

Practical Course on Molecular Dynamics and Trajectory Analysis

Episode 4: Advanced simulations and free energy

Jordi Villà i Freixa

Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya
Facultat de Ciències, Tecnologia i Enginyeries (FCTE)

jordi.villa@uvic.cat

MD Course and Trajectory Analysis
Concepcion, January 2026

1 Episodio 4: Simulaciones avanzadas y energía libre

- Objetivos y mapa
- Control termodinámico
- Presión y barostatos
- Restricciones e integración
- Sistemas complejos
- Muestreo mejorado
- Metadinámica
- FEP y TI
- Ciclos termodinámicos
- No equilibrio
- Sampling avanzado oficial
- Convergencia y estadística
- Resumen

Objetivos del episodio

- Aplicar técnicas avanzadas de muestreo y energía libre.
- Diseñar protocolos robustos para sistemas complejos.
- Evaluar convergencia y reproducibilidad.

Mapa de técnicas avanzadas

- Termostatos y barostatos de alta estabilidad.
- Integración multiescala y restricciones.
- Muestreo mejorado: umbrella, metadinámica, REMD.
- Energías libres: FEP, TI, BAR/MBAR.

$$\beta = \frac{1}{k_B T}, \quad \lambda \in [0, 1].$$

- La variable λ conecta estados inicial y final.
- β define el peso estadístico en el ensamble.

Requisitos de datos

- Trayectorias suficientemente largas para cada ventana.
- Muestreo independiente entre ventanas o replicas.
- Reportes de energías y variables colectivas.

Flujo general

- 1 Preparación y equilibrado estricto.
- 2 Definición de CVs y ventanas.
- 3 Producción y chequeo de convergencia.
- 4 Postproceso con estimadores robustos.

Ensembles avanzados

- NVT para control de temperatura.
- NPT para presión y densidad realistas.
- $NP\gamma T$ para tensión superficial en membranas.

Ecuación de Langevin

$$m\ddot{\mathbf{r}} = -\nabla U(\mathbf{r}) - \gamma m\dot{\mathbf{r}} + \sqrt{2\gamma mk_B T} \mathbf{R}(t).$$

- Controla la temperatura con fricción y ruido.

$$\dot{\eta} = \frac{1}{Q} \left(\sum_i \frac{p_i^2}{m_i} - N_f k_B T \right).$$

- Permite muestreo canónico con menos ruido.

$$\langle K \rangle = \frac{N_f}{2} k_B T.$$

- Verificar temperaturas por subgrupos (agua, soluto).

Diagnóstico de temperatura

- Histograma de velocidades vs Maxwell-Boltzmann.
- Monitor de deriva en sistemas no equilibrados.
- Control de saltos al cambiar parámetros.

Tipos de barostato

- Isotrópico: caja escala igual en todas las direcciones.
- Anisotrópico: permite cambios independientes.
- Barostato Monte Carlo: cambios discretos en volumen.

$$\kappa_T = \frac{\langle V^2 \rangle - \langle V \rangle^2}{k_B T \langle V \rangle}.$$

- Compara con valores experimentales si existen.

- Valores demasiado altos indican mala convergencia.
- Ajustar frecuencia de barostato y amortiguamiento.

$$\gamma = \frac{L_z}{2} \left(P_{zz} - \frac{P_{xx} + P_{yy}}{2} \right).$$

- Relevante en membranas y bicapas lipídicas.

- Registrar volumen y densidad por ventana.
- Evitar acoplamientos demasiado agresivos.
- Estabilizar antes de muestreos largos.

Restricciones geométricas

- SHAKE/LINCS fijan enlaces rápidos.
- Permiten pasos de integración más grandes.

$$\mathbf{r}_{t+\Delta t} = \mathbf{r}_t + \mathbf{v}_t\Delta t + \frac{1}{2}\mathbf{a}_t\Delta t^2.$$

- Conserva energía en integraciones cortas.

