Mechanické veličiny

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

- Teplota (NVE MD):

$$T_{\mathrm{kin}} = \frac{E_{\mathrm{kin}}}{f k_{\mathrm{B}}/2}$$

- Vnitřní energie:

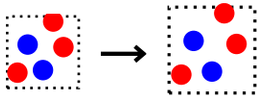
$_{\mathrm{res}}$ = reziduální
(viz násl. str.)

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

- Tlak

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

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



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

Odvození vzorce pro tlak v *NVT* souboru

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

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

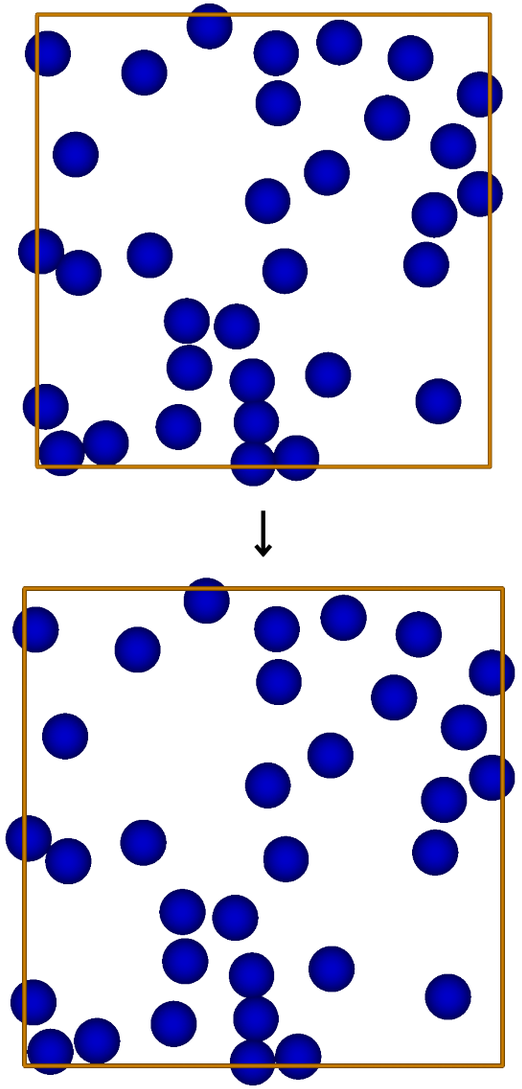
$$Q_N = \int_{V^N}\exp[-\beta U(\vec{r}^N)]\mathrm{d}\vec{r}^N \overset{\vec{r}_i = V^{1/3}\vec{\xi}_i}{=} \int_{1^{3N}}\exp[-\beta U(V^{1/3}\vec{\xi}^N)]V^N\mathrm{d}\vec{\xi}^N$$

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

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

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

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



Reziduální veličiny

= 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: $Q_N = V^N$

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

Opakování:

de Broglieova tepelná vlnová délka:

$$\Lambda = \frac{h}{\sqrt{2\pi m k_\mathrm{B}T}}$$

chemický potenciál ideálního plynu:

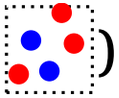
$$\mu_\mathrm{id} = \left(\frac{\partial F_\mathrm{id}}{\partial N}\right)_{T,V} = k_\mathrm{B}T \ln \frac{N\Lambda^3}{V}$$

Tlak – virtuální změna objemu

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

Numerická derivace (pro vybranou sérii konfigurací)

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



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

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

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

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

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

Tlak z viriálu síly

Expandujeme derivaci:

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

Výsledek:

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

. . . nelze přímo použít v periodických okrajových podmínkách

- Párově aditivní síly v periodických okrajových podmínkách:

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

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

Tenzor tlaku

Též tenzor napětí (v pevných látkách):

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

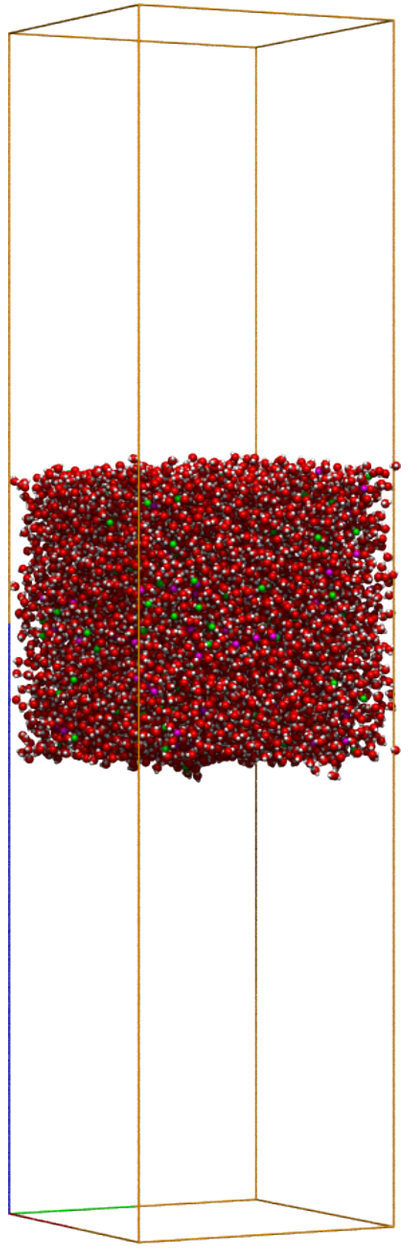
- Tenzorový součin $\overleftrightarrow{T} = \vec{u}\vec{v}$, též se značí $\overleftrightarrow{T} = \vec{u} \otimes \vec{v}$: $T_{ab} = v_a v_b$.
- $\phi = N/(N-1)$ zohledňuje 3 nulové zachovávající se složky hybnosti v periodických okr. podm.
- Skalární tlak je 1/3 stopy, $p = \mathrm{tr}(\overleftrightarrow{P})/3$.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

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

Povrchové napětí kapalin

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

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



- 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:

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

Fluktuační veličiny

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

fluktuace = (mech/el/...veličina)′ = (termodynamický potenciál)″

Méně přesné než střední hodnoty!

