

Physique statistique : modèles mathématiques, méthodes numériques

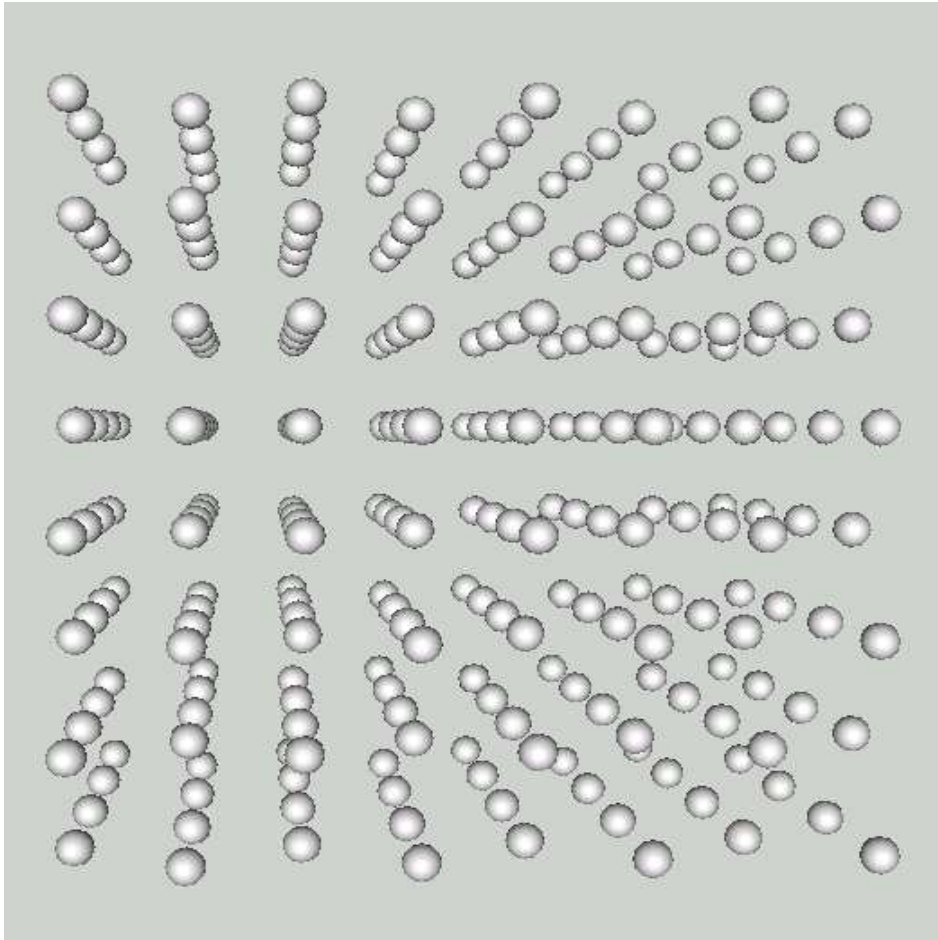
Gabriel STOLTZ

CERMICS, ENPC (Marne-la-Vallée, France)

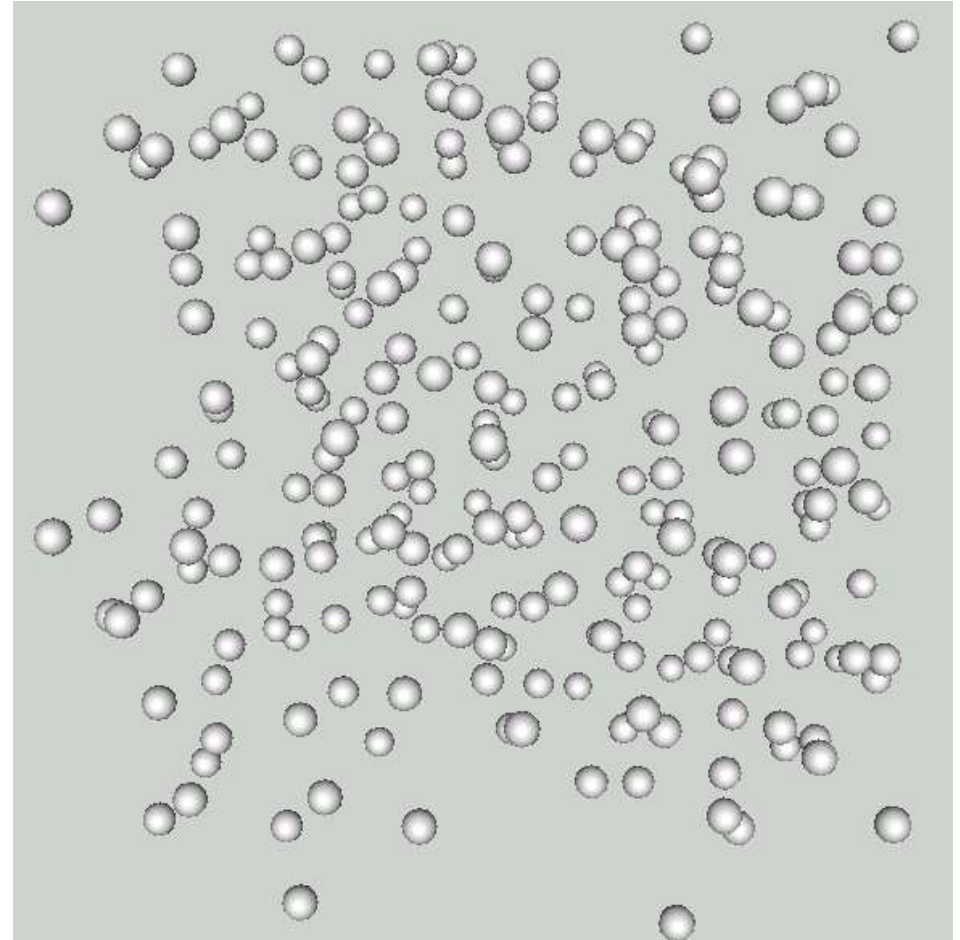
IMPMC, Université Paris 6 et 7 (France)

<http://cermics.enpc.fr/~stoltz/>

- Introduction à la physique statistique
 - Description des systèmes microscopiques
 - Ensembles thermodynamiques
- Ensemble microcanonique (dynamique Hamiltonienne)
- Echantillonnage de l'ensemble canonique
- Calcul de différences d'énergie libre
 - Les différentes techniques (présentation générale)
 - Un cas particulier de méthode adaptative : ABF
 - Convergence d'ABF par méthode d'entropie



(a) Cristal d'argon solide (température basse)



(b) Fluide d'argon (température haute)

Le **crystal d'argon** fond-il ou ne fond-il pas ? Quelle est son équation d'état ?

- la **physique quantique** permet de proposer une modélisation du système à l'échelle moléculaire (réseau, interactions entre particules)
- la **physique statistique** fait le lien avec la description macroscopique

