

Глава 5. ПРЯМОЕ РЕШЕНИЕ ФАЗОВОЙ ПРОБЛЕМЫ ДЛЯ НИЗКОУГЛОВЫХ РЕФЛЕКСОВ.

5.1 Введение

В этом разделе мы обсудим новый подход к прямому решению фазовой проблемы для низкоугловых рефлексов при наличии гистограммы, которой должен обладать искомый синтез электронной плотности.

Внешне идея подхода проста - сгенерируем множество различных фазовых наборов (например, датчиком случайных чисел) и выберем тот, который приводит к гистограмме, наиболее близкой к эталону. Можно было бы ожидать, что, когда число сгенерированных вариантов велико, среди них с большой вероятностью встретится набор фаз, близких к настоящим значениям, и он может быть опознан по "хорошей" гистограмме соответствующего синтеза.

Однако, в действительности, ситуация более сложная. Во-первых, решение задачи - найти фазы, приводящие при заданных модулях структурных факторов к предписанной гистограмме синтеза - вообще говоря, с практической точки зрения, неединственно. Оказывается, что могут существовать сильно различающиеся наборы фаз, приводящие к достаточно хорошим гистограммам. Поскольку, предсказывая "эталонную" гистограмму для белка с еще не известной структурой, мы всегда делаем это с некоторой ошибкой, то любой набор фаз, приводящий к гистограмме, отличающейся от эталона в пределах этой ошибки, должен рассматриваться как возможный. Таким образом, отбор наборов фаз по соответствующей им гистограмме

приводит к множеству вариантов, среди которых встречаются и резко различающиеся между собой.

Методы кластерного анализа позволяют более тщательно исследовать множество отобранных вариантов (с хорошей гистограммой) и разбить его на кластеры, группирующиеся вокруг различных вариантов решения фазовой проблемы. Усреднение вариантов внутри каждого из выделенных кластеров позволяет выделить небольшое число (два-три) возможных вариантов решения фазовой проблемы.

Проведенные нами тесты показали, что точное решение попадает в число отобранных вариантов и, более того, может быть, как правило, выделено из остальных по характеристикам разброса точек внутри кластера относительно среднего. Полученное в одном из тестов решение (отвечающее разрешению 30A - 29 рефлексов) характеризовалось коэффициентом корреляции с точным решением 0.94 и средним расхождением с точными фазами 40 градусов.

Близкий подход - полный перебор всех возможных вариантов значений фаз (для ц/с структур) и отбор варианта с наилучшей гистограммой - был использован ([82], [83]) в работе с водно-липидными упорядоченными фазами. Однако экспоненциальный рост числа возможных вариантов при увеличении числа рефлексов, участвующих в работе, заставил нас в нашей работе использовать менее трудоемкий путь просмотра вариантов.

Наличие погрешностей в предсказании эталонной гистограммы заставило отказаться от попытки поиска абсолютного минимума и ввести усреднение допустимых вариантов внутри каждого из образовавшихся кластеров.

5.2. Гарантирует ли хорошая гистограмма правильность решения фазовой проблемы ?

5.2.I. Постановка задачи.

Пусть

$$\rho^{\text{ex}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{|\mathcal{V}|} \sum_{\mathbf{s} \leq \mathbf{s}_{\max}} F^{\text{ex}}(\mathbf{s}) e^{i\varphi(\mathbf{s})} e^{-2\pi i(\mathbf{s}, \mathbf{r})}. \quad (5.I)$$

Мы будем предполагать далее, что значения модулей $\{F^{\text{ex}}(\mathbf{s})\}$ нам известны и все синтезы, о которых будет ниже идти речь, рассчитаны с этими значениями модулей. Мы будем также предполагать, что нам известна гистограмма $\{\nu_k^{\text{ex}}\}_{k=1}^K$, отвечающая синтезу $\rho^{\text{ex}}(\mathbf{r})$.

Проблема, которой мы будем заниматься далее, состоит в нахождении значений фаз структурных факторов при условии, что известны модули $\{F^{\text{ex}}(\mathbf{s})\}$ и гистограмма $\{\nu_k^{\text{ex}}\}_{k=1}^K$, отвечающие точному синтезу.

Пусть мы имеем какой-то пробный набор фаз $\{\varphi^o(\mathbf{s})\}$. Мы будем говорить, что ему соответствует гистограмма $\{\nu_k^o\}_{k=1}^K$, имея в виду гистограмму синтеза вида (5.I), рассчитанного с точными значениями модулей $\{F^{\text{ex}}(\mathbf{s})\}$ и пробными значениями фаз $\{\varphi^o(\mathbf{s})\}$. Первый вопрос, на который мы попытаемся ответить - если гистограмма $\{\nu_k^o\}_{k=1}^K$ близка к эталонной $\{\nu_k^{\text{ex}}\}_{k=1}^K$, то можно ли гарантировать, что пробные фазы $\{\varphi^o(\mathbf{s})\}$ близки к точным ? Прежде чем ответить на этот вопрос, мы должны более четко определить, что такое близкие гистограммы и что такое близкие наборы фаз.

5.2.2. Критерий близости гистограмм.

В этом разделе в качестве величины, характеризующей различие в гистограммах, мы будем использовать величину

$$Q_h = Q_h(\{v_k^c\}, \{v_k^{ex}\}) = \sum_{k=1}^K |v_k^c - v_k^{ex}| . \quad (5.2)$$

Мы будем называть эту величину расстоянием между гистограммами $\{v_k^c\}$ и $\{v_k^{ex}\}$. Можно, естественно, вводить и другие меры близости гистограмм, например (3.12) и т.д. Наши тесты не выявили существенных преимуществ использования того или иного способа измерения расстояния между гистограммами перед другими.

5.2.3. Критерии близости наборов фаз.

Целью решения фазовой проблемы является получение интерпретируемого синтеза. Однаковой величины ошибки в фазах сильных и слабых рефлексов приводят к совершенно различным по величине искажениям синтеза. Особенно это заметно при использовании малого числа рефлексов для расчета синтеза. Поэтому, сравнивая наборы фаз, мы должны учитывать и то, каким по силе рефлексам эти фазы отвечают. Примерами взвешенных критериев близости наборов фаз являются "коэффициент корреляции"

$$\hat{C}(\rho^o, \rho^{ex}) = \sum_s F^2(s) \cos(\varphi^o(s) - \varphi^{ex}(s)) / \sum_s F^2(s) \quad (5.3)$$

(его максимальное значение равно 1 при $\rho^o=\rho^{ex}$, минимальное равно -1 при $\rho^o=-\rho^{ex}$, среднее значение равно 0) или критерий близости соответствующих синтезов

$$\hat{Q}_s(\rho^o, \rho^{ex}) =$$

$$\begin{aligned}
 &= \left\{ \int_V [\rho^o(\mathbf{r}) - \rho^{ex}(\mathbf{r})]^2 dV_{\mathbf{r}} / \int_V [\rho^{ex}(\mathbf{r})]^2 dV_{\mathbf{r}} \right\}^{1/2} = \\
 &= (2 - 2\hat{C})^{1/2} \tag{5.4}
 \end{aligned}$$

(его минимальное значение равно 0 при $\rho^o = \rho^{ex}$, максимальное равно 2 при $\rho^o = -\rho^{ex}$, среднее значение равно $\sqrt{2}$).

Решая фазовую проблему *ab initio*, нужно, однако, иметь в виду необходимость сведения наборов фаз перед сравнением к одному и тому же началу координат. Дело в том, что все функции вида

$$\rho_{t,\alpha}^o(\mathbf{r}) = \rho^o(\alpha \mathbf{r} + \mathbf{t}), \tag{5.5}$$

(где \mathbf{t} – произвольный вектор, $\alpha = \pm 1$) будут иметь одинаковый набор модулей структурных факторов и одинаковые гистограммы $\{\nu_k^o\}$. Поэтому прежде, чем сравнивать ρ^o с ρ^{ex} , мы должны "сдвинуть" ρ^o в систему координат, в которой она наиболее близка к ρ^{ex} (и, возможно, перейти к энантиоморфу). Мы определим "кристаллографическое" расстояние между ρ^o и ρ^{ex} (или, что то же, взвешенное расстояние между наборами фаз $\{\varphi^o(\mathbf{s})\}$ и $\{\varphi^{ex}(\mathbf{s})\}$) как

$$Q_s = \min_{\mathbf{t} \in T} \min_{\alpha=\pm 1} \hat{Q}_s(\rho_{t,\alpha}^o, \rho^{ex}) \tag{5.6}$$

(здесь T – множество всевозможных сдвигов начала координат). В случае, когда функция $\rho^{ex}(\mathbf{r})$ имеет группу симметрий, отличную от $P1$, множество допустимых сдвигов T может свестись к конечному числу вариантов. Например, для группы $P2_12_12_1$ мы должны, вычисляя Q_s , перебрать 16 вариантов выбора начала координат и энантиоморфа.

5.2.4. Модельная структура.

Для проведения теста был взят димер, состоящий из двух

молекул карбоксипептидазы и размещенный без самопересечений в элементарной ячейке с размерами $76 \times 106 \times 116$ Å в пространственной группе $P2_1 2_1 2_1$. Этот тест предварял работу с белком фактором элонгации G [114], поэтому были взяты параметры элементарной ячейки этого белка и сконструирована модель эквивалентного молекулярного веса. По атомной модели были рассчитаны структурные факторы, модули которых имитировали далее экспериментально определенные величины $\{F^{ex}(s)\}$, а фазы использовались лишь для анализа результатов теста.

5.2.5. Связь между значениями критериев Q_h и Q_s .

Первый тест заключался в генерации большого числа (400000) случайных наборов фаз, отвечающих разрешению 30 Å (29 рефлексов), расчете для каждого варианта величин Q_h и Q_s и анализе распределения вариантов по этим двум параметрам. В Таблице 5.1 представлен фрагмент результатов этого теста. Первое, что видно из этой таблицы – среди вариантов фазового набора с наименее отличающимися от точной ($Q_h < 0.10$) гистограммами есть как близкие к точному набору, так и достаточно далекие от него ($Q_s \sim 1.0$). Таким образом, ответ на вопрос, поставленный в заголовке раздела 5.2, отрицателен – хорошая гистограмма еще не гарантирует правильности синтеза.

5.3. Выделение альтернативных вариантов.

5.3.1. Кластерный анализ.

Более внимательный взгляд на Таблицу 5.1 позволяет увидеть, что варианты с хорошими гистограммами делятся на

Таблица 5.1. Распределение значений величин Q_h и Q_s , отвечающих пробным наборам фаз (в таблице даны количества пробных вариантов, для которых значения Q_h и Q_s лежат в соответствующих интервалах).

Q_h	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2
Q_s										
0.075	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.100	1	7	14	6	4	0	5	27	10	0
0.125	5	29	86	103	42	0	44	305	119	0
0.150	1	70	284	359	160	3	138	1290	689	2
0.175	4	84	531	846	428	24	451	3384	2146	9
0.200	1	93	701	1523	872	110	848	6301	4556	71
0.225	1	52	727	2139	1680	269	1502	9732	7571	191
0.250	0	32	685	2812	2852	569	2123	12326	10144	312
0.275	0	27	610	3265	4398	1220	2746	13828	11593	508
0.300	0	6	486	3594	5114	2235	2876	13752	11107	553
0.325	0	2	311	3645	7310	3298	2740	12483	9511	477
0.350	0	2	186	3186	8633	4763	2385	10359	7000	303
0.375	0	0	78	2504	8842	5995	1929	7784	4781	149
0.400	0	0	52	1723	8476	7495	1465	5157	2887	49
0.425	0	0	26	1145	7424	8358	1383	2950	1716	26
0.450	0	0	8	651	6212	8566	1520	1492	891	10
0.475	0	0	3	377	4527	8204	2001	658	453	1

Значения Q_h и Q_s вычисляются согласно (5.2) и (5.6) соответственно.

две группы : в одну попадают варианты с $Q_s \sim 0.5$, в другую с $Q_s \sim 1.0$. По мере снижения требований к качеству гистограмм (увеличение Q_s) число вариантов в этих группах увеличивается, разброс значений критерия Q_s внутри этих групп возрастает и, наконец, эти группы сливаются. Такая картина позволяет предположить, что существуют по крайней мере два набора фаз, приводящих к предписанной гистограмме при заданных модулях структурных факторов. (Среди группы вариантов с $Q_s \sim 1.0$ могут, вообще говоря, быть далекие друг от друга варианты, но находящиеся на одинаковом расстоянии от точного набора фаз, см.Рис.5.1). Более подробную картину дает кластерный анализ вариантов, обладающих хорошей гистограммой.

Для более подробного анализа было отобрано 39 вариантов $\rho_1^o, \rho_2^o, \dots, \rho_{39}^o$ с $Q_h(\rho_j^o, \rho_k^o) < 0.1$ и для них рассчитана матрица попарных расстояний $Q_s(\rho_j^o, \rho_k^o)$. Суть процедуры кластерного анализа заключается в том, что мы пытаемся объединить в кластеры варианты, находящиеся достаточно близко друг от друга (варианты с $Q_s(\rho_j^o, \rho_k^o) < \varepsilon$). Понятно, что по мере увеличения порогового значения ε число вариантов в кластерах возрастает, а число кластеров убывает. Ход процесса объединения вариантов в кластеры представлен на Рис.5.2 (порядок, в котором изображены варианты на рисунке, выбран исходя из удобства представления дерева; он не соответствует, конечно, порядку, в котором эти варианты были сгенерированы). Анализ проводился при помощи программы РIM пакета программ BMDP [115].

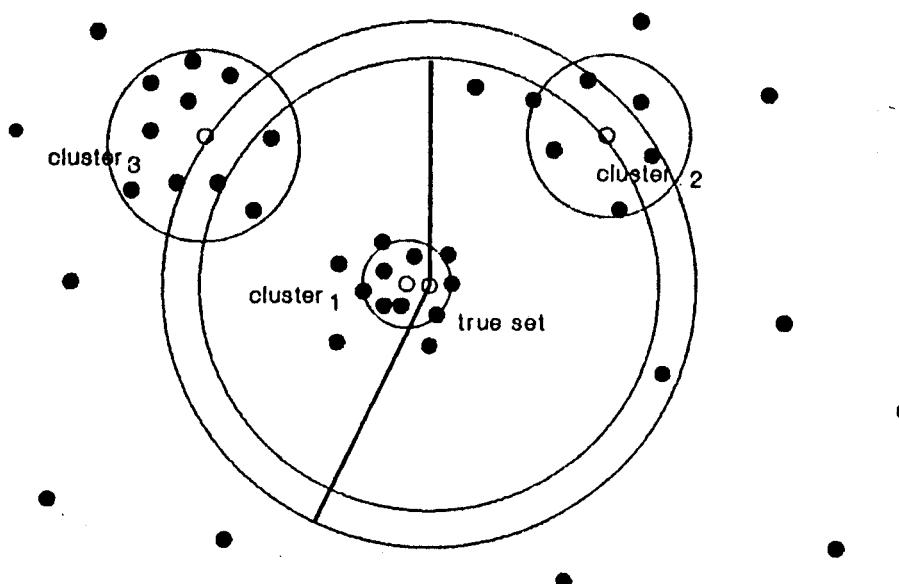


Рис.5.1. Схема возможного разделения вариантов на кластеры, объясняющего результаты, приведенные в Таб.5.1.

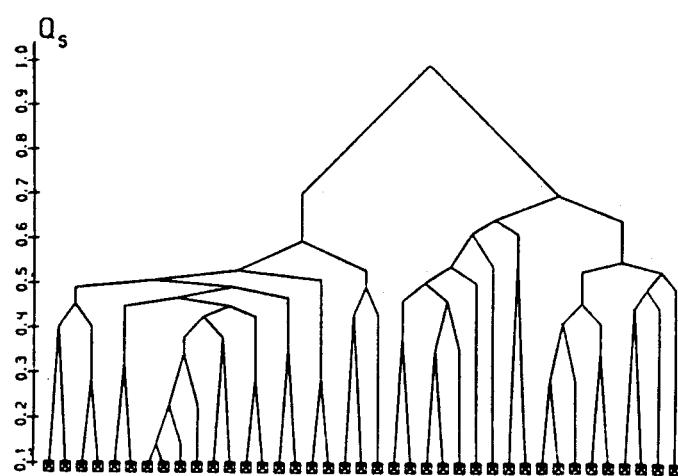


Рис.5.2. Схема процесса разделения 39 лучших вариантов фаз на кластеры в тесте с искусственной моделью.

5.3.2. Выделение альтернативных решений.

В соответствии с Рис.5.2 мы остановились на разбивке упомянутых выше 39 вариантов на два кластера : кластер А из 21 варианта и кластер В из 18 вариантов. При этом оказалось (см. Табл.5.2), что в кластер А попали варианты фазового набора, находящиеся на расстоянии Q_s от 0.23 до 0.66 от точного, а в кластер В варианты, находящиеся на расстоянии $Q_s > 0.89$ от точного. Подчёркнем, что при разбивке вариантов на кластеры использовалась только матрица попарных расстояний между вариантами и никак не использовалась информация о том, насколько эти варианты на самом деле близки к точному набору.

Для выделения из кластера А "тиpicного представителя" было проведено усреднение вариантов по кластеру. Мы определили для каждого рефлекса показатель достоверности $m(s)$ и "наилучшую" фазу $\varphi^{\text{best}}(s)$ по формуле :

$$m(s) e^{i\varphi^{\text{best}}(s)} = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M e^{i\varphi_j(s)}, \quad (5.7)$$

где М - число вариантов в кластере (оно равно 21 для кластера А), $\varphi_j(s)$ - значение соответствующей фазы в j-ом наборе. Естественно, перед усреднением все варианты были приведены к единому началу координат и энантиоморфу. Для этого один из вариантов кластера был принят за реперный, а остальные приводились каждый в ту систему координат, в которой обеспечивалось минимальное расстояние \hat{Q}_s от репера. С модулями $\{F^{\text{ex}}(s)\}$ и полученными таким образом значениями фаз $\{\varphi^{\text{best}}(s)\}$ был рассчитан синтез $\rho_A(r)$. Аналогичная процедура усреднения была применена к 18 вариантам кластера В и был рассчитан аналогичным образом синтез $\rho_B(r)$.

