

Mechanické veličiny

1/34 s07/3

- Teplota (NVE MD):

$$T_{kin} = \frac{E_{kin}}{fk_B/2}$$
- Vnitřní energie:

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

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

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

res = reziduální (viz násl. str.)
 $\beta = 1/k_B T$

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

6/34 s07/3

Těž tenzor napětí (v pevných látkách):

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

- 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

2/34 s07/3

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

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

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

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

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

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

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

Povrchové napětí kapalin

7/34 s07/3

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

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

- 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)]: přeskálujeme \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

3/34 s07/3

= 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: $\text{ideální plyn: } Q_N = V^N$

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

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

8/34 s07/3

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

$\langle (\Delta X)^2 \rangle = (\text{mech/el./... veličina})' = (\text{termodynamický potenciál})''$

Méně přesné než střední hodnoty! Částečný výjimka: když znám střední hodnotu (např. je 0).
 Např. (NVT): $p = - \left(\frac{\partial F}{\partial V} \right)_T, \quad E = \left(\frac{\partial \beta F}{\partial \beta} \right)_V$

- Tepelná kapacita za konst. [V]:

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

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

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

4/34 s07/3

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

Numerická derivace (pro vybranou sérii konfigurací)

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

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

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):

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

Přeskálovaná 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

9/34 s07/3

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;
> fluckt:=int((K-averk)^2*exp(-K/KT),v=-infinity..infinity)/inorm;
   fluckt:=1/2*k^2*T^2;

```

Tlak z viriálu síly

5/34 s07/3

Expandujeme derivaci:

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

Výsledek:

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

... 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 těžišť) molekul (N = počet molekul). Vzorce se ovšem liší.

Entropické veličiny

10/34 s07/3

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

Ty nelze vyjádřit jednoduše jako (-).

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):

$$Q = \frac{\int e^{-\beta U} d r^N}{1}$$

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

... naprosto nepoužitelné

Metoda termodynamické integrace

11/34
s07/3

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 $\frac{\partial(\beta F)}{\partial \beta} = E$:

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

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

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

Integrace přes zapojovací parametr

12/34
s07/3

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

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

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

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

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

Způsob integrace:

- Několik diskrétních hodnot λ_i :
 - nařizujeme na vhodnou funkci a tu zintegrujeme
 - 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

Příklady

13/34
s07/3

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

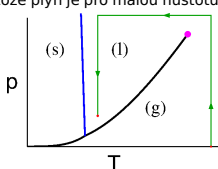
$$\beta_1 F_{\text{res}}(\beta_1) - \beta_0 F_{\text{res}}(\beta_0) = \int_{\beta_0}^{\beta_1} \langle U \rangle d\beta$$

- 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):

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

Pro malé tlaky pomůže viriálová stavová rovnice.



Neboltzmannovské vzorkování/umbrella sampling/scaled particle

14/34
s07/3

Chceme $(\beta U)_1$, ale simulujeme $(\beta U)_0$ (měníme βU u oboje):

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

