

Echantillonnage (hors)équilibre en dynamique moléculaire

Gabriel Stoltz

CERMICS - ENPC

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

- La dynamique moléculaire
 - Présentation
 - Exemples de systèmes physiques
- Calcul de propriétés statiques
 - Analyse quelques méthodes
 - Applications aux gaz rares : loi d'état, coefficients thermodynamiques
- Calcul de propriétés dynamiques
 - Discussion du cas général
 - Un exemple : calcul de conductivité thermique
- Calcul de différences d'énergie libre
 - Différentes méthodes
 - Un exemple : modèle idéal de dynamique conformationnelle

La dynamique moléculaire

Description d'un système classique

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

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

- Usuellement, $T^* \mathcal{M} = \mathbb{R}^{3N} \times \mathbb{R}^{3N}$ ou $\mathbb{T}^{3N} \times \mathbb{R}^{3N}$
- Il existe des situations plus compliquées... (sous-variétés)
- Positions q (configuration)
- Impulsions $p = M\dot{q}$ (M matrice de masse)
- **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

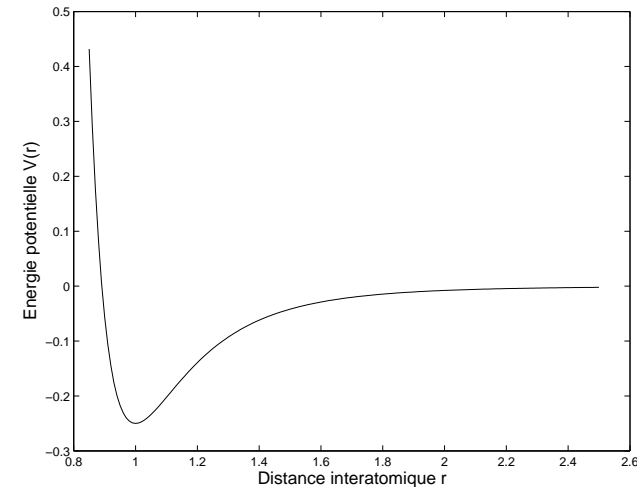
- Potentiel de paire:

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

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

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

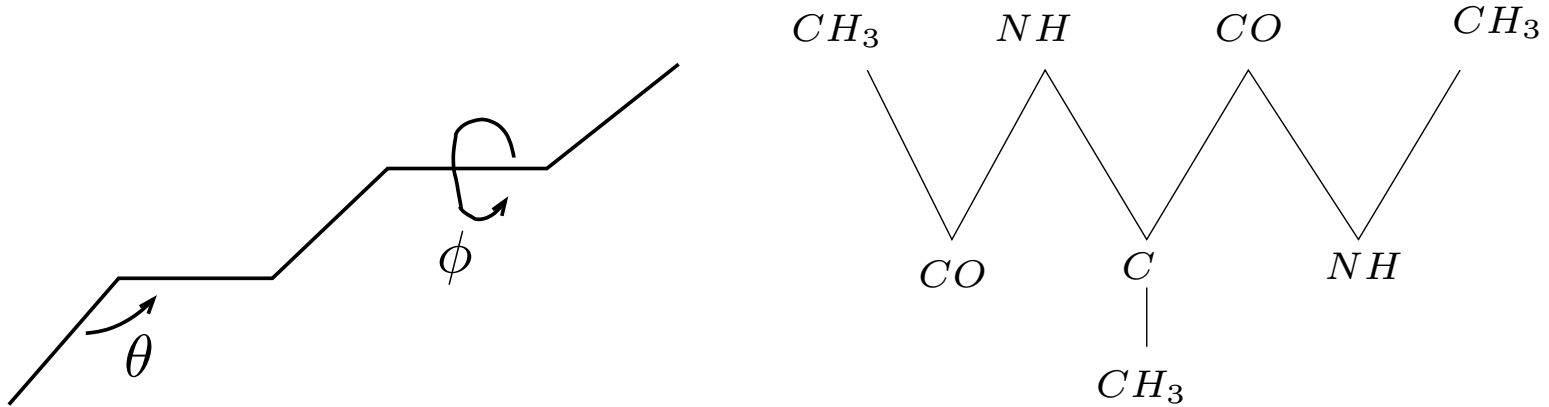
$$V_0(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right]$$



- Paramètres : $\sigma = 3.405 \times 10^{-10}$ m, $\epsilon/k_B = 1119.8$ K
- Partie interactions à longue portée \equiv interactions de Van der Waals

Champ de force de type moléculaire

- Molécules “linéaires” (alcanes, molécules biologiques, ...)



- Dans ce cas,

$$V(q) = \sum_i V_2(q_{i+1} - q_i) + \sum_i V_3(\theta_i) + \sum_i V_4(\cos \phi_i),$$

avec

$$V_2(q_{i+1} - q_i) = \frac{k_2}{2} (|q_{i+1} - q_i| - d_{eq})^2, \quad V_3(\theta_i) = \frac{k_3}{2} (\theta_i - \theta_{eq})^2.$$

- Equations du mouvement (**lois de Newton**)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dq(t)}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p}(q(t), p(t)) = M^{-1}p(t) \\ \frac{dp(t)}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial q}(q(t), p(t)) = -\nabla V(q(t)) \end{array} \right.$$

- Cette dynamique préserve le volume dans l'espace des phases et l'énergie

$$H(q(t), p(t)) = H(q_0, p_0)$$

- Implémentation pratique : **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
- Préservation exacte d'une énergie approchée = préservation approchée de l'énergie exacte malgré la divergence exponentielle des trajectoires !