Částečná výjimka: když znám střední hodnotu (např. je 0), to je případ permitivity počítané z fluktuace dipólového momentu buňky, $\langle M^2\rangle$.

Zpravidla je efektivnější proměřit závislost $E(T)$ nebo $p(\rho)$ v NVT souboru, nafitovat na vhodnou funkci a zderivovat.

- Tepelná kapacita za konst. $[V]$:

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

$\mathrm{Cov}\,(U, E_\mathrm{kin}) = \langle \Delta U \Delta E_\mathrm{kin}\rangle = 0$, $\mathrm{Var}\,E_\mathrm{kin} = \frac{f}{2}(k_\mathrm{B}T)^2$ (viz cvičení) ⇒

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

- Izotermická kompresibilita (stlačitelnost) – v NPT souboru:

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

Cvičení

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

$$
\begin{aligned}
E_{\mathrm{kin}} &= \frac{1}{2} m v^2 \\
\boldsymbol{\pi}(v) &= \frac{\exp(-\frac{1}{2} m v^2 / k_{\mathrm{B}} T)}{\int \exp(-\frac{1}{2} m v^2 / k_{\mathrm{B}} T) \mathrm{d}v} \\
\langle E_{\mathrm{kin}} \rangle &= \int E_{\mathrm{kin}} \boldsymbol{\pi}(v) \mathrm{d}v \\
\mathrm{Var}(E_{\mathrm{kin}}) &= \int (E_{\mathrm{kin}} - \langle E_{\mathrm{kin}} \rangle)^2 \boldsymbol{\pi}(v) \mathrm{d}v \\
&= \frac{1}{2} (k_{\mathrm{B}} T)^2
\end{aligned}
$$

```
> 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;
```

$$fluctK := \frac{1}{2}\, k\sim^{2}\, T\sim^{2}$$

Entropické veličiny

Tím míníme F, G ($\Leftarrow$ partiční funkce), S ($\Leftarrow$ počet stavů W), μ, ΔG,...
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) – různé verze
  - multiple histogram reweighting
  - metadynamika/Wang–Landau
- metoda lokální hustoty

Formálně (pro konfigurační integrál):

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

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

... naprosto nepoužitelné

Metoda termodynamické integrace

Fyzikální chemie: $\mathrm{d}F = -S\mathrm{d}T - p\mathrm{d}V,\ \mathrm{d}G = -S\mathrm{d}T + V\mathrm{d}p$

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

Kanonický soubor ($\beta = 1/k_\mathrm{B}T$):

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

- Integrujeme numericky – musíme stanovit p, E v mnoha bodech
- Začínáme z vhodného referenčního stavu (známý stav, ideální plyn, harmonický krystal)

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

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

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

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

Integrace přes zapojovací parametr

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

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

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

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

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

Příklady

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

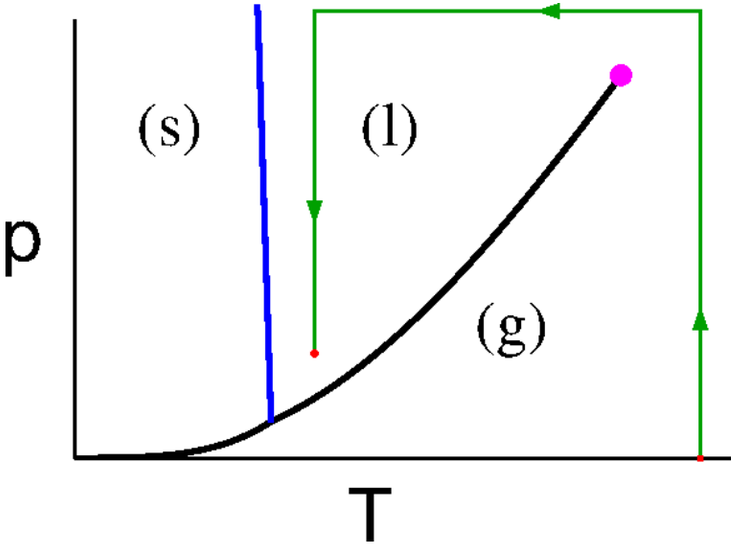
$$\beta_1 F_{\mathrm{res}}(\beta_1) - \beta_0 F_{\mathrm{res}}(\beta_0) = \int_{\beta_0}^{\beta_1} \langle U \rangle \mathrm{d}\beta$$

- 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):

$$\ln \phi = \frac{\mu - \mu^\circ}{RT} = \int_0^p \left(V_{\mathrm{m}} - \frac{RT}{p'} \right) \mathrm{d}p'$$

  Pro malé tlaky pomůže viriálová stavová rovnice.



Zwanzigova perturbační metoda

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

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

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

Helmholtzova energie

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

Symetricky ze záměny $0 \leftrightarrow 1$: $\Delta(\beta F_{\mathrm{res}}) = \ln\langle \mathrm{e}^{+\Delta(\beta U)}\rangle_1$

[†]První asi Zwanzig (1954) pro ΔF, dnes různé varianty pod jmény umbrella sampling, škálovaná (*scaled*) částice/postupné vkládání/alchymistická transmutace, neBoltzmannovské vzorkování, . . .

