

УДК 519.6

## КОНТИНУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ РАСТВОРИТЕЛЯ: ПРОГРАММА DISOLV — АЛГОРИТМЫ, РЕАЛИЗАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

О. Ю. Купервассер<sup>1</sup>, С. Н. Жабин<sup>1</sup>, Я. Б. Мартынов<sup>1</sup>, К. М. Федулов<sup>1</sup>,  
И. В. Офёркин<sup>1</sup>, А. В. Сулимов<sup>1</sup>, В. Б. Сулимов<sup>1</sup>

Рассмотрены несколько неявных (континуальных) моделей растворителя: модель поляризуемого континуума (Polarized Continuum Model, или РСМ), поверхностный вариант обобщенной модели Борна (Surface Generalized Born, или S-GB) и модель экранировки проводникового типа (COSMO), а также их программная реализация DISOLV. Приведены методы решения соответствующих уравнений и вычисление градиентов энергии молекулы в растворителе, которые нужны при использовании программы DISOLV для локальной оптимизации энергии молекулы в растворителе. Даны основы алгоритма построения используемых в этих моделях молекулярных поверхностей, краткое описание алгоритмов, метод подбора параметров моделей и результаты тестирования на белках и лигандах при использовании силового поля MMFF94. Представлены результаты валидации программы DISOLV, которые показали не только возможность достижения хорошей точности расчетов при произвольных сдвигах триангуляционной сетки — лучше нескольких десятых ккал/моль при разумных временах для таких больших макромолекул, как белки, но и неплохое совпадение (среднеквадратичное отклонение 0.8 ккал/моль) рассчитанных значений энергии перехода молекулы из газа в воду с экспериментальными значениями для нескольких сотен молекул. Работа выполнена в рамках проведения научно-исследовательских работ по пост-геномным исследованиям и технологиям МГУ им. М. В. Ломоносова и выполнения работ по госконтракту 02.740.11.0388 по теме “Суперкомпьютерные технологии для решения задач обработки, хранения, передачи и защиты информации”, а также частично поддержана грантами РФФИ (коды проектов 09-01-12097\_офи-м и 10-07-00595-а).

**Ключевые слова:** модель поляризуемого континуума, модель экранировки проводникового типа, поверхностный вариант обобщенной модели Борна, сольватация, неявная модель растворителя, компьютерная разработка лекарств, поверхность исключенного объема, доступная растворителю поверхность, триангуляция, неполярные взаимодействия, полярные взаимодействия, силовое поле.

**1. Введение.** Главная парадигма, используемая при современной разработке новых лекарств, заключается в следующем. Многие болезни связаны с функционированием определенных белков, поэтому для излечения заболеваний надо блокировать работу этих белков. Например, белок-мишень может принадлежать вирусу, и его блокирование позволяет сделать невозможным размножение вируса в организме. Блокирование осуществляется с помощью молекул, которые избирательно связываются с этими белками в организме. Такие молекулы, составляющие основу новых лекарств, называются ингибиторами. Как правило, ингибиторы — это сравнительно небольшие органические молекулы, связывающиеся с определенными областями белков-мишеней. Эти области называются центрами связывания или активными центрами. Поиск таких молекул-ингибиторов для заданного белка-мишени и составляет начальный этап разработки нового лекарства. Быстрое и эффективное решение этой задачи в значительной степени определяет минимизацию материальных затрат и продолжительность последующих этапов разработки нового лекарства. По времени этап разработки новых ингибиторов занимает примерно 50% от общей длительности разработки нового лекарства.

Существенно сократить затраты времени и средств на этапе поиска ингибиторов можно с помощью методов компьютерного молекулярного моделирования [1], среди которых главную роль играет докинг. Докинг — это позиционирование молекул кандидатов в ингибиторы (их часто называют лигандами от

<sup>1</sup> Научно-исследовательский вычислительный центр, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119992, Ленинские горы, Москва; ООО “Димонта”, ул. Нагорная, д. 15, корп. 8, 117186, Москва; О. Ю. Купервассер, ст. науч. сотр., e-mail: olegkup@yahoo.com; С. Н. Жабин, мл. науч. сотр., e-mail: delafrog@gmail.com; Я. Б. Мартынов, ст. науч. сотр., e-mail: yaroslavmartynov@yandex.ru; К. М. Федулов, программист, e-mail: cf@dimonta.com; И. В. Офёркин, программист, e-mail: io@dimonta.com; А. В. Сулимов, системный программист, e-mail: sulimovv@mail.ru; В. Б. Сулимов, зав. лаб., e-mail: vladimir.sulimov@gmail.com

латинского слова *ligare* — связываться) в активном центре белка-мишени и оценка их энергии связывания. Чем сильнее молекула связывается с белком, тем лучше ингибитор и эффективнее новое лекарство на его основе. Докинг осуществляется специальными программами молекулярного моделирования [2], которые используются, в том числе, и на суперкомпьютерах.

Точность оценки энергии связывания белок-ингибитор определяет эффективность предсказания активности ингибитора: чем больше энергия связывания, тем выше активность ингибитора и тем эффективнее лекарство на его основе, поскольку требуемого эффекта можно добиться при использовании меньшей концентрации лекарства. Если точность расчетов энергии связывания лиганда с белком недостаточно высока, то вероятность предсказания того, что новые синтезированные соединения — лиганды — ингибируют этот белок, будет низка и большое количество средств, использованных на синтез лигандов и измерения их ингибирующей активности, и соответствующее время будут потрачены впустую. Достаточно высокая практическая предсказуемость достигается при погрешности расчета энергии связывания белок-ингибитор, не превосходящей 1 ккал/моль. Поэтому при молекулярном моделировании взаимодействия лигандов с белками-мишенями точность вычисления всех вкладов в энергию связывания белок-лиганд должна быть максимально высокой.

На точность оценки энергии связывания белок-ингибитор при молекулярном моделировании влияют много факторов, например качество используемого силового поля для описания внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий, эффективность поиска глобального минимума при выполнении позиционирования ингибитора в активном центре белка-мишени, оценка вклада энтропийной составляющей в свободную энергию связывания белок-ингибитор и др. Поскольку процесс связывания белок-ингибитор в экспериментах (*in vitro* и *in vivo*) имеет место в водном растворе, то при вычислении энергии связывания белок-лиганд надо учитывать и наличие растворителя — воды.

Влияние растворителя на энергию связывания лиганда с белком определяется в основном через энергию десольватации, представляющую собой разность энергии сольватации комплекса белок-лиганд и энергий сольватации белка и лиганда по отдельности. Этот вклад в энергию связывания белок-лиганд обусловлен тем, что при связывании лиганда с белком растворитель (вода) вытесняется из активного центра белка, и при этом часть атомов лиганда и часть атомов активного центра белка перестают взаимодействовать с растворителем. Таким образом, для вычисления энергии десольватации необходимо вычислить энергии сольватации белка, лиганда и их комплекса.

Для подсчета свободной энергии сольватации необходимо построить модель растворителя. Это можно сделать явно — путем рассмотрения растворителя как набора большого числа молекул. Однако этот метод при моделировании требует сравнительно больших затрат вычислительных ресурсов, поскольку при вычислении наблюдаемых эффектов необходимо провести усреднение по состоянию молекул растворителя, например с помощью методов молекулярной динамики или Монте-Карло. Поэтому чаще используются неявные (их часто называют континуальными) модели растворителя, в которых растворитель рассматривается как непрерывная (континуальная) среда с заданными свойствами, в том числе с заданной диэлектрической проницаемостью [3–5].

Настоящая статья посвящена программе DISOLV [6, 7], позволяющей рассчитывать свободную энергию сольватации молекул и градиенты от этой энергии по смещениям атомов молекул, поскольку программа DISOLV будет использоваться для оптимизации структуры молекул в растворителе как с помощью методов силового поля, так и квантово-химических методов, в которых обычно применяются алгоритмы локальной оптимизации, использующие градиенты.

Свободная энергия Гиббса  $\Delta G_s$  для процесса сольватации, т.е. перехода молекулы из вакуума в растворитель, или коротко — энергия сольватации, представляется в виде суммы трех составляющих  $\Delta G_s = \Delta G_{\text{pol}} + \Delta G_{\text{np}} + \Delta G_{\text{cav}}$ , где  $\Delta G_{\text{pol}}$  — полярная составляющая взаимодействия молекулы растворяемого вещества (субстрата) с растворителем,  $\Delta G_{\text{np}}$  — неполярная часть взаимодействия молекулы растворяемого вещества с растворителем, обусловленная ван-дер-ваальсовыми силами межмолекулярного взаимодействия, и  $\Delta G_{\text{cav}}$  — кавитационная составляющая свободной энергии растворения, обусловленная образованием в объеме растворителя полости, в которой находится молекула растворенного вещества.

В программе DISOLV основное внимание уделено вычислению полярной составляющей взаимодействия молекулы с растворителем  $\Delta G_{\text{pol}}$  (или коротко энергии поляризации), для вычисления которой используются несколько методов, а остальные составляющие энергии сольватации  $\Delta G_{\text{np}}$  и  $\Delta G_{\text{cav}}$  учтены простым и довольно распространенным способом (см. ниже).

В рамках используемой континуальной модели энергия поляризации представляет собой энергию электростатического взаимодействия зарядов атомов молекулы, находящейся в полости диэлектрика, с наведенными ими на этой поверхности поверхностными зарядами.

К настоящему времени многие существующие неявные модели учета растворителя и их программные реализации интегрированы в более крупные пакеты, например в квантово-химические пакеты Gaussian [8], Gamess [9], MolPro [10], MOPAC [11] и в пакет молекулярной динамики Charmm [12], а имеющиеся в свободном доступе программы для нахождения полярной части взаимодействия с растворителем, например DelPhi [13] или APBS [14], реализуют численное решение конечно-разностной аппроксимации трехмерного уравнения Пуассона–Больцмана.