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

Un exemple de code : le code STAMP

- Développé au centre CEA de Bruyères-le-Châtel, pour simulations sur de gros systèmes en phase condensée
- Source libre
- Calcul de lois d'états, simulation de cascade d'événement après irradiation, "microscopie moléculaire"
- Code en C, fichier d'input typique
- Parallélisation
- Post-processing
 - xmakemol pour voir les systèmes évoluer
 - Scilab (Matlab) / Xmgrace pour acquisition des données

Calcul de propriétés d'équilibre

- Propriétés thermodynamiques d'équilibre (distributions radiales, constantes élastiques, ...):

$$\langle A \rangle = \int_{\mathcal{M} \times \mathbb{R}^{3M}} A(q, p) d\mu(q, p)$$

- Choisir un ensemble thermodynamique \equiv choisir la mesure $d\mu$:
 - microcanonique (NVE, énergie constante) ;
 - canonique (NVT, "température constante") : mesure de Boltzmann

$$d\mu_{NVT} = \frac{1}{Z_{NVT}} \exp(-\beta H(q, p)) dq dp, \quad \beta = 1/(k_B T)$$

- D'autres choix sont possibles (grand-canonique, pression constante, ...)
- Certaines propriétés ne proviennent pas de telles observables (énergie libre) !

- 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 :

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

- $A(q, p)$ et $d\mu(q, p)$ sont données par la physique.
- Question: comment calculer $\langle A \rangle = \int A(q, p) d\mu(q, p)$?
- Difficulté: **grande dimension**: $(q, p) \in \Omega \times \mathbb{R}^{3M} \subset \mathbb{R}^{6M}$ avec $M \geq 10^5$
- Différentes méthodes :
 - méthodes purement **stochastiques**: générer des points aléatoires (q_n, p_n) **i.i.d.** suivant la mesure $d\mu$ et utiliser la loi des grands nombres:

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N A(q^n, p^n) = \langle A \rangle$$

- méthodes fondées sur des **chaines de Markov**: considérer une (ou plusieurs) réalisation (q_n, p_n) d'une chaîne de Markov qui laisse la mesure $d\mu$ invariante et utiliser la loi des grands nombres.
- méthodes de type **dynamique moléculaire** (étendue).

- Dynamique Hamiltonienne sur la sous-variété

$$T^* \mathcal{M}(E_0) = \{(q, p) \in T^* \mathcal{M}; H(q, p) = E_0\}$$

avec énergie initiale $E_0 = H(q_0, p_0)$

- Besoin de **perturbations** pour échantillonner toutes les sous-variétés $T^* \mathcal{M}(E_0)$ de \mathcal{M}
- Plusieurs types de perturbations :
 1. perturbations **fortes mais espacées** (HMC)
 2. perturbations en **continu** (diffusion brownienne, Langevin)
- voir E. Cancès, F. Legoll, G. Stoltz, *Theoretical and numerical comparison of some sampling methods for molecular dynamics*, soumis à M2AN

- EDS hypo-elliptique (bruit sur p seulement)

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

où $(W_t)_{t \geq 0}$ est un processus de Wiener standard de dimension dN et avec la relation de **fluctuation/dissipation** $\sigma = (2\xi/\beta)^{1/2}$.

- Dans ce cas, $d\mu(q, p) = \frac{1}{Z} \exp(-\beta H(q, p)) dq dp$ est une mesure invariante (cf. équation de Fokker-Planck)
- Propriété d'irréducibilité \Rightarrow ergodicité sur une trajectoire/réalisation (CI x)

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T A(q_t^x, p_t^x) dt = \int_{\mathcal{M} \times \mathbb{R}^{3N}} A(q, p) d\mu \quad \text{a.s.}$$

- Discrétisations usuelles des EDS
- En pratique, par exemple **algorithme de BBK** (Brünger, Brooks and Karplus) = modification schéma de Verlet

