

## THE ENLARGED SURFACE MESHES AND NORMALIZATION CONDITIONS FOR COLUMNS AND ROWS OF MATRICES FOR THE METHOD COSMO.

Kupervasser\* O. Yu., Kikot\*\* I.P.

\**E-mail*: olegkup@yahoo.com,

\*\**E-mail*: irakikotx@gmail.com

In earlier paper Totrov and Abagyan normalization conditions for columns of PCM matrix have been found and the method of enlarged surface meshes have been developed. We have developed similar methods for the model COSMO. These methods will allow to introduce larger surface meshes without accuracy losses. And also the methods will allow to make fast calculations of solvation energy and Born's radiuses used in the method SGB (*Surface Generalized Born*). Besides, the offered corrections of numerical errors have allowed considerably to improve accuracy of numerical evaluations.

Keywords: electrostatics, solvation energy, enlarged surface meshes, diagonal matrix element, COSMO.

## УКРУПНЕННЫЕ ПОВЕРХНОСТНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ И УСЛОВИЯ НОРМИРОВКИ ДЛЯ СТОЛБЦОВ И СТРОК МАТРИЦ МЕТОДА COSMO.

Купервассер\* О.Ю.<sup>1</sup>, Кикоть\*\* И.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Научно-исследовательский вычислительный центр Московского государственного университета им.М.В. Ломоносова*

<sup>2</sup>*Учреждение Российской академии наук Институт химической физики им. Н.Н.Семенова Российской академии наук, Москва*

\**E-mail*: olegkup@yahoo.com,

\*\**E-mail*: irakikotx@gmail.com

Поступила в редакцию 21.02.2011

В более ранней работе Тотрова и Абагына были найдены условия нормировки столбцов матрицы PCM и разработан метод укрупненных поверхностных элементов. Мы разработали аналогичные методы для метода COSMO. Эти методы позволят ввести более крупные поверхностные элементы без потери точности, а также позволят находить расчетно-быстрые приближенные значения энергии сольватации и радиусов Борна для метода SGB (*Surface Generalized Born*). Кроме того, предложенные в данной работе корректировки численных результатов позволили значительно увеличить точность вычислений.

Ключевые слова: электростатика, энергия сольватации, укрупненные поверхностные элементы, диагональные члены, COSMO.

## 1. Введение.

Хорошо известно, что адекватный учет взаимодействия заряженной молекулы и окружающего ее растворителя (чаще всего воды) очень важен при моделировании различных химических систем, в частности, биомолекул. Существует несколько различных подходов к моделированию растворителя. В данной работе мы остановим внимание на моделях, в которых растворитель рассматривается как сплошная среда с однородной диэлектрической проницаемостью, а молекула – как область внутри этой среды также с однородной диэлектрической проницаемостью, причем на границе области диэлектрическая проницаемость терпит разрыв. При таком подходе решение электростатической задачи сводится к нахождению поверхностных зарядов, индуцированных внесением заряженной молекулы в диэлектрик. Ниже приводится краткое описание двух таких моделей – PCM [1] и COSMO [3].

В работе рассматриваются условия нормализации для столбцов (строк) матриц COSMO (*C*Onductor-like *S*creening *M*odel) [3]. Эти методы позволяют найти точные значения диагональных элементов симметричной матрицы COSMO и обеспечить выполнение условия, связывающего заряд внутри полости с поверхностным зарядом. Также рассмотренные условия позволяют разработать приближенный метод укрупненных поверхностных элементов для COSMO, аналогичный методу укрупненных поверхностных элементов для PCM (*P*olarized *C*ontinuum *M*odel) [1,4]. Этот метод должен давать лучший результат, чем в случае PCM, поскольку его матричные элементы зависят лишь от координат поверхностных элементов и менее чувствительны к ошибкам укрупнения размеров поверхностных элементов.

Статья построена следующим образом. В первой части нашей работы мы даем краткое описание условий нормировки матриц PCM и метод укрупненных поверхностных элементов, разработанный в [1]. Во второй части мы определяем условия нормировки для матриц COSMO и находим формулы для диагональных элементов симметричной матрицы. В третьей части мы определяем метод укрупненных элементов для COSMO.

## **2. PCM-метод с укрупненными поверхностными элементами для $\epsilon=\infty$ .**

Метод PCM [1,4] (модель поляризуемой диэлектрической среды) представляет собой метод нахождения точного решения электростатической задачи, в которой точечные заряды, соответствующие заряженным атомам молекулы растворяемого вещества, окружены непрерывным диэлектриком с заданной диэлектрической проницаемостью  $\epsilon$ . В этом случае электрическое поле в диэлектрической среде будет равно электрическому полю, которое создавалось бы в вакууме зарядами внутри и поверхностными зарядами, индуцированными молекулой растворяемого

вещества на поверхности, разделяющей диэлектрик-растворитель и молекулу. Таким образом, вместо решения уравнения Пуассона в трехмерном пространстве необходимо найти поверхностные заряды.