Целью настоящей статьи является изложение оригинальных алгоритмов вычисления полярной составляющей энергии сольватации молекул, ориентированных на решение соответствующих уравнений на двумерной поверхности окружающего молекулу растворителя, их программной реализации DISOLV, написанной на языке C++, и соответствующей валидации. В конце статьи приводится краткое сравнение характеристик программы DISOLV с соответствующими характеристиками программы APBS [14], реализующей численное решение уравнения Пуассона–Больцмана в 3D-пространстве.

**2. Физические модели.** В приближении континуальной модели электростатическое взаимодействие молекулы с растворителем, описываемое членом  $\Delta G_{\text{pol}}$ , оценивается как взаимодействие точечных зарядов, расположенных внутри полости, вырезанной в объеме однородного диэлектрика или проводника (см. ниже), с наведенными на внутренней поверхности этой полости поляризационными зарядами. Роль растворителя играет диэлектрик или проводник. Форма вырезанной в нем полости соответствует форме молекулы с точностью до размера молекулы растворителя. Точечные заряды в полости описывают неравномерное распределение электронной плотности внутри молекулы. Обычно заряды располагают в центрах атомов, образующих растворяемую молекулу. Заряды находятся либо из квантово-химических расчетов заменой электронного распределенного заряда набором эквивалентных точечных зарядов, либо в рамках модели силового поля, т.е. набора классических потенциалов, описывающих взаимодействие между атомами, когда они определяются соответствующей типизацией атомов. В настоящей работе атомные заряды молекул определяются силовым полем MMFF94 [15].

Однако, чтобы решить электростатическую задачу, необходимо предварительно определить, что такое поверхность молекулы. Существует два определения поверхности, окружающей молекулу [16, 17]. Первое из них носит название SES (Solvent Excluded Surface) — поверхность исключенного из растворителя объема; объем, занимаемый растворителем, лежит вне объема, ограниченного этой поверхностью, а сам субстрат полностью лежит внутри этого объема. Второе обозначают через SAS (Solvent Accessible Surface) — поверхность, доступная растворителю, образуется центрами молекул растворителя, касающихся молекулы субстрата.

Поверхность SES соответствует границе между областями растворяемой молекулы и растворителя, т.е. это контактная поверхность атомов молекулы растворяемого вещества и молекул растворителя. Именно на этой поверхности и должны располагаться индуцированные в диэлектрике заряды исходя из их физического смысла. Поэтому поверхность SES используется именно для электростатических расчетов.

В отличие от SES поверхность типа SAS описывает границу, вблизи которой средняя концентрация молекул растворителя меняется от нуля до своего среднего по объему растворителя значения. Поскольку неэлектростатическая составляющая энергии описывается числом молекул растворителя, соприкасающихся с поверхностью субстрата, то это число пропорционально площади SAS, вследствие чего неэлектростатическая составляющая энергии часто описывается линейной формой от площади SAS [3]. В программе DISOLV для построения как поверхности SES, так и поверхности SAS используется модифицированная программа TAGSS [18–20].

В программе DISOLV были использованы следующие четыре метода вычисления полярной составляющей взаимодействия молекулы растворяемого вещества с растворителем в континуальном приближении.

**2.1. PCM — Polarized Continuum Model [3, 4].** Этот метод представляет собой точное решение электростатической задачи об определении энергии взаимодействия точечных зарядов с окружающим их однородным непрерывным диэлектриком с заданной диэлектрической проницаемостью  $\epsilon$ . В этом методе решение уравнения Пуассона в трехмерном пространстве сводится к нахождению поверхностных зарядов, индуцируемых молекулой растворяемого вещества на внутренней поверхности, содержащей молекулу диэлектрической полости. В этом методе вместо решения уравнения Пуассона в трехмерном пространстве надо решить соответствующие уравнения на ограничивающей растворитель поверхности SES. Будем считать, что внутри этой поверхности диэлектрическая проницаемость равна  $\epsilon_{\text{in}} = 1$ , а вне нее диэлектрическая проницаемость равна  $\epsilon$ . Тогда полярная составляющая энергии взаимодействия субстрата с растворителем определяется выражением

$$\Delta G_{\text{pol}} = \frac{1}{2} \sum_i Q_i \int_{\text{SES}} \frac{\sigma(\mathbf{r})}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}|} dS, \quad (1)$$

где  $\sigma(\mathbf{r})$  — плотность поляризационного заряда в точке  $\mathbf{r}$  на поверхности SES,  $\mathbf{R}_i$  — вектор, определяющий положение заряда  $Q_i$  каждого из атомов молекулы субстрата, интеграл берется по поверхности SES, а суммирование производится по всем зарядам атомов субстрата. Плотность поверхностных зарядов  $\sigma(\mathbf{r})$  находится из уравнения модели PCM, имеющего вид [3, 21, 22]

$$\sigma(\mathbf{r}) = \frac{1 - \varepsilon}{2\pi(1 + \varepsilon)} \left( \sum_i \frac{Q_i((\mathbf{r} - \mathbf{R}_i) \cdot \mathbf{n})}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_i|^3} + \int_{\text{SES}} \frac{\sigma(\mathbf{r}')((\mathbf{r} - \mathbf{r}') \cdot \mathbf{n})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS' \right). \quad (2)$$

Для численного решения уравнения (2) поверхность SES разбивается на малые элементы, а само уравнение (2) представляется в матричной форме

$$A\mathbf{q} = B\mathbf{Q}, \quad (3)$$

где  $A = \{a_{ij}\}$  — квадратная матрица размера  $N \times N$ , зависящая от параметров поверхностных элементов;  $N$  — число поверхностных элементов;  $B = \{b_{ij}\}$  — матрица размера  $N \times M$ , зависящая от геометрических параметров поверхностных элементов и положения зарядов  $Q_i$  атомов молекулы;  $M$  — число атомов молекулы;  $\mathbf{q} = \{q_i = \sigma_i S_i\}$  — вектор-столбец зарядов поверхностных элементов;  $\sigma_i$  — средняя плотность заряда  $i$ -го поверхностного элемента;  $S_i$  — площадь  $i$ -го поверхностного элемента;  $\mathbf{Q} = \{Q_i\}$  — вектор-столбец зарядов атомов молекулы. Система (3) в отличие от системы (2) оперирует с зарядами поверхностных элементов, а не с поверхностной плотностью заряда.

Элементы матрицы  $B$  имеют вид

$$b_{ij} = \frac{\mathbf{n}_i(\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_j)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_j|^3} S_i \frac{1 - \varepsilon}{4\pi(\varepsilon + 1)}, \quad (4)$$

где  $\mathbf{r}_i$  — вектор, определяющий положение центра  $i$ -го поверхностного элемента;  $\mathbf{n}_i$  — вектор нормали к  $i$ -му поверхностному элементу, проведенный через его центр и направленный в сторону диэлектрика-растворителя;  $\mathbf{R}_j$  — вектор, определяющий положение центра  $j$ -го атома. С точностью до коэффициента  $\frac{1 - \varepsilon}{4\pi(\varepsilon + 1)}$  каждый элемент матрицы  $B$  есть телесный угол, под которым виден  $i$ -й поверхностный элемент из  $j$ -го атома.

Для суммы элементов каждого столбца матрицы  $B$  выполняется равенство, которое используется в программе DISOLV для коррекции численных ошибок:

$$\sum_{i=1}^N b_{ij} = \frac{1 - \varepsilon}{1 + \varepsilon}, \quad j = 1, \dots, M. \quad (5)$$

Элементы матрицы  $A$  имеют вид [22]

$$a_{ij} = \frac{\mathbf{n}_i(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|^3} S_i \frac{\varepsilon - 1}{4\pi(\varepsilon + 1)} \quad \text{при } i \neq j, \quad a_{jj} = \frac{\varepsilon}{\varepsilon + 1} - \sum_{i \neq j} a_{ij}. \quad (6)$$

В выражении (6) для определения диагональных элементов использовано условие нормировки

$$\sum_i a_{ij} = \frac{\varepsilon}{\varepsilon + 1}, \quad j = 1, \dots, N, \quad (7)$$

являющееся следствием равенства  $\int_{\text{SES}} \int_{\text{SES}} \frac{((\mathbf{r} - \mathbf{r}') \cdot \mathbf{n})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS' dS = 2\pi S_{\text{SES}}$ , где  $S_{\text{SES}}$  — полная площадь поверхности [22]. Полный наведенный на поверхности заряд и суммарный заряд всех атомов молекулы связаны соотношением

$$\sum_{j=1}^N q_j = - \left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right) \sum_{i=1}^M Q_i. \quad (8)$$

Выражение для энергии (1) может быть записано в виде

$$\Delta G_{\text{pol}} = \frac{1}{2} \mathbf{Q}^T D \mathbf{q}, \quad (9)$$

где выражение для элементов матрицы  $D$  имеет вид

$$d_{ij} = \frac{1}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}_j|}. \quad (10)$$

**2.2.** Для больших значений  $\varepsilon \gg 1$ , как например, в случае воды  $\varepsilon = 78.5$ , можно использовать модель COSMO (COnductor-like Screening MOdel) [23]. В этой модели растворитель заменяется металлом или диэлектриком с бесконечной диэлектрической проницаемостью, т.е.  $\varepsilon \rightarrow \infty$ . Когда наведенный зарядами субстрата поверхностный заряд найден, соответствующая энергия вычисляется по формуле (1) и полученная величина умножается на корректирующий множитель  $C_f$ :

$$C_f = \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 1/2}. \quad (11)$$

Относительная погрешность COSMO имеет величину порядка  $\frac{1}{2\varepsilon}$ . Преимущество COSMO над РСМ состоит в том, что в линейном матричном уравнении столбец поверхностных зарядов умножается на симметричную положительно определенную матрицу, элементы которой не зависят от нормалей поверхностных элементов. Для такой матрицы нахождение энергии и аналитических градиентов можно сделать быстрее и точнее. Уравнение модели COSMO для поляризационного заряда в интегральной форме записывается в следующем виде [23]:  $\int_{\text{SES}} \frac{\sigma(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dS' + \sum_{i=1}^N \frac{Q_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_i|} = 0$ , где  $\mathbf{r}$  — радиус-вектор любой точки на или вне поверхности. Это уравнение после дискретизации поверхности SES, т.е. разбиения ее на конечные элементы, записывается в форме

$$A^c \mathbf{q} = -D^T \mathbf{Q}, \quad (12)$$

где матрица  $D$  определена формулой (10), верхним индексом  $T$  обозначается транспонирование, а элементы симметричной матрицы  $A^c$  имеют вид

$$a_{ij}^c = \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \quad \text{при } i \neq j, \quad a_{ii}^c = \frac{2\sqrt{3.83}}{\sqrt{S_i}}. \quad (13)$$

Заметим, что если ввести матрицу  $B$  с элементами  $b_{ij} = -d_{ji}$ , то уравнение (12) примет вид (3) — такой же, как и в методе РСМ.

