

Mechanické veličiny

1/37
s07/4

● Teplota (NVE MD):

$$T_{kin} = \frac{E_{kin}}{fk_B/2}$$

značení zde:
 $U = U(r^N)$ = potenciál
 $E = E(T, V)$ = vnitřní energie
 f = počet stupňů volnosti

● Vnitřní energie:

$$E = (E_{kin} + U) \stackrel{NVT}{=} \frac{f}{2} k_B T + (U) \equiv E_{id} + E_{res}$$

res = reziduální
(viz násl. str.)

● Tlak

$$p = \frac{N}{V} k_B T - \left\langle \left(\frac{\partial U(V^{1/3} \xi^N)}{\partial V} \right)_{\xi^N} \right\rangle \equiv P_{id} + P_{res}$$

$$\beta = 1/k_B T$$

- bezrozměrné (škálované) proměnné ξ_i : $\vec{r}_i = V^{1/3} \xi_i$



- červenou derivaci počítáme za konstantních ξ^N ,

celá konfigurace se rovnoměrně sdrcne nebo nafoukne

- P_{id} = kinetický příspěvek (= ideální plyn), též $P_{id} = \phi 2E_{kin}/3V$,

kde v periodických okr. $\phi = N/(N-1)$ zohledňuje 3 nulové zachovávající se složky hybnosti

- P_{res} = kohezní příspěvek

Tenzor tlaku

+ 6/37
s07/4

Těž tenzor napětí (v pevných látkách):

$$\vec{P} = \vec{P}_{id} + \vec{P}_{res} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N (\phi m_i \vec{v}_i \vec{v}_i + \vec{f}_i \vec{r}_i)$$

● Tenzorový součin $\vec{T} = \vec{u} \vec{v}$, též se značí $\vec{T} = \vec{u} \otimes \vec{v}$: $T_{ab} = v_a v_b$.

● $\phi = N/(N-1)$ zohledňuje 3 nulové zachovávající se složky hybnosti v periodických okr. podm.

● Skalární tlak je 1/3 stopy, $p = \text{tr}(\vec{P})/3$.

● V modelech s pevnými vazbami musí zahrnovat viriál vazebných sil. Ty závisí na rychlostech.

● Diagonální členy jsou dobré k výpočtu povrchového napětí.

● Nediagonální členy jsou dobré k výpočtu viskozity.*

● Lze počítat také metodou virtuální změny objemu:

- protažení v $\hat{x} \Rightarrow P_{xx}$,

- změna tvaru simulační buňky \Rightarrow nediagonální členy.

*Kupodivu i diagonální členy se dají k výpočtu viskozity použít.

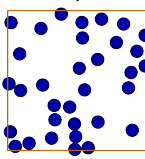
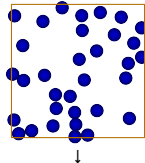
Odvození vzorce pro tlak v NPT souboru

2/37
s07/4

$$dF = -SdT - pdV \quad (X) = \frac{1}{Q_N} \int_{V^N} X(r^N) \exp[-\beta U(r^N)] d r^N$$

$$p = - \left(\frac{\partial F}{\partial V} \right)_T, \quad F = -k_B T \ln \frac{Q_N}{N! \Lambda^{3N}}$$

$$Q_N = \int_{V^N} \exp[-\beta U(r^N)] d r^N \quad \vec{r}_i = V^{1/3} \xi_i \quad \int_{1^N} \exp[-\beta U(V^{1/3} \xi^N)] V^N d \xi^N$$



$$p = - \left(\frac{\partial F}{\partial V} \right)_T = k_B T \left(\frac{\partial \ln Q_N}{\partial V} \right)_{\xi^N} = \frac{k_B T}{Q_N} \left(\frac{\partial Q_N}{\partial V} \right)_{\xi^N}$$

$$= \frac{k_B T}{Q_N} \int_{1^N} \exp[-\beta U(V^{1/3} \xi^N)] N V^{N-1} d \xi^N$$

$$+ \frac{k_B T}{Q_N} \int_{1^N} \exp[-\beta U(V^{1/3} \xi^N)] (-\beta) \left(\frac{\partial U(V^{1/3} \xi^N)}{\partial V} \right)_{\xi^N} V^N d \xi^N$$

$$= \frac{N}{V} k_B T - \left\langle \left(\frac{\partial U(V^{1/3} \xi^N)}{\partial V} \right)_{\xi^N} \right\rangle = \text{ideální část (kinetická)} + \text{reziduální část (kohezní)}$$

Povrchové napětí kapalin

+ 7/37
s07/4

V uspořádání vrstvy (slab geometry) - protažený periodický box (2:1 či více)

$$\gamma = \left(\frac{\partial V}{\partial A} \right)_{V,T} = \left(\frac{\partial G}{\partial A} \right)_{p,T} = -\frac{1}{4} L_z P_t, \quad \text{kde } P_t = P_{xx} + P_{yy} - 2P_{zz}$$

● Je to „mechanická veličina“.

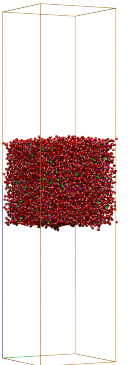
● Nelze tak počítat mezifázovou energii krystalů (to je „entropická veličina“).

