



Creative Commons Attribution –
NonCommercial 4.0 International License

Pregledni rad

<https://doi.org/10.31784/zvr.13.1.17>

Datum primitka rada: 14. 5. 2024.

Datum prihvatanja rada: 25. 3. 2025.

PROŠIRENJE BRZE VIŠEPOLNE METODE U EKSASKALARNOJ MOLEKULSKOJ DINAMICI ZA NEKOCKASTE SIMULACIJSKE KUTIJE

Matea Turalija Reščić

Mag. educ. phys. et inf., asistentica, Grupa za aplikacije i usluge na eksaskalarnoj istraživačkoj infrastrukturi
(GASERI), Medicinski fakultet u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka, Hrvatska;
e-mail: matea.turalija@medri.uniri.hr

SAŽETAK

Tijekom posljednjeg desetljeća, računalne simulacije postale su neizostavan alat za proučavanje i predviđanje fizikalnih i kemijskih procesa. Posebice, simulacije molekulske dinamike koje igraju važnu ulogu u istraživanju bioloških sustava poput proteina, membrana i nukleinskih kiselina. Rastuća složenost ovih simulacija zahtijeva veliku količinu računalnih resursa i razvoj novih naprednijih metoda. Danas možemo proučavati složene sustave koji uključuju milijune atoma i rješavati probleme u mnogim znanstvenim područjima. Uz to, postoji nada za bolje razumijevanje i otkrivanje novih lijekova za mnoge bolesti kao što su virusne infekcije ili autoimunost. U ovom radu analizirana je primjena brze višepolne metode na simulacije molekulske dinamike u nekockastim simulacijskim kutijama. Rezultati pokazuju da je ta metoda učinkovita za kockaste i blago nekockaste kutije s malim brojem čestica, dok veća odstupanja u izračunatim energijama od referentnih nastaju kod većeg broja čestica i kod izraženijih nekockastih kutija. Kako bi se smanjila pogreška kod izračuna energije, uveden je korekcijski faktor ovisno o volumenu kutije i broju čestica, čime je postignuto zamjetno poboljšanje preciznosti metode u terminima izračunate energije.

Ključne riječi: simulacije molekulske dinamike, metoda Ewaldove mreže čestica, brza višepolna metoda, GROMACS

1. UVOD I MOTIVACIJA

Računalne simulacije ključan su alat u istraživanju i predviđanju fenomena, omogućujući nam pristup informacijama koje su bile nezamislive prije nekoliko desetljeća. Fenomeni koji se mogu proučavati na ovaj način kreću se od najmanjih mjerila duljine, kao što je kvantna mehanika materije na nanoskali, do dinamike svemira na izvangalaktičkim udaljenostima. Slično tome, vremenske skale na kojima se promatrani fenomen odvija kreću se od femtosekundi do nekoliko milijardi godina, a mase od 10^{-27} kilograma za pojedinačne atome do 10^{40} kilograma za cijele galaksije (Griebel, 2007).

Raznolikost opisanih pojava jasno ukazuje na ograničenja pojedinih eksperimentalnih metoda i teorijskih modela. U području astrofizike, primjerice, složenost prirode često onemogućuje pronalazak analitičkih rješenja koja bi dovoljno precizno opisala fenomene. Na primjer, uzmemo li kretanje planeta i gravitacijsku silu koja djeluje između planeta prema Newtonovom zakonu, općenito nema analitičkih rješenja za slučaj tri ili više tijela.

Nadalje, korištenjem simulacija mogu se izbjeći izvođenja skupih ili nedostižnih eksperimenata. Konkretno, možemo promatrati pojave koje je teško ili nemoguće izmjeriti, ili eksperimente koji traju predugo, ili prekratko za zapažanje (Griebel, 2007). Kemijske reakcije se mogu odvijati različitim brzinama. Neke se javljaju brzo, gotovo trenutačno, da ih je teško pratiti, dok druge mogu trajati mjesecima ili čak godinama. Navedena ograničenja eksperimentalnih metoda potiču razvoj računalnih simulacija kao trećeg pristupa u znanosti, uz standardni eksperimentalni i teorijski pristup (Griebel, 2007). Simulacije tako omogućuju proučavanje fenomena koji su ranije bili izvan dosega eksperimenta, otvarajući prostor za istraživanje do tada nedostupnih područja.

Simulacije molekulske dinamike (engl. *molecular dynamics simulation*, kraće MD) razvijale su se vremenom i igrale ključnu ulogu u razumijevanju mikroskopskih procesa u svijetu atoma i molekula. Pioniri ovoga područja, John Alder i Aneesur Rahman, ostavili su dubok trag u svojim radovima. Krajem 50-ih godina prošloga stoljeća Alder u suradnji s Thomasom Everettom Wainwrightom razvio je numeričke tehnike za simulaciju gibanja čestica u plinovima i tekućinama (Alder, Wainwright, 1959, 1962). Spomenuti radovi utemeljili su teorijski i računalni okvir za istraživanje dinamike molekula. Rahman, poznat kao otac molekulske dinamike (Aneesur Rahman, 2008), prvi je primijenio simulacije molekulske dinamike 1964. godine analizirajući sustav od 864 atoma tekućeg argona (Rahman, 1964).

Iako su se prve simulacije MD jednostavnih plinova počele provoditi krajem 50-ih i početkom 60-ih godina, prva simulacija proteina nije uslijedila sve do sredine 70-ih (Levitt i Warshel, 1975). Proučavanje strukture i dinamike takvih složenih biomolekulskih sustava, poput proteina ili nukleinskih kiselina, dovodi do velikih zahtjeva za memorijom i računalnim vremenom (Kohnke *et al.*, 2021). Međutim, brzi razvoj računalne tehnologije nadilazi te poteškoće i danas nam omogućuje izvođenje sve realističnijih simulacija na modernim eksaskalarnim superračunalima (Páll *et al.*, 2015; Perilla *et al.*, 2015). Stoga su trenutna istraživanja uglavnom usmjerena na razvoj metoda i povezanih algoritama koji omogućuju najbrži mogući izračun problema (višerazinske i višeskalne metode, višepolne metode, Ewaldova mreža čestica itd.)

(George *et al.*, 2022; Jung *et al.*, 2021; Kohnke *et al.*, 2021), a koji može odrediti približno rješenje sa što manje zauzeća memorije.

Među navedenim, jedna od najčešće korištenih metoda za izračun međudjelovanja čestica na velikim udaljenostima je brza višepolna metoda (engl. *Fast Multipole Method*, kraće FMM). Metoda je poznata po svojoj skalabilnosti i efikasnosti (Darve, 2000) što je posebno korisno kod izvođenja simulacija na suvremenim eksaskalarnim superračunalima (Kohnke *et al.*, 2020). Unatoč navedenim prednostima, metoda ima ograničenu primjenu isključivo na sustave u kockastim simulacijskim kutijama. Pogreške pri izračunu energije ovise o geometriji kutije i broju čestica te onemogućuju njezinu primjenu u specifičnim slučajevima koji zahtijevaju korištenje nekockaste simulacijske kutije, kao što su membrane i proteinski kompleksi. Ovaj rad istražuje navedena ograničenja s ciljem analize pogreške u izračunu energije za različite kombinacije veličina kutija i broja čestica. Analiza se zatim koristi u istraživanju mogućnosti korekcije pogreške u izračunatoj energiji. Povećanjem preciznosti metode FMM u simulacijama koje se odvijaju u različitim nekockastim simulacijskim kutijama omogućila bi se šira primjena te metode u praktično relevantnim molekulskim sustavima.

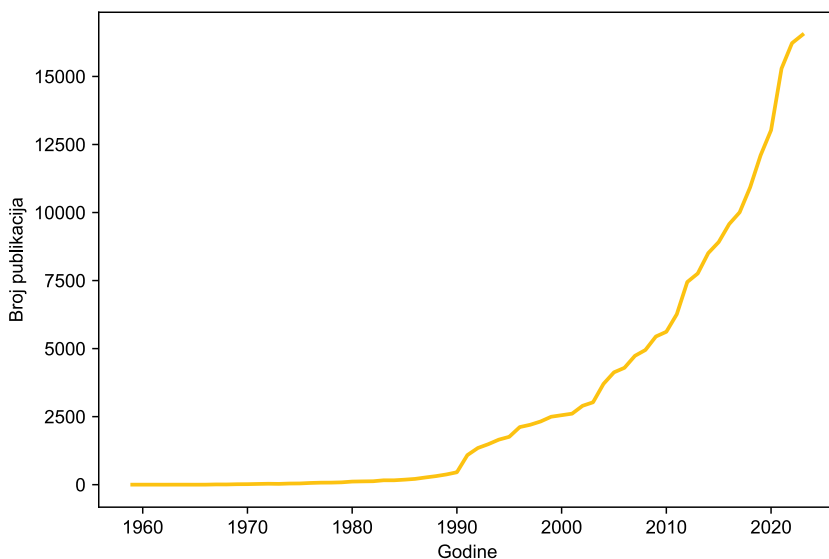
Rad započinje pregledom temeljnih ideja i koncepata simulacija molekulske dinamike. Potom, slijedi pregled korištenih algoritama, softvera i metoda u simulacijama molekulske dinamike. Srž rada je analiza trenutnih ograničenja brze višepolne metode i razvojem korekcijskih faktora s ciljem uklanjanja tih ograničenja. Rad se naposljetku zaključuje i predlaže se smjernice za buduće istraživačke poduhvate.

2. OSNOVE SIMULACIJE MOLEKULSKE DINAMIKE

Simulacija molekulske dinamike metoda je računalne simulacije koja omogućuje analizu gibanja atoma i molekula čije se međusobne interakcije pokoravaju poznatim zakonima klasične fizike. Molekulski sustavi općenito se sastoje od velikog broja čestica pa je nemoguće analitički odrediti svojstva tako složenih sustava. Molekulska dinamika nadilazi ovaj problem numeričkim rješavanjem Newtonovih jednačbi gibanja za skupinu atoma. Metoda se uglavnom koristi u biofizici, kemijskoj fizici i znanosti o materijalima.

Od kasnih 70-ih godina prošloga stoljeća razvoj tehnologije i algoritama molekulske dinamike postupno je proširila svoju primjenu na sve složenije sustave. Ova istraživanja pokazuju značajan interes za simulacijama MD tijekom vremena, kako je prikazano grafički na sl. 1. Simulacije su se počele često koristiti za tumačenje eksperimentalnih rezultata i vođenje eksperimentalnog rada (Hollingsworth i Dror, 2018), a budući da uspostavlja vezu između eksperimenta i teorije, možemo ga smatrati i virtualnim eksperimentom (Griebel, 2007).

Slika 1. Grafički prikaz broja objavljenih radova godišnje koji uključuju izraz “molekulska dinamika” u naslovu, sažetku ili ključnim riječima. Analiza je provedena putem Web of Science (<https://www.webofknowledge.com/>) u ožujku 2024. godine



Izvor: vlastiti rad autora

U svakoj iteraciji ili vremenskom koraku simulacija MD izvodi procjenu potencijalne energije čestica i sile među njima. Kako bi se opisale interakcije između i unutar atoma, interakcije se aproksimiraju jednostavnom empirijskom funkcijom potencijalne energije koja se naziva *polje sile* (González, 2011). Polje sile (engl. *force field*) opisuje ovisnost energije sustava o položaju njegovih čestica. Sastoji se od potencijalne energije i njezinih pridruženih parametara te zamjenjuje stvarni potencijal pojednostavljenim modelom. U idealnom slučaju, trebao bi biti dovoljno jednostavan da se može brzo procijeniti, ali dovoljno detaljan da pokaže svojstva od interesa (González, 2011). Opći oblik polja sile može se napisati na sljedeći način:

$$U = U_{bond} + U_{angle} + U_{tors} + U_{LJ} + U_C. \quad (1)$$

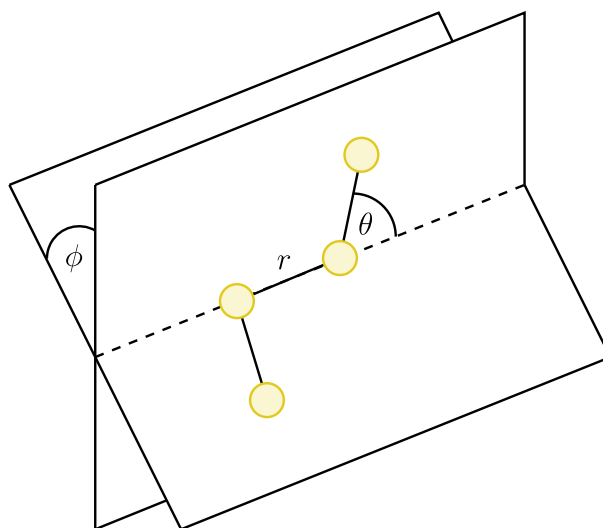
Prvi izraz u jedn. 1 predstavlja istezanje veza (U_{bond}):

$$U_{bond} = \frac{1}{2} \sum_{bonds} k_b (r - r_0)^2. \quad (2)$$

Potencijal istezanja veza opisan je jednostavnim harmoničkim potencijalom koji je dobra aproksimacija samo za mala odstupanja od ravnotežnog položaja. Za točniji opis molekularnih gibanja potrebni su anharmonijski energetske izrazi višeg reda. Ovaj se potencijal koristi za modeliranje interakcije kovalentno vezanih atoma u molekuli, kako se vidi na sl. 2. Pri visokim energijama i ekstremnom istezanju ova aproksimacija postaje nepouzdana. Alternativu predstavlja Morseov potencijal koji pruža veću točnost, ali uz veći broj potrebnih izračuna

(González, 2011). Međutim, kako su molekule pri sobnoj temperaturi uglavnom u svojim najnižim vibracijskim stanjima, harmonički oscilator opravdana je aproksimacija koja se često koristi.

