

文章编号: 1006-2467(2005)12-2040-04

# 简化线形大分子的动力学建模与仿真

付 庄, 刘 洋, 赵言正, 曹其新  
(上海交通大学 机器人研究所, 上海 200030)

**摘要:** 为了通过简化方法来模拟线形大分子低能构像时存在的形态, 提出了球-虚弹簧模型, 并分别建立了线形大分子的横向伸缩振动和轴向扭转振动模型, 探讨了影响线形分子柔性的力学问题。仿真结果表明, 线形大分子中单个等效原子的伸缩振动是导致分子构象发生变化的重要因素, 轴向扭转振动的影响则可忽略。

**关键词:** 简化线形大分子; 构象; 虚弹簧; 横向振动; 扭转振动; 等效原子

**中图分类号:** TP 15      **文献标识码:** A

## Simplified Line-Shape Macromolecular Dynamics Modeling and Simulation

FU Zhuang, LIU Yang, ZHAO Yan-zheng, CAO Qixin  
(Research Inst of Robotics, Shanghai Jiaotong Univ., Shanghai 200030, China)

**Abstract:** To model the state of low-energy configuration of linear biomacromolecular by simplification, this paper presented a ball-virtual spring model to build the transverse vibration model and axial torsional vibration model, respectively, and come to the next step to probe into the mechanics affecting the flexibility of linear molecular. The simulation result shows that the transverse flexing vibration of the singular equivalent atom in the linear molecular is a significant reason of the transition of the molecular configuration. And the influence of the axial torsional vibration of linear molecular can be omitted.

**Key words:** simplified linear molecular; configuration; virtual spring; transverse vibration; torsional vibration; equivalent atom

目前大分子结构研究已经成为一个热点, 人们希望通过受体大分子和药物大分子的三维结构及动力学仿真来发现新药物<sup>[1, 2]</sup>。由于受体大分子与药物大分子相互作用时构象会发生变化<sup>[3]</sup>, 故靠目前的技术手段很难捕捉分子的瞬间状态, 而现有的分子动力学方法大多是从微观上研究分子的动力学特性<sup>[1, 4, 5]</sup>。一般的大分子结构很复杂, 分子间的动力学问题难以计算, 因此需要从简化模型出发来研究复杂问题的本质。简化的最终目的是对受体大分子

或药物大分子的运动进行仿真<sup>[6]</sup>, 为药物设计提供理论支持。某些链状大分子可近似看成是线形的, 从线形大分子开始进行大分子的简化模型研究将是一个切入点。已有的分子简化模型有球-棒模型和带状模型等。球-棒模型在分子的三维结构分析中应用广泛, 但由于分子被看成刚性而不适于柔性分子的动力学分析<sup>[3, 4]</sup>。带状结构是为了从整体上研究蛋白质的二级结构而提出的<sup>[3]</sup>。

量子力学和分子动力学都可用于研究分子结构

收稿日期: 2004-12-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(60304010)

作者简介: 付 庄(1972-), 男, 山东招远市人, 副教授, 主要从事计算机控制和分子动力学方面的研究

电话(Tel): 021-62932750; E-mail: zhfu@sjtu.edu.cn

和空间状态, 但量子力学主要处理对象为电子, 其运动服从量子力学规律, 可以研究如键的形成、断裂和电子转移等反应过程; 而分子动力学却是经验力场模型, 以原子为质点服从经典牛顿力学规律, 故原子的空间存在状态是由牛顿运动方程决定的。这是以核运动的量子效应可以忽略以及绝热近似严格成立为前提, 而在大多数情形下, 这一条件都能满足<sup>[7]</sup>。

线形大分子中原子之间以共价键结合, 作用力基本符合经典牛顿力学, 因此可用弹性体来近似模拟它们之间作用力。但是考虑到弹簧只能模拟原子间的伸缩, 而不能像“棒”一样模拟扭转。为了既能描述实际分子中的原子存在于不同的空间位置又能符合力学原理, 进而研究线形大分子的横向伸缩振动和轴向扭转振动, 本文提出了虚弹簧这一简化模型, 同时它具有弹性体和棒的特性。

## 1 振动建模

在分子动力学中, 当不考虑电子和原子核时, 原子被看成柔性球体。为了方便简化, 将重原子(如N、C、O等)及与之相连的H原子质量和转动惯量等效在中心原子(模型中的球)上。其中用到的一些参数, 如质量、键的伸缩刚度和扭转刚度, 可直接从分子库中得到<sup>[1]</sup>。

