Practical Course on Molecular Dynamics and Trajectory Analysis

Episode 6: Markov models with PyEMMA

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

Contents

1. Episodio 6: Modelos de Markov con PyEMMA
   - Preparando trayectorias
   - Discretización y clustering
   - MSM y validación
   - Transiciones y rutas
   - Resumen

Transformar datos

- simulateAmber.py y simulateCharmm.py producen trayectorias DCD que alimentamos a PyEMMA.
- Alinear, recortar solvente y guardar en HDF5 para economía de almacenamiento.
- Reportes de energía y RMSD se usan como checks previos a la discretización.

Extracción de características

- Distancias, dihedros y contactos entre ligando y proteína forman el vector $\mathbf{x}$.
- La matriz de covarianza $C = \langle (\mathbf{x} - \bar{\mathbf{x}})(\mathbf{x} - \bar{\mathbf{x}})^T \rangle$ se proyecta.
- Todos los scripts de la guía (simulateGromacs, simulateTinker) comparten esta salida para alimentar PyEMMA.

tICA y reducción temporal

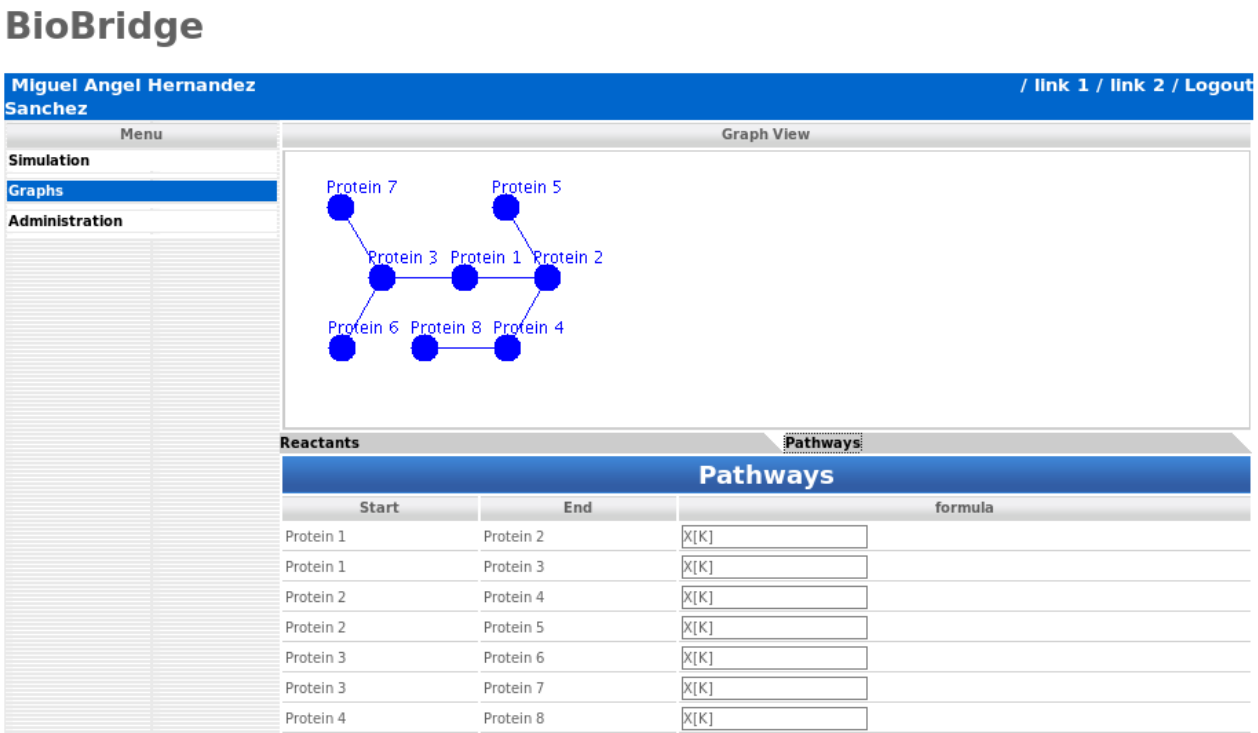
$$C_\tau \mathbf{w} = \lambda C_0 \mathbf{w}.$$

- Seleccionamos τ comparando mesetas en los tiempos implícitos $t_i = -\frac{\tau}{\ln \lambda_i}$.
- tICA captura los modos lentos que nos interesan para MSM y Deeptime.

