

ALGORITHM FOR FORMATION OF SMOOTH MOLECULAR SURFACE

Kupervasser*O.Yu. Wanner N.E.

*E-mail: olegkup@yahoo.com

In this paper the full and exhaustive algorithm of formation of a smooth molecular Solvent Excluded Surface- SES, and also Solvent Accessible Surface- SAS is presented. These surfaces are a boundary between molecule and solvent. The basis of the algorithm is primary and secondary rolling of molecules. Originality of the paper consists in making *of the full and improved* algorithm of secondary rolling which allows to create optimal smooth surface SES of any molecule or any set of molecules by rolling any irregularities and close to irregularities situations appearing during primary rolling. The adaptive critical distance characterizing maximal admissible irregularity of a surface is used. The main task, which will be solved by the formed surface and which will be considered in the further papers, is a calculation of solvation energy and its gradients for continual models of solvent. Also it can be used for the demonstration purposes in the molecular editors.

Keywords: molecular surface, primary rolling, secondary rolling, primary axes, secondary axes, triple points

АЛГОРИТМ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ГЛАДКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Купервассер* О.Ю., Ваннер Н.Э.

*E-mail: olegkup@yahoo.com

Поступила в редакцию

В данной работе представлен полный и исчерпывающий алгоритм построения гладкой молекулярной поверхности исключенного объема растворителя - SES, а также поверхности, доступной растворителю - SAS. Эти поверхности играют роль границы между областями молекулы и растворителя. Основой алгоритма является первичная и вторичная обкатки молекул. Оригинальность данной работы состоит в создании *полного и уточненного* алгоритма вторичной обкатки, который позволяет создать оптимально гладкую поверхность SES любой молекулы или системы из молекул, обкатывая любые нерегулярности и близкие к ним ситуации, возникающие при первичной обкатке. Для этого используется адаптивное критическое расстояние, характеризующее максимально допустимую нерегулярность поверхности. Главная задача, которую будет решать полученная поверхность и которая будет рассмотрена в дальнейших статьях, - это расчет энергии сольватации и ее градиентов для континуальных моделей растворителя. Также она может быть использована для демонстрационных целей в молекулярных редакторах.

Ключевые слова: молекулярная поверхность, первичная обкатка, вторичная обкатка, первичные оси, вторичные оси, тройные точки

1. Введение.

Цель данной статьи – дать полное и исчерпывающее описание алгоритма, позволяющего построить оптимально гладкую молекулярную поверхность, которую мы сможем использовать далее для получения энергии сольватации молекулы и ее аналитических градиентов или в молекулярных редакторах. Под оптимальностью в данном случае понимается, что мы (а) ищем не только гладкую поверхность, но и стремимся уменьшить ее кривизну, не теряя детали поверхности, а также (b) стремимся увеличить декартово расстояние

между несоседними участками поверхности близкими пространственно, но удаленными при измерении расстояния между ними вдоль поверхности. На первый взгляд усилия, затрачиваемые на эти цели, кажутся излишними и чрезмерными. Однако они полностью оправдывают себя в дальнейшем при электростатических расчетах энергии и ее градиентов, позволяя сделать это математически красиво и численно точно, как мы увидим в дальнейших статьях о расчетах энергии и ее градиентов.

Приведем краткий обзор работ, посвященных построению поверхности молекулы, и отметим усовершенствования вносимых в эти алгоритмы данной статьей.

Для построения поверхности молекула субстрата все его атомы окружаются сферами радиуса Ван-дер-Ваальса [1], [2]. Для радиусов Ван-дер-Ваальса в литературе имеются различные наборы величин [1-3]. Правильный выбор должен осуществляться на основе наилучшего совпадения экспериментальных результатов, с результатами их теоретического расчета, полученными на основе использования этих радиусов. Для получения гладкой поверхности, необходимой для сходимости и корректности многих методов электростатики, обычно производится первичная и вторичная «обкатка» поверхности сферами.

Существует два типа поверхности, окружающей молекулу [4]:

SAS (Solvent Accessible Surface) - поверхность доступная растворителю образуется центрами молекул растворителя, касающихся молекулы субстрата. Число молекул растворителя, касающихся поверхности молекулы пропорционально площади SAS.

SES (Solvent Excluded Surface) - поверхность исключённого из растворителя объёма. Объем, занимаемый растворителем, лежит *вне* объёма, ограниченного этой поверхностью. Сам субстрат полностью лежит *внутри* этого объёма.

Поверхность SAS можно получить, обкатывая молекулу субстрата молекулой растворителя и отмечая положения ее центра. Обкатка – это

движение молекулы растворителя вдоль поверхности субстрата, при котором она последовательно касается всех доступных ей точек субстрата. (Рисунок

1) Для упрощения молекулу растворителя можно заменить сферой обкатки (сфера, описанная вокруг молекулы растворителя). [5-6]. Поверхность SES молекулы можно описывать [7]:

(1) сглажено, заменяя ее простыми формами типа [8-15]

- (a) сфера
- (b) эллипсоид
- (c) цилиндр

(2) детально, давая все изгибы поверхности молекулы

- (a) покрытием из Ван-дер-ваальсовых сфер вокруг атомов
- (b) покрытием из сфер вокруг химических групп атомов
- (c) как в предыдущих двух методах, но заполняя остающееся пустое

пространство внутри SES фиктивными сферами (это было реализовано в программе GEPOL) [16-19]

(d) соединяя сферы, описанные в (a) или (b) участкам вогнутых и выпуклых поверхностей [20-21].

(e) Поверхностью уровня для электронной плотности молекулы [22], определяемой через квантовую механику, или иные типы функций, используемые для построения поверхности уровня [23-27].

Наиболее гладкая и реалистичная поверхность получается методом (2)(d). Получить ее можно тем же методом что и SAS, обкатывая молекулу сферой и беря положения точек или сегментов нижней части обкатывающей сферы, ограниченными линиями поверхности, проходящими через точки касания сферы обкатки и атомов (*первичная* обкатка, Рис. 1). Такое определение поверхности SES было впервые предложено в работе [28]. Предложенный метод получил развитие в работах [20], [29-33]. Однако полученная таким образом поверхность SES может оказаться негладкой [34], что затрудняет использование граничных условий применяемых для электростатических расчетов [35-37]. Для дальнейшего сглаживания можно обкатать

внутреннюю поверхность молекулы вторично (*вторичная обкатка*, Рис. 2 и 3), что предложено впервые в [21].

Однако (а) в этой работе рассматривается обкатка *не всех типов* нерегулярностей, которые могут возникать при первичной обкатке (b) не рассматривается ситуация «сцепленных» между собой нерегулярностей первичной обкатки (c) отсутствует рассмотрение ситуаций близких к нерегулярным (d) отсутствует решение проблемы нерегулярностей уже вторичной обкатки.

Эти недостатки были преодолены в алгоритме программы TAGSS (Triangulate Area Grid of Smooth Surface) [38-40]. А именно: (а) новый тип нерегулярности, рассмотренный там – пересечение трех первичных сфер (тройная вторичная точка). (b) рассматривались *большие группы* нерегулярностей, которые обкатывались совместно (c) вторичную обкатку стоит делать и для регулярных участков поверхности, но близкими по свойствам к нерегулярным. Это участки поверхности с малыми декартовыми пространственными расстояниями (меньше некоего *заранее заданного параметра* - критического расстояния) между удаленными, несоседними участками поверхности (т.е. такие участки поверхности, что декартово пространственное расстояние между ними намного больше расстояния вдоль поверхности), узкие каналы или перешейками (d) нерегулярности могут возникнуть уже и для вторичной обкатки. Но убрать их можно просто непрерывно уменьшая радиус сферы вторичной обкатки до тех пор, пока эти нерегулярности не исчезнут.

Однако описанные методы также имели проблемы: (i) если диаметр сферы вторичной обкатки становился меньше критического расстояния, то приходилось принимать определенное выше критическое расстояние за ноль и обкатывать только истинные нерегулярности, меняя радиус вторичной обкатки до необходимой величины. Последнее же приводило к появлению участков со слишком высокой кривизной. (ii) формируемые *слишком большие* группы нерегулярностей приводили к слишком долгой работе

алгоритма и ухудшали гладкость поверхности, повышенная вероятность ситуации, требующей уменьшения радиуса вторичной обкатки (iii) не были полностью рассмотрены все случаи нескольких полостей (а именно, поверхности, соответствующие атомным группам, лежащим внутри крупных полостей, или случай наличия нескольких молекул).

Дальнейшие шаги по преодолению этих проблем были сделаны в [41-43]. Было, соответственно: (i) введено *адаптивное переменное* критическое расстояние, которое могло постепенно уменьшаться в зависимости от типа поверхности (ii) сформулирован корректный и оптимальный механизм формирования *маленьких групп нерегулярностей*, что позволило повысить гладкость поверхности и быстроту вторичной обкатки (iii) Рассмотрен полный и корректный механизм формирования групп поверхностных атомов и сегментов, для случая нескольких несвязанных поверхностей (т.е. включающий случай нескольких молекул или случай включения атомных групп в молекулярные полости).

