

Méthodes adaptatives en dynamique moléculaire

[Tony Lelièvre](#)

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*:

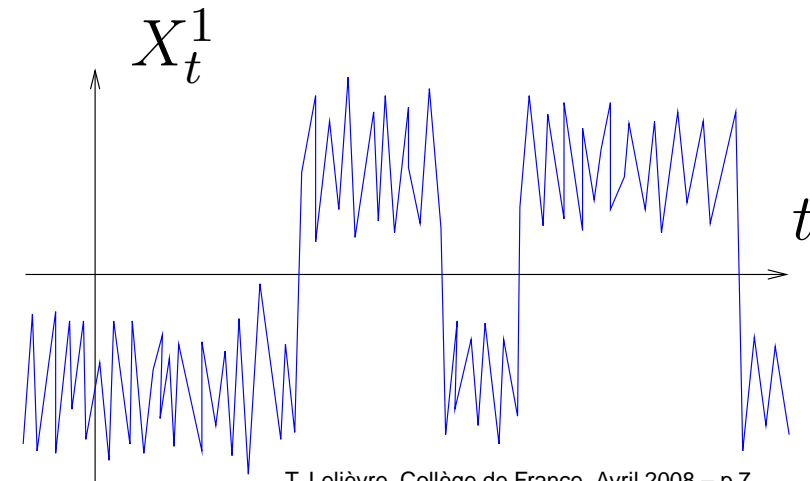
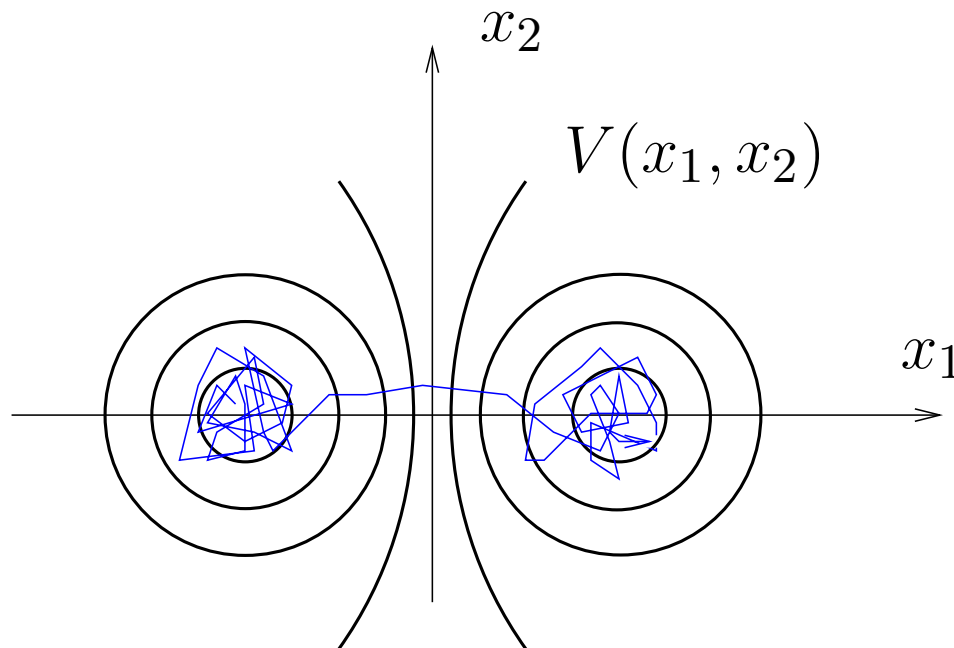
$$\begin{cases} d\mathbf{X}_t = M^{-1} \mathbf{P}_t dt, \\ d\mathbf{P}_t = -\nabla V(\mathbf{X}_t) dt - \gamma M^{-1} \mathbf{P}_t dt + \sqrt{2\gamma\beta^{-1}} d\mathbf{W}_t, \end{cases}$$

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)

