

Раздел III. Численные методы

С. В. Полуян¹, Н. М. Ершов²

УПРОЩЕННЫЙ МЕТОД СТРУНЫ В ЗАДАЧЕ ПОИСКА ПУТИ С МИНИМАЛЬНЫМ ПЕРЕПАДОМ ЭНЕРГИИ

Введение

При исследовании различных химических и физических процессов, включающих переход моделируемой системы из одного состояния в другое, возникает задача поиска пути с минимальным перепадом энергии (ПМПЭ). Например, длительная эволюция моделируемой молекулярной системы может быть охарактеризована переходами между энергетическими минимумами на поверхности потенциальной энергии. Именно поэтому ПМПЭ содержит в себе слово «энергия», поскольку искомый путь предоставляет информацию о потенциальных барьерах при переходе между состояниями. Например, в химической кинетике, используя ПМПЭ, возможно оценить энергию активации химической реакции.

В англоязычной литературе ПМПЭ, как правило, называют «*minimum energy path*». При этом предполагается присутствие потенциала, который характеризует энергию системы, и градиента потенциала (или его оценки). В общем случае для систем без градиента существуют методы поиска пути, основанные на минимизации функционала действия Вентцеля-Фрейдлина [1], которые приводят к пути идентичному с ПМПЭ. Такие методы формулируются согласно принципу наименьшего действия, и в англоязычной литературе называются «*minimum action path*».

Существуют десятки методов для поиска ПМПЭ, со списком которых можно ознакомиться в работах [1, 2]. Однако, многие исследователи [3] выделяют только два – метод эластичной ленты и метод струны [4]. Именно на основе этих методов построено наибольшее число модификаций, включая рассматриваемый в настоящей работе упрощенный метод струны (УМС) [5].

Целью настоящего исследования является рассмотрение применимости УМС для поиска ПМПЭ в модельных задачах различной размерности с различным энергетическим ландшафтом, а также в задаче

¹старший преподаватель кафедры распределенных информационно-вычислительных систем, Государственный университет «Дубна», e-mail: svpoluyan@gmail.com.

²старший научный сотрудник факультета ВМК МГУ имени М. В. Ломоносова, e-mail: ershov@cs.msu.ru.

взаимодействия компонентов комплекса вида белок-белок. В отличие от метода эластичной ленты [6] УМС обладает меньшим числом параметров, что определило выбор метода для проведения исследования.

Постановка задачи

Пусть функция $V : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$ определяет потенциальную энергию и поверхность, которую будем называть поверхностью потенциальной энергии, предполагая, что она определяет энергетический ландшафт, соответствующий моделируемой системе. Пусть точки $m, m' \in \mathbb{R}^d$ определяют два локальных минимума функции V . ПМПЭ – это путь $\varphi : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}^d$, такой, что $\varphi(a) = m$, $\varphi(b) = m'$ и

$$\nabla V(\varphi(\alpha)) - \left\langle \nabla V(\varphi(\alpha)), \frac{\varphi'(\alpha)}{\|\varphi'(\alpha)\|} \right\rangle \frac{\varphi'(\alpha)}{\|\varphi'(\alpha)\|} = 0, \quad (1)$$

для всех точек $\alpha \in [a, b]$, за исключением тех α , для которых $\varphi(\alpha)$ является критической точкой.

Следует отметить, что далее под ПМПЭ будем понимать кривую $\gamma([a, b])$, которая параметризована с использованием непрерывного пути $\gamma : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}^d$. Каждая кривая допускает параметризацию различными способами.

Необходимо отметить, что, поскольку в работе будет рассматриваться нахождение пути численным методом, выражение кривой представляется не аналитическим уравнением, а множеством точек. Такое дискретное представление пути используется в большинстве численных методов по поиску ПМПЭ.

Упрощенный метод струны

Метод струны [4] изначально был применен при исследовании процесса изменения магнитного состояния пленки под воздействием температуры, где потенциальная поверхность формировалась с использованием потенциала Леннарда–Джонса. Авторы предложили метод для «относительно гладкого» энергетического ландшафта и продемонстрировали преимущества метода при сравнении с методом эластичной ленты, главное из которых заключается в отсутствии коэффициента упругости. Следует отметить, что оригинальный метод струны (*string method*) формирует путь с использованием нескольких кривых, поэтому в настоящей статье этот метод назван методом струны.