Та часть алгоритма статьи, которая относится ко вторичной обкатке, использует достижения, о которых говорилось выше [41-43] и более подробно описывает, а также развивает их. Такая вторичная обкатка оптимальным образом сглаживает все возможные нерегулярности или близкие к ним ситуации, которые возникают при первичной обкатке. А также разбивает поверхностные атомы и сегменты поверхности на группы, соответствующие разным молекулярным поверхностям, относящимся к разным молекулам или включениям в молекулярные полости.

На основе методов первичной и/или вторичной обкатки были построены программы , PQMS[44], MSMS[34], программа Тотрова и Абагына [20], SIMS[21], TAGSS [38-40] и её усовершенствованная версия, вошедшая как часть в программу DISOLV [39-41]. Описанные в статье улучшения алгоритма для случая вторичной обкатки послужили основой для создания усовершенствованной версии программы TAGSS, вошедшей как часть в программу DISOLV [41-43]. Существуют и более сложные методы

получения гладких молекулярных поверхностей, чем механизм вторичной обкатки [45-46].

Поверхность обкатки состоит из двух типов поверхностных сегментов – сферических и тороидальных. Они подразделяются на фрагменты пяти подтипов. Это сферические элементы ван-дер-ваальсовых сфер атомов, вогнутые сферические элементы первичной обкатки, тороидальные фрагменты первичной и вторичной обкаток обкатки и выпуклые сферические элементы вторичной обкатки. (Рисунок 4)

Радиусы первичной и вторичной обкатки и критическое расстояние имеют ясный физический смысл. Радиус первичной обкатки равен радиусу сферы, описанной вокруг молекулы растворителя. Радиус вторичной обкатки и определенное выше критическое расстояние определяют минимальную кривизну границы молекулы. Величины радиуса вторичной обкатки и определенного выше минимального критического расстояния связаны с «расплыванием» электронных облаков, которые не могут давать слишком острые углы, узкие перешейки и каналы, могущие возникать при первичной обкатке, вследствие соотношения неопределенности Гейзенберга между координатой и импульсом электрона.

2. Этапы построения поверхностей молекул.

2.1 Приём входных данных, заполнение внутренних структур.

Входные и выходные данные.

Пусть у нас имеется система, состоящая из нескольких молекул в растворителе. Нам известны координаты и типы атомов, входящих в систему и их радиусы Ван-дер-ваальса. Первая стадия алгоритма – определение параметров обкатки (первичной и вторичной), и Определение параметров обкатки позволяет получить формальное описание поверхности молекулы в виде наборов координат положения и ориентации сферических и тороидальных фрагментов, а также геометрической связанности этих

фрагментов друг с другом. Формируются односвязные поверхности молекул, входящих в систему. Далее находятся параметры SES и SAS. Входными данными для алгоритма являются массивы координат и Ван-дер-ваальсовых радиусов атомов. Важными параметрами являются радиусы первичной и вторичной сферы обкатки, а также максимальное значение характерного размера (радиус описанной окружности) треугольника триангуляции, которое будем называть шагом сетки. Задается и максимальное критическое расстояние, на которое алгоритмом разрешается приблизиться несоседним участкам поверхности. Если это расстояние сближения меньше критического, возникает ситуация близкая к нерегулярности, которая требует вторичной обкатки.

Радиус первичной обкатки определяется радиусом сферы, описанной вокруг молекулы растворителя. Максимальный радиус вторичной обкатки задается пользователем. Он должен быть меньше половины радиуса первичной обкатки и меньше половины каждого из Ван-дер-ваальсовых радиусов атомов. Максимальное критическое расстояние должно быть меньше максимального диаметра вторичной обкатки. Максимальный шаг сетки выбирается меньше максимального диаметра вторичной обкатки и больше критического расстояния. Эти максимальные величины адаптивные и могут уменьшаться самим алгоритмом.

Выходными данными являются массивы параметров, описывающих поверхностные тороидальные и сферические сегменты, поверхностные атомы.

2.2 Определение собственного базиса молекулы и переход в него.

Для простоты рассмотрения мы переходим в собственный базис молекулы. Центр этого базиса находится в центре инерции молекулы. Оси совпадают с главными осями инерции молекулы. Всем атомом при этом вычислении придается одинаковый «вес».

Радиус-вектор центра инерции

$$\mathbf{r}_c = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\mathbf{r}_{old})_i, \quad (1)$$

где N – число атомов в молекуле, $(\mathbf{r}_{old})_i$ – вектор i -того атома.

Тензор, определяющий моменты инерции вычисляется по следующей формуле:

$$F = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \begin{vmatrix} (r_{old})_{i,x}^2 & (r_{old})_{i,x}(r_{old})_{i,y} & (r_{old})_{i,x}(r_{old})_{i,z} \\ (r_{old})_{i,y}(r_{old})_{i,x} & (r_{old})_{i,y}^2 & (r_{old})_{i,y}(r_{old})_{i,z} \\ (r_{old})_{i,z}(r_{old})_{i,x} & (r_{old})_{i,z}(r_{old})_{i,y} & (r_{old})_{i,z}^2 \end{vmatrix}. \quad (2)$$

Диагонализация матрицы F дает нам диагональную матрицу S :

$$S = G^T F G. \quad (3)$$

Переход в собственный базис дается формулой:

$$\mathbf{r}_i = G((\mathbf{r}_{old})_i - \mathbf{p}_c). \quad (4)$$

Обратное преобразование дается формулой:

$$\mathbf{r}_{old} = G^T \mathbf{r} + \mathbf{p}_c. \quad (5)$$

2.3 Разбиение пространства вокруг и внутри молекулы на перекрывающиеся кубические области.

Разбиение пространства вокруг и внутри молекулы на кубические области представляет собой процесс запоминания индексов атомов молекулы и поверхностных элементов в наборе массивов, каждый из которых соответствует кубической области заданного размера и определённого положения.

Разбиение на кубические области производится с целью упрощения в дальнейшем процедур поиска индекса атома или элемента поверхности ближайшего к точке с заданными координатами. Кубы строятся и для того, чтобы увеличить скорость перебора поверхностных элементов и атомов при построении поверхности. Слишком удаленные элементы или атомы

рассматривать обычно не имеет смысла. Перебор осуществляется только в пределах построенных кубов, что сужает пространство поиска.

Размер кубической области есть постоянный внутренний параметр программы, который выбирается исходя из известного диапазона возможных значений Ван-дер-ваальсовых радиусов атомов. Расположения и ориентация кубических областей привязаны к осям собственной системы координат. Следует отметить, что кубические области перекрываются между собой. Это позволяет для любой точки или сегмента найти кубическую область таким образом, чтобы эта точка или сегмент лежали вблизи центра этой области.

2.4 Первичная и вторичная обкатка

Определение параметров обкатки позволяет получить формальное описание гладкой поверхности молекулы в виде наборов координат положения и ориентации сферических и тороидальных фрагментов, а также геометрической связанности этих фрагментов друг с другом.

2.4.1 Первичная обкатка

Первичная обкатка - образование молекулярных поверхностей двух типов SAS и SES. Поверхность SAS описывается положениями центра шар – зонда, имитирующего молекулы растворителя, а SES – состоит из нижних фрагментов шара - зонда первичной обкатки [28] в результате обкатки вокруг молекулы (Рис. 1).

Поверхность SES первичной обкатки состоит из сферических и тороидальных фрагментов трех типов (Рис.4)

- 1) В том случае, когда шар первичной обкатки соприкасается только с одним атомом – это выпуклые сферические фрагменты Ван-дер-ваальсовых сфер атомов
- 2) В том случае, когда шар первичной обкатки соприкасается только с двумя атомами – вогнутые тороидальные фрагменты, образующиеся

вращением шара первичной обкатки вокруг этих атомов. Будем называть их для краткости первичными осями.

- 3) В том случае, когда шар первичной обкатки соприкасается с тремя атомами (или даже большим числом атомов в вырожденных случаях, например, для ароматических колец) - вогнутые сферические фрагменты, образуемые поверхностью шара первичной обкатки, неподвижно зафиксированного этими атомами. Для наиболее типичного невырожденного случая трех опорных атомов – это вогнутый сферический треугольник. Будем называть их для краткости первичными тройными точками.

Рассмотрим последовательность действий, описывающих первичную обкатку более детально:

- Вначале мы находим большие первичные конфликтные группы:

Берем любой атом и находим все соседние атомы, лежащих от него на расстоянии менее диаметра первичной обкатки, затем всех их подобных соседей и т.д. Набор всех таких атомов образует *первичную большую конфликтную группу*. Затем берем любой атом, не вошедший в эту группу, и строим следующую группу. Так до тех пор, пока не исчерпаем все атомы.

