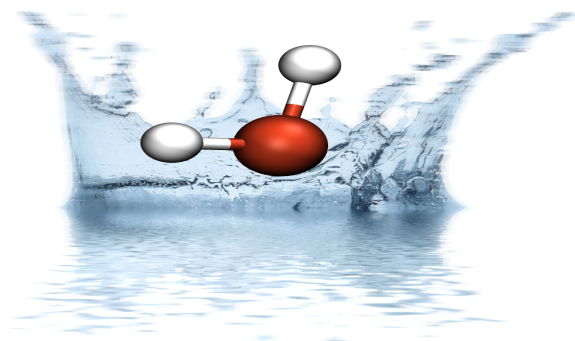


Universidad Andrés Bello
Facultad de Ciencias Biológicas
Center for Bionformatics & Integrative Biology
Chile

Uso de VMD para análisis de trayectorias de dinámica molecular Propiedades del Agua



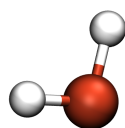
Daniel Aguayo V.

2012

Introducción al Práctico

Este práctico introduce al estudiante al uso del programa VMD para analizar simulaciones de dinámica molecular. Comprenda y realice todas las instrucciones, conteste las distintas preguntas, y entregue un informe escrito con los resultados y discusión de los temas abordados.

A lo largo del texto se entregará material complementario en forma de “cuadros” independientes, los que incluyen información y preguntas de distintos aspectos como importancia biológica, parámetros a profundizar y atajos para VMD.



Agua. En este práctico nos enfocaremos en el análisis de una caja de agua utilizando el programa VMD. Se analizarán simulaciones de dinámica molecular a distintas temperaturas, visualizando el cambio en la estructura molecular del agua utilizando la función de distribución radial de las moléculas del sistema.

0.1. Programas Requeridos

Los siguientes programas serán requeridos en este práctico

- **VMD:** Disponible en <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/> (para todas las plataformas)
- **NAMD:** Disponible en <http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/> (para todas las plataformas)
- **Programa de graficación matemática:** Será necesario utilizar programas para graficar las salidas de VMD y NAMD. VMD tiene un programa básico de graficación incorporado. Algunos ejemplos de otros programas son:
 - Unix/Linux: xmgrace, <http://plasma-gate.weizmann.ac.il/Grace/>
 - Windows: Excel, <http://office.microsoft.com/en-us/FX010858001033.aspx> (Pago)
 - Mac/Multiples Plataformas: Mathematica, <http://www.wolfram.com/> (Pago); gnuplot, <http://www.gnuplot.info/> (Descarga gratuita)

Los archivos de este práctico se encuentran en el directorio `practico-vmd`.

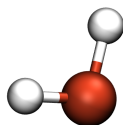
Introducción

1. La molécula de Agua

El agua es indispensable para la vida en la tierra, ya que es el medio (solvente) en el que ocurren la gran mayoría de los procesos biológicos. Una de las propiedades fundamentales del agua es la de absorber largas cantidades de calor (tiene una alta capacidad calorífica), lo que le permite mantener controlada la temperatura de distintos procesos que permiten la homeostasis. Entre otras propiedades del agua se encuentran la de actuar como agente ionizante de distintas especies químicas, favoreciendo la formación de gradientes electrostáticos, o como medio para el transporte de distintas especies químicas, permitiendo el transporte de moléculas a los distintos sitios de interés.

La rápida reorientación de las moléculas de agua, en el orden de femtosegundos, impiden la directa observación de la estructura en fase líquida del agua. Los estudios experimentales y teóricos se centran, por lo general, en propiedades macroscópicas descritas principalmente por modelos continuos, sin embargo, la estructura de la fase líquida del agua está dominada por la formación de los enlaces de hidrógeno entre las distintas moléculas. La importancia del agua en la función biológica y procesos químicos explican el gran interés y esfuerzo realizado para lograr simular sus propiedades a escalas microscópicas.

A primera vista una molécula de agua parece ser simple: dos átomos de hidrógenos unidos a un átomo de oxígeno. Cada átomo de hidrógeno tiene carga $+1$ y el átomo de oxígeno $-2e$. La diferencia de electronegatividad de los átomos presentes generan dipolos al interior de la molécula, modificando tanto la distribución de cargas como la geometría de la molécula. Para una molécula aislada la longitud del enlace O-H es de 0.9584 \AA y el ángulo H-O-H es de 104.45° , mientras que en estado gaseoso son 0.95718 \AA y 104.474° . En estado líquido, utilizando estudios de difracción de neutrones, se ha reportado una distancia de enlace de 0.95718 \AA y 104.474° , respectivamente.



Punto de ebullición y congelamiento. ¿Cómo la estructura y capacidad de formar puentes de hidrógeno del agua permiten explicar sus puntos de congelación y de ebullición?

El agua es una de las pocas sustancias que en su estado sólido tiene una menor densidad que en estado líquido. La figura 1 muestra como su volumen varía con respecto a la temperatura, con un aumento del 9 % cuando desciende de los 0 °C y 16.8 % bajo los -20°C. Cuando la temperatura se encuentra entre -4 y < 0°C la densidad aumenta debido a la formación de agregados de moléculas por la formación de redes de enlaces de hidrogeno. Sobre 4 °C, los enlaces O-H vibran debido al aumento de la temperatura, aumentando el movimiento y choque de las moléculas, separandolas y disminuyendo la densidad.

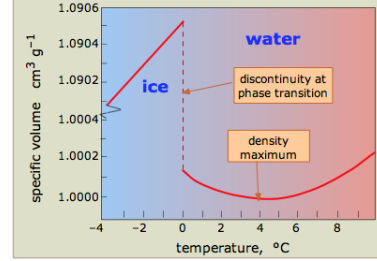
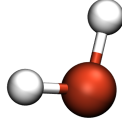


Figura 1: Estado de fase del agua con respecto a la temperatura.



Agregados de moléculas de agua. ¿Cómo se pueden distinguir "agregados" de aguas de las moléculas que se encuentran adyacentes y no forman parte de un agregado?. Un agregado es una estructura transiente que no perdura en el tiempo. La posición de una molécula de agua cerca de otra esta gobernada por consideraciones energéticas y geométricas. La formación de enlaces de hidrógenos de manera ordenada da origen a estructuras de pequeño tamaño, sin embargo, el tiempo en que estas permanecen es aun una interrogante que puede ser resuelta a través de métodos de simulación molecular.

Simulando el Agua

Los modelos utilizados en simulación de líquidos consisten, por lo general, en describir las moléculas como un conjunto de cargas puntuales en cuyos centros se definen potenciales que dan cuenta de la energía de dispersión y repulsión atómica. En su forma más simple, una mezcla de partículas pueden ser modeladas por un potencial de interacción del tipo Lennard-Jones

$$V_{LJ} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (1)$$

Donde ϵ y σ son los parámetros de LJ y r_{ij} es la distancia entre las partículas i y j . El potencial de LJ es, a pesar de su simplicidad, adecuado para capturar las propiedades físicas de fluidos.

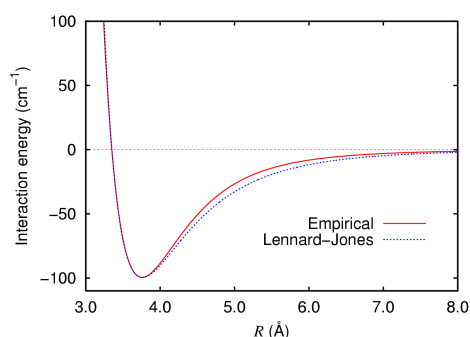
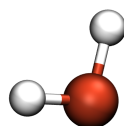


Figura 2: Potencial de Lennard-Jones de dos átomos de Argón



Potencial de Lennard-Jones. La figura 2 muestra la energía de interacción de dos átomos de argón a medida que se acercan entre ellos. En ella se puede observar que el potencial de Lennard-Jones se ajusta a lo observado empíricamente, sin embargo, ¿A qué corresponden los parámetros de Lennard-Jones, cómo se puede explicar la forma de la curva?

En este práctico haremos uso de una descripción de mayor complejidad utilizando el campo de fuerza CHARMM (ec. 2), el cual permite el cálculo de las interacciones intra y intermoleculares con mayor precisión. La principal diferencia entre los distintos modelos existentes, son los parámetros y forma de la función de energía potencial (campo de fuerza), los cuales son seleccionados para representar las propiedades de interés.

$$\begin{aligned} \mathcal{V}(\mathbf{r}) = & \sum k_r (r - r_0)^2 + \sum k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum B_n (1 + s \cos n\omega) \\ & + \sum \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} + \sum \epsilon \left[\left(\frac{r_{m_{ij}}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{m_{ij}}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \end{aligned} \quad (2)$$

El modelo de agua TIP3P, implementado en el campo de fuerza de CHARMM, utiliza una molécula de agua de 3 sitios, rígida con cargas y parámetros de LJ para cada átomo (figura 3). Este es similar al modelo TIP3P desarrollado por Jorgensen y colaboradores,¹ el cual esta compuesto de un átomo de oxígeno unido a dos hidrógenos en una molécula que tiene sus grados de libertad fijos.

¹Jorgensen et al. 1983, J. Chem. Phys. 79: 926; Neria et al 1996, J. Chem. Phys. 105: 1902

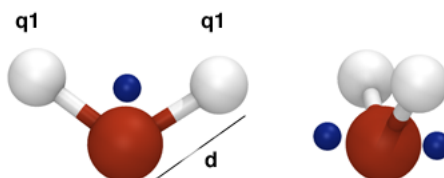


Figura 3: Modelos de Agua. *Izq.* Modelo de tres sitios. Los átomos de oxígeno e hidrógeno se encuentran unidos a través de enlaces flexibles o rígidos. Las cargas positivas se localizan en el núcleo de los átomos de hidrógeno, mientras que las cargas negativas se localizan en la bisectriz del ángulo H-O-H (esfera azul). *Der.* Modelo de cuatro sitios, donde las cargas negativas se encuentran localizadas sobre y bajo el núcleo del átomo de oxígeno.

Introducción a VMD

2. Uso Básico de VMD

2.1. Inicio

En esta unidad utilizaremos VMD para crear y visualizar una caja de agua, la cuál servirá en el resto de este practico. Solo se abordarán aspectos básicos de uso, por lo que se recomienda leer el manual de usuario disponible en <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/current/ug/>

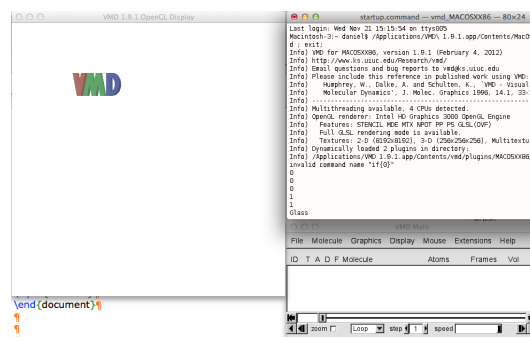


Figura 4: Ventanas abiertas al ejecutar VMD.