В настоящей работе рассматривается УМС, который был предложен авторами оригинального метода струны. Как и в методе эластичной ленты, в УМС процесс нахождения ПМПЭ представляет собой эволюцию цепочки дискретных состояний – вершин, каждая из которых является точкой в пространстве. На первом шаге метода вершины распределяется на потенциальной поверхности между задаваемыми начальной и конечной вершинами вдоль прямой с равным шагом, тем самым

соединяя начальное и конечное положение системы. В процессе работы метода цепочка из N вершин релаксирует к ПМПЭ.

Каждая итерация УМС состоит из двух этапов. Первый этап называется «эволюция» вершин. Здесь формируется новое множество вершин с использованием одного шага метода Эйлера [5]. Обозначим за φ_i^n множество вершин, где $i = 1, \dots, N$, каждая из которых определяется шагом n :

$$\varphi_i^* = \varphi_i^n - \Delta t \nabla V(\varphi_i^n).$$

Второй этап называется «интерполяция/репараметризация» струны. В простейшем случае рассматривается так называемая параметризация равной длины дуги (*parametrization by equal arc length*). Цель параметризации – обеспечить равномерное распределение точек, учитывая расстояние между точками. В общем виде, имея значения $\{\varphi_i^*\}$, распределенные на неравномерной сетке $\{\alpha_i^*\}$, возможно выполнить интерполяцию на равномерную сетку с тем же количеством точек:

1. вычисляется длина дуги, соответствующая текущему положению точек следующим образом:

$$s_0 = 0, s_i = s_{i-1} + |\varphi_i^* - \varphi_{i-1}^*|, i = 1, \dots, N,$$

где сетка $\{\alpha_i^*\}$ получается нормализацией $\alpha_i^* = s_i/s_N$;

2. используя интерполяцию, новая позиция φ_i^{n+1} определяется в узлах регулярной сетки, где $\alpha_i = i/N$. В настоящей работе использовалась линейная интерполяция.

Следует отметить, что временная сложность выполнения второго этапа составляет $O(N)$. Именно этот этап обеспечивает равномерное распределение большей части вершин на одинаковом расстоянии друг от друга. На этом этапе возможно использование других принципов интерполяции. Например, в работе [5] применяется кубический сплайн. Также возможно применение параметризации по «энергетически взвешенной» длине дуги [5]. Однако, в настоящей работе такой подход параметризации был исключен из исследования, поскольку в задаче связывания в комплексах вида белок-белок энергетический ландшафт может характеризоваться значительными по величине энергетическими барьерами.

В качестве критерия сходимости УМС обычно выступает величина среднеквадратичного отклонения между всеми вершинами струны, вычисляемая на каждой итерации метода для текущих и предыдущих позиций вершин. Авторы УМС предлагают использовать следующий критерий завершения $\max(N^{-4}, 10^{-10})$, который использовался при реализации в настоящей работе.

Таким образом, УМС имеет только три входных параметра: количество вершин N , шаг Δt и предельное число итераций метода. При

этом первые два параметра можно определять, имея начальные представления о границах рассматриваемой области и структуре энергетического ландшафта.

Необходимо отметить, что УМС позволяет как фиксировать начальную и конечную вершину, так и оставлять свободными. Таким образом, концевые вершины в процессе работы метода могут уточнить локальные минимумы, в области которых они изначально представлены, или фиксировать одну из вершин, которая, например, определяет конечное состояние системы.

