

Cerca de mètodes per localitzar punts estacionaris en sistemes enzimàtics

Xavier Prat Resina

8 de Juliol de 2002

XVIII Reunió de la
Xarxa de Química
Teòrica de Catalunya

Sumari

1. Introducció: mètodes eficients de cerca de mínims i TS
2. Problemàtica en sistemes grans
3. Solucions que s'han plantejat fins ara
4. Solució que proposem
5. Exemples d'aplicació
6. Conclusions

1.Introducció: mètodes eficients de cerca de mínims i estats de transició

Newton-Raphson $\Delta q_k = -B_k^{-1} g_k$

$-B_k$: Matriu Hessiana
 g_k : vector gradient iteració k

Rational Function Optimization (RFO)

Augmented Hessian: $\begin{pmatrix} 0 & \mathbf{g}_k^T \\ \mathbf{g}_k & \mathbf{B}_k \end{pmatrix}$
($n+1$) dimensió

$$\Delta q_k = \frac{1}{V_{1,v}^{(k)}} \mathbf{V}_v'^{(k)} \left\{ \begin{array}{l} v=1 \text{ per mínims} \\ v=2 \text{ per estats de transició} \end{array} \right\}$$

$$\mathbf{V}_v'^{(k)} = (V_{2,v}^{(k)}, \dots, V_{n+1,v}^{(k)})$$

1.Introd

2.Probl

3.Previs
Solucions

4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl

2.Problemàtica en sistemes grans

1.Introd
2.Probl
3.Previs Solucions
4.Nova Proposta
5.Exempl
6.Concl

I. Cal moure molts àtoms

- La interacció substrate-enzim és de llarg abast

II. Trigarem molts steps

- Treballar amb coordenades cartesianes allarga molt el procés

III. Treballar amb la Hessiana

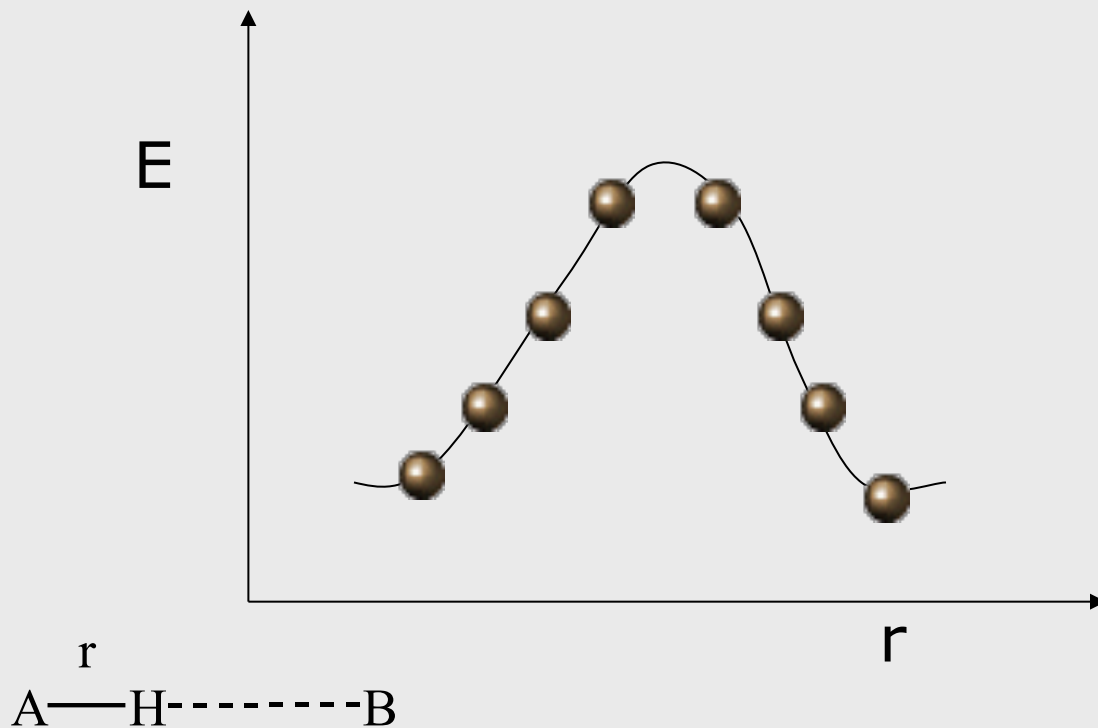
- càlcul inicial B_0 $O(N)$ CPU
- emmagatzemar-la $O(N^2)$ memòria
- diagonalitzar-la $O(N^3)$ CPU