Slika 2. Geometrija jednostavne lančane molekule koja ilustrira međuatomske udaljenosti θ , kut savijanja ϕ i torzijski kut



Izvor: vlastiti rad autora

Drugi izraz u jedn. 1 predstavlja kutno savijanje (U_{angle}):

$$U_{angle} = \frac{1}{2} \sum_{angles} k_a (\theta - \theta_0)^2. \quad (3)$$

Potencijal kutnog savijanja također se opisuje jednostavnim harmoničkim potencijalom. Ovaj potencijal određuje energiju potrebnu za savijanje veze, odnosno promjenu kuta između dviju povezanih veza koje vibriraju. Definiran je za svaki triplet međusobno povezanih atoma.

$$U_{tors} = \frac{1}{2} \sum_{dihedral} k_t (1 + \cos(n\phi - \phi_0)). \quad (4)$$

Treći član (U_{tors}), poznat kao torzijski potencijal, definiran je za svaki niz od četiri uzastopno povezana atoma. Predstavlja potencijalnu energiju molekulskoga sustava koji opisuje sprezanje između susjednih veza, kutova i diedara (Practical Considerations for Molecular Dynamics, n.d.). Diedralni kutovi predstavljeni su kao kombinacija kosinus funkcije gdje je višestrukost, a ϕ_0 fazni pomak.

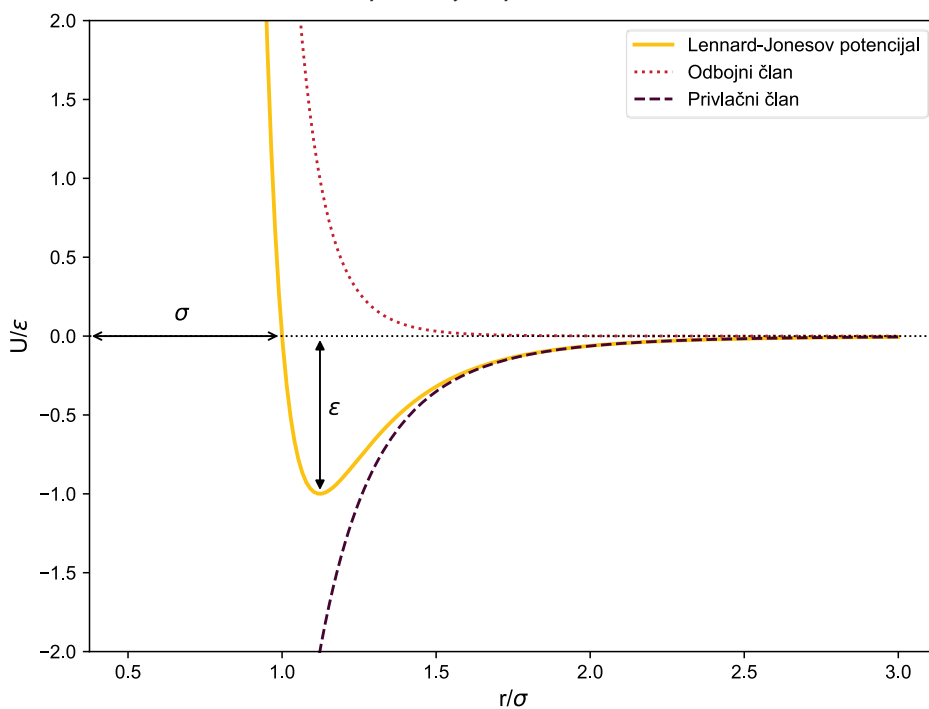
Opisani izrazi pripadaju skupini tzv. *veznih interakcija* i opisuju interakcije između nekoliko susjednih atoma unutar molekule.

Skupini *neveznih interakcija* pripadaju elektrostatske i neelektrostatske interakcije eqns. 5, 6 između svih parova atoma. Neelektrostatska potencijalna energija najčešće se opisuje Lennard-Jonesovim potencijalom (U_{LJ}) koji aproksimira potencijalnu energiju međudjelovanja između para neveznih atoma ili molekula, grafički prikaz na sl. 3.

$$U_{LJ} = 4 \sum_{i < j} \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (5)$$

Potencijal je parametriziran s parametrom σ , duljinom na kojoj potencijal prelazi u nulu i s ϵ što definira energijsku razinu. Izraz r^{-12} aproksimira snažno Paulijevo isključenje koje proizlazi iz preklapanja elektronskih orbitala. Slabije privlačne sile koje djeluju između lokalnih, dinamički induciranih dipola, opisuje izraz r^{-6} koji se također brzo približava nuli jer je obrnuto proporcionalan s r^6 , gdje je r udaljenost između dva atoma.

Slika 3. Lennard-Jonesov potencijal s parametrima $\epsilon = 1\text{eV}$ i $\sigma = 1\text{\AA}$



Izvor: vlastiti rad autora

Elektrostatski potencijal u jedn. 6 opisan je Coulombovim zakonom (U_c) u kojem potencijalna energija dvaju točkastih naboja (q_i, q_j) ovisi o njihovoj udaljenosti (r_{ij}).

$$U_c = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (6)$$

Ove se interakcije mogu klasificirati kao interakcije *kratkog* i *dugog dometa*. U interakciji kratkog dometa, potencijal se smanjuje brže od r^{-d} , gdje je r udaljenost između čestica, a d dimenzija. U suprotnom, to je interakcija dugog dometa (Practical Considerations for Molecular Dynamics, 2018). Prema tome, Lennard-Jonesove interakcije su kratkog dometa, dok su Coulombove interakcije dugog dometa.

Parametri k_b , k_a , k_v , ϵ_{ij} , σ_{ij} , u jednažbama *eqns.* 2-6 odabrani su tako da odgovaraju eksperimentalnim podacima ili rezultatima kvantnomehaničkih izračuna. Notacija $\sum_{i < j}$ ukazuje da se zbrajanje provodi preko svih jedinstvenih parova i i j , pri čemu se svaki par računa samo jednom. Apsolutna dielektrična permitivnost vakuumu označena je simbolom ϵ_0 .

2. 1 Softveri za simulaciju

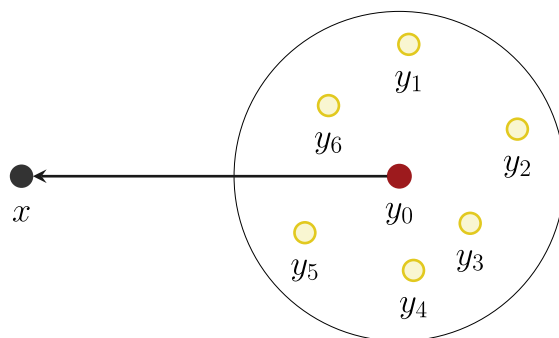
Rastući interes za složenost bioloških interakcija dovodi do sve veće potrebe za računalnim simulacijama. Iste zahtijevaju ne samo snažan i napredan hardver, već i prilagodljiv softver s velikim brojem atoma koji međusobno djeluju složenim poljima sile.

Među velikim brojem dostupnih softvera za simulaciju molekulske dinamike, od kojih su najpoznatiji AMBER, CHARMM, NAMD, GROMACS i OpenMM (Brooks *et al.*, 2009; Case *et al.*, 2022; Eastman *et al.*, 2017; Nelson *et al.*, 1996; Pronk *et al.*, 2013), odlučili smo se usredotočiti na najpopularniji aktivno razvijeni softver otvorenoga koda, GROMACS (*GROningen MAchine for Chemical Simulations*) koji implementira metode opisane u nastavku. Također, GROMACS nudi vrlo dobre performanse dok je istovremeno i proširiv softver.

2. 1. 1 Brza višepolna metoda

Brza višepolna metoda (FMM) jedna je od 10 najvažnijih algoritama 20. stoljeća (Dongarra i Sullivan, 2000), razvijena od Greengarda i Rokhlina, prezentirana u radu objavljenom 1987. godine (Greengard i Rokhlin, 1987). Osnovna je ideja grupiranje daleko udaljenih čestica (y_i) u skup čestica i tretiranjem njih kao da čine jedan izvor (y_0) pomoću *višepolnog proširenja* (engl. *multipole expansion*), što prikazuje sl. 4, a znači da nije potrebno provoditi pojedinačne izračune interakcija za svaku česticu.

Slika 4. Interakcija višepolnog proširenja y_0 koja zbraja učinke svih čestica y_i s česticom x .
 Operator M2P

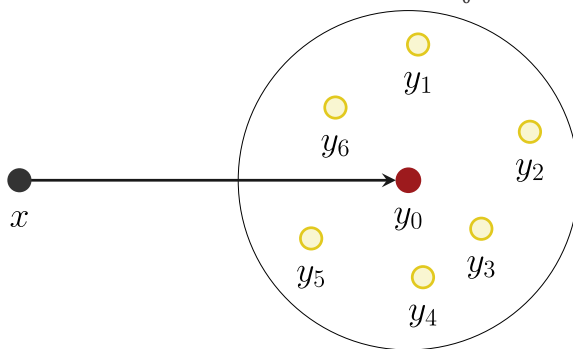


Izvor: vlastiti rad autora

Umjesto toga, možemo koristiti tzv. pseudo česticu y_0 koja objedinjuje sve učinke grupiranih čestica i kao takva međudjeluje s česticom x . Matematički, potencijali takvih čestica se izražavaju pomoću sfernih harmonika. Detaljna matematička analiza može se pronaći u poglavlju 2. 2. "Mathematical Preliminaries" u djelu autora Ive Kabadshowa (Kabadshow, 2012).

Prethodna se ideja može primijeniti i u obrnutom smjeru. Pomoću *lokalnog proširenja* (engl. *local expansion*), sve čestice y_i mogu procijeniti učinak čestice x na njih, kako je prikazano na sl. 5.

Slika 5. Stvaranje lokalnog proširenja za x na y_0 . Operator P2L



Izvor: vlastiti rad autora

Kombinacijom spomenutih ideja možemo izračunati interakcije između udaljenih grupa čestica tako da se računaju samo između pseudo čestica, koristeći višepolno i lokalno proširenje. Međutim, bitno je osigurati da su grupe čestica minimalno udaljene jedna od druge kako bi se koristile pseudo čestice umjesto pojedinačnih čestica (Obersteiner, 2016).

Za postizanje učinkovitog algoritma, ovim konceptima treba pristupiti na hijerarhijski način gdje je simulacijska kutija podijeljena u strukturu manjih podjedinica. Okto-stablo (engl. *oct-tree*), kao struktura trodimenzionalnih podataka, koristi se za pohranu i upravljanje različitim podregijama na različitim razinama (Finkel i Bentley, 1974).

Kako bi se postigla linearna složenost prolaska algoritma kroz stablo, potrebno je koristiti nekoliko operatora koji rade okomito i vodoravno unutar stabla (Obersteiner, 2016). Prvo, okomiti operatori pomiču proširenja izvornih ili ciljnih skupova gore (P2M, M2M) i dolje (L2L, L2P, M2P) po stablu. Drugo, horizontalni operator (M2L, P2P) prenosi izvorne skupove unutar iste razine stabla (Kabadshow, 2012).

Naposlijetku, proučavajući radove Greengarda i Rokhlina te Griebela, moguće je formalno definirati cijeli algoritam FMM (Greengard i Rokhlin, 1987; Griebel, 2007). U tab. 1 je predstavljen postupak korištenja FMM-a uz upućivanje čitatelja na izvornu literaturu (Kabadshow, 2012; Obersteiner, 2016; Shamshirgar *et al.*, 2019).

Tablica 1. Struktura FMM-a

Koraci	Operator	Opis
1	P2M	Kretanje prema gore u stablu. Izračun višepolnih proširenja početne razine lista.
2	M2M	Ako čvor nije list, izračunavaju se višepolna proširenja spajanjem proširenja na nižim razinama.
3	M2L	Horizontalna faza. Na svakoj razini stabla izračunavaju se lokalna proširenja iz višepolnih proširenja dalekih ćelija.
4	P2P	Na najfinijoj razini izračunavaju se izravne interakcije s bliskim susjedima.
5	L2L	Kretanje prema dolje u stablu. Pretvorba lokalnoga proširenja viših razina u lokalno proširenje oko središta djece.
6	L2P	Ako je čvor list, procjenjuje se potencijal na česticama pomoću lokalnog proširenja.

Izvor: vlastiti rad autora

Veća složenost metode FMM i nedostatak očuvanja energije glavni su razlozi zbog kojih se danas uglavnom koristi metoda PME u paketima za molekulsku dinamiku (George *et al.*, 2022).

3. POSTAVKE I REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Za razliku od PME-a, FMM nije predviđen za rad s nekockastim simulacijskim kutijama (Páll i Hess, 2013), međutim dosadašnja istraživanja nisu analizirala veličinu pogreške koja se javlja kod različitih veličina nekockastih simulacijskih kutija (Kohnke *et al.*, 2020, 2021). U nastavku se analizira rad FMM-a u okviru simulacije MD na kutijama različitih oblika za određene brojeve čestica. U primjerima za koje izračunavamo energije, koordinate čestica u prostoru slučajno su generirane (kristalna rešetka) i fiksirane. Izračunatu vrijednost energije za kockastu simulacijsku kutiju smatramo točnom, a za nekockaste mjerimo odstupanja u izračunatoj energiji od očekivanih vrijednosti. Sva odstupanja od referentne energije rezultat su promjene veličine kutije i neprilagođenosti trenutne implementacije FMM-a za nekockaste simulacijske kutije. Zbog sažetosti, u daljnjem tekstu koristit će se skraćeni izraz *energija FMM* umjesto punog naziva *energija izračunata metodom FMM* te *nekockaste kutije* umjesto *nekockaste simulacijske kutije*.