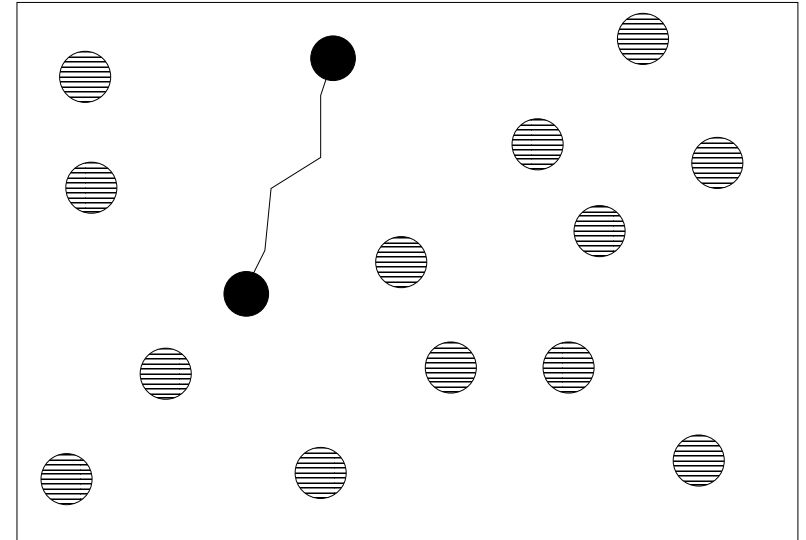
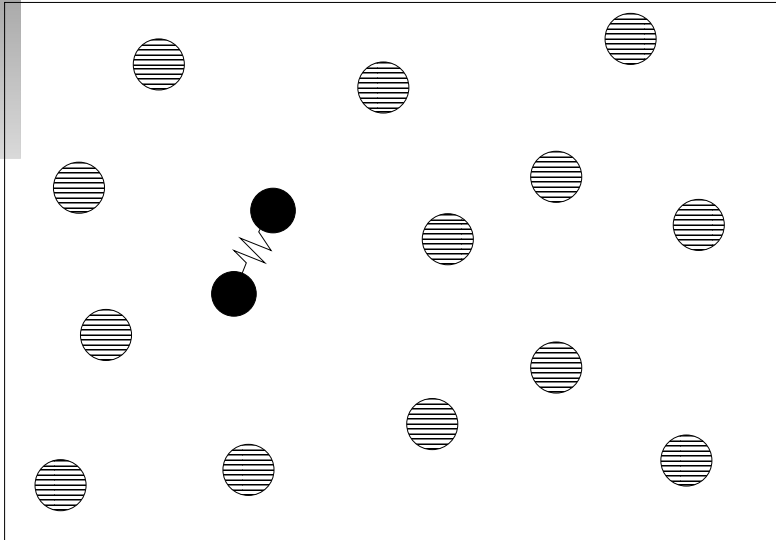
$$V_{\text{WCA}}(r) = \begin{cases} 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right] + \epsilon & \text{si } r \leq r_0, \\ 0 & \text{si } r > r_0, \end{cases}$$