Таблица 5.2. Характеристики кластеров, выделенных в тесте с модельной структурой.

	Кластер А	Кластер В
Число вариантов в кластере	21	18
Расстояние Q_s между элементами кластера и точным решением фазовой проблемы		
min	0.23	0.89
max	0.66	1.12
average	0.45	0.97
$\langle m \rangle_s$	0.52	0.41
$\langle Q_s(\rho^{\text{best}}, \rho_j) \rangle_j$	0.42	0.54
$Q_s(\rho^{\text{best}}, \rho^{\text{ex}})$	0.34	0.95
$C(\rho^{\text{best}}, \rho^{\text{ex}})$	0.94	0.55
$\langle \varphi^{\text{best}} - \varphi^{\text{ex}} \rangle_s$ (deg.)	40	71

Здесь ρ^{ex} - точный синтез и φ^{ex} - соответствующие фазы структурных факторов; ρ^{best} , φ^{best} определены согласно (5.7) по соответствующему кластеру.

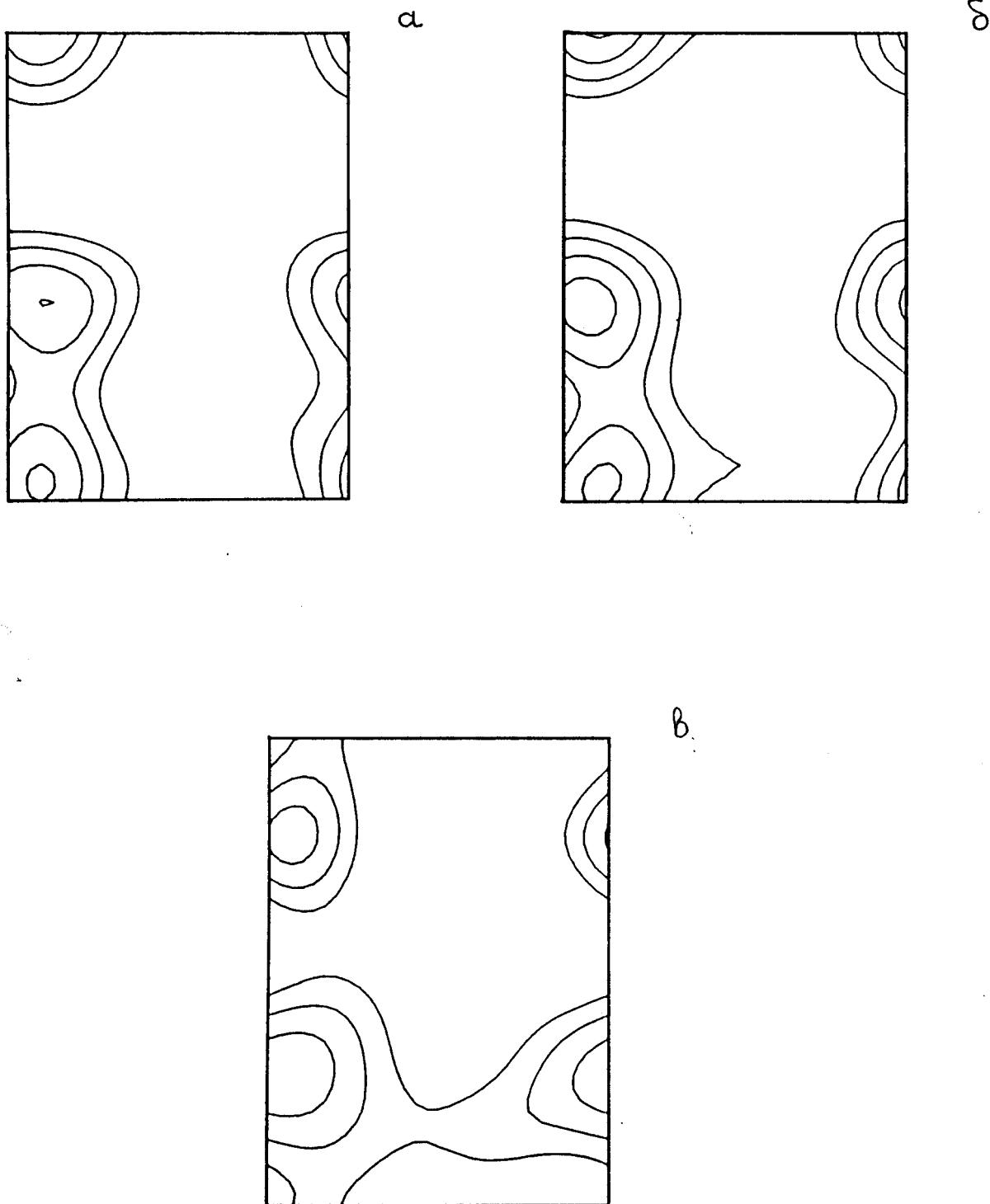


Рис.5.3. Сечение $z=6/40$ для различных синтезов :
 а) точные значения фаз; б) усредненные по кластеру А фазы;
 в) усредненные по кластеру В фазы.

На Рис.5.3. приведены сечения, отвечающие найденным синтезам $\rho_A(r)$ и $\rho_B(r)$ и синтезу $\rho^{ex}(r)$, рассчитанному с точными значениями фаз.

В Таблице 5.2 приведены средние значения показателей достоверности и фазовой ошибки для фаз $\{\phi^{\text{best}}(s)\}$, полученных усреднением по кластерам А и В. Из таблицы видно, что кластер, соответствующий правильному решению (кластер А), характеризуется большим средним показателем достоверности и меньшим разбросом вариантов вокруг среднего, нежели кластер В, отвечающий постороннему решению фазовой проблемы.

5.3.3. Тестовое определение фаз для цитохрома $b5$.

В качестве следующего объекта для тестирования метода был выбран белок цитохром $b5$ [110] (пространственная группа $P2_12_12$, размеры элементарной ячейки $65 \times 46 \times 30$ Å). По координатам атомов, взятым из банка белковых молекул, были рассчитаны точные значения структурных факторов, по ним рассчитан синтез Фурье разрешения 13.6 Å (29 рефлексов) и построена эталонная гистограмма. Далее была поставлена задача определения значений фаз структурных факторов зоны 13.6 Å, используя для этой цели лишь значения модулей структурных факторов и эталонную гистограмму.

Для этой цели было сгенерировано 500 000 случайных наборов фаз и из них отобрано 49 вариантов, дающих близкую к эталону гистограмму ($Q_h < 0.1$). Процесс разбивки этих 49 вариантов на кластеры иллюстрируется рис.5.4. В лучшем из них было получено решение фазовой проблемы со средней фазовой ошибкой 32° и коэффициентом корреляции с точными фазами $C=0.92$. На рис.5.6 показаны карты распределения

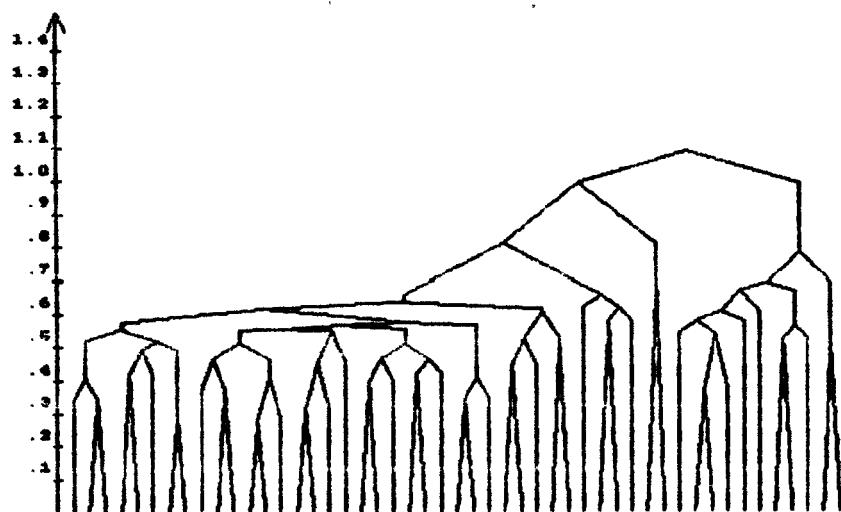


Рис.5.4. Схема разделения вариантов на кластеры в тесте с цитохромом.

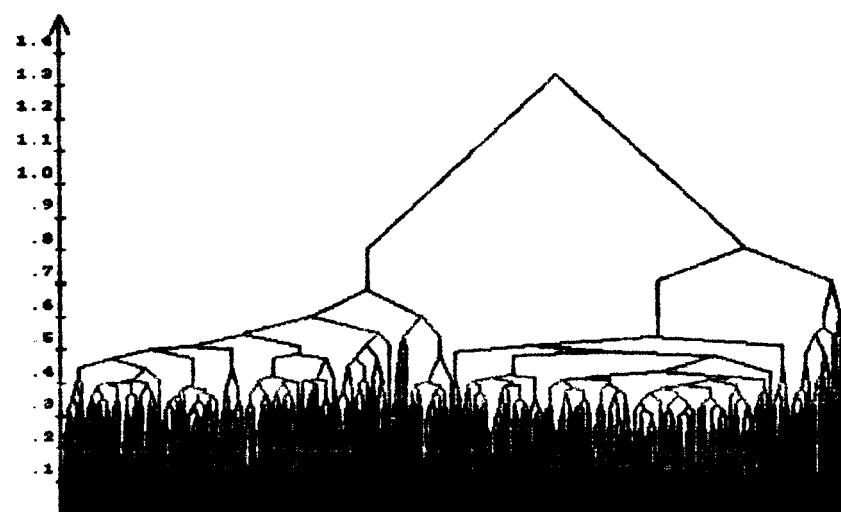


Рис.5.5. Схема разделения вариантов на кластеры в тесте с белком Бена-Джонса.

электронной плотности для точного синтеза и синтеза с определенными указанным методом фазами.

5.3.4. Тестовое определение фаз для белка Бена-Джонса.

Этот белок кристаллизуется в пространственной группе $P2_12_12$ в ячейке с размерами $55 \times 52 \times 43$ Å, определялись фазы 25 низкоугловых рефлексов (разрешения до 16 Å). Ход вычислительного эксперимента был аналогичен тесту с цитохромом. Было сгенерировано 100 000 случайных вариантов фазового набора и отобрано для дальнейшего анализа 488 вариантов. Процесс разбиения этих вариантов на кластеры показан на рис.5.5. Выделение кластера и усреднение вариантов внутри кластера позволило получить решение фазовой проблемы со средней фазовой ошибкой 41° и коэффициентом корреляции с правильным решением $C=0.93$. На рис.5.7 показаны карты электронной плотности, рассчитанные с фазами, определенными предложенным методом.

Таким образом, результаты тестов показывают, что следующая процедура :

- а) генерация случайных наборов фаз и отбор вариантов фазового набора, приводящих к правильной гистограмме;
 - б) разбиение отобранных вариантов на кластеры, исходя из матрицы попарных расстояний Q_g между вариантами;
 - в) усреднение вариантов внутри кластеров
- приводит к получению небольшого числа возможных решений фазовой проблемы, в число которых входит и решение достаточно близкое к правильному.

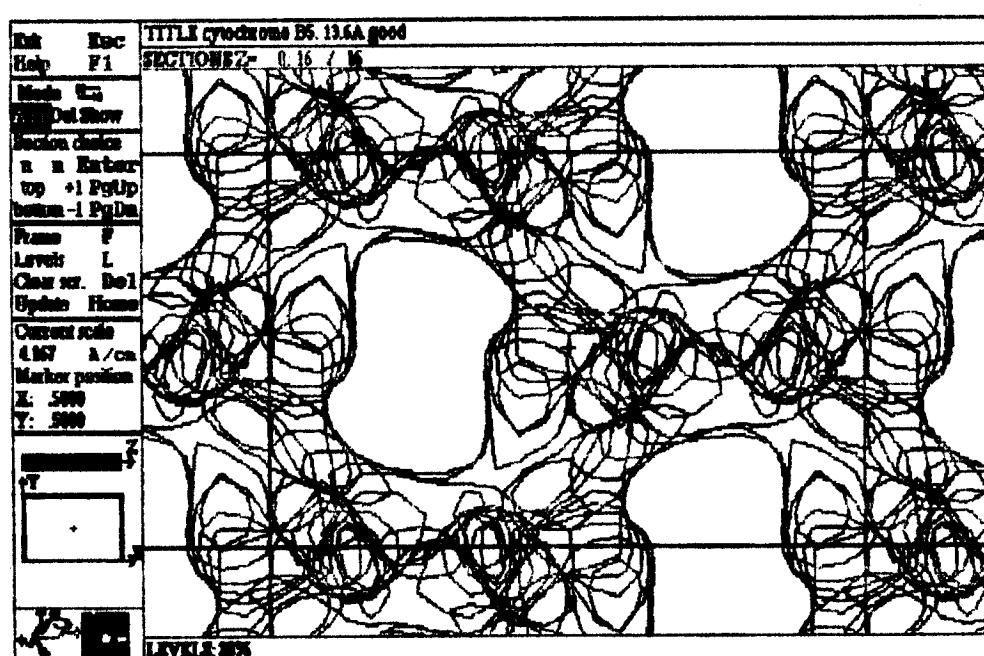
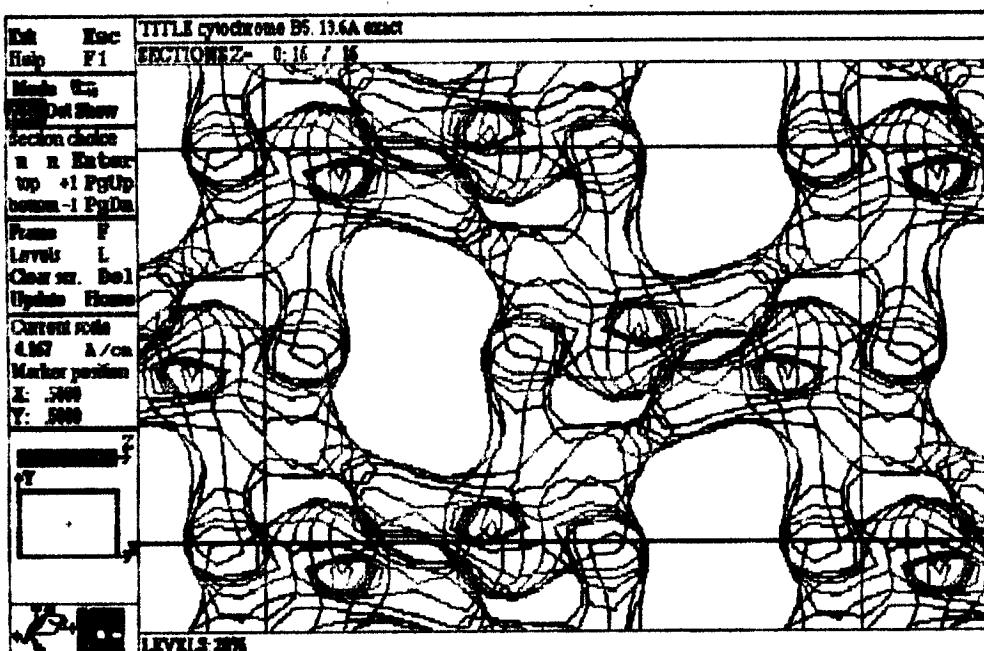
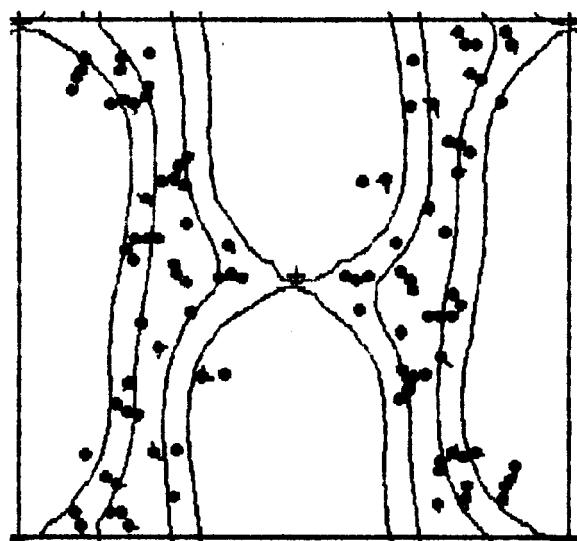
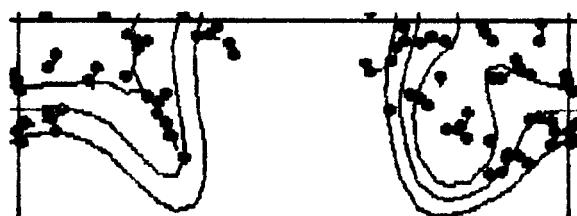


Рис.5.6. а) Точный синтез Фурье для цитохрома b5;
б) синтез с фазами, определенными *ab initio*.
(Показана проекция вдоль кристаллографической оси z).

$z = 0 / 16$  $z = 3 / 16$ 

+

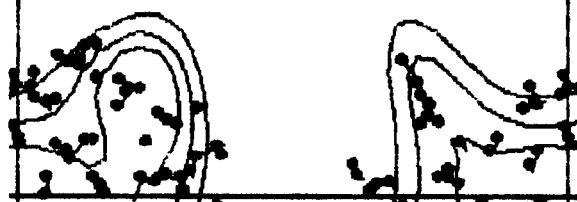
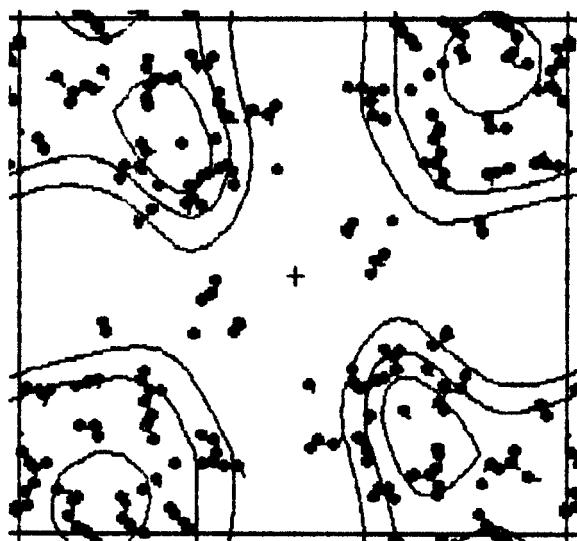
 $z = 6 / 16$ 

Рис.5.7. Сечения синтеза Фурье для белка Бена-Джонса, рассчитанного с фазами, определенными *ab initio*. Показаны положения атомов в модели белка. (На синтезе показаны линии уровня, выделяющие 10, 30 и 50 % объема элементарной ячейки).