3. 1 Simulacijsko okruženje

Simulacije su izvedene na superračunalu Viper koje se nalazi u Računarskom i podatkovnom postrojenju Max Plancka. Korišten je FMSolvr GROMACS, odnosno verzija GROMACS-a koju u okviru projekata SPPEXA i FlexFMM razvijaju grupa Grubmüller s Instituta Max Planck za višedisciplinarne prirodne znanosti i Superračunalni centar Jülich, dijelu Istraživačkoga centra Jülich (Kabadshow, 2012; Kohnke *et al.*, 2021). Ta verzija GROMACS-a omogućuje korištenje FMM-a umjesto PME-a u simulacijama MD.

Za postavljanje prihvatljivih odstupanja između energije FMM i referentne energije, izračunata je vrijednost za (kockastu) simulacijsku kutiju dimenzije $2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$, posebno za mali broj ($n = 2, 4, 6, 8, 10$) te veliki broj čestica ($n = 20, 40, 60, 80, 100$).

U simulacijama se provodi izračun energije FMM i referentne energije za nekockaste simulacijske kutije te bilježi razliku između njih kao odstupanje energije FMM od referentne. Rezultati obuhvaćaju dvije glavne dimenzije:

- varijacije u veličini kutije za određeni broj čestica
- varijacije broja čestica za određene veličine kutije.

Analizira se varijaciju veličine kutije za tri različita broja čestica: 4, 50 i 100. Simulacijske kutije se klasificira prema nepravilnostima u sljedeće kategorije:

- malo nekockaste kutije (od $x = 2.0 \text{ nm}$ do $x = 2.9 \text{ nm}$)
- srednje nekockaste kutije (od $x = 3.0 \text{ nm}$ do $x = 3.9 \text{ nm}$)
- jako nekockaste kutije (od $x = 4.0 \text{ nm}$ do $x = 4.9 \text{ nm}$)
- ekstremno nekockaste kutije (od $x = 5.0 \text{ nm}$ do $x = 10.0 \text{ nm}$).

Zatim, mijenja se broj čestica za veličine kutije: 2.1 nm, 2.5 nm, 4.0 nm i 8.0 nm što omogućuje analizu za:

- mali ($n = 2, 4, 6, 8, 10$) broj čestica
- veliki ($n = 20, 40, 60, 80, 100$) broj čestica.

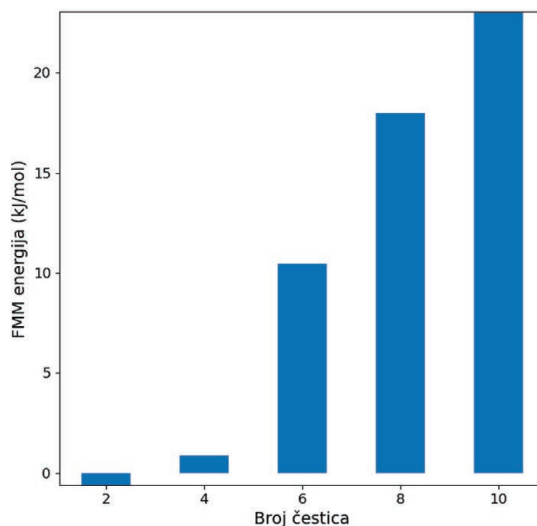
Važno je istaknuti da odstupanje od kubičnosti postoji samo duž osi x . Drugim riječima, dimenzije simulacijske kutije kreću se od $2.1 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ do $10.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$, pri čemu se samo dimenzija osi x mijenja. Zbog jednostavnosti, u nastavku će se pisati samo dimenzija osi x .

3. 2 Rezultati simulacija

U ovom odjeljku predstavlja se pregled glavnih rezultata dobivenih iz provedenoga istraživanja. Na sl. 6 – 10 prikazane su referentna i energija FMM za kockastu simulacijsku kutiju dimenzije $2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$, posebno za mali i veliki broj čestica. Može se primijetiti očekivani trend u kojem se energija povećava s brojem čestica, što je i očekivano s obzirom na veći broj interakcija među česticama u sustavu.

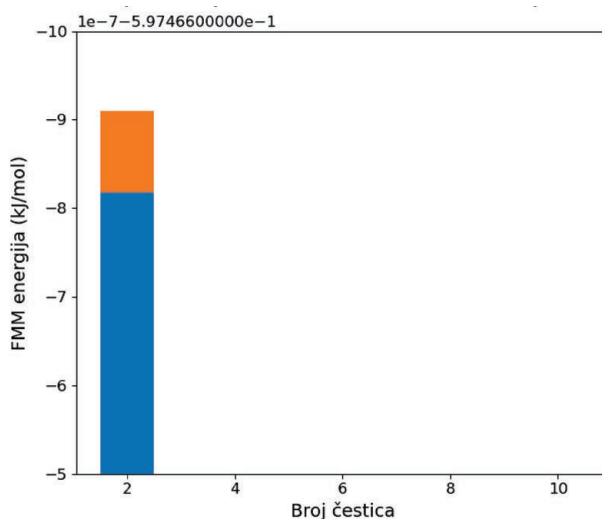
Analizirajući odstupanja energije FMM od referentne, primjećuje se da su reda veličine 10^{-7} kJ/mol za mali broj čestica, dok su za veliki broj čestica odstupanja veća i iznose oko 10^{-5} kJ/mol. Odstupanja predstavljaju razliku između metode FMM i točnoga rješenja, pri čemu manja odstupanja ukazuju na bolju konvergenciju metode FMM.

Slika 6. Referentna i FMM energija za kockastu simulacijsku kutiju dimenzije $2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za mali broj čestica



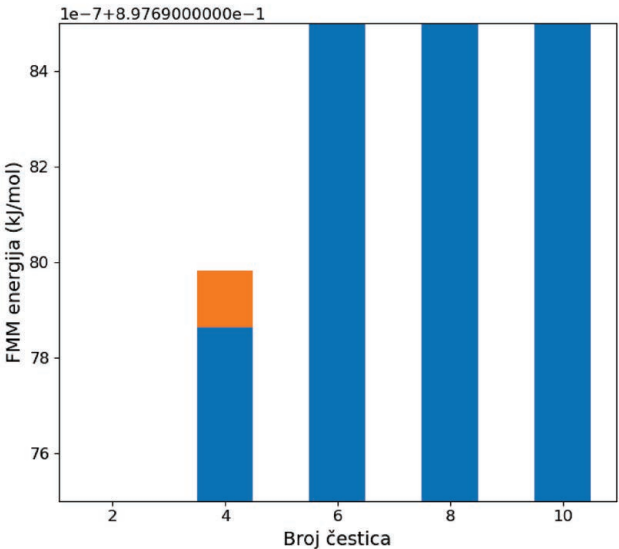
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 7. Referentna i FMM energija za kockastu simulacijsku kutiju dimenzije $2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za mali broj čestica s uvećanim prikazom greške za 2 čestice



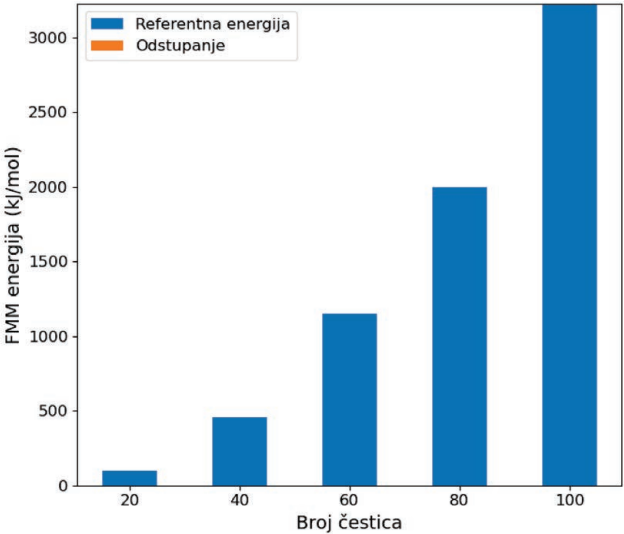
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 8. Referentna i FMM energija za kockastu simulacijsku kutiju dimenzije 2.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za mali broj čestica s uvećanim prikazom greške za 4 čestice



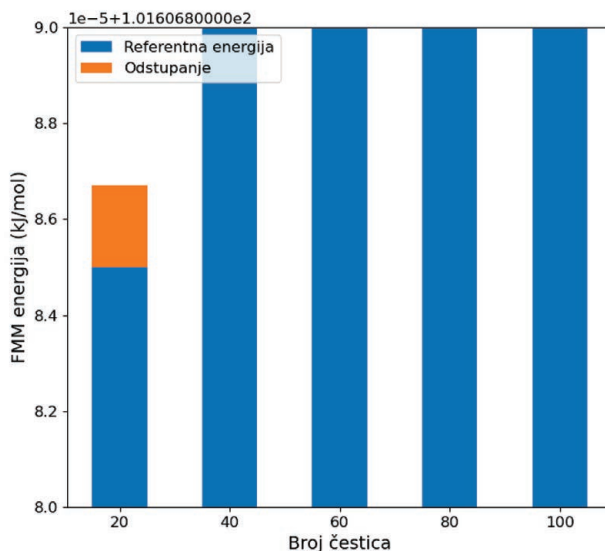
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 9. Referentna i FMM energija za kockastu simulacijsku kutiju dimenzije 2.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za veliki broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Slika 10. Referentna i FMM energija za kockastu simulacijsku kutiju dimenzije za veliki broj čestica s uvećanim prikazom za 20 čestica



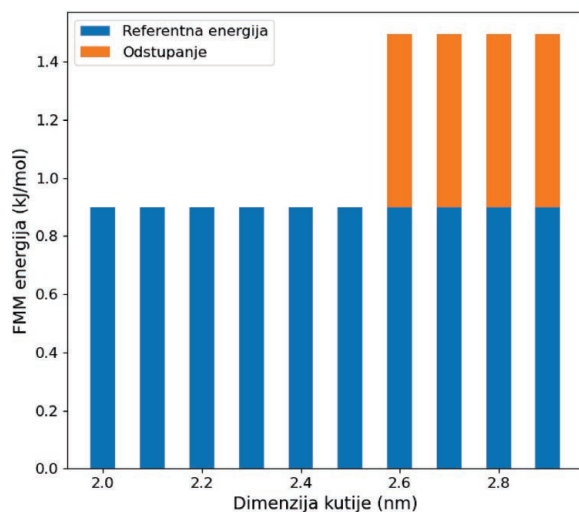
Izvor: vlastiti rad autora

Odstupanja energije FMM od referentne vrijednosti, koja nastojimo postići u nekockastim simulacijskim kutijama, trebala bi biti sličnoga reda veličine kao i kod kockastih kutija. Međutim, analiza u nastavku pokazuje da ta očekivanja trenutno nisu u potpunosti zadovoljena. Stoga će se u ovom radu predložiti dodatna ispitivanja i moguća poboljšanja u metodologiji.

3. 2. 1 Varijacija u veličini kutije za određen broj čestica

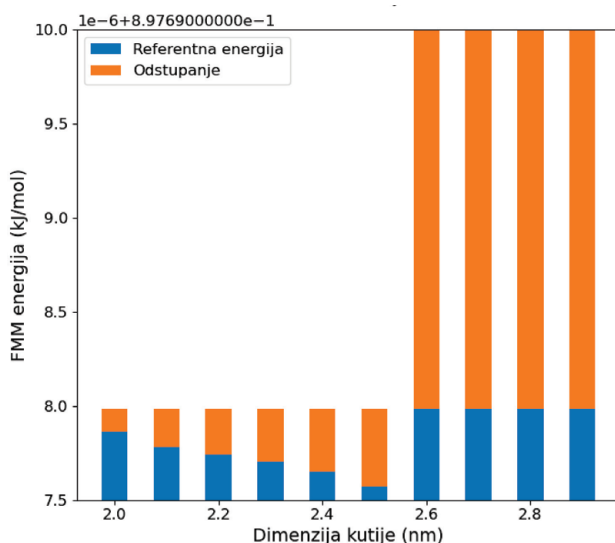
Prvo se analizira energije kod simulacijskih kutija s određenim nepravilnostima za broj čestica: 4, 50 i 100. Promatrajući *malo nekockaste kutije* za 4 čestice, primjećuje se da su odstupanja energije FMM prihvatljivija od referentne energije sve do dimenzije kutije od 2.5 nm. Za dimenzije kutija od 2.6 nm do 2.9 nm, odstupanja energije FMM drastično se razlikuju od referentne vrijednosti, dosežući vrijednosti koje su istoga reda veličine kao i sama energija, što je prikazano na sl. 11, 12. Očekuje se da će energija biti ista za fiksne pozicije čestica, ali odstupanja sugeriraju da su varijacije u veličini kutije znatno utjecale na interakcije među česticama i rezultirale nekonzistentnim rezultatima.

