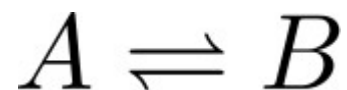
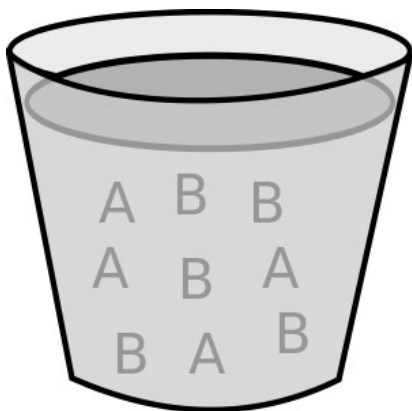


Introducción a Cálculos de Energía Libre



$$\Delta G = -RT \ln \frac{[B]}{[A]}$$

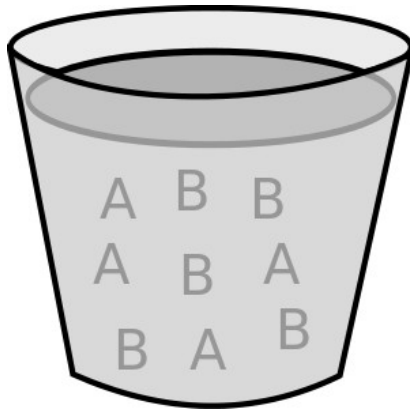
Energía libre

Que es la diferencia de energía libre?

- Origen: Trabajo máximo que puede ser obtenido de un proceso.

- Medida de estabilidad termodinámica: $\Delta G = -RT \ln K_{eq}$

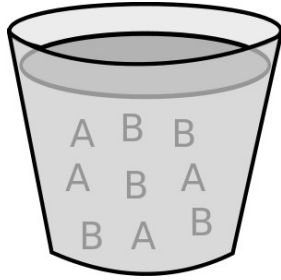
$$A \rightleftharpoons B \quad \Delta G = -RT \ln \frac{[B]}{[A]}$$



$$\frac{[B]}{[A]} = \frac{P_B}{P_A}$$

Energía libre

- Medida de estabilidad termodinámica: $A \rightleftharpoons B$



$$\frac{[B]}{[A]} = \frac{P_B}{P_A}$$

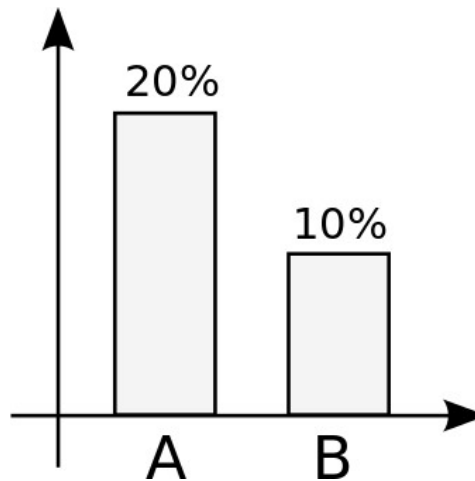
$$\Delta G = -RT \ln \frac{[B]}{[A]} \text{ (por mol)}$$

Medidas de la probabilidad relativa de encontrar A o B en el sistema

En equilibrio: Medidas de la estabilidad termodinámica relativa de A y B



simulación

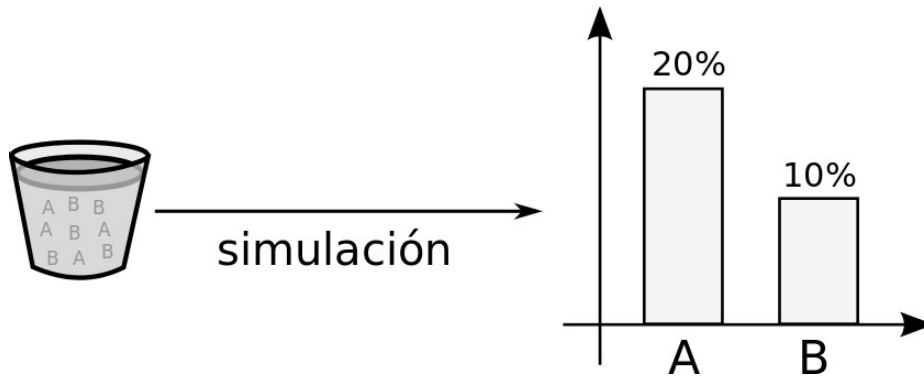


$$\frac{P_B}{P_A} = 0,5$$

$$\Delta G = -RT \ln 0,5$$

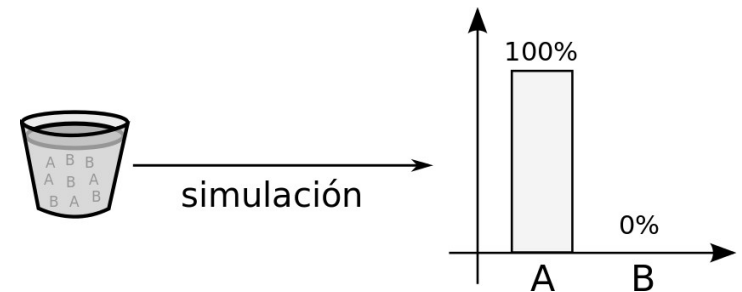
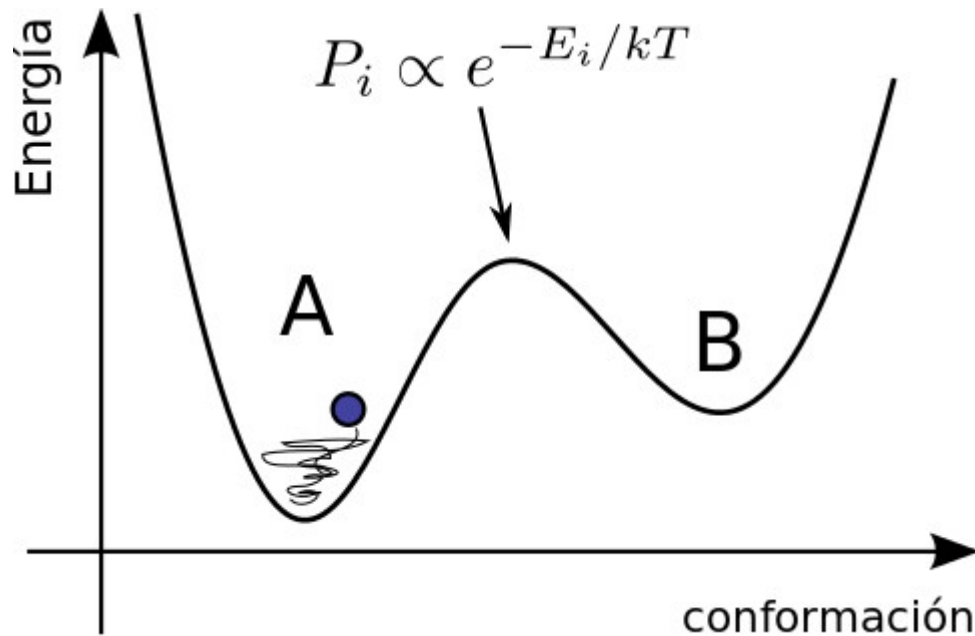
$$\frac{P_B}{P_A} = e^{-\Delta G/RT}$$

Energía libre



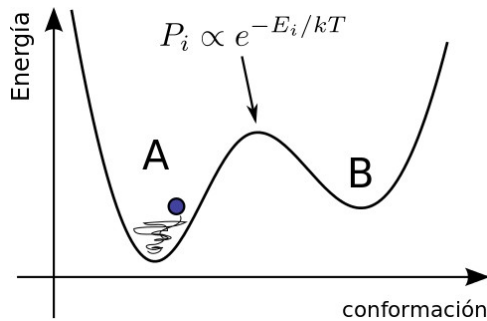
$$\frac{P_B}{P_A} = 0,5$$

$$\Delta G = -RT \ln 0,5$$



La estimativa de las probabilidades relativas está mal.

Energía libre



Como resolver este problema práctico?

1. Simular mucho más tiempo.
2. Usar artificios que modifican la simulación, pero que son “corregibles”:

Conceptos:

- Integración termodinámica
- Perturbación termodinámica
- Muestro sesgado (Dinámica guiada, no-equilibrio, etc.)

Integración Termodinámica

Energía libre: Integración Termodinámica

"Microestado" A



Todo (conjunto completo)



$$\Delta G = -kT \ln \frac{[B]}{[A]}$$

$$G(A) \equiv -kT \ln \frac{P_A}{P_{\text{todo}}} = -kT \ln P_A$$

$$P_A = \frac{\sum_{\text{micr. A}} e^{-E_A/kT}}{Q}$$

$$P_{\text{todo}} = 1 = \frac{Q}{Q}$$

Si $E = V + K$,

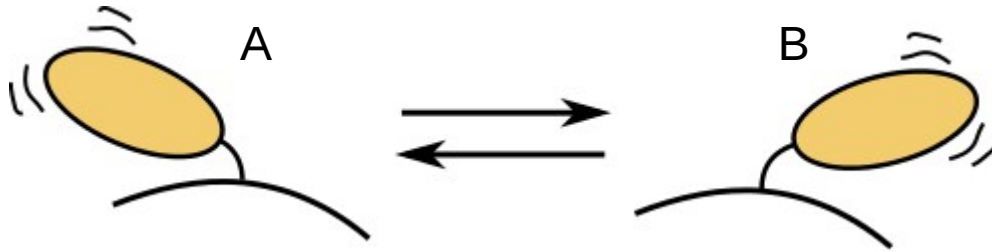
$$\sum e^{-E/kT} = \sum_{\vec{x}} \sum_{\vec{v}} e^{-K/kT} e^{-V/kT} = f(T) \sum_{\vec{x}} e^{-V/kT}$$

$$G(A) = -kT \ln P_A = -kT \ln f(T) \sum_{\text{micr. A}} e^{-V_A/kT}$$

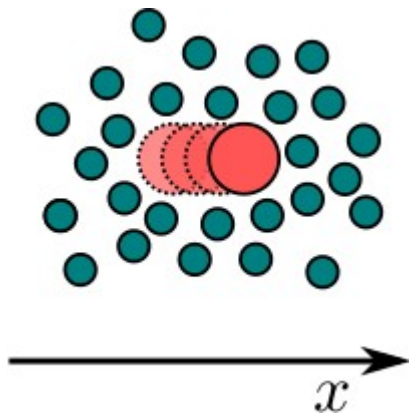
$$\Delta G = -kT \ln \frac{P_A}{P_B} = -kT \ln \frac{\sum_{\text{micr. A}} e^{-V_A/kT}}{\sum_{\text{micr. B}} e^{-V_B/kT}}$$

Si no hay variación de temperatura, lo que importa son las diferencias de energía **potencial**

Energía libre: Integración Termodinámica



$$\Delta G = -kT \ln \frac{[B]}{[A]} = -kT \ln \frac{P_B}{P_A}$$



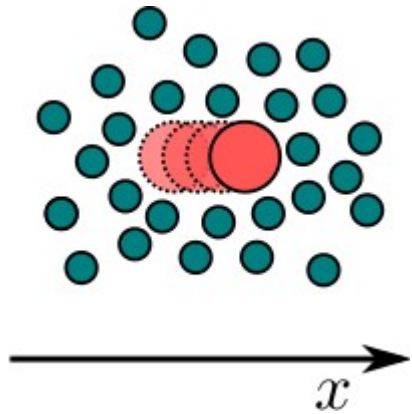
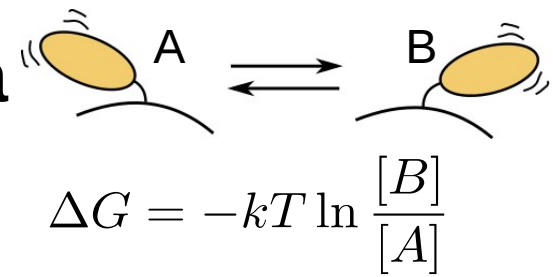
$$G(A) = -kT \ln P_A = -kT \ln f(T) \sum_{\text{micr.} A} e^{-U_A/kT}$$

$$G(x_1) = -kT \ln P(x_1) = -kT \ln \left(Q^{-1} f(T) \sum_{\text{micr.} x_1} e^{-V/kT} \right)$$

$$\left(\frac{\partial G}{\partial x_1} \right)_{x_1} = \frac{1}{\sum_{\text{micr.} x_1} e^{-V/kT}} \sum_{\text{micr.} x_1} e^{-V/kT} \frac{\partial V}{\partial x_1}$$

$$\left(\frac{\partial G}{\partial x_1} \right)_{x_1} = \frac{1}{\sum_{\text{micr.} x_1} e^{-V/kT}} \sum_{\text{micr.} x_1} e^{-V/kT} \frac{\partial V}{\partial x_1} = \sum_{\text{micr.} x_1} P(\text{micr.}) \frac{\partial V}{\partial x_1} = \left\langle \frac{\partial V}{\partial x_1} \right\rangle_{x_1}$$

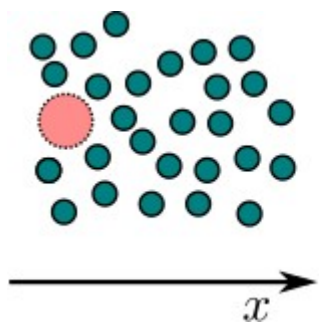
Energía libre: Integración Termodinámica



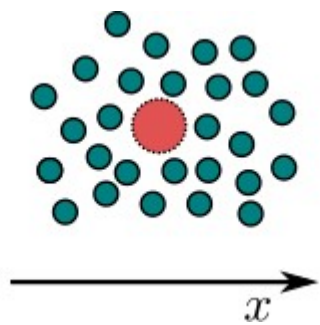
$$\left(\frac{\partial G}{\partial x_1} \right)_{x_1} = \left\langle \frac{\partial V}{\partial x_1} \right\rangle_{x_1}$$

O sea, una simulación
con x_1 fijo permite
calcular $\frac{\partial G}{\partial x_1}$

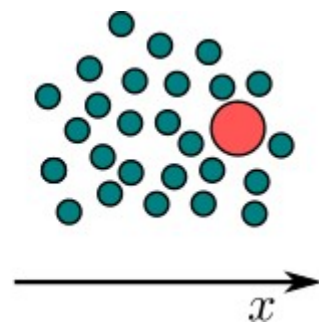
Método: Múltiples simulaciones con valores (fijos) de la coordenada de reacción



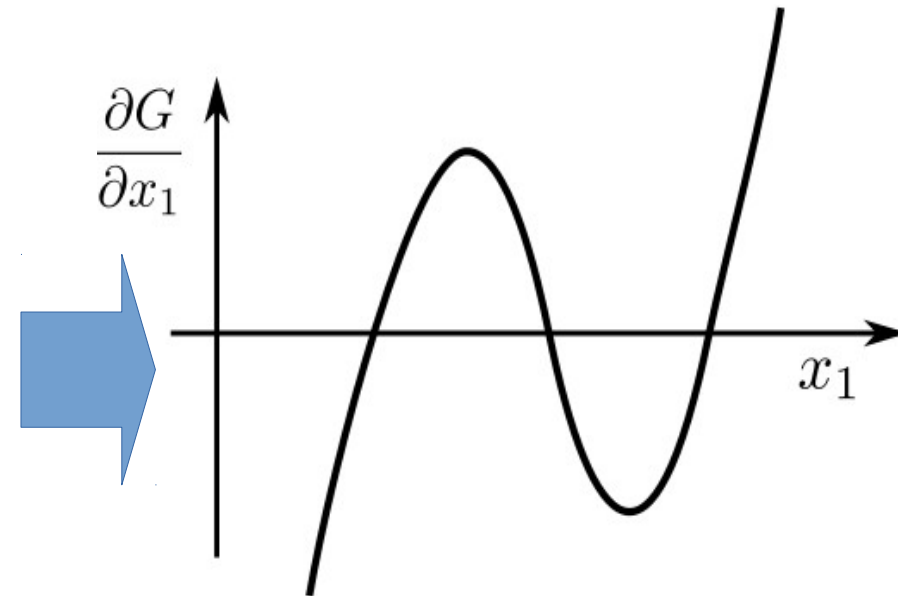
$$\left(\frac{\partial G}{\partial x_1} \right)_{x_1=0}$$