Рассмотрим точную постановку задачи о взаимодействии точечных зарядов внутри диэлектрической полости с диэлектриком. Пусть имеются две односвязные области пространства, разделённые замкнутой поверхностью  $\Xi$ . Внутренняя область  $\Omega_{in}$  имеет диэлектрическую проницаемость  $\varepsilon_{in}=1$ , а внешняя область  $\Omega_{ex}$  – проницаемость  $\varepsilon=\infty$ . Стоит отметить, что метод РСМ вполне успешно может быть применен и в случае конечной диэлектрической проницаемости внешней среды. Однако для единообразия с дальнейшим описанием изложим его в предельном случае  $\varepsilon=\infty$ . Во внутренней части расположена система зарядов  $Q_i$ , находящихся в точках  $R_i$ . В результате взаимодействия зарядов с диэлектриком на границе раздела областей индуцируется поверхностный заряд плотности  $\sigma$ . Электростатический потенциал может быть выражен как сумма потенциалов точечных зарядов внутри и поверхностных зарядов:

$$\varphi(\mathbf{r}) = \sum_i \frac{Q_i}{\varepsilon_{in} |\mathbf{r} - \mathbf{R}_i|} + \int_{\Xi} \frac{\sigma(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dS' . \quad (1)$$

Производная вдоль нормали на поверхности с внутренней стороны

$$\left( \frac{\partial \varphi_{in}(\mathbf{r})}{\partial n} \right) = \left( - \int_{\Xi} \frac{\sigma(\mathbf{r}') ((\mathbf{r} - \mathbf{r}') \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}'))}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS' + 2\pi\sigma \right) - \sum_i \frac{Q_i ((\mathbf{r} - \mathbf{R}_i) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}))}{\varepsilon_{in} |\mathbf{r} - \mathbf{R}_i|^3} . \quad (2)$$

Поверхностный интеграл является сингулярным при  $\mathbf{r}=\mathbf{r}'$ , в этом случае определим его следующим образом:

$$\int_{\Xi} \frac{\sigma(\mathbf{r}') ((\mathbf{r} - \mathbf{r}') \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}'))}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS' = \lim_{\delta \rightarrow 0} \int_{\Xi / (|\mathbf{r} - \mathbf{r}'| < \delta)} \frac{\sigma(\mathbf{r}') ((\mathbf{r} - \mathbf{r}') \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}'))}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS' . \quad (3)$$

Из теоремы Остроградского - Гаусса

$$4\pi\sigma = \frac{\partial \varphi_{in}(\mathbf{r})}{\partial n} . \quad (4)$$

Из уравнений (2) и (4) получаем интегральное уравнение для  $\sigma$ :

$$4\pi\sigma(\mathbf{r}) = \left( - \int_{\Sigma} \frac{\sigma(\mathbf{r}')((\mathbf{r}-\mathbf{r}') \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}'))}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|^3} dS' + 2\pi\sigma(\mathbf{r}) \right) - \sum_j \frac{Q_j((\mathbf{r}-\mathbf{R}_j) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}))}{\varepsilon_{in}|\mathbf{r}-\mathbf{R}_j|^3}. \quad (5)$$

Для численного решения этого интегрального уравнения введем дискретизацию – разобьем поверхность на  $N$  малых поверхностных элементов, которые можно считать точечными зарядами. Пусть  $q_i$  – заряд  $i$ -ого поверхностного элемента,  $q = \{q_i\}_{i=1,N}$  – вектор-столбец зарядов поверхностных элементов,  $S_i$  – площадь  $i$ -ого поверхностного элемента,  $\mathbf{r}_i$  – вектор, определяющий положение центра  $i$ -ого поверхностного элемента,  $\mathbf{n}_i$  – вектор нормали к  $i$ -ому поверхностному элементу, проведенный через его центр и направленный в сторону диэлектрика-растворителя. Число точечных зарядов внутри молекулы обозначим за  $M$ ,  $Q = \{Q_j\}_{j=1,M}$  – вектор-столбец зарядов атомов молекулы. Тогда уравнение (5) может быть записано в матричной форме:

$$4\pi q = ((-Aq + 2\pi q) + 2\pi q) + BQ,$$

Здесь первый интеграл для удобства записывается в виде  $(-Aq + 2\pi q)$ . Тогда после сокращения одинаковых слагаемых получаем уравнение

$$Aq = BQ, \quad (6)$$

где  $A = \{a_{ij}\}$  – квадратная матрица размера  $N \times N$ ,  $B = \{b_{ij}\}$  – матрица размера  $N \times M$ , зависящая от геометрических параметров поверхностных элементов и положения зарядов  $Q_i$  атомов молекулы. Матричные элементы матрицы  $B$  имеют вид:

$$b_{ij} = - \frac{\mathbf{n}_i \cdot (\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_j)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_j|^3} S_i. \quad (7)$$

