

Méthodes adaptatives en dynamique moléculaire

[Tony Lelivre](#)

CERMICS, Ecole Nationale des Ponts et Chaussées, France,
projet MicMac, INRIA, France.

`http://cermics.enpc.fr/~lelievre`

Travail en commun avec F. Otto, M. Rousset et G. Stoltz.

Plan de l'exposé

- 1 Energie libre et métastabilité,
- 2 Calcul de différences d'énergie libre,
- 3 Algorithmes adaptatifs,
- 4 Convergence des méthodes adaptatives,
- 5 Système de particules et méthodes adaptatives.

1 Energie libre et métastabilité

On considère un système moléculaire de N particules, de position $(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N) = \mathbf{x} \in \mathbb{R}^{3N}$ et qui interagissent au travers d'un potentiel $V(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N)$.

Dans l'ensemble canonique NVT , les positions des particules se répartissent suivant la probabilité de Boltzmann-Gibbs:

$$d\mu(\mathbf{x}) = Z^{-1} \exp(-\beta V(\mathbf{x})) d\mathbf{x},$$

où $Z = \int \exp(-\beta V(\mathbf{x})) d\mathbf{x}$ est la fonction de partition et $\beta = (k_B T)^{-1}$ est proportionnel à l'inverse de la température.

Objectif: calculer *via* des moyennes canoniques des “quantités macroscopiques” comme la vraisemblance d'une conformation moléculaire.

1 Energie libre et métastabilité

Typiquement, V est la somme de potentiels modélisant l'interaction entre deux particules, trois particules et quatre particules:

$$V = \sum_{i < j} V_1(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) + \sum_{i < j < k} V_2(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j, \mathbf{x}_k) + \sum_{i < j < k < l} V_3(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j, \mathbf{x}_k, \mathbf{x}_l)$$

Par exemple, $V_1(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = V_{LJ}(|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|)$ où $V_{LJ}(r) = 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right)$ est le potentiel de Lennard-Jones.

1 Energie libre et métastabilité

Le calcul de moyennes canoniques est un problème en grande dimension ($N \gg 1$) qui nécessite le recours à des **méthodes de Monte Carlo**, typiquement basées sur des chaînes de Markov.

Par exemple, pour échantillonner μ , on peut utiliser \mathbf{X}_t solution de l'équation différentielle stochastique (EDS):

$$(GD) \quad d\mathbf{X}_t = -\nabla V(\mathbf{X}_t) dt + \sqrt{2\beta^{-1}} d\mathbf{W}_t$$

(*dynamique de gradient ou de Langevin amortie*).

Sous de bonnes hypothèses, on a la **propriété d'ergodicité**: pour μ -presque tout \mathbf{X}_0 ,

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T \phi(\mathbf{X}_t) dt = \int \phi(\mathbf{x}) d\mu(\mathbf{x}).$$

1 Energie libre et métastabilité

En pratique, on discrétise (GD) en temps, et on calcule des moyennes de Césaro: $\lim_{N_T \rightarrow \infty} \frac{1}{N_T} \sum_{n=1}^{N_T} \phi(\mathbf{X}_n)$.

Remarque: La dynamique stochastique la plus utilisée est plutôt la *dynamique de Langevin*:

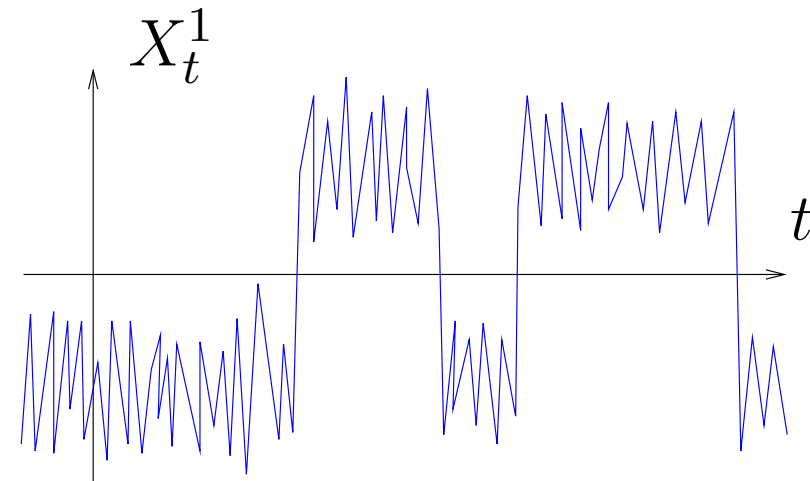
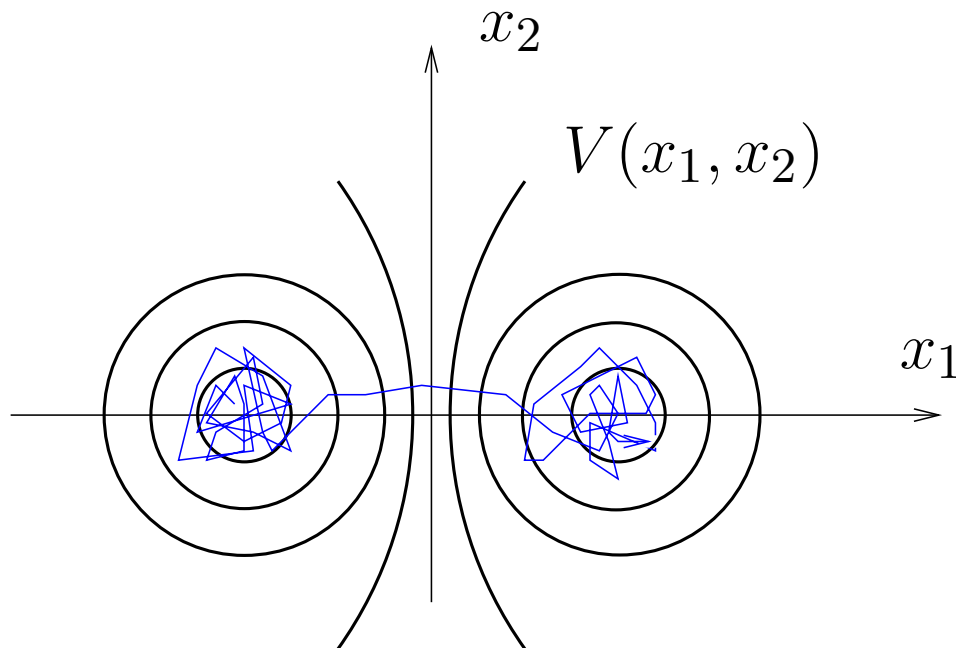
$$\begin{cases} d\mathbf{X}_t = M^{-1} \mathbf{P}_t dt, \\ d\mathbf{P}_t = -\nabla V(\mathbf{X}_t) dt - \gamma M^{-1} \mathbf{P}_t dt + \sqrt{2\gamma\beta^{-1}} d\mathbf{W}_t, \end{cases}$$

où M est un tenseur de masse et γ un coefficient de friction. Dans la suite, on se restreint à la **dynamique de Langevin amortie**.

1 Energie libre et métastabilité

On dispose donc d'une méthode pour calculer (une approximation de) $\int \phi(\mathbf{x}) d\mu(\mathbf{x})$, en utilisant X_t . Mais, en pratique, la dynamique de X_t est **métastable**, si bien que la convergence vers la limite ergodique est très lente.

*Un exemple bi-dimensionnel: X_t^1 est **une variable lente** du système.*



1 Energie libre et métastabilité

Un exemple plus réaliste (Dellago, Geissler): Influence de la solvation sur la conformation d'un dimère. Les potentiels d'interaction sont (J.D. Weeks, D. Chandler et H.C. Andersen):

- eau-eau, eau-monomère (LJ tronqué)