- 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

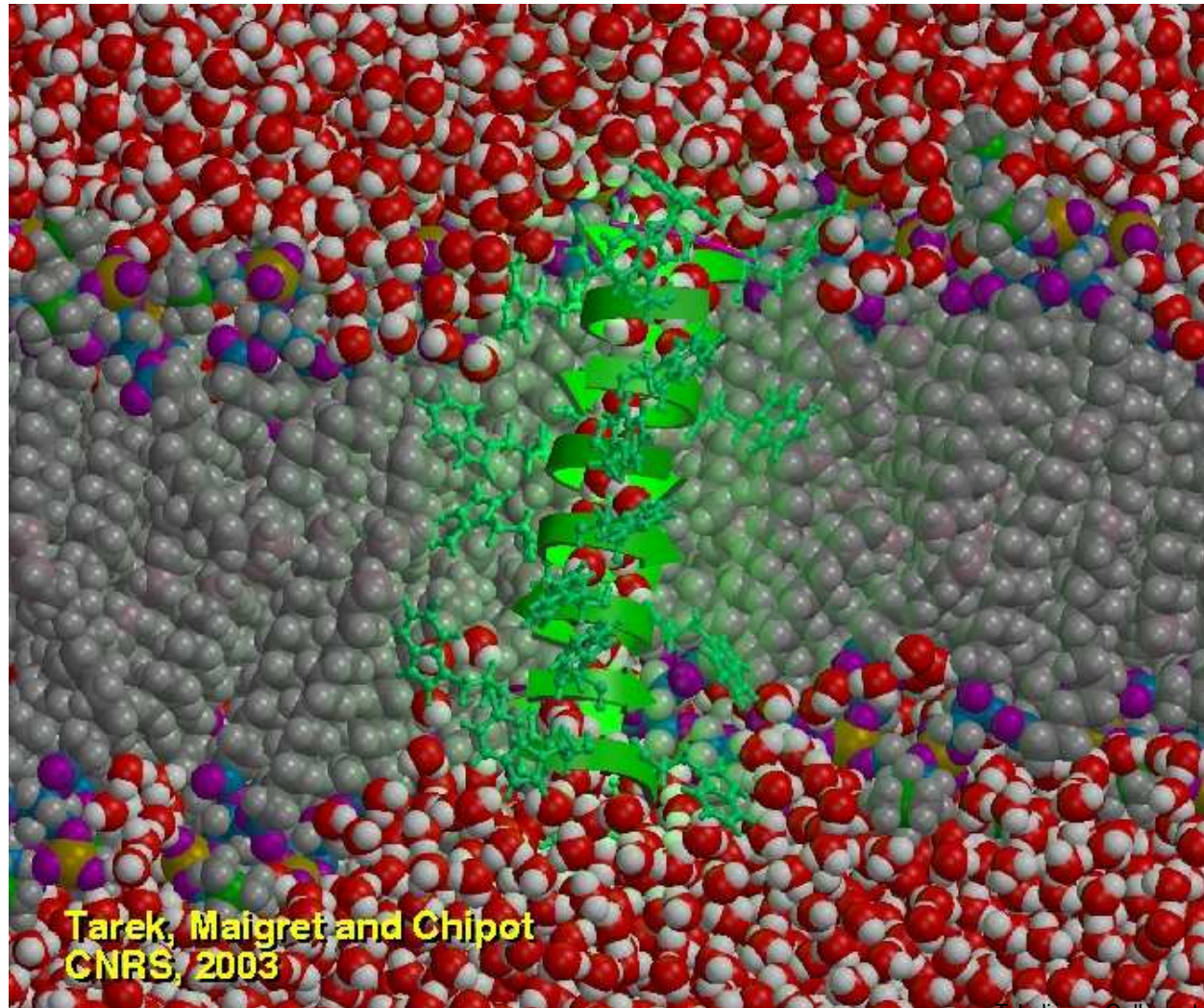


A gauche: état compact ($\xi = 0$). A droite: état étiré ($\xi = 1$).

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**: $\xi(\mathbf{x})$, 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 $\xi(\mathbf{X})$** , où \mathbf{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 $\Sigma_z = \{\mathbf{x}, \xi(\mathbf{x}) = z\}$ 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