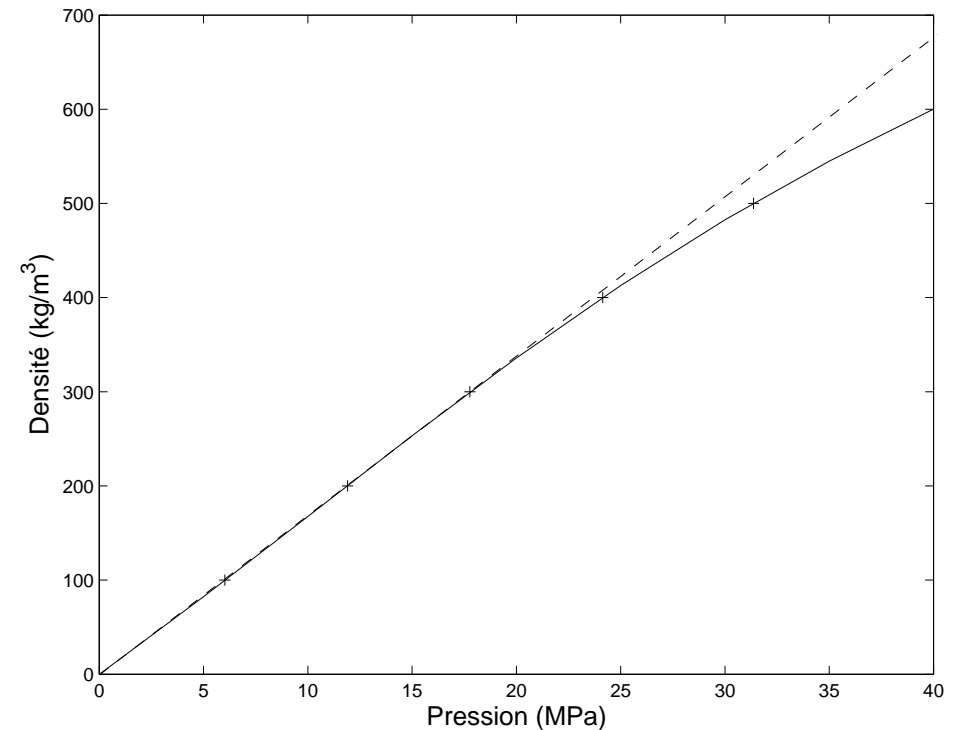
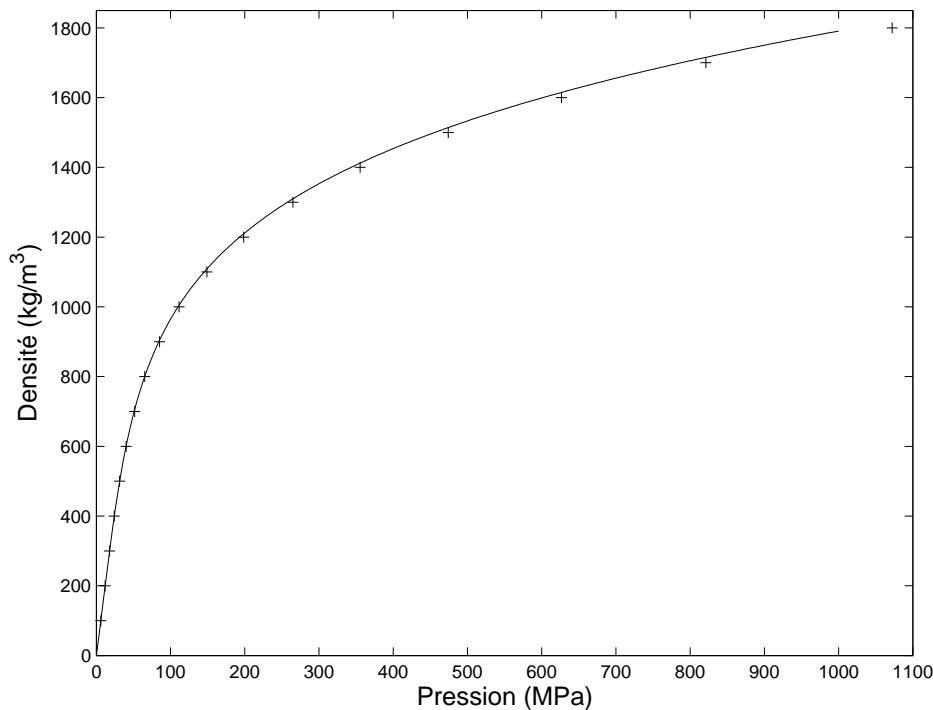
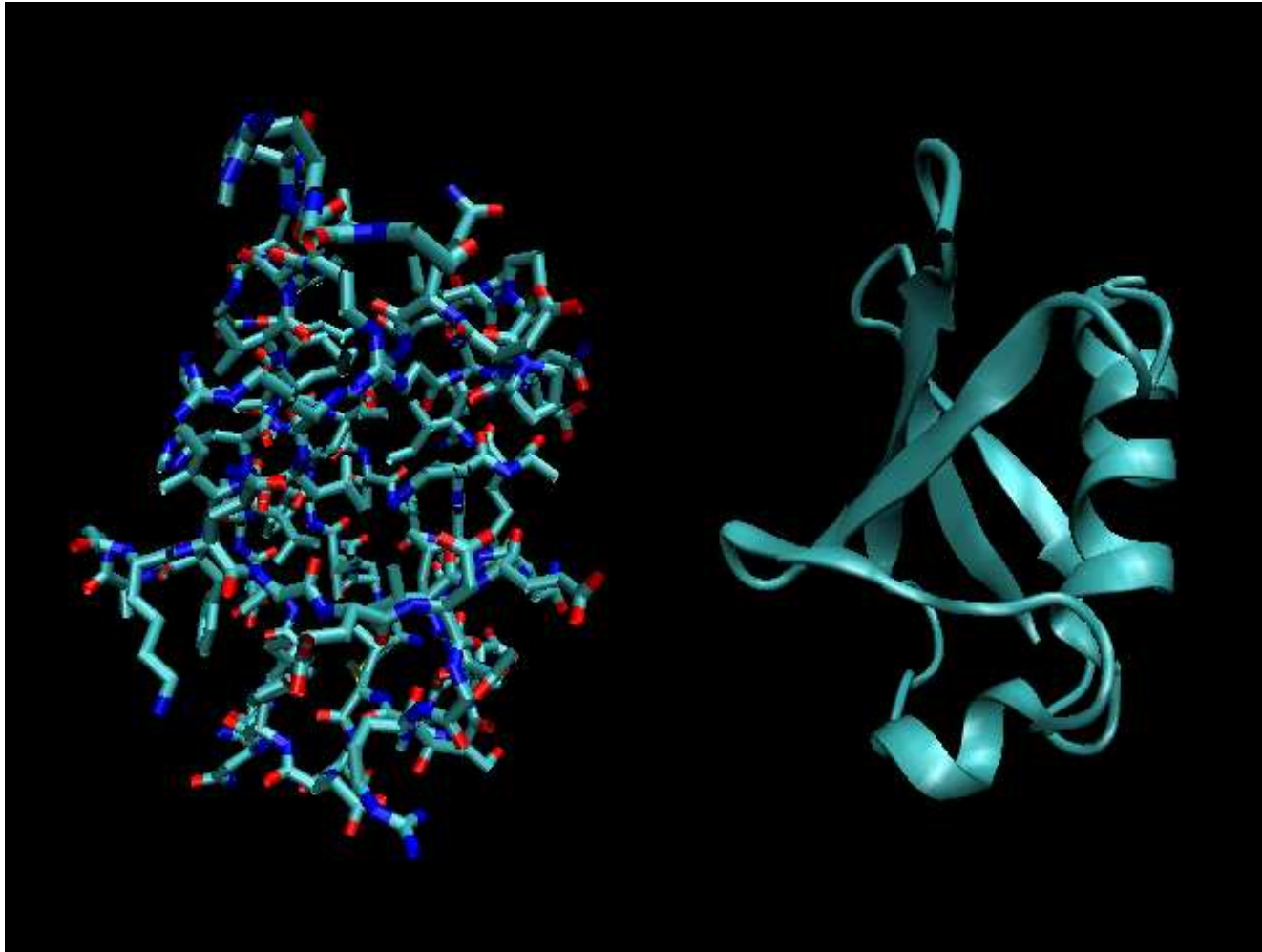


Diagramme pression/densité de l'argon à $T = 300$ K.

Quelle est la **structure** de la protéine ? Quelles sont ses **conformations typiques** et **comment** en change-t-elle ?



- Description **microscopique** d'un système classique de N particules:

$$(q, p) = (q_1, \dots, q_N, p_1, \dots, p_N) \in T^* \mathcal{M}$$

- Positions $q \in \mathcal{M}$ (configuration), impulsions $p = M\dot{q}$ (M matrice de masse)
- Par exemple, $T^* \mathcal{M} = \mathbb{R}^{3N} \times \mathbb{R}^{3N}$ ou $\mathbb{T}^{3N} \times \mathbb{R}^{3N}$
- Il existe des situations plus compliquées : cas des contraintes moléculaires où $q \in \mathcal{M}_\sigma = \{q \in \mathcal{M} \mid \sigma(q) = 0\}$
- **Energie** du système

$$H(q, p) = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + V(q_1, \dots, q_N)$$

- Toute la physique est contenue dans l'expression de V .