Для столбцов матрицы  $B$  должно выполняться следующее тождество:

$$\sum_{i=1}^N b_{ij} = -4\pi. \quad (8)$$

Это тождество может быть использовано для коррекции численных ошибок дискретизации, возникающие при разбиении на конечные поверхностные элементы:

$$b_{ij} \rightarrow -4\pi \frac{b_{ij}}{\sum_{i=1}^N b_{ij}}.$$

Использование такой коррекции в программе DISOLV [5-7] дало значительное увеличение точности. Матричные элементы матрицы  $A$  имеют следующий вид [1,4]:

$$a_{ij} = \begin{cases} \frac{n_i(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|^3} S_i, & i \neq j, \\ a_{jj} = 4\pi - \sum_{i \neq j} a_{ij}, & i = j. \end{cases} \quad (9)$$

Геометрический смысл  $2\pi - \sum_{i \neq j} a_{ij}$ , – поправка на кривизну поверхности

( $a_{jj}=2\pi$  для плоского малого элемента). Из выражения (9) следует условие нормировки для столбцов матрицы  $A$ :

$$\sum_i a_{ij} = 4\pi. \quad (10)$$

Из уравнения (6) путем суммирования всех строк, а затем использованием тождеств (8) и (10), получаем тождество, связывающее суммарный поверхностный заряд с суммарным зарядом внутри полости:

$$\sum_{j=1}^N q_j = -\sum_{i=1}^M Q_i. \quad (11)$$

Для ускорения РСМ может быть использован метод Тотрова и Абагына с увеличенными поверхностными элементами [1]. Он описывается теми исходными интегральными уравнениями (6-10), что и обычная РСМ модель, но при дискретизации поверхностные элементы берутся существенно более крупными. Введем эти укрупненные поверхностные элементы следующим образом. Рассмотрим все поверхностные атомы. Объединим все малые поверхностные элементы в группы, состоящие из поверхностных элементов, наиболее близких 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 можно записать в следующем виде:

$$Rq^{big} = EQ, \quad (12)$$

где  $q^{big}$  - столбец зарядов укрупненных поверхностных элементов.

$E = \{e_{ij}\}$  - матрица размера  $N_{\{surf\}} \times M$ ,  $R = \{R_{ij}\}$  - квадратная матрица размера  $N_{\{surf\}} \times N_{\{surf\}}$ .  $N_{\{surf\}}$  - число укрупненных поверхностных элементов.

Матричные элементы для укрупненных элементов будут вычисляться по формулам:

$$\left\{ \begin{array}{l} R_{jk} = \frac{\left( \sum_{l_j} \sum_{m_k} a_{l_j m_k} S_{m_k} \right)}{\sum_{m_k} S_{m_k}}, \quad j \neq k, \\ R_{kk} = 4\pi - \sum_{j \neq k} R_{jk}, \quad j = k, \\ e_{ji} = \sum_{l_j} b_{l_j i}. \end{array} \right. \quad (13)$$

Суммирование здесь проводится по индексам  $l_j, m_k$ , которые соответствуют всем малым поверхностным элементам, попавшим в один крупный поверхностный элемент с номером  $j(k)$ . Здесь  $S_{l_j}$  - площадь малых поверхностных элементов,  $a_{l_j m_k}$  - матричные элементы для малых поверхностных элементов (9), а матричные элементы  $b_{l_j i}$  для малых поверхностных элементов вычисляются по формуле (7).

Для элементов  $e_{ji}$  выполняется условие нормализации, аналогичное (8)

$$\sum_j e_{ji} = -4\pi. \quad (14)$$

Использование его для коррекции ошибок

$$e_{ij} \rightarrow -4\pi \frac{e_{ij}}{\sum_{i=1}^N e_{ij}}$$

в программе DISOLV [5-7] дало значительное увеличение точности.

### 3. Вывод уравнения COSMO

Метод COSMO (модель экранирования, подобного экранированию в проводниках) – метод решения электростатической задачи, описанной в начале предыдущего раздела, в которой предполагается, что диэлектрическая проницаемость внутри молекулы равна 1, а диэлектрическая проницаемость внешней среды бесконечна:  $\epsilon_{out} = \infty$ . В этом предельном случае внешнюю среду можно считать проводником; таким образом, задача сводится к рассмотрению полости внутри бесконечного проводника, что, разумеется, упрощает ее.