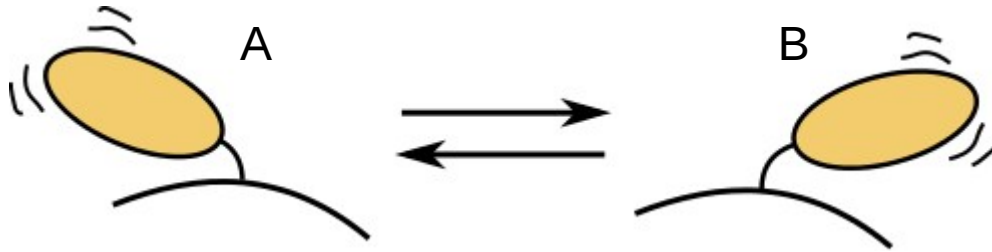
$$\left(\frac{\partial G}{\partial x_1} \right)_{x_1=0,5}$$



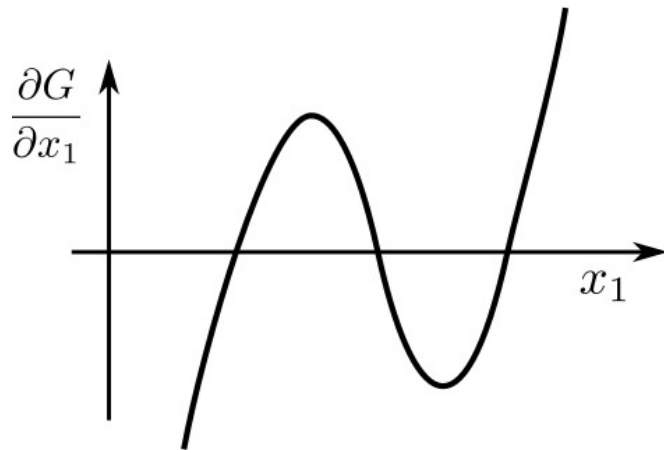
$$\left(\frac{\partial G}{\partial x_1} \right)_{x_1=1}$$



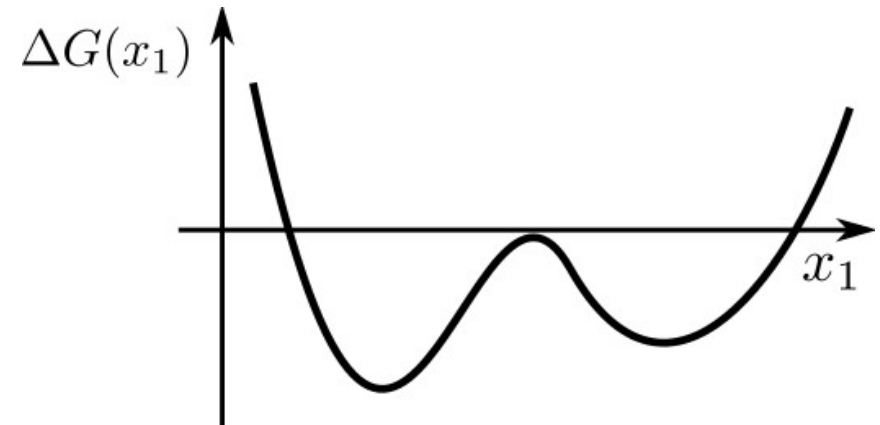
Energía libre: Integración Termodinámica



$$\left(\frac{\partial G}{\partial x_1} \right)_{x_1} = \left\langle \frac{\partial V}{\partial x_1} \right\rangle_{x_1}$$



Integración

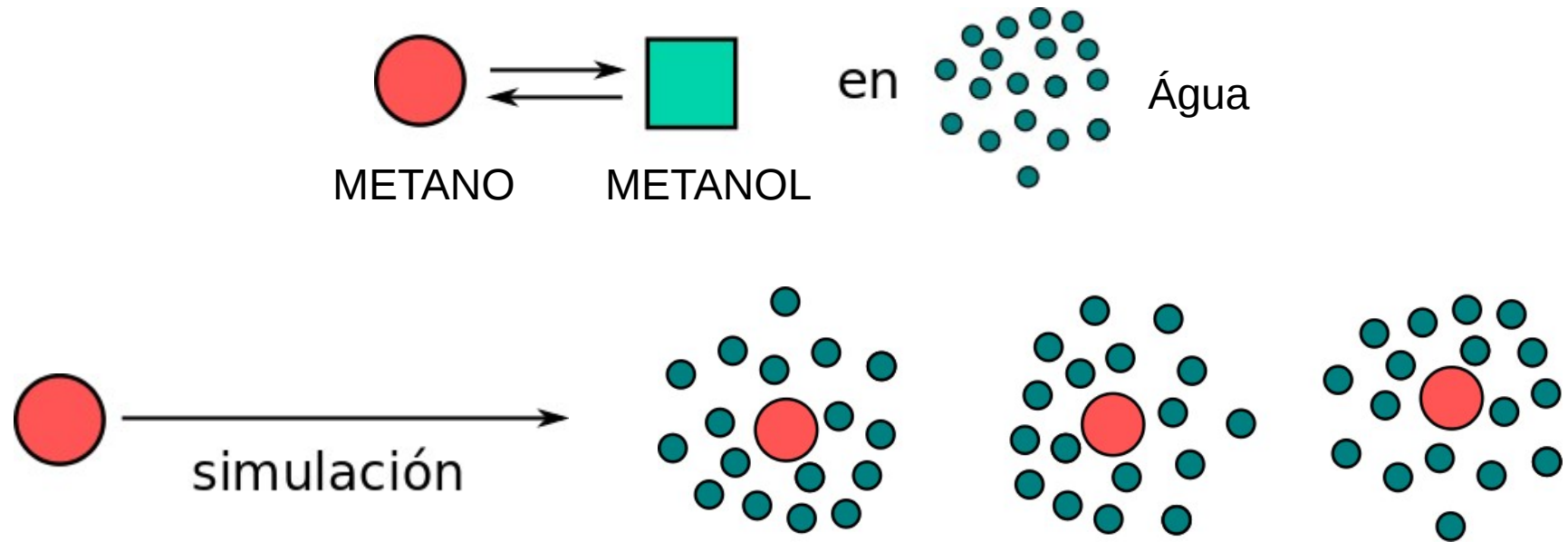




Integración termodinámica:

- Realizar simulaciones con coordenada de reacción fija
- Calcular la derivada de G
- Integrar para obtener G

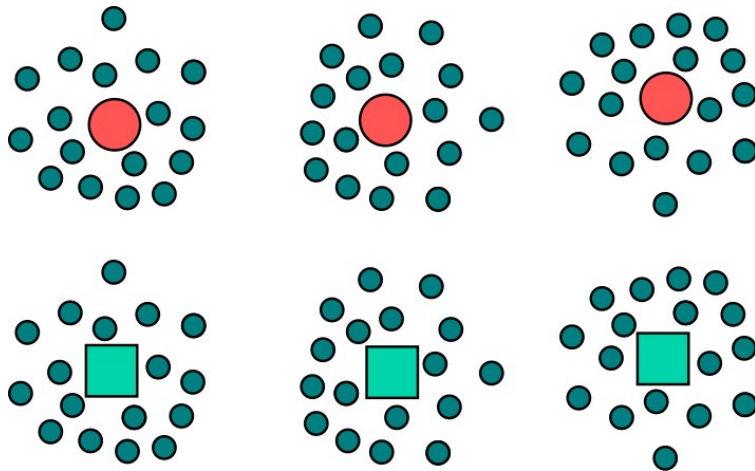
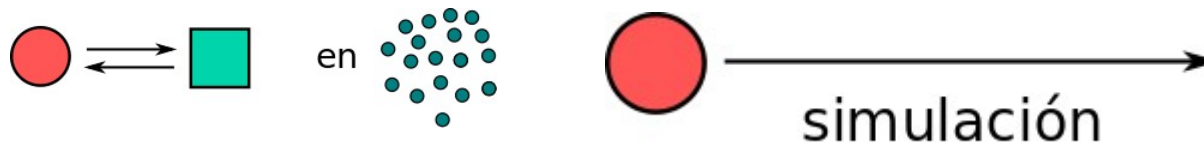
Perturbación Termodinámica

Energía libre: Perturbación Termodinámica



- Supongo que la simulación **muestreo todas las conformaciones relevantes** del solvente.
- Si, en lugar de  tuviera  , las conformaciones del solvente serian las mismas...
... con probabilidades distintas porque la energía cambió.

Energía libre: Perturbación Termodinámica



$$P(A) = Q^{-1} \sum_{\text{micr. A}} e^{-E_A/kT}$$

$$\frac{P(B)}{P(A)} = \frac{\sum_{(\text{micr. B})} e^{-E_B/kT}}{\sum_{(\text{micr. A})} e^{-E_A/kT}}$$

Si los microestados A y los microestados B son los mismos:

$$\frac{P(B)}{P(A)} = \frac{\sum e^{-E_B/kT} e^{+E_A/kT} e^{-E_A/kT}}{\sum e^{-E_A/kT}}$$

=1

$$\frac{P(B)}{P(A)} = \sum_{(\text{micr. A})} e^{-(E_B-E_A)/kT} P_{iA}$$

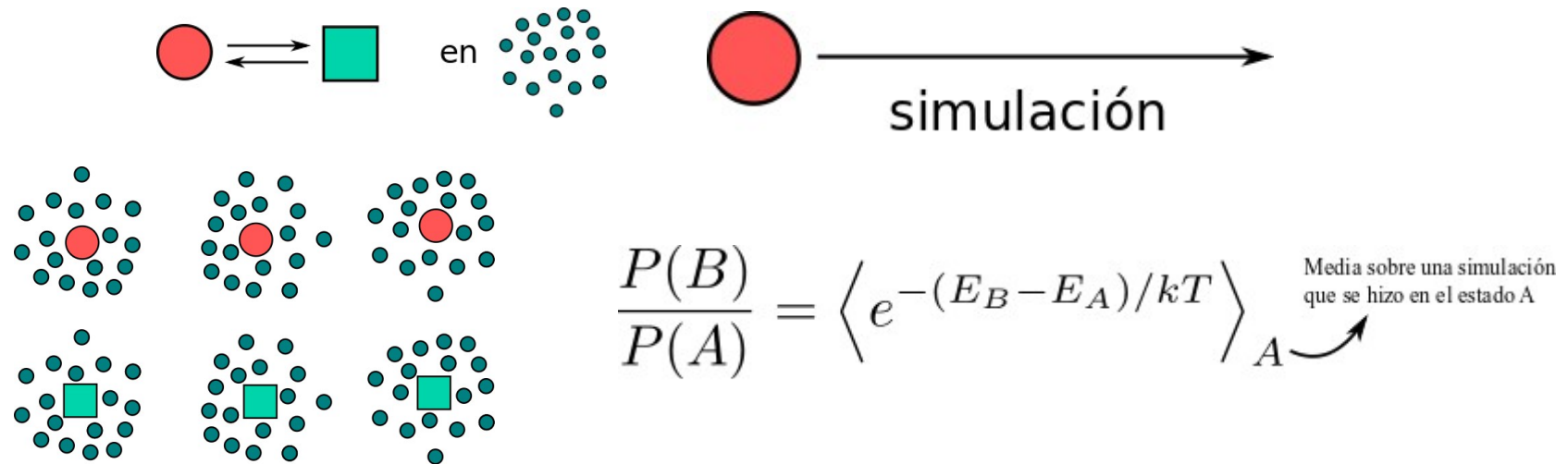
$$\frac{P(B)}{P(A)} = \frac{\sum e^{-E_B/kT} e^{+E_A/kT} e^{-E_A/kT}}{\sum e^{-E_A/kT}}$$

P_{iA}

$$\frac{P(B)}{P(A)} = \left\langle e^{-(E_B-E_A)/kT} \right\rangle_A$$

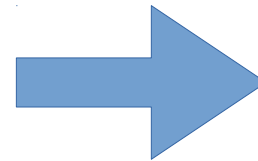
Media sobre una simulación que se hizo en el estado A

Energía libre: Perturbación Termodinámica



$$\Delta G = -kT \ln \frac{P(B)}{P(A)}$$

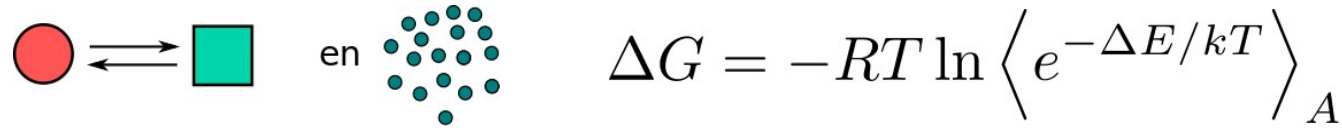
$$\Delta G = -kT \ln \left\langle e^{-\Delta E/kT} \right\rangle_A$$



- Simulación de A
- Mutación de A para B en cada configuración
- Computo de ΔE
- Media

