



元动力学增强采样方法的改进及最新进展*

童明琼¹⁾ 尹跃文²⁾ 史志宏²⁾ 曹赞霞^{2)**}⁽¹⁾ 德州学院健康医学院, 新型药用辅料与缓控释制剂山东省工程研究中心, 德州 253023; ⁽²⁾ 德州学院生物物理研究院, 德州 253023)

摘要 蛋白质等生物大分子的功能实现依赖于构象动态变化及变构调控, 对其分子机制的解析是理解生命过程的重要基础。分子动力学模拟是探究其原子水平构象演化的有力工具, 但传统方法受模拟时间尺度与高自由能势垒限制, 难以有效捕捉稀有构象及其转变路径, 增强采样技术的发展成为突破这一瓶颈的关键。元动力学作为经典增强采样技术, 存在对集体变量高度依赖以及偏置势累积误差显著等缺陷。本文评述3类核心改进策略: 随机重置与元动力学相结合方法, 通过轨迹重置机制提升采样效率且规避集体变量优化难题; SinkMeta方法利用“下沉”偏置效应实现特定区域及路径的高效探索; OPES混合方法则通过优化目标分布或偏置构建方式, 提高自由能估计的稳定性。这些方法为复杂生物体系自由能景观刻画和构象转变研究提供了新思路, 并推动了增强采样方法的持续发展。

关键词 增强采样, 元动力学, 生物大分子, 自由能计算

中图分类号 Q61

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0145

CSTR: 32369.14.pibb.20260145

分子动力学模拟凭借其原子级分辨率优势, 已成为研究生物大分子构象转变及功能调控的重要手段^[1-2]。然而, 蛋白质等生物大分子的构象演化往往跨越多个时间和空间尺度, 且伴随稀有构象事件与较高自由能势垒, 导致传统模拟采样方法难以在可及时间尺度内对构象转变路径实现充分采样。尽管增强采样技术的出现在一定程度上缓解了这一困境, 但不同增强采样方法在理论基础和实现路径上存在明显差异^[3-4]。部分方法依赖于预先定义的集体变量 (collective variable, CV), 通过在低维反应坐标上施加偏置来加速采样; 另一部分方法则通过温度交换、哈密顿量调制或动力学重加权等方式增强体系对高能区域的探索能力, 并不直接依赖集体变量。因此, 增强采样方法面临的挑战并不完全相同, 就依赖于集体变量的增强采样方法而言, 其性能明显受制于集体变量选择、自由能重构精度、动力学信息保持及复杂体系适用性等因素。

元动力学 (metadynamics, MetaD) 是一类经典的基于集体变量的增强采样方法, 与传统固定窗口的采样策略 (如伞状采样) 相比, 该方法具有较强的自适应性, 能够沿反应坐标以预先设定的频率添加偏置势, 推动体系逃离自由能低谷并探索更广

泛的构象空间, 已广泛应用于蛋白质构象转变、蛋白质-配体相互作用以及核酸动力学等问题的研究。然而, MetaD仍存在若干固有局限, 例如对集体变量选择高度敏感、偏置势累积过程可能带来系统误差, 以及在复杂自由能景观中采样效率受限等。近年来, 围绕上述关键问题, 研究者发展出多种基于MetaD改进的新型增强采样策略, 为突破时间尺度瓶颈、精准解析复杂生物体系自由能景观提供了新的解决方案。本文主要评述以下3类具有代表性的MetaD改进型增强采样方法。

1 将随机重置与元动力学相结合的增强采样方法

MetaD作为经典的增强采样方法之一, 已广泛用于加速常规分子动力学 (molecular dynamics, MD) 时间尺度内难以观测的稀有事件。其核心思想是: 首先选取能够表征体系慢自由度的集体变

* 国家自然科学基金 (32571444) 和山东省自然科学基金 (ZR2025MS280, ZR2024QC369) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0534-6073873, E-mail: qiayilai@mail.ustc.edu.cn

收稿日期: 2026-03-25, 接受日期: 2026-05-13

量,随后沿这些CV构造并逐步累积外加偏置势,以增强体系在相空间中的采样,促使其摆脱亚稳态并加速不同稳态之间的转变。尽管如此,MetaD的加速效果在很大程度上取决于CV的选取质量。理想的CV不仅需要有效辨识相关亚稳态,还应刻画这些状态之间的互变动力学;若采用次优CV(suboptimal CVs),则可能引发滞后效应,并降低无偏自由能面及动力学性质推断的可靠性。

针对这一局限,Blumer等^[5]提出将随机重置(stochastic resetting, SR)与MetaD相结合的改进策略(图1):在每次SR事件发生时,将MetaD累积的偏置势完全清零,从而把原本连续的长时间动力学过程分解为多段较短且彼此独立的子轨迹。该方法在保留MetaD偏置增强作用的同时,可进一步提升采样效率;更重要的是,当所选CV并非最优时,SR还能在一定程度上弥补因CV表征不足而导