5.4. Определение фаз при разрешении 30 Å для фактора элонгации G.

Работа по определению структуры фактора элонгации G из *Termus Thermophilus* ведется под руководством Ю.Н.Чиргадзе в Институте белка АН СССР и в НИВЦ АН СССР. Белок кристаллизован в пространственной группе $P2_12_12_1$, и имеет параметры ячейки около $76 \times 106 \times 116$ Å.

5.4.1. Определение эталонной гистограммы.

Для предсказания гистограммы, которой должен обладать "правильный" синтез электронной плотности разрешения 30 Å, для G-фактора был применен подход, изложенный в разделе 2.6.

Описанная в разделе 5.2.4 модельная структура допускает различные варианты размещения в элементарной ячейке. Нами были взяты три различных варианта допустимой упаковки и рассчитаны соответствующие гистограммы, отвечающие разрешению 30 Å. Эти гистограммы оказались близки между собой (значения попарных расстояний Q_h между гистограммами не превышали 0.1). Далее работа по определению фаз проводилась в нескольких вариантах: с использованием поочередно каждой из этих трех гистограмм и с использованием усредненной гистограммы. Во всех четырех вариантах работы были получены сходные результаты. Ниже мы опишем кратко ход работ с использованием усредненной гистограммы.

5.4.2. Генерация вариантов и разбивка на кластеры.

Было сгенерировано 500 000 вариантов фазового набора и из них отобрано 44 варианта, дающих наилучшее соответствие со смоделированной гистограммой ($Q_h < 0.125$). Рис.5.8

илюстрирует процесс выделения кластеров. В отличие от Рис.5.2 мы смогли здесь выделить уверенно лишь один кластер из 18 вариантов. Попытки выделить другие кластеры приводили к кластерам из небольшого числа вариантов, характеризующимся большим разбросом вариантов внутри кластера. В результате усреднения были получены фазы, обладающие средним показателем достоверности 0.54. Разброс вариантов в кластере относительно среднего характеризовался величиной $Q_s = 0.46$.

На Рис.5.9 приведено стереоизображение участка синтеза электронной плотности, рассчитанного с определенными таким образом фазами.

Далее набор фаз был расширен до разрешения 22 Å с использованием той же методики. Однако, при этом генерировались случайно только значение фаз в зоне от 30 Å до 22 Å, а для фаз зоны $d > 30$ Å были фиксированы определенные ранее значения. Рис.5.10 представляет проекцию элементарной ячейки вдоль кристаллографической оси x. Полученный синтез находится в хорошем соответствии с результатами, полученными методами электронной микроскопии.

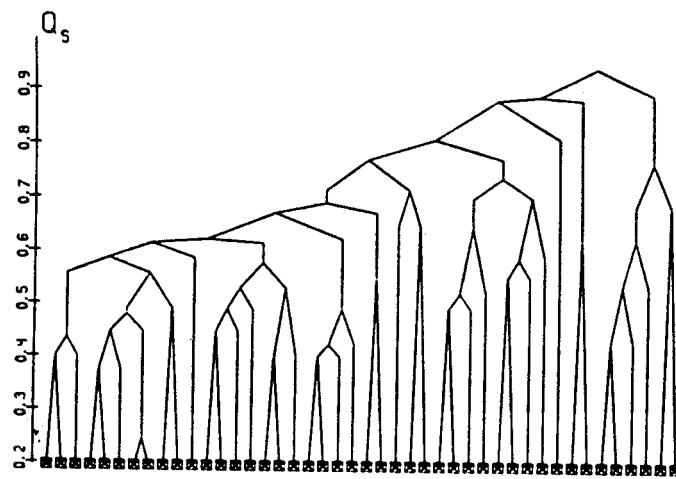


Рис.5.8. Схема процесса разделения вариантов на кластеры для фактора элонгации G.

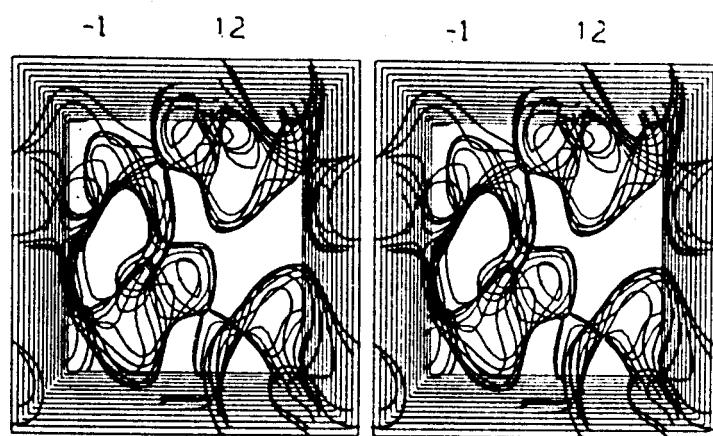


Рис.5.9. Фрагмент синтеза электронной плотности разрешения ЗОА для фактора элонгации G, рассчитанного с фазами, определенными "из гистограммы".

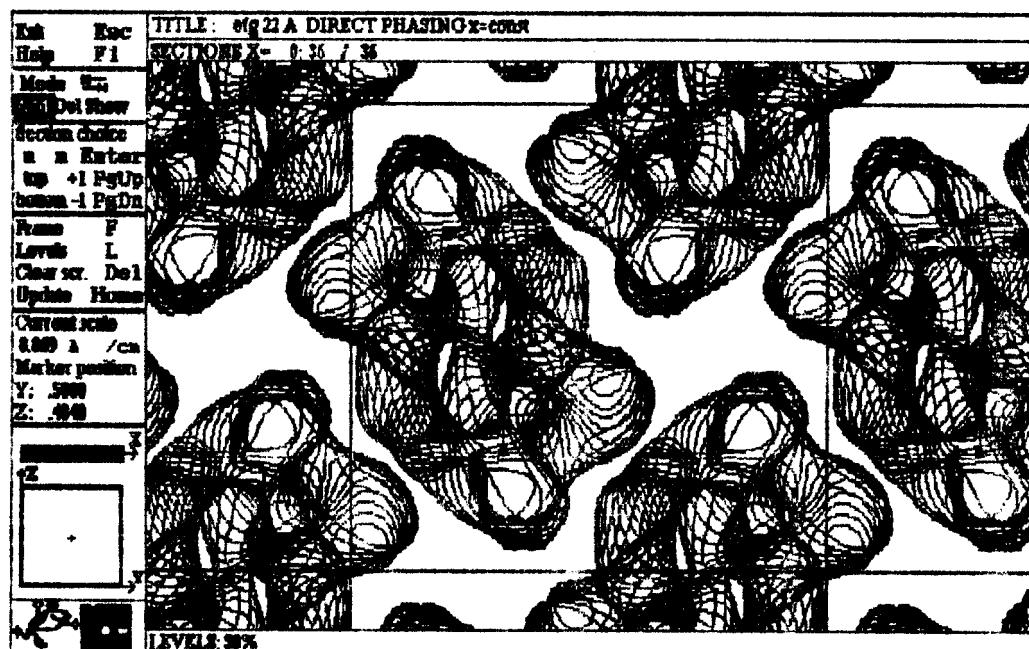


Рис.5.10. Проекция элементарной ячейки вдоль оси х для синтеза электронной плотности разрешения 22А для фактора элонгации G, рассчитанного с фазами, определенными "из гистограммы".

Глава 6. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ.

6.1. Введение.

В этом разделе мы рассмотрим некоторые вычислительные проблемы, возникающие при практической реализации подходов, изложенных в предыдущих разделах.

Первая задача, которую мы разберем, имеет вполне "классическую" формулировку : в n -мерном пространстве найти линейное многообразие заданной размерности m , наилучшим образом (в смысле среднеквадратичного отклонения) приближающее заданный набор точек этого пространства. Эта проблема возникала в разделе 2 при анализе форм гистограмм, отвечающих различным белкам.

Вторая тема этого раздела связана с задачами минимизации функций, зависящих от большого числа переменных. Многие из разобранных выше подходов сводились в конечном счете к минимизации некоторого сложным образом определенного критерия качества пробного набора фаз. При этом вычисление каждого значения такого критерия требует обычно ощутимых затрат процессорного времени компьютера. До последнего времени считалось, что наиболее трудноразрешимой проблемой при минимизации такого рода функций является расчет градиента минимизируемой функции (необходимого при минимизации, поскольку именно он определяет направление, в котором надо сдвигать варьируемые параметры для того, чтобы уменьшить значение целевой функции). Так, при вычислении частных производных по разностным формулам для расчета градиента требуется в n раз больше времени, нежели для расчета одного значения функции (n - число варьируемых

параметров). При времени расчета одного значения критерия, исчисляемого минутами, и значительном числе переменных (в задаче уточнения атомной структуры это число может достигать десятков тысяч) задача расчета градиента может выглядеть неразрешимой. Однако, как было установлено в работе [118], оказывается, что для любой функции $f(\mathbf{x})$ произвольного числа переменных n можно построить алгоритм, требующий для расчета значений всех компонент градиента практически такое же время, которое нужно для расчета одного значения функции $f(\mathbf{x})$. Этот факт имеет чрезвычайно большое методологическое значение для задач рентгеноструктурного анализа. Из него следует, что любая характеристика объекта, вычисляемая на доступном исследователю компьютере, может быть локально улучшена на компьютере той же мощности. В разделе 6.3 изложена реализация этой общей идеи для задач, возникающих при определении пространственной структуры вещества методами рентгеноструктурного анализа. В частности, разработанные алгоритмы позволили практически реализовать подходы, изложенные в предыдущих разделах.

Кристаллы исследуемого вещества обладают, как правило, нетривиальной симметрией. Это обстоятельство позволяет, в частности, существенно экономить время компьютерных расчетов за счет использования этой симметрии. В разделе 6.4 показано, как симметрия может быть учтена в процессе быстрого расчета градиента минимизируемой функции.

6.2. Наилучшая линейная аппроксимация набора точек в гильбертовом пространстве.

6.2.1. Поиск точки, наименее удаленной от заданного множества точек.

Мы начнем с простого факта, доказательство которого почти очевидно.

ТЕОРЕМА 6.1. Пусть x^1, \dots, x^N – заданные точки гильбертова пространства \mathcal{X} и

$$Q(a) = \sum_{j=1}^N \|x^j - a\|^2. \quad (6.1)$$

Тогда

$$\min_{a \in \mathcal{X}} Q(a) = \sum_{j=1}^N \|x^j\|^2 - N \|x^{av}\|^2, \quad (6.2)$$

$$\arg \min_{a \in \mathcal{X}} Q(a) = x^{av} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x^j. \quad (6.3)$$

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО Теоремы 6.1.

$$\begin{aligned} & \sum_{j=1}^N \|x^j - a\|^2 = \sum_{j=1}^N (x^j - a, x^j - a) = \\ & = \left\{ \sum_{j=1}^N (x^j, x^j) - N \left(\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x^j, \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x^j \right) \right\} + \\ & + N \left\{ \left(\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x^j, \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x^j \right) - 2 \left(a, \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x^j \right) + (a, a) \right\} = \\ & = \sum_{j=1}^N \|x^j\|^2 - N \|x^{av}\|^2 + N \|a - x^{av}\|^2, \end{aligned} \quad (6.4)$$

Откуда и следует утверждение теоремы.

Утверждение теоремы имеет простой геометрический смысл: наименьшее среднеквадратичное уклонение от системы точек имеет точку, являющуюся "центром тяжести" заданной системы.

6.2.2. Постановка задачи.

В этом разделе мы рассмотрим следующую задачу линейного приближения. Пусть в гильбертовом пространстве \mathcal{L} (произвольной размерности, быть может бесконечной) заданы N точек h^1, \dots, h^N . Ставится задача "проводить" через эти точки "наилучшее" линейное многообразие \mathfrak{M} заданной размерности m . Качество приближения мы будем оценивать величиной

$$Q = \sum_{j=1}^N [\rho(h^j, \mathfrak{M})]^2 \quad (6.5)$$

Здесь $\rho(x, \mathfrak{M})$ – расстояние точки x от множества \mathfrak{M} , то есть

$$\rho(x, \mathfrak{M}) = \inf_{u \in \mathfrak{M}} \|x - u\|. \quad (6.6)$$

Более точно, рассматриваются две задачи :

а) нахождения величины

$$Q_{opt} = \min_{\mathfrak{M}} \sum_{j=1}^N [\rho(h^j, \mathfrak{M})]^2, \quad (6.7)$$

характеризующей то, насколько хорошо точки h^1, \dots, h^N "укладываются" в многообразие \mathfrak{M} ;

б) нахождения оптимального многообразия \mathfrak{M}_{opt} , минимизирующего уклонение (6.7)

$$\mathfrak{M}_{opt} = \arg \min_{\mathfrak{M}} \sum_{j=1}^N [\rho(h^j, \mathfrak{M})]^2. \quad (6.8)$$

6.2.3. Редукция задачи.

Линейное многообразие \mathfrak{M} размерности m представляет из себя множество точек вида

$$\mathfrak{M} = \{ \mathbf{a} + \sum_{i=1}^m a_i \mathbf{e}^i \} \quad a_1, \dots, a_m \in \mathbb{R}^1, \quad (6.9)$$

где $\mathbf{a}, \mathbf{e}^1, \dots, \mathbf{e}^m \in \mathcal{L}$. Выбор этих элементов, разумеется, неоднозначен и можно считать дополнительно, что в (6.9) $\mathbf{a}, \mathbf{e}^1, \dots, \mathbf{e}^m$ таковы, что

$$(\mathbf{e}^1, \mathbf{e}^j) = 0, \quad (\mathbf{a}, \mathbf{e}^1) = 0. \quad (6.10)$$

В таком случае уклонение (6.5) приобретает вид

$$Q = \sum_{j=1}^N \| \mathbf{h}^j - \mathbf{a} - \sum_{i=1}^m (\mathbf{h}^j, \mathbf{e}^i) \mathbf{e}^i \|^2 \quad (6.11)$$

и задача (6.7) перепрограммируется как задача нахождения

$$\begin{aligned} Q_{\text{opt}} = \min_{\substack{\mathbf{a}, \mathbf{e}^1, \dots, \mathbf{e}^m \\ (\mathbf{e}^1, \mathbf{e}^j) = \delta_{1j}, (\mathbf{a}, \mathbf{e}^1) = 0}} & \sum_{j=1}^N \| \mathbf{h}^j - \mathbf{a} - \sum_{i=1}^m (\mathbf{h}^j, \mathbf{e}^i) \mathbf{e}^i \|^2, \\ & (6.12) \end{aligned}$$

где минимум ищется по всем ортонормированным системам из m векторов и всем $\mathbf{a} \in \mathcal{E}$.

При фиксированных $\mathbf{h}^1, \dots, \mathbf{h}^N$ точка \mathbf{a} , обеспечивающая наименьшее уклонение, есть (см. Теорему 6.1 выше)

$$\mathbf{a} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \mathbf{h}^j - \sum_{i=1}^m \left(\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \mathbf{h}^j, \mathbf{e}^i \right) \mathbf{e}^i \quad \text{и} \quad (6.13)$$

$$\begin{aligned} Q_{\text{opt}} = \min_{\substack{\mathbf{e}^1, \dots, \mathbf{e}^m \\ (\mathbf{e}^1, \mathbf{e}^j) = \delta_{1j}}} & \sum_{j=1}^N \| \mathbf{x}^j - \sum_{i=1}^m (\mathbf{x}^j, \mathbf{e}^i) \mathbf{e}^i \|^2, \\ & (6.14) \end{aligned}$$

где введены обозначения

$$\mathbf{x}^j = \mathbf{h}^j - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \mathbf{h}^i, \quad j = 1, \dots, N. \quad (6.15)$$

Используя при вычислении скалярных квадратов в (6.14) ортонормированность векторов $\mathbf{e}^1, \dots, \mathbf{e}^m$, приходим к равенству

$$Q_{\text{opt}} = \sum_{j=1}^N \| \mathbf{x}^j \|^2 - \max_{\substack{\mathbf{e}^1, \dots, \mathbf{e}^m \\ (\mathbf{e}^1, \mathbf{e}^j) = \delta_{1j}}} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^N (\mathbf{x}^j, \mathbf{e}^i)^2, \quad (6.16)$$

то есть исходная задача свелась к нахождению ортонормированной системы векторов, максимизирующей сумму

$$\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^N (\mathbf{x}^j, \mathbf{e}^i)^2. \quad (6.17)$$

6.2.4. Первый подход. (Конечномерный случай).

