

- Teplota (NVE MD):

$$T_{\text{kin}} = \frac{E_{\text{kin}}}{fk_{\text{B}}/2}$$

značení zde:

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

- Vnitřní energie:

$$E = \langle E_{\text{kin}} + U \rangle \stackrel{NVT}{=} \frac{f}{2}k_{\text{B}}T + \langle U \rangle \equiv E_{\text{id}} + E_{\text{res}}$$

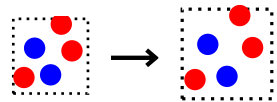
res = reziduální
(viz násl. str.)

- Tlak

$$\beta = 1/k_{\text{B}}T$$

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

- bezrozměrné (škálované) proměnné ξ_i : $\vec{r}_i = V^{1/3}\xi_i$
- **červenou derivaci** počítáme za konstantních ξ^N , celá konfigurace se rovnoměrně sdrucne nebo nafoukne
- p_{id} = kinetický příspěvek (= ideální plyn), též $p_{\text{id}} = \phi 2E_{\text{kin}}/3V$, kde v periodických okr. p. $\phi = N/(N-1)$ zohledňuje 3 nulové zachovávající se složky hybnosti
- p_{res} = kohezní příspěvek



$$dF = -SdT - pdV$$

$$\langle X \rangle = \frac{1}{Q_N} \int_{V^N} X(\vec{r}^N) \exp[-\beta U(\vec{r}^N)] d\vec{r}^N$$

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

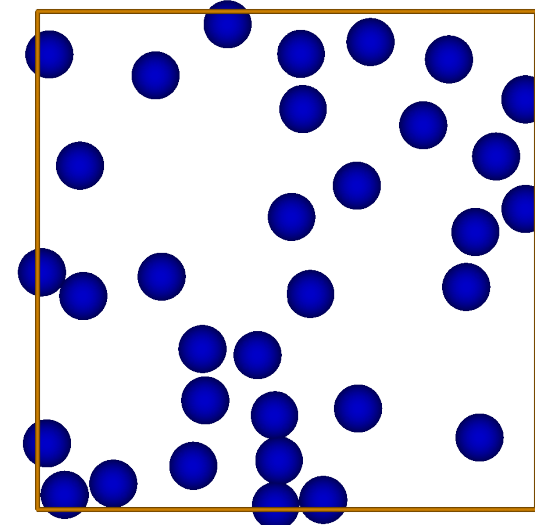
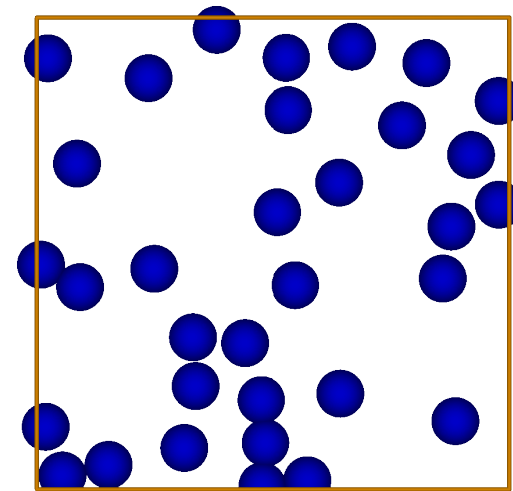
$$Q_N = \int_{V^N} \exp[-\beta U(\vec{r}^N)] d\vec{r}^N \quad \vec{r}_i = V^{1/3} \xi_i \quad \int_{1^{3N}} \exp[-\beta U(V^{1/3} \xi^N)] V^N d\xi^N$$

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

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

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

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



= vzhledem ke standardnímu stavu ideální plyn 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: $Q_N = V^N$

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

Opakování:

de Broglieova tepelná vlnová délka:

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

chemický potenciál ideálního plynu:

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

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

Numerická derivace (pro vybranou sérii konfigurací)

$$\frac{\partial U}{\partial V} = \frac{U(V + \Delta V) - U(V)}{\Delta V} + \mathcal{O}(\Delta V) \equiv \frac{U(\text{img}) - U(\text{img})}{\Delta V} + \mathcal{O}(\Delta V)$$

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

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: $P = Nk_{\text{B}}T/V + \frac{k_{\text{B}}T}{\Delta V} \langle e^{-[U(V-\Delta V)-U(V)]/k_{\text{B}}T} \rangle + \mathcal{O}(\Delta V)$

Expandujeme derivaci:

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

\swarrow $-\vec{f}_i$

Výsledek:

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

... nelze přímo použít v periodických okrajových podmínkách

● Párově aditivní síly v periodických okrajových podmínkách:

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

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

Těž tenzor napětí (v pevných látkách):

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

- Tenzorový součin $\overleftrightarrow{T} = \vec{u} \vec{v}$, též se značí $\overleftrightarrow{T} = \vec{u} \otimes \vec{v}$: $T_{ab} = v_a v_b$.
- $\phi = N/(N-1)$ zohledňuje 3 nulové zachovávající se složky hybnosti v periodických okr. podm.
- Skalární tlak je 1/3 stopy, $p = \text{tr}(\overleftrightarrow{P})/3$.
- 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.

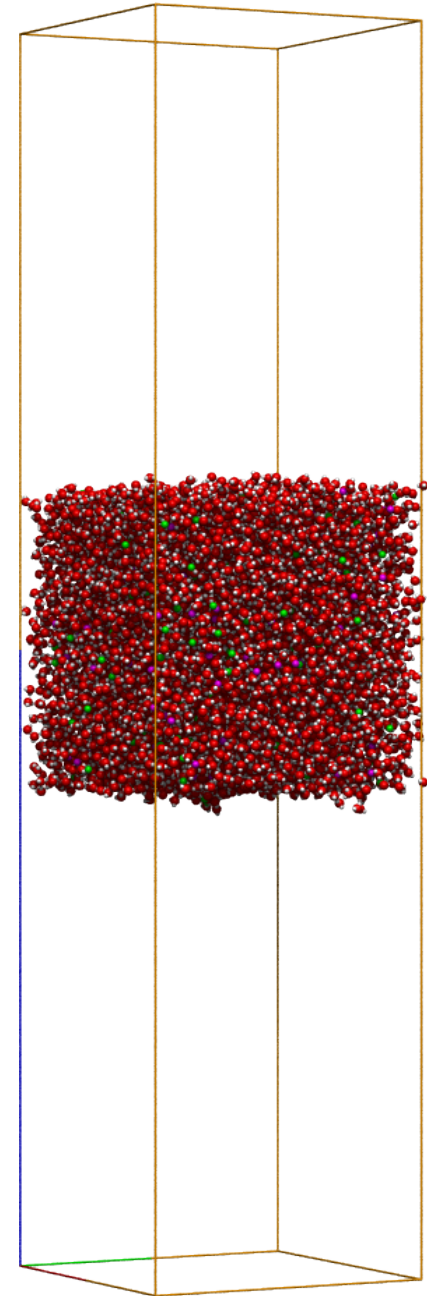
*Kupodivu i diagonální členy se dají k výpočtu viskozity použít.