### 1.1 伸缩振动建模

由于线形分子模型可以看成是药物分子的药效基团或受体的活性部位, 故简化时可将分子一端固定在分子母体上<sup>[4,5]</sup>。当只考虑原子间共价键引力时, 横向振动模型如图1所示。

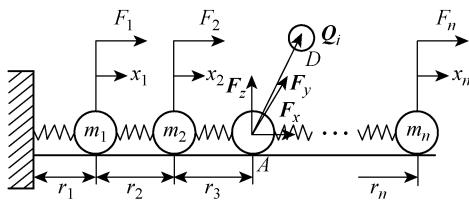


图1 横向振动模型

Fig. 1 Transverse vibration model

图1中,  $F_x$  为一个非共价键合力  $Q_i(t)$  在水平轴向的分力, 其方程为

$$Q_i(t) = - \frac{1}{2} (E_{\text{vdw}} + E_{\text{elec}} + E_H) \quad (1)$$

$$E_{\text{vdw}} = \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right)$$

$$E_{\text{elec}} = \frac{1}{\epsilon} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

$$E_H = \frac{M}{r_{ij}^{12}} - \frac{N}{r_{ij}^{10}}$$

式中:  $Q_i(t)$  沿轴向的分力为  $F_x(t)$ 、沿径向的分力为  $F_y(t)$  和  $F_z(t)$ , 3个力之间符合右手定律<sup>[1]</sup>;  $E_{\text{vdw}}$  为范德华势能;  $A_{ij}$  为排斥项系数;  $B_{ij}$  为吸引项系数;  $r_{ij}$  为原子的中心距离<sup>[1]</sup>;  $E_{\text{elec}}$  为静电作用势能;  $\epsilon$  为介电常数;  $q_i$ 、 $q_j$  为原子电荷<sup>[1]</sup>;  $E_H$  为氢键势能;  $r$  为氢键“给体原子  $\text{D}$ ”与“受体原子  $\text{A}$ ”之间的距离;  $M$ 、 $N$  依赖于成键原子的化学性质<sup>[1]</sup>。由于其他能量较小, 为计算方便本文忽略。

由于阻尼系数不易确定且影响不大, 故不考虑阻尼的状态方程:

$$m_1 \ddot{x}_1 + (k_1 + k_2)x_1 - k_2x_2 = F_1(t)$$

$$m_i \ddot{x}_i + (k_i + k_{i+1})x_i - k_ix_{i-1} - k_{i+1}x_{i+1} = F_i(t)$$

$$m_n \ddot{x}_n + k_n x_n - k_n x_{n-1} = F_n(t)$$

用矩阵可表示为

$$[\mathbf{M}] \{\ddot{\mathbf{X}}(t)\} + [\mathbf{K}] \{\mathbf{X}(t)\} = \{\mathbf{F}(t)\} \quad (2)$$

式中:

$$[\mathbf{M}] = \text{diag}[m_1, m_2, \dots, m_i, \dots, m_n]$$

$$[\mathbf{K}] = \begin{bmatrix} k_1 + k_2 & -k_2 & & & 0 \\ -k_2 & k_2 + k_3 & -k_3 & & \\ & -k_3 & k_3 + k_4 & \ddots & -k_n \\ & & \ddots & \ddots & \\ 0 & & & -k_n & k_n \end{bmatrix}$$

$$\{\mathbf{X}(t)\} = [x_1 \ x_2 \ \dots \ x_n]^T$$

$$\{\mathbf{F}(t)\} = [F_1 \ F_2 \ \dots \ F_n]^T$$

其中,  $m_i = m_c + nm_H$  为第  $i$  个原子的质量<sup>[8,9]</sup>,  $m_c$  为 C、N、O 原子的质量,  $m_H$  为连在对应原子上的多个 H 原子的质量和。

用模态分析的方法, 将自然坐标代替原来的物理坐标, 以解除各个微分方程之间的耦合关系:

$$[\mathbf{K}] \{\mathbf{u}\} = \omega^2 [\mathbf{M}] \{\mathbf{u}\}$$

求出各阶自然模量  $\omega$ 、 $\{\mathbf{u}^{(i)}\}$ ,  $i=1, 2, \dots, n$ , 从而构造

$$\{\mathbf{u}\} = [\{\mathbf{u}^{(1)}\}, \{\mathbf{u}^{(2)}\}, \dots, \{\mathbf{u}^{(n)}\}]$$