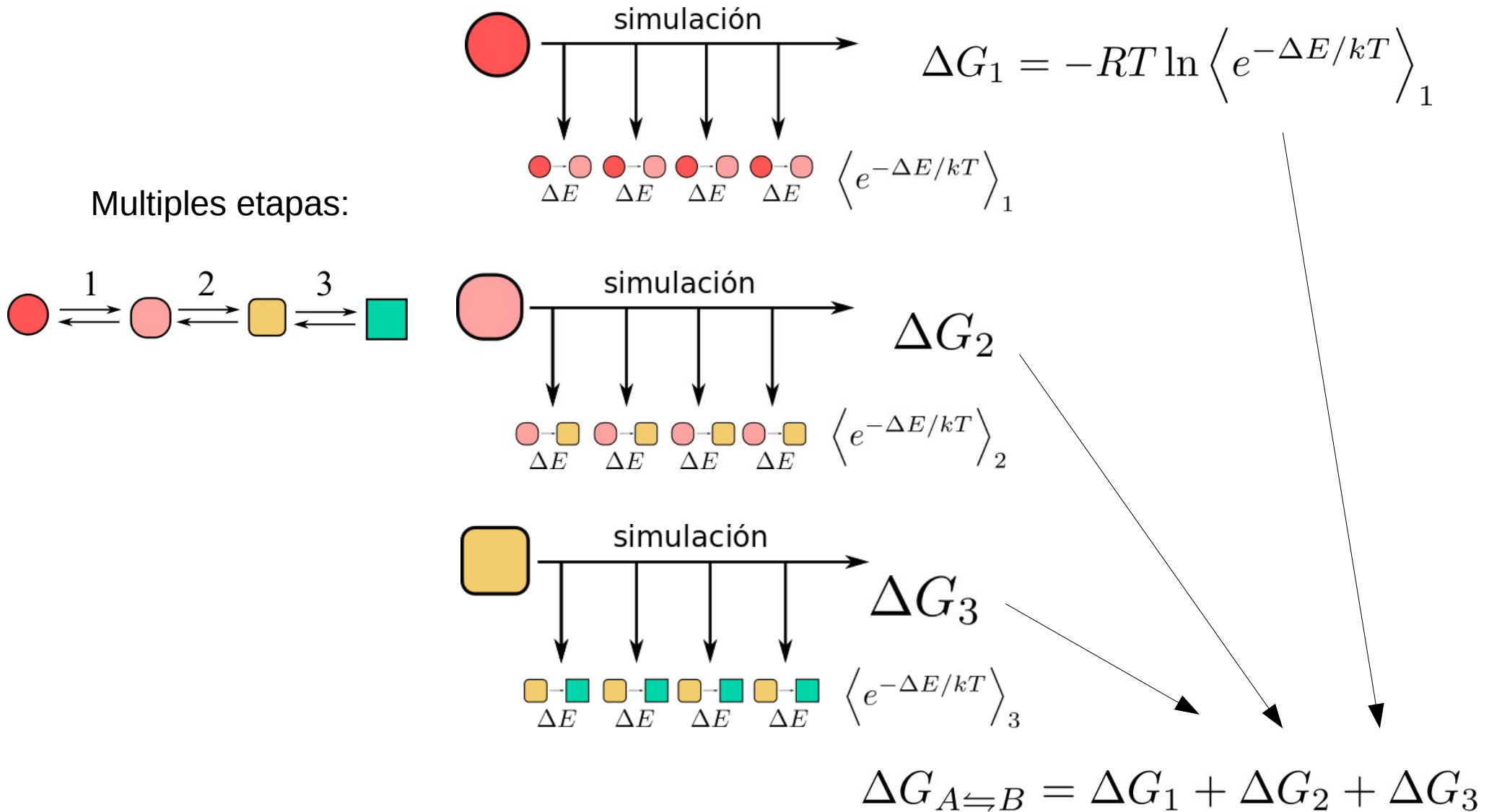
Depende de que el conjunto de configuraciones sea parecido para A y B

Energía libre: Perturbación Termodinámica

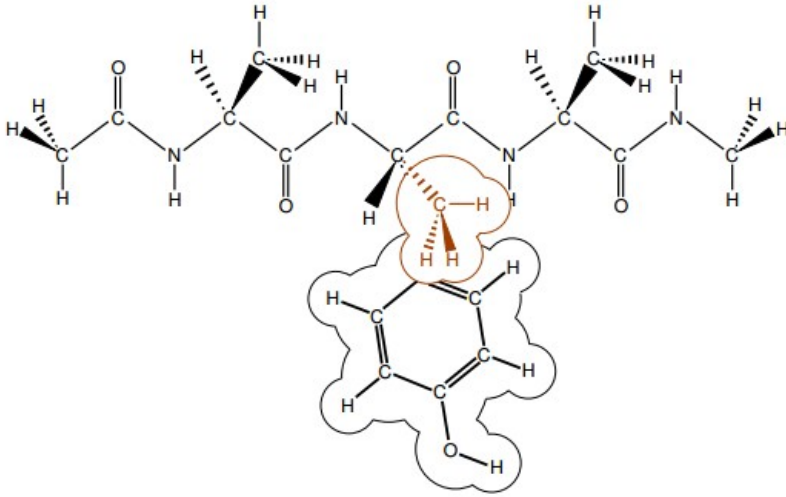


Depende de que el conjunto de configuraciones sea parecido para A y B

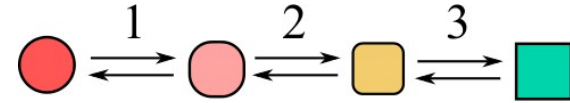
Multiples etapas:



Energía libre: Perturbación Termodinámica



Estructura "dupla" (topología dupla)



Este proceso de transformación consiste en hacer con que una de las estructuras aparezca, y la otra desaparezca, gradualmente

$$V = \lambda V_2 + (1 - \lambda) V_1$$

$\lambda = 0 \longrightarrow \lambda = 1$, con pasos $\delta\lambda$

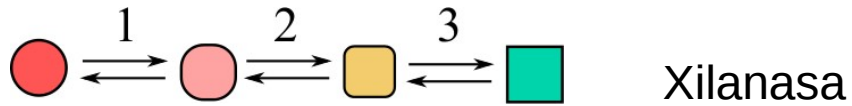
$$G(\lambda + \delta\lambda) - G(\lambda) = -kT \ln \left\langle e^{-\Delta V/kT} \right\rangle_{\lambda}$$

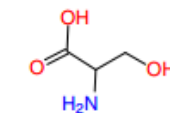
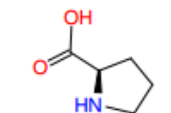
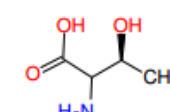
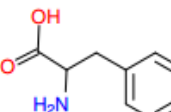
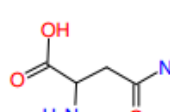
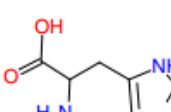
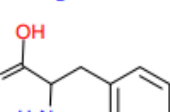
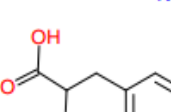
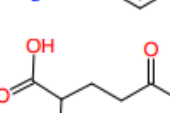
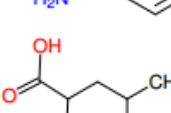
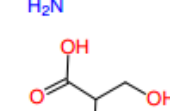
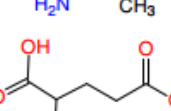
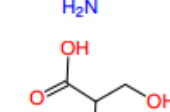
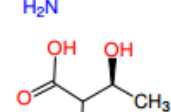
$$\Delta V = V(\lambda + \delta\lambda) - V(\lambda) =$$

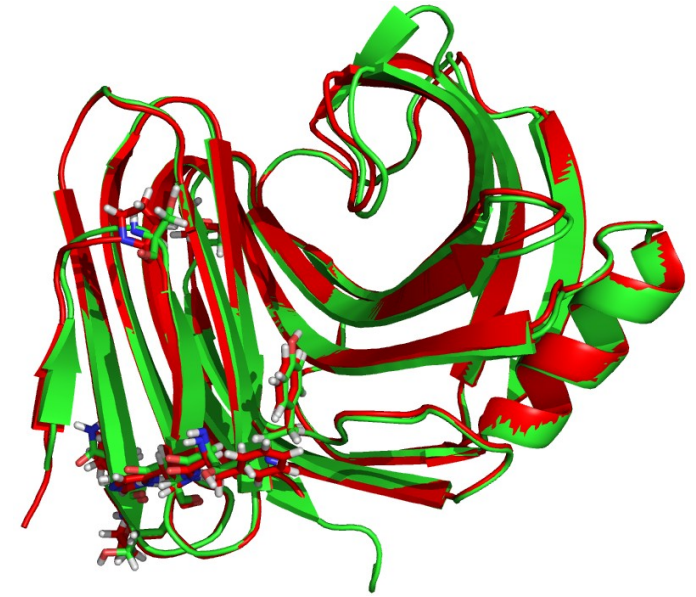
$$= [(\lambda + \delta\lambda)V_2 + (1 - \lambda - \delta\lambda)V_1] - [\lambda V_2 + (1 - \lambda)V_1] = \Delta G(\lambda) = -kT \ln \left\langle e^{-\delta\lambda \Delta V_{12}/kT} \right\rangle_{\lambda}$$

$$= \delta\lambda(V_2 - V_1) = \delta\lambda \Delta V_{12}$$

Energía libre: Perturbación Termodinámica



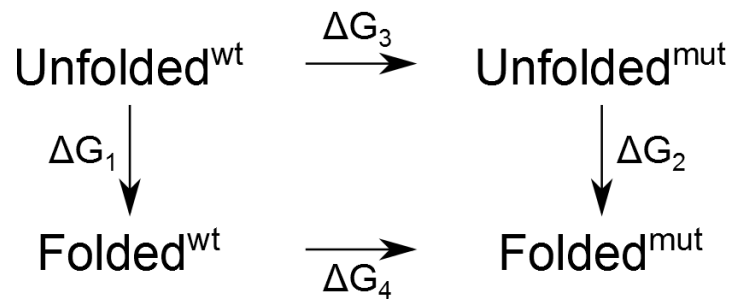
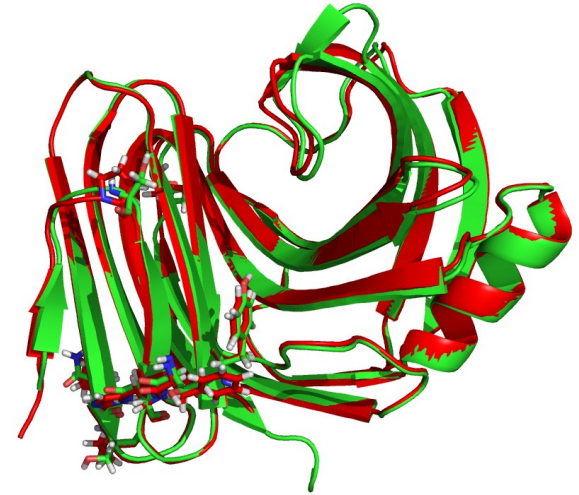
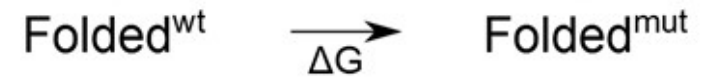
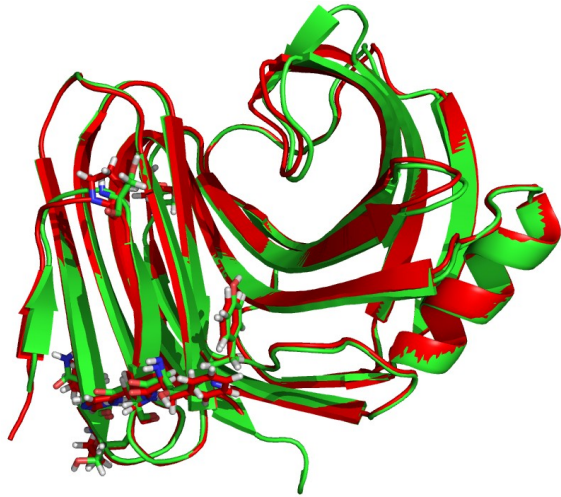
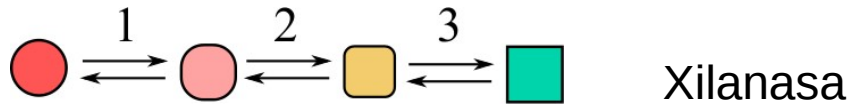
2VUJ		2VUL	
Aminoácido	Estructura	Aminoácido	Estructura
9 SERINA		PROLINA	
13 TREONINA		FENILALANINA	
14 ASPARAGINA		HISTIDINA	
18 TIROSINA		FENILALANINA	
34 GLUTAMINA		LEUCINA	
35 SERINA		AC. GLUTÂMICO	
71 SERINA		TREONINA	



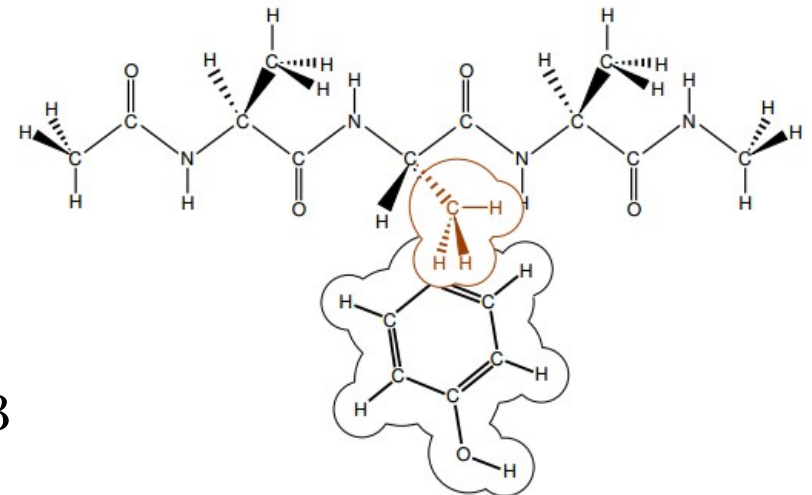
Mutaciones:

Aumento de 25°C en la estabilidad térmica.

Energía libre: Perturbación Termodinámica

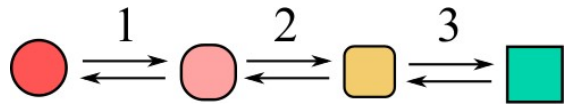


Tri-péptido ALA-X-ALA

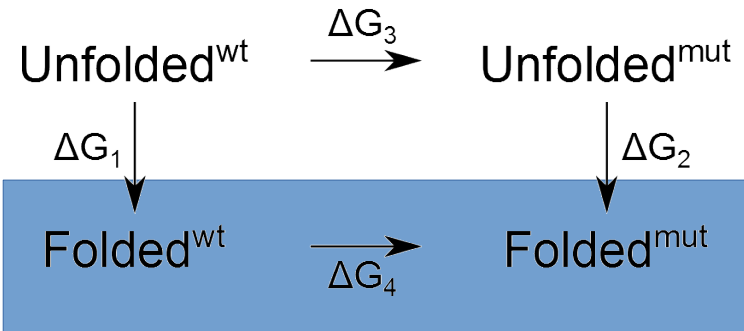
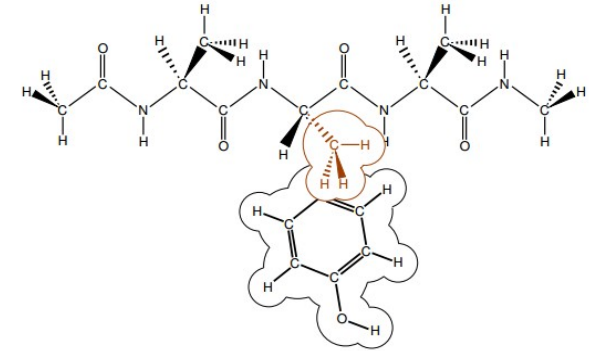


$$\Delta\Delta G = \Delta G_2 - \Delta G_1 = \Delta G_4 - \Delta G_3$$

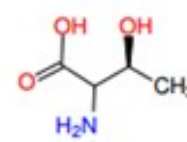
Energía libre: Perturbación Termodinámica



