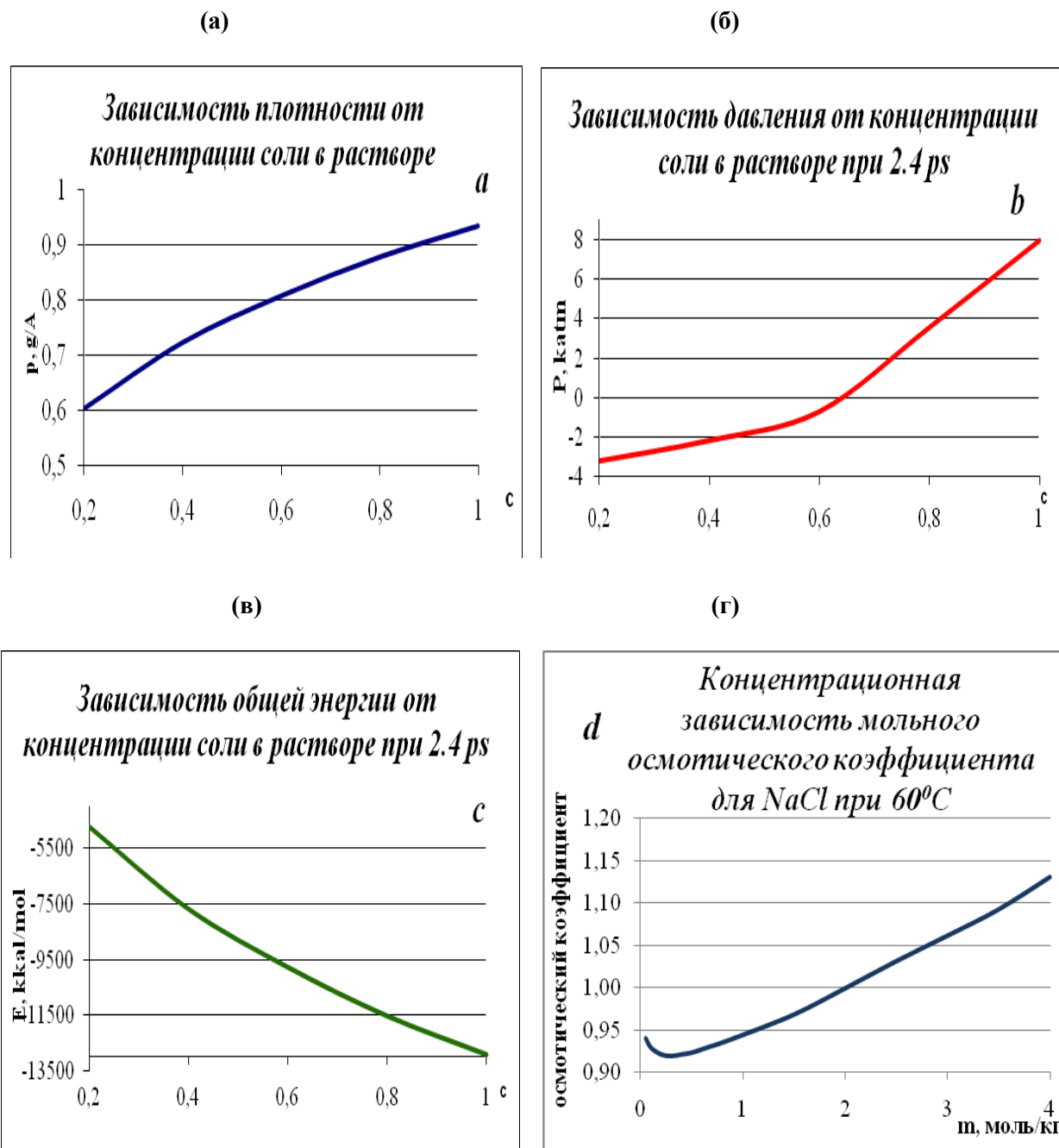


Рис. 22. (а-в) Зависимость плотности, давления и общей энергии от концентрации соли в растворе. (д) Зависимость осмотического коэффициента от концентрации (справочные данные).

Коэффициент диффузии. В ходе работы было смоделировано два варианта: (1) молекулы соли диссоциируют в водном растворе, (2) молекулы соли не диссоциируют (связь фиксирована). Из графика зависимости коэффициента диффузии от концентрации соли видно (Рис. 23), что диффузия недиссоциированных молекул NaCl происходит легче (на всем диапазоне концентраций).

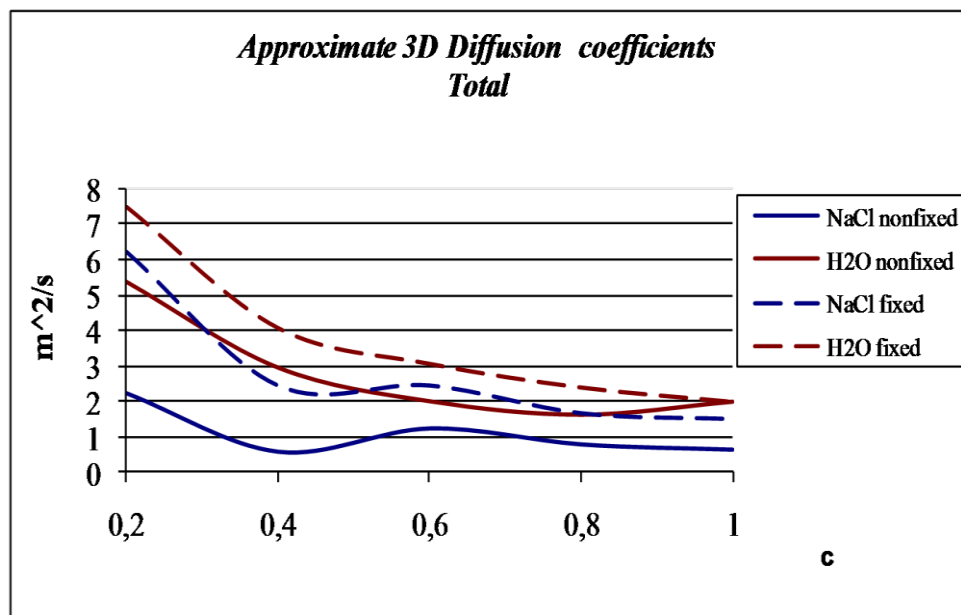


Рис. 23. Зависимость коэффициента диффузии от концентрации.

Однако в реальном соляном растворе реализуется другой случай: молекулы NaCl диссоциируют и зависимость имеет такой же характер, но значения коэффициентов диффузии значительно меньше. Это может быть обусловлено эффектом электростатического взаимодействия отдельных ионов Na^+ и Cl^- , который в большей степени выражен при диссоциации соли. Причем, как видно из графика, при определенных концентрациях соли (в пределах $c = 0,4$) этот эффект Кулоновского взаимодействия вносит существенный вклад в диффузионный процесс. Увеличение концентрации разноименно заряженных ионов до 0,6 приводит к незначительному облегчению диффузии, а дальнейший рост концентрации соли практически не отражается на коэффициенте диффузии.

Диффузия, как известно, непосредственно связана с подвижностью заряженных частиц (ионов) в растворе, которая так же характеризует электропроводность водно-солевого раствора. NaCl – сильный электролит типа 1-1; из рисунка 24 и таблицы видно, что для всех электролитов типа 1-1 эквивалентная электропроводность падает с ростом концентрации. Это подтверждает найденную в нашем исследовании закономерность ухудшения диффузии при концентрировании раствора.

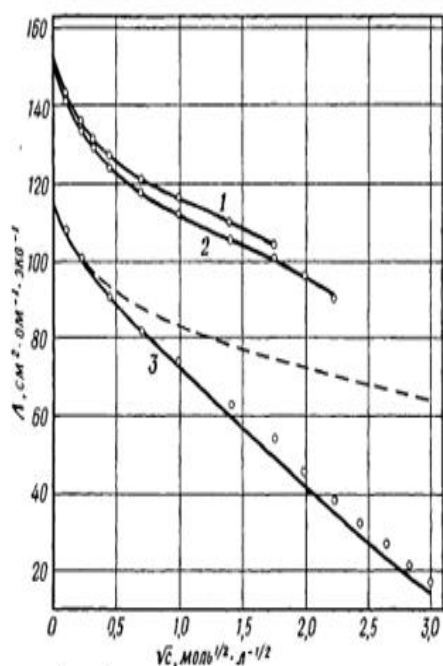


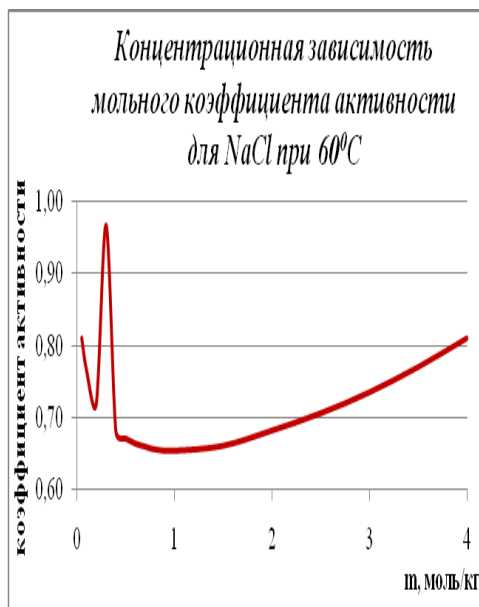
Рис. Эквивалентная электропроводность концентрированных растворов 1-1-электролитов.

Эквивалентная электропроводность типичных электролитов вплоть до высоких концентраций в водных растворах при 25°

C, моль/л	Эквивалентная электропроводность, см²·мекд.ом⁻¹·экв⁻¹			
	NaCl	KCl	BaCl₂	LaCl₃
0,0	126,45	149,85	139,98	146,0
0,0005	124,51	147,81	134,34	135,21
0,001	123,74	146,95	132,27	131,16
0,005	120,64	143,55	123,94	118,11
0,01	118,53	141,27	119,09	111,25
0,02	115,76	138,34	—	—
0,05	111,06	133,37	105,19	94,95
0,1	106,74	128,96	98,68	87,89
0,2	101,71	124,08	—	—
0,5	93,62	117,27	80,60	66,68
1	85,76	111,87	68,98	51,15
1,5	79,86	108,27	—	—
2	74,71	105,23	—	—
3	65,57	99,46	—	—
4	57,23	93,46	—	—
5	49,46	—	—	—

Рис. 24. Зависимость эквивалентной электропроводности с ростом концентрации. То же самое на таблице для всех электролитов типа 1-1.

Кроме того, подвижность (а то есть и диффузию) ионов в растворе можно охарактеризовать коэффициентом активности. Литературные данные показывают (см. рисунок 25 и таблицу рядом), что кривая концентрационной зависимости мольного коэффициента активности имеет максимум, который может объяснить улучшение диффузии при относительной концентрации соли 0,6 в нашей модели.



Хлористый натрий [1]

m	Моляльный осмотический коэффициент					Моляльный коэффициент активности				
	60°	70°	80°	90°	100°	60°	70°	80°	90°	100°
0,05	0,940	0,939	0,938	0,936	0,935	0,811	0,807	0,803	0,799	0,794
0,1	0,929	0,927	0,926	0,924	0,923	0,766	0,762	0,757	0,752	0,746
0,2	0,921	0,919	0,918	0,916	0,914	0,721	0,717	0,711	0,705	0,698
0,3	0,919	0,917	0,916	0,914	0,911	0,697	0,691	0,686	0,679	0,672
0,4	0,921	0,919	0,917	0,915	0,912	0,682	0,676	0,671	0,663	0,655
0,5	0,923	0,921	0,920	0,917	0,915	0,672	0,667	0,660	0,653	0,644
0,6	0,927	0,925	0,923	0,921	0,918	0,665	0,659	0,653	0,645	0,636
0,7	0,931	0,928	0,927	0,924	0,921	0,661	0,654	0,648	0,640	0,631
0,8	0,935	0,934	0,931	0,929	0,926	0,657	0,651	0,644	0,636	0,627
1,0	0,944	0,942	0,940	0,937	0,935	0,655	0,648	0,641	0,632	0,622
1,5	0,968	0,968	0,966	0,963	0,950	0,662	0,656	0,646	0,638	0,629
2,0	0,999	0,998	0,995	0,991	0,986	0,683	0,672	0,663	0,651	0,641
2,5	1,031	1,029	1,026	1,022	1,016	0,707	0,697	0,685	0,674	0,659
3,0	1,061	1,059	1,057	1,053	1,048	0,736	0,724	0,709	0,700	0,687
3,5	1,092	1,090	1,086	1,082	1,077	0,771	0,758	0,742	0,730	0,716
4,0	1,130	1,127	1,120	1,113	1,105	0,811	0,794	0,777	0,763	0,746

Рис. 25. Концентрационная зависимость мольного коэффициента активности. То же самое на таблице.

Однако для объяснения процесса диффузии при разных концентрациях соли в растворе можно вспомнить два эффекта. Движение ионов разных зарядов, в том числе и сольватированных, в противоположных направлениях создает как бы дополнительное трение, которое и уменьшает абсолютную скорость движения ионов. Этот эффект торможения носит название *электрофоретического эффекта (electrophoretic effect)*. По мере увеличения концентрации плотность ионной атмосферы увеличивается, следовательно, увеличивается и тормозящий электрофоретический эффект. При беспорядочном движении иона его ионная атмосфера не движется вместе с ним как одно целое. При движении ион покидает свою ионную атмосферу и непрерывно на пути своего движения создает новую. Этот процесс приводит к нарушению симметричности ионной атмосферы, что так же приводит к некоторому торможению поступательного движения иона – это эффект релаксации (*the effect of relaxation*). В Таблице 4 приведены справочные данные по коэффициенту активности электролитов для сравнения их с результатами МД-моделирования, изложенными выше.

Коэффициент активности электролитов при 25°

<i>m</i>	Ацетат лития	LiToI	NaOH	NaF	NaCl	NaBr	NaI	NaClO ₃	NaClO ₄	NaBrO ₃	NaNO ₃
0,1	0,784	0,772	0,764	0,765	0,778	0,782	0,787	0,772	0,775	0,758	0,762
0,2	0,742	0,723	0,725	0,710	0,735	0,741	0,751	0,720	0,729	0,696	0,703
0,3	0,721	0,695	0,706	0,676	0,710	0,719	0,735	0,688	0,701	0,657	0,666
0,4	0,709	0,674	0,695	0,651	0,693	0,704	0,727	0,664	0,683	0,628	0,638
0,5	0,700	0,659	0,688	0,632	0,681	0,697	0,723	0,645	0,668	0,605	0,617
0,6	0,691	0,647	0,683	0,616	0,673	0,692	0,723	0,630	0,656	0,585	0,599
0,7	0,689	0,638	0,680	0,603	0,667	0,689	0,724	0,617	0,648	0,569	0,583
0,8	0,688	0,630	0,677	0,592	0,662	0,687	0,727	0,606	0,641	0,554	0,570
0,9	0,688	0,623	0,676	0,582	0,659	0,687	0,731	0,597	0,635	0,541	0,558
1,0	0,689	0,617	0,677	0,573	0,657	0,687	0,736	0,589	0,629	0,528	0,548
1,2	0,693	0,605	0,679	—	0,654	0,692	0,747	0,575	0,622	0,507	0,530
1,4	0,700	0,595	0,684	—	0,655	0,699	0,763	0,563	0,616	0,489	0,514
1,6	0,709	0,586	0,690	—	0,657	0,706	0,780	0,553	0,613	0,473	0,501
1,8	0,719	0,575	0,698	—	0,662	0,718	0,799	0,545	0,611	0,461	0,489
2,0	0,729	0,568	0,707	—	0,668	0,731	0,820	0,538	0,609	0,450	0,478
2,5	0,762	0,558	0,741	—	0,688	0,768	0,883	0,525	0,609	0,426	0,455
3,0	0,798	0,556	0,782	—	0,714	0,812	0,963	0,515	0,611	—	0,437
3,5	0,837	0,559	0,833	—	0,746	0,865	1,053	0,508	0,617	—	0,422
4,0	0,877	0,566	0,901	—	0,783	0,929	—	—	0,626	—	0,408
4,5	—	0,575	0,982	—	0,826	—	—	—	0,637	—	0,396
5,0	—	—	1,074	—	0,874	—	—	—	0,649	—	0,386
5,5	—	—	1,178	—	0,928	—	—	—	0,662	—	0,378
6,0	—	—	1,296	—	0,986	—	—	—	0,677	—	0,371

Таб. 4. Справочные данные по коэффициенту активности электролитов для сравнения их с результатами МД-моделирования [31].

ГЛАВА 3. МД–МОДЕЛИРОВАНИЕ АТОМАРНЫХ И ИОННЫХ СТРУКТУР, ПОЛИМЕРОВ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МАКРОМОЛЕКУЛ

3.1. *DL_POLY* – многоцелевой компьютерный код МД–моделирования

В данном и последующем параграфе мы приводим детальное описание процесса МД–моделирования на примере исследования ряда химических и биохимических систем. Следует, прежде всего, отметить, что к настоящему времени разработаны несколько больших компьютерных многоцелевых кодов для МД–моделирования, – от свободно доступных до лицензионных, дорогостоящих версий [8-16]. К таким многоцелевым программам относятся, например, *DL_POLY*, *AMBER*, *CHARMM*, *NAMD* и т.д. Особенность этих программ заключается в том, что они охватывают широкий круг молекулярных систем - от простых атомарных структур до ионных систем, полимерных и биохимических макромолекул. Здесь мы рассмотрим описание и применение кода *DL_POLY* для МД–моделирования ряда молекулярных моделей. Компьютерный код *DL_POLY* разработан в Лаборатории Даресбэри (Англия), группой молекулярного моделирования под руководством Билла Смита (*W. Smith et al.*; *package DL POLY*, *Collaborative Computational Project CCP5* http://www.cse.scitech.ac.uk/ccg/software/DL_POLY/) [16-20].

Ниже на Рис. 26 приведена блок-схема входных (*input: CONFIG, CONTROL, FIELD*) и выходных (*output: OUTPUT, REVCON, HISTORY*) файлов компьютерного кода *DL_POLY*.

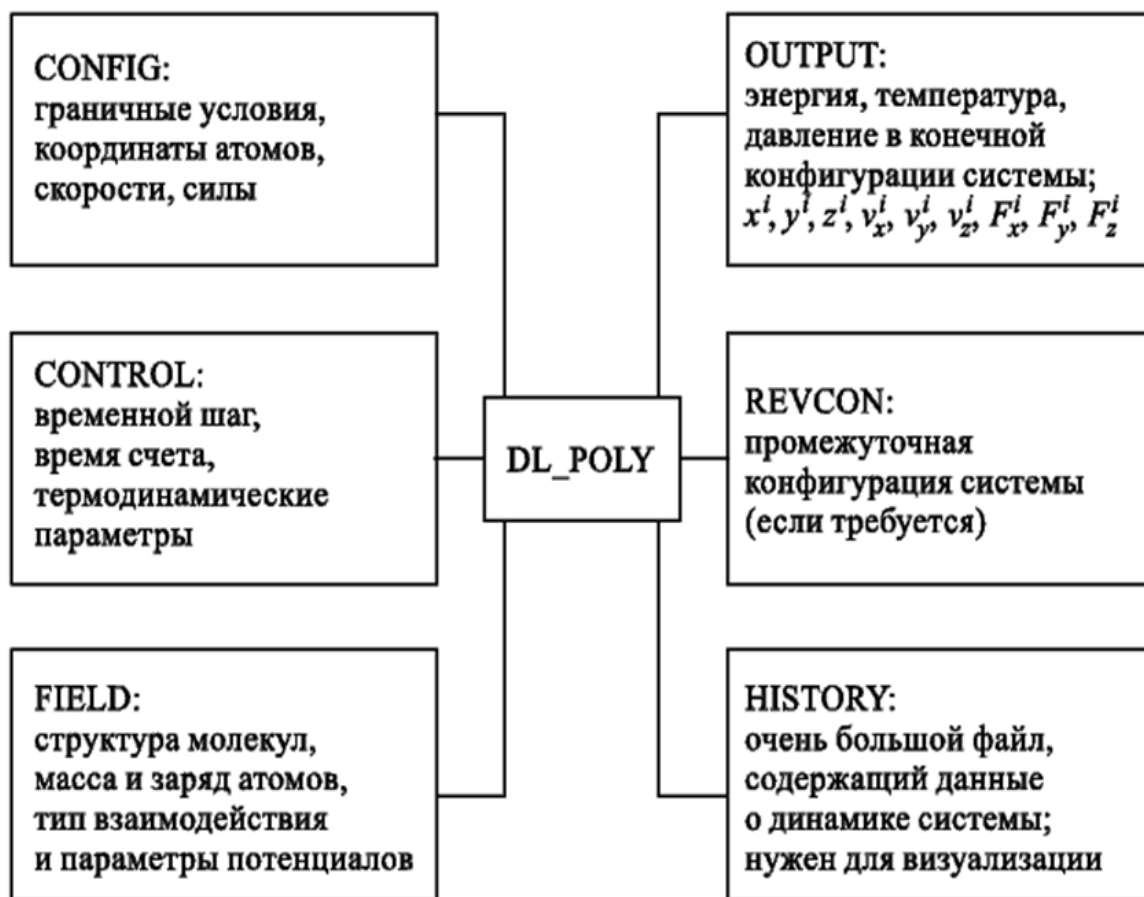


Рис. 26. Блок-схема входных и выходных файлов кода *DL_POLY*.

Исходная молекулярная структура, *CONFIG*, содержит 3-х мерные координаты (x, y, z) всех атомов, задает граничные условия, а также, если потребуется, начальные значения скоростей (v_x , v_y , v_z) и межатомных сил (f_x , f_y , f_z); – скорости и силы в начальный момент могут быть нулевыми. В соответствии с файлом *CONFIG* необходимо составлять *FIELD*, который содержит информацию о структуре атомов и молекул, их масс и зарядов, параметров и видов потенциалов взаимодействия. Эти два файла, *CONFIG* и *FIELD*, по структуре должны быть взаимосогласованы; они могут быть очень большими в сотни и тысячи строк – в соответствии с количеством атомов или молекул в системе. А файл *CONTROL*, содержащий данные о параметрах моделирования (температуре, давлении, шаге интегрирования уравнений движений и время счета, термодинамических параметрах и методах моделирования и т.д.) – хотя и небольшой (0,5-1 страницы), но каждая строка здесь указывает на метод или алгоритм МД-моделирования.

Пример файла *CONTROL* приведен в Таблице 5а для МД-моделирования молекулы валиномицина – важной структуры в надмолекулярной химии (*supramolecular chemistry*) [1-10]. Валиномицин – одна из основных химических молекул, принимающих участие в процессе переноса ионов во внутриклеточных мембранах (Стид Дж.В., Этвуд Дж.Л. Супрамолекулярная химия. В 2-х томах. Том 1. М., Академкнига, 2007). Ниже приведены описания ключей и опций (алгоритмов) в файле *CONTROL*, а более детальный компьютерный анализ молекулярно-динамического изучения самой молекулы валиномицина дан в последующем параграфе.

Таблица 5а. Файл *CONTROL* кода *DL_POLY*, содержащий параметры МД-моделирования для молекулы валиномицина – цепочки лекарственного препарата в воде.

с-----файл <i>CONTROL</i> кода <i>DL_POLY</i> для МД-моделирования молекулы валиномицина				
12345x789.....				73
■ <u>Valinomycin in water</u>				---Line 1
■ <u>integrator leapfrog verlet</u>				---Line 2
■ <u>temperature</u> 310.00				---Line 3
■ <u>pressure</u> 0.0000				---Line 4
■ <u>ensemble nvt hoover</u> 0.5				---Line 5
■ <u>steps</u> 10000				---Line 6
■ <u>equilibration</u> 100				---Line 7
■ <u>multiple</u> 10				---Line 8
■ <u>restart scale</u>				---Line 9
■ <u>scale</u> 10				---Line 10
■ <u>print</u> 100				---Line 11
■ <u>stack</u> 100				---Line 12
■ <u>stats</u> 100				---Line 13
■ <u>rdf</u> 100				---Line 14
■ <u>trajectory</u> 1 100 0				---Line 15
■ <u>timestep</u> 0.0020				---Line 16
■ <u>cutoff</u> 12.000				---Line 17
■ <u>delr width</u> 1.2000				---Line 18
■ <u>rvdw cutoff</u> 10.000				---Line 19
■ <u>reaction field precision</u> 1.E-5				---Line 20
■ <u>eps</u> 70.0				---Line 21
■ <u>shake tolerance</u> 1.0E-8				---Line 22
■ <u>quaternion tolerance</u> 1.0E-5				---Line 23
■ <u>print rdf</u>				---Line 24
■ <u>job time</u> 6000.0				---Line 25
■ <u>close time</u> 100.0				---Line 26
■ <u>finish</u>				---Line 27

Line 1: название системы (“валиномицин в воде”).
Line 2: конечно-разностный метод интегрирования уравнений движений.
Line 3: температура равновесия (релаксации) – нормальные комнатные условия.
Line 4: давление (в данном примере не фиксировано).
Line 5: ансамбль – термостат Нозз-Хувера, со временем 0,5 пс релаксации системы до заданной внешней температуры 310 K.
Line 6: количество шагов интегрирования уравнений движений.
Line 7: количество шагов, необходимых для уравнивания системы, достижения ей температуры термостата.
Line 8: использования алгоритма много-временного шага (*the multiple timestep algorithm*, Рис. 27).

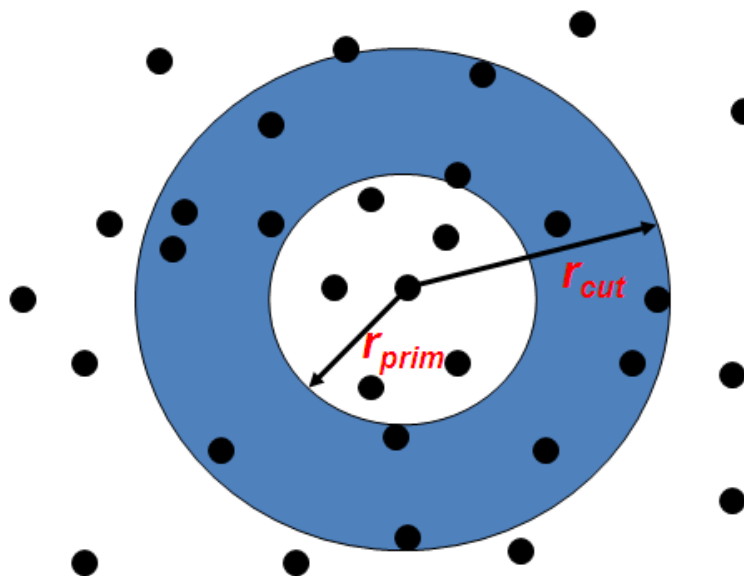


Рис. 27. Иллюстрация алгоритма много-временного шага: r_{cut} – радиус обрезания (*cutoff*), r_{prim} – радиус первичной сферы.

В алгоритме много-временного шага силы в первичной сфере радиусом r_{prim} вносят наибольший вклад в динамику молекулярной системы, следовательно, они вычисляются на каждом шаге интегрирования по времени; вклад сил взаимодействия с вторичными атомами в отрезке $(r_{cut} - r_{prim})$ интерполируется; – эти силы явно вычисляются лишь через каждые *multiple*–шагов по интегрирования времени. Здесь r_{cut} – радиус обрезания (*cutoff*) сил и потенциалов взаимодействия.

Line 9: продолжение счета (*restart*); система стартует по МД не с начальных, например, кристаллических состояний, а с каких-то промежуточных – термализованных состояний.
Line 10: число шагов масштабирования скоростей атомов к заданной температуре.
Line 11 – Line 15: вывод промежуточных данных на печать и сохранение в устройстве памяти значения координат и набор статистики ФРР (функции радиального распределения) атомов каждые *n*–шагов.
Line 16: временной шаг (*timestep*) интегрирования уравнений движений.
Line 17 – Line 18: радиус обрезания (*cutoff*) и ширина полосы (*delr width*) сил и потенциалов в сфере вокруг каждого атома.
Line 17 – Line 19: радиус обрезания (*cutoff*) и ширина полосы (*delr width*) по округлению сил и потенциалов электростатической и ван-дер-ваальсовой природы в сфере вокруг каждого атома.
Line 20 – Line 21: метод расчета электростатических сил и потенциалов с заданным значением диэлектрической константы. В этом примере для вычисления электростатических взаимодействий применяется так называемый алгоритм “реакция поля” (*“reaction field”*), в котором заданная молекула окружается сферической каверной конечного радиуса, где электростатические взаимодействия

вычисляется явно; вне каверны система представляет собой диэлектрический континуум. При таком подходе полный кулоновский потенциал будет равен:

$$U(r_{nj}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} q_n q_j \left[\frac{1}{r_{nj}} + \frac{B_0 r_{nj}^2}{2R_c^3} \right]$$

где R_c -радиус каверны, а постоянная B выражается через диэлектрическую константу континуума:

$$B_0 = \frac{2(\epsilon_1 - 1)}{(2\epsilon_1 + 1)}$$

Line 22: использование алгоритма “Shake” для оценки химических связей с заданной точностью. На примере трехатомной молекулы (Рис. 28) вкратце приводим описание этого алгоритма.

