

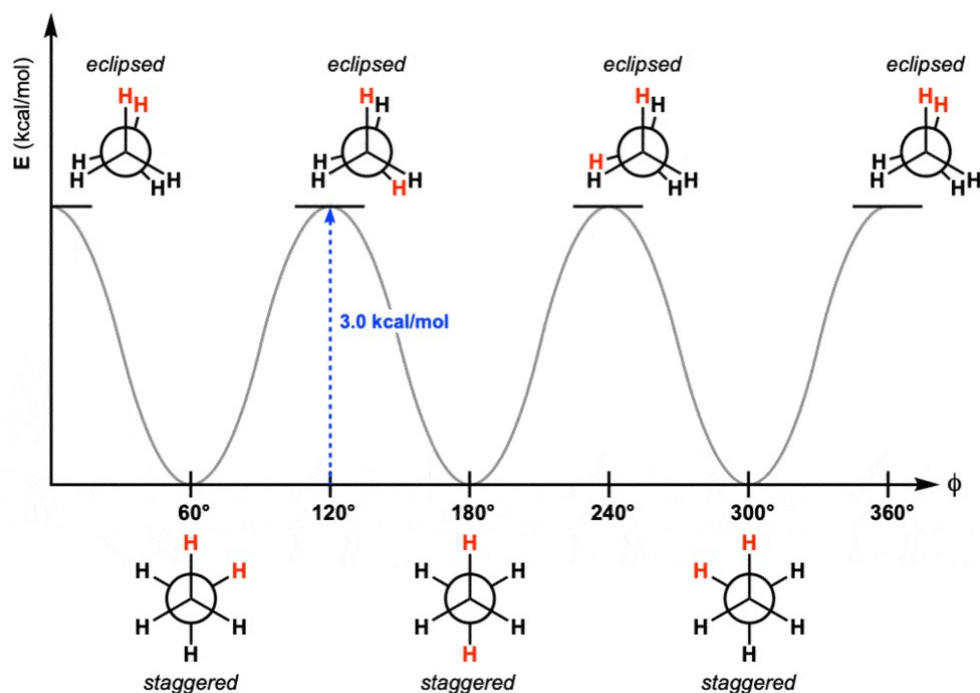
Potential Energy Surface

Naf Guo
2025

Potential energy surface

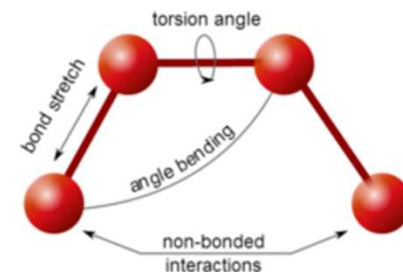
Graphing the rotational barrier in ethane (C_2H_6) as a function of dihedral angle

The barrier to rotation in ethane is about 3.0 kcal/mol.