Энергия поляризации в матричной форме записывается в виде

$$\Delta G_{\text{pol}} = \frac{1}{2} C_f \mathbf{Q}^T D \mathbf{Q}. \quad (14)$$

Из теоремы Остроградского–Гаусса можно получить тождество  $\sum_{j=1}^N q_j = -\sum_{i=1}^M Q_i$ , где  $N$  — число поверхностных элементов и  $M$  — число зарядов внутри полости.

**2.3.** Выражение для энергии поляризации в рамках эвристической модели Surface Generalized Born (S-GB) имеет вид [24]

$$\Delta G_{\text{pol}} = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right) \sum_{i,j} \frac{Q_i Q_j}{\sqrt{|\mathbf{R}_{i,j}|^2 + a_i a_j \exp\left(-\frac{|\mathbf{R}_{i,j}|^2}{c a_i a_j}\right)}}, \quad (15)$$

где  $\mathbf{R}_{i,j} = \mathbf{R}_i - \mathbf{R}_j$ ,  $c$  — эмпирическая константа, равная 8, а борновские радиусы  $a_i$  находятся через интегралы по поверхности SES:

$$a_i = \frac{1}{2} \left( \sum_{n=4}^7 A_n I_n^i - A_0 \right)^{-1}. \quad (16)$$

Здесь  $A_n$  — эмпирические константы, определенные в работе [24],  $I_n^i$  — интегралы по поверхности SES:

$$I_n^i = \left( \oint \frac{(\mathbf{n}_s \cdot (\mathbf{r}_s - \mathbf{R}_i)) dS}{|\mathbf{r}_s - \mathbf{R}_i|^n} \right)^{1/(n-3)}, \quad 7 \geq n \geq 4. \quad (17)$$

**2.4.** Метод РСМ с укрупненными поверхностными элементами [22] описывается теми же исходными интегральными уравнениями (1) и (2), что и обычный метод РСМ, но при дискретизации малые поверхностные элементы объединяются в группы элементов, находящихся наиболее близко к данному поверхностному атому. Будем считать, что поверхностная плотность заряда одинакова во всех точках для любого укрупненного поверхностного элемента. Тогда уравнение РСМ с укрупненными поверхностными элементами в матричной форме имеет вид  $Rq^{\text{big}} = EQ$ , где  $q^{\text{big}}$  — столбец зарядов укрупненных поверхностных элементов.

Матричные элементы для укрупненных элементов будут вычисляться по формулам

$$R_{jk} = \frac{\sum_{l_j} \sum_{m_k} a_{l_j m_k} S_{m_k}}{\sum_{m_k} S_{m_k}} \quad \text{при } j \neq k, \quad R_{kk} = \frac{\varepsilon}{1 + \varepsilon} - \sum_{j \neq k} R_{jk}, \quad E_{ji} = \sum_{l_j} b_{l_j i},$$

где  $l_j, m_j$  — группы малых поверхностных элементов, объединенных в один крупный поверхностный элемент;  $S_{m_k}$  — площадь малых поверхностных элементов;  $a_{l_j m_k}, b_{l_j i}$  — матричные элементы для малых поверхностных элементов, определяемые выражениями (4) и (6). Для  $E_{ji}$  выполняется условие нормировки, аналогичное (5):  $\sum_j E_{ji} = \frac{1 - \varepsilon}{1 + \varepsilon}, i = 1, \dots, M$ .

**2.5.** Для подсчета неполярных составляющих энергии сольватации  $\Delta G_{\text{np}} + \Delta G_{\text{cav}}$  используется широко применяемая формула [25]

$$\Delta G_{\text{np}} + \Delta G_{\text{cav}} = \sigma S_{\text{SAS}} + b, \tag{18}$$

где  $S_{\text{SAS}}$  — площадь поверхности типа SAS (Solvent Accessible Surface). Отметим, что доступная растворителю поверхность SAS образуется центрами молекул растворителя, касающимися молекулы растворимого вещества (субстрата). В континуальной модели растворителя предполагается, что неэлектростатическая составляющая энергии взаимодействия субстрата с растворителем пропорциональна числу молекул растворителя, соприкасающихся с молекулой субстрата, а коэффициент пропорциональности определяет силу ван-дер-ваальсова взаимодействия молекул растворителя с субстратом. В этот же коэффициент и поправочную константу неявно включен также и учет кавитационной энергии, т.е. свободной энергии, необходимой для создания в однородном растворителе полости, в которую помещается молекула субстрата. Поверхность SAS по занимаемому объему больше, чем SES для одной и той же молекулы субстрата, и может быть получена из второй соответствующим преобразованием подобия.

В работе [25] для воды используются параметры  $\sigma = 0.00387$  ккал/(моль  $\text{\AA}^2$ ) и  $b = 0.698$  ккал/моль.

Поскольку в программе DISOLV использовалась  $\varepsilon_{\text{in}} = 1$  (вместо  $\varepsilon_{\text{in}} = 2.24$  в [25]), эти параметры были включены в процесс оптимизации наряду с радиусами атомов (см. раздел 9 “Валидация программы”); в результате были получены практически те же значения параметров неполярной составляющей, что и в работе [25]:  $\sigma = 0.00387$  ккал/(моль  $\text{\AA}^2$ ) и  $b = 0.698$  ккал/моль.

**3. Метод построения поверхностей SES и SAS.** В программе используется модифицированный модуль построения молекулярной поверхности TAGSS (Triangulated Adaptive Grid Smooth Surface) [18–20], выполняющий две основные стадии построения поверхности: первая — первичная и вторичная обкатка [16, 26], вторая — генерирование сетки триангуляции с использованием параметров, полученных на первой стадии. Молекула представляется совокупностью жестких сфер, центры которых расположены в ядрах составляющих молекулу атомов; радиусы этих сфер различны для атомов разных типов и являются параметрами континуальной модели растворителя. Первичная обкатка — образование молекулярной поверхности путем обкатки молекулы пробной сферой, имитирующей молекулу растворителя. Вокруг молекулы строятся две поверхности: поверхность SAS, описываемая положениями центра пробной сферы обкатки, и поверхность SES, состоящая из точек, достигаемых пробной сферой обкатки и расположенных максимально близко к атомам обкатываемой молекулы (рис. 1). На рисунке  $R_{\text{pr}}$  — радиус сферы первичной обкатки (радиус молекулы растворителя) и  $R_1$  — ван-дер-ваальсовы радиусы атомов.

Процедура первичной обкатки иногда может приводить к нежелательным самопересечениям поверхности и изломам; для их сглаживания применяется процедура вторичной обкатки. Эти нерегулярности можно разделить на два типа:

- 1) самопересечение тора первичной обкатки,
- 2) пересечение вогнутых сферических фрагментов первичной обкатки — излом.

Диаметр пробной сферы вторичной обкатки выбирается так, чтобы он был меньше диаметра пробной сферы первичной обкатки, но больше определенного критического расстояния, зависящего от средней

величины дискретного элемента поверхности.

На рис. 2 показана процедура сглаживания изломов и удаления области самопересечения при помощи методов вторичной обкатки.

Стадия 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.

Следующий шаг построения поверхности — генерирование триангуляционной сетки методом последовательного добавления треугольников. Преимущество этого метода — универсальность. Он подходит для любого типа поверхностей, а не только поверхностей, состоящих из сферических и тороидальных сегментов. При этом используется алгоритм проецирования произвольной точки пространства на ближайшую точку поверхности. На основе треугольных поверхностных элементов формируются многоугольные поверхностные элементы. Центры многоугольных элементов совпадают с вершинами треугольных элементов. Вершины многоугольных элементов — центры сторон треугольных элементов, выходящих из центров многоугольных элементов, и центры тяжести (точка пересечения медиан) этих треугольных элементов.

Поверхность SAS строится из поверхности SES путем преобразования подобия: каждый треугольный элемент на поверхности SAS получается сдвигом трех вершин соответствующего треугольника на поверхности SES на величину радиуса сферы первичной обкатки вдоль нормалей к поверхности SES в этих вершинах. При этом ненулевую площадь будут иметь только те треугольники на SAS, прообразы которых на SES имели хотя бы одну вершину на сферическом сегменте.