Первичные большие конфликтные группы образованы несвязанными между собой наборами молекул. Все большие первичные конфликтные группы обкатываются независимо друг от друга. Делаем это следующим образом:

-Находим изолированные атомы, допускающие полную обкатку вокруг них без всяких препятствий.

- Находим все *полные* торы обкатки из большой группы.

- Т.е. находим все пары атомов из большой группы, которые могут быть на полный круг обкатаны шаром первичной обкатки без того, чтобы он наткнулся при этом на другие атомы.
- Если ширина тора в самом узком месте меньше критического расстояния или тор самопересекается, то делим тор на две независимые половинки. Это связано с тем, что при самопересечении или дальнейшей вторичной обкатке он распадется на два несвязанных куска.
- Для каждого элемента (атом, полный тор или его половинка) запоминаем его соседние элементы.

- Далее мы находим все первичные тройные точки большой группы:

- Для этого перебираем все кубы и все тройки атомов внутри кубов, расстояние между которыми меньше диаметра шара первичной обкатки.
- Для каждой тройки атомов существует либо две тройные точки, либо их нет совсем.
- Если тройные точки существуют, проверяем, что они не пересекают другие атомы. Подобные тройные точки отбраковываем. В случае касания других атомов тройная точка – вырожденная.
- Таким образом, перебираем все возможные тройки атомов внутри кубов.
- Для каждого элемента (атом, тройная точка, полный тор или его половинка) запоминаем его соседние элементы.

-Отбрасываем из рассмотрения в дальнейшем все атомы, не вошедшие в предыдущие группы, поскольку они находятся внутри объема молекулы и не влияют на обкатку. Оставшиеся атомы будем называть поверхностными.

- Находим малые первичные конфликтные группы, входящие в большие группы:

- Берем любую найденную первичную тройную точку.
- Если тройная точка не вырождена, то все ее три опорных атома соединены торами. Следует отметить, что на каждом торе может быть несколько несвязанных сегментов, при обкатке которых первичный шар-зонд упирается в два разных атома. Такие независимые сегменты будем называть *первичными осями*. Они ограничены двумя сферами первичной обкатки.
- Выбираем любой атом, на который опирается исходная тройная точка.
- Находим все тройные точки и все первичные оси, опирающиеся на этот атом, которые образуются при полной круговой обкатке вокруг этого атома первичного шара, находящимся первоначально в исходной тройной точке. Включаем их в малую группу.
- Следует отметить, что тор, пересекаясь с атомом, вырезает из него круглые сегменты. После того, как все торы сделают это «обрезание», оставшаяся необрезанная площадь представляет собой один или несколько несвязанных многоугольных сферических сегментов. Каждый такой атомный сегмент будет тоже рассматривать как независимый элемент. Мы будем вносить атомный сегмент в ту малую конфликтную группы, которая определяются опирающимися на этот атомный сегмент тройными точками и осями.
- Если на этот атомный сегмент опирается половинка полного тора – включаем его в малую группу.
- Продолжаем брать опорные атомы тройных точек малой группы до тех пор, пока не исчерпаем их все. Формирование первой малой конфликтной группы закончено.
- Далее берем тройную точку, не вошедшую в уже сформированную малую группу, и формируем новую малую группу. Так до исчерпания всех свободных тройных точек.

- Оставшиеся свободные атомы (вместе с опирающимися на них половинками тора, если таковые есть) также образуют независимые малые группы. Формирование малых конфликтных групп закончено.
- Далее перебираем все пары атомов, соединенные полным тором. Если оба сегмента атомов, на который опирается полный тор, принадлежат одной и той же малой группе – включаем тор в эту малую группу. Если разным малым группам – объединяем эти две малые группы в одну и включаем в нее этот полный тор.
- Для каждого элемента (атом, тройная точка, полный тор или его половинка, сферические и тороидальные сегменты) запоминаем его соседние элементы.

Полученные малые первичные конфликтные группы включают одну или несколько независимых замкнутых поверхностей, которые образуются при первичной обкатке. Это:

- 1) Внешняя поверхность молекулы.
- 2) Внутренняя полость, попав в которую, шар первичной обкатки не может выбраться наружу. Внутренние полости обычно имеют нормаль, направленную внутрь полости. Написав формулу для нахождения объема (73) можно видеть, что объем в этом случае получается отрицательным. Это позволяет отфильтровать такие полости
- 3) Внешние поверхности группы атомов, «запертых» во внутреннюю полость. Эту поверхность можно отфильтровать по следующим признакам – ее внутренние атомы являются также и внутренними атомами для внешней поверхности молекулы. При этом средний радиус внешней поверхности больше.

Малые первичные конфликтные группы могут распасться на подгруппы, соответствующие разным поверхностям. Это происходит, когда первичные оси разрываются при самопересечении или вторичной обкаткой.

Процедура первичной обкатки иногда может приводить к нежелательным самопересечениям поверхности и изломам SES. Эти нерегулярности можно разделить на два типа, причем нерегулярность может быть одновременно образована несколькими элементами разного или одинакового типа:

- 1) Самопересечение тора первичной обкатки.
- 2) Пересечение вогнутых сферических фрагментов первичной обкатки – излом.

При этом могут возникать ситуации хоть и гладкие, но близкие к этим нерегулярным элементам поверхности. Это происходит, когда

- 1) ширина тора в самом узком месте меньше некоего заранее эмпирически выбранного критического расстояния
- 2) расстояние между вогнутыми сферическими сегментами меньше этого же критического расстояния.

Для преодоления этих проблем применяется метод вторичной обкатки [21,38-43].

2.4.2 Вторичная обкатка.

Мы выбираем шар-зонд вторичной обкатки с диаметром, меньшим половины радиуса первичной обкатки и меньшим половины радиусов всех атомов. Этим шаром мы обкатываем *внутреннюю* поверхность молекулы, полученную в результате первичной обкатки, только в тех местах, где возникают нерегулярности или близкие к нерегулярности элементы поверхности.

Но обкатывая эти места, мы неизбежно должны обкатать и все связанные с ними другие фрагменты первичной обкатки. Так, например, обкатывая шаром вторичной обкатки пересечение вогнутых сферических сегментов первичной обкатки, мы неизбежно должны обкатать и торы первичной обкатки, которые с ними соприкасаются. Другие возможные ситуации будут

описаны ниже. Так образуются наборы фрагментов первичной обкатки, которые нуждаются во вторичной обкатке и объединяются в *конфликтные группы вторичной обкатки*.

При обкатке таких конфликтных групп могут возникать новые нерегулярности (или близкие к ним ситуации), связанные с пересечением или сближением на расстояние меньшего критического фрагментов шаров вторичной обкатки. Однако, третичная обкатка уже не нужна! Мы можем ликвидировать эти новые нерегулярности (или близкие к ним ситуации) путем плавного уменьшением радиуса вторичной обкатки до той величины, когда эти проблемы исчезают. Также может возникнуть необходимость уменьшения критического расстояния, определяющего ситуации близкие к нерегулярным. Эта необходимость возникает при уменьшении диаметра шара вторичной обкатки (проводимого для ликвидации этих новых нерегулярностей или близких к ним ситуаций) до величины меньшей этого критического расстояния. Диаметр шара вторичной обкатки должен оставаться всегда больше этого критического расстояния.

Поверхность SES вторичной обкатки, сглаживающая нерегулярность, состоит из сферических и тороидальный фрагментов трех типов Рис. 4.

- 1) В том случае, когда шар вторичной обкатки соприкасается только с двумя вогнутыми сферическими сегментами первичной обкатки – выпуклые тороидальные фрагменты вторичной обкатки, образующиеся вращением шара вторичной обкатки вокруг этих сферических сегментов – вторичные торы. Сегменты вторичных торов называются вторичными осями.
- 2) В том случае, когда шар первичной обкатки соприкасается с тремя (и более в вырожденных случаях) сферическими сегментами первичной обкатки - выпуклые сферические фрагменты, образуемые поверхностью шара вторичной обкатки, неподвижно зафиксированного этими первичными сферами – вторичные тройные точки.

- 3) В случае, когда образуется самопересечение тора первичной обкатки или близкая к этому ситуация узкого перешейка тора – возникает пара устойчивых положений шара вторичной обкатки вблизи пары точек самопересечения или узкого перешейка тора. Выпуклые сферические сегменты шара вторичной обкатки, сглаживающие нерегулярность образует третий тип – пары точек устойчивого положения. Сммотри Рис. 2.

Мы видим, что первые два типа сглаживания аналогичны типам, возникающим при первичной обкатке, и появляются при вторичной обкатке первичных сфер. Третий тип новый и возникает вследствие обкатки первичных торов, которых не было при первичной обкатке.