Рассмотрим ситуацию, когда в пространстве \mathcal{X} введен ортонормированный базис u^1, \dots, u^K и известны координаты векторов x^1, \dots, x^N в этом базисе

$$x^j = \sum_{k=1}^K x_k^j u^k . \quad (6.18)$$

Введем в рассмотрение матрицу B с элементами

$$b_{mn} = \sum_{j=1}^N x_m^j x_n^j , \quad m, n = 1, \dots, K . \quad (6.19)$$

Тогда, обозначая через B соответствующий оператор в пространстве \mathcal{X} , имеем для вектора

$$e = \sum_{k=1}^K e_k u^k \quad (6.20)$$

равенство

$$(Be, e) = \sum_{m=1}^K \left(\sum_{n=1}^K b_{mn} e_n \right) e_m = \sum_{m,n=1}^K \sum_{j=1}^N x_m^j x_n^j e_m e_n . \quad (6.21)$$

С другой стороны,

$$\begin{aligned} (x^j, e) &= \sum_{m=1}^K x_m^j e_m , \quad (x^j, e)^2 = \sum_{m,n=1}^K x_m^j e_m x_n^j e_n , \\ \sum_{j=1}^N (x^j, e)^2 &= \sum_{j=1}^N \sum_{m,n=1}^K x_m^j e_m x_n^j e_n , \end{aligned} \quad (6.22)$$

то есть

$$\sum_{j=1}^N (x^j, e)^2 = (Be, e) , \quad (6.23)$$

где действующий в пространстве \mathcal{X} оператор B имеет в базисе u^1, \dots, u^K матрицу с элементами (6.19). Исходная задача сводится при этом к задаче нахождения ортонормированной системы векторов e^1, \dots, e^m , максимизирующей сумму

$$\sum_{i=1}^m (\mathbf{B}\mathbf{e}^i, \mathbf{e}^i) \Rightarrow \max . \quad (6.24)$$

Решение этой задачи известно и дается равенством (/38/, Дополнение, Теорема 3) :

$$\max_{\mathbf{e}^1, \dots, \mathbf{e}^m} \sum_{i=1}^m (\mathbf{B}\mathbf{e}^i, \mathbf{e}^i) = \lambda_1 + \dots + \lambda_m , \quad (6.25)$$

$$(\mathbf{e}^i, \mathbf{e}^j) = \delta_{ij}$$

где $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_m$ – m максимальных собственных значений оператора B. При этом $\mathbf{e}^1, \dots, \mathbf{e}^m$ – собственные вектора, отвечающие этим значениям.

Таким образом, доказана

ТЕОРЕМА 6.2. Пусть $\mathbf{h}^1, \dots, \mathbf{h}^N$ – заданные точки пространства \mathcal{X} ,

$\mathbf{h}^{av} = \left(\sum_{i=1}^N \mathbf{h}^i \right) / N$, $\mathbf{x}^j = \mathbf{h}^j - \mathbf{h}^{av}$ и в некотором ортонормированном базисе $\mathbf{u}^1, \dots, \mathbf{u}^K$ вектора \mathbf{x}^j имеют координаты $\{x_k^j\}_{k=1}^K$. Тогда

$$Q_{opt} = \min_{\mathbf{M}} \sum_{j=1}^N [\rho(\mathbf{h}^j, \mathbf{M})]^2 =$$

$$= \sum_{j=1}^N \| \mathbf{h}^j - \mathbf{h}^{av} \|^2 - (\lambda_1 + \dots + \lambda_m) , \quad (6.26)$$

где $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_m$ – m максимальных собственных значений оператора B, имеющего в базисе $\mathbf{u}^1, \dots, \mathbf{u}^K$ матрицу, составленную из элементов

$$b_{mn} = \sum_{j=1}^N x_m^j x_n^j , \quad m, n = 1, \dots, K . \quad (6.27)$$

При этом оптимальное многообразие имеет вид

$$\mathbf{M}_{opt} = \{ \mathbf{h}^{av} + \sum_{i=1}^m \alpha_i \mathbf{e}^i \}_{\alpha_1, \dots, \alpha_m \in \mathbb{R}^1} , \quad (6.28)$$

где $\mathbf{e}^1, \dots, \mathbf{e}^m$ собственные вектора оператора B, отвечающие

собственным значениям $\lambda_1, \dots, \lambda_m$.

6.2.5. Второй подход. (Использование матрицы Грама).

Рассмотрим теперь ситуацию, когда исходное пространство \mathcal{X} имеет бесконечную размерность, или когда в нем не задан заранее ортонормированный базис. Пусть $L = \{\mathbf{x}^1, \dots, \mathbf{x}^N\}$ — линейная оболочка векторов $\mathbf{x}^1, \dots, \mathbf{x}^N$ и $M = \dim L$ — ее размерность. Пусть

$$g_{ij} = (\mathbf{x}^i, \mathbf{x}^j). \quad (6.29)$$

Мы введем на подпространстве L линейный оператор $A : L \rightarrow L$ следующим образом. Пусть $e \in L$ и

$$e = \sum_{k=1}^N e_k \mathbf{x}^k \quad (6.30)$$

какое-нибудь разложение e по векторам $\mathbf{x}^1, \dots, \mathbf{x}^N$ (оно не единственно при $M < N$). Определим результат действия оператора A как вектор

$$Ae = \sum_{j=1}^N \left(\sum_{k=1}^N g_{jk} e_k \right) \mathbf{x}^j. \quad (6.31)$$

Для того, чтобы это определение было корректно, необходимо, чтобы результат применения оператора A к вектору e не зависел от того, какое разложение (6.30) использовалось.

Допустим, что имеется другое разложение вектора e , то есть

$$e = \sum_{k=1}^N e'_k \mathbf{x}^k = \sum_{k=1}^N e''_k \mathbf{x}^k. \quad (6.32)$$

Умножая скалярно обе части равенства (6.32) на \mathbf{x}^j , имеем

$$\sum_{k=1}^N g_{jk} e'_k = \sum_{k=1}^N g_{jk} e''_k, \quad j = 1, \dots, N, \quad (6.33)$$

то есть результат в (6.31) не зависит от выбора разложения (6.32) и, тем самым, оператор A определен корректно.

Нетрудно видеть, что этот оператор эрмитов, то есть

$$(Ae, e) = (e, Ae) \text{ для любого } e \in \mathcal{E}. \quad (6.34)$$

Итак, пусть (6.30) одно из возможных разложений, тогда

$$\begin{aligned} (x^J, e) &= \sum_{k=1}^N g_{jk} e_k, \quad (x^J, e)^2 = \sum_{k,l=1}^N g_{jk} e_k g_{jl} e_l, \\ \sum_{j=1}^N (x^J, e)^2 &= \sum_{j,l=1}^N g_{jl} \left(\sum_{k=1}^N g_{jk} e_k \right) e_l = (Ae, e). \end{aligned} \quad (6.35)$$

Применяя ту же теорему, что и в разделе 6.2.4, мы получаем, что

$$\max_{\substack{e^1, \dots, e^m \\ (e^i, e^j) = \delta_{ij}}} \sum_{i=1}^m (Ae^i, e^i) = \mu_1 + \dots + \mu_m, \quad (6.36)$$

где $\mu_1 \geq \dots \geq \mu_m$ - m максимальных собственных значений оператора A, и в качестве базисных векторов оптимального многообразия должны быть взяты соответствующие этим собственным значениям собственные вектора.

Выясним, как связаны собственные значения и собственные вектора оператора A с матрицей G, составленной из элементов g_{ij} , определенных равенством (6.29).

Поскольку $\dim L = M$, то матрица G имеет M ненулевых (с учетом кратности) и J-M нулевых собственных чисел. Пусть $\mu_1 \geq \dots \geq \mu_m$ - ненулевые собственные числа и $\{\varepsilon_k^i\}_{k=1}^N$, $i=1, \dots, M$ - соответствующие решения систем линейных уравнений

$$\sum_{k=1}^N g_{mk} \varepsilon_k^i = \mu_i \varepsilon_m^i, \quad m = 1, \dots, N. \quad (6.37)$$

При этом, в силу симметричности G, имеет место

$$\sum_{m=1}^N \varepsilon_m^i \varepsilon_m^j = 0 \text{ при } i \neq j. \quad (6.38)$$

Пусть

$$e^i = \sum_{k=1}^N \varepsilon_k^i x^j, \quad i = 1, \dots, M, \quad (6.39)$$

тогда

$$A e^i = \sum_{j=1}^N \left(\sum_{k=1}^N g_{jk} \varepsilon_k^i \right) x^j = \mu_i \sum_{j=1}^N \varepsilon_j^i x^j = \mu_i e^i, \quad (6.40)$$

то есть e^1, \dots, e^M - собственные векторы оператора A , отвечающие собственным значениям μ_1, \dots, μ_M . При этом

$$\begin{aligned} (e^i, e^j) &= \sum_{m,n=1}^N g_{mn} \varepsilon_m^i \varepsilon_n^j = \\ &= \sum_{m=1}^N \varepsilon_m^i \mu_j \varepsilon_m^j = 0 \quad \text{при } i \neq j. \end{aligned} \quad (6.41)$$

Таким образом, собственные значения оператора A - это не что иное, как ненулевые собственные числа матрицы G , и соответствующие собственные векторы получаются по формуле (6.39) из решений системы линейных уравнений с матрицей G (6.37).

Таким образом, доказана

ТЕОРЕМА 6.3. Пусть h^1, \dots, h^N - заданные точки в гильбертовом пространстве x , $h^{av} = (\sum_{i=1}^N h^i) / N$, $x^j = h^j - h^{av}$. Тогда

$$\begin{aligned} Q_{opt} &= \min_{\mathfrak{M}} \sum_{j=1}^N [\rho(h^j, \mathfrak{M})]^2 = \\ &= \sum_{j=1}^N \|h^j - h^{av}\|^2 - (\mu_1 + \dots + \mu_m), \end{aligned} \quad (6.42)$$

где $\mu_1 \geq \mu_2 \geq \dots \geq \mu_m$ - m максимальных собственных значений

матрицы G , составленной из элементов

$$g_{ij} = (h^i - h^{av}, h^j - h^{av}), \quad i, j = 1, \dots, N. \quad (6.43)$$

При этом оптимальное многообразие имеет вид

$$\mathfrak{M}_{opt} = \{ h^{av} + \sum_{i=1}^m \alpha_i e^i \}_{\alpha_1, \dots, \alpha_m \in R^1}, \quad (6.44)$$

где

$$e^i = \sum_{k=1}^N \varepsilon_k^i x^j, \quad i = 1, \dots, m, \quad (6.45)$$

с $\{\varepsilon_k^i\}_{k=1}^N$, удовлетворяющими системам уравнений

$$\sum_{k=1}^N g_{mk} \varepsilon_k^i = \mu_i \varepsilon_m^i, \quad m = 1, \dots, N. \quad (6.46)$$

6.3. Использование алгоритма быстрого дифференцирования в задачах рентгеноструктурного анализа.

6.3.1. Быстрое вычисление градиента.

Среди методов минимизации функций, зависящих от большого числа переменных, наиболее распространеными являются методы первого порядка, то есть методы, использующие значения функции и ее первых производных по всем переменным. До недавнего времени считалось (и продолжает, порой, считаться до сих пор), что вычисление значений всех первых производных минимизируемой функции (то есть вычисление всех компонентов ее градиента) представляет из себя гораздо более тяжелую вычислительную проблему, нежели вычисление одного значения минимизируемой функции. Это действительно так, если вычислять, например, компоненты градиента по разностным формулам

$$\frac{\partial f}{\partial x} \approx [f(\mathbf{x} + \mathbf{h}_j) - f(\mathbf{x})]/h \quad , \quad (6.47)$$

$$\mathbf{h}_j = (0, 0, \dots, h, 0, \dots, 0) \quad (6.48)$$

(здесь $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ – точка n -мерного пространства, $f(\mathbf{x})$ – минимизируемая функция). В этом случае для вычисления градиента требуется $n+1$ вычисление функции и, если размерность пространства n составляет тысячи, а время вычисления одного значения функции $f(\mathbf{x})$ составляет десятки минут, проблема расчета градиента по формуле (6.47) становится практически неразрешимой. Аналогичная ситуация возникает при расчете производных по независимым аналитическим формулам – расчет одной конкретной производной требует, как правило, такого же времени, что и расчет значения функции. Однако оказывается, что точные значения всех компонент градиента могут быть вычислены почти за то же время, что и одно значение функции $f(\mathbf{x})$ [118–119]. Более точно, если $T[f]$ есть время вычисления одного значения функции f , то время вычисления всех компонент ее градиента $T[\nabla f] \leq CT(f)$, где C – небольшая (порядка 2–4) константа, не зависящая от размерности пространства n . Близкие по эффективности алгоритмы были получены "интуитивно" в работах [109] и [117], однако в этих работах они выглядели как "вычислительный трюк" и были непереносимы непосредственно в иные задачи. Мы приведем ниже алгоритм расчета градиента в форме, приемлемой для его непосредственной реализации в задачах рентгеноструктурного анализа макромолекул [97–98], [120].

Основная идея алгоритма быстрого вычисления градиента может быть представлена следующим образом. Представим

процесс вычисления значения функции $f(\mathbf{x})$ в виде цепочки замен переменных

$$\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{y}^1(\mathbf{x}) \rightarrow \mathbf{y}^2(\mathbf{y}^1) \rightarrow \dots \rightarrow \mathbf{y}^N(\mathbf{y}^{N-1}) \rightarrow F(\mathbf{y}^N) \equiv f(\mathbf{x}) \quad (6.49)$$

В таком случае градиент функции $f(\mathbf{x})$ следует вычислять как цепочку переходов

$$\nabla_{\mathbf{y}^N} F \rightarrow \nabla_{\mathbf{y}^{N-1}} F \rightarrow \dots \rightarrow \nabla_{\mathbf{y}^1} F \rightarrow \nabla_{\mathbf{x}} F \quad (6.50)$$

(здесь $\nabla_u F$ означает дифференцирование функции F по переменным u). При этом, как будет показано ниже, каждый переход $\nabla_{\mathbf{y}^k} F \rightarrow \nabla_{\mathbf{y}^{k-1}} F$ может быть осуществлен "за то же время", что и соответствующий переход $\mathbf{y}^{k-1} \rightarrow \mathbf{y}^k$, то есть вычисление всей цепочки преобразований (6.50) требует такого же времени, что и вычисление функции $f(\mathbf{x})$ по цепочке (6.49). (Здесь и далее мы будем говорить о вычислениях "за то же время", подразумевая времена, связанные соотношением $T_2 \leq CT_1$, с небольшой константой C , не зависящей от размерности n).

Рассмотрим вначале случай, когда функция $f(\mathbf{x})$ вычисляется как суперпозиция двух функций

$$\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{y}(\mathbf{x}) \rightarrow F(\mathbf{y}) \equiv f(\mathbf{x}), \quad (6.51)$$

то есть $f(\mathbf{x}) = F(\mathbf{y}(\mathbf{x}))$, где $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$, $\mathbf{y}(\mathbf{x}) = (y_1(\mathbf{x}), \dots, y_m(\mathbf{x}))$, $y_1(\mathbf{x}), \dots, y_m(\mathbf{x})$ – заданные функции. В этом случае

$$\frac{\partial f}{\partial x_j} = \sum_{i=1}^m \frac{\partial F}{\partial y_i} \frac{\partial y_i}{\partial x_j}, \quad (6.52)$$

так что преобразование $\nabla_{\mathbf{y}} F \rightarrow \nabla_{\mathbf{x}} f = \nabla_{\mathbf{x}}^f$ может быть представлено в форме

$$\nabla_{\mathbf{x}}^f = (\partial \mathbf{y} / \partial \mathbf{x})^T \nabla_{\mathbf{y}} F, \quad (6.53)$$

где T – символ транспонирования матрицы,

$$\nabla_{\mathbf{x}}^f = (\partial f / \partial x_1, \dots, \partial f / \partial x_n)^T, \quad \nabla_{\mathbf{y}}^F = (\partial F / \partial y_1, \dots, \partial F / \partial y_m)^T -$$

градиент функции F по переменным y и $\frac{\partial y}{\partial x}$ - матрица Якоби

$$\frac{\partial \mathbf{y}}{\partial \mathbf{x}} = \begin{bmatrix} \frac{\partial y_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial y_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial y_m}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial y_m}{\partial x_n} \end{bmatrix}. \quad (6.54)$$

Аналогично, в случае, когда $f(\mathbf{x})$ вычисляется как результат большего числа суперпозиций (6.49), преобразование $\nabla_{\mathbf{y}^k} F \rightarrow \nabla_{\mathbf{y}^{k-1}} F$ в цепи преобразований (6.50) может быть представлено как

$$\nabla_{\mathbf{y}^{k-1}} F = (\frac{\partial \mathbf{y}^k}{\partial \mathbf{y}^{k-1}})^T \nabla_{\mathbf{y}^k} F, \quad (6.55)$$

где

$$\nabla_{\mathbf{y}^k} F = \nabla_{\mathbf{y}^k} F(\mathbf{y}^N(\mathbf{y}^{N-1}(\dots(\mathbf{y}^{k+1}(\mathbf{y}^k))\dots))). \quad (6.56)$$

Заметим теперь, что вычисление произвольной функции может быть представлено как последовательность элементарных операций (сложение, вычитание, умножение, деление) в виде

$$\begin{aligned} r_1 &= x_1, \\ r_2 &= x_2, \\ &\vdots \\ &\vdots \\ r_n &= x_n, \\ r_{n+1} &= f_1(r_1, \dots, r_n), \\ r_{n+2} &= f_2(r_1, \dots, r_n, r_{n+1}), \\ &\vdots \\ &\vdots \\ r_{n+N} &= f_N(r_1, \dots, r_{n+N-1}), \\ f(\mathbf{x}) &= r_{n+N}. \end{aligned} \quad (6.57)$$

Здесь r_1, \dots, r_{n+N-1} - результаты промежуточных вычислений и $f_j(r_1, \dots, r_{n+j-1})$ - соответствующие элементарные операции, так что каждая из функций f_j зависит на самом деле не более

чем от двух переменных. Цепочка элементарных операций (6.57) может быть записана как цепочка замен переменных (6.49), если мы определим

$$\begin{aligned} \mathbf{y}^1(\mathbf{x}) &= (\mathbf{y}_1^1(\mathbf{x}), \dots, \mathbf{y}_{n+1}^1(\mathbf{x})) \equiv \\ &\equiv (\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n, \mathbf{f}_1(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n)) , \end{aligned} \quad (6.58)$$

⋮
⋮
⋮

$$\begin{aligned} \mathbf{y}^k(\mathbf{y}^{k-1}) &= (\mathbf{y}_1^k(\mathbf{y}^{k-1}), \dots, \mathbf{y}_{n+k}^k(\mathbf{y}^{k-1})) \equiv \\ &\equiv (\mathbf{y}_1^{k-1}, \dots, \mathbf{y}_{n+k-1}^{k-1}, \mathbf{f}_k(\mathbf{y}_1^{k-1}, \dots, \mathbf{y}_{n+k-1}^{k-1})) , \end{aligned}$$

⋮
⋮
⋮

Матрица Якоби, соответствующая переходу $\nabla_{\mathbf{y}^k} F \rightarrow \nabla_{\mathbf{y}^{k-1}} F$ в цепочке (6.50), в таком случае имеет вид

$$\frac{\partial \mathbf{y}^k}{\partial \mathbf{y}^{k-1}} = \left[\begin{array}{cccccc|c} 1 & 0 & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & 0 \\ 0 & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \vdots \\ \vdots & & & & & & \vdots \\ 0 & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & 1 \\ \alpha_1^k & \alpha_2^k & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \alpha_{n+k-1}^k \end{array} \right] , \quad (6.59)$$

где

$$\alpha_j^k = \frac{\partial \mathbf{f}_k(r_1, \dots, r_{n+k-1})}{\partial r_j} \quad (6.60)$$

Поскольку \mathbf{f}_k – элементарная операция, то в нижней строке матрицы (6.59) имеется не более двух ненулевых элементов. Поэтому для того, чтобы вычислить произведение матрицы $(\partial \mathbf{y}^k / \partial \mathbf{y}^{k-1})^T$ и вектора $\nabla_{\mathbf{y}^k} F$, нам достаточно выполнить два умножения и два сложения, так как все, кроме двух, компоненты вектора $\nabla_{\mathbf{y}^k} F$ перейдут без изменений в компоненты вектора $\nabla_{\mathbf{y}^{k-1}} F$. Таким образом, если $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ вычисляется за N элементарных операций, то вычисление градиента функции $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ может быть осуществлено за $2N$ операций умножения.