Slika 11. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 2.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 2.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 4 čestice



Izvor: vlastiti rad autora

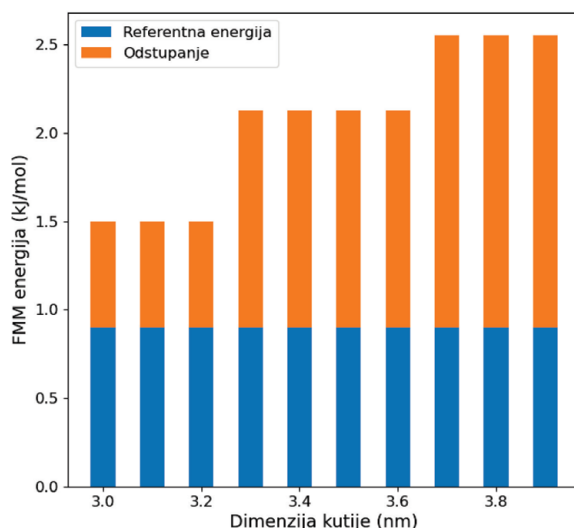
Slika 12. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 2.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 2.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 4 čestice s uvećanim prikazom za manje veličine kutija



Izvor: vlastiti rad autora

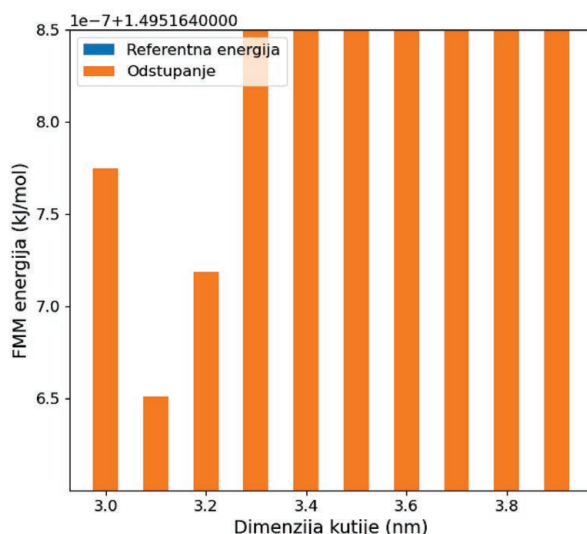
Odstupanje energije u *srednjim nekockastim kutijama* naizgled raste u diskretnim koracima, no primjećuje se da postoje odstupanja reda veličine 10^{-7} kJ/mol za pojedine veličine stranica kutije, kako je prikazano na sl. 13, 14. Uočava se vrlo neobično ponašanje, a to je pad i rast odstupanja što nije u skladu s očekivanjima.

Slika 13. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 3.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 3.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 4 čestice



Izvor: vlastiti rad autora

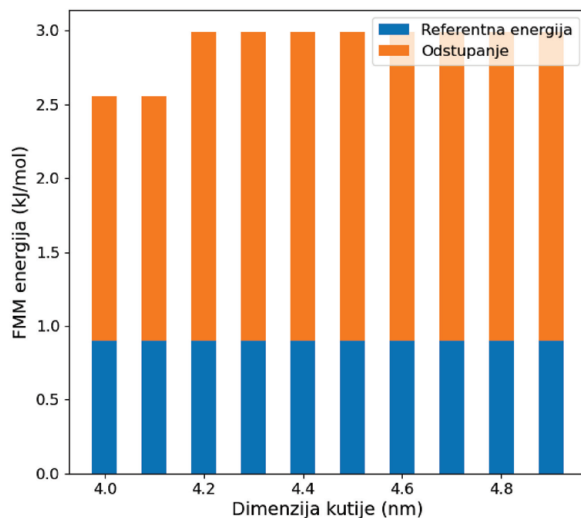
Slika 14. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 3.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 3.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 4 čestice s uvećanim prikazom za manje veličine



Izvor: vlastiti rad autora

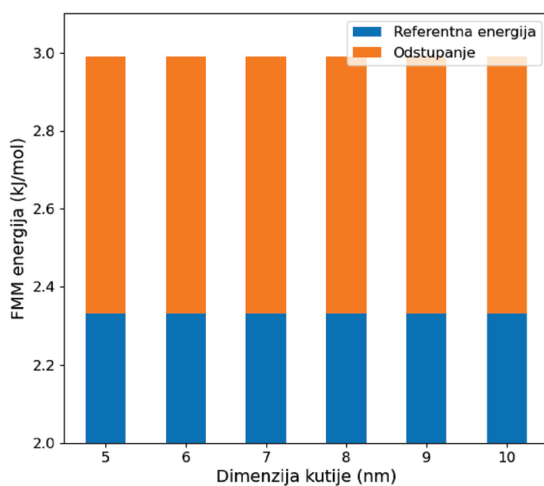
Na sl. 15, 16 su prikazana odstupanja energije kod *jako* i *ekstremno nekockastih* kutija. Za kutiju dimenzije energija FMM ostaje konstantna kao i odstupanje od referentne vrijednosti. Ova karakteristika zadržava se čak i kod *ekstremno nekockastih* kutija, sugerirajući stabilnost u ponašanju sustava unatoč izraženim nepravilnostima kutije.

Slika 15. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 4.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 4.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 4 čestice



Izvor: vlastiti rad autora

Slika 16. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 5.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 10.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 4 čestice

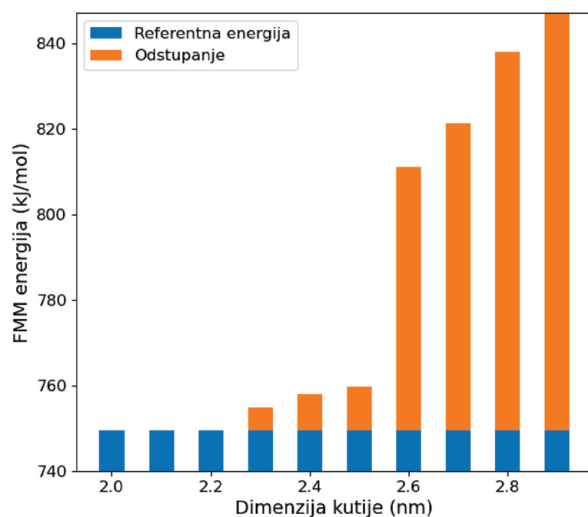


Izvor: vlastiti rad autora

Prikazani problem trenutne implementacije metode je vrlo zanimljiv jer su odstupanja energija veća od same energije sustava što predstavlja značajno pitanje o pouzdanosti izračunatih vrijednosti.

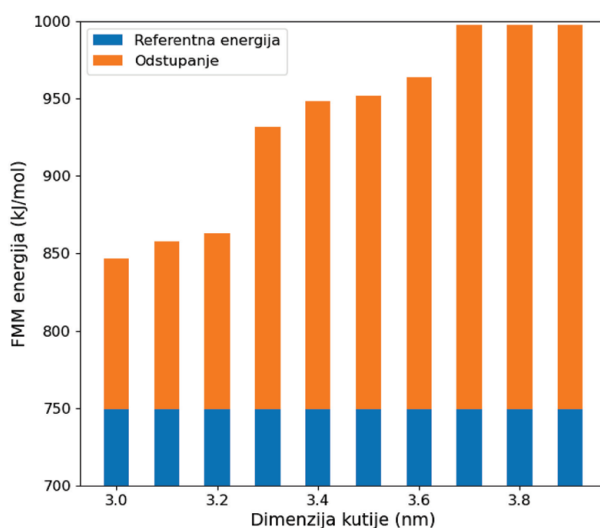
S povećanjem broja čestica (50) kod *male* i *srednje nekockaste kutije*, primjećuje se veće odstupanje energije, što se je prikazano na sl. 17, 18, pri čemu broj čestica blago utječe na izračun energije.

Slika 17. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 2.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 2.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 50 čestica



Izvor: vlastiti rad autora

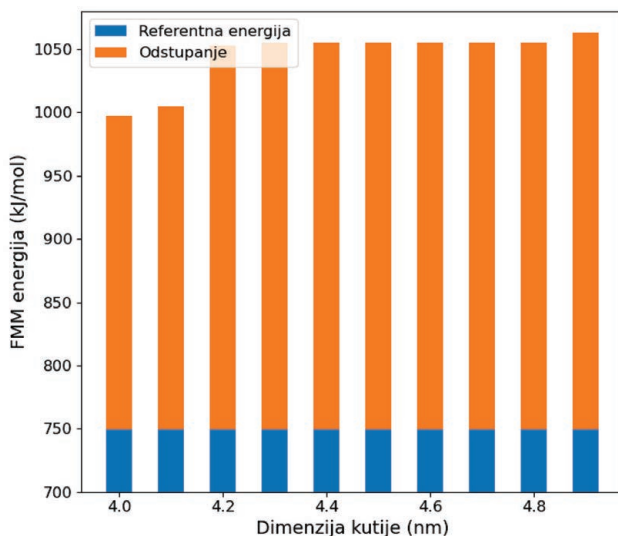
Slika 18. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 3.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 3.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 50 čestica



Izvor: vlastiti rad autora

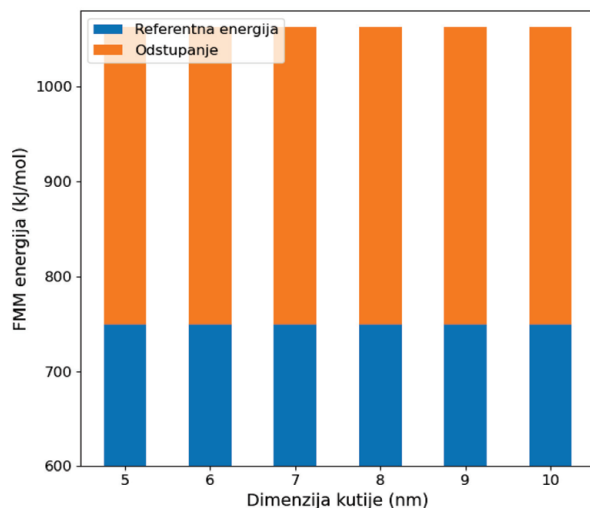
Slično ponašanje primjećuje se i kod *jako i ekstremno nekockastih kutija* što vidimo na sl. 19, 20. Nakon početnoga porasta, odstupanje energije FMM od referentne postaje konstantno kod kutija dimenzija 4.9 nm. Takvo ponašanje sugerira da metoda FMM ne pruža stabilne rezultate za određene nepravilnosti u veličini kutije.

Slika 19. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 4.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 4.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 50 čestica



Izvor: vlastiti rad autora

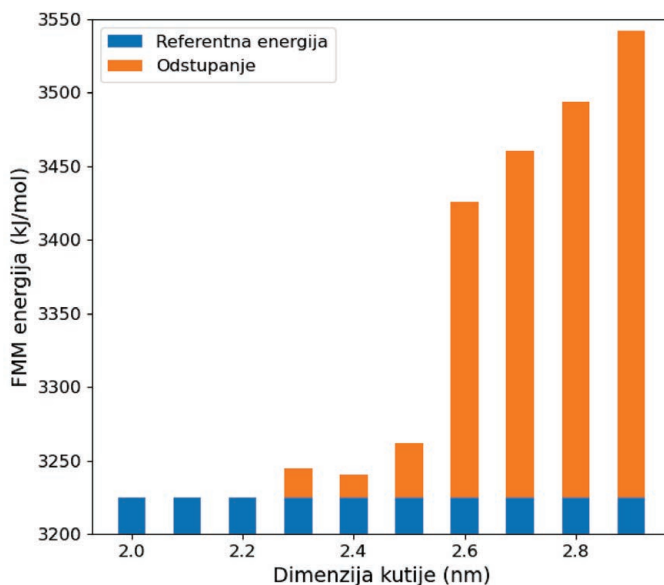
Slika 20. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 5.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 10.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 50 čestica



Izvor: vlastiti rad autora

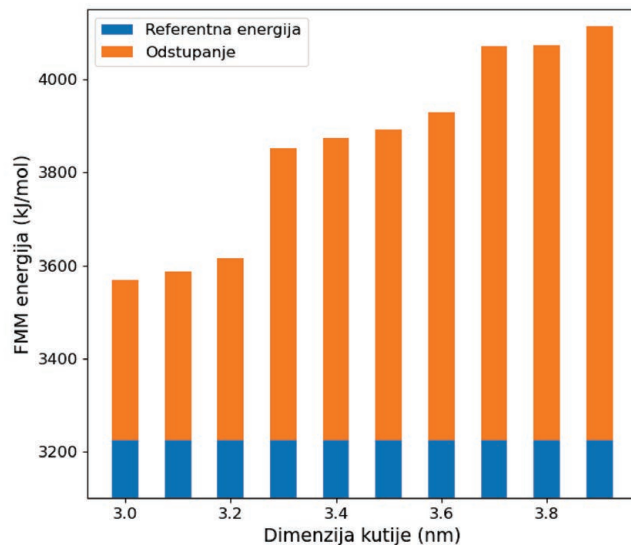
Zanimljivo je primijetiti da se gotovo identično ponašanje ponavlja i pri simulacijama sa 100 čestica što ukazuje na konzistentnost ponašanja sustava, kako prikazuju sl. 21 – 24. Na temelju dobivenih rezultata moguće je zaključiti da metoda FMM ne pruža pouzdane rezultate, posebice kada je u pitanju značajnije odstupanje od kubičnosti.

