

- 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:

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

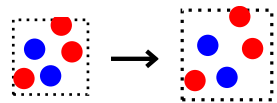
res = reziduální  
(viz násl. str.)

- 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  $\xi_i$ :  $\vec{r}_i = V^{1/3}\xi_i$
- **červenou derivaci** počítáme za konstantních  $\xi^N$ , celá konfigurace se rovnoměrně sdrucne nebo nafoukne
- $p_{\text{id}}$  = 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
- $p_{\text{res}}$  = kohezní příspěvek



$$dF = -SdT - pdV$$

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

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

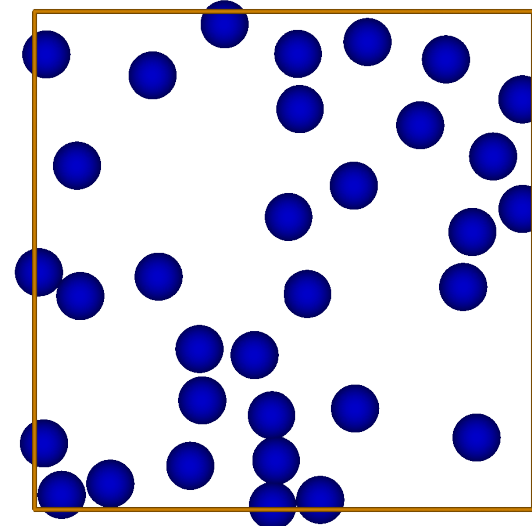
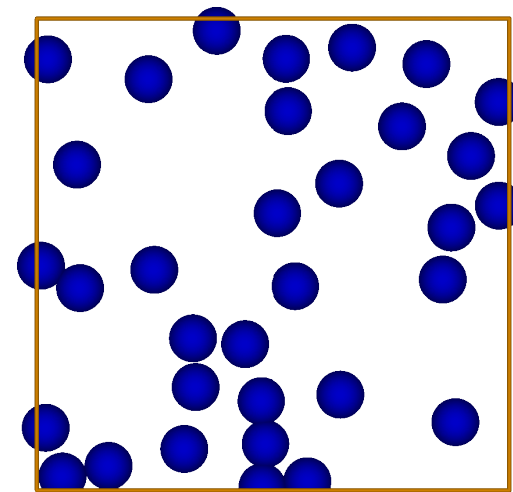
$$Q_N = \int_{V^N} \exp[-\beta U(\vec{r}^N)] d\vec{r}^N \quad \vec{r}_i = V^{1/3} \xi_i \quad \int_{1^{3N}} \exp[-\beta U(V^{1/3} \xi^N)] V^N d\xi^N$$

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

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

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

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



= 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  $\mu$  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:

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

Výsledek:

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

... 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.

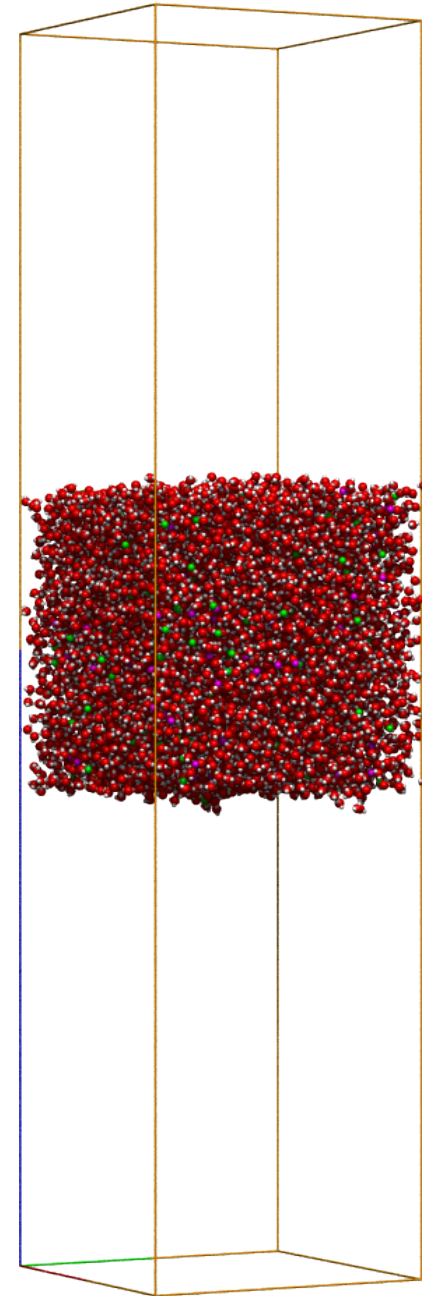
\*Kupodivu i diagonální členy se dají k výpočtu viskozity použít.