Результаты численных экспериментов

В результате выполненной работы реализован УМС с использованием аппроксимации градиента последовательным применением одномерной центральной разностной формулы численного дифференцирования, которая определяется как $[f(x+h) - f(x-h)]/[2h]$, где приращение $h = 10^{-5}$ выбрано для всех экспериментов. Применение УМС в рамках решения поставленной задачи исследования условно можно разделить на три основных этапа. На первом этапе экспериментов УМС применялся для поиска ПМПЭ на модельных потенциалах. На втором этапе рассматриваются тестовые потенциалы со сложным энергетическим ландшафтом различной размерности. На третьем этапе в качестве непрерывного потенциала рассматриваются значения оценочной функции, которая используется для оценки взаимодействия компонент в комплексе вида белок-белок.

В качестве первого потенциала выбран потенциал Muller-Browns [7], являющийся классическим демонстрационным примером потенциала для проведения тестов различных методов химической кинетики. Потенциал определяется следующим образом:

$$V(x, y) = \sum_{i=1}^4 A_i e^{a_i(x-x_i^0)^2 + b_i(x-x_i^0)(y-y_i^0) + c_i(y-y_i^0)^2},$$

где $A = [-200, -100, -170, 15]$, $a = [-1, -1, -6.5, 0.7]$, $b = [0, 0, 11, 0.6]$, $c = [-10, -10, -6.5, 0.7]$, $x^0 = [1, 0, -0.5, -1]$, $y^0 = [0, 0.5, 1.5, 1]$. На рассматриваемой области потенциал имеет два локальных минимума, один глобальный и две точки перегиба. В вычислительных экспериментах рассматривались два начальных положения струны с вершинами на отрезках с равным шагом, которые располагались в значительном отклонении от искомого пути. В результате применения УМС были найдены пути, соединяющие требуемые локальный и глобальный минимумы, а также проходящие в малых окрестностях от седловых точек. На рис. 1 представлены начальные пути и эволюции вершин в процессе работы метода, которые приводят к конечному пути, и соответствующие отклонения между вершинами струны на текущем и предыдущем шагах в зависимости от итерации (Δp_1 и Δp_2), а также отклонение от искомого

пути (Δ_{t1} и Δ_{t2}). Рассматривалось 10^3 итераций без критерия сходимости, 20 вершин с $\Delta t = 0.01$. Следует отметить, что в обоих случаях УМС привел к искомому пути, но в первом случае сходимость метода, наблюдаемая по величине отклонения, произошла позже.

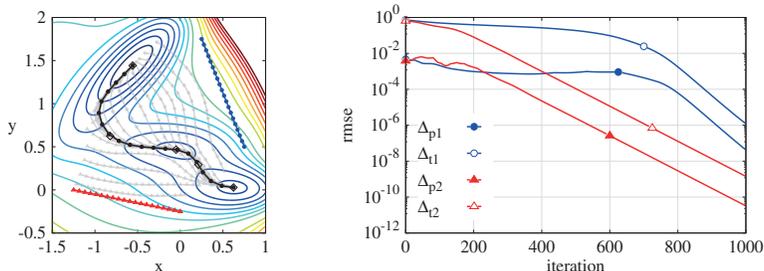


Рис. 1. Начальные, конечные и промежуточные пути на контурном графике потенциала (слева). Среднеквадратичное отклонение вершин (справа).

Второй тестовый потенциал определяется следующим образом:

$$V(x, y) = \sin(1.3x) \cos(0.9y) + \cos(0.8x) \sin(1.9y) + \cos(0.2xy),$$

где $x \in [-8, 2]$, $y \in [-5, 5]$. Потенциал выбран для демонстрации сходимости УМС при малом значении $\Delta t = 10^{-4}$. На рис. 2 на контурном графике показана сходимость 200 вершин и два начальных распределения в виде отрезков. Для одного пути приведена эволюция пути через равное количество итераций, которое можно наблюдать, в том числе, по изменению отклонения. Искомые ПМПЭ были найдены в обоих случаях.

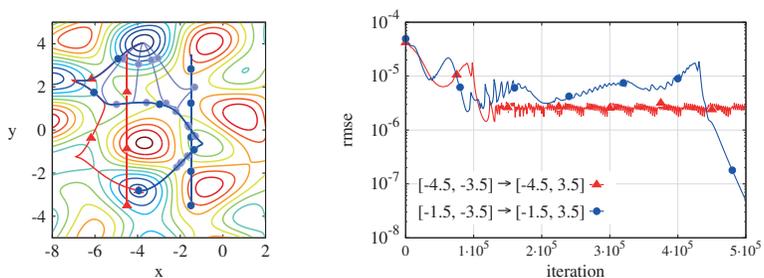


Рис. 2. Начальные, конечные и промежуточные пути на контурном графике потенциалов (слева). Среднеквадратичное отклонение вершин (справа).