Как и в предыдущем разделе, разобьем поверхность на малые элементы, расположенные в точках  $\mathbf{r}_i$  и имеющие заряд  $q_i$ . Из общих соображений электростатики потенциал поверхности и внешней области одинаков и принимается за ноль. Отсюда получаем уравнение COSMO [3]:

$$\sum_{k=1}^N \frac{q_k}{|\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k|} + \left( \sum_i \frac{Q_i}{|\mathbf{r}_m - \mathbf{R}_i|} \right) + \phi_{mm} = 0, \quad (15)$$

где  $\phi_{mm}$  - собственный потенциал поверхностного элемента. В матричной форме его можно переписать так:

$$A_{(COSMO)} q = -B_{(COSMO)} Q, \quad (16)$$

где  $A_{(COSMO)}$  - симметричная матрица с элементами

$$a_{mk}^{(COSMO)} \approx |\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k|^{-1}, m \neq k, \quad (17)$$

$$a_{mm}^{(COSMO)} = \frac{\phi_{mm}}{q_m},$$

а элементы матрицы  $B_{(COSMO)}$  задаются следующим выражением:



$$b_{mj}^{(COSMO)} \approx |\mathbf{r}_m - \mathbf{R}_j|^{-1}. \quad (18)$$

Для малого плоского поверхностного элемента собственный потенциал выражается следующей формулой [3,5-7]:

$$\phi_{mm} \approx q_m \frac{2\sqrt{3.83}}{\sqrt{S_i}}. \quad (19)$$

Для малых почти плоских поверхностных элементов это выражение дает хорошее приближение, как свидетельствуют расчеты с помощью программы DISOLV [5-7].

Мы, однако, заинтересованы в более точном выражении, применимом для собственного потенциала более крупного поверхностного элемента. Это выражение должно учитывать его кривизну и выражаться через параметры самих поверхностных элементов аналогично формуле (10).

Найдем точное условие нормировки для столбцов (строк) симметричной матрицы  $A_{(COSMO)}$  и  $B_{(COSMO)}$ , которое позволит нам получить точное значение диагональных поверхностных элементов. Эта задача сводится к зеркальной электростатической задаче - нахождению распределения ненулевого заряда  $q_m^{Norm}$  по исходной полости, заполненной металлом, с вакуумом вовне, как мы увидим ниже. Такое распределение заряда находится из следующих условий:

- I) Напряженность электрического поля на поверхности полости (с внутренней стороны) равна нулю.
- II) Напряженность электрического поля внутри полости (в том числе в точках, где были размещены точечные заряды) равна нулю.
- III) Потенциал внутри полости (в том числе в точках, где были размещены точечные заряды) равен константе. Потенциал на бесконечности принимаем за ноль.
- IV) Потенциал на поверхности полости равен той же константе.

Алгоритм решения этой задачи подробно изложен в Приложении.

### 3.1 Коррекция ошибок дискретизации для матрицы

$B_{(COSMO)}^T$  из условия III)

Из-за ошибок дискретизации имеем лишь приближенное равенство:

$$B_{(COSMO)}^T q^{Norm} \approx 1_M C_{val} . \quad (20)$$

, где  $1_M$  – столбец из  $M$  единиц

В развернутом виде:

$$\sum_m b_{(COSMO)mi} q_m^{Norm} \approx C_{val} \quad \forall i . \quad (21)$$

Отсюда определяем точное значение константы  $C_{val}$  :

$$C_{val} = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \sum_m b_{(COSMO)mi} q_m^{Norm} . \quad (22)$$

Коррекция ошибок дискретизации для матрицы  $B_{(COSMO)}$  производится следующим образом:

$$b_{(COSMO)mi} = b_{(COSMO)mi} \frac{C_{val}}{\sum_m b_{(COSMO)mi} q_m^{Norm}} . \quad (23)$$

Теперь равенства (20-21) выполняются точно, а не приближенно.

### 3.2 Подсчет диагональных элементов матрицы $A_{(COSMO)}$ .

Условие IV) можно записать в матричной форме:

$$A_{(COSMO)} q^{Norm} = I_N C_{val} , \quad (24)$$

где  $I_N$  - столбец из  $N$  единиц. Тогда из этого условия можно найти диагональные элементы матрицы  $A$  и, соответственно, собственные потенциалы поверхностных элементов:

$$a_{(COSMO)ii} \approx \frac{2\sqrt{3.83}}{\sqrt{S_i}} , \text{ если } q_i^{Norm} \ll \frac{\sum_j q_j^{Norm}}{N} , \quad (25)$$

Иначе

$$\sum_{j \neq i} a_{(COSMO)ij} q_j^{Norm} + a_{(COSMO)ii} q_i^{Norm} = C_{val} \quad (26)$$

и

$$a_{(COSMO)ii} = \frac{C_{val} - \sum_{j \neq i} a_{(COSMO)ij} q_j^{Norm}}{q_i^{Norm}}. \quad (27)$$

### 3.3 Условие нормализации поверхностных зарядов COSMO.

Домножая обе части уравнения (16) на  $(q^{Norm})^T$ , получаем:

$$(q^{Norm})^T A_{(COSMO)} q = -(q^{Norm})^T B_{(COSMO)} Q. \quad (28)$$

Следовательно, из (20) и (24)

$$I_N q = -I_M Q. \quad (29)$$

В развернутом виде:

$$\sum_{j=1}^N q_j = -\sum_{i=1}^M Q_i. \quad (30)$$

Использование (23) и (27) приводит к уменьшению численных ошибок. Кроме того, оно ведет к автоматическому выполнению теоретического условия на суммарный заряд поверхности (30).

