简化线形大分子动力学模型

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

摘 要：分子运动仿真是计算机辅助药物设计(CADD)的重要研究内容之一。为了通过简化方法来模拟线形生物受体大分子低能构象时存在的形态(瞬时位置，速度，加速度)，本文提出了“ 球-虚弹簧 ”结构模型来模拟分子的横向伸缩振动和轴向扭转振动，并从理论上探讨了影响线形分子柔性的力学问题。文中的推导对于线形分子的运动仿真具有一定的意义。

关键词：构象；虚弹簧；横向振动；扭转振动；等效原子
文章编号：1004-731X (2004) 10-2140-03 **中图分类号：**TP391.9 **文献标识码：**A

Simplified Linear Macromolecular Dynamics Model

LIU Yang, FU Zhuang, ZHAO Yan-zheng, CAO Qi-xin
(Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: Molecular kinetic simulation is one of the important issues of computer aided drug design (CADD). To model the state of low-energy configuration of linear biomacromolecular by simplification, this article presents the “ball-virtual spring” structure model to simulate the transverse flexing vibration and torsional vibration, and probes into the mechanics affecting the flexibility of linear macromolecular in theory. The model has profound applications in kinetic simulation of linear macromolecular.

Keywords: configuration; virtual spring; transverse vibration; torsional vibration; equivalent atom

引 言

目前，大分子结构研究已经成为一个热点。人们希望通过对大分子结构的研究为发现新药物找到捷径，这种基于结构的寻找药物的方法就是合理药物设计,其中重要的一点是靶点（即受体）的三维结构仿真问题[1,5]。目前的技术手段很难捕捉大分子某一瞬间的状态，即使现有的 X 射线技术和 NMR 核磁共振也只能检测到分子在液态和结晶时的构象，但受体在与药物作用时构象会变化[2]，所以人们力图采用分子动力学方法来解决这个问题。目前分子动力学的研究方法很多，基本上都是通过改变分子温度来找到分子的低能构象，但从微观结构上研究分子的动力学特性较少[3]。本文拟用“ 球-虚弹簧 ”结构来简化模拟线性分子的横向伸缩振动和轴向扭转振动。这里有几个假设：(1)原子之间受力符合虎克定律；(2)原子之间的非共价键力只有在距离很近时才会很明显，本文忽略了远距离原子间作用力；(3)药物作用时，药物原子与受体分子的原子之间有力的作用，本文只考虑一个原子对一个原子的作用力而不计它同时对另外原子的作用力。

1 相关的工作

为了得到受体分子的三维构象，研究人员提出了各种不同的方法和理论，大体上可以分为如下几种：(1)能量最小化方法，它是运用分子力学知识找到分子能量最小时的构象，即药效构象，其缺点是计算量很大而且容易遗漏许多潜在的先导分子[1,2]；(2)遗传算法，它是把遗传学引入药物设计的成功例子，它希望通过对初始值进行遗传杂交变异处理希望找到较优化的构象，特适应于传统方法解决不了的复杂和非线性问题，但由于存在初始群体难以确立和经常会出现在一个结果上左右振动无法迅速平衡等缺点，其应用受到限制[1,4]；(3)计算显微镜方法，它是基于不同的电子等密度图反映分子结构的不同信息，来勾勒分子的骨架、键和外形特征，但该方法还不能进行体系的能量计算和构象优化[7]。

研究人员已经运用分子动力学方法成功的模拟出一些受体大分子的三维构象，他们一般是将经典牛顿力学用在微观的分子研究中，这是考虑到分子动力学适用于复杂分子及生物大分子的构象分析，而量子力学却适用于与电子运动有关的性质，如化合物的电子结构，光谱性质和键的断裂等反应能力的研究[1,8]。目前量子化学计算方法已能对几个甚至几十个原子组成的小分子进行精确的研究，特别是总能量[7]。

已有的简化分子模型有多种，如球-棒结构，带状结构等等，但它们都是适应某个专门的研究领域。球-棒结构在三维结构分析中应用广泛，但它们被看成刚性分子不适合受力分析特别是动力学分析[2,3]；而带状结构是为了从整体上研究大分子如蛋白质的二级结构而提出的[2]。本文提出了一种“ 球－虚弹簧 ”的简化结构，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[1]。

收稿日期：2004-04-23 **修回日期：**2004-07-21
基金项目：国家自然科学基金资助（60304010）
作者简介 :刘 洋(1980-)，男，江苏徐州人，硕士，研究方向为超冗余度大分子仿真及运动规划。

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2 简化的根据

本文研究线形分子的原因主要有以下几点：首先，分子中存在近似线形的大分子，而且链状分子也可近似看成线形的；其次，一般的大分子结构很复杂，分子间动力学难以计算，需要从一个简化的模型出发来研究复杂问题的本质；其三，可将振动模型引进分子力学研究中。