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

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

- 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:

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



$\langle(\Delta X)^2\rangle = \text{Var } X =$ (střední kvadratická) fluktuace = rozptyl = 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): $p = -\left(\frac{\partial F}{\partial V}\right)_T$, $E = \left(\frac{\partial \beta F}{\partial \beta}\right)_V$

● Tepelná kapacita za konst. [V]:

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

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

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

● 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).

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

$$E_{\text{kin}} = \frac{1}{2}mv^2$$

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

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

$$\begin{aligned} \text{Var}(E_{\text{kin}}) &= \int (E_{\text{kin}} - \langle E_{\text{kin}} \rangle)^2 \pi(v) dv \\ &= \frac{1}{2}(k_B T)^2 \end{aligned}$$

```

> 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 :=  $\frac{\sqrt{2} k \sim T \sim \sqrt{\pi}}{\sqrt{m \sim k \sim T \sim}}$ 
> averK:=int(K*exp(-K/kT),v=-infinity..infinity)/inorm;
      averK :=  $\frac{1}{2} k \sim T \sim$ 
> fluctK:=int((K-averK)^2*exp(-K/kT),v=-infinity..infinity)/inorm;
      fluctK :=  $\frac{1}{2} k \sim^2 T \sim^2$ 

```

V **kanonickém** souboru:

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

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

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

Nenormalizované pravděpodobnostní rozložení pro jistou teplotu T :

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

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

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

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

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

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

kde jsme variance nahradili derivacemi podle (1).

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

Z členu u δT^2 :

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

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

Z členu u δE^2 :

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

a protože E'_{kin} známe

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

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

Což budeme počítat takto:

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

Tím miníme F , G (\Leftarrow partiční funkce), S (\Leftarrow počet stavů W), μ , $\Delta G, \dots$

Ty nelze vyjádřit jednoduše jako $\langle \cdot \rangle$.

Použití: 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):

$$Q = \frac{\int e^{-\beta U} d\vec{r}^N}{1}$$
$$= \frac{\int e^{-\beta U} d\vec{r}^N}{V^{-N} \int e^{-\beta U} e^{+\beta U} d\vec{r}^N} = \frac{V^N}{\langle e^{\beta U} \rangle}$$

... naprosto nepoužitelné

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

$U = U(r^N)$ = potenciální energie
 $E = E(T, V)$ = vnitřní energie

Kanonický soubor ($\beta = 1/k_B T$):

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

● Integrujeme numericky – musíme stanovit p , E v mnoha bodech

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Způsob integrace:

- Několik diskrétních hodnot λ_i :
 - nafitujeme na vhodnou funkci a tu zintegrujeme
 - použijeme metodu numerické kvadratury, např. Simpsonův vzorec (body s větší váhou simulujeme úměrně déle)
- Malá změna λ v každém MD kroku (systém je téměř v rovnováze) + integrace

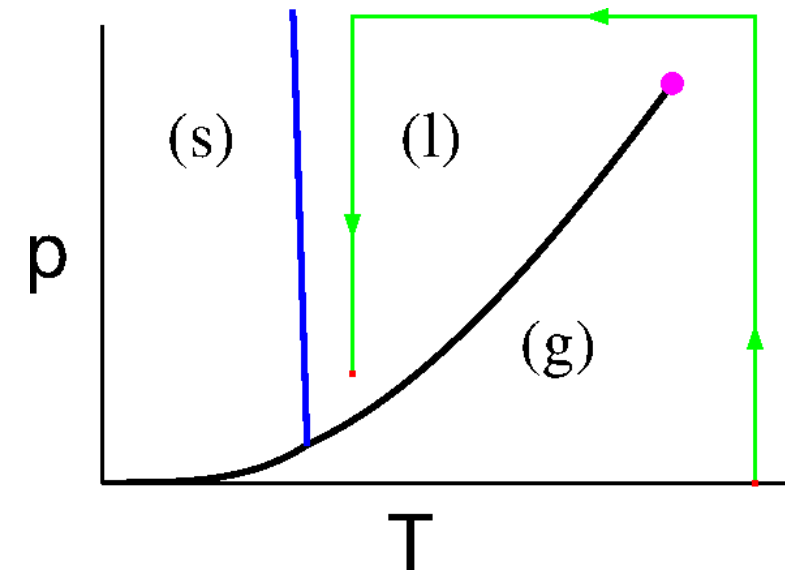
- Pro $\lambda = \beta$ dostaneme jako minule:

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

- 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):

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

Pro malé tlaky pomůže viriálová stavová rovnice.



Chceme $(\beta U)_1$, ale simulujeme $(\beta U)_0$ (měníme β/U /oboje)[†]:

$$\Delta(\beta U) = (\beta U)_1 - (\beta U)_0$$

$$\langle X \rangle_{(\beta U)_1} = \frac{\int X e^{-(\beta U)_1} d\vec{r}^N}{\int e^{-(\beta U)_1} d\vec{r}^N} = \frac{\int X e^{-(\beta U)_0} e^{-\Delta(\beta U)} d\vec{r}^N}{\int e^{-(\beta U)_0} e^{-\Delta(\beta U)} d\vec{r}^N} = \frac{\langle X e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0}{\langle e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0}$$

Helmholtzova energie

$$\begin{aligned} \Delta(\beta F_{\text{res}}) &= \beta_1 F_{\text{res}}((\beta U)_1) - \beta_0 F_{\text{res}}((\beta U)_0) \\ &= -\ln\left(\frac{Q_1}{Q_0}\right) = -\ln\frac{\int e^{-(\beta U)_1} d\vec{r}^N}{\int e^{-(\beta U)_0} d\vec{r}^N} \\ &= -\ln\frac{\int e^{-(\beta U)_0} e^{-\Delta(\beta U)} d\vec{r}^N}{\int e^{-(\beta U)_0} d\vec{r}^N} = -\ln\langle e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0 \\ &= \ln\langle e^{+\Delta(\beta U)} \rangle_1 \end{aligned}$$