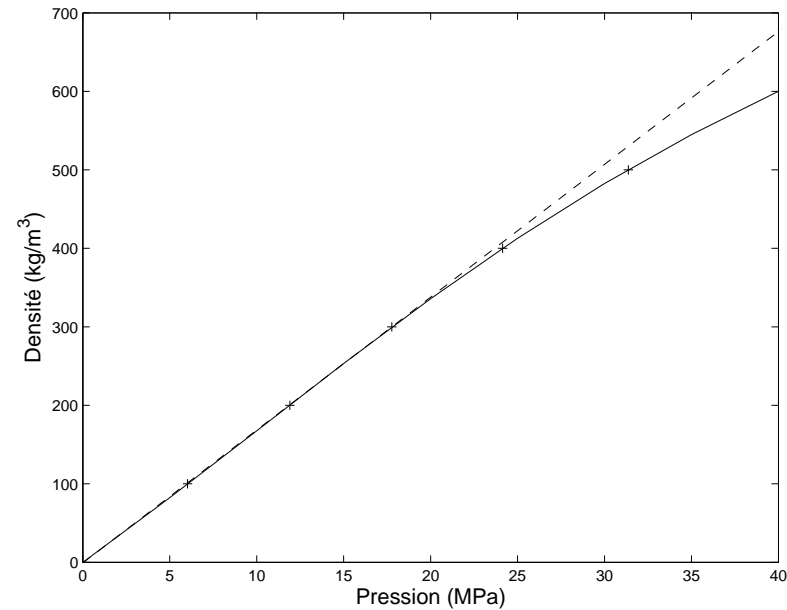
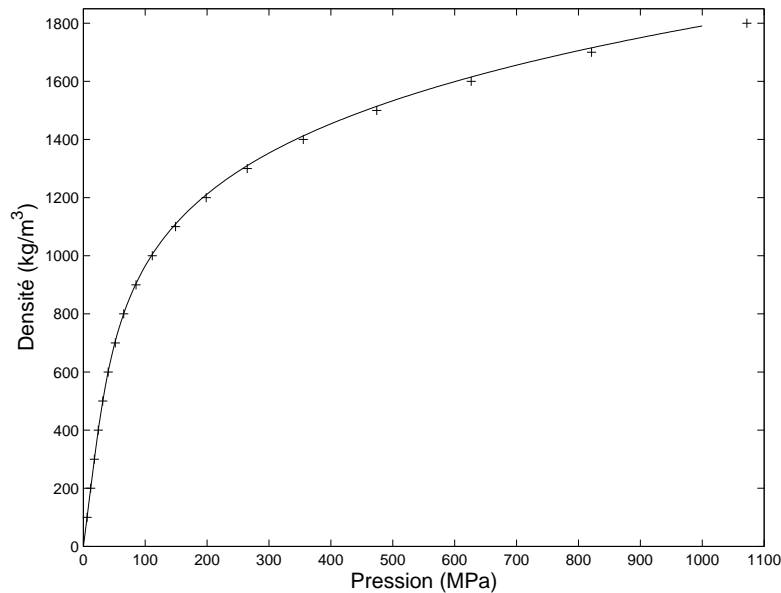
$$\left\{ \begin{array}{l} p_i^{n+1/2} = p_i^n + \frac{\Delta t}{2} \left(-\nabla_{q_i} V(q^n) - \xi \frac{p_i^n}{m_i} + \frac{\sigma_i}{\sqrt{\Delta t}} R_i^n \right) \\ q_i^{n+1} = q_i^n + \Delta t \frac{p_i^{n+1/2}}{m_i} \\ p_i^{n+1} = \frac{1}{1 + \frac{\xi \Delta t}{2m_i}} \left(p_i^{n+1/2} - \frac{\Delta t}{2} \nabla_{q_i} V(q^{n+1}) + \sigma_i \frac{\sqrt{\Delta t}}{2} R_i^{n+1} \right) \end{array} \right.$$

avec

$$\sigma_i^{\Delta t} = \sqrt{\frac{2\xi}{\beta} \left(1 + \frac{\xi \Delta t}{2m_i} \right)}.$$

- De nombreux autres algorithmes ont été proposés....

Application 1 : Calcul de loi d'état



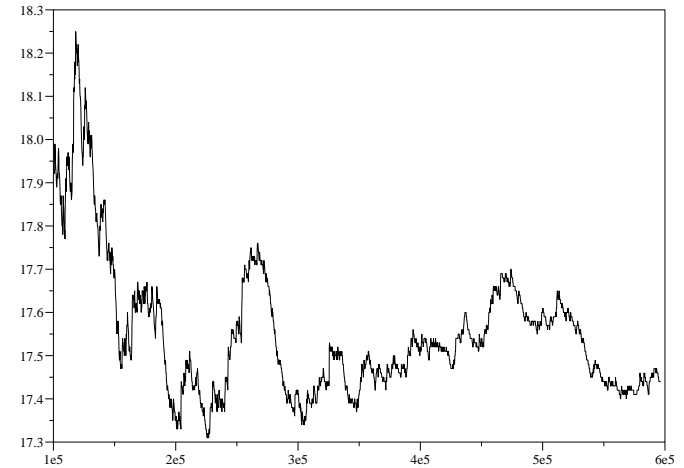
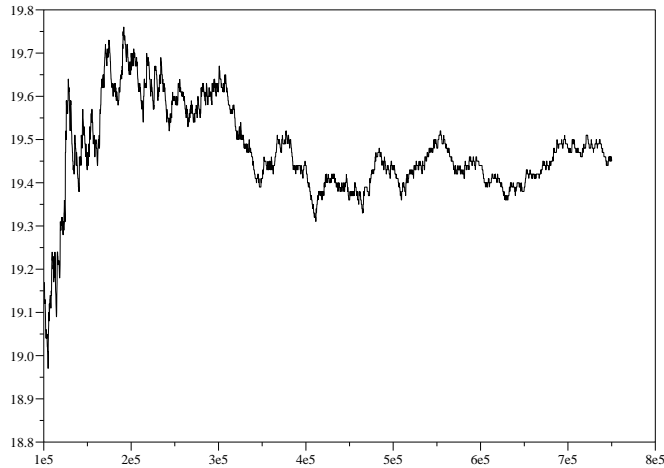
Comparaison entre la loi d'état expérimentale de l'argon à $T = 300$ K (ligne pleine) et des résultats de simulations numériques (code STAMP, CEA/DAM).

