

# Chapter 1

## Summary

Dit proefschrift voegt een nieuwe optie toe voor het spaarzame veld van non-equilibrium steady states (NESS) reweighting van de dynamica. Het is gebaseerd op het principe van Jaynes' 'Maximum Caliber' (MC), een ensemble beschrijving van NESS door middel van globale balans en lokale entropie producties, dynamische informatie afkomstig van stochastische thermodynamica en grofkorrelige dynamica volgens een Markov assumption. De MC benadering is gekozen omdat het een krachtig instrument is voor niet-evenwichtsprocessen. Er werd aangetoond hoe herweging van relaties tussen evenwichtsensembles uit MC voortkomt en dit idee hebben we uitgebreid naar NESS. In feite staat MC onder grote discussie en zijn zijn grenzen op het gebied van de niet-evenwichtsfysica nog niet bepaald [3].

We hebben besproken hoe globale of symmetrische beperkingen het systeem onvoldoende beschrijven. Een evenwichtssysteem kan met succes worden beschreven door globale beperkingen omdat de toestand ervan globaal wordt gecontroleerd, bijvoorbeeld door temperatuur of druk. Voor een NESS daarentegen speelt de plaats een grote rol: Een systeem dat op zijn grenzen wordt gedreven, gedraagt zich anders dan een systeem dat globaal wordt aangedreven. De lokale entropieproducties modelleren deze lokale effecten en de hoeveelheid warmte die aan het systeem wordt toegevoegd of eruit wordt onttrokken. Een globale balansvoorwaarde wordt toegevoegd als noodzakelijke voorwaarde voor een NESS. Het vereist dat de opgetelde waarschijnlijkheid die naar een enkele toestand stroomt gelijk is aan de waarschijnlijkheid om in die toestand te zijn. Dit relateert de dynamiek aan de statica van het systeem en zorgt ervoor dat beide tijdsafhankelijk zijn, zoals vereist voor een

NESS. Hiernaast is het betrekken van antisymmetrische beperkingen essentieel voor de beschrijving van dissipatieve systemen [1]. We hebben aangetoond dat de combinaties van deze aannames ons in staat stellen om een nieuw gewicht te bepalen tussen alle NESS'en, inclusief evenwichtssystemen.

Deze keuze van beperkingen toonde het bestaan aan van een symmetrische invariant die informatie bevat over de niet-dissipatieve dynamiek van het systeem. Dit helpt ons om betere inzichten te verkrijgen in de NESS-processen en de herwegingsprocedure zelf. Het bevat de niet-dissipatieve bijdrage aan de dynamiek die wordt ontleend aan de referentiedata. We hopen op een beter begrip van de invariant en zijn relatie tot de niet-dissipatieve dynamiek met een beschikbare volledige oplossing voor de MC-maximalisatie. Vanuit een technisch oogpunt kan het bemonsteren van de invariant worden gebruikt om uit te breiden naar een geavanceerde bemonsteringsmethode voor de dynamica. Verschillende systemen kunnen worden berekend bij verschillende thermodynamische toestanden. Zo kunnen bijvoorbeeld kunstmatige krachten van verschillende sterkte worden toegevoegd voor een betere bemonstering van een overgang. Alle data kan worden gecombineerd in de invariant, mogelijk door het wegen van de data volgens de lokale kwaliteit van de bemonstering, vergelijkbaar met de weighted histogram-analyse methode [5].

De dynamica die afkomstig zijn uit stochastische thermodynamica worden beschreven door Markov State Models (MSM) om de enorme trajectruimte van complexe systemen te controleren en de herweging zo efficiënt mogelijk uit te voeren. Een MC formulering op de trajectruimte is mogelijk, maar vereist meer bemonsterde gegevens en meer rekenkracht door de grotere werkruimte. De Markov assumption verdeelt trajecten in kleine stukjes en bundelt ze tot een set van trajecten tussen twee microstaten. Uit deze stukken worden nieuwe banen geconstrueerd, mogelijk banen die niet bestaan in de referentiesimulatie. In ruil voor deze verkleining van de ruimte om te bemonsteren, vereist de MSM enige kennis van het systeem, bijvoorbeeld de collectieve variabelen (CV) die op de juiste manier gekozen moeten worden om de dynamiek van de langzame processen te beschrijven. Wij raden aan om microstaten fijn genoeg te discretiseren om mogelijke overgangen tussen microstaten te beschrijven met een ruimtelijk niet-splitsende set van paden. Een trajectanalyse op de referentiegegevens laat zien of de microstaten voldoende klein gekozen zijn door unimodale verdelingen te tonen.

De MC benadering bleek op beide voornoemde manieren van toepassing te zijn, zowel op systemen in de volledige conforme ruimte als op systemen die door CV's worden beschreven. De herwegingsprocedure werkt even goed omdat de maximal-

isatie alleen gegevens aanpast die significant zijn voor de gekozen set van beperkingen. De entropiemaximalisatie selecteert de verdeling met de grootste onzekerheid, zodat informatie die niet wordt gebruikt in termen van beperkingen ongewijzigd blijft. Informatie die significant is voor de beperkingen wordt aangepast, maar het MC principe kiest de posterior om zo vrijblijvend mogelijk te zijn. Het toepassen van MC op de volledige conformatieruimte impliceert het gebruik van gegevens die niet nodig zijn om lokale entropieproducties te berekenen. Deze gegevens blijven hetzelfde omdat er geen nieuwe informatie in de vorm van beperkingen wordt verstrekt en de MC-maximalisatie hetzelfde antwoord oplevert. Deze eigenschap wordt gebruikt om onbekende collectieve variabelen te vinden voor een systeem [8,9].