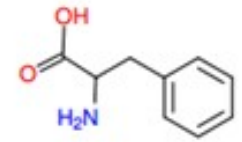
Xilanasa



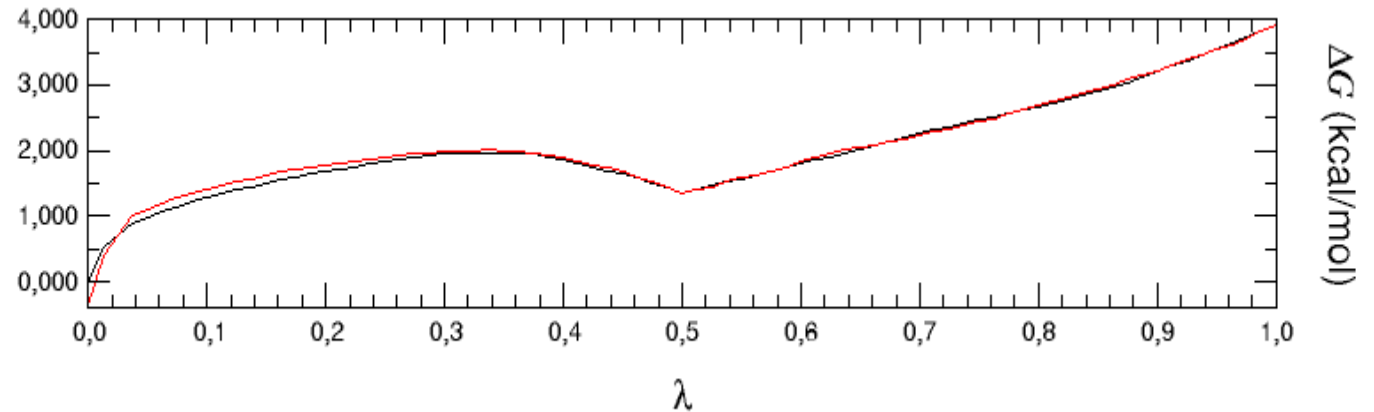
13 TREONINA



FENILALANINA

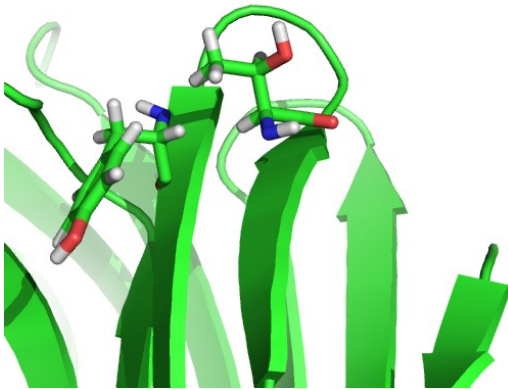


$$V = \lambda V_2 + (1 - \lambda) V_1$$

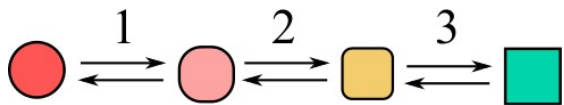


$\lambda = 0 \longrightarrow \lambda = 1$, con pasos $\delta\lambda$

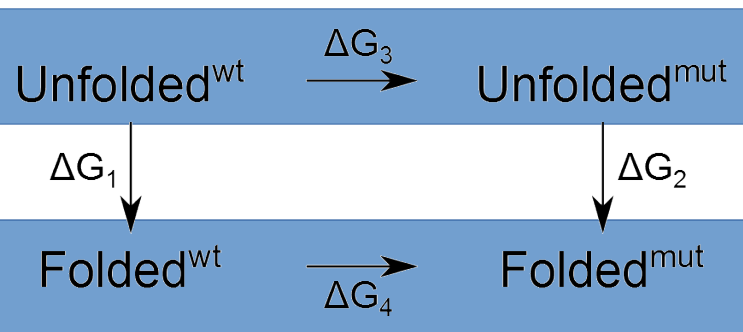
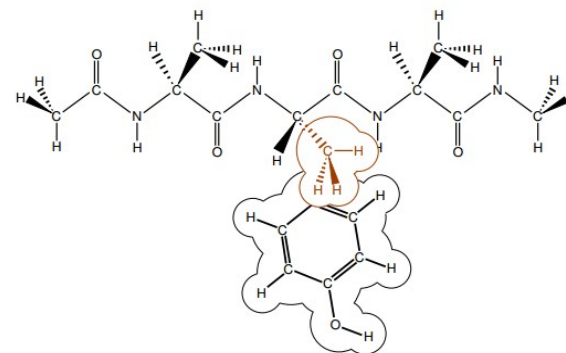
$$\Delta G(\lambda) = -kT \ln \left\langle e^{-\delta\lambda \Delta V_{12}/kT} \right\rangle_\lambda$$



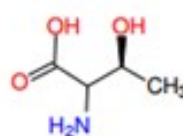
Energía libre: Perturbación Termodinámica



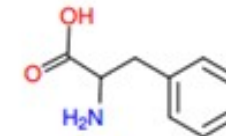
Xilanasa



13 TREONINA



FENILALANINA

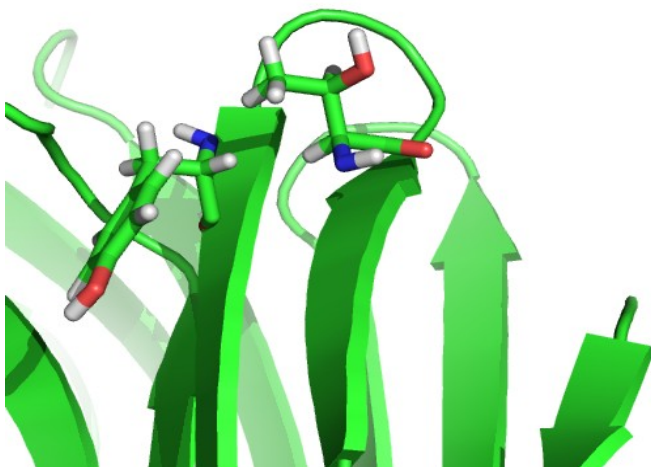


$$V = \lambda V_2 + (1 - \lambda) V_1$$

Conformação	Simulação	$T = 338K$	$T = 353K$	$T = 368K$
		$\Delta G_{\text{medio}} (Kcal/mol)$	$\Delta G_{\text{medio}} (Kcal/mol)$	$\Delta G_{\text{medio}} (Kcal/mol)$
Enovelada	1	3.39	2.22	3.03
	2	2.89	3.21	2.89
	3	2.86	2.77	2.46
Desenovelada	1	4.38	4.29	4.31
	2	4.07	3.83	3.91
	2	4.38	3.96	4.33

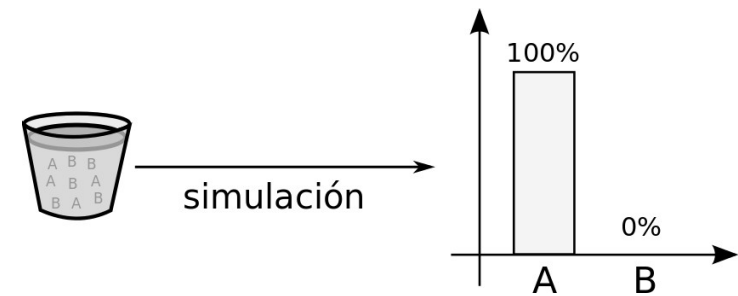
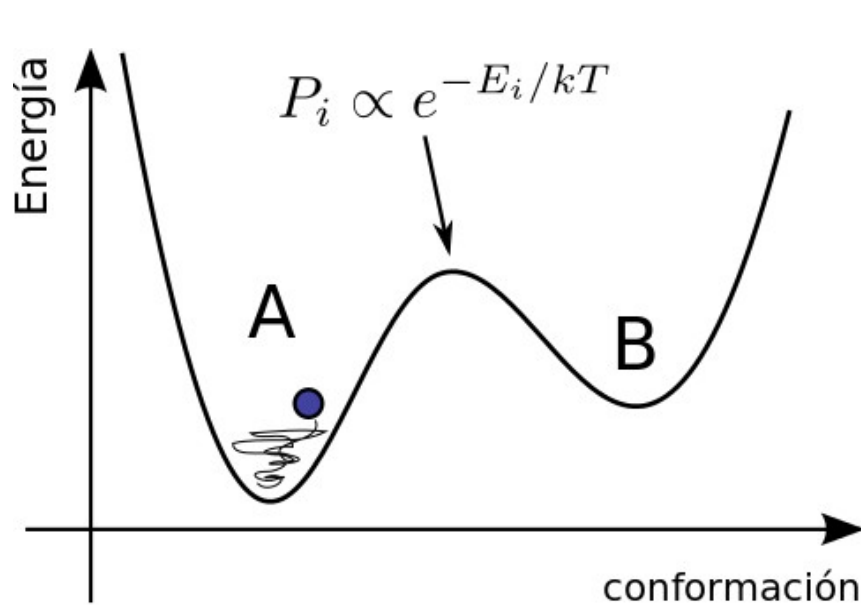
$$\Delta\Delta G = \Delta G_4 - \Delta G_3$$

Conclusión: La mutación estabiliza el estado plegado, de manera similar a cualquier temperatura. ~ 1 kcal/mol



Muestreo sesgado y variaciones

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



La estimativa de las probabilidades relativas está mal.

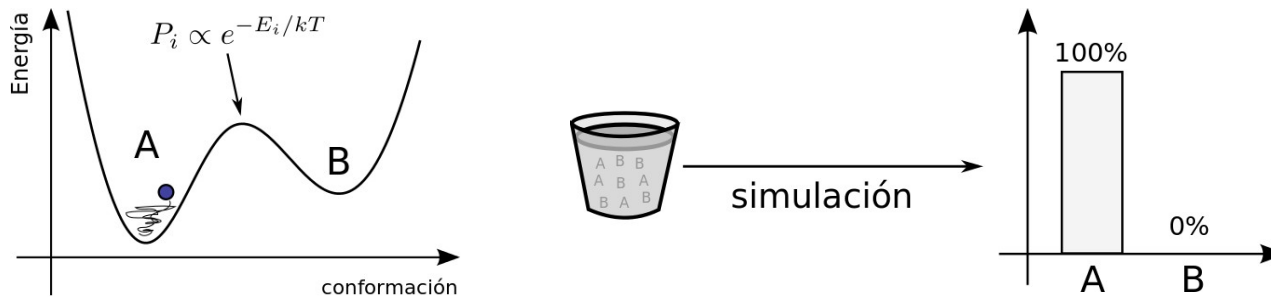
$$P(\xi) \propto \sum_{x \in \xi} e^{-V(x)/kT}$$

Si se agrega un potencial “externo” constante para todo $x \in \xi$: $V'[\xi(x)] \equiv V'(\xi)$

$$P'(\xi) \propto \sum_{x \in \xi} e^{-[V(x)+V'(\xi)]/kT} = e^{-V'(\xi)/kT} \sum_{x \in \xi} e^{-V(x)/kT} \propto e^{-V'(\xi)/kT} P(\xi)$$

$$\frac{P'(\xi_2)}{P'(\xi_1)} = \frac{e^{-V'(\xi_2)/kT} P(\xi_2)}{e^{-V'(\xi_1)/kT} P(\xi_1)} = \frac{P(\xi_2)}{P(\xi_1)} e^{-\Delta V'/kT}$$

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



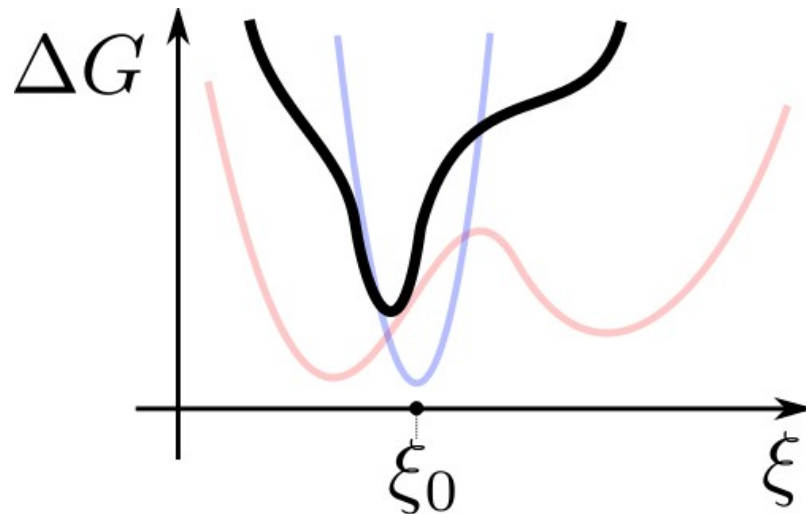
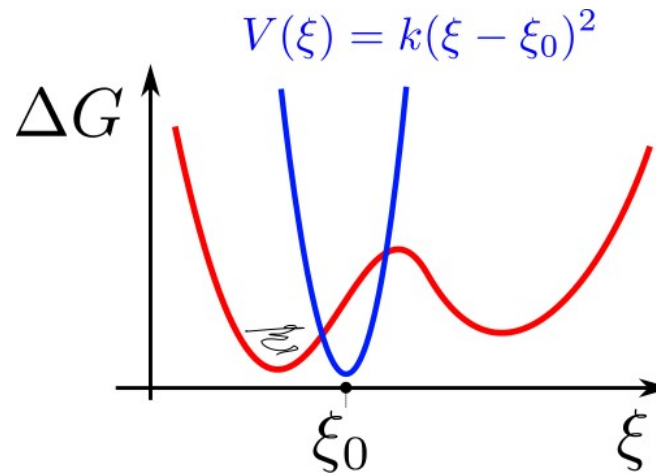
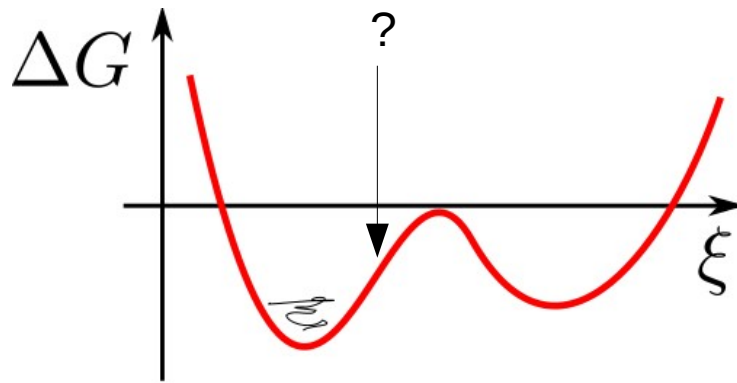
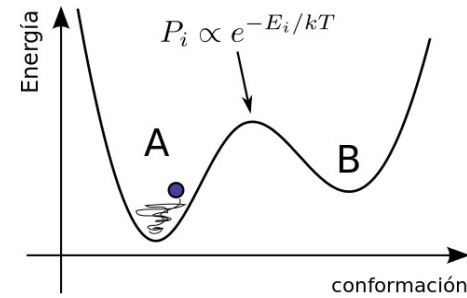
$$\frac{P'(\xi_2)}{P'(\xi_1)} = \frac{e^{-V(\xi_2)/kT} P(\xi_2)}{e^{-V(\xi_1)/kT} P(\xi_1)} = \frac{P(\xi_2)}{P(\xi_1)} e^{-\Delta V'/kT}$$

$$\frac{P(\xi_2)}{P(\xi_1)} = \frac{P'(\xi_2)}{P'(\xi_1)} e^{\Delta V'/kT} \xRightarrow{\Delta G = -kT \ln \frac{P_B}{P_A}} \Delta G = \Delta G' - \Delta V'$$



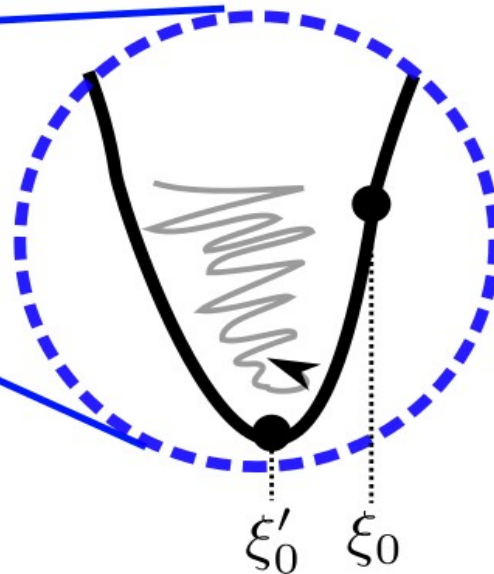
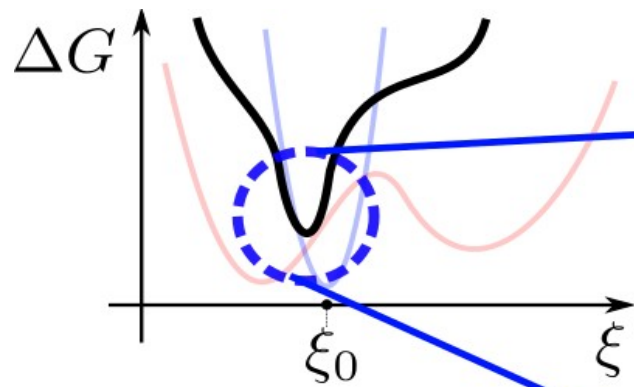
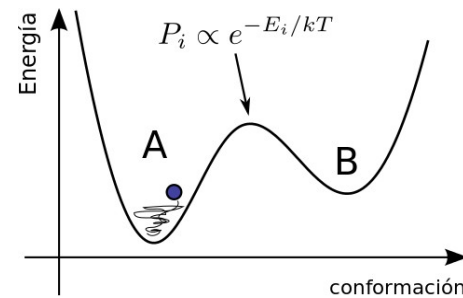
Si uno hace una simulación con el potencial modificado y obtiene una buena estimativa de esto, puede calcular la diferencia de energía libre en el potencial original

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones

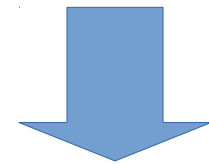


Simulación se hace usando el potencial modificado.