Separación de escalas (RESPA)

$$U = U_{\text{rápido}} + U_{\text{lento}}.$$

- Integra fuerzas lentas con pasos más grandes.

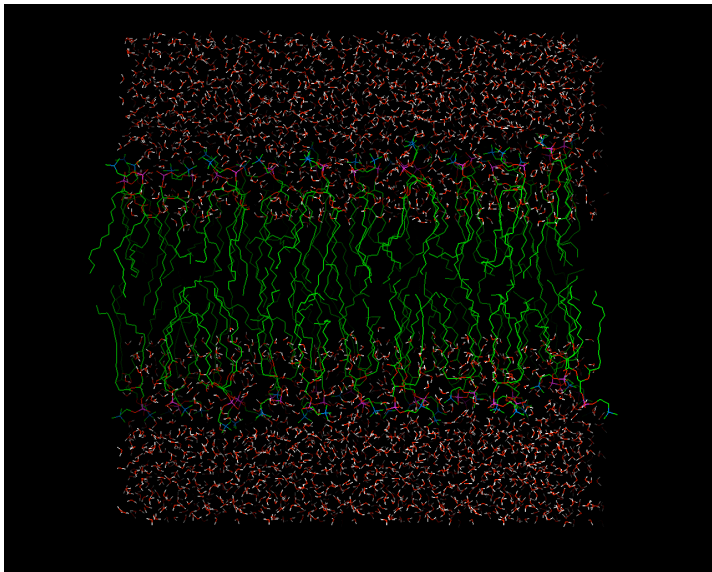
- HMR: aumenta masa de H para estabilidad.
- Permite Δt de 4–5 fs en sistemas bien restringidos.

- Monitor de deriva de energía total.
- Ajustar Δt según rigidez y temperatura.

Membranas y sistemas anisotrópicos

- Ajuste de presión independiente por eje.
- Control de grosor y área por lípido.

Bicapa lipídica



Solvatación explícita vs implícita

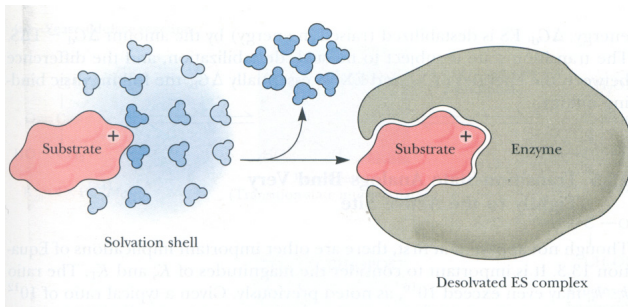
$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{np}}.$$

- Modelos implícitos reducen el coste computacional.

$$\kappa^{-1} = \sqrt{\frac{\epsilon k_B T}{2 N_A e^2 I}}.$$

- La fuerza iónica I controla el apantallamiento.

Energía de desolvatación



Barreras y eventos raros

- Transiciones con ΔG^\ddagger altas son infrecuentes.
- Se requiere un potencial de sesgo para acelerar el muestreo.

Muestreo con ventanas (umbrella)

$$U_{\text{sesgo}}(\xi) = \frac{k}{2}(\xi - \xi_0)^2.$$

- Controla el muestreo en ventanas de la CV ξ .

$$F(\xi) = -k_{\text{B}} T \ln P(\xi) + C.$$

- WHAM combina histogramas de varias ventanas.

$$P_{\text{acc}} = \min(1, \exp[(\beta_i - \beta_j)(U_j - U_i)]).$$

- Intercambio de temperaturas para superar barreras.

Muestreo adaptativo

- Selección de nuevas semillas por incertidumbre.
- Combina simulaciones cortas con análisis iterativo.

Variables colectivas

- Coordenadas reducidas que describen la transición.
- Deben separar estados metaestables.

Bias por deposición de gaussianas

$$V(s, t) = \sum_i w \exp \left[-\frac{(s - s_i)^2}{2\sigma^2} \right].$$

$$w(t) = w_0 \exp \left(-\frac{V(s, t)}{k_B T \Delta T} \right).$$

- Suaviza el crecimiento del sesgo en el tiempo.