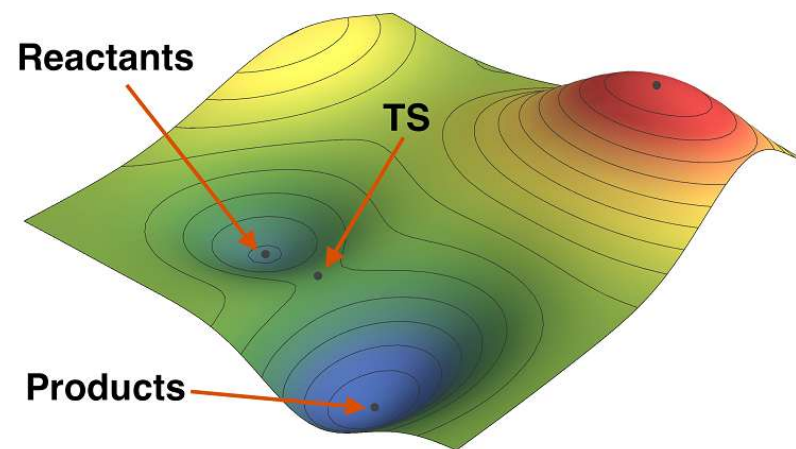
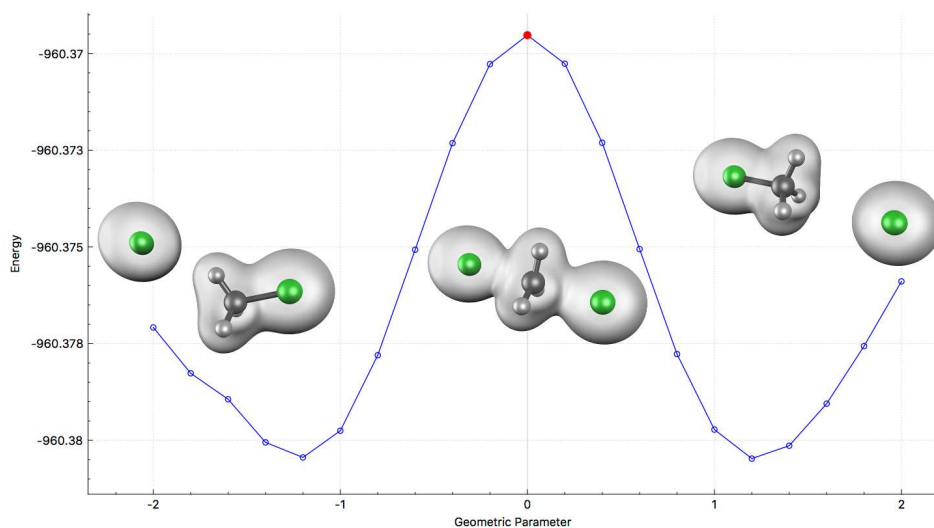
- 在学习有机化学时不同构象之间的能量差时，常见用乙烷作为例子，计算碳碳键旋转得到的一系列构象之间的能量差。
- 我们实际上就是顺着碳碳键上的一个二面角绘制势能面。在对分子动力学有了基础了解以后，可以想到，这种计算可以用分子力场完成。

$$\begin{aligned}
 V(r) = & \sum_{\text{bonds}} k_b(b - b_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{dihedrals}} k_\phi(1 + \cos(n\phi - \phi_0)) + \sum_{\text{impropers}} k_\psi(\psi - \psi_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{non-bonded pairs}(i,j)} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{\text{non-bonded pairs}(i,j)} \frac{q_i q_j}{\epsilon_D r_{ij}}.
 \end{aligned}$$



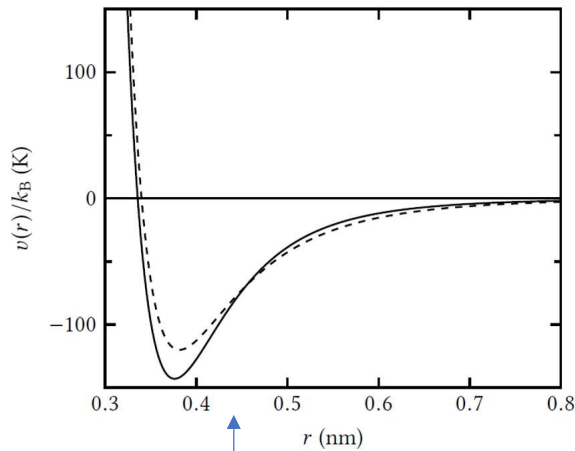
Potential energy surface

在使用量子化学计算研究化学反应时，我们常绘制顺着反应坐标体系的能量变化
左图是一个SN2反应进程的能量变化，在右图的势能面上，它表现为沿着底物-过渡态-产物绘制的线。