### 3.4 Алгоритм решения

Уравнение COSMO для зарядов поверхностных элементов решалось с помощью итерационной схемы метода сопряженных градиентов, используемого для линейных уравнений, определяемых симметричной положительной определенной матрицей [8]. Метод сопряженных элементов минимизирует энергию, описываемую следующей квадратичной формой

$$\Delta G_{pol}(q_v) = \frac{1}{2} q_v^T A_{(COSMO)} q_v - f^T q_v, \quad (31)$$

где  $f = -B_{(COSMO)}Q$  - столбец правой части уравнения COSMO,  $q_v$  - столбец зарядов поверхностных элементов. Минимум квадратичной формы  $q$  соответствует решению уравнения COSMO.

Начальные шаги итерации выбираются так:

$$q^{(0)} = 0, p^{(0)} = f, r^{(0)} = f. \quad (32)$$

Шаги итерации:

$$\left\{ \begin{array}{l} q^{(i+1)} = q^{(i)} + \alpha_i p^{(i)}, \\ q^{(i+1)} = q^{(i)} - \alpha_i A p^{(i)}, \left( \alpha_i = \frac{(r^{(i)})^T r^{(i)}}{(p^{(i)})^T A p^{(i)}} \right), \\ p^{(i+1)} = r^{(i+1)} + \beta_i p^{(i)}, \left( \beta_i = \frac{(r^{(i+1)})^T r^{(i+1)}}{(r^{(i)})^T r^{(i)}} \right), \end{array} \right. \quad (33)$$

где  $q^{(i)}$  - столбец зарядов поверхностных элементов,  $p^{(i)}$  и  $r^{(i)}$  - столбцы вспомогательных переменных.

Используя выражение для энергии (31) на каждом шаге итерации, получаем ошибку энергии по отношению к ее значению в минимуме, даваемым столбцом  $q$ :

$$\Delta G_{pol}^{(i)} = -\frac{1}{2} (q^{(i)})^T r^{(i)} + \frac{1}{2} q^T r^{(i)}. \quad (34)$$

Верхняя граница ее модуля определяется по формуле:

$$|\Delta G_{pol}^{(i)}| < \frac{1}{2} \|r^{(i)}\| \left( \sum_j |Q_j| \right) + \frac{1}{2} |(q^{(i)})^T r^{(i)}|. \quad (35)$$

Мы использовали здесь следующее неравенство:  $\sum_i |q_i| \leq |Q_n| + |Q_p|$ , где

$Q_n$  и  $Q_p$  - соответственно, сумма отрицательных и положительных зарядов в полости. Действительно, любая силовая линия, выходящая из заряда на поверхности, может закончиться только на заряде внутри полости, поскольку поверхность полости и внешняя область эквипотенциальны; это условие нарушится, если силовая линия закончиться на полости или уйдет во внешнюю область. Поэтому величина положительной компоненты заряда полости не превышает абсолютную величину суммы всех

отрицательных зарядов в полости. Аналогичное утверждение верно и для отрицательной компоненты.

### 3.5 Производные диагональных элементов матрицы $A_{(COSMO)}$ .

Часто возникает потребность посчитать производную диагональных элементов матрицы  $A_{(COSMO)}$  по какому-нибудь параметру  $\alpha$ , например, среднему радиусу молекулы, координатам атомов и т.д. Прямое дифференцирование выражения (27) весьма сложно, поскольку само распределение поверхностных зарядов  $q^{Norm}$  сложным образом зависит от параметра  $\alpha$ . Однако производную диагональных элементов матрицы  $A_{(COSMO)}$  можно найти по-другому:

$$a_{(COSMO)ii} \approx \frac{C_s}{\sqrt{S_i}} \quad (36)$$

$$\frac{\partial a_{(COSMO)ii}}{\partial \alpha} = -C_s \frac{\frac{\partial S_i}{\partial \alpha}}{2\sqrt{S_i^3}} \approx -a_{(COSMO)ii} \sqrt{S_i} \frac{\frac{\partial S_i}{\partial \alpha}}{2\sqrt{S_i^3}} = -\frac{a_{(COSMO)ii}}{2S_i} \frac{\partial S_i}{\partial \alpha}$$

Отметим, что в полученное выражение не входит константа  $C_s$ , для которой имеются только приближенные оценки.