● Korekce na useknutí potenciálu - několik variant (cf. simen09).

● P_{zz} = tlak nasycených par; je-li dost malý, P_{xx}, P_{yy} lze nahradit obvyklým tlakem p .

● Alternativa: virtuální změna povrchu [Gloor et al.: JCP 123, 134703 (2005)]: přeškálujeme \hat{x}, \hat{y} and v opačném poměru na druhou \hat{z} , takže objem se zachová:

$$\gamma = \left\langle \left(\frac{\delta U}{\delta A} \right)_V \right\rangle$$



Reziduální veličiny

3/37
s07/4

= vzhledem ke standardnímu stavu ideální plynu při stejné teplotě, stejném objemu (= stejné hustotě) i stejném složení jako daný systém. Užitečné v kanonickém (NVT) souboru.

někdy "excess"; pro Gibbsovu energii solvatace či μ rozpuštěnce též "Ben-Naimův standardní stav"

Pro Helmholtzovu energii:

ideální plyn: $Q_N = V^N$

$$F = -k_B T \ln Z_N = -k_B T \ln \frac{Q_N}{N! \Lambda^{3N}} = -k_B T \ln \frac{V^N}{N! \Lambda^{3N}} - k_B T \ln \frac{Q_N}{V^N} \equiv F_{id} + F_{res}$$

Opakování:

de Broglieova tepelná vlnová délka:

$$\Lambda = \frac{h}{\sqrt{2\pi m k_B T}}$$

chemický potenciál ideálního plynu:

$$\mu_{id} = \left(\frac{\partial F_{id}}{\partial N} \right)_{T,V} = k_B T \ln \frac{N \Lambda^3}{V}$$

Flukuační veličiny

+ 8/37
s07/4

$\langle (\Delta X)^2 \rangle = \text{Var } X = (\text{střední kvadratická fluktuace} = \text{rozptyl} = \text{variance})$

$$\Delta X = X - \langle X \rangle$$

fluktuace = (mech/el./... veličina)' = (termodynamický potenciál)'

Méně přesné než střední hodnoty! Částečný výjimka: když znám střední hodnotu (např. je 0).

Např. (NVT): $p = - \left(\frac{\partial F}{\partial V} \right)_T, E = \left(\frac{\partial F}{\partial \beta} \right)_V$

● Tepelná kapacita za konst. [V]:

$$C_V = \left(\frac{\partial E}{\partial T} \right)_V = \frac{1}{k_B T^2} \text{Var } E = \frac{1}{k_B T^2} \langle (\Delta E_{kin} + \Delta U)^2 \rangle$$

$$\text{Cov}(U, E_{kin}) = \langle \Delta U \Delta E_{kin} \rangle = 0, \quad \text{Var } E_{kin} = \frac{1}{2} (k_B T)^2 \quad (\text{viz cvičení}) \Rightarrow$$

$$C_V = \frac{1}{k_B T^2} \left\langle \left(\frac{fk_B}{2} + \Delta U \right)^2 \right\rangle = \frac{fk_B}{2} + \frac{1}{k_B T^2} \langle (\Delta U)^2 \rangle \equiv C_{V,id} + C_{V,res}$$

● Izotermická kompresibilita (stlačitelnost) - v NPT souboru:

$$\kappa = -\frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial p} \right)_T = \frac{\langle (\Delta V)^2 \rangle}{V k_B T}$$

Permitivitu lze počítat z fluktuace dipólového momentu buňky, $\langle M^2 \rangle$, (více později).

Tlak - virtuální změna objemu

4/37
s07/4

$$p = \frac{N}{V} k_B T - \left\langle \left(\frac{\partial U(V^{1/3} \xi^N)}{\partial V} \right)_{\xi^N} \right\rangle$$

Numerická derivace (pro vybranou sérii konfigurací)

$$\frac{\partial U}{\partial V} = \frac{U(V + \Delta V) - U(V)}{\Delta V} + \mathcal{O}(\Delta V) \equiv \frac{U(\xi^N) - U(\xi^N)}{\Delta V} + \mathcal{O}(\Delta V)$$

$$\frac{\partial U}{\partial V} = \frac{U(V + \Delta V) - U(V - \Delta V)}{2\Delta V} + \mathcal{O}(\Delta V^2)$$

Implementace: $U(V + \Delta V)$ znamená nafouknutí celé konfigurace (všech vzdáleností) ve stejném poměru; u molekul vzhledem k referenčnímu bodu (pak N je počet molekul):

$$\left(\frac{V + \Delta V}{V} \right)^{1/3}$$

Přeškálovaná konfigurace je jen pomocná pro výpočet, není součástí trajektorie.

