

Supporting information: BAR-based Optimum Adaptive Sampling Regime for Variance Minimization in alchemical transformation

Zhao X. Sun^{1}, Xiao H. Wang¹, and John Z.H.Zhang^{2,3,4*}*

¹State Key Laboratory of Precision Spectroscopy, Institute of Theoretical and Computational Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China

²NYU-ECNU Center for Computational Chemistry at NYU Shanghai, Shanghai 200062, China

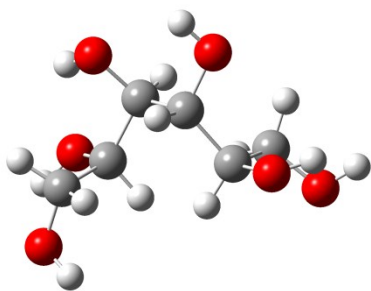
³School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062, China

⁴Department of Chemistry, New York University, NY, NY 10003, USA

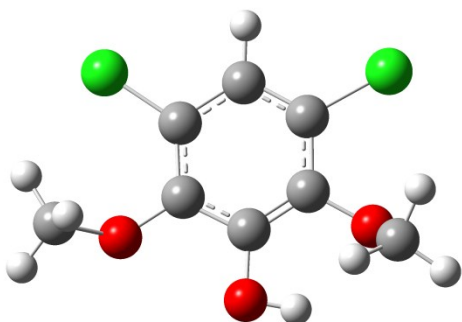
*To whom correspondence should be addressed: proszx@163.com, john.zhang@nyu.edu

Figure S1. Structures of molecules simulated in this work. (Red O atom, grey C, white H, green Cl, blue N atom.)

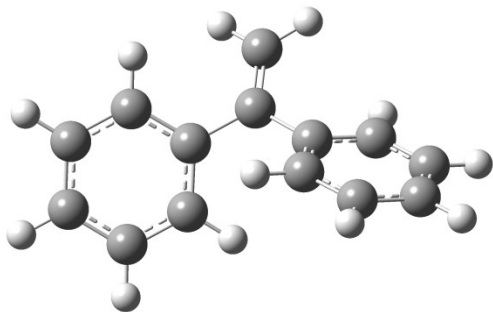
a) SAMPL4-1



b) SAMPL4-10



c) SAMPL4-20



d) SAMPL4-20

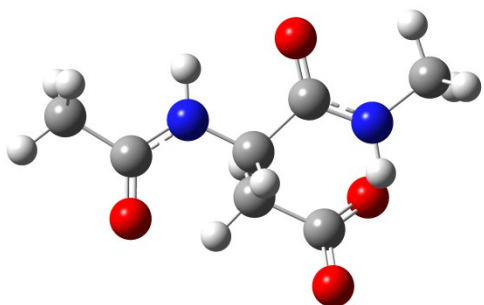
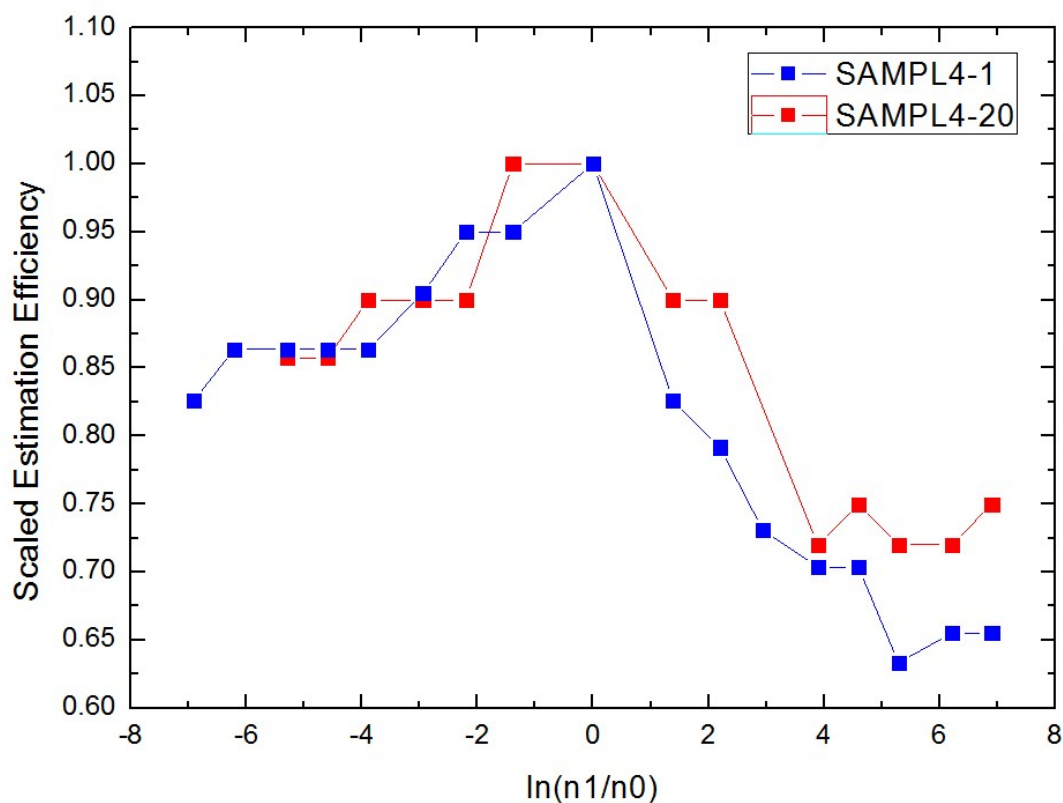