正规化的模态矩阵满足下列正交条件:

$$[\mathbf{u}]^T [\mathbf{M}] [\mathbf{u}] = I$$

$$[\mathbf{u}]^T [\mathbf{K}] [\mathbf{u}] = \text{diag}[\omega_1^2, \omega_2^2, \dots, \omega_n^2]$$

采用线性变换:

$$\{\mathbf{x}(t)\} = [\mathbf{u}] \{\eta(t)\}$$

因为  $[\mathbf{u}]$  为常数矩阵, 所以有

$$\{\ddot{\mathbf{x}}(t)\} = [\mathbf{u}] \{\ddot{\eta}(t)\}$$

并代入式(2), 左乘  $[\mathbf{u}]^T$ , 得

$$\{\ddot{\eta}(t)\} + \text{diag}[\omega_1^2, \omega_2^2, \dots, \omega_n^2] \{\eta(t)\} = \{\mathbf{N}(t)\} \quad (3)$$

式中,  $\{\mathbf{N}(t)\} = [\mathbf{u}]^T \{\mathbf{F}(t)\}$  为自然坐标  $\{\eta(t)\}$  下的

$n$  维广义力向量 将式(3)分开写成

$$\ddot{\eta}_i(t) + \omega^2 \eta_i(t) = N_i(t) \quad (4)$$

式中,  $\eta_i(t)$  为第  $i$  阶模态坐标

式(4)相当于  $n$  个单自由度系统的运动方程, 可用脉冲响应函数法求解 假定初始条件为零, 则

$$m = 1, \quad F(\tau) = N_i(\tau), \quad \omega = \omega_i$$

$$\eta_i(t) = \frac{1}{\omega} \int_0^t N_i(\tau) \sin \omega_i(t - \tau) d\tau$$

原坐标下的过程激励响应为

$$\{x(t)\} = [u]\{\eta_i(t)\} = \sum_{i=1}^n \eta_i(t) \{u^{(i)}\} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\omega} \{u^{(i)}\} \int_0^t N_i(\tau) \sin \omega_i(t - \tau) d\tau \quad (5)$$

式(2)的解是由其一个特解和对应的齐次方程的通解构成, 其齐次方程的通解与初始条件有关, 而特解是系统的强迫振动, 因此多自由度系统的初始激励和过程激励响应为

$$\{x(t)\} = \sum_{i=1}^n \{u^{(i)}\} \left\{ \frac{1}{\omega} \int_0^t N_i(\tau) \sin \omega_i(t - \tau) d\tau + \{u^{(i)}\}^T [M] \{x_0\} \cos \omega_i t + \frac{1}{\omega} \{u^{(i)}\}^T [M] \{x_0\} \sin \omega_i t \right\}$$

## 1.2 轴向扭转振动简化模型

图 2 所示为轴向扭转振动模型的示意图

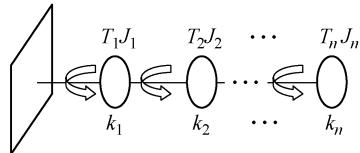


图 2 轴向扭转振动模型

Fig. 2 Axial torsional vibration model

轴向扭转时, 虚弹簧具有棒的特性, 为了便于说明, 图 2 中虚弹簧用棒来表示, 其扭转状态方程用矩阵表示为

$$[J]\{\ddot{\theta}(t)\} + [K]\{\theta(t)\} = \{T(t)\} \quad (6)$$

式中:

$$[J] = [J_1 \ J_2 \ \dots \ J_n]^T$$

$$[K] = \begin{bmatrix} k'_1 & k'_2 & -k'_2 & & & 0 \\ -k'_2 & k'_2 + k'_3 & -k'_3 & & & \\ & -k'_3 & k'_3 + k'_4 & \ddots & & \\ & & \ddots & \ddots & & \\ 0 & & & -k'_n & & k'_n \end{bmatrix}$$

$$\{\theta(t)\} = [\theta_1 \ \theta_2 \ \dots \ \theta_n]^T$$

$$\{T(t)\} = [T_1(t) \ T_2(t) \ \dots \ T_n(t)]^T$$

其中:  $J_i$  为等效值, 同以上质量  $m_i$  计算方法一样, 它

是原子连同其上的 H 原子的转动惯量;  $T_i(t)$  为基团绕单键转动时产生的扭转力矩或作用在与它相连的 H 原子上的力产生的力矩, 具体的求解过程与轴向伸缩振动求解过程几乎相同, 本文不再详述

## 2 振动仿真

上面用到的分子各项参数在分子库中都能查到, 下面将具体参数代入到振动公式中, 并用 Matlab 软件进行仿真

### 2.1 伸缩振动仿真

计算伸缩振动所需的参数有:  $\{F(t)\}$  ( $N$ ),  $[M]$  ( $kg$ ),  $[K]$  ( $kg/s^2$ ).