Pro modely s tuhým jádrem takové, že při nafouknutí boxu nemůže dojít k překryvu, lze použít sdrcnutí: $P = N k_B T / V + \frac{k_B T}{\Delta V} (e^{-[U(V-\Delta V)-U(V)]/k_B T} + \mathcal{O}(\Delta V))$

Cvičení

+ 9/37
s07/4

Vypočítejte $\langle E_{kin} \rangle$ a $\text{Var}(E_{kin})$ pro jeden stupeň volnosti, tj. $E_{kin} = \frac{1}{2} m v^2$.

$$E_{kin} = \frac{1}{2} m v^2$$

$$\pi(v) = \frac{\exp(-\frac{1}{2} m v^2 / k_B T)}{\int \exp(-\frac{1}{2} m v^2 / k_B T) dv}$$

$$\langle E_{kin} \rangle = \int E_{kin} \pi(v) dv$$

$$\text{Var}(E_{kin}) = \int (E_{kin} - \langle E_{kin} \rangle)^2 \pi(v) dv$$

$$= \frac{1}{2} (k_B T)^2$$

```
> restart;
> assume(m>0, k>0, T>0);
> k:=m/2*v^2: KT:=k*T:
> inorm:=int(exp(-K/KT),v=-Infinity..Infinity);
inorm:=sqrt(k*T)/sqrt(m);
> averk:=int((K*exp(-K/KT),v=-Infinity..Infinity)/inorm;
averk:=1/2*k*T:
> fluctk:=int((K-averk)^2*exp(-K/KT),v=-Infinity..Infinity)/inorm;
fluctk:=1/2*k^2*T^2;
```

Tlak z viriálu síly

5/37
s07/4

Expandujeme derivaci:

$$\frac{\partial U(V^{1/3} \xi^N)}{\partial V} = \sum_{i=1}^N \frac{1}{3} V^{-2/3} \xi_i \cdot \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} = \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^N \vec{r}_i \cdot \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i}$$

Výsledek:

$$p = \frac{N}{V} k_B T + \frac{1}{3V} (W_f), \quad W_f = - \sum_{i=1}^N \vec{r}_i \cdot \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} = \sum_{i=1}^N \vec{r}_i \cdot \vec{f}_i \quad (\text{virial síly})$$

... nelze přímo použít v periodických okrajových podmínkách

● Párově aditivní síly v periodických okrajových podmínkách:

$$p = \frac{N}{V} k_B T - \frac{1}{3V} \sum_{\langle ij \rangle} (r_{ij} u'(r_{ij})) \equiv P_{id} + P_{res}$$

● Pro molekulové modely lze vyjít z atomů (N = počet atomů/interakčních center) nebo z (zpravidla těžších) molekul (N = počet molekul). Vzorec se ovšem liší.

Tepelná kapacita C_V z NVE souboru

+ 10/37
s07/4

V kanonickém souboru:

$$\text{Var } X = k_B T^2 \frac{\partial^2 X}{\partial T^2} \equiv k_B T^2 X'' \quad (X = U, E_{kin}) \quad (1)$$

$$\text{Cov}(U, E_{kin}) = 0$$

$$C_V = U' + E'_{kin}, \quad E'_{kin} = \frac{fk_B}{2}$$

Nonnormalizované pravděpodobnostní rozložení pro jistou teplotu T :

$$w(U, E_{kin}) \sim \exp \left[-\frac{(\delta U)^2}{2 \text{Var } U} - \frac{(\delta E_{kin})^2}{2 \text{Var } E_{kin}} \right]$$

kde odchylky linearizujeme: $(U, E_{kin}) = (U_0 + \delta U, E_{kin,0} + \delta E_{kin})$

Nonnormalizované pravděpodobnostní rozložení s uvažováním změny teploty, $T = T_0 + \delta T$:

$$w(T, U, E_{kin}) \sim \exp \left[-\frac{(\delta U - U' \delta T)^2}{2 \text{Var } U} - \frac{(\delta E_{kin} - E'_{kin} \delta T)^2}{2 \text{Var } E_{kin}} \right]$$

Teplotná kapacita C_V z NVE souboru II

+ 11/37
s07/4

V MD NVE souboru je $U + E_{kin} = E = \text{const}$ neboli $U = E - E_{kin}$ a ovšem $\delta E_{kin} = -\delta U$, takže stačí závislost (třeba) na E_{kin} :

$$w(T, E_{kin}) \sim \exp \left[- \left(\frac{1}{2k_B T^2 U'} + \frac{1}{2k_B T^2 E'_{kin}} \right) \delta E_{kin}^2 - \left(\frac{U'}{2k_B T^2} + \frac{E'_{kin}}{2k_B T^2} \right) \delta T^2 \right]$$

kde jsme variance nahradili derivacemi podle (1).

Pozn.: člen $\delta E_{kin} \delta T$ vypadne!

Z členu u δT^2 :

$$\text{Var } T = \frac{k_B T^2}{U' + E'_{kin}} = \frac{k_B T^2}{C_V}$$

což je známý výraz pro fluktuaci teploty v NVE souboru, ale teplota zde **není** kinetická teplota, nýbrž T ve vztahu $dE = T dS$ [V]. Střední teplota je stejná, ne však fluktuace.

Příklady

16/37
s07/4

Pro $\lambda = \beta$ dostaneme jako minule:

$$\beta_1 F_{res}(\beta_1) - \beta_0 F_{res}(\beta_0) = \int_{\beta_0}^{\beta_1} \langle U \rangle d\beta$$

Integrace z Einsteinova krystalu do reálného krystalu.