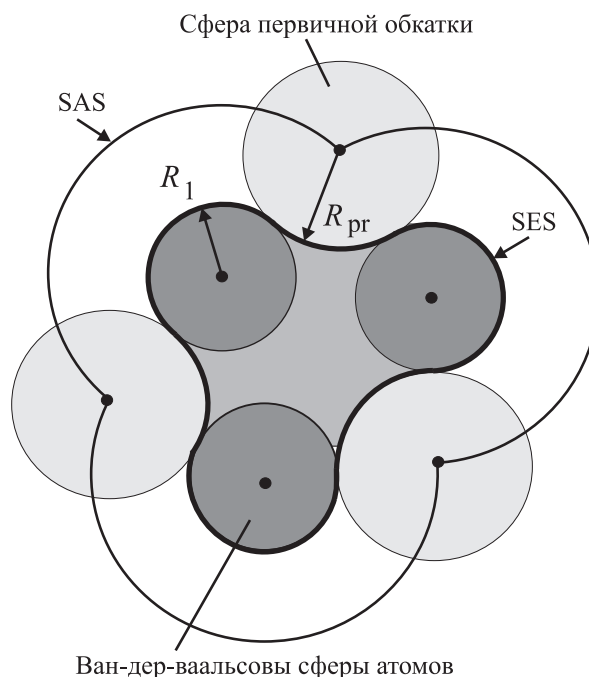


Рис. 1. Первичная обкатка поверхности

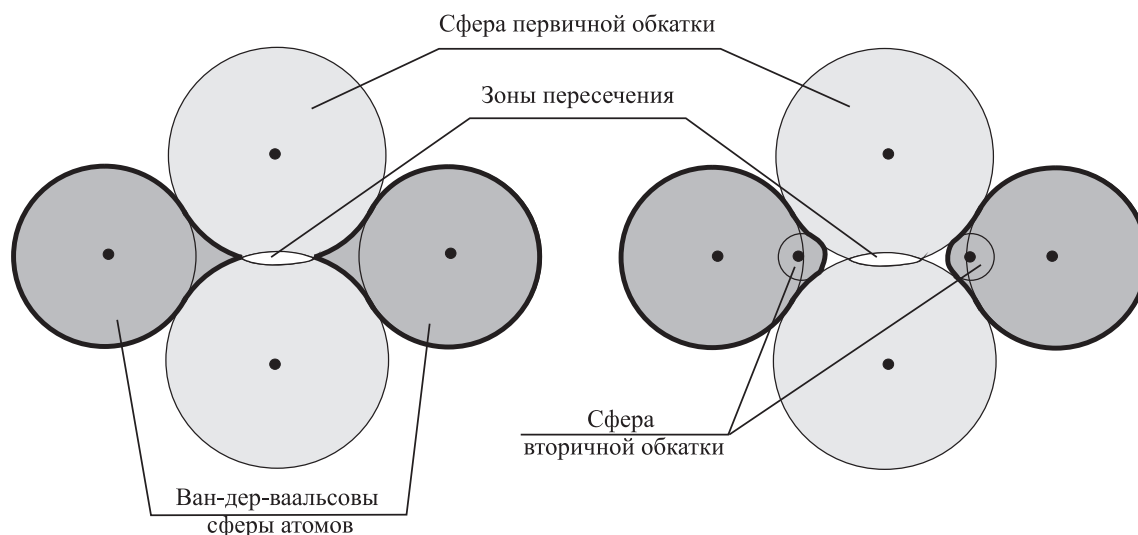


Рис. 2. Вторичная обкатка самопересечения тора первичной обкатки

#### 4. Алгоритмы решений.

1. Уравнение РСМ для зарядов поверхностных элементов (3) решалось с помощью итерационной схемы, предложенной в работе [21]:  $q_k^{(0)} = \frac{1}{a_{kk}} \sum_i b_{ki} Q_i$ ,  $q_k^{(n+1)} = \frac{1}{a_{kk}} \left( \sum_i b_{ki} Q_i - \sum_{j \neq k} a_{kj} q_j^{(n)} \right)$ . Колебания итераций демпфировались путем взятия взвешенной суммы текущей и предыдущей итераций с помощью эмпирического коэффициента:  $q_k^{(n+1)} = (1 - \lambda) q_k^{(n+1)} + \lambda q_k^{(n)}$ ,  $\lambda = 0.35$ . Для подавления численных ошибок использовались равенства (5) и (7), приводящие к выполнению условия (8) для суммы поверхностного

заряда.

2. Аналогично решается уравнение РСМ для укрупненных поверхностных элементов.

3. Уравнение COSMO для зарядов поверхностных элементов решалось с помощью итерационной схемы метода сопряженных градиентов, используемого для линейных уравнений, определяемых симметричной положительно определенной матрицей [23]. Метод сопряженных градиентов [27] минимизирует энергию, описываемую квадратичной формой

$$\Delta G_{\text{pol}}(q) = \frac{1}{2} q^T A^c q - f^T q, \tag{19}$$

где  $f = -D^T Q$  — столбец правой части уравнения COSMO,  $q$  — столбец зарядов поверхностных элементов. Минимум энергии (19) соответствует решению  $q$  уравнения COSMO.

4. Энергия поляризации в приближении S-GB находится непосредственно из уравнения (15) путем вычисления борновских радиусов всех атомов субстрата по формулам (16) и (17).

**5. Аналитические градиенты.** Для ускорения оптимизации геометрии молекулы важную роль играет возможность использования аналитических градиентов от энергии молекулы в растворителе. Вычислению градиентов и посвящен настоящий раздел. Очевидно, что точность расчета градиентов должна обеспечить достаточно хорошее совпадение аналитических и численных градиентов при достаточно малом шаге сетки и достаточно малом шаге, который используется при вычислении численных градиентов.

Для удобства введем сопряженные заряды  $q^*$ , удовлетворяющие следующему уравнению как в методе РСМ, так и в методе COSMO:

$$A^T q^* = D^T Q, \tag{20}$$

где элементы матрицы  $D = \{d_{ij}\}$  определены соотношением (10).

Домножая уравнение (3) слева на матрицу  $A^{-1}$ , находим

$$q = A^{-1} B Q. \tag{21}$$

Аналогично из уравнения (20) имеем

$$q^* = (A^T)^{-1} D^T Q. \tag{22}$$

Подставляя выражение (21) для  $q$  в выражение (9), для метода РСМ получим

$$\Delta G_{\text{pol}} = \frac{1}{2} Q^T D A^{-1} B Q. \tag{23}$$

В методе COSMO в соответствии с выражением (14) в правую часть выражения (23) надо добавить множитель  $C_f$ , определенный выражением (11).

Обозначим координату  $m$ -го атома через  $x_m^k$ , где индекс  $k$  пробегает значения 1, 2, 3 и обозначает одну из декартовых координат атома, а индекс  $m$  пробегает все номера атомов молекулы. Дифференцируя обе части выражения (23) по координате одного из атомов  $x_m^k$  с помощью выражений (21) и (22), получаем выражение для аналитических градиентов в методе РСМ через поляризационные  $q$  и сопряженные  $q^*$  заряды и градиенты от матриц  $D$ ,  $A$  и  $B$ :

$$\frac{\partial \Delta G_{\text{pol}}}{\partial x_m^k} = \frac{1}{2} Q^T \frac{\partial D}{\partial x_m^k} q - \frac{1}{2} (q^*)^T \frac{\partial A}{\partial x_m^k} q + \frac{1}{2} (q^*)^T \frac{\partial B}{\partial x_m^k} Q. \tag{24}$$

В методе COSMO правая часть выражения (24) домножается на множитель  $C_f$ , а само выражение может быть записано в еще более компактном виде, учитывая, что в этом методе  $B = -D^T$ ,  $q^* = -q$  и  $A = A^c$ :

$$\frac{\partial \Delta G_{\text{pol}}}{\partial x_m^k} = C_f \left( Q^T \frac{\partial D}{\partial x_m^k} q + \frac{1}{2} q^T \frac{\partial A^c}{\partial x_m^k} q \right).$$

В методе РСМ производные матриц  $D$ ,  $A$ ,  $B$  находятся из формул (4), (6) и (10), а в методе COSMO производные матриц  $D$  и  $A$  находятся из формул (10) и (13). Заметим, что если атомы, по положению которых вычисляется градиент, находятся вблизи поверхности растворителя, то векторы поверхностных элементов  $r_i$ , соответствующие нормали и площади поверхностных элементов, вообще говоря, меняются, и это также надо учитывать при вычислении градиентов.

**6. Аналитические градиенты параметров поверхностных элементов.** Все поверхностные элементы можно разделить на три основные группы: сферические, тороидальные и смешанные элементы. Сферические элементы — элементы, полностью лежащие на одной сфере, тороидальные — полностью лежащие на одном торе, смешанные — пограничные элементы, лежащие одновременно на двух и более



фрагментах поверхности. Соответственно, для каждой группы свои правила вычисления производных. Следующие переменные полностью описывают каждый поверхностный элемент:  $\mathbf{r}_i$  — радиус-вектор  $i$ -го поверхностного элемента,  $\mathbf{n}_i$  — вектор нормали  $i$ -го поверхностного элемента,  $S_i$  — площадь  $i$ -го поверхностного элемента.

Поверхность меняется только при изменениях координат поверхностных атомов. При этом изменение координат одного поверхностного атома влечет за собой изменение только небольшой части поверхности — в непосредственной близости от этого атома. В дальнейшем для более компактной записи представлены соотношения между полными дифференциалами параметров поверхностных элементов и полными дифференциалами координат атомов. Из такой записи можно получить выражения и для частных производных. Полные дифференциалы обозначаются знаком  $\Delta$ , например  $\Delta \mathbf{r}_i$  означает полный дифференциал радиус-вектора  $i$ -го поверхностного элемента. Другие обозначения поясняются по ходу изложения.

**6.1. Сферические элементы.** Изменение координат сферических элементов полностью определяется только смещением центра сферы, при этом изменения нормали и площади поверхностного элемента равны нулю:

$$\Delta \mathbf{r}_i = \Delta \mathbf{r}_0, \quad \Delta \mathbf{n}_i = 0, \quad \Delta S_i = 0, \quad (25)$$

$\Delta \mathbf{r}_0$  — дифференциал координат центра сферы. Если элемент принадлежит поверхности сферы атома, то смещение центра этой сферы определяется смещением координат атома:  $\Delta \mathbf{r}_0 = \Delta \mathbf{r}_1$ . В других случаях будут более сложные зависимости, которые пояснены ниже.

