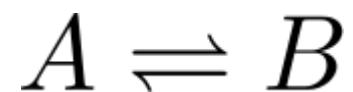
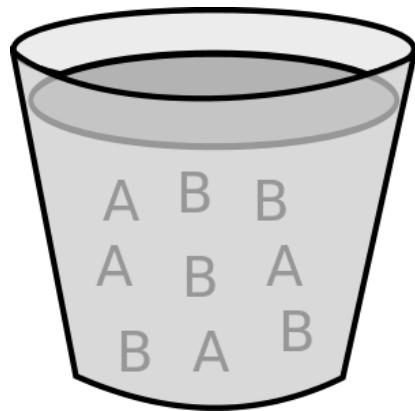


# Introducción a Cálculos de Energía Libre

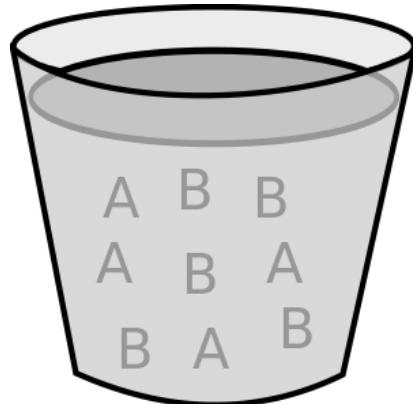
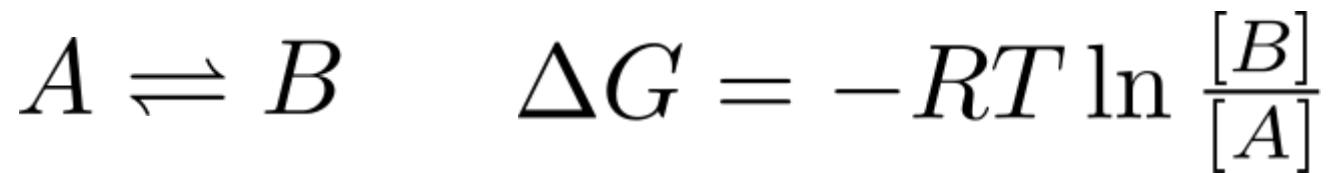


$$\Delta G = -RT \ln \frac{[B]}{[A]}$$

# Energía libre

Que es la diferencia de energía libre?

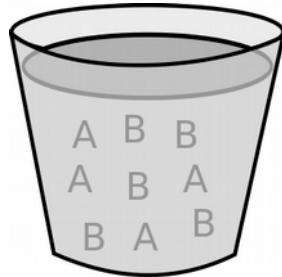
- Origen: Trabajo máximo que puede ser obtenido de un proceso.
- Medida de estabilidad termodinámica:  $\Delta G = -RT \ln K_{\text{eq}}$



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

# Energía libre

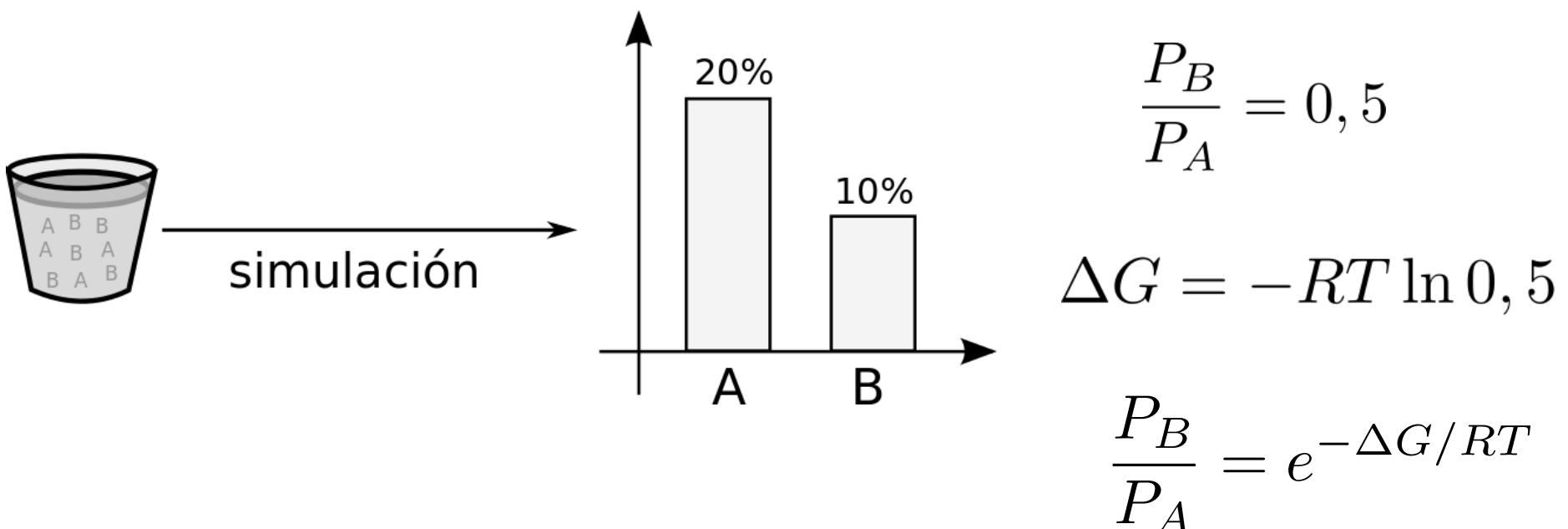
- Medida de estabilidad termodinámica:  $A \rightleftharpoons B$



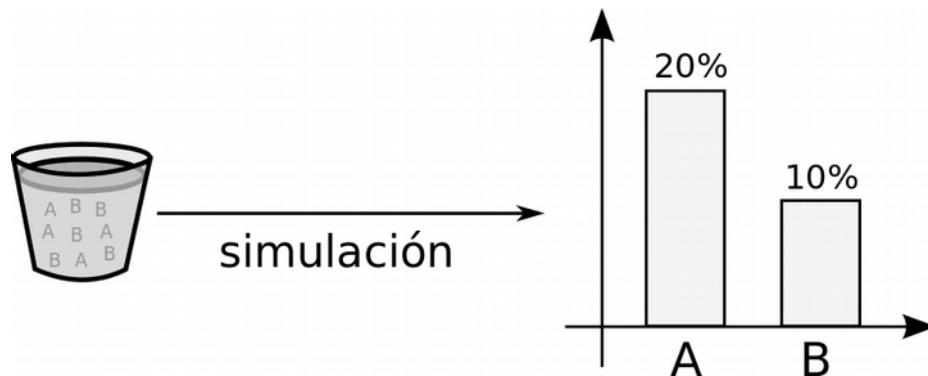
$$\frac{[B]}{[A]} = \frac{P_B}{P_A} \quad \Delta G = -RT \ln \frac{[B]}{[A]} \text{ (por mol)}$$

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

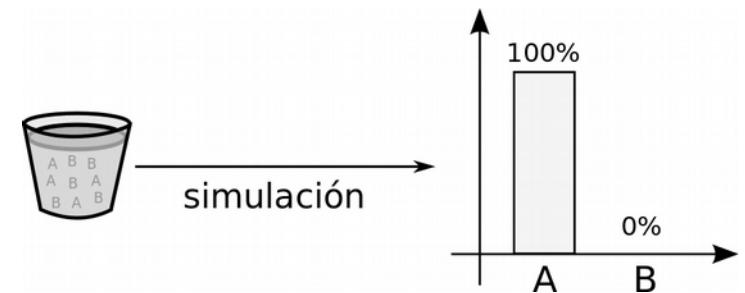
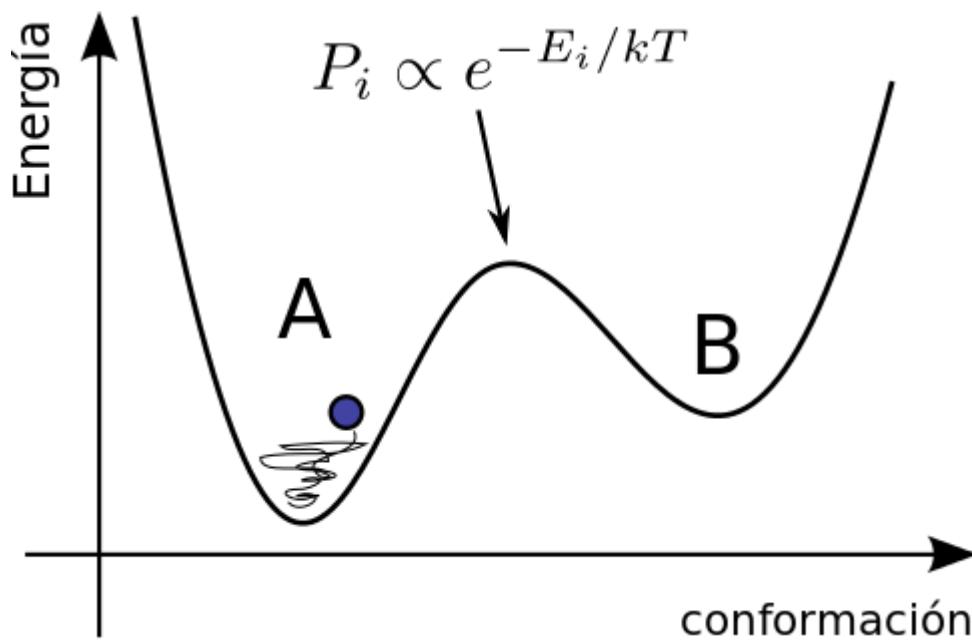


# Energía libre



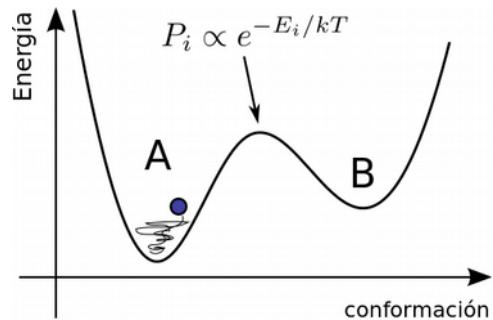
$$\frac{P_B}{P_A} = 0,5$$

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



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.)

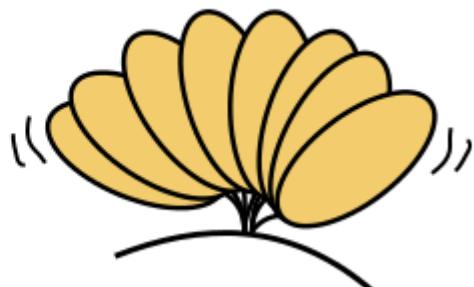
# **Integración Termodinámica**

# 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  $E = V + K$ ,

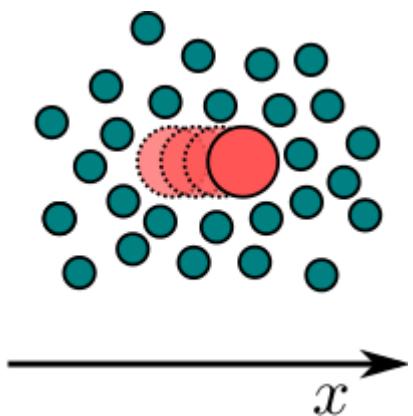
$$\sum e^{-E/kT} = \sum_{\vec{x}} \sum_{\vec{v}} e^{-K/kT} e^{-V/kT} = f(T) \sum_{\vec{x}} e^{-V/kT}$$

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

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

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

# Energía libre: Integración Termodinámica



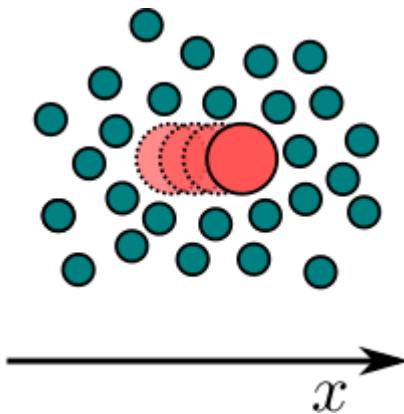
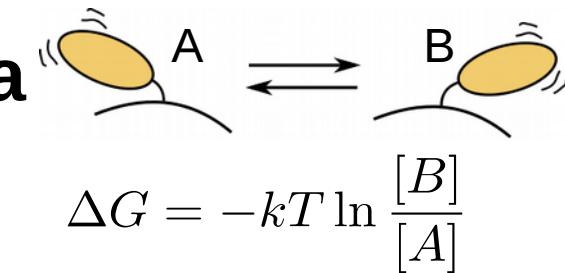
$$G(A) = -kT \ln P_A = -kT \ln f(T) \sum_{\text{micr.} A} e^{-U_A/kT}$$

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

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

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

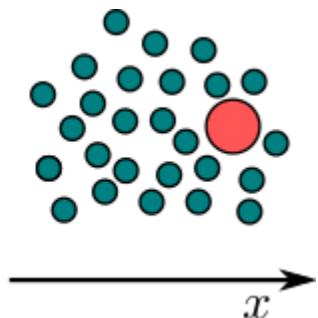
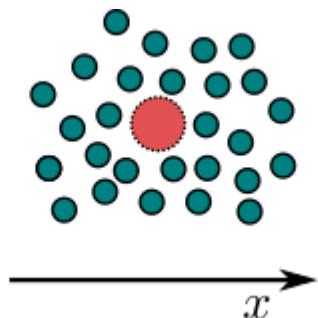
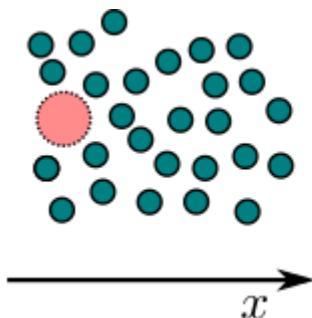
# Energía libre: Integración Termodinámica