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

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

- 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).



Vypočtěte  $\langle E_{\text{kin}} \rangle$  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 :=  $\frac{1}{2} k \sim^2 T \sim^2$ 

```

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

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

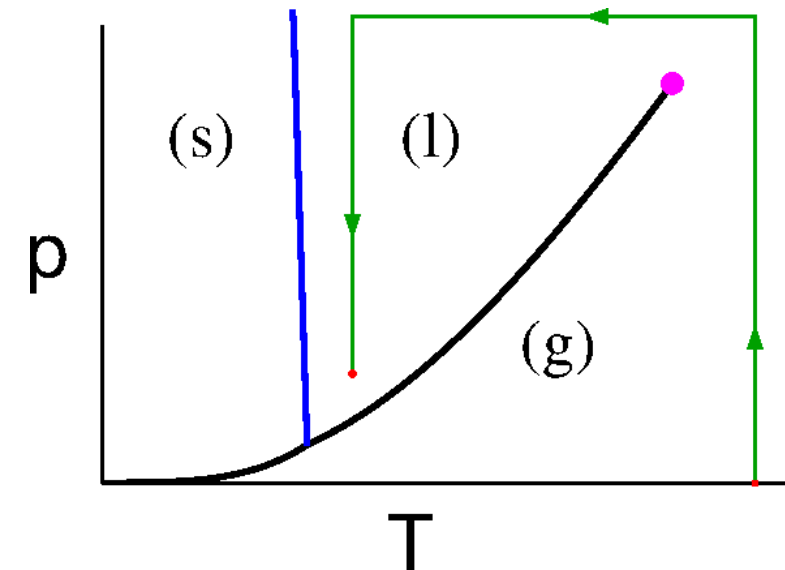
- Pro  $\lambda = \beta$  dostaneme jako minule:

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

- 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  $\beta/U$ /oboje)<sup>†</sup>:

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

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

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  $0 \leftrightarrow 1$

