

La Búsqueda Conformacional. La Búsqueda del Mínimo Local

1. Los Métodos de Minimización

Uno de los aspectos principales del diseño del Campo de Fuerzas es la posibilidad de optimizar fácilmente la geometría molecular. La optimización de la geometría es, en realidad, un problema matemático:

¿Cómo encontrar el mínimo de energía en una función arbitraria de múltiples variables?

Sea $V(q_i)$ la función energía potencial de una molécula (E_{Total}) que es función de las coordenadas de cada átomo. Al describir las ecuaciones que predicen la energía de la molécula en el Tema de Introducción a la Mecánica Molecular todos los términos dependían de las coordenadas de los átomos implicados en ese término y la suma de todos los términos era la energía potencial de la molécula. La representación de $V(q_i)$ frente a las distintas coordenadas de la molécula describen una hipersuperficie que se designa como la Superficie de Energía Potencial (*Potential Energy Surface*, PES). En la Figura 1 se ha representado respecto a dos de las variables (distancia y ángulo) una superficie potencial, en realidad la hipersuperficie no puede representarse ya que depende de multitud de variables, tantas como distancias, ángulos y ángulos de torsión posea la molécula.

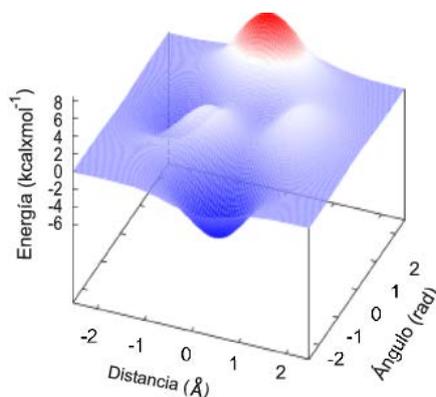


Figura 1. Superficie de Energía Potencial

En esta superficie se encuentran presentes distintos mínimos y máximos de la función potencial. Es posible distinguir dos tipos distintos de mínimos:

- Mínimo local. Cada uno de los mínimos presentes en una hipersuperficie
- Mínimo global. El mínimo de menor valor para todo el rango de coordenadas

Una representación bidimensional del gráfico ilustra más adecuadamente estos dos tipos de mínimos, tal como se observa en la Figura 2.

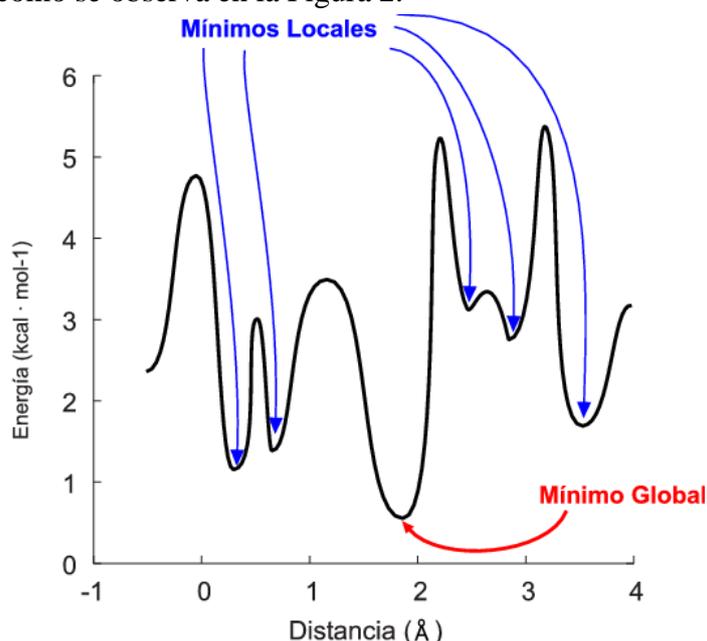


Figura 2. Tipos de Mínimos

Por tanto, podemos distinguir dos problemas matemáticos distintos que serían:

- Dado un punto arbitrario en esta hipersuperficie ¿Cuál es el MÍNIMO LOCAL más cercano?