Следует отметить, что в одном из случаев критерий сходимости не был бы достигнут даже при увеличении числа итераций, что видно на рис. 2. Отсутствие уменьшения значения среднеквадратичного

отклонения связано с присутствием точки излома кривой, которая зависит от используемого вида интерполяции. Указанная проблема преодолевается незначительным изменением числа вершин или изменением способа интерполяции. Следует отметить, что в обоих ПМПЭ присутствует одинаковое число изломов, однако в виду разной длины, сходимость по отклонению отсутствует только в одном случае.

Третий тестовый потенциал определяется функцией Растригина [8]:

$$V(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n (z_i^2 - 10 \cos(2\pi z_i) + 10) - 330.0, \mathbf{z} = \mathbf{x} - \mathbf{o}$$

где точка \mathbf{o} определяет глобальный минимум функции. При экспериментах в окрестности этой точки располагалась конечная вершина, а начальная выбиралась произвольно, на рис. 3 они отмечены точками. Указанная функция приведена для демонстрации поведения метода высокой мультимодальности с одинаковым числом итераций и разным числом вершин: 20 и 200. Как видно на рис. 3, при большем числе вершин ПМПЭ проходит в малой окрестности от локальных минимумов, в отличие от пути с небольшим числом вершин.

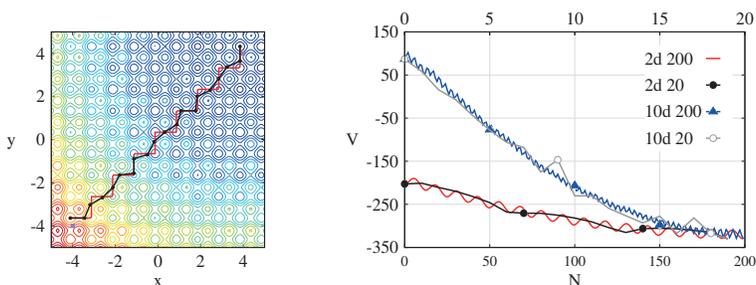


Рис. 3. Конечные пути на контуром графике потенциала (слева). Профили значений найденных путей для функции Растригина (справа).

Однако, если посмотреть профили значений на рис. 3, можно заметить, что при малом числе вершин (приблизительно через одинаковое число вершин) некоторые из них находятся в малой окрестности от локальных минимумов, а сам профиль значений для $N = 20$ успешно аппроксимирует профиль, найденный с большим числом вершин, поскольку в нём отсутствуют высокие значения функции. Аналогичная ситуация присутствует при рассмотрении функции Растригина размерности 10, где значения профиля для большего числа вершин в некоторых случаях больше, поскольку они проходят в окрестности локальных минимумов с большим значением.

Приведенные выше потенциалы организованы с применением элементарных гладких функций, где оценка градиента с использованием

численного дифференцирования позволяет довольно точно аппроксимировать градиент.

Четвертый тестовый потенциал задается функцией FastFractal DoubleDip (FFDD) [9], которая определяет фрактальную поверхность. Для функции FFDD провести аппроксимацию градиента выбранным способом затруднительно. При построении FFDD используется модель естественного процесса падения метеоров на поверхность планеты. Предполагается, что на изначально гладкую поверхность падают метеоры (в простейшем случае в виде сфер), каждый из которых образует кратер (например, полусферу). Удары метеоров распределяются случайным образом с учетом ограничения, заключающегося в том, что вероятность падения связана с размером метеора таким образом, чтобы обеспечить свойство самоподобия. Таким образом, функция FFDD обладает следующим свойством: по мере увеличения разрешения рассматриваемой области средний уровень «детализации» и наличия локальных минимумов остается прежним. Помимо этого функция FFDD не является декомпозируемой, поэтому с увеличением размерности аппроксимация градиента становится затруднительной.