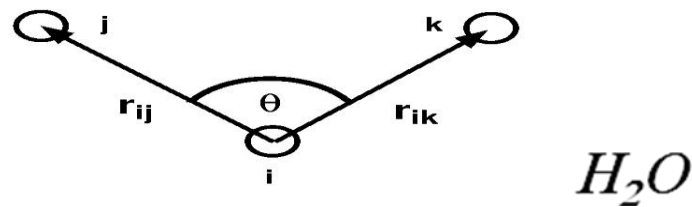


Рис. 28. Геометрия трехатомной молекулы (воды) для алгоритма “Shake” по оценке химических связей.

Ньютоновские уравнения классической механики с учетом присутствия химических связей для молекулы из трех атомов будут выглядеть как:

$$\begin{aligned} m_1 \frac{d^2 \mathbf{r}_1}{dt^2} &= \mathbf{f}_1 + \mathbf{g}_1 \\ m_2 \frac{d^2 \mathbf{r}_2}{dt^2} &= \mathbf{f}_2 + \mathbf{g}_2 \\ m_3 \frac{d^2 \mathbf{r}_3}{dt^2} &= \mathbf{f}_3 + \mathbf{g}_3 \end{aligned}$$

Характерная черта этих уравнений – это введение фиктивной (в природе несуществующей) силы $\mathbf{g}$,

$$m_\alpha \frac{d^2 \mathbf{r}_\alpha}{dt^2} = \mathbf{f}_\alpha + \mathbf{g}_\alpha$$

наряду с силой $\mathbf{f}$, которая имеет реальный физический смысл:

$$\mathbf{f} = \text{The (intermolecular + intramolecular) forces}$$

С учетом “постоянства реальных сил” стандартное разностное соотношение вышеуказанного уравнения представим в виде:

$$\mathbf{r}_\alpha(t + dt) = \mathbf{r}'_\alpha(t + dt) + (dt^2/m_\alpha) \mathbf{g}_\alpha^r(t)$$

Где знак $'$ (штрих) означает положение атома при новом (“отклоненном от заданного”) значении химической связи.

По алгоритму “Shake” фиктивные силы выражаются посредством относительных длин химических связей, а также неопределенных множителей Лагранжа:

$$\begin{aligned} \mathbf{g}_1^r &= L_{12} \mathbf{r}_{12} \\ \mathbf{g}_2^r &= L_{23} \mathbf{r}_{23} - L_{12} \mathbf{r}_{12} \\ \mathbf{g}_3^r &= -L_{23} \mathbf{r}_{23} \end{aligned}$$

С учетом этих соотношений разностные уравнения для 3-х атомной молекулы (молекулы воды) буду преобразовываться следующим образом:

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_1(t+dt) &= \mathbf{r}_1'(t+dt) + (dt^2/m_1)L_{12}\mathbf{r}_{12}(t) \\ \mathbf{r}_2(t+dt) &= \mathbf{r}_2'(t+dt) + (dt^2/m_2)(L_{23}\mathbf{r}_{23}(t) - L_{12}\mathbf{r}_{12}(t)) \\ \mathbf{r}_3(t+dt) &= \mathbf{r}_3'(t+dt) - (dt^2/m_3)L_{23}\mathbf{r}_{23}(t) \end{aligned}$$

Далее из трех уравнений с тремя неизвестными методом исключения получим:

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_{12}(t+dt) &= \mathbf{r}_{12}'(t+dt) + dt^2(m_1^{-1} + m_2^{-1})L_{12}\mathbf{r}_{12}(t) - dt^2m_2^{-1}L_{23}\mathbf{r}_{23}(t) \\ \mathbf{r}_{23}(t+dt) &= \mathbf{r}_{23}'(t+dt) - dt^2m_2^{-1}L_{12}\mathbf{r}_{12}(t) + dt^2(m_2^{-1} + m_3^{-1})L_{23}\mathbf{r}_{23}(t) \end{aligned}$$

Обычно положение атомов при новых (“отклоненных от заданных”) значениях химической связи не так уж сильно отличается:

$$\begin{aligned} |\mathbf{r}_{12}(t+dt)|^2 &\sim |\mathbf{r}_{12}(t)|^2 = d_{12}^2, \quad |\mathbf{r}_{23}(t+dt)|^2 \sim |\mathbf{r}_{23}(t)|^2 = d_{23}^2 \\ |\mathbf{r}_{12}'(t+dt)|^2 &= d_{12}'^2, \quad |\mathbf{r}_{23}'(t+dt)|^2 = d_{23}'^2 \end{aligned}$$

Таким образом, вышеприведенные уравнения, пренебрегая малыми величинами высокого порядка, нетрудно свести к следующим:

$$\begin{aligned} d_{12}^2 - d_{12}'^2 &\sim 2dt^2 d_{12}^0 d_{12}'(m_1^{-1} + m_2^{-1})L_{12} \\ d_{23}^2 - d_{23}'^2 &\sim 2dt^2 d_{23}^0 d_{23}'(m_2^{-1} + m_3^{-1})L_{23} \end{aligned}$$

Введением обозначений относительных масс,

$$\begin{aligned} M_{12} &= m_1 m_2 / (m_1 + m_2) \\ M_{23} &= m_2 m_3 / (m_2 + m_3) \end{aligned}$$

мы получим явные соотношения для неопределенных множителей Лагранжа:

$$\begin{aligned} L_{12} &= M_{12}(d_{12}^2 - d_{12}'^2)/2dt^2 d_{12}^0 d_{12}' \\ L_{23} &= M_{23}(d_{23}^2 - d_{23}'^2)/2dt^2 d_{23}^0 d_{23}' \end{aligned}$$

Таким образом, L_{12} и L_{23} выражаются посредством трех величин: d_0 – исходной длины химической связи (фиксированной, известной из эксперимента), d' – промежуточной длины (“отклоненной от заданной”), которая подлежит коррекции, и d – скорректированной длины, совпадающей с истинной химической связью с некоторой точностью. (Как правило, точность алгоритма колеблется в пределах $10^{-6} - 10^{-8}$ Å). Процесс “корректировки” длин химических связей проиллюстрирован с помощью Рис. 29.

По сути, множители Лагранжа выражают собой сил коррекцию химических связей, а фиктивные силы в алгоритме “Shake” – суть математической природы; оны начнут работать только при отклонении длин химических связей от заданных фиксированных (экспериментальных) значений. Алгоритм “Shake” – это итерационный процесс – на каждый временной шаг интегрирования уравнений движений мы проделываем дополнительно ещё один или несколько шагов по корректировке длин химических связей в молекулах.

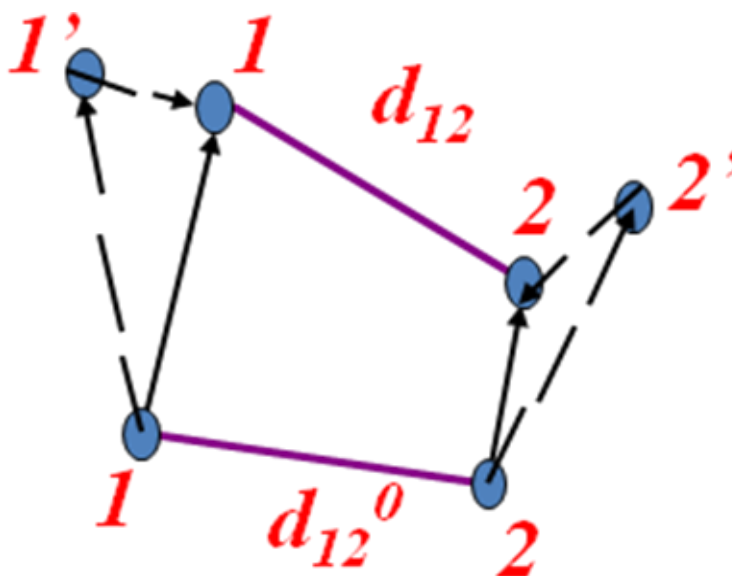


Рис. 29. Коррекция длины химической связи атомов (1 и 2) по алгоритму “Shake”. При динамических изменениях промежуточное расстояние атомов (1' и 2') может отклоняться от первоначального значения. Приложением фиктивных сил положения атомов слегка корректируется, так, чтобы новая длина d_{12} в итоге с заданной точностью (10^{-8} ангстрем) совпадала с d_{12}^0 .

Line 23: погрешность оценки вычисления конечно-разностных уравнений движений.

Line 24: вывод на печать важной статистики ФРП (функции радиального распределения). Более подробно см. ниже – определение и измерение ФРП для газов, жидкостей и твердых тел.

Line 25 – Line 27: общее время счета, время окончания загрузочных действий, конец работы.

Далее, на Таблицах 5(б,в) соответственно приведены структуры файлов *CONFIG* и *FIELD* кода *DL_POLY* для МД-моделирования молекулы валиномицина в водном растворе.

Таблица 56. Файл CONFIG кода DL_POLY для МД-моделирования молекулы валиномицина в воде

с----файл CONFIG кода DL_POLY для МД-моделирования молекулы валиномицина						
12345x789.....73						
■	<u>Valinomycin in water: structure</u>					---Line 1
■	2	4	53968	.2000000000E-02		---Line 2
■	42.8612871524		.0000000000	.0000000000		---Line 3
■	.0000000000	42.8612871524		.0000000000		---Line 4
■	.0000000000	.0000000000	42.8612871524			---Line 5
■	CT	1				---Line 6
■	-5.367652772	-4.974650238	-5.990217152			---Line 7
■	-3.753414027	-2.997453843	4.469020573			---Line 8
■	-4347.618322	785.7157385	1473.633382			---Line 9
■	CT	2				---Line 10
■	3.003781357	-2.113965206	-9.072751563			---Line 11
■	-.1064779764	-7.995944387	-2.124247219			---Line 12
■	-7659.821296	7084.040034	1636.186068			---Line 13
■	CT	3				---Line 14
■	.6161357221	-.7620477643	.2241570309			---Line 15
■	.7626881371	-3.230043534	.5300852274			---Line 16
■	672.8034938	-5115.436464	1472.292984			---Line 17
■	C	4				---Line 18
■	-4.576445424	-6.095700053	-6.560959051			---Line 19
■	-6.435542296	-2.986174745	.6915005257			---Line 20
■	-11128.04339	313.0420425	-6860.330915			---Line 21
■	. . .					
■	OS	168				---Line 22
■	3.953242981	-4.265625023	-5.157477057			---Line 23
■	2.037098502	7.924826062	-2.451876949			---Line 24
■	711.3693932	277.1200307	-5054.020265			---Line 25
■	OW	169				---Line 26
■	5.522198488	-14.84674196	-4.982890963			---Line 27
■	4.724945455	-3.298600273	1.078266933			---Line 28
■	-3469.032769	2591.065835	-1423.106333			---Line 29
■	HW	170				---Line 30
■	4.707204204	-14.90335074	-4.406193668			---Line 31
■	12.22520228	4.086466127	12.83419668			---Line 32
■	213.7403021	-1200.047681	-101.5791039			---Line 33
■	HW	171				---Line 34
■	6.337454088	-15.00109894	-4.424740231			---Line 35
■	11.82078171	-4.147054567	-9.238803515			---Line 36
■	-143.6169602	-2696.397784	-1199.600629			---Line 37
■	. . .					
■	OW	3835				---Line 38
■	-3.771242045	4.912250678	-6.987072552			---Line 39
■	-4.737404413	-5.829716051	-.1864001141			---Line 40
■	533.1145622	-1843.454971	1569.362128			---Line 41
■	HW	3836				---Line 42
■	-3.611762042	4.892056784	-6.000077951			---Line 43
■	10.53385707	21.44077800	-1.105488471			---Line 44
■	-2562.587161	854.6097693	-521.4547331			---Line 45
■	HW	3837				---Line 46
■	-3.018952072	4.449769328	-7.456296172			---Line 47
■	11.23531109	17.95573648	.2288509516			---Line 48
■	1333.931646	2590.985093	579.0148462			---Line 49
■						

Line 1: название системы (“валиномицин в воде: структура”, “*structure*”).

Line 2: первое число (2) – означает, что в файле заданы координаты (x, y, z), скорости (v_x, v_y, v_z) и силы (f_x, f_y, f_z); если вместо (2) будет (1) – то это означает, что в файле заданы только координаты (x, y, z) и скорости (v_x, v_y, v_z); если (0) – заданы только координаты (x, y, z) атомов. Второе число (4) – означает граничные условия усеченного октаэдра, “*truncated octahedral boundary conditions*” (см. Рис. 30) – т.е. данное число отвечает за тип граничных условий (за геометрию системы); если вместо (4) будет (3) – значит параллелепипед; (2) – орторомбические; (1) – кубические граничные условия и т.д. Два последующих числа (53968 и .2000000000E-02) соответственно означают количество строк в файле и время релаксации системы 0.02 пс к настоящему этапу моделирования.

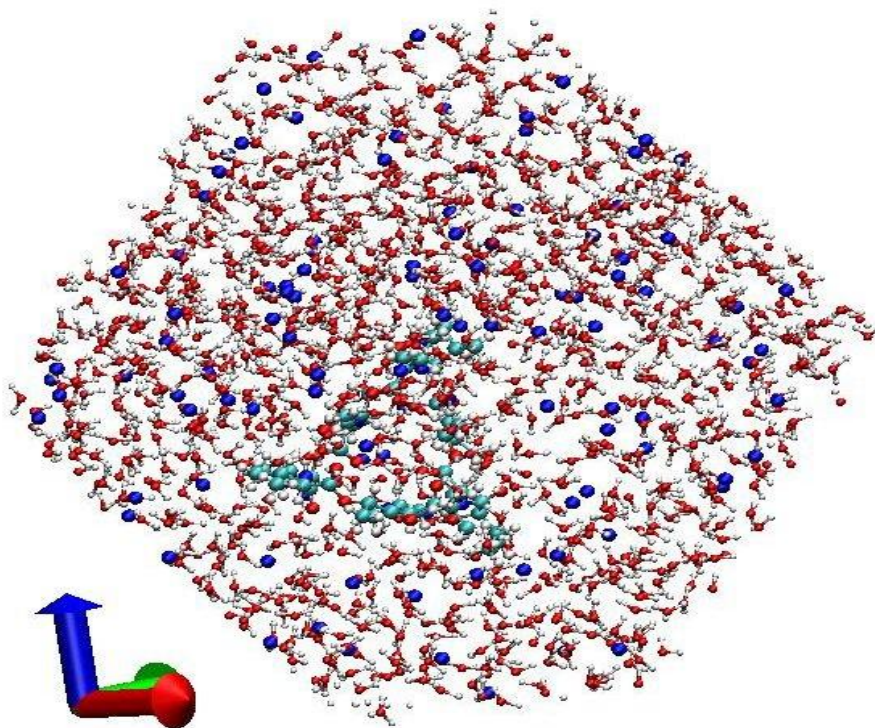


Рис. 30. Граничные условия усеченного октаэдра, “*truncated octahedral boundary conditions*”, для молекулы валиномицина (в центре), окруженной водой и ионами.

Line 3 – Line 5: компоненты 3-мерного вектора $L\{L_x, L_y, L_z\}$ ячейки МД-моделирования, где, в свою очередь, $L_x\{l_x, 0, 0\}$, $L_y\{0, l_y, 0\}$, $L_z\{0, 0, l_z\}$, а $\{l_x, l_y, l_z\}$ – суть диагональных элементов, означающих три стороны ячейки.

Line 6 – Line 9: обозначения 1-го атома и его порядковый номер; далее три последующие строки соответственно означают координаты (x, y, z), скорости (v_x, v_y, v_z) и силы (f_x, f_y, f_z) для этого атома.

Line 10 – Line 49: и так далее, 2-го, 3-го, ..., n -го атома в системе.

Рассмотрим теперь файл *FIELD* (Таб. 5в) – одной из самых нетривиальных и трудносоставимых в структуре кода *DL_POLY*, содержащий данные об атомных массах и зарядах, параметров потенциалов и т.п. Как было отмечено выше, файл *FIELD* должен быть взаимосогласован с *CONFIG*ом, – как по порядку описания молекулы в целом, так и каждого атома по отдельности. Для молекулы валиномицина это выглядит следующим образом.

Таблица 5в. Файл *FIELD* кода *DL_POLY*, содержащий информацию о молекуле валиномицина в воде, атомных масс и зарядов, параметров и виды потенциалов взаимодействия

```

c-----файл FIELD кода DL_POLY для МД-моделирования молекулы валиномицина
12345x789.....73
■ Valinomycin in water: forcefield ---Line 1
■ UNITS kcal ---Line 2
■ molecular types 2 ---Line 3
■ Valinomycin ---Line 4
■ nummols 1 ---Line 5
■ atoms 168 mass charge rept ---Line 6
■ CT 12.0100 0.2820 3 ---Line 7
■ C 12.0100 0.4670 3 ---Line 8
■ . . . ---Line 9
■ OS 16.0000 -0.4550 3 ---Line 10
■ constraints 168 ---Line 11
■ 4 1 1.486105 1 ---Line 12
■ 31 1 1.523565 19 ---Line 13
■ . . . ---Line 14
■ 160 52 1.206223 157 ---Line 14
■ angles 312 ---Line 15
■ harm 4 1 31 126.00 111.10 1 ---Line 16
■ harm 4 1 57 70.000 109.50 2 ---Line 17
■ . . . ---Line 18
■ harm 42 168 45 200.00 116.40 312 ---Line 18
■ dihedrals 450 ---Line 19
■ cos 146 4 1 151 0. 0. 2 ---Line 20
■ cos 34 31 1 57 0.144444 0. 3 ---Line 21
■ . . . ---Line 22
■ cos 48 51 150 139 1.0000 180.00 2 ---Line 22
■ finish ---Line 23
■ spc water ---Line 24
■ nummols 1223 ---Line 25
■ atoms 3 ---Line 26
■ OW 15.9996 -0.82 1 ---Line 27
■ HW 1.0008 0.41 2 ---Line 28
■ rigid bodies 1 ---Line 29
■ 3 1 2 3 ---Line 30
■ finish ---Line 31
■ vdw 55 ---Line 32
■ C C lj 0.12000 3.2963 ---Line 33
■ . . . ---Line 34
■ H H lj 0.020000 1.7818 ---Line 34
■ . . . ---Line 35
■ N N lj 0.16000 3.1181 ---Line 35
■ . . . ---Line 36
■ O O lj 0.20000 2.8509 ---Line 36
■ . . . ---Line 37
■ OW OW lj 0.15600 3.166 ---Line 37
■ . . . ---Line 38
■ close ---Line 38

```

Line 1: название системы (“валиномицин в воде: силовое поле”, “*forcefield*”).

Line 2: единица измерения потенциальной энергии, в данном случае “*kcal/mol*”.

Line 3: количество типов молекул.

Line 4: название 1-ой молекулы (валиномицин).

Line 5: 1-ая молекула – число молекул.

Line 6 – Line 10: количество атомов в составе 1-ой молекулы; значения масс, зарядов и число повторений атомов в молекуле.

Line 11 – Line 14: количество химических связей двух атомов; номера атомов, попарно образующих химическую связь; длина связей и порядковый номер химической связи в молекуле.

Line 14 – Line 18: количество угловых химических связей трех атомов; вид потенциала угловой химической связи (в данном случае, гармонический “*harm*”, описанный в первой главе в параграфе 1.2); номера атомов, по три образующих угловую связь; константы K_θ и θ_0 в потенциале угловой связи (см. параграф 1.2) и порядковый номер угловой химической связи в молекуле.

Line 19 – Line 22: количество торсионных (дигедральных) химических связей четырех атомов; вид потенциала торсионной химической связи (в данном случае, косинусоидальный “*cos*”, описанный в первой главе в параграфе 1.2); номера атомов, по четыре образующих торсионную связь; константы K_ϕ , δ и n в потенциале торсионной (дигедральной) связи.

Line 23: конец описания химических связей 1-ой молекулы.

Line 24: названия 2-ой молекулы (вода модель *spc water*).

Line 25: 2-ая молекула – число молекул.

Line 26 – Line 28: количество атомов в составе 2-ой молекулы; значения масс, зарядов и число повторений атомов в молекуле.

Line 29: название и количество жестких тел (*rigid bodies*) в молекуле (модель жестких связей молекулы воды).

Line 30: количество и номера атомов, образующих жесткую связь в молекуле.

Line 31: конец описания связей во 2-ой молекуле.

Line 32: количество не связанных (ван-дер-ваальсовых) взаимодействий.

Line 33 – Line 38: парные взаимодействующие атомы; тип потенциала (в данном случае, потенциал Леннарда-Джонса, *Lennard-Jones potential*, “*lj*”); параметры ϵ – глубина потенциальной ямы и σ – “эффективный диаметр атомов, – расстояние, на котором уравниваются силы отталкивания и притяжения между атомами.

3.2. Использование кода *DL_POLY* в МД-моделировании атомарных и ионных структур, полимерных цепей и биомакромолекул

В настоящем параграфе мы рассмотрим примеры использования кода *DL_POLY* в исследовании динамических и структурных свойств разнообразных молекулярных систем, – атомарных и ионных структур, полимерных цепей и биологических макромолекул. МД-моделирования выполнялись в соавторстве со студентами–химиками Университета “Дубна” выполненными в рамках магистерских исследовательских проектов. Некоторые из этих работ в коллаборации с Университетом Кейо, Япония, были опубликованы в международных рецензируемых журналах, таких как, *The Open Physical Chemistry Journal*, *Natural Science*, *Advances in Biosciences and Biotechnologies* [15-33, 41-42].

I. Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия валиномицина с ионами K^+ и Na^+ в водной среде

В оригинальной работе (*Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2010,1,216-223; <http://www.SciRP.org/journal/abb/>), выполненной в соавторстве со студентами 5-го курса кафедры химии, геохимии и космохимии Университета “Дубна” (выпуск 2008-2009 гг.) Абашевой М.С., Муравьевой С.А. и Тузовой В.В., проводились МД-моделирования в системе валиномицин + ионы K^+ и Na^+ с водой. За перенос ионов калия и других веществ через мембрану в клетке ответственны специальные мембранные транспортные белки. Примером белков-переносчиков является валиномицин – переносчик ионов калия. Валиномицин катализирует обмен K^+ и H^+ через мембрану митохондрий внутри клеток по механизму с участием переносчика, не изменяя концентрацию Na^+ . В биологических мембранах имеется несколько разновидностей ионных насосов, работающих за счет свободной энергии гидролиза АТФ, – специальные системы интегральных белков (транспортные АТФазы). Перенос ионов транспортными АТФазами происходит вследствие сопряжения процессов переноса с химическими реакциями, за счет энергии метаболизма клеток. При работе K^+ - Na^+ -АТФазы за счет энергии химических связей, освобождающейся при гидролизе каждой молекулы АТФ, в клетку переносятся два иона калия и одновременно из клетки выкачиваются три иона натрия. Градиент ионной концентрации в мембране клетки вырабатывает внутри клетки электрический потенциал –70 мВ относительно ее окружения. При этом потоки натрия и калия сразу направляются в обратную сторону; в течение миллисекунд внутренний потенциал клетки становится +50 мВ относительно внешнего окружения.

Молекула валиномицина имеет форму манжетки, устланной внутри полярными группами, а снаружи – неполярными. Валиномицин, относящийся к ионофорам-переносчикам, имеет макроциклическую структуру, иными словами — кольцо (см. Рис. 31(а,б)). В силу особенности своего химического строения валиномицин способен образовывать комплекс с ионами калия, попадающими внутрь молекулы – манжетки, и с другой стороны, валиномицин растворим в липидной фазе мембраны, так как снаружи его молекула неполярна. Целью настоящей работы являлась оценка напряженностей электрических полей (разности потенциалов) в системе валиномицин + ионы K^+ и Na^+ по данным молекулярной динамики (МД). МД моделирование процессов взаимодействия валиномицина с ионами K^+ и Na^+ проводилось в водном растворе. Приводится сравнение результатов МД-моделирования с физиологическими данными по электрическому потенциалу в клетке.

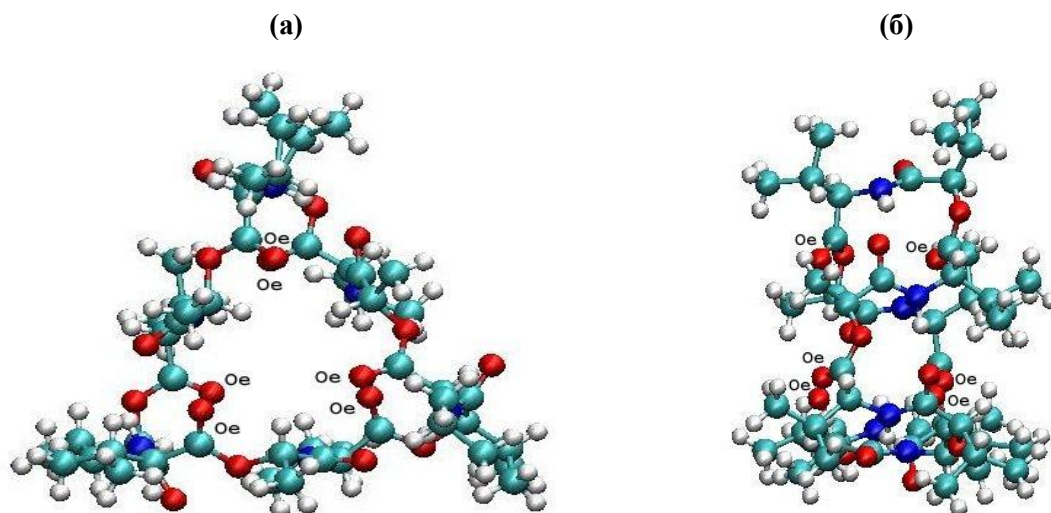


Рис. 31(а,б). Конфигурация молекулы валиномицина (слева – вид плоскости молекулы, справа – вид сбоку). Цветными сферами обозначены атомы азота (голубые шарики), углерода (синие), водорода (белые) и кислорода (красные). Название шести внутренних атомов кислорода, способных захватывать в молекуле валиномицина внешние ионы (окружающих растворителей), нарисованы буквами Oe.

Для МД моделирования молекулярной системы валиномицин + ионы калия и натрия + вода использовали версию 2.19 кода *DL_POLY*, программный пакет многоцелевого назначения (http://www.cse.scitech.ac.uk/ccg/software/DL_POLY/). При этом применяются периодические граничные условия по всем пространственным направлениям. Геометрически конфигурация системы геометрически представляет собой усеченный октаэдр (*truncated octahedron boundary conditions*), с длиной боковой стороны 42,86 Å. Для контроля значения температуры системы в течение всего процесса моделирования (от десяти до сотен тысяч шагов по времени) был применен термостат Нозэ-Хувера (*NVT ансамбль*); параметр релаксации термостата 0,5 пс (пикосекунд). Шаг интегрирования ньютоновских уравнений движения равен 2 фс (фемтосекунд). Вычисления длин химических связей молекул проводились на базе алгоритма *Shake* с точностью 10^{-8} . В МД моделированиях число атомов в молекуле валиномицина было равно 168; топология силового поля валиномицина учитывает всевозможные её химические связи (ординарные и двойные, угловые и торсионные (дигедральные)). Молекула воды представляет собой 3-сайтовое жесткое тело; общее число атомов водного раствора равно $1113 \times 3 = 3339$, а число ионов калия (натрия) 109.