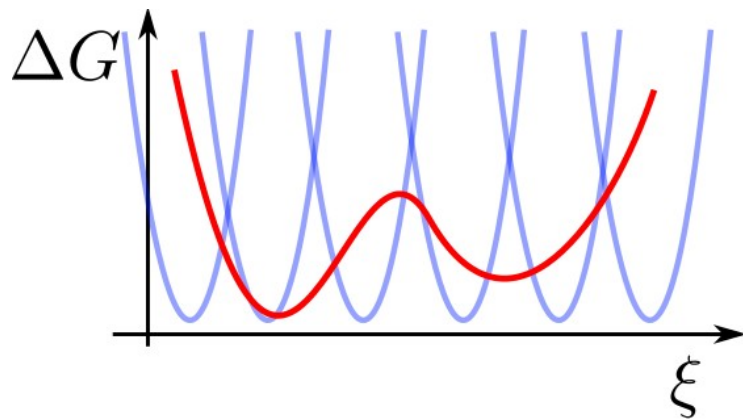
Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



$$\frac{P(\xi_0)}{P(\xi'_0)} \Rightarrow \Delta G'$$



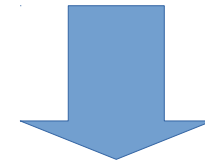
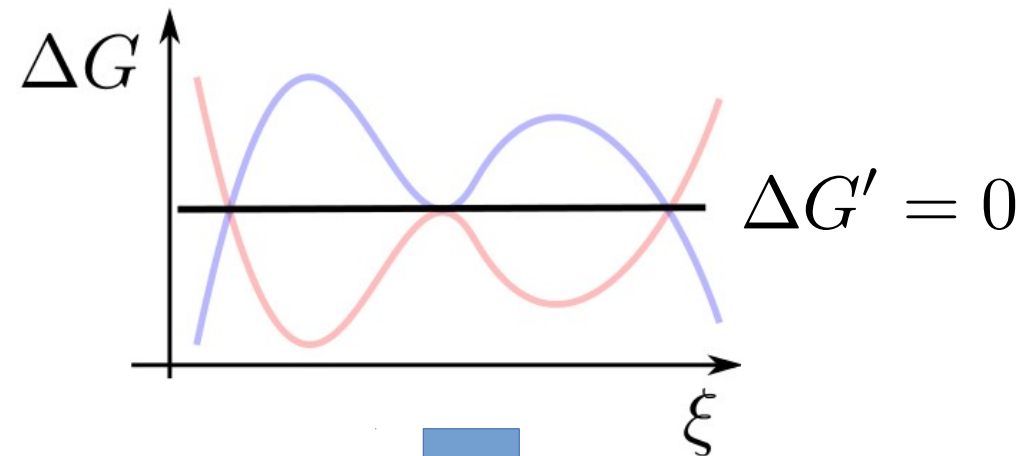
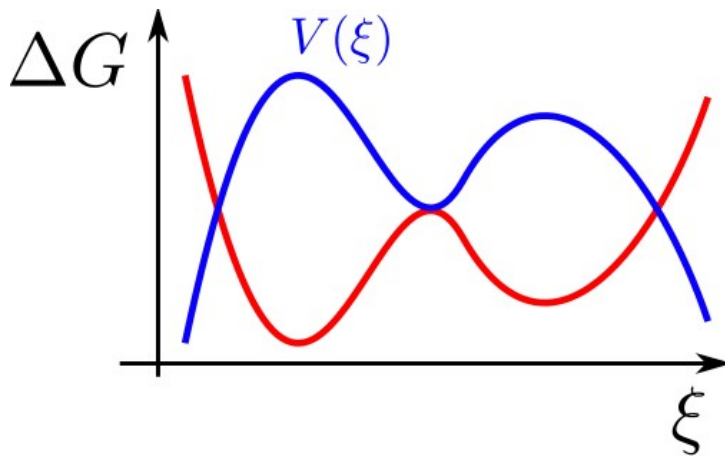
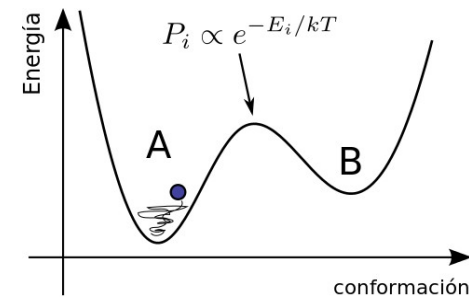
$$\Delta G = \Delta G' - \Delta V'$$



Si los muestreos tienen solapamiento, consigo reconstruir todo el perfil original de probabilidades, por lo tanto el perfil original de energía libre.

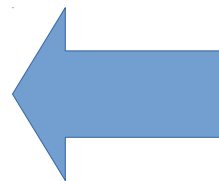
Umbrella Sampling

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



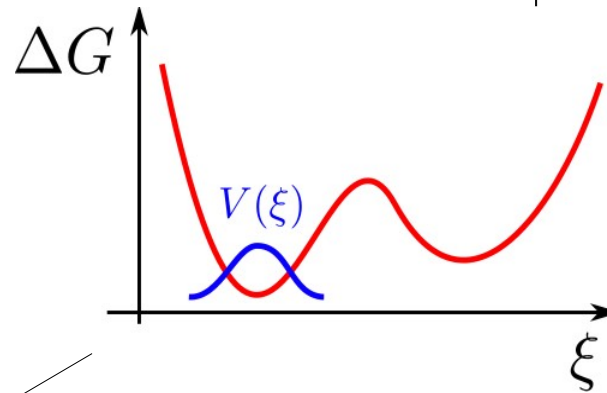
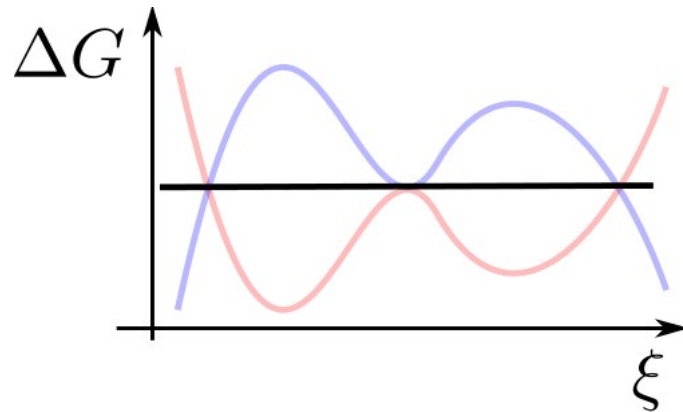
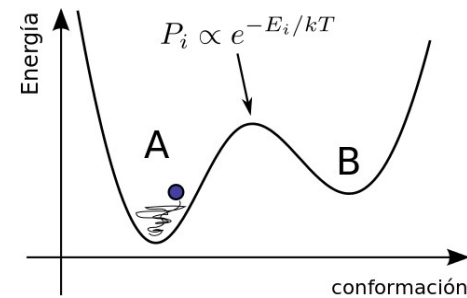
$$\Delta G = \Delta G' - \Delta V'$$

Problema: No tengo la menor idea de cual es V' tal que G es constante.

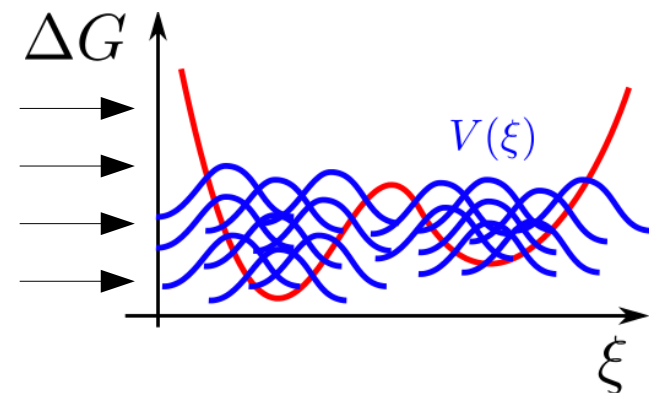
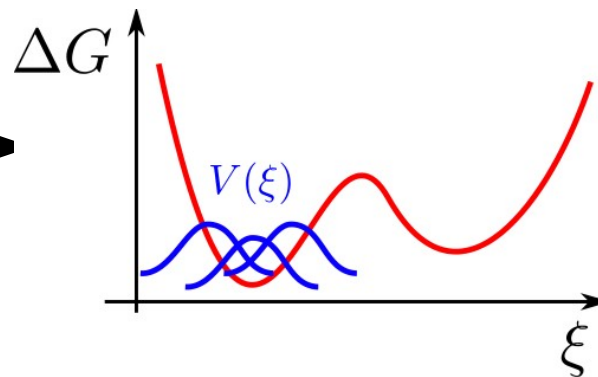
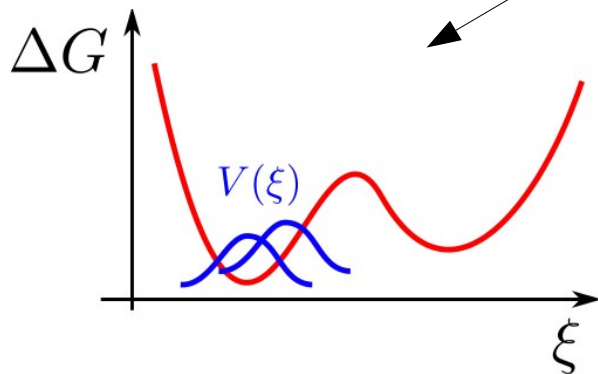


$$\Delta G = -\Delta V'$$

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



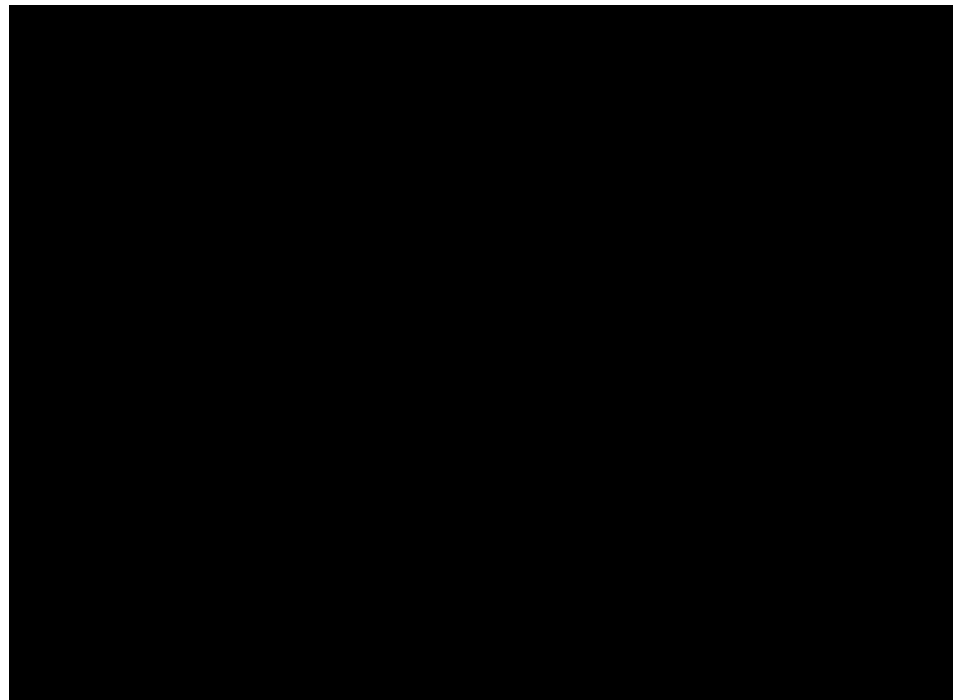
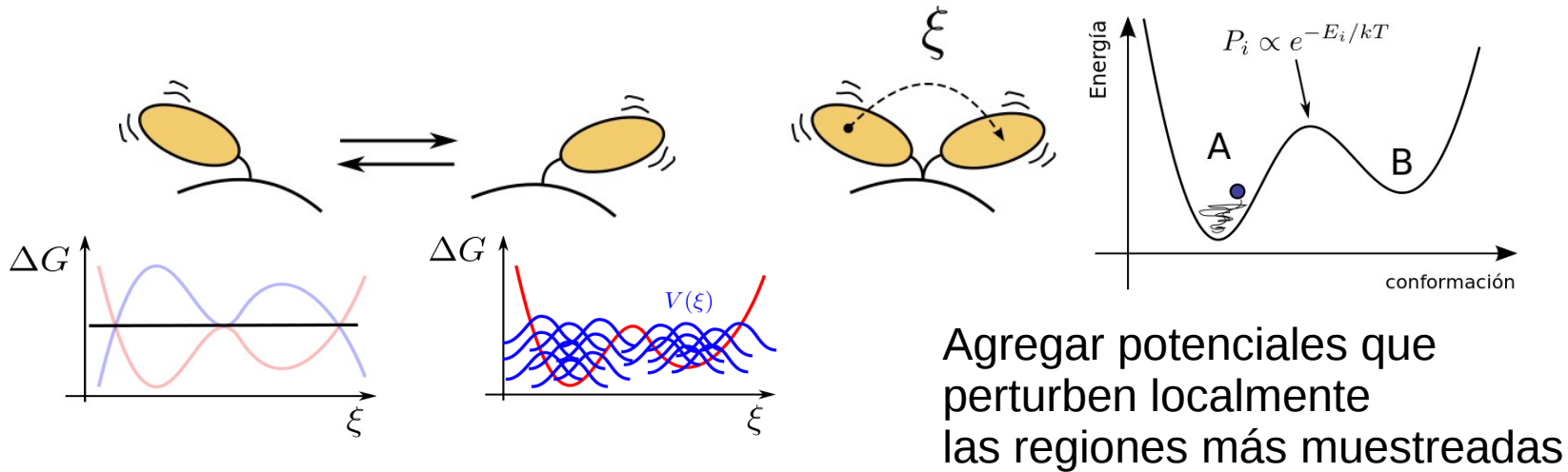
Agregar potenciales que perturben localmente las regiones más muestreadas