На Рис. 2, 3, 4 показана процедура сглаживания изломов и удаления области самопересечения при помощи метода вторичной обкатки. Она происходит следующим образом. Для каждой найденной ранее малой *первичной* конфликтной группы вторичная обкатка производится независимо.

- 1) Обкатываем полные торы, с шириной перешейка меньше критического или самопересекающиеся. Образуется пара точек устойчивого положения. Вторичная конфликтная группа не возникает.
- 2) Обкатываем вторичным шаром-зондом пересекающиеся или лежащие на расстоянии меньше критического первичные тройные точки. Если ничто не препятствует обкатке, образуется полный вторичный тор и вторичная конфликтная группа не возникает.
- 3) В случаях, отличных от двух предыдущих, возникают сцепленные нерегулярности и образуются их вторичные конфликтные группы. Формируем вторичные конфликтные группы первичных тройных точек следующим образом: Берем любую первичную тройную точку и находим

все соседние первичные тройные точки, лежащих от нее на расстоянии менее диаметра вторичной обкатки, затем все их подобные соседи и т.д. Комплекс всех таких первичных тройных точек образует *большую вторичную конфликтную группу*. Затем берем любую первичную тройную точку, не вошедшую в эту группу, и строим следующую группу. Так до тех пор, пока не исчерпаем все первичные тройные точки. Внутри таких *больших вторичных конфликтных групп* будем искать *малые вторичные конфликтные группы* связанных нерегулярностей или близких к нерегулярностям ситуаций.

4) Обкатываем вторичным шаром-зондом пересекающиеся или лежащие на расстоянии Δ меньше критического две первичные тройные точки.

Начинаем с пересекающихся тройных точек (или с минимального Δ при их отсутствии). (Далее для формирования следующих малых вторичных конфликтных групп берем тройные точки в порядке увеличения Δ .)

Запоминаем это текущее расстояние Δ (при отсутствии пересечения) и радиус вторичной обкатки в массив «резервных» критических величин.

При обкатке образуется вторичные оси. Движению вторичного шара-зонда вдоль этих осей может что-то препятствовать.

- Движению вдоль этой вторичной оси может помешать другая первичная тройная точка из большой вторичной конфликтной группы (В принципе, может быть и вырожденный случай более одной такой первичной тройной точки, *одновременно* останавливающих обкатку). При этом образуется уже вторичная тройная точка, опирающаяся на три первичные тройные точки. Также образуются новые, выходящие из нее вторичные оси. Включаем пары первичных тройных точек (служащих опорой для этой вторичной тройной точки и для исходящих из нее вторичных осей) в малую вторичную конфликтную группу для их дальнейшей обкатки.

- Торы первичной обкатки из большой конфликтной группы, примыкающие к этой паре первичных тройных точек, могут служить препятствием для обкатки вторичного тора. Включаем эти торы и связанные с ними первичные оси в малую вторичную конфликтную группу для их дальнейшей обкатки.
- При обкатке такого тора образуется пара точек устойчивого положения. Мы должны обкатать и все пары первичных тройных точек, примыкающие к такому тору. Включаем эти пары первичных тройных точек в малую вторичную конфликтную группу для их дальнейшей обкатки.
- Обкатываем все (как уже запомненные ранее, так и образующиеся по тому же принципу снова) пары первичных тройных точек и первичных осей (входящие в формируемую малую конфликтную группу) до их полного исчерпания.

5) Может возникнуть ситуация, когда при вторичной обкатке, описанной в пункте 4:

а. Могут попасть под вторичную обкатку нерегулярность или близкая к ней ситуация, *уже* входящая в другую, ранее образованную малую конфликтную группу.

б. Образуется вторичная ось с перешейком, меньше критического (ширина Δ) или самопересекающаяся..

в. Пара сфер устойчивого положения пересечется или сблизится на расстояние (Δ), меньше критического.

г. Пара вторичных тройных точек пересечется или сблизится на расстояние (Δ), меньше критического.

Тогда уменьшаем непрерывно диаметр вторичной обкатки до того максимально большого диаметра D_{new} , когда описанная выше ситуация с обкаткой ранее обкатанной нерегулярности, либо нерегулярность или близкая к ней ситуация исчезает. Далее возвращаемся в начало пункта 4 и

формируем заново конфликтную группу. При этом критическое расстояние и диаметр вторичной обкатки выбираем следующим образом:

- b. Пусть этот диаметр D_{new} *больше* текущего критического расстояния. Тогда выбираем новый диаметр обкатки равный ему, а критическое расстояние оставляем прежним. Если минимальное расстояние Δ , приведшее к проблеме, больше нуля, то запоминаем величину этого расстояния и найденный радиус вторичной обкатки в массив «резервных» критических расстояний.
- c. Пусть этот диаметр D_{new} *меньше* текущего критического расстояния и максимальное «резервное» критическое расстояние *больше* этого нового диаметра вторичной обкатки. Тогда выбираемое заново критическое расстояние равно максимальному «резервному», а радиус вторичной обкатки – также «резервный» соответствующий выбранному критическому расстоянию. Из «резерва» выбрасываются эти величины.
- d. Пусть этот диаметр D_{new} *меньше* текущего критического расстояния и максимальное «резервное» критическое расстояние *меньше* этого нового диаметра вторичной обкатки. Тогда выбираемые заново критическое расстояние и диаметр вторичной обкатки берутся равными этому диаметру D_{new} вторичной обкатки.
- e. Если одно из найденных критических расстояний слишком мало (например, меньше допускаемого машинной точностью) увеличиваем радиусы атомов на 0.1 Å и повторяем первичную и вторичные обкатку.

б) Продолжаем это процесс до тех пор, пока не будут сформированы все малые вторичные конфликтные группы и определены критические расстояния и диаметры вторичной обкатки для них. Для каждого элемента (атом, тройная точка, полный тор или его половинка, первичные и вторичные сферические и тороидальные сегменты) запоминаем его соседние элементы.

2.5 Формирование независимых групп поверхностных атомов и сегментов, каждая из которых соответствует одной и только одной поверхности.

Как уже говорилось выше, малые *первичные* конфликтные группы могут распасться на подгруппы, соответствующие разным поверхностям. Это происходит, когда первичные оси разрываются при самопересечении или сферами устойчивого положения вторичной обкатки.

Однако такой разрыв однозначно происходит лишь только для такого типа первичной оси, где две ее смежные первичные тройные точки (ограничивающие ее угловые размеры) лежат на трех или более одинаковых опорных атомах. Другие типы первичных осей могут не разорваться, поскольку оказываются связанными возникшей после вторичной обкатки *сетью* из одной или более вторичных осей. Мы устанавливаем новые связи атомов через эту вновь возникшую сеть.

Делая анализ связанность (т.е. разбивая атомы малых первичных конфликтных групп на другие подгруппы из-за разрыва первичных осей (торов) и иногда восстанавливая связанность этих подгрупп через сеть вторичных торов), находим те первичные группы поверхностных атомов и сегментов, которые будут соответствовать разным поверхностям.

2.6 Определение параметров сферических и тороидальных сегментов

2.6.1 Определение параметров выпуклых сферических сегментов поверхностных атомов.

Выпуклые сферические фрагменты являются частями Ван-дер-ваальсовых сфер атомов, которые обращены к растворителю. Для описания этих сферических фрагментов для каждого атома используется набор векторов описывающих направления на соседние контактные атомы и набор значений «запрещённых» углов связанных с каждым из направлений. Контактными считаются атомы, имеющие расстояние между своими сферами меньше диаметра сферы первичной обкатки $2R_{pr}$. А «запрещённый» угол – это угол, под которым из центра атома виден радиус дуговой траектории центра сферы обкатки при касании пары атомов – текущего и второго контактного. Та часть Ван-дер-ваальсовской сферы данного атома, которая лежит вне всех «конфликтных конусов» является искомым выпуклым сферическим фрагментом поверхности молекулы. Следует отметить, что запрещенные углы могут разбивать атомную сферу не только на один, но и на два или даже более несвязанных между собой сферических фрагментов S_{R_y} .

Пусть \mathbf{r}_0 - вектор координат текущего атома, а \mathbf{r}_i - вектор координат контактного атома; R_0 - радиус текущего атома, а R_i - радиус контактного атома;

Для каждого атома определены массивы единичных векторов \vec{d}_i и массивы запрещённых углов: γ_i . Вектор направления определяется из условия:

$$\mathbf{d}_i = \frac{\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_0}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_0|}, \quad (6)$$

а запрещённый угол:

$$\cos(\gamma_i) = \frac{b^2 - a^2 - c^2}{2ac}, \quad a = R_0 + R_{pr}, \quad b = R_i + R_{pr}, \quad c = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_0|, \quad (7)$$

где индексом '0' обозначен текущий атом, а индексом 'i' - контактный атом. Алгоритм определения параметров выпуклых сферических элементов состоит в переборе всех пар контактных атомов и вычислении для каждого из

атомов набора направляющих векторов и соответствующих запрещённых углов.