Полная конфигурационная энергия МД модели представляет собой сумму внутримолекулярной валентной энергии E_{val} и энергии невалентных (non-bonding) взаимодействий E_{nb} :

$$E = E_{val} + E_{nb}$$

При этом энергия валентных взаимодействий E_{val} задается соотношением:

$$E_{val} = E_r + E_\theta + E_\varphi + E_{inv},$$

где $E_{емс}$ - энергия внутримолекулярной связи, $E_{угл}$ - энергия угловой связи, $E_{торс}$ - торсионная энергия и $E_{инв}$ – инверсионная энергия, а энергия невалентных взаимодействий состоит из Ван-дер-Ваальсовой (ВДВ), электростатической и энергии водородных связей:

$$E_{nb} = E_{VDW} + E_{el} + E_{hb}.$$

Для вычисления электростатических взаимодействий был применен так называемый алгоритм “реакция поля” (*reaction field*), описание которого было дано выше, а для расчета Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий был использован потенциал Леннарда-Джонса (*LJ*),

$$U(r) = \left(\frac{A}{r^{12}} \right) - \left(\frac{B}{r^6} \right)$$

Параметры взаимодействий атомов в молекулярной системе валиномицин + ионы $K^+(Na^+)$ + вода приведены с помощью Таблицы 6.

Таблица 6. Параметры потенциала Леннарда-Джонса (*LJ*) для атомных пар.

Атомная пара	Потенциал	Функциональная форма	Параметры	ϵ , ккал/моль	σ , Å
C-C	<i>LJ</i>	$V(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$	ϵ, σ	0.12	3.30
H-H	...	...	...	0.02	1.78
N-N	...	...	...	0.16	3.12
O-O	...	...	...	0.20	2.85
OS-OS	...	...	...	0.15	2.94
Oe-Oe	...	...	...	0.20	2.85
OW-OW	...	...	...	0.16	3.17
HW-HW	...	...	...	0.02	1.78
K-K	...	...	...	0.32	3.13
Na-Na	...	...	...	0.08	2.73

Для разного сорта атомов применялись комбинированные правила Лоренца-Бершелота (*Lorentz-Berthelot combining rules*):

$$\sigma_{CS} = \frac{\sigma_{CC} + \sigma_{SS}}{2}, \quad \epsilon_{CS} = [\epsilon_{CC} * \epsilon_{SS}]^{1/2}$$

В Таблице 7 приведены значения масс и зарядов частиц в системе валиномицин + ионы $K^+(Na^+)$ + вода, используемых в молекулярно-динамических расчетах.

Таблица 7. Значения массы и заряда частиц в системе валиномицин + ионы $K^+(Na^+)$ + вода.

Атом	Массовое число (в ед. m_e , а.е.м.)	Зарядовое число q (в ед. e , заряд протона)
C	12.01	+0.47
H	1.00	+0.21
N	14.01	-0.40
O	16.00	-0.41
OS	16.00	-0.46
Oe	16.00	-0.41
OW	15.99	-0.82
HW	1.00	+0.41
K	39.10	+1.00
Na	23.00	+1.00

РЕЗУЛЬТАТЫ: Серии МД-расчетов выполнялись отдельно для систем валиномицин + ионы K^+ + вода и валиномицин + ионы Na^+ + вода при одинаковых условиях моделирования, описанных выше. С целью сообщения ионам $K^+(Na^+)$ движения, направленного строго в щель молекулы валиномицина, использовано внешнее электрическое поле с различными (фиксированными) значениями напряженности поля. На Рис. 32 приведены последовательные конфигурации динамических изменений молекулы валиномицина с ионами калия. Обнаружено, что проход ионов $K^+(Na^+)$ через щель валиномицина возможен не при всех значениях напряженности электрического поля. А именно, для каждого из двух сортов ионов (K^+ или Na^+) существует собственное критическое поле, при котором ион все ещё остается захваченным (локализованным) в щели молекулы валиномицина. Результаты, приведенные на Рис. 32, иллюстрируют картину локализации (захвата) иона молекулой валиномицина внутри её щели.

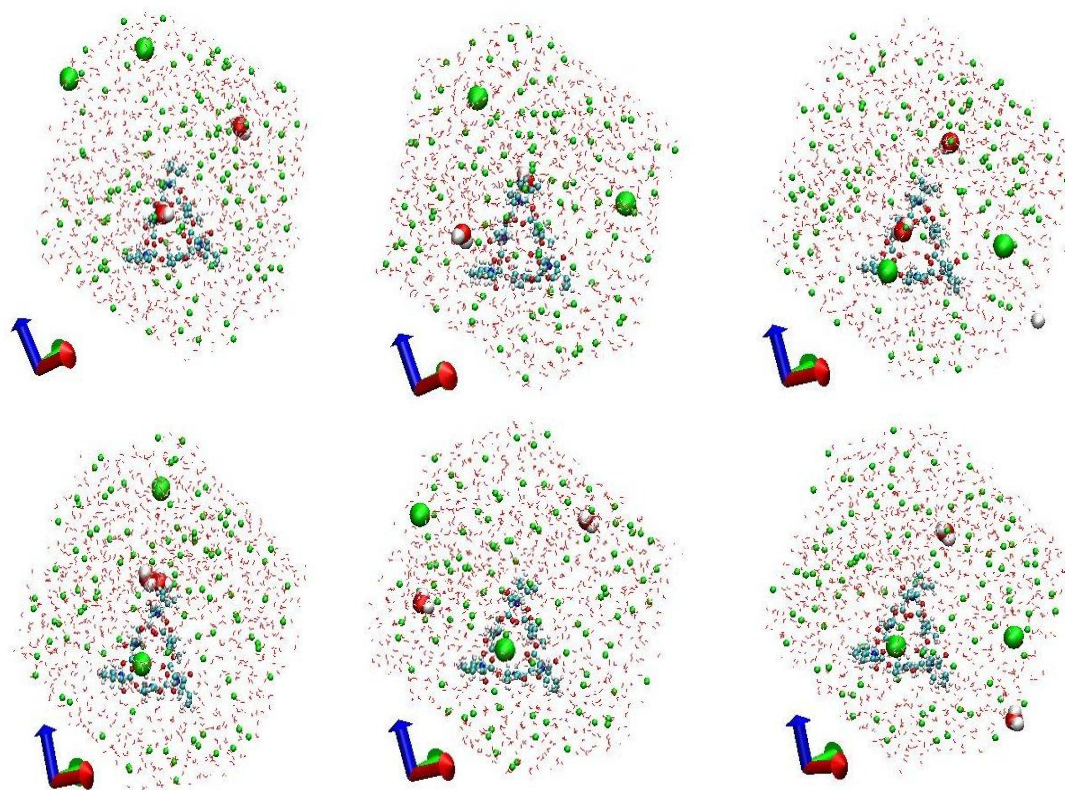


Рис. 32. Шесть последовательных конфигураций валиномицина с ионами калия (зеленые сферы). Конфигурации системы соответствуют времени $t=0, 1, 2, 3, 5$ и 10 ps (слева направо, сверху вниз).

На Рис. 33(а-б) представлены диаграммы траекторий для трех ионов калия, которые находятся вне области локализации в щели валиномицина. Диаграммы иллюстрируют картину движения ионов в периодической системе. Оценка связи иона с молекулой валиномицина произведена на основе вычисления напряженности электрического поля, дающей по отношению к ионам калия и натрия разные значения. Различие в массах ионов ($K/Na = 39.10/23.00$) коррелируется с данными критических значений напряженности поля. Результаты МД-расчетов суммированы в Таблице 8. Критическое поле, при котором ион все ещё остается захваченным (локализованным) в щели молекулы валиномицина, для K^+ равно 150 милливольтам (мВ), а для Na^+ - около 90 мВ. Собственно говоря, предельное (критическое) значение напряженности поля разумно ассоциировать с прочностью химической связи иона (K^+ или Na^+) с молекулой валиномицина.

При оценке U_{cr} мы руководствовались простым соотношением $U_{cr}=E_{cr}d$, где за значение $d\sim 3\text{\AA}$ принималось длина щели (активной области) валиномицина:

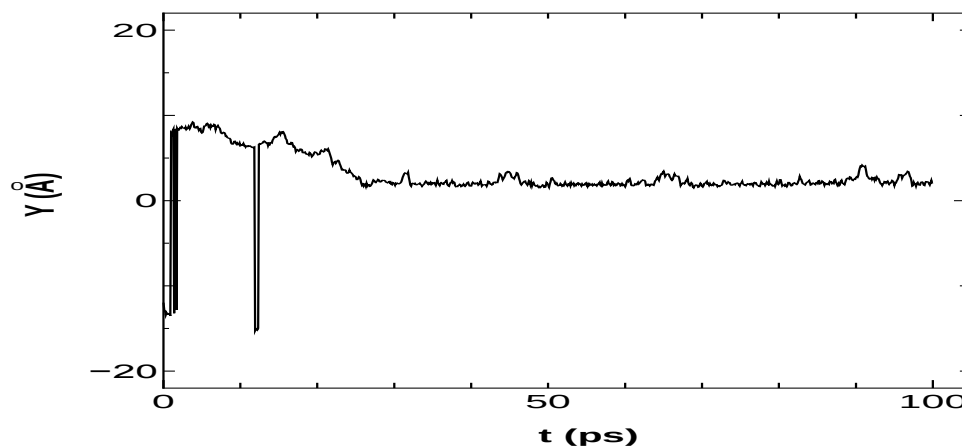
$$U_{cr}(K^+) \sim 5 \times 10^8 \text{ Н/Кл} \times 3 \times 10^{-10} \text{ м} \sim 150 \text{ мВ} \text{ и } U_{cr}(Na^+) \sim 3 \times 10^6 \text{ Н/Кл} \times 3 \times 10^{-10} \text{ м} \sim 90 \text{ мВ}.$$

Таблица 8. Значения критических напряженностей электрического поля для ионов K^+ и Na^+ .

Критическое электрическое поле	K^+	Na^+
$E_{cr}, \times 10^8 \text{ Н/Кл}$	5	3
$U_{cr}, \times 10^{-3} \text{ В}$	150	90

Полученные значения хорошо согласуются с электрическим потенциалом ($\sim 100 \text{ мВ}$), совпадающим в мембране клетки и внутри клетки, относительно ее окружения. Более того, налицо наличие сильной связи валиномицина с ионами K^+ . Как известно, молекулярная структура валиномицина такова, что её конформационная цепь способна прочно «укутывать» катион металла. Валиномицин селективен к K^+ , поскольку он способен сворачиваться таким образом, чтобы образовывать почти октаэдрическую структуру сильными (неполяризуемыми) донорами – карбонильными атомами кислорода, в точности соответствующую размеру катиона K^+ . Данные молекулярно-динамических расчетов могут послужить предпосылкой при изучении сложных механизмов сценариев взаимодействия ионов на белковом уровне, при моделировании нетривиальных процессов с участием валиномицина и ионов K^+ и Na^+ .

(a)



(б)

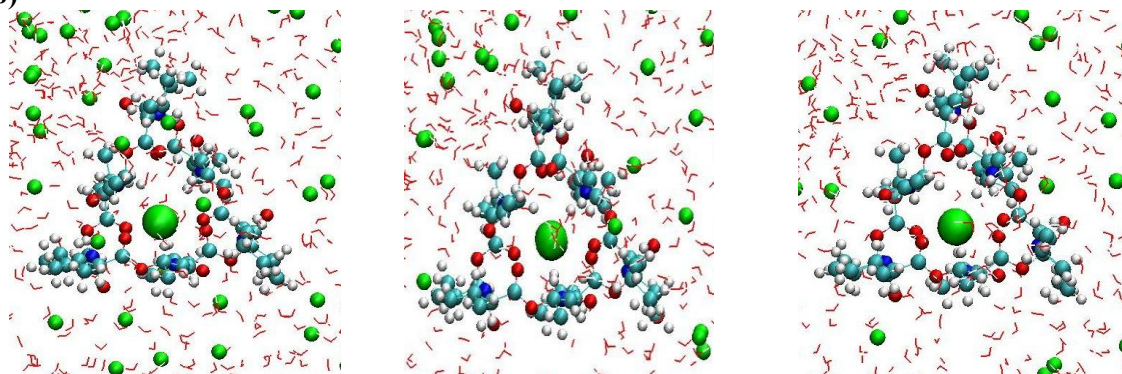


Рис. 33(а,б). Диаграмма траекторий иона калия (а), захваченного молекулой валиномицина. Три последовательные конфигурации (б) с ионом калия внутри области локализации в щели валиномицина.

II. Молекулярно-динамическое моделирование фазовых превращений молекулы бифенила в растворе активной среды

В оригинальной статье (*The Open Physical Chemistry Journal*, 2010, 4, 10-16), выполненной в соавторстве со студентами 5-го курса кафедры химии, геохимии и космохимии Университета “Дубна” (выпуск 2008-2009 гг.) Чулковой А.С., Шастовой Н.А. и Медведкиной О.Н., изучалась молекулярная динамика фазовых превращений молекулы бифенила в растворе активной среды. Бифенилы, наряду с диоксинами (2,3,7,8-тетрахлордибензо[b,e]-1,4-диоксин), монооксидами углерода (CO) и азота (NO), дихлоро-дифенил-трихлоро-этаном (так называемой, *DDT dichloro-diphenyl-trichloro-ethane*) и т.п., входят в состав тех основных химических компонентов и активных реагентов, которые составляют основу выбросов и загрязнений окружающей среды. Диоксины и бифенилы, к примеру, способны связываться с почвенными минералами и эффективно влиять на структуру и свойства почвы. Исследование физических и химических свойств молекулы бифенила ведется в последнее время со значительным интересом и весьма активно, причем как для изучения влияния данного соединения на окружающую среду, так и с точки зрения его участия во многих химико-биологических процессах. Бифенил (фенилбензол, дифенил) – химическая формула $(C_6H_5)_2$; молекулярная масса 154,20 а.е.м. – бесцветные кристаллы; температура плавления 70,5°C; температура кипения 254-255°C; легко растворим в спирте, эфире, бензоле и многих других органических растворителях, не растворим в воде. Молекула бифенила обладает свободным вращением вокруг центральной связи; бензольные кольца копланарны в кристаллах, но наклонены друг к другу в растворах. При изучении свойств биомакромолекул или биологических процессов, протекающих с участием молекулы бифенила, исключительно важными являются вопросы образования разнообразных химических связей; молекула бифенила способна участвовать во многих межмолекулярных взаимодействиях, образовывать при этом все виды связей – ковалентные, ионные, водородные и ван-дер-ваальсовы. В данной работе посредством МД моделирования исследовались температурно-энергетические характеристики и фазовые превращения молекулы бифенила, взаимодействующего с раствором HNO_3 . Построена динамика плотностно-температурного распределения молекулы бифенила в реальном времени. Обнаружены и идентифицированы нетривиальные фазовые превращения молекулы бифенила, подвергнутой различным режимам взаимодействия с активным раствором.

Начальная конфигурация молекулярной системы бифенил + раствор приведена на Рис. 34. При этом применяются периодические граничные условия по всем пространственным направлениям. Начальная конфигурация исходной системы была построена с помощью встроенного интерфейса пакета *DL_POLY*, содержащего множество утилит для визуализации и анализа результатов.

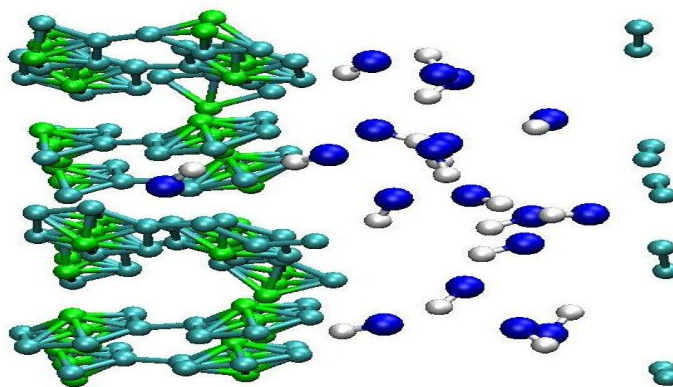


Рис. 34. Конфигурация молекулярной системы бифенил + раствор HNO_3 .

В молекуле бифенила каждое фенильное кольцо представляло собой жесткое тело; при расчетах моделировались 8 молекул бифенила с числом частиц равным 144. В центре каждого фенильного кольца имеются три безмассовые зарядовые точки (*sites*), обеспечивающие квадрупольный момент кольца (Рис. 35(а,б)). Активный раствор состоит из комплекса частиц HNO_3 , представленных в виде двухатомных молекул (Рис. 35(в)) с равным, противоположным по знаку, зарядом каждого сайта $q^* = qe$, где e – единица заряда (заряд протона).

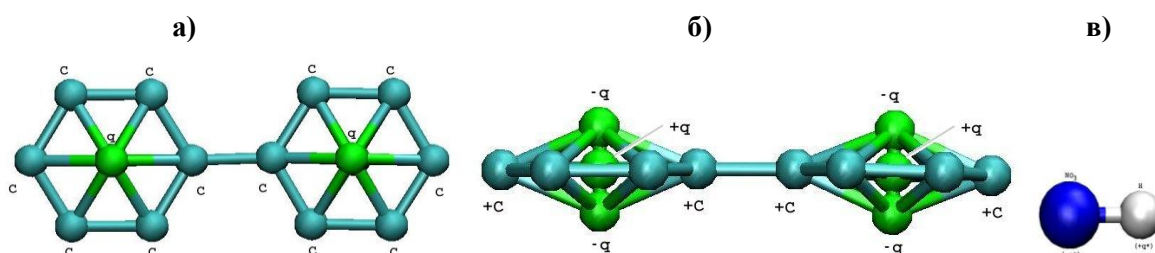


Рис. 35(а-в). Конфигурации молекул бифенила и раствора HNO₃.

Зарядовое число q при МД моделировании варьировалось в интервале от $q=0$ до $q=1$ с шагом 0,01 (см. Таб. 9). В Таблице 9 приведены значения массы и заряда частиц, используемых в МД моделирования. Здесь $m_e = 1,66 \times 10^{-27}$ кг - атомная единица массы (а.е.м.), $e = 1,6 \times 10^{-19}$ Кулон - заряд протона.

Таблица 9. Значения массы и заряда частиц в системе бифенил – раствор.

Атом	Массовое число (m_e , а.е.м.)	Зарядовое число q (е, заряд протона)
C	13.02	0.15
q	0.	-2.253
q	0.	+3.606
NO ₃	62.005	0, -0.01, -0.02, -0.03, ..., -1
H	1.008	0, +0.01, +0.02, +0.03, ..., +1

В МД моделирования были использованы три вида потенциала, описывающие силовое поле молекулы бифенила в активном растворе:

- (1) Потенциал степенного ряда (nm),
- (2) Потенциал Бакингема (buck),
- (3) Потенциал Леннарда-Джонса (lj).

Параметры взаимодействия и функциональные формы потенциалов приведены в Таблицах 10(а-в):

Таблица 10а. Функциональная форма и параметры потенциала для атомной пары C-q.

Атомная пара	Потенциал	Функциональная форма	Параметры	E_0 , кДж/мол	N	m	r_0 , Å
C-q	nm	$U(r) = \frac{E_0}{(n-m)} \left[m \left(\frac{r_0}{r} \right)^n - n \left(\frac{r_0}{r} \right)^m \right]$	E_0, n, m, r_0	0.2	12.0	6.0	3.37

Таблица 10б. Функциональная форма и параметры потенциала для атомной пары C-C.

Атомная пара	Потенциал	Функциональная форма	Параметры	A, кДж/мол	ρ , Å	C, Å ⁶
C-C	buck	$U(r) = A \exp \left(-\frac{r}{\rho} \right) - \frac{C}{r^6}$	A, rho, C	369743.0	0.28	2576.2

Таблица 10в. Функциональная форма и параметры потенциала для атомных пар C-NO₃ и NO₃-NO₃.

Атомная пара	Потенциал	Функциональная форма	Параметры	ϵ , кДж/мол	σ , Å
C-NO ₃	lj	$V(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$	ϵ, σ	0.41838	3.14
NO ₃ -NO ₃	lj	...	ϵ, σ	0.41115	2.93

РЕЗУЛЬТАТЫ: Над релаксированными структурами молекул бифенила с раствором HNO_3 были выполнены серии МД вычислений при разных значениях зарядового числа $q = -q(NO_3^-) = +q(H^+) = 0, 0.01, 0.02, \dots, 1$, в одинаковых условиях моделирования, описанные выше. Отметим, что значения зарядового числа q варьировались только для атомов раствора; для молекул бифенила заряды имеют фиксированные значения (Таб.3й). Результаты вычислений динамических изменений температуры и полной энергии системы приведены на Рис. 36(а,б).

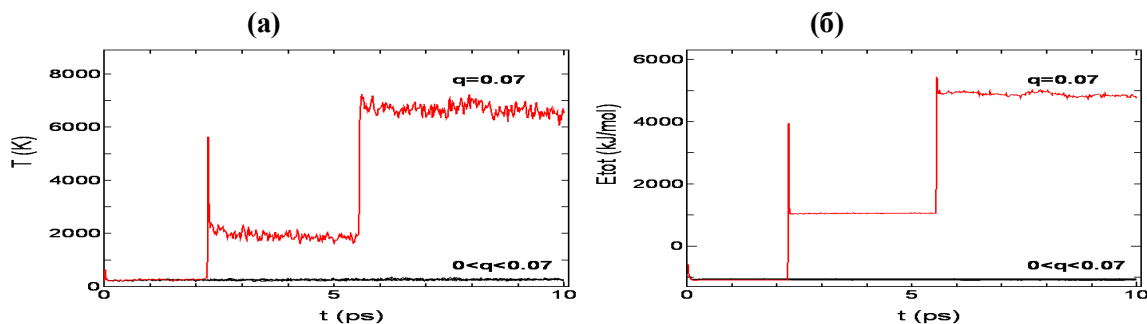


Рис. 36(а-б). Динамические изменения (а) температуры и (б) энергии в системе бифенил+активный раствор.

Видно, что при всех значениях зарядового числа в интервале $0 < q < 0.07$ температура системы варьируется около заданного релаксированного значения $T = 250$ К; полная энергия при этом равна $E = -1090$ кДж/моль. При значениях зарядового числа $q = -q(NO_3^-) = +q(H^+) > 0.07$ происходит существенное изменение динамики температурно-энергетических характеристик системы, свидетельствующее о фазовых перестройках в системе. А именно, при $q > 0.07$ мы наблюдаем три разные области значений температуры и энергии системы (см. Таб. 11).

Таблица 11. Значения температуры-энергии системы бифенил – раствор при $q > 0.07$.

	Область I ($0 < t < 2.2$ ps)	Область II (2.2 ps $< t < 5.6$ ps)	Область III (5.6 ps $< t < 10$ ps)
T (K)	250	2000	6700
E (кДж/моль)	-1090	1050	4900

Результаты вычисления динамических изменений энергии ван-дер-ваальсовского и кулоновского взаимодействий, валентных связей (угловые и дигедральные (торсионные)) системы приведены на Рис. 37(а-г). Видно, что при всех значениях зарядового числа в интервале $0 < q < 0.07$ при значении температуры системы $T = 250$ К полная энергия ван-дер-ваальсовского и кулоновского взаимодействия, а также энергии валентных связей колеблются вокруг равновесных значений. При значениях зарядового числа $q = -q(NO_3^-) = +q(H^+) > 0.07$ происходит существенное изменение динамики температурно-энергетических характеристик системы, свидетельствующее о фазовых перестройках в системе. А именно при $q > 0.07$ мы наблюдаем три разные области значений температуры и энергии системы:

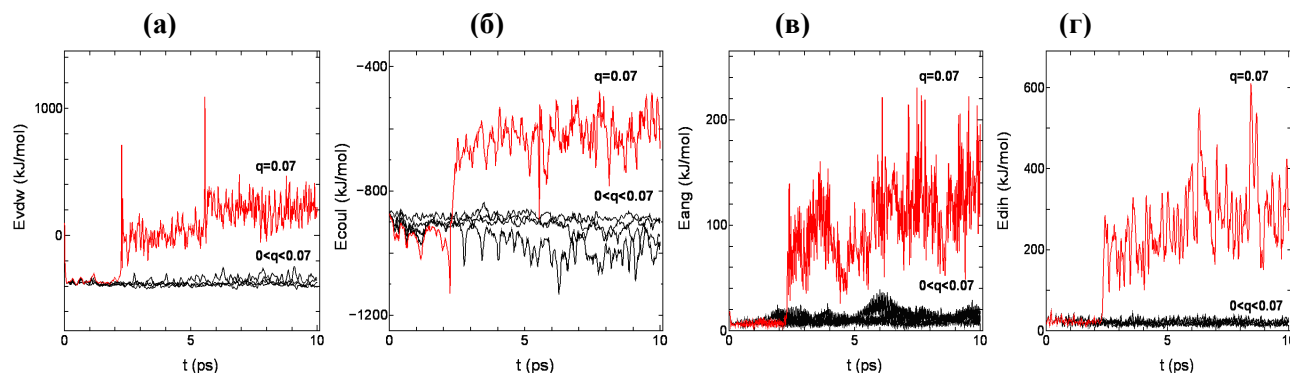


Рис. 37(а-г). Энергии ван-дер-ваальсовского (а), кулоновского (б) взаимодействия, а также валентных связей (угловые (в) и торсионные (г)).

Построенные анимационные картины (*snapshots*) выражают динамические состояния системы в указанных областях критических значений $q < q_{cr}$ и $q > q_{cr}$. (Рис. 38(а,б)).

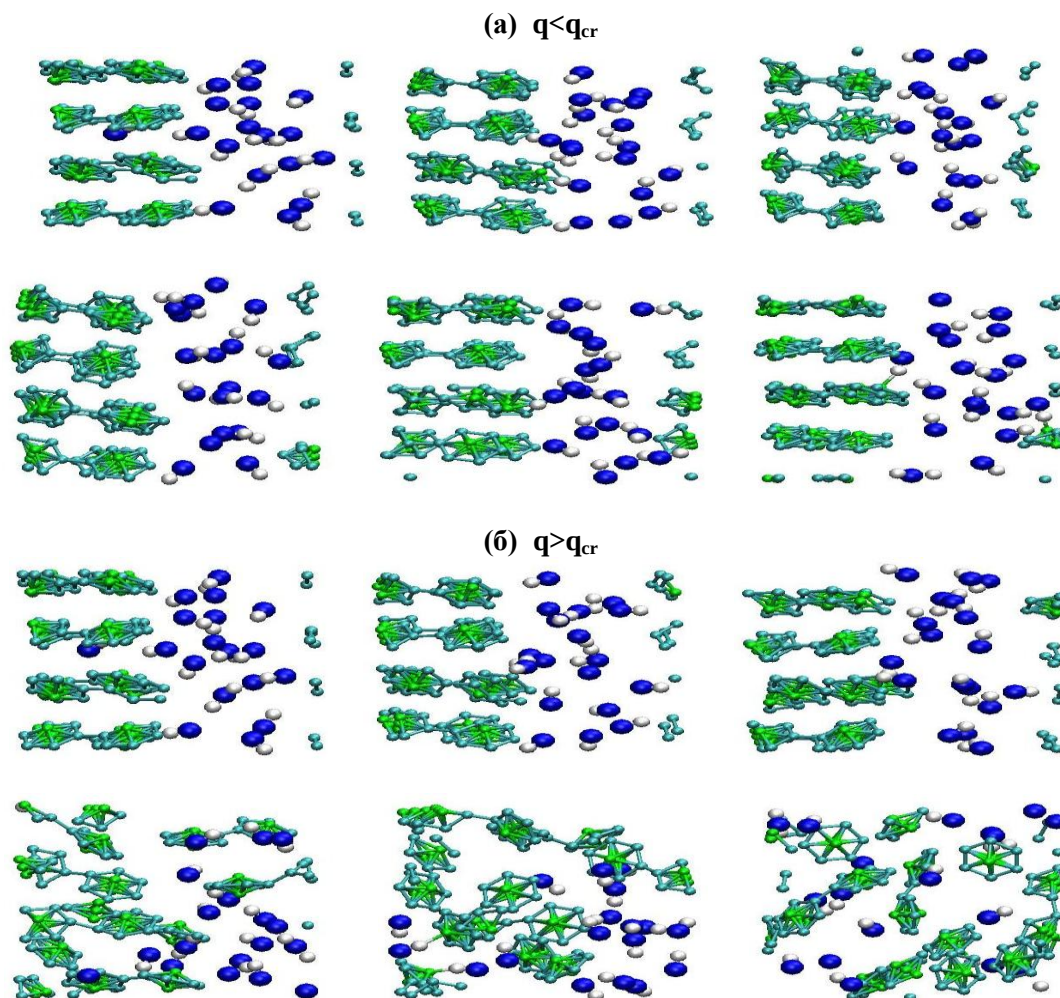


Рис. 38(а-б). Шесть последовательных конфигураций молекулы бифенила в растворе при (а) $q=0.05$ и (б) $q=0.07$. Конфигурации системы соответствуют времени $t=0, 1, 2, 3, 5$ и 10 ps (вид слева направо и сверху вниз).