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

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

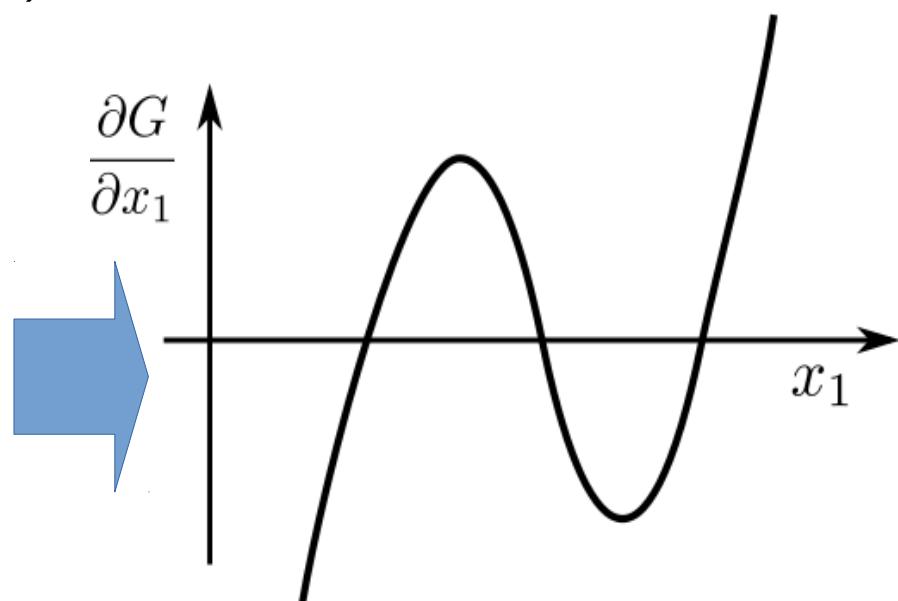
Método: Múltiples simulaciones con valores (fijos) de la coordenada de reacción



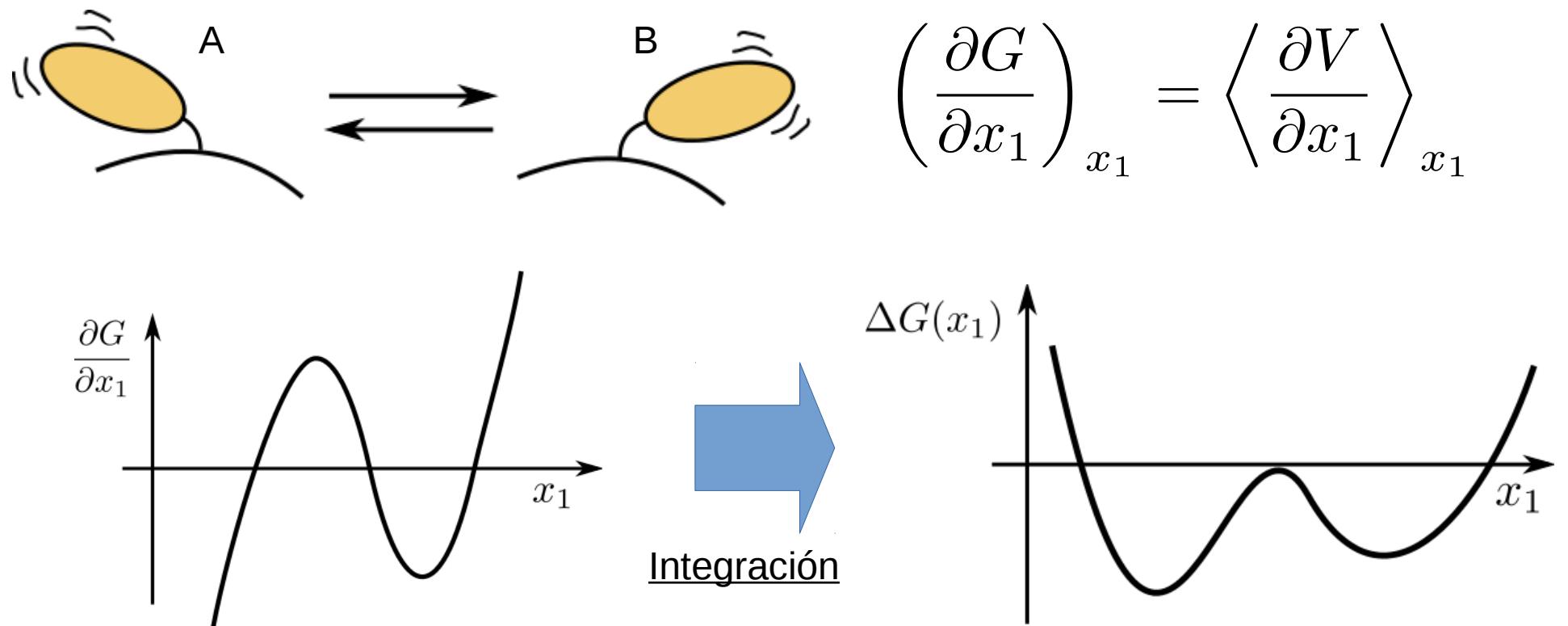
$$\left( \frac{\partial G}{\partial x_1} \right)_{x_1=0}$$

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

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



# Energía libre: Integración Termodinámica

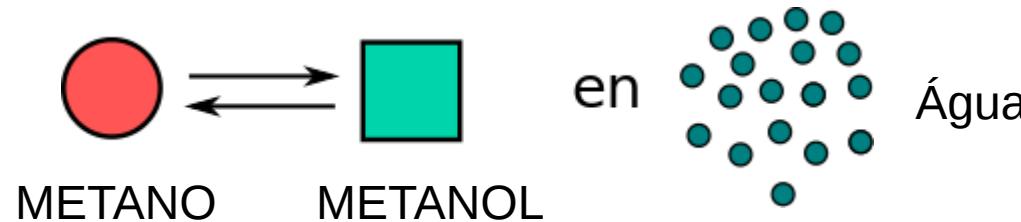


Integración termodinámica:

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

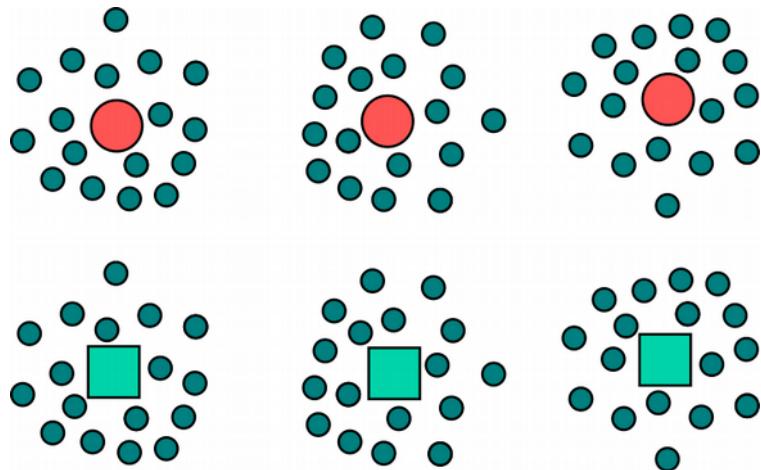
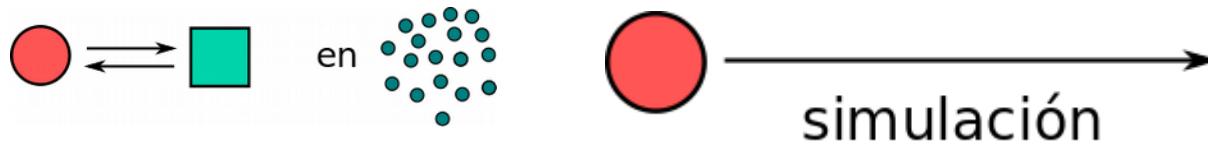
# **Perturbación Termodinámica**

# Energía libre: Perturbación Termodinámica



- Supongo que la simulación **muestreó todas las conformaciones relevantes** del solvente.
- Si, en lugar de tuviera , las conformaciones del solvente serían 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:

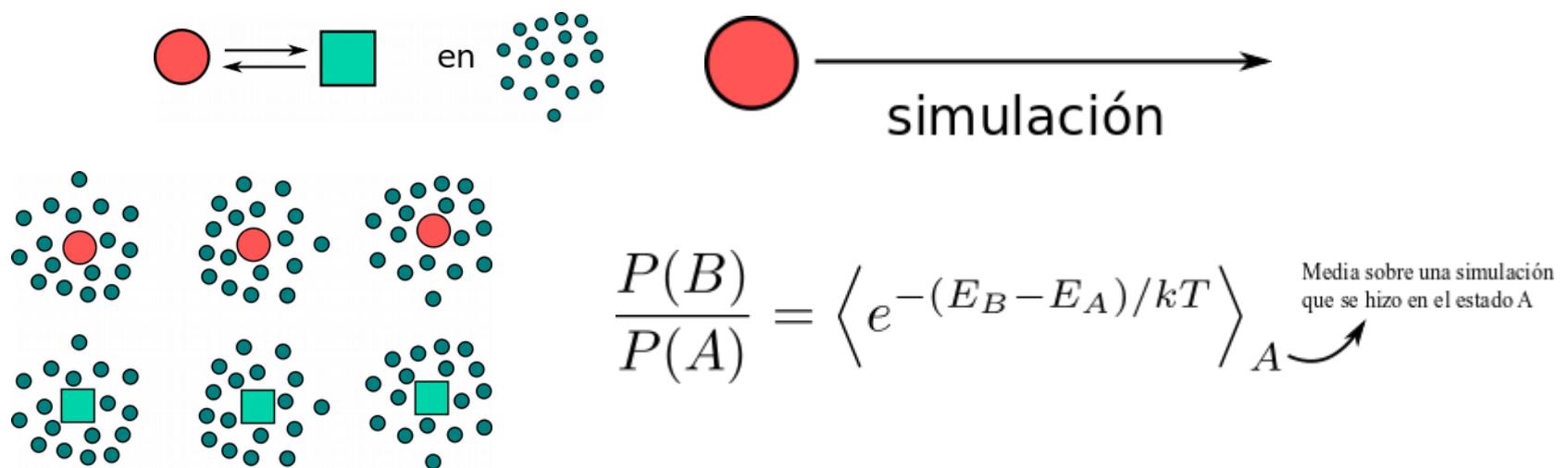
$$\frac{P(B)}{P(A)} = \frac{\sum e^{-E_B/kT} e^{+E_A/kT} e^{-E_A/kT}}{\sum e^{-E_A/kT}}$$

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

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

Media sobre una simulación  
que se hizo en el estado A

# Energía libre: Perturbación Termodinámica

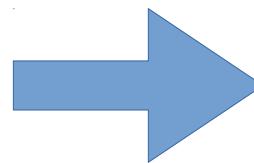


$$\frac{P(B)}{P(A)} = \left\langle e^{-(E_B - E_A)/kT} \right\rangle_A$$

Media sobre una simulación  
que se hizo en el estado A

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

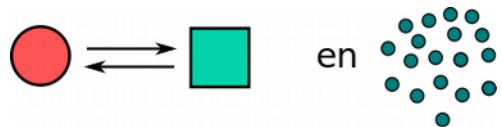
$$\Delta G = -kT \ln \left\langle e^{-\Delta E/kT} \right\rangle_A$$



- Simulación de A
- Mutación de A para B en cada configuración
- Computo de  $\Delta E$
- Media

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

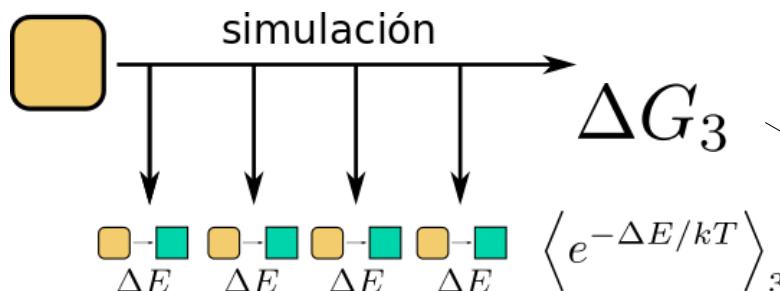
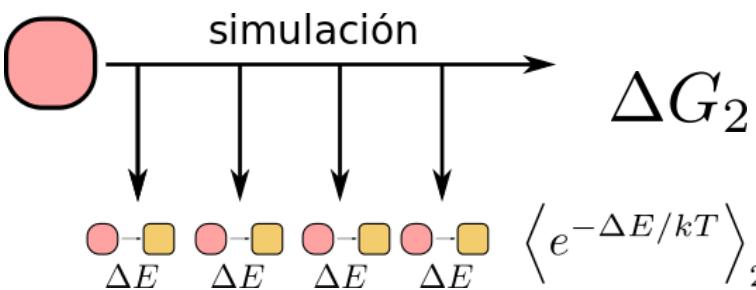
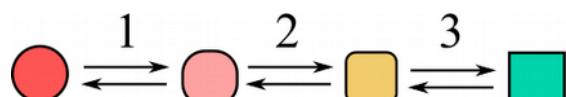
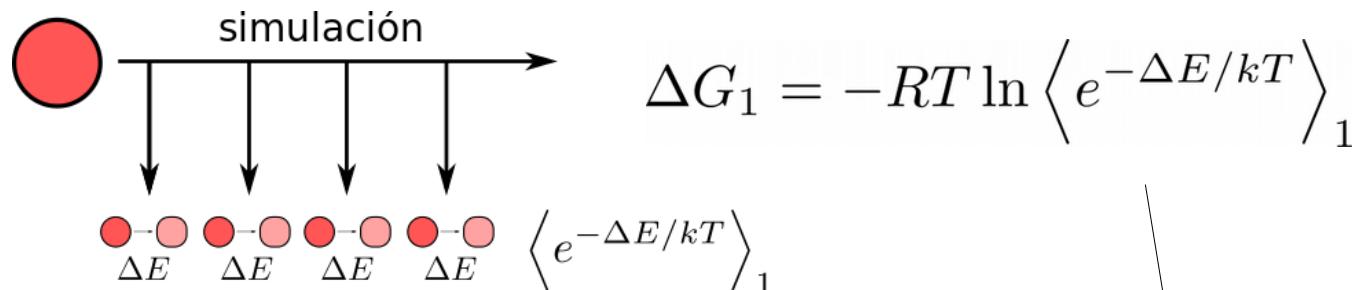
# Energía libre: Perturbación Termodinámica