- 1 Para iniciar VMD escriba `vmd` en una ventana de terminal a Unix, doble-click en el icono de la aplicación de VMD en la carpeta **Applications**

en Mac OS X, o haga click en el menu Inicio → Programas → VMD en Windows. En Unix escriba `vmd` en una ventana de terminal.

2.2. Cargando el sistema

Para iniciar se deben cargar las coordenadas de los distintos átomos del sistema, las cuales se pueden obtener desde distintas fuentes como el *protein data bank* en el caso de proteínas o directamente con VMD. El archivo `BOX.pdb` contiene las coordenadas atómicas de un sistema compuesto por moléculas de agua.

- 1 Elija el menú File → New Molecule... Fig. 5 en la ventana VMD Main. Aparecerá otra ventana Molecule File Browser, la que permite elegir los archivos dentro de los directorios disponibles.

- 2 Use el botón Browse... para localizar el archivo `BOX.pdb` en `vmd-tutorial-files`. en el directorio `practico-difusion`. Note que luego de seleccionar este archivo se encuentra nuevamente en la ventana Molecule File Browser. Para cargar el archivo, presione el botón Load. Recuerde revisar que esta seleccionado New Molecule en la sección Load Files for. Si lo desea, puede cerrar la ventana Molecule File Browser.

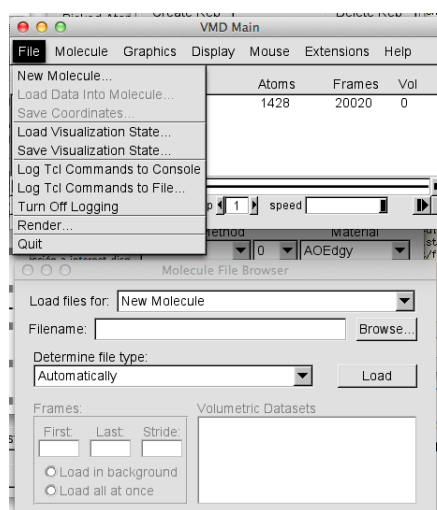


Figura 5: Cargando una molécula.

- 3 Una caja de agua se visualiza en la ventana OpenGL Display. Utilice el ratón para rotar el sistema, para escalar la representación utilice el tercer botón del ratón o haga click la tecla “S” en el teclado y luego mueva el cursor en la ventana OpenGL Display. Para volver a rotar haga click en la tecla “R” en el teclado. Para trasladar el sistema, utilice la tecla “T”.
- 4 Para volver a la visualización inicial presione Display → Reset View.



Webpdb. VMD puede descargar estructuras desde en formato pdb desde el Protein Data Bank. Si hay conexión a internet disponible escriba el código de cuatro letras de la proteína). Al realizar esto, VMD mostrará solamente aquellos átomos cuyo campo nombre en el archivo pdb corresponde con la orden `name OH2`, en este caso los átomos de oxígeno de cada molécula de agua.

- 5 En la ventana Graphical Representations elija la viñeta **Selections**. En la sección **Singlewords** se encuentran los diferentes campos por los cuales se pueden realizar selecciones. En este ejemplo, escriba *water* en el campo de texto para seleccionar las moléculas de aguas automáticamente.

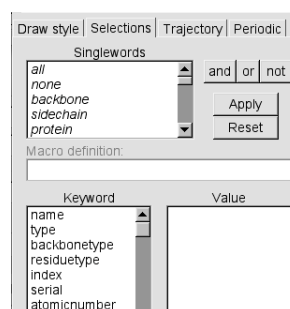


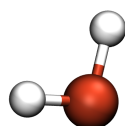
Figura 6: Campos disponibles para seleccionar

Con el ratón se pueden crear y seleccionar diferentes representaciones. Además, estas pueden activarse o desactivarse haciendo doble-click sobre ellas, borrarse utilizando el botón **Delete Rep button**, etc.

Diferentes combinaciones de operadores booleanos pueden utilizarse para crear selecciones de mayor complejidad. El cuadro 1 muestra algunas selecciones posibles. Realice selecciones como las mencionadas a continuación

Selección	Acción
protein	muestra una proteína si esta presente.
resid 1	el primer residuo
x >0	átomos que tienen la coordenada x positiva
same residue as x>0	átomos de residuos que tienen un átomo cuya coordenada x es positiva
name OH2 and x>0	átomos de nombre OH2 y coordenada x es positiva
within 5 of resid 1	átomos a 5 Angstrom del residuo 1

Cuadro 1: Ejemplo de selecciones



Selecciones geométricas complejas. Distintos tipos de geométricas se pueden lograr utilizando selecciones complejas en relación al espacio cartesiano. Cuál es la selección apropiada para obtener una esfera a partir de las moléculas presentes. Recuerde que una molécula no puede quedar incompleta!

- 6 Utilice el ratón para orientar la visualización. Para volver a la visualización inicial presione **Display** → **Reset View**.

- 7 Cree una representación para moléculas de agua que tengan un campo *beta* > 0 y otra para aquellas que tienen un valor de *beta* < 0, con colores azul y verde respectivamente. Seleccione solo los átomos de nombre "OH2", representandolas con esferas de van der Waals. El resultado debe asemejar a la figura 7

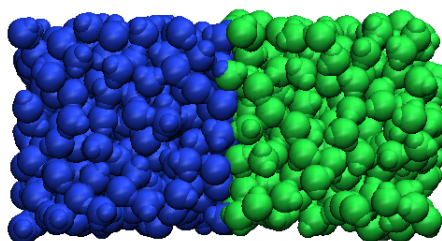


Figura 7: Representación Final

- 8 Finalmente, reinicie VMD para continuar con la siguiente sección.



Operadores lógicos. Habitualmente utilizamos los operadores booleanos "Y", "O" y "NO". El primer es un operador "incluyente", el segundo de "exclusión", mientras que el tercer operador es considerado de "reunión" o suma lógica. Podemos ver la diferencia entre ellos observando la cantidad de átomos de selecciones que las incluyan como: 'name OH2 or x>0', 'name OH2 and x>0' y 'name OH2 and not x>0'.

- 9 Antes de continuar explore distintas selecciones, representaciones y el uso de comandos en la consola Tk. Al terminar, reinicie VMD.

2.3. Trabajando con trayectorias



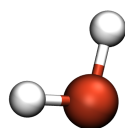
Archivos de Coordenadas y de Conectividad. Los programas de visualización como VMD, infieren los distintos enlaces a partir de las distancias entre átomos, por lo que habitualmente se pueden encontrar átomos con una mayor cantidad de enlaces que los permitidos, ie. carbonos con 5 átomos asociados, moléculas de agua con 4 o más hidrógenos. Para solucionar esto se hace uso de un archivo extra que contiene la conectividad de cada átomo, además de otros parámetros necesarios para realizar una simulación, por ejemplo las cargas atómicas.

- 1 En la ventana VMD Main elija el menú File → New Molecule... . Se abrirá otra ventana Molecule File Browser permite elegir los archivos dentro de los directorios disponibles.
- 2 Use el botón Browse... para localizar en el directorio de trabajo el archivo de conectividad BOX.psf. Luego de seleccionar este archivo y cargarlo, en la ventana Main se encuentra la información de nuestro sistema, sin embargo, no aparecen átomos en la ventana de visualización.
- 3 Note que a diferencia de la sección 2, se ha cargado primero el archivo de conectividad, en estos momentos cargaremos las coordenadas atómicas.

Primero debemos asegurarnos que en la ventana Molecule File Browser, en la sección Load Files for se encuentre seleccionado 0:BOX.psf, luego, use el botón Browse... para localizar el archivo BOX.pdb en el directorio de trabajo. Para cargar el archivo, presione el botón Load.

Ahora, se visualiza una caja de agua en la ventana OpenGL Display. En el directorio practico-difusion/ejemplo encontrará la trayectoria de una simulación de dinámica molecular realizada con el programa NAMD. En esta sección utilizaremos esta trayectoria en VMD para realizar distintos análisis.

- 4 Elija el menú File → New Molecule... en la ventana VMD Main. Aparecerá otra ventana Molecule File Browser, la que permite elegir los archivos dentro de los directorios disponibles.
- 5 En la ventana Molecule File Browser, en la sección Load Files for asegúrese que se encuentre seleccionado 0:BOX.psf. Luego, use el botón Browse... para localizar el archivo BOX.dcd en el directorio de trabajo. Para reducir la cantidad de configuraciones cargadas en el campo STRIDE coloque 1000. Para cargar el archivo, presione el botón Load.



Enlaces de Hidrógeno. La diferencia de electronegatividad entre los átomos de hidrógeno y oxígeno permite que las moléculas de agua puedan compartir H entre ellas, formando lo que se denomina puente o enlace de hidrógeno. Estos se pueden visualizar utilizando el método Hbond en la ventana de representaciones. Cuales son los parámetros necesarios para que se formen? tiene alguna relación la formación de puentes de hidrógeno con las propiedades del agua?.

- 6 cree una representación para aquellas moléculas de agua que tengan un campo $\beta > 0$ y otra para aquellas que tienen un valor de $\beta < 0$, coloreandolas de color azul y verde cada una. Seleccione solo los átomos de nombre OH2 en un método de dibujo de tipo VDW. El resultado debe asemejar la figura 7 para el primer cuadro de la simulación

- 7 En la ventana Main se puede observar la cantidad de átomos y configuraciones (*frames*) que se han cargado para esta molécula (Fig 8). Además, se pueden utilizar los controles de reproducción (flechas hacia adelante, hacia atrás,...etc. para controlar la configuración que se esta visualizando.

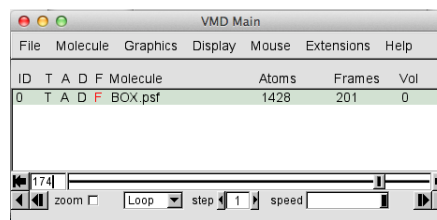


Figura 8: Información de la molécula y trayectoria cargada

- 8 Utilice los controles de la ventana Main para recorrer la trayectoria, observe como la posición de la molécula de agua varía. ¿Qué información podemos obtener de ella?.
- 9 Para reconocer una molécula específica es posible utilizar el ratón y la ventana OpenGL para conocer su identificador. Para ello en la ventana VMD Main, elija el menú **Mouse** → **Query** y haga click sobre un átomo de interés. Al hacerlo, aparecerá en pantalla información básica del átomo seleccionado. Para obtener mayor información en la ventana VMD Main elija el menú **Graphics** → **Label**, que abrirá una ventana con la descripción del átomo seleccionado.

