



国家科学技术学术著作出版基金资助

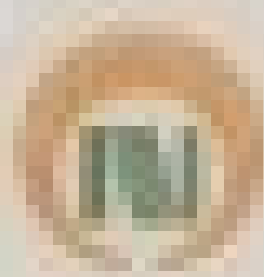
上海交通大学学术出版基金资助

分子模拟与计算机辅助 药物设计

魏冬青 顾若需 编著
连 鹏 张 涛
王 莹



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS



教育部推荐教材
《计算机组成原理》

分子结构与计算机组成 系统设计

编委会 编委会 编委会
编委会 编委会 编委会
编委会 编委会 编委会

（作者姓名）

（出版社名称）

国家科学技术学术著作出版基金资助出版
上海交通大学学术出版基金资助项目

分子模拟与计算机 辅助药物设计

魏冬青 顾若需
连 鹏 张 涛 编著
王 莹

上海交通大学出版社

内 容 提 要

基于统计力学的分子模拟算法是连接经典或量子分子模型与生物化学实验观察测量的桥梁之一。计算机辅助药物设计就是利用已知配体-受体作用的生物化学信息和对物理化学特性的认识,在计算机辅助下研究和优化新配体(假定中候选药物分子)的过程。本书详细介绍了分子模拟的数学、生物学、物理和化学基础,分子模拟的算法,蛋白质结构的模拟,药物设计的基本方法和信息系统等内容,并列举了不少药物设计的实例。本书可作为高等院校相关专业教材,也可作为相关领域研究人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

分子模拟与计算机辅助药物设计/魏冬青等编著.

—上海:上海交通大学出版社,2012

ISBN 978-7-313-07980-0

I. 分... II. 魏... III. 药物—计算机辅助设计 IV. R914.2-39

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 249989 号

分子模拟与计算机辅助药物设计

魏冬青 等 编著

上海交通大学出版社出版发行

(上海市番禺路 951 号 邮政编码 200030)

电话:64071208 出版人:韩建民

常熟市华通印刷有限公司 印刷 全国新华书店经销

开本:787mm×960mm 1/16 印张:17.75 字数:320 千字

2012 年 3 月第 1 版 2012 年 3 月第 1 次印刷

印数:1~2030

ISBN 978-7-313-07980-0/R 定价:68.00 元

版权所有 侵权必究

告读者:如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系
联系电话:0512-52391383

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪，科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略，上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”，资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

| 前 言 |

1978 年的秋天,一个失去父亲的 16 岁农村青年,背负着母亲和 5 个弟妹的期望,离开了家乡河南省汝南县魏步口村前往几百公里外的新乡市开始了大学生活。我可敬的、只有高小文化的伟大的母亲,让我这个家中唯一的“劳力”去上学,而不是留在家乡劳动。母亲的决定让我无比感动,心里暗暗发誓一定要努力学习,将来好好报答我的家人。

今天,可以出一本中文书让我很激动,虽然之前已经出版了多本英文专著并发表了近 200 篇学术论文。大学期间我印象最深的是徐光宪先生的《物质结构》一书。由此我喜欢上了物理化学。有几次卢锦梭教授在校园里散步,我拿着这本书请教他问题,他很认真地解答我的问题,并对我有了印象,后来成了我的恩师。其实卢老师在北大进修时,就是跟徐先生的。我始终没有见过徐先生,虽然我当过他两次校友。一次是我在北大化学院短暂工作时,另外一次就是我到交大任教,徐先生毕业于交通大学化学系,这是在徐先生获得“最高科技奖”后才知道的。如果这本书有任何价值的话,算是对两位老师教导的回报。