На рис. 4 приведены результаты для функции FFDD. Вершины струн в 5 случаях изначально располагались вдоль соответствующих прямых соединяющих различные начальные вершины с единственной конечной точкой, ориентировочно определяющей глобальный минимум. Видны значительные изломы полученных приближений кривых, в том числе неразрешимые, как видно в центре контурного графика. Очевидно, что для нахождения ПМПЭ УМС в данном случае не применим по причине отсутствия адекватной оценки градиента.

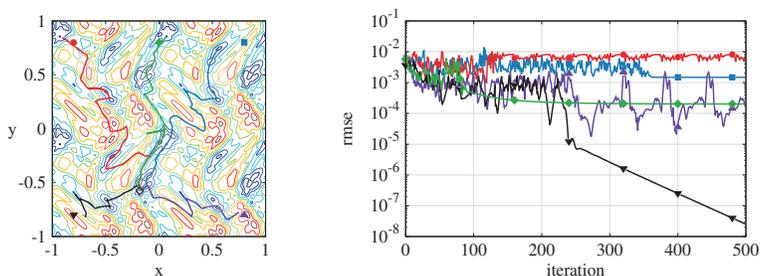


Рис. 4. Контурный график для функции FFDD (слева). Среднеквадратичное отклонение вершин струны (справа).

В качестве четвертого потенциала выбрана разработанная ранее [10] оценочная функция, которая используется для оценки энергии взаимодействия при моделировании процесса образования устойчивого

комплекса вида белок-белок при нековалентном взаимодействии компонент комплекса друг с другом. Функция состоит из трёх слагаемых: классического потенциала Леннард-Джонса «6–12», потенциала Кулона и потенциала для учёта энергии неявного растворителя. В численном эксперименте ставилась задача поиска нескольких ПМПЭ с известным конечным состоянием системы, то есть когда конечное положение одного из компонентов белок-белок комплекса известно. На рис. 5 представлен рассматриваемый комплекс (PDB ID: 2GOX), который состоит из двух компонент.

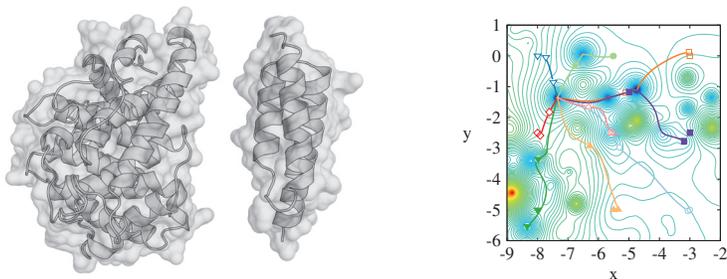


Рис. 5. Компоненты белка 2GOX (слева). Контурный график, полученный смещением одного из компонентов белка (справа).

Смещение в области связывания одного из компонент комплекса в плоскости определяется двумя координатами, для которых возможно построение контурного графика, он приведен на рис. 5. Конечные вершины располагались в окрестности известной точки связывания, а 9 начальных вершин были распределены на узлах сетки. Они обозначены на контурном графике точками. Остальные вершины струн располагались вдоль соответствующей прямой с равным шагом. Для определения каждого ПМПЭ использовались следующие параметры: $N = 50$, $\Delta t = 0.05$ и $n = 500$. На рис. 6 представлены полученные профили значений найденных путей.

Несмотря на то, что используемые в оценочной функции потенциалы в строгом смысле нелинейны, часть из них построена с применением элементарных функций, что определяет гладкость энергетического ландшафта и возможность аппроксимации градиента с хорошей точностью. На контурном графике видно, что вершины струны уточняют находящиеся в окрестностях локальные минимумы, что подтверждается соответствующими профилями значений.