Clustering de microestados

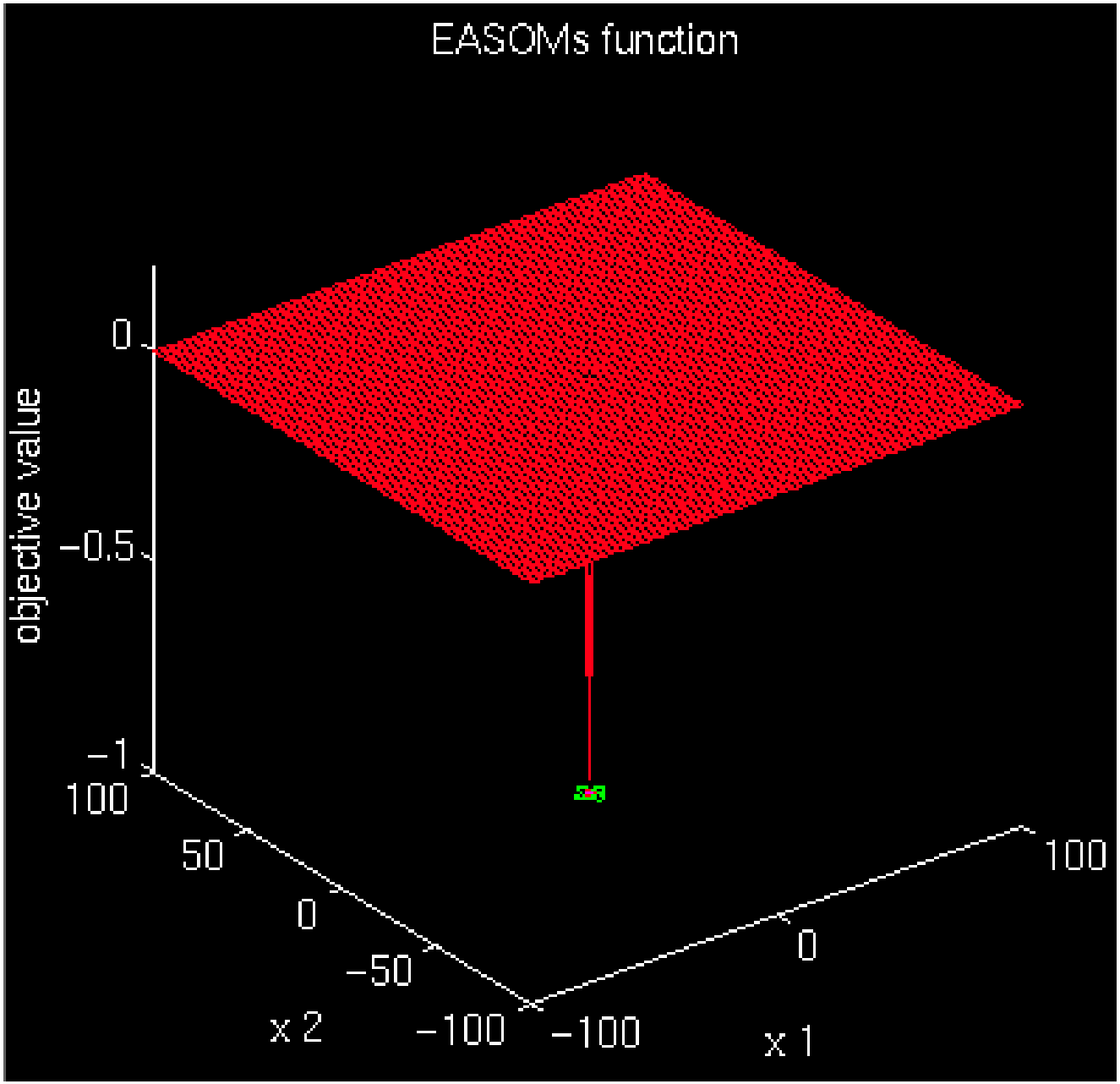
- k-means/minibatch generan microestados; silhouette ayuda a escoger k.
- Preferimos estados densos para evitar microestados vacíos (OpenMM User Guide §3.7).

Mapa de estados



Grafo de transiciones influenciado por los resultados del tutorial REST. [1]

Paisaje energético y particiones



Matriz de transición

$$T_{ij}(\tau) = \frac{C_{ij}(\tau)}{\sum_k C_{ik}(\tau)}.$$

- Las filas suman 1 y la matriz es estocástica reversible cuando se impone detailed balance.
- Utilizamos estimadores bayesianos con pseudoconteos para evitar ceros.

Propiedad de Markov

$$P(X_{t+\tau} \mid X_t, \dots) = P(X_{t+\tau} \mid X_t).$$

- Prueba Chapman-Kolmogorov y tests de pseudo-time (PyEMMA) validan la Markovianidad.

Estacionariedad

$$\boldsymbol{\pi}^T \mathbf{T} = \boldsymbol{\pi}^T.$$

- La distribución estacionaria π define poblaciones relativas.
- Asociamos con energías libres $F_i = -k_\mathrm{B} T \ln \pi_i$ y comparamos con ΔG alquímicos.

Tiempos implícitos

$$t_i = -\frac{\tau}{\ln \lambda_i}.$$

- Los autovalores cercanos a 1 representan procesos lentos (Markovianidad).
- Las diferencias grandes entre t_i respaldan la separación de escalas.

Incertidumbre y regularización

- Remuestrear trayectorias discretizadas para intervalos confiables.
- PyEMMA guarda pesos y permite reproducir con semilla distinta.
- Imponemos reversibilidad para reducir ruido.
- Ajustamos priors a partir de las fuerzas detectadas en `simulateAmber.py`.

TPT, committor y flujos

- Flujos $f_{ij} = \pi_i T_{ij} q_i (1 - q_j)$ identifican rutas reactivas.
- El committor $q_i = P(\text{llegar a B antes que a A} \mid X_0 = i)$ define el progreso.
- Grafo de transiciones coloreado por flujo destaca cuellos de botella cinéticos.
- `simulateGromacs.py` proporciona las trayectorias de referencia.

Checklist MSM

- Features informativos.
- τ validado y autovalores con gap claro.
- Bootstrap de errores y reporte con referencias.

References I

[1] OpenMM Cookbook. *Grafos de estados en Replica Exchange Solute Tempering*. CC BY-SA 4.0. URL: https://openmm.github.io/openmm-cookbook/latest/notebooks/tutorials/Running_a_REST_simulation.html (visited on 01/12/2026).

[2] Visualización interna del curso. *Embudo energético de muestreo*. Figura adaptada del archivo function_funnel.png del repositorio. 2024.