Dado un punto arbitrario en esta hipersuperficie ¿Cuál es el MÍNIMO GLOBAL de más baja energía?

1.1. Búsqueda del Mínimo Local

Abordaremos inicialmente cómo encontrar el mínimo local. Este problema es el más simple desde un punto de vista matemático. El mínimo de una función es aquel punto donde la primera derivada de esa función es nula y su segunda derivada mayor que cero. Por tanto, dada la función potencial de un sistema molecular $V(q_i)$, es necesario encontrar los valores de las variables q_i que cumplan:

$$\frac{\partial V(q_i)}{\partial q_i} = 0 \text{ y } \frac{\partial^2 V(q_i)}{\partial q_i^2} > 0$$

La función que describe el sistema $V(q_i)$ es una función no lineal, y la obtención del mínimo para una función es un campo de las matemáticas que recibe el nombre de *Teoría de la Optimización*. Es importante destacar que:

No existe un algoritmo universal para optimizar una función.

En principio debemos hablar de Optimización más que de Maximización o

Minimización, ya que maximizar la función $V(q_i)$ es minimizar la función $-V(q_i)$. Existen distintos algoritmos matemáticos que permiten la optimización de una función no lineal, distinguiremos:

- Métodos de Primer Orden o Métodos de Gradiente. Se basan en encontrar puntos cuya primera derivada es nula.
- Métodos de Segundo Orden o Segunda Derivada. Obtienen información sobre la curvatura de la hipersuperficie, y se basan en encontrar puntos cuya segunda derivada es mayor que cero y su primera derivada es nula.

1.1.1. Métodos de Primer Orden

Podemos distinguir dos tipos de algoritmos distintos:

- Descenso de Máxima pendiente
- Gradiente conjugado

Veamos cómo funciona el método de optimización por el procedimiento de máxima pendiente con un ejemplo: el CO_2 .

Para la molécula de CO_2 solo tendremos dos variables que determinen la Energía Total de la molécula:

- la distancia de enlace $C = O$ (r_{CO}) y
- el ángulo que formen los tres átomos $O = C = O$ (θ_{OCO})

Por lo tanto su energía se expresará en Modelización Molecular como:

$$E_{CO_2} = 2K_{CO} (r_{CO} - r_{CO_{eq}})^2 + K_{OCO} (\theta_{OCO} - \theta_{OCO_{eq}})^2$$

La representación en el espacio y en el plano de esta ecuación se muestra en la Figura 3.