Сравнения графиков ФРР (функции радиального распределения) атомов приведены на Рис. 39(а-г) для пар взаимодействующих атомов: (а) $q-q$, (б) $q-H$, (в) $C-C$, (г) $C-H$.

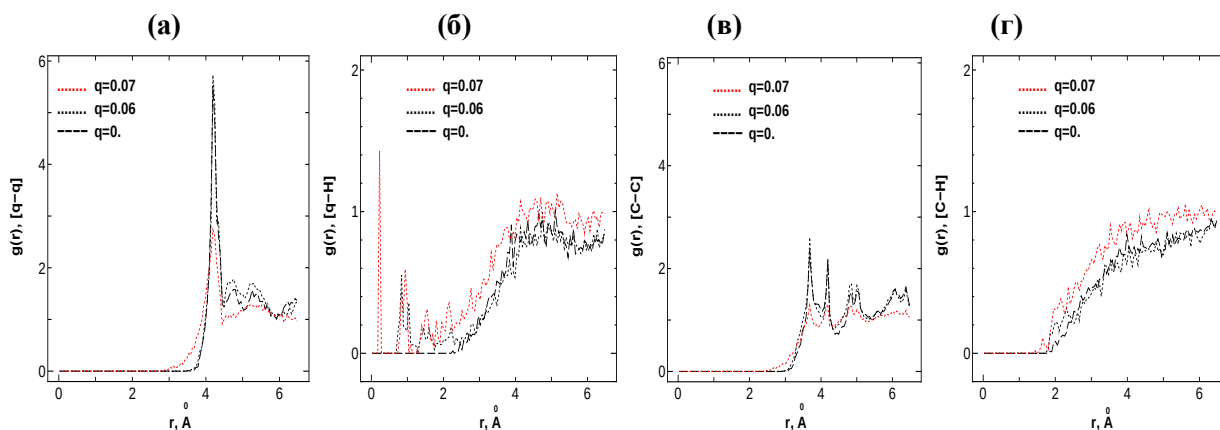


Рис. 39(а-г). Графики ФРР: (а) $q-q$, (б) $q-H$, (в) $C-C$, (г) $C-H$.

III. Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия нанокластеров золота с фрагментом ДНК в гексагональной геометрии

В серии МД-вычислений, выполненных в соавторстве со студентами 5-го курса кафедры химии, геохимии и космохимии Университета “Дубна” (выпуск 2008-2009 гг.) Медведкиной О.Н., Муравьевой С.А., Чулковой А.С. и Шастовой Н.А. (“Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия нанокластеров золота с фрагментом ДНК в гексагональной геометрии” // Препринт ОИЯИ, Р19-2009-89, 2009, с.16) проведен анализ процессов взаимодействия нанокластеров золота с фрагментом ДНК. Цель работы заключалась в оценке динамических конформационных изменений в системе ДНК + наночастицы золота при различных напряженностях кулоновских полей вокруг цепочки ДНК, создаваемых в процессе формирования нанокластеров. В современной медицине золото применяется для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Помимо достаточно распространенной химиотерапии, в которой используются коллоидные растворы нанозолота, сегодня существует совершенно новый современный метод, в котором предусмотрено введение в опухолевую ткань микроскопических золотых нано-капсул и воздействие на них инфракрасными лучами или СВЧ-излучением. После введения в организм препарата наночастицы золота оседают на раковых клетках. Тогда на них воздействуют СВЧ-излучением. Золото – хороший теплопроводник и клетки нагреваются в тысячу раз быстрее здоровых тканей. Таким образом, злокачественное образование разрушается. Важно отметить, что только раковые клетки погибают, а здоровая ткань остается неповрежденной. Время действия излучения при этом составляет одну миллиардную долю секунды, а вносимая энергия такова, что здоровые клетки не нагреваются.

В работе проводились МД-моделирования процессов взаимодействия нанокластеров золота с фрагментом ДНК. ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) хорошо известна как молекула, несущая в себе всю генетическую информацию, необходимую для построения и функционирования живого организма. Объем содержащейся информации определяет необычайно большую длину цепи ДНК – 3 см, а помещается она в клетку только потому, что очень тонкая, её диаметр всего $2 \cdot 10^{-9}$ м. Молекулярные механизмы и процессы взаимодействия наночастиц с ДНК или белковыми структурами, с учетом вышеизложенного, являются исключительно важной и, в то же время, малоизученной областью исследования. Нами моделировался фрагмент молекулы ДНК в активном растворе из частиц золота и воды. Фрагмент ДНК представляет собой последовательность из 40 нуклеотидов, – две параллельные цепи (*двойную спираль*) из комплементарных пар аденин-тимин (А-Т) и гуанин-цитозин (Г-Ц), с общим числом атомов 1260 (см. Рис. 40). Аденин одной цепи соединяется водородными связями с тимином другой, а между гуанином и цитозином разных цепей образуются три водородные связи.

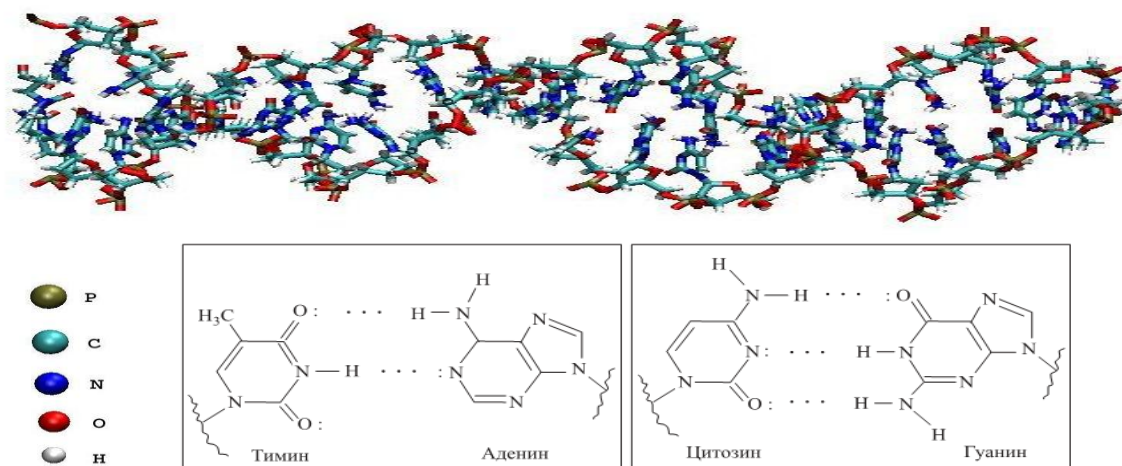


Рис. 40. Фрагмент молекулы ДНК с комплементарными парами нуклеотидов А-Т и Г-Ц. Сферами указаны атомы фосфора (Р), углерода (С), азота (N), кислорода (О) и водорода (Н).

Равновесная конфигурация молекулярной системы ДНК + наночастицы золота + вода приведена на Рис. 41. Для МД моделирования использовали программный пакет *DL_POLY*, разработанный группой молекулярного моделирования в Лаборатории Даресбари, Англии, для моделирования конденсированных фаз (проект CCP5). Код *DL_POLY* представляет собой программный пакет многоцелевого назначения для МД расчетов; его авторами являются У. Смит, Т.Р. Форестор и И.Т. Тодоров [10]. http://www.cse.scitech.ac.uk/ccg/software/DL_POLY/ Начальная конфигурация исходной системы была построена с помощью встроенного интерфейса пакета *DL_POLY*, содержащего множество утилит для визуализации и анализа результатов.

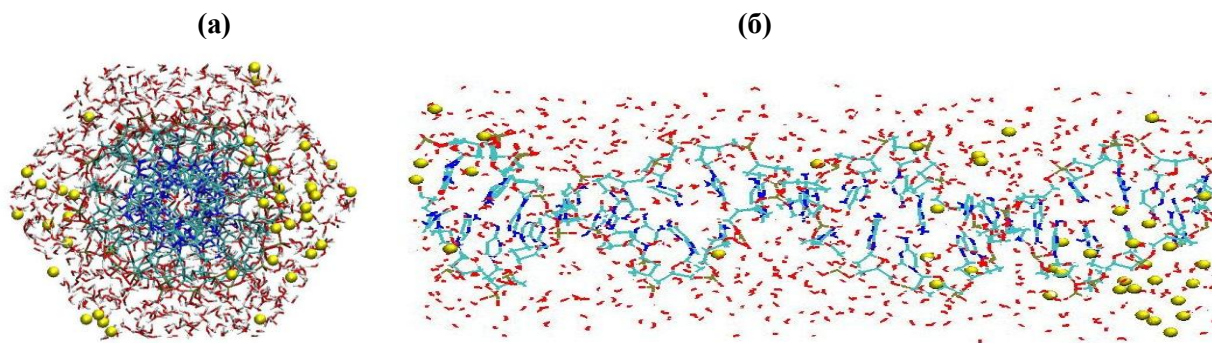


Рис. 41(а-б). Конфигурация молекулы ДНК в растворе воды с частицами золота.

В расчетах было использовано силовое поле кода *DL_POLY*. Код *DL_POLY* представляет собой программный продукт многоцелевого назначения с разработанным собственным силовым полем (как, например, наподобие *AMBER*, *CHARMM* и другие, употребляемые в молекулярно-динамическом моделировании). Силовое поле *DL_POLY* включает в себя множество потенциалов и алгоритмов, разработанных в современной вычислительной химии для моделирования атомно-молекулярных взаимодействий (парных, угловых, торсионных, Ван-дер-Ваальсовых, электростатических, и т.д.). В рассматриваемом силовом поле валентные связи действительно фиксированы и алгоритм *Shake* (см. также параграф 3.1) применяется именно для того, чтобы проверить их сохранение (*constraints*). Это правило необходимо для гарантирования точности вычисления химических связей. В работе отмечено, что вычисления длин химических связей и энергий внутримолекулярных валентных ($E_{\text{емс}}$), угловых ($E_{\text{угл}}$) и торсионных ($E_{\text{торс}}$) связей на базе алгоритма *Shake* проводились с точностью 10^{-8} . Отметим, что алгоритм *Shake* является одним из наиболее применяемых методов, хорошо известных в данной области, и данный алгоритм «пришит» во многих кодах многоцелевого назначения для МД моделирования (*DL_POLY*, *AMBER* и т.д.).

Начальная конфигурация молекулярной системы ДНК + раствор (водная среда + частицы золота) релаксировалась при граничных условиях гексагональной призмы по пространственным направлениям. В дальнейшем измерения структуры комплексов и диффузии отдельных атомов проводились на равновесных, отрелаксированных образцах. При этом прежде чем делать анализ МД результатов (статистика огромная и она строилась на основе десятков версий МД расчетов), предварительно нами идентифицирован для каждой модели сам равновесный процесс. В работе основные данные (температура, конфигурационная энергия, давление и т.д.) представлены на многочисленных графиках. Термодинамические величины, такие как температура, энергия и давление, флуктуируют вокруг устойчивых средних значений. Указанные средние значения независимы от того, как было достигнуто равновесное состояние. В идентифицируемом состоянии эти средние величины представляют собой воспроизводимые значения - из разных начальных положений и распределений атомов по скоростям.

Процесс МД вычислений начинается после доведения системы до энергетически минимизированных состояний при $T=300\text{K}$. Для контроля значений температуры системы в течение всего процесса моделирования (от десяти до сотен тысяч шагов по времени) был применен термостат Нозэ-Хувера (*NVT* ансамбль); параметр релаксации термостата 0,05 пс (пикосекунд) [10,11]. Шаг интегрирования ньютоновских уравнений движения равен 1 фс (фемтосекунд). Вычисления длин

химических связей молекул на базе алгоритма *Shake* проводились с точностью 10^{-8} . В МД моделированиях число атомов в молекуле ДНК было равно 1260; топология силового поля ДНК учитывает все возможные её химические связи (ординарные и двойные, угловые и торсионные (дигедральные)). Молекула воды представляет собой 3-сайтовое жесткое тело; общее число атомов водного раствора равно около 1000, а число атомов золота было равно 40.

Активный раствор из воды и добавленных нами атомов золота подвергался различным условиям моделирования, при этом варьировались эффекты кулоновских взаимодействий для атомов золота. МД моделирование проводилось при всех допустимых значениях зарядового числа (q) золота от 0 до 1 с шагом 0.1 (см. Таб.12). В Таблице 12 приведены значения массы и заряда частиц, используемых в МД моделировании. Здесь $m_e = 1,66 \times 10^{-27}$ кг - атомная единица массы (а.е.м.), $e = 1,6 \times 10^{-19}$ Кулон - заряд протона.

Таблица 12. Значения массы и заряда частиц в системе ДНК – раствор.

Атом	Массовое число (m_e , а.е.м.)	Зарядовое число q (e , заряд протона)
P3	30.97380	1.16590
O2	15.99940	-0.77610
C3	12.01100	-0.00690
H	1.00800	0.07540
N2	14.00670	-0.57250
Au	196.9665	0,1; 0,2, ..., 1

В МД моделировании был использован потенциал, описывающий силовое поле молекулы ДНК в активном растворе: потенциал Ван-дер-Ваальсовых (ВдВ) взаимодействий был выбран как 12-6. Параметры взаимодействия и функциональные формы потенциалов приведены в Таблице 13.

Таблица 13. Функциональная форма и параметры потенциала для атомных пар.

Атомная Пара	Потенциал	Функциональная форма	Параметры	A	B
P3-Au	12-6	$U(r) = \left(\frac{A}{r^{12}} \right) - \left(\frac{B}{r^6} \right)$	A, B	607263.0	537.753
O2-Au				49906.7	117.423
C3-Au				233167.0	242.343
H-Au				32513.3	57.9368
N2-Au				184346.0	199.084

Параметры силового поля (Табл.3з) взяты из базы данных пакета *DL_POLY*, из литературы, а также из других баз данных химических и биологических молекул, доступных по интернету. Потенциал Ван-дер-Ваальсовых (ВдВ) взаимодействий 12-6,

$$U(r) = \left(\frac{A}{r^{12}} \right) - \left(\frac{B}{r^6} \right)$$

по своей функциональной форме напоминает хорошо известный потенциал Леннарда-Джонса.

РЕЗУЛЬТАТЫ: На Рис. 42(а-в) и 42(а-в) представлены последовательные конфигурации (snapshots), построенные соответственно для $q=0.1$ и $q=0.7$ при временах $t=0$ (а), $t=25$ ps (б) и $t=50$ ps (в). Стартовав с совершенно одинаковых состояний (ср. Рис. 42(а) и 42 (а)) мы, тем не менее, имеем для цепочки ДНК и распределения атомов золота разные финальные конфигурации. На Рис. 42(в) ($q=0.1$) видно, что атомы золота в итоге распределяются вокруг молекулы ДНК почти равномерно и однородно, что свидетельствует об отсутствии каких-нибудь эффективных обменов; в то же время противоположную картину демонстрирует Рис. 42(в) ($q=0.7$). Эти результаты коррелируются с данными по ФРР; а именно, при сильных кулоновских полях мы имеем сильную упорядоченность в структуре молекулы ДНК. Более того, это приводит к «компактной упаковке» цепочки ДНК вокруг её

оси. Таким образом, мы имеем четкую картину процесса кластеризации атомов золота вокруг молекулы ДНК, управляющего конформационными структурными изменениями в системе.

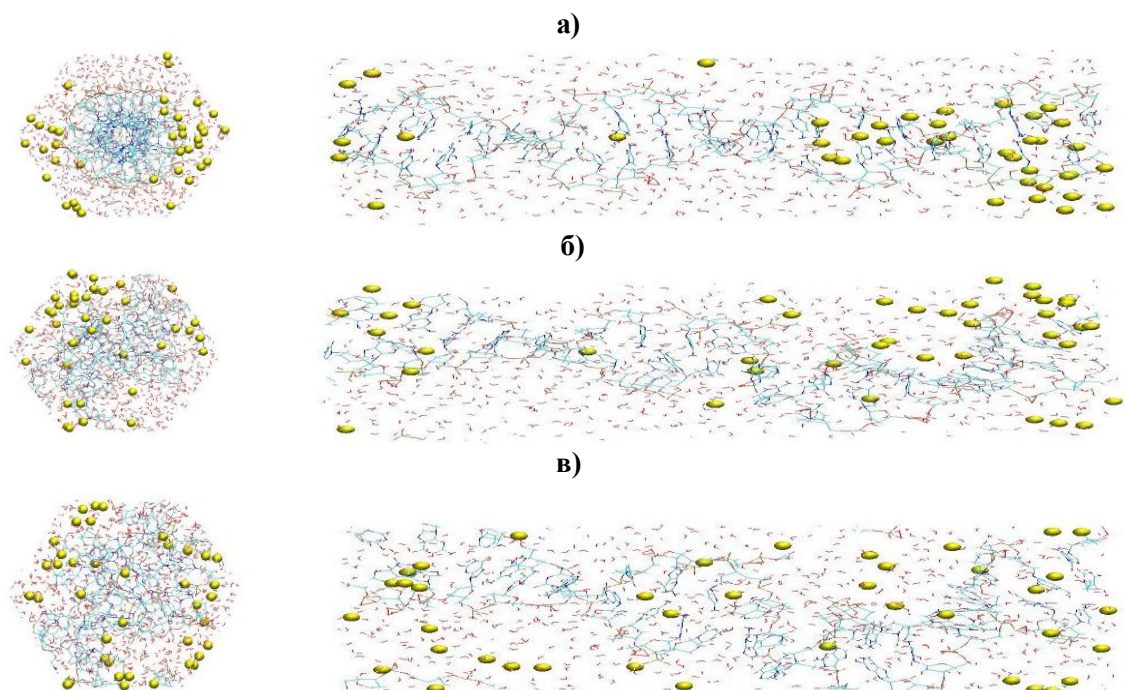


Рис. 42(а-в) Три последовательные конфигурации системы при $q=0.1$ (вид сверху – слева, вид сбоку – справа); (а) $t=0$, (б) $t=25$ ps, (в) $t=50$ ps.

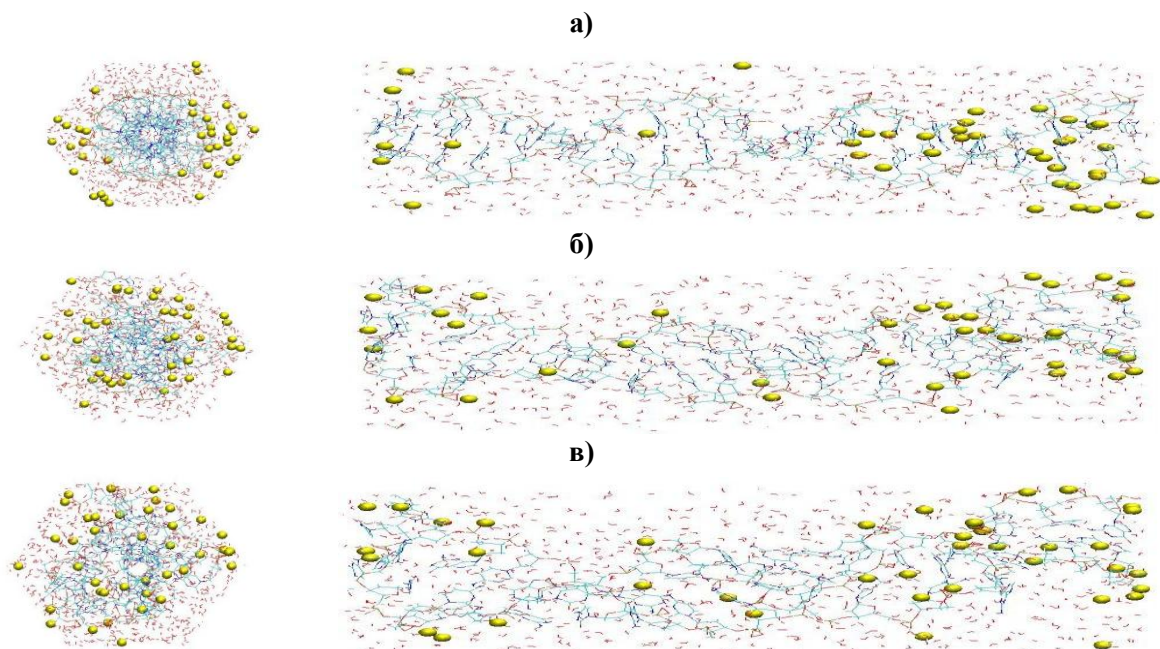


Рис. 42(а-в) Три последовательные конфигурации системы при $q=0.7$ (вид сверху – слева, вид сбоку – справа); (а) $t=0$, (б) $t=25$ ps, (в) $t=50$ ps.

По результатам МД моделирования для ДНК в активном растворе из наночастиц золота и воды были построены графики функций радиального распределения (ФРР) для нескольких ключевых атомных пар в системе ДНК - золото. Следует отметить, что ФРР играет центральную роль в молекулярном моделировании; - она измеряет, как атомы организуют себя около других атомов и

пропорциональна вероятности нахождения 2-х атомов, разделённых расстоянием $r \pm Dr$. Поведение ФРР зависит от состояния вещества (плотности и температуры). Отметим, что график ФРР для жидкостей имеет промежуточный вид между тем, что для кристаллов и тем, что для газов; для жидкости появляется второй и третий пики, выглядящие более сглаженными. Для твёрдых тел график ФРР имеет вид ломаных кривых; для газов - вид одного широкого плато. На Рис. 43 представлен график ФРР (функций радиального распределения) для атомной пары O2-Au в зависимости от зарядового числа q . По графику можно увидеть, что с увеличением зарядового числа атомов золота с $q=0.1$ до 0.7 мы наблюдаем резкое увеличение амплитудного пика ФРР. Иными словами, происходит активное взаимодействие атомов золота с молекулой ДНК. С ростом кулоновских полей (зарядовых чисел атомов золота), создаваемых атомами золота вокруг цепочки ДНК, возникают четко очерченные вторые и третьи пики в графике ФРР. Возникновения дополнительных пиков ФРР (структурной упорядоченности) подтверждают вычисления и для остальных атомных пар в системе ДНК – золото.

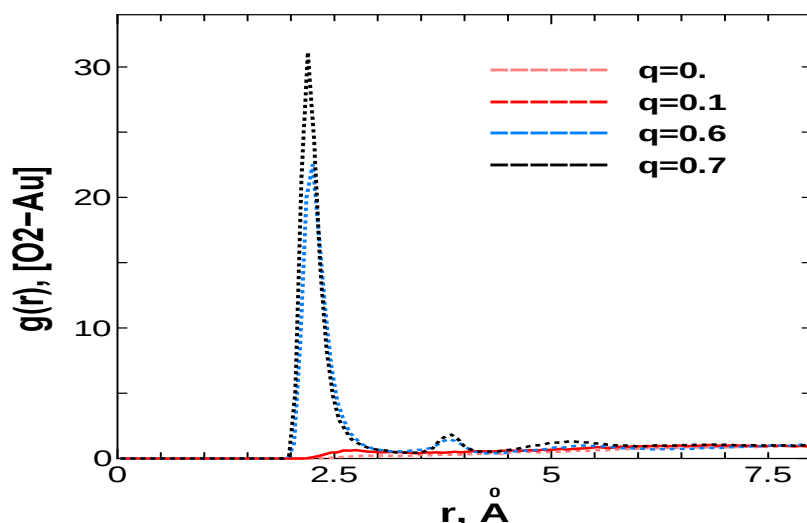


Рис. 43. График функций радиального распределения пары атомов O2-Au в зависимости от зарядового числа q .

Рис. 44(а-г) иллюстрируют зависимости ФРР для $q=0.1$ и 0.7 по нескольким выборочным атомным парам - (а) P3-Au, (б) O2-Au, (в) H-Au и (г) C3-Au. Нетрудно увидеть, что результаты для ФРР при значении зарядового числа $q=0.1$ значительно отличаются от результатов при $q=0.7$. Значительное изменение параметра кулоновского взаимодействия полностью изменяет структуру системы.

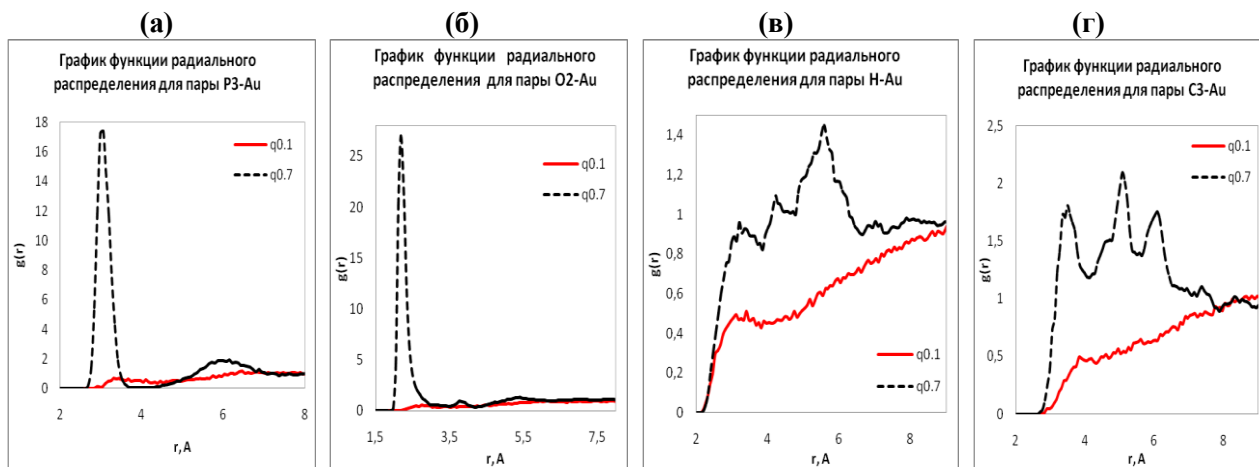


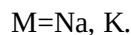
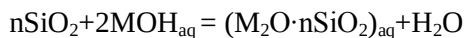
Рис. 44(а-г) График функции радиального распределения ($q=0.1$ и 0.7): (а)P3-Au, (б)O2-Au, (в)H-Au, (г)C3-Au.

СРАВНЕНИЯ С ЭКСПЕРИМЕНТОМ: В заключении отметим, что исключительно важные функции радиального распределения ионов золота дают базовую информацию о конформационных структурных превращениях цепочки ДНК. Конечно, одним из основных проявлений роли ионных корреляций является появление притяжения между заряженными объектами (молекула ДНК в растворах с одно- или многовалентными ионами). Эффективное притяжение в ионной среде (например, ионный раствор золота с отдельными фрагментами молекулы ДНК) связано с адсорбцией противоионов на поверхности ДНК при сильном кулоновском взаимодействии. Такая адсорбция приводит к созданию на поверхности ДНК сильно коррелированной кулоновской жидкости. В свою очередь, молекула ДНК может стать перезаряженной, например, она будет способна приобрести положительный заряд. Как известно, молекула ДНК в нормальном состоянии (не подверженной действию ионов золота) представляет собой отрицательно заряженную цилиндроподобную макромолекулу. Клеточная мембрана может при этом оставаться отрицательно U заряженной. Вследствие этого появляется возможность прохода перезаряженной молекулы ДНК через мембрану клетки. На таком механизме строится процесс доставки генов в клетку при генной инженерии. По нашим результатам с различными величинами зарядов ионов золота молекул ДНК сохраняет спиральную структуру. Но при этом наблюдаются существенные конформационные изменения. Молекула ДНК не разваливается на отдельные цепочки по природе применяемого вычислительного подхода – применяемый нами метод классической молекулярной динамики НЕ подразумевает разрушение или образование химических связей (это свойство других методов, скажем, квантовой химии или так называемой *ab initio quantum chemistry*).