Zwanzigova perturbační metoda II

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

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

$e^x = 1 + x + \cdots$
$\ln(1+x) = x + \cdots$

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

Deštníkové vzorkování (umbrella sampling), původní verze:
Vzorkujeme systém uprostřed, $\mathrm{mid} = (\beta U)_0 + \Delta(\beta U)/2 = (\beta_0 U_0 + \beta_1 U_1)/2$:

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

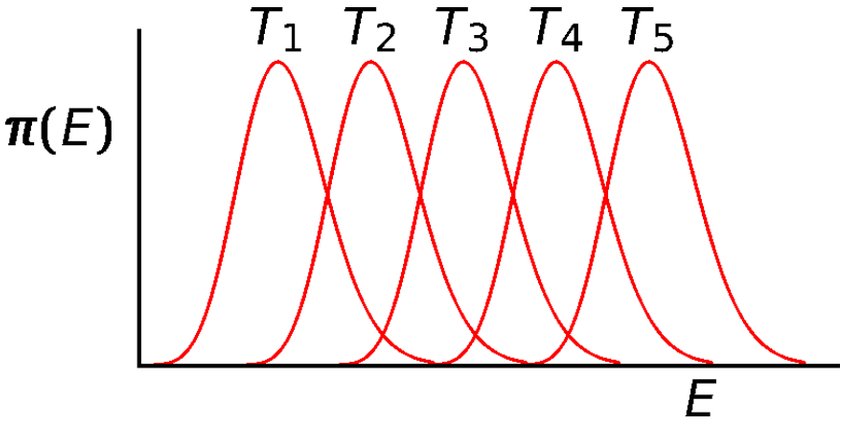
Termín “umbrella sampling” se dnes obvykle používá pro mnoho kroků podobného typu (viz dále) a/nebo pro řadu překrývajících se Gaussovských distribucí podél kolektivní proměnné.

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 funtion 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).



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

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

Configurational integral and residual Helmholtz energy at temperature T_i, $\beta_i = 1/k_\mathrm{B}T_i$:

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

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

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

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

[Ghoufi et al. (2008)]

Detour: Density of states for a particle in a box

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

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

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

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

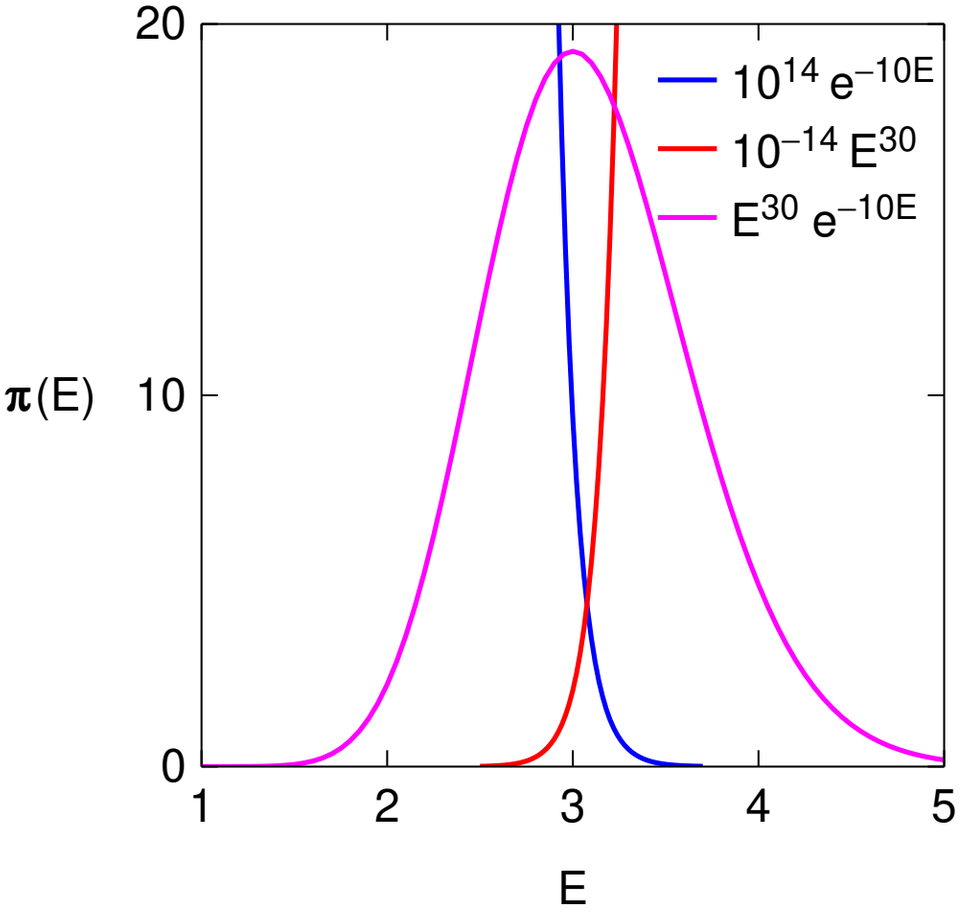
For large E, $\#(E) = 1/2^f$ of the volume of the $E^{1/2}$-ball in the f-dimendional space:

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

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

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

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



Multiple histogram reweighting II

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.)

$$\sum_E h_i(E) = \int h_i(E)\mathrm{d}E = 1$$

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

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

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

- We will average $D(E)$ from several simulations at different temperatures.
- $D(E)$ does not depend on T_i, but our calculation does ± statistical errors.
- At different T_i different ranges of E are sampled.