Figure S2.Dependence of estimation efficiency on the ratio of $\frac{n_1}{n_0}$ for the solvation of SAMPL4-1

molecule and SAMPL4-20 molecule for intermediate states with lambda values of 0.9 and 1.0 with the total sampling time of 1ns. Note that the results are ‘real’ observed values, each point of which is collected by single independent run.



$$\frac{n_1}{n_0}$$

Figure S3. BAR estimates as a function of the ratio of $\frac{n_1}{n_0}$ for the same systems of Figure S2. Note that the results are ‘real’ observed values, each point of which is collected by single independent run.

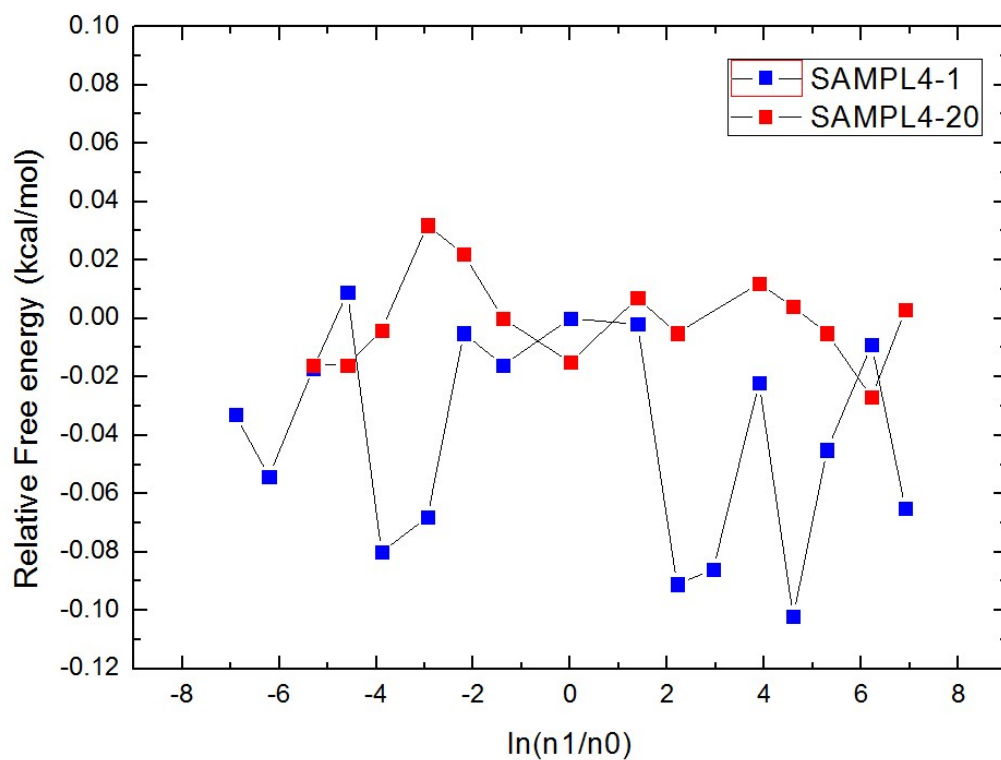
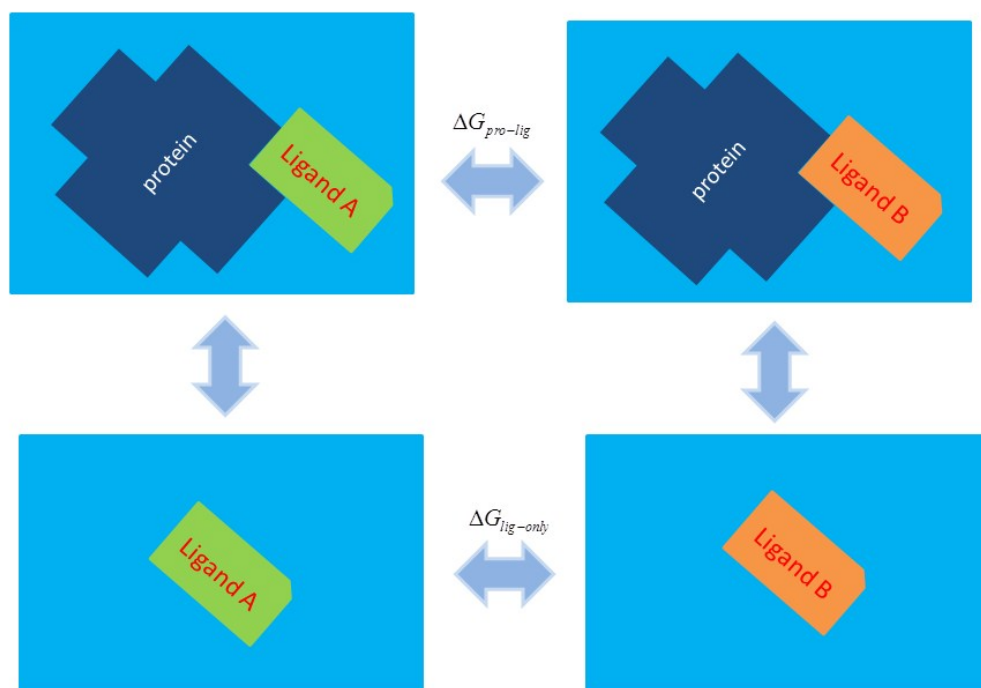