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

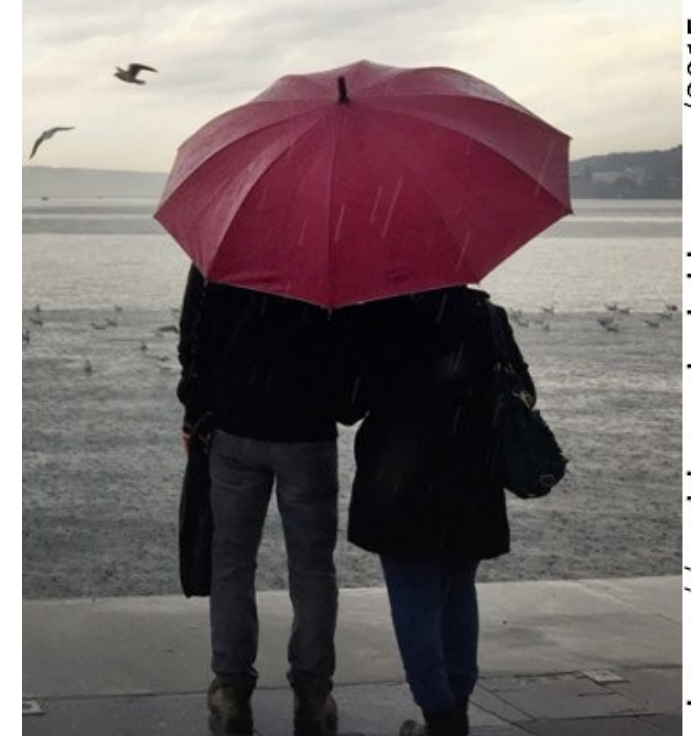
[†]Asi Zwanzig (1954) “thermodynamic perturbation method”, dnes (nepřesně) zahrnuto pod “umbrella sampling”

- $\Delta(\beta U)$ nesmí být příliš velké
- pro infinitezimálně malé $\Delta(\beta U)$ dostaneme termodynamickou integraci:

$$\begin{aligned}\Delta(\beta F_{\text{res}}) &= -\ln\langle e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0 \\ &\approx -\ln\langle 1 - \Delta(\beta U) \rangle_0 \\ &= -\ln(1 - \langle \Delta(\beta U) \rangle_0) \\ &\approx \langle \Delta(\beta U) \rangle\end{aligned}$$

$$\Rightarrow \partial(\beta F_{\text{res}})/\partial\lambda = \langle \partial\Delta(\beta U)/\partial\lambda \rangle_\lambda$$

$$\begin{aligned}e^x &= 1 + x + \dots \\ \ln(1 + x) &= x + \dots\end{aligned}$$



<https://positiveoutlookblog.com/2015/01/30/surviving-the-storm-together>

Deštníkové vzorkování (umbrella sampling)

Vzorkujeme systém uprostřed, mid = $(\beta U)_0 + \Delta(\beta U)/2 = (\beta_0 U_0 + \beta_1 U_1)/2$:

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

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

Multiple histogram reweighting I

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).

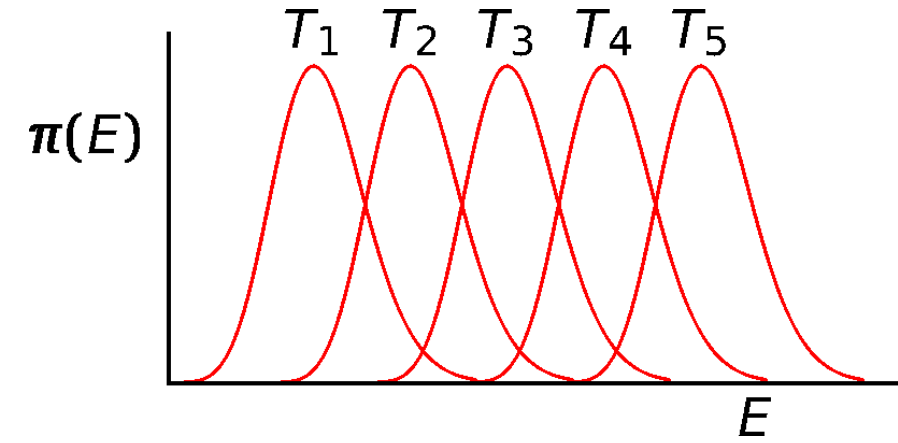
Configurational integral and residual Helmholtz energy at temperature T_i , $\beta_i = 1/k_B T_i$:

$$Q_i = e^{-\beta_i F_i} = \int e^{-\beta_i U(\vec{r}^N)} d\vec{r}^N = \int D(E) e^{-\beta_i E} dE$$

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

$$D(E) = \int_{U(\vec{r}^N)=E} 1 d\vec{r}^N \equiv \int \delta(U(\vec{r}^N) - E) d\vec{r}^N$$

rectangle $\approx \int_{U(\vec{r}^N) \in (E - \Delta E/2, E + \Delta E/2)} 1 d\vec{r}^N$