## 4. Укрупненные поверхностные элементы для COSMO

### 4.1 Расчет величины поверхностных элементов

Укрупненные элементы формируются так же, как в методе Тоторова и Абагына для укрупненных поверхностных элементов PCM[1]. Затем необходимо найти уравнение COSMO укрупненных поверхностных элементов. Делаем это совершенно аналогично методу Тоторова и Абагына [1] для укрупненных поверхностных элементов PCM:

- 1) Объединяем малые поверхностные элемента в более крупные. Плотность заряда на всех малых элементах, относящихся к одному крупному, считаем одинаковой
- 2) Находим новые матричные элементы для  $L$  (число поверхностных атомов) больших поверхностных элементов:

$$Yq_{(COSMO)}^{big} = -TQ, \quad (37)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} y_{jk} = \frac{\left( \sum_{l_j} \sum_{m_k} a_{(COSMO)l_j m_k} S_{m_k} \right)}{\sum_{m_k} S_{m_k}} \quad j \neq k \cdot \\ t_{ji} = \sum_{l_j} b_{(COSMO)l_j i} \end{array} \right. \quad (38)$$

С целью нахождения диагональных элементов матрицы  $Y$  и нормализации матрицы  $T$  снова нужно решить задачу о распределении ненулевого заряда  $(q^{Norm})^{big}$ . Для решения этой задачи вполне достаточно следствий из условия II) предыдущего пункта - силы в точках, где были размещены точечные заряды, равны нулю. При его реализации мы снова разбиваем большие элементы на малые, считая поверхностную плотность заряда в границах больших поверхностных элементов постоянной:

$$\sum_j (q_j^{Norm})^{big} \sum_{l_j} \frac{1}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}_{l_j}|^3} (\mathbf{R}_i - \mathbf{r}_{l_j}) = 0 \quad \forall i. \quad (39)$$

Для решения уравнений (39) уже применим метод ортогонализации Грамма - Шмидта для нахождения  $(q^{Norm})^{big}$ , поскольку число поверхностных элементов невелико. Можно, однако, использовать и итерационный метод из Приложения.

Из условия III) получаем:

$$T^T (q^{Norm})^{big} = I_M C_{val}, \quad (40)$$

где  $I_M$  – вектор единиц длиной  $M$ . В развернутом виде уравнение (40) выглядит следующим образом:

$$\sum_m t_{mi} (q_m^{Norm})^{big} \approx C_{val} \quad \forall i. \quad (41)$$

Это уравнение выполняется приближенно из-за ошибок дискретизации.

Отсюда

$$C_{val} = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \sum_m t_{mi} (q_m^{Norm})^{big}. \quad (42)$$

Коррекция ошибок дискретизации для матрицы  $T$  производится по формуле

$$t_{mi} = t_{mi} \frac{C_{val}}{\sum_m t_{mi} (q_m^{Norm})^{big}} . \quad (43)$$

Из условия IV) имеем:

$$Y(q^{Norm})^{big} = I_L C_{val} , \quad (44)$$

где  $I_L$  - столбец из единиц длиной  $L$ . Тогда из этого условия можно найти диагональные элементы матрицы.  $Y$  и, соответственно, собственные потенциалы поверхностных элементов:

$$\sum_{j \neq i} y_{ij} (q_j^{Norm})^{big} + y_{ii} (q_i^{Norm})^{big} = C_{val} , \quad (45)$$

откуда для диагональных элементов

$$y_{ii} = \frac{C_{val} - \sum_{j \neq i} y_{ij} (q_j^{Norm})^{big}}{(q_i^{Norm})^{big}} . \quad (46)$$

Домножая обе части уравнения (37) на  $\left((q^{Norm})^{big}\right)^T$ , получаем:

$$\left((q^{Norm})^{big}\right)^T Y q_{(COSMO)}^{big} = -\left((q^{Norm})^{big}\right)^T T Q , \quad (47)$$

Получим условие нормализации для зарядов

$$(I_L)^T q_{(COSMO)}^{big} = -(I_M)^T Q . \quad (48)$$

Это же можно записать в развернутом виде:

$$\sum_{j=1}^L q_{(COSMO)_j}^{big} = -\sum_{i=1}^M Q_i . \quad (49)$$

## 4.2 Производные диагональных элементов матрицы $Y$ .

Введем матрицу  $T_{surf}$  для тех номеров  $i$ , которые относятся к поверхностным атомам:

$$t_{(surf)ij} = t_{ij} . \quad (50)$$

Производные нормирующих поверхностных зарядов по какому-либо параметру  $\frac{\partial (q^{Norm})^{big}}{\partial \alpha}$  находятся из уравнения (40):

$$T_{surf}^T \frac{\partial (q^{Norm})^{big}}{\partial \alpha} = -\frac{\partial T_{surf}^T}{\partial \alpha} (q^{Norm})^{big}. \quad (51)$$

Производная диагональных элементов матрицы  $Y$  (из (44)) :

$$\sum_{j \neq i} \frac{\partial y_{ij}}{\partial \alpha} (q_j^{Norm})^{big} + \frac{\partial y_{ii}}{\partial \alpha} (q_i^{Norm})^{big} = -\sum_{j \neq i} y_{ij} \frac{\partial (q_j^{Norm})^{big}}{\partial \alpha} - y_{ii} \frac{\partial (q_i^{Norm})^{big}}{\partial \alpha}. \quad (52)$$

Отсюда получаем:

$$\frac{\partial y_{ii}}{\partial \alpha} = -\frac{\sum_{j \neq i} y_{ij} \frac{\partial (q_j^{Norm})^{big}}{\partial \alpha} + y_{ii} \frac{\partial (q_i^{Norm})^{big}}{\partial \alpha} + \sum_{j \neq i} \frac{\partial y_{ij}}{\partial \alpha} (q_j^{Norm})^{big}}{(q_i^{Norm})^{big}}. \quad (53)$$

где производные зарядов находятся из (51).