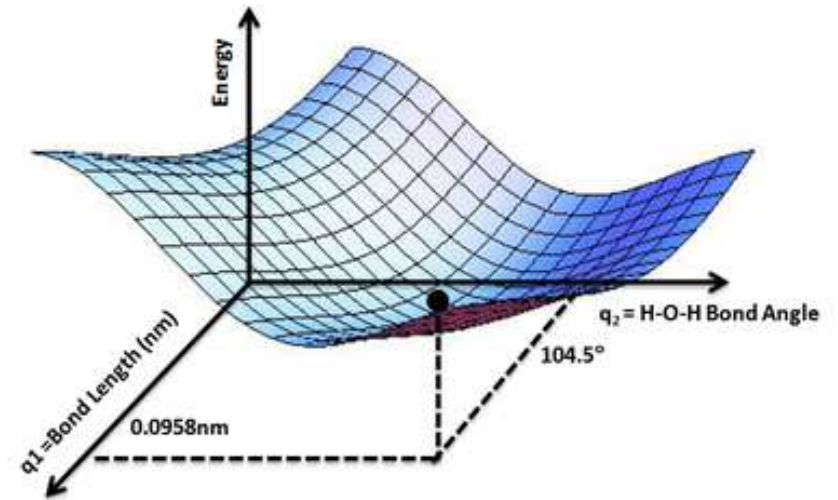
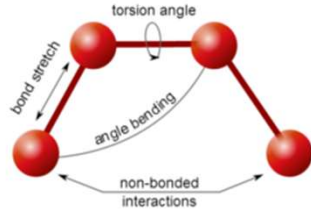
Potential energy surface

势能面是一个超平面，由势能对所有原子的可能位置构成，全部原子的位置可用 $3N-6$ 个坐标来表示(双原子分子，独立坐标数为1)。