Necessitem optimitzadors eficients però que escalin linealment amb N

3. Solucions prèvies

3.1. Escombrar una coordenada



1.Introd

2.Probl

3.Previews
Solucions

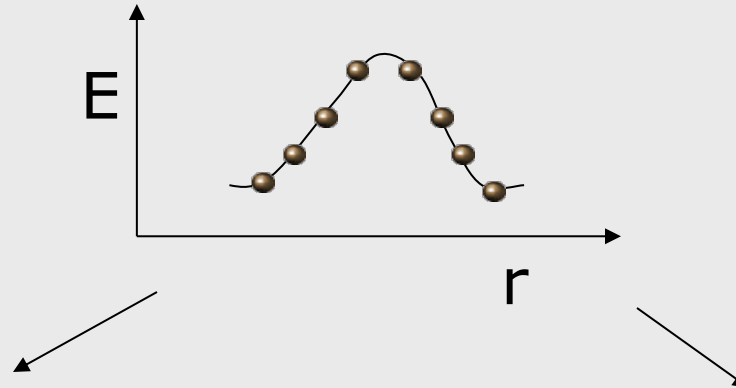
4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl

3. Solucions prèvies

3.1. Escombrar una coordenada



Avantatges:

- Intuitiu
- Fàcil d'implementar

Inconvenients

- Trobar una coordenada adient
- No tindrem la garantia d'un TS fins que mirem la Hessiana