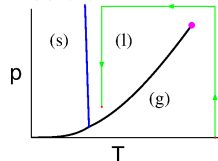
Einsteinův krystal = nezávislé harmonické oscilátory ve vrcholech mřížky; v klasických simulacích jsou ovšem oscilátory klasické.

Jsou menší (ale řešitelné) problémy, když se krystal z mřížky „utrhne“.

Integrace z ideálního plynu okolo kritického bodu do kapaliny. Protože plyn je pro malou hustotu singulární, jeden z integrálů je (pro NPT):

$$\ln \phi = \frac{\mu - \mu^0}{RT} = \int_0^p \left(V_m - \frac{RT}{p'} \right) dp'$$

Pro malé tlaky pomůže viriálová stavová rovnice.



Teplotná kapacita C_V z NVE souboru III

+ 12/37
s07/4

Z členu u δE^2 :

$$\text{Var } E = \text{Var } U = \text{Var } E_{kin} = \frac{k_B T^2}{1/U' + 1/E'_{kin}} = \frac{k_B T^2}{1/(C_V - E'_{kin}) + 1/E'_{kin}}$$

a protože E'_{kin} známe

$$C_V = \frac{fk}{2} \left[\left(\frac{2T^2}{f \text{Var } T_{kin}} - 1 \right)^{-1} + 1 \right]$$

kde $T_{kin} \equiv E_{kin}/(fk/2)$ je kinetická teplota

Což budeme počítat takto:

$$C_V = \frac{fk}{2} \left[\left(\frac{2(T_{kin})^2}{f(\Delta T_{kin})^2} - 1 \right)^{-1} + 1 \right]$$

Neboltzmannovské vzorkování

17/37
s07/4

Chceme $\langle \beta U \rangle_1$, ale simulujeme $\langle \beta U \rangle_0$ (měníme β/U oboje)!

$$\Delta(\beta U) = \langle \beta U \rangle_1 - \langle \beta U \rangle_0$$

$$\langle X \rangle_{(\beta U)_1} = \frac{\int X e^{-\langle \beta U \rangle_1} dP^N}{\int e^{-\langle \beta U \rangle_1} dP^N} = \frac{\int X e^{-\langle \beta U \rangle_0} e^{-\Delta(\beta U)} dP^N}{\int e^{-\langle \beta U \rangle_0} e^{-\Delta(\beta U)} dP^N} = \frac{\langle X e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0}{\langle e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0}$$

Helmholtzova energie

$$\begin{aligned} \Delta(\beta F_{res}) &= \beta_1 F_{res}(\langle \beta U \rangle_1) - \beta_0 F_{res}(\langle \beta U \rangle_0) \\ &= -\ln \left(\frac{Q_1}{Q_0} \right) = -\ln \frac{\int e^{-\langle \beta U \rangle_1} dP^N}{\int e^{-\langle \beta U \rangle_0} dP^N} \\ &= -\ln \frac{\int e^{-\langle \beta U \rangle_0} e^{-\Delta(\beta U)} dP^N}{\int e^{-\langle \beta U \rangle_0} dP^N} = -\ln \langle e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0 \\ &= \ln \langle e^{+\Delta(\beta U)} \rangle_1 \end{aligned}$$

kde poslední rovnice vyplývá ze záměny $0 \leftrightarrow 1$

Asi Zwanzig (1954) "thermodynamic perturbation method", dnes (nepřesně) zahrnut pod "umbrella sampling"

Entropické veličiny

13/37
s07/4

Tím míníme F , G (\Leftarrow partiční funkce), S (\Leftarrow počet stavů W), μ , ΔG ...

Ty nelze vyjádřit jednoduše jako (-).

Použítí: rovnováhy obecně; rozpustnost, vazba ligand-receptor, stabilita biomolekul, ...

metoda termodynamické integrace:

- přes reálné veličiny (T, V, P)
- přes zapojovací parametr

výpočet reverzibilní práce integrací síly

Widomova metoda vkládání částice; postupné vkládání, alchymistická transmutace

neboltzmannovské vzorkování:

- deštníkové vzorkování (umbrella sampling)
- multiple histogram reweighting
- metadynamika/Wang-Landau

metoda lokální hustoty

Formálně (pro konfigurační integrál):

$$\begin{aligned} Q &= \frac{\int e^{-\beta U} dP^N}{1} \\ &= \frac{\int e^{-\beta U} dP^N}{V^{-N} \int e^{-\beta U} e^{+\beta U} dP^N} = \frac{V^N}{\langle e^{\beta U} \rangle} \\ &\dots \text{naprosto nepoužitelné} \end{aligned}$$

Neboltzmannovské vzorkování II

18/37
s07/4

$\Delta(\beta U)$ nesmí být příliš velké

$$e^x = 1 + x + \dots$$

pro infinitesimálně malé $\Delta(\beta U)$ dostaneme

$$\ln(1+x) = x + \dots$$

termodynamickou integraci:

$$\begin{aligned} \Delta(\beta F_{res}) &= -\ln \langle e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0 \\ &\approx -\ln(1 - \Delta(\beta U))_0 \\ &= -\ln(1 - \langle \Delta(\beta U) \rangle_0) \\ &\approx \langle \Delta(\beta U) \rangle_0 \\ \Rightarrow \partial(\beta F_{res})/\partial \lambda &= \langle \partial(\beta U)/\partial \lambda \rangle_\lambda \end{aligned}$$