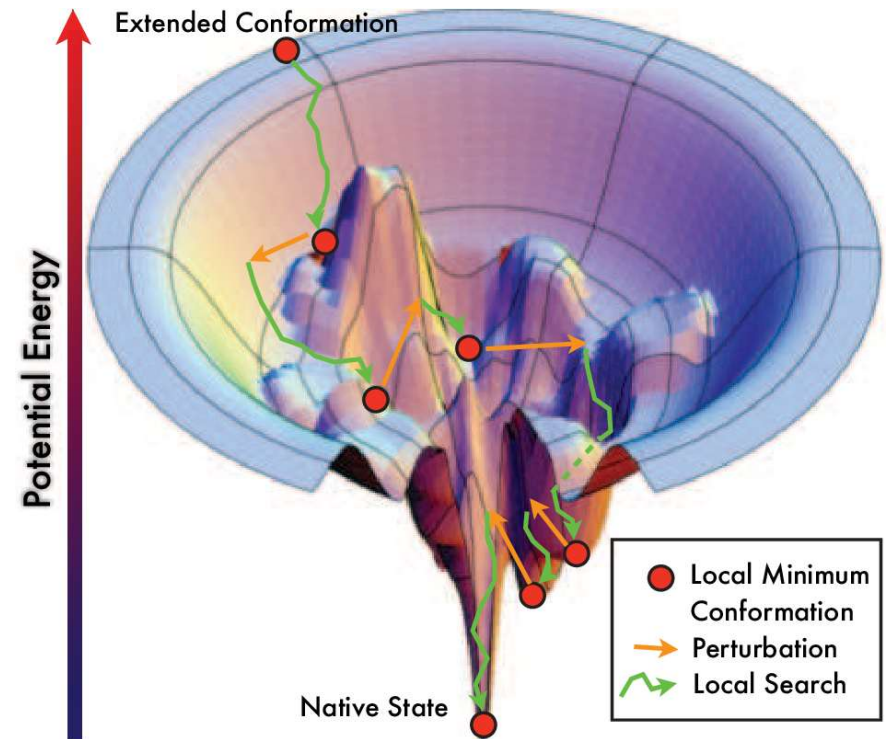
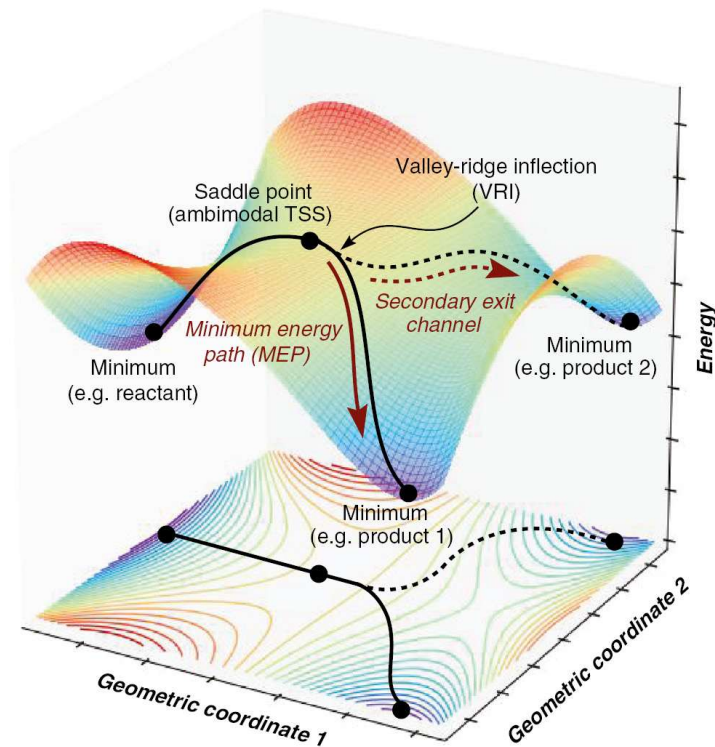
此处的虚线就是使用力场中蓝色框出的部分拟合的，2个Ar原子之间势能与距离的关系，可以看到和实验还是比较接近的。

