

La méthode de l'Adaptive Biasing Force : robustesse dans le cas non conservatif et application aux transformations alchimiques

Lise Maurin,

Laboratoire Jacques-Louis Lions et Laboratoire de Chimie Théorique, Sorbonne Université.

Email : lise.maurin@sorbonne-universite.fr

Mots Clés : Mathématiques Appliquées, Chimie Théorique, Dynamique Moléculaire, Énergie Libre, Méthodes de Biais Adaptatifs

Biographie – Cette thèse est financée par une bourse doctorale de l'ED 386, et est partiellement supportée par l'ERC EMC2 (Pogramme Horizon 2020, projet No 810367), ainsi que le projet EFI ANR-17-CE40-0030.

Resumé :

Le but de la dynamique moléculaire est d'étudier l'évolution de systèmes microscopiques ayant un grand nombre de particules, afin d'en déduire diverses propriétés macroscopiques, comme par exemple la température. Lier une description microscopique de la matière à sa description macroscopique repose sur des principes de mécanique statistique : un résultat classique nous dit qu'à l'équilibre thermodynamique, les positions des particules sont distribuées selon la mesure de Boltzmann-Gibbs $\mu_V \propto \exp(-\beta V)$, où V est l'énergie potentielle du système, et β est le bêta thermodynamique. À partir de cette distribution, de nombreuses propriétés macroscopiques peuvent être obtenues. Il est donc nécessaire de pouvoir l'échantillonner numériquement. Pour ce faire, on peut utiliser la dynamique de Langevin sur-amortie, où les positions du système sont représentées par un processus stochastique $(X_t)_{t \geq 0}$ satisfaisant l'équation différentielle stochastique suivante :

$$dX_t = -\nabla V(X_t)dt + \sqrt{2\beta^{-1}}dW_t,$$

où $(W_t)_{t \geq 0}$ est un mouvement Brownien classique, et $\mathcal{F} = -\nabla V$ est la force d'interaction. S'écrivant comme le gradient d'une énergie potentielle, \mathcal{F} est dite conservative. Un tel processus a de bonnes propriétés théoriques, mais est difficile à utiliser en pratique. En effet, le système obtenu est dit métastable : les particules peuvent se retrouver coincées dans des puits d'énergie potentielle et prendre beaucoup de temps à s'en échapper [6]. Le coût à fournir pour atteindre l'équilibre et échantillonner la mesure μ_V est alors trop important.

Afin d'éviter la métastabilité, une idée est de considérer une coordonnée de réaction, à savoir une fonction ξ des positions représentant le système de manière simplifiée. Étant donnée cette coordonnée de réaction, on peut alors considérer la méthode de l'*Adaptive Biasing Force* (ABF) [2], qui consiste à biaiser la force \mathcal{F} dans la direction de ξ , à l'aide d'un biais s'adaptant à chaque pas de temps, et montrer la convergence en temps long de l'algorithme [5]. On peut aussi s'intéresser à une variante, la méthode du *Projected Adaptive Biasing Force* (PABF) [1]. Une propriété intéressante de ces méthodes est celle de l'histogramme plat : le profil de l'énergie potentielle est lissé dans la direction de ξ , il n'y a plus de métastabilité, et l'équilibre thermodynamique est atteint bien plus rapidement !

La première partie de ma thèse est dédiée à l'étude des algorithmes ABF et PABF lorsque la force d'interaction \mathcal{F} n'est plus conservative. En effet, certains modèles d'approximation des forces d'interaction induisent une violation de la conservation de l'énergie au cours des simulation : la force ne peut plus s'écrire comme le gradient d'une énergie. Il faut alors s'assurer qu'utiliser l'algorithme

ABF a toujours du sens, et quantifier l'erreur commise lors des différents calculs de références. Ce travail est désormais disponible en *preprint* [4].

Une question, encore ouverte aujourd'hui, se pose : quel est le choix optimal de la coordonnée de réaction ξ ? Je cherche à y répondre dans la seconde partie de ma thèse, dans un cadre bien particulier, celui de transformations dites alchimiques. Une telle transformation consiste, à l'aide d'une coordonnée de réaction $\lambda \in [0, 1]$, à amener le système étudié d'un état initial $\lambda = 0$ à un état final $\lambda = 1$, en passant par des états intermédiaires $\lambda \in]0, 1[$ n'ayant *a priori* pas de sens physiquement. C'est le cas par exemple de la transformation d'un ligand L_1 en un ligand L_2 , qui permet alors de déterminer lequel est le plus à même de se lier à un récepteur cible. Dans plusieurs de ses travaux, W. Yang [7] propose un choix de coordonnée de réaction ainsi qu'un algorithme qui amèneraient à une exploration plus rapide et efficace de l'espace des configurations des systèmes. Cependant, cette méthode reste à ce jour ni implémentée, ni mathématiquement validée. En collaboration avec Louis Lagardère (LCT) et Jérôme Hénin (IBPC), je tente d'implémenter une méthode reproductible permettant de valider –ou invalider– ce choix de coordonnée de réaction, tout en s'assurant de sa cohérence mathématique. Ce travail est par ailleurs à l'origine d'une nouvelle interface entre deux logiciels de dynamique moléculaire, **Tinker-HP** [3] et **Colvars**, ce qui élargit conséquemment le champ des possibles en termes de simulations.

Dans cet exposé, je tenterai une présentation claire et succincte de ses deux projets, en insistant sur une introduction compréhensible de la méthode ABF et du pont entre son étude mathématique et son utilisation en chimie théorique.

Références

- [1] Houssam Alrachid and Tony Lelièvre. Long-time convergence of an adaptive biasing force method : variance reduction by Helmholtz projection. *Journal of computational mathematics*, 1 :55–82, 2015.
- [2] Jérôme Hénin and Christophe Chipot. Overcoming free energy barriers using unconstrained molecular dynamics simulations. *The Journal of Chemical Physics*, 121(7) :2904–2914, 2004.
- [3] Louis Lagardère, Luc-Henri Jolly, Filippo Lipparini, Félix Aviat, Benjamin Stamm, Zhifeng F. Jing, Matthew Harger, Hedieh Torabifard, G. Andrés Cisneros, Michael J. Schnieders, Nohad Gresh, Yvon Maday, Pengyu Y. Ren, Jay W. Ponder, and Jean-Philip Piquemal. Tinker-hp : a massively parallel molecular dynamics package for multiscale simulations of large complex systems with advanced point dipole polarizable force fields. *Chem. Sci.*, 9 :956–972, 2018.
- [4] Tony Lelièvre, Lise Maurin, and Pierre Monmarché. The adaptive biasing force algorithm with non-conservative forces and related topics. Submitted. *arXiv e-prints*, page arXiv :2102.09957, February 2021.
- [5] Tony Lelièvre, Mathias Rousset, and Gabriel Stoltz. Long-time convergence of an adaptive biasing force method. *Nonlinearity*, 21, 2008.
- [6] Tony Lelièvre, Mathias Rousset, and Gabriel Stoltz. *Free Energy Computations*. Imperial College Press, 2010.
- [7] Lianqing Zheng, Mengen Chen, and Wei Yang. Random walk in orthogonal space to achieve efficient free-energy simulation of complex systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(51) :20227–20232, 2008.