**6.2. Тороидальные элементы.** Для каждого тороидального фрагмента поверхности вводится локальный ортонормированный базис  $\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}$  с центром в точке  $\mathbf{p}_c$  (рис. 3). Ось  $\mathbf{z}$  направлена вдоль прямой, соединяющей центры атомов:  $\mathbf{z} = \frac{1}{c}(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)$ ,  $(\mathbf{x} \cdot \mathbf{z}) = 0$ ,

$(\mathbf{y} \cdot \mathbf{z}) = 0$ ,  $(\mathbf{x} \cdot \mathbf{y}) = 0$ . Вершина  $\mathbf{p}_0$  определяется с использованием этого локального базиса:  $\mathbf{p}_0 = \mathbf{p}_c + h\mathbf{e}_s$ ,  $\mathbf{e}_s = \alpha_s \mathbf{x} + \beta_s \mathbf{y}$ , где  $\alpha_s$  и  $\beta_s$  — константы,  $\alpha_s^2 + \beta_s^2 = 1$ , определяемые нормалью точки поверхности  $\mathbf{r}_s$ :  $\gamma_s = \mathbf{n}_s \cdot \mathbf{z}$ ,  $\alpha_s = \frac{(\mathbf{n}_s \cdot \mathbf{x})}{\sqrt{1 - \gamma_s^2}}$ ,  $\beta_s = \frac{(\mathbf{n}_s \cdot \mathbf{y})}{\sqrt{1 - \gamma_s^2}}$ .

На рис. 3  $R_{pr}$  — радиус сферы первичной обкатки,  $R_1$  — радиус первого атома,  $R_2$  — радиус второго атома; плоскость рисунка задают центры атомов  $\mathbf{r}_1$  и  $\mathbf{r}_2$  и точка поверхности  $\mathbf{r}_s$ . Выражения для обозначенных на рисунке величин:  $a = R_1 + R_{pr}$ ,  $b = R_2 + R_{pr}$ ,  $c = |\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1|$ ,  $h = \frac{1}{2c} \sqrt{4a^2c^2 - (a^2 + c^2 - b^2)^2}$ ,

$$\mathbf{p}_c = \frac{1}{2}(\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}_2) + \frac{(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)(a^2 - b^2)}{2c^2}, \quad \mathbf{r}_s = \mathbf{p}_0 - R_{pr}\mathbf{n}_s.$$

При изменении координат атомов изменяется положение и ориентация локального базиса, но величины  $\alpha_s$  и  $\beta_s$  остаются неизменными.

Дифференциалы вспомогательных величин связаны с дифференциалами координат атомов  $\Delta \mathbf{r}_1$  и

$$\Delta \mathbf{r}_2 \text{ следующим образом: } \begin{cases} \Delta c = \frac{(\Delta \mathbf{r}_2 - \Delta \mathbf{r}_1)(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)}{c}, & \Delta h = \left( \frac{b^2 + a^2 - c^2}{2h} - h \right) \frac{\Delta c}{c}, \\ \Delta \mathbf{p}_c = \frac{1}{2}(\Delta \mathbf{r}_1 + \Delta \mathbf{r}_2) + \frac{(\Delta \mathbf{r}_2 - \Delta \mathbf{r}_1)(a^2 - b^2)}{2c^2} - (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)(a^2 - b^2) \frac{\Delta c}{c^3}, \\ \Delta \mathbf{z} = \frac{(\Delta \mathbf{r}_2 - \Delta \mathbf{r}_1)}{c} - \frac{(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1)}{c^2} \Delta c, & \Delta \mathbf{e}_s = -(\mathbf{e}_s \cdot \Delta \mathbf{z})\mathbf{z}. \end{cases}$$

Дифференциалы параметров поверхностного элемента:

$$\Delta \mathbf{r}_s = \Delta \mathbf{p}_s + \Delta h \mathbf{e}_s + h \Delta \mathbf{e}_s - R_{pr} \Delta \mathbf{n}_s, \quad (26)$$

$$\Delta \mathbf{n}_s = \sqrt{1 - \gamma_s^2} \Delta \mathbf{e}_s + \gamma_s \Delta \mathbf{z}, \quad (27)$$

$$\Delta S_s = \frac{\Delta h}{h - R_{pr} \sqrt{1 - \gamma_s^2}} \delta S_s. \quad (28)$$

**6.3. Смешанные элементы.** Смешанные элементы одновременно включают в себя участки различных фрагментов поверхности. Радиус-вектор такого элемента есть радиус-вектор некоторой точки,

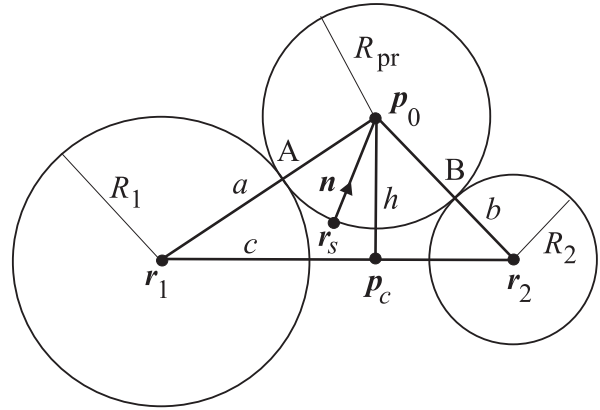


Рис. 3. Геометрическая конфигурация атомов и сферы первичной обкатки при формировании тороидального фрагмента поверхности

которая лежит либо на сферической, либо на тороидальной поверхности. В соответствии с этим определяются правила нахождения производной для координат и нормали такого поверхностного элемента. Иначе дело обстоит с площадью этого элемента. Каждый элемент является составным из нескольких смежных плоских треугольников, имеющих общую вершину — центр элемента. Площадь смешанного элемента вычисляется как сумма площадей этих треугольников. Соответственно дифференциал площади элемента вычисляется как сумма дифференциалов площадей каждого треугольника. Треугольник задан вершинами  $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3$ , образующие векторы треугольника:  $\mathbf{a} = \mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1, \mathbf{b} = \mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1$ . Площадь треугольника:  $s = [\mathbf{a} \times \mathbf{b}]$ ,  $S = \frac{1}{2} |s|$ , а его дифференциал при  $\Delta \mathbf{a} = \Delta \mathbf{r}_2 - \Delta \mathbf{r}_1$  и  $\Delta \mathbf{b} = \Delta \mathbf{r}_3 - \Delta \mathbf{r}_1$  имеет вид

$$\Delta S = \frac{1}{4} \frac{(\Delta \mathbf{a} \cdot \mathbf{a})b^2 + (\Delta \mathbf{b} \cdot \mathbf{b})a^2 - (\Delta \mathbf{a} \cdot \mathbf{b})(\mathbf{a} \cdot \mathbf{b}) - (\mathbf{a} \cdot \mathbf{b})(\mathbf{a} \cdot \Delta \mathbf{b})}{S}. \tag{29}$$

Дифференциалы координат вершин треугольников определяются типом фрагмента, на котором лежит вершина. Вся молекулярная поверхность состоит только из двух типов фрагментов — сферических и тороидальных. Выше рассмотрены правила дифференцирования параметров поверхностных элементов каждого из типов. Однако каждый из этих типов подразделяется на несколько подвидов. Сферические фрагменты могут быть образованы как ван-дер-ваальсовыми сферами атомов, так и сферами первичной или вторичной обкатки. Для каждого из подвидов имеется различная связь координат центра сферы с координатами атомов. Аналогичная ситуация имеет место и для тороидальных фрагментов, которые могут образовываться как первичной, так и вторичной обкаткой. Для дифференциалов элементов тороидальных фрагментов вторичной обкатки достаточно применить найденные выше формулы (26)–(28), заменив координаты атомов координатами центров соответствующих сфер первичной обкатки и изменив направление нормали на противоположное.

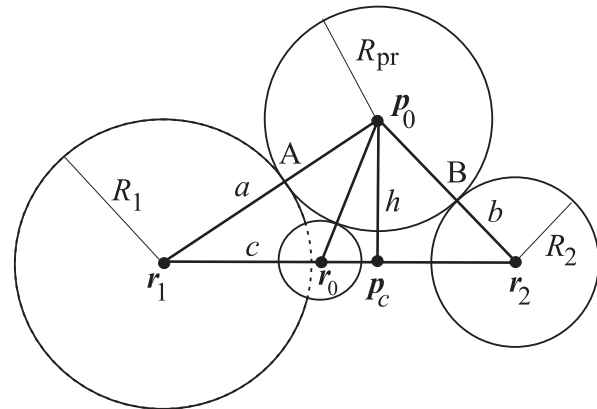


Рис. 4. Схематическое изображение геометрической конфигурации при опоре сферы вторичной обкатки  $\mathbf{r}_0$  на сужающуюся горловину тора первичной обкатки АВ

Сферические фрагменты могут быть представлены как фрагментами первичной, так и фрагментами вторичной обкатки. В случае первичной обкатки таким фрагментом является сферический треугольник, образованный сферой обкатки при опоре на три атома. Если  $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3$  — координаты атомов и  $\mathbf{r}_0$  — координаты центра сферы, то связь между дифференциалами имеет вид

$$\begin{aligned} \Delta \mathbf{r}_0 = & \frac{(\Delta \mathbf{r}_1 \cdot (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_0))}{\left( [(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_0) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_0)] \cdot (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_0) \right)} [(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_0) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_0)] + \\ & + \frac{(\Delta \mathbf{r}_2 \cdot (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_0))}{\left( [(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_0) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_0)] \cdot (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_0) \right)} [(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_0) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_0)] + \\ & + \frac{(\Delta \mathbf{r}_3 \cdot (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_0))}{\left( [(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_0) \times (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_0)] \cdot (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_0) \right)} [(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_0) \times (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_0)]. \end{aligned} \tag{30}$$

В случае вторичной обкатки имеют место сферические фрагменты двух типов. Первый тип — аналогичен сферическим фрагментам первичной обкатки; для координат его центра применима формула (30), только вместо координат атомов будут фигурировать соответствующие координаты центров сфер первичной обкатки. Второй тип соответствует положениям сферы вторичной обкатки при опоре на сужающуюся горловину тора первичной обкатки (рис. 4). Координаты центра сферы:  $\mathbf{r}_0 = \mathbf{p}_c \pm d\mathbf{z}$ ,  $d = \sqrt{(R_{pr} + R_{sec})^2 - h^2}$ ,  $R_{sec}$  — радиус сферы вторичной обкатки. Дифференциалы имеют вид

$$\Delta d = -\frac{h \Delta h}{d}, \quad \Delta \mathbf{r}_0 = \Delta \mathbf{p}_c \pm (\Delta d \mathbf{z} + d \Delta \mathbf{z}), \tag{31}$$

где использованы обозначения в точности такие же, как и в случае с дифференциалами тороидальных элементов, описанные выше.