- 10 Cree una representación que destaque la molécula de agua a la que pertenece el átomo de interés. Por ejemplo, representación de VDW, coloreada por posición en la coordenada x (recuerde seleccionar actualizar el color en la viñeta trajectory. El resultado debe asemejar la figura 15.

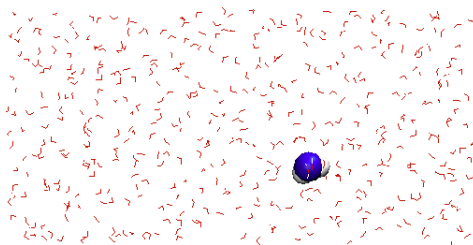


Figura 9: Representación final

- 11 Seleccionando en la ventana VMD Main el menú **Mouse** → **Labels** → **Bond** es posible conocer la distancia entre dos átomos de interés. Al hacerlo, aparecerá en la ventana **Label** bajo la etiqueta **Bonds** → **value** la distancia entre los átomos seleccionados en la configuración actual. La opción **preview** de la viñeta **Graph** permite observar la distancia seleccionada a lo largo de la trayectoria.

2.4. Guardando su trabajo

La imagen creada puede ser almacenadas en archivos utilizando VMD. Además, las representaciones creadas pueden ser almacenadas utilizando un estado de VMD. El archivo de estado contienen la información necesaria para reiniciar las sesiones de VMD, sin perder el trabajo realizado.

- 1 En la ventana VMD Main, elija el menú **File** → **Save State**. Escriba un nombre apropiado para el archivo (i.e, `aguas.vmd`) y guárdelo en el directorio de trabajo.

- 2 cierre y reinicie VMD para cargar el estado guardado

El menú **File** → **Load State** permite cargar el estado guardado previamente. Para guardar en imágenes las representaciones realizadas, VMD puede generar un archivo imagen que puede ser utilizado en otros programas.

- 3 Usando lo aprendido, genere una imagen de calidad, que muestre alguna característica de interés del sistema (por ejemplo la interacción entre dos moléculas de agua). Ponga cuidado en la resolución de cada representación.
- 4 Cambie el color del fondo seleccionando el menú **Graphics** → **Colors**. Elija la categoría **Display** → **Background** → **8 white**. El fondo debe estar en blanco ahora.
- 5 Elija el menú **File** → **Render....** Se abrirá una ventana llamada **File Render Controls**.
- 6 Puede utilizar distintos métodos para generar la imagen, seleccione **Snapshot** o **Tachyon**.



Troubleshooting. Si el directorio donde guardara los archivos contienen espacios, es necesario que antes de utilizar **File Render Controls**, seleccionar el directorio de trabajo utilizando la **Console Tk**. Para esto seleccione el menú **Extensions** → **Tk Console**. Use cremillas para navegar a la dirección, i.e., `cd "C:\ Documents and Settings"`.

- 7 Escriba el nombre del archivo a generar en el campo de texto **Filename**, i.e., `imagen.bmp`.
- 8 Presione el botón **Start Rendering** y se generará el archivo con la imagen que aparece en la ventana **OpenGL**. Esto puede tardar algún tiempo dependiendo de las capacidades del computador utilizado. Al finalizar, el archivo se encuentra en el directorio seleccionado o en el directorio de trabajo.
- 9 Antes de comenzar con la siguiente sección explore VMD libremente. Al terminar, reinicie VMD.

3. Análisis de trayectorias: Modelos de Agua

Este práctico buscamos observar como se modifica la estructura del agua bajo distintas condiciones de simulación.

El cuerpo humano mantiene una temperatura cercana a 36.5 °C, donde la capacidad calorífica del agua es fundamental para mantener la homeostasis. A 100 °C el agua se encuentra cerca de su punto de ebullición, mientras que a 0 °C hablamos del punto de congelamiento. ¿Que significa esto desde el punto de vista molecular? ¿Cómo se ve afectada la estructura del agua cuando cambia la

temperatura? ¿Que efecto puede tener sobre la actividad biológicas?

Para responder estas preguntas estudiaremos trayectorias de simulaciones de dinámica molecular bajo distintas condiciones de temperatura (ver cuadro 2).

Modelo de Agua	Temperatura	Archivo
TIP3P	300 K	300.dcd
TIP3P	10 K	10.dcd

Cuadro 2: Trayectorias suministradas en este práctico

3.1. Análisis de la estructura molecular del agua

3.1.1. Función de distribución radial

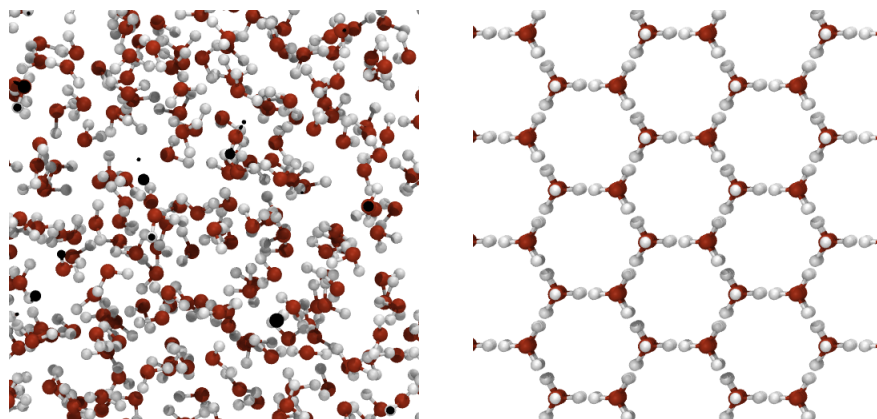


Figura 10: Estructura del agua a 300 y 10 K.

La figura 10 muestra como se ordenan las moléculas de agua a 10 y 300 K. En ella es posible observar que a medida que nos alejamos de una molécula cualquiera, las moléculas adyacentes se distribuyen de manera distinta, a 300 K hay una mayor cantidad de átomos a distancias cercanas a la molécula central, mientras que a 10 K la cantidad de átomos adyacentes es menor.

Para caracterizar la forma en que interactúan las partículas, habitualmente, se utiliza la función de distribución de pares “ $g(r)$ ”, definida formalmente como “la probabilidad de encontrar un par atómico a una distancia r , normalizado por la probabilidad esperada para una distribución aleatoria en la misma densidad”.

La figura 11 muestra la función de distribución radial oxígeno-oxígeno del agua a 300 K. El valor de $g(r)$ es 0 en el intervalo $0 \leq 2,5$ Å, luego existe un pico cercano a $r = 3,8$ Å. ¿Cuál es el significado de esto? En palabras simples, si seleccionamos un átomo de oxígeno cualquiera, la cantidad de oxígenos a una distancia $r = 3,8$ es cercana a tres veces la cantidad de átomos que encontraríamos en una distribución aleatoria de los átomos bajo la misma densidad ($r = 10$).

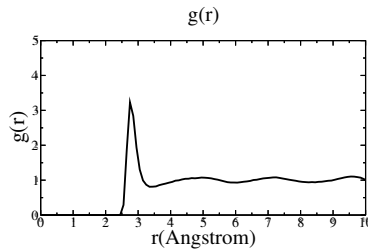
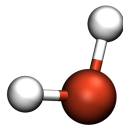


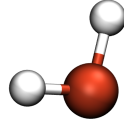
Figura 11: Función de distribución radial del agua, calculada utilizando los átomos de oxígeno (modelo TIP3P) utilizando VMD y NAMD.



Análisis de $g(r)$. Como explicaría el primer, segundo y tercer pico presentes en el gráfico? ¿Que sucede si realizamos este estudio analizando solo los átomos de hidrógeno? Se ve modificada esta función cuando se varía la temperatura? ¿Por qué? ¿Tiene alguna relación con el potencial de Lennard-Jones mencionado anteriormente?

3.1.2. Calculando la función de distribución radial

Para este análisis utilizaremos las trayectorias de ejemplo de una caja de agua medidas a 10 (`practico-vmd/files/10.dcd`) y 300 K (`practico-vmd/files/300.dcd`) y la herramienta de cálculo de función de distribución radial de VMD.



función de distribución radial. En un ensamble canónico la función de distribución de pares esta dada por

$$g(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \frac{N(N-1)}{\rho^2 Z_{NVT}} \int d\mathbf{r}_3 d\mathbf{r}_4 \dots \exp(-\beta \mathcal{V}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)) \quad (3)$$

Siendo N el número total de átomos, ρ la densidad del sistema, Z la función de partición, $\beta = 1/kT$ y \mathcal{V} es la energía potencial que gobierna el movimiento los átomos. De modo conveniente, es posible escribirla como

$$g(\mathbf{r}) = \frac{V}{N^2} \langle \sum_i \sum_j \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_{i,j}) \rangle \quad (4)$$

La ecuación anterior corresponde a la función de distribución de pares a una distancia lineal, luego al incorporar una elemento de volumen esférico (radial en \mathcal{R}^3) puede escribirse de manera práctica como

$$N(\mathbf{r}) = \rho g(\mathbf{r}) 4\pi r^2 d\mathbf{r} \quad (5)$$

Donde $N(\mathbf{r})$ es la cantidad de átomos a una distancia acotada por $[\mathbf{r}, \mathbf{r} + d\mathbf{r}]$ para un átomo dado.

- 1 Cargue cada trayectoria según lo aprendido en la sección 2.3. Utilice el archivo de conectividad `agua.psf`.
 - 2 Una vez cargada la trayectoria seleccione el menú `Extensions → Analysis → Radial Pair Distribution Function`. Al hacerlo se abrirá la ventana RPDF $g(r)$.
 - 3 Complete los cuadros de texto `Selection 1` y `Selection 2` según los átomos sobre los que se calculará la función de distribución radial. En nuestro caso utilizaremos una selección de los átomos de oxígeno, cuyo nombre es OH2. Escriba en cada campo `name OH2`.
 - 4 Utilizaremos condiciones periódicas de borde para este calculo, seleccione el campo `Use PBC`. Seleccione también la opción `Display g(r)` para generar un gráfico de $g(r)$. El valor del campo `delta r` corresponde al espaciado del elemento de volumen a utilizar ($d\mathbf{r}$) y el campo `max r` a la distancia máxima desde el punto de referencia para el cálculo correspondiente.
 - 5 Ejecute el cálculo seleccionando la opción `Compute g(r)` en la parte inferior de ventana. Luego de algunos minutos se abrirá una ventana que contiene el gráfico de la función de distribución radial (Fig. 11) para la trayectoria seleccionada.
 - 6 Realice el cálculo de $g(r)$ para la simulación a 10 K.
- A ¿Que puede inferir del efecto de la temperatura sobre la estructura del agua a partir del análisis de $g(r)$ de las simulaciones realizadas?