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

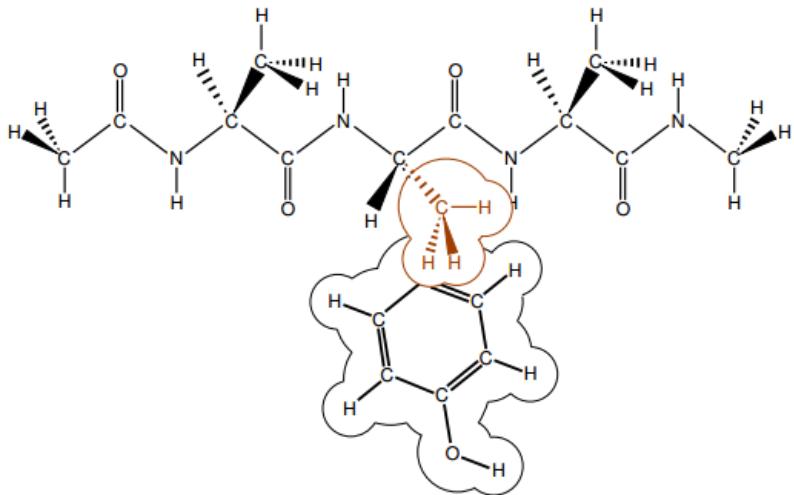
Depende de que el conjunto de configuraciones sea parecido para A y B

Múltiples etapas:

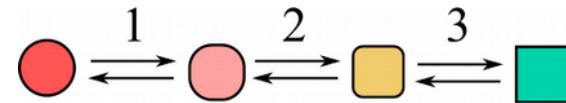


$$\Delta G_{A \rightleftharpoons B} = \Delta G_1 + \Delta G_2 + \Delta G_3$$

# 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

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

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

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

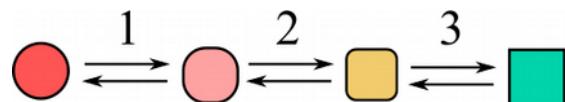
$$\Delta V = V(\lambda + \delta\lambda) - V(\lambda) =$$

$$= [(\lambda + \delta\lambda)V_2 + (1 - \lambda - \delta\lambda)V_1] - [\lambda V_2 + (1 - \lambda)V_1] =$$

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

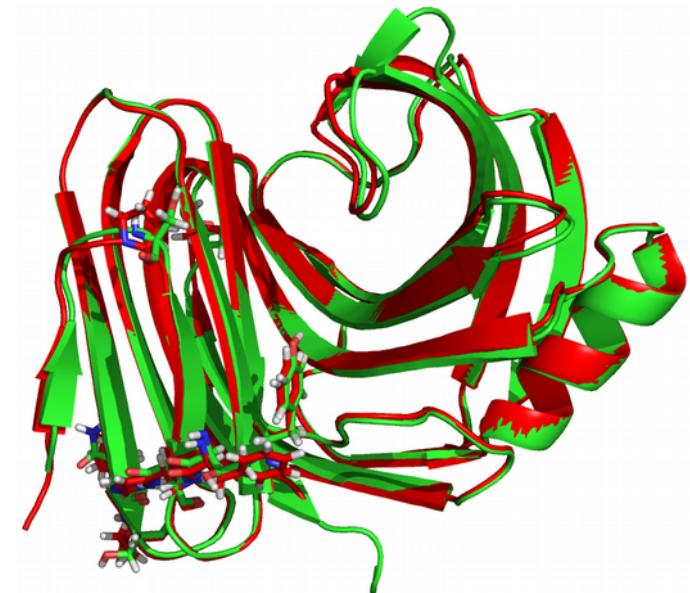
$$\Delta G(\lambda) = -kT \ln \left\langle e^{-\delta\lambda\Delta V_{12}/kT} \right\rangle_{\lambda}$$

# Energía libre: Perturbación Termodinámica



Xilanasa

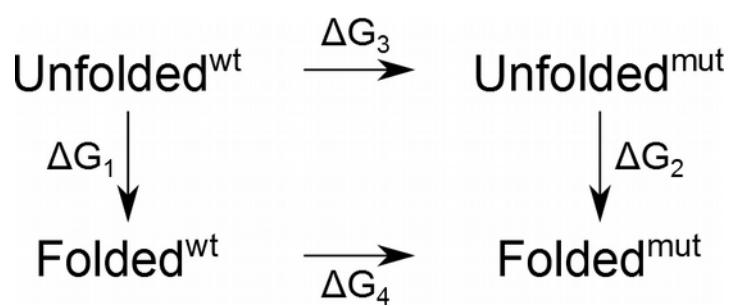
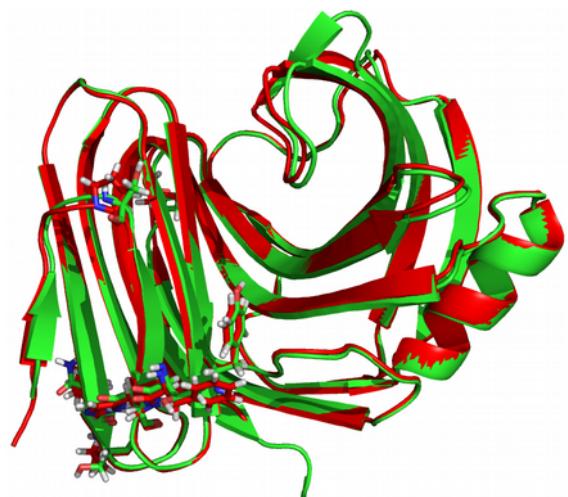
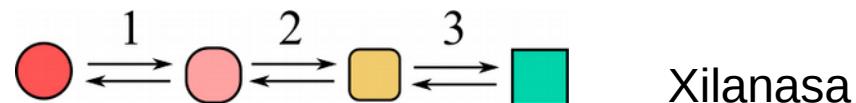
		2VUJ		2VUL	
	Aminoácido	Estrutura		Aminoácido	Estrutura
9	SERINA			PROLINA	
13	TREONINA			FENILALANINA	
14	ASPARAGINA			HISTIDINA	
18	TIROSINA			FENILALANINA	
34	GLUTAMINA			LEUCINA	
35	SERINA			AC. GLUTÂMICO	
71	SERINA			TREONINA	



Mutaciones:

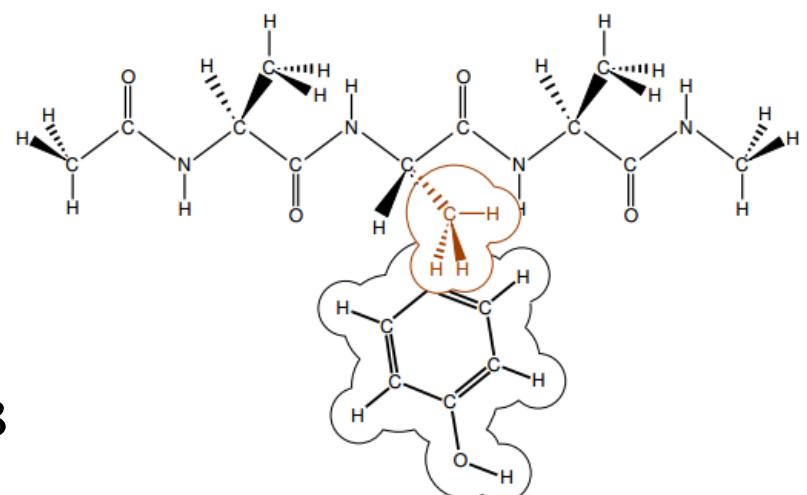
Aumento de 25°C en la estabilidad térmica.

# Energía libre: Perturbación Termodinámica

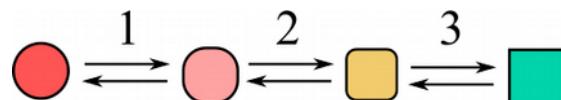


$$\Delta\Delta G = \Delta G_2 - \Delta G_1 = \Delta G_4 - \Delta G_3$$

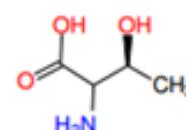
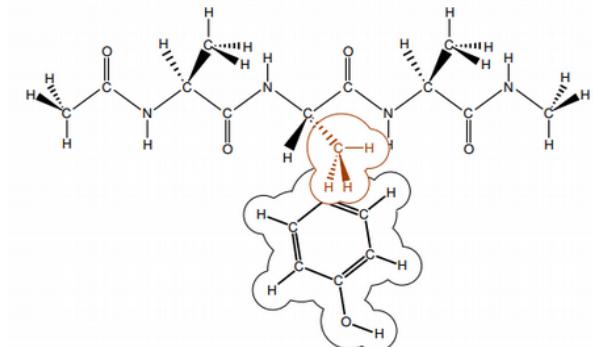
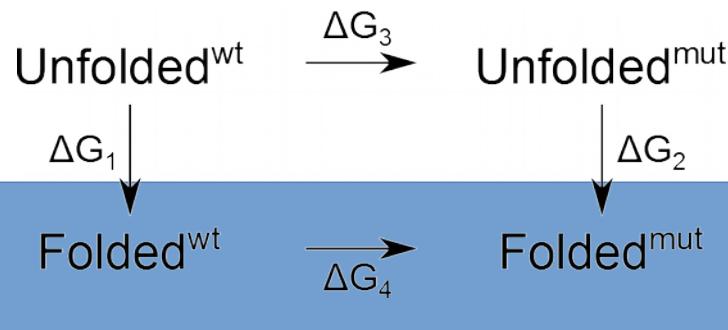
Tri-peptido ALA-X-ALA



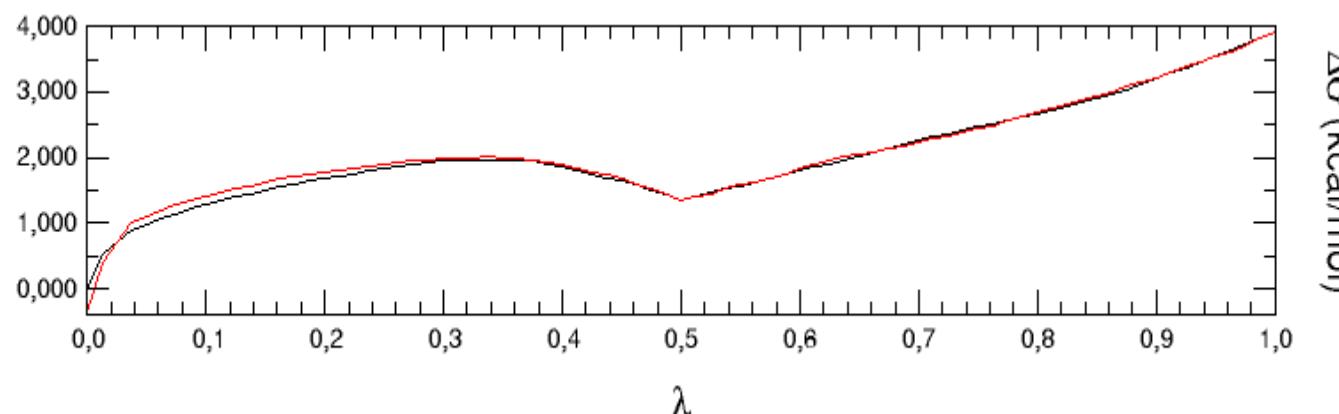
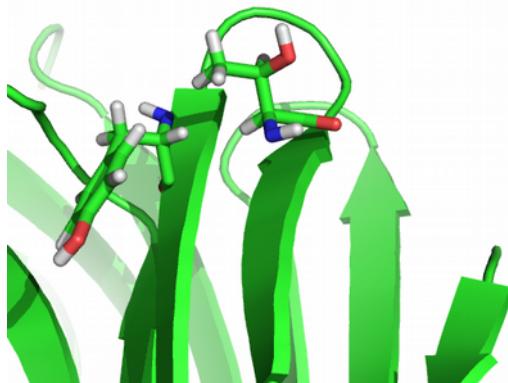
# Energía libre: Perturbación Termodinámica



Xilanasa



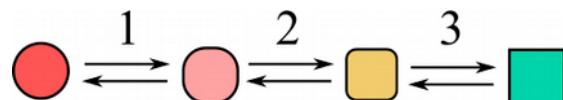
$$V = \lambda V_2 + (1 - \lambda) V_1$$



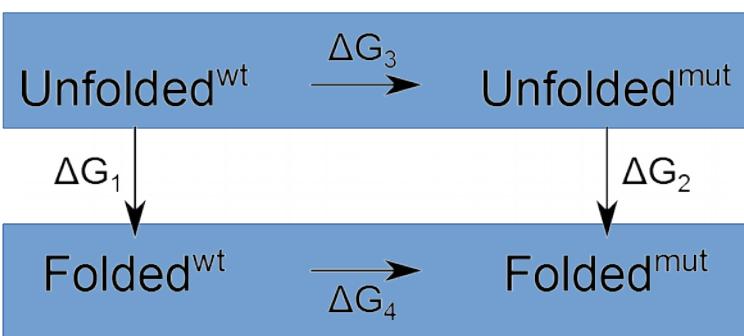
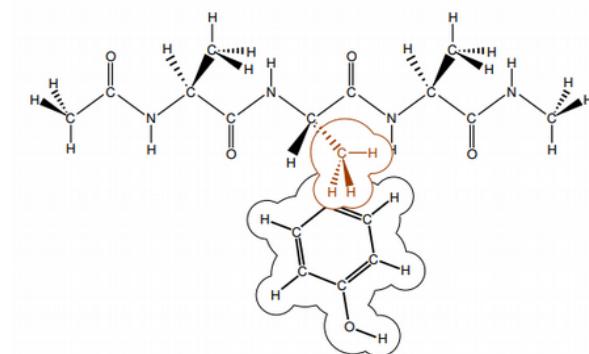
$\lambda = 0 \longrightarrow \lambda = 1$ , con pasos  $\delta\lambda$

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

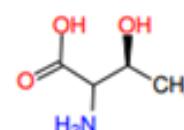
# Energía libre: Perturbación Termodinámica



Xilanasa

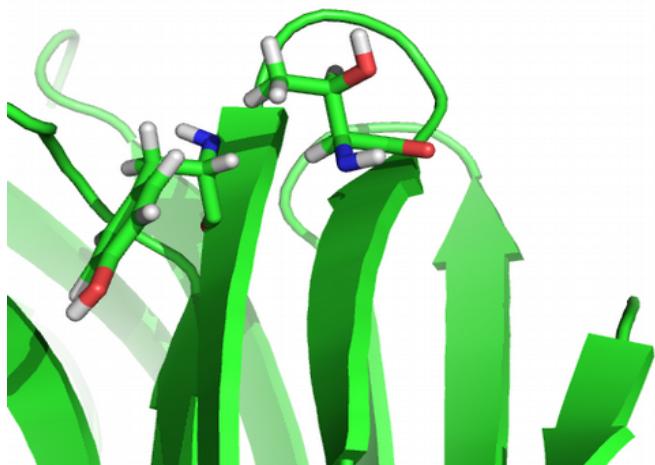


13 TREONINA



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

		$T = 338K$	$T = 353K$	$T = 368K$
Conformação	Simulação	$\Delta G_{m\'edio}(Kcal/mol)$	$\Delta G_{m\'edio}(Kcal/mol)$	$\Delta G_{m\'edio}(Kcal/mol)$
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