Стоит ещё отметить, что кулоновские взаимодействия в заряженных системах, таких как биологические структуры (ДНК, белки), коллоидные суспензии и т.п., существенно влияют на физические свойства макромолекулярных систем. Исследованию влияния заряженных частиц на структуру ДНК в последнее время уделяется все больше внимания, как с точки зрения молекулярно-динамических исследований, так и экспериментальных наблюдений. Любые новые разработки в указанной области представляются весьма актуальными. В работе ряде работ изучались одонитевые ДНК в водном растворе, находящемся в нанопоре, например методом Монте Карло, где проводилось компьютерное моделирование взаимодействия фрагментов ДНК и производного актиноцина (ActII) в водном растворе; получены низкоэнергетические молекулярные структуры, соответствующие типам взаимодействия - связыванию ActII и интеркаляции ActII в GC-сайт с разной стехиометрией комплексов. Показано, что стабильность комплексов обусловлена Ван-дер-Ваальсовыми и электростатическими взаимодействиями, а также взаимодействием с водным окружением. При этом молекулы воды вносят дополнительную стабилизацию за счет образования мостиков между донорно-акцепторными группами фрагментов ДНК и лигандов. В ряде экспериментальных работ исследованы взаимодействия ионов разного сорта (платины, золота, серебра и т.д.) с ДНК; исследовались неспецифическое и тиол-специфическое связывание ДНК с наночастицами золота; затрагивается влияние ионов металлов на конформацию молекулы ДНК в растворах; из экспериментальных исследований мы также прослеживаем возможность механизмов конформационного изменения молекулы ДНК при ее взаимодействии с биологически активными соединениями. Механизм возможной перезарядки молекулы ДНК при её взаимодействии с одно- и, при наличии, многовалентными ионами представляет исключительный интерес. Эта свойственна разным видам макрочастицам, участвующим в процессе перезарядки, и которая также зависит от поверхностной плотности заряда макромолекул (ДНК и белковые цепи).

IV. Молекулярно-динамическое моделирование фазовых превращений К–Na дисиликатного стекла в растворе активной среды

В серии МД-вычислений, выполненных в соавторстве со студентами 5-го курса кафедры химии, геохимии и космохимии Университета “Дубна” (выпуск 2008-2009 гг.) Шастовой Н.А., Абашевой М.С., Тузовой В.В., Чулковой А.С. и Медведкиной О.Н. (“Молекулярно-динамическое моделирование фазовых превращений К–Na дисиликатного стекла в растворе активной среды” // Препринт ОИЯИ, Р12-2009-84, 2009, с.15) изучены процессы структурных превращений К-Na дисиликатного стекла, взаимодействующего с раствором активной среды. Цель работы заключалась в имитации процесса получения жидкого стекла с учетом активного раствора – ионов натрия и гидроксидов. Жидкие стекла представляют собой водные растворы силикатов щелочных металлов. В промышленности существуют различные способы получения жидких стекол – растворением водой силикат-глыбы или растворением раствором щелочи активных кристаллических форм кремнезема согласно реакции



В работе, однако, в качестве стартовых условий (для дальнейшего улучшения модели) активная среда моделируется как безводная щелочь. Конечно, взаимодействие растворимого стекла (смешанного дисиликата) с таким раствором не может привести к образованию силикатного раствора, скорее, только увеличит в стекле процентное содержание щелочи. Тем не менее, в МД-расчетах все необходимые компоненты и параметры моделирования учитываются, так что обобщение модели на воду мало что изменит в самой процедуре моделирования. Отметим также, что для любой технологии взаимодействие активной среды с растворимым стеклом, используемого либо в виде кусков силикат-глыбы, либо в виде порошка, сначала осуществляется с поверхности силиката и лишь впоследствии распространяется по объему. На Рис. 45 представлена процедура, реализуемая в эксперименте, где смешивается дисиликат в активной среде при участии воды.

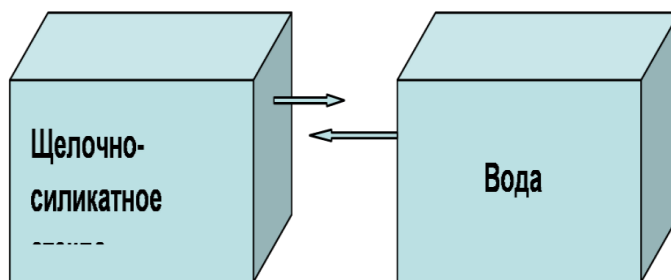


Рис. 45. Конфигурация щелочно-силикатного стекла и воды.

В нашей модели, тем не менее, при выборе исходной конфигурации для стекла и активной жидкости мы ввели равномерно по объему стекла ионы натрия и гидроксила, с целью получения более точной картины взаимодействия. Для МД моделирования использовали программный пакет DL_POLY-2.19 (проект ССР5; авторы: У. Смит, Т.Р. Форестор и И.Т. Тодоров). Начальная геометрия комплекса молекул К-На дисиликатного стекла приведена на Рис. 46. Конфигурационная энергия молекулярной модели представляется в виде суммы внутримолекулярной валентной энергии $E_{вал}$ и энергии невалентных взаимодействий $E_{нв}$: $E = E_{вал} + E_{нв}$, энергия валентных взаимодействий $E_{вал}$ при этом задается соотношением: $E_{вал} = E_{емс} + E_{угл} + E_{торс} + E_{инв}$, где $E_{емс}$ – энергия внутримолекулярной связи, $E_{угл}$ – энергия угловой связи, $E_{торс}$ – торсионная энергия и $E_{инв}$ – инверсионная энергия. Энергия невалентных взаимодействий состоит из Ван-дер-ваальсовой (ВДВ), электростатической и энергии водородных связей: $E_{нв} = E_{ВДВ} + E_{эл} + E_{вс}$.

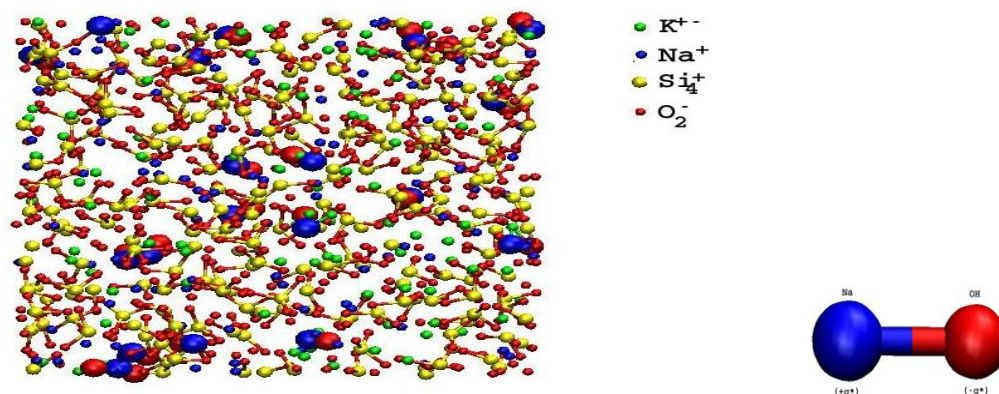


Рис. 46. Конфигурация К-На дисиликатное стекло + раствор щелочи NaOH (ионов натрия и гидроксила; синим цветом изображен положительный ион Na^+ , красным – анион OH^-).

Активный раствор состоит из комплекса частиц NaOH, представленных в виде двухатомных молекул (Рис. VII(б), справа) с равным значением и противоположным по знаку заряда каждого сайта $q^* = qe$, где e – единица заряда (заряд протона). В Таблице 14 приведены значения массы и заряда частиц, используемых в МД моделировании. Здесь $m_e = 1,66 \times 10^{-27}$ кг - атомная единица массы (а.е.м.), $e = 1,6 \times 10^{-19}$ Кулон - заряд протона.

Таблица 14. Значения массы и заряда частиц в системе дисиликатное стекло- раствор.

Атом	Массовое число (в ед. m_e , а.е.м.)	Зарядовое число q^* (в ед. e , заряд протона)
Na^+	22.9898	1.0
K^+	39.1000	1.0
Si^{4+}	28.0860	4.0
O^{2-}	15.9994	-2.0
Na	22.9898	$+ [0.0, 0.01, 0.02, \dots, 1.0]$
OH	17.0073	$- [0.0, 0.01, 0.02, \dots, 1.0]$

В МД моделировании был использован потенциал Бакингема (buck), описывающий силовое поле невалентных (Ван-дер-Ваальсовых (ВдВ)) взаимодействий молекулы К-На дисиликатного стекла с активным раствором. Параметры взаимодействия и функциональные формы потенциалов приведены в Таблице 15.

Таблица 15. Функциональная форма и параметры потенциала для атомных пар.

Атомная пара	Потенциал	Функциональная форма	Параметры	A, кДж/мол	ρ , Å	C, Å ⁶
$K^+ - K^+$ $K^+ - Na^+$ $K^+ - Na$ $Na^+ - Na^+$ $Na^+ - Na$ $K^+ - OH$ $Na^+ - OH$ $Na - Na$ $Si^{4+} - K^+$ $Si^{4+} - Na^+$ $Si^{4+} - Na$ $Si^{4+} - Si^{4+}$ $Si^{4+} - OH$	buck	$U(r) = A \exp\left(-\frac{r}{\rho}\right) - \frac{C}{r^6}$	A, ρ , C	0.	1.	0.
$O^{2-} - K^+$	buck	...	A, ρ , C	8236593.92	0.37	0.
$O^{2-} - Na^+$	buck	...	A, ρ , C	5236217.19	0.36	0.
$O^{2-} - Na$	buck	...	A, ρ , C	5236217.19	0.36	0.
$O^{2-} - OH$	buck	...	A, ρ , C	8236593.92	0.37	0.

Начальная конфигурация молекулярной системы К-На дисиликатного стекла с раствором щелочи NaOH релаксировалась при кубических граничных условиях по пространственным направлениям; объем ячейки был выбран (24.179Å)³. Процесс МД вычисления начинается после доведения системы до энергетически минимизированных состояний при заданной температуре.

Компьютерное моделирование включало в себя два этапа. На первом этапе расчеты проводились в коротких шкалах времен (тысячи шагов по времени); в ансамбле *NVE* с варьированием кулоновских полей (зарядовых чисел), создаваемых частицами раствора. На втором этапе были выполнены МД-моделирования в длительных, субнаносекундных, интервалах в ансамбле *NVT*. При этом температура системы 1000K; значение температуры контролируется в течение всего процесса моделирования (сотни тысяч шагов по времени); параметр релаксации термостата 0,01 пс (пикосекунд). Шаг интегрирования ньютоновских уравнений движения равен 1 фс (фемтосекунд). В МД моделированиях число молекул K^+-Na^+ было равно 240 (по 120 ионов K^+ и Na^+); ионов Si^{4+} - 240, O_2^- - 600; раствора NaOH – 40 (по 20 частиц Na^+ и OH^-); соблюдается условие электронейтральности системы. Топология силового поля K-Na дисиликатного стекла с раствором учитывает всевозможные взаимодействия и химические связи системы. Для вычисления кулоновских электростатических взаимодействий был применен алгоритм суммирования по Эвалду с параметром сходимости сумм 10^{-5} . Результаты МД-моделирования и трехмерные изображения молекулярной системы анализировали с помощью программных пакетов VMD и MOLMOL.

РЕЗУЛЬТАТЫ: На Рис. 47 представлена зависимость коэффициентов диффузии от значения зарядового числа q . Коэффициент диффузии, вычисленный для различных атомов при соответствующих потенциалах, показывает, что для всех атомов, входящих в систему K-Na дисиликатного стекла, наблюдается его увеличение с ростом значения кулоновского потенциала (зарядового числа q молекулы раствора). Однако для молекул активной среды (щелочного раствора NaOH) значения коэффициента диффузии имеют минимум при $q=0.02$ с последующим возрастанием при увеличении q .

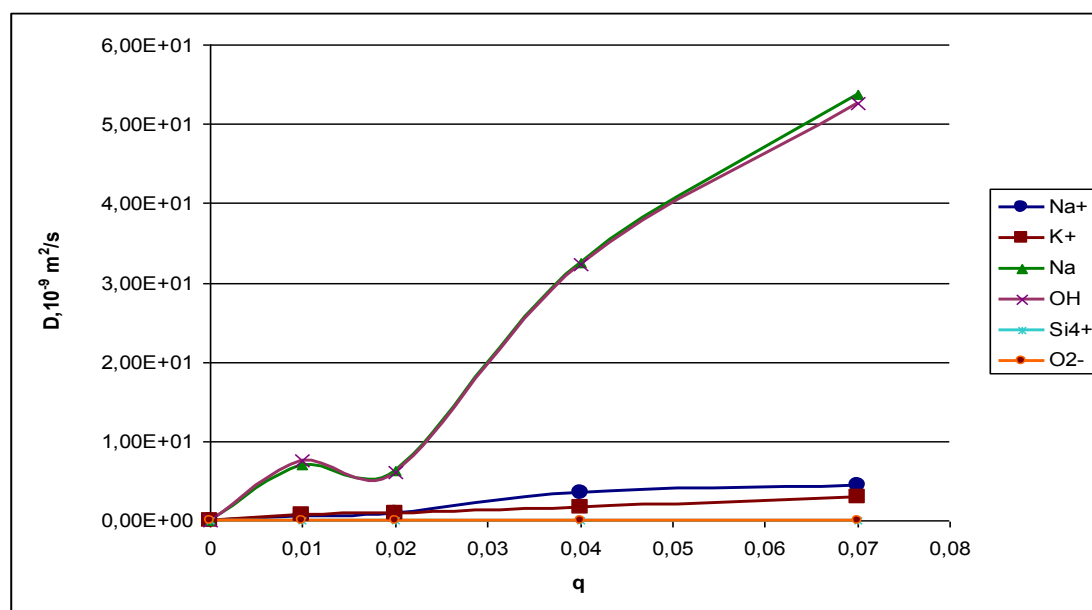
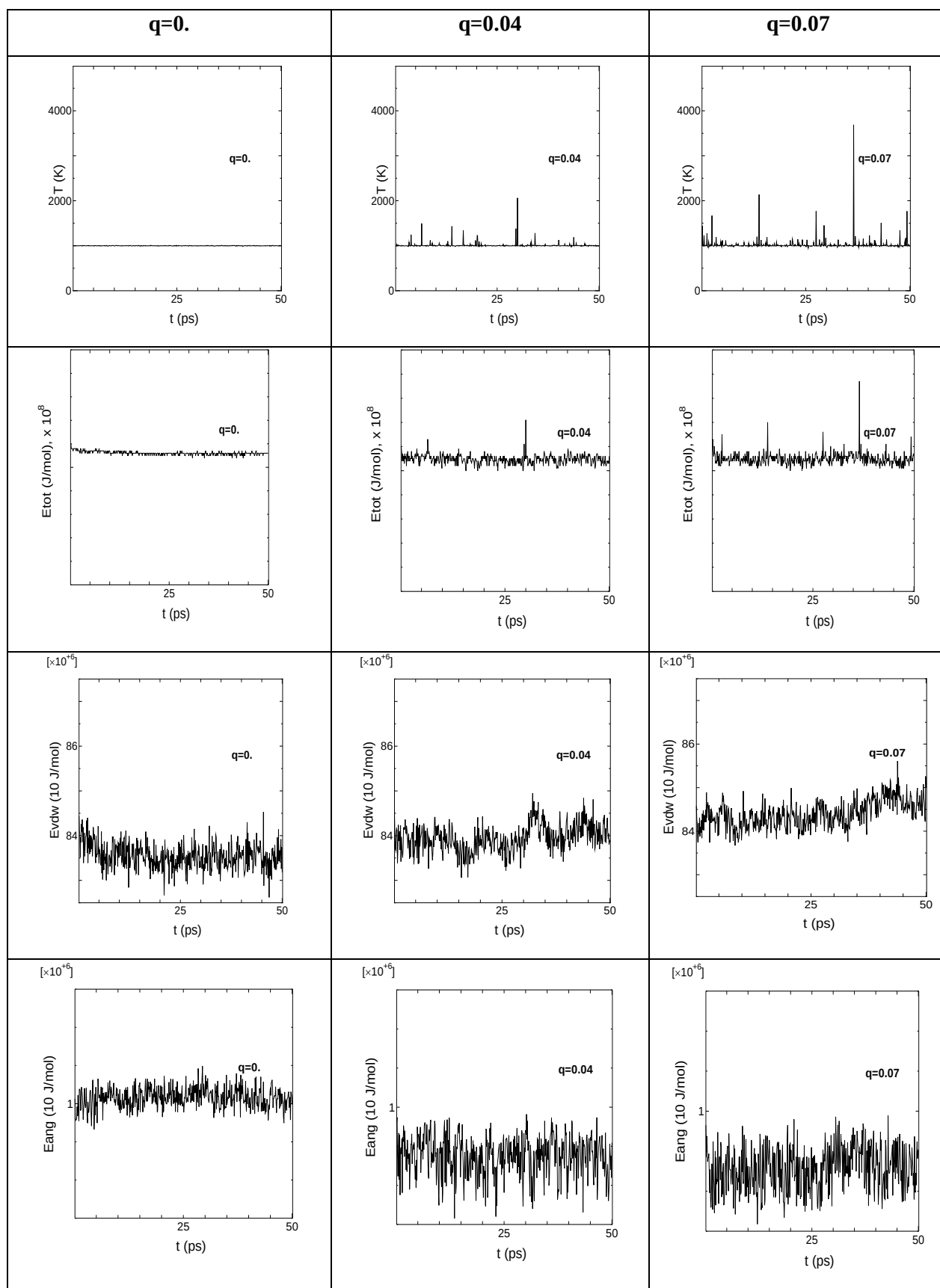


Рис. 47. График зависимости коэффициентов диффузии для атомов системы K^+-Na^+ дисиликатного стекла и раствор при различных значениях q .

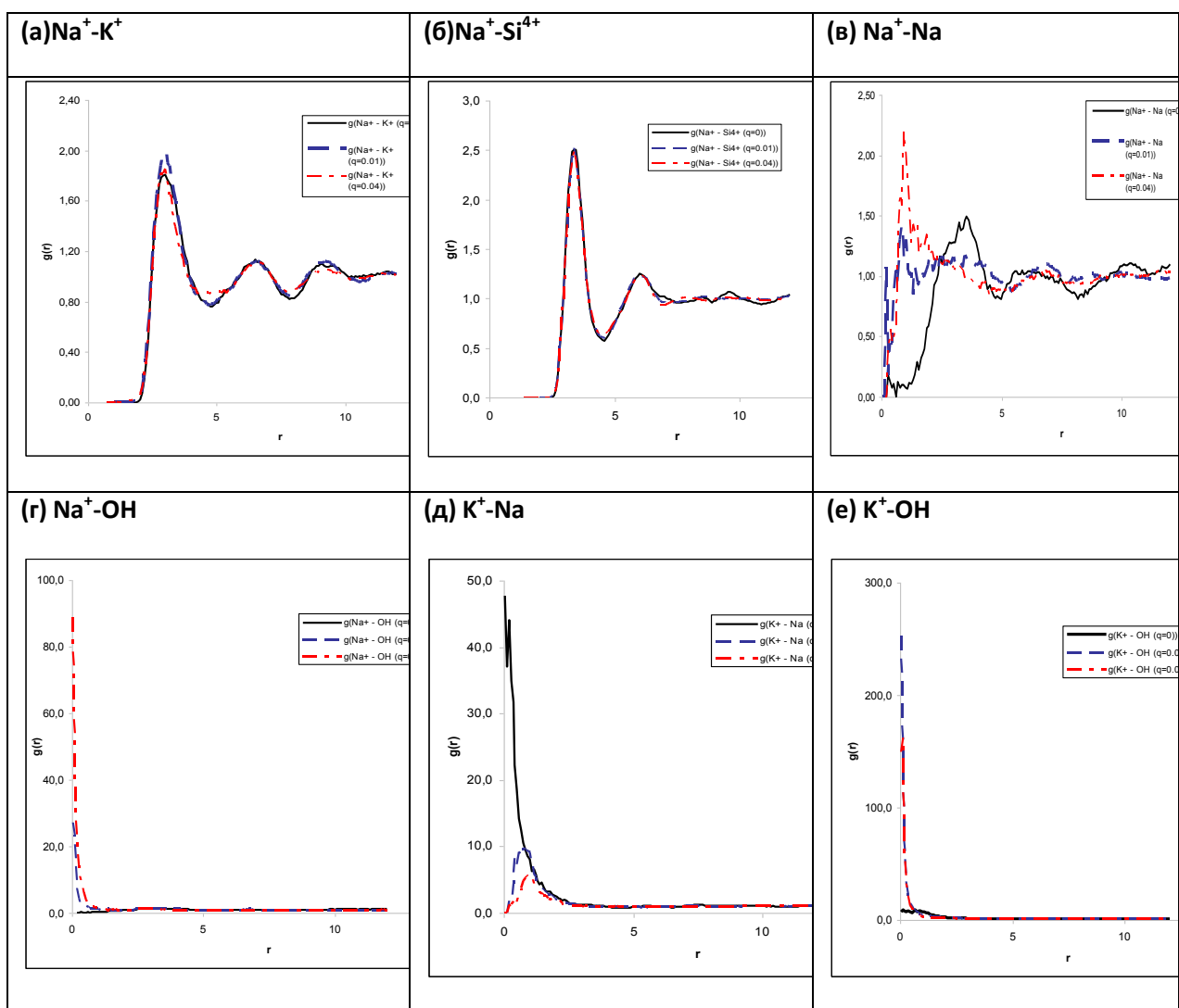
Далее, в Таблице 16 собрана статистика динамических изменений термодинамических величин в системе для различных значений зарядового числа молекул раствора (сверху вниз: температуры, полной энергии, энергии ВдВ и валентных угловых связей системы).

Таблица 16. Значения температуры, полной энергии, энергии ВдВ и валентных угловых связей системы для различных значений q зарядового числа молекул раствора (сверху вниз).



В графиках зависимости температуры от времени (верхняя строка в Таб. 16) нетрудно заметить, что динамика температуры системы происходит около равновесного значения 1000K в ансамбле *NVT* при различных значениях кулоновских полей. Значения полной энергии (вторая строка сверху) в зависимости от степени кулоновских эффектов (зарядового числа q), вносимых частицами раствора в структуре К-На дисиликатного стекла, колеблется вокруг равновесных состояний системы. В зависимости от степени кулоновских эффектов динамика изменений энергии ВдВ взаимодействий с $q=0$ до 0.02 иллюстрирует убывание, а при значениях $q>0.02$ – происходит её заметное увеличение. То есть, значение $q=0.02$ является некой отправной точкой (фазовых изменений в системе), с которой поведение кривых энергии ВдВ взаимодействий начинает заметно меняться. Энергия валентных угловых связей демонстрирует, что начиная со значений $q=0.02$ происходят существенные осцилляции энергии угловых (вращательных) связей. Важно отметить, что графики энергии валентных угловых связей отображают динамику вращательных (вибрационных) колебаний молекул раствора. Таким образом, увеличение степени кулоновских взаимодействий в системе К-На дисиликатное стекло – активный раствор приводит к резким вращательным колебаниям, прежде всего, молекул раствора. В свою очередь, это приводит к изменению поведения и динамики всей системы в целом. По результатам МД-моделирования построены графики функций радиального распределения (ФРП) для всех атомных пар в системе К-На дисиликатное стекло – активный раствор NaOH (Таб. 17(a-e)).

Таблица 17. Значения температуры, полной энергии, энергии ВдВ и валентных угловых связей системы при различных значениях кулоновского потенциала раствора (зарядового числа q).



Следует отметить, что ФРР играет центральную роль в молекулярном моделировании - она измеряет, как атомы организуют себя около других атомов и пропорциональна вероятности нахождения 2-х атомов, разделённых расстоянием $r \pm Dr$. Поведение ФРР зависит от состояния вещества (плотности и температуры); для твёрдых тел график ФРР имеет вид ломаных кривых; для газов - вид одного широкого плато. ФРР для жидкостей имеет промежуточный вид между тем, что для кристаллов и тем, что для газов; для жидкости появляется второй и третий пики, выглядящие более сглаженными. Результаты Таб. 17(a-e) показывают поведение ФРР для К-Na дисиликатного стекла - атомных пар Na^+-K^+ и $\text{Na}^+-\text{Si}^{4+}$, в зависимости от значений зарядового числа $q=0, 0.01, 0.04$, соответственно. По результатам мы имеем поведения ФРР, свойственное структурной упорядоченности жидкости, жидкое стекло, - наблюдаются появления второй и третий пики. При этом увеличение q слегка сглаживает вторые и третьи пики. По поведению ФРР для атомных пар К-Na дисиликатного стекла - активный раствор: Na^+-Na , Na^+-OH , K^+-Na и K^+-OH , мы наблюдаем, что для ионов натрия и калия ФРР имеет противоположное поведение при их взаимодействии с одним и тем же атомом раствора. Видно, что увеличение кулоновских эффектов (заряда q раствора) приводит к существенному усилению ФРР; иными словами, сила химического взаимодействия между ионом натрия в K^+-Na^+ дисиликатном стекле с ионом натрия в растворе увеличивается. В то же время, поведение ФРР указывает, что взаимодействие между ионом калия в K^+-Na^+ дисиликатном стекле с ионом натрия относительно ничтожные; ионы K^+ предпочитают эффективно обмениваться с OH группой раствора. Поведения кривых ФРР и коэффициентов диффузии K^+-Na^+ дисиликатного стекла - активный раствор хорошо согласуются с данными температурно-энергетических изменений.

Увеличение вклада кулоновских полей (эффекта зарядового числа раствора q) приводит к фазовому переходу в системе, выражающемуся в существенном изменении динамики энергий невалентных и валентных связей, диффузионных коэффициентов и ФРР. При этом по поведению ФРР отчетливо наблюдается различие зависимостей, которые указывают, какие именно атомы K^+-Na^+ дисиликатного стекла вступают в наиболее эффективный обмен с атомами активного раствора. Для иллюстрации структурных изменений молекулы К-Na дисиликатного стекла и сравнения динамики системы при различных температурно-энергетических режимах на Рис. 48 построены анимационные картинки (snapshots) со значением зарядового числа $q=0.07$. Последовательные конфигурации системы, иллюстрируют сильную диффузионную способность молекул активной среды (NaOH) в системе К-Na дисиликатного стекла. Для наглядности представлено положение одной молекулы раствора NaOH , показывающее вибрационную мобильность всех молекул раствора. Оценка зависимости коэффициентов диффузии от кулоновского потенциала (зарядового числа q) также показывает сильный рост значений для активной среды в отличие от зависимости коэффициентов диффузии для исходных атомов.

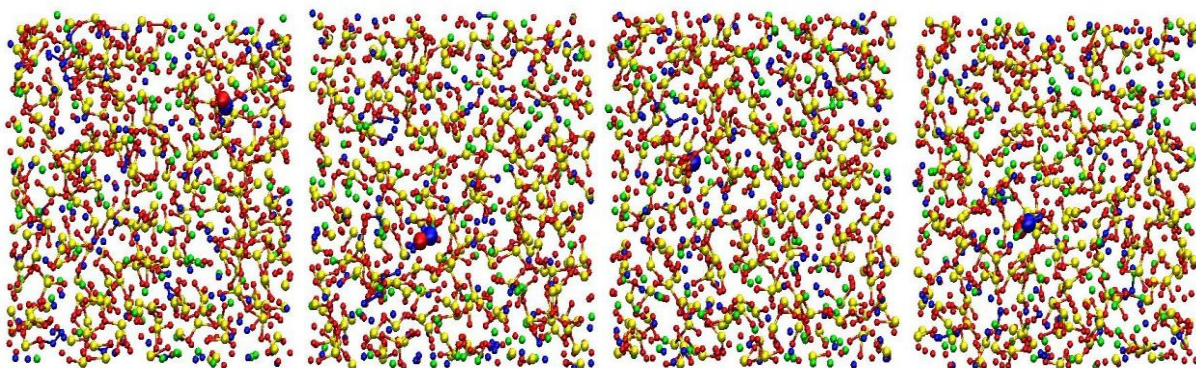


Рис. 48. Четыре последовательные конфигурации системы (snapshots), иллюстрирующие динамические изменения в системе K^+-Na^+ дисиликатное стекло - активный раствор.