Exemple d'énergie potentielle : les gaz rares

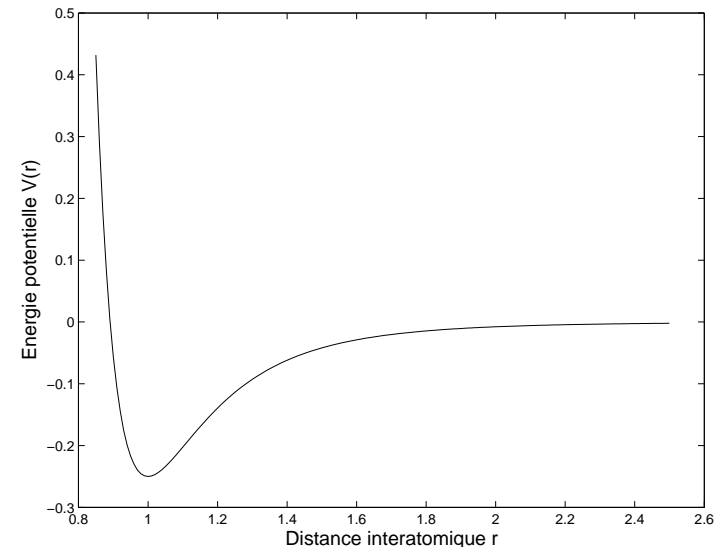
- Potentiel de paire:

$$V(q_1, \dots, q_N) = \sum_{1 \leq i < j \leq N} V_0(|q_j - q_i|)$$

- Cas du fluide de Lennard-Jones : décrit bien les gaz rares dans des conditions thermodynamiques usuelles

Pour une distance $r = |q_1 - q_2|$

$$V_0(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right]$$



- Paramètres pour l'argon : $\sigma = 3.405 \times 10^{-10}$ m, $\epsilon/k_B = 119.8$ K
- Partie interactions à longue portée \equiv interactions de Van der Waals

- Quelques ordres de grandeur...
 - Distances typiques : quelques Å, énergies typiques à température ambiante $\sim k_B T \simeq 4 \times 10^{-21}$ J
 - Et surtout nombre de molécules dans un échantillon macroscopique $\sim \mathcal{N}_A = 6,02 \times 10^{23}$ atomes !
- On ne peut donc pas considérer tous les degrés de libertés d'un système macroscopique...
 - régime cinétique où on décrit le système par une densité de probabilité d'une seule particule
 - limite thermodynamique quand elle existe
 - utiliser la notion d'**ensemble thermodynamique** (plus on a de degrés de libertés, le comportement du système se rapproche de son comportement moyen)
- En pratique, on utilise aussi la simulation moléculaire pour faire de la **microscopie numérique**

Objectifs (2) – Calcul de grandeurs thermodynamiques

- Grandeurs thermodynamiques d'**équilibre** (pression, . . .) = **moyenne** :

$$\langle A \rangle = \int_{T^* \mathcal{M}} A(q, p) d\mu(q, p)$$

- Intégrale en grande dimension ! On a souvent recours en pratique à des moyennes ergodiques
- Choix d'un **ensemble thermodynamique** \equiv mesure de probabilité $d\mu$:
 - microcanonique (NVE, **énergie constante**) ;
 - canonique (NVT, **“temperature constante”**) : mesure de Boltzmann-Gibbs
 - Autres choix possibles (grand-canonique, isobare, . . .)
- Certaines propriétés ne peuvent pas être calculées ainsi (énergie libre, entropie) !
- On peut également calculer des **propriétés de transport**

- Pression :

$$A(q, p) = \frac{1}{3|\mathcal{M}|} \sum_{i=1}^N \left(\frac{p_i^2}{m_i} - q_i \cdot \nabla_{q_i} V(q) \right)$$

- Température : $\langle A \rangle_{NVT} = T$ avec

$$A(q, p) = \frac{1}{3Nk_B} \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i}$$

.

- Chaleur spécifique à volume constant :

$$C_V = \frac{\mathcal{N}_a}{Nk_B T^2} (\langle H^2 \rangle - \langle H \rangle^2)$$

Ensemble microcanonique

- **Mesure** $d\mu_{\text{NVE}}(q) = \frac{d\sigma_{\Sigma(E)}(q, p)}{|\nabla H(q, p)|}$ où $\Sigma(E) = \{(q, p) \mid H(q, p) = E\}$
- **Equations du mouvement (lois de Newton)**

$$\begin{cases} \frac{dq(t)}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial p}(q(t), p(t)) &= M^{-1}p(t) \\ \frac{dp(t)}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial q}(q(t), p(t)) &= -\nabla V(q(t)) \end{cases}$$

- Préserve le volume dans l'espace des phases et l'énergie
- Postulat ergodique (sur les composantes connexes) :

$$\langle A \rangle = \lim_{T \rightarrow +\infty} \frac{1}{T} \int_0^T A(q(t), p(t)) dt$$

- Preuve pour les systèmes intégrables ou leurs perturbations (théorie KAM)

- Implémentation : **schéma de Verlet**^a (différences finies centrées pour \ddot{q})

$$\begin{cases} p^{n+1/2} = p^n - \frac{\Delta t}{2} \nabla V(q^n) \\ q^{n+1} = q^n + \Delta t M^{-1} p^{n+1/2} \\ p^{n+1} = p^{n+1/2} - \frac{\Delta t}{2} \nabla V(q^{n+1}) \end{cases}$$

- Schéma d'ordre 2 en Δt , explicite
- Propriété de symplecticité : $(q, p) \mapsto \phi(q, p)$ est symplectique si sa matrice jacobienne vérifie $\phi'(q, p) J \phi'(q, p) = J$, $J = \begin{pmatrix} 0 & I \\ -I & 0 \end{pmatrix}$
- Préservation exacte d'une énergie approchée = préservation approchée de l'énergie exacte malgré la divergence exponentielle des trajectoires !^b

^aL. Verlet, *Phys. Rev.* **159**(1) (1967) 98-105.

^bE. Hairer, C. Lubich and G. Wanner (Springer, 2006)

Ensemble canonique

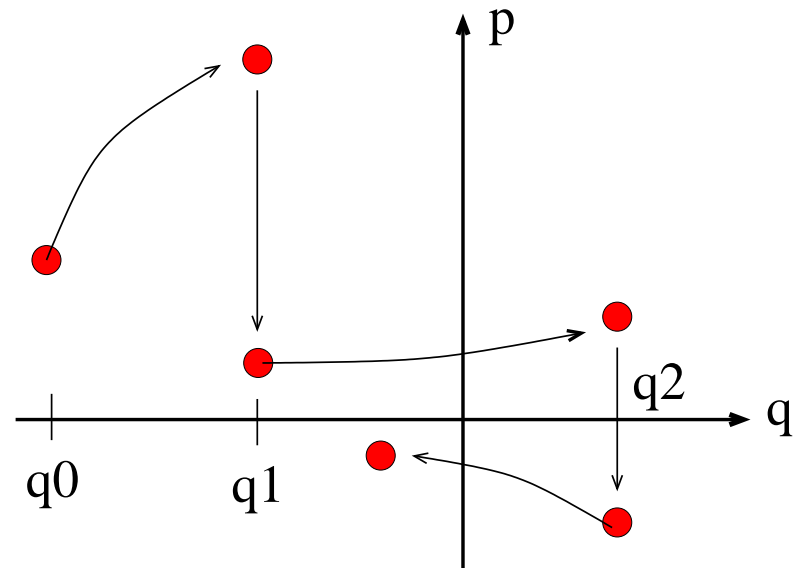
- Comment calculer $\langle A \rangle = \int_{T^*\mathcal{M}} A(q, p) d\mu_{\text{NVT}}(q, p)$?
- Intégrale en **grande dimension** ($T^*\mathcal{M} \simeq \mathbb{R}^{6N}$, $N \geq 10^5$)
- Plusieurs stratégies possibles
 - (1) Méthodes **purement stochastiques** (variables aléatoires indépendantes i.i.d. + loi des grands nombres/théorème de la limite centrale)
 - (2) Méthodes mélangeant **aspects stochastiques et déterministes** : chaînes de Markov (Metropolis-Hastings, Hybrid Monte-Carlo) ou processus stochastiques (Langevin)
 - (3) méthodes **déterministes** à la Nosé-Hoover (dynamique moléculaire étendue)
- Comparaison théorique et numérique^a : convergence théorique pour (1)-(2), en pratique (2) plus efficace/facile à utiliser