线形大分子中原子之间以共价键结合，结合力基本符合经典牛顿力学，故可以简化成弹性体如“弹簧”；但考虑到弹簧只能模拟原子间伸缩但不能象“棒”一样模拟扭转，而实际分子中的原子存在于不同的空间位置，为了既能描述它们不同的空间位置又能符合它们之间的力学原理，本文提出了“虚弹簧”这一概念，可以说它同时具备“弹簧和棒”的特性。为了方便简化，将重原子（如 N,C,O 等）及与之相连的轻原子（如 H）的质量和转动惯量等效在一个原子（模型中的球）上。

下面的线形分子模型是大分子的部分而不是其整体,可以看成是药物分子的药效基团或受体的活性部位，故简化时可以将分子一端固定在分子母体上[3,8]。目前，大多数的分子动力学计算中，都是考虑整个分子的力学性能和能量，认为蛋白质分子的功能受大分子整体结构的决定。但是我们研究分子结构一个主要的目的是找到疾病的靶点和活性部位进而找到治疗的潜在药物[6]，对局部计算不仅易于实现而且也是药物设计的重点。

3 伸缩振动建模

当原子间只考虑共价键间引力时，模型如下:

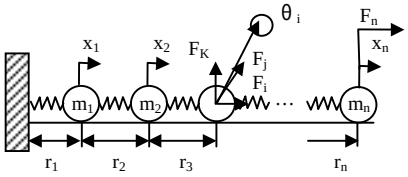

图 1　横向振动模型

其中: F_i 是一个非共价键合力在轴向的分力，其大小、方向一直在变化，大小可以通过下面方程式算出:

$$E = E_{vdw} + E_{elec} + E_H$$

$$Q_i(t) = -\nabla_i E$$

其中：E -非共价键势能和; E_{vdw} -范德华势能; E_{elec} -静电作用势能; E_H -氢键势能

$F_i(t)$ 是 $Q_i(t)$ 沿轴向的分力,其沿三个方向的分力为：$F_i(t)$ 为沿轴向；$F_k(t)$，$F_j(t)$ 沿径向；$F_i(t)$，$F_j(t)$，$F_k(t)$ 之间符合右手定律。

由于其他能量较小，为方便计算这里忽略。由于阻尼系数不易确定而且影响不大，下面计算过程中没有考虑阻尼。

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

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

$$m_n\ddot{x}_n + k_nx_n - k_nx_{n-1} = F_n(t)$$

其中：m_i 为第 i 个原子的等效质量。

以上的微分方程式组可以用矩阵来表示:

$$[M]\{\ddot{x}(t)\}+[K]\{x(t)\}=\{F(t)\} \tag{1}$$

其中：$[M]=diag(m_1,m_2,\cdots m_n)$

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

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

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

其中：$m_i = m_c + m_H$，m_c 是 C,N,O 原子的质量而 m_H 是连在对应原子上的多个轻原子的质量和。

下面将用到模态分析的方法，用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。

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

求出各阶自然模量 ω_r，$\{u(r)\}$,从而构造 $[u]$:

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

正规化的模态矩阵满足下列正交条件,

$$[u]^T[M][u]=E$$

$$[u]^T[K][u]=\begin{bmatrix} \ddots & & \\ & \omega_r^2 & \\ & & \ddots \end{bmatrix}$$

采用下列线性变换

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

因为 $[u]$ 为常数矩阵，故有 $\{\ddot{x}(t)\}=[u]\{\ddot{\eta}(t)\}$

代入 (1) 并左乘 $[u]^T$，所以：

$$\{\ddot{\eta}(t)\}+\begin{bmatrix} \ddots & & \\ & \omega_r^2 & \\ & & \ddots \end{bmatrix}\{\eta(t)\}=\{N(t)\} \tag{2}$$

其中：$\{N(t)\}=[u]^T\{F(t)\}$ 是自然坐标 $\{\eta(t)\}$ 下的 n 维广义力向量。方程(2)式分开写成:

$$\ddot{\eta}_r(t)+\omega_r^2\eta_r(t)=N_r(t) \quad \text{(n=1~n)} \tag{3}$$

其中 $\eta_r(t)$ 称为第 r 阶模态坐标。

方程(3)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，令:

$$m=1, F(\tau)=N_r(\tau), \omega_r=\omega_n$$

式(1)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，所以多自由度系统的初始激励和过程激励的响应为:

$$\{x(t)\}=\sum_{r=1}^{n}\{u^{(r)}\}\{\frac{1}{\omega_r}\int_0^t N_r(\tau)\sin\omega_r(t-\tau)d\tau+\{u^{(r)}\}^T$$

$$[M]\{x_0\}\times\cos\omega_r t+\frac{1}{\omega_r}\{u^{(r)}\}^T\times[M]\{x_0\}\sin\omega_r t\}$$