<sup>†</sup>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:

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

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

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



## 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)

## Scaled particle

Částice rostoucí po krocích, podobně *alchemic transmutation*

# 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).

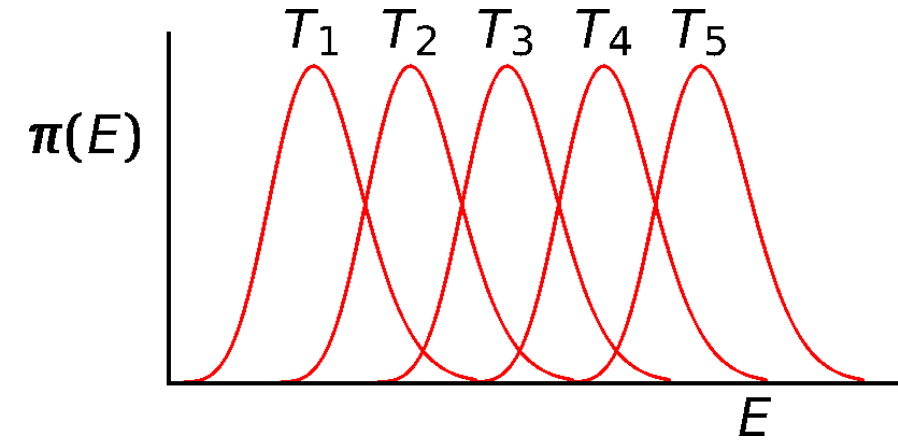
Configurational integral and residual Helmholtz energy at temperature  $T_i$ ,  $\beta_i = 1/k_B T_i$ :

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

where  $D(E)$  (aka  $W$ ,  $\Omega$ ) 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

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

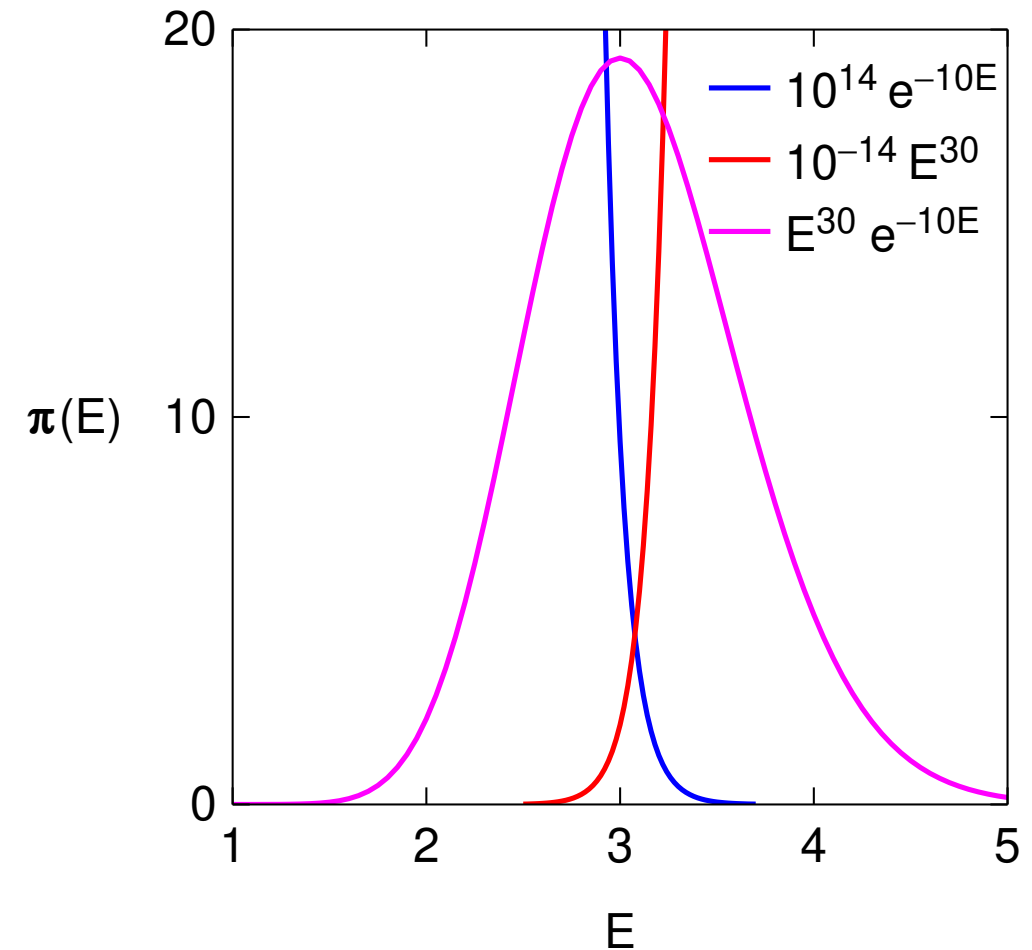
For large  $E$ ,  $\#(E) = 1/2^f$  of the volume of the  $E^{1/2}$ -ball in the  $f$ -dimensional space:

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

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

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  $\delta$ -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)**:

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

- 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:

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

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  $\beta_i$ .  $\Rightarrow$

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

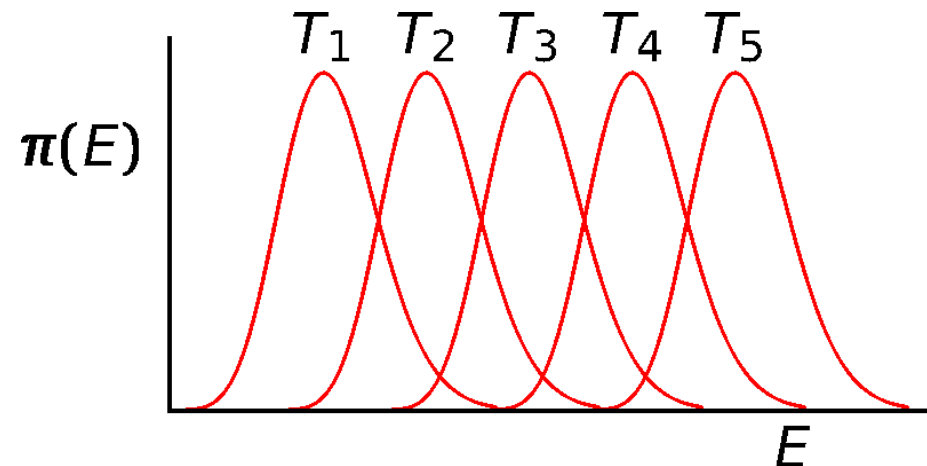
can be solved by iterations (self-consistent solution).

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

Expectation value at temperature  $\beta$ :

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

- $\int dE$  is over histograms of width  $\Delta E$