Deštníkové vzorkování (umbrella sampling)

Vzorkujeme systém uprostřed, $\text{mid} = \langle \beta U \rangle_0 + \Delta(\beta U)/2 = (\beta_0 U_0 + \beta_1 U_1)/2$:

$$\Delta(\beta F_{res}) = \ln \langle e^{+\Delta(\beta U)/2} \rangle_{\text{mid}} - \ln \langle e^{-\Delta(\beta U)/2} \rangle_{\text{mid}}$$

Termín "umbrella sampling" se dnes obvykle používá pro mnoho kroků podobného typu (viz dále)



https://positivestorm.com/2015/01/30/surviving-the-storm-together

Metoda termodynamické integrace

14/37
s07/4

Fyzikální chemie: $dF = -SdT - pdV$, $dG = -SdT + Vdp$

$U = U(T, V)$ = potenciální energie

$E = E(T, V)$ = vnitřní energie

Kanonický soubor ($\beta = 1/k_B T$):

$$\left(\frac{\partial F}{\partial V} \right)_T = -p \Rightarrow F_1 - F_0 = - \int_{V_0}^{V_1} p dV, \quad \left(\frac{\partial(\beta F)}{\partial \beta} \right)_V = E \text{ nebo } \left(\frac{\partial(\beta F_{res})}{\partial \beta} \right)_V = \langle U \rangle$$

Integrujeme numericky - musíme stanovit p, E v mnoha bodech

Začínáme z vhodného referenčního stavu (známý stav, ideální plyn, harmonický krystal)

Důkaz # 1 vzorce $\frac{\partial(\beta F)}{\partial \beta} = E$:

$$\frac{\partial(\beta F)}{\partial \beta} = \frac{\partial(F/T)}{\partial(1/T)} = \frac{\partial(F/T)}{\partial T} \cdot \frac{\partial(1/T)}{\partial T} = \frac{-ST - F}{T^2} \cdot \left(-\frac{1}{T^2} \right) = ST + F = E$$

Důkaz # 2 vzorce $\frac{\partial(\beta F)}{\partial \beta} = E$:

$$\frac{\partial(\beta F)}{\partial \beta} = -\frac{\partial \ln Z}{\partial \beta} = -\frac{1}{Z} \frac{\partial Z}{\partial \beta} = -\frac{\partial \sum_{\psi} e^{-\beta \mathcal{E}(\psi)}}{\partial \beta} = -\frac{\sum_{\psi} [-\mathcal{E}(\psi)] e^{-\beta \mathcal{E}(\psi)}}{\sum_{\psi} e^{-\beta \mathcal{E}(\psi)}} = \langle \mathcal{E} \rangle = E$$

Integrace přes zapojovací parametr

15/37
s07/4

Uvažujme libovolnou závislost $\langle \beta U \rangle(\lambda)$, např.:

$$\langle \beta U \rangle(\lambda) = \begin{cases} \beta(U_0 + \lambda(U_1 - U_0)) & \lambda = \text{zapojovací (coupling) parametr, } \lambda \in [0, 1] \\ \lambda \equiv \beta: \text{ viz předchozí stránka} \end{cases}$$

$$\Rightarrow \frac{\partial \beta F_{res}}{\partial \lambda} = -\frac{\partial \ln Q}{\partial \lambda} = -\frac{1}{Q} \frac{\partial \int e^{-\beta U} dP^N}{\partial \lambda} = \frac{1}{Q} \frac{\partial \langle \beta U \rangle(\lambda)}{\partial \lambda} \int e^{-\beta U} dP^N = \left\langle \frac{\partial \langle \beta U \rangle(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda$$

$$\langle \beta F_{res} \rangle(\lambda_1) = \langle \beta F_{res} \rangle(\lambda_0) + \int_{\lambda_0}^{\lambda_1} \left\langle \frac{\partial \langle \beta U \rangle(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda$$

kde $\langle \cdot \rangle_\lambda$ = střední hodnota v souboru (simulaci) s potenciálem $U(\lambda)$

Způsob integrace:

Několik diskretních hodnot λ_i :

- nařizujeme na vhodnou funkci a tu integrujeme
- použijeme metodu numerické kvadratury, např. Simpsonův vzorec (body s větší vahou simulujeme úměrně déle)

Malá změna λ v každém MD kroku (systém je téměř v rovnováze) + integrace

Multiple histogram reweighting I

+ 19/37
s07/4

aka WHAM, weighted histogram analysis method

Building the **density of states** as a function of energy in a wide range of temperatures from overlapping histograms of energies obtained in a number of simulations at different temperatures (can be extended to other coupling parameter).