⇒ We compose the total $D(E)$ from all data:

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

Multiple histogram reweighting III

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

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

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

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

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

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

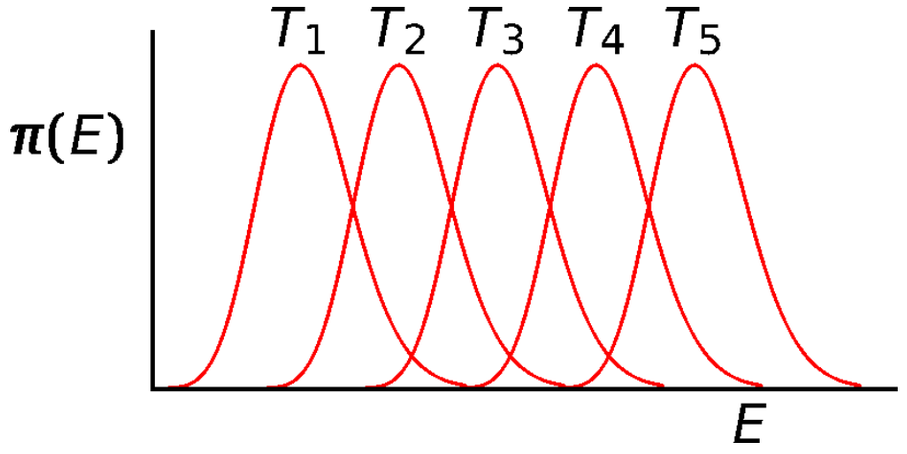
F_i are determined but an additive constant, $D(E)$ but a multiplicative factor

Multiple histogram reweighting IV

Expectation value at temperature β:

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

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



Parallel tempering (replica exchange)

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

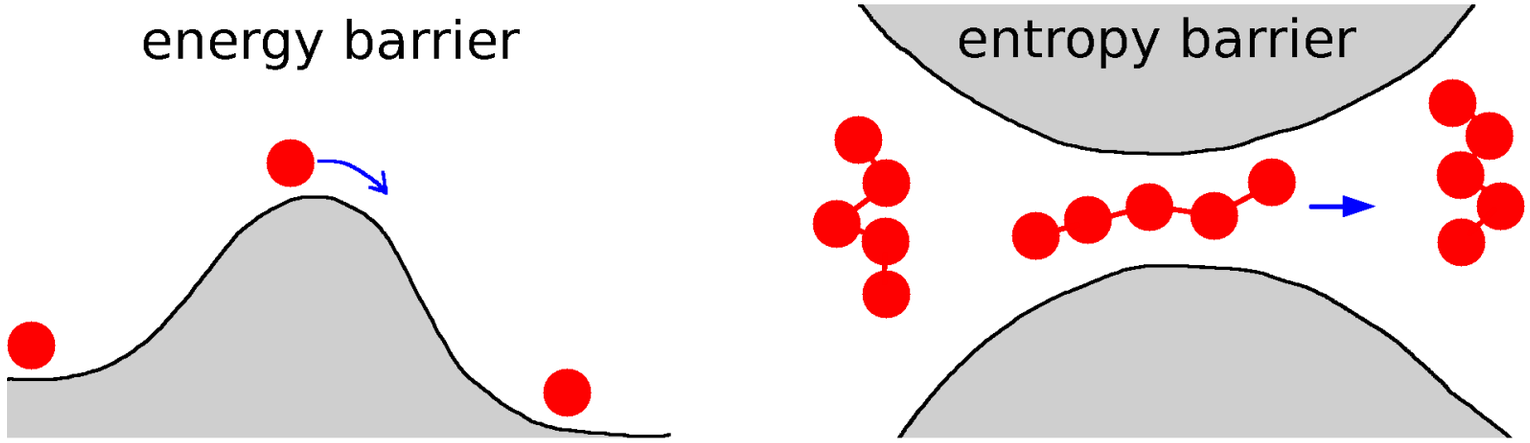
Občas krok prohození 2 subsystémů β_i, β_j (normálně $|i-j| = 1$) přijmu s pravděpodobností:

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

- ⊕ Snáze překonám bariéry, lepší ergodicita, rychlejší konvergence při nízkých teplotách
- ⊖ Korelace subsystémů a složitější odhad chyb

“Conformational flooding”, Wang–Landau, metadynamika

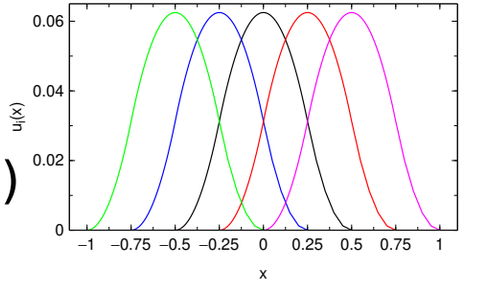
Metoda vhodná pro rychlé **překonání bariér** (špatná ergodicita – „hrdlo láhve“), vč. výpočtu profilu volné energie (ΔF nebo ΔG), založená na snižování bariéry.



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

“Conformational flooding”, Wang–Landau, metadynamika

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

  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., $h(\lambda) = 4\pi r_{12}^2$ pro $\lambda = r_{12}$
  ⇒ pravděpodobnost návštívení toho samého λ podruhé se zmenší
- Pokud $h(\lambda)$ vynecháme ve vzorci pro aktualizaci, musíme odpovídající člen zahrnout později.
- Jiné váhové funkce místo $h(\lambda)$ mohou být efektivnější (mohou vzorkovat různé oblasti λ vhodněji), např. $h(\lambda) = r_{12}$ pro $\lambda = r_{12}$. Opět ale musíme vzít v úvahu skutečnou hustotu stavů při dalších výpočtech.