在读化学时,我总是被很多“为什么”困惑,当时的有机、无机和分析等化学只要求理解并不追求为什么。学了物理化学后还是觉得不过瘾,到博士阶段,干脆读了个物理系,算是在统计物理领域有了系统的训练,对我一生的科研都有非常大的助益。我的导师 Lesser Blum 教授是个极其聪明的大师,他尤其以基于积分方程的离子溶液平均场理论(MSA)而闻名于世。同时对如何处理方向有关的相互作用势能函数的液体统计力学理论做出了最早和系统的工作。所以我最早的理论工作就是解积分方程,离子和偶极的 OZ 方程(Ornstein-Zernike Equation)。周末的时候老师带上我和他的家人一起到海边度假,面对加勒比蔚蓝色的大海我们聊得很深入。后来老师开玩笑说:“重要的问题都是在海滩上解决的,可见只有在风景如画的地方才能做统计力学的解析理论!”

我的博士后是在 University of British Columbia(UBC) 做的,老师是 Gren Patey。刚到 UBC 时,按照他的思路,很快做了不少电解质水溶液的 RHNC 计算,写了两篇文章,把草稿交给了老师。很久过去了老师一点反应也没有。我问老师,他说看看再说吧。我没有办法,只好做别的课题,老师还是每天跟我讨论,但就是

不提要改我文章的事。后来,我做出了铁电液晶的工作,不用我写草稿,老师在两天的时间内自己写好论文,文章发到了 PRL 上,这也是老师第一次在 PRL 上发文。我们高兴极了!后来我们一鼓作气,在 PRA, PRE, JCP 等一流杂志上发了十几篇,几乎全部都是老师写的,他嫌我写得不够好,甚至每一个公式他都重新推导一遍。我们的论文,甚至连标点符号错误都难找到。老师长了一脸的大胡子,看起来像个渔民(他的父亲是 Newfoundland 的渔民),而且每天跑马拉松。老师这么仔细,是我永远学习的榜样。在 UBC 的 5 年半是我最高产的时段,我们先后发展了带方向相互作用的液体分子动力学理论、溶剂化动力学理论、非球型分子的介电松弛动力学理论、电导动力学理论、双电层的结构理论、表面的相互作用力理论、方向有序液体的分子转动理论、介电灾变理论等。这些理论的建立代表了统计力学的重大进展,得到了广泛的认可。我们还利用这些理论与计算机模拟结合解决了一些长期争论的问题,如动力学介电常数的增加、Debye-Falkenhagen 效应等。

找到工作,到了蒙特利尔之后发展了经典分子动力学模拟与量子力学相结合的计算方法和量子分子动力学模拟方法。研究了量子水分子在液体水中的极化问题、质子的溶剂化和在液体及 Cluster 环境下的转移动力学、多肽的形态动力学等。利用第一原理 DFT 计算解释了质子在水中快速转移的理论问题。后来承担加拿大国防部研究专项课题“分子液体的压缩(compression of molecular liquids)的研究”,用 CMPD 量子分子动力学的方法系统地研究了诸多典型炸药的结构、力学和热力学性质,以及固体相变,为新炸药的研制提供理论依据。最近才有了取得突破性进展,采用量子分子动力学的方法模拟了固体硝基甲烷爆炸的全过程,从而理论上全面了解了爆炸反反应的机理。人类使用炸药已有千年的历史,但至今爆炸机理仍不清楚。所以这是该领域的里程碑式的成果,论文发表在物理学最好的杂志 Phys. Rev. Letter 之上。

也是到了蒙特利尔后才开始接触生物方面的模拟研究。当时承担了计算机辅助药物分子设计项目,和 Merck-Frost, Astra 以及 Biochem 等制药公司一起开展药物设计的基础研究和软件开发。来到交大后工作更加系统一些。开发了分子模拟与计算机辅助药物设计软件 SAMM,构建了小分子数据库(300 万),1500 万个配体与蛋白质复合物资源库,中药有效成分数据库,药物靶标数据库以及细胞色素 P450 酶多态性基因型-表型相关性数据库。利用支持向量机和神经网络等非线性方法开发了统计预测模型,以及基于 web 的软件工具并应用到药物构效关系、药物代谢动力学和基因表型相关性的研究中。利用同源建模的方法预测出了多个蛋白质的 3D 结构,丰富并完善了由序列到结构的结构生物信息学方法。系统开展了