## 5. Выводы.

В данной работе получены условия нормализации для столбцов (строк) матриц модели COSMO. Из них находятся точные выражения для диагональных элементов основной матрицы COSMO. Для этих целей необходимо решить электростатическую задачу распределения заряда по металлической поверхности. Разработан метод укрупненных элементов для COSMO, аналогичный подобному методу в PCM [1]. Указанный метод позволит приближенно решать уравнение COSMO и находит радиусы Борна для модели SGB[2].



## Приложение.

### 1. Алгоритм подсчета нормалей по координатам поверхностных элементов.

В моделях COSMO часто не задаются нормали, а лишь координаты поверхностных элементов. В этом случае нормали могут быть найдены на основе следующего метода. Нормаль элемента ищем как векторную среднюю нормалей к треугольным элементам с вершиной в центральной точке многоугольного элемента с весами, пропорциональными площадям треугольников

$$\mathbf{a}_{gi} = \mathbf{r}_{gi} - \mathbf{r}_g, \quad (54)$$

где  $\mathbf{r}_g$  – радиус-вектор центра текущего поверхностного элемента,  $\mathbf{r}_{gi}$  – радиус-вектора центров соседних поверхностных элементов,  $i=1, \dots, N_{eg}$  – номера соседних поверхностных элементов.

Введем следующее обозначение:

$$\mathbf{a}_{gi\_next} = \begin{cases} \mathbf{a}_{g(i+1)} & \text{for } 1 \leq i < N_{eg} \\ \mathbf{a}_{g1} & \text{for } i = N_{eg} \end{cases}. \quad (55)$$

На первом шаге алгоритма.

$$\mathbf{n}_g = \frac{\sum_{i=1}^{N_{eg}} (\mathbf{a}_{gi} \times \mathbf{a}_{gi\_next})}{\left| \sum_{i=1}^{N_{eg}} (\mathbf{a}_{gi} \times \mathbf{a}_{gi\_next}) \right|}$$

Нормаль текущего поверхностного элемента:

$$\mathbf{n}_g = \frac{\sum_{i=1}^{N_{eg}} (\mathbf{a}_{gi} \times \mathbf{a}_{gi\_next}) \text{sign}(\mathbf{n}_{near} [\mathbf{a}_{gi} \times \mathbf{a}_{gi\_next}])}{\left| \sum_{i=1}^{N_{eg}} (\mathbf{a}_{gi} \times \mathbf{a}_{gi\_next}) \text{sign}(\mathbf{n}_{near} [\mathbf{a}_{gi} \times \mathbf{a}_{gi\_next}]) \right|} \quad (56)$$

где  $\mathbf{n}_{near}$  - нормаль соседнего поверхностного элемента, используется для согласования направлений нормалей.

При таком вычислении все нормали будут направлены в одну сторону – либо вовнутрь, либо наружу. Однако нам необходимо, чтобы они все были направлены наружу. Для этого объема поверхности вычисляется по следующей формуле:

$$V = \frac{1}{3} \oint_S (\mathbf{r} \cdot \mathbf{n}) dS \quad (57)$$

где  $\mathbf{r}$  – радиус-вектор текущей точки поверхности,  $\mathbf{n}$  - ее нормаль. Если  $V < 0$ , то для всех нормалей меняем знак:

$$\mathbf{n}_g = -\mathbf{n}_g. \quad (58)$$

## 2. Алгоритм нахождения распределения ненулевого заряда $q^{Norm}$ по исходной полости, заполненной металлом, и вакуумом вне нее.

Опишем алгоритм решения «зеркальной» задачи – нахождения распределения заряда по исходной полости, заполненной металлом, и вакуумом вне нее. Напомним четыре условия, которым должно удовлетворять такое распределение заряда:

- I) Напряженность электрического поля на поверхности полости (с внутренней стороны) равна нулю.
- II) Напряженность электрического поля внутри полости (в том числе в точках, где были размещены точечные заряды) равна нулю.
- III) Потенциал внутри полости (в том числе в точках, где были размещены точечные заряды) равен константе  $C_{val}$ . Потенциал на бесконечности принимаем за ноль
- IV) Потенциал на поверхности полости равен той же константе  $C_{val}$ .

Тогда уравнения, определяемые условиями I) и II), запишутся как условия ортогональности вектора зарядов известной системе векторов.