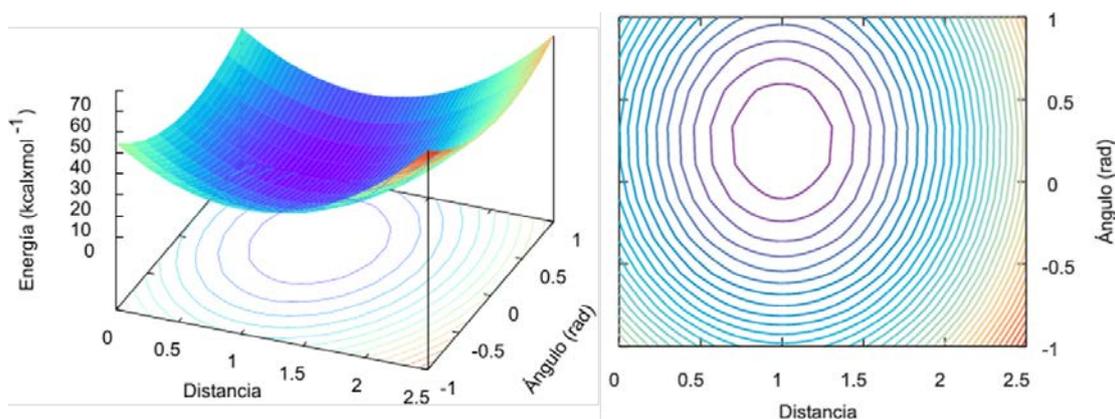


Figura 3. Representación Tri y Bidimensional de la Hipersuperficie del CO_2

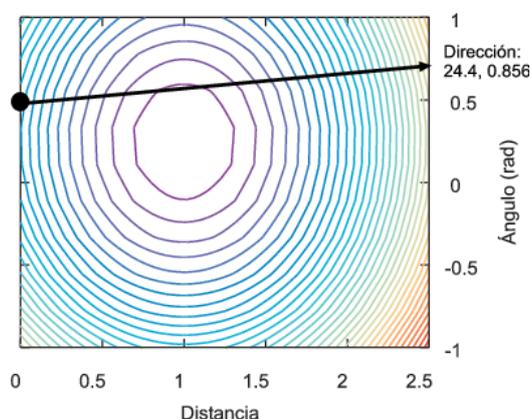
El método para alcanzar el mínimo de energía según el algoritmo de máxima pendiente es el siguiente:

1. Determinar un punto de referencia en la superficie $r_{CO} = 0\text{\AA}$, $\theta_{OCO} = 0.5\text{rad}$. Este punto de referencia se corresponde con las coordenadas donde nosotros dibujamos a la molécula inicialmente (copiar de Isis Draw, pegar en Brandy Mol y añadir Hidrógenos).
2. Evaluar la función en ese punto (sea $K_{CO} = 10.1$, $K_{OCO} = 0.4$, $r_{COeq} = 1.2$, $\theta_{OCOeq} = \pi/2 \Rightarrow 10.1 * (0 - 1.2)^2 + 0.4 * (0.5 - \pi/2)^2 = 15.0026$)
3. Evaluar el vector gradiente en ese punto y cambiar su signo

$$\text{grad}_r = \frac{\partial E_{CO2}}{\partial r} = 20.2 * (r - 1.2) = -24.24$$

$$\text{grad}_\theta = \frac{\partial E_{CO2}}{\partial \theta} = 0.8 * (\theta - \pi/2) = -0.8566$$

$$-\text{vectorgrad}(24.24, 0.8566)$$

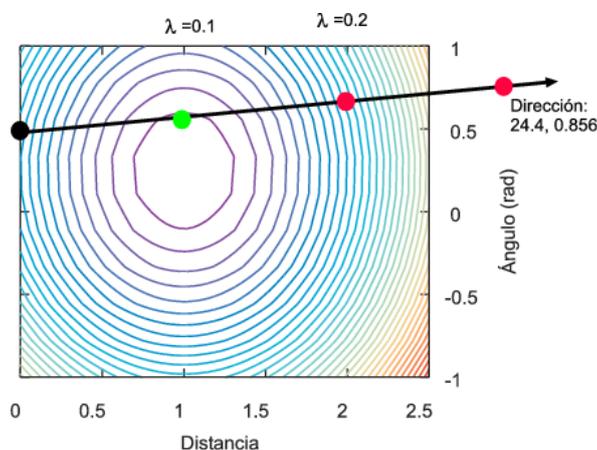


4. Cambiaremos las coordenadas a un nuevo punto que se dirija a lo largo de este vector y cuya energía sea lo más baja posible a lo largo de esta línea.