$\{F(t)\}$  可以通过式(1)计算, 考虑到任何形式的力都可以表示为不同频率的三角函数之和, 因此设  $F_i(t) = N_i \cos(\omega_i t)$ . 因为考虑到振动的频率为 0~1 PHz 数量级, 变化的原子位置和力相互关联, 所以驱动力的频率几乎与位置变化频率相同 令  $\omega = 10^{14} rad/s$ , 有

$$[N] = [N_1 \ N_2 \ \dots \ N_7]^T = [4 \ -5 \ 6 \ -3 \ 6 \ -6 \ -8]^T \times 10^{-2} \mu N$$

$[M]$  为等效原子质量矩阵 一般线形大分子的链状结构是由重原子(如 O、N、C、S 等)连同轻原子(如 H)组成, 每个等效原子的原子量变化范围是从 14~34 仿真中,

$$[M] = [20 \ 21 \ 22 \ 23 \ 24 \ 25 \ 26]^T \times 10^{-27}$$

$[K]$  为等效原子之间的弹性系数矩阵, 但是不同重原子之间的键的弹性系数不同, 即使相同重原子之间的键也有几种连接形式, 如单键、双键和三键等 仿真中,

$$[K] = 10^2 \times \begin{bmatrix} 30 & -12 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -12 & 28 & -16 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -16 & 30 & -14 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -14 & 26 & -12 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -12 & 20 & -8 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -8 & 14 & -6 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -6 & 6 \end{bmatrix}$$

对于不同的初始值其振动方程也不同, 原来坐标下的过程激励响应为

$$\{x(t)\} = [u]\{\eta(t)\} = \sum_{i=1}^n \eta_i(t) \{u^{(i)}\} = \sum_{i=1}^n \{u^{(i)}\} \left[ C_1 \cos \omega_i t + C_2 \sin \omega_i t + \frac{N_i \cos \omega_i t}{\omega_i^3 - \omega^3} \right]$$

其中:  $C_1 = 1 pm$ ;  $C_2 = 3 pm$ . 当仅考虑几个原子时, 其振动曲线如图 3 所示 图中, ball  $n$  为从连接母体处开始第  $n$  个简化原子.

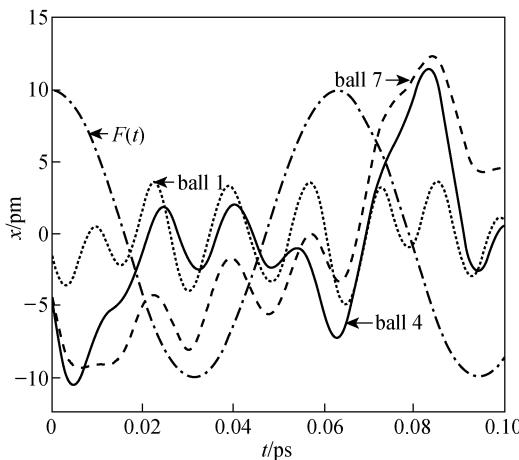


图3 伸缩振动曲线

Fig. 3 Transverse vibration curve

## 2.2 扭转振动仿真

计算扭转振动所需的参数有: 等效原子转动惯量矩阵[J](kg·m<sup>2</sup>); 等效原子间弹性扭转系数矩阵[K](J/rad); 等效原子间扭矩矩阵[T](N·m)。它们分别为:

$$[J] = [13 \ 4 \ 7 \ 3 \ 9 \ 15 \ 7]^T \times 10^{-45}$$

$$[K] = 10^{-1} \times$$

$$\begin{bmatrix} 60 & -30 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -30 & 70 & -40 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -40 & 100 & -60 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -60 & 95 & -35 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -35 & 115 & -80 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -80 & 150 & -70 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -70 & 70 \end{bmatrix}$$

$$[T] = [4 \ -5 \ 6 \ -3 \ 6 \ -6 \ -8]^T \times 10^{-11}$$

同理, 各等效原子的扭转振动方程为

$$\{\theta(t)\} = [u]\{\eta(t)\} = \sum_{i=1}^n \eta_i(t)\{u^{(i)}\} = \sum_{i=1}^n \{u^{(i)}\} \left[ C_3 \cos \omega t + C_4 \sin \omega t + \frac{N_i \sin \omega_0 t}{\omega^2 - \omega_0^2} \right]$$