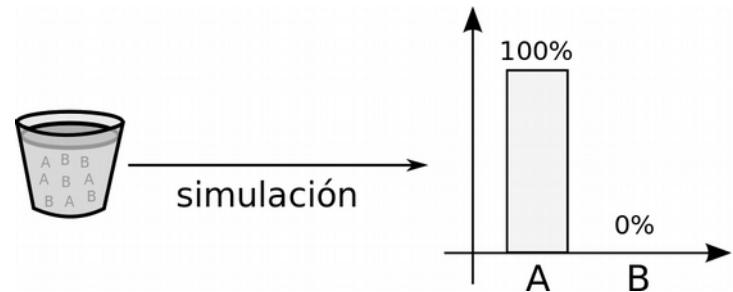
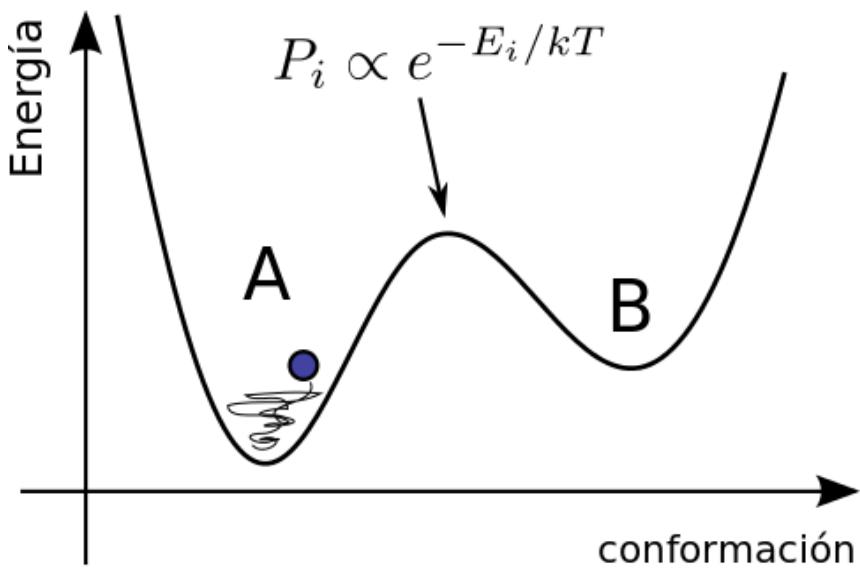


$$\Delta\Delta G = \Delta G_4 - \Delta G_3$$

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.

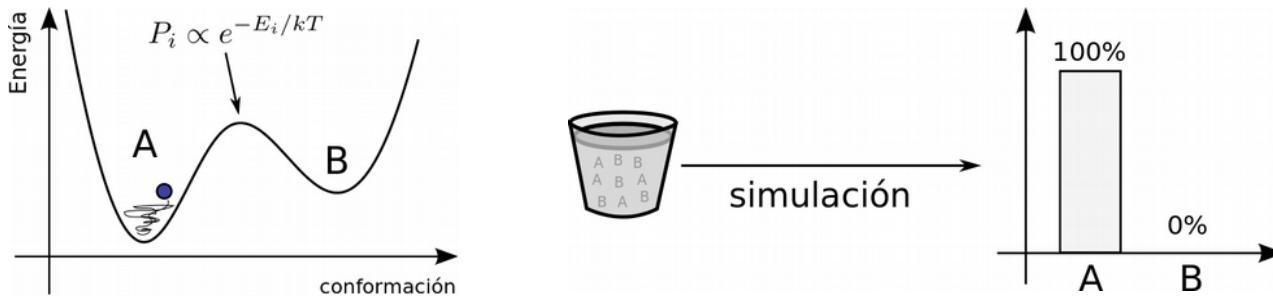
$$P(\xi) \propto \sum_{x \in \xi} e^{-V(x)/kT}$$

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

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

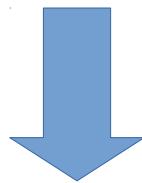
$$\frac{P'(\xi_2)}{P'(\xi_1)} = \frac{e^{-V'(\xi_2)/kT} P(\xi_2)}{e^{-V'(\xi_1)/kT} P(\xi_1)} = \frac{P(\xi_2)}{P(\xi_1)} e^{-\Delta V'/kT}$$

# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



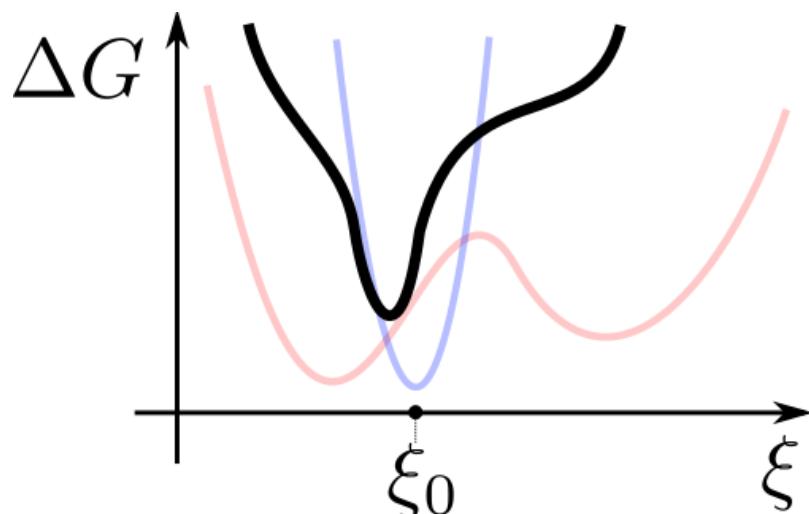
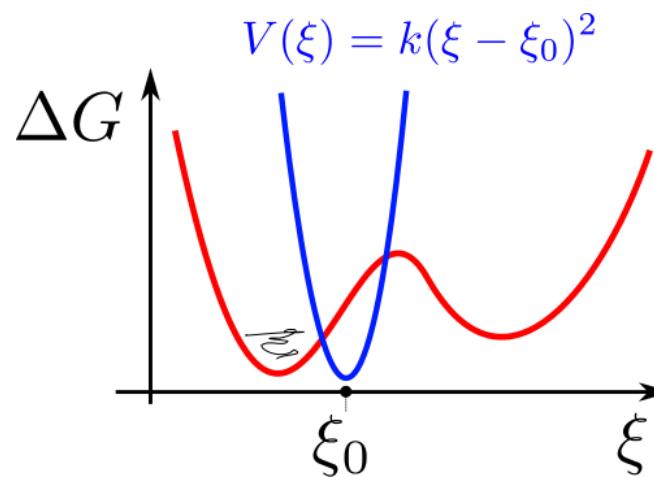
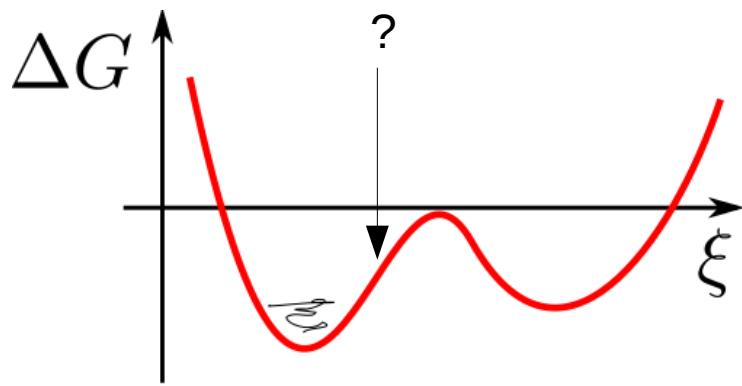
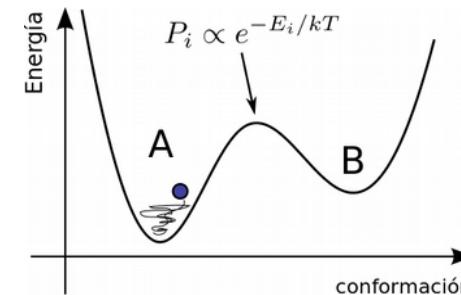
$$\frac{P'(\xi_2)}{P'(\xi_1)} = \frac{e^{-V(\xi_2)/kT} P(\xi_2)}{e^{-V(\xi_1)/kT} P(\xi_1)} = \frac{P(\xi_2)}{P(\xi_1)} e^{-\Delta V'/kT}$$

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



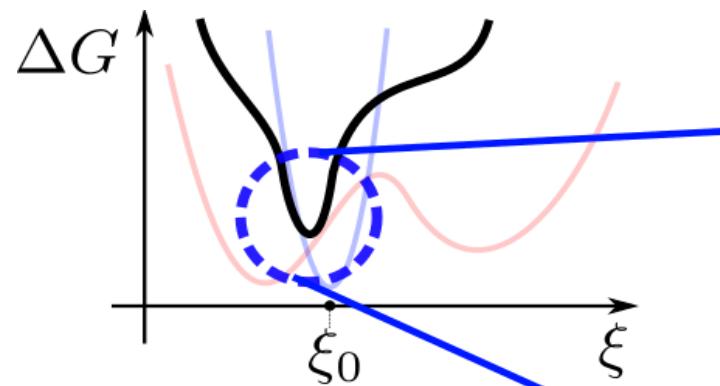
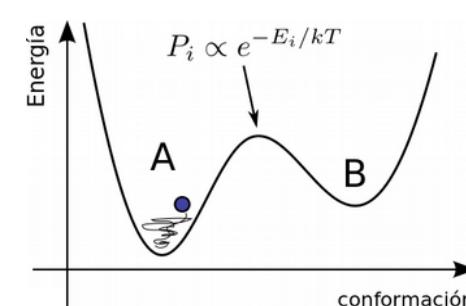
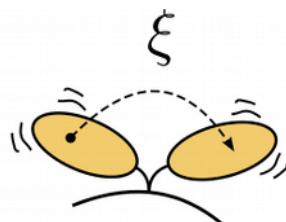
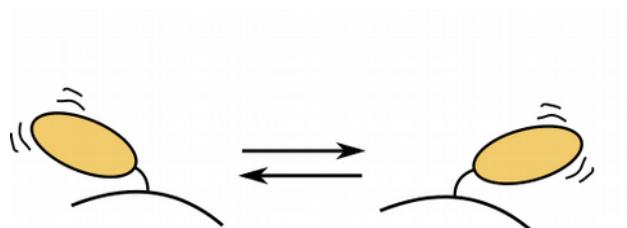
Si uno hace una simulación con el potencial modificado y obtiene una buena estimativa de esto, puede calcular la diferencia de energía libre en el potencial original

# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones

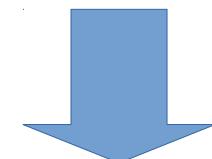


Simulación se hace usando el potencial modificado.

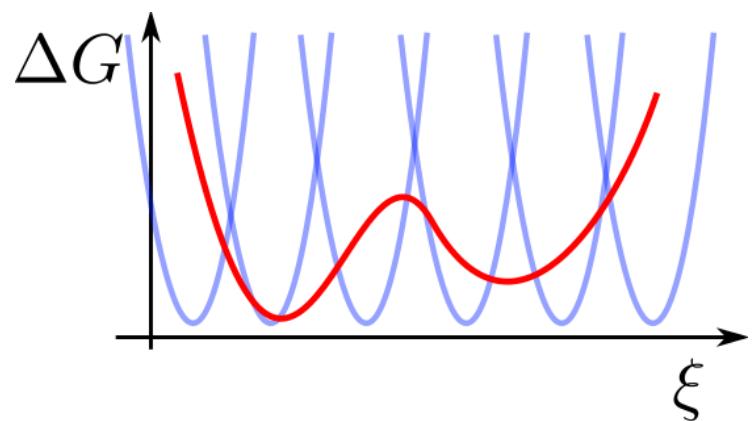
# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



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



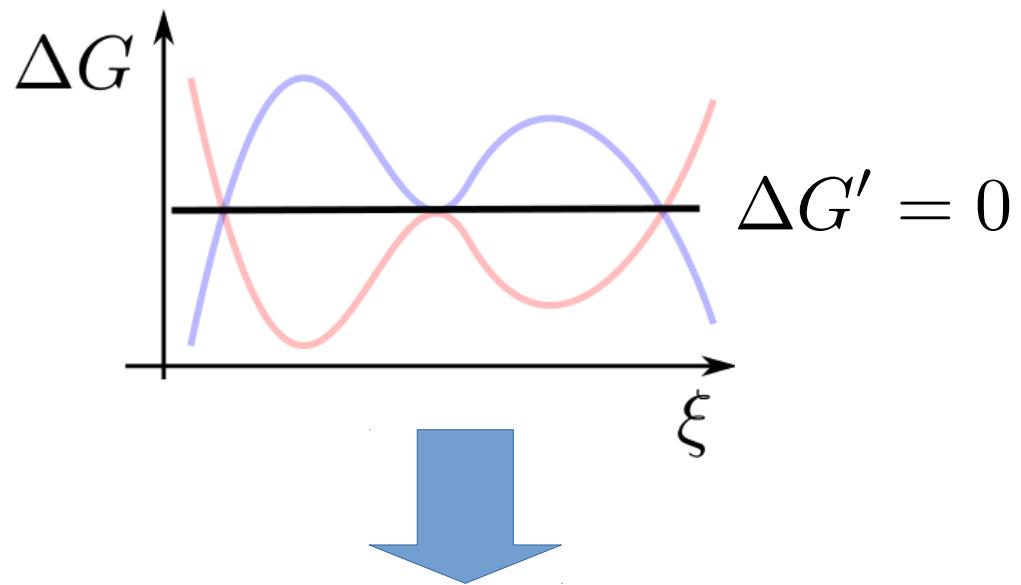
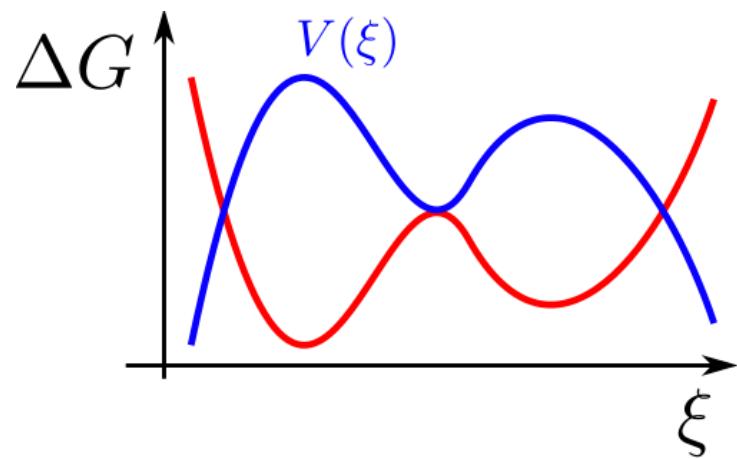
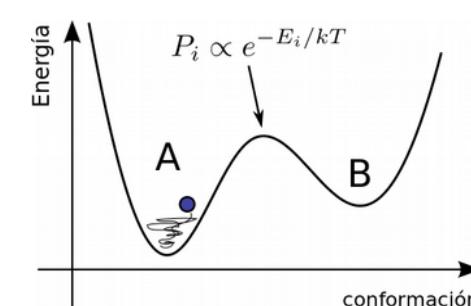
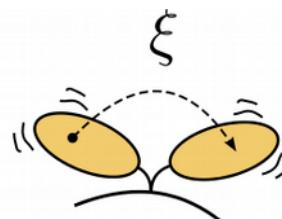
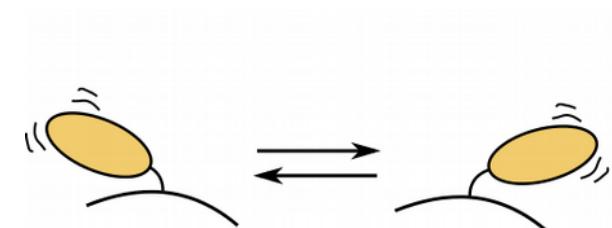
$$\Delta G = \Delta G' - \Delta V'$$