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

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

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

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

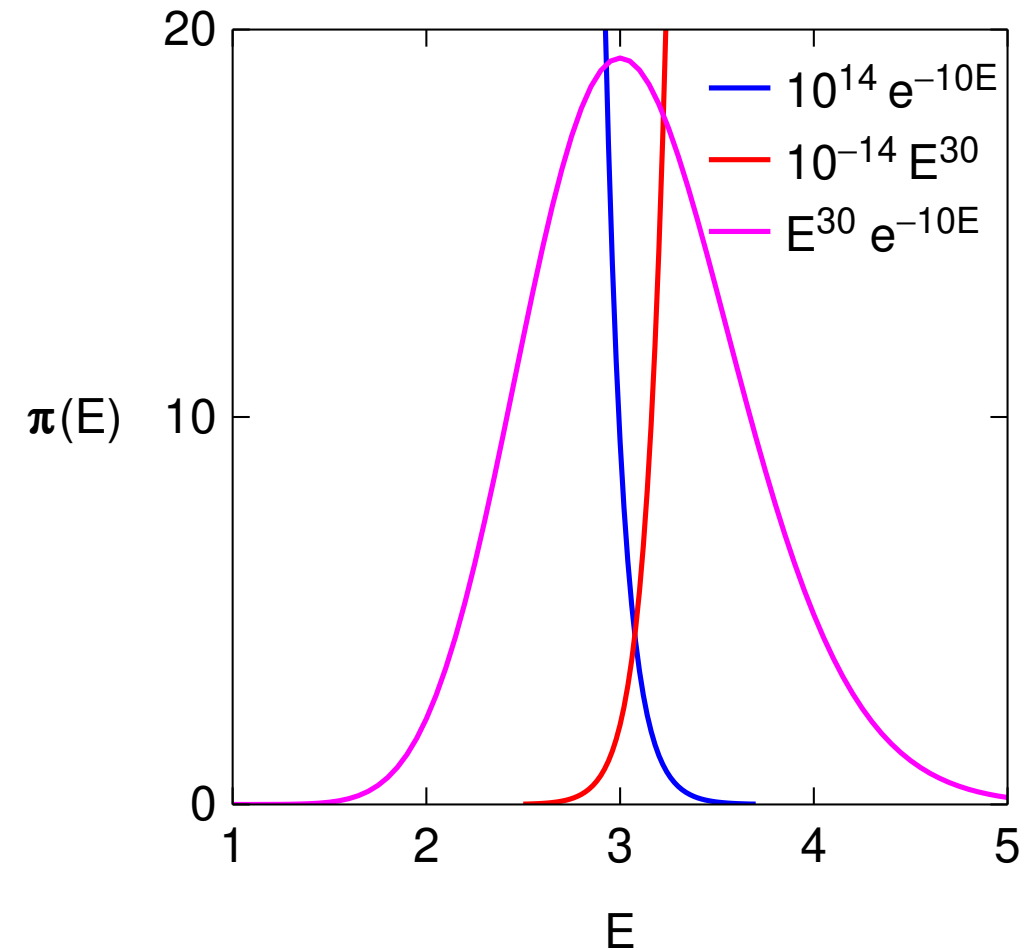
For large E , $\#(E) = 1/2^f$ of the volume of the $E^{1/2}$ -ball in the f -dimensional space:

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

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

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

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



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:

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

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

$$\begin{aligned} e^{-\beta_i F_i} &= \int D(E) e^{-\beta_i E} dE = \int \sum_j w_j(E) h_j(E) e^{\beta_j(E-F_j)} e^{-\beta_i E} dE \\ &= \int \frac{\sum_j N_j e^{-\beta_j(E-F_j)} h_j(E) e^{\beta_j(E-F_j)}}{\sum_j N_j e^{-\beta_j(E-F_j)}} e^{-\beta_i E} dE = \int \frac{\sum_j N_j h_j(E) e^{-\beta_j E}}{\sum_j N_j e^{-\beta_j(E-F_j)}} dE \end{aligned}$$

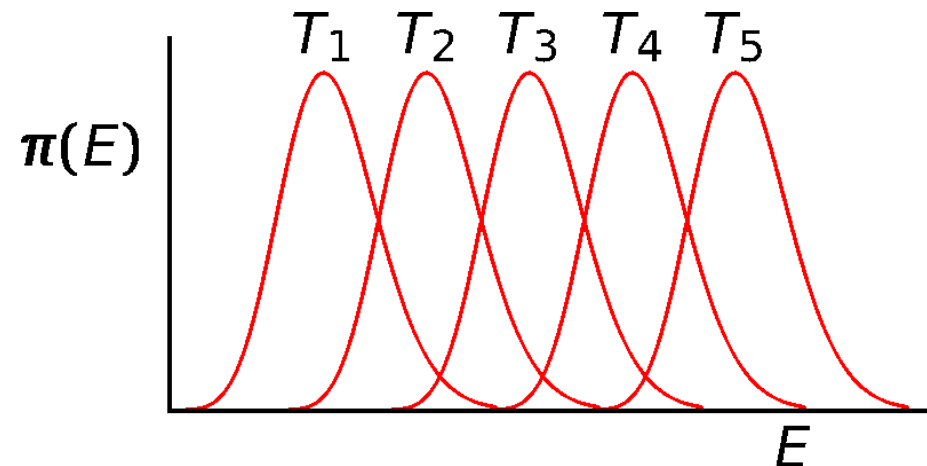
can be solved by iterations (self-consistent solution).

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

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 $h_i(E) = 1/N_i$
- $\sqrt{\text{Var}E}/\langle E \rangle \approx N^{-1/2} \Rightarrow \beta_i/\beta_{i+1} \approx 1 \pm N^{-1/2}$ (overlapping distributions)



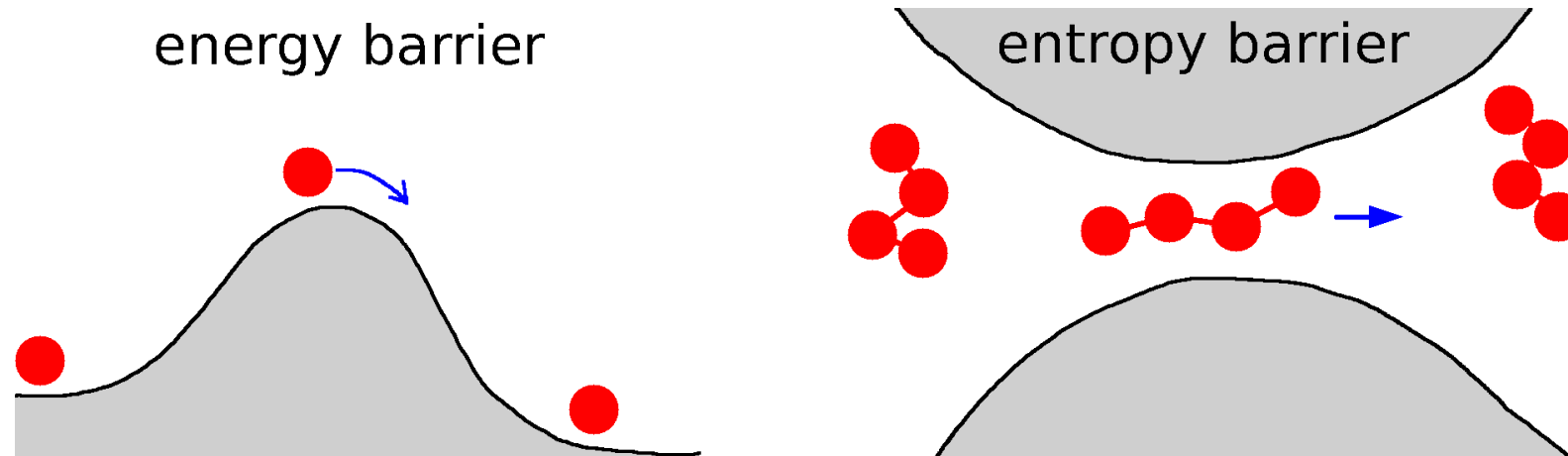
k simulací při teplotách $\beta_1 < \beta_2 \dots$ provádím paralelně.