- if  $\Delta E$  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)



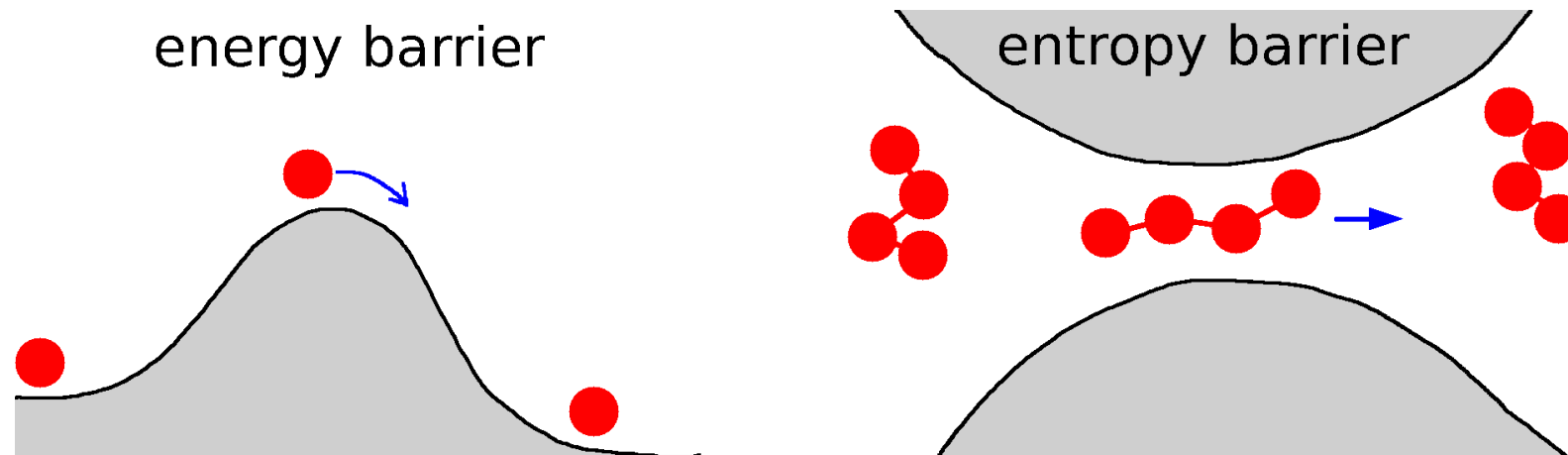
$k$  simulací při teplotách  $\beta_1 < \beta_2 \dots$  provádím paralelně.

Občas krok prohození 2 subsystémů  $\beta_i, \beta_j$  (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 ( $\Delta F$  nebo  $\Delta G$ ), 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 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  $U(\vec{r}^N) = U_0(\vec{r}^N) + \Delta U(\lambda)$ , 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  $\delta$ -funkce (MC: chlívěk histogramu, lépe a nutně v MD: Gauss)

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

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

⇒ pravděpodobnost návštívení toho samého  $\lambda$  se opět zmenší