“Conformational flooding”, Wang–Landau, metadynamika

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:

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

- v praxi s dost malým ω a nevypnutou aktualizací můžeme předpokládat $p(\lambda)/h(\lambda) = \text{const}$[‡], 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:

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

v případě několika kolektivních proměnných se integruje přes oblast

Dva příklady:
- jednoduché MC (násl. 2 stránky)
- potenciál střední síly v simul08

[‡]symboly const jsou různé

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

3D systém, interakční energie:

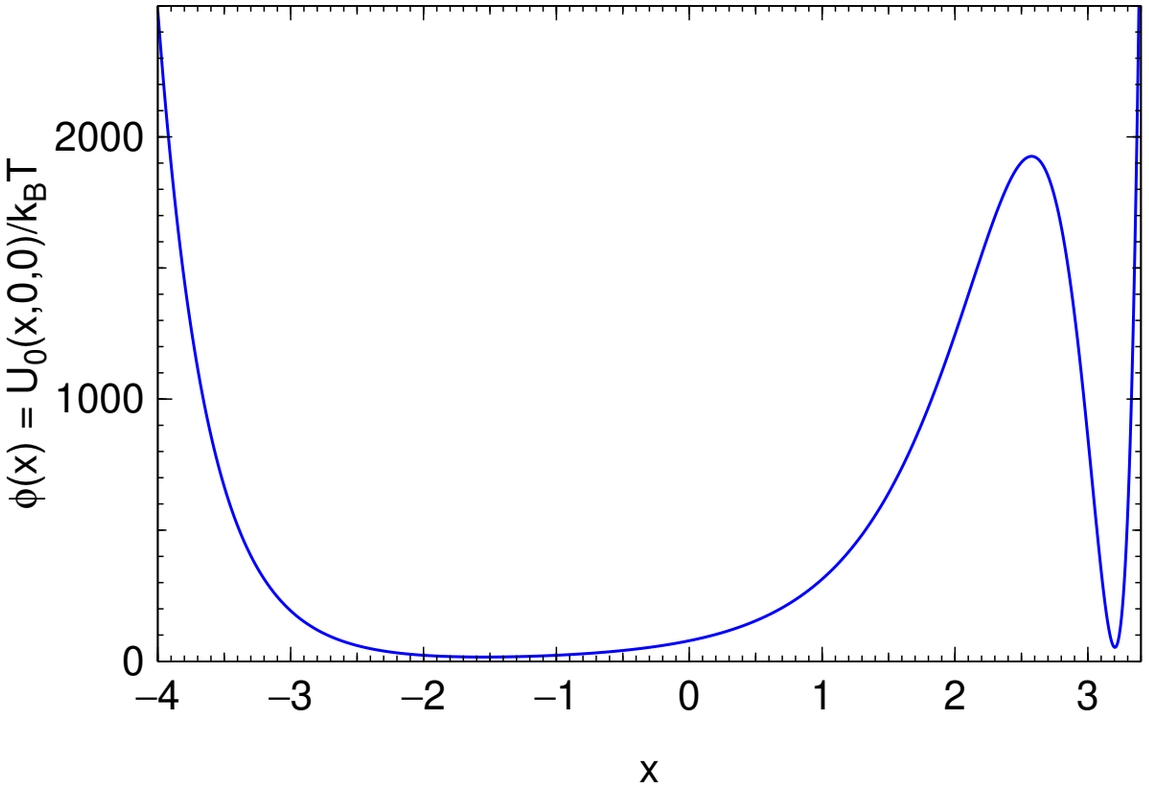
online simulation is for T=1 K and T=2 K

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

- Bariéra je $E^*/k_\mathrm{B} = 1910\,\mathrm{K}$, $\mathrm{e}^{-E^*/k_\mathrm{B}1\mathrm{K}} = 10^{-929}$
- Kolektivní proměnná $\lambda = x$
- Histogram: trojúhelníkový nosič $\delta(\lambda)$ po 1/100
- Schválně malý MC krok 0.01 v x (≈ MD)
- Počáteční $\omega = 0.125 k_\mathrm{B}T$ se postupně snižuje
  4me: arara in the plot window
- Zobrazí se grafy:
  – v průběhu: $\Delta U - F_\mathrm{exact}$, kde

$$F_\mathrm{exact}(\lambda) = \phi(\lambda) + k_\mathrm{B}T\ln(\phi(\lambda))$$

  – 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)