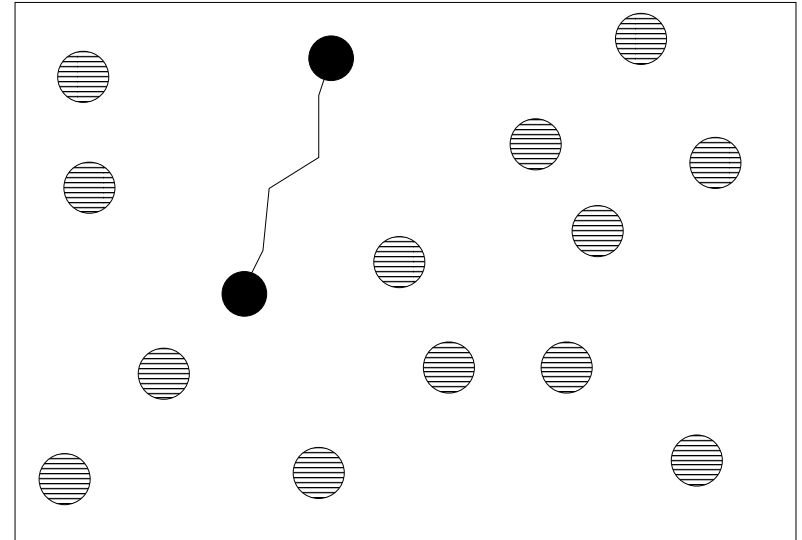
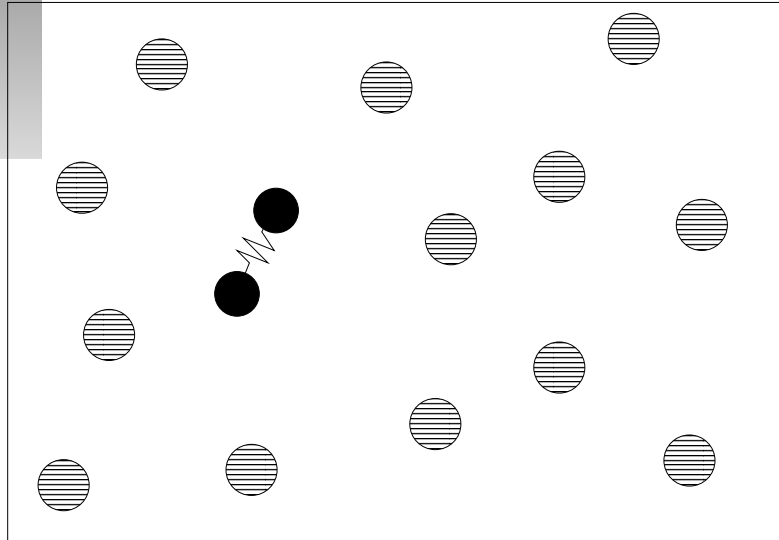
$$V_{\text{WCA}}(r) = \begin{cases} 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right] + \epsilon & \text{si } r \leq r_0, \\ 0 & \text{si } r > r_0, \end{cases}$$

- monomère-monomère (double-puits)

$$V_{\text{S}}(r) = h \left[1 - \frac{(r - r_0 - w)^2}{w^2} \right]^2,$$

où ϵ , σ et w sont des constantes positives et $r_0 = 2^{1/6}\sigma$.

1 Energie libre et métastabilité

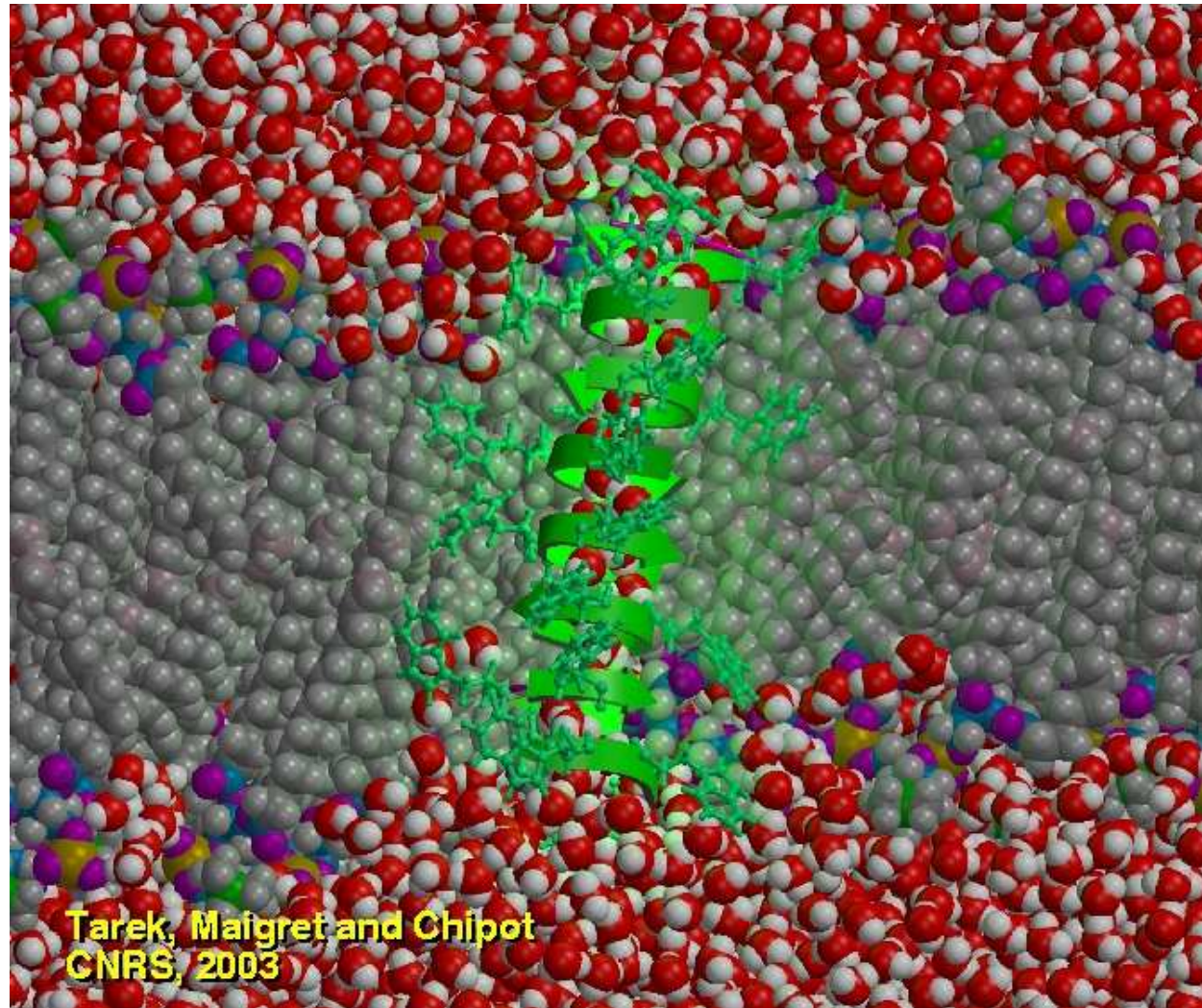


A gauche: état compact ($\xi = 0$). A droite: état étiré ($\xi = 1$).

Une variable lente est $\xi(\mathbf{X}_t)$ où $\xi(\mathbf{x}) = \frac{|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2| - r_0}{2w}$ est appelée **coordonnée de réaction**.

1 *Energie libre et métastabilité*

Un “vrai” exemple: passage d’un ion potassium dans un canal potassium. (C. Chipot).



1 *Energie libre et métastabilité*

Comment quantifier ce comportement métastable qui ralentit la convergence des moyennes ergodiques ?

1. Temps de sortie des puits de potentiel.
2. Variance asymptotique de l'estimateur.
3. Temps de "décorrélation".
4. **Vitesse de convergence de la loi de X_t vers μ .**

Dans la suite, on utilise ce quatrième critère.

1 Energie libre et métastabilité

Un calcul EDPiste standard: convergence de la densité $\psi(t, \mathbf{x})$ de X_t vers $\psi_\infty(\mathbf{x}) = Z^{-1}e^{-\beta V(\mathbf{x})}$. ψ satisfait l'équation de Fokker-Planck

$$\partial_t \psi = \operatorname{div} (\nabla V \psi + \beta^{-1} \nabla \psi),$$

que l'on peut réécrire $\partial_t \psi = \operatorname{div} \left(\psi_\infty \nabla \left(\frac{\psi}{\psi_\infty} \right) \right)$.

On introduit **l'entropie**

$$E(t) = H(\psi(t, \cdot) | \psi_\infty) = \int \ln \left(\frac{\psi}{\psi_\infty} \right) \psi.$$

L'entropie contrôle la norme en variation (Csiszár-Kullback):

$$\|\psi(t, \cdot) - \psi_\infty\|_{L^1} \leq \sqrt{2E(t)}.$$

1 Energie libre et métastabilité

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= \int \ln \left(\frac{\psi}{\psi_\infty} \right) \partial_t \psi, \\ &= \int \ln \left(\frac{\psi}{\psi_\infty} \right) \operatorname{div} \left(\psi_\infty \nabla \left(\frac{\psi}{\psi_\infty} \right) \right), \\ &= - \int \left| \nabla \ln \left(\frac{\psi}{\psi_\infty} \right) \right|^2 \psi =: -I(\psi(t, \cdot) | \psi_\infty).\end{aligned}$$

Si V est tel que **l'inégalité de Sobolev Logarithmique (ISL(R))** est satisfaite: $\forall \psi$ densité de probabilité,

$$H(\psi | \psi_\infty) \leq \frac{1}{2R} I(\psi | \psi_\infty),$$

alors $E(t) \leq C \exp(-2Rt)$ et donc ψ converge vers ψ_∞ à vitesse exponentielle, au taux R .

Métastabilité $\iff R$ petit

1 Energie libre et métastabilité

On suppose dans la suite que la variable lente est **de dimension 1** et **connue**: $\xi(\boldsymbol{x})$, où $\xi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$.

Les moyennes canoniques d'intérêt sont typiquement des moyennes de fonctionnelles de cette variable lente: on aimerait **calculer la loi de $\xi(\boldsymbol{X})$** , où \boldsymbol{X} a pour **loi μ** .