СРАВНЕНИЯ С ЭКСПЕРИМЕНТОМ: Поставленная задача в значительной степени является материаловедческой. По этой причине термодинамические условия, при которых осуществляется химический процесс, должны быть максимально (по мере возможности) приближены к реальному эксперименту. Над релаксированными структурами молекул К-На дисиликатного стекла с раствором NaOH были выполнены серии МД вычислений при разных значениях зарядового числа $q = -q(\text{OH}^-) = +q(\text{Na}^+) = 0.0, 0.01, 0.02, \dots, 1.0$, в одинаковых условиях моделирования, описанных выше. Для описания взаимодействия ионов, образующих калиево-натриевый дисиликат, а также для имитации взаимодействия стекло – щелочь, в расчетах применили потенциал Бакенгема с варьированием одного из подгоночных параметров, имеющего размерность заряда. Подобная процедура обычно используется для нахождения параметра сравнением с имеющимися экспериментальными данными. Конечно, следует отметить, что любое вещество имеет свое индивидуальное описание поверхностей потенциальной энергии, в работе окончательный выбор q отсутствует. Тем не менее, здесь проводятся расчеты для всех возможных значений зарядового числа, тем самым покрывая весь спектр значений q (потенциала), не важно, что некоторые из них могут быть и не реализованными на практике. Справедливости ради, стоит отметить, что опубликованы результаты расчетов методами МД и Монте-Карло о поведении воды в цеолитах и адсорбции воды в Li-, Na- K-монтмориллонитах (глинах), в которых самосогласованные наборы параметров взаимодействия всех пар ионов, используемых в работе, имеются. Компьютерное моделирование включало в себя два этапа; – на первом этапе расчеты проводились в ансамбле *NVE* в коротких шкалах времен (тысячи шагов по времени); на втором этапе МД-моделирования были выполнены на длительных, субнаносекундных, интервалах в ансамбле *NVT* с варьированием кулоновских полей (зарядовых чисел), создаваемых частицами раствора. Эти способы моделирования выражают существующие в промышленности способы получения жидких стекол в автоклавах и без них. Установке с адиабатической оболочкой можно сопоставить в соответствие микроканонический ансамбль (*NVE*), безавтоклавной технологии – канонический (*NVT*). Изменение ансамбля в процессе расчетов в данном случае соответствует способам технологии изготовления. Максимальные промышленные значения температур в процессе растворения не превышают нескольких сотен градусов Цельсия. В процессе моделирования происходит контроль температуры в ансамбле *NVT* вокруг её равновесного значения, заданной в соответствии с экспериментальными условиями.

При дальнейших реализациях построенная модель легко обобщается на более реалистичное воспроизведение изучаемого процесса, скажем, путем модификации вычислительной ячейки. Например, как показано на Рис. 45, для выбранной температуры расчета в одном фрагменте следует поместить смешанный дисиликат, в другом – активную среду, уравновешенную методом МД для той же температуры, соединить блоки по общей грани, применить периодические граничные условия и, начав расчет, следить за поведением ионов на границе раздела. Также слегка модифицируется щелочь в виде молекул NaOH. Раствор гидроксида натрия – ионный раствор, расплав гидроксида натрия – ионный расплав, и при взаимодействии стекла с ними следует, очевидно, рассматривать отдельно диффузию ионов натрия и гидроксила (в случае водного раствора должна также учитываться возможность диффузии воды). Рассмотрение гидроксида натрия как совокупность молекул NaOH (отдельных и ассоциированных) имеет смысл для газообразной фазы (существующей при высоких температурах). При переходе NaOH в стекло наверное разумно предполагать диссоциирование молекул, возможность разрыва связи Na—OH, а не только наличие устойчивых (жестких) связей.

ГЛАВА 4. КВАНТОХИМИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В МД–МОДЕЛИРОВАНИИ

4.1. Гибридные подходы классической молекулярной динамики (MD) и квантово-химической молекулярной динамики (qMD) (*Ab initio quantum chemistry*)

Рассмотрим взаимосвязь методов молекулярной динамики, изложенной в главах 1 и 2, с квантовой химией - с расчетами “из первых принципов” (*ab initio*). Квантово-химические методы молекулярной динамики (*ab initio quantum chemistry* или *qMD*) основаны на уравнение Шрёдингера. В отличие от *ab initio* или расчетов “из первых принципов”, общепринятые (*conventional*) методы ММ (молекулярной механики) и МД (молекулярной динамики) основаны на классических представлениях. Методы молекулярной механики используют подход традиционной химии, при котором молекулы изображают как набор шариков и стержней, при этом каждый шарик обозначает атом, а каждый стержень - связь между ними. Частицы рассматриваются здесь как материальные точки, взаимодействующие через силовые поля, которые, в свою очередь, определяются потенциалами взаимодействия. В зависимости от вида связей выбирают потенциалы взаимодействия, а также энергию и параметры, соответствующие определенным локальным конфигурациям атомов. При таком подходе молекулярная механика трактует потенциальную энергию как сумму членов, описывающих растяжение, изгиб и кручение связей, а также в случае ван-дер-ваальсова взаимодействия перекрытие и электростатическое взаимодействие между несвязанными атомами.

Но общая цель молекулярной механики, как и расчетов “из первых принципов” - нахождение устойчивых конфигураций (локальных минимумов) потенциальной энергии для систем многих частиц. Решение квантового уравнения Шрёдингера для системы многих частиц не представляется возможным, - необходимое время расчета растет экспоненциально при увеличении числа частиц. Поэтому суть гибридного подхода в МД-моделировании, привлечении более точных квантово-химических приближений, будет состоять в нахождении обоснованных приближений и возможностей разделения переменных, позволяющих упростить схему вычислений без привлечения экспериментальных данных. Наиболее распространенными методами расчета *ab initio*, “из первых принципов”, являются модели самосогласованного поля, молекулярных орбиталей (**МО**), теории функционала плотности (**DFT**), и др. В то время как в квантово-механических расчетах понятие химических связей *априори* отсутствует, в молекулярной динамике взаимодействующие частицы рассматривают или как материальные точки, или как твердые сферы без внутренней структуры. Таким образом, предполагается, что внутреннее строение атомов и молекул не изменяется в процессе динамического моделирования. Тем не менее, атомы в МД-моделировании представляют собой сложные физические объекты, которые развиваясь во времени, могут изменять свое внутреннее строение, обмениваясь энергией с окружающей средой. Более того, потенциалы усредненных межатомных сил, которые используют в молекулярной динамике, фактически определяются характеристиками атомных состояний и процессов. Значения потенциальных функций находятся в результате квантово-механических расчетов. Дальнейшее использование этой потенциальной функции в рамках классического моделирования МД и обеспечивает недостающую “энергетическую связь” между атомными и молекулярными уровнями. Действительно, при принципиальном отсутствии информации о траекториях частиц в квантово-механических расчетах энергетические показатели являются единственным звеном, которое способно обеспечить обмен информацией между системами МД и квантовой механикой (КМ).

Энергетическую связь КМ/МД рассмотрим на простом примере молекулы водорода **H₂**, которая состоит из двух ядер (протонов, **a** и **b**) и двух электронов ($i=1, 2$). Обозначим положения ядер и электронов относительно друг друга определенными длинами **r₁₂** и **r_{ab}**, а расстояние между двумя атомами определяется как **r**. Очевидно, что полная энергия этой системы **E** состоит из суммы энергий двух свободных атомов водорода **E_a** и **E_b**, а также энергии связи **U**:

$$E = E_a + E_b + U$$

Ввиду того что модели классической МД не учитывают поглощения энергии при взаимодействии атомов (значения E , E_a и E_b должны сохраняться постоянными), система находится в минимально возможном энергетическом состоянии, т. е. в основном состоянии. В результате квантово-механических расчетов можно определить волновую функцию и, соответственно, полную энергию системы при различном расстоянии между атомами $E(r)$, а также значения энергии свободных (невзаимодействующих) атомов E_a и E_b . После нахождения указанных величин можно вычислить энергию взаимодействия двух атомов водорода (парный потенциал) как функцию расстояния между ними:

$$U(r) = E(r) - E_a - E_b$$

Аналогичным путем значения парного потенциала можно определить также для сложных многоатомных систем, используя различные полуэмпирические методы, в частности методы сильной связи или функционала плотности. С помощью этих методов возможно найти приближенную N электронную волновую функцию которая используется для вычисления полной энергии системы:

$$E \sim \frac{\int \dots \int \psi^* \hat{H} \psi dr_{a1} \dots dr_{b2} dr_{12}}{\int \dots \int \psi^* \psi dr_{a1} \dots dr_{b2} dr_{12}}$$

где интегрирование проводится по всем электронным степеням свободы. Конфигурационные интегралы в квантовой механике обычно пишутся в сокращенной форме:

$$E \sim \frac{\langle \psi^* | \hat{H} | \psi \rangle}{\langle \psi^* | \psi \rangle}$$

Таким образом, находятся парные потенциалы взаимодействия для многоатомных/много-электронных систем в зависимости от межатомного расстояния r :

$$U(r) = \frac{\langle \psi^*(r) | \hat{H} | \psi(r) \rangle}{\langle \psi^*(r) | \psi(r) \rangle} - E_a - E_b$$

Полученная функция и будет использоваться в качестве парного потенциала в классическом уравнении молекулярной динамики, обеспечивающая, таким образом, взаимосвязь квантово-механических расчетов с молекулярной динамикой:

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = - \frac{dU(r_i)}{dr_i}$$

Методы молекулярной механики могут успешно применяться для молекулярных структур в конфигурациях, близких к равновесному состоянию. Эти методы позволяют решать ньютоновские уравнения движения частиц, и поэтому может быть рассчитана эволюция системы многих частиц в течение определенного числа временных шагов, причем на каждом шаге доступна полная информация о системе (положения частиц, их скорости, кинетическая и потенциальная энергии и т. п.). Все термодинамические характеристики системы (например, температура) могут быть определены без использования каких либо дополнительных параметров.

Все теоретические положения о строении молекул и структуре химических связей опираются на три основы: взаимодействия электронов и ядер, подчиняющихся закону Кулона; поведение электронов в молекуле, описываемом уравнением Шрёдингера; и на принцип Паули. При этом решение практических задач производится с использованием тех или иных методов (валентных схем, основанном на представлении о локализованных химических связях, методом молекулярных орбиталей, основанном на представлении о делокализованных орбиталях и т.д.). Квантовая механика позволяет описать электронное строение и спектры атомов и дает ответы на основные вопросы теории химического строения. Оператор Гамильтона молекулы с N ядрами и n электронами содержит члены кинетической энергии электронов, потенциальной энергии притяжения электронов к ядрам, а также члены, обуславливающие межэлектронное отталкивание. Кроме того, по сравнению с гамильтонианом атома добавляется член электростатического отталкивания ядер и их кинетической энергии. Гамильтониан молекулы зависит не только от координат электронов, но и от ядерных координат, так что полная волновая функция системы должна содержать как электронные ($\mathbf{r}$), так и ядерные ($\mathbf{R}$) координаты волновой функции $\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$. Это значительно усложняет задачу математического поиска волновой функции. Поэтому в конкретных расчетах молекулярных свойств обычно стремятся к раздельному рассмотрению движения ядер и электронов. Масса ядра значительно превышает массу электрона, даже масса легчайшего ядра водорода (протона) в 1836 раз больше массы электрона. Соответственно скорость движения ядер значительно меньше по сравнению со скоростью движения электронов. В результате медленно движущиеся ядра образуют электростатическое поле, в котором с намного большей скоростью движутся электроны, успевающие почти мгновенно подстроиться к любому изменению координат ядер. Поэтому в первом приближении можно считать ядра атомов фиксированными и рассматривать только движение электронов. В квантовой механике такое приближение называется адиабатическим (приближением Борна-Зоммерфельда), где полная волновая функция молекулы $\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ может быть выражена в виде произведения электронной $\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ и ядерной $\psi_n(\mathbf{R})$ функций:

$$\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \psi_n(\mathbf{R})$$

Координаты ядер $\mathbf{R}$ входят в $\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ в качестве параметров, а не переменных величин.

Таким образом, в квантовой механике уравнение Шрёдингера,

$$\hat{H}\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$$

при адиабатическом приближении Борна-Зоммерфельда сводиться к следующему виду:

$$\hat{H}_e\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E_e(\mathbf{R})\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$$

При таком подходе мы перейдем от квантовой механики к классической, где движения ядер будут описываться теперь классическим уравнением:

$$m_i \frac{d^2}{dt^2} \mathbf{R}_i = - \vec{\nabla}_i E(\mathbf{R})$$

Здесь эмпирическое силовое поле включает в себя энергии химических связей (*bonded*), а также, энергии несвязанных (*non-bonded*) взаимодействий (ВДВ, электростатических и т.п.):

$$E(\mathbf{R}) = \sum_{bonded} E_i(\mathbf{R}) + \sum_{non-bonded} E_i(\mathbf{R})$$

Таким образом, при так называемом гибридном подходе, – классической и квантовохимической МД-моделировании (*MD/qMD*), где молекулы изображаются как набор шариков и стержней (см., например, Рис. 49), силовые поля и взаимодействия между частицами имеют вполне определенную основу и смысловые значения.

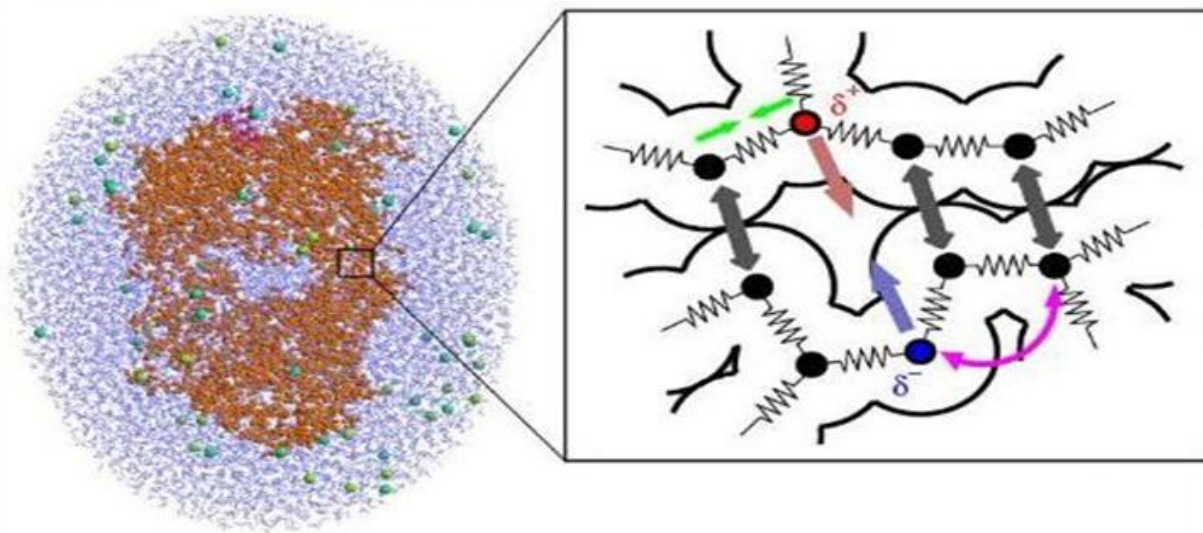


Рис. 49. Молекулы изображены как набор шариков и стержней, где силовые поля и взаимодействия между частицами задаются законами квантовой химии.

Гибридные методы классической и квантовохимической МД (*MD/qMD*) на сегодняшний день представляют собой эффективный и вполне аккуратный подход в компьютерном молекулярном моделировании и широко используются при исследовании самых разнообразных систем. Сочетания *MD/qMD* в особенности плодотворны при исследовании свойств протяженных химических или биологических молекул, где необходимо произвести тонкий учет небольших участков или фрагментов в молекулах (активных центров) и, при этом, одновременно исследовать динамику системы из огромного ансамбля частиц на очень большие времена (от фемто- и пикосекунд до нано- и микро-секунд или дальше).

4.2. Потенциал Терсоффа для МД-моделирования систем, содержащих углерод, кремний, германий, и их сплавов (*MD/qMD, Ab initio quantum chemistry*)

Среди органических материалов углеродные нанотрубки (УНТ, *Carbon Nanotubes (CNTs)*) особо выделяются со своими уникальными электронными и химическими свойствами. В зависимости от химической структуры УНТ бывают полупроводниками или проводниками. Химическая связь в УНТ является sp^2 гибридной (наподобие графита), и более прочной, чем связь sp^3 , образующейся в алмазе. Природа химической связи в УНТ описывается законами квантовой химии, а именно, орбитальной гибридизацией. На основе вышеуказанного подхода разработан потенциал Терсоффа (*Tersoff potential*) для гибридного МД-моделирования ковалентных связей в системах, содержащих углерод, кремний, германий и сплавы из этих элементов.

Потенциал Терсоффа – это особый пример плотностно-зависящего потенциала, который адекватно воспроизводит ковалентную связь в системах, содержащих углерод, кремний, германий, и сплавов из этих элементов. Особенность потенциала Терсоффа для МД–моделирования состоит в том, что он позволяет учитывать разрушение и формирование химических связей, ассоциируемых с процессом их гибридизации. Потенциальная энергия Терсоффа состоит из парных взаимодействий, но коэффициент притягательного члена здесь зависит от локального окружения, задающего, таким образом, многочастичный потенциал:

$$U_{ij} = f_c(r_{ij})[f_R(r_{ij}) - \gamma_{ij}f_A(r_{ij})]$$

где

$$f_R(r_{ij}) = A_{ij} \exp(-a_{ij}r_{ij}), \quad f_A(r_{ij}) = B_{ij} \exp(-b_{ij}r_{ij}),$$

$$f_c(r_{ij}) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \cos[\pi(r_{ij} - R_{ij})/(r_{ij} - R_{ij})], \quad R_{ij} < r_{ij} < S_{ij},$$

$$(f_c(r_{ij}) = 1, \text{ для } r_{ij} < R_{ij} \text{ и } f_c(r_{ij}) = 0, \text{ для } r_{ij} > S_{ij}),$$

$$\gamma_{ij} = \mu_{ij}(1 + \beta_i^{\vartheta_i} L_{ij}^{\vartheta_i})^{-1/2\vartheta_i}, \quad L_{ij} = \sum_{k \neq i,j} f_c(r_{ik}) \omega_{ik} g(\varphi_{ijk}),$$

$$g(\varphi_{ijk}) = 1 + \frac{c_i^2}{d_i^2} - \frac{c_i^2}{d_i^2 + (h_i - \cos \varphi_{ijk})^2},$$

$$a_{ij} = (a_i + a_j)/2, \quad b_{ij} = (b_i + b_j)/2,$$

$$A_{ij} = (A_i A_j)^{1/2}, \quad B_{ij} = (B_i B_j)^{1/2}, \quad R_{ij} = (R_i R_j)^{1/2},$$

$$\mu_{ii} = 1, \quad \mu_{ij} = \mu_{ji},$$

$$\omega_{ii} = 1, \quad \omega_{ij} = \omega_{ji}.$$

С помощью потенциала Терсоффа проведено МД–моделирование углеродной нанотрубки УНТ в растворе из молекул CS_2 (CNT– CS_2) (см. Таб. 18 и Рис. 50(а-д)):

$$A = 1393,6, \quad a = 3,4879, \quad B = 346,74, \quad b = 2,2119, \quad R = 1,8, \quad S = 2,1,$$

$$\beta = 1,5724 \times 10^{-7}, \quad \vartheta = 0,72751, \quad c = 38049, \quad d = 4,3484, \quad h = 0,57058.$$

Таблица 18. Параметры потенциала Терсоффа для модели CNT-CS₂.

Атомная пара	Функциональная Форма	Параметры	ϵ , eV	σ , Å
C-C _s	$V(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$	ϵ, σ	0.0044	3.35
C-S	...	ϵ, σ	0.0082	3.44
S-S	...	ϵ, σ	0.0153	3.52

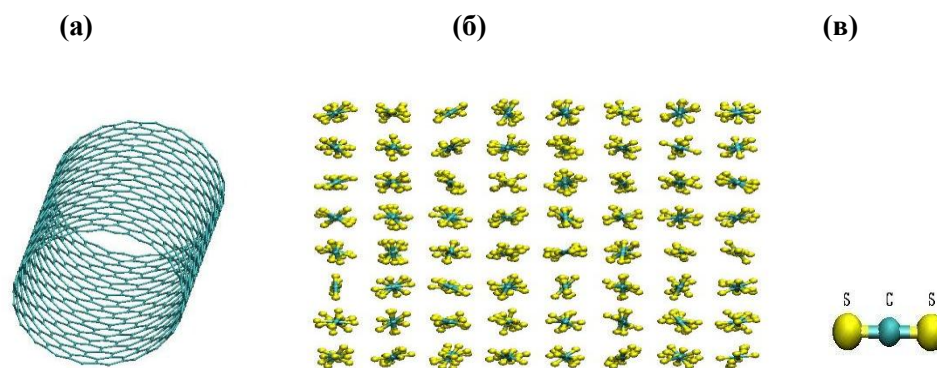


Рис. 50(а-в). Углеродная нанотрубка CNT (carbon nanotube) и раствор из молекул CS₂.

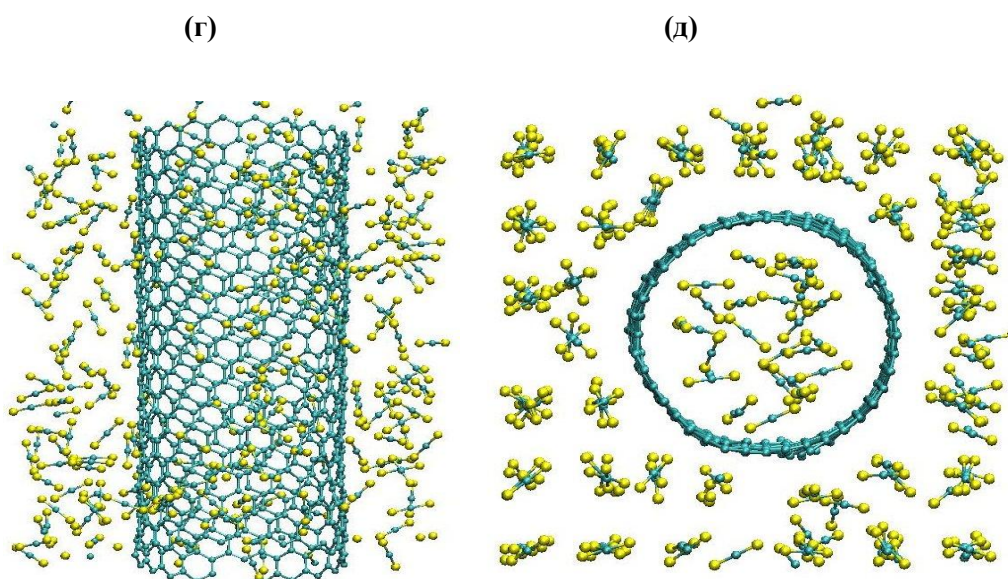


Рис. 50(г-д). Конфигурация раствора CS₂ вокруг углеродной нанотрубки.

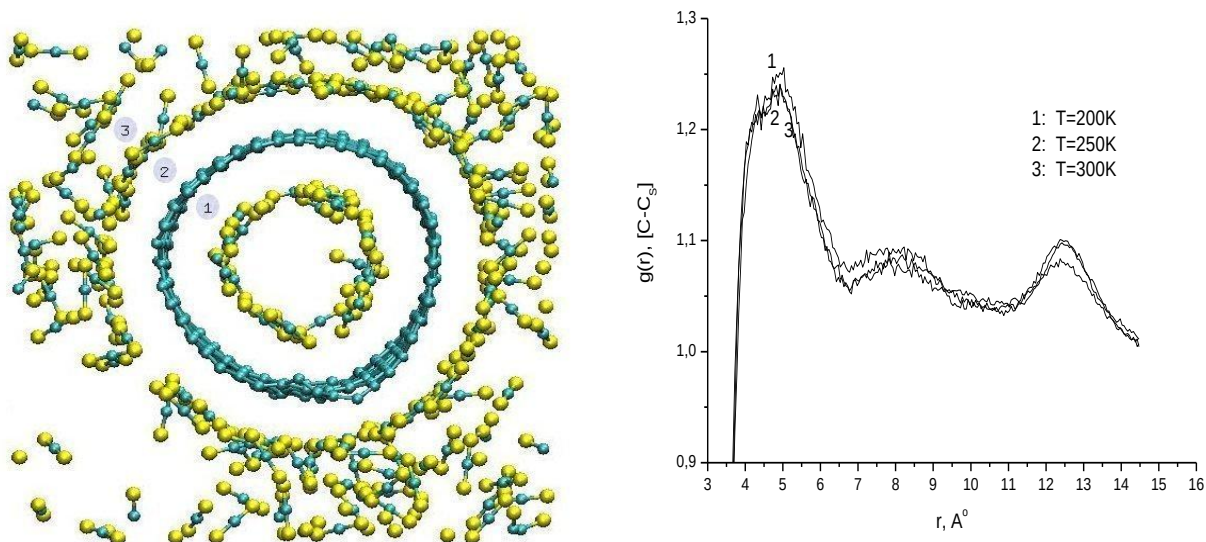


Рис. 50(е-ж). Слоистая структура жидкости (слева) и зависимость ФРП (справа) для атомной пары C–C_s в системе УНТ–раствор CS₂ (CNT–CS₂) в зависимости от температуры.

Одним из нетривиальных обнаружений в системе УНТ–раствор CS₂ (CNT–CS₂) является формирование слоистой структуры раствора вокруг нанотрубки. В областях 1 и 2 (см. Рис.50(ж)) жидкость из молекул CS₂ формирует регулярную слоистую структуру (*patterned formation*), тогда как в области 3 – неупорядоченную, которая свойственна всем жидко-образным фазам. Подобные образования самоорганизации (*self-assembly*) жидкости имеют огромное значение с точки зрения технологических применений УНТ – раствор CS₂ (CNT–CS₂).

4.3. Потенциал Гупта-Морзе для МД-моделирования металлов и сплавов (MD/qMD, Ab initio quantum chemistry, DFT)

Потенциалы типа Гупта-Морзе (*Gupta-Morse*) – это плотностно-зависящие потенциалы, получаемые из теории функционала плотности (ТФП, *density functional theory (DFT)*), и широко используемые для описания свойств металлов и их сплавов. Анггармонический потенциал Морзе (впервые предложенный в 1929 году) ассоциируется, наряду с гармоническим осциллятором, с точным решением квантово-механического уравнения Шредингера:

$$-\frac{1}{2m} \frac{d^2\psi(r)}{dr^2} + U(r)\psi(r) = E\psi(r)$$

$$U(r) = E_0[\{1 - \exp(-k(r - r_0))\}^2 - 1]$$

где E_0 – это энергия разрыва связи между атомами, k – параметр потенциала Морзе.

Гармонический осциллятор, как известно, в математическом описании допускает точное решение и широко используется в описании сил взаимодействия химических двухатомных молекул. Анггармонический потенциал Морзе также представляет собой точное решение уравнения квантовой механики; но, в отличие от гармонического, потенциал Морзе более адекватен в описании реальных молекулярных вибраций, являющихся, по сути, ангармоническими. Этим и объясняется чрезмерная популярность потенциала Морзе, а также многочисленные его модификации, в описании кристаллов, алкалиновых галлидов, фооновых абсорбций и т.д. Гупта и др., к примеру, модифицировав потенциальную функцию Морзе исследовали тепловое расширение упорядоченных сплавов Cu_3Au и Au_3Cu , их уравнение состояния и т.п.

Потенциал Гупта-Морзе состоит из суммы, содержащей одночастичные функции вида:

$$U_i(r) = \frac{1}{2} \sum_{j \neq i} A \exp \left(-p \frac{r_{ij} - r_0}{r_0} \right) - B \sqrt{\rho_i}$$

$$\rho_i = \sum_{j \neq i} \exp \left(-2q_{ij} \frac{r_{ij} - r_0}{r_0} \right)$$

Ниже МД-моделирование было выполнено с использованием пакета DL_POLY и потенциала Морзе-Гупта. В серии МД-расчетов, выполненных в соавторстве со студентами 5-го курса кафедры химии, геохимии и космохимии Университета “Дубна” (выпуск 2009-2010 гг.) Бик-Мухамедовой И.В. и Ионовым К.А., продемонстрировано применение потенциала Морзе-Гупта для моделирования металлических сплавов Cu_3Au и Ag_3Au , Al_3Ni и Ni_3Al . Целью МД-вычислений с потенциалом Гупта-Морзе явилось следующее:

- Сравнение данных моделирования с экспериментальными данными по фазовой диаграмме плавления,
- Оценка температуры плавления сплавов.

На графиках 51-53 приведены зависимость термодинамических параметров системы - полной энергии, температуры и давления (eng_tot , $temp_tot$, $press$), для соединения Cu_3Au при температурах 300K, 1000K, 2000K, и далее.