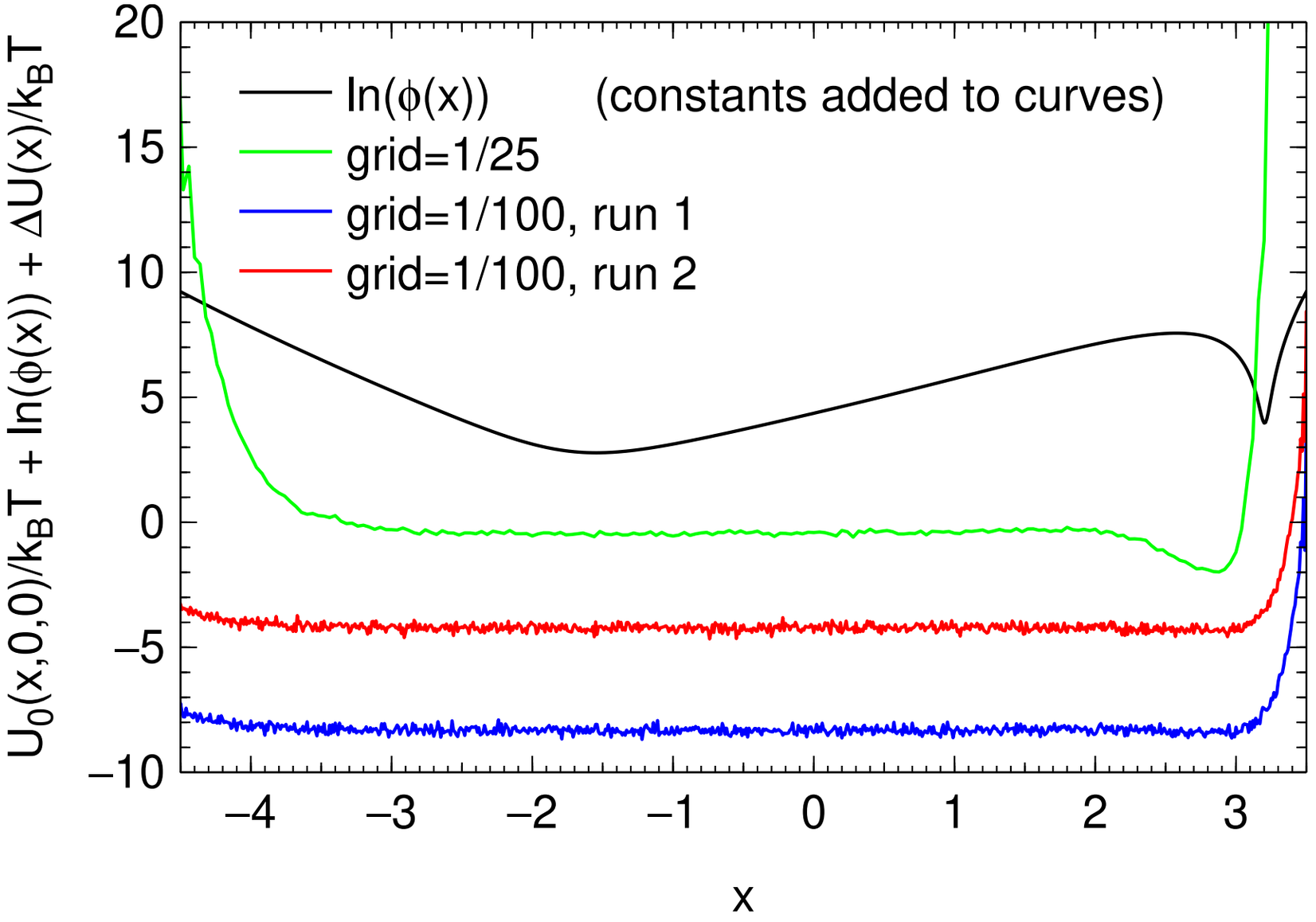
“Conformational flooding”, Wang–Landau, metadynamika: Case study

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

1/grid	$\Delta F/k_\mathrm{B}T$
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



Widomova metoda vkládání částice I

Otevřený systém:

$$\mathrm{d}F = -S\mathrm{d}T - P\mathrm{d}V + \mu\mathrm{d}N$$

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

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

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

Ještě jednou pro plný chemický potenciál:

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

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

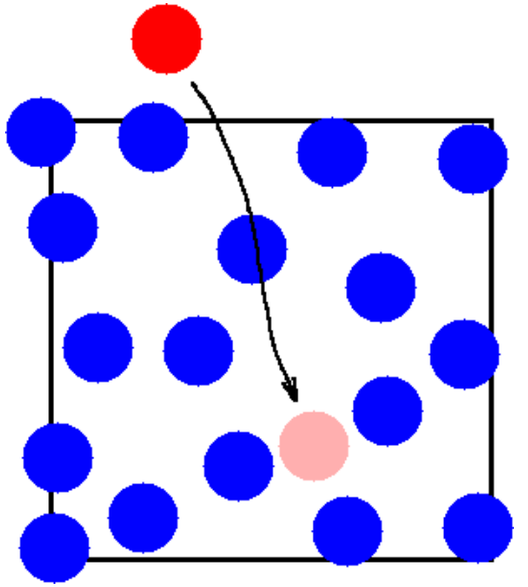
Widomova metoda vkládání částice II

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

$$N \to N+1 \qquad U_{N+1} = U_N + \Psi(N)$$

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

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



kde $\frac{1}{V}\int X \mathrm{d}\vec{r}_{N+1} = \langle X\rangle_{\text{random } \vec{r}_{N+1}}$ = 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 rozpuštěnce
  Náprava: postupné vkládání (scaled particle)

Podobně: vkládání rozpuštěnce ⇒ rozpustnost, Henryho konstanta

Příklad

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

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

Vypočtěte 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.

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

Rada:

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

$$\begin{aligned}
\mu_\text{res} &= 5.985\cdot10^{-22}\,\text{J (per molecule)}\\
\sigma(\mu_\text{res}) &= k_\text{B}T \times (0.003/0.749) = 8.3\cdot10^{-24}\,\text{J (std. error)}\\
V^\text{id} &= Nk_\text{B}T/p^\text{st} = 1035.5\,\text{nm}^3\\
\Delta\mu &\equiv \mu(15.791\,\text{nm}^3) - \mu(1035.5\,\text{nm}^3) = -T\Delta S_\text{m}\\
&= -k_\text{B}T\ln(15.791/1035.5) = 1.3432\cdot10^{-20}\,\text{J}\\
\mu^* &= \mu_\text{res} + \Delta\mu = 1.4030(8)\cdot10^{-20}\,\text{J}\\
\mu^* &= 8.449(5)\,\text{kJ mol}^{-1}\,\text{(per mole)}
\end{aligned}$$