Важно отметить, что контурные линии на графике распределены по значениям неравномерно. В диапазоне $[-100, 100]$ линии выбраны с шагом 25, а для оставшихся диапазонов выбран шаг 250. Такое

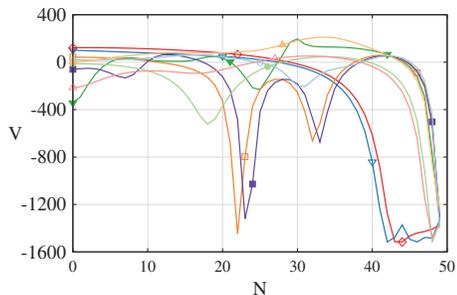


Рис. 6. Профили значений найденных путей.

распределение выбрано для анализа распределения вершин найденного ПМПЭ. Как видно на графике, при незначительных изменениях в значениях функции вершины проходят через седловые точки, несмотря на присутствие на пути глубоких минимумов.

Заключение

В результате исследования была осуществлена реализация УМС и проведены численные эксперименты по поиску ПМПЭ для различных потенциалов. Результаты экспериментов демонстрируют, что рассмотренный метод применим в задачах с относительно гладким энергетическим ландшафтом и имеет существенное преимущество – для его применения необходимо указать только три входных параметра.

В настоящее время поиск ПМПЭ различными численными методами представляет собой актуальную задачу, требующую дополнительных исследований. Например, рассмотренная задача поиска нескольких путей для комплекса белок-белок возникает при составлении базы данных энергетических барьеров между различными состояниями системы. Такой этап присутствует в кинетическом методе Монте-Карло, который используется для оценки кинетических параметров при связывании компонентов комплекса белок-белок.

Несмотря на продемонстрированные в работе преимущества, УМС он обладает существенным недостатком. Для его работы требуется аппроксимация градиента. По этой причине возрастает вычислительная сложность метода при увеличении размерности. Однако, существуют численные подходы, изначально сформулированные для систем «без градиента» [1]. Сравнение таких методов с УМС может стать темой дальнейших исследований.

Литература

1. *Wan X.* An adaptive high-order minimum action method // *Journal of Computational Physics*, Volume 230, Issue 24, 2011, doi: 10.1016/j.jcp.2011.08.006
2. *Koten B., Luskin M.* Stability and convergence of the string method for computing minimum energy paths, 2018, doi: 10.48550/arXiv.1807.06094
3. *Vanden-Eijnden E, Heymann M.* The geometric minimum action method for computing minimum energy paths // *J. Chem. Phys.*, Vol. 128, Iss. 6, 2008, doi: 10.1063/1.2833040
4. *E W., et. al* String method for the study of rare events // *Phys. Rev. B*, Vol. 66, Iss. 5, 2002, doi: 10.1103/PhysRevB.66.052301
5. *E W., et. al* Simplified and improved string method for computing the minimum energy paths in barrier-crossing events // *J. Chem. Phys.*, Volume 126, Issue 16, 2007, doi: 10.1063/1.2720838
6. *Полуян С.В., Елизаров А.А., Ершов Н.М.* Применение метода эластичной ленты для поиска пути с минимальным перепадом энергии // *Системный анализ в науке и образовании*, № 3, 2023, С. 60–65.
7. *Müller K., Brown L.* Location of saddle points and minimum energy paths by a constrained simplex optimization procedure // *Theoret. Chim. Acta* 53, 1979, doi: 10.1007/BF00547608
8. *Tang K., et. al* Benchmark Functions for the CEC'2008 Special Session and Competition on Large Scale Global Optimization, University of Science and Technology of China (USTC), School of Computer Science and Technology, Nature Inspired Computation and Applications Laboratory (NICAL), 2007.
9. *Macnish C.* Towards unbiased benchmarking of evolutionary and hybrid algorithms for real-valued optimisation // *Connection Science*, Volume 19, 2007, doi: 10.1080/09540090701725581
10. *Полуян С.В., Никулин Д.А., Ершов Н.М.* Разработка и верификация оценочной функции для учёта межмолекулярных взаимодействий в белковых комплексах // *Информационно-телекоммуникационные технологии и математическое моделирование высокотехнологичных систем: материалы Всероссийской конференции с международным участием*, 2023, С. 231–235.