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

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 \(2014\)](#)

- 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:

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

δ = aproximace δ -funkce (MC: chlívěk histogramu, lépe a nutně v MD: Gauss)

ω = 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 $\lambda = r_{12}$

⇒ pravděpodobnost návštívení toho samého λ se opět zmenší

Profil volné energie podél λ :

● přísně vzato, aktualizace λ by měla být vypnuta pro ostrý výpočet (MC: porušení mikroreverzibility, MD: ohřívání)

● pak se stanoví reziduální téměř konstantní $p(\lambda)$ a:

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

● v praxi s dost malým ω a nevypnutou aktualizací můžeme předpokládat $p(\lambda)/h(\lambda) = \text{const}^\ddagger$, 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

[‡]symbolsy const jsou různé

“Conformational flooding”, Wang–Landau, metadynamika: Case study

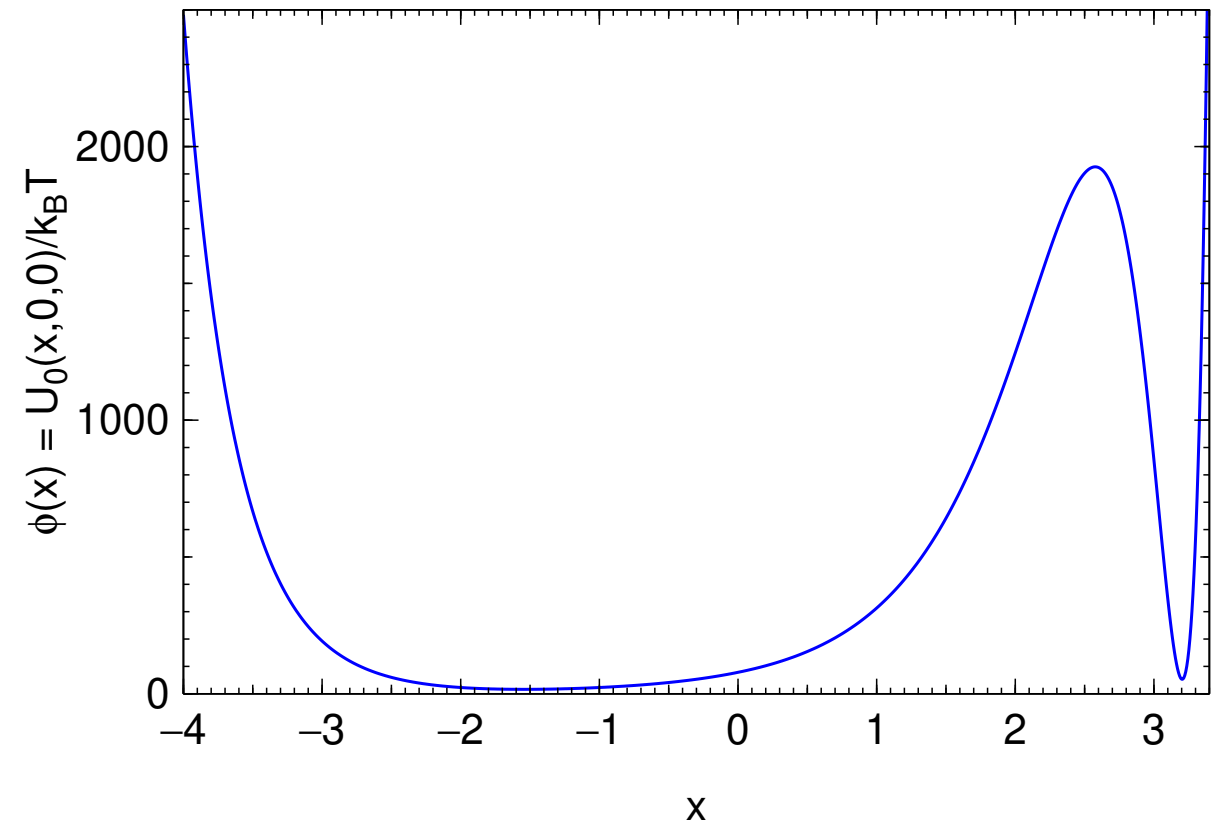
3D systém, interakční energie:

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

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

- Bariéra je $E^*/k_B = 1910$ K, $e^{-E^*/k_B 1K} = 10^{-929}$
- Kolektivní proměnná $\lambda = x$
- Histogram: trojúhelníkový nosič $\delta(\lambda)$ po 1/100
- Schválně malý MC krok v x (\approx MD)
- Počáteční $\omega = 0.25k_B T$ se postupně snižuje
fine + stop ($\omega \equiv a < 0$): 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)