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

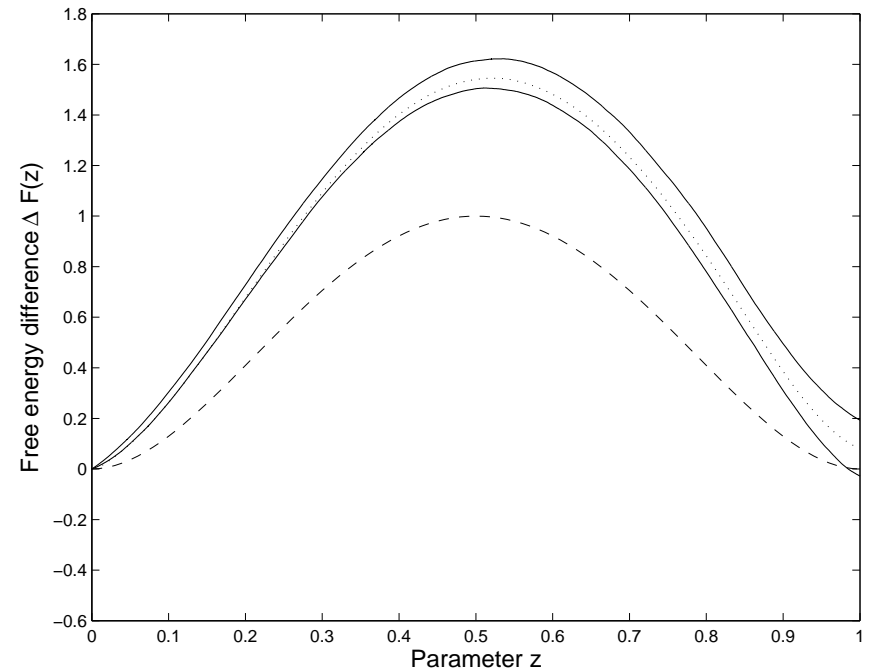
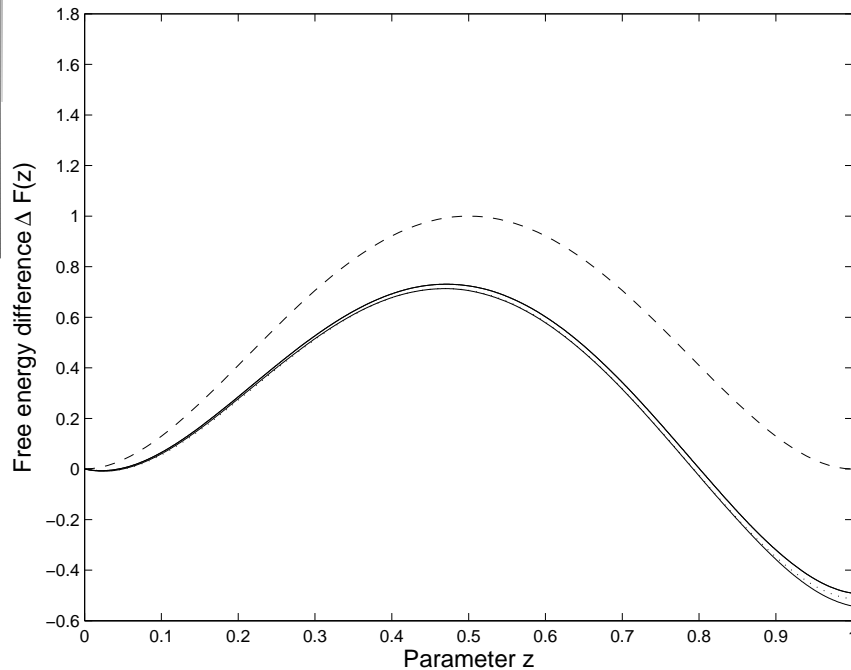
Remarques:

- 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) (Profil Is 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} (Sprik, Ciccotti, Kapral, Vanden-Eijnden, E, den Otter, ...)