其中:  $C_3 = 10^{-11}$  rad;  $C_4 = 4 \times 10^{-11}$  rad;  $\omega = 10^{20}$  rad/s 同样, 当仅考虑几个原子时, 其振动曲线如图4所示

由图3和图4可见, 单个等效原子的伸缩振动的变化幅度在10 pm数量级, 相对于等效原子间距r为0.1 nm数量级, 振动较为明显, 特别是当分子链很长时累计效应更明显, 使整个线形分子发生弯曲, 从而引起分子构象发生变化; 而扭转振动虽在10<sup>-10</sup> rad数量级(在数值上较伸缩振动大), 但相对于分子的弯曲变化为小, 其累积效应也不明显, 所以在动力学仿真中, 线形分子的轴向扭转振动计算可以忽略不计。

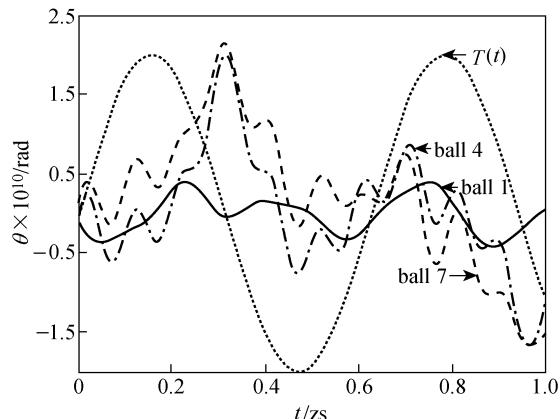


图4 扭转振动曲线

Fig. 4 Torsional vibration curve

## 3 结语

本文提出了线形分子简化振动模型球-虚弹簧, 与现实情况下大分子高频振动这一事实相符合。其中的几个假设, 有的已经被证明, 并经常用于分子动力学研究中, 有的在精度要求不是很高时也是成立的, 如用经典动力学代替量子力学来分析分子受力。但经典动力学有其适用条件, 当温度很低时将会与实际有很大的偏差, 这时研究分子构象应该用量子力学<sup>[5, 7]</sup>。本文建立的线形大分子简化模型和仿真结果对于受体大分子和药物大分子的动力学研究具有一定的理论意义。

## 参考文献:

- [1] 周家驹, 王亭. 药物设计中的分子模型化方法[M]. 北京: 科学出版社, 2001. 6- 18
- [2] 罗小民, 蒋华良, 沈建华, 等. 药物分子设计研究进展[J]. 中国科学院院刊, 2003(4): 255- 259.  
LUO Xiaomin, JIANG Hua-liang, SHEN Jian-hua, et al. The study progress of drug molecular design [J]. Subject Development, 2003(4): 255- 259.
- [3] 仇继百. 药物设计学[M]. 北京: 高等教育出版社, 1999. 187- 197; 212- 218
- [4] Rapaport D C. Molecular dynamics simulation [J]. Computing in Science & Engineering, 1999 (1): 70- 71
- [5] Ercolessi F. Use of classical forces [EB/OL]. http://www. fisica. uniud. it/~ ercolessi/ m d/ m d
- [6] 唐云, 陈凯先, 程汝运. 合理药物设计研究 [J]. 药学进展, 1994, 18(4): 193- 197.  
TANG Yun, CHEN Kai-xian, JIANG Yu-yun. Reasonable drug design study [J]. Pharmic Progress, 1994, 18(4): 193- 197.