Noter qu'on est bien dans le régime gaz parfait aux faibles densités

($\rho \leq \rho_c = 350$ kg/m³) :

$$\rho = \frac{M}{RT}p.$$

Application 2: Calcul de C_v



Estimation de C_v en fonction du nombre de pas de temps pour un fluide d'argon de densité $\rho = 1400 \text{ kg/m}^3$ pour 64 000 particules.

Gauche : $T = 200 \text{ K}$. Droite : $T = 600 \text{ K}$.

La précision relative obtenue est de 0,01.

Calcul de propriétés dynamiques

- Fluctuations à l'équilibre : formules de Green-Kubo (intégration en temps d'une fonction d'autocorrelation idoine)
- Dynamique moléculaire hors-équilibre en régime permanent (hypothèse de la réponse linéaire)
- Exemple de la conductivité thermique

- Flux microscopique de chaleur j :

$$j(t) = \sum_i \frac{p_i}{m_i} \epsilon_i + \sum_{i \neq j} \frac{1}{2} q_{ij} \left(F_{ij} \cdot \frac{p_i}{m_i} \right),$$

avec $q_{ij} = q_i - q_j$, $F_{ij} = \partial_{q_i} V(|q_i - q_j|)$, et ϵ_i énergie interne de la particule i

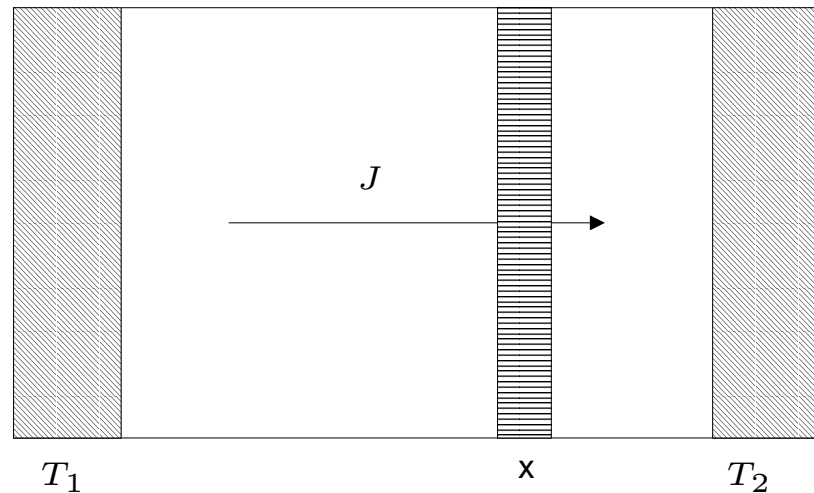
$$\epsilon_i = \frac{p_i^2}{2m_i} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} V(r_{ij}).$$

- On en déduit le conductivité thermique λ par

$$\lambda = \frac{1}{3|\mathcal{M}|k_B T^2} \int_0^{+\infty} \langle j(t) j(0) \rangle dt.$$

- En pratique, une longue simulation

- Réponse linéaire $J = -\lambda \nabla T$ $\left(= \frac{T_1 - T_2}{L} \text{ si linéarité} \right)$
- J flux macroscopique de chaleur = moyenne spatiale

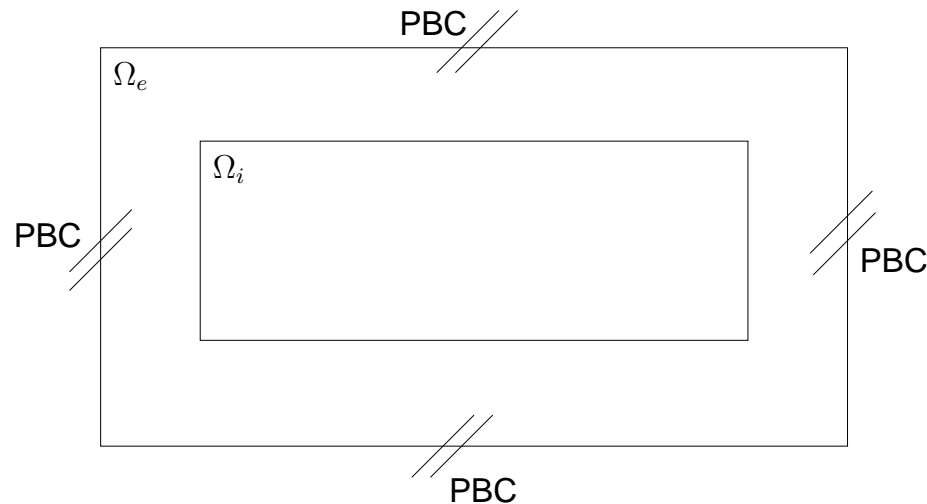


- En pratique, une longue simulation

- Décomposition du domaine de simulation $\Omega = \Omega_i \cup \Omega_e$ avec sous-domaines disjoints
- Par exemple,

$$\Omega_e = \{x \in \Omega \mid d(x, \partial\Omega) < r_c\},$$

avec $d(x, \partial\Omega)$ distance à la frontière du domaine.