$$V(r) = \sum_{\text{bonds}} k_b(b - b_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{dihedrals}} k_\phi(1 + \cos(n\phi - \phi_0)) + \sum_{\text{impropers}} k_\psi(\psi - \psi_0)^2 + \sum_{\text{non-bonded pairs}(i,j)} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{\text{non-bonded pairs}(i,j)} \frac{q_i q_j}{\epsilon_D r_{ij}}$$



比如对水分子，基于O-H键键长以及H-O-H键角也可以绘制势能面，势能面上的能量最小值点对应水分子能量最低的构象。

Potential energy surface



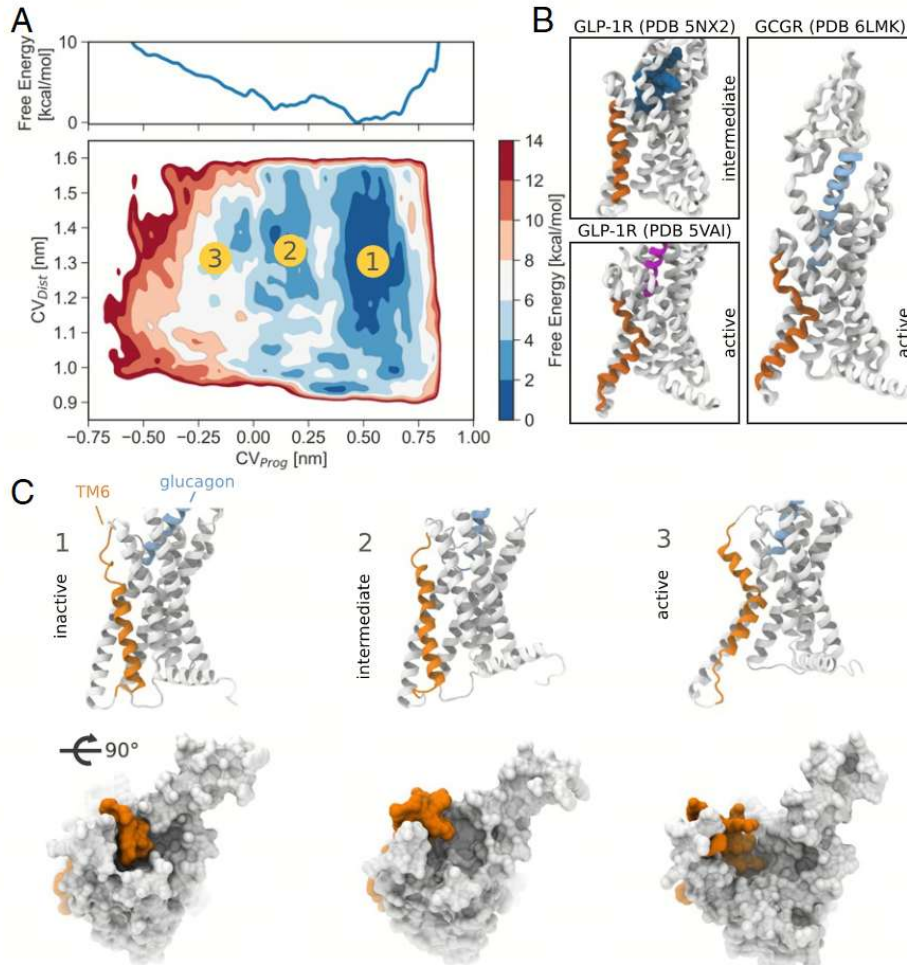
对一些简单的体系，可能只有1-2个变量，可以简单的把势能面绘制出来；但对于一些极为复杂的体系，想直接绘制势能面几乎是不可能的。

我们可以通过动力学模拟进行采样，获得一个大致的势能面。

Olson, Brian S.. "Local Minima Hopping along the Protein Energy Surface." (2012).

Hare, Stephanie R. and Tantillo, Dean J.. "Post-transition state bifurcations gain momentum – current state of the field" Pure and Applied Chemistry, vol. 89, no. 6, 2017, pp. 679-698. <https://doi.org/10.1515/pac-2017-0104>