3.1.3. Número de coordinación

Una manera simple de interpretar la función de distribución radial es considerar la posición r de los picos como la distancia de mayor probabilidad de encontrar átomos vecinos, mientras que el ancho da cuenta de la dispersión las distancias medidas ya que se calcula sobre todos los átomos del sistema. Otro dato importante es el número de átomos que se ubican a una distancia, obtenido mediante el cálculo del área bajo la curva de $g(r)$, lo cual permite calcular el número de partículas presentes en cada esfera de coordinación. (figura 12).

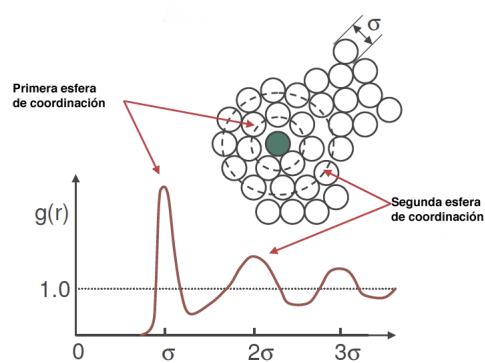
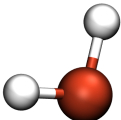


Figura 12: Función de distribución radial.



Figura 13: 1ª y 2ª Esfera de coordinación de una molécula de agua a 10 (Izq.) y 300 K (Der.).



PMF. PMF es la energía libre a lo largo de uno o más grados de libertad del sistema. El nombre proviene de la forma habitual en que se calcula el PMF, donde se integra la media de la fuerza que ejerce trabajo sobre un cierto grado de libertad, también llamada coordenada de reacción. También es posible obtener el PMF utilizando la relación inversa de Boltzmann y el valor de $g(r)$

$$\text{PMF} = -k_B T \log(g(r)) + C \quad (6)$$

En la práctica es realizar un gráfico $y = -0,75 \ln x + 0,0001$ en nuestra gráfica de $g(r)$. Puede a partir del valor del PMF calcular el valor de la energía de hidratación del agua en agua de $-6,32$ kcal/mol

- 7 Con los datos obtenidos discuta las diferencias y consecuencias biológicas de la estructura molecular del agua a 10 y 300 K.

3.2. Introducción a la programación avanzada con VMD

3.2.1. Comandos básicos:

VMD permite realizar estudios avanzados a través del uso de las funciones internas disponibles y del lenguaje de programación Tcl/Tk. A continuación introduciremos al uso de la consola de programación y las funciones básicas de VMD.

Comando	descripción
<code>ls</code>	lista archivos y directorios
<code>mkdir</code>	crea un directorio
<code>cd directorio</code>	cambia de posición al directorio
<code>cd</code>	cambia el directorio <i>home</i>
<code>cd ..</code>	cambia a directorio padre
<code>pwd</code>	muestra la ruta del directorio actual

Cuadro 3: Comando básicos de Unix

- 1 Reinicie VMD y seleccione el menú **Extensions** → **Tk Console**. Al hacerlo se abrirá la ventana Tk Console. En ella se pueden utilizar los comandos básicos de Unix para manejo de archivos (ver cuadro 3), Tcl y propios de VMD

El cuadro 4 resume los comandos de mayor uso. A continuación mostraremos como pueden ser utilizados para realizar distintas tareas. Para ello, presentaremos cuadros donde las líneas que comienzan con “<Main>%” representan las instrucciones que Ud. debe escribir en la consola Tk y la línea siguiente (si están

Comando	descripción
<code>set nombre valor</code>	asigna el <i>valor</i> a la variable <i>nombre</i>
<code>puts \$nombre</code>	muestra el valor de la variable <i>nombre</i>
<code>expr expresión</code>	evalúa la <i>expresión</i> matemática
<code>[comandos]</code>	Permite unir múltiples operaciones
<code>open</code>	permite abrir un archivo para lectura y/o escritura
<code>foreach</code>	recorre una lista elemento por elemento
<code>atomselect molid selección</code>	crea una nueva selección de átomos.
<code>measure propiedad selección</code>	permite realizar mediciones como distancia, posición, rmsd y otras.

Cuadro 4: Comando básicos de VMD

presentes) el resultado de su ejecución.

Una de las tareas habituales es asignar un valor a una variable para luego leerla en pantalla o utilizarla en una expresión matemática o generar una selección.

```
<Main>0%  set x 10
10
<Main>1%  puts "el valor de x es:$x"
el valor de x es 10
<Main>2%  set text "Hola mundo!"
Hola mundo!
<Main>3%  puts "el valor de text es:$text."
el valor de text es:Hola mundo!
<Main>4%  set result [ expr -3 * $x ]
-30
<Main>5%  puts $result
-30
```

Habitualmente es necesario realizar operaciones secuenciales siguiendo un valor de indexación. Para esto hacemos uso del comando `for {inicialización} {test} {incremento} {comandos}`. Un ejemplo de su utilización se muestra a continuación

```
<Main>6%  set file [open "mioutput.dat" w]
<Main>7%  for {set x 0} {$x <= 10} {incr x} {
<Main>8%      puts $file [ expr -3 * $x ]
<Main>9%      }
<Main>10%  close $file
```

En la primera instrucción asignamos a la variable `file` un *puntero* o direccionamiento que permite acceder al archivo *mioutput.dat*, el cuál se ha creado con el comando `file` y habilitado para escribir contenido en él. En la segunda instrucción hacemos uso de un ciclo `for` que nos permitirá escribir en el archivo el resultado de una operación matemática asociada a las veces en que se ejecuta la instrucción, delimitado a valores de la variable `file`, a la cuál se le asigna un valor que va desde 0 a 10, en incrementos de 1 unidad (función `incr`). Finalmente, el comando `close $file` cierra el archivo, habilitándolo para su lectura.



Listas en Tcl. Las listas en Tcl son agrupaciones de elementos de cualquier tipo, incluso listas. Cada elemento posee un indicador numérico único (índice) que inicia en 0. El comando `lindex $lista i` devuelve el elemento que ocupa el lugar $i - 1$ de la lista. De esta forma para acceder al primer elemento de la lista $i = 0$, para el segundo $i = 1$, etc.

El lenguaje Tcl permite el manejo fácil de listas (arreglos de datos). Múltiples funciones están disponibles para esta tarea. Para crear una lista utilizamos el `list`, para obtener la cantidad de elementos de la lista el comando `llength` y para recorrerla podemos utilizar la función `foreach`.

```
<Main>11%  set lista {1 2 3 4}
A B C D
<Main>12%  llength $lista
4
<Main>13%  foreach elemento $lista {
            puts "el elemento es $elemento"
          }
el elemento es 1
el elemento es 2
el elemento es 3
el elemento es 4
```

También es posible combinar múltiples listas

```
<Main>14%  set lista2 {A B C D}
A B C D
<Main>15%  foreach elemento_1 $lista elemento_2 $lista2 {
            puts " * $elemento_1 $elemento_2 *"
          }
1 A
2 B
3 C
4 D
```

y ejecutar una acción específica combinando los diferentes comandos y estructuras de programación. ¿Cuál es el resultado de ejecutar el siguiente código?

```
<Main>16%  set lista {1 2 3 4 5 6 7 8 9 10}
<Main>17%  set n [llength $lista]
<Main>18%  set file [open "mioutput.dat" w]
<Main>19%  for {set x 0} {$x < $n} {incr x} {
            set numero [expr $n - [lindex $lista $x]]
            puts $file $numero
        }
<Main>20%  close $file
```

4. Simulación de una caja de agua

En esta unidad utilizaremos VMD y NAMD para realizar una simulación de dinámica molecular de una caja de agua, la cual servirá en el resto de este práctico para explorar de las capacidades de VMD y NAMD para estudiar las propiedades estáticas y dinámicas que permitan describir distintos sistemas.

4.1. Creando el sistema

- 1 En VMD inicie la consola Tk. Para esto seleccione el menú **Extensions** → **Tk Console**. Ingrese al directorio de trabajo. Si utiliza MS Windos, use cremillas para navegar a la dirección, i.e., `cd "C:\Documents and Settings"`, recomendamos colocar el directorio de trabajo en la raíz del sistema `cd "C:"` o en un directorio libre de espacios.
- 2 Para crear la caja utilizamos el plugin `solvate` de VMD ². El plugin se inicia escribiendo en la consola el comando

```
<Main>0%  package require solvate
1.5
```

Si se ha iniciado correctamente, aparecerá la versión del mismo en pantalla, en nuestro caso 1.5. Este plugin nos permite agregar un solvente a cualquier soluto.

- 3 Los distintos parámetros e instrucciones para su uso se visualizan ejecutando el comando `solvate`.

```
<Main>1%  solvate
Info) Usage: solvate <psffile> <pdbfile> <option1?> <option2?>...
Info) Usage: solvate <option1?> <option2?>... to just create a water box
Info) Options:
Info) -o <output prefix> (data will be written to output.psf/output.pdb)
```

²<http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/plugins/solvate/>

```

Info) -s <segid prefix> (should be either one or two letters; default WT)
Info) -b <boundary> (minimum distance between water and solute, default 2.4)
Info) -minmax xmin ymin zmin xmax ymax zmax
Info) -rotate (rotate molecule to minimize water volume)
Info) -rotsel <selection> (selection of atoms to check for rotation)
Info) -rotinc <increment> (degree increment for rotation)
Info) -t <pad in all directions> (override with any of the following)
Info) -x <pad negative x>
Info) -y <pad negative y>
Info) -z <pad negative z>
Info) +x <pad positive x>
Info) +y <pad positive y>
Info) +z <pad positive z>
Info) The following options allow the use of solvent other than water:
Info) -spsf <solventpsf> (PSF file for nonstandard solvent)
Info) -spdb <solventpdb> (PDB file for nonstandard solvent)
Info) -stop <solventtop> (Topology file for nonstandard solvent)
Info) -ws <size> (Box length for nonstandard solvent)
Info) -ks <keyatom> (Atom occuring once per residue for nonstandard solvent)

```

4 Escriba el comando

```
<Main>2% solvate -o BOX -minmax {{-20 -10 -10} {20 10 10}}
```

el que generará una caja de agua, en ausencia de un soluto, de dimensiones 40x20x20 Å. Si el plugin se ha ejecutado correctamente debería encontrar dos archivos en el directorio de trabajo: BOX.psf y BOX.pdb. El archivo BOX.pdb es el archivo que contiene las posiciones en el espacio cartesiano, mientras el archivo BOX.psf contiene la conectividad del sistema.