重要膜蛋白(Alpha7, PLN, M2 of Influenza A and B)、DNA-蛋白体系(Sox2-Oct1-*Hoxb1*),以及重要工业用酶(脂肪酶 T1 lipase)的分子动力学模拟研究,提出了DNA转录的 Tethered-Hopping 模型和药物小分子调控离子通道开关以及脂肪酶高温活性的分子机制。

本书的一些药物设计的例子来自我们自己的科研。我们以蛋白(靶标)结构为基础开展了药效团/数据库搜索、对接、分子与蛋白相互作用和分子动力学模拟等系列工作。将现代计算机药物设计方法和中药有效成分等数据库应用到药物设计和分子优化的实践、病毒(SARS, HIV, H5N1, H1N1)和老年痴呆等疾病的药物设计中。在抗 SARS 药物研究中取得了较为突出的成绩,完成了一种抗 SARS 八肽的设计、合成和生物活性评估。实验证明八肽制剂对病毒有一定的抑制作用,作用强弱与剂量有一定的相关性,其半数有效浓度(EC₅₀)值为: 2.7×10^{-5} mg/ml,比其他药物小2个数量级。

通过虚拟筛选,我们发现花椒有效成分 gx-50 有可能作为治疗阿尔兹海默症的候选药物。通过实验,证实了 gx50 小分子能够结合到目标蛋白 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)上。 $A\beta$ 淀粉样蛋白(β -amyloid)在脑部的聚集是阿尔兹海默症重要的病理特征。 $A\beta$ 淀粉样蛋白(β -amyloid)能够毒害神经元细胞,从而导致神经细胞的凋亡。通过实验,证实了 gx50 分子能够有效地抑制 $A\beta$ 淀粉样蛋白(β -amyloid)诱导的神经胶质细胞的炎性因子的分泌,阻止细胞凋亡蛋白的表达,减少细胞凋亡,从而有效地保护神经细胞。除此以外, gx50 能够直接作用于 $A\beta$ 淀粉样蛋白(β -amyloid),使其解聚,从而抑制其对神经元的毒害作用。最后我们测定了 gx50 对于神经元细胞活性的影响,发现 gx50 对神经元基本无害。

通过执行“863”项目“药物代谢酶 SNPs 与药物的类药性一体化预测软件的研究与开发”,我们对细胞色素酶 P450 进行了系统的研究。它是体内最重要的药物代谢酶,发生在该酶的多态性 SNPs 与药物的临床治疗效果和药物的不良反应密切相关,因此对于细胞色素酶 P450 中 SNPs 的研究对于开展临床个性化治疗和药物分子的设计具有重要的意义。我们从实验筛选和理论研究对细胞色素酶 P450 中的不同的 SNPs 对药物代谢能力的影响都进行了系统的研究,研究内容包括:

(1) 实验上利用常规方法克隆出细胞色素酶的野生型和多种突变多态性基因,并对多态性基因克隆进行了免疫印迹验证,同时对多态基因在酵母中进行表达和对重组酶的酶活性和酶学进行了动力学检测。

(2) 在实验研究的基础上利用分子动力学模拟方法和量子力学方法对不同家族的细胞色素酶 P450 与药物之间的相互作用,以及不同的 SNP 对酶活性发生的

不同作用的机制进行了研究,并收集相关数据构建出与 CYP 相关的药物小分子数据库及对 SNP 及 ADME 在线预测平台、开发相关的药物设计软件,获得软件著作权 12 个。

所有本书的内容是我的科学之路的总结,也就是前期的统计力学理论和现在的分子模拟与计算机辅助药物设计内容。我在北大,天津师大和交大分别讲授过“统计热力学”和“分子模拟与计算机辅助药物”课程,逐渐形成了本书的内容。我的学生连鹏,顾若虚,王莹,张涛,王靖方,陈琦,俞书浩,何静,李珏,谢志远,李莉,钟雨晴,范怀蒙等参与了本书的编著工作。由于时间仓促和水平有限,不足之处,还望读者给予指正为盼。