Potential energy surface

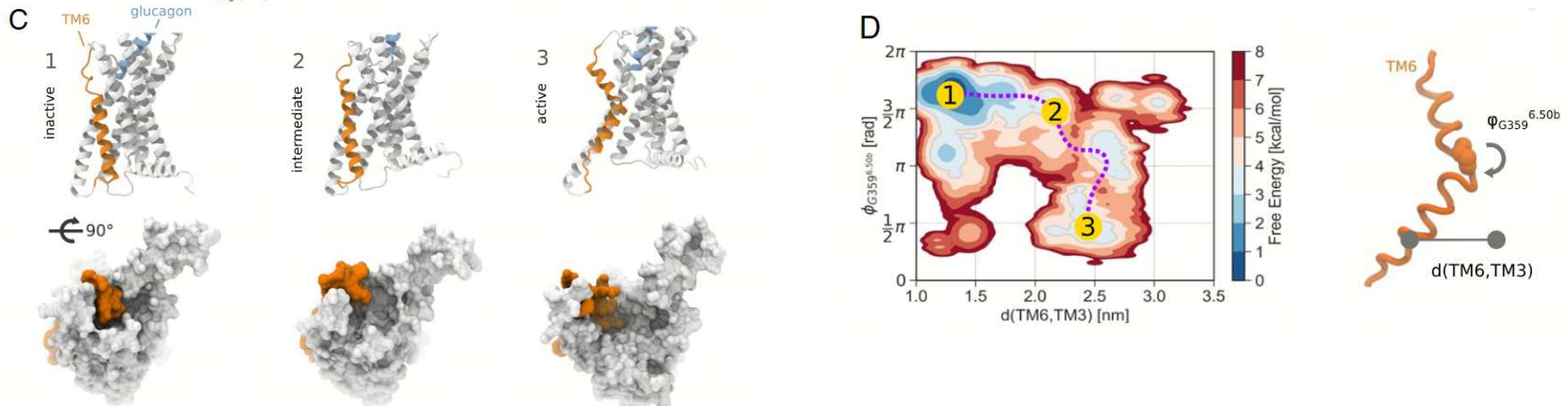


在2020年的一篇工作中，Mattedi G等使用metadynamics，绘制了GLP-1R激活过程的势能面（A）。

图A上的1代表非激活态结构，2代表中间态结构，3代表激活态结构，它们都位于势能面上的能量极小值点；

在图D中，根据6.50的一个二面角和TM3与TM6之间的距离绘制势能面，构象1，2，3也都位于能量极小值点上；将模拟轨迹中，激活过程的一系列中间构象投影到势能面上可以得到紫色的线。

为了理解怎么基于模拟绘制势能面，我们需要一点点统计力学。



Hamiltonian

- 在经典力学中，哈密顿量 H 是一个函数，它描述了系统的总能量，即动能和势能的和。对于一个由 N 个粒子组成的系统，哈密顿量可以表示为：

$$H = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + U(r_1, r_2, \dots, r_N)$$

其中， p_i 是第 i 个粒子的动量， m_i 是第 i 个粒子的质量， U 是系统的势能函数， r_i 是第 i 个粒子的位置。

- 在经典统计力学中，对一个由 N 个粒子组成的系统，系统中所有粒子的具体位置和动量的集合 $\{p_i, r_i\}$ 称为体系的微观状态(microstates)。对此体系，一组 N 个粒子确定的位置和动量就是一个确定的微观状态(microstate)。
- 宏观状态(macrosate)是指系统的宏观物理量（如温度、压力、体积、总能量等）的集合。宏观状态描述了系统的整体性质，这些性质可以通过实验测量得到。而宏观状态是一系列微观状态的统计平均。
- 一个简单的类比是，对100枚具有编号的硬币：编号1硬币朝上，其余硬币朝下即是一种微观状态；编号2硬币朝上，其余硬币朝下是另一种微观状态；而2种微观状态均对应朝上硬币数为1的宏观状态。

Boltzmann distribution

在分子动力学模拟中，NVT和NPT分别对应统计力学中的正则系综和等压等温系综

- 正则系综 (Canonical Ensemble) :

系统的粒子数 (N)、体积 (V) 和温度 (T) 保持恒定。正则系综描述的是一个与外界热源接触的系统，系统可以与外界交换能量，但粒子数和体积保持不变。

- 等压等温系综 (Isothermal-Isobaric Ensemble) :

系统的粒子数 (N)、压力 (P) 和温度 (T) 保持恒定。等压等温系综描述的是一个与外界热源和压力源接触的系统，系统可以与外界交换能量和体积，但粒子数、压力和温度保持不变。

在以上两种系综中，系统的状态都服从玻尔兹曼分布：

对能量为 ϵ_i 的状态 i ，其出现的概率正比于 $e^{-\frac{\epsilon_i}{kT}}$ ，可以理解为当动力学模拟收敛以后，状态 i 出现时间占总模拟时间的比例与 $e^{-\frac{\epsilon_i}{kT}}$ 成正比

$$\frac{t_i}{T} \propto e^{-\frac{\epsilon_i}{kT}}$$

直观感受是能量高的状态出现的少，能量低的状态出现的多

考虑 N 原子体系，其某种微观状态是 $\{p_i, r_i\}$ ，能量是哈密顿量

$$H = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + U(r_1, r_2, \dots, r_N)$$

状态 i 出现的概率为

$$P_i = \frac{e^{-\frac{H_i}{kT}}}{\sum_j e^{-\frac{H_j}{kT}}}$$

此处分母是对所有可能出现的状态求和

Boltzmann distribution

考虑 N 原子体系，其某种微观状态是 $\{p_i, r_i\}$ ，能量是哈密顿量

$$H = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} + U(r_1, r_2, \dots, r_N)$$