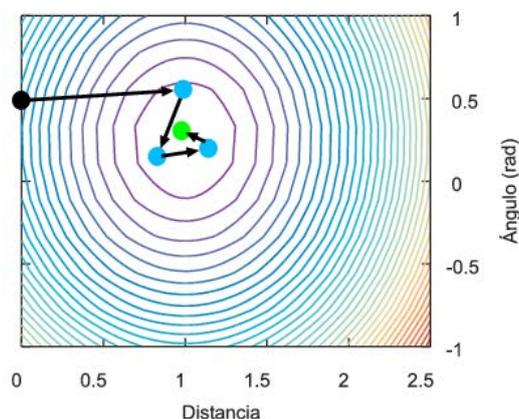
$$r_{Nueva} = r_{Antigua} + \lambda(-\text{grad}_r)$$

$$\theta_{Nueva} = \theta_{Antigua} + \lambda(-\text{grad}_\theta)$$

Para ello evaluó la E_{CO2} a lo largo de esa línea y busco el mínimo en esa dirección. En este caso $\lambda = 0.1$ produce la energía más baja.



5. Fijo este nuevo punto como punto de partida y repito el proceso



Todos los algoritmos que describimos son algoritmos *Iterativos*, es decir partimos de un punto de referencia en la hipersuperficie (**A**) y nos movemos por ciclos de acuerdo a algún criterio establecido por el propio algoritmo hasta que finalmente alcanzamos un punto estacionario. El criterio más usual para dar por terminado el proceso es que la diferencia de energía entre el punto nuevo y el anterior sea menor que el valor de RMS que damos en el cálculo.

El método de máxima pendiente tiene un problema importante, una vez conocido el gradiente es necesario encontrar un punto de mínimo a lo largo de esa línea. Esto obliga a determinar el valor de $V(q_i)$ en distintos puntos hasta encontrar un valor de mínimo. En situaciones donde el mínimo es muy pronunciado es posible que entremos en un proceso oscilatorio donde alcanzamos un punto A que nos envía a un punto B, y este de nuevo nos envía al punto A.

El método del gradiente conjugado se basa en utilizar un valor prefijado para λ que se calcule basándose en los vectores gradientes obtenidos en ese paso y en el paso previo.

El paquete de Mecánica Molecular Tinker no ofrece este tipo de algoritmos ya que son muy poco eficientes para la Búsqueda del Mínimo Local.

1.1.2. Métodos de Segundo Orden

Los métodos de primer orden suelen tardar mucho en alcanzar el mínimo de energía cuando se encuentran en las cercanías de este, ya que en esas zonas el valor del gradiente es muy pequeño. Recordad que el valor del gradiente es el de la derivada de la función, y en los puntos de máximo y mínimo la derivada de la función tiene valor nulo.

Por ello, se desarrollaron los Métodos de Segunda derivada que acumulan más información al hacer uso de la segunda derivada, que se designa de forma habitual como la matriz Hessiana. El valor de la segunda derivada en un punto de máximo es menor que cero y en un punto de mínima es mayor que cero, pero en cualquier caso no se acerca a cero donde por lo que es posible tener un valor real no nulo más fácil de calcular por procesos computacionales.

Podemos distinguir distintos algoritmos para la Optimización por Métodos de

Segundo Orden:

- Newton-Raphson (método Newton en TINKER)
- BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) (método Minimizar en TINKER)
- OCVM (Optimally Conditioned Variable Metric) (método Optimizar en TINKER)
- Eigenvector Following (este método se utiliza en el programa semiempírico MOPAC que veremos más adelante)

En este caso el proceso matemático es más complejo. Explicaremos inicialmente el método de Newton-Raphson para determinar las raíces de una función cualquiera. El protocolo que se sigue es el siguiente:

1. Sea $f(x)$ una función dada
2. Determino el valor de esta función en un punto de referencia x_A . Su valor será $f(x_A)$
3. Determino la derivada de esa función $f'(x)$
4. La línea tangente $y = Ax + B$ en x_A tendrá una pendiente $f'(x_A) \Rightarrow y = f'(x_A)x + B$
5. La línea tangente debe pasar por x_A y $f(x_A)$ por ello
$$f(x_A) = f'(x_A)x_A + B \Rightarrow B = f(x_A) - f'(x_A)x_A$$
y la línea tangente es
$$y = f'(x_A)x - f(x_A) + f'(x_A)x_A$$
6. Esa línea cruza con el eje x en x_B donde
$$0 = f'(x_A)x_B - f(x_A) + f'(x_A)x_A \Rightarrow x_B = x_A - \frac{f(x_A)}{f'(x_A)}$$
7. Tomo x_B como siguiente punto y comienzo una nueva iteración ($x_A = x_B$)

Por tanto, las iteraciones del método Newton-Raphson se basan en buscar un nuevo punto que cumple que $x_B = x_A - \frac{f(x_A)}{f'(x_A)}$.