La caja de solvente se genera a partir de la duplicación de sistemas de menor tamaño, cortando cada dimensión para alcanzar el tamaño deseado. Es necesario verificar si el tamaño alcanzado es el adecuado, como también si la densidad del sistema corresponde con las descritas de manera experimental. VMD cuenta con una función de medición por el comando **measure**, el cuál permite cuantificar, entre otros, largo de enlaces, ángulos, dihedros, centro y tamaño del sistema, radio de giro, etc. A continuación utilizaremos esta herramienta para medir el tamaño del sistema.

5 Seleccione utilizando la columna “T” en la ventana Main el sistema a medir, si desea esconder un sistema lo puede hacer seleccionando la columna “D”.

6 Ejecute el comando **measure minmax** sobre una selección de átomos

```

<Main>3% set Aguas [atomselect top all]
<Main>4% set medidas [measure minmax $Aguas]
{-20.4420 -10.6625 -10.5232} {20.5997 10.6650 10.3884}

```

el comando **measure minmax** entrega una lista, donde cada elemento son las coordenadas cartesianas mínimas y máximas entre las partículas presentes en el sistema.

- 7 Calcule el tamaño del sistema utilizando lo aprendido en este práctico.
- 8 Lea detenidamente el manual de usuario de VMD, en él encontrará mayor información de distintos comandos que no han sido mencionados en este documento y de como utilizar este programa para distintas tareas.³

Introducción al uso de NAMD

5. Uso básico de NAMD

En esta unidad utilizaremos NAMD para generar una trayectoria temporal de una caja de agua bajo distintas condiciones. Se entregarán los conocimientos básicos para utilizar los archivos de configuración suministrados para realizar simulaciones de dinámica molecular bajo las condiciones deseadas.

5.1. Dinámica Molecular

5.1.1. Archivo de configuración básico

En el directorio `practico-difusion/DM` se encuentran los archivos necesarios para realizar una simulación de dinámica molecular programa NAMD. Se realizarán simulaciones en un conjunto canónico (NVT), utilizando el modelo TIP3P para las moléculas de agua. A continuación serán detallados los parámetros que se deben modificar para realizar las simulaciones descritas en las secciones siguientes.

Los archivos de configuración para NAMD tienen una estructura básica⁴. En este ejemplo utilizaremos el archivo `practico-difusion/DM/ejemplo_nvt.namd`

En un editor de texto (por ejemplo notepad en Windows o TextEdit en Linux) abra el archivo `practico-difusion/DM/ejemplo_nvt.namd`.

- A La primera sección de este archivo referencia los archivos de estructura, conectividad y parámetros (en nuestro caso del campo de fuerza charmm) a utilizar.

```
# input
coordinates      BOX.pdb
structure        BOX.psf
parameters       par_all27_prot_lipid_na.inp
paratypecharmm   on
```

³www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/current/ug/

⁴Para mayor información se recomienda leer el manual del usuario y los tutoriales disponibles en

- B** Para controlar el nombre de los archivos de salida hemos utilizado una variable usando el comando Tcl “`set output`”. Por otro lado, el parámetro “`dcdfreq`” controla cada cuantos pasos de integración guardaremos las configuraciones del sistema

```
# output
set output          solvate
outputname          $output
dcdfile             ${output}.dcd
xstFile             ${output}.xst
dcdfreq             50
xstFreq             50
```

- C** En esta simulación utilizamos las capacidades de NAMD para realizar múltiples pasos de integración para el cálculo de las fuerzas de enlace e interacciones de corto y largo alcance.

```
# Multiple timestepping
firsttimestep       0
timestep            1      ;# femtosegundo
stepspercycle       20
nonbondedFreq       2      ;#calc. efectivo timestep x nbf
fullElectFrequency  4      ;#calc. efectivo timestep x fEF
# calc. efectivo timestep x fullElectFrequency
```

- D** Para mantener el volumen durante la simulación utilizaremos condiciones periódicas de borde. Para este caso, el tamaño de la celda unitaria viene dada por el tamaño de la caja de agua creada en la unidad 5, la cual se encuentra centrada en el origen. El comando `wrapAll` especifica como se almacenarán las coordenadas de los átomos que atraviesan los límites de la caja periodica.

```
# PBC
cellBasisVector1    40.00 0.00 0.00
cellBasisVector2    0.00 20.00 0.00
cellBasisVector3    0.00 0.00 20.00
cellOrigin          0.00 0.00 0.00
wrapAll             on
dcdUnitCell         yes
```

- E** Para mantener la temperatura durante la simulación utilizaremos un termóstato de Langevin, afectando solo a los átomos pesados.

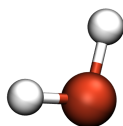
```
# Temperature control
set temperature     298
temperature         $temperature ;# initial temperature
```

```
# Langevin Dynamics
langevin      on ;# langevin dynamics
langevinDamping 1 ;# damping coefficient (gamma) of 1/ps
langevinTemp   $temperature ;# temperatura del baño
langevinHydrogen no ;# no efecta hidrogenos
```

- F** Finalmente, realizamos una minimización de la energía potencial del sistema, utilizando el método de gradientes conjugados, para luego, realizar una simulación de dinámica molecular utilizando el algoritmo de Verlet por 1 ns.

```
minimize      1000 ;#gradienets conjugados
reinitvels    $temperature ;# reiniciar las temperaturas
run           1000000 ;# timesteps de dinámica molecular
               ;# equivalente a numsteps
```

Dinámica de Langevin. Utilizar dinámica de Langevin es una manera de controlar la energía cinética del sistema, lo que permite controlar la temperatura o presión del sistema. El método hace uso de la ecuación de Langevin para partícula única:



$$m_i \frac{dx_i(t)}{dt^2} = F_i\{x_i(t)\} - \gamma_i \frac{dx_i(t)}{dt} m_i + R_i(t) \quad (7)$$

El primer termino de la derecha representa la fuerza de la partícula, mientras que el segundo representa un factor de amortiguación de fricción aplicado a la partícula con un factor de fricción igual a γ_i . El tercer termino corresponde a fuerzas aleatorias que pueden ser aplicadas sobre la partícula como resultado de la interacción con el solvente. Estos términos son usados para mantener la energía cinética del sistema para estabilizar la temperatura a un valor constante.

5.1.2. Disminuyendo el tiempo de cálculo

- G** La parametrización del modelo de agua TIP3P recomienda el uso de enlaces rígidos, por otro lado, el uso de un integrador de mayor tiempo nos permite aumentar el tiempo de la simulación disminuyendo el tiempo de calculo necesario.

```
# Integrator Parameters
timestep      2.0 ;# 2fs/step
rigidBonds    all ;# needed for 2fs steps
nonbondedFreq 1 ;# nonbonded forces every step
fullElectFrequency 2 ;# PME only every other step
```

- H** Adicionalmente, el cálculo de las propiedades electrostáticas es de alta demanda computacional, NAMD permite disminuir el tiempo de cálculo utilizando el método de *Particle mesh Ewald* (PME) el cuál es de mayor precisión y de menor costo que utilizar cutoff de mayor tamaño, sin embargo, solo es aplicable a sistemas periódicos.


```
#PME (for full-system periodic electrostatics)
PME                yes
# let NAMD determine grid
PMEGridSpacing     1.0
```

5.1.3. Control de presión y temperatura

I Para realizar simulaciones en ambiente isobárico-isotérmico se puede utilizar el método de piston de Nosé-Hoover Langevin piston, en un ambiente semi-isotrópico o anisotrópico según sea el caso.

```
# Constant Pressure Control
langevinPiston      on
langevinPistonTarget 1.01325      ;# pressure in bar -> 1 atm
langevinPistonPeriod 100.         ;# oscillation period around 100 fs
langevinPistonDecay  50.          ;# oscillation decay time of 50 fs
langevinPistonTemp   $temperature ;# coupled to heat bath

# Volume control
useGroupPressure     yes ;# needed for rigid bonds
useFlexibleCell      no  ;# no for water box, yes for membrane
useConstantArea      no  ;# no for water box, maybe for membrane
```

Estos no son todos los parámetros configurables en una simulación con el programa NAMD, el resto de ellos se encuentran detallados en el manual de usuario del programa.

5.1.4. Ejecución del programa

J Para ejecutar el programa debe abrir un ventana de terminal. En windows ejecute el programa “cmd”. En ambiente Unix abra un consola de Terminal. Luego acceda al directorio donde se encuentran los archivos necesarios.

- Windows:


```
cd CARPETA_TRABAJO
C:\CARPETA_DONDE_ESTA_NAMD\bin\namd2.exe archivo.namd >salida.log
```
- Unix/Linux:


```
cd CARPETA_TRABAJO
/CARPETA_DONDE_ESTA_NAMD/namd2 archivo.namd >salida.log
```



Variables de ambiente. Es recomendable colocar la ubicación del programa NAMD en las variables de ambiente del sistema

- Windows: `path = %PATH%;C:\CARPETA_DONDE_ESTA_NAMD`
- Unix/Linux: `export PATH = $PATH:/CARPETA_DONDE_ESTA_NAMD`

- K** Una vez terminada la simulación se obtendrá un archivo de registro `salida.log` el cuál contiene los parámetros utilizados y valores como la energía potencial, temperatura, volumen, etc. Tras una correcta ejecución del programa ud. debe obtener líneas finales como las siguientes

```
=====
WallClock: 613.973755  CPUTime: 613.973755  Memory: 2428.781250 MB
Program finished.
```

- L** El resultado final es un archivo `log` que contiene las energías, temperatura, presión y volumen del sistema. Un archivo `dcd` con las coordenadas de cada marco de simulación seleccionado para ser almacenado utilizando los valores de `dcdFreq`. Cabe destacar que la trayectoria representa un valor temporal de `[timestep * numstep]` femtosegundos (fs) y que cada cuadro representa las coordenadas almacenadas cada `[timestep * dcdFreq]` fs. Otros archivos son generados tras la correcta ejecución del programa, los cuales se encuentran detallados en la tabla 5, que resume los archivos de entrada y salidas necesarios para realizar una simulación.