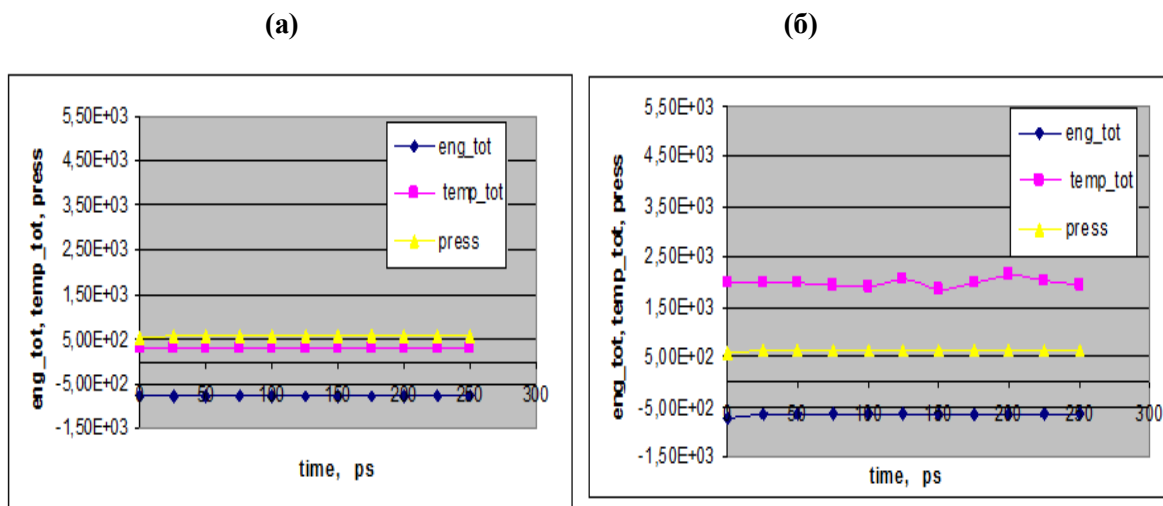


Рис. 51(а-б). Зависимость термодинамических величин - полной энергии, температуры и давления (eng_tot , $temp_tot$, $press$) для соединения Cu_3Au при температурах (а)300K и (б)2000K.

Видно возрастание значений давления и температуры в системе с переходом в фазу расплавленного состояния. Далее приводим результаты вычисления функции радиального распределения (ФРР) для разных комбинаций атомных пар в системе Cu_3Au (Рис. 52 и 53). Отметим, что ФРР играет центральную роль в молекулярном моделировании и измеряет, как атомы организуют себя около других атомов. Поведение ФРР зависит от состояния вещества (плотности и температуры). График ФРР для твердых тел имеет вид ломанных кривых; для газов – вид одного широкого плато; для жидкостей – промежуточный вид с появлением сглаженных второго и третьего пиков.

Функция радиального распределения Cu_3Au (Cu-Au)

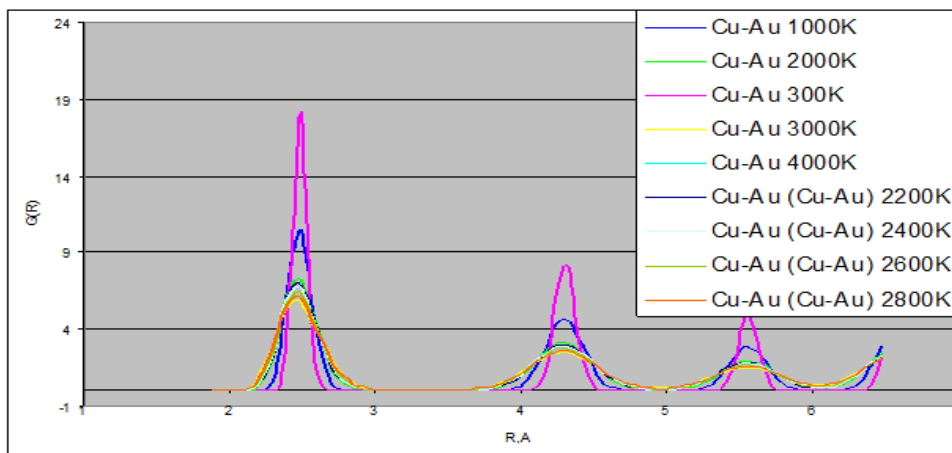


Рис. 52. Зависимость ФРР для атомной пары (Cu-Au) в системе Cu_3Au от температуры.

Из Рис. 52 видно, что связь Cu-Au в сплаве Cu_3Au претерпевает изменения лишь при температуре от 2000K. Из этого можно сделать вывод, что сплав из твердого состояния переходит в жидкое.

Для атомной пары (Cu-Cu) из Рис. 53 видно, что связь Cu-Cu в сплаве Cu_3Au претерпевает изменения лишь при температуре от 2000K. Также мы четко наблюдаем область перехода сплава из твердого состояния в жидкость – из упорядоченной структуры в неупорядоченную.

● Функция радиального распределения Cu_3Au (Cu-Cu)

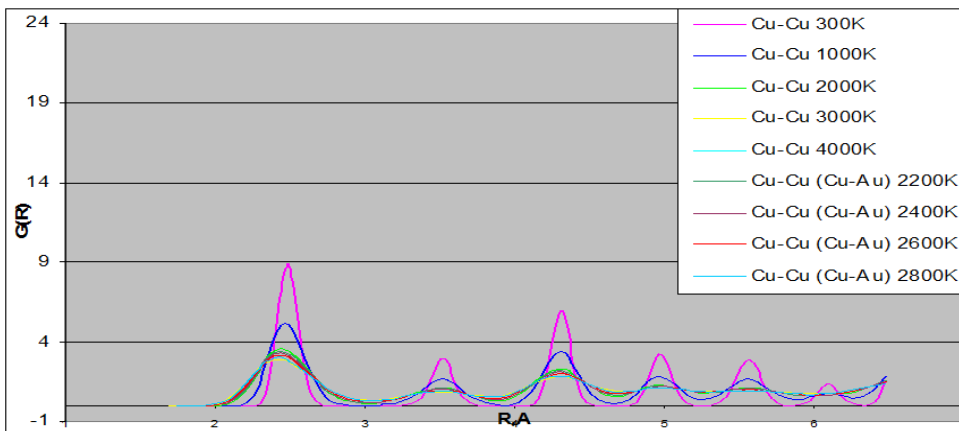
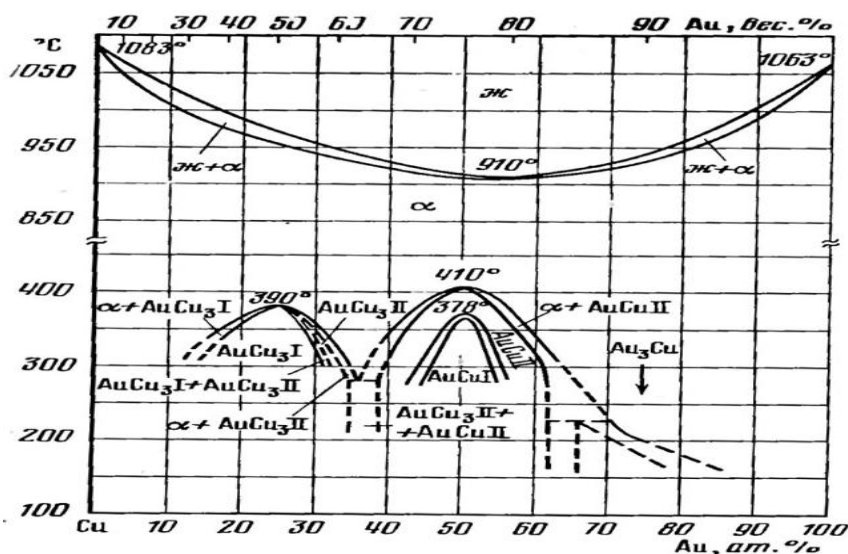


Рис. 53. Зависимость ФРР для атомной пары (Cu-Cu) в системе Cu_3Au от температуры.

Аналогично системе Cu_3Au , были построены исходные файлы конфигураций и топологий силовых полей для металлических сплавов CuAu_3 , Ag_3Au , AgAg_3 , Al_3Ni , Ni_3Al и т.д., по которым в последующем были выполнены молекулярно-динамические расчеты. Из анализа и сравнения большого набора статистики установлен параметр конверсии между данными моделирования и экспериментальными данными равный $k=0,7$. Нахождение такого параметра – весьма трудоемкое дело, являющееся, в то же время, центральным звеном при любых подобных расчетах, которое позволяет определять статус и границы применения модели, с целью возможности дальнейшей интерпретации и предсказания нетривиальных эффектов, интересных с точки зрения научных открытий. Оценка температур плавления сплавов имеет хорошее согласие с экспериментальными данными, если сравнивать данные МД-моделирования для экспериментальных диаграмм состояния CuAu_3 , AgAu_3 и т.д. (см. Рис. 54(а-б)).

(а)



(б)

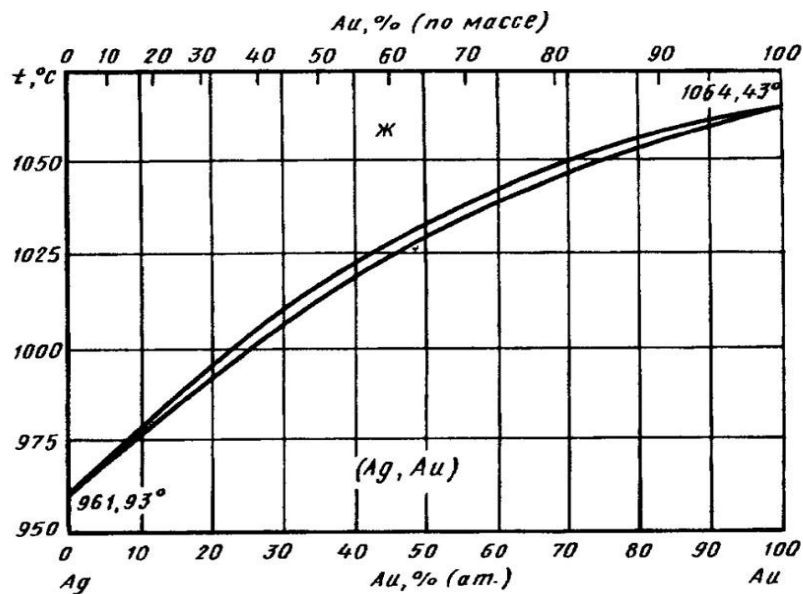


Рис. 54(а-б). Экспериментальные диаграммы состояния для соединений Au_3Cu , CuAu_3 , AgAu_3 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Сид Дж.В., Этвуд Дж.Л. Супрамолекулярная химия. В 2-х томах. Том 1. М., Академкнига, 2007.
2. Doyle D.A., Cabral J.M, Pfuetzner R.A. et al. The structure of the potassium channel: Molecular basis of K⁺ conduction and selectivity // Science. 1998. Vol.280. P.69.
3. Мембраны: Ионные каналы: Сб. ст. М.: Мир, 1981.
4. Филлиппович Ю.Б. Основы биохимии. М., Высшая школа, 1985.
5. Рубин А.Б. Биофизика. М.: Высш. шк., 1987.
6. Албертс Б., Брэй Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. В 3-х томах. Том 1. М., Мир, 1994.
7. Квантовая механика и квантовая химия: Учебное пособие для вузов / Н.Ф. Степанов – М.: Изд. МГУ, 2001.
8. Молекулярное моделирование: теория и практика / Хельте Х.-Д., Зиппл В., Роньян Д., Фолькерс Г. БИНОМ, 2010, ISBN 978-5-9963-0156-0.
9. Haile J.M. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION. Elementary Methods. A Wiley-Interscience Publication JOHN WILEY & SONS, INC. 1997.
10. Allen M.P., Tildesley D.J. Computer Simulation of Liquids. CLARENDON PRESS. OXFORD. 1987.
11. С.А.Дзюба, Ю.Д.Цветков. Динамика молекул в неупорядоченных средах. Новосибирск, Наука, 1991, 118с.
12. Ю.М. Романовский. Молекулярная динамика ферментов. Издательство МГУ им. М.В.Ломоносова, 2000, 169с.
13. Компьютерное моделирование в химии / А.В. Немухин - Соросовский образовательный журнал, N66, с.48, 1998.
14. Компьютерное моделирование молекулярной структуры / О.В. Сизова, В.И. Барановский – СПб.: Изд. СПбГУ, 2000.
15. Molecular Simulation Studies in Material and Biological Sciences. Ed. Kholmurzo Kholmurodov. Nova Science Publishers, Ltd. (N.Y.), 2007, 190с
16. Smith, W., and Forester, T., 1996, J. Molec. Graphics, 14, **136**, 3.
17. Varma S., Sabo D. and Rempe S.B., K⁺/Na⁺ selectivity in K-channels and Valinomycin: Over-coordination Vs Cavity-size constraints. J. Mol. Biol., 2008, 376(1), pp.13-22.
18. Forester T.R., Smith W., Clarke J.H.R., Capture of potassium ions by valinomycin: a molecular dynamics simulation study. J. Phys. Chem., 1995, 99 (39), pp 14418–14423.
19. Eisenman G., Alvarez O. and Aqvist J., Free energy perturbation simulations of cation binding to valinomycin. J. Incl. Phenom. and Macrocyc. Chem., 1992, Vol.12, No.1-4, pp.23-53.
20. Smith W, Forester T.R. and Todorov I.T, “THE DL POLY 2 USER MANUAL”, STFC Daresbury Laboratory Daresbury, Warrington WA4 4AD Cheshire, UK, Version 2.19, April 2008.
21. I. Gener, G. Ginestet, G. Buntinx and C. Bremard, Sorption of biphenyl in NaX zeolites, Phys. Chem. Chem. Phys., 2000, 2, 1855-1864.
22. F.R.Salsbury Jr., M.W.Crowder, S.F.Kingsmore, J.J.Huntley, Molecular dynamics simulations of the metallo-beta-lactamase from Bacteroids fragilis in the presence and absence of a tight-binding inhibitor, J.Mol.Model., 2009, 15(2), 133-145.
23. V.Tigini, V.Prigione, S.D.Toro, F.Fava and G.C.Varese, Isolation and characterisation of polychlorinated biphenyl (PCB) degrading fungi from a historically contaminated soil, Microbial Cell Factories, 2009, 8:5,
24. G. K. Vasilyeva, E. R. Strjakova, Bioremediation of soil and sediment contaminated by polychlorobiphenils, Microbiology, 2007, 76:639-653.
25. J.Szejtli, 1997, Utilization of cyclodextrins in industrial products and process, J.Mater.Chem., 7, 575.
26. B. Manunza, S.Deianna, M.Pintore and C.Gessa, 1997, Structure and internal motion of solvated beta-cyclodextrine: molecular dynamics study. Journal of Molecular Structure (Theochem), 419, 133.
27. W.Saegner, J.Jacob, K.Steiner, D.Hoffman *et.al.* 1998, Structures of the common cyclodextrins and their larger analogues-beyond the doughnut, Chem. Rev. 98, 1787.

28. Абашева М.С., Муравьева С.А., Тузова В.В., Холмуродов Х.Т. Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия валиномицина с ионами K^+ и Na^+ в водной среде // Препринт ОИЯИ, P19-2009-81, 2009, с.12.
29. Медведкина О.Н., Муравьева С.А., Чулкова А.С., Шастова Н.А., Холмуродов Х.Т. Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия нанокластеров золота с фрагментом ДНК в гексагональной геометрии // Препринт ОИЯИ, P19-2009-89, 2009, с.16.
30. Чулкова А.С., Шастова Н.А., Медведкина О.Н., Холмуродов Х.Т. Молекулярно-динамическое моделирование фазовых превращений молекулы бифенила в растворе активной среды // Препринт ОИЯИ, P12-2009-84, 2009, с.15.
31. Шастова Н.А., Абашева М.С., Тузова В.В., Чулкова А.С., Медведкина О.Н., Холмуродов Х.Т. Молекулярно-динамическое моделирование фазовых превращений К-На дисиликатного стекла в растворе активной среды // Препринт ОИЯИ, P19-2009-86, 2009, с.14.
32. Kh.T. Kholmurodov, G.F. Aru, K. Yasuoka, "Molecular dynamics simulations of the interaction of carbon nanotube and a carbon disulfide solvent", Natural Science, 2010, Vol.2, No.8, pp. 902-910. <http://www.scirp.org/journal/ns/>
33. R.A. Robinson, R.H. Stokes "Electrolyte solution. The measurement and interpretation of conductance, chemical potential and diffusion in solution of simple electrolytes"//London, Butterworths scientific publications, 1959.
34. Болл Б., Питтс Д. и др. Red Hat Linux в офисе и дома. Москва, Санкт-Петербург, Киев, 2002.
35. Рейчард К., Фолькердинг П. linux Справочник. СПб, Питер Ком, 1998.
36. Ивановский С. Операционная система linux. М., Познавательная книга, 1999.
37. Бендел Д., Нейпир Р. Использование linux. М.-СПб-К., Вильямс, 2002.
38. Митчел М., Оулдем Д., Самьюэл А. Программирование для linux Профессиональный подход., М.-СПб-К., Вильямс, 2002.
39. Хатч Б., Ли Д., Курц Д. Секреты хакеров. Безопасность linux - готовые решения. М.-СПб-К., Вильямс, 2002.
40. Болл Б., Питтс Д. Red Hat Linux 7. Энциклопедия пользователя. М.-СПб-К., ДиаСофт, 2001.
41. Kh.T. Kholmurodov, A.S. Chulkova, K. Yasuoka, "Molecular Dynamics Study of the Effect of Electrostatic Interactions on the Biphenyl Structure in the Active HNO_3 Solvent", The Open Physical Chemistry Journal, 2010, 4, pp. 10-16, ISSN: 1874-0677. <http://www.bentham.org/open/topcj/openaccess2.htm>
42. Kh.T. Kholmurodov, M.S. Abasheva, K. Yasuoka, "Molecular dynamics simulations of valinomycin interactions with potassium and sodium ions in water solvent", Advances in Bioscience and Biotechnology, 2010, Volume 1, Number 3, pp. 145-240, ISSN Print: 2156-8456.

ПРИЛОЖЕНИЕ I. Команды UNIX (OS Linux)

Как было отмечено выше в предыдущих главах, многие известные и употребительные компьютерные коды многоцелевого назначения для МД-моделирования, такие как, *DL_POLY*, *AMBER*, *CHARMM*, *NAMD* и т.п., адаптированы, в основном, под *OS Linux* (оперативной средой *UNIX*). Поэтому без знания основных команд *OS Linux* невозможно успешно проводить МД-моделирование [31-38]. Ниже в Таблицах I(a,б) даются сведения о некоторых основных, наиболее часто встречающихся командах и опциях *OS Linux*, а также краткие описания его двух редакторов, *Vi* и *Emacs*. Более подробное изложение команд и редакторов *Linux* занимает объемы целых книг, они широко доступны – в литературе или через интернет.

Таблица Ia. Основные команды и опции оперативной системы *UNIX (OS Linux)*.

Команды UNIX (OS Linux)		
Communication, printing:	File management:	TheVi, Emacs Editors:
■ <i>ftp</i>	■ <i>cat</i>	■ <i>vi file</i>
■ <i>telnet</i>	■ <i>diff</i>	■ <i>a</i>
■ <i>ssh</i>	■ <i>diff3</i>	■ <i>i</i>
■ <i>scp</i>	■ <i>chmod</i>	■ <i>o</i>
■ <i>lp</i>	■ <i>cp</i>	■ <i>cw</i>
■ <i>cancel</i>	■ <i>mkdir</i>	■ <i>dw</i>
■ <i>lpstat</i>	■ <i>ls</i>	■ <i>dd</i>
■ <i>cal</i>	■ <i>mv</i>	■ <i>mv</i>
■ <i>clear</i>	■ <i>rm</i>	■ <i>ZZ</i>
■ <i>kill</i>	■ <i>rmdir</i>	■ <i>:x</i>
■ <i>su</i>	■ <i>pwd</i>	■ <i>:w file</i>
■ <i>man</i>	■ <i>ln</i>	■ <i>:wq</i>

- команды, относящиеся к коммуникациям, работе с файлами и редактором *Vi*

- *ftp* – связаться с удаленным компьютером для копирования файлов с/на удаленную машину; *ftp <IP_адрес_удаленной_машины>*.
- *telnet* – связаться с другой машиной для открытия сеанса работы; *telnet <IP_адрес>*.
- *ssh* – войти в сеанс на удаленной машине; *ssh <имя@IP_адрес_удаленной_машины>*.
- *scp* – скопирует файл с локального компьютера на удаленном компьютере.
- ...
- *kill <PID>* – "убить" процесс. Для начала определите *PID* Вашего "убиваемого" процесса при помощи *ps axu | grep <пользователь>* -отображаются все процессы, запущенные в системе от пользователя.

- *cat* – вывод содержимого файла на экран; *cat <имя_файла>*.
- *diff* – различия содержания двух файлов; *diff <имя_файла1> <имя_файла2>*.
- *chmod* – изменить права доступа к файлу, владельцем которого Вы являетесь. Три способа доступа к файлу: чтение - *read (r)*, запись - *write (w)*, исполнение - *execute (x)* и три типа

пользователей: *owner* (**u**) владелец файла, (**g**) члены той же группы и (**o**) все остальные. *chmod a+r file* для всех (*all*) устанавливает права доступа на чтение "*file*".

- *cp* – копировать файлы; *cp <file> <куда_копировать>* (<или с другим именем >).
- *mkdir* – создать новый каталог (<новую директорию>).
- *ls* – выдать список файлов в текущем каталоге.
- *mv* – переместить или переименовать файл; *mv <старый файл> <новый файл>*.
- *rm* – удалить файл(ы). удалить пустой каталог.
- *rmdir* – удалить каталог (<директорию>).
- *pwd* – вывести имя текущего каталога (<директории>).
- *ln* – создать символическую ссылку; *ln -s <на_что_сделать_ссылку> <имя_ссылки>*.

-
- *vi file* – открыть редактирование *Vi* файла *file*
 - *a* – добавить символ, текст, в позиции курсора.
 - *i* – ввод символа, текста; начать редактирование .
 - *o* – ввод новой строки под клавиатурой.
 - *cw* – изменить слово, *change word*.
 - *dw* – удалить слово, *delete word*.
 - *dd* – удалить строку.
 - *ZZ* – выход из редактора *Vi* файла с сохранением всех внесенных изменений.
 - *:x* – то же самое что и *ZZ*.
 - *:w file* – выход из редактора *Vi* с сохранением нового имени *file*.
 - *:wq* – выход из редактора *Vi* с сохранением старого имени *file*; *write and quit*
-

Таблица 1б. (ч.2) Основные команды и опции оперативной системы *UNIX (OS Linux)*.

(ч.2) Команды UNIX (OS Linux)		
<u>Communication, printing:</u>	<u>File management:</u>	<u>The Vi, Emacs Editors:</u>
■ <i>mailx</i>	■ <i>grep</i>	■ <i>emacs file</i>
■ <i>write</i>	■ <i>more</i>	■ <i>C-x C-s</i>
■ <i>rlogin</i>	■ <i>tar</i>	■ <i>C-x C-c</i>
■ <i>uname</i>	■ <i>compress</i>	■ <i>C-x u</i>
■ <i>ps -a</i>	■ <i>uncompress</i>	■ <i>C-d</i>
■ <i>help</i>	■ <i>gunzip</i>	■ <i>M-d</i>
■ <i>shutdown</i>	■ <i>zcat</i>	■ <i>C-x C-w</i>
■ <i>whoami</i>	■ <i>make</i>	■ <i>C-x i</i>
■ <i>chown</i>	■ <i>strings</i>	■ <i>C-x 2</i>
■ <i>date</i>	■ <i>find</i>	■ <i>C-x 5</i>
■ <i>umask</i>	■ <i>echo</i>	■ <i>C-x o</i>
■ <i>man</i>		■ <i>C-x 0</i>

-
- команды, относящиеся к коммуникациям, работе с файлами и редактором *Emacs*
-

- *mailx* – прочитать или отослать письмо к другим пользователям *users*.
- *write* – интерактивная беседа с пользователем *user*; *write message*.
- *rlogin* – соединение локального терминала с отдаленным *remote host*.
- *uname* – вывести информацию о версии операционной системы.
- *ps -a* – вывести список текущих процессов в Вашем сеансе работы.
- *help* или *man* – вывести инструкцию; почитать любое руководство по *Linux*.
- *shutdown* – выключить компьютер с уничтожением всех процессов.
- *whoami* – вывести имя под которым Вы зарегистрированы.
- *chown* – изменить владельца файлов.
- *umask* – установить права доступа файлов по умолчанию, – противоположное *chmod*.

-
- *grep* – поиск фрагмента текста в файлах, удовлетворяющего набранной маске.
 - *more* – просмотр содержимого текстового файла по страницам; *more <имя_файла>*.
 - *tar* – распаковать архив *tgz* или *tar.gz*; *tar -zxvf <файл>*.
 - ...
 - *gunzip* – распаковать файлы (директории); *gunzip -c file.tar.gz | tar -xvf*.
 - *zcat* – распаковать *.Z*-файлы.
 - *make* – программа генерирования последовательности команд для компиляции и дальнейшего исполнения под оболочкой *UNIX*.
 - *find* – найти файл и отобразить результат поиска на экране; *find <каталог> -name имя_файла* – поиск начинается с каталога *<каталог>*, а "имя_файла" может содержать маску для поиска.

-
- *emacs file* – открыть редактирование *Emacs* файла *file*.
 - *C-x C-s* – сохранить буфер (файл).
 - *C-x C-c* – выход из редактора *Emacs*.
 - *C-x u* – отменить последнее изменение.
 - *C-d* – удалить букву.
 - *M-d* – удалить слово.
 - *C-x C-w* – записать буфер (файл).
 - *C-x i* – вставить файл в позиции курсора.
 - *C-x 2* – разделить окно горизонтально на два.
 - *C-x 5* – разделить окно вертикально на два.
 - *C-x o* – переместиться к другим окнам.
 - *C-x 0* – закрыть окно.
-

ПРИЛОЖЕНИЕ II.

Компиляция и исполнение программ в среде *UNIX (OS Linux)*

Под операционной системой *UNIX (OS Linux)* на сегодняшний день в основном проводится вся реальная вычислительная работа в области МД-моделирования – в физике, биохимии или нанотехнологических исследованиях. *Linux* на сегодняшний день адекватен все возрастающим потребностям молекулярного моделирования и в этой операционной среде разработано очень много программных утилитов, языков, компиляторов и т.п., необходимых для реализации крупномасштабных МД-вычислений. Перечислим некоторые из встроенных в *Linux* утилитов, компиляторов и т.п., с помощью Таблицы IIа:

Таблица IIа. Некоторые основные утилиты *OS Linux*.

Утилиты	Назначение утилитов
g77	-- <i>GNU FORTRAN</i> компилятор.
f2c	--перекодировщик из <i>FORTRAN</i> в <i>C</i> .
fort77	--компилятор <i>FORTRAN</i> . Выполняет <i>f2c</i> , а затем использует <i>gcc</i> или <i>g++</i> .
emacs	--редактор <i>emacs</i> (в <i>X</i> терминале); см. выше; -очень многофункционален, но весьма сложен для неопытных пользователей.
gcc	-- <i>GNU C</i> компилятор < <i>c_исходник</i> >. В сети есть очень хорошие руководства по использованию.
g++	-- <i>GNU C++</i> < <i>c++_исходник</i> > компилятор.
perl	--очень мощный скриптовый язык. Чрезвычайно гибкий, но с довольно сложным синтаксисом. Очень популярен среди продвинутых пользователей.
python	--современный и довольно элегантный объектно-ориентированный интерпретатор. Выглядит таким же мощным, при этом немного проще, чем <i>perl</i> .
grep	--поиск фрагмента текста в файлах, удовлетворяющего набранной маске. Маска определяется с помощью стандартной системы обозначений.
tr	-- <i>translation utility</i> (другими словами - замена букв в текстовом файле).
gawk (awk)	-- <i>GNU awk</i> (используется для обработки форматированных текстовых файлов).
sed	--утилит для обработки текстовых файлов.

Если набрана небольшая программа на *FORTRANe*, скажем “*lj-dynamics.f*”, то исполняемый модуль компилируется в два этапа:

(1) ***g77 -c lj-dynamics.f***

(2) ***g77 -o lj-dynamics.o lj-dynamics.exe***
 (“*.exe*” от слово *executable*, исполняемый).

Теперь следующей командой исполняемый файл “*lj-dynamics.exe*” запускается на счет:

./lj-dynamics.exe

Если программа, компьютерный код, является большой, что характерно для МД-моделирования, – из десятков или сотен подпрограмм, то для создания загрузочного модуля используют ***make***. Утилит ***make*** на *FORTRANe* представляет собой целую программу генерирования последовательностей команд, – от выбора версии *Linux* из множеств (если они прописаны), компиляции, до создания финального “*.exe*”-файла. Ниже на Таблице IIб приведен пример одного из таких ***make*** утилитов на *FORTRANe*, предназначенный для компиляции и создания исполняемого файла “*DL_POLY.exe*”.

Таблица Пб. Утилит *make* для компиляции многоцелевого кода МД-моделирования *DL_POLY*.