Lemme 1 *L'image de la mesure μ par ξ est $Z^{-1} \exp(-\beta A(z)) dz$, avec*

$$A(z) = -\beta^{-1} \ln \left(\int_{\Sigma_z} e^{-\beta V} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z} \right) = -\beta^{-1} \ln Z_{\Sigma_z},$$

où $\Sigma_z = \{\boldsymbol{x}, \xi(\boldsymbol{x}) = z\}$ est une sous-variété (régulière) de \mathbb{R}^n , et σ_{Σ_z} est la mesure de Lebesgue sur Σ_z .

1 Energie libre et métastabilité

Preuve: formule de la co-aire

$$Z^{-1} \int \phi \circ \xi \exp(-\beta V) = Z^{-1} \int \phi(z) \int \exp(-\beta V) |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z} dz.$$

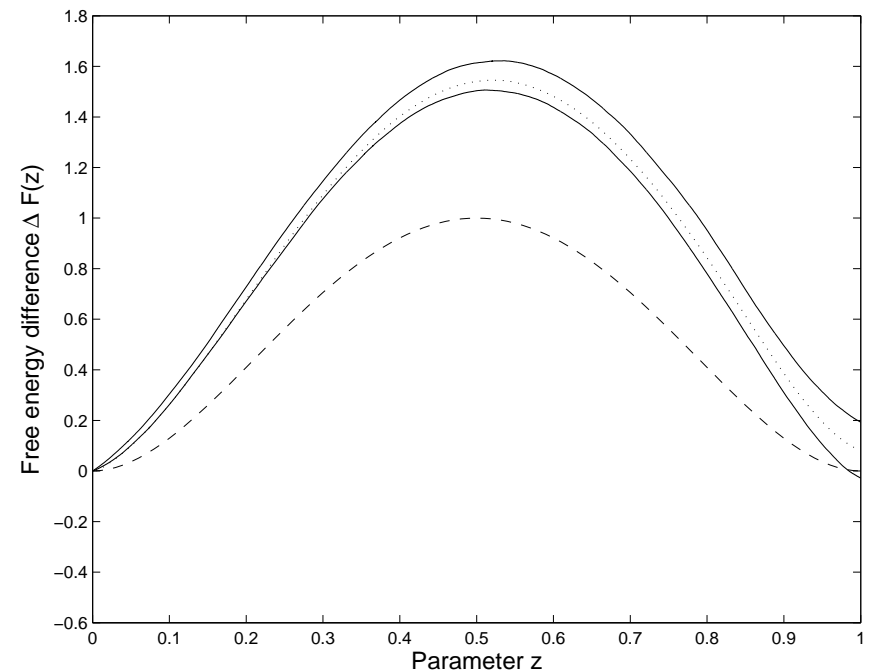
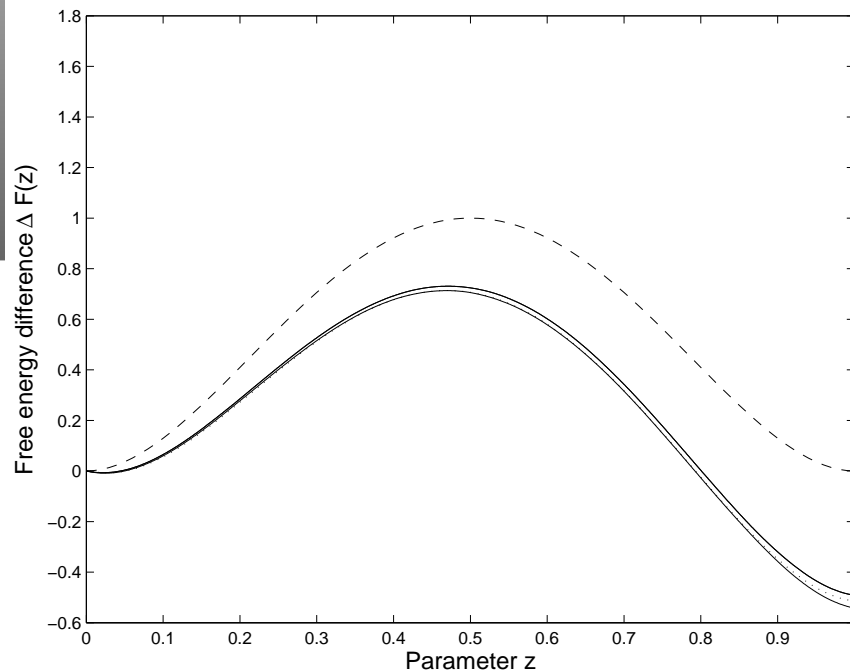
Remarques:

- La mesure $|\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}$ est parfois notée $\delta_{\xi(x)-z}$ dans la littérature.
- A est l'énergie libre associée à la coordonnée de réaction (ou variable collective) ξ (angle, distance, ...). A est définie à une constante additive près: on veut calculer des différences d'énergie libre, ou bien la dérivée de A (appelée force moyenne).
- $A(z) = -\beta^{-1} \ln Z_{\Sigma_z}$ et Z_{Σ_z} est la fonction de partition associée aux mesures de probabilité conditionnées:

$$d\mu_{\Sigma_z} = Z_{\Sigma_z}^{-1} e^{-\beta V} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}.$$

1 Energie libre et métastabilité

Exemple d'un profil d'énergie libre (solvatation d'un dimère) (Profils calculés par TI)



La densité du solvant est plus faible à gauche qu'à droite. A haute densité, l'état compact est plus favorable mais les transitions spontanées sont moins fréquentes (barrière d'énergie libre).

2 Calcul de différences d'énergie libre

Méthodes utilisées pour le calcul de différences d'énergie libre $A(z_2) - A(z_1)$:

- **Intégration thermodynamique** (*Kirkwood*) (processus de Markov homogène),
- Méthodes perturbatives (*Zwanzig*),
- **Dynamiques hors équilibre** (*Jarzynski*) (processus de Markov non homogène),
- **Méthodes adaptatives** (*ABF, metadynamics*) (processus de Markov non-linéaire et non-homogène).

2 Calcul de différences d'énergie libre

L'intégration thermodynamique est basée sur deux remarques:

(1) La force moyenne $A'(z)$ peut être obtenue en échantillonnant la probabilité conditionnelle μ_{Σ_z} (*Sprink, Ciccotti, Kapral, Vanden-Eijnden, E, den Otter, ...*)

$$\begin{aligned} A'(z) &= Z_{\Sigma_z}^{-1} \int \left(\frac{\nabla V \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} - \beta^{-1} \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \right) \right) \exp(-\beta V) |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma} \\ &= Z_{\Sigma_z}^{-1} \int \frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \cdot \left(\nabla \tilde{V} + \beta^{-1} \mathbf{H} \right) \exp(-\beta \tilde{V}) d\sigma_{\Sigma_z}, \\ &= \int f d\mu_{\Sigma_z}, \end{aligned}$$

où $\tilde{V} = V + \beta^{-1} \ln |\nabla \xi|$, $f = \frac{\nabla V \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} - \beta^{-1} \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \right)$ et

$\mathbf{H} = -\nabla \cdot \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|} \right) \frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|}$ est le vecteur courbure moyenne.

2 Calcul de différences d'énergie libre

Preuve: (formule de la co-aire)

$$\begin{aligned}
 & \int \left(\int \exp(-\beta\tilde{V}) d\sigma_{\Sigma_z} \right)' \phi(z) dz = - \int \int \exp(-\beta\tilde{V}) d\sigma_{\Sigma_z} \phi' dz, \\
 & = - \int \int \exp(-\beta\tilde{V}) \phi' \circ \xi d\sigma_{\Sigma_z} dz, \\
 & = - \int \exp(-\beta\tilde{V}) \phi' \circ \xi |\nabla \xi| d\mathbf{x}, \\
 & = - \int \exp(-\beta\tilde{V}) \nabla(\phi \circ \xi) \cdot \frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} |\nabla \xi| d\mathbf{x}, \\
 & = \int \nabla \cdot \left(\exp(-\beta\tilde{V}) \frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|} \right) \phi \circ \xi d\mathbf{x}, \\
 & = \int \int \left(-\beta \frac{\nabla \tilde{V} \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} + |\nabla \xi|^{-1} \nabla \cdot \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|} \right) \right) \exp(-\beta\tilde{V}) d\sigma_{\Sigma_z} \phi(z) dz.
 \end{aligned}$$

2 Calcul de différences d'énergie libre

(2) On peut échantillonner la probabilité conditionnelle $\mu_{\Sigma_z} = Z_{\Sigma_z}^{-1} \exp(-\beta\tilde{V}) d\sigma_{\Sigma_z}$ en utilisant la **dynamique contrainte**:

$$\text{(RCD)} \quad \begin{cases} d\mathbf{X}_t = -\nabla\tilde{V}(\mathbf{X}_t) dt + \sqrt{2\beta^{-1}} d\mathbf{W}_t + \nabla\xi(\mathbf{X}_t) d\Lambda_t, \\ d\Lambda_t \text{ tel que } \xi(\mathbf{X}_t) = z. \end{cases}$$