**Profil volné energie** podél  $\lambda$ :

● přísně vzato, aktualizace  $\lambda$  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  $\omega$  a nevypnutou aktualizací můžeme předpokládat  $p(\lambda)/h(\lambda) = \text{const}^\ddagger$ , takže (v oblasti  $\lambda$ , 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

<sup>‡</sup>symbolsy const jsou různé



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

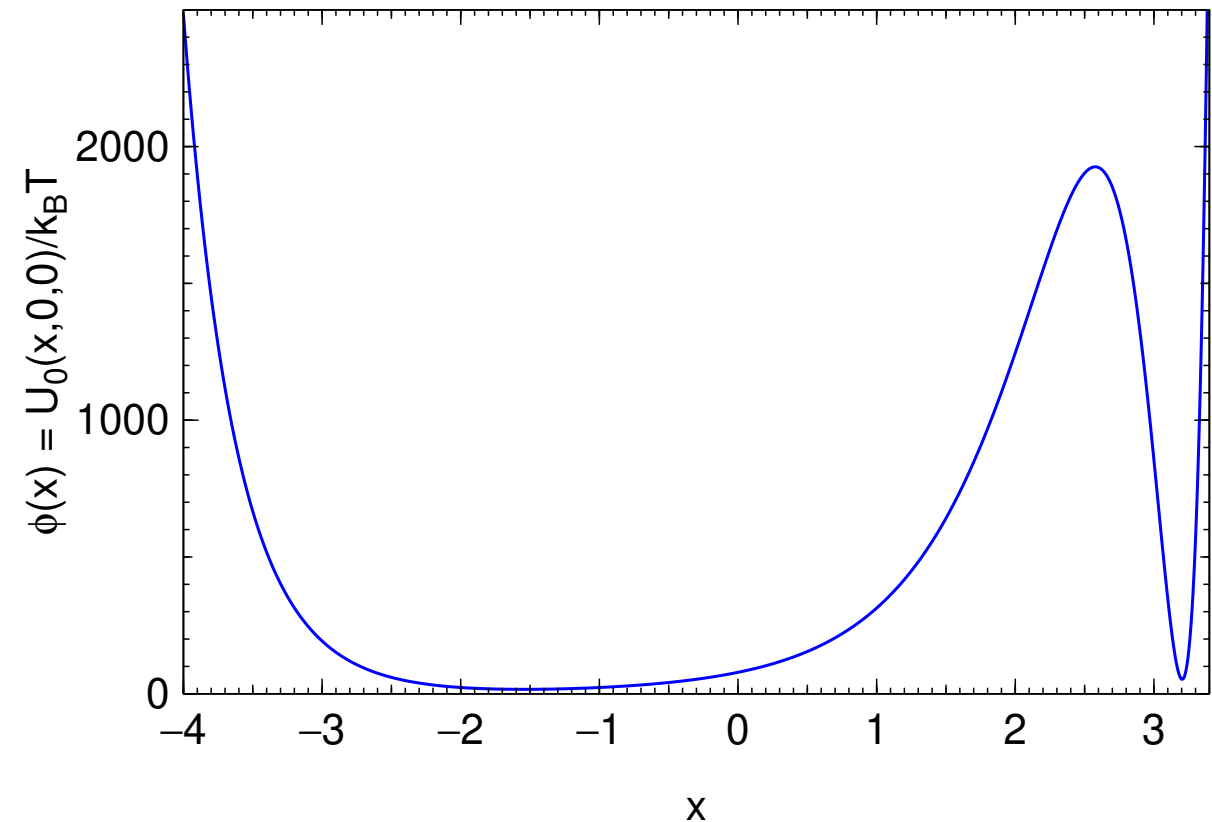
plot/metadynamics.sh 1 2 25/34  
507/3

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:  $\Delta U$  a  $\phi(x) = U_0(x, 0, 0)$
  - porovnání  $F$  a  $F_{\text{exact}}$



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

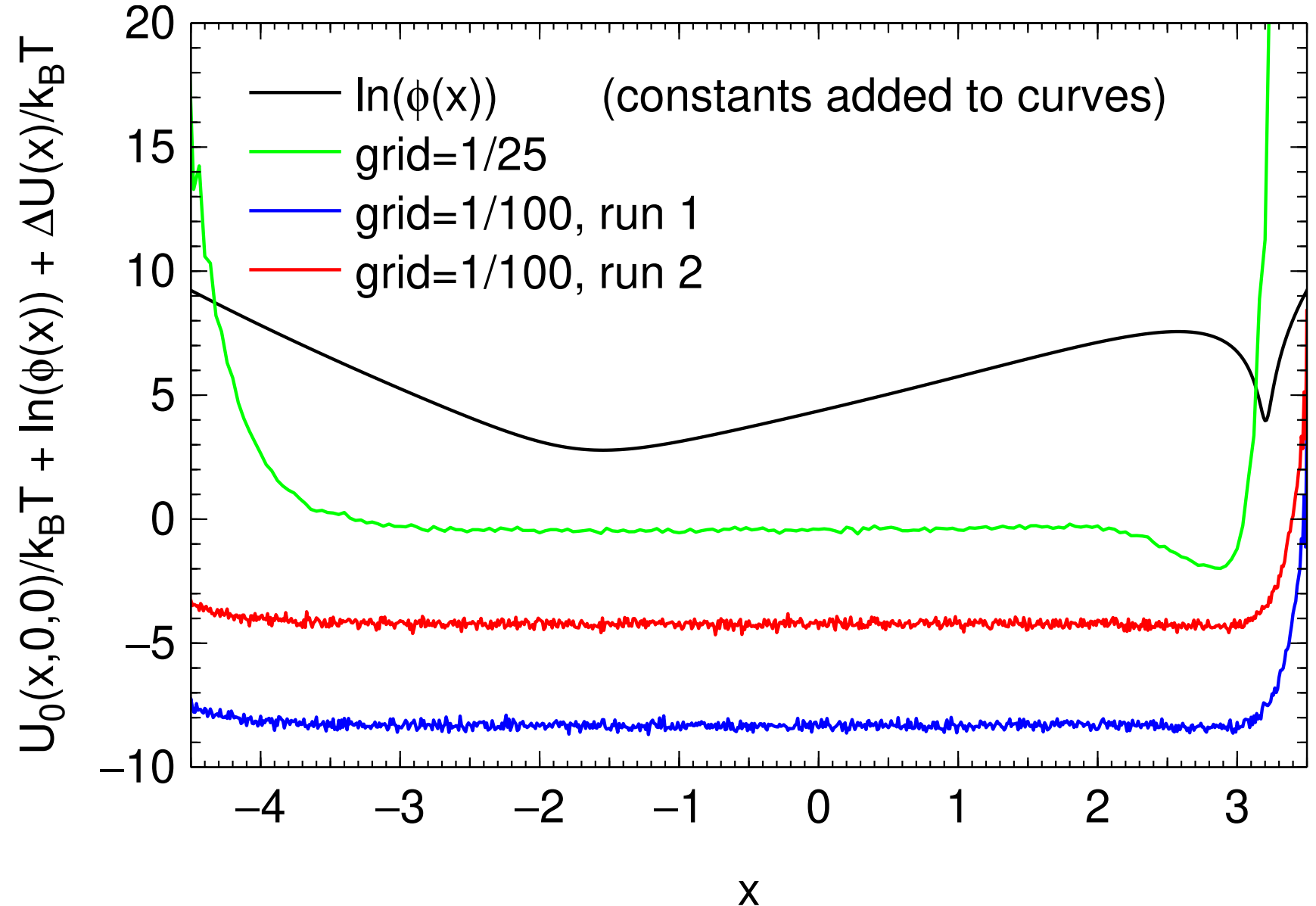
# “Conformational flooding”, Wang-Landau, metadynamika: Case study

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  $\Delta F$  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  $\mu_{\text{res}} = \mu - \mu^{\text{id}}$