$$\langle X \rangle_{(\beta U)_1} = \frac{\int X e^{-\beta U_1} dP^N}{\int e^{-\beta U_1} dP^N} = \frac{\int X e^{-\beta U_0} e^{-\Delta(\beta U)} dP^N}{\int e^{-\beta U_0} e^{-\Delta(\beta U)} dP^N} = \frac{\langle X e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0}{\langle e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0}$$

Helmholtzova energie

$$\begin{aligned} \Delta(\beta F_{\text{res}}) &= \beta_1 F_{\text{res}}((\beta U)_1) - \beta_0 F_{\text{res}}((\beta U)_0) \\ &= -\ln \left(\frac{Q_1}{Q_0} \right) = -\ln \frac{\int e^{-\beta U_1} dP^N}{\int e^{-\beta U_0} dP^N} \\ &= -\ln \frac{\int e^{-\beta U_0} e^{-\Delta(\beta U)} dP^N}{\int e^{-\beta U_0} dP^N} = -\ln \langle e^{-\Delta(\beta U)} \rangle_0 \\ &= \ln \langle e^{+\Delta(\beta U)} \rangle_1 \end{aligned}$$

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

¹ Asi Zwanzig (1954) "thermodynamic perturbation method", dnes (nepřesně) zahrnuto pod "umbrella sampling"

Neboltzmannovské vzorkování II

15/34
s07/3

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

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

- pro infinitesimalně malé $\Delta(\beta U)$ dostaneme termodynamickou integraci:

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

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

Deštníkové vzorkování (umbrella sampling)

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

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

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

Scaled particle

Částice rostoucí po krocích, podobně alchemic transmutation

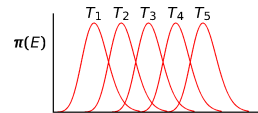


Multiple histogram reweighting I

+ 16/34
s07/3

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 , $\beta_i = 1/k_B T_i$:

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

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

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

$$\approx \int_{U(r^N) \in [E-\Delta E/2, E+\Delta E/2]} 1 dP^N$$

[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

17/34
s07/3

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

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

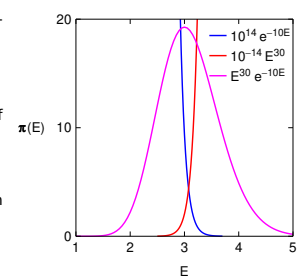
For large E , $\#(E) = 1/2^f$ of the volume of the $E^{1/2}$ -ball in the f -dimensional space:

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

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

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

+ 18/34
s07/3

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):

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

- 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

+ 19/34
s07/3

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

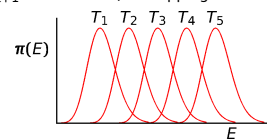
Multiple histogram reweighting IV

+ 20/34
s07/3

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)

21/34 s07/3

k simulacím 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

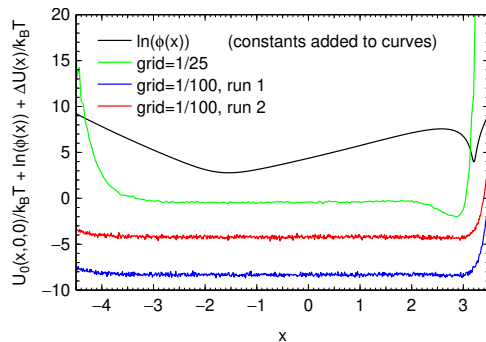
xmapple ../maple/metadynamics-case-study.mw 26/34 s07/3

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

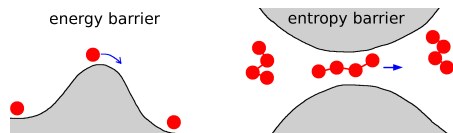
* viz Maple



"Conformational flooding", Wang-Landau, metadynamika

22/34 s07/3

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

27/34 s07/3

Otevřený systém:

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

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

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

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

Ještě jednou pro plný chemický potenciál:

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

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

"Conformational flooding", Wang-Landau, metadynamika

23/34 s07/3

- Náš systém je definován potenciálem $U_0(r^N)$
- Kolektivní proměnná $\lambda = \lambda(r^N)$ popisuje zkoumaný proces, např. reakční koordináta, vzdálenost atomů (např. iontů), vzdálenost těžišť skupin (např. ligand-receptor), různé projekce vzdáleností či úhly...

Můžeme mít dvě kolektivní proměnné, i více.

- Simulujeme systém s potenciálem $U(r^N) = U_0(r^N) + \Delta U(\lambda)$, kde $\Delta U = 0$ na začátku
- $\Delta U(\lambda)$ je periodicky aktualizován:

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

δ = aproximace δ -funkce (MC: chlívek 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., $h(\lambda) = 4\pi\lambda^2$ pro $\lambda = r_{12}$

⇒ pravděpodobnost návštívení toho samého λ se opět zmenší

Widomova metoda vkládání částice II

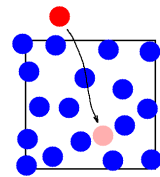
28/34 s07/3

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