状态 i 出现的概率为

$$P_i = \frac{e^{-\frac{H_i}{kT}}}{\sum_j e^{-\frac{H_j}{kT}}}$$

此处分母是对所有可能出现的状态求和

假设我们有一条采样充分的310K下的轨迹，状态A出现的时间比率是0.2，状态B出现的时间比率是0.4，那么按照玻尔兹曼分布，它们的能量差就是：

$$\frac{P_A}{P_B} = \frac{0.2}{0.4} = \frac{e^{-\frac{1}{kT}H_A}}{e^{-\frac{1}{kT}H_B}} = e^{-\frac{1}{kT}(H_A-H_B)} \longrightarrow e^{-\frac{1}{kT}(H_A-H_B)} = \frac{1}{2} \longrightarrow -\frac{1}{kT}(H_A-H_B) = \ln \frac{1}{2}$$

也就是

$$H_A - H_B = -kT \ln \frac{1}{2} \approx -1.380649 \times 10^{-2} \times 310 \times (-0.69314) \approx 2.96 \times 10^{-21} \text{J}$$

乘以阿伏伽德罗常数

$$2.96 \times 10^{-2} \text{ J} \times 6.023 \times \frac{10^{23}}{\text{mol}} \times \frac{1\text{kJ}}{1000} = 1.78\text{kJ/mol}$$

也就是说状态A与状态B的能量之差是1.78kJ/mol

注意到能量高的状态A出现的时间少

同样的，假设我们已知状态A与状态B能量之差是10kJ/mol，那在收敛的模拟中它们出现的时间之比就是

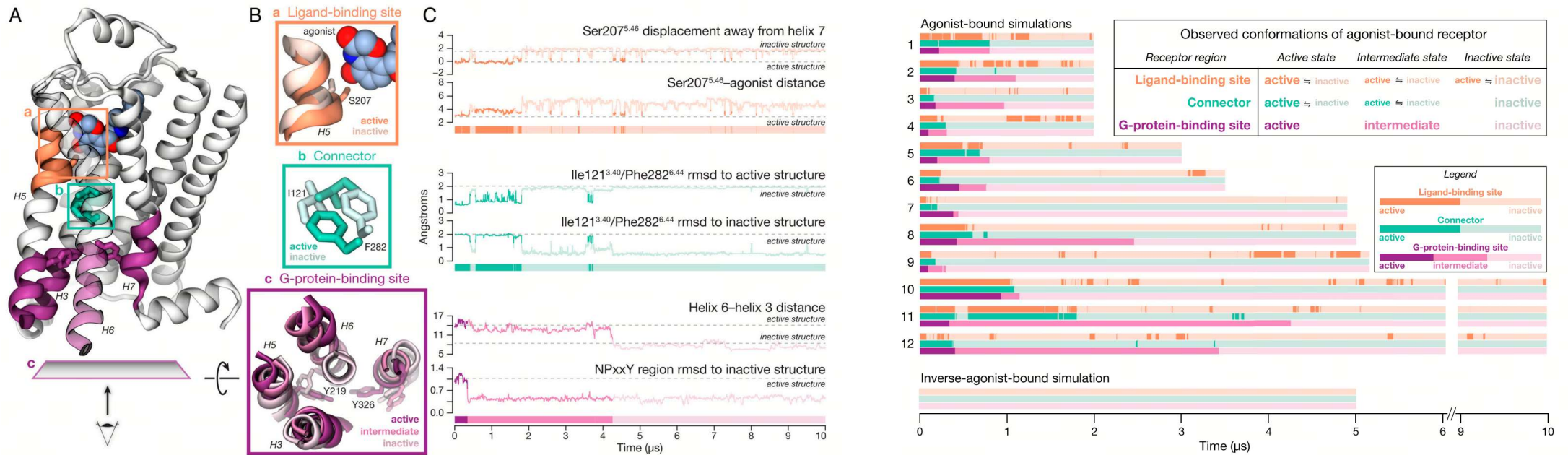
$$\frac{P_A}{P_B} = e^{-\frac{1}{kT}(H_A-H_B)} = e^{-\frac{10 \times 1000 / (6.023 \times 10^{23})}{1.380649 \times 10^{-23} \times 310}} \approx e^{-3.88} \approx 0.0206$$