- Particules dans Ω_i = seulement forces dérivant de V (dynamique NVE)
- Particules dans Ω_e forces dérivant de V + force stochastique
- Au final,

$$\begin{cases} dq_t = M^{-1}p_t dt, \\ dp_t = -\nabla V(q_t) dt - \Gamma(q_t)M^{-1}p_t dt + \Sigma(q_t) dW_t, \end{cases} \quad (1)$$

- Matrices Σ = fluctuations, Γ = dissipation, telles que

$$\Sigma(q_t)\Sigma(q_t)^T = \frac{2}{\beta}\Gamma(q_t). \quad (2)$$

- Par exemple,

$$\Gamma(q) = \text{Diag}(\gamma(q_1), \dots, \gamma(q_N)),$$

avec γ régulière décroissante de $d(x, \partial\Omega)$ telle que $\gamma(x) = 0$ dans Ω_i et $\gamma(x) > 0$ in Ω_e .

- Alors,

$$\Sigma(q) = \text{Diag}(\sigma(q_1), \dots, \sigma(q_N))$$

avec

$$\sigma(\cdot) = \sqrt{\frac{2\gamma(\cdot)}{\beta}}. \tag{3}$$

- Préservation de la mesure canonique (cf. solution stationnaire de l'équation de Fokker-Planck).

- Inspiré de BBK

$$\begin{cases} p_i^{n+1/2} = p_i^n + \frac{\Delta t}{2} \left(-\nabla_{q_i} V(q^n) - \frac{\gamma(q_i^n)}{m_i} p_i^n + \frac{\sigma(q_i^n)}{\sqrt{\Delta t}} Z_i^n \right) \\ q_i^{n+1} = q_i^n + \frac{\Delta t}{m_i} p_i^{n+1/2} \\ p_i^{n+1} = p_i^{n+1/2} + \frac{\Delta t}{2} \left(-\nabla_{q_i} V(q^{n+1}) - \frac{\gamma(q_i^{n+1})}{m_i} p_i^{n+1} + \frac{\sigma(q_i^{n+1})}{\sqrt{\Delta t}} Z_i^{n+1} \right) \end{cases} \quad (4)$$

où les $\{Z_i^n\}_{1 \leq i \leq N, n \in \mathbb{N}}$ sont des gaussiennes i.i.d.

Application : calcul de conductivité thermique

- Dynamique hors-équilibre en régime transient = réponse à un chauffage
- Méthodes alternatives : Green-Kubo (corrélations à l'équilibre) ou dynamique hors-équilibre en régime stationnaire.
- Sur $\Omega_i =]0, L[^3$, on suppose qu'une loi de Fourier s'applique

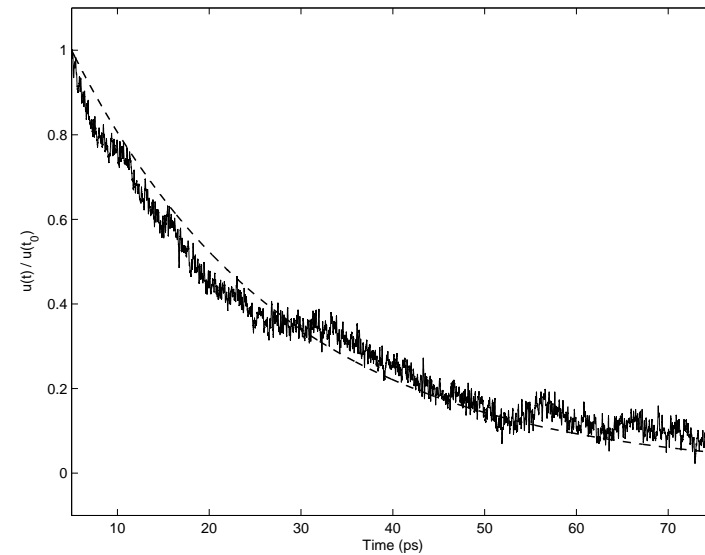
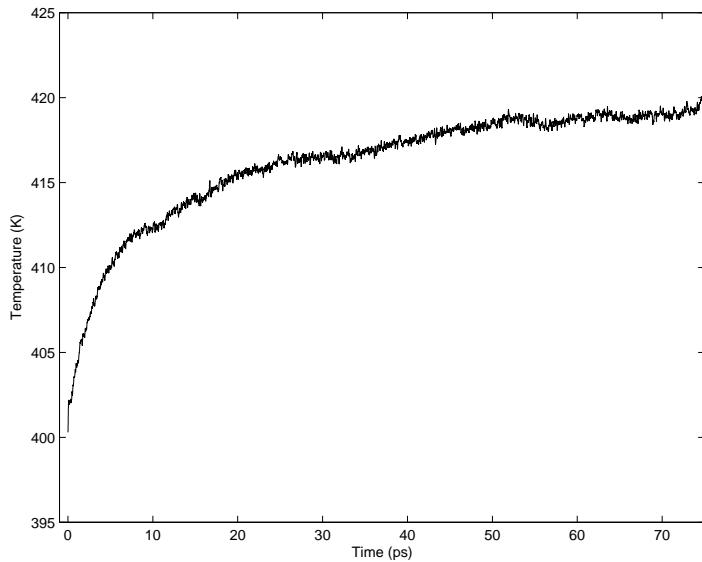
$$\rho C_v \partial_t T = \lambda \Delta T,$$