De plus, on vérifie que $d\Lambda_t = d\Lambda_t^m + d\Lambda_t^f$, avec

$$d\Lambda_t^m = -\sqrt{2\beta^{-1}} \frac{\nabla\xi}{|\nabla\xi|^2}(\mathbf{X}_t) \cdot d\mathbf{W}_t \text{ et}$$

$$d\Lambda_t^f = \frac{\nabla\xi}{|\nabla\xi|^2} \cdot \left(\nabla\tilde{V} + \beta^{-1} \mathbf{H} \right) (\mathbf{X}_t) dt = f(\mathbf{X}_t) dt \text{ si bien que}$$

$$A'(z) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T d\Lambda_t = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T d\Lambda_t^f.$$

2 Calcul de différences d'énergie libre

Le profil d'énergie libre est ensuite obtenu par intégration:

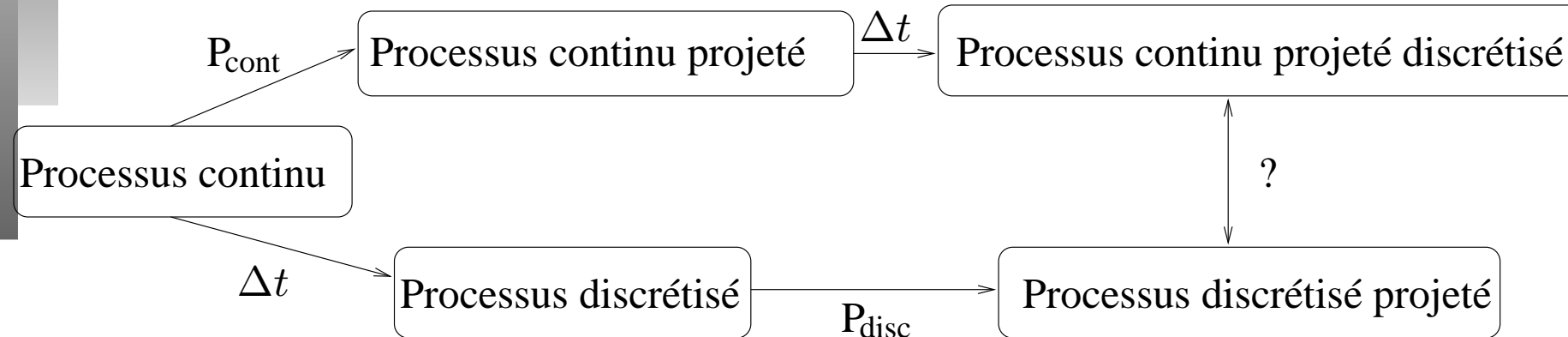
$$A(z) - A(0) = \int_0^z A'(z) dz \simeq \sum_{i=0}^K \omega_i A'(z_i).$$

Remarques:

- Il y a plusieurs manières de projeter la dynamique (GD), et on a choisi une projection qui se discrétise de manière très naturelle. Ceci dit, **la statistique (i.e. la mesure invariante) de la dynamique projetée dépend de la méthode de projection.** Par exemple, une projection utilisant le potentiel de pénalisation $V_k(\mathbf{x}, z) = V(\mathbf{x}) + k(z - \xi(\mathbf{x}))^2$ permet d'échantillonner la mesure invariante μ_{Σ_z} , dans la limite $k \rightarrow \infty$, sans modification du potentiel V en \tilde{V} .

2 Calcul de différences d'énergie libre

- Pour une EDS générale (avec une diffusion non isotrope), le diagramme suivant **ne commute pas**:



- TI permet de calculer des moyennes canoniques:

$$\begin{aligned}
 \int \phi(\mathbf{x}) d\mu(\mathbf{x}) &= Z^{-1} \int \phi(\mathbf{x}) e^{-\beta V(\mathbf{x})} d\mathbf{x}, \\
 &= Z^{-1} \int_z \int_{\Sigma_z} \phi e^{-\beta V} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z} dz, \quad (\text{formule de la co-aire}) \\
 &= \left(\int_z e^{-\beta A(z)} dz \right)^{-1} \int_z \left(\int_{\Sigma_z} \phi d\mu_{\Sigma_z} \right) e^{-\beta A(z)} dz.
 \end{aligned}$$

2 Calcul de différences d'énergie libre

Le principe des méthodes **hors équilibre** est de considérer le processus \mathbf{X}_t avec $\mathbf{X}_0 \sim \mu_{\Sigma_{z(0)}}$ et

$$\begin{cases} d\mathbf{X}_t = -\nabla\tilde{V}(\mathbf{X}_t) dt + \sqrt{2\beta^{-1}}d\mathbf{W}_t + \nabla\xi(\mathbf{X}_t)d\Lambda_t, \\ d\Lambda_t \text{ tel que } \xi(\mathbf{X}_t) = z(t), \end{cases}$$

où $z : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ est une **évolution déterministe de la coordonnée de réaction** ξ choisie *a priori*. On a alors

$$d\Lambda_t = d\Lambda_t^m + d\Lambda_t^f + d\Lambda_t^{\text{ext}}, \text{ avec}$$

$$d\Lambda_t^m = -\sqrt{2\beta^{-1}} \frac{\nabla\xi}{|\nabla\xi|^2}(\mathbf{X}_t) \cdot d\mathbf{W}_t, \quad d\Lambda_t^f = f(\mathbf{X}_t) dt \text{ et}$$

$$d\Lambda_t^{\text{ext}} = \frac{z'(t)}{|\nabla\xi(\mathbf{X}_t)|^2} dt.$$

2 Calcul de différences d'énergie libre

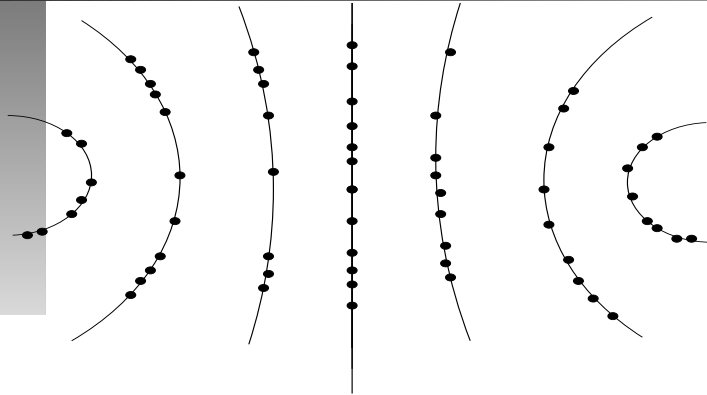
On associe à chaque trajectoire $(\mathbf{X}_t)_{0 \leq t \leq T}$ un poids

$$\mathcal{W}(t) = \int_0^t f(\mathbf{X}_s) z'(s) ds = \int_0^t z'(s) d\Lambda_s^f.$$

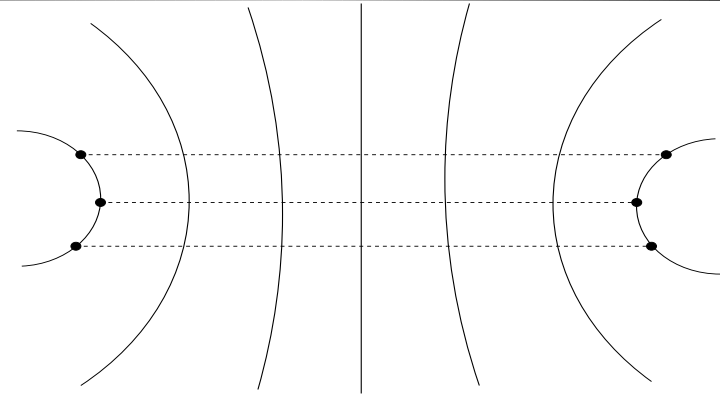
et la différence d'énergie libre est obtenue par une formule de Feynman-Kac:

$$A(z(t)) - A(z(0)) = -\beta^{-1} \ln (\mathbb{E} (\exp(-\beta \mathcal{W}(t)))).$$

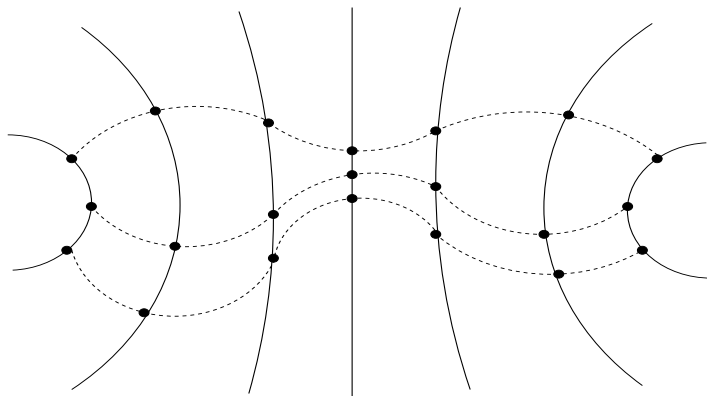
2 Calcul de différences d'énergie libre



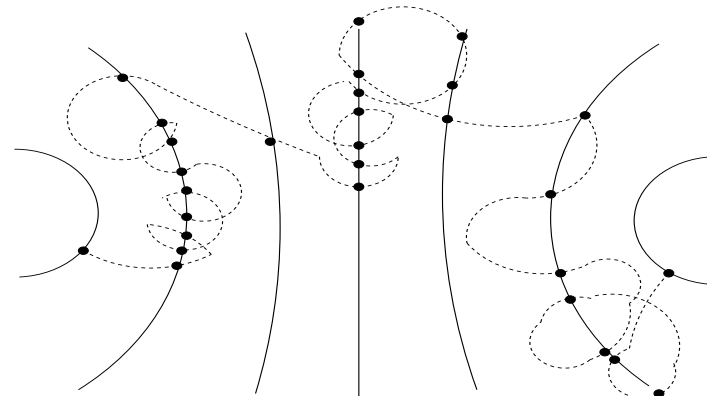
(a) Intégration thermodynamique.