La ecuación $0 = f'(x_A)x_B - f(x_A) + f'(x_A)x_A$ se cumplirá exactamente si $f(x_A) = 0$ y en ese caso $x_A \equiv x_B$, o lo que es lo mismo $x_A - x_B = 0$. En este momento hemos encontrado un punto $x_A \equiv x_B$ donde la función $f(x)$ posee un valor nulo $f(x_A) = 0$. Es decir el método permite con un algoritmo fácil encontrar las raíces de una función.

En Modelización Molecular buscamos optimizar la función potencial (encontrar sus mínimos o máximos) y, por tanto, buscamos las raíces de la primera derivada de esa función. Esto implica que debemos usar el método Newton-Raphson pero aplicado a la primera derivada de la Energía Potencial.

Optimizar $V(q_i) \Rightarrow$ Raíces de $f(x) = V'(q_i)$

$$x_B = x_A - \frac{f(x_A)}{f'(x_A)} \Rightarrow q_B = q_A - \frac{V'(q_A)}{V''(q_A)}$$

La segunda derivada de la función potencial es la Hessiana o matriz de constante de fuerzas ($H(q_i)$), y éste procedimiento de cálculo requiere conocer la Hessiana y el gradiente ($g(q_i)$) en cada punto sobre el que estamos iterando, por ello se designa como un Método de Segundo Orden, ya que necesitamos conocer el valor de la segunda derivada de la $V(q_i)$.

$$q_B = q_A - \frac{g(q_A)}{H(q_A)}$$

La principal dificultad de estos métodos reside en la necesidad de calcular la Hessiana en cada punto, ya que desde un punto de vista matemático requerimos conocer el valor del gradiente en las cercanías de ese punto para estimar el valor de la Hessiana en el mismo. Por ello, se intenta evitar, en la medida de lo posible, un cálculo exhaustivo de la Hessiana de la Energía Potencial. Una forma de evitar esto se centra en determinar la Hessiana en un paso y después aproximar su valor en los pasos siguientes. Éste es el protocolo que utilizan los métodos OCVM o BFGS. Por ello, constituyen algoritmos útiles para la minimización de moléculas que se encuentran muy lejanas al mínimo de energía donde no debemos consumir grandes recursos de computación para acercarnos al mínimo inicial. El método Newton-Raphson es más útil en la minimización de moléculas que se encuentran ya cercanas al mínimo, y además, al determinar valores nulos del gradiente es útil para localizar mínimos y máximos de energía que corresponden con los Estados de Transición en un equilibrio conformacional.

1.2. La Búsqueda del Mínimo Global

La optimización global de estructuras moleculares es un problema clásico de la Química Teórica y la Biofísica. Implica responder de una forma matemática a la siguiente pregunta:

Para una molécula dada ¿Cuál es la conformación de más baja energía?

Si la superficie de energía potencial de una molécula es la mostrada en la Figura 4, debemos encontrar el valor del mínimo global.