- On pose $A = \pi^2 L^{-2} \frac{\lambda}{\rho C_v}$. On montre que $\frac{\bar{u}(t)}{\bar{u}(t_0)} \sim e^{-3A(t-t_0)}$ où \bar{u} est l'écart normalisé entre la température instantanée moyennée sur le domaine, et la température cible.
- En pratique, température cinétique (moyennée en espace)

$$T_{\text{kin}} = \frac{2}{3N_i k_B} \sum_{n=1}^{N_i} \frac{p_n^2}{2m_n}.$$

Résultats numériques

- Fluide d'argon dense à $T = 400$ K, avec $\gamma(\cdot) = \gamma_1 \cos\left(\frac{\pi \cdot}{2r_c}\right)$.
- On approche $\bar{u}(t)/\bar{u}(t_0)$ par une exponentielle (moindres carrés).
- Pour 30 réalisations indépendantes,



- On trouve $\lambda = 0.1509$ W/m/K, à comparer à la valeur expérimentale $\lambda = 0.1557$ W/m/K à $T = 400$ K (erreur de 3 %).

Calcul de différences d'énergie libre

- **Energie libre** = "volume accessible dans l'espace des phases"

$$F = -\beta^{-1} \ln \left(\frac{1}{N!} \int_{\mathcal{M}} e^{-\beta V(q)} dq \right)$$

- Ne peut être calculée que dans certains cas (gaz parfaits, solides à basse température, ...)
- Les **différences** d'énergie libre sont beaucoup plus faciles à calculer !
 - Transition "**alchimique**" (paramètre extérieur dans le Hamiltonien)
 - **Coordonnée de réaction** (variable interne)

- Energie potentielle $V_\lambda(q_1, \dots, q_N)$: paramètre **externe** λ
- Etat initial : $\lambda = 0 \rightarrow$ état final : $\lambda = 1$
- Différence d'énergie libre

$$\Delta F(\lambda) = -\beta^{-1} \ln \left(\frac{\int_{\mathcal{M}} e^{-\beta V_\lambda(q)} dq}{\int_{\mathcal{M}} e^{-\beta V_0(q)} dq} \right)$$

- Transition alchimique = coordonnée de réaction particulière ($Q = (\lambda, q)$)

Quelques exemples de transitions “alchimiques”

- Intensité d'un champ magnétique externe pour un système de spins
- Changement de **température** de β à β' :

$$V_\lambda(q) = \frac{(1 - \lambda)\beta + \lambda\beta'}{\beta} V(q)$$

- **Insertion de Widom** (insertion d'une particule dans un fluide de Lennard-Jones)

$$V_\lambda(q) = (1 - \lambda)V(q_1, \dots, q_{N-1}) + \lambda V(q_1, \dots, q_N),$$

Dans ce cas, la différence d'énergie libre donne le potentiel chimique d'excès (*i.e* différence avec le gaz parfait).

- Intégration thermodynamique^a
- Free-energy perturbations^b et ses raffinements (Umbrella sampling^c)

$$\Delta F(\lambda) = -\beta^{-1} \ln \left\langle e^{-\beta(V_\lambda(q) - V_0(q))} \right\rangle_0$$

avec $\langle \cdot \rangle_0$ moyenne canonique $d\mu_0(q) = Z^{-1} e^{-\beta V_0(q)} dq$

→ on peut donc utiliser toutes les **techniques d'échantillonnage** classiques...

- Alternative récente : dynamique **hors-équilibre**^d

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

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

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

^dC. Jarzynski, *Phys. Rev. E* **56**(5) 5018 (1997)

- Energie libre = intégrale

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

avec la **force moyenne**

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

si (q_{λ}^n) échantillonne la mesure de Boltzmann associée à V_{λ}

- On peut par exemple considérer une dynamique stochastique ergodique pour une **valeur fixée de λ_i** , et balayer tous les λ_i
- Alternative: moyenne sur une seule **longue** trajectoire où λ varie **"infiniment" lentement** (transformation quasi-statique)

- Pourquoi ne pas faire varier λ à une vitesse finie ?
- On considère $\Lambda(t)$ tel que $\Lambda(0) = 0$, $\Lambda(T) = 1$ avec $0 < T < +\infty$ et on part de $q_0 \sim d\mu_0(q)$
- On définit le travail virtuel exercé sur une trajectoire par

$$\mathcal{W}_T = \int_0^T \frac{\partial V_{\Lambda(t)}}{\partial \Lambda}(q_{\Lambda,t}) \Lambda'(t) dt$$

- Formule de Feynman-Kac^a, plus connue comme "égalité de Jarzynski"