Cuando $P(\xi)$ es aproximadamente constante para todo ξ , sé que $\Delta G = -\Delta V'$

Metadinámica

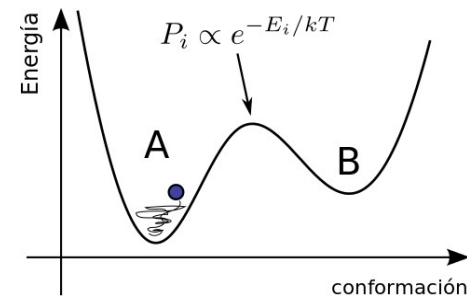
Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



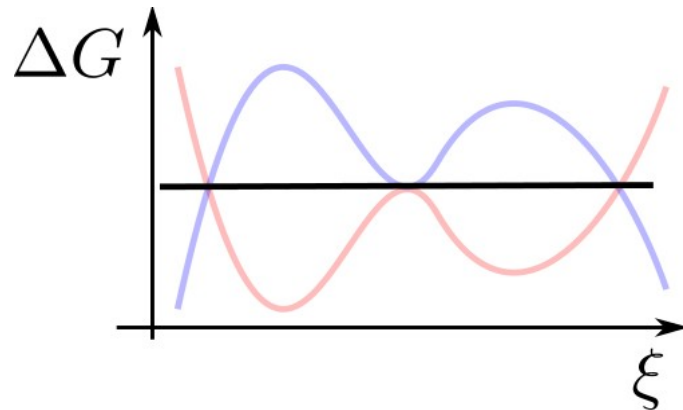
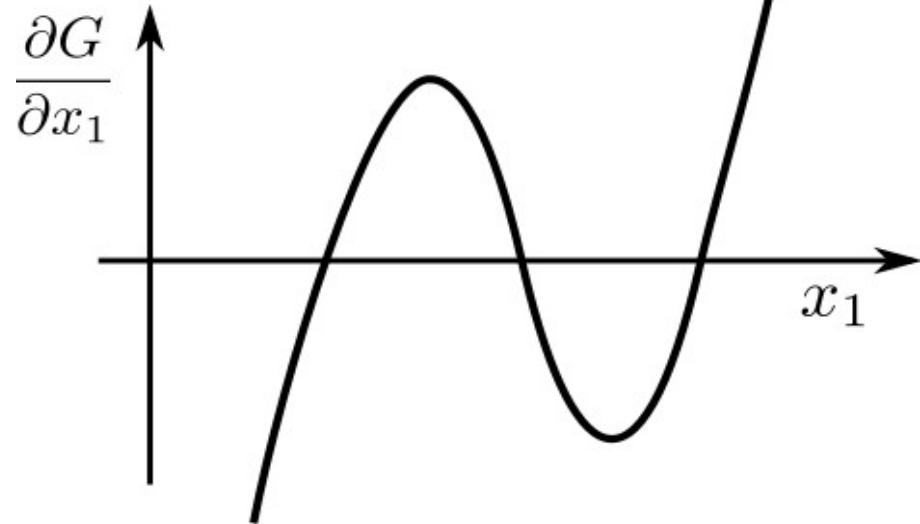
http://people.sissa.it/~laio/Research/Res_metadynamics.php

Cuando $P(\xi)$ es aproximadamente constante para todo ξ , sé que $\Delta G = -\Delta V'$

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



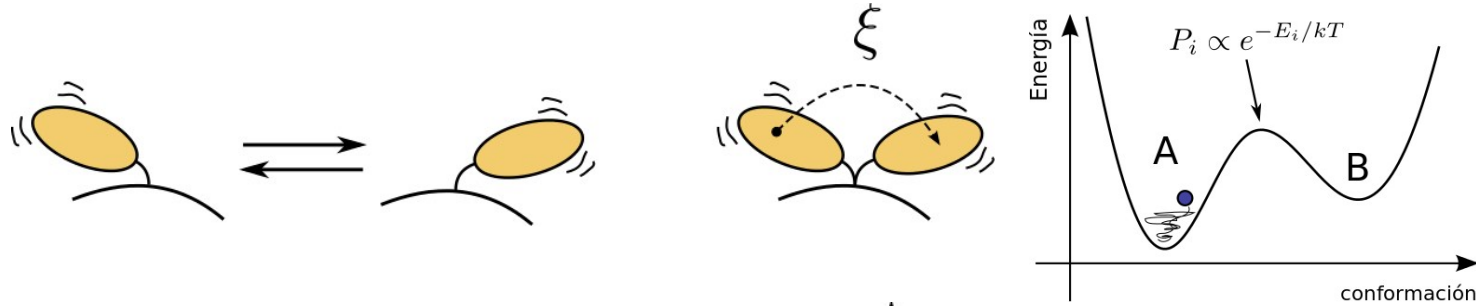
$$\left(\frac{dG}{d\xi} \right)_{\xi} = \left\langle \frac{\partial V}{\partial \xi} \right\rangle_{\xi} = - \langle F \rangle_{\xi}$$



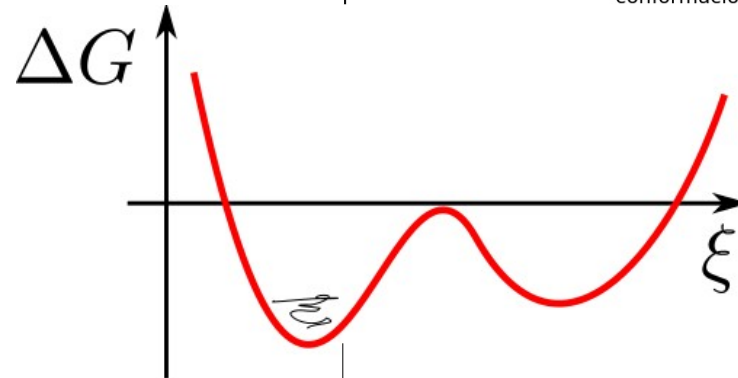
Si estimo bien la derivada de la energía libre en cada coordenada de reacción, puedo restar la fuerza media, y al fin la energía libre, otra vez, es constante

$$\Delta G = -\Delta V' = \int_{\xi_1}^{\xi_2} \left(\frac{\partial G}{\partial \xi} \right)_{\xi} d\xi$$

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



$$\left(\frac{dG}{d\xi} \right)_{\xi} = \left\langle \frac{\partial V}{\partial \xi} \right\rangle_{\xi} = - \langle F \rangle_{\xi}$$



Buena estimativa de $-\langle F \rangle_{\xi}$

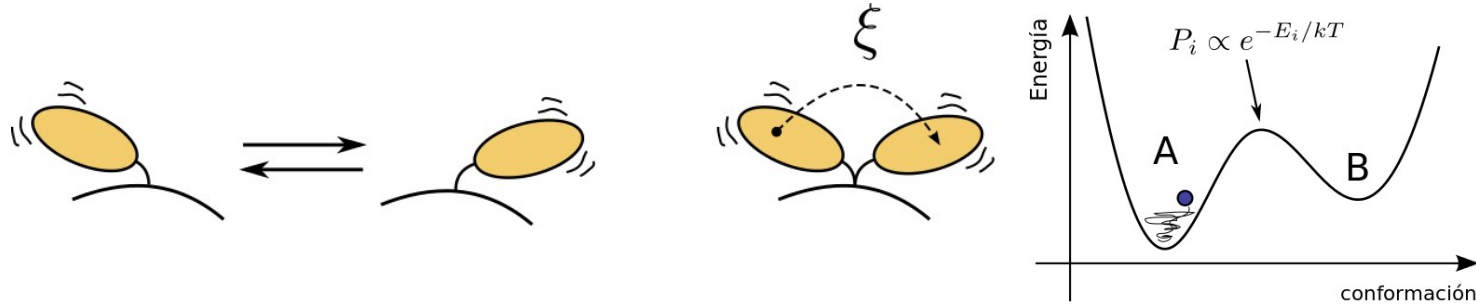
Propago la trayectoria con: $x(t + \Delta t) = x(t) + v(t)\Delta t + \frac{1}{2m} \left(F(x) - \langle F \rangle_{\xi} \right) \Delta t^2$

Si $-\langle F \rangle_{\xi}$ está bien estimado, la aceleración media va a ser nula:

1. El movimiento es difusivo en ξ
2. La integral de la fuerza adicional es la energía libre

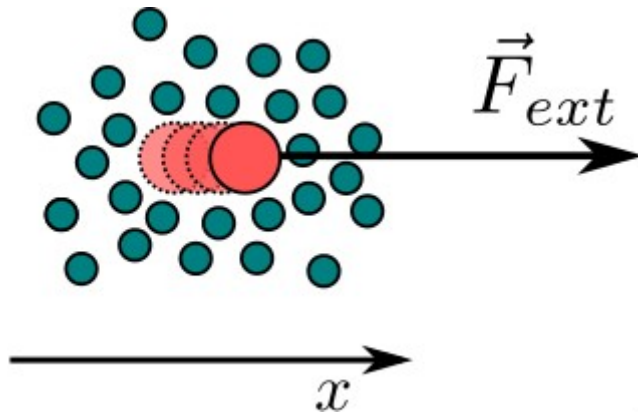
**Fuerzas
Adaptativas
(ABF)**

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



Dinámica Molecular Guiada:

Aplicar fuerza externa sobre el sistema, para inducir la trayectoria de interés



Si la fuerza es suave (reversible), la variación de energía libre es el trabajo:

$$\Delta G = \int_{x_1}^{x_2} \vec{F}_{ext} \cdot d\vec{x}$$

Fuerza externa: $\vec{F}_{ext} = k(\vec{v}t - \Delta\vec{x})$

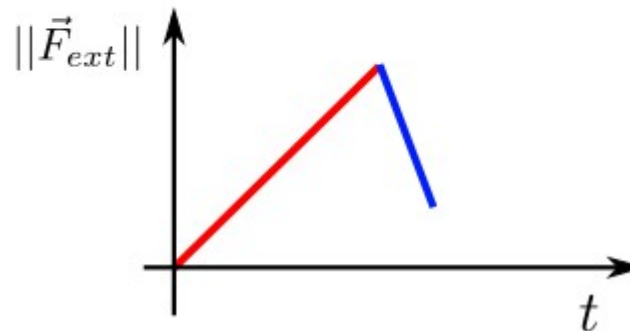
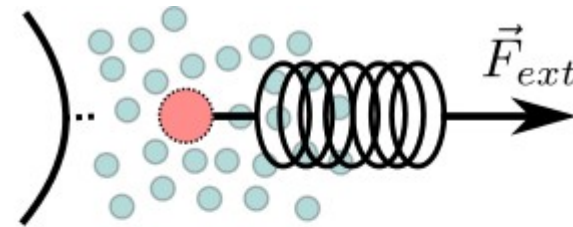
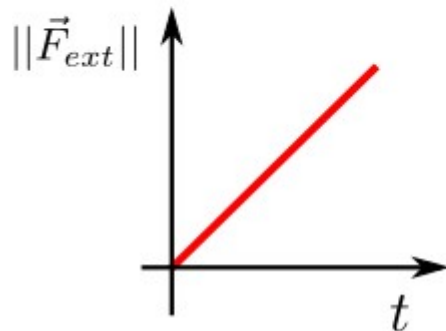
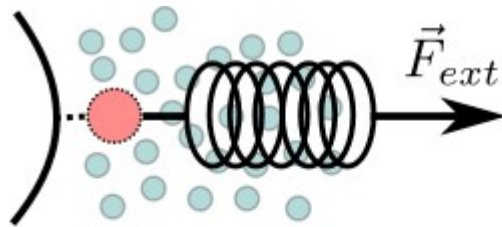
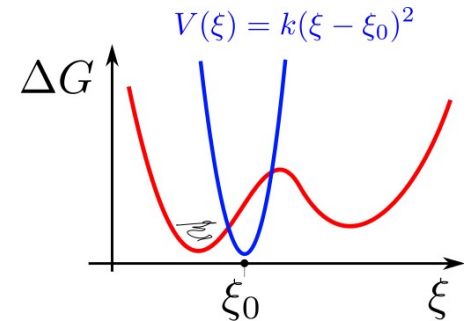
Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones

Dinámica Molecular Guiada:

Aplicar fuerza externa sobre el sistema, para inducir la trayectoria de interés

$$\Delta G = \int_{x_1}^{x_2} \vec{F}_{ext} \cdot d\vec{x}$$

Fuerza externa: $\vec{F}_{ext} = k(\vec{v}t - \Delta\vec{x})$



Steered Molecular Dynamics (SMD)

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones

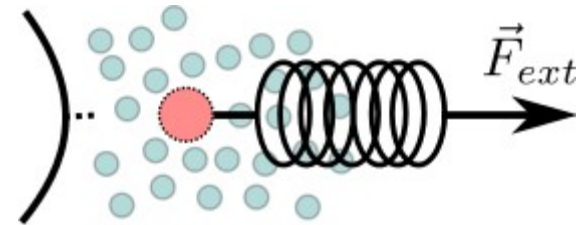
Igualdad de Jarzynski y muestreo de no-equilibrio:

Aplicar fuerza externa sobre el sistema, para inducir la trayectoria de interés

Fuerza externa: $\vec{F}_{ext} = k(\vec{v}t - \Delta\vec{x})$

En equilibrio (proceso reversible): $\Delta G = \int_{x_1}^{x_2} \vec{F}_{ext} \cdot d\vec{x}$

Fuera del equilibrio (proceso no-reversible):



$$e^{-\Delta G/kT} = \left\langle e^{-w/kT} \right\rangle$$

Propiedad termodinámica
(equilibrio)

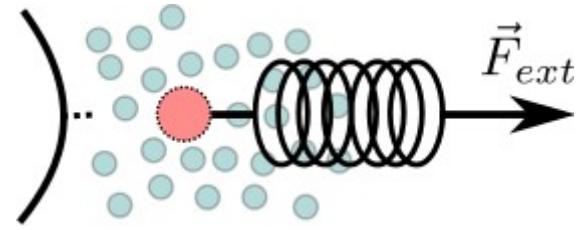
Media sobre realizaciones, fuera
del equilibrio (no-reversibles), de
la la trayectoria inducida

Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones

Igualdad de Jarzynski y muestreo de no-equilibrio:

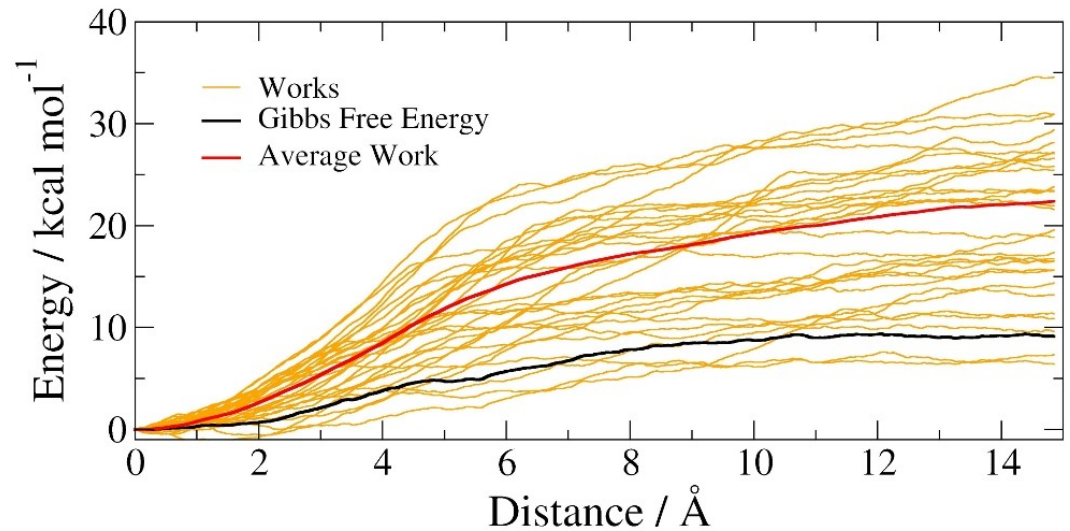
Aplicar fuerza externa sobre el sistema, para inducir la trayectoria de interés