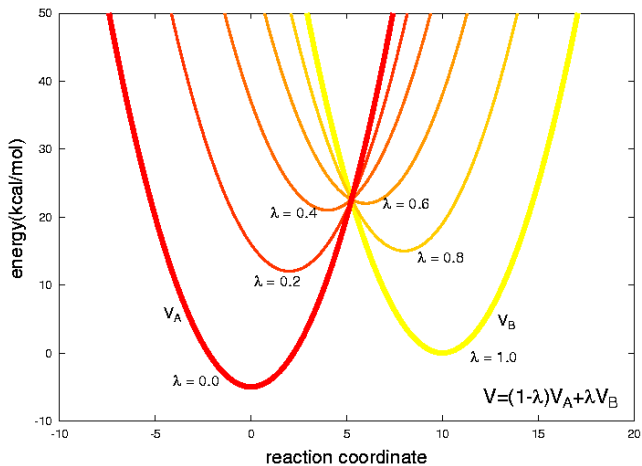
$$F(s) \approx -\frac{T + \Delta T}{\Delta T} V(s, t \rightarrow \infty).$$

- CVs mal elegidas generan artefactos.
- Intervalo de deposición demasiado corto.
- Falta de muestreo en regiones clave.

$$\Delta G = -k_B T \ln \langle \exp [-\beta \Delta U] \rangle_0 .$$

$$\Delta G = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial U(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda.$$

Esquema FEP



Potenciales suavizados (soft-core)

- Evitan singularidades al apagar interacciones.
- Aseguran solapamiento de distribuciones vecinas.

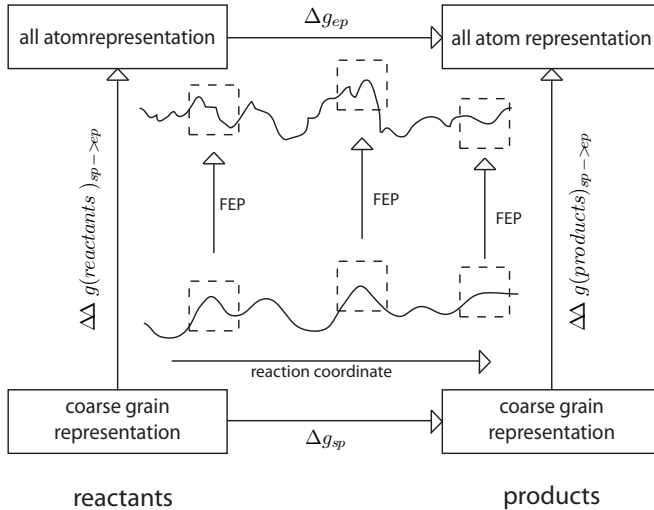
Convergencia de λ

- Aumentar densidad de ventanas en cambios rápidos.
- Monitor de histogramas de $\partial U / \partial \lambda$.

Doble desacoplamiento

- Se apagan interacciones del ligando en solvente y complejo.
- La diferencia proporciona ΔG de unión.

Ciclo termodinámico



$$\Delta G_{\text{bind}} = k_B T \ln K_d.$$

- Usar correcciones de estado estándar si procede.

$$\sum_{\text{ciclo}} \Delta G_i = 0.$$

- Una desviación indica errores sistemáticos.

Propagación de errores

- Errores de ventanas se suman en cuadratura.
- Reportar intervalos de confianza.