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

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

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



kde $\frac{1}{V} \int X d\mathbf{r}_{N+1} = \langle X \rangle_{\text{random } \mathbf{r}_{N+1}}$ = 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 rozpuštěnce

Náprava: postupné vkládání (scaled particle)

Podobně: vkládání rozpuštěnce ⇒ rozpustnost, Henryho konstanta

"Conformational flooding", Wang-Landau, metadynamika

24/34 s07/3

Profil volné energie podél λ :

- přísně vzato, aktualizace λ by měla být vypnuta pro ostrý výpočet (MC: porušení mikroreversibility, 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 nevypnutou 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

¹ symboly const jsou různé

Příklad

cd ../maple; xmapple simul07+18+Widom.mw 29/34 s07/3

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 spočítali¹

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

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

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

- Rada:** $\mu_{res} = \mu - \mu^{id}(T, V)$ (N částic v objemu V)
 $\mu^* = \mu - \mu^{id}(T, V^{id})$ (V^{id} = objem ideálního plynu z N částic za T, p^{st})
 $\mu^* = \mu_{res} + \mu^{id}(T, V) - \mu^{id}(T, V^{id})$

$$\begin{aligned} &= \mu_{res} + k_B T \ln \frac{Nk_B T}{p^{st} V} \\ &= \mu_{res} + k_B T \ln \left(\frac{Nk_B T}{p^{st} V} \right) \end{aligned}$$

¹Hodnoty v závorkách jsou odhadnuté nejistoty v jednotkách poslední uvedené cifry.

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

plot/metadynamics.sh 1 2 25/34 s07/3

3D systém, interakční energie:

online simulation is for $T=1 \text{ K}$ and $T=2 \text{ K}$

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

- Bariéra je $E^*/k_B = 1910 \text{ K}$, $e^{-E^*/k_B 1K} = 10^{-929}$

- Kolektivní proměnná $\lambda = x$

- Histogram: trojúhelníkový nosič $\delta(\lambda)$ po 1/100

- Schválně malý MC krok v x ($\approx \text{MD}$)

- Počáteční $\omega = 0.25 k_B T$ se postupně snižuje **fine + stop** ($\omega \approx \alpha < 0$): **aaa! in the plot window**

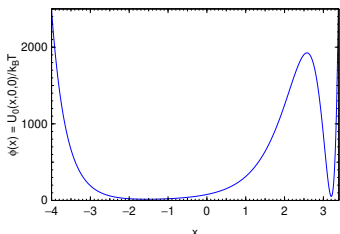
- Zobrazí se grafy:

- 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)

Henryho konstanta

30/34 s07/3

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

Jedna z form 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 $x_2 = 1/(N_1 + 1) \approx 1/N_1$:

$$\left. \begin{aligned} \mu_{res,2} &= \mu_2(x_2) - \mu_2^{id}(V) \\ \mu_{res,2} &= k_B T \ln \frac{N_2 \lambda_2^3}{V_2} - k_B T \ln \frac{N_2 \lambda_2^3}{V} = k_B T \ln \frac{V}{V_2} \end{aligned} \right\} \mu^{id}(V) = k_B T \ln \frac{N\lambda^3}{V}$$

V rovnováze platí:

$$\mu_2(x_2) \stackrel{\text{rov.}}{=} \mu^{id}(V_2) = k_B T \ln \frac{\lambda_2^3}{V_2}$$

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

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

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

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

Reverzibilní práce integrací střední síly

31/34
s07/3

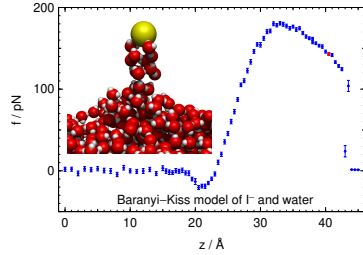
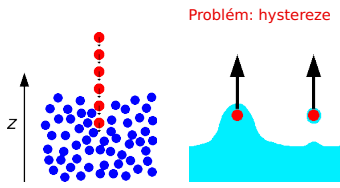
Z termodynamiky:

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

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

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

Molekuly: integrujeme střední sílu na těžiště či vhodný referenční bod



Střední síla a její potenciál

32/34
s07/3

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

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

– $\rho_1(\bar{r}_1) d\bar{r}_1$ je pravděpodobnost nalezení částice (libovolně) v $d\bar{r}_1$

– rozšíření na směsi: $N/Q_N \rightarrow N_{\text{species}}/Q_N$

Potenciál střední síly je definován vztahem:

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

Odpovídající síla je

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

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

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

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

Povrchová / mezifázová energie pevných látek

33/34
s07/3

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 $0 \rightarrow T$ [Kolař JCTC 15, 68 (2019) and citace tam uvedené]

[†]nezávislé harmonické oscilátory, zde klasické

Metoda lokální hustoty/koncentrace

34/34
s07/3

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

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

čili

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

Určujeme koncentraci či hustotu v \bar{r} , znajíc 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