最后以杜甫的《曲江二首》的第一首作为前言的结尾:

一片花飞减却春,风飘万点正愁人。
且看欲尽花经眼,莫厌伤多酒入唇。
江上小堂巢翡翠,苑边高冢卧麒麟。
细推物理须行乐,何用浮名绊此身。

魏冬青

于上海交通大学生命科学技术学院

2011 年 5 月 1 日

| 目 录 |

第 1 章 分子模拟的数学基础	1
1.1 级数	1
1.2 积分的概念和方法	3
第 2 章 分子模拟的生物信息学基础	13
2.1 序列比对	13
2.2 序列分析	18
2.3 蛋白质结构预测	18
2.4 基因芯片技术	25
2.5 各种数据库和网络资源	27
参考文献	29
第 3 章 分子模拟的物理和化学基础	30
3.1 量子化学计算的基本原理	30
3.2 密度泛函理论 (Density Functional Theory, DFT)	36
3.3 原子间与分子间作用力	39
3.4 分子力场	44
3.5 几种常见的分子力场	49
3.6 溶剂介电质模型	51
3.7 多体问题和有效成对势能	54
参考文献	57
第 4 章 分子模拟基本算法	60
4.1 统计力学基础	60
4.2 Monte Carlo 模拟	63

4.3	分子模拟	69
4.4	从头算分子动力学(<i>Ab Initio</i> Molecular Dynamics, AIMD)简介 ...	81
4.5	QM/MM 简介	83
4.6	能量优化算法与过渡态求解	88
	参考文献	91
第5章	蛋白质结构模拟	94
5.1	蛋白质结构的预测	94
5.2	反相折叠方法	114
5.3	从头折叠法	116
5.4	常用的网站	118
5.5	常用软件	119
	参考文献	121
第6章	药物设计的基本方法	123
6.1	早期的探索	123
6.2	二维定量构效关系	123
6.3	三维定量构效关系	128
6.4	更高维定量构效关系	142
6.5	数据统计分析方法	143
第7章	药物设计的信息系统	156
7.1	化学信息系统	156
7.2	组合化学信息管理系统	159
7.3	生物信息数据库和软件	161
7.4	数据库搜索技术	168
	参考文献	171
第8章	计算机辅助药物设计应用实例	172
8.1	抗 SARS 的药物设计	172

8.2 HIV 蛋白酶抑制剂的筛选	196
8.3 流感病毒神经氨酸酶抑制剂的研究	204
8.4 定量构效关系与嘧啶烷酮抗菌药物的设计	233
8.5 抗老年痴呆症的药物筛选	248
参考文献	266

| 第 1 章 |

分子模拟的数学基础

分子模拟中经常涉及的数学概念,包括级数、积分、向量、矩阵和一些数理统计的方法。了解这些数学概念和方法有助于更好地理解分子模拟的技术和方法。本章着重介绍级数、积分、向量、矩阵的特征值与特征向量和一些基础的数理统计概念。详细地介绍分子模拟所需要的所有的数学基础远远超出了本书的范畴,有兴趣的读者可以参考相关的数学著作。

1.1 级数

1.1.1 级数的概念

设 $u_1, u_2, \dots, u_n$ 为数列, 则和式 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n = u_1 + u_2 + \dots + u_n$ 成为无穷项级数, 简称级数。以上和式中的每一项称为级数的项, 其中 u_n 称为级数的通项或一般项, 而称 $S_n = \sum_{k=1}^n u_k = u_1 + u_2 + \dots + u_n$ 为级数 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n$ 的前 n 项之和。 $\{S_n\}$ 是一个数列, 如果极限 $\lim_{n \rightarrow \infty} S_n$ 存在为 S , 则称级数 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n$ 收敛, 并且收敛于 S , S 称为级数的和, 记为 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n = S$ 。如果 $\lim_{n \rightarrow \infty} S_n$ 不存在, 则称 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n$ 发散。