(b) Méthode perturbative.



(c) Méthode hors-équilibre.



(d) Méthode adaptative.

3 Algorithmes adaptatifs

Le principe des méthodes adaptatives est de modifier le potentiel vu par les particules en fonction des configurations visitées, de sorte à:

- explorer de manière efficace l'espace des configurations,
- calculer le profil d'énergie libre.

Le potentiel dépend du temps et est de la forme

$$\mathcal{V}_t(\mathbf{x}) = V(\mathbf{x}) - A_t(\xi(\mathbf{x}))$$

où A_t est une approximation de l'énergie libre à l'instant t , au vu des configurations visitées par le système jusqu'à cet instant.

Références: *Darve, Pohorille, Hnin, Chipot, Laio, Parrinello, Wang, Landau,...*

3 Algorithmes adaptatifs

Mise à jour de A_t ? Faisons l'hypothèse un instant que la processus est **instantanément à l'équilibre**

$$\psi = \psi^{\text{eq}} \propto \exp(-\beta \mathcal{V}_t)(\mathbf{x}) d\mathbf{x} = \exp(-\beta(V - A_t \circ \xi))(\mathbf{x}) d\mathbf{x}.$$

On rappelle la définition de l'énergie libre:

$$A(z) = -\beta^{-1} \ln \left(\int_{\Sigma_z} e^{-\beta V} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z} \right) = -\beta^{-1} \ln Z_{\Sigma_z},$$

et de la force moyenne:

$$A'(z) = \frac{\int \left(\frac{\nabla V \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} - \beta^{-1} \text{div} \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \right) \right) e^{-\beta V} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int e^{-\beta V} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}} = \int f d\mu_{\Sigma_z}.$$

Pour bâtir la dynamique adaptative, V est remplacé par \mathcal{V}_t dans ces formules, pour obtenir l'énergie libre ou la force moyenne **observée**.

3 Algorithmes adaptatifs

L'énergie libre observée :

$$-\beta^{-1} \ln \left(\int_{\Sigma_z} e^{-\beta \mathcal{V}_t} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z} \right) = (A - A_t),$$

La force moyenne observée :

$$\frac{\int \left(\frac{\nabla \mathcal{V}_t \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} - \beta^{-1} \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \right) \right) e^{-\beta \mathcal{V}_t} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int e^{-\beta \mathcal{V}_t} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}} = (A' - A'_t).$$

Idée: utiliser ces expressions pour mettre à jour A_t (resp. A'_t) de telle sorte que $\lim_{t \rightarrow \infty} A'_t = A'$.

3 Algorithmes adaptatifs

L'énergie libre observée :

$$\tau \frac{\partial A_t}{\partial t} = -\beta^{-1} \ln \left(\int_{\Sigma_z} e^{-\beta \mathcal{V}_t} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z} \right) = (A - A_t),$$

La force moyenne observée :

$$\tau \frac{\partial A'_t}{\partial t} = \frac{\int \left(\frac{\nabla \mathcal{V}_t \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} - \beta^{-1} \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \right) \right) e^{-\beta \mathcal{V}_t} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int e^{-\beta \mathcal{V}_t} |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}} = (A' - A'_t)$$

Idée: utiliser ces expressions pour mettre à jour A_t (resp. A'_t) de telle sorte que $\lim_{t \rightarrow \infty} A'_t = A'$.

3 Algorithmes adaptatifs

Bien sûr, X_t n'est pas instantanément à l'équilibre. L'heuristique précédente est utilisée pour mettre à jour A_t ou A'_t (en remplaçant ψ^{eq} par ψ dans les formules précédentes):

$$(ABP) \quad \frac{\partial A_t}{\partial t}(z) = -\frac{1}{\tau} \beta^{-1} \ln \int \psi |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z},$$

$$(ABF) \quad \frac{\partial A'_t}{\partial t}(z) = \frac{1}{\tau} \left(\frac{\int f \psi |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int \psi |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}} - A'_t(z) \right),$$

(où ' désigne la dérivation par rapport à z).

Remarque: Comme $\psi \neq \psi^{\text{eq}}$ (on n'est pas à l'équilibre), $ABP \neq ABF$.

3 Algorithmes adaptatifs

Consistence de la méthode: si on atteint un état stationnaire, on obtient la force moyenne. En effet, si

$$(\psi_t(\mathbf{x}), A_t(z)) \longrightarrow (\psi_\infty(\mathbf{x}), A_\infty(z)),$$

alors

$$\psi_\infty = Z^{-1} \exp(-\beta(V - A_\infty \circ \xi))$$

et donc:

- pour (ABP), $0 = -\beta^{-1} \ln \int \psi_\infty |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}$,
- pour (ABF), $0 = \frac{\int f \psi_\infty |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int \psi_\infty |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}} - A'_\infty(z)$,

d'où, dans les deux cas, (à une constante additive près),

$$A_\infty = A.$$

3 Algorithmes adaptatifs

Plus généralement, pour deux fonctions croissantes F_t et G_t (tel que $G_t(0) = 0$), on peut utiliser la mise à jour:

$$(ABP) \quad \frac{\partial A_t}{\partial t}(z) = F_t \left(-\beta^{-1} \ln \int \psi_t |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z} \right).$$

Le potentiel biaisant est augmenté (resp. diminué) là où l'énergie libre observée est grande (resp. petite).

$$(ABF) \quad \frac{\partial A'_t}{\partial t}(z) = G_t \left(\frac{\int f \psi_t |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int \psi_t |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}} - A'_t(z) \right).$$

La force biaisante est augmentée (resp. diminuée) là où la force moyenne observée est positive (resp. négative).

3 Algorithmes adaptatifs

Un exemple typique de dynamique adaptative (ABF):

$$\begin{cases} d\mathbf{X}_t = -\nabla(V - A_t \circ \xi)(\mathbf{X}_t) dt + \sqrt{2\beta^{-1}} d\mathbf{W}_t, \\ \frac{\partial A'_t}{\partial t}(z) = \frac{1}{\tau} (\mathbb{E}(f(\mathbf{X}_t) | \xi(\mathbf{X}_t) = z) - A'_t(z)). \end{cases}$$

En terme de la densité ψ de \mathbf{X}_t , on a:

$$\begin{cases} \partial_t \psi = \text{div} (\nabla(V - A_t \circ \xi)\psi + \beta^{-1} \nabla \psi), \\ \frac{\partial A'_t}{\partial t}(z) = \frac{1}{\tau} \left(\frac{\int f \psi |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int \psi |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}} - A'_t(z) \right). \end{cases}$$

3 Algorithmes adaptatifs

Le principe de la **métadynamique** est d'étendre l'espace de configuration à $(\mathbf{x}, z) \in \mathbb{R}^{n+1}$ et de considérer le **méta-potentiel**

$$V^k(\mathbf{x}, z) = V(\mathbf{x}) + k(z - \xi(\mathbf{x}))^2.$$

En choisissant la coordonnée de réaction $(\mathbf{x}, z) \mapsto z$,

on a $A^k(z) = -\beta^{-1} \ln \left(\frac{\int \exp(-\beta V^k(\mathbf{x}, z)) d\mathbf{x}}{\int \int \exp(-\beta V^k(\mathbf{x}, z)) d\mathbf{x} dz} \right)$.

On vérifie que

$$\frac{\int \exp(-\beta V^k(\mathbf{x}, z)) d\mathbf{x}}{\int \int \exp(-\beta V^k(\mathbf{x}, z)) d\mathbf{x} dz} = \frac{\int \exp(-\beta V(\mathbf{x})) \frac{\exp(-\beta k(z - \xi(\mathbf{x}))^2)}{\sqrt{\pi/(k\beta)}} d\mathbf{x}}{\int \exp(-\beta V(\mathbf{x})) d\mathbf{x}},$$
$$\xrightarrow{k \rightarrow \infty} \frac{\int \exp(-\beta V) |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int \exp(-\beta V(\mathbf{x})) d\mathbf{x}},$$

et donc $A^k \xrightarrow{k \rightarrow \infty} A$ (à une constante additive près).