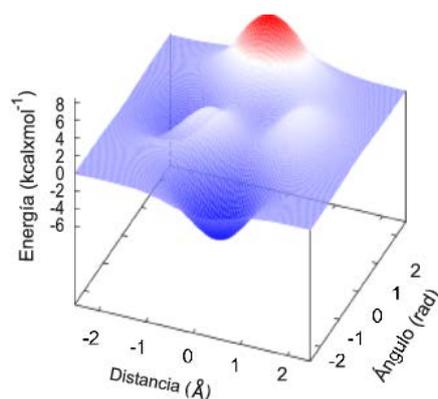


Figura 4. Superficie de Energía Potencial con varios Mínimos

Aunque este problema es simple de enunciar, no lo es tanto el cómo resolverlo, por dos razones primordiales:

- El número de conformaciones de una molécula crece exponencialmente con el tamaño molecular, es decir, en el etano tenemos 6 conformaciones (3 eclipsadas y 3 alternadas de idéntica energía) en el propano tendremos dos enlaces a rotar y por tanto $6 \times 6 = 36$ conformaciones a lo largo de los enlaces C1-C2 y C2-C3.
- El número de mínimos locales que aparecen en la superficie de energía potencial (PES) también crece de forma muy rápida y por tanto los métodos de optimización suelen quedar atrapados en mínimos locales y no alcanzan el mínimo global.

Se pueden distinguir varios métodos de búsqueda del mínimo global:

1. Métodos determinísticos

Los métodos determinísticos intentan generar todas las posibles combinaciones de las distintas variables de forma sistemática y evalúan el potencial en cada uno de esos puntos. Son métodos absolutos porque visitan todas las conformaciones predefinidas pero carecen de utilidad cuando el sistema posee muchas variables ya que el cálculo crece de forma exponencial. Por ello se utilizan únicamente con moléculas pequeñas o en sistemas grandes donde se imponen restricciones.

Los más utilizados son el Método de Búsqueda Sistemática y el Método de Branch-and-Bound (Ramificar y Limitar)

2. Métodos estocásticos

Los métodos estocásticos (aleatorios) se basan en realizar una búsqueda al azar de las distintas variables del sistema. El sistema suministra después la información de todos los mínimos encontrados y tan solo queda evaluar cuál es el de mínima energía de todos los encontrados. Dentro de este grupo podemos destacar:

3. El método de Basin Hopping o Método Monte-Carlo

Consiste en generar de forma aleatoria una combinación de variables de los

ángulos de torsión y evaluar la energía de esta combinación.

El programa BrandyMol permite realizar búsquedas conformacionales utilizando el método de Búsqueda Sistemática y por el Método de Basin-Hopping.

El *Método de Búsqueda Sistemática* se lleva a cabo en BrandyMol evaluando la Energía de la molécula imponiendo restricciones a la molécula. Por ejemplo, si queremos realizar la Búsqueda Determinística de los Mínimos del etano escogeríamos un enlace de torsión dado y evaluaríamos la energía de esta molécula con distintos valores de este ángulo permitiendo que la molécula optimice todos los grados de libertad excepto esa torsión que se mantiene fija.

Para realizar esto es necesario modificar el Fichero Key que controla cómo el programa Tinker realiza la optimización de la molécula. En este fichero debemos incluir un comando que impida la minimización de una torsión, este comando es RESTRAIN-TORSION (*Ver la Ayuda de FicheroKey*).

El *Método Basin Hopping* es el procedimiento de trabajo utilizado por el programa SCAN (Búsqueda Conformacional (Newton y Optimizar) de TINKER.

Este método se basa en introducir una molécula que ha sido optimizada previamente para que sea un mínimo local de la molécula (A) y decidir que enlaces serán rotados. El programa de forma aleatoria rota esos enlaces para generar una nueva molécula (B) que después se vuelve a optimizar por el método Newton u Optimizar para alcanzar otro mínimo (C). Si la diferencia energética entre A y C es menor que un determinado valor (Threshold) se considera que este mínimo es nuevo y se apunta su energía. Después se continúa rotando los enlaces otro valor aleatorio en otra dirección distinta (A->D) y volvemos a optimizar esta nueva estructura para alcanzar otro mínimo (E):

- si la diferencia de energía es mayor que Threshold lo descartamos
- si la energía de E es idéntica a la de A o C consideramos que ese mínimo ya lo teníamos guardado y lo descartamos
- en caso contrario consideramos que E es un nuevo mínimo y lo apuntamos en nuestra lista

El sistema busca de forma aleatoria la rotación en determinadas direcciones a lo largo de cada ángulo de torsión y cuando finaliza empieza a hacerlo con el siguiente mínimo que encontró en su lista

De esta forma es probable que visitemos casi todos los mínimos de la molécula, y por tanto, aquel de más baja energía será el Mínimo Global.