若 $u_n(x)$ ($n = 1, 2, \dots$) 是定义在实数集合上的一列函数, 则称 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n(x)$ 为函数项级数。如果 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n(x_0)$ 收敛, 称 x_0 是 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n(x)$ 的一个收敛点, 否则称 x_0 是 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n(x)$ 的发散点, $\sum_{n=1}^{\infty} u_n(x)$ 的全体收敛点组成的集合 I 称为它的收敛域。在收敛域的每一点 x , $\sum_{n=1}^{\infty} u_n(x)$ 收敛于和 $S(x)$, 则称这个定义在 I 上的函数为 $\sum_{n=1}^{\infty} u_n(x)$ 的

和函数。

级数在表示函数,研究函数性质的函数逼近论和其他数学分支中有重要的作用。通过级数可以将一些非初等函数用简单的函数来表示。在分子模拟中经常遇到的级数包括泰勒级数和傅里叶级数。

1.1.2 泰勒级数

如果函数 $f(x)$ 在 x_0 有 n 阶导数,那么

$$f(x) = f(x_0) + f'(x_0)(x-x_0) + \frac{f''(x_0)}{2!}(x-x_0)^2 + \cdots + \frac{f^n(x_0)}{n!}(x-x_0)^n + R_n(x)$$

$R_n(x)$ 为余项,拉格朗日形式的余项 $R_n(x) = \frac{f^{(n+1)}[x_0 + \theta(x-x_0)]}{(n+1)!}(x-x_0)^{n+1} [\theta \in (0,1)]$ 。我们把级数 $\sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^n(x_0)}{n!}(x-x_0)^n$ 称为 $f(x)$ 在 $x = x_0$ 的泰勒级数,特别的,当 $x_0 = 0$ 时, $\sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^n(0)}{n!}x^n$ 称为 $f(x)$ 的麦克劳林级数。

通常我们用 $f(x)$ 在某点的级数的前几项的和来近似函数值。

常用函数的麦克劳林级数如下:

$$e^x = 1 + x + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \cdots + \frac{x^n}{n!} + \cdots = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{n!} \quad (-\infty < x < +\infty)$$

$$\sin x = x - \frac{x^3}{3!} + \frac{x^5}{5!} - \cdots + (-1)^n \frac{x^{2n+1}}{(2n+1)!} + \cdots \quad (-\infty < x < +\infty)$$

$$\cos x = x - \frac{x^2}{2!} + \frac{x^4}{4!} - \cdots + (-1)^n \frac{x^{2n}}{(2n)!} + \cdots \quad (-\infty < x < +\infty)$$

$$\ln(1+x) = x - \frac{x^2}{2} + \frac{x^3}{3} - \frac{x^4}{4} + \cdots \quad (-1 < x \leq 1)$$

$$(1+x)^m = 1 + mx + \frac{m(m-1)}{2!}x^2 + \cdots + \frac{m(m-1)\cdots(m-n+1)}{n!}x^n + \cdots \quad (-1 < x < 1)$$

1.1.3 傅里叶级数

如果周期为 2π 的函数 $f(x)$ 在 $[-\pi, \pi]$ 内可积,那么 $f(x)$ 的傅里叶级数可以记为: $f(x) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos nx + b_n \sin nx)$, 其中:

$$a_n = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(x) \cos nx \, dx \quad (n = 0, 1, 2, \dots)$$

$$b_n = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(x) \sin nx \, dx \quad (n = 1, 2, \dots)$$