^aE. CANCÈS, F. LEGOLL ET G. STOLTZ, *M2AN*, 2007

Chaîne de Markov sur les positions q = algorithme de Metropolis où la fonction de proposition est la dynamique hamiltonienne ^a Partant de q^n :

- générer des impulsions p^n selon $\mathcal{P}(p)dp = Z_p^{-1}e^{-\beta p^2/2m} dp$
- calculer (une approximation de) le flot $\Phi_\tau(q^n, p^n) = (\tilde{q}^{n+1}, \tilde{p}^{n+1})$ des équations de Newton sur un temps τ partant de (q^n, p^n) .

- accepter \tilde{q}^{n+1} et poser $q^{n+1} = \tilde{q}^{n+1}$ avec une probabilité $\min\left(1, \exp -\beta(\tilde{E}_{n+1} - E_n)\right)$; sinon prendre $q^{n+1} = q^n$.



Deux paramètres : τ et Δt .

^aDuane et al. 1987, Schuette et al. 1999.

- Convergence sur une réalisation d'une chaîne de Markov^a si **invariance** de la mesure canonique + propriété d'**accessibilité**
- Il suffit de montrer une propriété de la forme

$$\forall q_1, q_2, \forall \mathcal{V}_2 \text{ voisinage de } q_2, P(q_1, \mathcal{V}_2) > 0$$

$$\text{avec le noyau } P(q_1, \mathcal{V}_2) = \int_{\mathbb{R}^d} \mathbf{1}_{\{\Pi_q \Phi_\tau(q_1, p) \in \mathcal{V}_2\}} \mathcal{P}(p) dp.$$

- Cette propriété n'est pas triviale ! Cf. contre-exemple de l'oscillateur harmonique $V(q) = \frac{1}{2}q^2$ et $\tau = 2\pi$:
$$\Phi_\tau(q_1, p) = (q_1, p) \Rightarrow \Pi_q \Phi_\tau(q_1, p) = q_1 \Rightarrow P(q_1, \mathcal{V}_2) = 0 \text{ si } q_1 \notin \mathcal{V}_2.$$
- Résultat de convergence pour un potentiel borné supérieurement (principe de moindre action)

^aS.P. Meyn et R.L. Tweedie, *Markov Chains and Stochastic Stability*, Springer (1993)

- Dynamique de Langevin (solvants implicites en biologie)

$$\begin{cases} dq_t = M^{-1} p_t dt \\ dp_t = -\nabla V(q_t) dt - \gamma M^{-1} p_t dt + \sigma dW_t \end{cases}$$

- Relation de fluctuation/dissipation $\sigma^2 = 2\gamma k_B T = 2\gamma/\beta$

- Limite des fortes frictions (*overdamped*) : $dq_t = -\nabla V(q_t) dt + \sqrt{\frac{2}{\beta}} dW_t$

- On peut montrer que ces dynamiques préservent la mesure canonique (Fokker-Planck) et sont mêmes **ergodiques** (conditions sur V)

- Convergence sur une trajectoire partant de $q^0 = x$

$$\lim_{T \rightarrow +\infty} \frac{1}{T} \int_0^T A(q_t^x) dt = \frac{\int_{\mathcal{M}} A(q) e^{-\beta V(q)} dq}{\int_{\mathcal{M}} e^{-\beta V(q)} dq} \quad \text{p.s.}$$

- Discrétisations usuelles des EDS = partie déterministe approchée par un schéma numérique pour EDOs + ajouter le bruit
- Par exemple, $dq_t = -\nabla V(q_t) dt + \sqrt{\frac{2}{\beta}} dW_t$ est approchée numériquement par

$$q^{n+1} = q^n - \Delta t \nabla V(q^n) + \sqrt{\frac{2\Delta t}{\beta}} U^n, \quad U^n \sim \mathcal{N}(0, 1)$$

- Dynamique de Langevin = modification du schéma de Verlet ($m_i = m$)

$$\left\{ \begin{array}{l} p^{n+1/2} = p^n + \frac{\Delta t}{2} \left(-\nabla V(q^n) - \xi \frac{p^n}{m} + \frac{\sigma}{\sqrt{\Delta t}} U^n \right) \\ q^{n+1} = q^n + \Delta t \frac{p^{n+1/2}}{m} \\ p^{n+1} = \frac{1}{1 + \frac{\xi \Delta t}{2m}} \left(p^{n+1/2} - \frac{\Delta t}{2} \nabla V(q^{n+1}) + \sigma \frac{\sqrt{\Delta t}}{2} U^n \right) \end{array} \right.$$

- Système étendu, variables (q, p, η, ξ)
- Système d'équations différentielles déterministes (**non-Hamiltonien**)

$$\begin{cases} \frac{dq_i}{dt} = \frac{p_i}{m_i}, & \frac{dp_i}{dt} = -\nabla_{q_i} V - \frac{p_i \xi}{Q}, \\ \frac{d\eta}{dt} = \frac{\xi}{Q}, & \frac{d\xi}{dt} = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i} - dN k_B T, \end{cases}$$

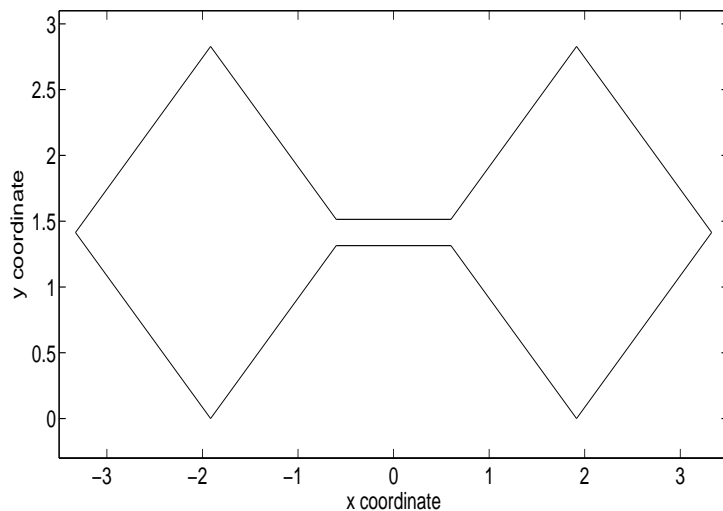
- Invariance de la mesure $d\mu_{\text{NH}} = \exp(dN\eta) dq dp d\eta d\xi$

- $\tilde{H}_{\text{NH}} = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + V(q) + \frac{\xi^2}{2Q} + dN k_B T \eta$ conservé

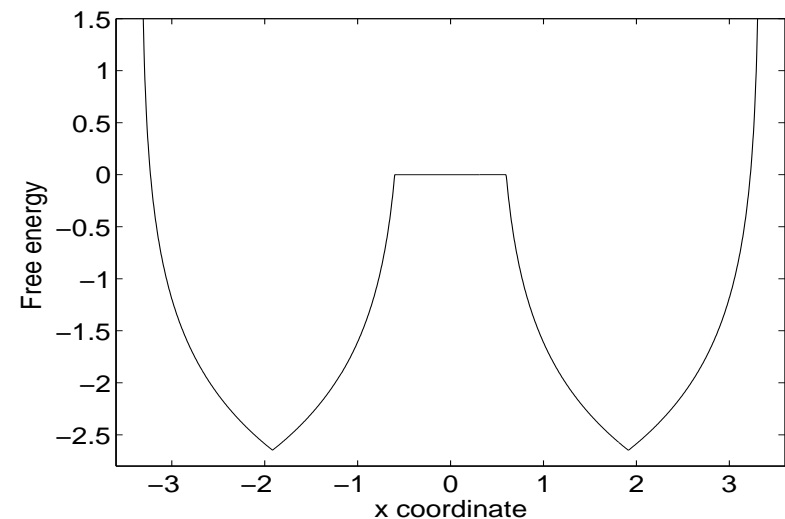
- Hypothèse : dynamique ergodique pour la mesure $d\rho_{\text{NH}} = \frac{d\sigma_{\text{NH}}}{\|\nabla \tilde{H}_{\text{NH}}\|_2}$.