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

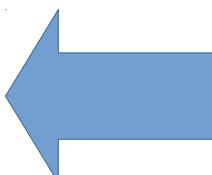
**Umbrella Sampling**

# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



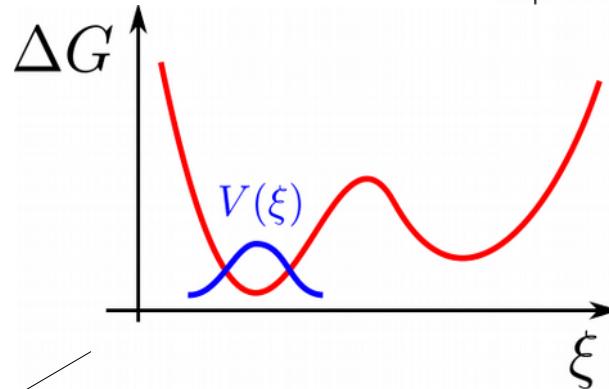
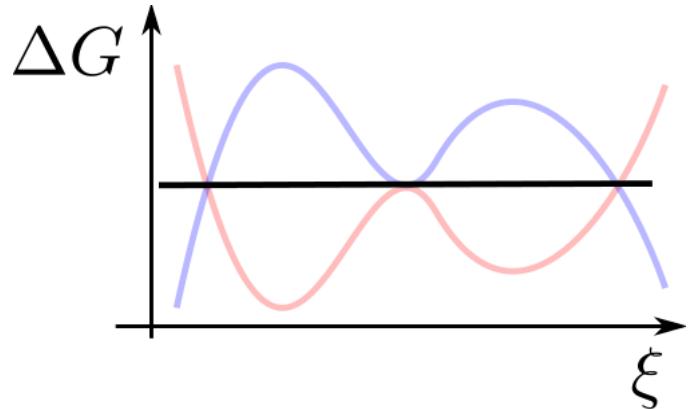
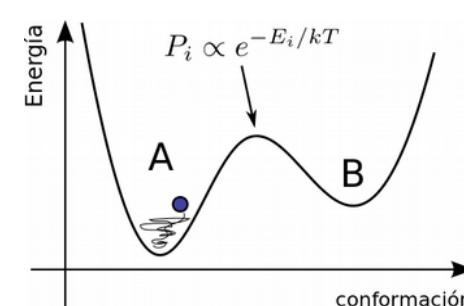
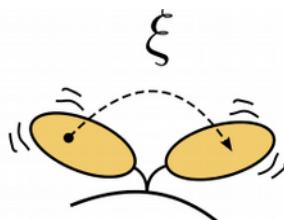
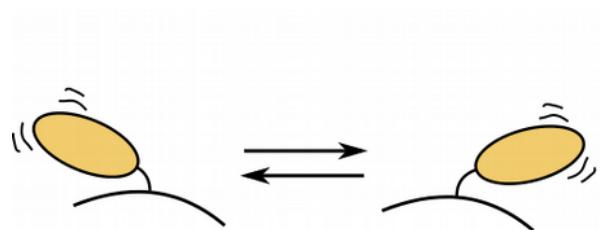
$$\Delta G = \Delta G' - \Delta V'$$

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

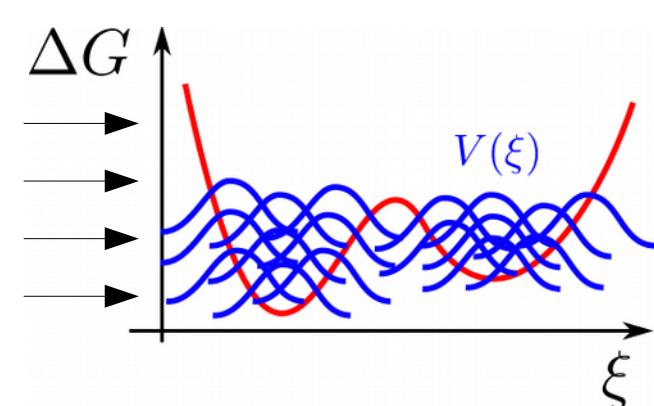
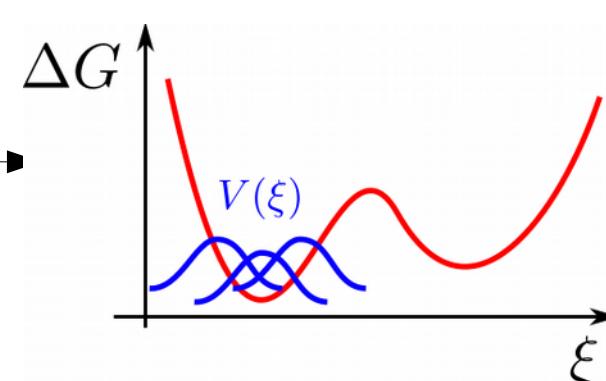
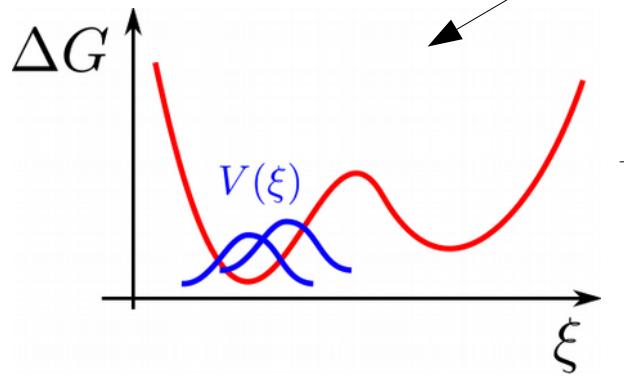


$$\Delta G = -\Delta V'$$

# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



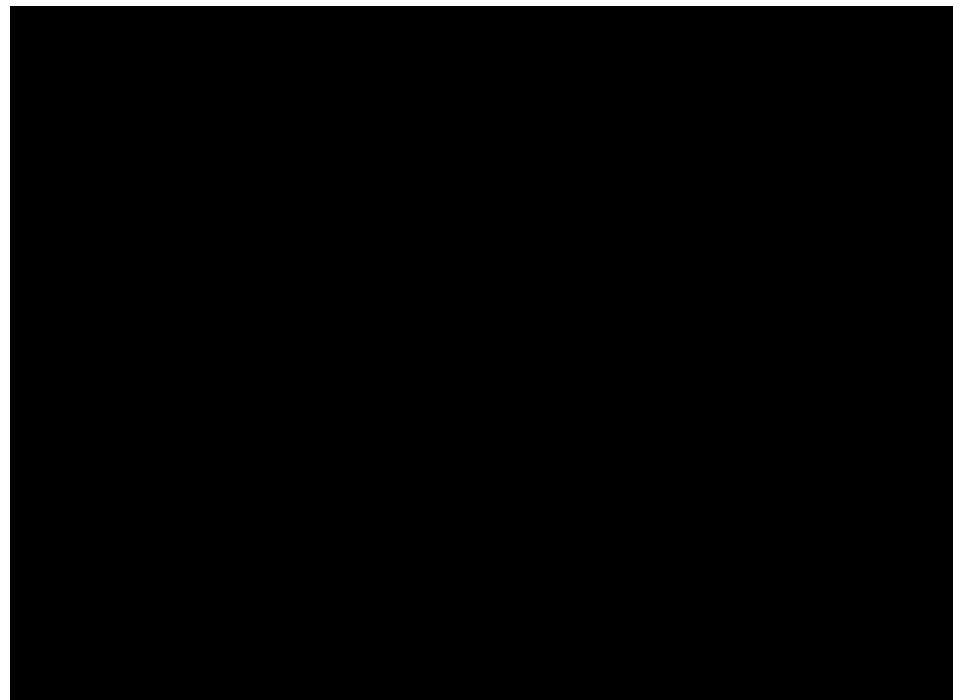
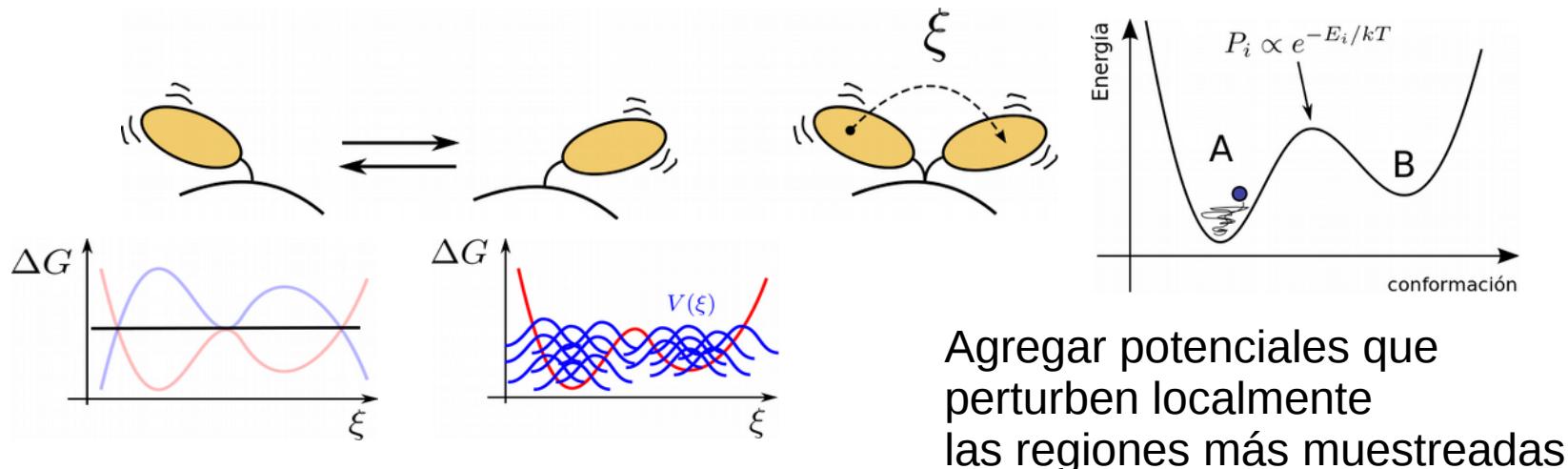
Agregar potenciales que perturben localmente las regiones más muestreadas



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

Metadinámica

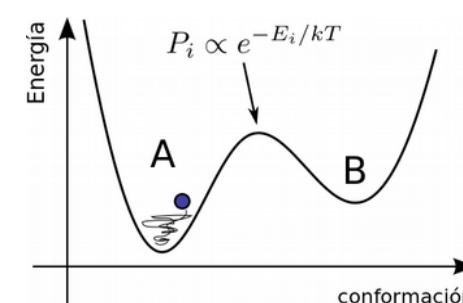
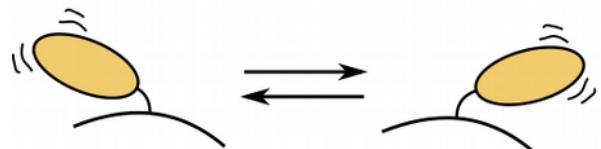
# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



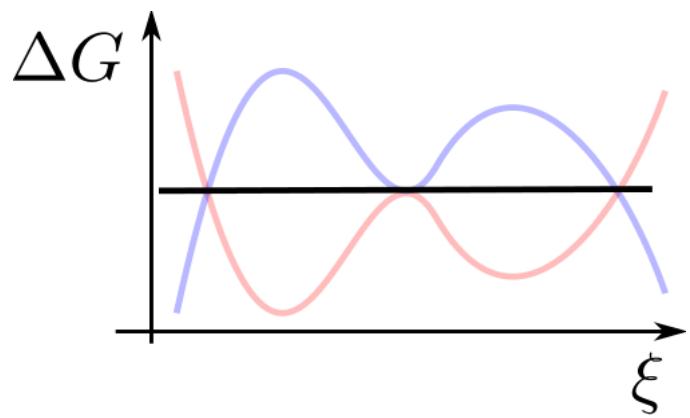
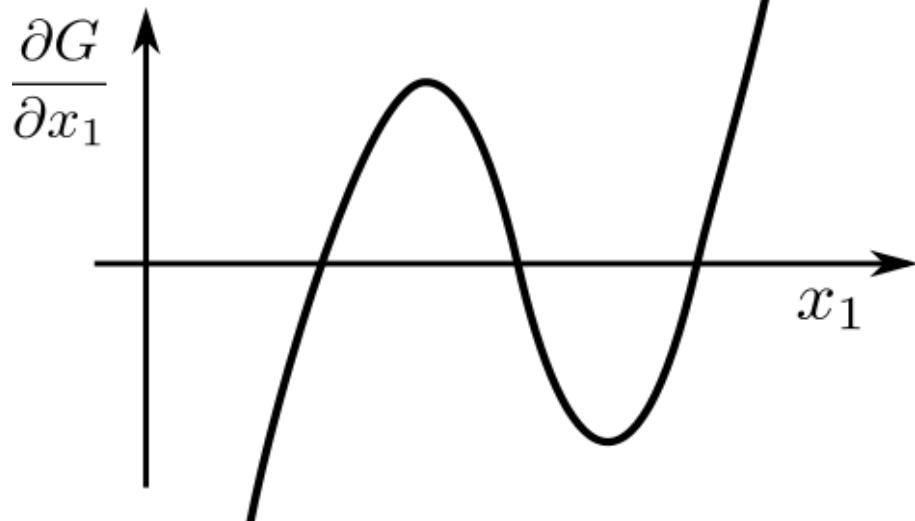
[http://people.sissa.it/~laio/Research/Res\\_metadynamics.php](http://people.sissa.it/~laio/Research/Res_metadynamics.php)