致的性能下降,从而使次优CV条件下的采样加速效果接近理想CV情形。其核心创新主要体现在两方面。第一,其采用信息驱动的状态依赖型重置机制,仅在满足预设条件(如反应坐标与目标的距离超出阈值)时触发重置,从而更高效地引导系统跨越局部能垒并显著提升采样效率。将该重置机制与MetaD结合后,即便采用次优集体变量,仍可实现接近最优集体变量的采样加速效果,既规避了优化集体变量的烦琐过程,又几乎不产生额外计算成本。第二,该方法还可从重置后的模拟轨迹中,提取无偏的平均首次通过时间、直接传输时间等关键动力学观测值。总体而言,SR与MetaD的结合为稀有事件采样提供了一种对集体变量依赖相对较低的增强采样思路,尤其适用于集体变量难以预先准确构建的蛋白质构象变化和配体解离等问题。

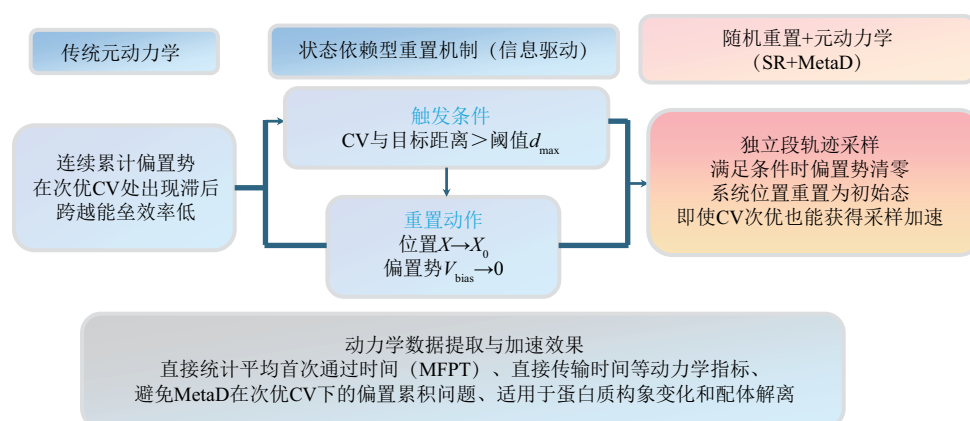


Fig. 1 Schematic diagram of enhanced sampling method combining random resetting and metadynamics

图1 随机重置与元动力学相结合的增强采样方法示意图

2 针对自由能景观特定区域进行增强采样的SinkMeta方法

如前所述, CV的选取质量及其维度控制始终是增强采样研究中的核心挑战。传统MetaD通常倾向于驱动体系在整个CV空间内广泛探索,但在药物-生物大分子相互作用等实际研究中,研究者关注的往往并非完整的笛卡尔空间,而是某条潜在结合通道、若干候选结合位点,或与目标过程直接相关的局部构象区域。针对这一问题,深圳湾实验室杨奕团队提出了一种新型“下沉式”增强采样方法——SinkMeta^[6](图2)。该方法基于ConvMeta算

法(通过网格化卷积近似实现MetaD等价采样效果),通过“下沉”CV空间中预设网格区域的偏置势,在区域边缘形成约束势的“陡坡”,从而将分子动力学模拟中集体变量的探索范围限制在预定义区域内,主动引导体系向目标区域演化,有效避免了对无关构象空间的低效探索,大幅缩短了采样时长。与依赖解析限制势的漏斗型MetaD等方法相比, SinkMeta无需复杂的解析表达,仅需在目标区域(如特定路径)布置高斯基函数网格,即可灵活定义复杂几何形状的采样区域。该方法适用于高维空间中最小自由能路径的采样,能够处理任意形状的集体变量子空间,并以较少采样步数实现不同形状、不同维度子空间自由能景观的有效估计。其核

心创新体现在两个方面：一是提出“下沉”采样概念，通过调控偏置势能实现区域限制性采样；二是融合增强采样与局部约束的优势，有效克服了传统方法在复杂能量景观中面临的局限性。

SinkMeta 方法已在丙氨酸二肽/十肽构象探索及香豆素/DNA 结合等体系中得到验证，能够高效采样多种复杂情形，包括特定集体变量区间、不规则集体变量子空间以及高维集体变量空间中的一维路径采样问题。特别是在路径采样方面，SinkMeta 可直接在原始集体变量空间中实现连续的一维路径