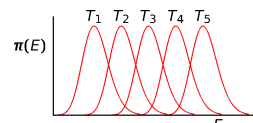
Configurational integral and residual Helmholtz energy at temperature T_i , $\beta_i = 1/k_B T_i$:

$$Q_i = e^{-\beta_i F_i} = \int e^{-\beta_i U(T^N)} dP^N = \int D(E) e^{-\beta_i E} dE$$

where $D(E)$ (aka W, Ω) is the density of states:

$$\begin{aligned} D(E) &= \int_{U(T^N)=E} 1 dP^N \equiv \int \delta(U(T^N) - E) dP^N \\ &\approx \int_{U(T^N) \in [E - \Delta E/2, E + \Delta E/2]} 1 dP^N \end{aligned}$$

[Ghouri et al. (2008)]



$$\pi(E) = D(E) e^{-\beta E}$$

$$D(E) \propto E^{\text{const } N}$$

Detour: Density of states for a particle in a box

20/37
s07/4

One particle in 1D in a box of length L , energies of eigenstates according to the Schrödinger equation:

$$E_n = \frac{n^2 h^2}{8L^2} \propto n^2, \quad n = 1, 2, \dots$$

Let's have $f = 3N$ such degrees of freedom. The number of states $\#(E)$ with energy less than E satisfies the equation

$$n_1^2 + n_2^2 + \dots + n_f^2 < E = [E^{1/2}]^2$$

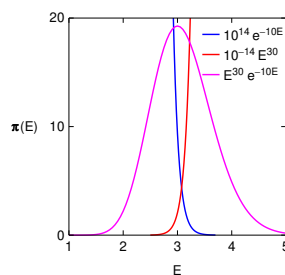
For large E , $\#(E) = 1/2^f$ of the volume of the $E^{1/2}$ -ball in the f -dimensional space:

$$\#(E) = \frac{\pi^{f/2} E^{f/2}}{\Gamma(f/2 + 1)} \propto E^{f/2} \Rightarrow D(E) = \frac{d\#(E)}{dE} \propto E^{f/2-1}$$

$$\pi(E) = D(E) e^{-\beta E}$$

The Boltzmann factor $e^{-\beta E}$ eventually wins!

For large N , the product converges to a Gaussian with $\text{Var}(E) \propto f \propto N$ ($\sigma = N^{1/2}$)



Multiple histogram reweighting II

21/37
s07/4

In the simulation, we calculate the histogram $h_i(E)$ for a set of (equidistant) energies E , or some equivalent Gaussian-based δ -function approximation. We will use the normalized histogram and the \int -form. (To repeat, subscript i refers to T_i .)

$$\sum_E h_i(E) = \int h_i(E) dE = 1$$

$$h_i(E) = \frac{D(E)e^{-\beta_i E}}{\int D(E)e^{-\beta_i E} dE} = D(E)e^{-\beta_i(E-F_i)}$$

Using one temperature only but F_i is not known (yet):

$$D(E) = h_i(E)e^{\beta_i(E-F_i)} \quad (2)$$

- We will average $D(E)$ from several simulations at different temperatures.
 - $D(E)$ does not depend on T_i , but our calculation does \pm statistical errors.
 - At different T_i different ranges of E are sampled.
- \Rightarrow We compose the total $D(E)$ from all data:

$$D(E) = \sum_i w_i(E) h_i(E) e^{\beta_i(E-F_i)}, \quad \sum_i w_i(E) = 1$$

Multiple histogram reweighting III

22/37
s07/4

Determining the weights: minimization of the error $\delta D(E)$ (or some estimate). Using reasonable assumptions, we get

$$w_i(E) = \frac{N_i h_i(E)}{\sum_j N_j h_j(E)} = \frac{N_i e^{-\beta_i(E-F_i)}}{\sum_j N_j e^{-\beta_j(E-F_j)}}$$

where N_i is the number of measurements at temperature β_i . \Rightarrow

$$e^{-\beta_i F_i} = \int D(E) e^{-\beta_i E} dE = \int \sum_j w_j(E) h_j(E) e^{\beta_j(E-F_j)} e^{-\beta_i E} dE$$

$$= \int \frac{\sum_j N_j e^{-\beta_j(E-F_j)} h_j(E) e^{\beta_j(E-F_j)}}{\sum_j N_j e^{-\beta_j(E-F_j)}} e^{-\beta_i E} dE = \int \frac{\sum_j N_j h_j(E) e^{-\beta_j E}}{\sum_j N_j e^{-\beta_j(E-F_j)}} dE$$

can be solved by iterations (self-consistent solution).