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

Henryho konstanta

Plyn (2) je 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:

$$p_2 = K_\mathrm{H} x_2$$

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

$$\mu^\mathrm{id}(V) = k_\mathrm{B}T \ln \frac{N\Lambda^3}{V}$$

$$\left.\begin{aligned} \mu_{\mathrm{res},2} &= \mu_2(x_2) - \mu_2^\mathrm{id}(V) \\ \text{V rovnováze platí:} \\ \mu_2(x_2) &\overset{\text{rovn.}}{=} \mu^\mathrm{id}(V_2) = k_\mathrm{B}T \ln \frac{N_2\Lambda_2^3}{V_2} \end{aligned}\right\} \quad \mu_{\mathrm{res},2} = k_\mathrm{B}T \ln \frac{N_2\Lambda_2^3}{V_2} - k_\mathrm{B}T \ln \frac{N_2\Lambda_2^3}{V} = k_\mathrm{B}T \ln \frac{V}{V_2}$$

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

$$\frac{V_2}{V} = \mathrm{e}^{-\beta\mu_{\mathrm{res},2}} = \frac{N_2 k_\mathrm{B}T}{p_2 V} = \frac{k_\mathrm{B}T}{K_\mathrm{H} x_2 V} = \frac{k_\mathrm{B}T N_1}{K_\mathrm{H} V} = \frac{k_\mathrm{B}T \boldsymbol{\rho}_1}{K_\mathrm{H}}$$

kde $\boldsymbol{\rho}_1 = N_1/V$ = číselná hustota kapaliny (1). Nakonec:

$$K_\mathrm{H} = \frac{\boldsymbol{\rho}_1 k_\mathrm{B}T}{\mathrm{e}^{-\beta\mu_{\mathrm{res},2}}} = \frac{\boldsymbol{\rho}_1 k_\mathrm{B}T}{\big\langle \langle \mathrm{e}^{-\beta\Psi} \rangle_{N_1} \big\rangle_{\text{náhodné vložení (2)}}}$$

Reverzibilní práce integrací střední síly

Z termodynamiky:

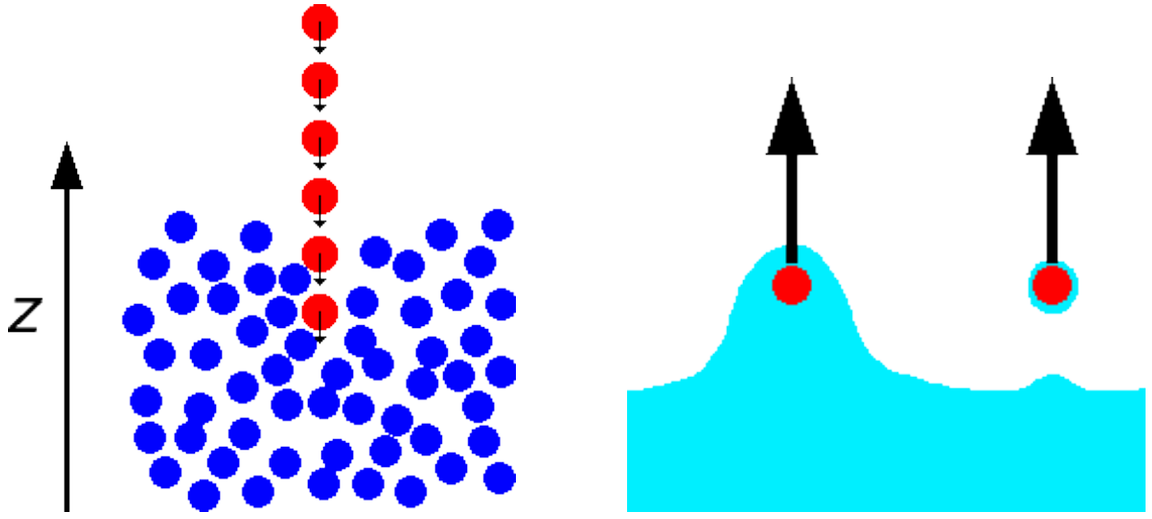
$$\Delta G = W_{\text{jiná než objemová}} \quad [p, T]$$