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

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

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

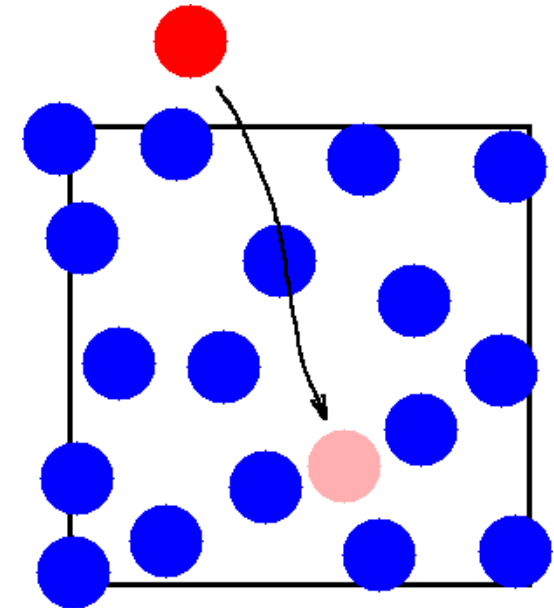
$$\exp(-\beta\mu_{\text{res}}) = \frac{1}{V} \int \langle e^{-\beta \Psi} \rangle_N d\vec{r}_{N+1} = \langle \langle e^{-\beta \Psi} \rangle_N \rangle_{\text{random } \vec{r}_{N+1}}$$

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 (scaled particle)

**Podobně:** vkládání rozpuštění  $\Rightarrow$  rozpustnost, Henryho konstanta



# Příklad

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<sup>§</sup>

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

Vypočtete  $\mu^*$ , 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:**

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