De herwegingsprocedure die hier gepresenteerd wordt is bedoeld om de krachten langs de CV's van de MSM's te herwegen. Voor de herweging van de krachten is het nodig dat de onderliggende vrije energiebarrières groter zijn dan de thermische schommelingen, d.w.z.  $k_B T < \Delta U$  en temperatuurherweging is niet mogelijk. Beide types worden gedomineerd door het veranderen van de niet-dissipatieve dynamiek, wat een symmetrische set van beperkingen vereist. Het zou interessant zijn om deze beperkingen te identificeren en de relatie te bepalen met de anti-symmetrische beperkingen die in dit proefschrift worden gebruikt. Dit zou de herwegingsprocedure openstellen voor temperatuurherweging door symmetrische beperkingen en voor temperatuurgradiënten die beschreven zouden moeten worden door een mix van symmetrische en antisymmetrische beperkingen of zonder symmetrie. Herwegingsmethoden in het algemeen worden beperkt door de kwaliteit van de referentiedata omdat men niet weet in welke thermodynamische toestand de data onvoldoende zijn [10]. Toch hebben we op verschillende systemen laten zien dat herweging werkt op een breed scala aan lokale en globale krachten. Onze herweging wordt toegepast op ruimtelijk korte trajectovergangen tussen microstaten door gebruik te maken van de Markov assumption. We profiteren van het feit dat korte trajecten gemakkelijk te bemonsteren zijn en dat ze, in tegenstelling tot lange trajecten, eerder van belang zijn in het doelsysteem.

Het kleine aantal methoden dat nu beschikbaar is, toont aan met welke problemen men te maken heeft bij niet-evenwichtssystemen. Toch toonde het proefschrift aan dat MC een krachtig instrument is om dergelijke systemen te begrijpen en te analyseren. De gepresenteerde modellen zijn klein in vergelijking met complexe systemen die gebruik maken van het volledige scala aan rekenhulpmiddelen dat vandaag de dag beschikbaar is. Het proefschrift moet worden gezien als een proof of concept voor het herwegen van de dynamiek in NESS. De huidige MSM's zijn gebouwd voor systemen variërend van peptiden tot eiwitten, RNA en DNA en de formulering in

MSM's zal naar verwachting de herwegingsmethode opschalen naar dergelijke complexe systemen [7].

De methode heeft een grote verscheidenheid aan mogelijke toepassingen. We hebben uitgelegd hoe het een manier biedt om verbeterde bemonstering uit te voeren voor de dynamiek van complexe systemen in NESS, bijvoorbeeld moleculaire motoren [6] of biologische schakelaars [4]. Dit maakt het mogelijk om de dynamiek van complexere systemen te bemonsteren zonder het systeem te beperken tot evenwicht. Men kan het ook gebruiken om details van een bestaand model te veranderen: Hoe verandert de dynamiek als een interactie anders wordt gekozen? Dit levert informatie op om grofkorrelige modellen te verbeteren die niet de gewenste dynamische eigenschappen vertonen. Een vergelijkbare herweging voor grofkorrelige systemen is geïntroduceerd door Shell et al., gebaseerd op referentie all-atomistische gegevens [2]. Verder hebben we besproken hoe de uitkomst van experimenten zoals optische pincetten, mechanisch slepen of het activeren van een moleculaire draaimotor kan worden voorspeld. Meer toepassingen op dynamische data uit experimenten zijn mogelijk, de methode vereist alleen referentiedata op relevante CV's en een beschrijving van de toegepaste krachten of potentialen.

# Bibliography

- [1] Luca Agozzino and Ken A Dill. Minimal constraints for maximum caliber analysis of dissipative steady-state systems. *Physical Review E*, 100(1):010105, 2019.
- [2] Aviel Chaimovich and M Scott Shell. Relative entropy as a universal metric for multiscale errors. *Physical Review E*, 81(6):060104, 2010.
- [3] Kingshuk Ghosh, Purushottam D Dixit, Luca Agozzino, and Ken A Dill. The Maximum Caliber variational principle for nonequilibria. *Annual Review of Physical Chemistry*, 71:213–238, 2020.
- [4] Albert Goldbeter. *Biochemical oscillations and cellular rhythms: the molecular bases of periodic and chaotic behaviour*. Cambridge university press, 1997.
- [5] Shankar Kumar, John M Rosenberg, Djamal Bouzida, Robert H Swendsen, and Peter A Kollman. Multidimensional free-energy calculations using the weighted histogram analysis method. *Journal of Computational Chemistry*, 16(11):1339–1350, 1995.
- [6] Manfred Schliwa and Günther Woehlke. Molecular motors. *Nature*, 422(6933):759–765, 2003.
- [7] Ch Schütte and Marco Sarich. A critical appraisal of Markov state models. *The European Physical Journal Special Topics*, 224(12):2445–2462, 2015.
- [8] Zachary Smith, Debabrata Pramanik, Sun-Ting Tsai, and Pratyush Tiwary. Multi-dimensional spectral gap optimization of order parameters (SGOOP) through conditional probability factorization. *The Journal of Chemical Physics*, 149(23):234105, 2018.

- [9] Pratyush Tiwary and BJ Berne. Spectral gap optimization of order parameters for sampling complex molecular systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(11):2839–2844, 2016.
- [10] Patrick B Warren and Rosalind J Allen. Trajectory reweighting for non-equilibrium steady states. *Molecular Physics*, 116(21-22):3104–3113, 2018.