3 扭转振动简化模型

下图给出了扭转振动模型的示意图，由于在分析轴向扭

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

转时，“ 虚弹簧 ”具有杆的特性，为了便于说明，“ 虚弹簧 ”用“ 棒 ”的形状表示。

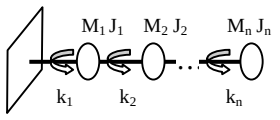

图 2 扭转振动模型

同上，用矩阵表示如下：

$$[J]\{\ddot{\theta}(t)\}+[K]\{\theta(t)\}=\{M(t)\} \quad (4)$$

$$\{\theta(t)\}=[\theta_1 \quad \theta_2 \quad \theta_3 \quad \cdots \quad \theta_n]^T$$

$$\{M(t)\}=[M_1 \quad M_2 \quad M_3 \quad \cdots \quad M_n]^T .$$

其中：$[J]=diag\ (J_1, J_2, \cdots J_n)$；

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

这里 J_i 是等效值，同以上质量 m_i 一样，它是原子连同其上的轻原子的转动惯量，$M_i(t)$ 为基团绕单键转动时（构象改变）产生的扭转力矩或作用在与它相连的轻原子上的力产生的力矩。它的具体的求解过程与轴向伸缩振动求解过程几乎相同，这里不再详述。

4 结论

本文提出了线形分子简化振动模型“ 球－虚弹簧 ”模型，与现实情况下大分子高频振动这一事实相符合。其中提到的几个假设，有的已经被证明，并经常被应用于分子动力学研究中，有的在正常环境下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。当然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[8]。总之，本文建立的线形大分子简化模型对于生物大分子的计算机模拟具有重要的理论价值。

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.
[2] 仇缀百. 药物设计学[M]. 北京: 高等教育出版社, 1999.
[3] D C Rapaport. Molecular Dynamics Simulation [J]. Computing in Science & Engineering, January- February, 1999, 70-71.
[4] 赵善荣, 刘东祥, 蒋华良, 陈凯先. 遗传算法与药物分子设计 [J]. Progress in Chemistry, 1997, 9(4): 405-415.
[5] 罗小民, 蒋华良, 沈建华, 陈凯先. 药物分子设计研究进展 [J]. 学科发展,, 2003, 4: 255-259.
[6] 唐赟, 陈凯先, 嵇汝运. 合理药物设计研究 [J]. 药学进展, 1994, 18(4): 193-197.
[7] 朱维良, 蒋华良, 陈凯先, 嵇汝运, 曹阳. 生物大分子体系量子化学计算方法新进展 [J]. Progress in Chemistry, 1999, 11 (4): 67-375.
[8] Molecular dynamics [EB/OL]. http://www.fisica.uniud.it/~ercolessi

（上接第 2142 页）

用自下而上的设计方法，通过多个智能体之间的协调与协作，达到高效求解问题的目的，是目前分析复杂系统的新方法。基于智能体的作战仿真方法具有鲜明的特点：传统的仿真方法以武器装备和武力为核心，侧重于计算双方作战力量的消耗，而ABS更注重于对作战过程的描述；对作战起着重要作用的无形因素（如士气、战术、心理等），可以在智能体模型中得到适当反映，可以据此分析它们对作战的影响。因此，基于智能体的作战仿真适用于如下场合：

- 研究作战的自组织性、自适应性；
- 在一定的条件下，研究各种因素对作战的影响，以及可能产生的结果；
- 为了达到某种特定目标，寻找最优的参数或方案；
- 对于给定的作战场景，提供近乎实战的辅助战术决策工具；
- 研究由于智能体的交互作用而产生的“ 突现 ”行为。对于在战场上可能发生的意想不到的情况，提供一个直观的感受工具。

基于智能体的作战仿真方法出现的时间并不长，它还存在着许多不足，如难以提供准确的、现实的作战模型；难以准确预测作战结果；目前适用于特定条件下较小规模的作战仿真，对于大规模的作战，由于影响因素众多，尚无成熟的建模理论与方法。尽管如此，基于智能体的作战仿真无疑是对传统作战仿真方法有益的补充，它为我们全面理解战争这一复杂系统提供了一个全新的方法，具有重大的理论探索和实用价值。

参考文献：

[1] Jennings N R, Sycara K, Wooldridge M. A Roadmap of Agent Research and Development [J]. Autonomous Agent and Multi-Agent System, 1998, (1): 275-306.
[2] 史忠植, 王文杰, 田启家. 智能主体研究现状与发展趋势 [N]. 计算机世界, 1998, 4.
[3] Barbara Hayes-Roth. Agents on Stage: Advancing the State of the Art of AI [C]. IJCAI-95 International Joint Conference on Artificial Intelligence. Montréal, Canada, 1995, 967 – 971.
[4] Jacques Ferber, Multi-Agent Systems: An Introduction to Distributed Artificial Intelligence [M]. New Mexico: Addison Wesley, 1999.
[5] Michael Wooldridge, Nicholas R. Jennings. Intelligent Agents: Theory and Practice [J]. Knowledge Engineering Review, 1995, 10(2): 115-152.
[6] Shoham, Y. Agent-oriented programming [J]. Artificial Intelligence. 1993, 60(1): 51–92.
[7] A Ilachinski. Irreducible Semi-Autonomous Adaptive Combat (ISAAC): An Artificial-Life Approach to Land Combat [J], Military Operations Research, 2000, 5(3): 29–46.
[8] Andrew Ilachinski. Land Warfare and Complexity, Part I: Mathematical Background and Technical Sourcebook [M]. Virginia: Center for Naval Analyses, 1997.

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net