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

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:

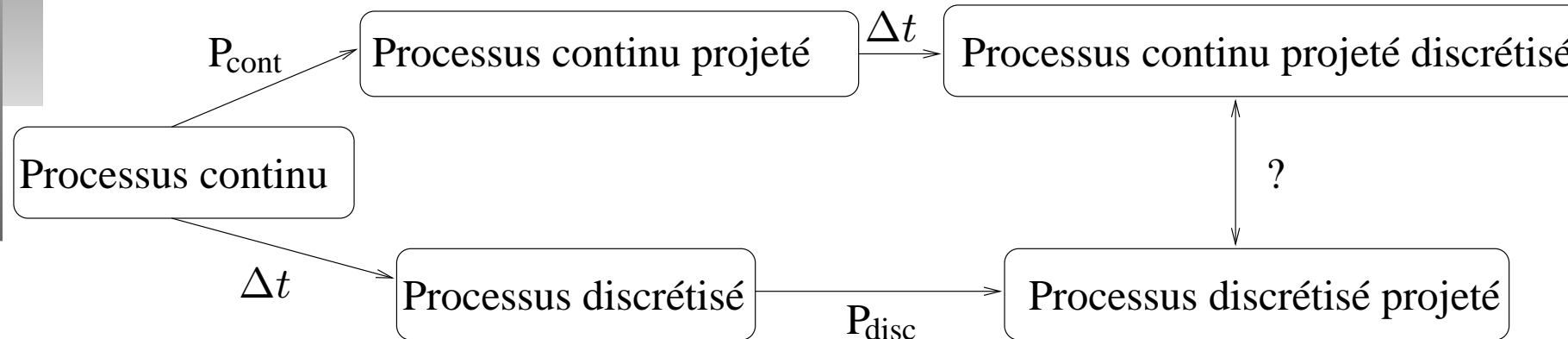
$$A(z) - A(0) = \int_0^z A'(z) dz \simeq \sum_{i=0}^K \omega_i A'(z_i).$$

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

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

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

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

2 Calcul de différences d'énergie libre

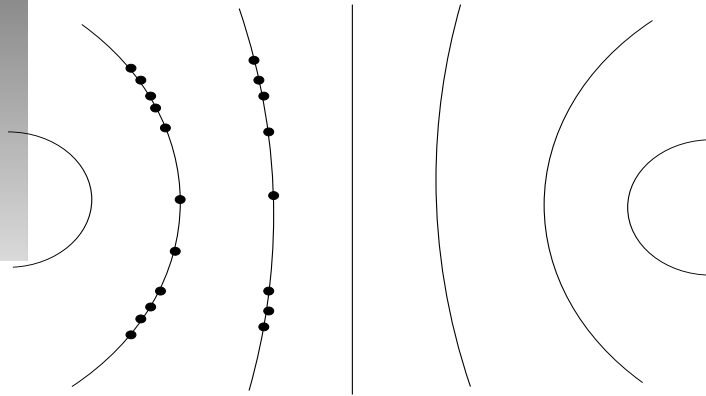
On associe à chaque trajectoire $(\mathbf{X}_t)_{0 \leq t \leq T}$ un poids

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

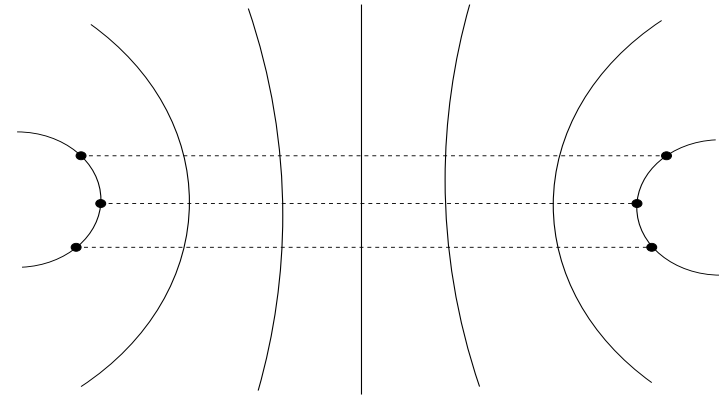
et la différence d'énergie libre est obtenue par une formule de Feynman-Kac:

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

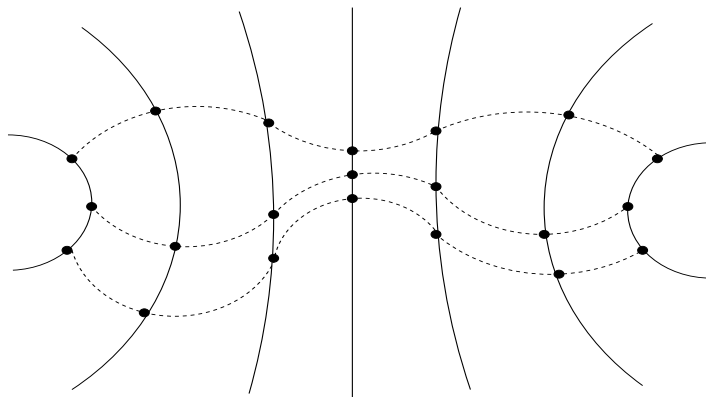
2 Calcul de différences d'énergie libre



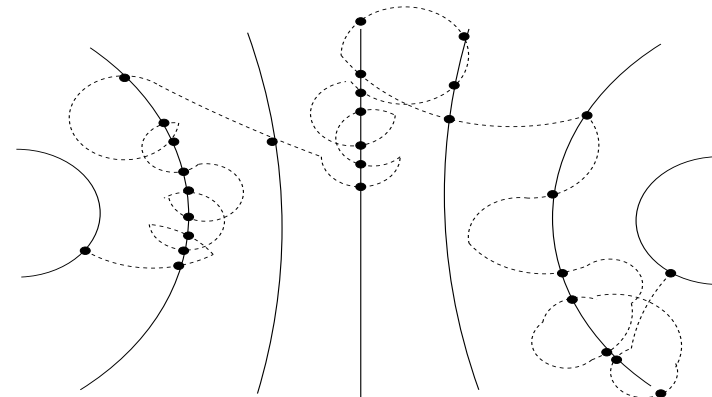
(a) Intégration thermodynamique.



(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

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

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, Hénin, 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:

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

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:

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

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**):

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

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 ($c > 0$):

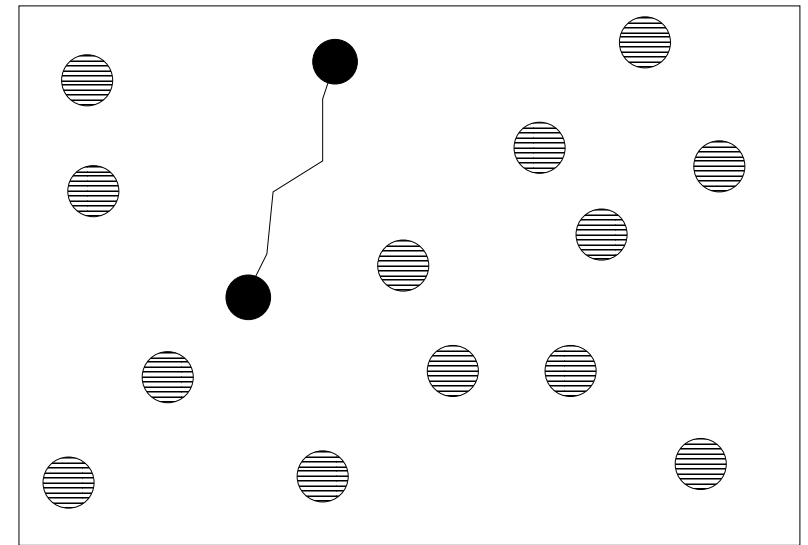
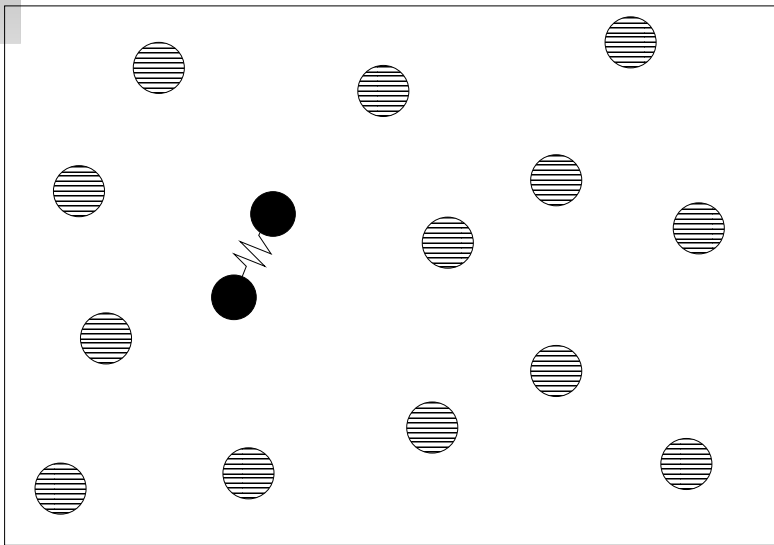
$$W(\bar{\psi}) = c \frac{\partial_{z,z} \bar{\psi}}{\bar{\psi}}.$$