Archivo	utilidad	comando
<code>pdb</code>	archivo de coordenadas	<code>coordinates</code>
<code>psf</code>	archivo de conectividad	<code>structure</code>
<code>par</code>	archivo de parámetros	<code>parameters</code>
<code>top</code>	archivo de topología	Utilizado en <code>psfgen</code>
<code>coor</code>	archivo de coordenadas finales	<code>outputname</code>
<code>dcd</code>	archivo de trayectoria	<code>dcdfile</code>
<code>out</code>	archivo de registro de ejecución y energías	<code>salida.log</code>

Cuadro 5: Resumen de los archivos de entrada y salidas de NAMD

Análisis avanzado de trayectorias

5.2. Observables del sistema

Cuando se estudian propiedades estructurales utilizando dinámica molecular es habitual utilizar criterios basados en energías, presión, volumen y temperatura del sistema para decidir si la simulación se encuentra en equilibrio.

En mecánica estadística, el valor promedio de un observable A esta dado por el promedio de observaciones del conjunto de conformaciones

$$\langle A \rangle_{\text{conjunto}} = \int \int d\mathbf{p}^N d\mathbf{r}^N A(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) \rho(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) \quad (8)$$

donde $A(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)$ es el observable de interés en términos de los momentos y posiciones del sistema. La densidad de probabilidad del sistema esta dada por

$$\rho(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) = \frac{1}{Q} \exp[-\mathcal{H}(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)/k_B T] \quad (9)$$

con \mathcal{H} el Hamiltoniano del sistema, T la temperatura, k_B la constante de Boltzmann y Q la función de partición definida como

$$Q = \int \int d\mathbf{p}^N d\mathbf{r}^N \exp[-\mathcal{H}(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)/k_B T] \quad (10)$$

Esta integral es, generalmente, difícil o imposible de calcular ya que deben conocerse todos los estados posibles del sistema. En dinámica molecular los puntos en el colectivo son calculados de manera secuencial en el tiempo, luego, para calcular el promedio del colectivo la simulación debe pasar por todos los estados posibles a partir de las restricciones termodinámicas propias o impuestas al sistema.

Otra forma de calcular una propiedad es determinar el promedio temporal de del observable A , el cual se puede expresar como

$$\langle A \rangle_{\text{tiempo}} = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_{t=0}^{\tau} A(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) dt \quad (11)$$

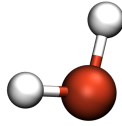
que para términos prácticos puede describirse como

$$\langle A \rangle_{\text{tiempo}} \cong \frac{1}{M} \sum_{t=1}^M A(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) \quad (12)$$

donde M es el número de configuraciones exploradas. De esta manera se calculan promedios temporales, pero los observables experimentales corresponden a promedios del colectivo. Para resolver este problema se hace uso de un axioma fundamental de la mecánica estadística, la *hipotesis del ergódico*, la cual establece que el promedio temporal es igual al promedio de colectivo

$$\langle A \rangle_{\text{tiempo}} = \langle A \rangle_{\text{colectivo}} \quad (13)$$

La idea básica de este axioma es que si el sistema evoluciona en un tiempo infinito, este explorará eventualmente todos los estados posibles. El objetivo de una simulación molecular es generar una cantidad suficiente de conformaciones representativas que permitan cumplir esta igualdad, calculando a partir de ellas las propiedades estructurales, dinámicas y termodinámicas utilizando un tiempo de cálculo razonable con los recursos computacionales disponibles. Esto se traduce en recolectar en un tiempo finito la mayor cantidad de muestras del espacio de fase (momentos y coordenadas).



¿Cuán extenso? ¿Ha convergido esta trayectoria? ¿es suficiente el tiempo de simulación?. Los tiempos de simulación, por lo general, son cortos y van desde los pocos femtosegundos a los nanosegundos. Esto significa que debemos analizar si nuestra simulación alcanzó o no un equilibrio del observable estudiado antes de confiar en el valor del promedio temporal. La función de autocorrelación temporal del observable A , $\langle a(t_0)a(t_0 + t) \rangle$ permite relacionar valores que se encuentran separados por un tiempo t . Esta función es independiente del punto de inicio y puede escribirse $\langle a(0)a(t) \rangle$. Esta función decae desde un valor $\langle a(0)a(0) \rangle = \langle a^2 \rangle$ hasta el infinito como

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \langle a(0)a(t) \rangle \equiv \lim_{t \rightarrow \infty} \langle a(0) \rangle \langle a(t) \rangle = 0 \quad (14)$$

mientras las variables $a(0)$ y $a(t)$ no se encuentren correlacionadas. El decaimiento ocurre en un tiempo característico τ_a definido como

$$\tau_a = \int_0^\infty dt \langle a(0)a(t) \rangle / \langle a^2 \rangle \quad (15)$$

que puede ser aproximada como $\langle a(0)a(t) \rangle \propto \exp(-t/\tau_a)$. En la practica se traduce en generar la curva $y = \exp(-x/a_0)$, donde y es la función de autocorrelación, x el tiempo y a_0 es el tiempo de autocorrelación τ .

5.3. Análisis del archivo de salida

En esta sección, para ilustrar el análisis, estudiaremos la evolución temporal de la energía potencial y temperatura del sistema durante la trayectoria de ejemplo. Para esto utilizaremos el archivo de salida `solvate.log` obtenido en la sección 5.1.4, el cual será analizado utilizando las herramientas incorporadas en VMD.

- 1 En VMD seleccione el menú Extensions \rightarrow Analysis \rightarrow NAMD Plot. Al hacerlo se abrirá la ventana NAMD Plot
- 2 Seleccione el menú File \rightarrow Select NAMD log File, se abrirá una ventana que le permitirá navegar hasta el archivo `solvate.log`
- 3 Para seleccionar que parámetro graficar complete la casilla correspondiente, en nuestro caso seleccione TOTAL
- 4 Seleccione el menú File \rightarrow Plot Selected Data, se abrirá una ventana con un gráfico de la evolución temporal del parámetro seleccionado.
- 5 Los datos pueden ser extraídos para ser utilizados en otras aplicaciones, para ello en la ventana Multiplot seleccione el menú File \rightarrow Export to ..., a modo de ejemplo, se muestran los datos en formato ASCII que se encuentran en el archivo especificado

```
0 205899.3369
1 22423.9753
```

```
2 1887.7740
3 -1395.1914
```

- 6 Realice un gráfico de la evolución de la energía cinética del sistema.
- 7 Realice un gráfico de la evolución de la temperatura del sistema.
- 8 ¿Cuales son los valores promedios para los distintos parámetros? es apropiado considerar los valores desde el comienzo de la simulación? Determine el periodo de tiempo en que el sistema ha encontrado el equilibrio termodinámico.

5.4. Análisis avanzado de trayectorias

5.4.1. Propiedades estáticas

Los comandos básicos de Tcl pueden ser combinados con las funciones de selección y análisis de VMD para obtener información del sistema de estudio.

- 1 El inicio de este práctico es cargar los archivos de topología y coordenadas utilizando la consola de comandos. Para eso en la consola Tk utilizamos los siguientes comandos

```
<Main>5% set mol [mol new agua.psf type psf waitfor all]
0
<Main>6% mol addfile 300.pdb type pdb waitfor all
```

La variable `mol` nos permite almacenar el identificador del sistema que ha sido cargado con el comando `mol new`. En la ventana `Main` se observa que se ha cargado el sistema. El valor de ID corresponde con el valor de la variable `$mol`. Por otro lado, en la ventana `vmd console window` hay información de la cantidad de átomos, residuos, enlaces del sistema.

- 2 Una vez cargado el sistema es posible realizar selecciones de los átomos de interés utilizando el comando `atomselect`. En este ejemplo se obtendrá la posición de una molécula de agua que se le asigne un valor de *ocupancia* igual a 1 en el archivo `pdb`, para ello escriba en la consola

```
<Main>7% set AguaSel [atomselect top "occupancy 1"]
```

Esto crea una selección de los átomos que cumplen con la condición de tener “`occupancy 1`” que es almacenada en la variable `$AguaSel`. En vez de utilizar el valor de ID de la molécula, se utilizó la palabra `top`, que hace referencia a la molécula marcada en la columna T en la ventana `Main` de VMD.

El resultado del comando `atomselect` es una función (`$AguaSel`) que permite operar sobre los átomos seleccionados a través de la aplicación de comandos. Una amplia gama de comandos se encuentran disponibles⁵, a continuación se ilustrará el uso de alguno de ellos.

- 3 Para conocer la cantidad de átomos seleccionados se utiliza el comando `num`.

```
<Main>8%   $AguaSel num
3
```

El resultado es la aplicación de la función `num` sobre la selección `$AguaSel`, que entrega el número de átomos en la selección.

- 4 Para conocer el nombre del o los residuos a los cuales pertenecen los átomos seleccionados y otros datos de interés se utiliza el comando `get`.

```
<Main>9%   $AguaSel get resname
<Main>10%  $AguaSel get resid
```

la primera instrucción permite conocer el nombre (*resname*) y la segunda el identificador (*resid*) de los residuos a los que pertenecen las partículas seleccionadas.⁶

- 5 Para identificar una partícula disponemos de distintos campos, escriba en la consola los siguientes comandos y asegure de entender a que corresponde cada campo solicitado.⁷

```
<Main>11%  $AguaSel get index
<Main>12%  $AguaSel get serial
<Main>13%  $AguaSel get type
<Main>14%  $AguaSel get name
<Main>15%  $AguaSel get beta
<Main>16%  $AguaSel get occupancy
<Main>17%  $AguaSel get user
```

- 6 Para obtener una mayor cantidad de datos simultáneamente es posible combinar distintos campos de la función `get`, por ejemplo, para conocer la posición en el espacio cartesiano de las partículas escribiremos

⁵ver el manual de usuario de VMD <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/current/ug/>

⁶Como aparecen en el archivo `pdb`

⁷ http://deposit.rcsb.org/adit/docs/pdb_atom_format.html

```
<Main>18%   $AguaSel get {x y z}
{1.5039819478988647 -3.501293897628784 1.5630073547363281}
{1.3331609964370728 -2.644653558731079 2.0667877197265625}
{0.6170657277107239 -3.953375816345215 1.5228157043457031}
```

que nos entrega una lista de datos, donde cada elemento entre paréntesis ({}) son las coordenadas de cada átomo de la selección utilizada. También es posible combinar los distintos campos para identificar cada partícula, por ejemplo

```
<Main>19%   $AguaSel get {index name serial x y z}
{1257 OH2 1258 1.50398194789 -3.50129389762 1.5630073547363281}
{1258 H1 1259 1.333160996437 -2.64465355873 2.0667877197265625}
{1259 H2 1260 0.617065727710 -3.95337581634 1.5228157043457031}
```

- 7 Los comando utilizados entregan los datos en pantalla, para ejecutar tareas de mayor complejidad es útil almacenar los datos obtenidos en variables para acceder a ellos posteriormente. Esto se realiza combinando las funciones `get` y `[]`

```
<Main>20%   set PosicionAguas [$AguaSel get {x y z}]
```

Para recuperar la información almacenada utilizamos el comando `puts`

```
<Main>21%   puts $PosicionAguas
```

el cuál muestra el contenido de la variable en pantalla. También es posible utilizar nuevamente esta variable en una nueva operación, por ejemplo, las siguientes instrucciones

```
<Main>22%   lindex [$AguaSel get {x y z}] 0
{1.5039819478988647 -3.501293897628784 1.5630073547363281}
<Main>23%   set PosX [lindex [lindex [$AguaSel get {x y z}] 0] 0]
1.5039819478988647
```

utilizan el comando `lindex` para recuperar el primer elemento de la lista generada con el comando `get`, para este ejemplo las coordenadas del primer átomo en la selección `$AguaSel` y en la segunda instrucción solo la coordenada x del mismo átomo.