- Alors dynamique projetée en (q, p) ergodique pour la mesure canonique
- Preuve de non convergence dans certains cas (Legoll/Luskin/Moeckel)

- Convergence théorique de certaines méthodes précédentes
 - Méthodes probabilistes convergent en $O(N^{-1/2})$
 - Les méthodes déterministes convergent en $O(N^{-1})$ *lorsqu'elles convergent...* (preuve de la vitesse de convergence pour les systèmes intégrables)
- Cependant, les préfactors peuvent être très grands : métastabilité
- Deux origines : barrière énergétique ou barrière entropique



(a) Potentiel à l'origine d'une barrière entropique.



(b) Energie libre associée

Calcul de différences d'énergie libre

- Energie libre absolue

$$F = -\frac{1}{\beta} \ln Z, \quad Z = \int_{T^* \mathcal{M}} e^{-\beta H(q,p)} dq dp$$

- Motivation : $F = U - TS$, et énergie moyenne $U = \int H \mu$, entropie

$$S = -k_B \int \mu \ln \mu, \text{ avec } \mu(q,p) = Z^{-1} \exp(-\beta H(q,p))$$

- Difficile à calculer en général. . . et pas forcément utile car ce sont les **différences d'énergie libre** qui comptent !

- Différences associées à

- des transitions **alchimiques**, indexées par un paramètre λ (force extérieure, paramètre du potentiel) ; Hamiltonien H_λ
- par le biais d'une **coordonnée de réaction** $\xi : \mathbb{R}^{3N} \rightarrow \mathbb{R}^m$, auquel cas les états visités lors de la transition appartiennent aux différentes sous-variétés $\Sigma_z = \{q \in \mathcal{M}, \xi(q) = z\}$ (surfaces de niveau de ξ)

- Transition alchimique : indexée par un paramètre extérieur λ

$$\Delta F = -\beta^{-1} \ln \left(\frac{\int_{T^* \mathcal{M}} e^{-\beta H_1(q,p)} dq dp}{\int_{T^* \mathcal{M}} e^{-\beta H_0(q,p)} dq dp} \right) ;$$

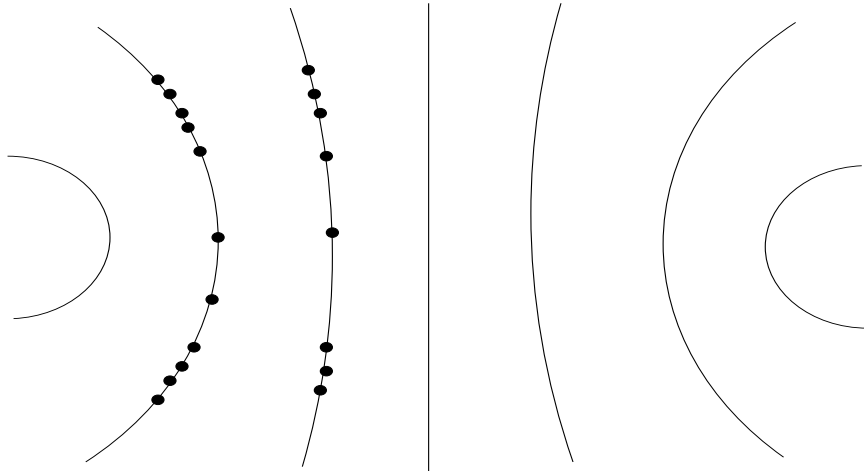
Typiquement, $H_\lambda = (1 - \lambda)H_0 + \lambda H_1$

- Cas d'une coordonnée de réaction $\xi : \mathbb{R}^{3N} \rightarrow \mathbb{R}^m$ (angle, longueur, ...):

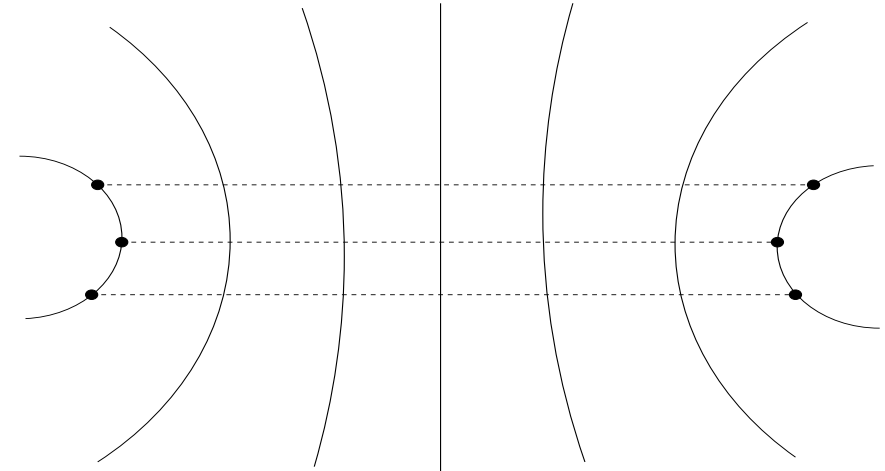
$$\Delta F = -\beta^{-1} \ln \left(\frac{\int_{T^* \mathcal{M}} e^{-\beta H(q,p)} \delta_{\xi(q)-z_1} dq dp}{\int_{T^* \mathcal{M}} e^{-\beta H(q,p)} \delta_{\xi(q)-z_0} dq dp} \right) .$$

Rappelons que $\delta_{\xi(q)-z} = |\nabla \xi|^{-1} d\sigma_{\Sigma_z}$.

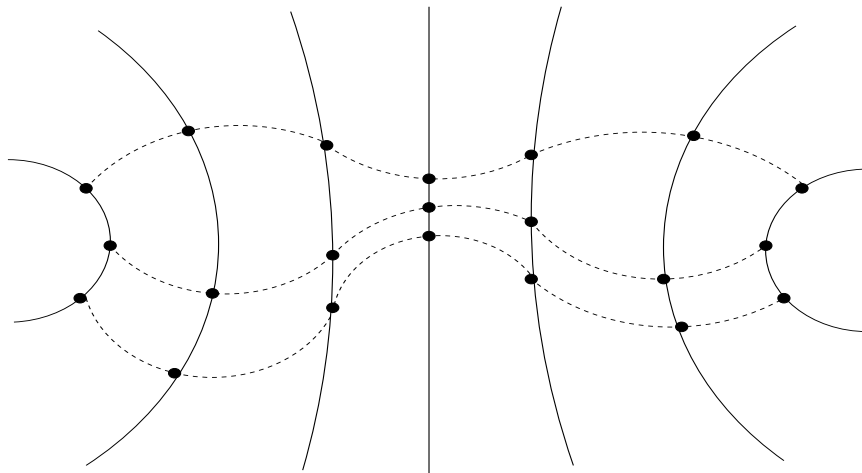
Comparaison schématique des grandes classes de méthodes