Утилит <i>make</i> на <i>FORTRANe</i> для компиляции и создания исполняемого <i>DL_POLY.exe</i>
<pre> #===== # Define default settings #===== CC = gcc EX = DLPOLY.X SHELL=/bin/sh #===== # Define object files OBJ_MOD = parse_module.o setup_module.o error_module.o \ site_module.o config_module.o pair_module.o utility_module.o \ tether_module.o vdw_module.o rigid_body_module.o \ angles_module.o bonds_module.o shake_module.o \ . . . OBJ_SRC = dlpoly.o #===== GNU Fortran, MPI version ===== gfortran: \$(MAKE) FC="mpif90" LD="mpif90 -o" \ LDFLAGS="-O2 -ffast-math" \ FFLAGS="-c -O2 -ffast-math" \ EXE=\$(EX) #===== # Clean up the source directory clean: rm -f \$(OBJ_MOD) \$(OBJ_SRC) *.mod #===== # Declare dependencies .f.o: \$(FC) \$(FFLAGS) \$.f .c.o: \$(CC) -c \$.c #===== # Declare dependency on module files \$(OBJ_SRC): \$(OBJ_MOD) #===== </pre>

ПРИЛОЖЕНИЕ III. Коды и программы МД-моделирования

Перечислим некоторые употребительные коды многоцелевых программ МД-моделирования, которые включают в себя как классические, так и квантово-химические методы и алгоритмы.

(1) AMBER (ambermd.org)

Программный комплекс Amber (Assisted Model Building with Energy Refinement) состоит из набора силовых полей для моделирования макромолекулярных структур (белки, нуклеиновые кислоты и ряд других классов молекул) и пакета программ квантовой и молекулярной механики. Пакет находится в открытом доступе.

(2) CHARMM (www.charmm.org)

Пакет программ CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular mechanics) для молекулярного моделирования широкого круга систем - от небольших молекул до биологических макромолекул, с применением различных энергетических функций и моделей — от квантовых моделей и силовых полей в молекулярной механике до полноатомных классических потенциалов.

(3) DL_POLY (www.cse.scitech.ac.uk/ccg/software/DL_POLY/)

Пакет для моделирования молекулярной динамики сложных систем с проведением как последовательных, так и параллельных расчетов. Доступны версии: DL_POLY_2, DL_POLY_3 и DL_POLY_4. Возможны параллельные расчеты с числом атомов до 1 млн с использованием 1024 процессоров. Адаптирован под графические игровые процессоры, GPU (Graphical Processing Units), с использованием языка CUDA. Имеется в свободном доступе для исследовательских и образовательных целей.

(4) GROMACS (www.gromacs.org)

Пакет программ для быстрого моделирования динамики крупных молекулярных систем (от тысяч до миллионов частиц). Предназначается главным образом для моделирования биомолекул (белки и липиды), имеющих много связанных взаимодействий между атомами. Работает в среде Linux и распространяется свободно.

(5) LAMMPS (lammps.sandia.gov)

Некоммерческий пакет LAMMPS (Large scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator) использует методы классической молекулярной динамики для моделирования и расчетов полимеров, биомолекул, твердых веществ (металлов, полупроводников и т. п.), а также крупнозернистых мезоскопических систем в атомном, мезоскопическом и континуальном масштабах.

(6) MOE (www.chemcomp.com)

MOE (Molecular Operating Environment) — комплекс программ для моделирования молекул, в частности больших биомолекул. Методы молекулярной механики и динамики разработаны в нем на основе различных силовых полей.

(7) NAMD (www.ks.uiuc.edu/Research/namd/)

Объектно ориентированная программа для расчетов в области интерактивной молекулярной динамики, в частности для моделирования больших биомолекулярных систем, требующих значительных ресурсов. Программный код свободно распространяется для различных параллельных вычислительных платформ.

(8) HyperChem (www.hyper.com)

Программный комплекс HyperChem (последняя версия 8.0) включает программы, реализующие квантово-химические методы расчета «из первых принципов» и полуэмпирические методы, а также методы моделирования в молекулярной механике и молекулярной динамике. Силовые поля,

используемые в HyperChem, — MM+ (на базе MM2), Amber, OPLS и BIO+ (на базе CHARMM). Реализованы полуэмпирические методы: расширенный метод Хюккеля, CNDO, INDO, MINDO/3, MNDO, AM1, PM3, ZINDO/1, ZINDO/S. Возможность расчетов методами ССП МО ЛКАО и по теории возмущений Меллера–Плессе второго порядка. Распространяется на коммерческой основе.

(9) GAMESS (www.msg.ameslab.gov/GAMESS/)

GAMESS (General Atomic and Molecular Electronic Structure System) — некоммерческий квантово-химический пакет, позволяющий проводить расчет молекулярных волновых функций методом самосогласованного поля в приближении RHF, UHF, ROHF, GVB и MCSCF. Основные возможности пакета: учет энергии электронной корреляции на основе теории возмущений, конфигурационного взаимодействия, связанных кластеров и функционала плотности; автоматическая оптимизация геометрии, поиск переходных состояний с использованием аналитических градиентов; вычисление молекулярных свойств, в частности дипольного момента, электростатического потенциала, электронной и спиновой плотности.

(10) Gaussian (www.gaussian.com)

Коммерческий пакет моделирования электронных структур (последняя версия Gaussian 03) используется для исследований в области химии и биохимии, физике и других известных и развивающихся областях, связанных с химическими процессами. Пакет Gaussian на основе методов “из первых принципов” позволяет предсказывать энергии, молекулярные структуры и колебательные частоты молекулярных систем, наряду со многими другими свойствами молекул. Широко реализованы методы учета корреляционной энергии: возможен расчет энергии и оптимизация с аналитическими градиентами для методов теории возмущений, связанных кластеров, конфигурационного взаимодействия, функционала плотности, многоконфигурационного метода самосогласованного поля.

(11) VASP (cms.mpi.univie.ac.at/vasp/)

С помощью пакета VASP (Vienna Ab initio SimulationPackage) проводят квантово-механические расчеты “из первых принципов” в области молекулярной динамики с использованием псевдопотенциалов, метода расчета электронной зонной структуры PAW и базиса плоских волн.

(12) MOPAC (openmopac.net)

Пакет полуэмпирических программ применяется при расчете электронной структуры основного и возбужденных состояний атомов, молекул и твердых тел. В MOPAC реализованы полуэмпирические методы RM1, PM6, MNDO, AM1 и PM3. При исследовании электронной структуры макромолекул (белков, ДНК, полимеров и твердых тел) позволяет рассчитывать большие (до 15 000 атомов) биомолекулы (в том числе ферменты, ДНК и т. д.) на основе использования локализованных молекулярных орбиталей.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV.

Клатраты гидратов и Si_{46} -клатраты: проблемы энергетики будущего и некоторые аспекты МД-моделирования

В серии МД-вычислений, выполненных в соавторстве со студентами 5-го курса кафедры химии, геохимии и космохимии Университета “Дубна” (выпуск 2009-2010 гг.) Кругловой А.А. и Солодченко Е.А., исследовались вопросы формирования клатратов-гидратов благородных газов. Методом молекулярной динамики (МД) были смоделированы системы клатратов ксенона и метана под высокими давлениями. Например, клатраты ксенона изучались при $P=1.0$ ГПа, метана при $P=0.7$ ГПа в условиях комнатной температуры $T=300$ К. Отметим основные мотивации для проведения таких МД-моделирований, которые непосредственно вытекают из исследования проблем энергетики будущего. В условиях истощения природных энергоресурсов (нефти и газа), а также глобального потепления, многие страны присматриваются к новому виду ископаемого топлива. Речь идет о клатрате благородных газов (метана, ксенона, и др.). Клатраты метана (CH_4) – это молекулы метана, заточенные внутри ледяных кристаллов (см. Рис. IVa). Клатраты метана образуются при температуре, близкой к нулю градусов, и давлении около 50 атмосфер - как правило, в толще вечной мерзлоты или под океанским дном на континентальном шельфе, но иногда и прямо на дне моря.

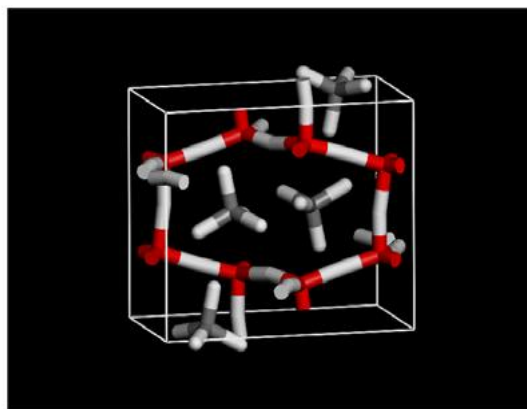


Рис. IVa. Структура клатрата метана, образующего при высоких давлениях ($\sim [60-80]$ ГПа).

При сгорании метана выделяется вдвое меньше углекислого газа, чем при сгорании угля, что весьма ценно для предотвращения глобального потепления. Но существует беспокойство, что добыча клатратов чревата непредсказуемыми и губительными последствиями. Клатраты (гидраты газов) могут образоваться тогда, когда вода принимает кристаллическое строение, отличное от кристаллического строения льда – атомы водорода и кислорода образуют «клетки», которые могут захватывать молекулы гостей, например, метана. На основе компьютерного моделирования можно предсказать особенности нуклеации и роста гидратов метана в первые микросекунды образования. Результаты показывают весьма интересное поведение метана, проявляющееся при образовании первых зародышей клатратов. Самоорганизация молекул воды приводит к тому, что пять молекул воды образуют устойчивый цикл, метан связывается с молекулами воды, расположенными в противоположных концах цикла. Затем система организуется с образованием клеток небольшого размера, каждая из которых состоит из 12 пятиугольников и содержит молекулу метана в центре. Эти первичные клетки, в свою очередь, образуют кристаллы клатратов.

Некоторые экспериментальные результаты (см. также Рис. IVб фазовой диаграммы объема от давления для клатрата ксенона (Xe)):

- Проведенные эксперименты над гидратом ксенона показали, что он стабилен при давлении 1.8 ГПа (E. D. Sloan, Jr., *Clathrate Hydrates of Natural Gases*, 1998);
- В случае с гидратом ксенона были заполнены ячейки 46 молекулами H_2O и 8 гостевыми молекулами.

- При комнатной температуре возростала начальная кристаллизация смеси $\text{Xe} + \text{H}_2\text{O}$ под высоким давлением 0.7-0.8 ГПа.

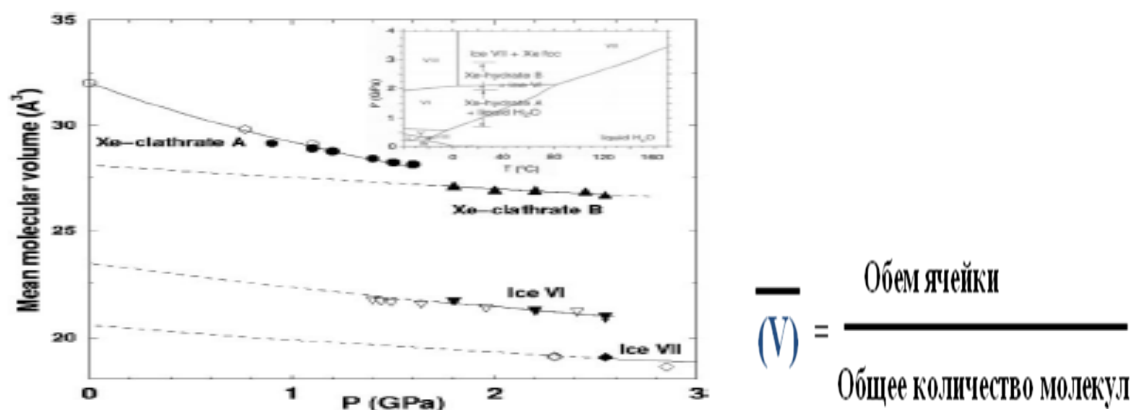


Рис. IVб. Фазовая диаграмма зависимости среднего молекулярного объема от давления для клатрата ксенона.

Результаты МД-моделирования четко предсказывают динамику формирования клатратов под высокими давлениями. На Рис.IV(в-г) представлены начальная и конечная конфигурации молекулярной системы клатрата ксенон + вода. Конечная конфигурация (г) показывает образование «гостевых» атомов в присутствии «хозяина» воды под высоким давлением (1 ГПа).

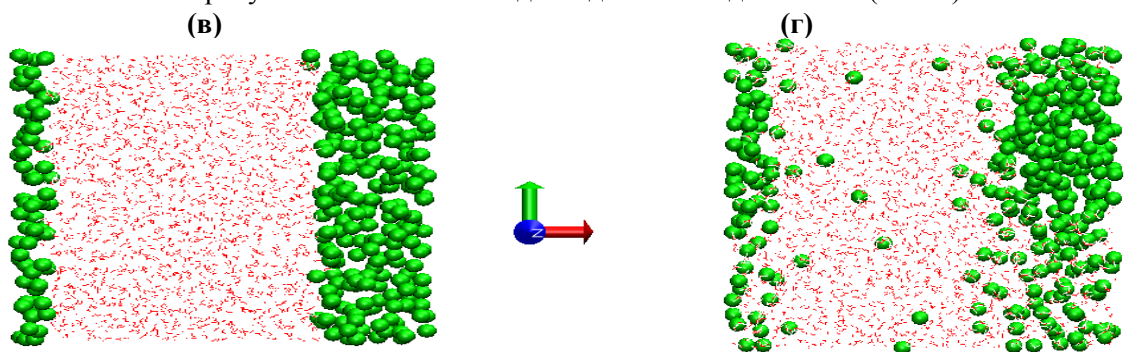


Рис. IV(в-г). Начальная (в) и конечная (г) конфигурации молекулярной системы клатрата $\text{Xe} + \text{H}_2\text{O}$.

В последние годы особый исследовательский интерес связан с вопросами формирования клатратов на основе Si_{46} (Рис.IV(д-е)).

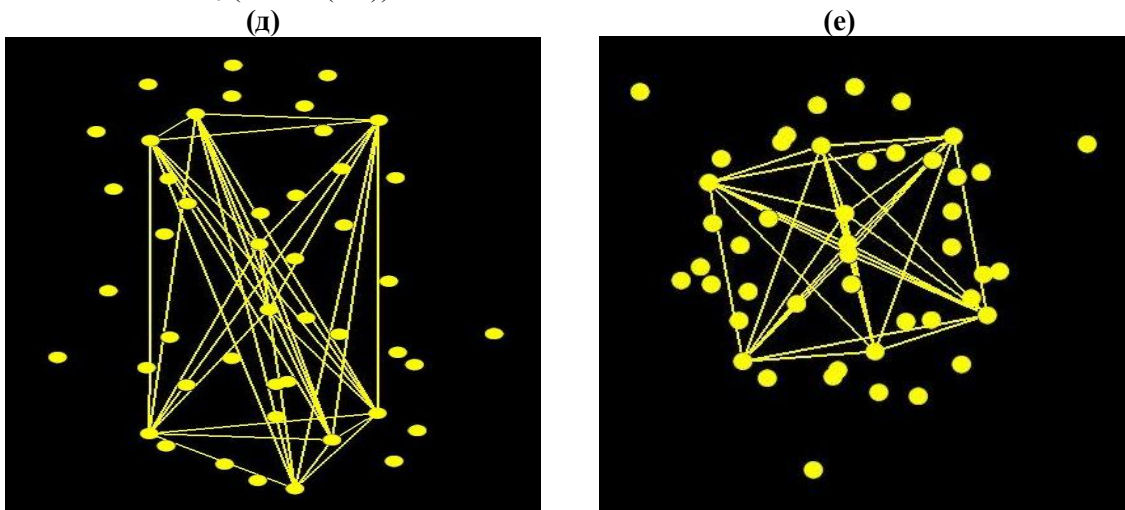


Рис. IV(д-е). Кристаллическая ячейка типа алмаз (diamond structure) для Si_{46} ((д): вид сбоку, (е): вид сверху).

Структурные особенности Si_{46} -клатратов являются таковыми, что они также могут в условиях высокого давления “поместить внутри себя” некоторые виды гостевых атомов или молекул, наподобие указанных выше клатратов гидратов – кластер из молекул воды с молекулой “гостя” (метана и т.п). Для проведения МД-моделирования Si_{46} -клатратов ниже разработан компьютерный код, по которому можно генерировать различные ячейки Si_{46} -клатратов. Результаты вычисления по данному коду (см. Таб.IVa) проиллюстрированы на примере генерации двух-, трех-, четырех- и пяти Si_{46} -ячеек с помощью Рис. IV(ё-и), а само описание компьютерного кода дано ниже в Таб.IVa.

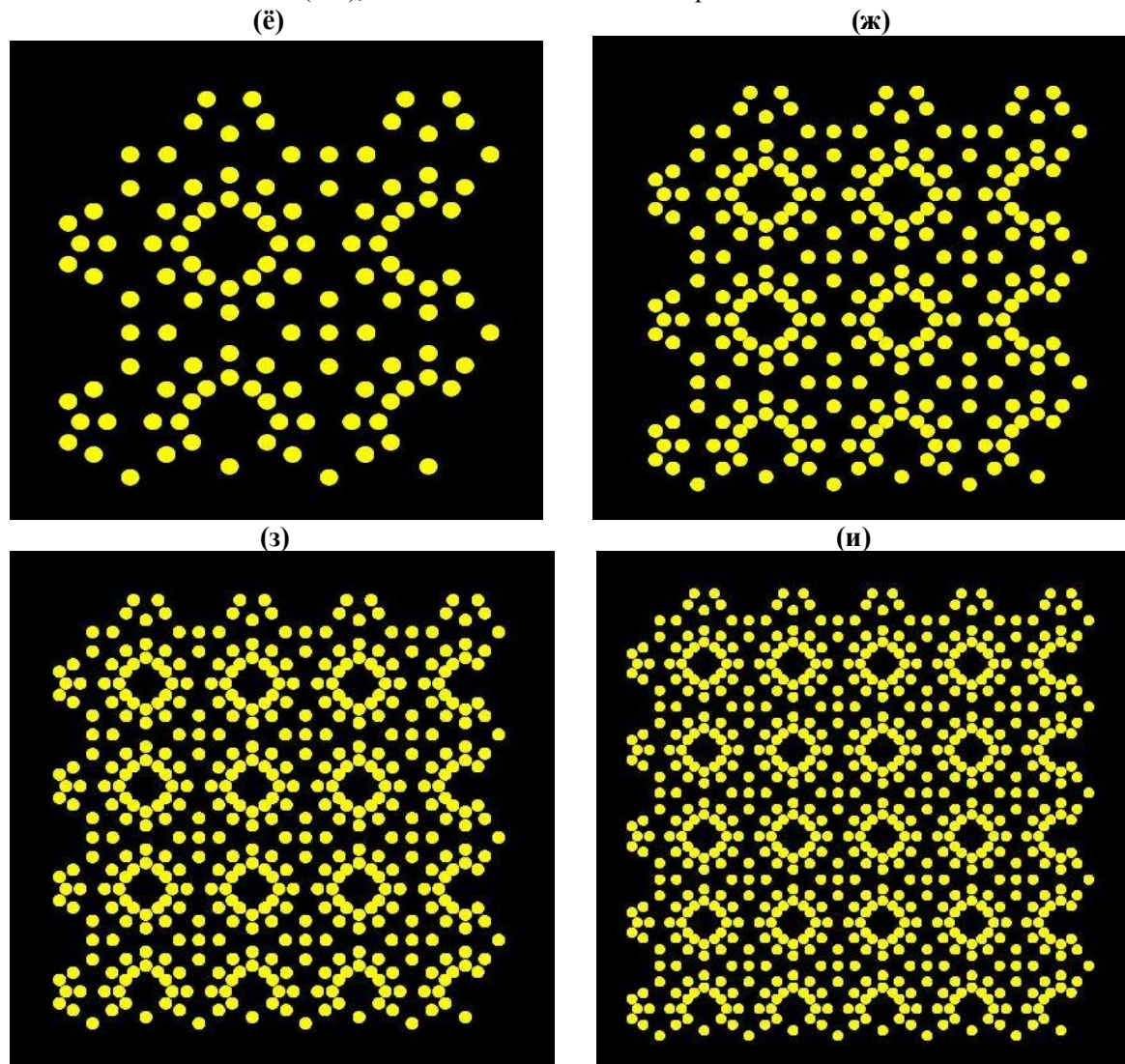


Рис. IV(ё-и). Si_{46} -клатраты для (ё) двух-, (ж) трех-, (з) четырех-, (и) пяти-ячеек.

Если по структуре 1-ой ячейки Si_{46} -клатрата (см. выше Рис.6(д-е)) не вполне очевидно существование полости (“каверны”), то с помощью Рис.6(ё-и) мы четко можем видеть формирование таких полостей при наложении нескольких ячеек. Число полостей (“каверн”) растет с увеличением количества Si_{46} . Наличие полостей в структуре Si_{46} -клатратов будет означать возможности размещения там огромного количества гостевых молекул. Si_{46} -клатраты, таким образом, поступают наподобие клатратов гидратов в качестве “хранилища” для тех или иных молекул, представляющих энергетический интерес.

Далее, на Таблице IVa представлена подпрограмма для генерации структуры Si_{46} -клатратов в форматах “*pdb*” и “*dipoly*”. Два формата – формат кода *DL_POLY* (файл *CONFIG*) и формат *PDB* (“*Protein Data Bank*” – “Базы Данных Белков”) – это два способа представления входных и выходных данных, наиболее употребляемых в современном МД-моделировании.

Таблица. IVа. Генерация структуры Si_{46} -клатратов в форматах “*pdb*” и “*dlpoly*”

c-----	генерация структуры Si_{46} -клатратов в форматах “ <i>pdb</i> ” и “ <i>dlpoly</i> ”	
12345x789.....		73
c-----	subroutine for generation of Si_{46} -clathrate diamond structure	
	dimension x0(46),y0(46),z0(46)	---Line 1
	character*32 input,output	---Line 2
	character*8 atmnam,atmn1,Si	---Line 3
	character*4 ATOM	---Line 4
	ATOM="ATOM"	---Line 5
	atmnam="Si"	---Line 6
c-----		
	input='si46_fractional.pdb'	---Line 7
	open (unit=9,file=input,status='old')	---Line 8
	output='CONFIG'	---Line 9
	open (unit=11,file=output,form='formatted')	---Line 10
c-----		
	write(*,20)	---Line 11
20	format(/2X,'Number of cells ?: ',)\$)	---Line 12
	read(*,'(i6)')ncell	---Line 13
	write(*,*) 'Lattice constant(A)?: '	---Line 14
	read(*,*) aL	---Line 15
c-----	ncell=1	
c-----	aL=10.27	
	aLx=ncell*aL	---Line 16
	aLy=ncell*aL	---Line 17
	aLz=ncell*aL	---Line 18
	write(11,*) 'Si46 Structure'	---Line 19
	write(11,'(2i10)') 0, 3	---Line 20
	write(11,'(3f20.10)') aLx,0d0,0d0	---Line 21
	write(11,'(3f20.10)') 0d0,aLy,0d0	---Line 22
	write(11,'(3f20.10)') 0d0,0d0,aLz	---Line 23
c-----		
	do i=1,46	---Line 24
	ii=i	---Line 25
	read(9,'(a4,1X,i6,1X,a4,1X,a4,1X,i8,3f8.3)')ATOM,i1,	---Line 26
x	atmnam,atmn1,i2,x0(ii),y0(ii),z0(ii)	---Line 27
	enddo	---Line 28
c-----		
	ijk=0	---Line 29
	do n=1,46	---Line 30
	x=x0(n)*aL	---Line 31
	y=y0(n)*aL	---Line 32
	z=z0(n)*aL	---Line 33
	do i=1,ncell	---Line 34
	do j=1,ncell	---Line 35
	do k=1,ncell	---Line 36
	xxx=x-0.5*aLx+0.5*aL	---Line 37
	yyy=y-0.5*aLy+0.5*aL	---Line 38
	zzz=z-0.5*aLz+0.5*aL	---Line 39
c-----	writing diamond Si_{46} -structure in DL_POLY-format “CONFIG”	
	ijk=ijk+1	---Line 40
	write(11,'(a8,i10)') atmnam,ijk	---Line 41
	write(11,'(3g20.10)') xxx,yyy,zzz	---Line 42
c-----		
	z=z+aL	---Line 43
	enddo	---Line 44
	z=z0(n)*aL	---Line 45
	y=y+aL	---Line 46
	enddo	---Line 47

z=z0 (n) *aL	---Line 48
y=y0 (n) *aL	---Line 49
x=x+aL	---Line 50
enddo	---Line 51
enddo	---Line 52
c-----	
stop	---Line 53
end	---Line 54

Line 1: ввод размерности массивов для хранения 3-мерных координат Si_{46} -клатрата.

Line 2 – Line 6: описания имен атомов для двух-форматной записи (“*pdb*” и “*dlpoly*”).

Line 7 – Line 10: открытие двух файлов – для чтения и записи данных. Исходные координаты ячейки Si_{46} -клатрата читаются из базы данных в формате “*pdb*”, а выходные данные представляются в формате “*dlpoly*” (т.е. создается файл “*CONFIG*” по коду многоцелевого назначения *DL_POLY* для МД-моделирования).

Line 11 – Line 15: запрос кода для генерации нужного количества Si_{46} -ячеек. Ввод константы Si_{46} -решетки в ангстремах (*Lattice constant*, $L=10.27\text{\AA}$). Для генерации двух Si_{46} -ячеек $ncell=2$, трех ячеек $ncell=3$ и т.д.

Line 16 – Line 18: вычисление размеров исходной молекулярной системы (L_x, L_y, L_z).

Line 19: название файла “*CONFIG*”.

Line 20: число “0” означает, что в файле “*CONFIG*” имеются только координаты атомов; число “3” означает геометрию системы – тип периодических граничных условий (в данном случае, параллелепипед).

Line 21 – Line 23: запись размеров молекулярной системы (L_x, L_y, L_z).

Line 24 – Line 28: цикл “do” чтения координат 46-ти атомов Si_{46} -клатрата в формате “*pdb*” (*PDB* “*Protein Data Bank*” – “Базы Данных Белков”).

Line 29: начало генерации конфигурации системы; репликация Si_{46} -ячейки по всем пространственным направлениям $ncell$ -количество раз.

Line 30 – Line 33: чтение дробных (фракционных) координат Si_{46} -ячейки и их перевод в пространственные.

Line 34 – Line 36: репликация Si_{46} -ячейки по всем пространственным направлениям $ncell$ -количество раз.

Line 37 – Line 39: перевод координат от представления $[0, L_{x,y,z}]$ в $[-L_{x,y,z}/2, +L_{x,y,z}/2]$, то есть здесь учтена особенность записи координат атомов в формате *DL_POLY* (“*CONFIG*”).

Line 40 – Line 42: запись координат атомов в файле “*CONFIG*”.

Line 43 – Line 52: заполнение координат атомов в выбранной конфигурации системы; репликация Si_{46} -ячейки по пространственным направлениям (x, y, z).

Line 53 – Line 54: остановка и окончание работы программы.

ПРИЛОЖЕНИЕ V.
Формы контроля и примерная тематика исследовательских проектов.

Перечень примерных контрольных вопросов:

1. Основные уравнения и потенциалы метода МД.
2. Что такое силовое поле в МД моделировании?
3. Основные понятия ОС Линукс.
4. Команды в CONTROL, CONFIG, FIELD.
5. Что такое точность результатов анализа?
6. Какова формула RMSD?
7. Дисперсия выборки.
8. Применение метода отжига (simulated annealing).
9. Относительное стандартное отклонение.
10. Команды пакета VMD для визуализации данных.
11. Функция радиального распределения.

Перечень вопросов, выносимых на зачетах или экзаменах:

1. Основные понятия МД анализа.
2. Диффузионные параметры.
3. Потенциал Леннарда-Джонса.
4. Оценка химических связей молекул.
5. Статистика МД результатов и методы оценки.
6. Методы расчета кулоновских сил и потенциалов.
7. Структурные параметры и функции.
8. Метод среднеквадратичных отклонений.
9. Классификация силовых полей.
10. Расчеты динамических уравнений.
11. Визуализация химических структур.

Примерная тематика расчетно-исследовательских проектов:

- МД анализ процессов переноса ионов в клетках и биологических системах.
- МД расчет клатратов гидратов благородных газов под высокими давлениями.
- Обработка результатов эксперимента при помощи VMD (visual molecular dynamics).
- МД расчет полимерных и пептидных цепей.