**7. Аналитические градиенты энергии S-GB.** Полный дифференциал энергии при неизменных зарядах и диэлектрических постоянных ищется прямым дифференцированием выражения (15) для энергии S-GB:

$$\Delta(\Delta G_{\text{pol}}) = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right) \sum_{i,j} Q_i Q_j \Delta g_{i,j}, \quad (32)$$

где функция  $g_{i,j}$  определяется формулой  $g_{i,j} = \frac{1}{\sqrt{|\mathbf{R}_{i,j}|^2 + a_i a_j \exp\left(-\frac{|\mathbf{R}_{i,j}|^2}{ca_i a_j}\right)}}$ ,  $\mathbf{R}_{i,j}$  — вектор между  $i$ -м

и  $j$ -м атомами. Полный дифференциал имеет вид

$$\begin{aligned} \Delta g_{i,j} = \frac{-g_{i,j}^3}{2} \left[ 2(\mathbf{R}_{i,j} \cdot \Delta \mathbf{R}_{i,j}) \left(1 - \frac{1}{c} \exp\left(-\frac{|\mathbf{R}_{i,j}|^2}{ca_i a_j}\right)\right) + \right. \\ \left. + (\Delta a_i a_j + a_i \Delta a_j) \left(1 + \frac{|\mathbf{R}_{i,j}|^2}{ca_i a_j}\right) \exp\left(-\frac{|\mathbf{R}_{i,j}|^2}{ca_i a_j}\right) \right]. \end{aligned} \quad (33)$$

Дифференциалы для борновского радиуса  $i$ -го атома:

$$\Delta a_i = -\frac{1}{2} \left(A_0 + \sum_n A_n I_n^i\right)^{-2} \sum_n A_n \Delta I_n^i, \quad 7 \geq n \geq 4. \quad (34)$$

Дифференциалы поверхностных интегралов:  $\Delta I_n^i = \frac{\Delta J_n^i}{n-3} [J_n^i]^{(4-n)/(n-3)}$ ,  $7 \geq n \geq 4$ , где

$$\Delta J_n^i = \sum_s \Delta J_{s,n}^i, \quad J_{s,n}^i = \frac{(\mathbf{n}_s \cdot (\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_i)) S_s}{|\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_i|^n}, \quad s - \text{номер поверхностного элемента, } i - \text{номер атома,}$$

$$\begin{aligned} \Delta J_{s,n}^i = \frac{\left[ (\mathbf{n}_s \cdot (\Delta \mathbf{r}_s - \Delta \mathbf{r}_i)) + (\Delta \mathbf{n}_s \cdot (\Delta \mathbf{r}_s - \Delta \mathbf{r}_i)) \right] S_s + (\mathbf{n}_s \cdot (\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_i)) \Delta S_s}{|\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_i|^n} - \\ - \frac{n(\mathbf{n}_s \cdot (\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_i)) ((\Delta \mathbf{r}_s - \Delta \mathbf{r}_i) \cdot (\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_i)) S_s}{|\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_i|^{n+2}}. \end{aligned} \quad (35)$$

Вычисления производных проводятся по формулам (32)–(35) на основе предварительно вычисленных производных поверхностных элементов (25)–(31), фигурирующих в (35).

**8. Градиенты неполярной составляющей энергии сольватации.** Градиент энергии неполярной составляющей выражается формулой  $\Delta(\Delta G_{\text{nonpol}}) = \sigma \sum_{j=1}^N \Delta S_j$ , где индекс  $j = 1, \dots, N$  пробегает по всем поверхностным элементам на поверхности SAS. Ненулевой вклад в величины  $\Delta S_j$  дают только поверхностные элементы, лежащие вблизи границы сферических фрагментов. Градиенты этих элементов определяются по формулам (25) и (29), поскольку поверхность SAS состоит только из сферических фрагментов.

**9. Валидация программы.** Все реализованные в программе DISOLV методы требуют построения поверхности SES, ее триангуляции и решения на ней соответствующих уравнений. Модельными параметрами являются шаг сетки триангуляции и положения ее узлов, радиус первичной обкатки, а также параметры, используемые для сглаживания поверхности: радиус вторичной обкатки и критическое расстояние. Прежде всего, валидация должна показать, что можно выбрать такой шаг триангуляционной сетки, что при произвольном ее сдвиге по поверхности SES энергия поляризации изменяется достаточно мало — в рамках требуемой для вычисления энергии связывания лиганда с белком точности, составляющей величину в 0.1–1 ккал/моль.

Валидация проводилась при фиксированном радиусе сферы первичной обкатки  $R_{\text{pr}} = 1.4 \text{ \AA}$  [17, 28] и диэлектрической проницаемости растворителя (воды при комнатной температуре)  $\varepsilon = 78.5$ . При выборе значений остальных модельных параметров были приняты следующие соображения:

— шаг сетки триангуляции должен быть меньше радиусов атомов, на которых строится поверхность, чтобы триангулированная поверхность была достаточно гладкой;

— радиус сферы вторичной обкатки должен быть больше шага сетки триангуляции (чтобы при триангуляции поверхности передавать ее гладкие особенности), но меньше диаметра первичной обкатки и диаметров атомов (чтобы поверхность не сильно деформировалась из-за вторичной обкатки);

— критическое расстояние нужно выбрать существенно меньшим радиуса сферы вторичной обкатки, поскольку критическое расстояние является некоторым минимально допустимым критерием кривизны поверхности, при невыполнении которого поверхность сглаживается до значения вторичной обкатки.

Значения радиуса вторичной обкатки и критического расстояния были выбраны 0.4 Å и 0.15 Å соответственно. Даже сравнительно большие вариации этих величин не приводили к заметному ухудшению точности расчетов (< 0.2 ккал/моль).

На рис. 5 представлено среднеквадратичное отклонение RMSD от среднего значения полярной части энергии десольватации комплекса белок–лиганд, рассчитанной разными методами как функции шага сетки триангуляции. Вариации значений энергии десольватации происходили при сдвиге сетки по поверхности SES, задаваемом значениями двух углов, определяющих начальную точку построения сетки, которые равномерно изменялись, принимая по 200 значений в областях своего определения. Усреднение по этим вариациям и давали среднее значение и RMSD энергии десольватации. Для расчетов был использован комплекс белок–лиганд, взятый из Protein Data Bank [29] — PDB entry 1SQO, содержащий нативный лиганд, состоящий из 34 атомов и имеющий суммарный заряд +1, и белок — урокиназу, состоящий из 3818 атомов и имеющий суммарный заряд +3. В белок программой Reduce [30], а в лиганд программой MolRed [20, 31] были добавлены отсутствующие в PDB атомы водорода, а заряды атомов были расставлены в соответствии с силовым полем MMFF94 [15] с помощью программы докинга SOL [2].

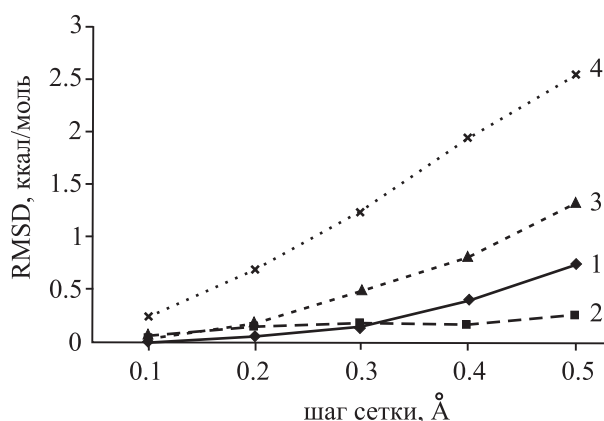


Рис. 5. Зависимость среднеквадратичного отклонения RMSD от среднего значения энергии десольватации комплекса урокиназа–лиганд (PDB entry 1SQO) (вследствие изменения ориентации сетки) как функции шага сетки: 1) S-GB, 2) COSMO, 3) PCM, 4) PCM с укрупненными элементами

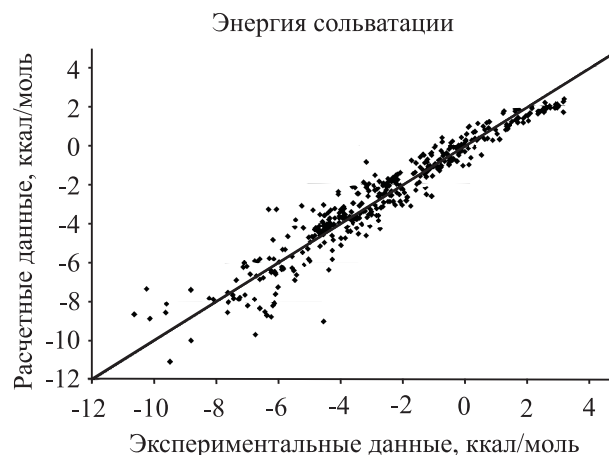


Рис. 6. Сравнение результатов расчета (полярная составляющая — методом PCM) энергии сольватации (точнее, это разность энергий молекулы в вакууме и в воде) с экспериментом для 410 нейтральных молекул из работы [25]. Среднеквадратичное отклонение рассчитанных значений от экспериментальных равно 0.827 ккал/моль

Из рис. 5 можно видеть, что для всех четырех методов расчета при уменьшении шага сетки среднеквадратичное отклонение RMSD от среднего значения энергии десольватации монотонно стремится к нулю при уменьшении шага сетки. При этом само среднее значение энергии десольватации выходит на постоянное значение для каждого из всех четырех методов (на рис. 5 не показаны). Для методов PCM, COSMO и S-GB ошибка, вносимая вариациями положения триангуляционной сетки на поверхности SES, становится меньше 0.5 ккал/моль уже при шаге сетки 0.3 Å, а при шаге сетки, не превосходящей 0.2 Å, становится меньше 0.2 ккал/моль. Для метода укрупненных элементов Абагыяна эта ошибка заметно больше и составляет величину 0.5 ккал/моль даже при шаге сетки 0.15 Å.