3 Algorithmes adaptatifs

On obtient donc quatre combinaisons possibles de dynamique adaptative:

	$\frac{dA'_t}{dt}$	$\frac{dA_t}{dt}$
V	ABF	ABP
V^k	M-ABF	M-ABP

Les dynamiques adaptatives utilisées actuellement rentrent toutes dans une de ces catégories.

En pratique, pour calculer $\int \psi_t |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}$, ou $\frac{\int f(x) \psi_t |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int \psi_t |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}$, on peut utiliser **des moyennes empiriques** ou **des moyennes en temps**, et diverses régularisations (convolution par un noyau en temps ou en espace).

4 Convergence des méthodes adaptatives

On s'intéresse à la **vitesse de convergence** pour une classe de méthodes adaptatives ((M-)ABF et $\tau = 0$):

$$\begin{cases} d\mathbf{X}_t = -\nabla(V - A_t \circ \xi)(\mathbf{X}_t) dt + \sqrt{2\beta^{-1}} dW_t, \\ A'_t(z) = \mathbb{E} \left(\left(\frac{\nabla V \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} - \beta^{-1} \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \right) \right) (\mathbf{X}_t) \middle| \xi(\mathbf{X}_t) = z \right). \end{cases}$$

L'EDP vérifiée par la densité $\psi(t, \mathbf{x})$ de \mathbf{X}_t est:

$$\begin{cases} \partial_t \psi = \operatorname{div} (\nabla(V - A_t \circ \xi)\psi + \beta^{-1} \nabla \psi), \\ A'_t(z) = \frac{\int f \psi |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}{\int \psi |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}}. \end{cases}$$

On rappelle que $f = \frac{\nabla V \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} - \beta^{-1} \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \right)$.

4 Convergence des méthodes adaptatives

Théorème: On suppose

(H1) **ergodicité des variables micro:** les probabilités conditionnelles μ_{Σ_z} satisfont une inégalité de Sobolev logarithmique ISL(ρ),

(H2) **couplage borné:** $\|\nabla_{\Sigma_z} f\|_{L^\infty} < \infty$,

alors

$$\|A'_t - A'\|_{L^2} \leq C \exp(-\beta^{-1} \min(\rho, r)t).$$

Le taux de convergence est limité par:

- le taux r de convergence de $\bar{\psi} = \int \psi |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}$ vers $\bar{\psi}_\infty$, au niveau macro,
- la constante ρ dans l'inégalité ISL(ρ) au niveau micro. \longrightarrow **la vraie limitation.**

4 Convergence des méthodes adaptatives

Pour simplifier la présentation, on suppose $n = 2$, l'espace des configurations est $\mathbb{T} \times \mathbb{R}$, et $\xi(x, y) = x$. Dans ce cas, la dynamique se réécrit:

$$\begin{cases} d\mathbf{X}_t = -\nabla(V - A_t \circ \xi)(\mathbf{X}_t) dt + \sqrt{2\beta^{-1}} dW_t, \\ A'_t(x) := \frac{dA_t}{dx} = \mathbb{E} \left(\partial_x V(\mathbf{X}_t) \mid \xi(\mathbf{X}_t) = x \right). \end{cases}$$

Ou bien, sur la densité $\psi(t, \mathbf{x})$ de \mathbf{X}_t :

$$\begin{cases} \partial_t \psi = \operatorname{div} (\nabla V \psi + \beta^{-1} \nabla \psi) - \partial_x (A'_t \psi), \\ A'_t(x) = \frac{\int \partial_x V(x, y) \psi(t, x, y) dy}{\int \psi(t, x, y) dy}. \end{cases}$$

4 Convergence des méthodes adaptatives

Objectifs:

- montrer que le caractère métastable de la dynamique de gradient (GD) a été corrigé,
- montrer que $A'_t(x) = \frac{\int \partial_x V(x,y) \psi(t,x,y) dy}{\int \psi(t,x,y) dy}$ converge vers $A'(x) = \frac{\int \partial_x V(x,y) \exp(-\beta V)(x,y) dy}{\int \exp(-\beta V)(x,y) dy}$.

Ingrédient 1: On vérifie facilement que $\bar{\psi}(t, x) = \int \psi(t, x, y) dy$ satisfait **une EDP fermée**

$$\partial_t \bar{\psi} = \beta^{-1} \partial_{x,x} \bar{\psi} \text{ sur } \mathbb{T},$$

et donc, $\bar{\psi}$ converge vers $\bar{\psi}_\infty \equiv 1$, à la vitesse $C \exp(-4\pi^2 \beta^{-1} t)$.

4 Convergence des méthodes adaptatives

Pour mesurer la convergence vers l'équilibre

$\psi_\infty = Z^{-1} \exp(-\beta(V - A \circ \xi))$, on utilise des entropies

$$(H(\mu|\nu) = \int \ln \left(\frac{d\mu}{d\nu} \right) d\mu):$$

l'entropie totale $E(t) = H(\psi(t, \cdot) | \psi_\infty)$,

l'entropie macro $E_M(t) = H(\bar{\psi}(t, \cdot) | \bar{\psi}_\infty)$,

et **l'entropie micro**

$$E_m(t) = \int H \left(\frac{\psi(t, x, \cdot)}{\bar{\psi}(t, x)} \middle| \frac{\psi_\infty(x, \cdot)}{\bar{\psi}_\infty(x)} \right) \bar{\psi}(t, x) dx.$$

Ingrédient 2: Remarquer que $E = E_M + E_m$. On sait déjà que E_M tend vers 0 exp. vite: il suffit donc de considérer E_m .

4 Convergence des méthodes adaptatives

Ingrédient 3: Un calcul donne (miracle algébrique)

$$\begin{aligned}\partial_t E_m &= \partial_t E - \partial_t E_M \\ &\leq -\beta^{-1} \iint \left| \partial_y \ln \left(\frac{\psi}{\psi_\infty} \right) \right|^2 \psi - \int \partial_x \ln \left(\frac{\bar{\psi}}{\psi_\infty} \right) \bar{\psi} (A'_t - A').\end{aligned}$$

En utilisant

(H1) les probabilités conditionnelles $\frac{\psi_\infty(x,y)}{\psi_\infty(x)} dy$ satisfont une **inégalité de Sobolev logarithmique ISL(ρ)**, on a

$$-\beta^{-1} \iint \left| \partial_y \ln \left(\frac{\psi}{\psi_\infty} \right) \right|^2 \psi \leq -2\rho\beta^{-1} E_m.$$

4 Convergence des méthodes adaptatives

(H1) implique l'inégalité de Talagrand (**Ingrédient 4**):

$$\begin{aligned} & |A'_t(x) - A'(x)| \\ &= \left| \int \partial_x V(x, y) \frac{\psi(t, x, y)}{\int \psi(t, x, y) dy} dy - \int \partial_x V(x, y) \frac{\psi_\infty(x, y)}{\int \psi_\infty(x, y) dy} dy \right|, \\ &\leq \|\partial_{x,y} V\|_{L^\infty} \int |y - y'| \pi_{t,x}(dy, dy'), \\ &\leq \|\partial_{x,y} V\|_{L^\infty} \sqrt{\frac{2}{\rho} H \left(\frac{\psi(t, x, \cdot)}{\overline{\psi}(t, x)} \middle| \frac{\psi_\infty(x, \cdot)}{\overline{\psi}_\infty(x)} \right)}, \end{aligned}$$

où $\pi_{t,x}$ est une mesure de couplage:

$$\int (f(y) + g(y')) \pi_{t,x}(dy, dy') = \int f(y) \frac{\psi(t, x, y)}{\int \psi(t, x, y) dy} dy + \int g(y') \frac{\psi_\infty(x, y')}{\int \psi_\infty(x, y) dy} dy'.$$

Ceci nécessite (**H2**) $\partial_{x,y} V \in L^\infty$.

4 Convergence des méthodes adaptatives

Finalement,

$$\begin{aligned} - \int \partial_x \ln \left(\frac{\bar{\psi}}{\psi_\infty} \right) \bar{\psi} (A'_t - A') &\leq \sqrt{\int |A'_t - A'|^2 \bar{\psi}} \sqrt{\int \left| \partial_x \ln \left(\frac{\bar{\psi}}{\psi_\infty} \right) \right|^2 \bar{\psi}}, \\ &\leq \|\partial_{x,y} V\|_{L^\infty} \sqrt{\frac{2}{\rho} E_m C} \exp(-4\pi^2 \beta^{-1} t), \end{aligned}$$

ce qui implique

$$\partial_t E_m \leq -2\rho\beta^{-1} E_m + \|\partial_{x,y} V\|_{L^\infty} \sqrt{\frac{2}{\rho} E_m C} \exp(-4\pi^2 \beta^{-1} t),$$

et donc $\sqrt{E_m}(t) \leq C \exp(-\beta^{-1} \min(\rho, 4\pi^2)t)$.