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 solvatation d'un dimère.



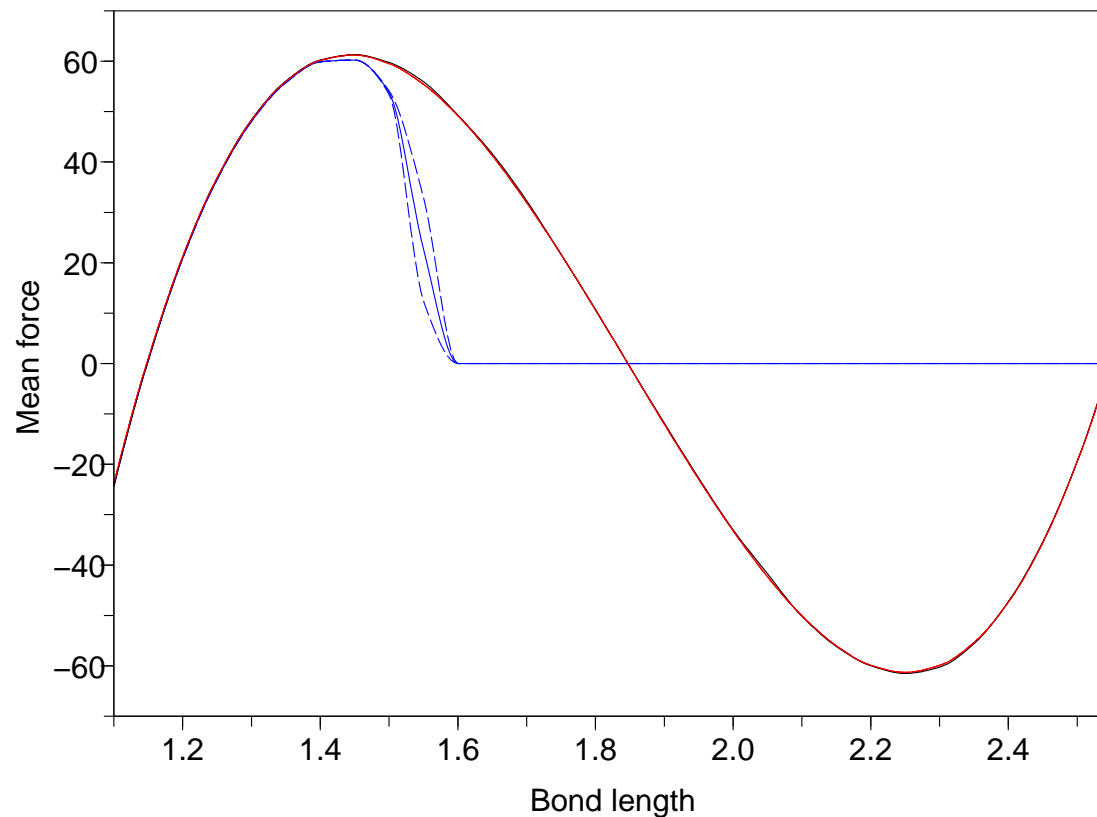
A gauche: état compact.