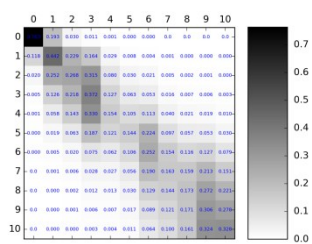


Figure S4. Thermodynamic cycle used to calculate relative binding affinity. ($\Delta\Delta G = \Delta G_{pro-lig} - \Delta G_{lig-only}$)

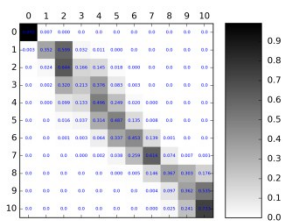


FigureS5. Overlap Matrix for solvation set.

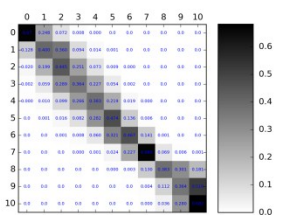
a) TIP3P



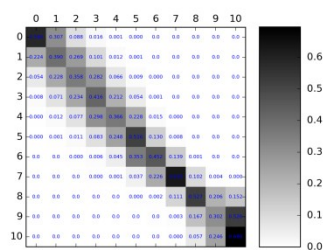
b) SAMPL4-1



c) SAMPL4-10



d) SAMPL4-20



e) asp

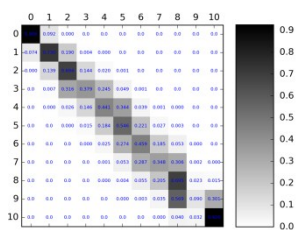


Table S1. (mini set) Free energy differences computed via NOBAR (Neighboring Optimum BAR) and NBAR (normal BAR) as well as the corresponding experimental values for solvation dataset. (All values in kcal/mol). SD denotes standard deviation.