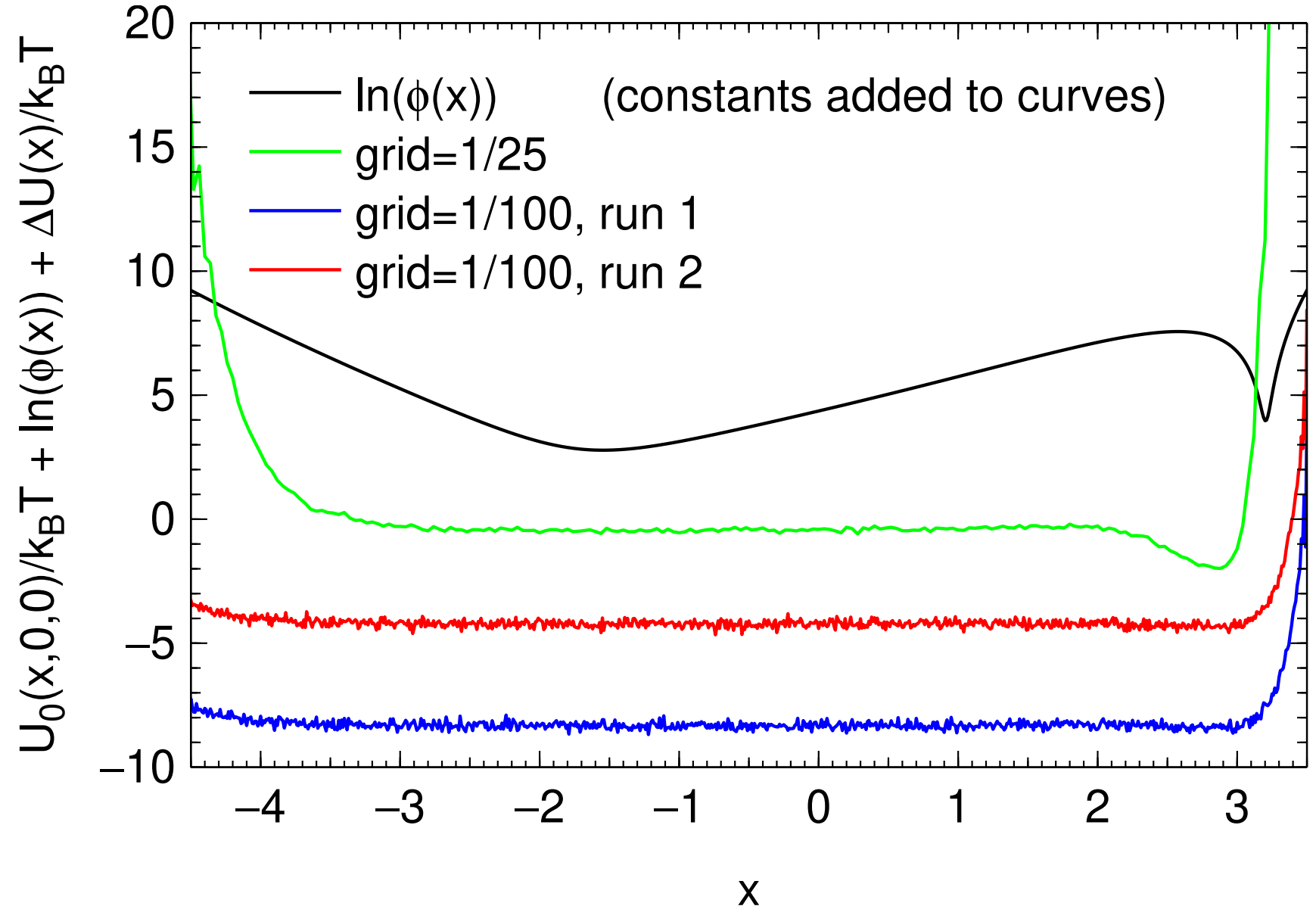
“Conformational flooding”, Wang-Landau, metadynamika: Case study

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



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:

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

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

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

$$N \rightarrow N + 1 \quad U_{N+1} = U_N + \Psi(N)$$

$$\frac{1}{V} \frac{Q_{N+1}}{Q_N} = \frac{1}{V Q_N} \int \exp(-\beta U_N - \beta \Psi) d\vec{r}_1 \dots d\vec{r}_{N+1} = \frac{1}{V} \int \langle e^{-\beta \Psi} \rangle_N d\vec{r}_{N+1}$$

$$\exp(-\beta\mu_{\text{res}}) = \frac{1}{V} \int \langle e^{-\beta \Psi} \rangle_N d\vec{r}_{N+1} = \langle \langle e^{-\beta \Psi} \rangle_N \rangle_{\text{random } \vec{r}_{N+1}}$$

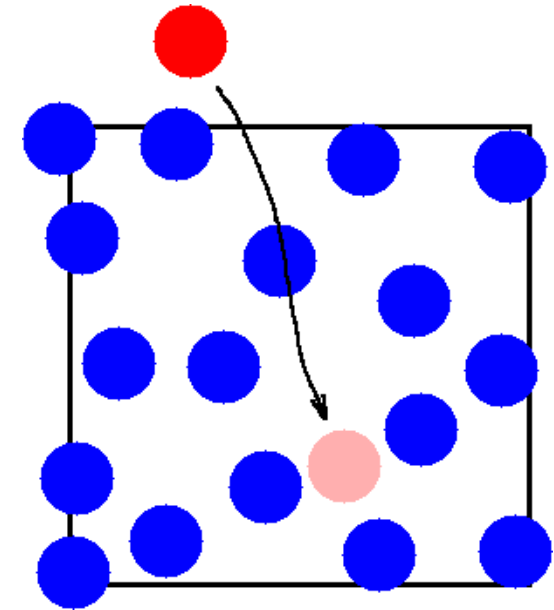
kde $\frac{1}{V} \int X d\vec{r}_{N+1} = \langle X \rangle_{\text{random } \vec{r}_{N+1}}$ = střední hodnota X přes polohy $(N + 1)$ -ní částice v objemu V počítaná MC integrací, tj. vkládáním částice na náhodná místa

● $(N + 1)$ -ní částice neovlivňuje simulaci – je virtuální (fiktivní, *ghost*)

● Problém: husté systémy, velké rozpuštění

Náprava: postupné vkládání

Podobně: vkládání rozpuštění \Rightarrow rozpustnost, Henryho konstanta



Simulovali jsme tekutinu $N = 500$ atomů Ar (Lennard-Jones: $\sigma = 3.405 \text{ \AA}$, $\epsilon/k_B = 119.8 \text{ K}$) v boxu o objemu $V = 15.791 \text{ nm}^3$ za teploty $T = 150 \text{ K}$. Widomovou metodou jsme spočítali[§]

$$\exp(-\mu_{\text{res}}/k_B T) = 0.749(3)$$

Vypočtete μ^* , chemický potenciál Ar za výše uvedených podmínek vzhledem ke standardnímu stavu ideální plyn za tlaku $p^{\text{st}} = 1 \text{ bar}$ a za teploty T .

$$\mu^{\text{id}} = k_B T \ln \frac{N \Lambda^3}{V}$$

Rada:

$$\begin{aligned} \mu_{\text{res}} &= \mu - \mu^{\text{id}}(T, V) \quad (N \text{ částic v objemu } V) \\ \mu^* &= \mu - \mu^{\text{id}}(T, V^{\text{id}}) \quad (V^{\text{id}} = \text{objem ideálního plynu z } N \text{ částic za } T, p^{\text{st}}) \\ \mu^* &= \mu_{\text{res}} + \mu^{\text{id}}(T, V) - \mu^{\text{id}}(T, V^{\text{id}}) \\ &= \mu_{\text{res}} + k_B T \ln \frac{N k_B T}{p^{\text{st}} V} \end{aligned}$$