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

<sup>§</sup>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:

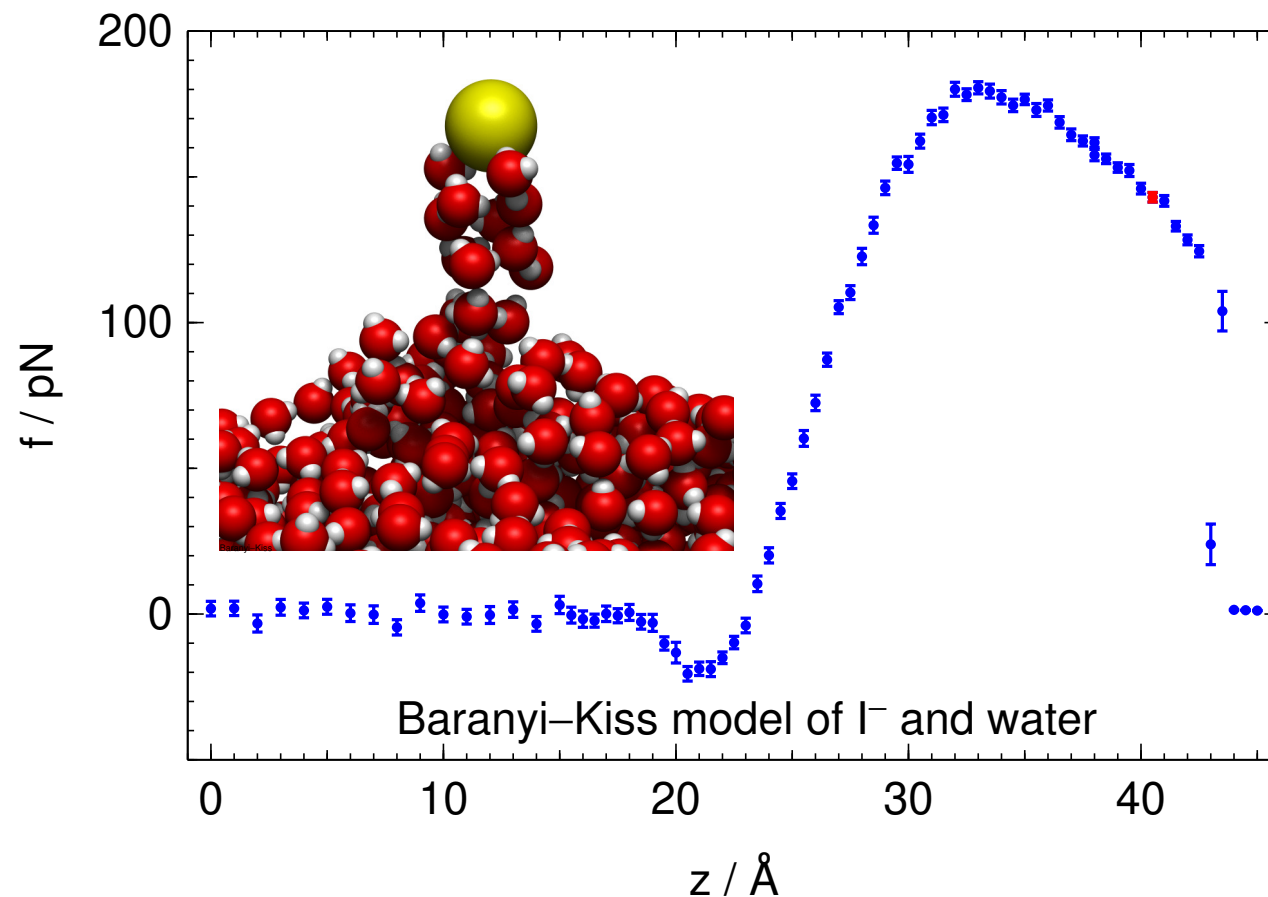
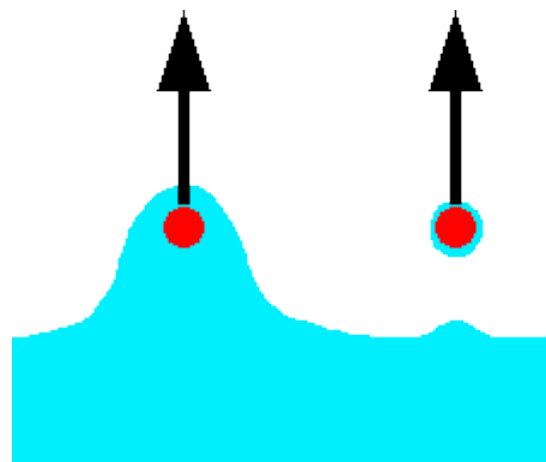
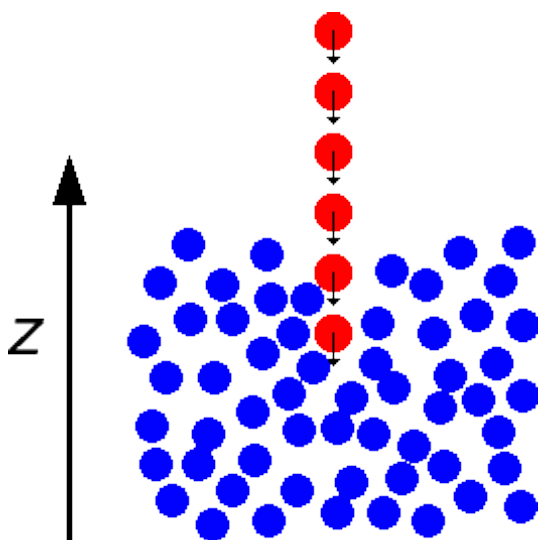
$$\Delta G = W_{\text{jiná než objemová}} [p, T]$$

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

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 **jednočásticovou 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 dvoučásticové rozdělovací funkce, což je pro pár částic v izotropní tekutině  $g(r)$ , dostaneme potenciál střední síly

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



**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<sup>†</sup> 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]

<sup>†</sup>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  $\gamma$  v oblasti vysoké koncentrace