1.Introd

2.Probl

3.Previs
Solucions

4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl

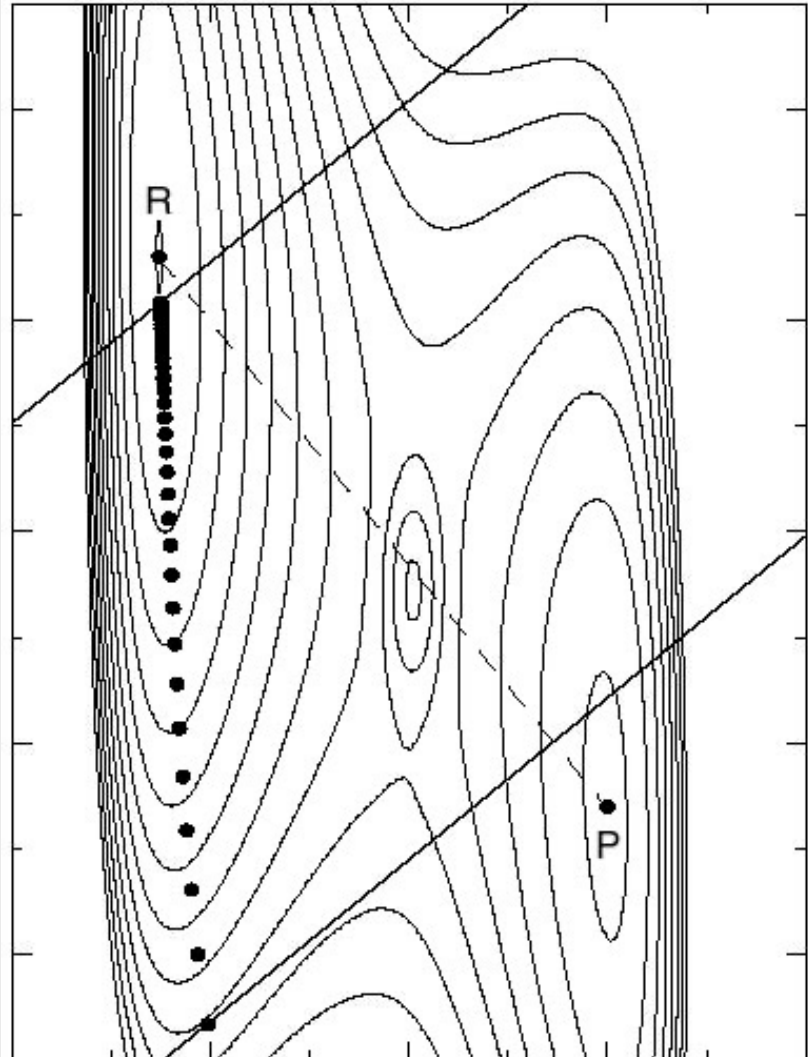
3. Solucions prèvies

3.1. Escombrar una coordenada

Inconvenients

Exemple en 2D:

Exemple en un cas enzimàtic



1.Introd

2.Probl

3.Previs
Solucions

4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl

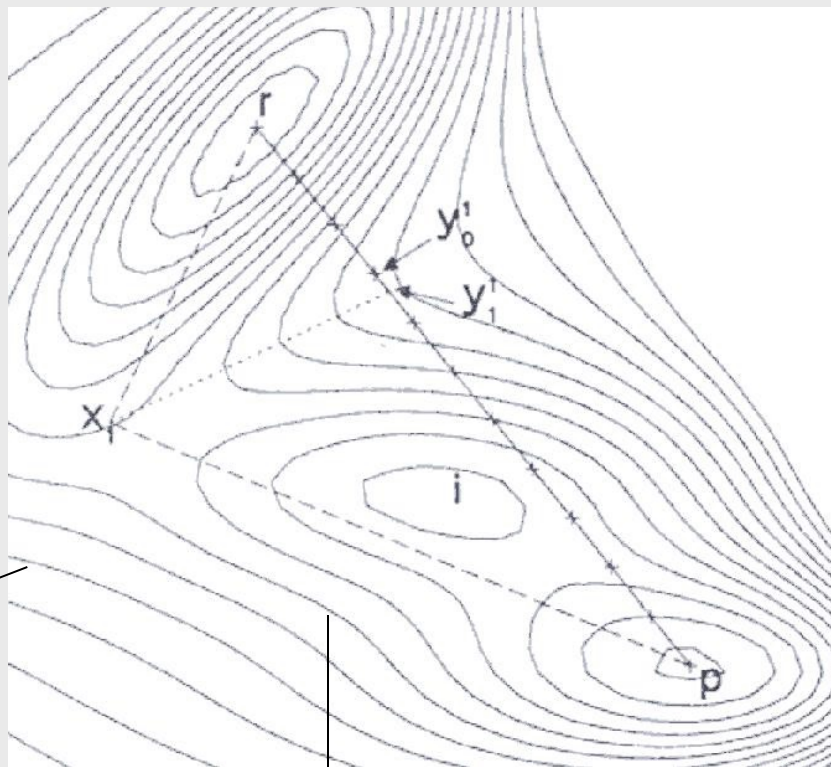
3. Solucions prèvies

3.2. Conjugate Peak Refinement

1. Introd
2. Probl
3. Previs Solucions
4. Nova Proposta
5. Exempl
6. Concl

Busca un mínim
en direccions
ortogonals
a un possible
camí de reacció

Avantatges:
➤ Refina el mètode de
la coordenada

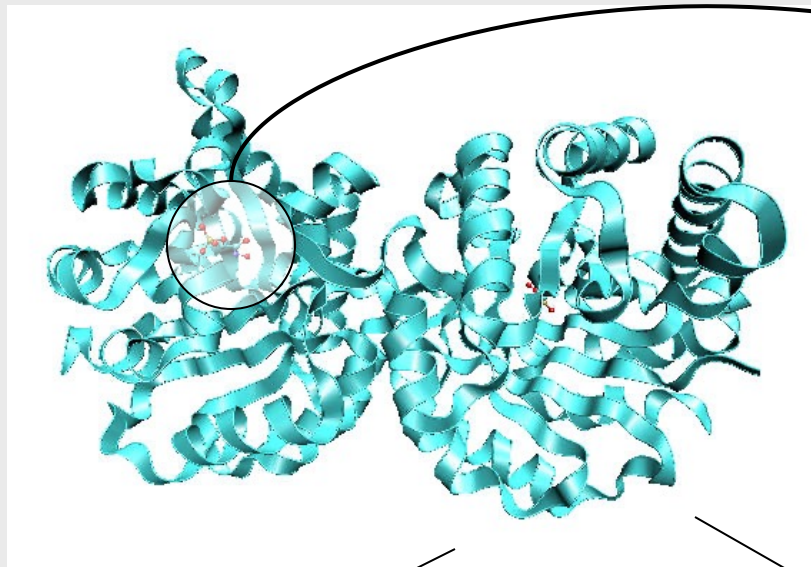


Inconvenients:

➤ Seguim sense poder garantir
un TS

3. Solucions prèvies

3.3. Construir una Hessiana per un cor



$$\Delta q_{cor} = -B_{cor}^{-1} g_{cor}$$

Avantatges:

➤ Localitzem i caracteritzem un punt estacionari

Inconvenients:

➤ Una zona de cor petita impedirà relaxar-se l'entorn

1.Introd

2.Probl

3.Previs
Solucions

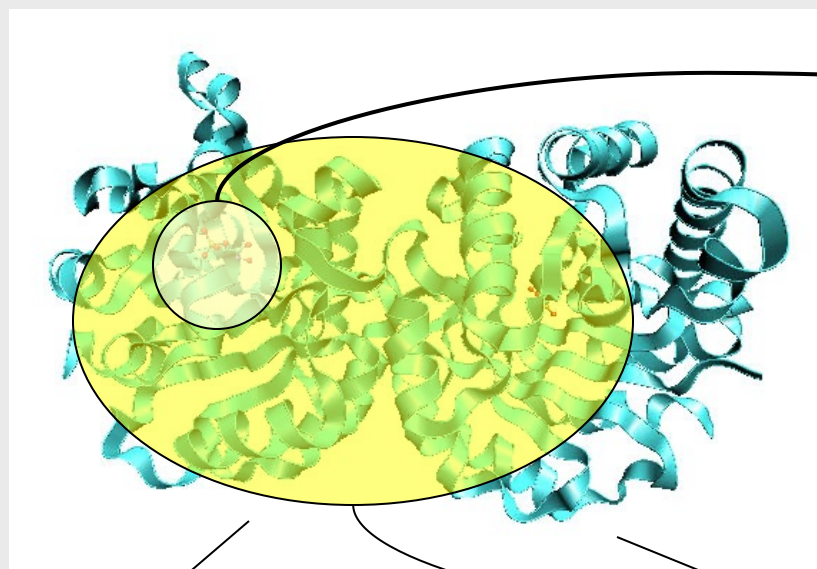
4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl

3. Solucions Prèvies

3.4. Dues zones optimitzades iterativament: Hessiana per un cor/minimitzar en un entorn



$$\Delta q_{cor} = -B_{cor}^{-1} g_{cor}$$
$$\Delta q_{entorn} = \alpha \frac{-g_{entorn}}{|g_{entorn}|}$$