	$\mu_{\text{res}} = 5.985 \times 10^{-22} \text{ J (per molecule)}$	
	$\sigma(\mu_{\text{res}}) = k_B T \times (0.003/0.749) = 8.3 \times 10^{-24} \text{ J (std. error)}$	
	$V^{\text{id}} = N k_B T / p^{\text{st}} = 10355 \text{ nm}^3$	
	$\Delta \mu \equiv \mu(15.791 \text{ nm}^3) - \mu(10355 \text{ nm}^3) = -T \Delta S_m$	
	$= -k_B T \ln(15.791/10355) = 1.3432 \times 10^{-20} \text{ J}$	
	$\mu^* = \mu_{\text{res}} + \Delta \mu = 1.4030(8) \times 10^{-20} \text{ J}$	
	$\mu^* = 8.449(5) \text{ kJ mol}^{-1} \text{ (per mole)}$	

[§]Hodnoty v závorkách jsou odhadnuté nejistoty v jednotkách poslední uvedené cifry.

Plyn (2) rozpuštěn v kapalině (1), mol. zlomek v kapalině $x_2 = N_2/(N_1 + N_2)$, $x_2 \ll 1$.

Jedna z forma vyjádření Henryho zákona pro parciální tlak p_2 plynu (2) v rovnováze s roztokem:

$$p_2 = K_H x_2$$

Virtuálním vkládáním jedné molekuly ($N_2 = 1$) plynu (2) do čisté kapaliny (1) dostaneme reziduální chemický potenciál (2) za molárního zlomku $x_2 = 1/(N_1 + 1) \approx 1/N_1$:

$$\left. \begin{array}{l} \mu_{\text{res},2} = \mu_2(x_2) - \mu_2^{\text{id}}(V) \\ \text{V rovnováze platí:} \\ \mu_2(x_2) \stackrel{\text{rovn.}}{=} \mu^{\text{id}}(V_2) = k_B T \ln \frac{\Lambda_2^3}{V_2} \end{array} \right\} \mu_{\text{res},2} = k_B T \ln \frac{N_2 \Lambda_2^3}{V_2} - k_B T \ln \frac{N_2 \Lambda_2^3}{V} = k_B T \ln \frac{V}{V_2}$$

$\mu^{\text{id}}(V) = k_B T \ln \frac{N \Lambda^3}{V}$

kde V_2 je objem odpovídající tlaku p_2 (nezapomeň, že $N_2 = 1$),

$$\frac{V_2}{V} = e^{-\beta \mu_{\text{res},2}} = \frac{N_2 k_B T}{p_2 V} = \frac{k_B T}{K_H x_2 V} = \frac{k_B T N_1}{K_H V} = \frac{k_B T \rho_1}{K_H}$$

kde $\rho_1 = N_1/V$ = číselná hustota kapaliny (1). Nakonec:

$$K_H = \frac{\rho_1 k_B T}{e^{-\beta \mu_{\text{res},2}}} = \frac{\rho_1 k_B T}{\langle \langle e^{-\beta \Psi} \rangle \rangle_{N_1} \text{ náhodné vložení (2)}}$$

Z termodynamiky:

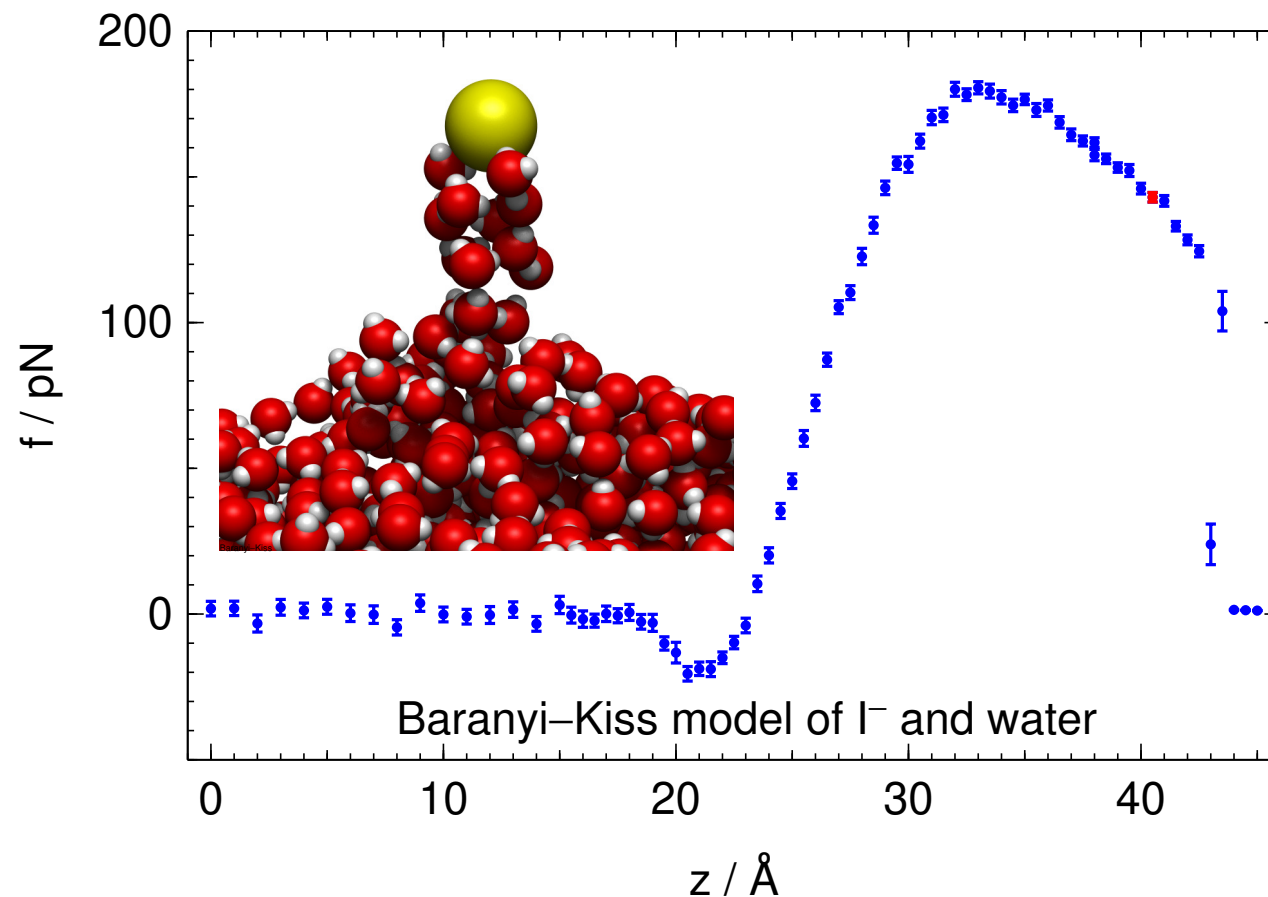
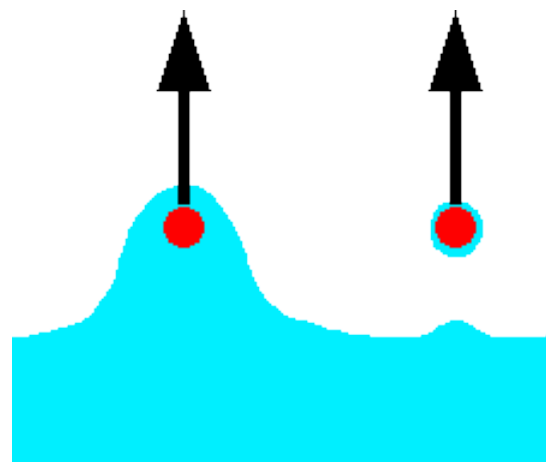
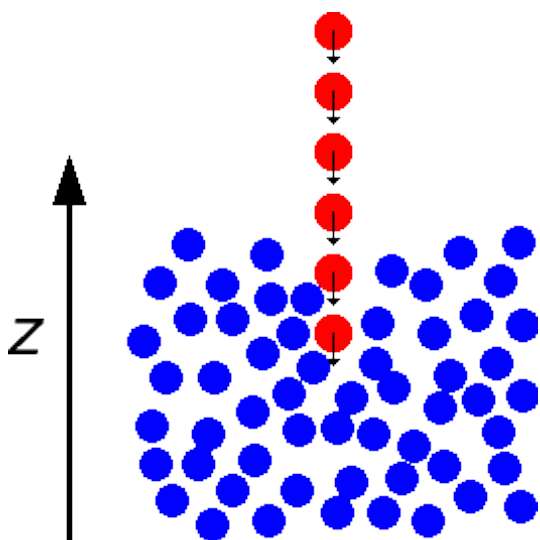
$$\Delta G = W_{\text{jiná než objemová}} [p, T]$$