Из условия I) для направлений, *перпендикулярных* нормали поверхностного элемента:

$$\left[ \sum_{i \neq j} q_j^{Norm} \frac{(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|^3} \times \mathbf{n}_i \right] = 0. \quad (59)$$

Условия I) для направлений *вдоль* нормалей поверхностных элементов уравнения для поверхности:

$$\left( \frac{\partial \varphi_{in}(\mathbf{r})}{\partial n} \right) = 0. \quad (60)$$

При разбиении на поверхностные элементы из (2) при (60) и при Q=0 в матричной форме уравнение (2) выглядит следующим образом (аналогично получению уравнения (6) из (5)):

$$- Aq^{Norm} + 4\pi q^{Norm} = 0. \quad (61)$$

То же самое можно записать через матричные элементы  $a_{ij}$ :

$$- \sum_{j \neq i} a_{ij} q_j^{Norm} - a_{ii} q_i^{Norm} + 4\pi q_i^{Norm} = 0 \quad (62)$$

или в развернутом векторном виде:

$$- \mathbf{n}_i S_i \sum_{j \neq i} q_j^{Norm} \frac{(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|^3} + q_i^{Norm} \left( \sum_{j \neq i} \frac{(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i)}{|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|^3} \mathbf{n}_j S_j \right) = 0. \quad (63)$$

Для плоских малых элементов это вырождается в следующее уравнение:

$$- \mathbf{n}_i S_i \sum_{j \neq i} q_j^{Norm} \frac{(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|^3} + q_i^{Norm} 2\pi = 0. \quad (64)$$

Из условия II) для точек расположения центров атомов получаем:

$$\sum_m \frac{q_m^{Norm}}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}_m|^3} (\mathbf{R}_i - \mathbf{r}_m) = 0 \quad \forall i. \quad (65)$$

Используем итерационный метод для нахождения  $q^{Norm}$  из уравнений (58), (62) и (64). Это, по сути, нахождение вектора, ортогонального данному набору векторов.

(1) В качестве начального приближения мы выбираем вектор  $q^{(0)Norm} = S$ , где  $S$  - столбец из площадей поверхностных элементов, и нормируем его на единицу:  $\|q^{(0)Norm}\| = 1$

(2) Из условия эквипотенциальности поверхности все заряды поверхностных элементов имеют один знак, который выберем положительным  $q^{Norm} > 0$

Отсюда  $(q^{(0)Norm})^T \cdot q^{Norm} > 0$ , значит, у начального приближения есть ненулевая проекция на искомый вектор, что делает его приемлемым для итераций.

(3) Процесс ортогонализации Грамма – Шмидта [9] будет слишком затратный. Поэтому сделаем процесс поиска итерационным:

а) Нормализуем на 1 все  $3N+3M$  векторов, входящие в (58), (62) и (64). Назовем этот набор векторов  $d_k$   $k=1, \dots, 3N+3M$ ;  $\|d_k\|=1$  D.

Текущий вектор  $q_j^{(k-1)Norm}$  будем менять последовательно с каждым вектором из набора:

$q_j^{(k)Norm} = q_j^{(k-1)Norm} - ((q_j^{(k-1)Norm})^T d_k) d_k$ ,  $k = 1, \dots, 3N + 3M$ . Если какая-то из компонент этого вектора получается меньше нуля  $(q_j^{(k)Norm})_m < 0$ , то обнуляем ее  $(q_j^{(k)Norm})_m = 0$ .

б) Если  $\|q_j^{(3N+3M)Norm}\| \approx 1$ , то прекращаем итерации, если нет – возвращаемся на пункт (а) алгоритма с  $q_{j+1}^{(0)Norm} = q_j^{(3N+3M)Norm} / \|q_j^{(3N+3M)Norm}\|$ .

## Список литературы

1. *Totrov M., Abagyan R.* //Biopolymers (Peptide Science). 2001. V.60. P.124.
2. *Klamt A., Schuurmann G.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans 2. 1993. P.799.
3. *Tomasi J., Persico M.* //Chem. Rev. 1984. V. 94. P. 2027.
4. *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.
5. *Купервассер О.Ю., Жабин С.Н., Сулимов В.Б.* // Сб. матер. II Всерос. конф. «Многомаштабное моделирование процессов и структур в нанотехнологиях». М.:МИФИ, 2009. С.230.
6. *Купервассер О.Ю., Жабин С.Н., Мартынов Я.Б. и др.* // Вычислительные методы и программирование. 2011. Т.12. С. 246.
7. *Shewchuk J.R.* An Introduction to the Conjugate Gradient Method Without the Agonizing Pain. Technical report. Carnegie Mellon University: School of Computer Science, 1994.
8. *Беклемишев Д.В.* Курс аналитической геометрии и линейной алгебры. М.: Наука, 1984.
9. *Romanov A.N., Jabin S.N., Martynov Y.B. at all.* // J. Phys. Chem. A. 2004. V.108. N. 43. P. 9323.