F_i are determined but an additive constant, $D(E)$ but a multiplicative factor

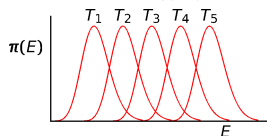
Multiple histogram reweighting IV

23/37
s07/4

Expectation value at temperature β :

$$\langle X \rangle_\beta = \frac{\int X(E) D(E) e^{-\beta E} dE}{\int D(E) e^{-\beta E} dE} = \frac{\int X(E) \frac{\sum_i h_i(E)}{\sum_j N_j e^{-\beta_j(E-F_j)}} e^{-\beta E} dE}{\int \frac{\sum_i h_i(E)}{\sum_j N_j e^{-\beta_j(E-F_j)}} e^{-\beta E} dE}$$

- $\int dE$ is over histograms of width ΔE
- if ΔE is very short, all calculated energies are stored and $\int X(E) h_i(E) dE$ is replaced by a sum of E over $h_i(E) = 1/N_i$
- $\sqrt{\text{Var}E(E)} \approx N^{-1/2} \Rightarrow \beta_i/\beta_{i+1} \approx 1 \pm N^{-1/2}$ (overlapping distributions)



Parallel tempering (replica exchange)

24/37
s07/4

k simulací při teplotách $\beta_1 < \beta_2 \dots$ provádím paralelně.

Občas krok prohození 2 subsystémů β_i, β_j (normálně $|i-j| = 1$) přijmu s pravděpodobností:

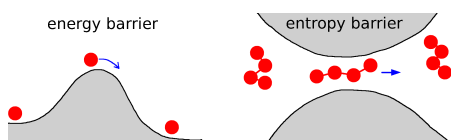
$$\min \left\{ 1, \frac{\exp(-\beta_i E_j - \beta_j E_i)}{\exp(-\beta_i E_i - \beta_j E_j)} \right\}$$

- Výhody: snáze překonám bariéry, lepší ergodicita, rychlejší konvergence při nízkých teplotách
- Nevýhody: korelace subsystémů a složitější odhad chyb

"Conformational flooding", Wang-Landau, metadynamika

25/37
s07/4

Metoda vhodná pro rychlé **překonání bariér** (špatná ergodicita – „hrdlo láhve“), vč. výpočtu profilu volné energie (ΔF nebo ΔG), založená na snižování bariéry.



- (několik předchůdců)
- "Conformational flooding" H. Grubmüller (1995)
- Wang-Landau (MC) F. Wang, D.P. Landau (2001)
- Metadynamika (MD) A. Laio, M. Parrinello (2002)
- Formální ekvivalence C. Junghans, D. Perez, T. Vogel (2014)

"Conformational flooding", Wang-Landau, metadynamika

26/37
s07/4

- Náš systém je definován potenciálem $U_0(\vec{r}^N)$
- **Kolektivní proměnná** $\lambda = \lambda(\vec{r}^N)$ popisuje zkoumaný proces, např. reakční koordináta, vzdálenost ligand-receptor (příp. + orientace) aj. Můžeme mít dvě kolektivní proměnné, i více.
- Simulujeme systém s potenciálem $U(\vec{r}^N) = U_0(\vec{r}^N) + \Delta U(\lambda)$, kde $\Delta U = 0$ na začátku
- $\Delta U(\lambda)$ je periodicky aktualizován:

$$\Delta U := \Delta U + \omega \frac{\delta(\lambda)}{h(\lambda)}, \quad \lambda = \lambda(\vec{r}^N)$$

$\delta =$ aproximace δ -funkce (MC: chlívek histogramu, lépe a nutně v MD: Gauss)

$\omega =$ dostatečně malý relaxační parametr, $\omega \ll k_B T$

$h(\lambda) =$ hustota kartézských bodů na hyperploše λ ; např., $h(\lambda) = 4\pi\lambda^2$ for $\lambda = r_{12}$

\Rightarrow pravděpodobnost návštěvy toho samého λ se opět zmenší

"Conformational flooding", Wang-Landau, metadynamika

27/37
s07/4

Profil volné energie poděl λ :

- přísně vzato, aktualizace λ by měla být vypnuta pro ostrý výpočet (MC: porušení mikroreverzibility, MD: ohřívání)
- pak se stanoví reziduální téměř konstantní $\rho(\lambda)$ a:

$$F(\lambda) = \text{const} - \Delta U(\lambda) - k_B T \ln[\rho(\lambda)/h(\lambda)]$$

- v praxi s dost malým ω a nevyprnutou aktualizací můžeme předpokládat $\rho(\lambda)/h(\lambda) = \text{const}$, takže (v oblasti λ , kam jsme se při aktualizaci dostali)

$$F(\lambda) = \text{const} - \Delta U(\lambda)$$

Volná energie dobře definovaného „bazénu“ stavů (např. vázaného stavu) jest:

$$F = -k_B T \ln \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} e^{-F(\lambda)/k_B T} h(\lambda) d\lambda$$

v případě několika kolektivních proměnných se integruje přes oblast

! symboly const jsou různé

"Conformational flooding", Wang-Landau, metadynamika: Case study

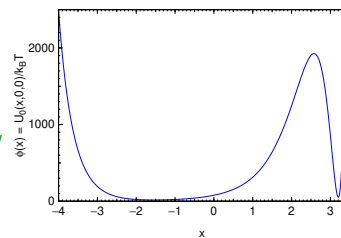
plot/metadynamics.sh 1 2 28/37
s07/4

3D systém, interakční energie:

online simulation is for $T=1$ K and $T=2$ K

$$\frac{U_0(x, y, z)}{k_B K} = \phi(x)(y^2 + z^2 + 1), \quad \text{where } \phi(x) = [(x+1)(x+2)(x-2)(x-4) + 21] e^{(x+1.5)^2/3}$$