探索，克服了传统伞状采样需要离散窗口以及 Path-CV 方法需要额外施加法向距离约束的局限，并可自然地处理周期性与非周期性路径，为解析变构过程的构象转变路径提供了全新视角。需要注意的是，在实际应用中，SinkMeta 仍需关注网格边界效应，并保证初始构象位于网格范围内，同时合理设置格点范围与下沉深度参数，以避免边界效应与集体变量逃逸问题。此外，其构建的静态限制势还可独立用于其他增强采样方法，显示出良好的通用性与可扩展性。

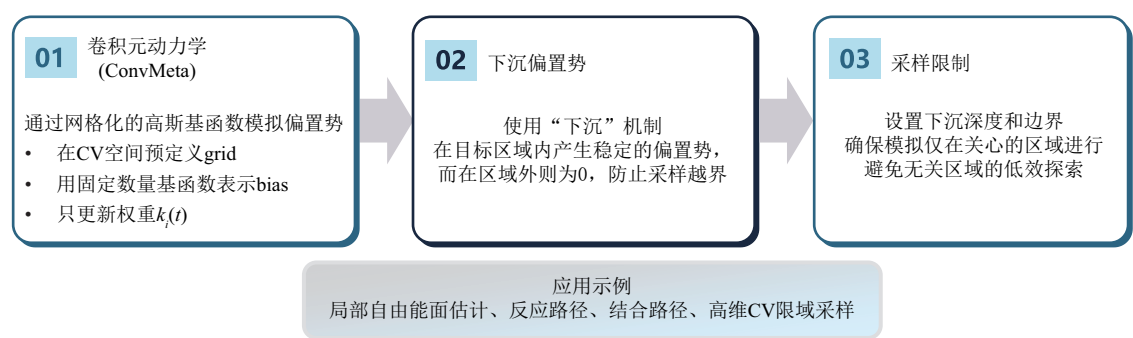


Fig. 2 Key mechanisms and application examples of the SinkMeta method
图2 SinkMeta方法的关键机制与应用示例

3 即时概率增强采样与其他自由能方法耦合形成的协同增强采样方法

MetaD 通过向集体变量空间施加高斯函数偏置势，推动体系跨越能垒、拓宽构象采样空间。该方法对集体变量选择依赖性极强，偏置势具有显著时间依赖性，存在过度推动系统进入高能区域的风险，且收敛质量依赖于高斯偏置势高度 HILLs、沉积频率以及偏置因子 γ 的选择，导致在复杂体系中难以兼顾采样效率与自由能计算精度。即时概率增强采样 (on-the-fly probability enhanced sampling, OPES) 是从 MetaD 发展而来的增强采样方法，相比于 MetaD 方法，OPES 能够迅速收敛到准静态偏置势，其不再是迭代估算平均力势 (PMF，即自由能面)，而是通过核密度估计直接重建底层概率分布。基于即时概率分布重建和准静态偏置，OPES 能够克服 MetaD 重加权复杂、易过度推动体系等固有缺陷，但单独 OPES 仍难以完全解决复杂体系中的探索、收敛与高精度自由能恢复问题。因此，围绕 OPES 构建混合方法，已成为 MetaD 改进与扩展中的一个重要发展方向。OPES 与参考势

(reference potential method, RPM) 方法结合形成的 OPES-RPM^[7]、与扩展体系自适应偏置力 (extended-system adaptive biasing force, eABF) 方法结合形成的 OPES-eABF^[8]，均展现出优于传统方法的采样性能。OPES-RPM 方法的核心是在 RPM 框架中引入 OPES 偏置来改善参考势与目标势之间的相空间重叠，从而缓解因分布重叠不足导致的收敛困难：一方面沿反应坐标施加 OPES 偏置以促进势垒跨越、增强稀有区域采样；另一方面构造基于参考势与目标势概率分布差异的修正势，逐步提高两者在关键正交自由度上的有效重叠，进而降低重加权方差并提升自由能计算的收敛性。在 OPES-eABF 方法中，通过将 OPES 与扩展体系自适应偏置力 eABF 相结合，在较大程度上兼顾了“快速探索”与“精确重加权”两项目标。其中，OPES 利用其准静态偏置特性实现对构象空间的快速开启并避免过强驱动，eABF 则进一步温和地消除剩余自由能势垒、提升采样过程的稳健性；与此同时，扩展体系实现了物理体系与时间依赖偏置之间的统计解耦，使无偏概率分布能够被更准确地恢复。该方法已成功应用于非对称双阱势、Müller-