- 8 También es posible modificar los distintos campos (`resname`, `resid`, `name`, `type`, x , y , z , β , `occupancy`, `user`, etc) disponibles para cada partícula. Para

ello hacemos uso del comando **set** de la función **atomselect**. Las siguientes líneas de comandos modifican el valor del campo β de todas las partículas, asignándoles un valor $\beta = 0$.

```
<Main>24% set Todos [atomselect $mol all]
<Main>25% $Todos set beta 0
```

A continuación se modificará el campo β de los átomos de oxígeno que tienen una coordenada x positiva, para ello se realizará una nueva selección.

```
<Main>26% set AguasX_1 [atomselect top "name OH2 and x>0"]
<Main>27% $AguasX_1 num
<Main>28% $AguasX_1 set beta 1
```

- 9 Anteriormente se almacenó en la variable **\$PosicionesAguas**, en forma de lista, las coordenadas de los átomos que tienen un valor de ocupancia = 1. Para utilizar estos datos es necesario acceder a cada elemento de la lista de manera ordenada. El siguiente código utiliza el comando **foreach** para esta tarea

```
<Main>29% foreach PosAtomo $PosicionesAguas {
                puts "coordenadas $PosAtomo"
            }
coordenadas 18.53900715 2.6208207 6.898287
coordenadas 17.86873817 3.022436 6.4451613
coordenadas 18.59943001 1.7897097 6.286479
```

el que recorre la lista **\$PosicionesAguas** un elemento a la vez, almacenando el valor correspondiente en la variable **PosAtomo** y permite operar sobre esta última siguiendo las instrucciones delimitadas entre los paréntesis.

La correcta asignación de valores en los distintos campos permite reconocer las partículas para su seguimiento durante una trayectoria, colorear a partir de parámetros específicos y otros.



Operadores lógicos. Habitualmente utilizamos los operadores booleanos "Y", "O" y "NO". El primer es un operador "incluyente", el segundo de "exclusión", mientras que el tercer operador es considerado de "reunión" o suma lógica. Podemos ver la diferencia entre ellos observando la cantidad de átomos de selecciones que las incluyan como: 'name OH2 or x>0', 'name OH2 and x>0' y 'name OH2 and not x>0'.

- 11 Antes de continuar explore distintas selecciones, representaciones y el uso de comandos en la **console Tk**. Al terminar, reinicie **VMD**.

- 10 Las operaciones realizadas no generan una representación en la ventana OpenGL Display. Para visualizar los átomos a los cuales se les asignó el nuevo valor de β cree una representación de tipo vdW con la selección antes utilizada (“name OH2 and x>0”), coloreando la representación por el campo *beta* (fig. 14, ver sección ??).

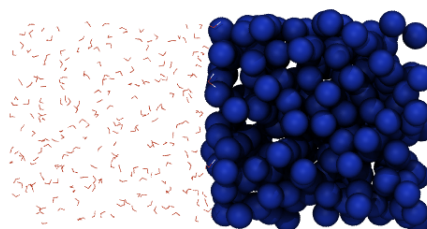


Figura 14: Representación obtenida



Actualización automática de una selección. Por defecto las selecciones realizadas con VMD no se actualizan para cada frame. Para que se actualicen, se deben activar las casillas Update selection every frame o Update color every frame en la viñeta trajectory de la ventana Graphical Representation. Pruebe esto realizando una selección en el cuadro inicial para los átomos que tengan coordenada x positiva.

5.4.2. Propiedades dinámicas

El análisis de una trayectoria nos entrega una gran cantidad de posibles propiedades de estudio, que se traducen en una alta cantidad de datos que deben ser manejados de manera ordenada o almacenados para su estudio posterior. A continuación se ilustrará como realizar este tipo de tareas obteniendo los datos de posición para una partícula determinada. Para esto haremos uso de lo aprendido hasta el momento en conjunto con nuevos comandos. Realice un programa en Tcl/VMD siguiendo las siguientes instrucciones. En caso de no poder realizarlo, al final de esta sección, se encuentra el código necesario paso por paso.

- 12 Seleccione el menú Extensions → Tk Console.

- 13 Cargue el archivo de conectividad y coordenadas utilizados como punto de inicio de la simulación de dinámica molecular realizada en la sección anterior.

```
<Main>30% set mol [mol new agua.psf type psf waitfor all]
0
```

```
<Main>31%  mol addfile 300.pdb type pdb waitfor all
```

- 14** La trayectoria calculada se encuentra almacenada en el archivo `dcd`, cuyo nombre se encuentra definido en la línea `outputname` del archivo de configuración de NAMD. Para cargar el archivo de trayectoria utilizamos el comando `mol addfile`.

```
<Main>32%  mol addfile 300.dcd type dcd waitfor all
```

- 15** Cree una representación que destaque una molécula de agua de su interés. Por ejemplo, representación de VDW, coloreada por posición en la coordenada x (recuerde seleccionar actualizar el color en la viñeta trajectory. El resultado debe asemejar la figura 15.

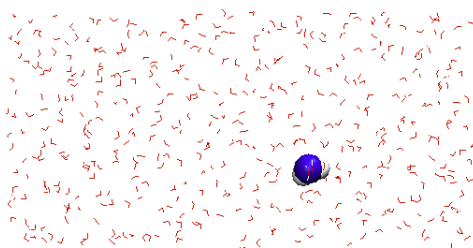


Figura 15: Representación final

- 16** Una trayectoria consiste de diferentes configuraciones ordenadas de manera secuencial, para determinar el número de configuraciones disponibles utilizamos el comando `molinfo` en conjunto con la función `get`

```
<Main>33%  set frames [molinfo top get numframes]
1000
```

- 17** Utilice los controles de la ventana Main para recorrer la trayectoria, observe como la posición de la molécula de agua varía. ¿Qué información podemos obtener de ella?. Cada cuadro de la trayectoria corresponde a una configuración del sistema. El primer cuadro de simulación es el número 0 y el último es el total de cuadros es el valor almacenado en la variable `$frames - 1`.

En la sección anterior se obtuvo la posición de una partícula en una configuración estática. Ahora utilizaremos las herramientas de VMD para obtener las coordenadas de una partícula a lo largo de la simulación. A continuación se hará uso de lo aprendido anteriormente, no continúe esta sección sin haber realizado y comprendido las distintas tareas de las secciones anteriores.

- 18 En la consola Tk realice una selección , utilizando el comando `atomselect`, para el átomo de oxígeno de una molécula de su elección.



Trick:Obtención de coordenadas. Para obtener las coordenadas a partir de una variable (ie. `set Pos [$Agua get {x y z}]`) es necesario realizar tres operaciones: `set coordX [lindex $Pos 0]`; `set coordY [lindex $Pos 1]`; `set coordZ [lindex $Pos 2]`. Para optimizar el trabajo de cálculo podemos hacer uso del manejo de listas en Tcl y ocupar el comando `foreach` para realizar el trabajo en un solo paso: `foreach {x y z} $Pos {break}`

- 19 Actualice la posición de los átomos de la selección utilizando el comando `$seleccion frame cuadro`, donde `cuadro` es el número que identifica a un cuadro de simulación. Por ejemplo para el cuadro 1 y el cuadro 99

```
<Main>34% set Agua1 [atomselect top "resid 4857 and name OH2"]
<Main>35% $Agua1 num
<Main>36% $Agua1 frame 0
<Main>37% $Agua1 get {x y z}
<Main>38% $Agua1 frame 99
<Main>39% $Agua1 get {x y z}
```

Generalmente, las trayectorias de una simulación son suficientemente largas para impedir la obtención manual de la información de las partículas, entonces, para realizar los análisis debemos combinar las distintas estructuras de programación con las funciones de VMD para almacenar esta información de manera automática, ya sea en memoria o archivos, para su posterior análisis.

- 20 Para generar un archivo para almacenar los datos de la trayectoria haga uso del comando `open`, recuerde guardar el puntero al archivo en una variable.
- 21 Genere un bloque de instrucciones utilizando la instrucción `for` que permita recorrer la trayectoria cuadro a cuadro. Tip: recuerde la estructura de esta instrucción en las secciones anteriores, modifique para avanzar la variable de iteración desde 0 hasta el identificador del último cuadro de la trayectoria.
- 22 Obtenga las coordenadas $\{x, y, z\}$ de los átomos de la selección utilizando el comando `get`. Recuerde actualizar la selección para obtener los datos de cada cuadro de simulación. Guarde cada coordenada en variables independientes utilizando el comando `lindex`.



Actualización de selecciones. Una selección varía durante la trayectoria, por ejemplo, la posición de una partícula puede no ser la misma al cambiar de configuración. Las selecciones pueden tener un comportamiento dinámico que implica recalcular que partículas cumplen con la propiedad en cada marco de la trayectoria. Para esto hacemos uso de los comandos `frame` y `update`, mientras que el primero actualiza las propiedades de las partículas de una selección, el segundo actualiza que partículas pertenecen a una selección dada.

- 23 Muestre en pantalla las coordenadas $\{x, y, z\}$ utilizando el comando `puts`.
- 24 Guarde en un archivo, una línea a la vez, el número del cuadro de trayectoria actual y las coordenadas $\{x, y, z\}$ de la selección en el cuadro seleccionado. Utilice el comando `puts` dirigiendo la salida hacia el archivo utilizando el puntero antes creado con el comando `open`.
- 25 Cierre el bloque de instrucciones (bloque `for`). Luego cierre el archivo que utilizo para almacenar las coordenadas con el comando `close`.
- 26 Compruebe que el archivo creado contiene la información esperada. Puede utilizar el editor nativo de Tcl con el comando `edit nombre de archivo`.