mini	exp	LTL	SD	NOBAR	SD	NBAR	SD
TIP3P	-6.31	-6.18	0.05	-6.27	0.08	-6.21	0.08
SAMPL4-1	-23.7	-23.7	0.2	-23.22	0.59	-24.03	0.62
SAMPL4-10	-6.2	-5.8	0.1	-5.74	0.27	-5.70	0.13
SAMPL4-20	-2.8	-2.9	0.1	-2.97	0.33	-2.85	0.15
Aspartate	N/A	73.84	0.07	74.19	0.28	75.05	0.35

Table S2. $\sum_j TDV_{ij,i}$ for GOBAR (Global Optimum BAR) and NBAR (normal BAR)in protein-ligand binding.(In log scale)

$\sum_j TDV_{ij,i}$	ligands(GOBAR)			ligands(NBAR)			complex(GOBAR)			complex(NBAR)		
i	decharge	vdw	recharge	decharge	vdw	recharge	decharge	vdw	recharge	decharge	vdw	recharge
0	-7.08	-6.88	-6.48	-7.57	-6.51	-7.08	-6.24	-6.66	-6.73	-6.55	-7.05	-6.75
0.1	-7.35	-6.65	-6.65	-7.26	-6.31	-6.73	-6.23	-6.22	-6.41	-6.39	-6.50	-6.52
0.2	-6.66	-6.65	-6.14	-7.38	-6.35	-6.44	-6.77	-6.19	-6.14	-6.78	-6.64	-6.43
0.3	-6.60	-6.45	-6.69	-7.37	-6.41	-6.60	-6.32	-6.28	-6.51	-6.97	-6.05	-6.01
0.4	-6.38	-6.39	-6.15	-7.36	-6.30	-6.56	-6.45	-6.30	-6.47	-6.49	-5.81	-6.28
0.5	-6.41	-6.27	-6.66	-7.22	-6.39	-6.51	-6.66	-6.24	-6.38	-6.39	-5.93	-6.40
0.6	-6.51	-6.61	-6.47	-7.35	-6.44	-6.21	-6.44	-6.07	-6.14	-6.74	-5.96	-6.40
0.7	-6.34	-6.69	-6.13	-7.31	-6.38	-6.16	-6.25	-6.08	-6.21	-6.77	-6.06	-6.50
0.8	-6.04	-6.63	-6.08	-7.28	-6.48	-5.91	-6.45	-6.39	-6.52	-6.67	-5.71	-6.36
0.9	-6.37	-6.55	-6.01	-7.25	-6.62	-5.96	-6.70	-6.39	-6.11	-6.66	-5.73	-6.29
1	-6.83	-6.23	-6.25	-7.57	-6.91	-6.25	-6.85	-6.60	-6.50	-7.20	-6.13	-6.72

Table S3. Short dataset free energy differences computed via NOBAR and NBAR (normal BAR) as well as the corresponding experimental values for ligand-only system. (All values in kcal/mol).

mini	NOBAR	SD	NBAR	SD
decharge	-6.382	0.022	-6.435	0.016
vdw	1.374	0.046	1.449	0.044
recharge	-33.763	0.048	-33.957	0.050
total	-38.771	0.070	-38.943	0.068

Table S4.Free energy differences computed via (Optimized Crooks Equation) OCE and (Normal Crooks' Equation) NCE for protein-ligand binding system. (All values in kcal/mol).

ligands	LTL	SD	OCE	SD	NCE	SD
decharge	-6.46	0.01	-6.605	0.021	-6.605	0.021
vdw	-33.87	0.03	1.425	0.036	-33.815	0.052
recharge	1.35	0.03	-33.815	0.052	1.425	0.036
total	-38.97	0.05	-38.996	0.067	-38.996	0.067
complex	LTL	SD	73.633	0.158	73.633	0.158
decharge	-7.132	0.016	-6.990	0.033	-6.990	0.033
vdw	4.32	0.048	4.420	0.041	4.420	0.041
recharge	-34.014	0.038	-34.443	0.035	-34.443	0.035
total	-36.83	0.06	-37.013	0.063	-37.013	0.063
relative free energy	2.14	0.08	1.98	0.09	1.98	0.09

Table S5. Overlap Matrix for protein-ligand binding system.