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

# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones



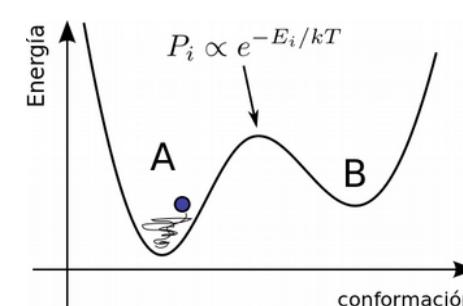
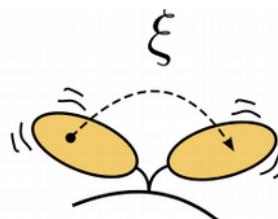
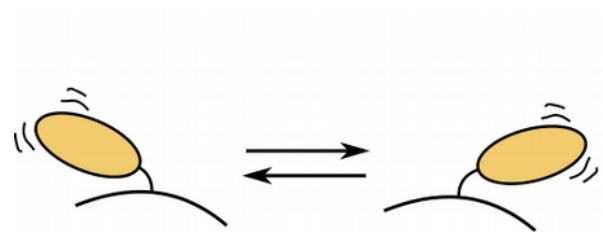
$$\left( \frac{dG}{d\xi} \right)_{\xi} = \left\langle \frac{\partial V}{\partial \xi} \right\rangle_{\xi} = - \langle F \rangle_{\xi}$$



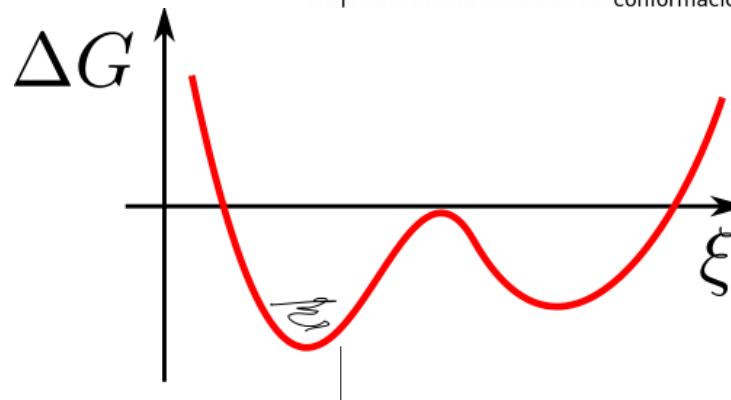
Si estimo bien la derivada de la energía libre en cada coordenada de reacción, puedo restar la fuerza media, y al fin la energía libre, otra vez, es constante

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

# 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  $- \langle F \rangle_\xi$

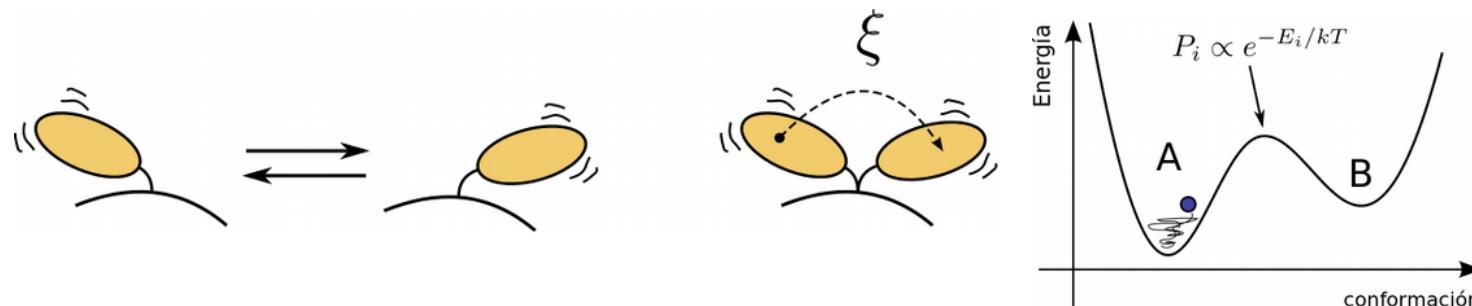
Propago la trayectoria con:  $x(t + \Delta t) = x(t) + v(t)\Delta t + \frac{1}{2m} \left( F(x) - \langle F \rangle_\xi \right) \Delta t^2$

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

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

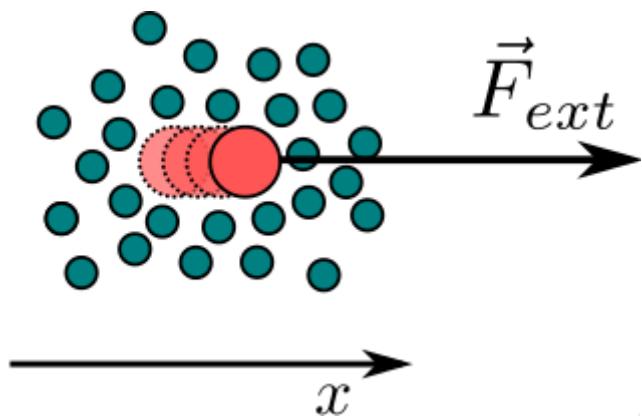
**Fuerzas  
Adaptativas  
(ABF)**

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

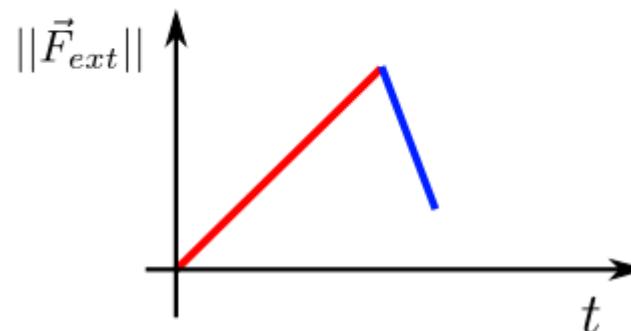
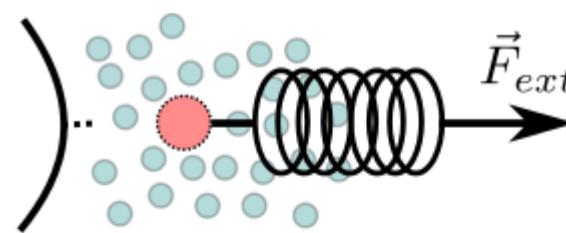
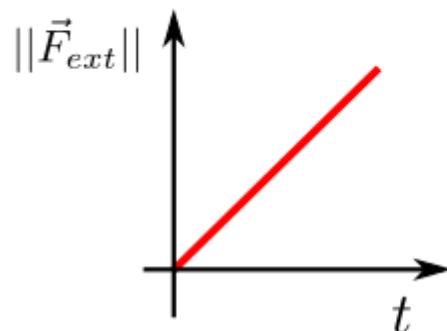
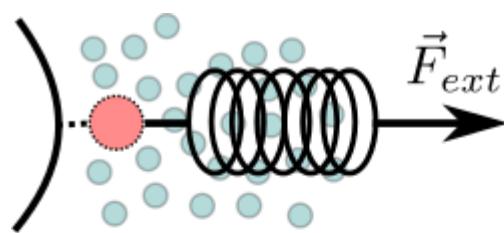
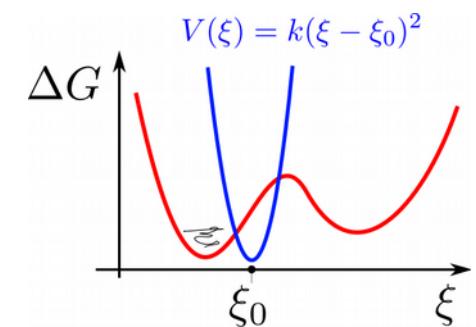
# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones

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



# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones

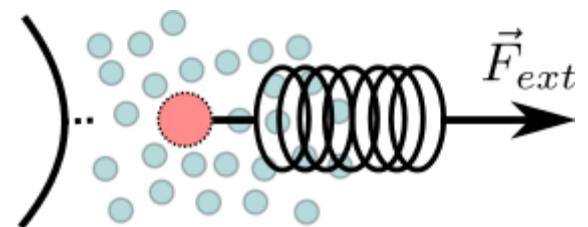
Igualdad de Jarzynski y muestreo de no-equilibrio:

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):



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



Propiedad termodinámica  
(equilibrio)



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

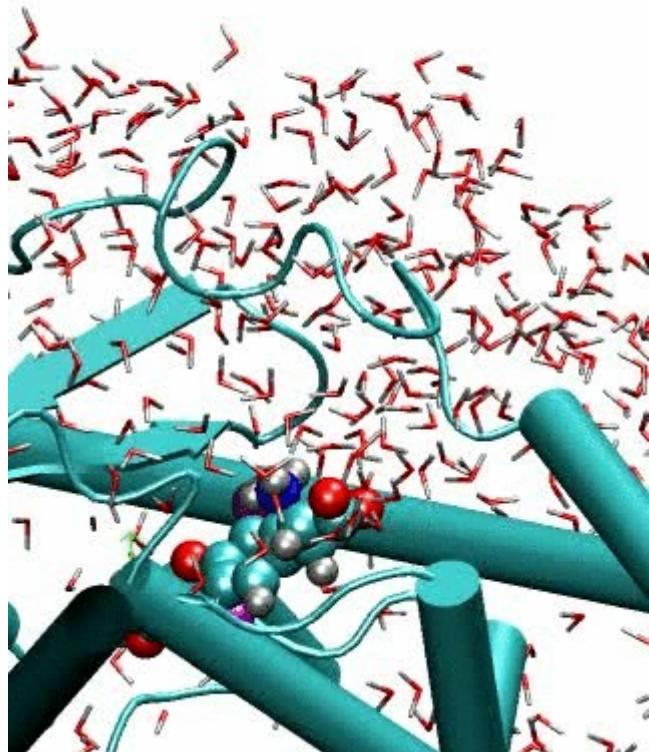
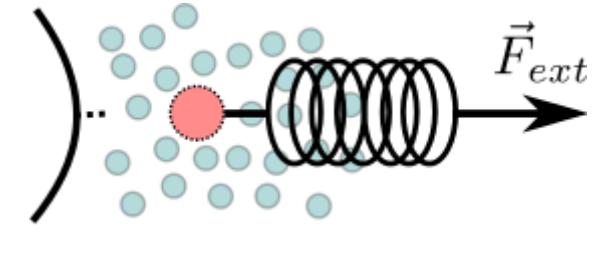
# Energía libre: Muestreo sesgado y variaciones

## Igualdad de Jarzynski y muestreo de no-equilibrio:

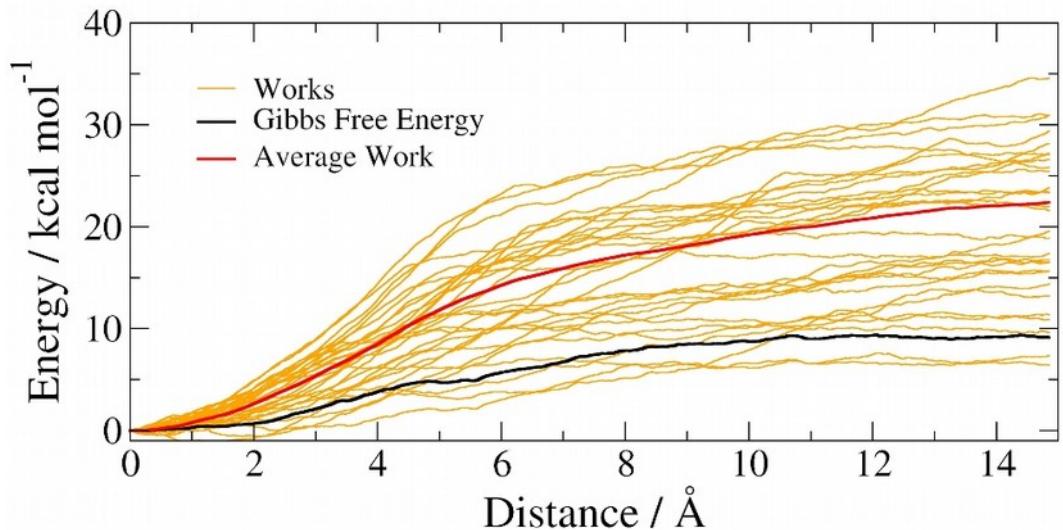
Aplicar fuerza externa sobre el sistema, para inducir la trayectoria de interés