Подчеркнем, что приведенная схема дает точные (аналитические) значения производных.

6.3.2. Вычисление производной по направлению и произведения $(\nabla^2 f) e^T$.

Некоторые методы минимизации требуют вычисления произведения $(\nabla^2 f) e^T$, где $\nabla^2 F$ – матрица вторых производных функции $f(\mathbf{x})$, а $e = (e_1, \dots, e_n)$ – некоторый вектор. Эта задача на первый взгляд кажется гораздо более трудоемкой, нежели вычисление градиента функции f , так как матрица $\nabla^2 f$ содержит n^2 производных. Однако, если заметить, что как правило нужна не сама матрица $\nabla^2 f$, а лишь ее произведение на вектор e и что

$$(\nabla^2 f) e^T = \nabla \left(\sum_{i=1}^n e_i (\partial f / \partial x_i) \right), \quad (6.61)$$

то в силу общего результата раздела 6.3.1, вычисление произведения $(\nabla^2 f) e^T$ требует такого же времени, что и вычисление вспомогательной функции – производной по направлению

$$\frac{\partial f}{\partial e} = \sum_{i=1}^n e_i \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right). \quad (6.62)$$

Мы покажем сейчас, что вычисление производной по направлению требует такого же времени, что и вычисление функции $f(\mathbf{x})$. Заметим, что если $\mathbf{y}(\mathbf{x}) = (y_1(\mathbf{x}), \dots, y_m(\mathbf{x}))$, то

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n e_i \left(\frac{\partial f(\mathbf{y}(\mathbf{x}))}{\partial x_i} \right) &= \sum_{i=1}^n e_i \sum_{j=1}^m \left(\frac{\partial f}{\partial y_j} \right) \left(\frac{\partial y_j}{\partial x_i} \right) = \\ &= \sum_{j=1}^m \left(\sum_{i=1}^n e_i \left(\frac{\partial y_j}{\partial x_i} \right) \right) \left(\frac{\partial f}{\partial y_j} \right), \end{aligned} \quad (6.63)$$

то есть производная сложной функции $f(\mathbf{x})=F(\mathbf{y}(\mathbf{x}))$ по направлению \mathbf{e} может быть вычислена как производная функции $F(\mathbf{y})$ по новому направлению \mathbf{e}' :

$$\mathbf{e}' = (\partial \mathbf{y} / \partial \mathbf{x}) \mathbf{e}, \quad (6.64)$$

где $\partial \mathbf{y} / \partial \mathbf{x}$ – матрица Якоби (6.54). Это означает, что производная по направлению \mathbf{e} функции, представленной цепочкой (6.49), может быть вычислена как производная функции $F(\mathbf{y}^N)$ по новому направлению \mathbf{e}^N , которое получается в результате цепочки преобразований направлений

$$\mathbf{e}^1 \rightarrow \mathbf{e}^2 \rightarrow \dots \rightarrow \mathbf{e}^N, \quad (6.65)$$

где

$$(\mathbf{e}^k)^T = (\partial \mathbf{y}^k / \partial \mathbf{y}^{k-1}) (\mathbf{e}^{k-1})^T. \quad (6.66)$$

Если процесс вычисления $f(\mathbf{x})$ представлен в виде цепочки элементарных операций (6.57), то матрица Якоби имеет форму (6.59) с не более чем двумя ненулевыми элементами в последней строке. Поэтому выполнение соответствующего элементарной операции в (6.57) преобразования (6.66) требует двух умножений и сложений. Это означает, что вся цепочка смен направлений (6.65) осуществляется за ту же цену, что и вычисление функции $f(\mathbf{x})$.

Таким образом, доказана

ТЕОРЕМА 6.4. Пусть $f(\mathbf{x})$ – произвольная дифференцируемая функция n переменных, а \mathbf{e} – произвольный вектор n -мерного пространства. Пусть $T[g]$ обозначает количество элементарных операций, за которое функция g может быть вычислена. Тогда

$$\begin{aligned} T[\nabla f] &\leq C T[f], \\ T[\partial f / \partial \mathbf{e}] &\leq C T[f], \\ T[\nabla^2 f \mathbf{e}] &\leq C T[f], \end{aligned} \quad (6.67)$$

где C константа, не зависящая от размерности пространства n .

Величина константы C зависит от взаимных количеств элементарных операций разных типов при вычислении функции $f(\mathbf{x})$. Нетрудно получить абсолютную оценку сверху $C \leq 7$. Однако на практике, как правило, удается построить алгоритмы с константой C , не превосходящей 2 или даже 1.

6.3.3. Факторизация вычисления градиента.

Изложенный в разделе 6.3.1 алгоритм дает нам уверенность в принципиальной возможности вычисления градиента за "ту же цену", что и вычисление одного значения функции. Однако в практической ситуации представление алгоритма вычисления достаточно сложной функции как суперпозиции элементарных операций достаточно трудоемко. Мы покажем сейчас, что если процесс вычисления $f(\mathbf{x})$ представлен в виде цепочки (6.49) произвольных (не обязательно связанных с одной элементарной операцией) замен переменных, то не только полное вычисление градиента может быть осуществлено в цену одного вычисления функции, но и каждый переход $\nabla_{\mathbf{y}^k} F \rightarrow \nabla_{\mathbf{y}^{k-1}} F$ может быть осуществлен за то же время, что и замена $\mathbf{y}^{k-1} \rightarrow \mathbf{y}^k$. Это означает, что если у нас имеется какая-то широко распространенная замена переменных (например, переход от структурных факторов к синтезу Фурье), то соответствующий блок в цепочке (6.50) (в данном случае - переход от градиента некой функции по значениям электронной плотности к градиенту по значениям структурных факторов) может быть создан один раз и навсегда и использоваться без изменений во всех задачах, где по ходу вычисления минимизируемой функции присутствует такая замена. Примеры построения таких блоков

для наиболее распространенных в кристаллографии замен переменных даны ниже в разделе 6.3.4.

Пусть $f(\mathbf{x}) = F(\mathbf{y}(\mathbf{x}))$. Пусть точка $\hat{\mathbf{x}}$ зафиксирована и

$$\gamma_k = (\partial F(\mathbf{y}) / \partial y_k) \Big|_{\mathbf{y}=\mathbf{y}(\hat{\mathbf{x}})} \quad (6.68)$$

производные функции $F(\mathbf{y})$, вычисленные в точке $\hat{\mathbf{y}} = \mathbf{y}(\hat{\mathbf{x}})$. В соответствии с общим результатом Теоремы 6.4 расчет всех величин γ_k эквивалентен по трудоемкости переходу $\hat{\mathbf{y}} \rightarrow F(\hat{\mathbf{y}})$. Поскольку

$$\begin{aligned} (\partial F / \partial x_j) \Big|_{\mathbf{x}=\hat{\mathbf{x}}} &= \sum_{k=1}^m \gamma_k (\partial y_k(\mathbf{x}) / \partial x_j) \Big|_{\mathbf{x}=\hat{\mathbf{x}}} = \\ &= \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\sum_{k=1}^m \gamma_k y_k(\mathbf{x}) \right) \Big|_{\mathbf{x}=\hat{\mathbf{x}}}, \end{aligned} \quad (6.69)$$

то искомый градиент функции $f(\mathbf{x})$ может быть определен как градиент вспомогательной функции

$$g(\mathbf{x}) = \sum_{k=1}^m \gamma_k y_k(\mathbf{x}). \quad (6.70)$$

Заметим теперь, что вычисление градиента функции $g(\mathbf{x})$ стоит столько же, сколько стоит вычисление градиентов всех функций $y_1(\mathbf{x}), \dots, y_m(\mathbf{x})$ – разлагая алгоритм вычисления $g(\mathbf{x})$ на элементарные операции, мы можем сначала произвести расчет всех $y_k(\mathbf{x})$, а лишь затем осуществить суммирование (6.70). В этом случае при выполнении обратной цепочки (6.50) градиент функции g по переменным y_1, \dots, y_m получается без вычислений, так как он есть просто $(\gamma_1, \dots, \gamma_m)^T$. Таким образом, если построены алгоритмы быстрого дифференцирования для функций $F(\mathbf{y})$, $y_1(\mathbf{x}), \dots, y_m(\mathbf{x})$, то вычисление градиента функции $f(\mathbf{x}) = F(\mathbf{y}(\mathbf{x}))$ может быть проведено за то же время, что и вычисление $f(\mathbf{x})$.

6.3.4. Примеры построения алгоритмов быстрого дифференцирования.

В этом разделе мы покажем, как общая схема быстрого дифференцирования реализуется в наиболее распространенных в кристаллографии ситуациях. При этом мы ограничимся схемами расчета градиентов. Схемы расчета $(\nabla^2 f) \cdot e^T$ даны в [97]. Мы рассмотрим сначала вычисления для группы PI. Эффекты, связанные с наличием нетривиальной группы симметрий, будут рассмотрены в разделе 6.4.

В качестве первого примера мы рассмотрим организацию расчета градиента от функционала, оценивающего степень совпадения рассчитанных по атомной модели модулей структурных факторов с экспериментально полученными значениями. При этом для простоты изложения мы будем считать, что исходная атомная модель задается декартовыми координатами $\mathbf{q} = \{q_j\}_j$ всех атомов. (В задаче уточнения атомной структуры оказывается более удобным описывать модель некоторыми обобщенными параметрами $\{\chi_\alpha\}_\alpha$, например, углами Эйлера и координатами центра тяжести для каждой из жестких групп [120] и т.п. В этом случае декартовы координаты получаются по некоторым формулам из обобщенных координат, то есть вычисление функционала начинается с перехода $\{\chi_\alpha\}_{\alpha \rightarrow \mathbf{q}}$.)

Наиболее экономичным оказывается следующий путь расчета критерия соответствия 120–122] :

- а) делается переход от координат атомов к значениям электронной плотности, вычисленным в узлах некоторой сетки U в элементарной ячейке

$$\mathbf{q} = \{q_j\}_j \rightarrow \{\rho_r\}_{r \in U} ; \quad (6.71)$$

б) при помощи дискретного преобразования Фурье рассчитываются значения структурных факторов

$$\{\rho_r\}_{r \in U} \rightarrow \{f_s^R + f_s^I\}_{s \in S} ; \quad (6.72)$$

в) вычисляется качество соответствия рассчитанных и "экспериментальных" значений структурных факторов

$$\{f_s^R + f_s^I\}_{s \in S} \rightarrow R(f) . \quad (6.73)$$

В соответствии с общим правилом для вычисления градиента критерия R по координатам атомов мы должны провести цепочку переходов :

$$\nabla_f R \rightarrow \nabla_{\rho} R \rightarrow \nabla_q R . \quad (6.74)$$

Вычисление градиента по значениям структурных факторов.

Наиболее распространенный вид критерия R - сумма штрафов за отклонение рассчитанных структурных факторов от "экспериментальных" :

$$R(f) = \sum_{s \in S} a(f_s^R, f_s^I; s) . \quad (6.75)$$

Здесь S - заданное множество рефлексов, $f_s^R + if_s^I$ - рассчитанные по модели значения структурных факторов, $a(u, v; s)$ - заданные функции, например,

$$a(u, v; s) = [(u^2 + v^2)^{1/2} - F_s^O]^2 , \quad (6.76)$$

что соответствует широко используемому критерию

$$R(f) = \sum_{s \in S} (F_s^C - F_s^O)^2 . \quad (6.77)$$

Ввиду эрмитовой симметрии структурных факторов вещественной функции $\rho(r)$ естественно считать, что множество S симметрично относительно начала координат в обратном пространстве и

$$a(u, -v; -s) = a(u, v; s) . \quad (6.78)$$

Из последнего равенства следуют, в частности, для функций

$$\begin{aligned} a_1(u, v; s) &= \partial a(u, v; s) / \partial u \\ a_2(u, v; s) &= \partial a(u, v; s) / \partial v \end{aligned} \quad (6.79)$$

равенства

$$\begin{aligned} a_1(u, -v; -s) &= a_1(u, v; s) \\ a_2(u, -v; -s) &= -a_2(u, v; s) . \end{aligned} \quad (6.80)$$

Производные критерия R по переменным f_s^R и f_s^I вычисляются непосредственно :

$$\begin{aligned} F_s^R &= \partial R / \partial f_s^R = a_1(f_s^R, f_s^I; s) \\ F_s^I &= \partial R / \partial f_s^I = a_2(f_s^R, f_s^I; s) . \end{aligned} \quad (6.81)$$

При этом в силу свойства (6.80) величины $F_s^R + iF_s^I$ обладают эрмитовой симметрией

$$F_{-s}^R = F_s^R , \quad F_{-s}^I = -F_s^I . \quad (6.82)$$

Переход к градиенту по значениям электронной плотности.

Покажем теперь, как осуществляется переход от градиента по структурным факторам $\{F_s^R, F_s^I\}$ к градиенту по значениям электронной плотности $\{P_r\}_{r \in U} = \{\partial R / \partial \rho_r\}_{r \in U}$. Имеем

$$f_s^R + i f_s^I = C \sum_{r \in U} \rho_r \exp [2\pi i(s, r)] . \quad (6.83)$$

Отсюда,

$$\begin{aligned} P_r &= \partial R / \partial \rho_r = \sum_{s \in S} \{F_s^R (\partial f_s^R / \partial \rho_r) + F_s^I (\partial f_s^I / \partial \rho_r)\} = \\ &= \sum_{s \in S} [F_s^R \cos 2\pi(s, r) + F_s^I \sin 2\pi(s, r)] = \\ &= \sum_{s \in S} (F_s^R + i F_s^I) \exp [-2\pi i(s, r)] , \end{aligned} \quad (6.84)$$

где при последнем переходе было использовано свойство (6.82).

Таким образом, переход от градиента по структурным

факторам к градиенту по значениям электронной плотности осуществляется путем преобразования Фурье коэффициентов, образованных из компонент $\{F_b^R, F_b^I\}$ градиента по структурным факторам. Тем самым этот переход требует таких же вычислительных затрат, что и переход от электронной плотности к структурным факторам.

Переход к градиенту по координатам атомов.

Значение электронной плотности в узле r сетки определяется как сумма вкладов всех атомов

$$\rho_r = \sum_j \rho_j^o(r, q_j) , \quad (6.85)$$

где ρ_j^o - заданные функции, описывающие распределение электронной плотности в отдельном атоме (они могут быть разными для разных типов атомов). На самом деле суммирование в точке r осуществляется не по всем атомам, а лишь по тем, которые находятся не слишком далеко от этой точки. Мы обозначим J_r множество атомов, находящихся "поблизости" от точки r , тогда

$$\rho_r = \sum_{j \in J_r} \rho_j^o(r, q_j) . \quad (6.86)$$

(Отметим, что оптимальный путь расчета всех величин $\{\rho_r\}_{r \in U}$ – задать все значения ρ_r нулевыми, а затем, перебирая по порядку все атомы, добавлять для каждого атома значения плотности в те узлы сетки, для которых вклад этого атома ненулевой. При таком способе расчета трудоемкость вычисления всех ρ_r определяется произведением числа атомов на число узлов, в которых вклад отдельного атома ненулевой.)

Пусть $q_j = \{q_{ja}\}_a$ (где $a=1,2,3$) – координаты центра j -ого

атома, тогда

$$\begin{aligned}
 Q_{j\alpha} &= \frac{\partial R}{\partial q_{j\alpha}} = \sum_{r \in U_j} P_r (\frac{\partial \rho_r}{\partial q_{j\alpha}}) = \\
 &= \sum_{r \in U_j} P_r (\frac{\partial \rho_j^o(r, q_j)}{\partial q_{j\alpha}}) \\
 &= \sum_{r \in U_j} P_r (\frac{\partial \rho_j^o(r, q_j)}{\partial q_{j\alpha}}) ,
 \end{aligned} \tag{6.87}$$

где U_j обозначает множество узлов сетки U , в которых вклад j -ого атома ненулевой. Отметим двойственность формул (6.86) и (6.87). Если при вычислении значения электронной плотности в точке r суммирование идет не по всем атомам, а лишь по тем, которые "задевают" точку r , то при вычислении компоненты градиента по координатам j -ого атома суммирование идет не по всем точкам сетки, а лишь по тем, которые попадают "в область j -ого атома". Суммарный же объем вычислений и в том и в другом случае определяется произведением числа атомов на число точек сетки, лежащих в зоне одного атома, то есть вычислительная цена обоих переходов одинакова.