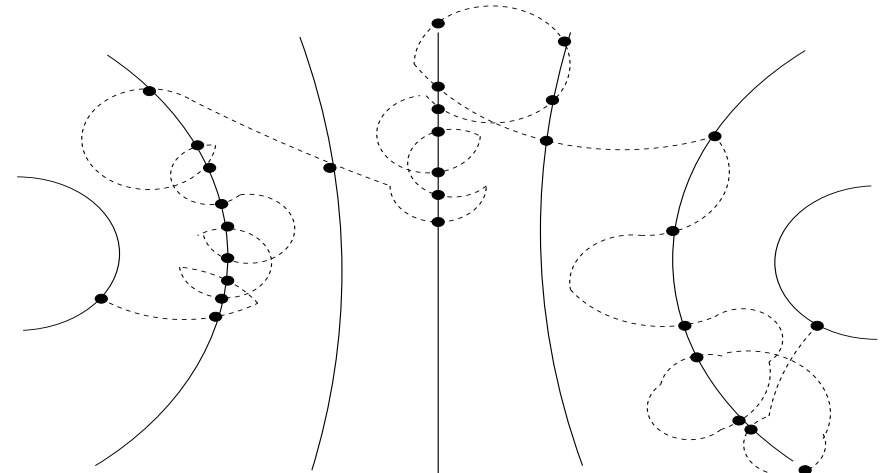
(c) Intégration thermodynamique : “feuille” par “feuille”.



(d) Méthode perturbative : transition immédiate.



(e) Dynamique hors d'équilibre : la transition est imposée *a priori* en temps fini.



(f) Dynamique adaptative : on force le système à quitter les zones suffisamment échantillonnées.

Free energy perturbation	→	Chaines de Markov et EDS homogènes
Intégration thermodynamique	→	Chaines de Markov et EDS projetées
Dynamiques hors d'équilibre	→	Chaines de Markov et EDS inhomogènes
Dynamiques adaptatives	→	Chaines de Markov et EDS non linéaires
Processus de sélection	→	Processus de saut

- Exprimer ΔF sous forme de **moyenne thermodynamique**^a

$$\Delta F(\lambda) = -\beta^{-1} \ln \frac{\int e^{-\beta(V_\lambda(q) - V_0(q))} d\mu_0(q)}{\int d\mu_0(q)}$$

avec $d\mu_0(q) = Z^{-1} e^{-\beta V_0(q)} dq$

- Formule exacte, mais historiquement approximations perturbatives
- On peut donc utiliser toutes les **techniques d'échantillonnage usuelles** !
- Beaucoup d'extensions et de raffinements (Umbrella sampling^b = **échantillonnage d'importance**)
- Toutefois restreint au cas des transitions alchimiques...

^aR. Zwanzig, *J. Chem. Phys.* **22**, 1420 (1954)

^bG.M. Torrie and J.P. Valleau, *J. Comp. Phys.* **23**, 187 (1977)

- Différence d'énergie libre = **intégrale d'une quantité moyenne**^a

$$\Delta F = \int_0^1 F'(\lambda) d\lambda \simeq \sum_{i=1}^M (\lambda_i - \lambda_{i-1}) \left(\frac{F'(\lambda_{i-1}) + F'(\lambda_i)}{2} \right)$$

où la **force moyenne** est

$$F'(\lambda) = \left\langle \frac{\partial V}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} = \frac{\int_{\mathcal{M}} \partial_{\lambda} V_{\lambda}(q) e^{-\beta V_{\lambda}(q)} dq}{\int_{\mathcal{M}} e^{-\beta V_{\lambda}(q)} dq} \simeq \frac{1}{n} \sum_{i=0}^n \frac{\partial V_{\lambda}}{\partial \lambda}(q_{\lambda}^n)$$

- Extension au cas de la coordonnée de réaction = EDS projetées
- On utilise alors le multiplicateur de Lagrange de la projection pour calculer la force moyenne^b

^aJ.G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* **3**, 300 (1935)

^bCiccotti, Lelièvre, Vanden-Eijnden, *Comm. Pure Appl. Math.* **61**(3) 371-408 (2008)

- Cas **hamiltonien** : on considère une évolution $\Lambda(t)$ du paramètre donnée a priori ($\Lambda(0) = 0, \Lambda(T) = 1$)

$$\begin{cases} \dot{q}_i(t) = \frac{\partial H_{\Lambda(t)}}{\partial p_i}(q(t), p(t)), \\ \dot{p}_i(t) = -\frac{\partial H_{\Lambda(t)}}{\partial q_i}(q(t), p(t)). \end{cases}$$

- Travail $W(q, p) = \int_0^T \frac{\partial H_{\Lambda(t)}}{\partial \Lambda}(\Phi_t^T(q, p)) \Lambda'(t) dt = H_1(\Phi_T^T(q, p)) - H_0(q, p)$

- Alors

$$\int_{T^* \mathcal{M}} e^{-\beta W(q, p)} d\mu_0(q, p) = Z_0^{-1} \int_{T^* \mathcal{M}} e^{-\beta H_1(\Phi_T^T(q, p))} dq dp$$

et donc finalement

$$\frac{Z_1}{Z_0} = e^{-\beta \Delta F} = \int_{T^* \mathcal{M}} e^{-\beta W(q, p)} d\mu_0(q, p).$$

- Egalité de Jarzynski^a $\mathbb{E}(e^{-\beta W}) = e^{-\beta \Delta F}$ (partant de l'équilibre)
- Preuve de cette égalité : calcul direct pour une dynamique hamiltonienne, formule de Feynman-Kac si dynamique stochastique
- Différentes extensions/améliorations :
 - Réduction de variance par méthode particulière^b : rééquilibration à tous les temps par un processus de mort/naissance pour éviter la dégénérescence exponentielle des poids
 - Extension au cas de la coordonnée de réaction par dynamiques stochastiques projetées^c : travail donné par une intégration idoine des multiplicateurs de Lagrange de la contrainte le long de la trajectoire
 - Eventuellement échantillonner directement des chemins de transition

^aC. JARZYNSKI, *Phys. Rev. Lett.* (1997)

^bM. ROUSSET ET G. STOLTZ, *J. Stat. Phys.* (2006)

^cT. LELIÈVRE, M. ROUSSET ET G. STOLTZ, *J. Comput. Phys.* (2007)

- Méthodes adaptatives (*Adaptive biasing force, nonequilibrium metadynamics, etc*)
 - Proposition d'un formalisme général et amélioration de la convergence par méthode particulière^a
 - Preuve de convergence rigoureuse dans un cas limite par méthode entropique^b
- On se place dans le cas simplifié ($\lambda \in \mathbb{R}/\mathbb{Z}$)

$$\begin{cases} dq_t = -\nabla_q V(q_t, \lambda_t) dt + \sqrt{2\beta^{-1}} dW_t^q \\ d\lambda_t = -\partial_\lambda V(q_t, \lambda_t) dt + \sqrt{2\beta^{-1}} dW_t^\lambda \end{cases}$$

$$\text{Ainsi, } F(\lambda_2) - F(\lambda_1) = -\beta^{-1} \ln \frac{\bar{\psi}_{\text{eq}}(\lambda_2)}{\bar{\psi}_{\text{eq}}(\lambda_1)}, \text{ avec } \bar{\psi}_{\text{eq}}(\lambda) = \int_{\mathcal{M}} e^{-\beta V(q, \lambda)} dq$$

^aT. LELIÈVRE, M. ROUSSET ET G. STOLTZ, *J. Chem. Phys.* (2007)

