**** 

**《现代应用数学选讲》课程研究论文**

题 目：基于拟牛顿迭代DFP算法求解自由能反应坐标

学生姓名：李 力 文

学 号：B19140007

学 科：材料科学与工程

2020年 1月10日

1. 问题背景与提出

分子动力学（MD）[1]是一种用于描述原子和分子的物理运动的计算机模拟方法。通过经验的势函数描述分子间相互作用的能量*E*，通过求解，得到微观粒子之间的受力情况。因此原子和分子的运动轨迹通过数值求解粒子系统的相互作用情况，用牛顿运动方程来描述。该方法主要应用于化学、物理学、材料科学和生物物理学。

对于遵循遍历假说的系统，可以使用分子动力学模拟的演变来确定系统的宏观热力学性质（遍历系统的时间平均值对应于微正则系宗整体的平均值）。MD也被称为“数值的统计力学”和“拉普拉斯视角下的牛顿力学”，它可以通过粒子之间的受力情况来预测原子级的分子运动。

其中自由能采样计算被称为分子模拟领域的四大难题之一。用于计算反应速率常数的许多方法都需要一个良好的反应坐标[2-10]以提高效率或准确性。对于复杂系统中的反应，由于反应涉及许多自由度（多个可观测量作为反应坐标）的同时变化，因此很难确定准确的反应坐标。因此采用好的变量来描述这类过程是十分重要的（这些变量考虑了多个自由度的共同权重占比），但是如何确定参与反应坐标的集体变量是一个重大挑战。[11]

计算一定反应过程自由能的概念图如图1所示，反应过程存在两组能量的极小值的状态A和B。当体系要从A状态演化到B状态时，必须要越过一定的势垒△G，而分子模拟领域计算自由能则需要通过大量采样描述从状态A到状态B的△G的变化数值。到目前为止已经有了许多先进的采样手段，例如：FFS[12]，马尔科夫模型[13]、过渡路径采样[14]、平衡路径采样[15]……。本文重要采用平衡路径采样的结果进行进一步的分析计算，以求得最适的二维反应坐标。

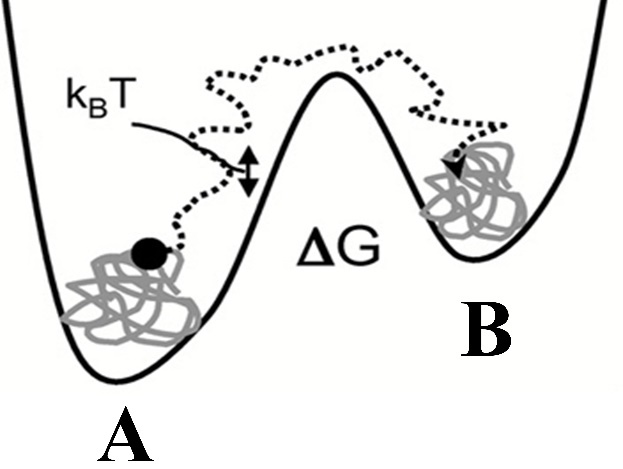


图1 自由能原理示意图

1. 模型建立

平衡路径采样[15]：①将已有的一条轨迹***x***以时间尺度分为（k+1）份，即得到一系列构型：***x***(old)(0△t)，***x***(old)(1△t)，…… 和***x***(old)(k△t)；②随机从0到k之间选取整数j，即选取到一个新的节点构型***x***(new)(j△t)；③将该构型中所有粒子以玻尔兹曼分布从新分配动量，将该构型正向/逆向演化，得到一系列新的构型：***x***(new)(j△t)-> ***x***(new)(k△t)和***x***(new)(j△t)-> ***x***(new)(0△t)；④如果新的轨迹落入将A和B两个状态相连接，则接收这组新的构型作为轨迹，并重复步骤②，反之将该构型标记为拒绝，并在旧构型中重新选取重复步骤②。

因此，有以下几类轨迹采样结果：①轨迹被接收，将A和B状态相连接，而从***x***(new)(j△t)-> ***x***(new)(k△t)正向时间演化连接B；②轨迹被接收，将A和B状态相连接，而从***x***(new)(j△t)-> ***x***(new)(k△t)正向时间演化连接A；③轨迹被拒绝，正负时间演化都落入了B状态；④轨迹被拒绝，正负时间演化落入了A状态。因此可以分为两类，正时间演化落入状态B和正时间演化落入状态A，即得到采样初始结果如图2。