如果 $f(x)$ 在 $[-\pi, \pi]$ 至多有有限个第一类间断点并且有有限个极值点, 那么 $f(x)$ 的傅里叶级数在 $[-\pi, \pi]$ 收敛, 和函数:

$$S(x) = \begin{cases} f(x) & (\text{当 } x \text{ 为 } f \text{ 的连续点}) \\ \frac{f(x-0) + f(x+0)}{2} & (\text{当 } x \text{ 为 } f \text{ 的间断点}) \\ \frac{f(\pi-0) + f(-\pi+0)}{2} & (\text{当 } x = \pm \pi) \end{cases}$$

式中, $f(x-0), f(x+0)$ 分别表示 $f(x)$ 的左极限和右极限。

如果 $f(x)$ 是定义在 $[-l, l]$ 上周期为 $2l$ 的函数, 令 $x = \frac{l}{\pi}t$, 那么 $F(t) = f\left(\frac{l}{\pi}t\right)$ 就是定义在 $[-\pi, \pi]$ 上的可积函数, 从而有 $F(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos nt + b_n \sin nt)$, 其中 $a_n = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} F(t) \cos nt \, dt \quad (n = 0, 1, 2, \dots), b_n = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} F(t) \sin nt \, dt \quad (n = 1, 2, \dots)$ 。经过变量代换, 可以得到 $f(x)$ 的傅里叶级数:

$$f(x) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} \left(a_n \cos \frac{n\pi x}{l} + b_n \sin \frac{n\pi x}{l} \right)$$

其中:

$$a_n = \frac{1}{l} \int_{-l}^l f(x) \cos \frac{n\pi}{l} x \, dx \quad (n = 0, 1, 2, \dots)$$

$$b_n = \frac{1}{l} \int_{-l}^l f(x) \sin \frac{n\pi}{l} x \, dx \quad (n = 1, 2, \dots)$$

1.2 积分的概念和方法

1.2.1 单重积分

在区间 (a, b) 内任意取 $n-1$ 个点 $x_1, x_2, \dots, x_{n-1}$, 使得 $a = x_0 < x_1 < \dots < x_{n-1} < x_n = b$, 称为区间 $[a, b]$ 的一个分划, 记作 $p = \{x_0, x_1, \dots, x_n\}$; 又记 $\Delta x_i = x_i - x_{i-1} \quad (i = 1, 2, \dots, n)$, 则称 $\lambda = |p| = \max_{1 \leq i \leq n} (\Delta x_i)$ 为分划 p 的模。

函数 $f(x)$ 在区间 $[a, b]$ 上有定义, 如果 $\exists I \in \mathbf{R}$, 对于区间 $[a, b]$ 任意的分划以

及 $\forall \epsilon_i \in [x_{i-1}, x_i]$ ($i = 1, 2, \dots, n$), 作和 $\sum_{i=1}^n f(\epsilon_i) \Delta x_i$ 总有 $\lim_{\lambda \rightarrow 0} \sum_{i=1}^n f(\epsilon_i) \Delta x_i = I$, 则称函数 $f(x)$ 在区间 $[a, b]$ 上可积, 极限值 I 称为 $f(x)$ 在区间 $[a, b]$ 上的定积分, 记为 $\int_a^b f(x) dx$ 。

考虑一个质点以速度 $v = v(t)$ 运动, 那么函数 $v(t)$ 在区间 $t \in [a, b]$ 上的积分, 就是质点在时间区间 $[a, b]$ 内所经过的路程。这个例子给出了定积分的物理意义。

设平面图形由曲线 $y = f(x)$ ($f(x) \geq 0, x \in [a, b]$), 直线 $x = a, x = b$ 以及 x 轴围成, 如图 1-1 所示。那么 $f(x)$ 在区间 $[a, b]$ 上的积分就是此图形的面积, 这个例子给出了定积分的几何意义。