Slika 21. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 2.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 2.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 100 čestica



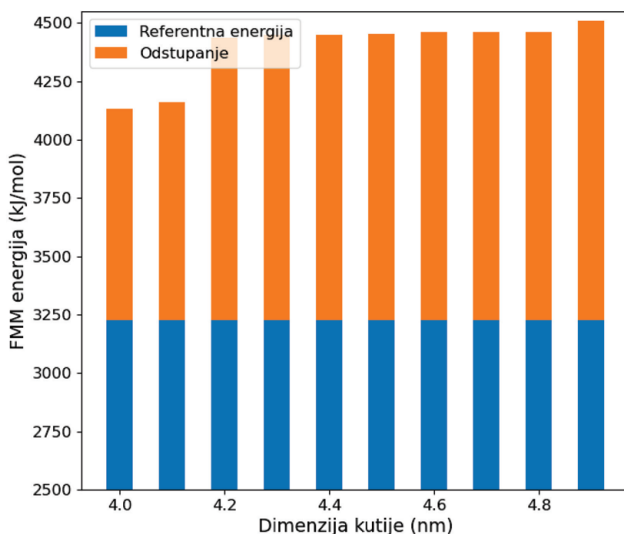
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 22. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 3.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 3.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 100 čestica



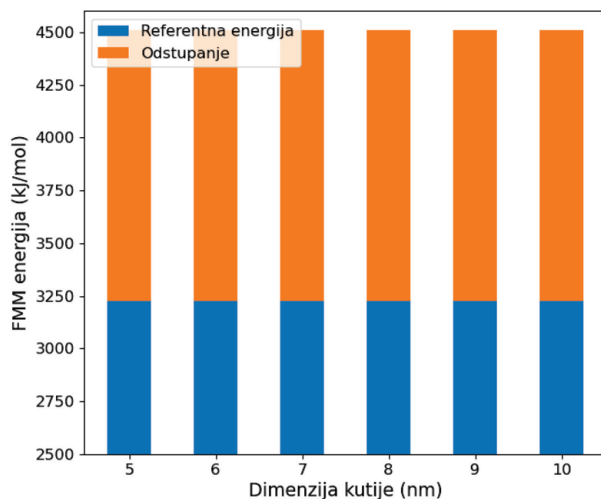
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 23. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 4.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 4.9 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 100 čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Slika 24. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija od 5.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm do 10.0 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za 100 čestica

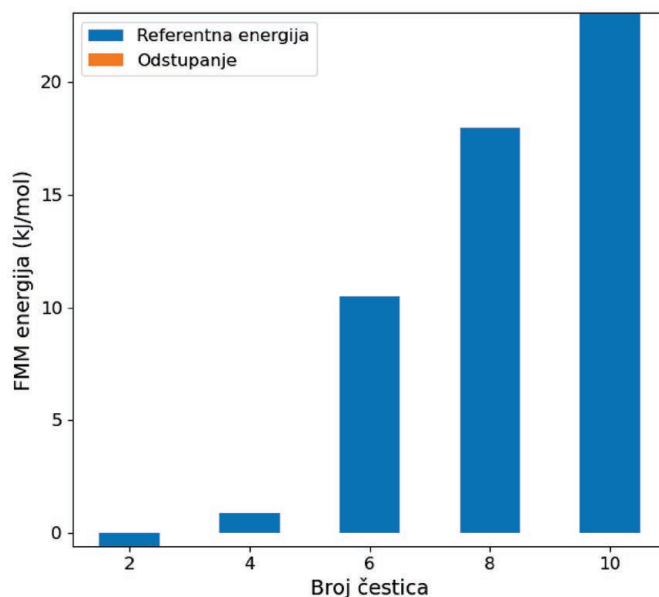


Izvor: vlastiti rad autora

3. 2. 2 Varijacija broja čestica za određene veličine kutije

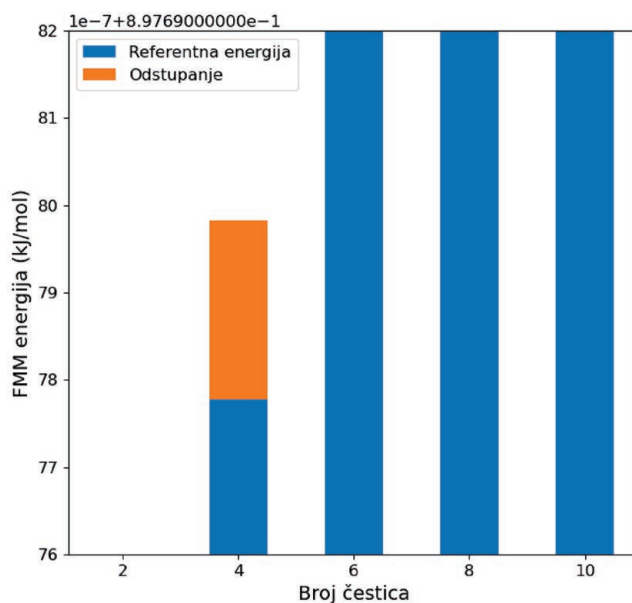
Promotrimo rezultate varijacijom broja čestica za fiksne veličine kutija. Na sl. 25 – 28 za *mali* i *veliki* broj čestica dimenzije kutije uočava se da je odstupanje energije FMM od referentne vrijednosti prihvatljivoga reda veličine, odnosno, reda veličine za mali broj čestica, te za veliki broj čestica.

Slika 25. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $2.1 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za mali broj čestica



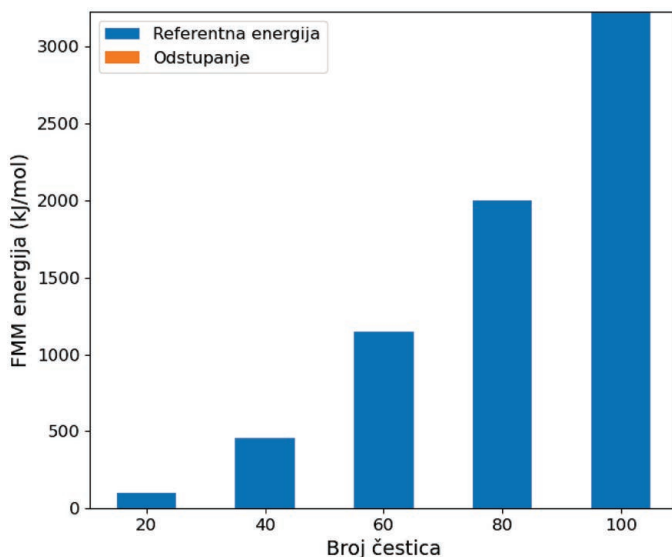
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 26. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $2.1 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za mali broj čestica s uvećanim prikazom za 4 čestice



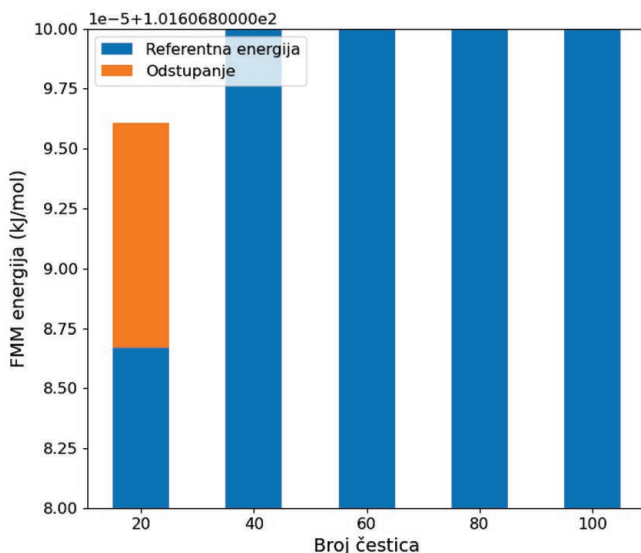
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 27. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija 2.1 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za veliki broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

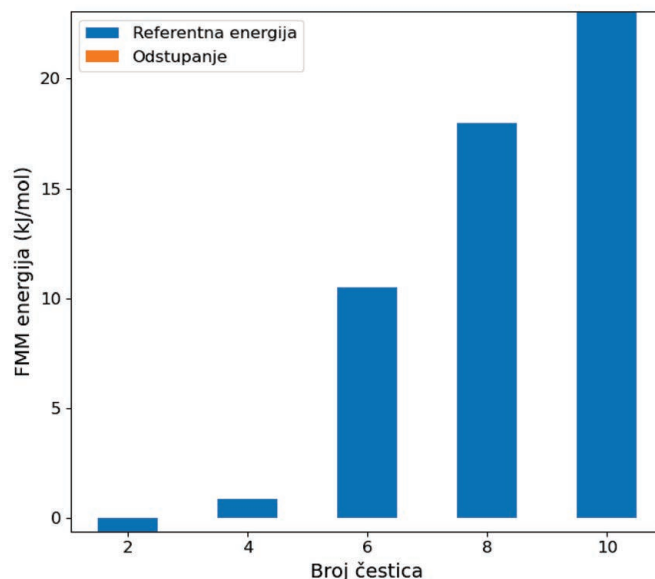
Slika 28. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija 2.1 nm × 2.0 nm × 2.0 nm za veliki broj čestica s uvećanim prikazom za 20 čestica



Izvor: vlastiti rad autora

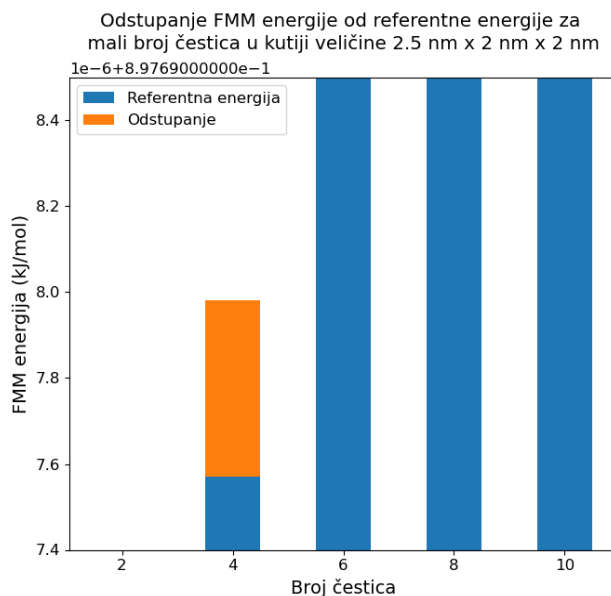
Veće odstupanje od kubičnosti (veličina kutije 2.5 nm × 2.0 nm × 2.0 nm) za *mali* broj čestica prihvatljivog je reda veličine, kao što je prikazano na sl. 29, 30. Međutim, neprihvatljivo je odstupanje za velik broj čestica koje je sličnoga reda kao i sama energija, što se vidi na sl. 31, 32.

Slika 29. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $2.5 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za mali broj čestica



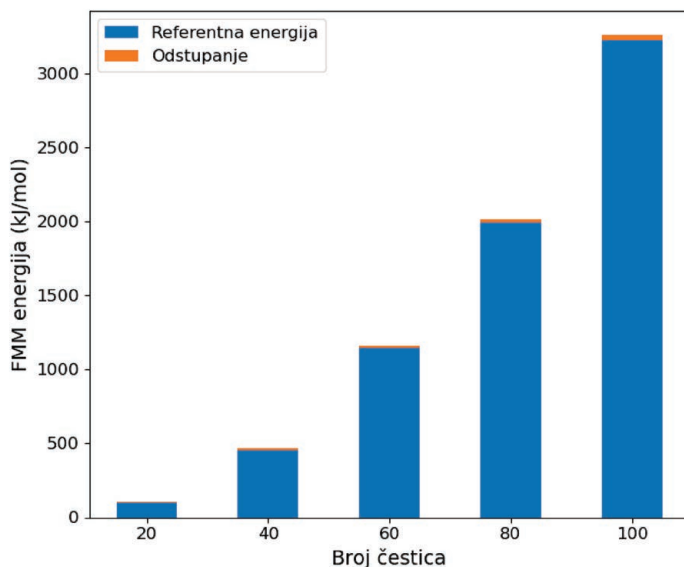
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 30. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $2.5 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za mali broj čestica s uvećanim prikazom za 4 čestice



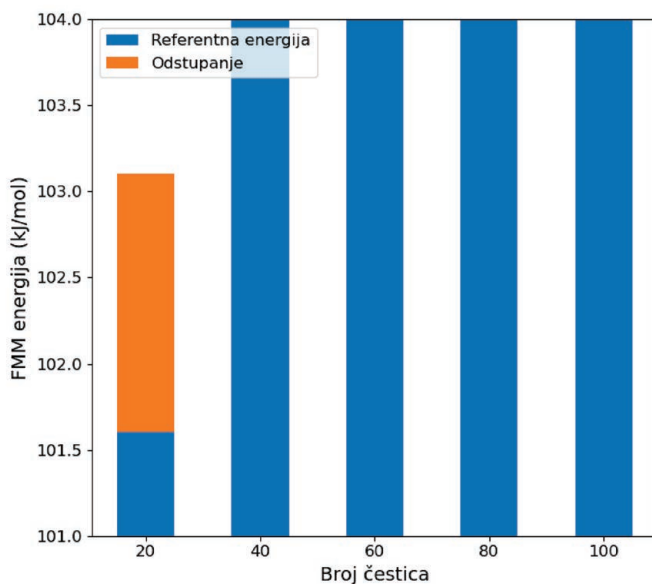
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 31. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $2.5 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za veliki broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

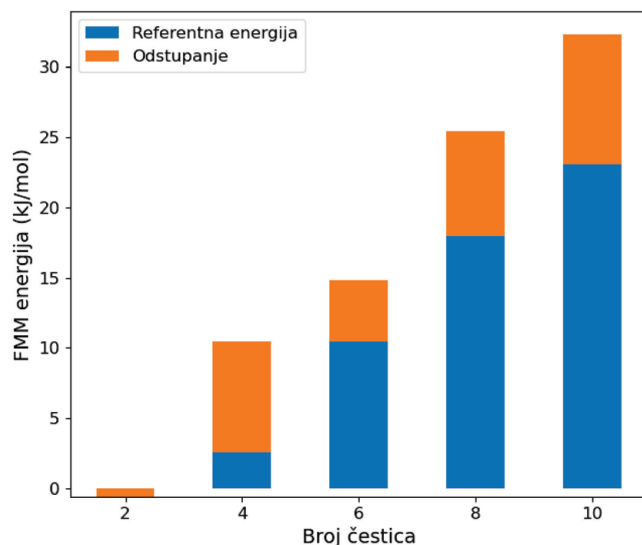
Slika 32. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $2.5 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za veliki broj čestica s uvećanim prikazom za 20 čestica



Izvor: vlastiti rad autora

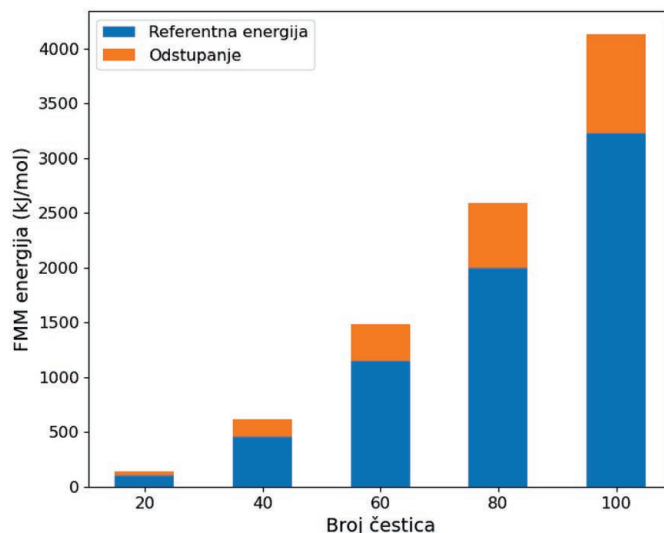
Na temelju prikazanih rezultata, može se predvidjeti da će odstupanje energije FMM rasti s povećanjem nekubičnosti simulacijske kutije što je opravdano i vidljivo iz sl. 33 – 36.