Fuerza externa: $\vec{F}_{ext} = k(\vec{v}t - \Delta\vec{x})$

$$e^{-\Delta G/kT} = \left\langle e^{-w/kT} \right\rangle$$




Disociación de un ligando

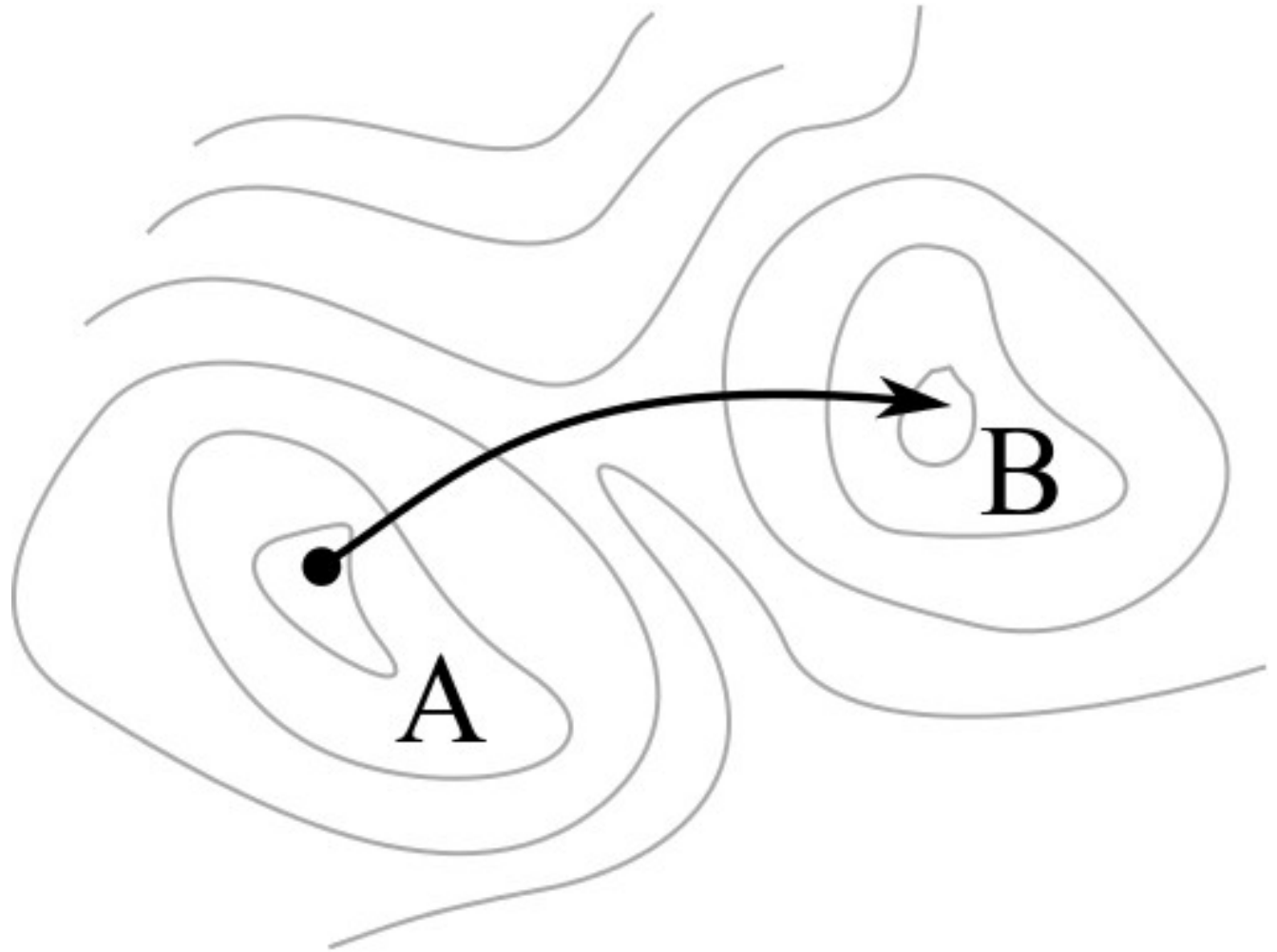


Propiedades Cinéticas

Cual es la velocidad con que A se convierte en B?



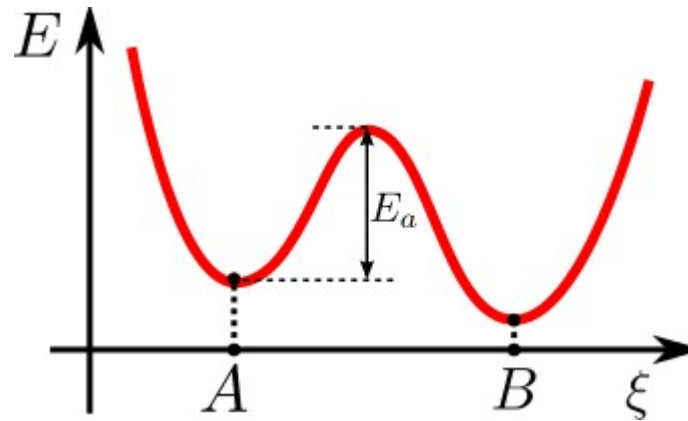
$$K_{eq} = \frac{k_{A \rightarrow B}}{k_{B \rightarrow A}}$$



Cual es la velocidad con que A se convierte en B?



$$K_{eq} = \frac{k_{A \rightarrow B}}{k_{B \rightarrow A}}$$

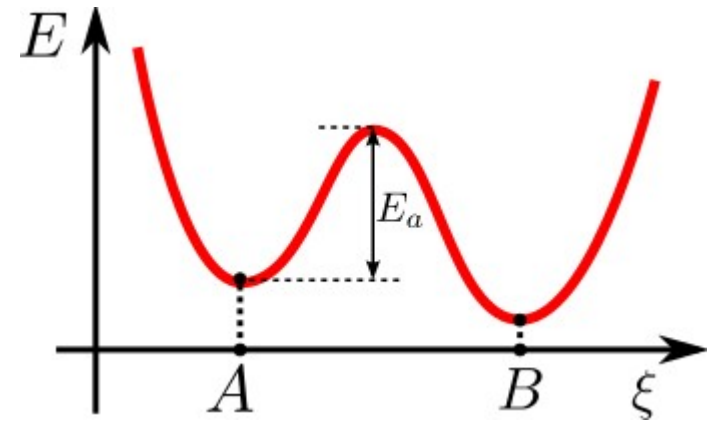
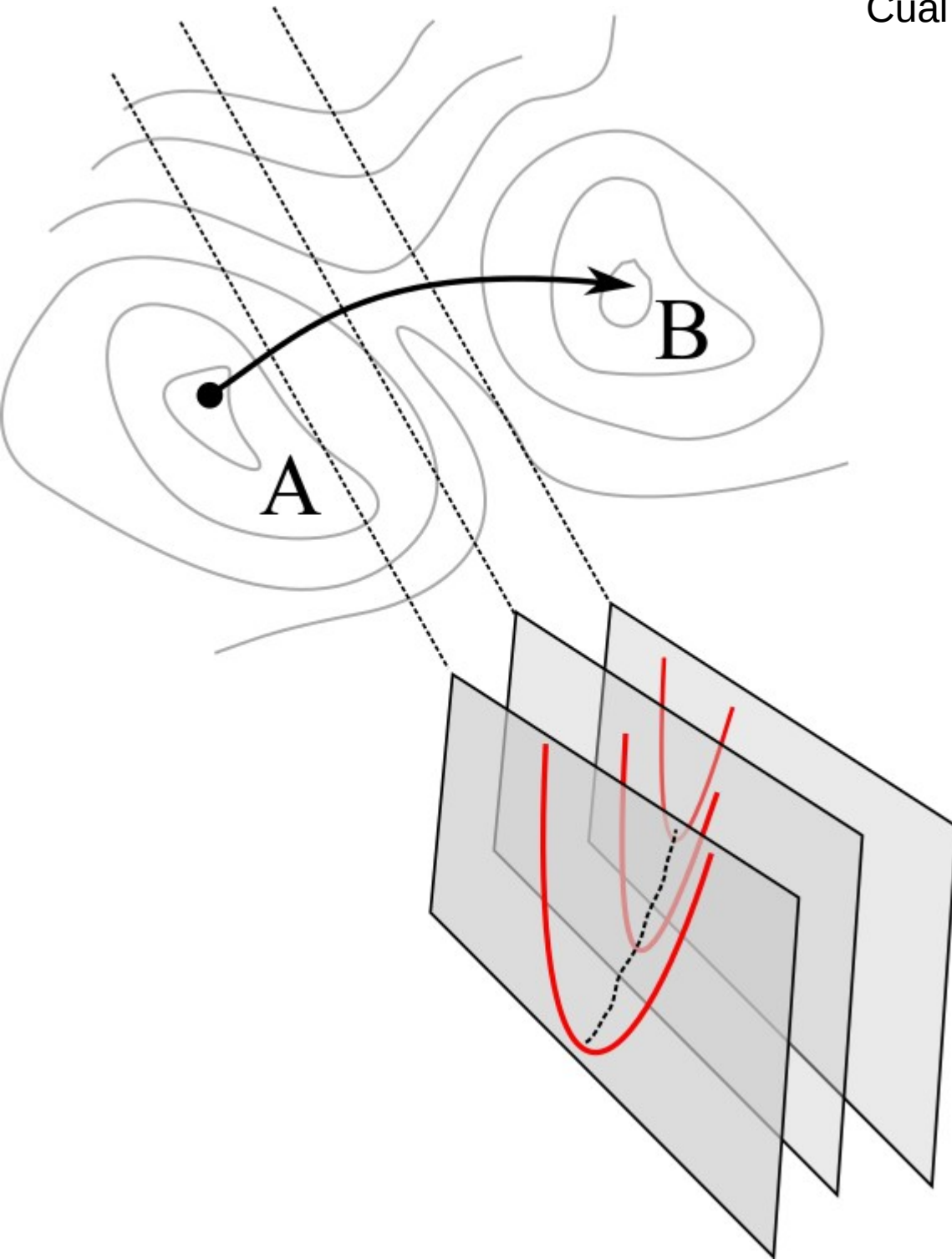


$$k_{A \rightarrow B} = C e^{-E_a/kT}$$

Proportional al
"Número de moléculas de A"

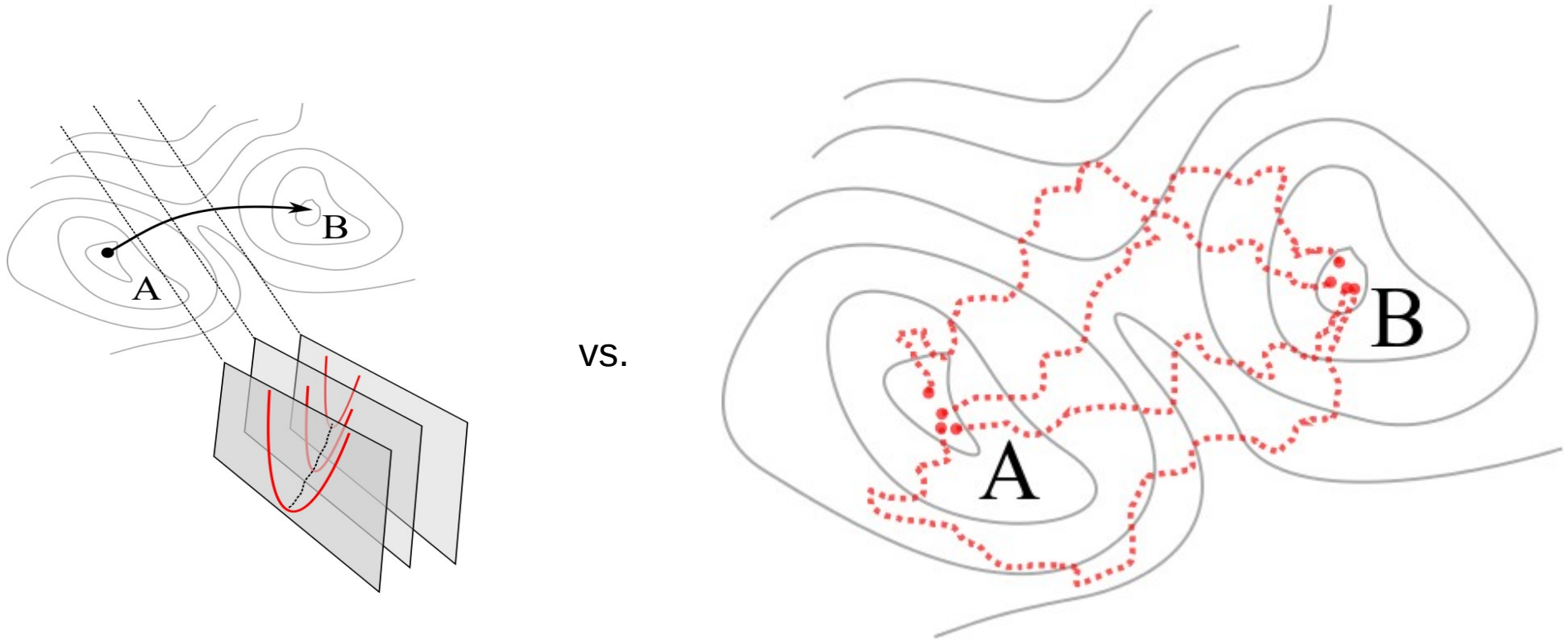
Probabilidad que una
molécula de A adquiera
energía suficiente para
transponer la barrera
que lleva a B

Cual es la velocidad con que A se convierte en B?



Un único camino puede, en algunos casos ser muy predominante, a punto de que conocer la “trayectoria de mínima energía”, o el en algunos casos nada más que la energía del estado de transición, es suficiente.

Cual es la velocidad con que A se convierte en B?