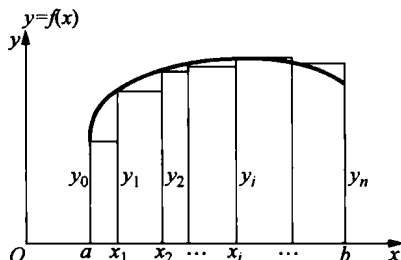


图 1-1 定积分示意图

1.2.2 多重积分

同样的, 如果一个二元函数 $f(x, y)$ 在有界闭区域 D 上有定义, 如果 $\exists I \in \mathbf{R}$, 对 D 的任意分划 $P: \{\Delta D_1, \Delta D_2, \dots, \Delta D_n\}$ 以及 $\forall (\epsilon_i, \eta_i) \in \Delta D_i$ ($i = 1, 2, \dots, n$), 总有 $\lim_{\lambda \rightarrow 0} \sum_{i=1}^n f(\epsilon_i, \eta_i) \Delta \delta_i = I$ (其中 $\Delta \delta_i$ 表示 ΔD_i 的面积)。那么函数 $f(x, y)$ 在有界闭区域 D 上可积, 极限值 I 称为 $f(x, y)$ 在 D 上的二重积分, 记作 $\iint_D f(x, y) d\delta$ 。

设想一个质量分布非均匀的, 不计厚度的平面薄板位于有界闭区域 D 上, 面密度函数为 $\mu = \mu(x, y)$, 那么 μ 在区域 D 上的二重积分就是平面薄板的质量。这个例子给出了二重积分的物理意义。

设 $z = f(x, y)$ 是 xy 平面上有界闭区域 D 上的非负连续函数, 其图形为曲面 S 。那么 $z = f(x, y)$ 在区域 D 上的二重积分 $\iint_D f(x, y) d\delta$ 就是以区域 D 为底面, 以 D

的边界为准线而母线平行于 z 轴的柱面为侧面、以曲面 S 为顶所形成的曲顶柱体的体积。这个例子给出了二重积分的几何意义。如图 1-2 所示。

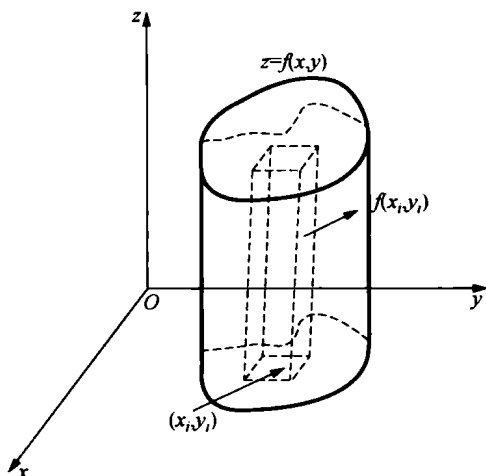


图 1-2 二重积分的示意图

如果二重积分的区域是 y 型正则区域, 即

$D = \{(x, y) \mid \varphi_1(y) \leq x \leq \varphi_2(y), c \leq y \leq d\}$, 其中: $\varphi_1, \varphi_2 \in C[c, d]$, 那么二重积分可以化成先对 x 后对 y 的累次积分, 即:

$$\iint_D f(x, y) dx dy = \int_c^d \left(\int_{\varphi_1(y)}^{\varphi_2(y)} f(x, y) dx \right) dy = \int_c^d dy \int_{\varphi_1(y)}^{\varphi_2(y)} f(x, y) dx.$$

如果二元函数 $f(x, y)$ 可以写成两个一元函数 $g(x), h(y)$ 的乘积, 那么二重积分 $\iint_D f(x, y) dx dy$ 可以表示成两个单重积分的乘积, 即: $\iint_D f(x, y) dx dy =$

$$\int f(x) dx \int f(y) dy$$

同样地可以定义三重积分 $\iiint_V f(x, y, z) dx dy dz$ 。

1.2.3 向量

既有大小又有方向的量称为向量, 向量的大小称为范数, 范数为 1 的向量称为单位向量。当且仅当两个向量的大小和方向都相同时, 两个向量相等。如质点运动的速度, 既有大小(速率)又有方向(运动方向)是一个向量; 作用在质点上的力, 也是向量。