Slika 33. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $4.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za mali broj čestica



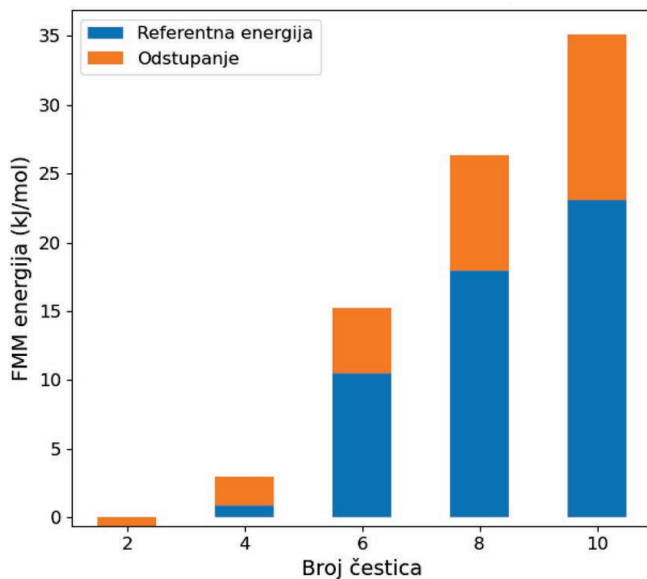
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 34. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $4.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za mali broj čestica



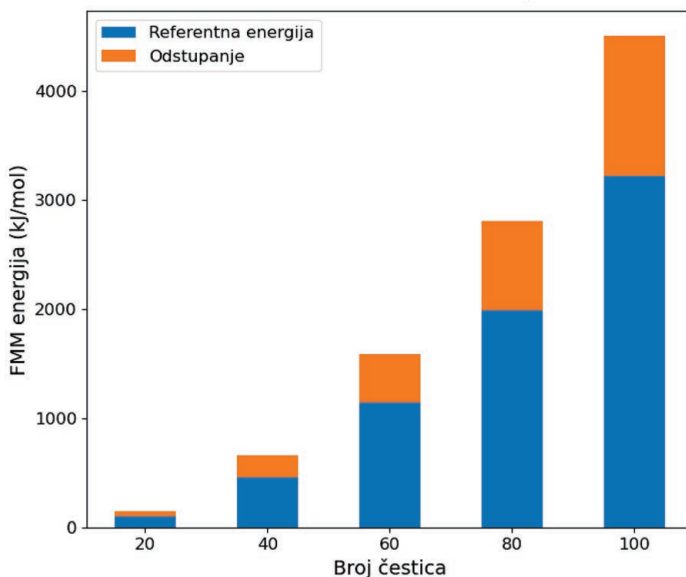
Izvor: vlastiti rad autora

Slika 35. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $8.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za veliki broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Slika 36. Referentna i FMM energija za nekockaste simulacijske kutije dimenzija $8.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ za veliki broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Ove simulacije su nam dale pregled utjecaja različitih kombinacija parametara (veličina kutije i broj čestica) na pogrešku u izračunatoj energiji. Prema prikazanim rezultatima može se vidjeti da je metoda FMM učinkovita aproksimativna metoda za kockaste i *malo nekockaste kutije* s malim brojem čestica. Međutim, primjećuje se značajno povećanje pogreške kod istih kutija s većim brojem čestica, a dodatno se povećava kod *srednje* i *jako nekockastih kutija*. Zanimljivo je da odstupanje energije postaje konstantno i zadržava istu vrijednost kod *ekstremno nekockastih kutija*. Sveukupno vidimo da, iako postojeća implementacija metode FMM načelno ne podržava izračun energije kada se koriste nekockaste kutije, greška značajno varira ovisno o veličini kutije i broju čestica te se u nastavku bavimo proširenjem metode s mogućnošću izračuna energije za određene vrste nekockastih simulacijskih kutija.

Ova zapažanja motivirala su daljnju analizu kako bi se istražili uzroci odstupanja i razvila rješenja za njihovu korekciju.

3.3 Analiza mogućnosti poboljšanja metode na temelju prikazanih rezultata

Prvi korak prema poboljšanju metode uključuje uvođenje korekcijskog faktora, osmišljenog da smanji pogrešku izračuna energije za različite veličine simulacijskih kutija i broja čestica.

Definicija korekcijskog faktora koji koristimo u nastavku temelji se na funkciji:

$$\alpha = 1 - C \cdot \frac{\log(L)}{N}, \quad (7)$$

gdje je dimenzija simulacijske kutije, N broj čestica, a C konstanta.

Odabir upravo ovog oblika funkcije motiviran je rezultatima iz prethodnog odjeljka koji su jasno pokazali da dimenzije simulacijske kutije, i posljedično volumen, imaju značajan utjecaj na pogrešku energije FMM. Logaritamski član $\log(L)$ odabran je kako bi se uzela u obzir nelinearna priroda promjene pogreške s povećanjem dimenzije kutije kojim se izbjegava prenamaglašavanje korekcije većih dimenzija.

Obrnuta proporcionalnost, između korekcijskog faktora i broja čestica, odabrana je kako bi se osigurao sporiji rast korekcije s povećanjem broja čestica. Temeljena je na analizi rezultata koja pokazuje da veći sustavi zahtijevaju manje korekcije, čime se sprječava prekomjerno korigiranje izračunate energije za sustave s velikim brojem čestica.

Korekcijski faktor, određen na jednostavnijim simulacijama s malim brojem čestica ($n = 2, 4, 6$) u malo nekockastim kutijama ($x = 2.6 \text{ nm}, 2.7 \text{ nm}, 2.8 \text{ nm}, 2.9 \text{ nm}$), pokazao se primjenjiv i na složenije ($n = 8, 10$ i $x \geq 3.0 \text{ nm}$). Pritom je dodana konstanta C koja poboljšava preciznost korekcijskog faktora i određuje koliko snažno korekcijski faktor utječe na energiju. Optimalna vrijednost konstante određena je analizom omjera između referentne energije i energije FMM na najjednostavnijem slučaju. Taj omjer poslužio je kao početna smjernica za odabir mogućeg raspona vrijednosti konstante. Iterativnim pristupom nizom simulacija, testirane su različite vrijednosti konstante pri čemu je optimalna vrijednost $C = 0.7$ odabrana na temelju minimalnog odstupanja energije FMM u odnosu na referentnu.

U nastavku se donosi detaljan prikaz rezultata postignutih ovom prilagodbom prikazujući njenu učinkovitost u različitim simulacijskim slučajevima.

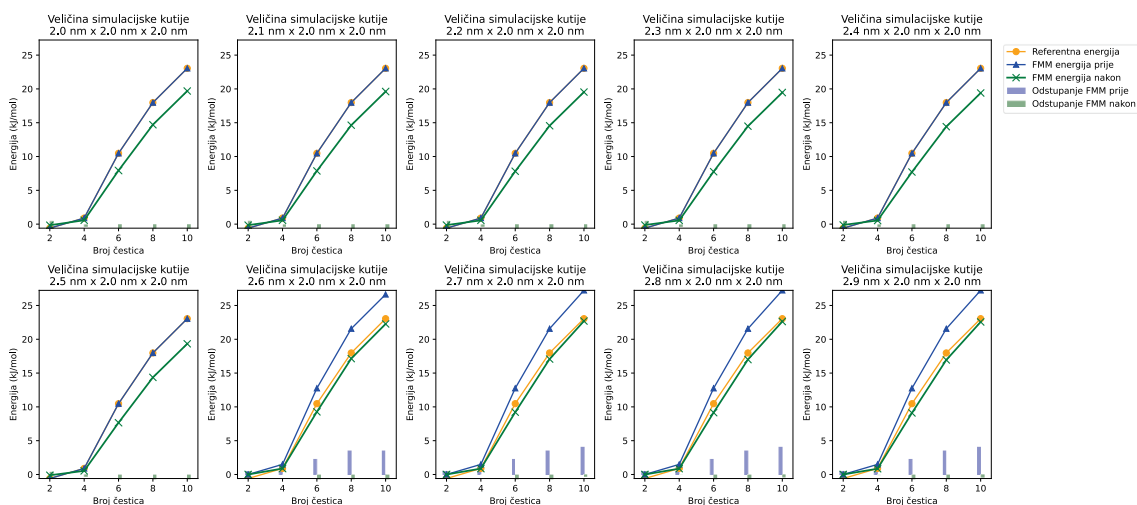
3. 3. 1 Varijacija u veličini simulacijske kutije za mali broj čestica

U ovom poglavlju prikazane su provedene simulacije koje su usmjerene na analizu učinkovitosti korekcijskog faktora kod različitih veličina nekockastih simulacijskih kutija za mali broj čestica ($n = 2, 4, 6, 8, 10$). Poseban naglasak stavljen je na kutije čije su dimenzije prelazile prag značajnog odstupanja u preciznosti izračuna energije FMM.

Grafički prikaz sl. 37 prikazuje referentnu, izračunatu energiju FMM prije i poslije korištenja korekcijskog faktora za *malo nekockaste kutije*. Za kutije s dimenzijama do $2.5 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ pokazalo se da nema potrebe za primjenom korekcijskog faktora. U ovom rasponu dimenzija, odstupanja energije FMM u odnosu na referentnu ostaju relativno mala. Međutim, dodavanje korekcijskog faktora u ovom slučaju rezultiralo je većim odstupanjima, što potvrđuje prethodno utvrđeno zapažanje da metoda bez korekcije dobro aproksimira energiju u ovom području.

S druge strane, rezultati pokazuju da za dimenzije $2.6 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ i veće, primjena korekcijskog faktora vidljivo smanjuje odstupanja energije FMM u odnosu na referentnu energiju.

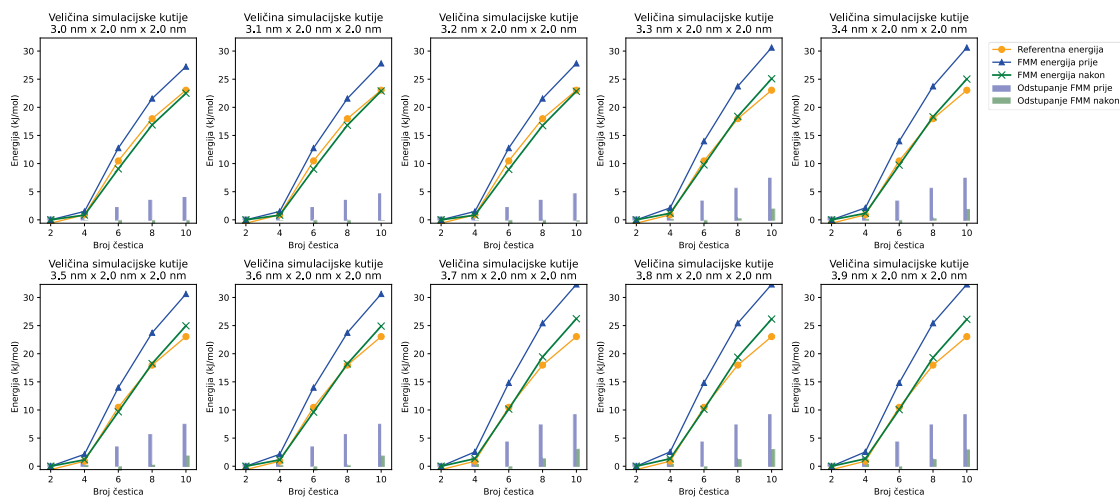
Slika 37. Referentna, energija FMM prije i energija FMM s korekcijskim faktorom malo nekockaste simulacijske kutije za mali broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Korekcijski faktor, prilagođen za najjednostavniji slučaj, pokazao se primjenjiv i kod *srednje nekockastih kutija*, sl. 38. Rezultati prikazuju bolje slaganje energije FMM s referentnim vrijednostima nakon primjene korekcijskog faktora. Ipak, uočavaju se manja odstupanja čak i uz primjenu korekcije, što ukazuje na potencijalnu potrebu za dodatnim poboljšanjima, poput uvođenja sumanda višeg reda ili prilagodbe postojećih parametara.