Вторая ситуация, для которой мы приведем построение алгоритмов быстрого расчета градиента, – расчет градиента критерия (4.29), описывающего точность выполнения уравнения вида

$$\rho(r) = \tau[\rho](r) . \tag{6.88}$$

Здесь мы имеем (см. Раздел 4) следующую цепочку переходов при вычислении минимизируемого критерия :

$$\{f_s^R, f_s^I\} \rightarrow \{\rho_r\} \rightarrow \{\rho_r^m\} \rightarrow \{g_s^R, g_s^I\} \rightarrow R , \tag{6.89}$$

то есть от пробных значений структурных факторов мы

переходим к значениям электронной плотности, затем - к значениям модифицированной плотности, затем - к структурным факторам модифицированной плотности и, наконец, к вычислению невязки в выполнении уравнений (4.21).

Вычисление градиента по значениям модифицированных структурных факторов.

Минимизируемый критерий R имеет, обычно, структуру типа

$$R = \sum_{\mathbf{s} \in S} a(\varphi_{\mathbf{s}}, g_{\mathbf{s}}^R, g_{\mathbf{s}}^I; \mathbf{s}) , \quad (6.90)$$

где $a(\varphi_{\mathbf{s}}, g_{\mathbf{s}}^R, g_{\mathbf{s}}^I; \mathbf{s})$ - штрафы за ненасыщение отдельных уравнений в (4.21), например, вида

$$a(\varphi_{\mathbf{s}}, g_{\mathbf{s}}^R, g_{\mathbf{s}}^I; \mathbf{s}) = |F_{\mathbf{s}}^0 \exp[i\varphi_{\mathbf{s}}] - (g_{\mathbf{s}}^R + ig_{\mathbf{s}}^I)|^2 . \quad (6.91)$$

Вычисление компонент градиента функции (6.90) не представляет труда :

$$\begin{aligned} \Phi_{\mathbf{s}} &= \frac{\partial}{\partial \varphi_{\mathbf{s}}} \sum_{\mathbf{u} \in S} a(\varphi_{\mathbf{u}}, g_{\mathbf{u}}^R, g_{\mathbf{u}}^I; \mathbf{u}) = \frac{\partial}{\partial \varphi_{\mathbf{s}}} a(\varphi_{\mathbf{s}}, g_{\mathbf{s}}^R, g_{\mathbf{s}}^I; \mathbf{s}) \\ G_{\mathbf{s}}^R &= \partial R / \partial g_{\mathbf{s}}^R = \partial a(\varphi_{\mathbf{s}}, g_{\mathbf{s}}^R, g_{\mathbf{s}}^I; \mathbf{s}) / \partial g_{\mathbf{s}}^R \\ G_{\mathbf{s}}^I &= \partial R / \partial g_{\mathbf{s}}^I = \partial a(\varphi_{\mathbf{s}}, g_{\mathbf{s}}^R, g_{\mathbf{s}}^I; \mathbf{s}) / \partial g_{\mathbf{s}}^I . \end{aligned} \quad (6.92)$$

Переход к градиенту по модифицированным значениям плотности.

"Обращение" перехода от плотности к структурным факторам было уже разобрано выше. Аналогично (6.84) имеем

$$\begin{aligned} T_{\mathbf{r}} &= \partial R / \partial p_{\mathbf{r}}^m = \\ &= \sum_{\mathbf{s} \in S} (G_{\mathbf{s}}^R + i G_{\mathbf{s}}^I) \exp[-2\pi i(\mathbf{s}, \mathbf{r})] . \end{aligned} \quad (6.93)$$

Переход к градиенту по значениям электронной плотности.

Общая формула перехода

$$P_r = \frac{\partial R}{\partial \rho_r} = \sum_{u \in U} \frac{\frac{\partial R}{\partial \rho_u^m}}{\frac{\partial \rho_u^m}{\partial \rho_r}} \quad (6.94)$$

в зависимости от конкретной реализации преобразования $\rho \rightarrow \rho^m$ принимает разные формы. Приведем эти формы для преобразований, рассмотренных в разделе 4.

Для преобразования (4.20) $\rho(r) \rightarrow \lambda(\rho(r))$ имеем

$$\frac{\partial \rho_u^m}{\partial \rho_r} = \begin{cases} \lambda'(\rho_r) & \text{при } r=u \\ 0 & \text{при } r \neq u \end{cases} \quad (6.95)$$

то есть

$$P_r = \lambda'(\rho_r) T_r \quad . \quad (6.96)$$

Рассматривая усреднение по некристаллографической симметрии (4.14), мы предположим для простоты, что преобразование некристаллографической симметрии $r \rightarrow Gr+t$ переводит узлы сетки U снова в узлы, то есть значение в точке $Gr+t$ известно, если известно значение в точке r . (На практике это обычно не так, и для получения значения в точке $Gr+t$ применяется линейная интерполяция по небольшому числу прилегающих узлов сетки.) Применяя общую формулу (6.94) к (4.14), получаем, что в этом случае

$$\begin{cases} P_r = (T_r + T_{Gr+t})/2 & \text{для } r \in U, \\ P_{Gr+t} = (T_r + T_{Gr+t})/2 & \text{для } r \in U, \\ P_r = T_r & \text{для остальных точек.} \end{cases} \quad (6.97)$$

Наконец, для преобразования (4.17)

$$P_r = \begin{cases} T_r & \text{для } r \in U, \\ 0 & \text{для остальных точек.} \end{cases} \quad (6.98)$$

Переход к градиенту по значениям фаз структурных факторов.

При этом переходе мы должны принимать во внимание как прямую зависимость от фаз φ_s функций $a(\varphi_s, g_s^R, g_s^I; s)$, так и сложную зависимость через величины g_s^R, g_s^I, ρ_r^m , и ρ_r :

$$\begin{aligned} \Phi_s = \partial R / \partial \varphi_s &= \Phi_s + \sum_{r \in U} \frac{\partial R}{\partial \rho_r} \frac{\partial \rho_r}{\partial \varphi_s} = \\ &= \Phi_s + \operatorname{Im} \left\{ C_s \exp[-i\varphi_s] \sum_{u \in U} P_u \exp[2\pi i(s, r)] \right\}. \end{aligned} \quad (6.99)$$

6.4. Учет симметрии при переходах от градиента по значениям электронной плотности к градиенту по значениям структурных факторов и наоборот.

При вычислении различных минимизируемых в задачах рентгеноструктурного анализа белков критериев постоянно возникает необходимость перехода от структурных факторов к синтезу Фурье или, наоборот, перехода от значений вещественной функции, рассчитанной на равномерной сетке прямого пространства, к значениям соответствующих структурных факторов, вычисляемых при помощи дискретного обратного преобразования Фурье. Для осуществления этих переходов используются, как правило, программы, реализующие алгоритм быстрого преобразования Фурье [124-126]. Обычно кристаллы исследуемого вещества имеют нетривиальную группу симметрий, что позволяет

- а) хранить информацию лишь о рефлексах независимой части обратного пространства;

б) использовать при вычислении преобразований Фурье специализированные программы, учитывающие эту симметрию, что позволяет в несколько раз сокращать время расчетов.

В этом разделе мы покажем, как выглядят алгоритмы быстрого расчета градиента в ситуации, когда для расчета преобразования Фурье используются такие специализированные программы и входные данные содержат информацию лишь о независимой части элементарной ячейки (либо, соответственно, о независимой части обратного пространства).

6.4.1. Учет симметрии при переходе от градиента по значениям структурных факторов к градиенту по значениям электронной плотности.

Пусть Π обозначает совокупность узлов сетки в элементарной ячейке (для определенности, с числами делений по осям – N_x, N_y, N_z). Пусть $\rho = \{\rho_r\}_{r \in \Pi}$ – значения функции $\rho(r)$, рассчитанные в узлах сетки Π . Пусть значения структурных факторов $F = \{F_s\}_{s \in S}$ для некоторого набора индексов S рассчитываются по формулам

$$F_s = f_s^R + i f_s^I = C \sum_{r \in \Pi} \rho_r \exp[2\pi i(s, r)], \quad s \in S. \quad (6.100)$$

Пусть $R(F)$ – некоторая функция, зависящая от величин $F = \{F_s\}_{s \in S}$, вычисляемых согласно (6.100). Тогда значения частных производных сложной функции $R(F(\rho))$ даются равенством

$$\frac{\partial R}{\partial \rho_r} = \sum_{s \in S} \left(\frac{\partial R}{\partial f_s^R} \frac{\partial f_s^R}{\partial \rho_r} + \frac{\partial R}{\partial f_s^I} \frac{\partial f_s^I}{\partial \rho_r} \right) =$$

$$\begin{aligned}
 &= C \sum_{\mathbf{s} \in S} \left(\frac{\partial R}{\partial f_{\mathbf{s}}^R} \cos[2\pi(\mathbf{s}, \mathbf{r})] + \frac{\partial R}{\partial f_{\mathbf{s}}^I} \sin[2\pi(\mathbf{s}, \mathbf{r})] \right) = \\
 &= C \operatorname{Re} \left\{ \sum_{\mathbf{s} \in S} H_{\mathbf{s}} \exp[-2\pi i(\mathbf{s}, \mathbf{r})] \right\}, \quad (6.101)
 \end{aligned}$$

где обозначено

$$H_{\mathbf{s}} = \frac{\partial R}{\partial f_{\mathbf{s}}^R} + i \frac{\partial R}{\partial f_{\mathbf{s}}^I}. \quad (6.102)$$

Обозначим Π' – множество узлов решетки обратного пространства с индексами $\mathbf{s} = (h, k, l)$ такими, что $-N_x/2 < h \leq N_x/2, -N_y/2 < k \leq N_y/2, -N_z/2 < l \leq N_z/2$. Тогда, полагая $H_{\mathbf{s}} = 0$ для точек множества Π' , не содержащихся в S , мы можем переписать (6.101) в виде

$$\frac{\partial R}{\partial \rho_{\mathbf{r}}} = C \operatorname{Re} \left\{ \sum_{\mathbf{s} \in \Pi'} H_{\mathbf{s}} \exp[-2\pi i(\mathbf{s}, \mathbf{r})] \right\}, \quad \mathbf{r} \in \Pi. \quad (6.103)$$

Применение алгоритма быстрого преобразования Фурье позволяет эффективно осуществлять преобразования (6.100) и (6.103). Дополнительный выигрыш по времени может быть получен, если функция $\{\rho_{\mathbf{r}}\}_{\mathbf{r} \in \Pi}$ (или, соответственно, $\{F_{\mathbf{s}}\}_{\mathbf{s} \in \Pi'}$) обладает симметрией. В этом случае в качестве входных данных для преобразования (6.100) можно использовать не полный набор данных $\{\rho_{\mathbf{r}}\}_{\mathbf{r} \in \Pi}$, а лишь его "асимметричную часть" $\{\rho_{\mathbf{r}}\}_{\mathbf{r} \in T}$, где T – некоторое подмножество узлов ссетки Π . Как следствие, функция $R(F)$ является сложной функцией меньшего числа переменных. Ниже мы покажем, к каким изменениям формулы (6.103) это приводит.

Пусть функция $\{\rho_{\mathbf{r}}\}_{\mathbf{r} \in \Pi}$ обладает группой симметрий

$$\Gamma = \{g_{\nu}\}_{\nu=1}^n = \{ (G_{\nu}, t_{\nu}) \}_{\nu=1}^n \quad (6.104)$$

(здесь G_{ν} – матрица вращения, t_{ν} – вектор трансляции), то есть если

$$\rho_u = \rho_r \text{ для } u = g_\nu(r) = Gr + t, \quad (6.105)$$

при любом r .

Тогда для того, чтобы знать значения ρ_r во всех точках сетки Π , достаточно знать значения в меньшем множестве узлов $T \subseteq \Pi$. (Мы предполагаем, естественно, что помимо симметрий (6.105) функция $\{\rho_r\}_{r \in \Pi}$ продолжается на бесконечную сетку в прямом пространстве периодами элементарной ячейки.) Если множество узлов T достаточно богато для того, чтобы получить из него преобразованиями группы Γ все точки из Π , то значения функции ρ во всех узлах сетки Π могут быть получены из значений $\{\rho_r\}_{r \in T}$ продолжением по симметрии (6.105). Однако для корректности такого продолжения необходимо, чтобы функция $\{\rho_r\}_{r \in T}$ уже обладала "зачатками симметрии":

	если точки r и u , связанные преобразованием	
	$u = G_\nu r + t_\nu$, оба принадлежат множеству T , то	(6.106)
	$\rho_u = \rho_r$.	

Отметим, что мы не требуем, чтобы в множестве T не было точек, связанных преобразованиями симметрии; мы требуем лишь, чтобы для таких точек значения функции ρ совпадали.

Если условие (6.106) выполнено, мы можем для всех точек сетки Π определить функцию $\{\tilde{\rho}_r\}_{r \in \Pi}$, обладающую симметрией группы Γ и совпадающую с ρ на T :

$$\tilde{\rho}_r = \begin{cases} \rho_r & \text{для } r \in T, \\ \rho_u & \text{для } r = g_\nu(u) \text{ с } u \in T. \end{cases} \quad (6.107)$$

Заметим, что даже в тех пространственных группах, в которых можно было бы выделить множество T , не содержащее симметрично связанных точек, иногда удобнее с вычислительной точки зрения генерировать значения ρ на более широком

множестве. Например, работая в группе $P2_12_12_1$, удобно брать в качестве множества T все узлы, лежащие в области $0 \leq z \leq 1/4$, хотя в сечениях $z=0$ и $z=1/4$ половина точек может быть восстановлена из остальных по симметрии.

Итак, пусть заданы величины $\{\rho_r\}_{r \in T}$, и величины $\{F_s\}_{s \in S}$ выражаются через них следующим образом :

$$F_s = f_s^R + i f_s^I = C \sum_{r \in T} \tilde{\rho}_r \exp[2\pi i(s, r)], \quad s \in S, \quad (6.108)$$

Перепишем эту формулу, сведя суммирование в правой части к суммированию по множеству T . При этом мы должны учесть, что представление произвольной точки $r \in T$ в виде $r = g_\nu(u)$ с $u \in U$, вообще говоря, неоднозначно. Обозначим

$$\left| \begin{array}{l} m(r) - \text{число различных способов представления} \\ r \text{ в виде } r = g_\nu(u) \text{ с } u \in U, g_\nu \in \Gamma. \end{array} \right| \quad (6.109)$$

В таком случае

$$\begin{aligned} f_s^R + i f_s^I &= C \sum_{r \in T} \sum_{\nu=1}^n \frac{1}{m(r)} \tilde{\rho}_{g_\nu(r)} \exp[2\pi i(s, g_\nu(r))] = \\ &= C \sum_{r \in T} \frac{1}{m(r)} \rho_r \sum_{\nu=1}^n \exp[2\pi i(s, g_\nu(r))]. \end{aligned} \quad (6.110)$$

Нетрудно видеть, что величина $m(r)$ может быть вычислена как произведение

$$m(r) = p(r) q(r), \quad (6.111)$$

где

$p(r)$ – число преобразований из группы Γ , оставляющих точку r на месте;

$q(r)$ – число различных точек среди точек вида $g_\nu(r)$, $\nu=1, \dots, n$, лежащих в T .

Например, если при работе в пространственной группе $P2_12_12_1$ (для этой группы $p(r)=1$ для всех точек) в качестве T взяты

узлы, лежащие в области $0 \leq z \leq 1/4$, то $m(\mathbf{r})=1$ для всех точек, кроме точек сечений $z=0$ и $z=1/4$, где $m(\mathbf{r})=2$.

Дифференцирование сложной функции $R(\mathbf{F}(\rho))$ по переменным $\{\rho_{\mathbf{r}}\}_{\mathbf{r} \in T}$ дает

$$\begin{aligned} \frac{\partial R}{\partial \rho_{\mathbf{r}}} &= \sum_{\mathbf{s} \in S} \left(\frac{\partial R}{\partial f_{\mathbf{s}}^R} \frac{\partial f_{\mathbf{s}}^R}{\partial \rho_{\mathbf{r}}} + \frac{\partial R}{\partial f_{\mathbf{s}}^I} \frac{\partial f_{\mathbf{s}}^I}{\partial \rho_{\mathbf{r}}} \right) = \\ &= \frac{C}{m(\mathbf{r})} \operatorname{Re} \left\{ \sum_{\mathbf{s} \in S} H_{\mathbf{s}} \sum_{\nu=1}^n \exp[-2\pi i(s, g_{\nu}(\mathbf{r}))] \right\}, \quad (6.II2) \end{aligned}$$

где величины $H_{\mathbf{s}}$ определены равенством (6.I02) для $\mathbf{s} \in S$.

Равенство (6.II2) может быть далее преобразовано

$$\begin{aligned} \frac{\partial R}{\partial \rho_{\mathbf{r}}} &= \frac{C}{2m(\mathbf{r})} \sum_{\mathbf{s} \in S} \sum_{\nu=1}^n \left\{ H_{\mathbf{s}} \exp[-2\pi i(s, t_{\nu})] \exp[-2\pi i(G_{\nu}^T s, \mathbf{r})] + \right. \\ &\quad \left. + (H_{\mathbf{s}} \exp[-2\pi i(s, t_{\nu})] \exp[-2\pi i(G_{\nu}^T s, \mathbf{r})])^* \right\} = \\ &= \frac{C}{2m(\mathbf{r})} \sum_{\mathbf{s} \in S} \sum_{\nu=1}^n \left\{ \tilde{H}_{G_{\nu}^T \mathbf{s}} \exp[-2\pi i(G_{\nu}^T s, \mathbf{r})] + \right. \\ &\quad \left. + \tilde{H}_{-G_{\nu}^T \mathbf{s}} \exp[-2\pi i(-G_{\nu}^T s, \mathbf{r})] \right\}, \quad (6.II3) \end{aligned}$$

где * означает комплексное сопряжение, $\tilde{H}_{\mathbf{s}}$ – величины, определяемые равенствами

$$\begin{aligned} \tilde{H}_{G_{\nu}^T \mathbf{s}} &= H_{\mathbf{s}} \exp[-2\pi i(s, t_{\nu})] \text{ для } \mathbf{s} \in S, \\ \tilde{H}_{-\mathbf{s}} &= (H_{\mathbf{s}})^* \text{ для } \mathbf{s} \in S, \end{aligned} \quad (6.II4)$$

в частности $\tilde{H}_{\mathbf{s}} = H_{\mathbf{s}}$ для $\mathbf{s} \in S$.