4 Convergence des méthodes adaptatives

On vérifie ensuite que la force moyenne A'_t observée à l'instant t converge vers la force moyenne A' au sens suivant:

$$\int |A'_t - A'|^2(z) \bar{\psi}(t, z) dz \leq C \exp(-2\beta^{-1} \min(\rho, 4\pi^2)t),$$

et donc, $\exists t^* > 0, \exists C^* > 0, \forall t \geq t^*$,

$$\|A'_t - A'\|_{L^2} \leq C^* \exp(-\beta^{-1} \min(\rho, 4\pi^2)t).$$

4 Convergence des méthodes adaptatives

Ces arguments peuvent être généralisés pour prouver le théorème dans les cadres suivants:

- $\xi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{T}$ (avec une légère modification de la dynamique),
- $\xi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ (avec une légère modification de la dynamique et un potentiel confinant sur $\xi(x)$),
- $\xi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{T}^m$ ou $\xi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ sous une hypothèse d'orthogonalité: $\nabla \xi_i \cdot \nabla \xi_j = 0$ pour $i \neq j$,
- $\xi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{T}^m$ ou $\xi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ avec la dynamique ABF originale, sans hypothèse d'orthogonalité, mais sous une hypothèse de couplage suffisamment faible.

4 Convergence des méthodes adaptatives

Par exemple, dans le cas $\xi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, le résultat de convergence est obtenu pour la dynamique:

$$d\mathbf{X}_t = -\nabla \left(V - \beta^{-1} \ln(|\nabla \xi|^{-2}) - A_t \circ \xi + \Pi \circ \xi \right) (\mathbf{X}_t) |\nabla \xi|^{-2} (\mathbf{X}_t) dt \\ + \sqrt{2\beta^{-1}} |\nabla \xi|^{-1} (\mathbf{X}_t) dW_t,$$

$$A'_t(z) = \mathbb{E} \left(\left(\frac{\nabla V \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} - \beta^{-1} \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \right) \right) (\mathbf{X}_t) \middle| \xi(\mathbf{X}_t) = z \right).$$

Les termes bleus sont naturellement requis pour avoir une EDP fermée sur $\bar{\psi}(t, z) = \int_{\Sigma_z} |\nabla \xi|^{-1} \psi(t, \cdot) d\sigma_{\Sigma_z}$:

$$\partial_t \bar{\psi} = \partial_z (\Pi' \bar{\psi} + \beta^{-1} \partial_z \bar{\psi}).$$

Le terme vert est nécessaire pour que $\bar{\psi}$ converge vers un état stationnaire.

4 Convergence des méthodes adaptatives

Résultat obtenu en marge du précédent:

(généralisation d'un résultat de N. Grunewald, F. Otto, C. Villani et M. Reznikoff):

Pour une mesure μ et une fonction ξ , on suppose

- une ISL pour les probabilités conditionnées $\mu(\cdot | \xi(x) = z)$,
- une ISL pour la marginale $\bar{\mu}(dz) = \xi * \mu(dz)$,
- un couplage borné ($\|\nabla_{\Sigma_z} f\|_{L^\infty} < \infty$),

alors la mesure μ satisfait une ISL.

5 Système de particules et méthodes adaptatives

Une discrétisation de ces dynamiques adaptatives par un système de particules est naturelle: les espérances conditionnelles sont calculées par des moyennes empiriques. Une idée est d'ajouter un mécanisme de sélection pour dupliquer les “marcheurs innovants” et tuer les “marcheurs redondants”.

Par exemple, un mécanisme de sélection peut être utilisé pour accélérer la convergence au niveau macro (augmenter r).

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \psi = \operatorname{div} \left(|\nabla \xi|^{-2} \left(\nabla(V - A_t \circ \xi) \psi + \beta^{-1} \nabla \psi \right) \right) + W(\bar{\psi}) \circ \xi \psi, \\ A'_t(z) = \int_{\Sigma_z} \left(\frac{\nabla V \cdot \nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} - \beta^{-1} \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \xi}{|\nabla \xi|^2} \right) \right) |\nabla \xi|^{-1} \psi(t, \cdot) d\sigma_{\Sigma_z} \\ \quad \times \left(\int_{\Sigma_z} |\nabla \xi|^{-1} \psi(t, \cdot) d\sigma_{\Sigma_z} \right)^{-1}. \end{array} \right.$$

5 Système de particules et méthodes adaptatives

On a alors: $\partial_t \bar{\psi} = \beta^{-1} \partial_{z,z} \bar{\psi} + W(\bar{\psi}) \bar{\psi}$.

Un bon choix pour W ($c > 0$):

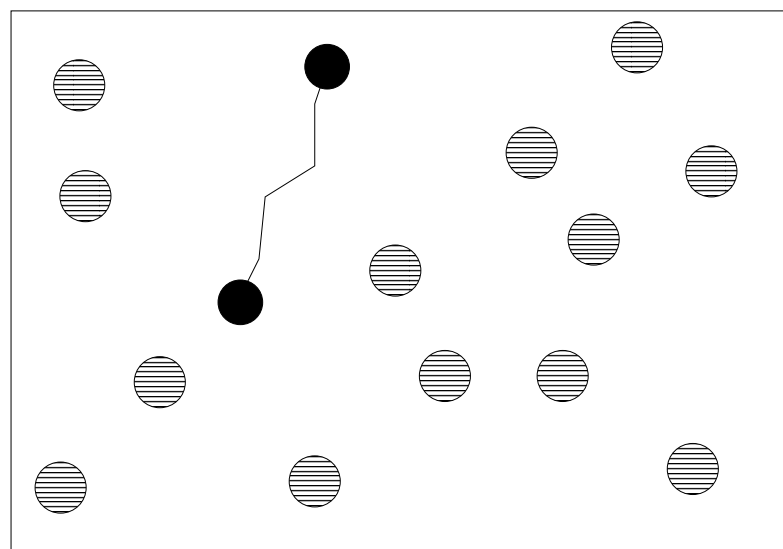
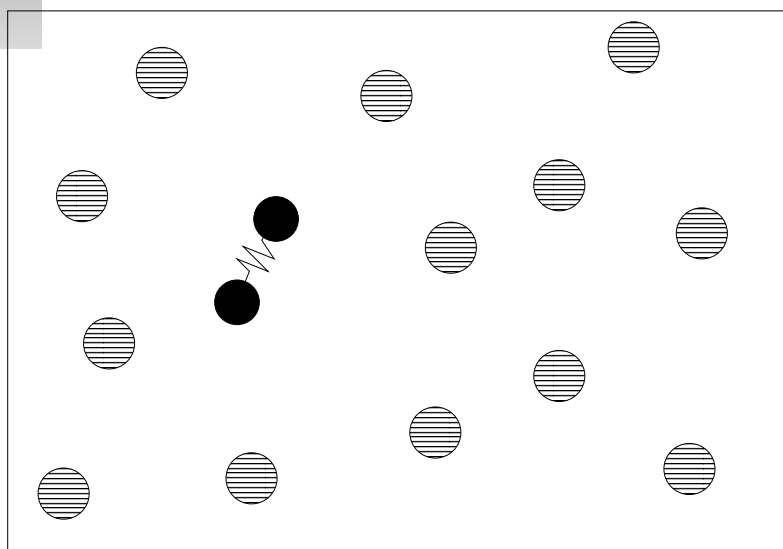
$$W(\bar{\psi}) = c \frac{\partial_{z,z} \bar{\psi}}{\bar{\psi}}.$$

Le taux de convergence de $\bar{\psi}$ vers $\bar{\psi}_\infty$, au niveau macro, est alors amélioré: $\partial_t \bar{\psi} = (\beta^{-1} + c) \partial_{z,z} \bar{\psi}$.

Numériquement, cela revient à affecter un poids $\exp\left(\int_0^t W(\mathbf{X}_s^i) ds\right)$ à chaque marcheur. On utilise ensuite les poids pour rééchantillonner les marcheurs de temps en temps (*resampling methods*).

5 *Systeme de particules et méthodes adaptatives*

Illustration numérique sur l'exemple de la solvataion d'un dimère.