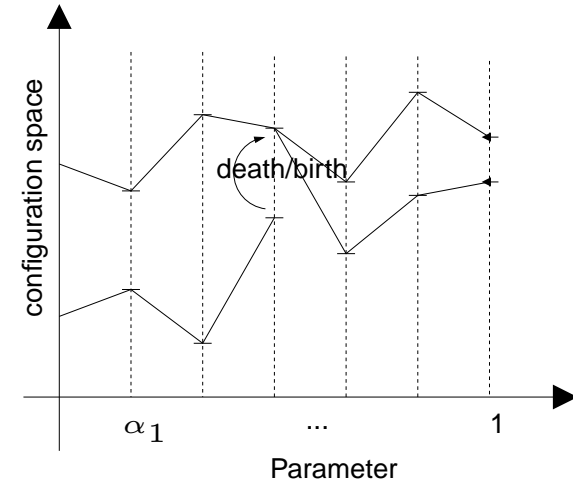
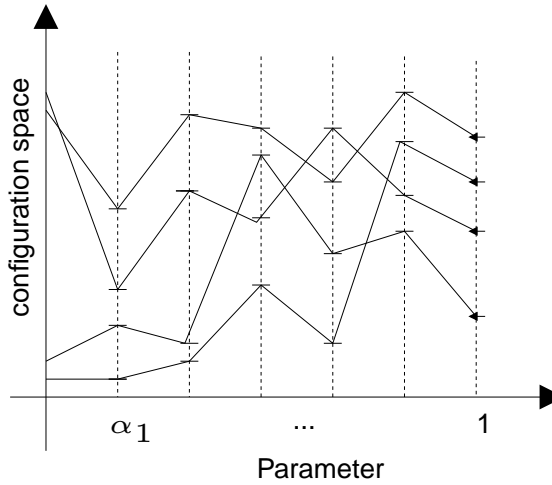
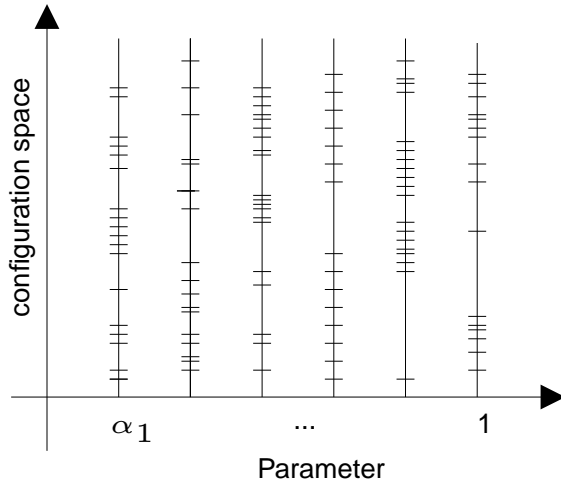
$$\mathbb{E}(e^{-\beta \mathcal{W}_t}) = e^{-\beta(F(\Lambda(t)) - F(0))}$$

- Conséquence (second principe de la thermodynamique) :

$$\Delta F(\Lambda(t)) \geq \mathbb{E}(\mathcal{W}_t)$$

- Problème de l'approche usuelle : poids exponentiels = seules les valeurs les plus petites de la distribution des travaux comptent vraiment (question de la fiabilité statistique)
- On réinterprète le terme source (de mort/naissance) dans l'équation de Fokker-Planck de manière probabiliste : temps de mort/naissance (\simeq rééchantillonnage en continu)
- Processus de saut/diffusion $\bar{q}_{\Lambda,t}$ qui permet de favoriser les travaux plus petits que la moyenne (et pénaliser les travaux plus grands) = assurer maintien de l'équilibre
 - "systèmes de particules en interaction" (algorithme génétique : mutation = diffusion markovienne)
 - $\bar{q}_{\Lambda,t}$ suit la mesure canonique à tous temps
 - $\mathbb{E}(\bar{\mathcal{W}}_T) = \Delta F$
- Permet de faire du recuit simulé / de calculer des distributions canoniques pour lesquelles les techniques usuelles (directes) ne sont pas efficaces

Comparaison finale en image...



Gauche : intégration thermodynamique (suite d'équilibres).

Milieu : formule de Jarzynski (conditions initiales canoniques, moyenne pondérée).

Droite : Système de particules en interaction (conditions initiales canoniques, mort/naissance).