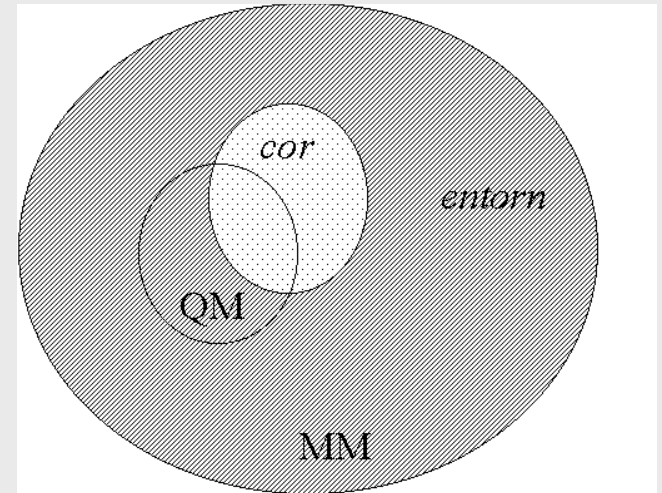
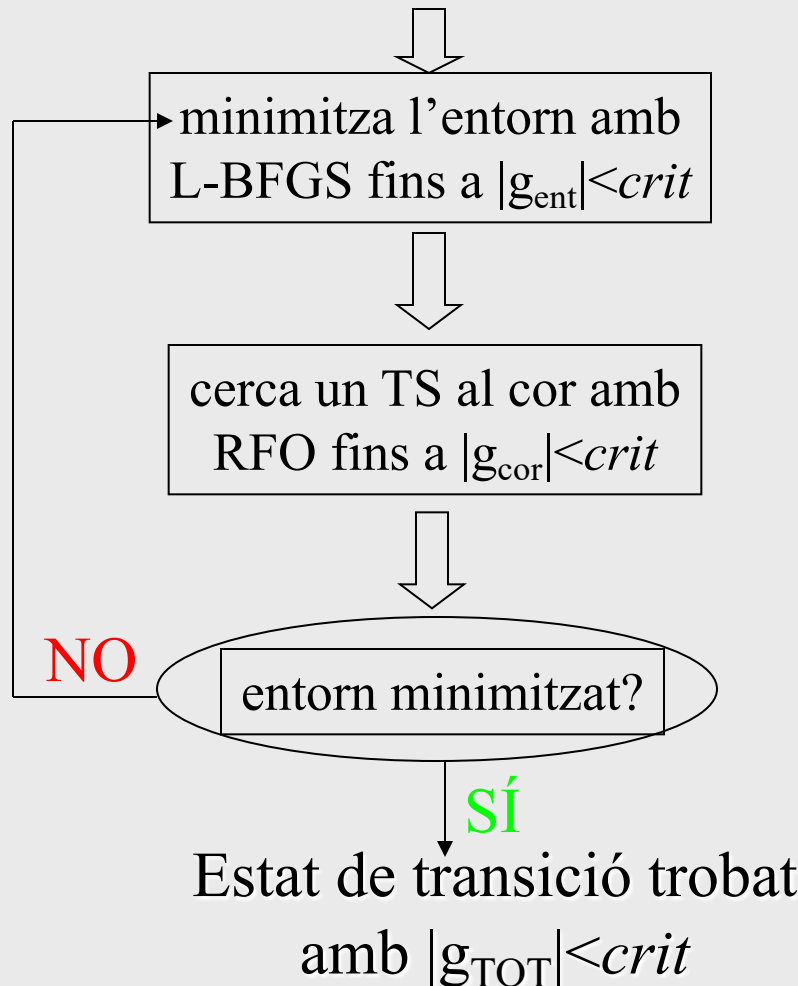
Avantatges:
➤ Trobem un
TS movent tot
el sistema

Inconvenients:
➤ Si el cor no és prou gran
podem tenir acoblament

1.Introd
2.Probl
3.Previs Solucions
4.Nova Proposta
5.Exempl
6.Concl

3.4. Dues zones optimitzades iterativament: Hessiana per un cor/minimitzar en un entorn

Geometria inicial diferenciant un cor i un entorn



1.Introd
2.Probl
3.Previes Solucions
4.Nova Proposta
5.Exempl
6.Concl

4.Solució que presentem

Mètode RFO:

Construïm una Hessiana inicial B_0

$$\begin{pmatrix} 0 & \mathbf{g}_0^T \\ \mathbf{g}_0 & \mathbf{B}_0 \end{pmatrix}$$

➤Abaratim el càlcul aproximant les segones derivades

$$\frac{\delta^2 E}{\delta x_i \delta x_j} \approx \frac{\Delta g_i}{\Delta x_j} \quad \text{on } \Delta \mathbf{g}_i$$

