

Cerca de punts estacionaris sobre superfícies QM/MM

Mireia Garcia-Viloca

Xavier Prat-Resina

Gerald Monard (U.de Nancy)

Josep Maria Bofill (UB)

Àngels González-Lafont

Josep Maria Lluch

Sumari

1. Cerca de punts estacionaris
 - 1.1. Sense derivades
 - 1.2. Amb primeres derivades
 - 1.3. Amb primeres i segones derivades
 - 1.3.1. Mètodes Quasi-Newton-Raphson (qNR)
 - 1.3.2. Mètode Rational Function Optimization (RFO)
 - 1.3.3. Updates de la matriu hessiana
2. Sistemes QM/MM amb molts graus de llibertat
3. Implementació del mètode
4. Tests dels algoritmes sobre superfícies QM/MM
 - 4.1. Mínims (qNR vs RFO)
 - 4.2. Estats de transició (RFO)
5. Conclusions

1. Cerca de punts estacionaris:

1.1.Mètodes sense derivades

- Simplex
- Grid search (TS)
- Reaction coordinate (TS)

1.2 Mètodes amb primeres derivades

- steepest descent

$$\Delta q_k = -g_k / |g_k|$$

- conjugate gradient

$$\Delta q_k = -g_k + \frac{g_k \cdot g_k}{g_{k-1} \cdot g_{k-1}} \Delta q_{k-1}$$

1. Cerca de punts estacionaris:

1.3. Mètodes amb segones derivades

1.3.1. Mètode Quasi-Newton-Raphson (qNR)

$$\Delta \mathbf{q}_k = -\mathbf{B}_k^{-1} \mathbf{g}_k$$

1.3.2. Mètode Rational Function Optimization (RFO)

Augmented Hessian:
$$\begin{pmatrix} 0 & \mathbf{g}_k^T \\ \mathbf{g}_k & \mathbf{B}_k \end{pmatrix}$$

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

on:

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

1. Cerca de punts estacionaris:

1.3. Mètodes amb segones derivades

1.3.3.Updates de la matriu hessiana

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

$$\mathbf{j}_i = \mathbf{g}_{i+1} - \mathbf{g}_i - \mathbf{B}_i \Delta \mathbf{q}_i$$

$$\mathbf{u}_i = \mathbf{M}_i \Delta \mathbf{q}_i / (\Delta \mathbf{q}_i^T \mathbf{M}_i \Delta \mathbf{q}_i)$$

$$\mathbf{M}_i = \mathbf{I} \longrightarrow \text{Powell formula}$$

$$\mathbf{M}_i = \mathbf{a}_i \mathbf{B}_{i+1} + \mathbf{b}_i \mathbf{B}_i \longrightarrow \text{BFGS, MS, m-BFGS formula}$$

2.Sistemes QM/MM

Interacció:

$$\hat{H} = \hat{H}_{\text{QM}} + \hat{H}_{\text{MM}} + \hat{H}_{\text{QM/MM}} + \hat{H}_{\text{Boundary}}$$

$$\hat{H}_{\text{QM/MM}} = -\sum_{iM} \frac{q_M}{r_{iM}} + \sum_{\alpha M} \frac{Z_{\alpha} q_M}{R_{\alpha M}} + \sum_{\alpha M} \left\{ \frac{A_{\alpha M}}{R_{\alpha M}^{12}} - \frac{B_{\alpha M}}{R_{\alpha M}^6} \right\}$$

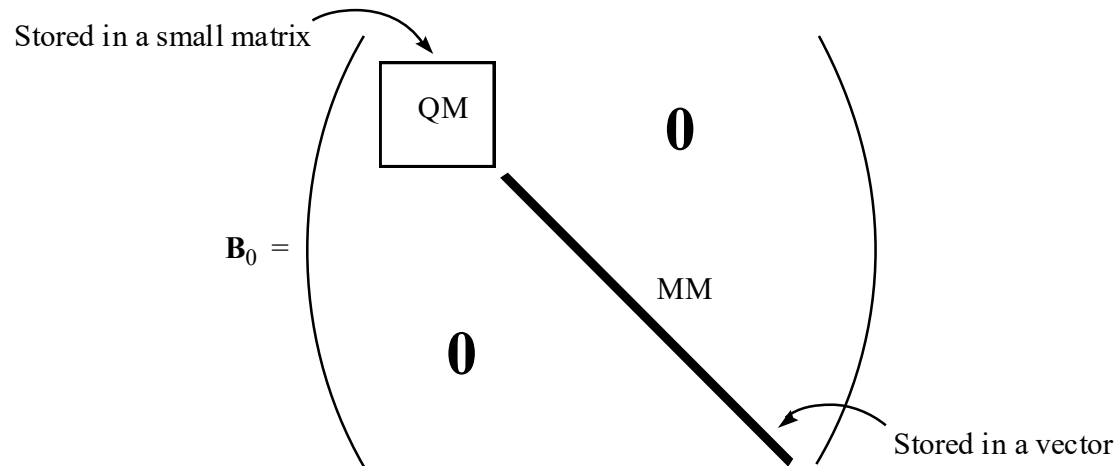
$$E = \frac{\langle \Psi / \hat{H}_{\text{QM}} + \hat{H}_{\text{QM/MM}} / \Psi \rangle}{\langle \Psi / \Psi \rangle} + E_{\text{MM}} + E_{\text{Boundary}}$$