- N particules (solvant) interagissent par le potentiel WCA purement répulsif

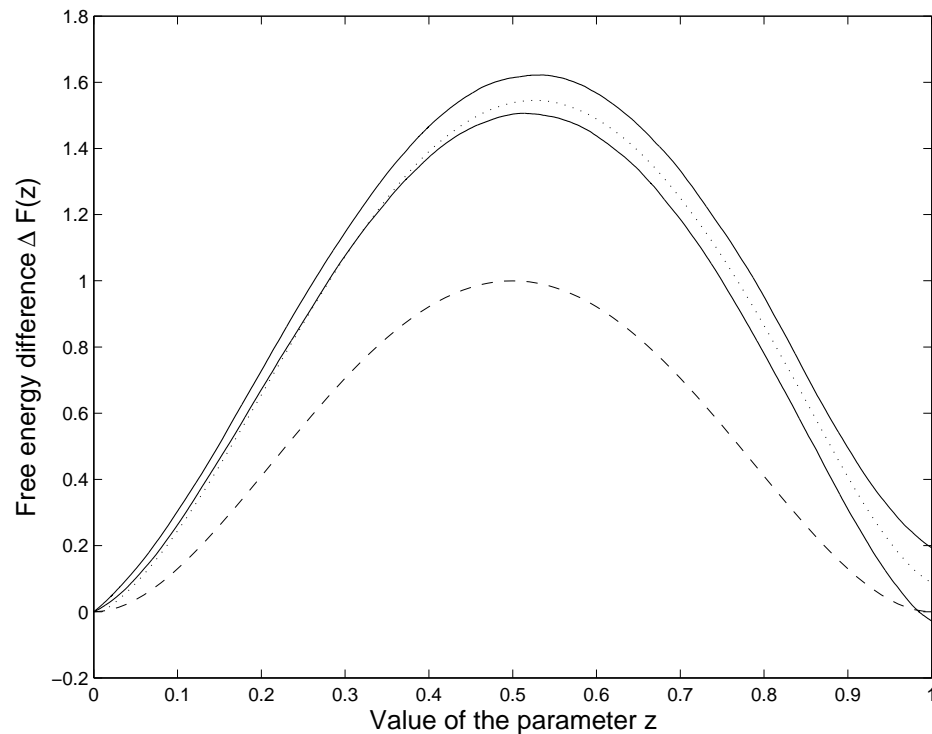
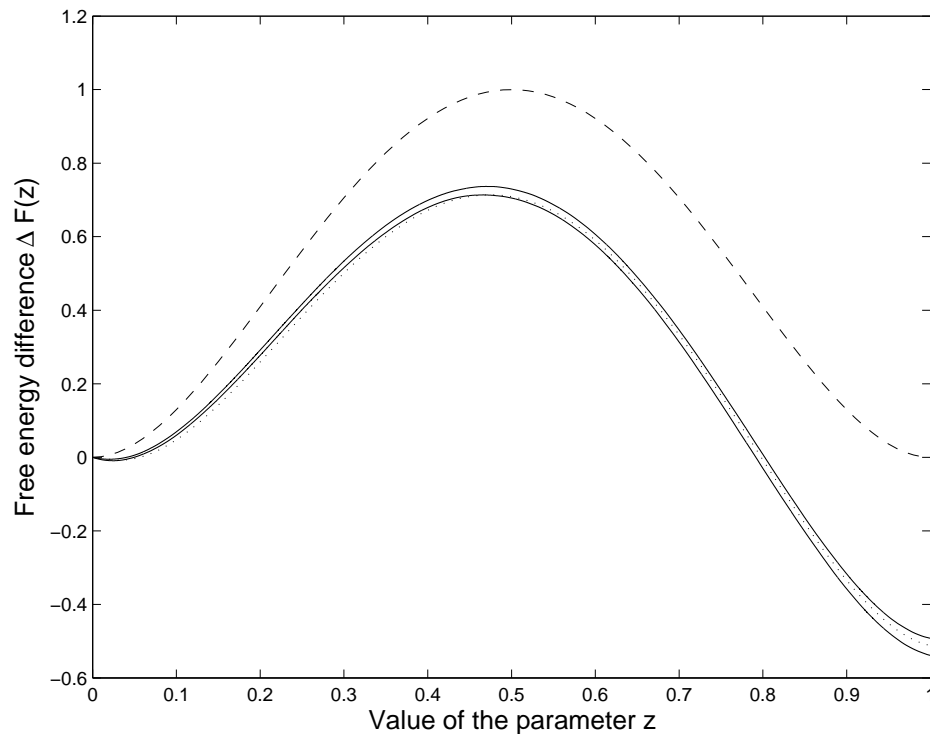
$$V_{\text{WCA}}(r) = \begin{cases} 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right] + \epsilon & \text{si } r \leq \sigma, \\ 0 & \text{si } r > \sigma. \end{cases}$$

- Deux particules (soluté) sont liées par un potentiel double puits

$$V_S(r) = h \left[1 - \frac{(r - \sigma - w)^2}{w^2} \right]^2,$$

- Deux minima d'énergie (état compact $r = r_0 = 2^{1/6}\sigma$, état allongé $r = r_0 + 2w$), barrière énergétique h
- coordonnée de réaction $\xi(q) = \frac{|q_1 - q_2| - r_0}{2w}$

Influence de la densité du solvant sur les profils d'énergie libre



Densité $\rho = a^{-2}$. Gauche : côté de la boîte $a = 3$. Droite : $a = 1.3$.

Ligne pleine : différence d'énergie libre calculée par une **dynamique hors d'équilibre** ($T = 10$, $M = 100$, moyenne sur 50 réalisations).

Pointillés : **intégration thermodynamique** (101 points pour $z \in [0, 1]$, moyennes sur un temps $T = 2500$).

Traits interrompus : différence d'**énergie** pour la liaison.

- **Echantillonnage de grandeurs statiques d'équilibre** : E. Cancès, F. Legoll, et G. Stoltz, Theoretical and numerical comparison of some sampling methods, soumis à M2AN (2005)
- **Calcul d'énergie libre par intégration thermodynamique** : C. Le Bris, T. Lelièvre, et E. Vanden-Eijnden, Sampling measures on a manifold with stochastic differential equations, en préparation.
- **Calcul d'énergie libre par dynamique hors-équilibre** :
 - *cas de la coordonnée de réaction* : Tony Lelièvre, Mathias Rousset, et Gabriel Stoltz, Computation of free energy differences through nonequilibrium dynamics: The reaction coordinate case, en préparation.
 - *équilibration par un processus de mort/naissance* : M. Rousset et G. Stoltz, Equilibrium sampling from nonequilibrium dynamics, accepté pour publication dans *J. Stat. Phys.* (2006)