Brown 势以及真空中的丙氨酸二肽体系。

4 研究意义与展望

精准刻画复杂生物体系的自由能景观是解析蛋白质变构机制的核心科学问题。增强采样技术的发展,为突破传统分子动力学模拟的时间尺度与能量势垒限制提供了关键方法支撑。本文围绕复杂生物体系自由能景观的构建与解析,评述了3种MetaD改进型增强采样方法,重点阐述了其在突破时间尺度限制、提升稀有事件采样效率、精准捕获关键构象区域等方面的技术优势,为揭示生物大分子体系构象转变与变构调控机制提供了方法学参考。相关方法的发展表明,增强采样正由传统单一偏置方式向自适应调控、多方法耦合和高精度重加权方向持续演进,已成为分子模拟方法学发展的重要方向。近年来,尽管相关研究取得了显著进展,但该领域仍面临诸多共性挑战,包括高维集体变量的有效表征,自由能计算精度与动力学可恢复性的权衡,以及膜蛋白、多蛋白质复合体等复杂体系中的算法效率与方法稳健性等问题。未来,随着机器学习与分子模拟的深度融合,数据驱动的集体变量自动学习、面向关键自由能区域的自适应偏置策略,以及随机重置、概率增强采样等多技术协同的混合采样

框架,有望进一步提升复杂自由能景观的探索能力,并为蛋白质动态调控机制研究及理性药物设计提供更加坚实的方法学支撑。

参 考 文 献

- [1] Henzler-Wildman K, Kern D. Dynamic personalities of proteins. *Nature*, 2007, **450**(7172): 964-972
- [2] Mao C, Zhao R J, Dong Y J, *et al.* Conformational transitions and activation of the adhesion receptor CD97. *Mol Cell*, 2024, **84**(3): 570-583.e7
- [3] Cui T, Zhou Y, Wang T. Recent advances in artificial intelligence-driven biomolecular dynamics simulations based on machine learning force fields. *Curr Opin Struct Biol*, 2025, **95**: 103191
- [4] Yan D, Ma Y, Chen X, *et al.* Molecular dynamics-driven drug discovery. *Phys Chem Chem Phys*, 2025, **27**(24): 12633-12651
- [5] Blumer O, Reuveni S, Hirshberg B. Combining stochastic resetting with Metadynamics to speed-up molecular dynamics simulations. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 240
- [6] Pan Z, Li M, Chen D, *et al.* A sinking approach to explore arbitrary areas in free energy landscapes. *JACS Au*, 2025, **5**(6): 2898-2908
- [7] Cheng S, Yan S, Wang B. Matching the probability distribution on-the-fly: OPES-based dual-level free energy calculation. *J Chem Theory Comput*, 2025, **21**(17): 8341-8351
- [8] Hulm A, Schiller R P, Ochsenfeld C. Combining fast exploration with accurate reweighting in the OPES-eABF hybrid sampling method. *J Chem Theory Comput*, 2025, **21**(13): 6434-6445

Improvements and Recent Advances of Metadynamics Enhanced Sampling Method*

TONG Ming-Qiong¹⁾, YIN Yue-Wen²⁾, SHI Zhi-Hong²⁾, CAO Zan-Xia^{2)**}

⁽¹⁾*Shandong Provincial Engineering Research Center of Novel Pharmaceutical Excipients Sustained and Controlled Release Preparations,*

School of Health and Medicine, Dezhou University, Dezhou 253023, China;

²⁾*Institute of Biophysics, Dezhou University, Dezhou 253023, China)*

Abstract The functional realization of proteins and other biological macromolecules depends on conformational dynamics and allosteric regulation, and elucidating their molecular mechanisms is an important foundation for understanding life processes. Molecular dynamics simulations are a powerful tool for investigating conformational evolution at the atomic level. However, traditional methods are limited by simulation timescales and high free-energy barriers, making it difficult to effectively capture rare conformations and their transition pathways. As a result, the development of enhanced sampling techniques has become key to overcoming this bottleneck. As a classical enhanced sampling technique, metadynamics suffers from several shortcomings, including strong dependence on collective variables and significant errors caused by bias potential accumulation. This article reviews three major improvement strategies. The first combines stochastic resetting with metadynamics, using trajectory-resetting mechanisms to improve sampling efficiency while avoiding the difficulty of optimizing collective variables. The second, SinkMeta, employs a “sinking” bias effect to enable efficient exploration of specific regions and paths. The third, OPES-based hybrid methods, improve the stability of free-energy estimation by optimizing the target distribution or the way the bias is constructed. These methods provide new ideas for characterizing free-energy landscapes and studying conformational transitions in complex biological systems, while also promoting the continued development of enhanced sampling methodologies.

Key words enhanced sampling, metadynamics, biomacromolecules, free energy calculations

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0145

CSTR: 32369.14.pibb.20260145

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32571444) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2025MS280, ZR2024QC369).

** Corresponding author.

Tel: 86-534-6073873, E-mail: qiyilai@mail.ustc.edu.cn

Received: March 25, 2026 Accepted: May 13, 2026