Si Ud. no ha logrado el resultado esperado, a modo de ayuda, a continuación se muestra el código que permite obtener las coordenadas del átomo de oxígeno de la molécula de agua cuyo id es 4857, las coordenadas son almacenadas en el archivo *coordenadas.dat* y visualizadas en el editor de texto de la consola Tk.

```
<Main>40% set Agua [atomselect top "resid 4857 and name OH2"]
<Main>41% set frames [molinfo top get numframes]
<Main>42% set file [open coordenadas.dat w]
<Main>43% for {set i 0} {$i <= $frames} {incr i} {
<Main>44%     $Agua frame $i
<Main>45%     set Pos [$Agua get {x y z}]
<Main>46%     foreach {x y z} $Pos {break}
<Main>47%     puts "coordenadas x $x"
<Main>48%     puts "coordenadas y $y"
<Main>49%     puts "coordenadas z $z"
<Main>50%     puts $file "$i $x $y $z"
<Main>51% }
<Main>52% close $file
<Main>53% edit coordenadas.dat
```

5.5. Coeficiente de difusión

Difusión es la migración de gases o materia en estado líquido en un gradiente de concentración. La migración de materia esta descrita cuantitativamente por el

número de partículas atravesando una unidad de área en un tiempo determinado (flujo). La primera ley de Ficks indica que el flujo, J , es proporcional al gradiente de concentración c :

$$J = -D\nabla c \quad (16)$$

El coeficiente de proporcionalidad, D , es llamado *coeficiente de difusión* y es un parámetro importante en procesos químicos y distintos fenómenos de transporte. En general, el coeficiente de difusión es una propiedad macroscópica, sin embargo, es posible calcularlo a través del análisis de las velocidades y posiciones de las partículas, las cuales pueden ser obtenidas a partir de una trayectoria de DM.

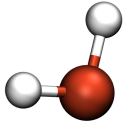
La expresión de Einstein

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{6t} \langle |r(t) - r(0)|^2 \rangle \quad (17)$$

relaciona el desplazamiento de las partículas con el coeficiente de difusión, a través de la media de la distancia recorrida por cada partícula por unidad de tiempo $\langle |r(t) - r(0)|^2 \rangle$ (*MSD*, mean square distance). Esta relación nos permite determinar la constante de difusión de una partícula a partir del cálculo de las posiciones en cada paso o “cuadro” de la trayectoria de DM antes realizada. Para ello, podemos reescribir esta relación como

$$\langle |r(t) - r(0)|^2 \rangle = \lim_{t \rightarrow \infty} 6tD \quad (18)$$

La cuál nos permite observar que existe una relación lineal entre los valores de *MSD* y D cuando el tiempo es infinito, luego al graficar los valores de *MSD* en el tiempo, es posible calcular el valor de D a partir de la pendiente de la curva generada (ver cuadro anexo).



Relación de Green-Kubo. El coeficiente de difusión también puede ser calculado partir de las velocidades de las partículas utilizando la relación de Green-Kubo:

$$D = \frac{1}{3} \int_0^\infty \langle v(t) \cdot v(0) \rangle dt \quad (19)$$

Cómo podemos obtener las velocidades utilizando NAMD? o directamente de una trayectoria?

5.6. Cálculando el coeficiente de difusión

5.6.1. Algoritmo computacional

Para calcular la constante de difusión es necesario computar la posición de cada partícula N_i durante los M cuadros que tiene la trayectoria obtenida tras la simulación y, a partir de ellas, calcular el desplazamiento en el tiempo para cada partícula.

El algoritmo 1 muestra una aproximación para calcular el valor de *MSD* durante los distintos periodos temporales de una simulación. En el, N representa

Algorithm 1 MSD

```

 $N$  número de partículas
 $R_i(n)$  posición partícula  $i$  a tiempo  $n$ 
 $M$  cuadros totales en la trayectoria
 $t$  origen
 $dt$  variación de tiempo

1: for  $j = 0 \rightarrow M; j + 1$  do
2:   for  $t = 0 \rightarrow M; t+dt$  do
3:      $\text{cnt}(dt) = \text{cnt}(dt)+1$ 
4:     for  $i = 1 \rightarrow N; i + 1$  do
5:        $r(dt) += [R_i(t+dt) - R_i(t)] * [R_i(t+dt) - R_i(t)]$ 
6:     end for
7:   end for
8: end for
9: for  $t = 0 \rightarrow M; t+dt$  do
10:   $\text{MSD}(t) = r(t) / [\text{cnt}(t)*N]$ 
11: end for

```

el número de partículas en una trayectoria de M “cuadros” de simulación. Cada cuadro puede ser considerado como un inicio de la trayectoria, por lo cuál debemos promediar por sobre todos los orígenes posibles, de esta forma, el valor de MSD se calcula considerando el cambio en la posición de la partícula en un intervalo temporal de largo $M - t$. dt es una variable que itera sobre los tiempos de simulación permitidos, $\text{cnt}()$ es un arreglo que contiene el número de orígenes de tiempo para cada intervalo, $r()$ es un arreglo que almacena el valor de desplazamiento en cada dimensión i (x, y, z). Note que cada arreglo tiene M elementos, uno por cada intervalo de tiempo, incluyendo el intervalo de largo 0. El último ciclo de este algoritmo, permite calcular la media del desplazamiento de las partículas en todos los segmentos de tiempo permitidos, con el cuál podemos calcular la constante de difusión.

5.6.2. Calculando el valor de MSD con VMD

- 1 Ingrese al directorio de trabajo. Copie el archivo `difusion.tcl` desde el directorio `scripts` a este directorio.
- 2 Para ver el contenido del archivo `difusion.tcl` utilizaremos el editor de texto nativo de la consola Tk. Para eso escriba en la consola

```
<Main>54%  edit difusion.tcl
```

Cada línea del archivo `difusion.tcl` corresponde a una operación (escrita en el lenguaje de VMD) que se realizará para completar una tarea específica. A continuación se describen las operaciones de mayor importancia.

- A El primer paso es cargar los archivos de conectividad y trayectoria correspondiente

```
set mol [mol load psf BOX.psf ]
mol addfile BOX.dcd step 100 waitfor all
```

- B Si se utilizaron condiciones periódicas de borde durante la simulación es necesario reescribir las coordenadas para considerar el desplazamiento real cada partícula del sistema.

```
;; recuperando coordenadas desde condicones periodicas
pbw unwrap
```

- C Para calcular las coordenadas es necesario recuperar la cantidad de cuadros del sistema, como también la cantidad de partículas de la selección deseada

```
;; cantidad de cuadros
set frames [molinfo $mol get numframes]

;; seleccion
set Agua [atomselect $mol "resid 3173 and name OH2"]
set n [$Agua num]
```

- D Las siguientes líneas de código permiten iterar por cada cuadro de simulación recuperando las coordenadas de cada partícula.

```
;; iterando sobre todos los cuadros
for {set f 0} {$f < $frames} {incr f} {
    $Agua frame $f
    ;; coordenadas de todos los atomos
    set coordinates [$Agua get {x y z}]
    ;; guardo las coordenadas
    for {set p 0} {$p < $n} {incr p} {
        ;; virtual array a(frame,particle) <--- {x,y,z}
        set a($f,$p) [lindex $coordinates $p]
    }
}
```

El resultado de las operaciones anteriores es un arreglo virtual del tipo `Arreglo(f,i)` que contiene las coordenadas $\{x, y, z\}$ de la partícula i en el cuadro f de la trayectoria.

Una vez almacenadas las coordenadas en memoria es posible utilizarlas para cualquier objetivo deseado, en esta sección se utilizarán para calcular el valor de *MSD*. El cálculo del valor de *MSD* se realiza en un intervalo de tiempo $[t_0, t]$, donde el valor t_0 es un origen aleatorio del análisis, luego, debemos considerar todos los intervalos posibles durante la simulación.

E Calculamos el desplazamiento de cada partícula en un periodo de tiempo dt , considerando intervalos de tiempo de igual duración durante la simulación

```
for {set f 0} {$f < $times} {incr f} {
    for {set dt 1} {[expr $f + $dt] < $frames} {incr dt} {
        incr cnt($dt)
        for {set p 0} {$p < $n} {incr p} {
            set msd($dt) [expr $msd($dt) +
                [veclength2 [vecsub $a([expr $f + $dt], $p) $a($f, $p)]]]
        }
    }
}
```

F Finalmente se calcula el desplazamiento promedio de cada partícula, almacenando este valor en una lista

```
for {set dt 1} {$dt < $times} {incr dt} {
    lappend msdval [expr $msd($dt)/($n*$cnt($dt))]
    lappend tval $dt
}
```

G Es posible almacenar en un archivo el valor de msd y el tiempo para su posterior uso en el análisis.

```
set fp [open msd.dat w]
foreach t $tval m $msdval {
    puts $fp "$t $m ]"
}
close $fp
```

H Utilizando la herramienta multiplot de VMD se puede graficar la evolución del valor de MSD en el tiempo.

```
set plothandle [multiplot -x $tval -y $msdval -title "Example plot" -lines
    -linewidth 3 -marker point -plot]
$plothandle replot;
```

3 Ejecute este script utilizando el comando `play` en la consola Tk.

```
<Main>55%   play difusion.tcl
```

4 En pantalla se muestra el gráfico de *MSD vs tiempo*, modifique este script para graficar el valor de MSD en el tiempo para las distintas simulaciones realizadas.

- 5 La figura 16 muestra la dependencia del valor de MSD con el tiempo. La relación lineal es evidente. ¿Como se comparan sus gráficos al mostrado en la imagen? ¿A que se deben las diferencias?

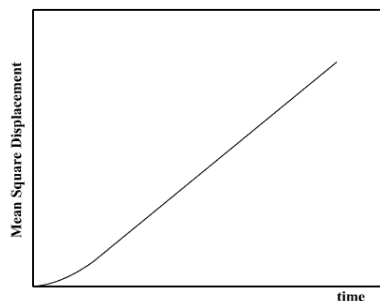
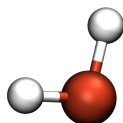


Figura 16: MSD en el tiempo



¿Régimen balístico o browniano?. En periodos cortos de simulación el gráfico pierde su linealidad. Cuando una partícula recorre un trayectoria de manera libre, sin colisiones, esta se encuentra realizando un desplazamiento a velocidad constante; una vez que se efectúa una primera colisión con otra partícula su movimiento se asemeja a desplazamiento aleatorio. Que regimen debemos utilizar para calcular la constante de difusión.

Conclusiones Finales

Este práctico introduce al uso básico de VMD en NAMD para realizar y analizar simulaciones moleculares. Se ha recorrido el proceso de realizar una simulación de dinámica molecular desde la observación de fenómenos estáticos a fenómenos dinámicos que son comparables con datos experimentales. Herramientas de programación combinadas con el conocimiento físico y químico permiten entender fenómenos de importancia biológica, actuando como un microscopio molecular.