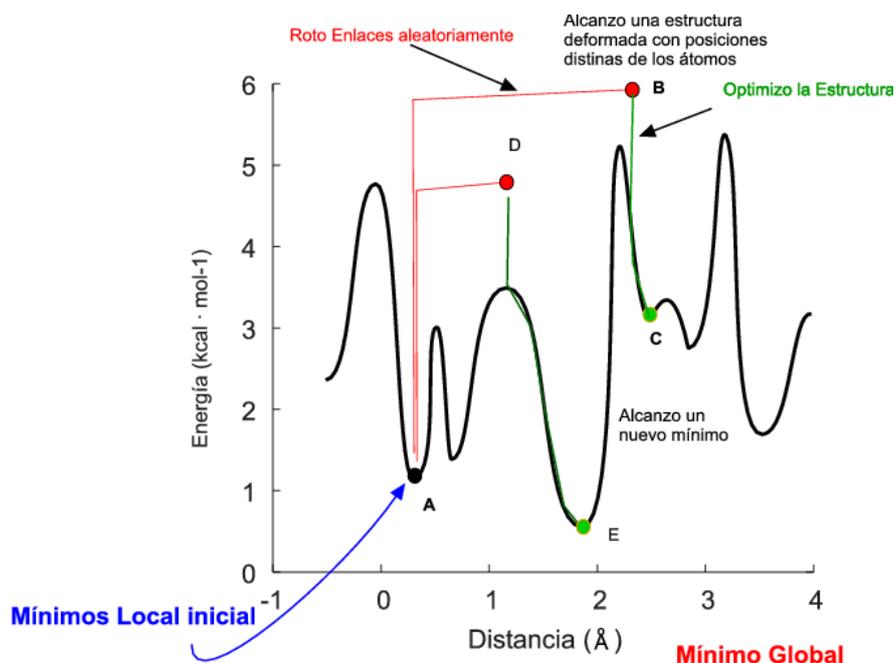


Figura 5. Búsqueda del Mínimo Global con SCAN

Cuando ejecutamos el programa SCAN en BrandyMol aparece la pantalla que se muestra en la Figura 6:



Figura 6. Pantalla de Scan en BrandyMol

Donde se nos pide que introduzcamos los siguientes valores:

- RMS: el valor de diferencia energética para el proceso de minimización local
- Direcciones: el número de direcciones en donde buscaremos de forma aleatoria a lo largo de cada torsión
- Treshold (Intervalo): la diferencia energética entre dos mínimos para considerar que el nuevo mínimo se acepta

El programa procederá de la siguiente manera:

1. Calculará la energía de la molécula que se encuentra en pantalla en ese momento
2. Decidirá qué ángulos de torsión se pueden rotar en la molécula
3. Establecerá el número de direcciones de búsqueda dentro de cada ángulo de

torsión permitido

4. Moverá por pasos de forma aleatoria una combinación de los ángulos de torsión permitidos
5. Minimizará la molécula cuyas nuevas coordenadas se han calculado y mirará si supera la energía del Treshold establecido
6. Mirará si la molécula tiene la misma energía que alguna otra ya determinada previamente
7. Si no encuentra ésta energía guarda esa conformación y la considera un nuevo mínimo

Existen otros métodos de estimar los mínimos locales de una molécula como son:

- Los Métodos heurísticos
- Los Métodos de suavizado

Pero estos no serán estudiados en este curso.