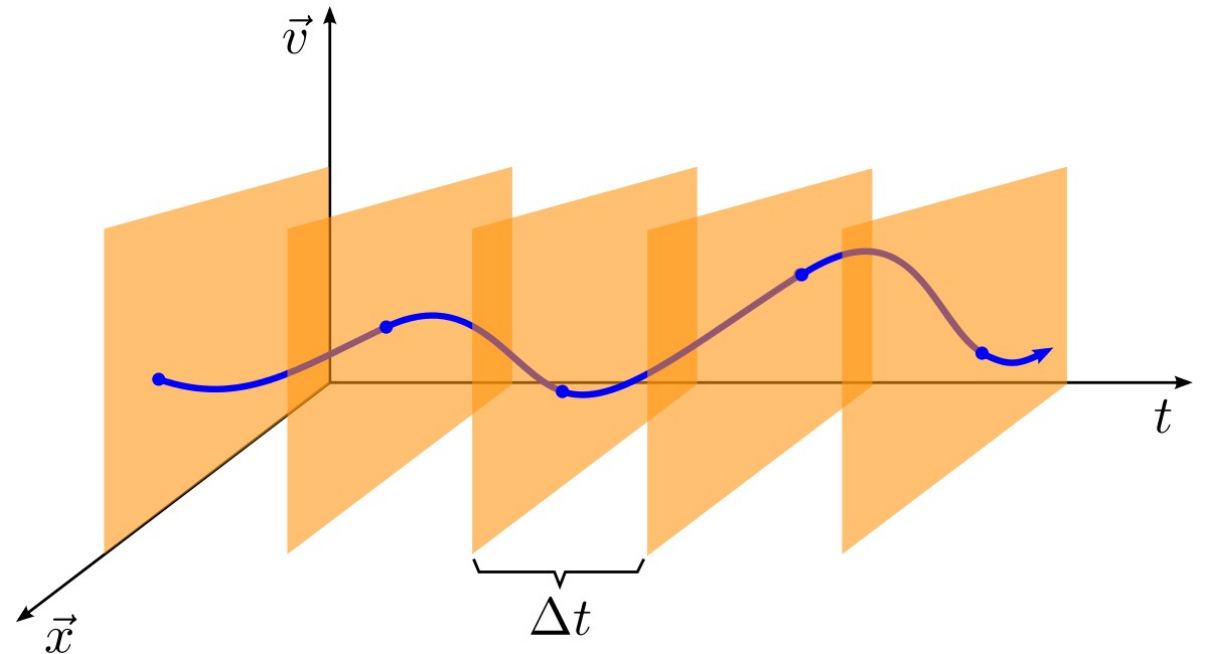
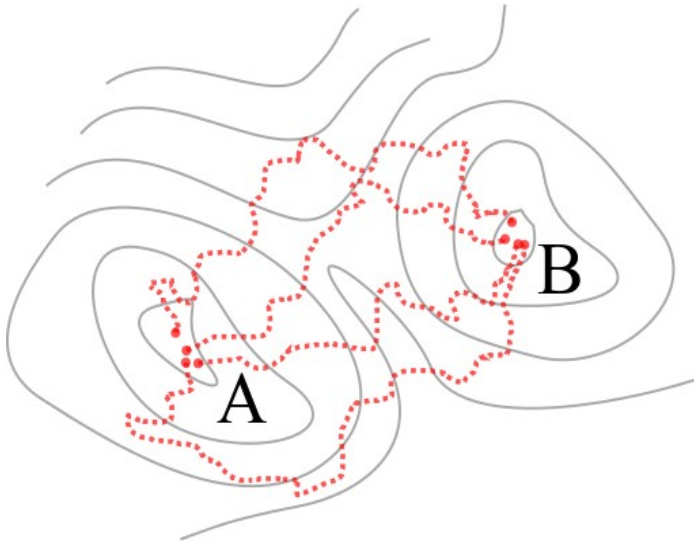


Múltiplos caminos con probabilidades importantes

Las propiedades de la transición son medias sobre los caminos

Cual es la velocidad con que A se convierte en B?

Muestreo de Caminos de Transición



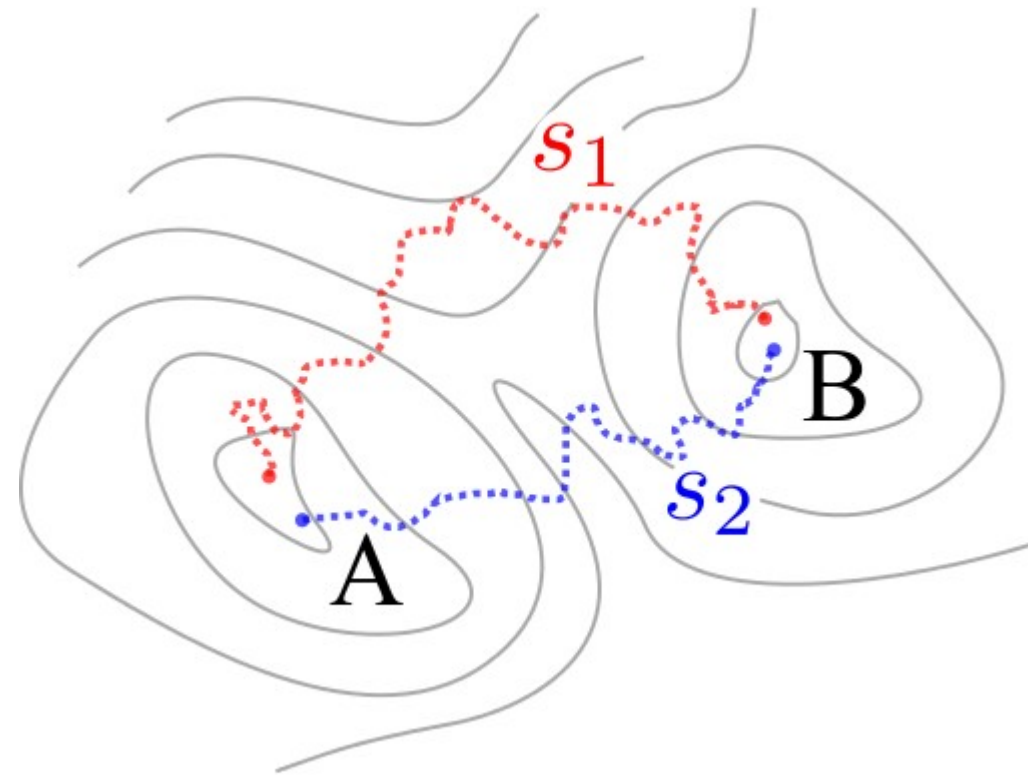
Probabilidad de una trayectoria:

$$P(s) = p(x_0) \prod p[x_i(t) \rightarrow x_{i+1}(t + \Delta t)]$$

Cual es la velocidad con que A se convierte en B?

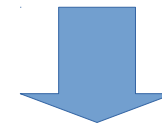
Muestreo de Caminos de Transición

$$P(s) = p(x_0) \prod p[x_i(t) \rightarrow x_{i+1}(t + \Delta t)]$$



Monte-Carlo en el espacio de trayectorias:

- Dada una trayectoria s_1
- Genero una nueva trayectoria s_2
- Si $P(s_2) \geq P(s_1)$ acepto s_2
- Si $P(s_2) < P(s_1)$ acepto con probabilidad $P(s_2)/P(s_1)$

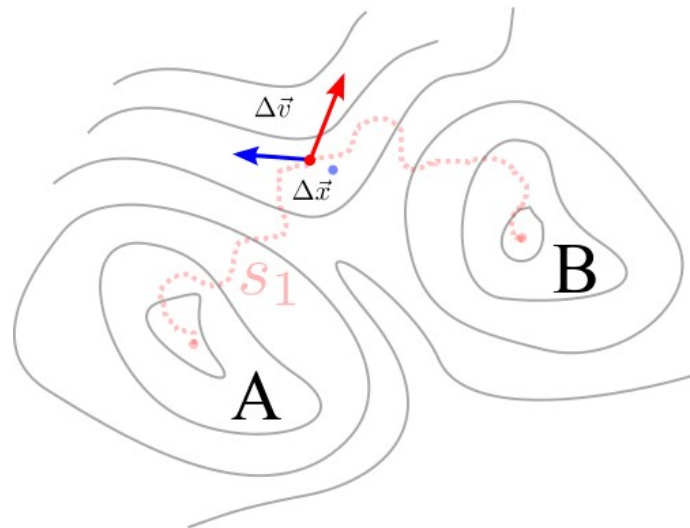
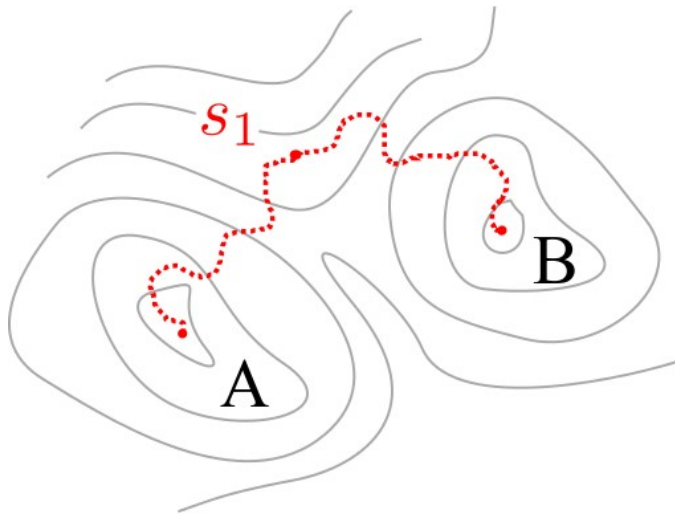
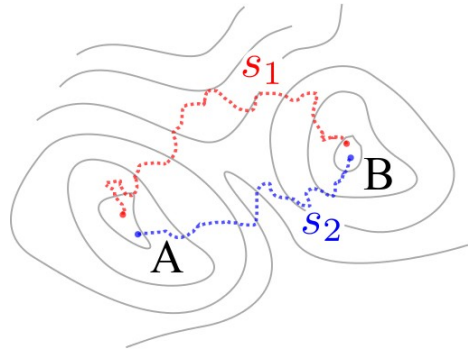


Ensemble de trayectorias
Propiedades medias

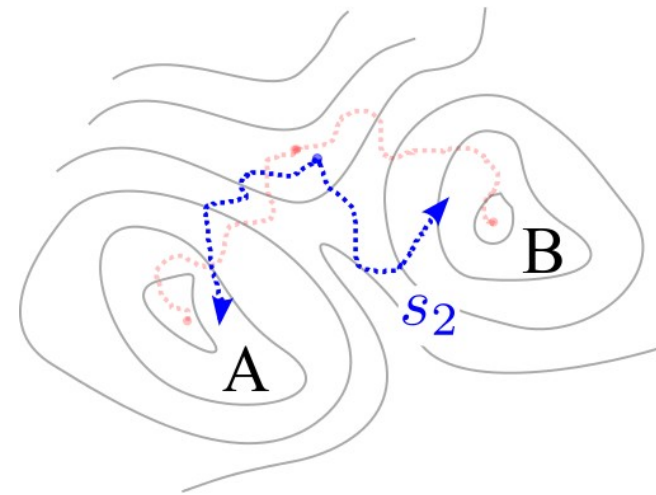
Cual es la velocidad con que A se convierte en B?

Muestreo de Caminos de Transición

Generar nuevas trayectorias por perturbación:



Perturbación de posiciones
y/o velocidades en un
punto intermedio



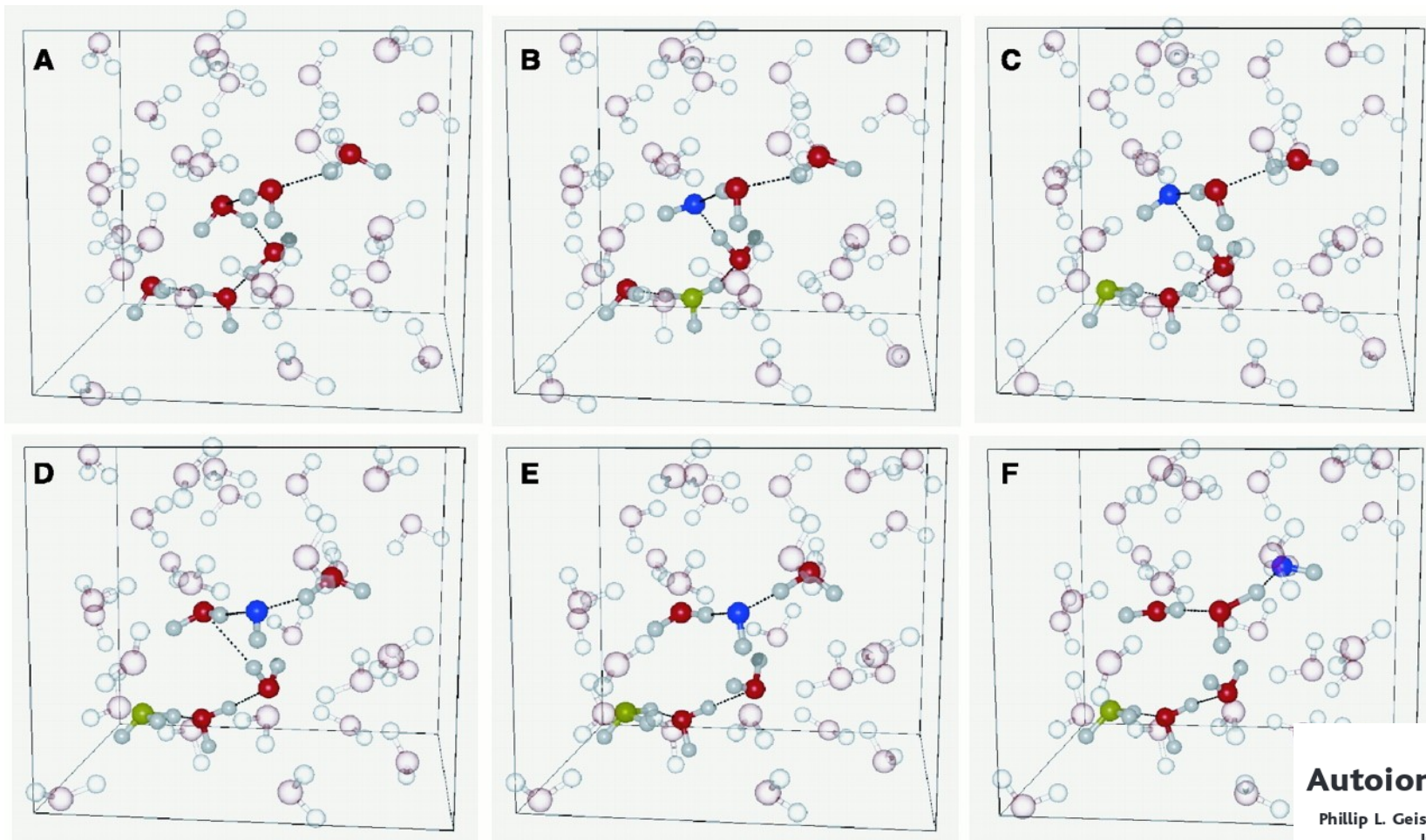
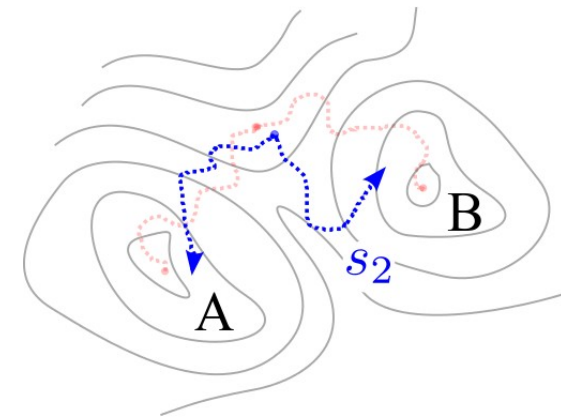
Simulación en ambas
direcciones temporales

Si la nueva trayectoria lleva A a B, puede ser aceptada.

Muestreo de Caminos de Transición

Eventos rápidos y raros:

3. 1. Água: pH=7 (10^{-7} mol/L) ~ 1 em cada 10^{18} moléculas
50 moléculas - DFT:



REPORTS

Autoionization in Liquid Water

Phillip L. Geissler,¹ Christoph Dellago,^{1,2} David Chandler,^{1*}
Jürg Hutter,^{3,†} Michele Parrinello³

The dissociation of a water molecule in liquid water is the fundamental event in acid-base chemistry, determining the pH of water. Because of the short time scales and microscopic length scales involved, the dynamics of this autoionization have not been directly probed by experiment. Here, the autoionization