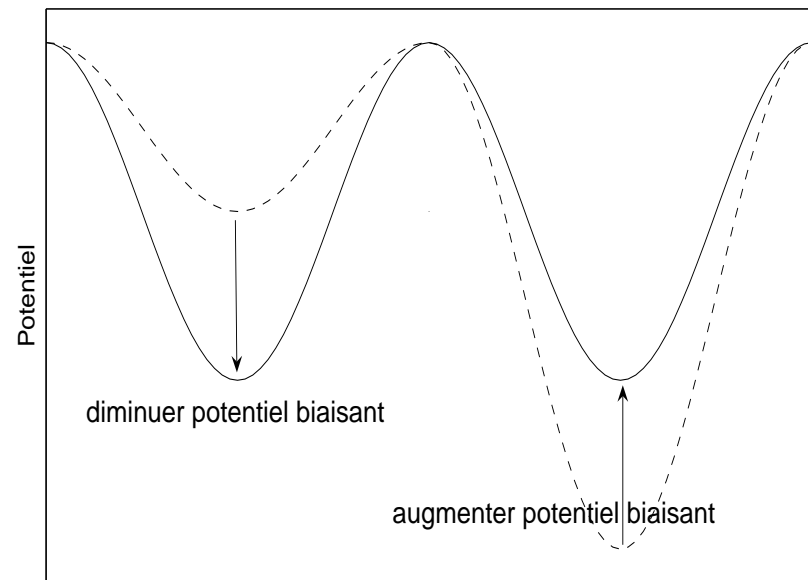
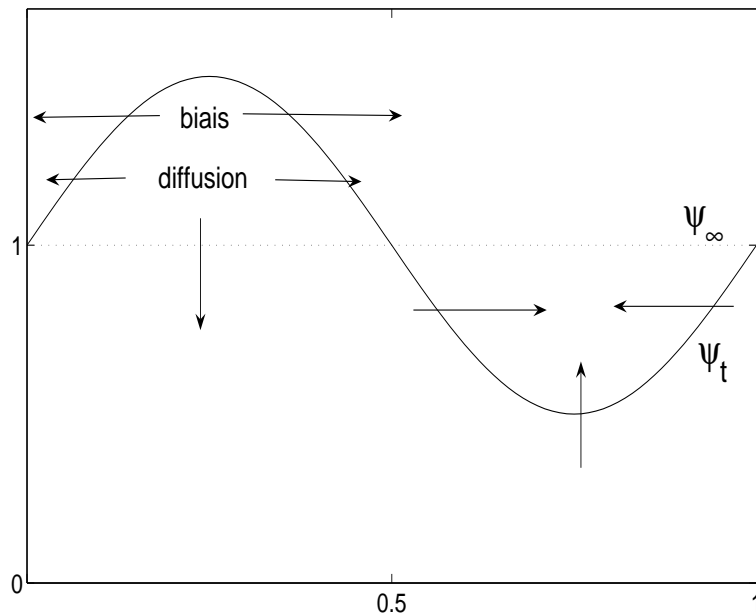
^bT. LELIÈVRE, F. OTTO, M. ROUSSET ET G. STOLTZ, en préparation

- Ne marche pas s'il existe des métastabilités dans le profil d'énergie libre. . . Introduction d'un terme de **biais** dans la dynamique de la coordonnée de réaction λ pour **forcer l'exploration** tout en **calculant les différences d'énergie libre**

$$\begin{cases} dq_t = -\nabla_q V(q_t, \lambda_t) dt + \sqrt{2\beta^{-1}} dW_t^q \\ d\lambda_t = -\partial_\lambda [V(q_t, \lambda_t) - F_{\text{biais}}(t, \lambda_t)] dt + \sqrt{2\beta^{-1}} dW_t^\lambda \end{cases}$$

- Distribution des configurations $X_t = (q_t, \lambda_t)$ selon $\psi_t(q, \lambda)$
- Distribution des variables λ_t selon les marginales $\bar{\psi}_t(\lambda) = \int_{\mathcal{M}} \psi_t(q, \lambda) dq$
- Si le terme de biais $F_{\text{biais}}(t, \lambda)$ converge vers $F(\lambda)$, alors à l'équilibre
 - $X_t \sim \psi_\infty(q, \lambda) = Z_\infty^{-1} e^{-\beta(V(q, \lambda) - F(\lambda))}$,
 - $\lambda_t \sim \bar{\psi}_\infty(\lambda) = \int_{\mathcal{M}} \exp(-\beta[V(q, \lambda) - F(\lambda)]) dq = 1$

- **Potentiel** biaisant adaptatif : pénaliser les zones suffisamment visitées \simeq stratégie de type **point fixe**



- **Force** biaisante adaptative
- **Accélération** de la convergence avec une méthode particulière : processus de sélection utilisant $\partial_{\lambda\lambda} \bar{\psi}_t$

- Force biaisante adaptative dans la limite $\tau \rightarrow 0$: **EDP sur ψ_t**

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \psi_t = \operatorname{div} (\nabla (V - F_{\text{biais}}(t, z)) \psi_t + \beta^{-1} \nabla \psi_t), \\ F'_{\text{biais}}(t, z) = \frac{\int_{\mathcal{M}} \partial_z V(q, \lambda) \psi_t(q, \lambda) dq}{\int_{\mathcal{M}} \psi_t(q, \lambda) dq}. \end{array} \right.$$

- **Diffusion simple** dans la coordonnée de réaction $\partial_t \bar{\psi}_t = \partial_{\lambda\lambda} \bar{\psi}_t$

- Méthode entropique : décomposition de l'entropie totale

$$H(\psi_t | \psi_\infty) = \int_{\mathcal{M}} \ln \left(\frac{\psi_t}{\psi_\infty} \right) \psi_t$$

en une **contribution macroscopique** (marginales en λ) et **microscopique** (mesures conditionnées)

- Convergence de l'entropie microscopique si **inégalité de Sobolev logarithmique uniforme** sur les mesures conditionnées (*i.e.* convergence de la dynamique projetée à λ fixé)

Théorème.^a Soit $(\psi, F'_{\text{bias}}(t))$ une solution régulière telle que

(H1) Le potentiel V vérifie $\|\partial_{\lambda,q} V\|_{L^\infty} \leq M < \infty$;

(H2) Il existe $\rho > 0$ tel que $z \in \mathcal{M}$, la mesure conditionnée

$$\mu_{\infty,\lambda} = \frac{\psi_\infty(\lambda, q) dq}{\bar{\psi}_\infty(\lambda)} \text{ satisfait ISL}(\rho).$$

Alors,

(i) l'entropie "microscopique" E_m est telle que $E_m(t) \leq C^2 \exp(-2\gamma t)$ avec $\gamma = \beta^{-1} \min(\rho, 4\pi^2)$, $C = 2 \max\left(\sqrt{E_m(0)}, M\beta|\rho - 4\pi^2|^{-1} \sqrt{\frac{I_0}{2\rho}}\right)$,

$$I_0 = I(\psi(0, \cdot) | \psi_\infty) = \int_{\mathcal{M}} \frac{|\nabla f_0|^2}{f_0} \psi_\infty \quad (f_0 = \psi(0, \cdot) / \psi_\infty).$$

(ii) La force moyenne $F'_{\text{bias}}(t)$ converge vers la force moyenne F' :