Для того, чтобы определение величин (6.II4) было корректно, необходимо, чтобы величины $\{H_{\mathbf{s}}\}_{\mathbf{s} \in S}$ обладали "зачатками" симметрии группы Γ и эрмитовой симметрии:

$$\left| \begin{array}{l} \text{если } S \text{ содержит точки } s \text{ и } w, \text{ связанные} \\ \text{симметрией } w = G_{\nu}^T s \quad (\text{или } w = -s), \text{ то} \\ H_w = H_s \exp[-2\pi i(s, t_{\nu})] \quad (\text{или } H_w = (H_s)^*). \end{array} \right| \quad (6.II5)$$

Обычно требование (6.II5) выполнено. Если это условие нарушено, то значит функция $R(F)$ несимметрична относительно структурных факторов, связанных симметрией группы Γ либо эрмитовой симметрией. В этом случае прежде, чем вводить величины \tilde{H}_s равенствами (6.II5), следует заменить величины H_s на средние значения величин $H_{G_{\nu}^T s} \exp[2\pi i(s, t_{\nu})]$ (соответственно $H_{G_{\nu}^T s} \exp[2\pi i(s, t_{\nu})]$) по всем точкам вида $\pm G_{\nu}^T s$, лежащим в S .

Мы сведем теперь суммирование в (6.II3) к суммированию по множеству узлов Π' . Для этого следует доопределить \tilde{H}_s для точек s , не представимых в виде $\pm G_{\nu}^T w$ с $w \in S$, положив $\tilde{H}_s = 0$ для таких точек, и учесть, что для точек $s \in \Pi'$ представление в виде $s = \pm G_{\nu}^T w$ с $w \in S$ может быть неоднозначно. Имеем в результате

$$\frac{\partial R}{\partial p_r} = \frac{c}{2m(r)} \sum_{s \in \Pi'} \gamma(s) \tilde{H}_s \exp[-2\pi i(s, r)], \quad r \in T, \quad (6.II6)$$

где

$$\left| \begin{array}{l} \gamma(s) - \text{число различных способов представления} \\ s \text{ в виде } s = \pm G_{\nu}^T w \text{ с } w \in S, (G_{\nu}, t_{\nu}) \in \Gamma. \end{array} \right| \quad (6.II7)$$

Нетрудно видеть, что $\gamma(\pm G_{\nu}^T s) = \gamma(s)$ (то есть величины $\gamma(s) \tilde{H}_s$ обладают эрмитовой симметрией и симметрией группы Γ в обратном пространстве). Величины $\gamma(s)$ могут быть вычислены как произведение

$$\gamma(s) = \alpha(s) \beta(s), \quad (6.II8)$$

где

$\alpha(s)$ – число преобразований вида $\pm G_\nu^T s$, оставляющих точку s на месте;

$\beta(s)$ – число различных точек, среди точек вида $\pm G_\nu^T s$, лежащих в S .

Например, если при работе в группе $P2_12_12_1$, множество S лежит в секторе $h \geq 0, k \geq 0, l \geq 0$, то $\gamma(s)=2^\omega$, где ω – число нулевых индексов среди hkl ($\gamma(s)=1$, если все индексы ненулевые).

Итак, доказана

ТЕОРЕМА 6.5. Пусть Π – равномерная сетка в элементарной ячейке такая, что преобразования заданной группы симметрий Γ переводят Π в себя. Пусть T – подмножество узлов сетки Π , $\{\rho_r\}_{r \in T}$ – заданные числа и выполнены условия согласования (6.106). Пусть S – заданное множество узлов решетки обратного пространства, и величины $\{F_s\}_{s \in S}$ вычисляются преобразованием Фурье величин $\{\rho_r\}_{r \in T}$ по формулам (6.107)–(6.108).

Пусть R – заданная функция от $\{F_s\}_{s \in S}$ такая, что ее частные производные по вещественным и мнимым частям коэффициентов F_s удовлетворяют условию (6.115)–(6.102).

В таком случае градиент сложной функции $R(F(\rho))$ может быть вычислен по формуле (6.116) с учетом (6.109), (6.114), (6.117). При этом, для расчета преобразования (6.116) может быть применена программа, учитывающая симметрию группы Γ .

6.4.2. Учет симметрии при переходе от градиента по значениям электронной плотности к градиенту по значениям структурных факторов.

Предположим теперь, что нам известны значения

структурных факторов $\{\mathbf{F}_s\}_{s \in S}$ для некоторого набора рефлексов S и значения электронной плотности $\{\rho_r\}_{r \in T}$ в точках некоторого подмножества узлов T сетки Π вычисляются по формулам

$$\rho_r = C \sum_{s \in \Omega} \tilde{\mathbf{F}}_s \exp[-2\pi i(s, r)] , \quad (6.119)$$

где Ω – совокупность узлов решетки обратного пространства, получаемых из множества S симметриями заданной группы Γ , а величины $\tilde{\mathbf{F}}_s$ получаются из заданных значений \mathbf{F}_s при помощи симметрий той же группы :

$$\Omega = \bigcup_{\nu=1}^n (\mathbf{G}_\nu^T s \cup (-\mathbf{G}_\nu^T s)) , \quad (6.120)$$

$$\left\{ \begin{array}{ll} \tilde{\mathbf{F}}_{\mathbf{G}_\nu^T s} = \mathbf{F}_s \exp[-2\pi i(s, t_\nu)] & \text{для } s \in S , \\ \tilde{\mathbf{F}}_{-s} = (\mathbf{F}_s)^* & \text{для } s \in S . \end{array} \right. \quad (6.121)$$

Мы будем предполагать при этом, что заданный набор $\{\mathbf{F}_s\}_{s \in S}$ обладает "зачатками" симметрии группы Γ и эрмитовой симметрии, то есть

$\left \begin{array}{l} \text{если } S \text{ содержит точки } s \text{ и } w, \text{ связанные} \\ \text{симметрией } w = \mathbf{G}_\nu^T s \text{ (или } w = -s \text{), то} \\ \mathbf{F}_w = \mathbf{F}_s \exp[-2\pi i(s, t_\nu)] \text{ (или } \mathbf{F}_w = (\mathbf{F}_s)^* \text{)} . \end{array} \right.$	$, \quad (6.122)$
---	-------------------

а значит определение (6.121) корректно.

Мы можем распространить суммирование в (6.119) на все множество рефлексов \mathcal{R}' , положив дополнительно к (6.122)

$$\tilde{\mathbf{F}}_s = 0 \quad \text{для } s \in \mathcal{R}' \setminus \Omega \quad : \quad (6.123)$$

$$\rho_r = C \sum_{s \in \mathcal{R}'} \tilde{\mathbf{F}}_s \exp[-2\pi i(s, r)] . \quad (6.124)$$

Пусть теперь у нас задана функция $R(\{\rho_r\}_{r \in T})$. Мы будем

предполагать, что эта функция симметрична относительно значений ρ , отвечающим точкам, связанным симметрией группы Γ , так что набор частных производных

$$P_r = \partial R / \partial \rho_r, \quad \rho \in T, \quad (6.125)$$

обладает "зачатками" симметрии группы Γ :

	если точки r и u , связанные преобразованием	
	$u = G_\nu r + t_\nu$, обе принадлежат множеству T ,	
	то $\rho_u = \rho_r$.	

Рассмотрим теперь вопрос о вычислении градиента по значениям вещественных и мнимых частей F_s сложной функции $R(\rho(F))$. Мы имеем

$$\begin{aligned} \partial R / \partial f_s^R + i \partial R / \partial f_s^I &= \\ &= \sum_{r \in T} \left(\frac{\partial R}{\partial \rho_r} \frac{\partial \rho_r}{\partial f_s^R} + i \frac{\partial R}{\partial \rho_r} \frac{\partial \rho_r}{\partial f_s^I} \right) = \\ &= \sum_{r \in T} P_r \left(\frac{\partial \rho_r}{\partial f_s^R} + i \frac{\partial \rho_r}{\partial f_s^I} \right) \end{aligned} \quad (6.127)$$

Пусть $m(r)$ и $\gamma(s)$, как и ранее, коэффициенты, введенные равенствами (6.106) и (6.117). Преобразуем равенство (6.124) к виду

$$\begin{aligned} \rho_r &= \frac{2 C}{\gamma(s)} \operatorname{Re} \left\{ \sum_{s \in S} (f_s^R + i f_s^I) \sum_{\nu=1}^n \exp[-2\pi i (G_\nu^T s, r) - 2\pi i (s, t_\nu)] \right\} = \\ &= \frac{2 C}{\gamma(s)} \operatorname{Re} \left\{ \sum_{s \in S} (f_s^R + i f_s^I) \sum_{\nu=1}^n \exp[-2\pi i (s, g_\nu(r))] \right\}. \end{aligned} \quad (6.128)$$

Теперь (6.127) дает

$$\partial R / \partial f_s^R + i \partial R / \partial f_s^I =$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{2C}{\gamma(s)} \sum_{r \in T} P_r \left(\operatorname{Re} \left\{ \sum_{v=1}^n \exp[-2\pi i(s, g_v(r))] \right\} - \right. \\
&\quad \left. - i \operatorname{Im} \left\{ \sum_{v=1}^n \exp[-2\pi i(s, g_v(r))] \right\} \right) = \\
&= \frac{2C}{\gamma(s)} \sum_{r \in T} P_r \left(\sum_{v=1}^n \exp[-2\pi i(s, g_v(r))] \right)^* = \\
&= \frac{2C}{\gamma(s)} \sum_{r \in T} P_r \sum_{v=1}^n \exp[2\pi i(s, g_v(r))] = \\
&= \frac{2C}{\gamma(s)} \sum_{r \in \Pi} m(r) \tilde{P}_r \exp[2\pi i(s, r)] . \tag{6.129}
\end{aligned}$$

Здесь \tilde{P}_r обозначает продолжение значений P_r на всю сетьку Π по симметрии группы Γ :

$$\tilde{P}_r = \begin{cases} P & \text{для } r \in T, \\ P & \text{для } r = g_v(u) \text{ с } u \in T, \\ 0 & \text{для } r, \text{ непредставимых в виде } r = g_v(u), u \in T. \end{cases} \tag{6.130}$$

Это доопределение корректно в силу (6.126).

Таким образом, доказана

ТЕОРЕМА 6.6. Пусть Π – равномерная сетька в элементарной ячейке такая, что преобразования заданной группы симметрий Γ переводят Π в себя. Пусть S – заданное множество узлов решетки обратного пространства и заданные величины $\{F_s\}_{s \in S}$ удовлетворяют условиям согласования (6.122). Пусть T – некоторое подмножество и значения $\{\rho_r\}_{r \in T}$ вычисляются по формулам (6.124), (6.121), (6.123).

Пусть имеется некоторая функция $R(\rho)$ и известны ее частные производные $\{P_r\}_{r \in T}$ по переменным $\{\rho_r\}_{r \in T}$, причем выполнено условие (6.126).

В таком случае градиент сложной функции $R(\rho(F))$ может быть вычислен по формуле (6.I29) с учетом (6.I09), (6.II7), (6.I30). При этом функция $m(r)\tilde{P}_r$, фигурирующая в (6.I29), обладает симметрией группы Γ .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Проведенные исследования позволяют прийти к следующим выводам.

1. Гистограммы синтезов электронной плотности в кристаллах белков представляют новый вид дополнительной информации об исследуемом объекте. Эти гистограммы чувствительны к ошибкам в значениях фаз структурных факторов и к пропуску отдельных рефлексов при расчете синтеза.

2. Анализ гистограмм, отвечающих синтезам электронной плотности в белках с известной пространственной структурой, позволяет сделать вывод, что при среднем и высоком разрешении синтезов гистограммы определяются, по существу, одним параметром - средней электронной плотностью в кристалле. Получены формулы, позволяющие предсказывать гистограммы для белков с неизвестной пространственной структурой.

3. Знание эталонной гистограммы для искомого синтеза позволяет существенно повышать интерпретируемость синтеза электронной плотности в ситуации, когда для части структурных факторов значения фаз (а иногда и модулей) неизвестны.

4. Предложенные недавно методы уточнения значений фаз структурных факторов, такие как Frequencies Restrained Refinement, Histogram Specification, Histogram Matching, могут рассматриваться как разные подходы к решению одной и той же задачи – нахождения функции с заданными модулями структурных факторов, обладающей предписанной гистограммой. Широко распространенный на практике Density Modification

Method может рассматриваться как упрощенный подход к решению сформулированной выше задачи.

5. Знание эталонной гистограммы для исследуемого объекта позволяет решать задачу прямого (только по данным рентгеновского эксперимента с нативным белком) определения значений фаз

6. Использование алгоритмов быстрого преобразования Фурье и быстрого дифференцирования позволяет строить эффективные алгоритмы для практического решения задач, связанных с определением и уточнением значений фаз структурных факторов исходя из информации, содержащейся в гистограммах.

Л и т е р а т у р а

1. "Современная кристаллография." т. I., М. Наука, 1979
2. Бландел Т., Джонсон Л., "Кристаллография белка", М.Мир, 1979.
3. "Прямые методы в рентгеновской кристаллографии", под ред. М.Лэдда и Р.Палмера, М.Мир, 1983.
4. Липсон Г., Кокрен В. "Определение структуры кристаллов", М. ИЛ, 1956.
5. Колмогоров А.Н., Фомин С.В. "Элементы теории функций и функционального анализа", 1972, М. Наука.
6. Гантмахер Ф.Р. "Теория матриц", 1988, М. Наука.
7. Karle J., Hauptman H. "The phases and magnitudes of the structure factors", Acta Cryst.(1950), 3, 181-187
8. Achieser N., Krein M. "Über Fouriersche Reihen beschränkter summierbarer Funktionen und ein newes Extremumproblem (I Teil)", Труды мат.общества, Харьков(1934), сер.4, 9, 9-28
9. Achieser N., Krein M. "Über eine Transformation der rullen Toeplitzschen in einem endlichen Intervalle" Труды мат.общества, Харьков(1935), сер.4, 11, 21-26
10. de Rango C., Mauguin Y., Tsoucaris G., Dodson E.J., Dodson G.G., Taylor D.J. "The extension and refinement of the 1.9 Å spacing isomorphous phases to 1.5 Å spacing in 2Zn insulin by Determinantal methods", Acta Cryst.(1985), A41, 1-112.
11. de Rango C., Mauguin J., Tsoucaris G. "Direct methods in direct space", Acta Cryst.(1978), A34, S47.
12. de Rango C., Mauguin Y., Tsoucaris G. "Application of high order probability laws in phase extension of

"insulin", Acta Cryst.(1975), A31, S21

13. de Rango C., Mauguen Y., Tsoucaris G. "Use of high-order probability laws in phase Refinement and extension of protein structures", Acta Cryst.(1975), A31, 227-233.

14. Carlisle C.H., Gorinsky B.A., Moss D.S., Palmer R.A. "An extention of the heavy atoms phase of ribonuclease using the maximum determinant method", Acta Cryst.(1975), A31, S21.