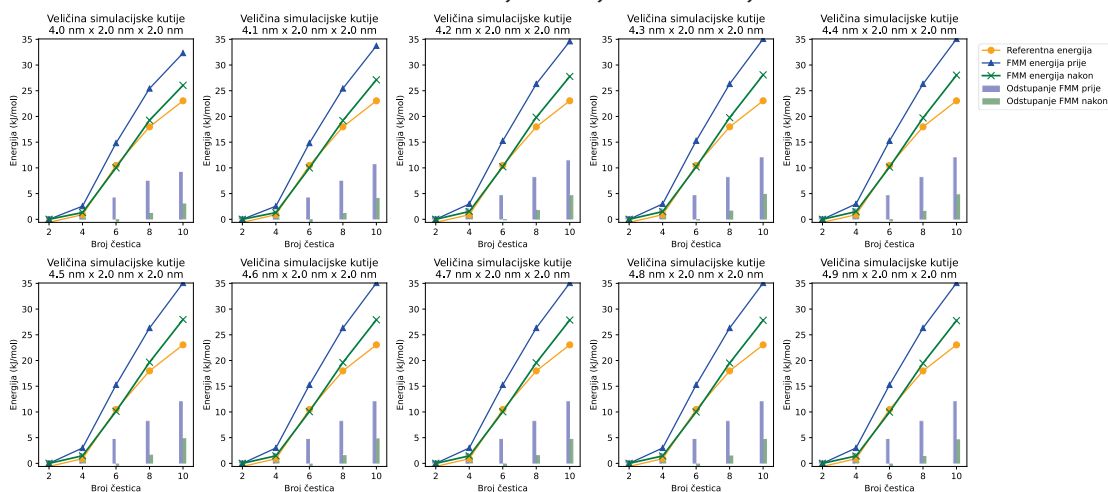
Slika 38. Referentna, energija FMM prije i energija FMM s korekcijskim faktorom srednje nekockaste simulacijske kutije za mali broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Grafički prikaz sl. 39 prikazuje rezultate za *jako* nekockaste kutije gdje također možemo vidjeti poboljšanje preciznosti energije FMM nakon primjene korekcijskog faktora. U većini slučajeva, korekcijski faktor uspješno smanjuje odstupanja između izračunate energije FMM i referentnih vrijednosti, osobito kod manjeg broja čestica. Međutim, kod većeg broja čestica (npr. 10), primjetna su značajna odstupanja, što upućuje na ograničenja trenutnog pristupa.

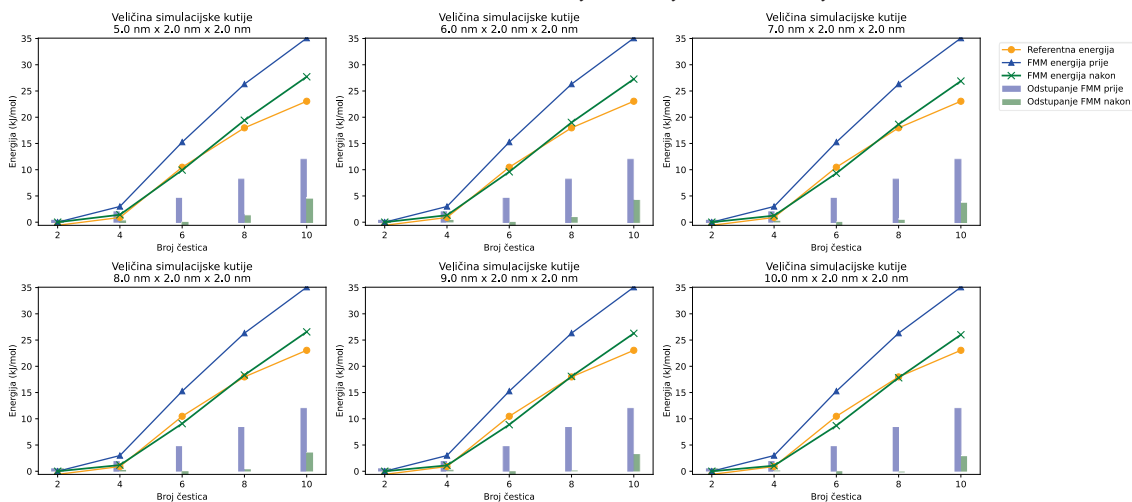
Slika 39. Referentna, energija FMM prije i energija FMM s korekcijskim faktorom jako nekockaste simulacijske kutije za mali broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Grafički prikaz za *ekstremno nekockaste kutije*, sl. 40, pokazuje ponašanje slično prethodnom slučaju. Korekcijski faktor poboljšava izračun energije FMM osobito za sustave s manjim brojem čestica. Ipak, kod većeg broja čestica, odstupanja ponovno postaju izražena.

Slika 40. Referentna, energija FMM prije i energija FMM s korekcijskim faktorom ekstremno nekockaste simulacijske kutije za mali broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Rezultati pokazuju da je korekcijski faktor, razvijen za slučaj s malim brojem čestica i malo nekockastim kutijama, uspješno proširen na širi spektar simulacijskih slučajeva. Navedeno ukazuje na potencijal ovog pristupa da se primijeni na složenije slučajeve.

3. 3. 2 Varijacija u veličini simulacijske kutije za velik broj čestica

Proučavanje ponašanja metode FMM za sustave s većim brojem čestica pokazalo je ograničenja ranije definiranog korekcijskog faktora, posebno u slučajevima kada broj čestica prelazi deset. U skladu s time, korišten je modificirani korekcijski faktor sa složenijom funkcijom:

$$\alpha = 1 - C \cdot \frac{\log(L)}{\sqrt{N} + 0.1 \cdot N}, \quad (8)$$

gdje je L dimenzija simulacijske kutije, N broj čestica, a C konstanta. Zadržana je vrijednost konstante $C = 0.7$.

Korekcijski faktor jedn. 8 odabran je na temelju potrebe za preciznim utjecajem broja čestica na korekcijski postupak. Za razliku od prethodnog pristupa, koji je koristio jednostavniju zavisnost o broju čestica, ovaj oblik uključuje kombinaciju nelinearnog i linearnog doprinosa kako bi se bolje prilagodio raznim veličinama sustava.

Konkretno, kvadratni korijen od N odabran je jer pruža umjerenu zavisnost na broj čestica, izbjegavajući eksplozivan rast vrijednosti koji bi narušio korekcijski učinak za veće sustave. Dodatni linearni faktor, $0.1 \cdot N$, osigurava da funkcija raste brže od kvadratnog korijena za

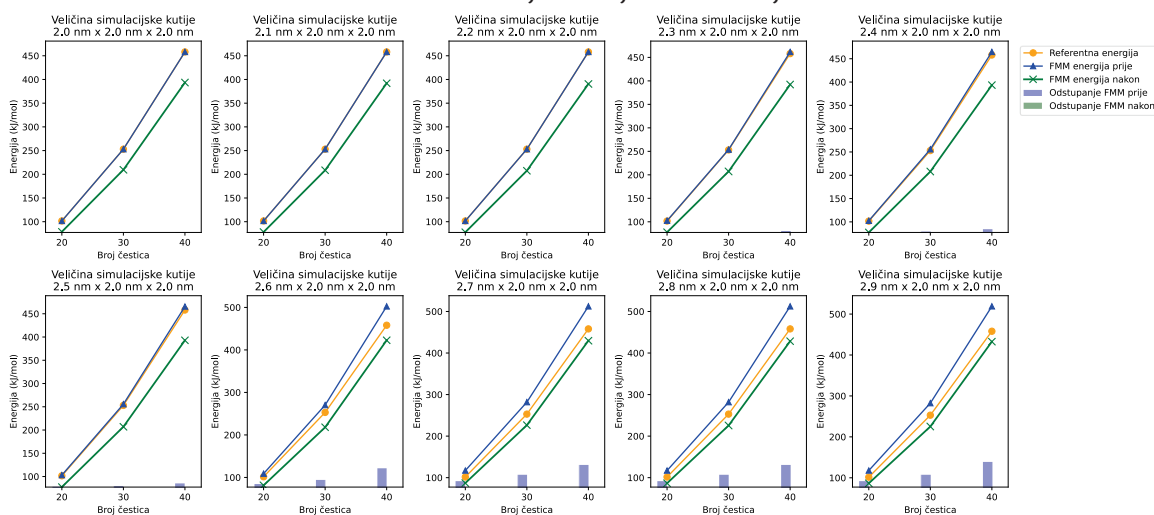
veće vrijednosti N , što je potrebno za precizno modeliranje odstupanja energije u velikim sustavima. Ovaj pristup omogućuje korekcijskom faktoru da uzme u obzir specifičnu zavisnost pogreške energije FMM o broju čestica, bez prekomjernog korigiranja koje bi moglo nastati pri korištenju eksponencijalnih ili viših stupnjeva polinoma.

Rezultati koji slijede pokazuju njegovu učinkovitost kroz varijacije veličina simulacijskih kutija za sustave s velikim brojem čestica ($n = 20, 30, 40$), čime se procjenjuje njegova primjenjivost za veće molekulske sustave.

Grafički prikaz sl. 41 prikazuje referentnu, izračunatu energiju FMM prije i poslije korištenja korekcijskog faktora za malo nekockaste simulacijske kutije velikog broja čestica.

Za dimenzije kutije do $2.5 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ vidljivo je da nema značajnih odstupanja između energije FMM i referentnih vrijednosti. Stoga, nema potrebe za primjenom korekcijskog faktora. Naime, za veće vrijednosti od $2.6 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm} \times 2.0 \text{ nm}$ nadalje, primjena novog korekcijskog faktora rezultira smanjenjem pogreške.

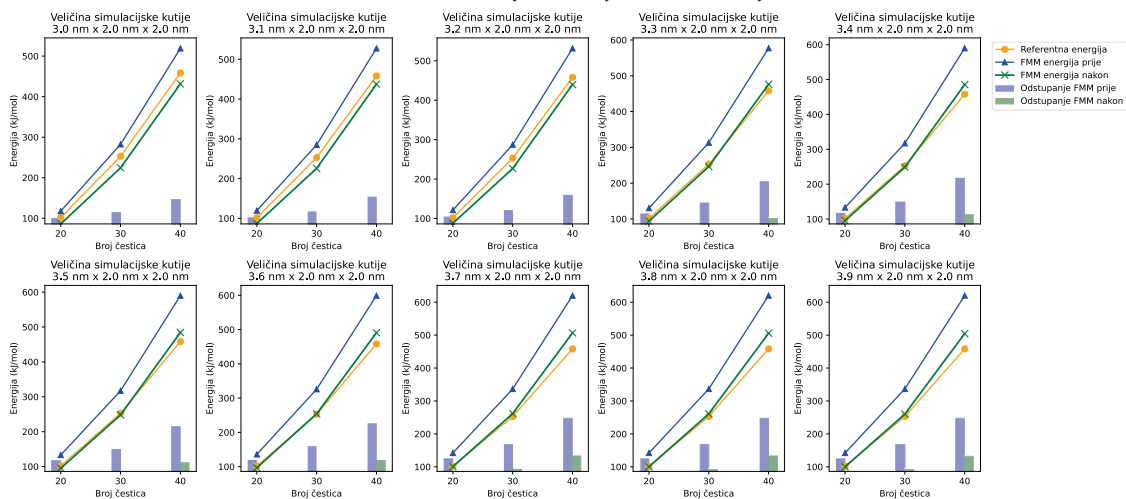
Slika 41. Referentna, energija FMM prije i energija FMM s korekcijskim faktorom malo nekockaste simulacijske kutije za velik broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Korekcijski faktor, prilagođen za prethodni slučaj, pokazao se primjenjiv i kod *srednje nekockastih kutija*, sl. 42. Rezultati prikazuju približno poklapanje energije FMM s referentnim vrijednostima nakon primjene korekcijskog faktora.

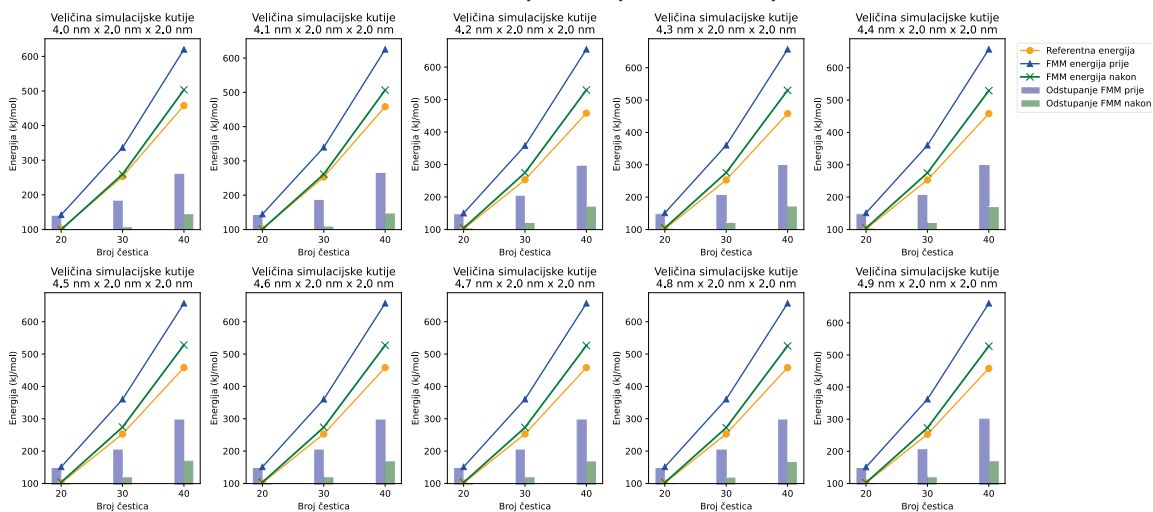
Slika 42. Referentna, energija FMM prije i energija FMM s korekcijskim faktorom srednje nekockaste simulacijske kutije za velik broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

Grafički prikaz sl. 43 prikazuje rezultate za *jako* nekockaste simulacijske kutije. Rezultati ukazuju na značajno poboljšanje preciznosti energije FMM u odnosu na simulacije bez korekcije. Nadalje, kod sustava s 40 čestica primjećuju se blaga odstupanja između energije FMM s korekcijskim faktorom i referentnih vrijednosti.