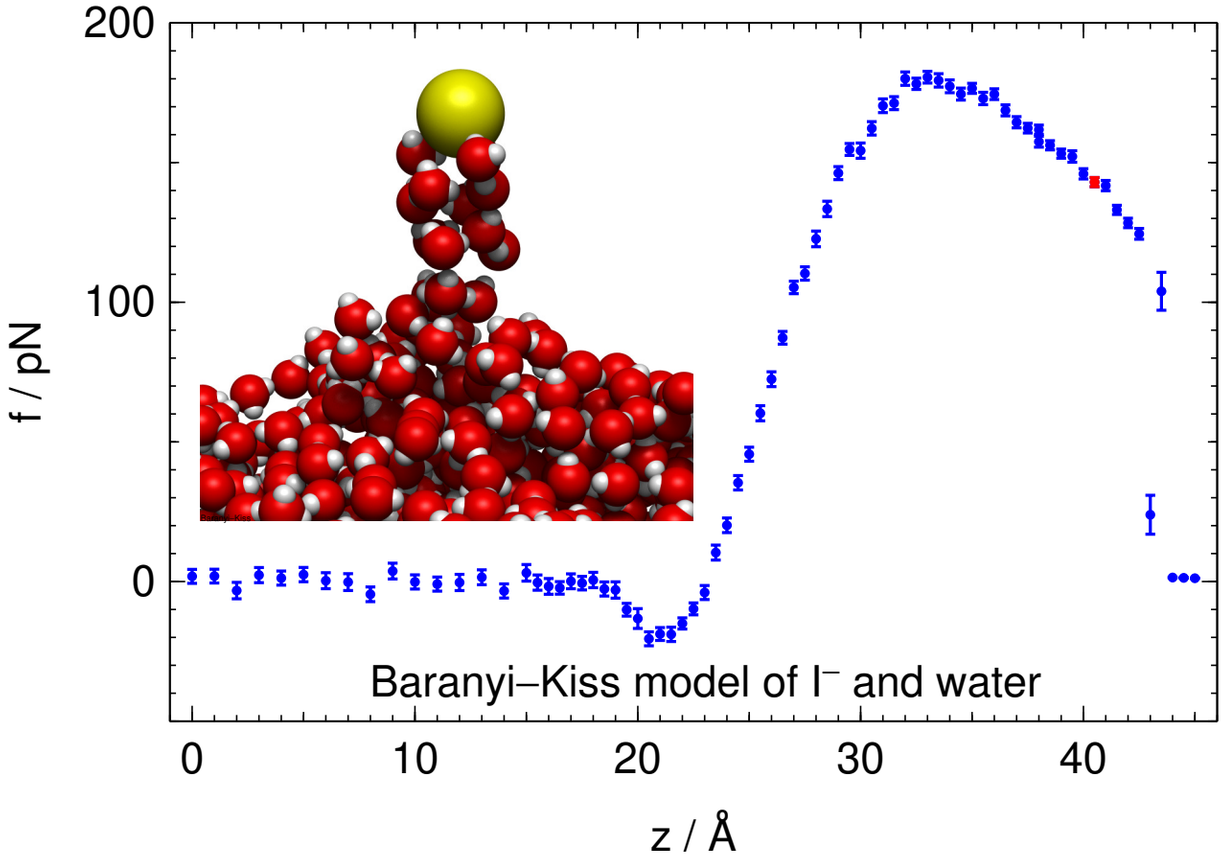
$$\Delta\mu_i = -\int_{\vec{r}_i(1)}^{\vec{r}_i(2)} \langle \vec{f}_i \rangle \cdot \mathrm{d}\vec{r}_i$$

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





Střední síla a její potenciál

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

$$\boldsymbol{\rho}_1(\vec{r}_1) = \frac{N}{Q_N} \int \mathrm{e}^{-\beta U(\vec{r}_1,\ldots,\vec{r}_N)} \mathrm{d}\vec{r}_2 \ldots \mathrm{d}\vec{r}_N$$

– $\boldsymbol{\rho}_1(\vec{r}_1)\mathrm{d}\vec{r}_1$ je pravděpodobnost nalezení částice (libovolné) v $\mathrm{d}\vec{r}_1$
– rozšíření na směsi: $N/Q_N \to N_{\mathrm{species}}/Q_N$

Potenciál střední síly je definován vztahem:

$$\overline{U}_1(\vec{r}_1) = -k_\mathrm{B}T \ln[V\boldsymbol{\rho}_1(\vec{r}_1)]$$

Odpovídající síla je

$$\bar{f}_i = -\left(\frac{\partial \overline{U}_1}{\partial \vec{r}_1}\right) = k_\mathrm{B}T \frac{\partial \boldsymbol{\rho}_1/\partial \vec{r}_1}{\boldsymbol{\rho}_1} = \left\langle -\left(\frac{\partial U}{\partial \vec{r}_1}\right)\right\rangle_{\vec{r}_2,\ldots,\vec{r}_N} = \langle \vec{f}_1 \rangle_{\vec{r}_2,\ldots,\vec{r}_N}$$

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

$$\overline{U}_2(r) = -k_\mathrm{B}T \ln[g(r)]$$

Povrchová / mezifázová energie pevných látek +

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

[¶] nezávislé harmonické oscilátory, zde klasické

Metoda lokální hustoty/koncentrace

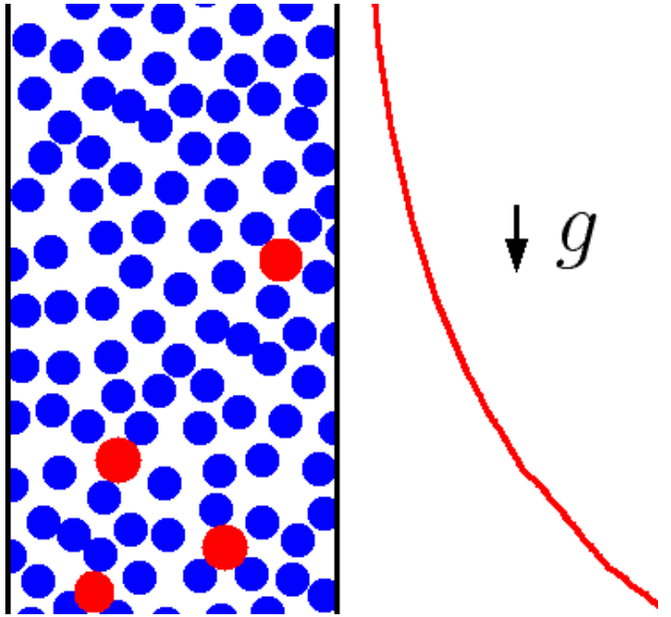
Nechť na rozpuštěnce i působí vnější potenciál $U_i^{\text{ext}}(\vec{r})$ (např. „gravitace“). V rovnováze:

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

čili

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

Určujeme koncentraci či hustotu v $\vec{r}$, znajíce 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
- problém: pomalá konvergence – řízeno difuzí