15. Tsoucaris G., Knossow M., Sarrazin M., Mauguen Y., de Rango C. "New relationships between determinants and interatomic vectors", Acta Cryst.(1975), A31, S12

16. Tsoucaris G. "A new method for phase determination.The maximum determinant rule.", Acta Cryst.(1970), A26, 492-499

17. Tsoucaris G. "The strengthening of direct methods of crystal structure determination by use of data from isomorphous compounds", Acta Cryst.(1970), A26, 499-501

18. Tsoucaris G. "Use of high-order probability laws in phase refinement and extension of protein structures", in Crystallographic Computing Techniques (1976), ed.Ahmed F.R., 328-329

19. Podjarny A.D., Faerman C. "A new determinantal Theory for Scaling the phase problem using stereochemical information", Acta Cryst.(1982), A38, 401-407

20. Podjarny A.D., Yonath A. "Use of matrix direct methods for low-resolution phase extension for tRNA", Acta Cryst.(1973), A33, 655-661

21. Podjarny A.D., Yonath A. "Application of

multivariate distribution theory to phase extension for a crystalline protein", *Acta Cryst.*(1976), **A32**, 281-292

22. Piro O.E. "Information theory and the "phase problem" in crystallography", *Acta Cryst.*(1983), **A39**, 61-68

23. Davies A.R., Rollett J.S. "Phase extension by means of the square root of the electron density", *Acta Cryst.*(1976), **A32**, 17-23

24. Biraud Y. "A new approach for increasing the resolving power by data processing", *Astron.&Astrophys.* (1969) 1, 124-127

25. Qurashi M.M. "An analysis of the efficiency of convergence of different methods of structure determination. I. The methods of least squares and steepest descents : centrosymmetric case." *Acta Cryst.*(1953), **6**, 577-588

26. Qurashi M.M. "An extension of the inequalities method of sign determination by means of negative-density transform", *Acta Cryst.*(1953), **6**, 103-103

27. Navaza J., Castellano E.E., Tsoucaris G. "Constrained density modifications by variational techniques" *Acta Cryst.*(1983), **A39**, 622-631

28. Hoppe W., Gassmann J., Zechmeister K. "Some automatic procedures for the solution of crystal structures with direct methods and phase corrections", in *Crystallographic Computing* (1970), ed. by Ahmed F.R., Munksgaard, Copenhagen, 26-36

29. Hoppe W., Gassmann J. "Phase correction, a new method to solve partially known structures", *Acta Cryst.* (1968), **B24**, 92-107

30. Gassmann J., Zechmeister K. "Limits of phase

expansion in direct methods", *Acta Cryst.*(1972), **A28**, 270-280

31. Gassmann J. "Least-squares refinement of phases in direct and reciprocal space", *Acta Cryst.*(1976), **A32**, 274-280

32. Gassmann J. "Improvement and extension of approximate phases in structure determination", in *Crystallographic Computing Techniques* (1976), ed. Ahmed F.R., 144-154

33. Gassmann J. "Real-space analogue of reflection quartets", *Acta Cryst.*(1975), **A31**, 825-831

34 Collins D., Brice M., la Cour T., Legg M. "Fourier phase refinement and extension by modification of electron-density maps", in *Crystallographic Computing Techniques* (1976), ed. Ahmed F.R., 330-335

35. Collins D.M., Cotton F.A., Hazen E.E.Jr., Meyer E.F.Jr., Morimoto C.N. "Protein crystal structures - quicker, cheaper approaches", *Science* (1975), **190**, 1047-1052

36. Collins D.M. "Efficiency in Fourier phase refinement for protein crystal structures", *Acta Cryst.* (1975), **A31**, 388-389

37. Brunnie S., Bolin J., Gewirth D., Sigler P.B. "The refined crystal structure of dimeric phospholipase A₂ at 2.5A", *J.Biol.Chem.* (1985), **260**, 9742-9749

38. Bently G.A., Lewit-Bently A., Finch J.T., Podjarny A.D., Roth M. "Crystal structure of the nucleosome core particle at 16A resolution", *J.Mol.Biol.* (1984), **176**, 55-75

39. Becker J.W., Reeke G.N.Jr. "Three-dimensional structure of beta/sub 2/- microglobulin", *Proc. Natl. Acad.*

Sci. (1985), 82, 4225-4229

40. Barrett A.N., Zwick M. "A method for the extension and refinement of crystallographic protein phases utilizing the fast Fourier transform", Acta Cryst.(1971), A26, 6-11

41. Буквецкая Л.В., Шишова Т.Г., Андрианов В.И., Симонов В.И. "Автоматизированная процедура уточнения фаз структурных амплитуд", Кристаллография (1977), 22, вып.3, 494

42. Андрианов В.И., Шибанова Т.А., Симонов В.И. "Практика применения и развитие метода автоматического уточнения фаз структурных амплитуд", Кристаллография (1987), 32, вып.1, 41-44

43. Zwick M., Bantz D., Hughes J. "Enhancing the power of density modification", Ultramicroscopy (1976), 1, 275-277

44. Zelwer C. "The isomorphous pseudo-derivative technique for phase refinement by density modification", Acta Cryst.(1988), A44, 484-495

45. Westbrook E.W., Piro O.E., Sigler P.B. "The 6Å crystal structure of Δ^5 -3-ketosteroid isomerase", J.Biol.Chem.(1984), 259, 9096-9103

46. Uberbacher E.C., Bunick G.J. "Structure of the nucleosome core particle at 8Å resolution", J.Biomol.Struct. and Dinam.(1989), 7, 12-17

47. Szebenyi D.M.E., Obendorf S.K., Moffat K. "Structure of vitamin D-dependent calcium-binding protein from bovine intestine", Nature (1981), 294, 327-332

48. Simonov V.I. "Automatic interpretation of the Patterson function", in Computing in Crystallography (1980), ed.Diamond R., Ramaseshan S., Vencatesan K., 6.01-6.11

49. Simonov V.I. "Phase refinement by the method of modification and Fourier transformation of an approximate electron density distribution", in Crystallographic Computing Techniques (1976), ed. Ahmed F.R., 138-143

50. Schevitz R.W., Podjarny A.D., Zwick M., Hughes J., Westbrook E.M., Feldman D., Sigler P.B. "Phase improvement by density modification in three large structures", XII Cryst.Congr., Canada, (1981) C-15, 01.4-09

51. Schevitz R.W., Podjarny A.D., Zwick M., Hughes J.J., Sigler P.B. "Improving and extending the phases of medium and low resolution macromolecular structure factors by density modification", Acta Cryst.(1981), **A37**, 669-677

52. Raghavan N.V., Tulinsky A. "The structure of α -chymotrypsin. II. Fourier phase refinement and extension of the dimeric structure at 1.8 \AA resolution by density modification", Acta Cryst.(1979), **B35**, 1776-1785

53. Rius J., Miravittles C. "A geometrically constrained phase refinement function : the derivation of anew modified tangent formula", Acta Cryst.(1989), **A45**, 490-494

54. Podjarny A.D. "Density modification methods" in Crystallography in Molecular Biology (1987), ed. Moras D., Drenth J., Stransberg B., Suck D., Wilson K., 63-79

55. Pflugrath J.W., Wiegand G., Huber R., Vertesy L. "Crystal structure determination, refinement and the molecular model of the α -amylase inhibitor", J.Mol.Biol. (1986), **189**, 383-386

56. Nixon P.E., North A.C.T. "Crystallographic relationship between Human and Hen-egg lysozymes. II.

Weighting of electron-density maps phased from an incomplete model structure and comparison with map obtained by isomorphous replacement", Acta Cryst.(1976), A32, 325-333

57. Mavridis I.M., Hatada M.H., Tulinsky A.T., Lebioda L. "Structure of 2-keto-3-deoxy-6-phosphoglucanate aldolase at 2.8A resolution", J.Mol.Biol.(1982), 162, 419-444

58. Kartha G. "Phase refinement and extension by Fourier Transform", Acta Cryst.(1969), A25, S87

59. Karle J. "Partial structure and the tangent formula", Crystallographic Computing (1970), ed. Ahmed F.R., 37-40

60. Weinzierl J.E., Eisenberg D., Dickerson R.E. "Refinement of Protein Phases with the Karle-Hauptman tangent formula", Acta Cryst.(1969), B25, 380-387

61. Cannillo E., Oberti R., Ungaretti L. "Phase extension and refinement by density modification in protein crystallography", Acta Cryst.(1983), A39, 68-74

62. Вайнштейн Б.К., Хачатуян А.Г. "Нахождение фаз структурных амплитуд методом модификации нормированных распределений электронной плотности. I. Теоретические основы метода.", Кристаллография (1977), 22, 706-710

63. Вайнштейн Б.К., Хачатуян А.Г., Каюшина Р.Л., Смирнов М.А., Андрушевский Н.М. "Нахождение фаз структурных амплитуд методом модификации нормированных распределений электронной плотности. II. Проверка метода на модельных кристаллах.", Кристаллография (1977), 22, 711-713

64. Лунин В.Ю. "Использование информации о распределении значений электронной плотности в белках. I. Восстановление недостающих структурных факторов.", Препринт,

ОНТИ НЦБИ, Пущино, 1986

65 Лунин В.Ю. "Восстановление недостающих структурных факторов при рентгеноструктурном исследовании макромолекул", Доклады АН СССР (1988), 229, вып.2, 363-366.

66. Lunin V.Yu. "Use of the information on electron density distribution in macromolecules", Acta Cryst.(1988), A44, 144-150.

67. Lunin V.Yu., Skovoroda T.P. "Frequencies-restrained structure factor Refinement. I. Histogram simulation", Acta Cryst.(1991), A47, 45-52

68. Lunin V.Yu., Vernoslova E.A. "Frequencies - restrained structure factor refinement. II. Comparison of methods", Acta Cryst.(1991) A47, 238-243

69. Lunin V.Yu., Urzhumtsev A.G., Skovoroda T.P. "Direct low-resolution phasing from electron-density histograms in protein crystallography", Acta Cryst.(1990), A46, 540-544

70. Hašek J. "On the solution of the phase problem.I.Utilization of a priori structure information in direct methods", Acta Cryst.(1984), A40, 338-340

71. Hašek J. "On the solution of the phase problem.II.Semiinvariant distributions fitted by comparing their function values", Acta Cryst.(1984), A40, 340-346

72. Hašek J. "On the solution of the phase problem.III.Distributions fitted by comparing their moments", Acta Cryst.(1984), A40, 346-350

73. Hašek J. "On the solution of the phase problem.I.Utilization of a priori structure information in direct methods", Acta Cryst.(1984), A40, 338-340

74. Hašek J. "On the solution of the phase problem.IV.Distributions fitted using Kolmogorov test", *Acta Cryst.*(1984), **A40**, 350-352
- 75 Hašek J., Schenk H., Kiers C.Th., Schgen J.D. "Distribution fitting methods for centrosymmetric structures", *Acta Cryst.*,(1985), **A41**, 333-340
- 76 Hašek J.,Schenk H. "Distribution fitting methods used as figures of merit for non-centrosymmetric structures", *Acta Cryst.*(1988), **A44**, 482-485
77. Kríž V. "The direct methods based on a fitting of distributions of semi-invariants", *Acta Cryst.*(1989), **A45**, 456-463
78. Zhang K.Y.J. , Main P. "Histogram matching as a new density modification technique for phase refinement and extension of protein molecules", *Acta Cryst.*, (1990), **A46**, 41-46.
79. Main P. "The use of Sayre's equation with constraints for direct determination of phases", *Acta Cryst.*(1990), **A46**, 372-377
80. Zhang K.Y.J., Main P. "The use of the Sayre's equations with solvent flattening and histogram matching for phase extension and refinement of protein structures", *Acta Cryst.*(1990), **A46**, 377-381
81. Main P. "A formula for electron density histogram for equal-atom structures", *Acta Cryst.*, **A46**, 507-509
82. Luzzati V., Mariani P., Delacroix H. "X-ray crystallography at macromolecular resolution : a solution of the phase problem", *Macromol.Chem., Macromol.Symp.*(1988), **15**, 1-17.

83. Mariani P., Luzzati V., Delacroix H. "Cubic phases of lipid-containing systems. structure analysis and biological implications", *J.Mol.Biol.*(1988), **204**, 165-189.
84. Harrison R.W. "Histogram specification as a method of density modification", *J.Appl.Cryst.*(1988), **21**, 949-952
85. Жданов Г.С. "О волнах обрыва и разрыва при Фурье преобразованиях функций с точками разрыва", *Кристаллография* (1986), **31**, вып.4, 647-650
86. Schevitz R.W., Podjarny A.D., Krishnamachari N., Hughes J.J., Sigler P.B., Sussmann J.J "Crystal structure of a eukaryotic initiator tRNA", *Nature* (1979), **278**, 188-190
87. Podjarny A.D., Moras D., Navaza J., Alzari P.M. "Low-resolution phase extension and refinement by maximum entropy", *Acta Cryst.*(1988), **A44**, 545-551
88. Podjarny A.D., Schevitz R., Sigler P.B. "Prediction of very low resolution phases in tRNA_f^{Met}", *Acta cryst.*(1978), **A34**, S47
89. Bricogne G. "Geometric sources of redundancy in intensity data and their use for phase determination", *Acta cryst.*(1974), **A30**, 395-405
90. Bricogne G. "Methods and programs for direct space exploitation of geometric redundancies", *Acta cryst.*(1976), **A32**, 832-847
91. Bernstein F.C., Koezle T.F., Williams G.J.B., Meyer E.F.Jr., Brice M.D., Rodgers J.R., Kennard O., Shimanouchi T., Tasumi M."A Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures", *J.Mol.Biol.*(1977), **112**, 535-542.
92. Urzhumtsev A.G., Lunin V.Yu., Luzyanina T.B.

"Bounding a molecule in a noisy synthesis", Acta Cryst.(1989), A45, 34-39.

93. Лунин В.Ю. "Использование алгоритма быстрого дифференцирования в задаче уточнения фаз структурных факторов", Препринт, 1984, НЦБИ АН СССР, Пушкино.

94. Urzhumtsev A.G. "Low-resolution phases: influence on SIR-syntheses and retrieval with double-step filtration", Acta Cryst.(1991), in press.

95. Podjarny A., Rees B., Thierry J.C., Cavarelli J., JesiorJ.C., Roth M., Lewitt-Bentley A., Kahn R., LorberB., Ebel J.P., Giege R. , Moras D. "Yeast tRNA^{Asp}- aspartyl-tRNA synthetase complex : Low resolution crystal structure", J.of Biomolecular Structure & Dynamics(1987), 5, 2, 187-198.

96. Podjarny A.D., Schevitz R.W., Sigler P.B. "Phasing low-resolution macromolecular structure factors by matrical direct methods", Acta Cryst.(1981), A37, 662-668.

97. Wilson A.J.C. "Problems of resolution and bias in experimental determination of the distribution of electron density and other densities in crystals", Acta Cryst.(1979), A35, 122-130.

97. Lunin V.Yu., Urzhumtsev A.G. "Program construction for macromolecule atomic model refinement based on the fast fourier transform and fast differentiation algorithms", Acta Cryst.(1985), A41, 327-333.

98. Lunin V.Yu. "Use of the fast differentiation algorithm for phase refinement in protein crystallography", Acta Cryst.(1985), A41, 551-556.

99. Wright C.S., Alden R.A., Kraut J. "Structure of subtilisin BPN' at 2.5A resolution", Nature (1969), 221,

235-242.

100. Urzhumtsev A.G. "Molecular bounding by two-step filtration of SIR-synthesis", Fifteenth Congress of the International Union of Crystallography, 1990, Bordeaux, Collected Abstracts, C-114.

101. Chirgadze Yu.N., Oreshin V.D., Sergeev Yu.V., Nikonov S.V., Lunin V.Yu. "Structure of γ -crystallin Шв from calf lens at 5 Å resolution", FEBS Lett., 1980, 118, 2, 296-298.

102. Chirgadze Yu.N., Sergeev Yu.V., Fomenkova N.P., Oreshin V.D. "Polypeptide chain pathway in γ -crystallin Шв from calf lens at 3 Å resolution", FEBS Lett.(1981), 131, 1, 81-84.

103. Чиргадзе Ю.Н., Невская Н.А., Фоменкова Н.П., Никонов С.В., Сергеев Ю.В., Бражников Е.В., Гарбер М.Б., Лунин В.Ю., Уржумцев А.Г., Вernoслова Е.А. "Пространственная структура гамма-кристаллина Шв из хрусталика глаза теленка при разрешении 2,5 Å", Доклады АН СССР (1986), 290, 2, 492-495.

104. Chirgadze Yu.N., Nevskaya N.A., Vernoslova E.A., Urzhumtsev A.G., Lindley P., Bibby M. "Structure refinement of "dry" crystal form of calf eye lens γ -crystallin Шв at 1.9 Å resolution", Twelfth European Crystallographic Meeting, 1989, Moscow, Collected Abstracts, vol.2, 363.

105. Sayre D. "The squaring method : a new method for phase determination", Acta Cryst.(1952), 5, 60-65.

106. Hendrickson W.A., Lattman E.E. "Representation of phase probability distributions for simplified combination of independent phase information", Acta Cryst.(1970), B26,

136-143.

107. Sayre D. "On least-squares refinement of the phases of crystallographic structure factors", *Acta Cryst.*(1972), **A28**, 210-212.

108. Sayre D. "Least-squares phase refinement. II.High - resolution phasing of a small protein", *Acta Cryst.*(1974), **A30**, 180-184.

109. Sayre D., Toupin R. "Major increase in speed of least- squares phase refinement", *Acta Cryst.*(1975), **A31**, S20.

110. Matthews F.S., Levine M., Argos P. "The structure of calf liver cytochrome b5 at 2.8 \AA resolution", *Nature New Biology*, 1971, **233**, 15-16.

111. Agarwal R.C., Isaacs N.W. "Method for obtaining a high resolution protein map starting from a low resolution map", *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* (1977), **74**, 7, 2835-2839.

112. Lunin V.Yu., Urzhumtsev A.G. "Improvement of Protein Phases by Coarse Model Modification", *Acta Cryst.*(1984), **A40**, 269-277.

113. Lunin V.Yu., Urzhumtsev A.G., Vernoslova E.A., Chirgadze Yu.N., Nevskaya N.A., Fomenkova N.P "Phase improvement in protein crystallography using a mixed electron density model", *Acta Cryst.*(1985), **A41**, 166-171

114. Chirgadze Yu.N., Nikonov S.V., Brazhnikov E.V., Garber M.B., Reshetnikova L.S. "Crystallographic study of elongation factor G from *Thermus thermophilus* HB8", *J.Mol.Biol.*, 1983, **168**, 449-450.

115. Biomedical Computer Programs P-Series, 1977, Ed. by W.J.Dixon.

116. Гантмакер Ф.Р. "Теория матриц", 1988, М. Наука.
117. Agarwal R.C. "A new least-squares refinement technique based on the fast fourier transform algorithm", *Acta Cryst.* (1978), **A34**, 791-809.
118. Ким К.В., Несторов Ю.Е., Черкасский Б.В. "Оценка трудоемкости вычисления градиента", Доклады АН СССР (1985) **275**, I306-I309.
119. Ким К.В., Несторов Ю.Е., Скоков В.А., Черкасский Б.В. "Эффективный алгоритм вычисления производных и экстремальные задачи", Экономика и математические методы (1984) **20**, 309-318.
120. Urzhumtsev A.G., Lunin V.Yu., Vernoslova E.A. "FROG - high-speed restraint-constraint refinement program for macromolecular structure", *J.Appl.Cryst.* (1989) **22**, 500-506.
121. Sayre D. "The calculation of structure factors by fourier summation", *Acta Cryst.* (1951) **4**, 362-367.
122. Ten Eyck L.F. "Efficient structure-factor calculation for large molecules by the Fast Fourier Transform", *Acta Cryst.* (1977), **A33**, 486-492.
123. Лунин В.Ю. "Оптимизация расчета структурных факторов в кристаллографии белка", Препринт, 1982, ОНТИ НЦБИ, Пущино.
124. Runge C., König D. "Die Grundlagen der Mathematischen Wissenschaften. II.", 1924, Berlin : Springer.
125. Cooley J.W., Tukey J.W. "An algorithm for the machine calculation of complex fourier series", *Math.Comput.*, (1965), **19**, 297-301.

126. Ten Eyck L.F. "Crystallographic fast Fourier transforms", *Acta Cryst.*(1973), **A29**, 183-191.