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

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

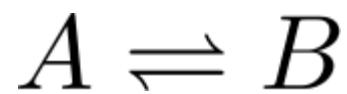


Disociación de un ligando

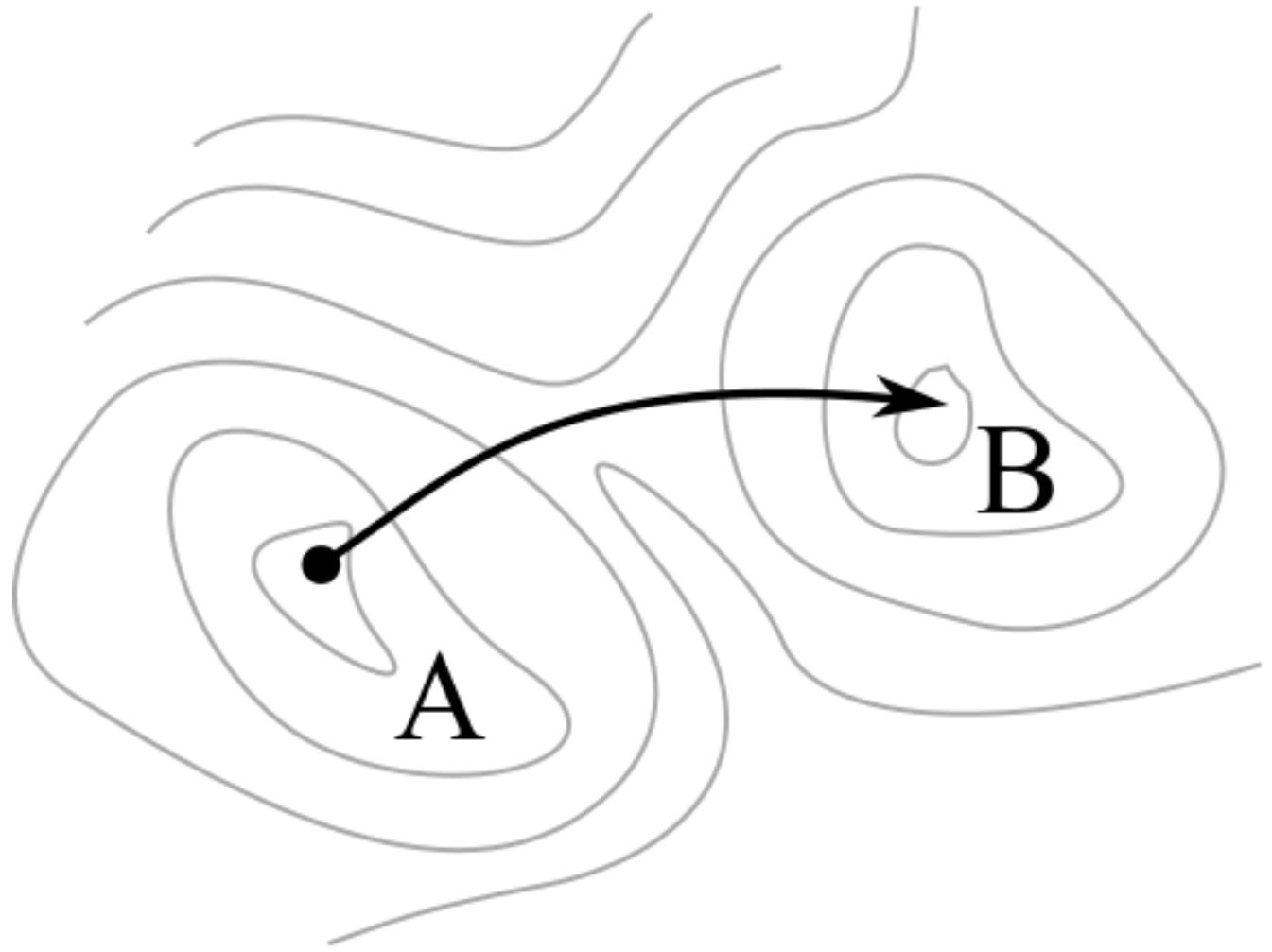


# **Propiedades Cinéticas**

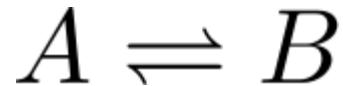
Cual es la velocidad con que A se convierte en B?



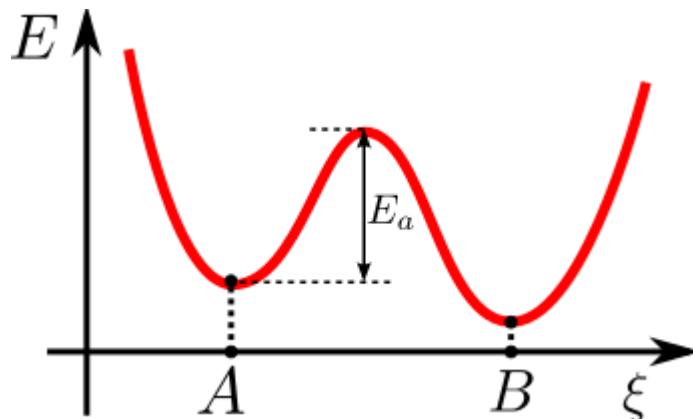
$$K_{eq} = \frac{k_{A \rightarrow B}}{k_{B \rightarrow A}}$$



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



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

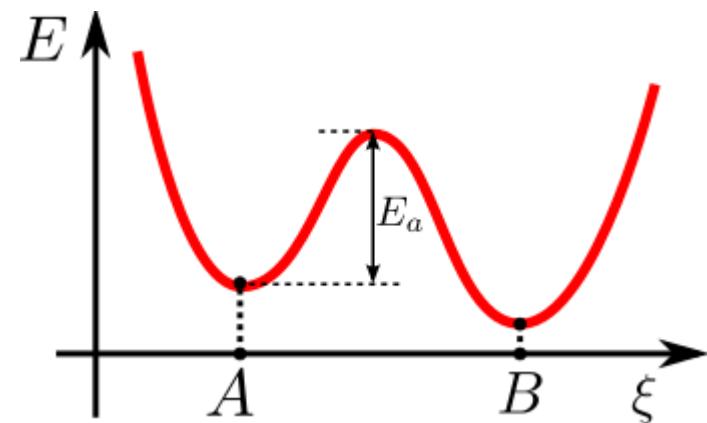
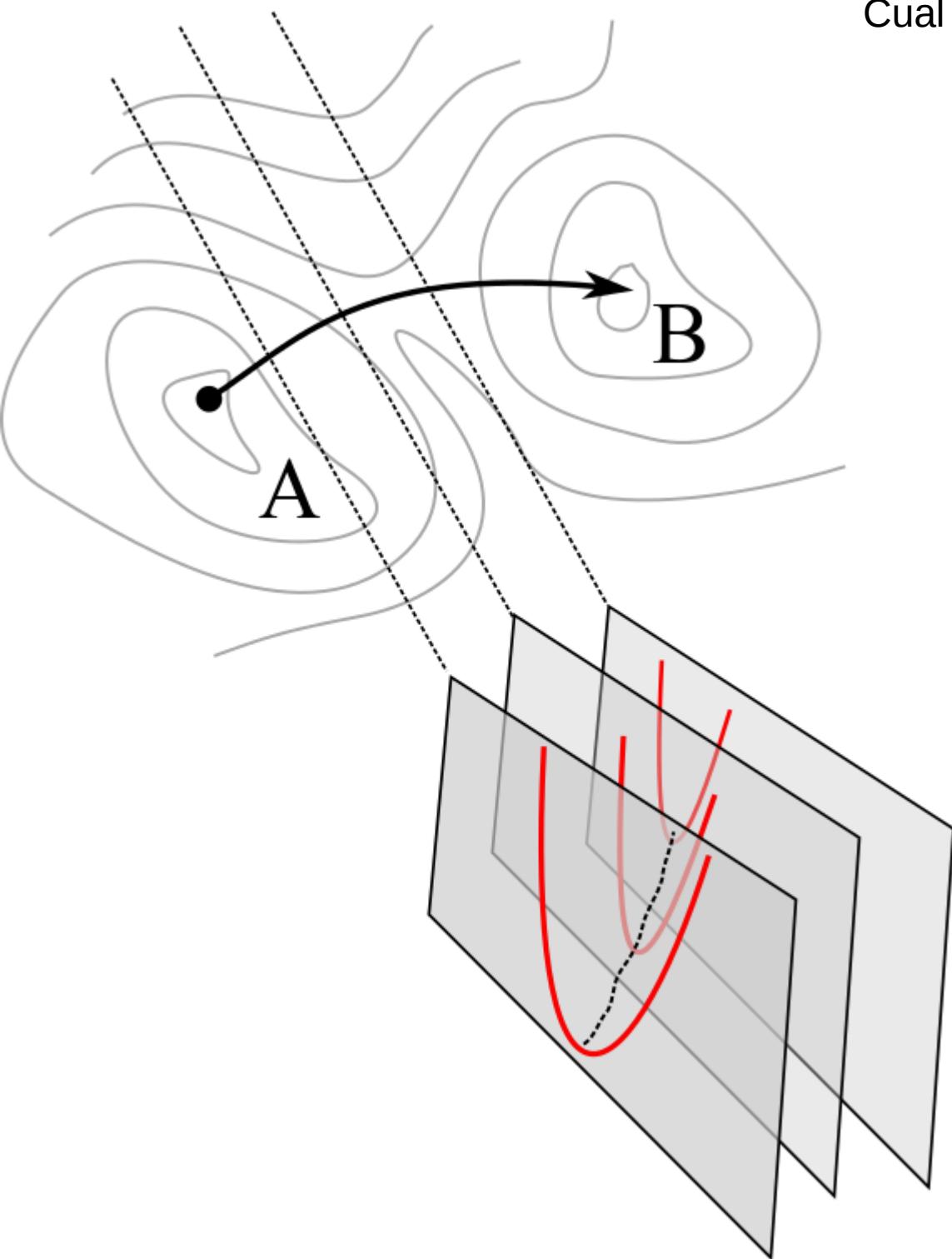


$$k_{A \rightarrow B} = C e^{-E_a/kT}$$

Proporcional al  
“Número de moléculas de A”

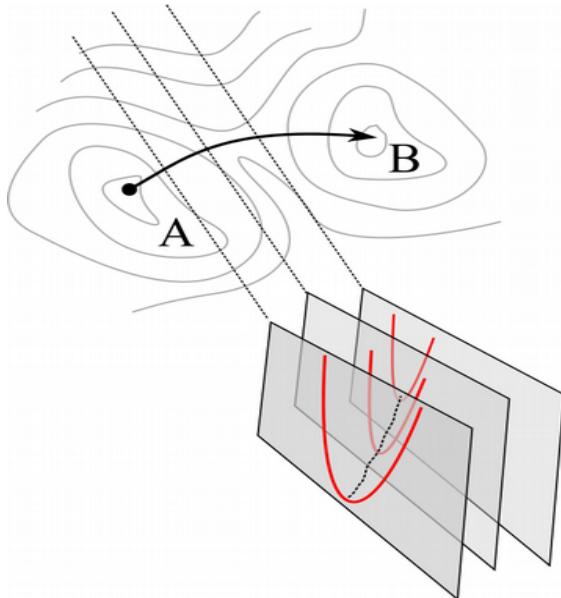
Probabilidad que una  
molécula de A adquiera  
energía suficiente para  
transponer la barrera  
que lleva a B

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

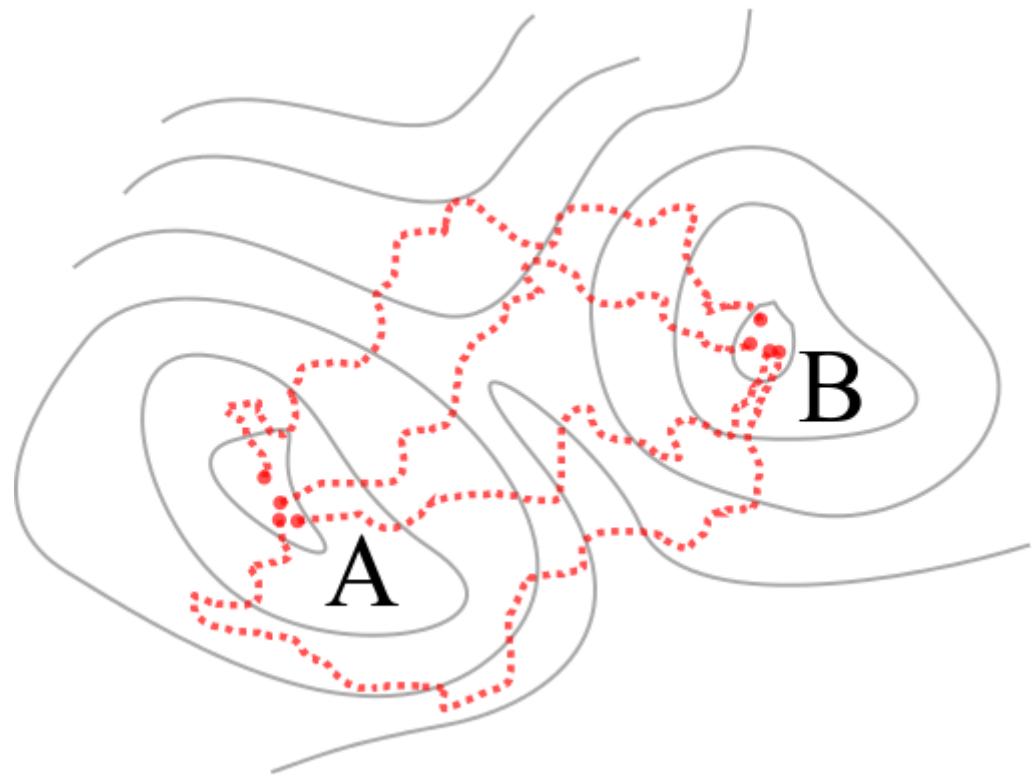


Un único camino puede, en algunos casos ser muy predominante, a punto de que conocer la “trayectoria de mínima energía”, o el en algunos casos nada más que la energía del estado de transición, es suficiente.

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



vs.