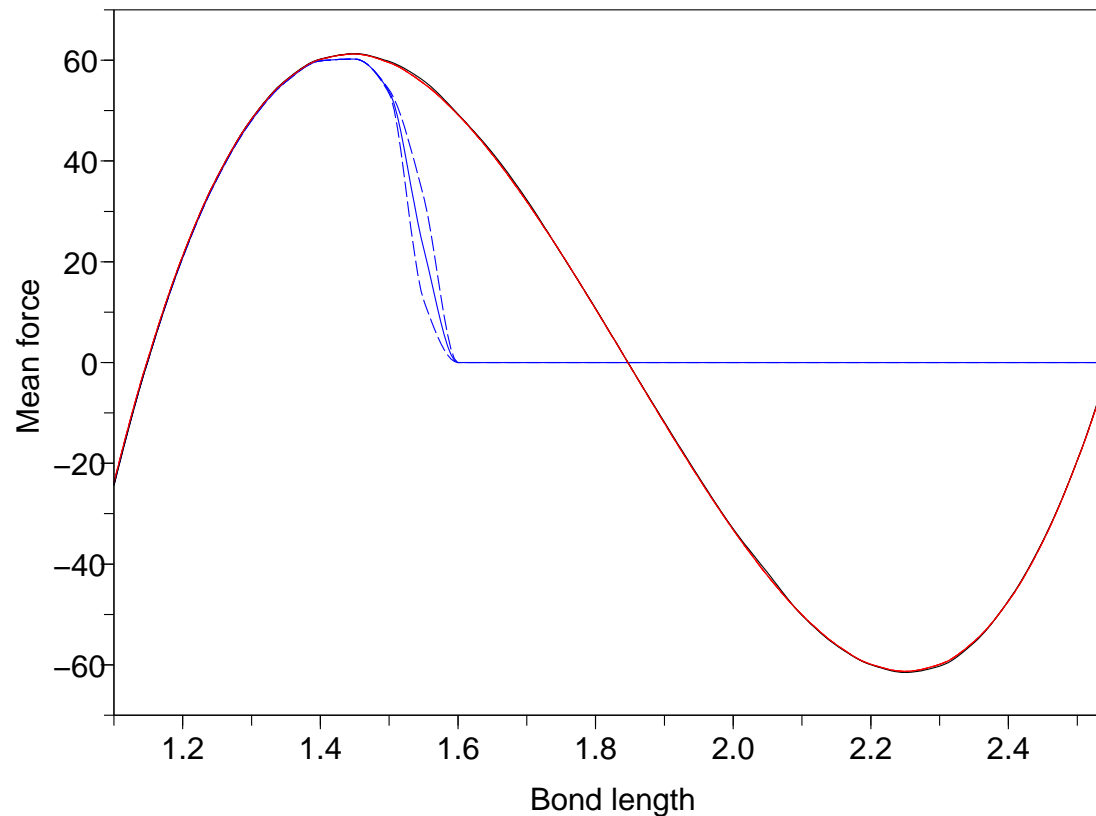
A gauche: état compact.

A droite: état étiré.

On choisit ici comme coordonnée de réaction la distance bout-à-bout du dimère $\xi(\mathbf{x}) = |\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2|$.

5 *Systeme de particules et methodes adaptatives*

Profil de la force moyenne en utilisant ABF pour 2000 marcheurs. Résultat obtenu à l'instant $t = 0.1$.

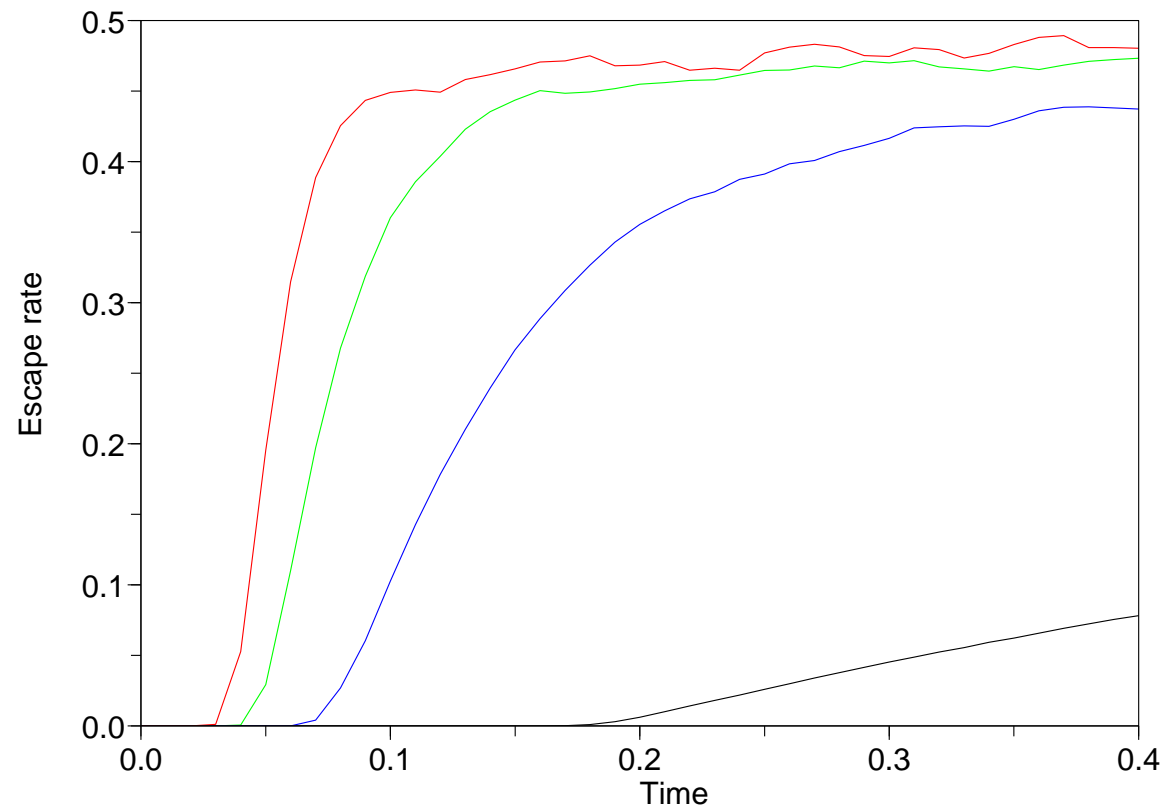


Rouge: avec sélection ($c = 10$); **Bleu:** sans sélection.

Lignes en pointillés: intervalle de confiance à 95%.

5 *Systeme de particules et methodes adaptatives*

Proportion de marcheurs qui ont passé la barrière d'énergie libre en fonction du temps.



Noir: sans sélection; **Bleu**: $c=2$; **Vert**: $c=5$;
Rouge: $c=10$.

Conclusion

- 1) On a proposé une **formulation unifiée des méthodes adaptatives** pour le calcul d'énergie libre, en utilisant des probabilités conditionnelles.
- 2) Théoriquement, ce cadre nous a permis de **prouver la convergence** en temps long pour une classe d'algorithmes (ABF). Le taux de convergence est relié à la constante de l'inégalité de Sobolev logarithmique satisfaite par **les mesures de Boltzmann-Gibbs conditionnées** à une valeur de la coordonnée de réaction.
- 3) Numériquement, ces espérances conditionnelles peuvent être naturellement approchées par des **moyennes empiriques sur plusieurs marcheurs**. Nous avons proposé **une méthode de sélection** des marcheurs permettant d'accélérer la convergence.

Travaux en cours:

- Convergence du système de particules (avec B. Jourdain et R. Roux).
- Optimalité des taux de convergence (le cas de “deux chemins”).
- Passage en “grandeur réelle” (avec C. Chipot et K. Minoukadeh), utilisation en statistique bayésienne (avec N. Chopin).
- Dynamique contrainte pour Langevin.
- Définition d’une “bonne coordonnée de réaction” en terme de constante optimale dans l’ISL.

References

- TI and constrained dynamics:

- G. Ciccotti, TL et E. Vanden-Eijnden, *Sampling Boltzmann-Gibbs distributions restricted on a manifold with diffusions*, CPAM, **61(3)**, 371-408, (2008).
- C. Le Bris, TL et E. Vanden-Eijnden, *Analysis of some discretization schemes for constrained Stochastic Differential Equations*, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I, **346(7-8)**, 471-476, (2008).
- E. Faou et TL, *Conservative stochastic differential equations: Mathematical and numerical analysis*, Mathematics of Computation, **78**, 2047-2074 (2009).

- Out of equilibrium methods:

- M. Rousset et G. Stoltz, *Equilibrium sampling from nonequilibrium dynamics*, J. Stat. Phys., **123(6)**, 1251-1272, (2006).
- TL, M. Rousset et G. Stoltz, *Computation of free energy differences through nonequilibrium stochastic dynamics: the reaction coordinate case*, J. Comp. Phys., **222(2)**, 624-643, (2007).

References

- Adaptive methods:

- TL, M. Rousset et G. Stoltz, *Computation of free energy profiles with adaptive parallel dynamics*, J. Chem. Phys. **126**, 134111 (2007).
- TL, M. Rousset et G. Stoltz, *Long-time convergence of the Adaptive Biasing Force method*, Nonlinearity, **21**, 1155-1181 (2008).
- TL, *A general two-scale criteria for logarithmic Sobolev inequalities*, Journal of Funtional Analysis, **256(7)**, 2211-2221 (2009).

- Effective dynamics:

- F. Legoll, TL, *Effective dynamics using conditional expectations*, <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00399986>.

Forthcoming book: TL, M. Rousset and G. Stoltz, *Free energy computations: a mathematical perpsective*, Imperial College Press.

And also: http://cermics.enpc.fr/~lelievre/rapports/ECODOQUI_notes.pdf