Далее, было проведено сравнение энергии десольватации для методов PCM, S-GB, COSMO и PCM с укрупненными элементами для двадцати взятых из PDB [32] комплексов при использовании шага сетки 0.2 Å, при котором все эти методы дают ошибку менее 1 ккал/моль для комплекса 1SQO (рис. 5). Комплексы были выбраны достаточно разнообразными, содержащими от 3000 до 10 000 атомов с разбросом зарядов белков и лигандов от -15 до +8 и от -2 до +2 соответственно. Соответствующие структуры

были подготовлены так же, как это описано выше для урокиназы. Среднеквадратичное отклонение от величины энергии десольватации, посчитанной с помощью наиболее точного метода PCM, составило 4.5, 5.7 и 6.3% для методов COSMO, S-GB и PCM с укрупненными элементами, соответственно.

Правильность вычисления аналитических градиентов проверялась путем их сравнения с численными градиентами. Это было сделано для тромбина, структура которого была взята из базы данных PDB (1O2G) [29] и подготовлена аналогично тому, как описано выше для урокиназы. Для шага сетки 0.1 Å было найдено, что разность величины численных и аналитических градиентов для методов PCM, COSMO и S-GB составляет для поверхностных атомов несколько процентов, а для объемных атомов — на два порядка меньше.

При сравнении рассчитанных величин энергии сольватации молекул с величинами, измеренными экспериментально, важную роль играет выбор атомных радиусов, определяющих поверхность SES. За основу нами были взяты соответствующие радиусы из работы [25]. Однако в отличие от работы [25] мы не стали использовать еще один варьируемый параметр — отличную от единицы диэлектрическую проницаемость внутренней области молекул, которая в работе [25] была взята  $\epsilon_{in} = 2.21$ . Мы использовали  $\epsilon_{in} = 1$  при значении диэлектрической проницаемости воды  $\epsilon = 78.5$  и подкорректировали радиусы из работы [25] так, чтобы минимизировать среднеквадратичное отклонение рассчитанных значений энергии сольватации, включая как полярную, PCM, так и неполярную составляющую, от экспериментальных значений для 410 молекул, приведенных в работе [25]. Коэффициенты  $\sigma$  и  $b$ , входящие в формулу (18) для расчета неполярной составляющей энергии сольватации, также определялись из условия минимума упомянутого выше среднеквадратичного отклонения. Сравнение полученных рассчитанных и экспериментальных значений энергии сольватации представлены на рис. 6, а найденные оптимальные радиусы атомов представлены в табл. 1 наряду с радиусами из работы [25]. Оптимальные значения коэффициентов  $\sigma$  и  $b$  составляют 0.00387 ккал/(моль Å<sup>2</sup>) и 0.698 ккал/моль соответственно.

Таблица 1

Типы атомов силового поля MMFF94 и соответствующие им атомные радиусы из работы [25] и атомные радиусы, найденные в настоящей работе

Типы атомов MMFF94 [15]	Атомные радиусы из работы [25], Å	Атомные радиусы, полученные в настоящей работе, Å	Типы атомов MMFF94 [15]	Атомные радиусы из работы [25], Å	Атомные радиусы, полученные в настоящей работе, Å
C_1	1.46	1.95	C_2	1.92	2.33
C_3	2.18	2.77	C_4	1.84	2.02
H_5	1.18	1.14	O_6	1.38	1.66
O_7	1.35	1.49	N_8	1.17	1.24
F_11	2.14	2.79	Cl_12	1.93	2.44
Br_13	1.55	1.85	I_14	1.17	1.35
S_15	1.62	1.96	H_21	0.96	1.03
C_22	1.91	2.18	H_23	1.34	1.71
H_24	1.40	1.56	H_28	0.94	1.01
H_29	1.01	1.07	O_32	1.76	2.15
C_37	1.71	2.19	N_38	1.70	1.96
N_40	1.50	1.68	N_42	1.90	2.19
N_45	1.87	2.16			

Из табл. 1 следует, что переход от внутримолекулярной диэлектрической проницаемости  $\epsilon_{in} = 2.21$  (как в работе [25]) к  $\epsilon_{in} = 1$  (как в настоящей работе) приводит к некоторому увеличению атомных радиусов, поскольку при уменьшении внутримолекулярной диэлектрической проницаемости поляризационные заряды, находящиеся на поверхности SES, увеличиваются, и для того, чтобы полярная составляющая взаимодействия молекулярных зарядов с поляризационными осталась прежней, положение SES должно несколько отодвинуться от молекулы, а значит, атомные радиусы должны увеличиться.

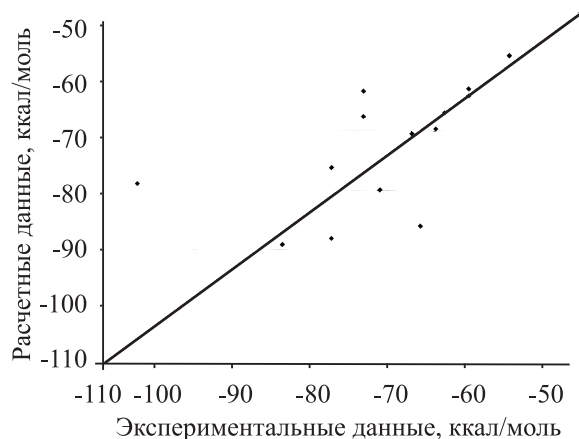


Рис. 7. Сравнение результатов расчета (полярная составляющая — методом РСМ) энергии сольватации с экспериментом для молекулярных ионов из работы [33, 34]

Таблица 2  
Атомные радиусы для типов атомов, встречающихся в молекулярных ионах и не представленных в наборе из 410 нейтральных молекул [25]

Тип атома MMFF94	Радиус, Å
N_34	2.04
O_35	1.83
H_36	1.25
C_41	1.98
O_49	2.14
H_50	0.88
O_51	1.71
H_52	0.65

К сожалению, не все типы атомов по классификации MMFF94 представлены в наборе молекул из [25]. Например, в этом наборе совершенно отсутствуют типы, присущие молекулярным ионам. Атомные радиусы для этих типов атомов были получены минимизацией среднеквадратичного отклонения рассчитанных значений энергии сольватации от экспериментальных значений, взятых из работ [33, 34]; при этом найденные ранее атомные радиусы считались неизменными. Сравнение рассчитанных таким образом и экспериментальных значений энергии сольватации представлено на рис. 7, а полученные дополнительно атомные радиусы и их типы представлены в табл. 2. Среднеквадратичное отклонение рассчитанных значений от экспериментальных равно 9.81 ккал/моль; это расхождение теории и эксперимента лежит в пределах экспериментальных ошибок.

Наконец, было проведено сравнение результатов расчетов программой DISOLV с аналитически решаемым случаем точечного заряда внутри сферической полости в диэлектрике. Энергия поляризации, определяемая как разность электростатической энергии точечного заряда, находящегося в сферической полости диэлектрика, и этого же точечного заряда, находящегося в вакууме, имеет вид

$$E = - \sum_{n=0}^{\infty} (\epsilon - 1) \frac{Q^2(n+1)r^{2n}}{2(n\epsilon + \epsilon + n)a^{2n+1}}, \tag{36}$$

где  $\epsilon$  — диэлектрическая проницаемость среды, равная единице внутри полости;  $a$  — радиус сферической полости;  $r$  — расстояние от центра сферы до точечного заряда  $Q$ . Выражение для градиента по нормали к поверхности легко получить дифференцированием выражения (36):

$$\frac{\partial E}{\partial r} = - \sum_{n=1}^{\infty} (\epsilon - 1) \frac{Q^2 n(n+1)r^{2n-1}}{(n\epsilon + \epsilon + n)a^{2n+1}}. \tag{37}$$

В программе DISOLV такая конфигурация моделировалась двумя фиктивными атомами: один — нейтральный с радиусом 6 Å, а другой — с единичным зарядом и радиусом 0.5 Å. Результаты расчетов по формулам (36) и (37), а также с помощью программы DISOLV (шаг сетки 0.1 Å) для различных положений единичного заряда приведены в табл. 3.

Как видим, результаты расчетов по формулам (36) и (37) с высокой точностью воспроизводятся программой DISOLV, метод РСМ; исключение составляет градиент для заряда, находящегося на расстоянии 1 Å от границы диэлектрика, когда выбранный шаг сетки недостаточно мал, но и в этом случае расхождение точного градиента и посчитанного программой DISOLV составляет всего несколько процентов.

Время расчета  $t$  энергии сольватации для белков из нескольких тысяч атомов без расчета градиентов зависит от шага сетки  $h$  для методов РСМ и COSMO как  $t \approx h^{-4}$ , а для методов S-GB и РСМ с укрупненными элементами как  $t \approx h^{-2.5}$  и  $t \approx h^{-3}$  соответственно. Например, при вычислении сольватации белка урокиназы из комплекса PDB 1SQO для шага 0.2 Å самый точный из использованных методов, РСМ, требует на 1 CPU (Intel Xeon E5472, 3.0 ГГц) около 600 секунд.