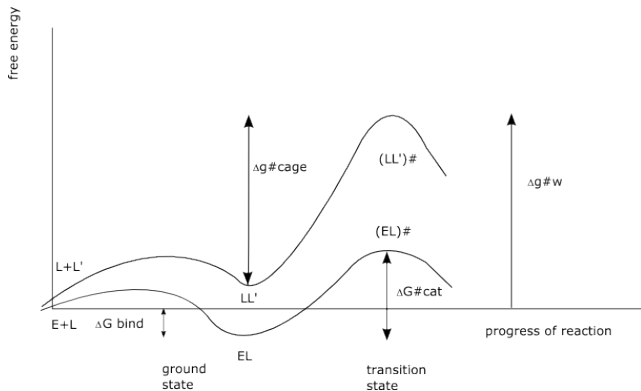
$$\Delta G = -k_B T \ln \langle e^{-\beta W} \rangle.$$

$$\frac{P_F(W)}{P_R(-W)} = e^{\beta(W-\Delta G)}.$$

$$W = \int_0^{\tau} \mathbf{F}_{\text{pull}}(t) \cdot d\mathbf{x}.$$

- Trabajo depende de la velocidad de tirado.

Coordenada de reacción



Replica Exchange Solute Tempering (REST)

- REST usa 'OpenMMTools' para escalar energías en un subconjunto de átomos (OpenMM Cookbook REST).
- Se definen 'CustomBondForce', 'CustomAngleForce', 'CustomTorsionForce' y 'NonbondedForce' modificados, y se intercambian réplicas con 'ReplicaExchangeSampler'.
- Sirve para el complejo proteína-ligando, donde solo el ligando se calienta manteniendo el entorno estable.

Umbrella Sampling guiado

- Se aplica un 'HarmonicBias' sobre una variable colectiva $x(r)$, y se recolectan histogramas por ventana (OpenMM Cookbook Umbrella Sampling).
- A partir de $\Delta F(x) = -k_B T \log P(x)$, se reconstruye el perfil de energía libre y se identifican barreras.
- Combine con [argon-chemical-potential.py](#) para validar sobre potenciales LJ simples antes de usarlo en proteínas reales.

Velocidad de tirado

- Tirados lentos aproximan cuasi-equilibrio.
- Tirados rápidos requieren muchas repeticiones.

Promedios por bloques

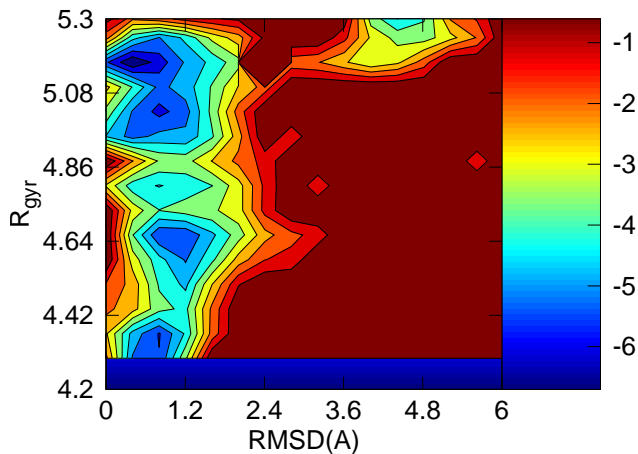
- Dividir la serie temporal en bloques iguales.
- Estimar media y error con bloques independientes.

$$g = 1 + 2 \sum_{t=1}^{\infty} \rho(t).$$

- Reduce el número efectivo de muestras.

- BAR minimiza varianza entre dos estados.
- MBAR generaliza a múltiples ventanas.

Perfil de energía libre



Lista de verificación de convergencia

- Histógramas solapados entre ventanas.
- Errores estables en el tiempo.
- Repeticiones con resultados consistentes.

Resumen del episodio

- Se revisaron protocolos avanzados y energías libres.
- Se enfatizó la convergencia y el control estadístico.

- Documentar versiones, semillas y parámetros.
- Automatizar análisis y controles.

Errores frecuentes

- Ventanas insuficientes en cambios rápidos.
- Falta de solapamiento entre λ .

- Guardar scripts y semillado.
- Reportar incertidumbre y condiciones iniciales.

Siguiente paso

- Entrar en el análisis detallado de trayectorias.

References I