$$\Delta\mu_i = - \int_{\vec{r}_i(1)}^{\vec{r}_i(2)} \langle \vec{f}_i \rangle \cdot d\vec{r}_i$$

kde $\vec{f}_i = -\partial U / \partial \vec{r}_i$ je síla působící na částici i

Molekuly: integrujeme střední sílu na těžiště
či vhodný referenční bod

Problém: hystereze



Definujeme **jednočasticovou hustotu** (též se značí n_1) v systému N identických částic:

$$\rho_1(\vec{r}_1) = \frac{N}{Q_N} \int e^{-\beta U(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N)} d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N$$

- $\rho_1(\vec{r}_1)d\vec{r}_1$ je pravděpodobnost nalezení částice (libovolné) v $d\vec{r}_1$
- rozšíření na směsi: $N/Q_N \rightarrow N_{\text{species}}/Q_N$

Potenciál střední síly je definován vztahem:

$$\bar{U}_1(\vec{r}_1) = -k_B T \ln[V\rho_1(\vec{r}_1)]$$

Odpovídající síla je

$$\vec{f}_i = - \left(\frac{\partial \bar{U}_1}{\partial \vec{r}_1} \right) = k_B T \frac{\partial \rho_1 / \partial \vec{r}_1}{\rho_1} = \left\langle - \left(\frac{\partial U}{\partial \vec{r}_1} \right) \right\rangle_{\vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N} = \langle \vec{f}_1 \rangle_{\vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N}$$

tj. je to skutečně střední síla na částici 1 držené v poloze \vec{r}_1 .

Pozn.: Podobně z dvoučasticové rozdělovací funkce, což je pro pár částic v izotropní tekutině $g(r)$, dostaneme potenciál střední síly

$$\bar{U}_2(r) = -k_B T \ln[g(r)]$$

Cleaving [Davidchack, Laird: JCP 118, 7651 (2003)]: Termodynamická integrace přes postupně rostoucí „nůž“ (např. Gaussovský potenciál) vložený mezi krystalové roviny.

Molding [Espinosa, Vega, Sanz: JCP 141, 134709 (2014)]: Termodynamická integrace přes postupně rostoucí „formu“ (potenciálové jámy) nutící krystal růst v části systému.

● Obecný problém obou metod: hystereze

Gibbsova energie krystalů



● Einsteinův krystal[†] jako reference, integrace přes zapojovací parametr za dané teploty [Frenkel, Ladd: JCP 81 3188 (1984), Frenkel, Mulder: Mol. Phys. 55, 1171 (1985)].

● Klasická metoda: harmonické vibrace za dané teploty jako reference, termodynamická integrace $0 \rightarrow T$ [Kolafa JCTC 15, 68 (2019) and citace tam uvedené]

[†]nezávislé harmonické oscilátory, zde klasické

Nechť na rozpuštěnce i působí vnější potenciál $U_i^{\text{ext}}(\vec{r})$ (např. „gravitace“). V rovnováze:

$$\mu_i(\vec{r}) + U_i^{\text{ext}}(\vec{r}) = \text{const}$$

čili

$$\mu_i(\vec{r}_1) - \mu_i(\vec{r}_2) = -[U_i^{\text{ext}}(\vec{r}_1) - U_i^{\text{ext}}(\vec{r}_2)]$$

Určíme koncentraci či hustotu v \vec{r} , známe chemický potenciál (vzhl. k jisté referenci)

Příklad:

- reference = aproximace nekonečného zředění, tedy $\gamma = 1$ v oblasti nízké koncentrace
- vypočteme aktivitní koeficient γ v oblasti vysoké koncentrace