2.Sistemes QM/MM

Nivell de teoria: QM: PM3 o AM1

MM: Amber Force Field

Sistemes de gran tamany: matriu hessiana inicial numèrica



3.Implementació del mètode

paquet de programes **ROAR 2.0.** = AMBER 5.0 + MOPAC 7.0

-implementat en FORTRAN77:

-càlcul numèric de la hessiana

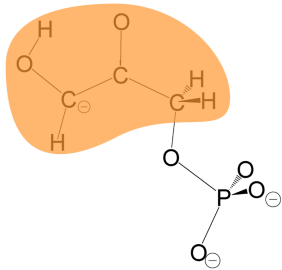
-per mínims

- qNR amb BFGS
- qNR amb L-BFGS (amb L=5 steps anteriors)
- RFO amb m-BFGS

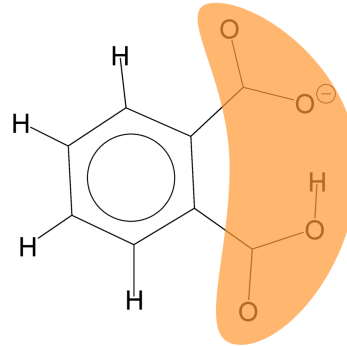
-per estats de transició

- RFO amb Powell

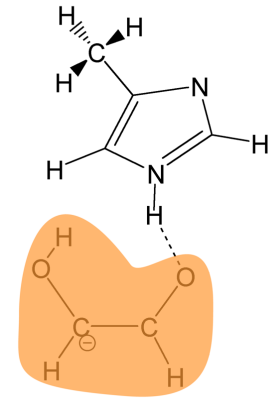
4. Tests dels algoritmes: Sistemes



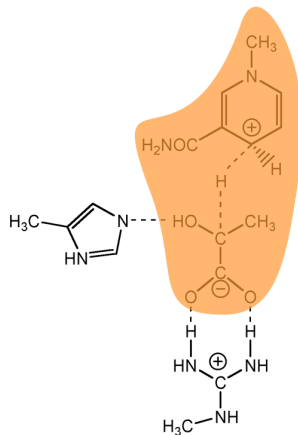
DHAP: 30(qm)+15(mm)



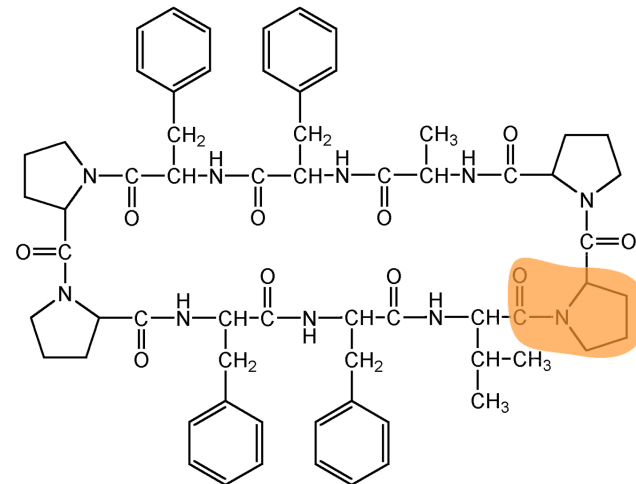
PHTAL: 27(qm)+30(mm)



TIM: 21(qm)+36(mm)



LDH: 90(qm)+75(mm)