a) complex										
decharge										
0.04111	0.11294	0.25857	0.06316	0.09924	0.06446	0.06435	0.05109	0.022	0.1698	0.05328
0.03765	0.10563	0.24682	0.06149	0.09846	0.06513	0.06618	0.05344	0.02338	0.18338	0.05843
0.03448	0.09873	0.23529	0.05974	0.09743	0.06559	0.06778	0.05563	0.02473	0.19692	0.06369
0.03158	0.09224	0.22404	0.05794	0.09615	0.06583	0.06915	0.05766	0.02603	0.21035	0.06902
0.02894	0.08616	0.21312	0.05609	0.09467	0.06589	0.07031	0.05952	0.02727	0.22361	0.07441
0.02654	0.08046	0.20255	0.05422	0.09302	0.06576	0.07126	0.06123	0.02846	0.23667	0.07984
0.02435	0.07512	0.19235	0.05233	0.09121	0.06548	0.07201	0.06278	0.02959	0.24948	0.08529
0.02235	0.07014	0.18253	0.05045	0.08929	0.06506	0.07259	0.06418	0.03067	0.26201	0.09074
0.02053	0.06548	0.17311	0.04858	0.08727	0.06451	0.073	0.06543	0.03169	0.27423	0.09617
0.01887	0.06113	0.1641	0.04674	0.08519	0.06386	0.07326	0.06654	0.03265	0.2861	0.10156
0.01735	0.05708	0.15551	0.04494	0.08306	0.06313	0.07339	0.06753	0.03355	0.29759	0.10688
vdw_bonded										
0.32022	0.19097	0.15781	0.04924	0.06024	0.0557	0.06653	0.06135	0.02495	0.00724	0.00574
0.27585	0.1848	0.16967	0.05611	0.06921	0.06268	0.07304	0.06662	0.02731	0.00809	0.00662
0.22905	0.17049	0.17693	0.06363	0.08002	0.07142	0.08249	0.07599	0.03192	0.00975	0.00829
0.18874	0.14892	0.16805	0.06575	0.08767	0.08156	0.09814	0.09448	0.04156	0.01329	0.01184
0.15396	0.12245	0.14089	0.05845	0.08618	0.09034	0.12088	0.12693	0.06006	0.02047	0.01939
0.11811	0.09202	0.10435	0.04512	0.07496	0.09204	0.14349	0.17174	0.09025	0.03357	0.03437
0.0812	0.06171	0.06936	0.03125	0.05773	0.08258	0.15319	0.21627	0.13053	0.05454	0.06164
0.04958	0.03727	0.04231	0.01992	0.04014	0.06545	0.1432	0.24106	0.17188	0.08309	0.10611
0.02774	0.02102	0.02445	0.01205	0.02612	0.0473	0.11889	0.23641	0.20142	0.1151	0.1695
0.01483	0.01147	0.01376	0.0071	0.0164	0.03242	0.09152	0.21057	0.21206	0.14362	0.24625
0.0078	0.00623	0.00776	0.0042	0.01031	0.02203	0.06865	0.17845	0.20725	0.16342	0.32389
recharge										
0.08801	0.21669	0.12836	0.13527	0.03605	0.1704	0.05489	0.01909	0.11378	0.01246	0.02502
0.07435	0.19097	0.11815	0.13017	0.0363	0.17967	0.06064	0.02211	0.13824	0.01589	0.03352
0.06154	0.16509	0.10678	0.1231	0.03594	0.18642	0.06596	0.02523	0.16559	0.01999	0.04437
0.04984	0.13976	0.09459	0.11418	0.03493	0.18995	0.0705	0.0283	0.1952	0.02479	0.05795
0.03943	0.1157	0.08199	0.10371	0.03326	0.18974	0.07393	0.03118	0.22617	0.03025	0.07465
0.03043	0.0935	0.06943	0.09207	0.03098	0.18548	0.07592	0.03368	0.25736	0.03633	0.09483
0.02287	0.07363	0.05732	0.07974	0.02816	0.17715	0.07627	0.03564	0.28742	0.04292	0.11887
0.0167	0.05637	0.04604	0.06722	0.02494	0.16504	0.07485	0.03691	0.31489	0.04989	0.14713
0.01182	0.04184	0.03587	0.05503	0.02148	0.14968	0.07164	0.03738	0.33829	0.05707	0.17991
0.00807	0.03001	0.02703	0.04361	0.01793	0.13187	0.06677	0.03696	0.35619	0.06424	0.21734