(下转第2047页)

**表3**  $c_p = 10, \tau_p = 2, C_r = 200$  时的仿真结果**Tab 3** The simulation result when  $c_p = 10, \tau_p = 2, C_r = 200$ 

$C_m$	$R$	$N$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$	$c \times 10^2$
50	0.58	5	81.6	71.3	58.5	46.6	36.9	143.06
80	0.71	5	69.9	61.1	50.1	39.9	31.6	166.41
150	0.83	5	57.0	49.8	40.9	32.6	25.8	203.49
300	0.91	5	45.4	39.7	32.6	25.9	20.5	253.57

**表4**  $C_m = 80, c_p = 10, \tau_p = 2$  时的仿真结果**Tab 4** The simulation result when  $C_m = 80, c_p = 10, \tau_p = 2$ 

$C_r$	$R$	$N$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$	$T_6$	$T_7$	$c \times 10^2$
50	0.80	3	60.6	52.9	43.4	-	-	-	-	100.40
100	0.77	4	63.8	55.8	45.8	36.5	-	-	-	125.60
200	0.76	5	69.9	61.1	50.1	39.9	31.6	-	-	166.41
300	0.66	6	74.5	65.1	53.5	42.6	33.7	26.9	-	200.92
500	0.58	7	81.6	71.3	58.5	46.6	36.9	29.4	23.9	260.92

### 3 结语

对于某一设备来说, 由于维护的修复非新特性, 传统的等周期性预防性维护策略会使设备的可靠性随着维护次数及役龄的增加而逐步降低。在某种意义上来说, 等周期策略违背了维护的主要目的, 即提高设备的可靠性。为此, 本文结合役龄递减因子和故障率递增因子的优点, 通过引入混合型的故障率演化规则, 建立了一种基于设备可靠性的顺序预防性维护模型, 并以威布尔分布为例, 使用蒙特卡罗仿真方法对其进行了优化。虽然模型所需的数据不是来自于实际生产过程, 但仿真结果显示, 这一维护模型可满足设备的可靠性需求, 即随着设备使用寿命的增加, 设备的维护周期成递减之势, 因此可为设备的维护决策提供强有力的支持。当然, 该维护模型还有待进一步的深入研究。

### 参考文献:

[1] Barlow R E, Hunter L C. Optimum preventive main-

tenance policies [J]. *Operations Research*, 1960, 8(1): 90- 100.

- [2] Sheu S H, Griffith W S, Nakagawa T. Extended optimal replacement model with random minimal repair costs [J]. *European Journal of Operational Research*, 1995, 85(3): 636- 649.
- [3] Lai K K, Leung F K N, Tao B, et al. Practices of preventive maintenance and replacement for engines: A case study [J]. *European Journal of Operational Research*, 2001, 124(2): 294- 306.
- [4] Sheu S H, Griffith W S. Extended block replacement policy with shock models and used items [J]. *European Journal of Operational Research*, 2002, 140(1): 50- 60.
- [5] Pham H, Wang H Z. Imperfect maintenance [J]. *European Journal of Operational Research*, 1996, 94(3): 425- 438.
- [6] Malik M A K. Reliable preventive maintenance policy [J]. *A IIE Transactions*, 1979, 11(3): 221- 228.
- [7] Nakagawa T. Sequential imperfect preventive maintenance policies [J]. *IEEE Transactions on Reliability*, 1988, 37(3): 295- 298.
- [8] Levitin G, Lisnianski A. Optimization of imperfect preventive maintenance for multi-state systems [J]. *Reliability Engineering and System Safety*, 2000, 67(2): 193- 203.
- [9] Zhao Y X. On preventive maintenance policy of a critical reliability level for system subject to degradation [J]. *Reliability Engineering and System Safety*, 2003, 79(3): 301- 308.
- [10] 韩帮军, 范秀敏, 马登哲, 等. 用遗传算法优化制造设备的预防性维修周期模型 [J]. *计算机集成制造系统*, 2003, 9(3): 206- 209.
- HAN Bang-jun, FAN Xiumin, MA Deng-zhe, et al. Optimization of equipment preventive maintenance cycle in production system based on genetic algorithm [J]. *Computer Integrated Manufacturing System*, 2003, 9(3): 206- 209.

### (上接第 2043 页)

- [7] 赵宇军, 姜明, 曹培林. 从头计算分子动力学 [J]. *物理学进展*, 1998, 18(1): 47- 67.  
ZHAO Yu-jun, JIANG Ming, CAO Pei-lin. Calculation from beginning in molecular dynamics [J]. *Progress in Physics*, 1998, 18(1): 47- 67.
- [8] ZHANG Ming, Kavraki L E. A new method for fast and accurate derivation of molecular conformations

[J]. *Chemical Information and Computing Science*, 2002, 42: 42- 70.

- [9] Nakano A, Kalla R, Vashishta P. Scalable molecular dynamics, visualization, and data management algorithms for materials simulation [J]. *Computing in Science & Engineering*, 1999, 1(5): 39- 47.