- calculat amb potencial únicament MM
- calculat amb QM/MM 1 cicle SCF

➤Estalviem memòria emmaguetzemanent només els elements rellevants

1.Introd

2.Probl

3.Previs
Solucions

4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl

4. Solució que presentem

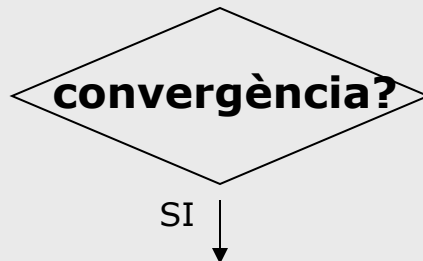
$$\begin{pmatrix} 0 & \mathbf{g}_0^T \\ \mathbf{g}_0 & \mathbf{B}_0 \end{pmatrix}$$

Corregim una petita zona de \mathbf{B}_0 per tal que tingui un únic valor propi < 0

Diagonalitzem AH

$$\Delta \mathbf{q}_k$$

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \Delta \mathbf{q}_k$$



NO

$$\mathbf{B}_{k+1} = \mathbf{B}_k + E$$

update

1.Introd
2.Probl
3.Previs Solucions
4.Nova Proposta
5.Exempl
6.Concl

4. Solució que presentem

Diagonalització de AH:

Mètodes de diagonalització de matrius grans

$$BC = CE \longrightarrow L(c, \lambda) = c^T Bc - \lambda(c^T c - 1)$$

Convertim un problema de diagonalització en un de minimització:

$$Bc - (\lambda + \delta\lambda)c = -(B - \lambda I)\delta c$$

$$c^T c - 1 = -2c^T \delta c$$

} Equacions de
Lagrange-Newton-
Raphson a resoldre
en un subspai

El procés iteratiu NO necessita tenir B en memòria
en té prou amb el producte matriu-vector Bc

No és fàcil diagonalitzar AH degut a les seves
dependències lineals i els molts elements no-diagonals
significatius

1.Introd

2.Probl

3.Previs
Solucions

4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl

4. Solució que presentem

Update (actualització) de B_{k+1} :

$$\mathbf{B}_{k+1} = \mathbf{B}_0 + \sum_{i=0}^k \left[\mathbf{j}_i \mathbf{u}_i^T + \mathbf{u}_i \mathbf{j}_i^T - (\mathbf{j}_i^T \Delta \mathbf{q}_i) \mathbf{u}_i \mathbf{u}_i^T \right] \quad k = 0, 1, \dots$$

A cada "step" només emmagatzemem els dos vectors $\mathbf{u}_i, \mathbf{j}_i$

En el cas en què no s'estalviï memòria i s'emmagatzemin tots els elements de B_0 l'update té la forma:

$$\mathbf{B}_{k+1} = \mathbf{B}_k + \left[\mathbf{j}_k \mathbf{u}_k^T + \mathbf{u}_k \mathbf{j}_k^T - (\mathbf{j}_k^T \Delta \mathbf{q}_k) \mathbf{u}_k \mathbf{u}_k^T \right]$$

1.Introd

2.Probl

3.Previs
Solucions

4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl



1.Introd

2.Probl

3.Previews
Solutions

4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl

6. Conclusions

- És necessari localitzar estats de transició inclús en sistemes “flexibles” com els enzimàtics
- És necessari localitzar-los bé:
 - Una Hessiana que els caracteritzi
 - Moure suficients àtoms
- Proposem solucions a problemes computacionals
 - Memòria: Emmaguetzemar només els elements de Hessiana que convingui
 - CPU: Diagonalitzant AH mitjançant mètodes iteratius i que permetin l'estalvi de memòria

1.Introd

2.Probl

3.Previs
Solucions

4.Nova
Proposta

5.Exempl

6.Concl

Autors:

Xavier Prat Resina (UAB)

Mireia Garcia Viloca (UAB)

Gérald Monard (U. de Nancy)

Josep Maria Bofill (UB)

Josep Maria Anglada (CSIC)

Àngels González Lafont (UAB)

Josep Maria Lluch (UAB)