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 $t = 0.1$.

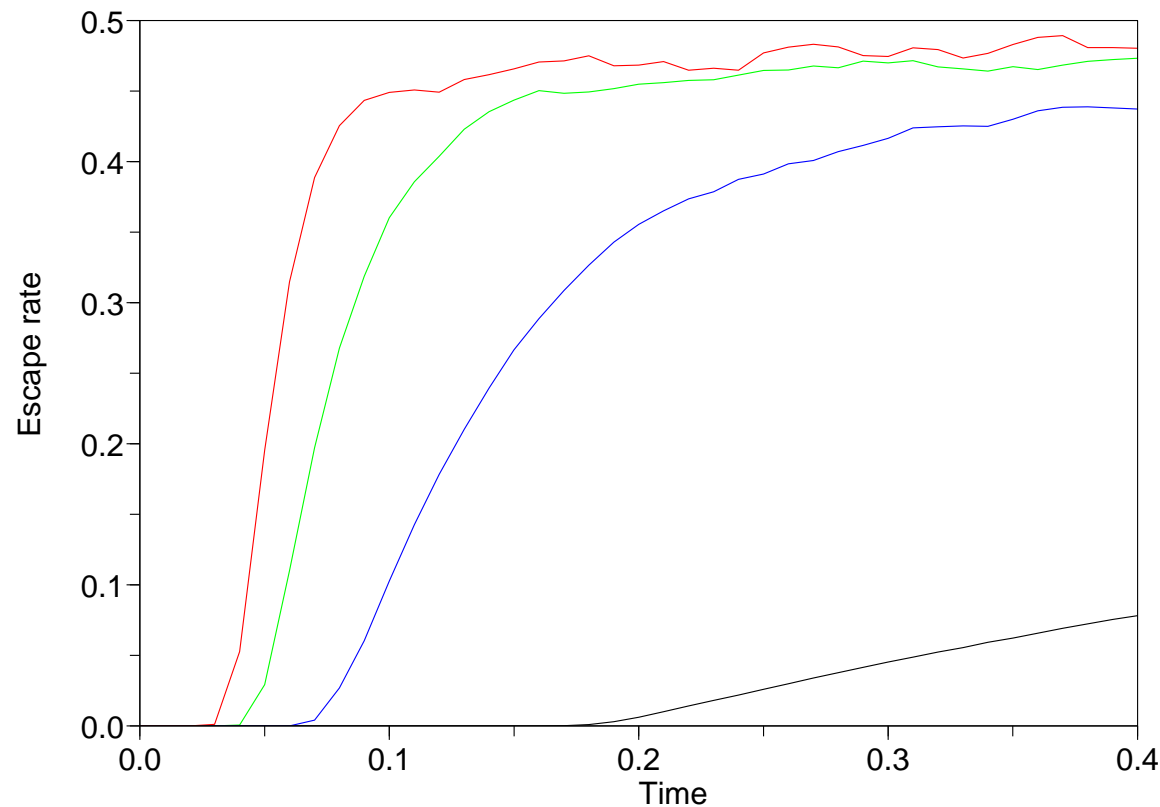


Rouge: avec sélection ($c = 10$); **Bleu:** sans sélection.

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.

Références:

- TI et dynamiques contraintes:

- 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*, à paraître aux CRAS.
- E. Faou et TL, *Conservative stochastic differential equations: Mathematical and numerical analysis*, preprint.

- Méthodes hors équilibre:

- 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).

- Méthodes adaptatives:

- 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*, à paraître dans Nonlinearity.
- TL, *A general two-scale criterium for logarithmic Sobolev inequalities*, en préparation.