2.6.2 Определение массива координат центров первичных вогнутых сферических фрагментов (первичная сферическая перетяжка) между тройками атомов.

Вогнутые сферические элементы поверхности SES имеют форму сферического треугольника и образуются при контакте сферы обкатки одновременно с тремя атомами. (Кроме редких вырожденных случаев. При этом точки контактов сферы обкатки со сферами атомов определяют вершины сферического треугольника являющегося частью сферы обкатки.

Расчёт координат вектора \mathbf{p}_0 центра сферы R_{pr} опирающейся на три атомами с координатами $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3$ производится по нижеследующим формулам.

Боковые стороны пирамиды:

$$a = R_1 + R_{pr}; b = R_2 + R_{pr}; c = R_3 + R_{pr}, \quad (8)$$

где h - высота пирамиды, \mathbf{p}_c - радиус-вектор основания высоты пирамиды.

$$\mathbf{z} = \frac{[(\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1) \times (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)]}{\|[(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1)]\|}, \quad (9)$$

$$\mathbf{r} = \mathbf{p}_c \pm \mathbf{z} h, \quad (10)$$

$$\begin{cases} (\mathbf{r} - \mathbf{r}_1)^2 = a^2 \\ (\mathbf{r} - \mathbf{r}_2)^2 = b^2 \\ (\mathbf{r} - \mathbf{r}_3)^2 = c^2 \end{cases} \Leftrightarrow \quad (11)$$

$$\begin{cases} (\mathbf{p}_c - \mathbf{r}_1)^2 = a^2 - h^2 \\ (\mathbf{p}_c - \mathbf{r}_2)^2 = b^2 - h^2 \\ (\mathbf{p}_c - \mathbf{r}_3)^2 = c^2 - h^2 \end{cases} \Rightarrow \quad (12)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \cdot \mathbf{p}_c = (a^2 - b^2 - \bar{r}_1^2 + \bar{r}_2^2) / 2, \\ (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1) \cdot \mathbf{p}_c = (a^2 - c^2 - \bar{r}_1^2 + \bar{r}_3^2) / 2 \end{array} \right. \quad (13)$$

$$\mathbf{p}_c = \mathbf{r}_1 + \alpha [-\mathbf{z} \times (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)] + \beta [\mathbf{z} \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1)] \quad (14)$$

$$\mathbf{p}_c = \mathbf{r}_1 + [\mathbf{z} \times (\gamma \mathbf{r}_1 - \alpha \mathbf{r}_2 + \beta \mathbf{r}_3)] \quad (15)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha = \frac{(a^2 - c^2 + (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1)^2)}{2 \|\llbracket (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1) \rrbracket\|} \\ \beta = \frac{(a^2 - b^2 + (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)^2)}{2 \|\llbracket (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1) \rrbracket\|} \\ \gamma = \alpha - \beta = \frac{(b^2 - c^2 - (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)^2 + (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1)^2)}{2 \|\llbracket (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1) \rrbracket\|} \end{array} \right. \quad (16)$$

$$\llbracket (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1) \times (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \rrbracket = \llbracket (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_3) \times (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_3) \rrbracket = \llbracket (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2) \rrbracket, \quad (17)$$

$$\mathbf{p}_c = \frac{(\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}_2 + \mathbf{r}_3)}{3} + \frac{1}{6} \left[\begin{array}{l} \left(\frac{3(b^2 - c^2) + (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1)^2 - (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)^2}{\|\llbracket (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1) \times (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \rrbracket\|^2} \llbracket (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1) \times (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \rrbracket \times \mathbf{r}_1 \right) + \\ \left(\frac{3(c^2 - a^2) + (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2)^2 - (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2)^2}{\|\llbracket (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2) \rrbracket\|^2} \llbracket (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2) \rrbracket \times \mathbf{r}_2 \right) + \\ \left(\frac{3(a^2 - b^2) + (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_3)^2 - (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_3)^2}{\|\llbracket (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_3) \times (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_3) \rrbracket\|^2} \llbracket (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_3) \times (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_3) \rrbracket \times \mathbf{r}_3 \right) \end{array} \right], \quad (18)$$

$$h^2 = \frac{a^2 + b^2 + c^2 - (\mathbf{r}_1^2 + \mathbf{r}_2^2 + \mathbf{r}_3^2) + 2\mathbf{p}_c \cdot (\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}_2 + \mathbf{r}_3) - \mathbf{p}_c^2}{3}. \quad (19)$$

Для каждой сферы первичной обкатки определены массивы единичных векторов \mathbf{d}_i и массивы запрещённых углов: γ_i . Они связаны с вторичными торами обкатки вогнутых сферических элементов. Вектор направления определяется из условия:

$$d_i = \frac{r_i - p_0}{|r_i - p_0|}, \quad (20)$$

а запрещённый угол:

$$\cos(\gamma_i) = \frac{b'^2 - a'^2 - c'^2}{2a'c'}, \quad a' = R_{pr} + R_{sec}, \quad b' = R_{pr} + R_{sec}, \quad c' = |r_i - p_0|, \quad (21)$$

где индексом '0' обозначена текущая первичная сфера, а индексом 'i' - контактная первичная сфера.

Алгоритм определения параметров вогнутых сферических элементов состоит в переборе всех пар вогнутых сферических элементов, для которых проводится вторичная обкатка, и вычислении для каждого из вогнутых сферических элементов набора направляющих векторов и соответствующих запрещённых углов.

2.6.3 Определение массивов параметров тороидальных фрагментов между парами атомов.

Первичные тороидальные фрагменты поверхности образуются в процессе обкатки первичной сферой обкатки двух атомов. При этом центр сферы обкатки описывает круговую дугу или полную окружность в зависимости от расположения других атомов. Тороидальный фрагмент заключён между точками касания сферы двух атомов и положениями сферы обкатки, в которых она упирается в какой-либо другой атом, то есть положениями касания сферы обкатки одновременно трёх атомов.

Для описания тороидальных фрагментов используются следующие параметры.

Центр p_c и радиус h окружности, вокруг которой описывает дугу центр сферы обкатки.

Локальный базис x, y, z , ось z которого направлена параллельно прямой соединяющей центры опорных атомов, а оси x и y определяют плоскость дуги центра сферы обкатки, при этом ось x направлена на один из атомов, который ограничивает обкатку вокруг данной пары атомов.

Углы α и β относительно оси x начала и конца дуговой траектории центра сферы обкатки.

Угол γ , описывает максимальное угловое отклонение от прямой, определяемой осью z , радиус-вектора из текущей точки тора в текущий центр сферы обкатки $\mathbf{p}_0 - \mathbf{r}_s$. При этом отклонении она ещё не вырезается из тора одной из сфер устойчивого положения, если была необходимость во вторичной обкатке тора

Для элементов находящихся на тороидальной перетяжке между атомами \mathbf{r}_1 и \mathbf{r}_2 :

R_{pr} -радиус первичной сферы обкатки, R_{sec} -радиус вторичной сферы обкатки, R_1 – радиус первого атома, R_2 – радиус второго атома

Промежуточные расчёты проводятся по нижеследующим формулам:

$$a = R_1 + R_{pr}; b = R_2 + R_{pr}; c = |\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1|, \quad (22)$$

c - расстояние между атомами.

Радиус круговой траектории центра сферы обкатки:

$$h = \frac{1}{2c} \sqrt{4a^2c^2 - (a^2 + c^2 - b^2)^2}. \quad (23)$$

Центр круговой траектории:

$$\mathbf{p}_c = \frac{1}{2}(\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}_2) + \frac{(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)(a^2 - b^2)}{2c^2}. \quad (24)$$

Локальный ортонормированный базис

$$\mathbf{z} = \frac{(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)}{c}, \quad (\mathbf{x} \cdot \mathbf{z}) = 0, \quad (\mathbf{y} \cdot \mathbf{z}) = 0, \quad (\mathbf{x} \cdot \mathbf{y}) = 0. \quad (25)$$

Если атом с координатами \vec{r}_3 ограничивает обкатку вокруг атомов \vec{r}_1 и \vec{r}_2 , то определение базисных векторов задано выражениями:

$$\mathbf{l} = \frac{\mathbf{r}_3 - \mathbf{p}_c}{|\mathbf{r}_3 - \mathbf{p}_c|}, \quad \mathbf{y} = [\mathbf{z} \times \mathbf{l}], \quad \mathbf{x} = [\mathbf{z} \times \mathbf{y}], \quad (26)$$

Расчёт углов α и β производится по формулам:

$$\alpha = \arccos\left(\mathbf{x} \cdot \frac{\mathbf{p}_{0,\alpha} - \mathbf{p}_c}{|\mathbf{p}_{0,\alpha} - \mathbf{p}_c|}\right), \quad \beta = \arccos\left(\mathbf{x} \cdot \frac{\mathbf{p}_{0,\beta} - \mathbf{p}_c}{|\mathbf{p}_{0,\beta} - \mathbf{p}_c|}\right), \quad (27)$$

где $p_{0,\alpha}$ и $p_{0,\beta}$ - координаты центра сферы обкати при касании трёх атомов на начале и конце дуги обкатки вокруг пары атомов. Расчёт угла γ производится по формуле

$$\sin(\gamma) = \frac{h}{R_{pr} + R_{sec}} . \quad (28)$$

2.6.4 Определение массива координат центров и радиусов вторичных сферических фрагментов (вторичная сферическая перетяжка) между тройками первичных сферических фрагментов .