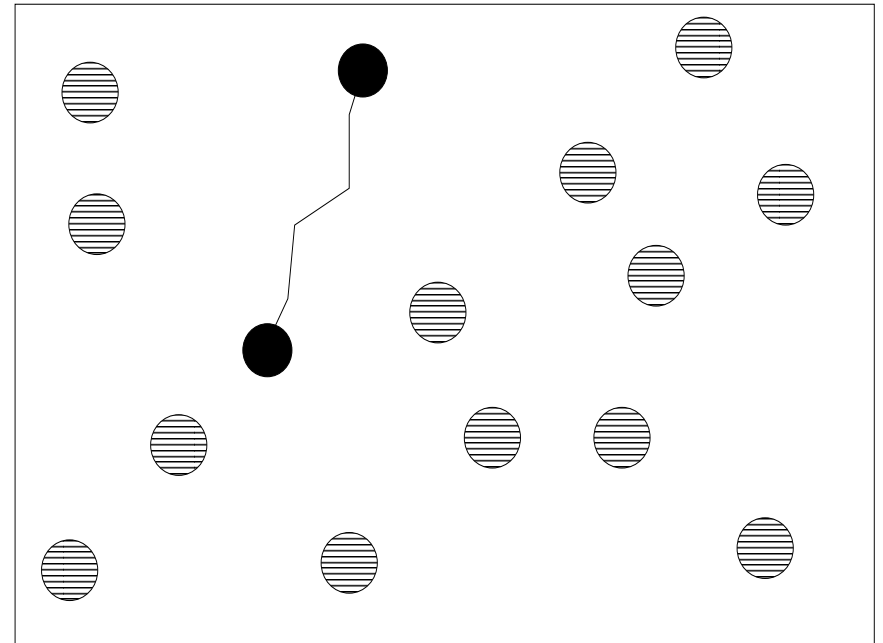
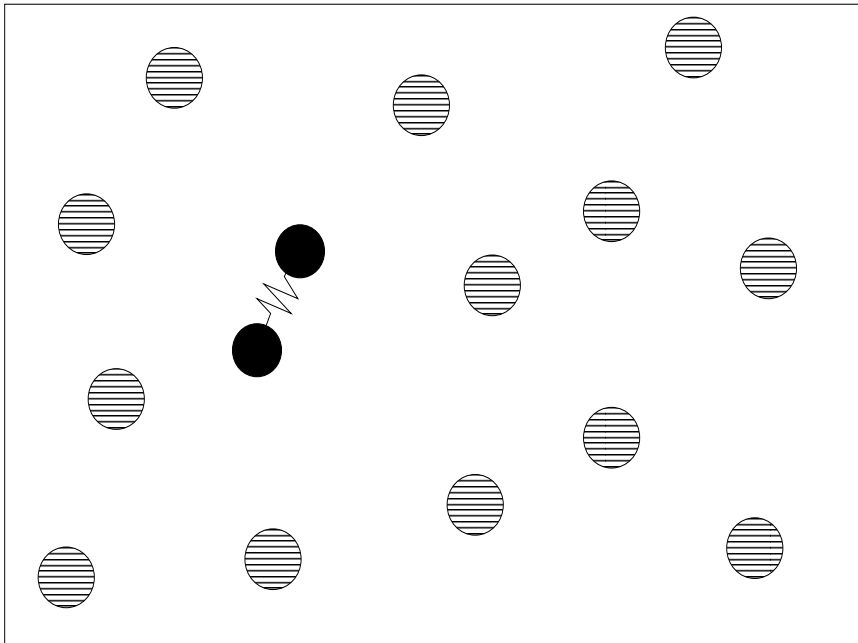
$$\forall t \geq 0, \quad \int_{\mathbb{T}} |F'_{\text{bias}}(t) - F'|^2(z) \bar{\psi}(t, \lambda) dz \leq \frac{2M^2}{\rho} E_m(t). \text{ Il existe donc}$$

$$\bar{C}, \bar{t} > 0 \text{ tel que } \forall t \geq \bar{t}, \quad \int_{\mathbb{T}} |F'_{\text{bias}}(t) - F'| dz \leq \bar{C} \exp(-\gamma t).$$

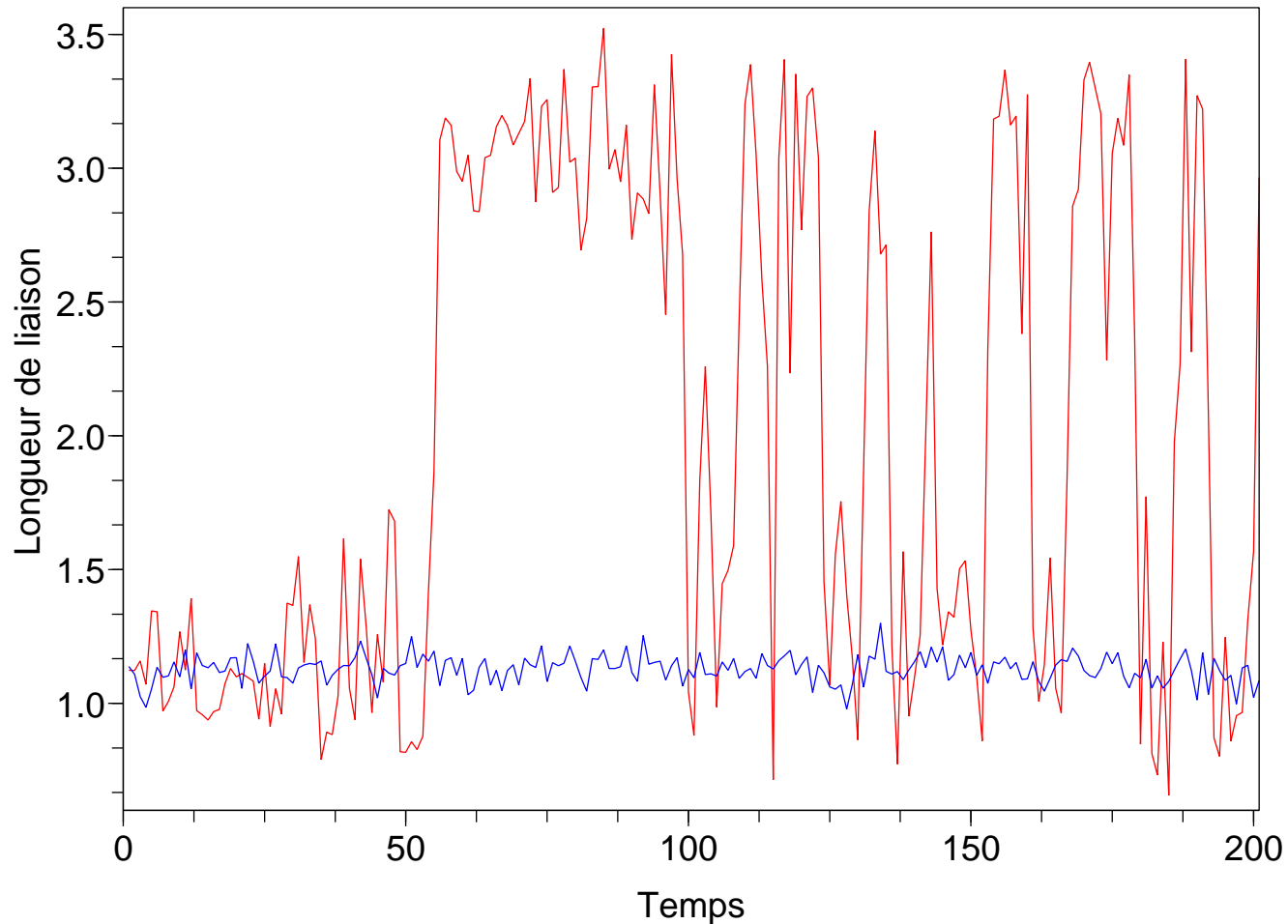
^a T. Lelièvre, F. Otto, M. Rousset, G. Stoltz, *arXiv* **0706.1695** (2007)

Application : effets de solvants sur la dynamique conformationnelle (1)

- Deux particules (q_1, q_2) interagissant selon $V_S(r) = h \left[1 - \frac{(r - r_0 - w)^2}{w^2} \right]^2$
- Solvant : particules interagissant selon le potentiel répulsif $V_{WCA}(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] + \epsilon$ si $r \leq r_0$, 0 si $r > r_0$
- Coordonnée de réaction $\xi(q) = \frac{|q_1 - q_2| - r_0}{2w}$, un état compact $\xi^{-1}(0)$, un état allongé $\xi^{-1}(1)$



Application : effets de solvants sur la dynamique conformationnelle (2)



Bleu : sans terme de biais. Rouge : force adaptative biaisante.

Paramètres : $h = 10$, densité $\rho = 0.25 \sigma^{-2}$, $w = 1$, $\beta = 3$, $\epsilon = 1$, $\tau = 0.1$

Free energy perturbation	→	Chaines de Markov et EDS homogènes
Intégration thermodynamique	→	Chaines de Markov et EDS projetées
Dynamiques hors d'équilibre	→	Chaines de Markov et EDS inhomogènes
Dynamiques adaptatives	→	Chaines de Markov et EDS non linéaires
Processus de sélection	→	Processus de saut