b)ligands										
decharge										
0.12456	0.35014	0.09907	0.1005	0.05566	0.0607	0.06755	0.05085	0.01581	0.04086	0.03427
0.11326	0.32843	0.09585	0.10025	0.05723	0.06433	0.07378	0.05725	0.01835	0.04892	0.04234
0.10219	0.30565	0.09197	0.09917	0.05835	0.06759	0.0799	0.06392	0.02114	0.05814	0.05197
0.09143	0.28197	0.08746	0.09719	0.05893	0.07037	0.08577	0.07077	0.02415	0.0686	0.06336
0.08102	0.25755	0.08233	0.0943	0.05894	0.07256	0.09121	0.07766	0.02737	0.08033	0.07674
0.071	0.23263	0.07665	0.09048	0.0583	0.07403	0.09605	0.08445	0.03076	0.09335	0.0923
0.06146	0.20751	0.07047	0.08577	0.05701	0.0747	0.10008	0.09093	0.03425	0.1076	0.11023
0.05245	0.18256	0.06392	0.08024	0.05504	0.07448	0.1031	0.09688	0.03777	0.12294	0.13063
0.04408	0.15816	0.05712	0.074	0.05241	0.07329	0.10493	0.10206	0.04122	0.13918	0.15355
0.03641	0.13478	0.05023	0.0672	0.04918	0.07113	0.1054	0.10622	0.0445	0.156	0.17895
0.02954	0.11282	0.04342	0.06003	0.04544	0.06801	0.10443	0.10914	0.04748	0.17306	0.20663
vdw_bonded										
0.3537	0.26948	0.18302	0.07028	0.06018	0.02087	0.02542	0.01063	0.00454	0.00169	0.00018
0.2624	0.24718	0.2027	0.0907	0.08707	0.03296	0.0436	0.01988	0.00928	0.00379	0.00044
0.18451	0.20986	0.2052	0.10664	0.11509	0.04791	0.06933	0.03469	0.01777	0.00797	0.00102
0.12358	0.16377	0.186	0.11147	0.13735	0.06448	0.10412	0.05787	0.03281	0.01625	0.00231
0.0778	0.11558	0.14757	0.10098	0.14452	0.0789	0.14636	0.09217	0.05859	0.03241	0.00513
0.04449	0.07218	0.10134	0.0782	0.13014	0.08426	0.18473	0.13475	0.09774	0.06123	0.01095
0.02261	0.03983	0.06119	0.05268	0.10073	0.07708	0.2012	0.17271	0.14556	0.10493	0.02149
0.01038	0.01993	0.03359	0.03213	0.06961	0.0617	0.18952	0.1924	0.19115	0.16116	0.03841
0.00442	0.00928	0.01716	0.01817	0.04414	0.04464	0.15931	0.19065	0.22463	0.22439	0.06321
0.00177	0.00407	0.00826	0.00966	0.02621	0.03001	0.12325	0.17251	0.24082	0.28704	0.09641
0.00067	0.00168	0.00376	0.00486	0.01473	0.01905	0.08959	0.14597	0.24084	0.34226	0.13659
recharge										
0.17297	0.30626	0.11082	0.18447	0.07956	0.08573	0.04006	0.01194	0.00625	0.00135	0.0006
0.13625	0.26647	0.10674	0.1966	0.09354	0.11076	0.05669	0.01851	0.01063	0.00254	0.00126
0.10349	0.22407	0.09931	0.20179	0.10549	0.13685	0.0767	0.0275	0.01749	0.00468	0.00263
0.0758	0.18159	0.08879	0.19824	0.11354	0.16127	0.09928	0.0394	0.02805	0.00854	0.00551
0.0532	0.14058	0.07553	0.18475	0.11586	0.18078	0.12316	0.05472	0.04426	0.01551	0.01165
0.0351	0.10193	0.06	0.16069	0.11069	0.19114	0.1458	0.07359	0.06855	0.02795	0.02456
0.02105	0.06698	0.04317	0.12699	0.09681	0.18717	0.16218	0.09428	0.10217	0.04874	0.05047
0.01097	0.03822	0.02705	0.08808	0.07518	0.16512	0.16479	0.11143	0.14132	0.07944	0.0984
0.00474	0.01813	0.0142	0.05178	0.0502	0.12699	0.14743	0.11666	0.17432	0.11722	0.17834
0.00162	0.00687	0.00603	0.02497	0.02789	0.08206	0.11148	0.10394	0.1858	0.15345	0.29587