图2 平衡路径采样初始结果。其中横坐标为晶核大小，纵坐标为非球度，该过程反应晶体成核的过程。

本文数据采样部分参考文献“Obtaining reaction coordinates by likelihood maximization”，该文献被附在压缩包中。计算最适反应坐标系数为本文的主要内容，也是参考文献未说明的部分。该部分计算是自由能分析的重要组成部分，国内暂无相关资料，也是我研究课题的重要环节之一。

如图1所示，当一个反应到达势垒的位置时，该状态称为过渡态，从图中易得出在过渡态时，正向反应的概率和逆向反应的概率相同，即。并且随着反应的进行，正向概率应随着反应坐标的正向演化而单调增大。因此构造的模型[16]为。

随后为了契合采样结果的数据点，采用最大似然估计[17]。令二维反应坐标为两个可观测量X（晶核大小）和Y（非球度）的线性组合，；的概率模型为。当求取得最大值时，可确定最大似然估计下反应坐标中系数和，并且可通过比较在采样数据下的数值，即可得到最适反应坐标（的数值越大，该反应坐标与反应过程契合的越好）。

因此，构造函数。即求函数取最小值时的和。

1. 模型求解

求解函数极小值采用拟牛顿迭代DFP算法，首先给定初值、 和 ，3阶单位矩阵：，收敛精度，k=0。

若，则进行迭代，其中步长选取。最适步长的选取采用最速下降法，其精度，步长0.00000001。

迭代公式：，其中

耗时***1123.90 s*** （处理器Intel Core i5-9400F 2.90 GHz）

Step 0: 、 和 ；

Step 1: 、和，，；

Step 2: 、和，，；

Step 3:、和，， 109.063。

迭代结束。

程序调用：本文所附程序为c++编译，程序名为likelihood.cpp，输入数据为A\_data.txt和B\_data.txt（正向演化到达状态A和正向演化到达状态B），输出结果为out.txt。其中输入数据分为两列，即可观测量X（晶核大小）与可观测量Y（晶核非球度）；输出数据格式为、、、和。

编译方式，在linux系统下编译命令为“g++ likelihood.cpp -o likelihood”，运行命令“./likelihood”。或windows系统下，直接双击“likelihood.exe”。

1. 模型验证

将求得的系数、和代入反应坐标方程，即 。令可求得过渡态的位置，如图3所示。如图所示，计算结果与采样结果契合得非常好。



图3 模型验证

关于迭代计算效率，拟牛顿迭代收敛速度很快，迭代3步就能收敛到，而主要的计算量在于选取最合适步长，采用最速下降法，收敛速度过于慢，在未来可进一步改进。



图4 最适与糟糕反应坐标选取案例

随后得到最适反应坐标后可进行自由能统计计算，如图4左图，由于自由能计算需要通过测量内采样点的概率分布，倘若能够合理地取值在反应坐标上，自由能误差将会减小；而糟糕的反应坐标，如图4右图，自由能的过渡态的位置将会偏移，并且内采样点的概率分布误差将会大大提高（自由能势垒将提高或者减小），即错误的反应坐标，内采样点数目与最适反应坐标相比将变化剧烈。并且最适合反应坐标下，令，该线能够将状态A、B清晰地间隔开，清晰地将过渡态定义出来。

综上所以模型计算结果合理准确。

1. 模型应用



图5 本文物理模型。晶体结构由图中红色线段连接显示，过渡态则为临界晶核，如圆圈中所示。

该模型能够广泛应用于路径采样求解最适反应坐标的问题上。众多物理化学过程，自由能的变化是相关科研人员非常关注的问题，同样也是分子模拟领域的难点与理论热点。本文以晶体演化作为案例，除此之外仍然能够运用于例如蛋白质折叠[18]、复杂吸附过程[19]、分子通道[20]，气体\离子分离[21]等多反应坐标体系。

1. 结论

本文通过平衡路径采样结果，构建最大似然估计模型，构造方程并求解其最小值，求得反应坐标中系数和。其中求解多元函数极小值，采用拟牛顿迭代DFP算法。计算结果与采样结果契合得十分好，可通过该方法推广求解复杂多维反应坐标体系。

1. 参考文献

[1] Alder B J, Wainwright T E. Studies in molecular dynamics. I. General method[J]. The Journal of Chemical Physics, 1959, 31(2): 459-466.