Таблица 3

Энергия поляризации и ее градиенты, рассчитанные по формулам (36) и (37) и с помощью программы DISOLV, для точечного единичного заряда, находящегося внутри сферической полости радиуса 6 Å в диэлектрике с диэлектрической проницаемостью  $\epsilon = 78.5$ , для различных положений этого заряда;  
 $r$  — расстояние от заряда до центра сферической полости

$r$ , Å	Энергия, ккал/моль		Градиент, ккал/мольÅ		
	Выражение (36)	Disolv	Выражение (37)	Disolv, аналитический	Disolv, численный
0	-27.3201	-27.3201	0	1.83E-05	2.84E-05
0.2	-27.3503	-27.3503	-0.302306	-0.30257	-0.30262
3	-36.3637	-36.3632	-8.03456	-8.03357	-8.03618
5	-88.8714	-88.8452	-80.4738	-81.45514	-74.56199

Сравнение результатов расчета энергии сольватации белка программой DISOLV методом PCM и программой APBS [14] при использовании одинаковых радиусов и зарядов атомов, шага сетки и точности вычислений показало различие в энергиях в единицы процентов, а по времени — DISOLV на порядок быстрее.

**10. Заключение.** В настоящей статье рассмотрен один из аспектов повышения точности компьютерного предсказания ингибирующей активности молекул-кандидатов в ингибиторы для заданных белково-мишеней, а именно учет влияния растворителя на энергию связывания белок-лиганд. Детально описаны физические основы четырех неявных (континуальных) моделей растворителя PCM, COSMO, S-GB и PCM с укрупненными элементами, реализованными в программе DISOLV; приведены методы решения соответствующих уравнений, основы алгоритма построения молекулярных поверхностей, используемых в этих моделях, и вычисления градиентов энергии молекулы в растворителе. Последние нужны при использовании программы DISOLV для локальной оптимизации энергии молекулы в растворителе. Представлены результаты валидации программы DISOLV, которые показали не только возможность достижения хорошей точности расчетов (при произвольных сдвигах триангуляционной сетки) лучше нескольких десятых ккал/моль при разумных временах для таких больших макромолекул, как белки, но и неплохое совпадение (среднеквадратичное отклонение 0.8 ккал/моль) рассчитанных значений энергии Гиббса растворения молекулы в воде, т.е. перехода молекулы из вакуума в воду, с экспериментальными значениями для нескольких сотен нейтральных молекул. Для молекулярных ионов среднеквадратичное отклонение рассчитанных значений энергии сольватации от экспериментальных значительно выше (10 ккал/моль), но и это значение лежит в большинстве случаев в пределах ошибки измерений. В целом, результаты валидации показали, что программа DISOLV может быть использована в режиме постпроцессинга для уточнения оценки энергии связывания белок-лиганд, даваемой программой докинга.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Садовничий В.А., Сулимов В.Б. Суперкомпьютерные технологии в медицине // Суперкомпьютерные технологии в науке, образовании и промышленности / Под ред. В. А. Садовничего, Г. И. Савина, Вл. В. Воеводина. М: Изд-во Моск. ун-та, 2009. 16–23.
2. Романов А.Н., Кондакова О.А., Григорьев Ф.В., Сулимов А.В., Луцкежина С.В., Мартынов Я.Б., Сулимов В.Б. Компьютерный дизайн лекарственных средств: программа докинга SOL // Вычислительные методы и программирование. 2008. 9, № 2. 64–84.
3. Tomasi J., Persico M. Molecular interactions in solution: an overview of method based on continuous distributions of the solvent // Chem. Rev. 1994. 94. 2027–2094.
4. Cramer C., Truhlar D. Implicit solvation models: equilibria, structure, spectra, and dynamics // Chem. Rev. 1999. 99. 2161–2200.
5. Onufriev A. Continuum electrostatics solvent modeling with the generalized Born model // Modeling Solvent Environments. Applications to Simulations of Biomolecules. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. 127–166.
6. Купервассер О.Ю., Жабин С.Н., Сулимов В.Б. DISOLV. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2010612994. Зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам 6 мая 2010 года.
7. Купервассер О.Ю., Жабин С.Н., Сулимов В.Б. Континуальные модели растворителя. Подсчет свободной энергии растворения // Сб. материалов II Всероссийской конференции “Многомасштабное моделирование процессов и структур в нанотехнологиях”. 27–29 мая 2009. М.: МИФИ, 2009. 230.

8. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., et al.* Gaussian 03 (Revision B.03) // Gaussian Inc. Pittsburgh, 2003.
9. General Atomic and Molecular Electronic Structure System, GAMESS User's Guide // Department of Chemistry Iowa State University. Ames, 2010 (<http://www.msg.chem.iastate.edu/gamess/documentation.html>).
10. *Werner H.J., Knowles P.J.* MolPro Users Manual Version 2010.1 Patchlevel 14 // University College Cardiff Consultants Limited (<http://www.molpro.net/info/current/doc/manual/node1.html>).
11. *Stewart J.P.* MOPAC Manual (Seventh Edition) // January 1993 ([nova.colombo58.unimi.it/manual/pdf/Mopac7.pdf](http://nova.colombo58.unimi.it/manual/pdf/Mopac7.pdf)).
12. *Im W., Beglov D., Roux B.* Continuum solvation model: computation of electrostatic forces from numerical solutions to the Poisson–Boltzmann equation // *Comp. Phys. Commun.* 1998. **111**. 59–75.
13. *Rocchia W., Sridharan S., Nicholls A., Alexov E., Chiabrera A., Honig B.* Rapid grid-based construction of the molecular surface and the use of induced surface charge to calculate reaction field energies: applications to the molecular systems and geometric objects // *J. Comp. Chem.* 2002. **23**, N 1. 128–137.
14. *Baker N.A., Sept D., Joseph S., Holst M.J., McCammon J.A.* Electrostatics of nanosystems: application to microtubules and the ribosome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. **98**. 10037–10041.
15. *Halgren T.A.* Merck molecular force field // *J. Comput. Chem.* 1996. **5&6**. 490–519; 520–552; 553–586; 587–615; 616–641.
16. *Connolly M.L.* Solvent-accessible surfaces of proteins and nucleic acids // *Science.* 1983. **221**, N 4612. 709–713.
17. *Scharlin P., Battino R., Silla E., Tunon I., Pascual-Ahuir J.L.* Solubility of gases in water: correlation between solubility and the number of water molecules in the first solvation shell // *Pure & App. Chem.* 1998. **70**, N 10. 1895–1904.
18. *Жабин С.Н., Сулимов В.Б.* TAGSS. Свидетельство № 2006613753 о государственной регистрации программ для ЭВМ. Зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам 27 октября 2006.
19. *Жабин С.Н., Сулимов В.Б.* Программа построения доступной растворителю поверхности для произвольных органических молекул и интерактивный просмотр положений лигандов в активных центрах белков // Сб. материалов XIII Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. 3–7 апреля 2006. М., 2006. 15.
20. *Жабин С.Н., Сулимов В.Б.* Программа для визуализации и редактирования молекул “MOLRED” // Сб. материалов II Всероссийской конференции “Многомасштабное моделирование процессов и структур в нанотехнологиях”. 27–29 мая 2009. М.: МИФИ, 2009. 166.
21. *Pomelli S., Tomasi J.* A new formulation of the PCM solvation method: PCM-QINTn Christian // *Theor. Chem. Acc.* 1997. **96**. 39–43.
22. *Totrov M., Abagyan R.* Rapid boundary element solvation electrostatics calculations in folding simulations: successful folding of a 23-residue peptide // *Biopolymers (Peptide Science)*. 2001. **60**. 124–133.
23. *Klamt A., Schuurmann G.* COSMO: a new approach to dielectric screening in solvent with explicit expressions for the screening energy and its gradient // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1993. **2**. 799–805.
24. *Romanov A.N., Jabin S.N., Martynov Y.B., Sulimov A.V., Grigoriev F.V., et al.* Surface generalized Born method: a simple, fast and precise implicit solvent model beyond the Coulomb approximation // *J. Phys. Chem. Sect A.* 2004. **108**. 9323–9327.
25. *Bordner A.J., Cavasotto C.N., Abagyan R.A.* Accurate transferable model for water, n-Octanol, and n-Hexadecane solvation free energies // *J. Phys. Chem. B.* 2002. **106**. 11009–11015.
26. *Vorobjev Y.N., Hermans J.* SIMS: computation of a smooth invariant molecular surface // *Biophys. J. Volume.* 1997. **73**. 722–732.
27. *Васильев Ф.П.* Методы оптимизации. М.: Факториал Пресс, 2002.
28. *Onufriev A., Case D.A., Bashford D.* Effective Born radii in the generalized Born approximation: the importance of being perfect // *J. Comput. Chem.* 2002. **23**. 1297–1304.
29. *Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E.* The protein data bank // *Nucleic Acids Research.* 2000. **28**. 235–242 (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).
30. *Word J.M., Lovell S.C., Richardson J.S., Richardson D.C.* Asparagine and glutamine: using hydrogen atom contacts in the choice of side-chain amide orientation // *J. Mol. Biol.* 1999. **285**. 1735–1747.
31. *Жабин С.Н., Сулимов В.Б.* Реализация интерактивности в молекулярном редакторе MOLRED // Научная визуализация. 2010. **2**, № 1. 59–81.
32. Перечень 20 комплексов, использовавшихся при валидации. PDB entries: 1a28, 1Abe, 1ANE, 1ART, 1bcj, 1bky, 1d4i, 1d4j, 1y20, 1yc1, 1ydk, 1z95, 1zhy, 2q89, 2r3d, 2r5p, 2v8q, 3b50, 3bgq, 3bgz.
33. *Chudinov G.E., Napolov D.V., Basilevsky M.V.* Quantum-chemical calculations of the hydration energies of organic cations and anions in the framework of a continuum solvent approximation // *Chem. Phys.* 1992. **160**. 41–54.
34. *Jorgensen W.L., Ulmschneider J.P., Tirado-Rivers J.* Free energies of hydration from a generalized Born model and an all-atom force field // *J. Phys. Chem. B.* 2004. **108**. 16264–16270.

Поступила в редакцию  
06.04.2011