- Bariéra je $E^*/k_B = 1910$ K, $e^{-E^*/k_B} = 10^{-929}$
- Kolektivní proměnná $\lambda = x$
- Histogram: trojúhelníkový nosič $\delta(\lambda)$ po 1/100
- Schválně malý MC krok v x (\approx MD)
- Počáteční $\omega = 0.25 k_B T$ se postupně snižuje **fine + stop** ($\omega \equiv \alpha < 0$): **aaaV in the plot window**
- Zobrazí se grafy:
 - v průběhu: $\Delta U - F_{\text{exact}}$, kde
 - $F_{\text{exact}}(\lambda) = \phi(\lambda) + k_B T \ln(\phi(\lambda))$
 - po přerušení: ΔU a $\phi(x) = U_0(x, 0, 0)$
 - porovnání F a F_{exact}



Pozn.: V reálných systémech je druhý člen výsledkem mnoha stupňů volnosti, ne jen 2 (y, z)

Parallel tempering (replica exchange)

24/37
s07/4

k simulací při teplotách $\beta_1 < \beta_2 \dots$ provádím paralelně.

Občas krok prohození 2 subsystémů β_i, β_j (normálně $|i-j| = 1$) přijmu s pravděpodobností:

$$\min \left\{ 1, \frac{\exp(-\beta_i E_j - \beta_j E_i)}{\exp(-\beta_i E_i - \beta_j E_j)} \right\}$$

- Výhody: snáze překonám bariéry, lepší ergodicita, rychlejší konvergence při nízkých teplotách
- Nevýhody: korelace subsystémů a složitější odhad chyb

"Conformational flooding", Wang-Landau, metadynamika: Case study

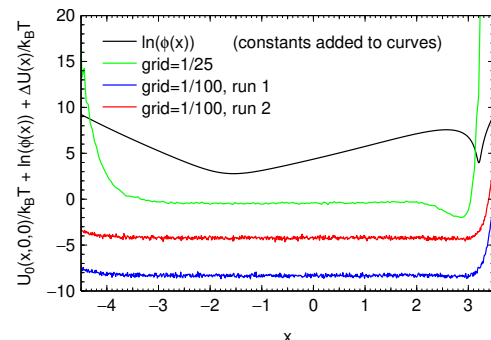
xmple -/maple/metadynamics-case-study.mw 29/37
s07/4

Poslední graf ukazuje $F(x) + \Delta U(x)$ (dvě nezávislé simulace $T = 1$ K, různý start)

1/grid	$\Delta F/k_B T$
50	37.85(8)
100	40.52(5)
200	40.98(5)
400	41.08(3)
přesně*	41.13

kde ΔF je rozdíl mezi pravým a levým bazénem.

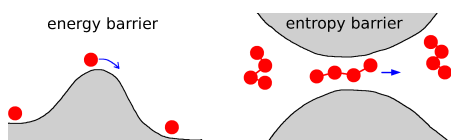
* viz Maple



"Conformational flooding", Wang-Landau, metadynamika

25/37
s07/4

Metoda vhodná pro rychlé **překonání bariér** (špatná ergodicita – „hrdlo láhve“), vč. výpočtu profilu volné energie (ΔF nebo ΔG), založená na snižování bariéry.



- (několik předchůdců)
- "Conformational flooding" H. Grubmüller (1995)
- Wang-Landau (MC) F. Wang, D.P. Landau (2001)
- Metadynamika (MD) A. Laio, M. Parrinello (2002)
- Formální ekvivalence C. Junghans, D. Perez, T. Vogel (2014)

Widomova metoda vkládání částice I

30/37
s07/4

Otevřený systém:

$$dF = -SdT - PdV + \mu dN$$

$$\beta\mu = \left(\frac{\partial(\beta F)}{\partial N} \right)_{V,T} = - \left(\frac{\partial \ln Z_N}{\partial N} \right)_{V,T}$$

$$\beta\mu_{\text{res}} = \left(\frac{\partial(\beta F_{\text{res}})}{\partial N} \right)_{V,T} = - \left(\frac{\partial \ln(Q_N/V^N)}{\partial N} \right)_{V,T} \approx - \left(\ln \frac{Q_{N+1}}{V^{N+1}} - \ln \frac{Q_N}{V^N} \right)$$

$$\exp(-\beta\mu_{\text{res}}) = \frac{1}{V} \frac{Q_{N+1}}{Q_N}$$

Ještě jednou pro plný chemický potenciál:

$$e^{-\beta\mu} = \frac{Z_{N+1}}{Z_N} = \frac{1}{(N+1)\Lambda^3} \frac{Q_{N+1}}{Q_N} \text{ směr: } e^{-\beta\mu} = \frac{Z_{N_1, \dots, N_i+1}}{Z_N} = \frac{1}{(N_i+1)\Lambda_i^3} \frac{Q_{N_1, \dots, N_i+1}}{Q_N}$$

po odečtení $\mu^{\text{id}} = k_B T \ln \frac{N\Lambda^3}{V}$ dostaneme stejně $\mu_{\text{res}} = \mu - \mu^{\text{id}}$