注意到能量高的状态A出现的时间仅为B的五十分之一

这也意味着，使用普通的动力学模拟采样得到稀有事件相当困难。

Rare event sampling is hard with cMD

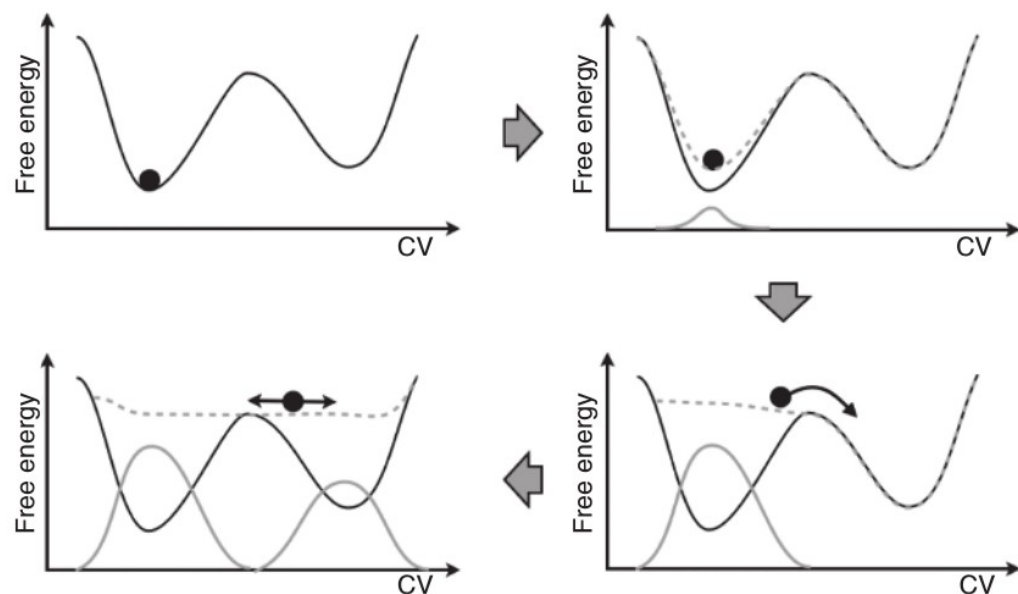
在2011年，Dror等通过数微秒的模拟能将激活态构象跑到非激活态，但无法将非激活态跑到激活态，就是因为普通的动力学模拟对稀有事件采样困难。



Metadynamics

Dr. Michele Parrinello发明了Metadynamics，极大地扩展了动力学模拟方法的边界

By using only minimal a priori knowledge of the ongoing processes, this method enables one to investigate reaction mechanisms and to compute free energy landscapes. As Parrinello put it in reply to a somewhat nasty question at a conference: "I now moved at least from Newton to Gibbs - from the 17th to the 19th century ...".



A sketch of the process of metadynamics.

First the system evolves according to a normal dynamics, then a Gaussian potential is deposited (solid gray line). This lifts the system and modifies the free-energy landscape (dashed gray line) in which the dynamics evolves. After a while, the sum of Gaussian potentials fills up the first metastable state and the system moves into the second metastable basin. After this the second metastable basin is filled, at this point, the system evolves in a flat landscape. The summation of the deposited bias (solid gray profile) provides a first rough negative estimate of the free-energy profile.