Расчёт координат вектора p_0 центра вторичной сферы опирающейся на три первичные сферы обкатки с координатами r_1, r_2, r_3 производится по нижеследующим формулам. Радиус-вектора положений центров опорных первичных сфер r_1, r_2, r_3 определяют основание пирамиды, а центр вторичного шара-зонда r ее вершину. Этот случай похож на случай первичной сферической перетяжки. Он даже проще, поскольку все ребра пирамиды, выходящие из ее вершины в текущем случае равны.

Радиус-вектор центра шара-зонда можно разложить по двум векторам - это радиус-вектор основания высоты пирамиды p_c и единичный вектор, перпендикулярный основанию пирамиды z :

$$r = p_c \pm z h . \quad (29)$$

Эти два радиус-вектор определяются двумя формулами

$$z = \frac{[(r_3 - r_1) \times (r_2 - r_1)]}{\|[(r_2 - r_1) \times (r_3 - r_1)]\|} , \quad (30)$$

$$p_c = \frac{(r_1 + r_2 + r_3)}{3} + \frac{1}{6} \left[\left(\frac{(r_3 - r_1)^2 - (r_2 - r_1)^2}{\|[(r_3 - r_1) \times (r_2 - r_1)]\|^2} [[(r_3 - r_1) \times (r_2 - r_1)] \times r_1] + \right. \right. \\ \left. \left. + \frac{(r_1 - r_2)^2 - (r_3 - r_2)^2}{\|[(r_1 - r_2) \times (r_3 - r_2)]\|^2} [[(r_1 - r_2) \times (r_3 - r_2)] \times r_2] + \right. \right. \\ \left. \left. + \frac{(r_2 - r_3)^2 - (r_1 - r_3)^2}{\|[(r_2 - r_3) \times (r_1 - r_3)]\|^2} [[(r_2 - r_3) \times (r_1 - r_3)] \times r_3] \right) \right], \quad (31)$$

$$h^2 = (R_{pr} + R_{sec})^2 - (r_1^2 + r_2^2 + r_3^2) / 3 - p_c^2 + 2p_c \cdot \frac{(r_1 + r_2 + r_3)}{3}, \quad (32)$$

где R_{sec} - радиус сферы вторичной обкатки.

2.6.5 Определение массива координат центров и радиусов пар вторичных сферических фрагментов (сферы устойчивых положений), сглаживающих торы первичной обкатки при их самопересечении или наличии узких перешейков.

Для точек находящихся на поверхности сфер устойчивых положений.

Расстояние центра сферы до центра тора d :

$$d = \sqrt{(R_{pr} + R_{sec})^2 - h^2}. \quad (33)$$

Радиус-вектора r_0 центров сфер устойчивых положений:

$$r_0 = p_c \pm dz. \quad (34)$$

2.6.6 Определение массива координат центров и радиусов вторичных сферических фрагментов (вторичная сферическая перетяжка) между тройками первичных сферических фрагментов .

Тороидальные вторичные фрагменты поверхности образуются в процессе обкатки вторичной сферой обкатки двух первичных сферических сегментов.

При этом центр вторичной сферы обкатки описывает круговую дугу или

полную окружность в зависимости от расположения других первичных сфер или первичных торов. Тороидальный вторичный фрагмент заключён между точками касания вторичной сферы двух первичных сфер и положениями вторичной сферы обкатки, в которых она упирается в какой-либо другую (или даже несколько *одновременно*) первичную сферу или первичный тор.

Для описания вторичных тороидальных фрагментов используются следующие параметры.

Центр p_c и радиус h окружности, вокруг которой описывает дугу центр сферы вторичной обкатки.

Локальный базис x, y, z , ось z которого направлена параллельно прямой соединяющей центры опорных первичных сфер, а оси x и y определяют плоскость дуги центра вторичной сферы обкатки. При этом ось x направлена либо на одну из сфер первичной обкатки, которая ограничивает обкатку вокруг данной пары атомов сфер первичной обкатки, либо (для ограничивающего движение первичного тора) на центр вторичной сферы, ограничивающий вращение.

Углы α и β относительно оси x начала и конца дуговой траектории центра сферы обкатки. Плоскость Рис. 9 задают центры сфер первичной обкатки r_1 и r_2 и точка поверхности r_s : R_{sec} -радиус сферы вторичной обкатки, R_{pr} - радиус сферы первичной обкатки.

Стороны треугольника, образуемого центрами сфер и их производные:

$$a = b = R_{pr} + R_{sec}; c = |r_2 - r_1|. \quad (35)$$

Высота треугольника или, что тоже, радиус круговой траектории центра сферы вторичной обкатки:

$$h = \sqrt{a^2 - \frac{c^2}{4}}. \quad (36)$$

Центр круговой траектории центра сферы вторичной обкатки или, что тоже, радиус-вектор точки основания высоты треугольника p_c :

$$p_c = \frac{r_1 + r_2}{2}. \quad (37)$$

x, y, z - локальный базис парной перетяжки (центр координат в основании высоты p_c , ось z в направлении от первой опорной первичной сферы ко второй):

$$z = \frac{r_2 - r_1}{c}, \quad (x \cdot z) = 0, \quad (y \cdot z) = 0, \quad (x \cdot y) = 0. \quad (38)$$

Если первичная сфера с координатами \vec{r}_3 ограничивает обкатку вокруг первичных сфер r_1 и r_2 , то определение базисных векторов задано выражениями:

$$l = \frac{r_3 - p_c}{|r_3 - p_c|}, \quad y = [z \times l], \quad x = [z \times y]. \quad (39)$$

Если вторичной сфера ограничивает обкатку вокруг первичных сфер r_1 и r_2 выбрана для задания направления оси x , то определение базисных векторов задано выражениями:

$$x = \frac{p_{0,\alpha} - p_c}{|p_{0,\alpha} - p_c|}, \quad y = [z \times x], \quad (40)$$

где $p_{0,\alpha}$ - радиус-вектор центра ограничивающей вторичной сферы.

Расчёт углов α и β производится по формулам:

$$\alpha = \arccos\left(x \cdot \frac{p_{0,\alpha} - p_c}{|p_{0,\alpha} - p_c|}\right), \quad \beta = \arccos\left(x \cdot \frac{p_{0,\beta} - p_c}{|p_{0,\beta} - p_c|}\right), \quad (41)$$

где $p_{0,\alpha}$ и $p_{0,\beta}$ - координаты центра вторичной сферы обкати при касании трёх первичных сфер на начале и конце дуги обкатки вокруг пары первичных сфер или координаты центров вторичных сфер устойчивого положения.

Проекция нормали на локальный базис для торов вторичной обкатки (нормаль направлена внутрь тора):

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_s \cdot \mathbf{z} &= -\gamma_s, \\ (\mathbf{n}_s \cdot \mathbf{x}) &= ((-\sqrt{\mathbf{n}_{sx}^2 + \mathbf{n}_{sy}^2} \mathbf{e}_s) \cdot \mathbf{x}) = -\alpha_s \sqrt{1 - \gamma_s^2}, \\ (\mathbf{n}_s \cdot \mathbf{y}) &= ((-\sqrt{\mathbf{n}_{sx}^2 + \mathbf{n}_{sy}^2} \mathbf{e}_s) \cdot \mathbf{y}) = -\beta_s \sqrt{1 - \gamma_s^2}. \end{aligned} \quad (42)$$

$$\mathbf{n}_s = -\alpha_s \sqrt{1 - \gamma_s^2} \cdot \mathbf{x} - \beta_s \sqrt{1 - \gamma_s^2} \cdot \mathbf{y} - \gamma_s \cdot \mathbf{z}. \quad (43)$$

2.7 Поверхность SAS

Пусть имеется поверхность после только *первичной* обкатки. Тогда поверхность SAS получается из нее переносом всех точек поверхности вдоль внешней нормали на расстояние, равное радиусу первичной обкатки (R_{pr}). При этом сегменты сфер атомов с радиусом R_{atom} преобразуются в сегменты сфер SAS с радиусом $R_{atom} + R_{pr}$, торы первичной обкатки выражаются в линии пересечения сфер, сферические сегменты тройных точек вырождаются в точки пересечения трех (или более при вырождении) сфер.