[2] Keck J C. Variational Theory of Chemical Reaction Rates Applied to Three‐Body Recombinations[J]. The Journal of Chemical Physics, 1960, 32(4): 1035-1050.

[3] Garrett B C, Truhlar D G. Generalized transition state theory. Bond energy-bond order method for canonical variational calculations with application to hydrogen atom transfer reactions[J]. Journal of the American chemical Society, 1979, 101(16): 4534-4548.

[4] Hummer G. From transition paths to transition states and rate coefficients[J]. The Journal of chemical physics, 2004, 120(2): 516-523..

[5] Peters B, Bell A T, Chakraborty A. Rate constants from the reaction path Hamiltonian. I. Reactive flux simulations for dynamically correct rates[J]. The Journal of chemical physics, 2004, 121(10): 4453-4460.

[6] Van Erp T S, Bolhuis P G. Elaborating transition interface sampling methods[J]. Journal of computational Physics, 2005, 205(1): 157-181.

[7] van Erp T S. Efficiency analysis of reaction rate calculation methods using analytical models I: The two-dimensional sharp barrier[J]. The Journal of chemical physics, 2006, 125(17): 174106.

[8] Allen R J, Frenkel D, ten Wolde P R. Forward flux sampling-type schemes for simulating rare events: Efficiency analysis[J]. The Journal of chemical physics, 2006, 124(19): 194111.

[9] Best R B, Hummer G. Reaction coordinates and rates from transition paths[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005, 102(19): 6732-6737.

[10] Frenkel D, Smit B. Understanding Molecular Simulation. Computational Science Series[J]. Academic Press, San Diego Adcock SA, McCammon JA (2006) Molecular dynamics: survey of methods for simulating the activity of proteins. Chem Rev, 2002, 106: 1589-1615.

[11] Bolhuis P G, Chandler D, Dellago C, et al. Transition path sampling: Throwing ropes over rough mountain passes, in the dark[J]. Annual review of physical chemistry, 2002, 53(1): 291-318.

[12] Allen R J, Valeriani C, ten Wolde P R. Forward flux sampling for rare event simulations[J]. Journal of physics: Condensed matter, 2009, 21(46): 463102.

[13] An introduction to Markov state models and their application to long timescale molecular simulation[M]. Springer Science & Business Media, 2013.

[14] Dellago C, Bolhuis P G, Csajka F S, et al. Transition path sampling and the calculation of rate constants[J]. The Journal of Chemical Physics, 1998, 108(5): 1964-1977.

[15] Peters B, Zimmermann N E R, Beckham G T, et al. Path sampling calculation of methane diffusivity in natural gas hydrates from a water-vacancy assisted mechanism[J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130(51): 17342-17350.

[16] Lupi L, Hudait A, Peters B, et al. Role of stacking disorder in ice nucleation[J]. Nature, 2017, 551(7679): 218.

[17] Peters B, Beckham G T, Trout B L. Extensions to the likelihood maximization approach for finding reaction coordinates[J]. The Journal of chemical physics, 2007, 127(3): 034109.

[18] Schuler B, Lipman E A, Eaton W A. Probing the free-energy surface for protein folding with single-molecule fluorescence spectroscopy[J]. Nature, 2002, 419(6908): 743.

[19] Liu Y. Is the free energy change of adsorption correctly calculated?[J]. Journal of Chemical & Engineering Data, 2009, 54(7): 1981-1985.

[20] Wohlert J, den Otter W K, Edholm O, et al. Free energy of a trans-membrane pore calculated from atomistic molecular dynamics simulations[J]. The Journal of chemical physics, 2006, 124(15): 154905.

[21] Tansel B. Significance of thermodynamic and physical characteristics on permeation of ions during membrane separation: Hydrated radius, hydration free energy and viscous effects[J]. Separation and purification technology, 2012, 86: 119-126.