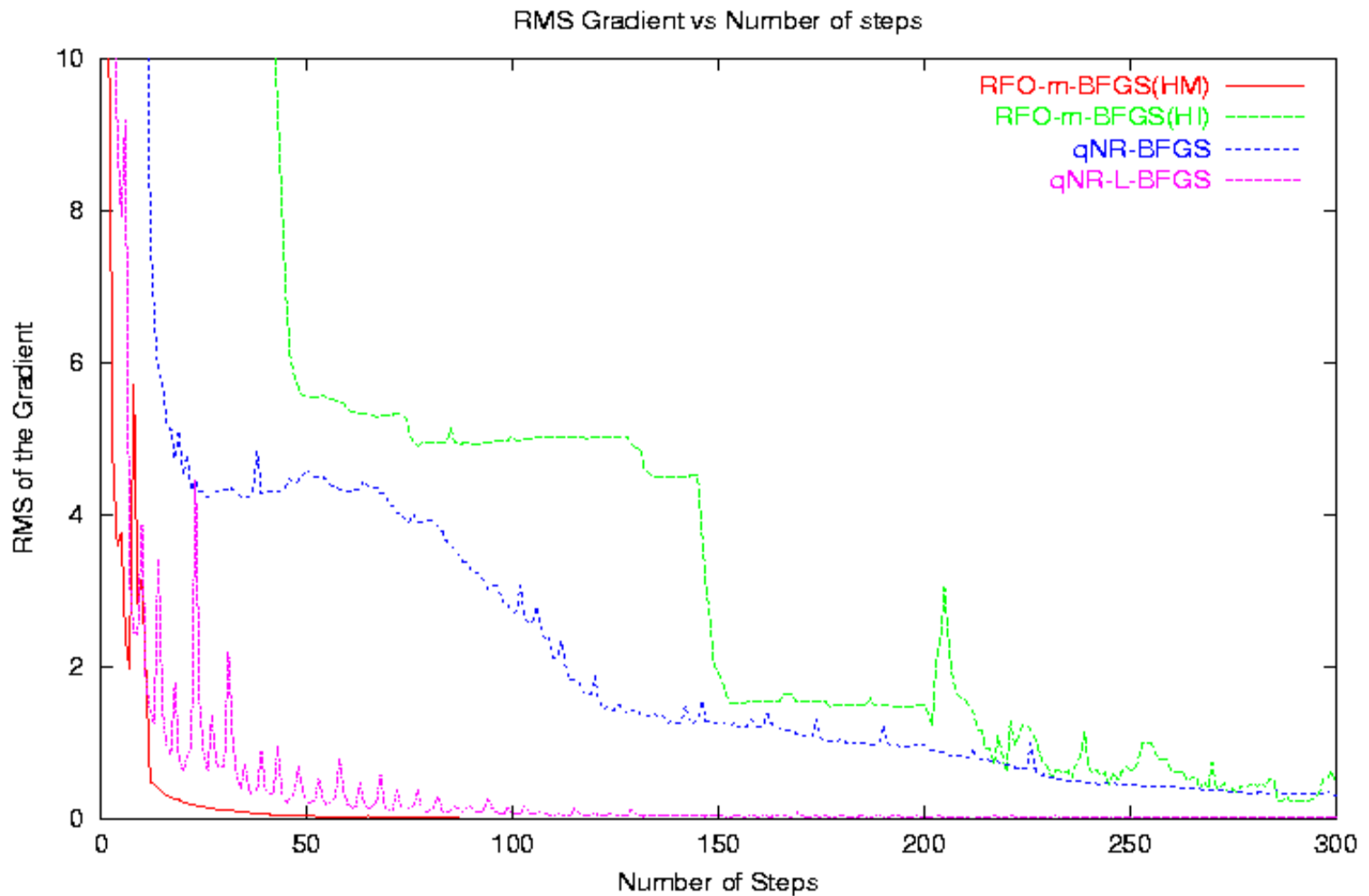
ANTA: 48(qm)+249(mm)

4.Tests dels algoritmes: 4.1. Mínims

System	Number of QM + MM coordinates	Initial gradient norm)E (kcal/ mol)	qNR-L- BFGS	qNR- BFGS	RFO-m- BFGS(HI)	RFO-m- BFGS(HF)
DHAP	30+15	10.811	11.2	96/104	34/77	46/77	10/11
PHTAL	27+30	11.739	3.48	35/41	39/83	63/108	28/43
TIM1	21+36	5.191	0.55	121/129	68/146	81/128	37/48
TIM2	21+36	5.429	0.71	123/130	56/117	90/142	57/66
LDH	90+75	15.39	76.04	4101/4196	479/965	1852/1935	1838/1959
LDH	165+0	18.47	26.86	972/1014	215/433	716/809	282/302
ANTA	0+270	8.044	10.2	403/423	268/539	321/544	58/60
ANTA	48+249	124.61	815.0	3215/3340	625/1258	1949/2054	1459/1467

Nºsteps / Nºenergy calls


La norma del gradient front al número d'steps



4. Tests dels algoritmes:

4.2. Estats de transició

SYSTEM	Number of QM + MM coordinates	Initial gradient norm	ΔE (kcal/mol)	RFO- Powell(HF)
DHAP	30+15	6.86	22.82	56/59
PHTAL	27+30	1.18	4.03	39/54
TIM	21+36	11.17	3.70	65/88
LDH	165+0	6.78	4.19	614/636
LDH	36+129	3.24	0.87	316/392
ANTA	0+270	8.04	7.78	291/315
ANTA	48+249	2.10	1.25	421/598


Nºsteps / Nºenergy calls

5. Conclusions

- Podem trobar mínims i estats de transició en superfícies QM/MM
- En el moment en què treballem amb tota la matriu hessiana hi ha acoblament entre els àtoms QM i els MM
- Per mínims:
 - el mètode RFO-m-BFGS(HF) és el més efectiu
 - el mètode qNR-L-BFGS és l'únic capaç de tractar amb sistemes de milers d'àtoms
- Per estats de transició:
 - el mètode RFO-Powell(HF) funciona eficaçment
- En procés:
 - implementar el RFO per tractar sistemes de milers d'àtoms diagonalitzant l'augmented hessian amb un procediment de tipus Lanczos i fent un update "Limited-Powell"

...i ja està