3. Выводы.

Представленный алгоритм и основанные на нем программы позволяют быстро и надежно строить максимально гладкую поверхность вокруг любых молекул, включая белки, а затем делать ее триангуляцию. Поверхность получается раскрашенной в зависимости от типа ближайших атомов, что удобно для визуализации, и триангулированной, что позволяет не только вычислять ее поверхность и ограниченный ею объем, но и решать с хорошей точностью интегральные уравнения, используемые в континуальной модели растворителя. Полученная с помощью данной программы поверхность может применяться как для целей визуализации молекулы, это особенно актуально для больших белковых молекул, так и для целей вычисления

сольватационных вкладов в энергию взаимодействия молекул друг с другом при наличии внешней среды.

Благодарности.

Данная работа является более детальным изложением и дальнейшим развитием статьи [41]. Авторы выражают глубокую признательность всем авторам этой публикации за проделанную работу, которая послужила основой и для данной статьи.

Список литературы

- [1] *Bordner A.J., Cavasotto C.N., Abagyan R.A.* // J. Phys. Chem. B. 2002. V.106 P.11009
- [2] *Bondi A.* // J. Phys. Chem. 1964. V.68 P.441
- [3] *Cheng A., Best S.A., Merz Jr K.M., Reynolds C.H.* // Journal of Molecular Graphics and Modelling. 2000. V.18. P.273
- [4] *Scharlin P., Battino R., Silla E., Tunon I., Pascual-Ahuir J.L* // Pure and App. Chem. 1998. V. 70 P. 1895
- [5] *Hermann R.B.* //J. Phys. Chem. 1972. V.76. P.2754
- [6] *Connolly M.L.*// Science. 1983. V.221. P.709
- [7] *Tomasi J., Persico M.* // Chem. Rev. 1984 V.94 P.2027
- [8] *Rinaldi D. , Rivail J.L.*// Theor. Chim. Acta.1973. V.32 P.57
- [9] *Rivail J.L., Rinaldi D.* // Chem Phys. 1976. V.18. P.233
- [10] *Harrison S. W., Nolte N.J., Beveridge D.* // J. Phys. Chem. 1976 V.80. P.2580
- [11] *Felder C.E.*// J. Chem. Phys. 1981. V.75 P.4679
- [12] *Rivail J.L., Terryn B.*// Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique. 1982. V.79 P.1
- [14] *Rinaldi, D. , Ruiz-Lopez M.F., Rivail J.L.* // J. Chem. Phys. 1983. V.78. P.834
- [15] *Kirkwood J.G.*// J. Chem. Phys. 1934. V.2. P.351

- [16] Pascual-Ahuir J.L., Silla E. // *J. Comput. Chem.* 1990. V.11. P.1047
- [17] Silla E., Tunon I., Pascual-Ahuir J.L. // *J. Comput. Chem.* 1991. V.12. P.1077
- [18] Pascual-Ahuir J.L., Tunon I., Silla E. // *J. Comput. Chem.* 1994. V.15. P.1127
- [19] Cossi M., Mennucci B., Gammi R. // *Journal of Computational Chemistry.* 1996. V.17. P.57
- [20] Totrov M., Abagyan R. // *Journal of structural Biology.* 1996. V.116. P.138
- [21] Vorobjev Y. N., Hermans J. // *Biophysical Journal.* 1997. V. 73 P.722
- [22] Giard J., Macq B. // *Int. J. Biomed. Imaging.* 2010. V.2010 P.1
- [23] Varshney A., Brooks F.P. // *IEEE Proceedings of the 4th conference on Visualization,* 1993. P.300
- [24] Pan Q., Tai X.-C. // *Commun. Comput. Phys.* 2009. V.6 P.777
- [25] Grant J., Pickup B. // *Journal of Phys Chem.* 1995. V.99 P.3503
- [26] Can T., Chen C., Wang Y. // *J. Mol. Graph. Model.* 2006. V.24. P.442
- [27] Pan Q., Tai X.-C. // *Commun. Comput. Phys.* 2009. V.6 P.777
- [28] Richards E.M. // *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 1977. V.6 P.151
- [29] Connolly M.L. // *J. Appl. Crystallogr.* 1983. V.16 P.548
- [30] Greer J., Bush B.L. // *In Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 1978 V. 75. P.303
- [31] Liang J., Edelsbrunner H., Fu P., Sudhakar P.V., Subramaniam S. // *Proteins: Structure, Function, and Genetics.* 1998. V.33. P.1
- [32] Ryu J., Park R., Cho C.-H., Kim D.-S. // *KSIAM Meetings 2005,* http://www.ksiam.org/conference/annual052/upfile/abstract_2.pdf
- [33] Bhat S., Purisima E.O. // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics,* 2006. V.62. P.244
- [34] Sanner M. F., Olson A. J., Spehner J. C. // *Biopolymers.* 1996 V.38, P.305-
- [35] Yu S., Geng W., Wei G.W. // *J Chem Phys.* 2007. V.126 P.244108
- [36] Yu S, Geng W, Wei G. W. // *J Chem Phys.* 2007. V.127 P.114106
- [37] Hou S. , Wang W. , Wang L. // *Journal of Computational Physics.* 2010. V.229. P.7162

- [38] *Жабин С.Н., Сулимов В.Б.* TAGSS: Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2006613753// Зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам 27 Октября 2006
- [39] *Жабин С.Н., Сулимов В.Б.* Программа построения доступной растворителю поверхности для произвольных органических молекул и интерактивный просмотр положений лигандов в активных центрах белков// Сборник материалов XIII российского национального конгресса «Человек и лекарство», 3-5 апреля 2006. С.15.
- [40] *Жабин С.Н., Сулимов В.Б.* Программа для визуализации и редактирования молекул «MOLRED»//Сборник материалов II всероссийской конференции «Многомаштабное моделирование процессов и структур в нанотехнологиях» , 27-29 мая 2009. С. 166
- [41] *Купервассер О.Ю., Жабин С.Н., Мартынов Я.Б., Федулов К.М., Офёркин И.В., Сулимов А.В., Сулимов В.Б.*// Вычислительные методы и программирование. 2011. Т.12. С. 246
- [42] *Купервассер О.Ю., Жабин С.Н., Сулимов В.Б.* DISOLV: Свидетельство о государственной регистрации программ на ЭВМ № 2010612994// Зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам 6 мая 2010 года.
- [43] *Купервассер О.Ю., Жабин С.Н., Сулимов В.Б.*, Континуальные модели растворителя. Подсчет свободной энергии растворения//Сборник материалов II всероссийской конференции: Многомаштабное моделирование процессов и структур в нанотехнологиях , 27-29 мая 2009. С. 230.
- [44] *Connolly M.L.*//J. Mol. Graphics. 1993. V. 11. P.139
- [45] *Edelsbrunner H.* // Discrete and Computational Geometry. 1999. V.21. P. 87
- [46] *Bates, P. W., Wei, G. W. and Zhao, S.*//J. Comput. Chem. 2008. V.29. P.380

Список рисунков.

Рис. 1. Первичная обкатка поверхности. Из [41].

Рис. 2 Вторичная обкатка поверхности. Из [41].

Рис. 3 Применение метода вторичной обкатки для геометрической конфигурации многих атомов.

Рис. 4. Поверхность молекулы состоит из фрагментов пяти типов. Это сферические элементы ван-дер-ваальсовых сфер атомов, вогнутые сферические элементы первичной обкатки, тороидальные фрагменты первичной и вторичной обкаток обкатки и выпуклые сферические элементы вторичной обкатки.

Рис. 5. Геометрия задачи об определении центра сферы касающейся трёх атомов.

Рис. 6. Обкатка двух атомов первичным шаром-зондом. Формирование первичного тора.

Рис. 7. Геометрия задачи об определении центра вторичного шара-зонда, касающегося трёх первичных сфер обкатки.

Рис. 8 Вторичные сферы устойчивых положений. Из [41].

Рис. 9. Вторичная обкатка двух сфер первичной обкатки. Торы вторичной обкатки.