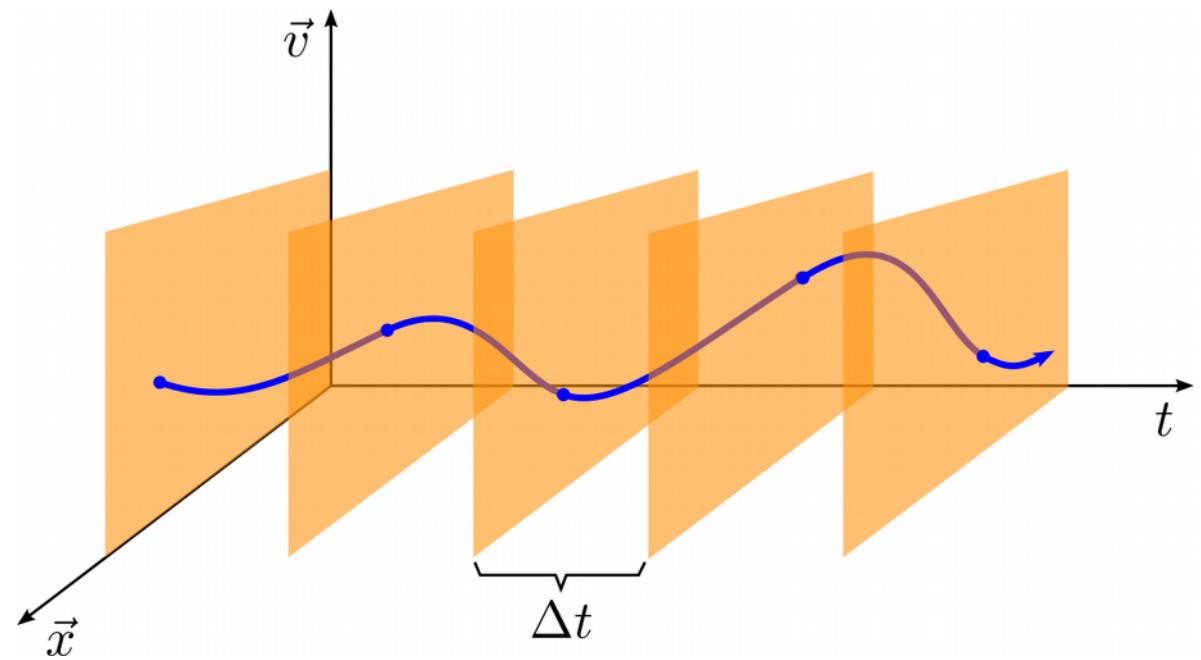
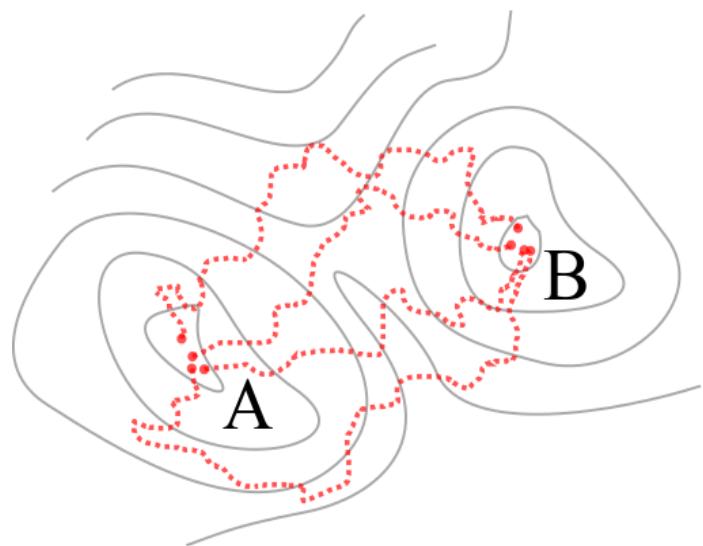


Múltiplos caminos con probabilidades importantes

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



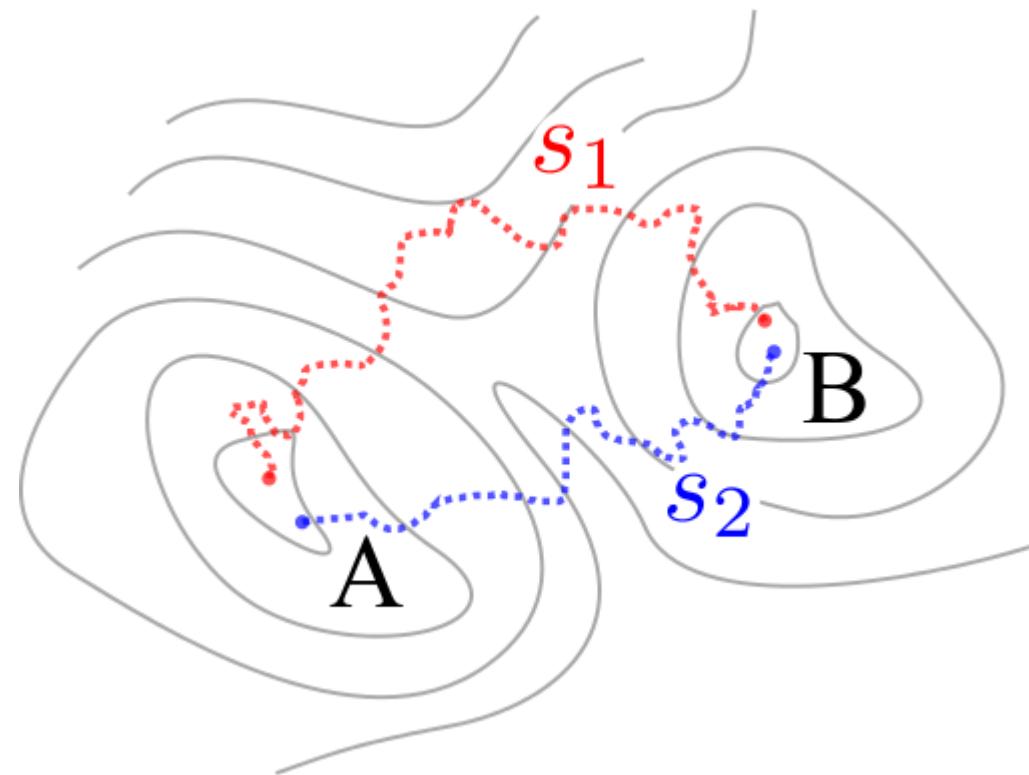
Probabilidad de una trayectoria:

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

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

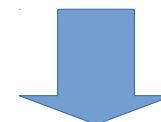
## Muestreo de Caminos de Transición

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



Monte-Carlo en el espacio de trayectorias:

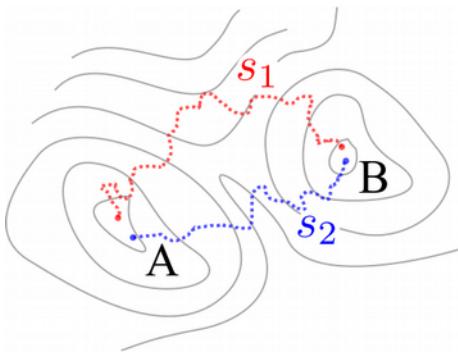
- Dada una trayectoria  $s_1$
- Genero una nueva trayectoria  $s_2$
- Si  $P(s_2) \geq P(s_1)$  acepto  $s_2$
- Si  $P(s_2) < P(s_1)$  acepto con  
con probabilidad  $P(s_2)/P(s_1)$



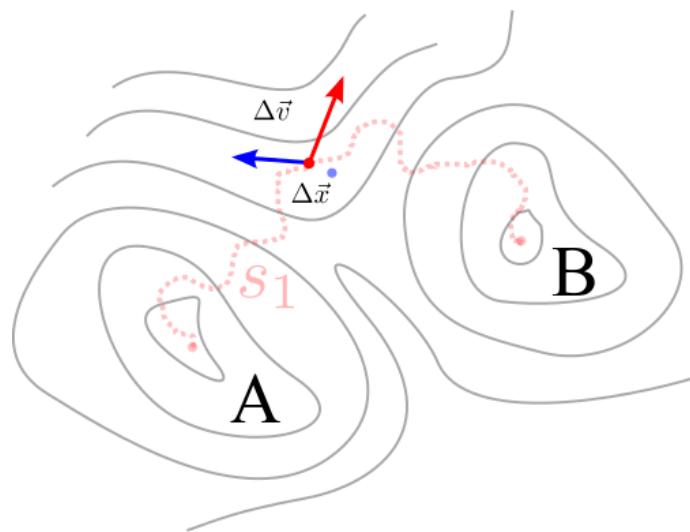
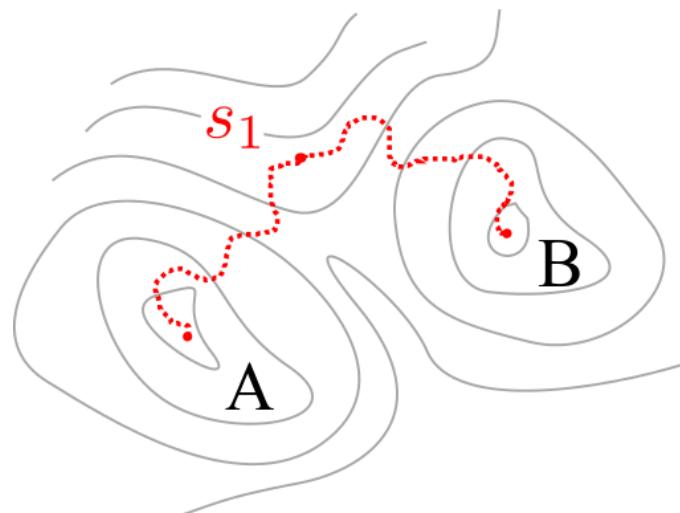
Ensemble de trayectorias  
Propiedades medias

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

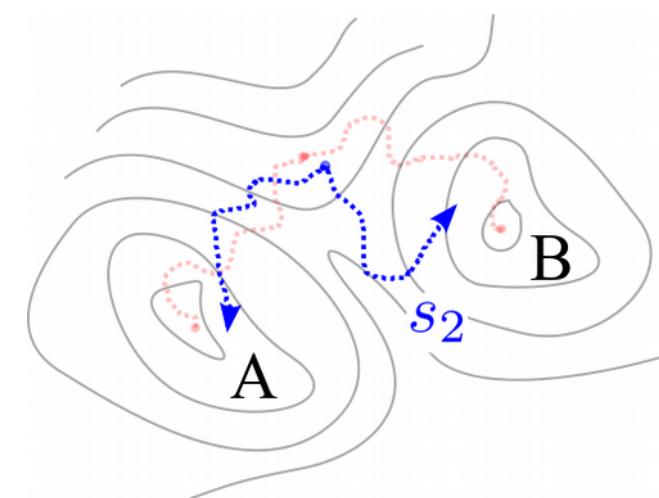
## Muestreo de Caminos de Transición



Generar nuevas trayectorias por perturbación:



Perturbación de posiciones  
y/o velocidades en un  
punto intermedio



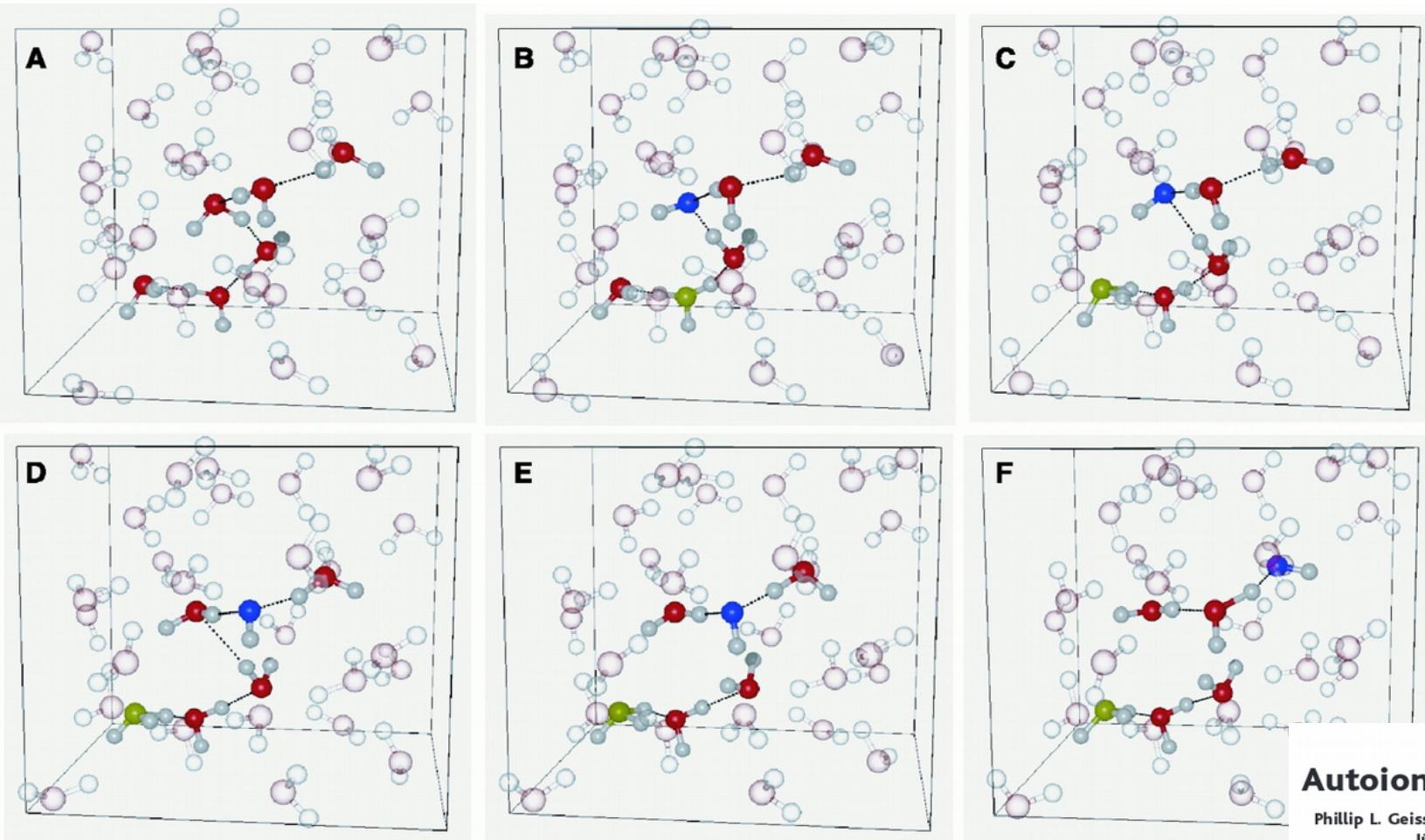
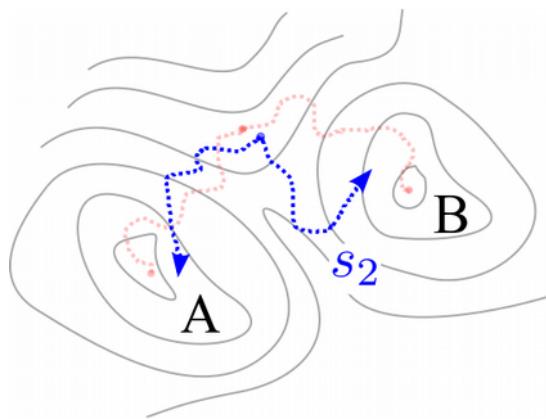
Simulación en ambas  
direcciones temporales

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,<sup>1</sup> Christoph Dellago,<sup>1,2</sup> David Chandler,<sup>1\*</sup>  
Jürg Hutter,<sup>3,†</sup> Michele Parrinello<sup>3</sup>

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 mechanism is revealed by a direct simulation of 50 water molecules in