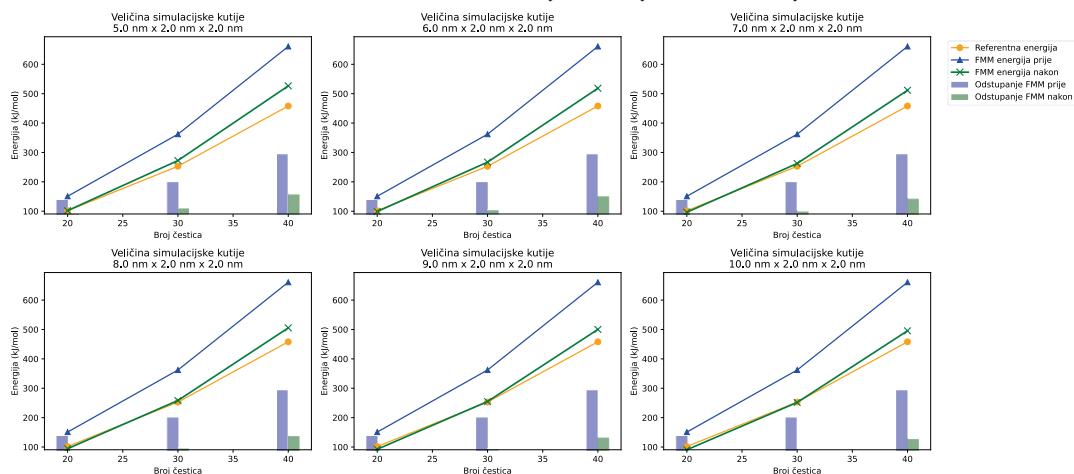
Slika 43. Referentna, energija FMM prije i energija FMM s korekcijskim faktorom jako nekockaste simulacijske kutije za velik broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

U grafičkom prikazu za *ekstremno nekockaste simulacijske kutije* sl. 44 možemo primjetiti da korekcijski faktor poboljšava energiju metodom FMM. Međutim, kod većeg broja čestica, odstupanja ponovno postaju izraženija.

Slika 44. Referentna, energija FMM prije i energija FMM s korekcijskim faktorom ekstremno nekockaste simulacijske kutije za velik broj čestica



Izvor: vlastiti rad autora

S obzirom da se radi o malim simulacijama, mjerenje vremena njihovog izvođenja nije reprezentativno, a zbog njihove relativne kratkoće često nije moguće precizno odrediti vrijeme izvođenja pa se time ne bavimo detaljnije. Osim toga, ne treba očekivati da će metoda FMM pokazivati bolje performanse na malim sustavima jer se njezine prednosti uočavaju tek pri izvođenju simulacija velikih sustava na velikom broju čvorova superračunala (Páll *et al.*, 2015).

4. ZAKLJUČAK I SMJERNICE ZA BUDUĆI RAD

U ovom radu analizirana je primjena brze višepolne metode na kockaste i nekockaste simulacijske kutije te je istražen utjecaj broja čestica i oblika kutije na pogrešku u izračunu energije korištenjem navedene metode. Pokazano je da se pogreška povećava s odstupanjem od idealno kockastih kutija i rastom broja čestica, ali i da se uz uvođenje korekcijskog faktora može umanjiti pogreška za nekockaste kutije.

Predloženi korekcijski faktor određen je analizom zavisnosti pogreške o volumenu kutije i broju čestica što ga čini prilagodljivim za različite simulacijske slučajeve. Rezultati ukazuju da je FMM učinkovita metoda za sustave s kockastim i malo nekockastim kutijama s manjim brojem čestica, dok za složenije slučajeve, poput srednje i jako nekockastih kutija ili većih sustava, korekcijski faktor postaje bitan za osiguravanje točnosti izračunate energije.

Dobiveni rezultati pridonose razvoju metode FMM otvarajući prostor za daljnje prilagodbe i optimizacije simulacije molekulske dinamike za eksaskalarna superračunala ove te buduće generacije. Buduća istraživanja mogu biti usmjerena na prilagodbu metode za rad s drugim

vrstama nekockastih simulacijskih kutija, poput rombičkoga dodekaedra, što bi dodatno skratilo vrijeme izvođenja simulacija smanjenjem količine vode u okolini biomolekula koju je potrebno simulirati.

ZAHVALE

Želim izraziti zahvalnost pojedincima i institucijama koji su dali neizmjeran doprinos i podržali ovo istraživanje: Carstenu Kutzneru i ostalim članovima grupe Helmuta Grubmüllera s Instituta Max Planck za višedisciplinarne prirodne znanosti, Ivi Kabadshowu i suradnicima sa Superračunalnog centra Jülich, lektorici Katarini Bedlek, a posebno Bartoszu Kohnkeu s Instituta Max Planck za višedisciplinarne prirodne znanosti i mentoru Vedranu Miletiću s Računarskog i podatkovnog postrojenja Max Planck, čija su pomoć i savjeti bili ključni tijekom provedbe ovoga istraživanja. Ovaj rad je posvećen uspomeni na izv. prof. dr. sc. Željka Svedružića koji nas je napustio 20. travnja 2023. godine. Zahvaljujući njegovom entuzijazmu i radu za života, simulacija molekulske dinamike je i danas aktivno područje istraživanja na Sveučilištu u Rijeci.

LITERATURA

- Alder, B. J., Wainwright, T. E. (1959). Studies in Molecular Dynamics. I. General Method. *The Journal of Chemical Physics*, 31(2), 459–466. <https://doi.org/10.1063/1.1730376>
- Alder, B. J., Wainwright, T. E. (1962). Phase Transition in Elastic Disks. *Physical Review*, 127(2), 359–361. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.127.359>
- Aneesur Rahman. (2008). In *Wikipedia*. Retrieved October 10, 2023, from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Aneesur_Rahman&oldid=1179007246
- Brooks, B. R., Brooks, C. L., MacKerell, A. D., Nilsson, L., Petrella, R. J., Roux, B., Won, Y., Archontis, G., Bartels, C., Boresch, S., Caflisch, A., Caves, L., Cui, Q., Dinner, A. R., Feig, M., Fischer, S., Gao, J., Hodoscek, M., Im, W., Karplus, M. (2009). CHARMM: The Biomolecular Simulation Program. *Journal of Computational Chemistry*, 30(10), 1545–1614. <https://doi.org/10.1002/jcc.21287>
- Case, D. A., Aktulga, H. M., Belfon, K., Ben-Shalom, I., Berryman, J. T., Brozell, S. R., Cerutti, D. S., III, T. E. C., Cisneros, G. A., Cruzeiro, V. W. D., Darden, T. A., Duke, R. E., Giambasu, G., Gilson, M. K., Gohlke, H., Goetz, A. W., Harris, R., Izadi, S., Izmailov, S. A., ... Kollman, P. A. (2022). *Amber 2022*. University of California, San Francisco.
- Darve, E. (2000). The Fast Multipole Method: Numerical Implementation. *Journal of Computational Physics*, 160(1), 195–240. <https://doi.org/10.1006/jcph.2000.6451>
- Dongarra, J., Sullivan, F. (2000). Guest Editors Introduction to the top 10 algorithms. *Computing in Science, Engineering*, 2(1), 22–23. <https://doi.org/10.1109/MCISE.2000.814652>
- Eastman, P., Swails, J., Chodera, J. D., McGibbon, R. T., Zhao, Y., Beauchamp, K. A., Wang, L.-P., Simmonett, A. C., Harrigan, M. P., Stern, C. D., Wiewiora, R. P., Brooks, B. R., Pande, V. S. (2017). OpenMM 7: Rapid development of high performance algorithms for molecular dynamics. *PLOS Computational Biology*, 13(7), e1005659. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005659>
- Finkel, R. A., Bentley, J. L. (1974). Quad trees a data structure for retrieval on composite keys. *Acta Informatica*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/BF00288933>
- George, A., Mondal, S., Purnaprajna, M., Athri, P. (2022). Review of Electrostatic Force Calculation Methods and Their Acceleration in Molecular Dynamics Packages Using Graphics Processors. *ACS Omega*, 7(37), 32877–32896. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03189>

- González, M. A. (2011). Force fields and molecular dynamics simulations. *École Thématique de La Société Française de La Neutronique*, 12, 169–200. <https://doi.org/10.1051/sfn/201112009>
- Greengard, L., Rokhlin, V. (1987). A fast algorithm for particle simulations. *Journal of Computational Physics*, 73(2), 325–348. [https://doi.org/10.1016/0021-9991\(87\)90140-9](https://doi.org/10.1016/0021-9991(87)90140-9)
- Griebel, M. (2007). *Numerical Simulation in Molecular Dynamics* (Vol. 5). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-68095-6>
- Hess, B., Kutzner, C., Spoel, D. van der, Lindahl, E. (2008). GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 4(3), 435–447. <https://doi.org/10.1021/ct700301q>
- Hollingsworth, S. A., Dror, R. O. (2018). Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron*, 99(6), 1129–1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>
- Jung, J., Kobayashi, C., Kasahara, K., Tan, C., Kuroda, A., Minami, K., Ishiduki, S., Nishiki, T., Inoue, H., Ishikawa, Y., Feig, M., Sugita, Y. (2021). New parallel computing algorithm of molecular dynamics for extremely huge scale biological systems. *Journal of Computational Chemistry*, 42(4), 231–241. <https://doi.org/10.1002/jcc.26450>
- Kabadshow, I. (2012). *Periodic boundary conditions and the error-controlled fast multipole method*. Forschungszentrum Jülich.
- Kohnke, B., Kutzner, C., Beckmann, A., Lube, G., Kabadshow, I., Dachsel, H., Grubmüller, H. (2021). A CUDA fast multipole method with highly efficient M2L far field evaluation. *The International Journal of High Performance Computing Applications*, 35(1), 97–117. <https://doi.org/10.1177/1094342020964857>
- Kohnke, B., Kutzner, C., Grubmüller, H. (2020). A GPU-Accelerated Fast Multipole Method for GROMACS: Performance and Accuracy. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 16(11), 6938–6949. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00744>
- Levitt, M., Warshel, A. (1975). Computer simulation of protein folding. *Nature*, 253(5494), 694–698. <https://doi.org/10.1038/253694a0>
- Nelson, M. T., Humphrey, W., Gursoy, A., Dalke, A., Kalé, L. V., Skeel, R. D., Schulten, K. (1996). NAMD: A Parallel, Object-Oriented Molecular Dynamics Program. *The International Journal of Supercomputer Applications and High Performance Computing*, 10(4), 251–268. <https://doi.org/10.1177/109434209601000401>
- Obersteiner, M. (2016). *Parallel Implementation of the Fast Multipole Method*.
- Páll, S., Abraham, M. J., Kutzner, C., Hess, B., Lindahl, E. (2015). Tackling Exascale Software Challenges in Molecular Dynamics Simulations with GROMACS. In S. Markidis, E. Laure (Eds.), *Solving Software Challenges for Exascale* (pp. 3–27). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15976-8_1
- Páll, S., Hess, B. (2013). A flexible algorithm for calculating pair interactions on SIMD architectures. *Computer Physics Communications*, 184(12), 2641–2650. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2013.06.003>
- Perilla, J. R., Goh, B. C., Cassidy, C. K., Liu, B., Bernardi, R. C., Rudack, T., Yu, H., Wu, Z., Schulten, K. (2015). Molecular dynamics simulations of large macromolecular complexes. *Current Opinion in Structural Biology*, 31, 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2015.03.007>
- Practical considerations for Molecular Dynamics*. (2018). Retrieved November 19, 2022, from <https://computecanada.github.io/molmodsim-md-theory-lesson-novice/index.html>
- Pronk, S., Páll, S., Schulz, R., Larsson, P., Bjelkmar, P., Apostolov, R., Shirts, M. R., Smith, J. C., Kasson, P. M., Spoel, D. van der, Hess, B., Lindahl, E. (2013). GROMACS 4.5: A high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit. *Bioinformatics*, 29(7), 845–854. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt055>
- Rahman, A. (1964). Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon. *Physical Review*, 136(2A), A405–A411. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.A405>
- Shamshirgar, D. S., Yokota, R., Tornberg, A.-K., Hess, B. (2019). Regularizing the fast multipole method for use in molecular simulation. *The Journal of Chemical Physics*, 151(23), 234113. <https://doi.org/10.1063/1.5122859>



Creative Commons Attribution –
NonCommercial 4.0 International License

Review article

<https://doi.org/10.31784/zvr.13.1.17>

Received: 14. 5. 2024.

Accepted: 25. 3. 2025.

EXTENDING FAST MULTIPOLE METHOD IN EXASCALE MOLECULAR DYNAMICS FOR NON-CUBIC SIMULATION BOXES

Matea Turalija Rešćić

Mag. educ. phys. et inf., Teaching Assistant, Group for Applications and Services on Exascale Research Infrastructure (GASERI), Faculty of Medicine in Rijeka, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Croatia;
email: matea.turalija@medri.uniri.hr

ABSTRACT

Over the past decade, computer simulations have become an indispensable tool for studying and predicting physical and chemical processes. In particular, molecular dynamics simulations play an important role in the study of biological systems such as proteins, membranes, and nucleic acids. The increasing complexity of these simulations requires a large amount of computing resources and the development of new, more advanced methods. Today, we can study complex systems involving millions of atoms and solve problems in many scientific fields. In addition, there is hope for a better understanding and discovery of new drugs for many diseases such as viral infections or autoimmunity.

In this paper, the application of the fast multipole method to molecular dynamics simulations in non-cubic simulation boxes is analyzed. The results show that this method is effective for cubic and slightly non-cubic boxes with a small number of particles, while larger deviations in the calculated energies from the reference ones occur for a larger number of particles and for more pronounced non-cubic boxes. In order to reduce the error in energy calculation, a correction factor was introduced depending on the volume of the box and the number of particles, which achieved a noticeable improvement in the precision of the method in terms of calculated energy.

Keywords: molecular dynamics simulation, particle mesh Ewald, fast multipole method, GROMACS