Рис. 10. Преобразование поверхности типа SES в поверхность типа SAS

Рис.1

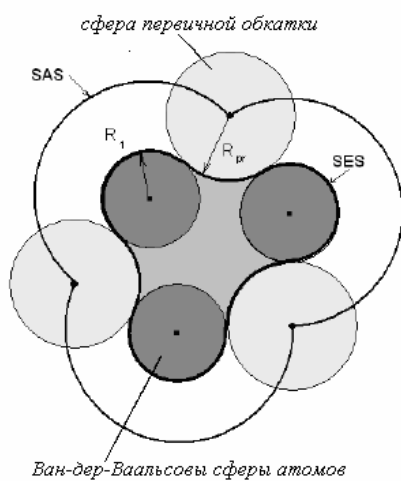


Рис. 2

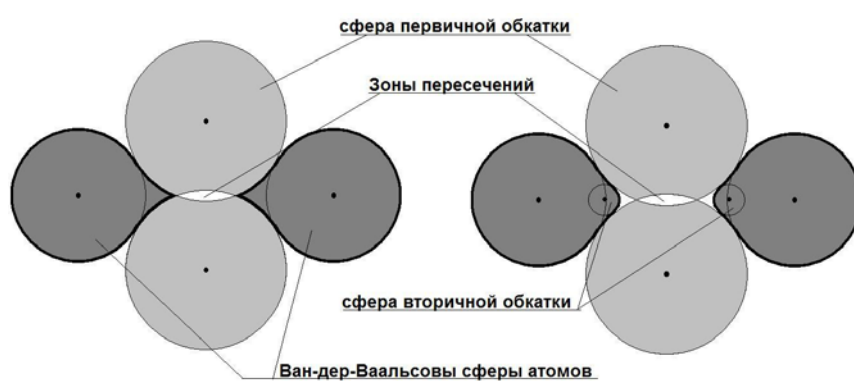


Рис. 3

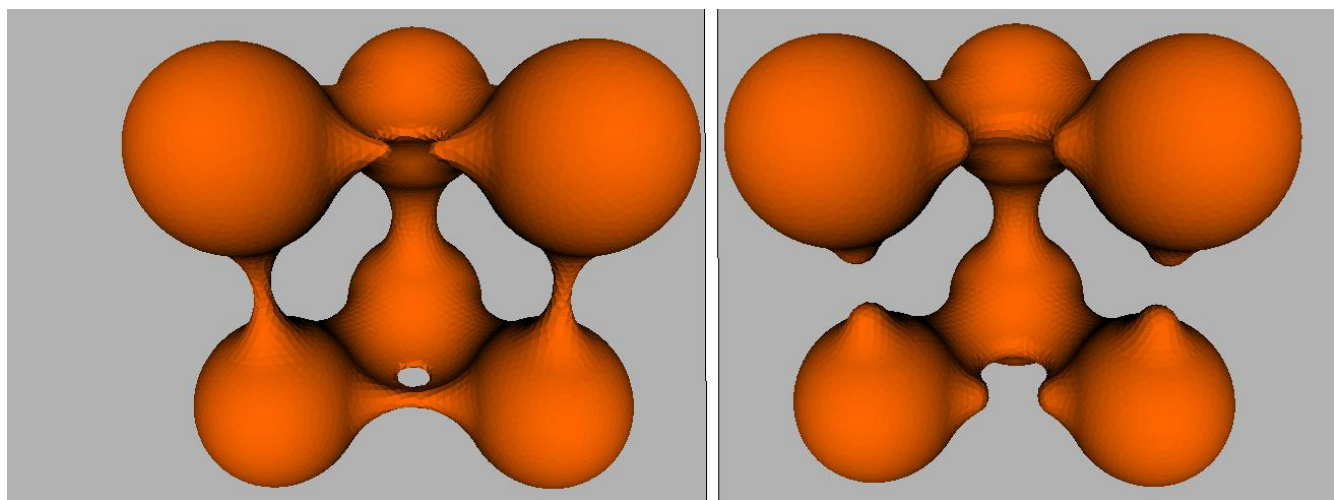


Рис 4.

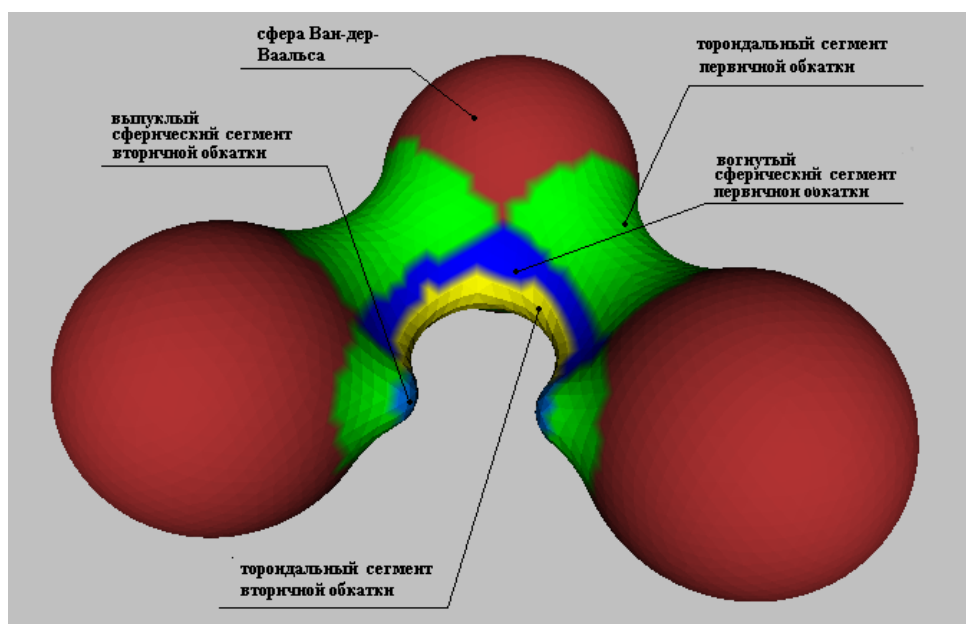


Рис. 5

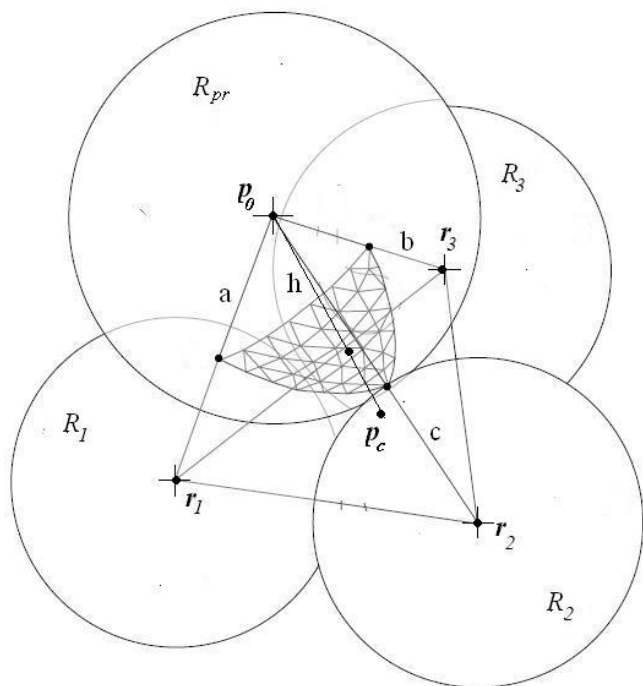


Рис 7.

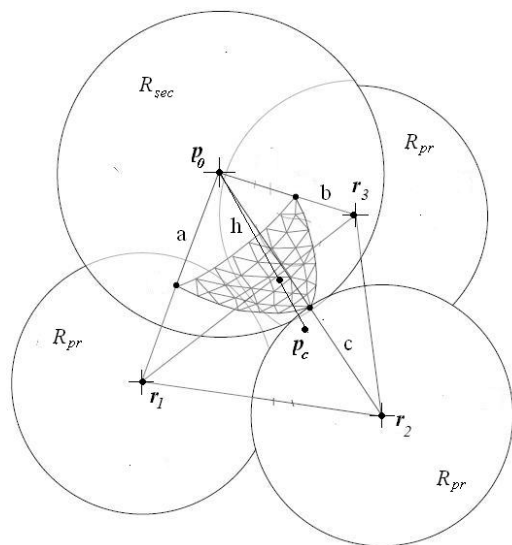


Рис. 8

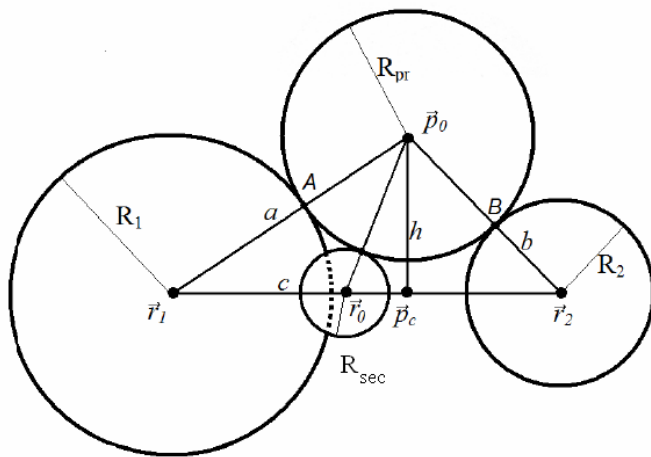


Рис.10

