

Capítulo 3

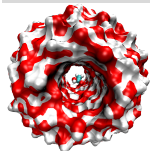
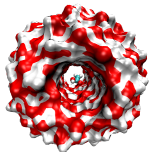
Cálculo de Propiedades

Si Boltzmann levantara la cabeza

Curso de Postgrado

**Curso de Simulación Molecular de Reacciones
Enzimáticas**

Marzo 2008



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

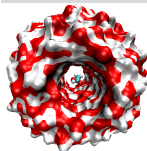
Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Xavier Prat-Resina
xavier@chem.wisc.edu
University of Wisconsin



1 Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

2 Dinámica Molecular

Microscópico - Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y restricciones

3 Propiedades Estructurales

4 Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

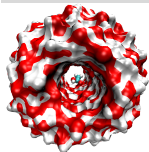
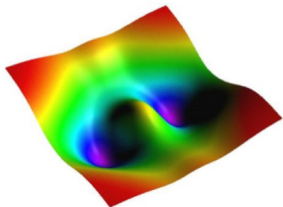
Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Introducción

Como moverse por la PES

Un sistema en fase gas a temperatura ambiente se mueve solo por un valle. Hay pocos mínimos *accesibles* y los pozos de potencial se pueden aproximar a parábolas.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

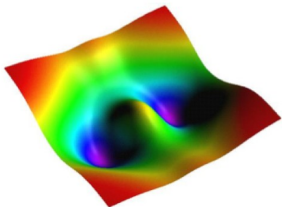
Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

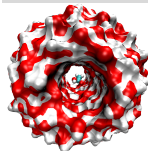
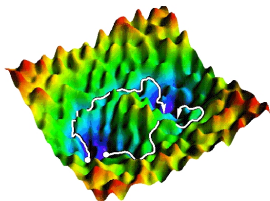
Introducción

Como moverse por la PES

Un sistema en fase gas a temperatura ambiente se mueve solo por un valle. Hay pocos mínimos *accesibles* y los pozos de potencial se pueden aproximar a parábolas.



En fase condensada, debido a los múltiples grados de libertad con poca energía (rotaciones, traslaciones internas), la superficie es rugosa. Ni los métodos ni los conceptos van ser los mismos que en fase gas.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

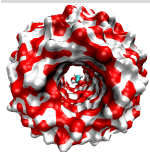
Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Antes de empezar cualquier simulación hay que minimizar el sistema. Lo cual no significa llegar a un mínimo concreto. Casi todos los métodos de minimización evitan el uso de la Hessiana, por razones computacionales.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

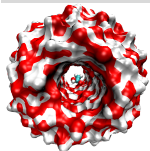
Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Antes de empezar cualquier simulación hay que minimizar el sistema. Lo cual no significa llegar a un mínimo concreto. Casi todos los métodos de minimización evitan el uso de la Hessiana, por razones computacionales.

Métodos para minimizar

- Métodos sin derivadas (*e.g.* simplex)



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

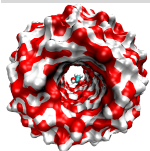
Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Antes de empezar cualquier simulación hay que minimizar el sistema. Lo cual no significa llegar a un mínimo concreto. Casi todos los métodos de minimización evitan el uso de la Hessiana, por razones computacionales.

Métodos para minimizar

- Métodos sin derivadas (*e.g.* simplex)
- Steepest descent
- Conjugate gradient



Introducción

Move-se por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Métodos de optimización

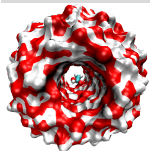
Minimización de estructuras

Antes de empezar cualquier simulación hay que minimizar el sistema. Lo cual no significa llegar a un mínimo concreto. Casi todos los métodos de minimización evitan el uso de la Hessiana, por razones computacionales.

Métodos para minimizar

- Métodos sin derivadas (*e.g.* simplex)
- Steepest descent
- Conjugate gradient
- ABNR
- L-BFGS
- Truncated Newton-Raphson

Debido a la gran dimensionalidad del problema, al uso de coordenadas cartesianas, al uso de métodos basados solo en el gradiente y a las mismas características de la PES, la minimización es un proceso lento.



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

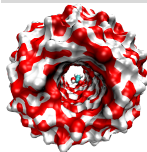
PMF

Casos prácticos

Métodos de optimización

Caminos de reacción en un valle

Si queremos el Minimum Energy Path (MEP) primero tenemos que aceptar que habrá **muchos caminos** que describen el mismo fenómeno. Probablemente con estructuras y energías **diferentes**.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

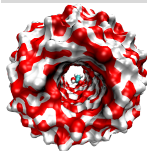
Métodos de optimización

Caminos de reacción en un valle

Si queremos el Minimum Energy Path (MEP) primero tenemos que aceptar que habrá **muchos caminos** que describen el mismo fenómeno. Probablemente con estructuras y energías **diferentes**.

Métodos para calcular el MEP

- Barrido de coordenada



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

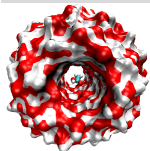
Métodos de optimización

Caminos de reacción en un valle

Si queremos el Minimum Energy Path (MEP) primero tenemos que aceptar que habrá **muchos caminos** que describen el mismo fenómeno. Probablemente con estructuras y energías **diferentes**.

Métodos para calcular el MEP

- Barrido de coordenada
- Conjugate Peak Refinement (CPR)
- Nudged Elastic Band (NEB)



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

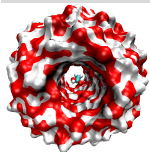
Métodos de optimización

Caminos de reacción en un valle

Si queremos el Minimum Energy Path (MEP) primero tenemos que aceptar que habrá **muchos caminos** que describen el mismo fenómeno. Probablemente con estructuras y energías **diferentes**.

Métodos para calcular el MEP

- Barrido de coordenada
- Conjugate Peak Refinement (CPR)
- Nudged Elastic Band (NEB)
- Encontrar la estructura de Estado de Transición



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Métodos de optimización

Caminos de reacción en un valle

Si queremos el Minimum Energy Path (MEP) primero tenemos que aceptar que habrá **muchos caminos** que describen el mismo fenómeno. Probablemente con estructuras y energías **diferentes**.

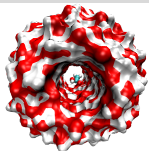
Métodos para calcular el MEP

- Barrido de coordenada
- Conjugate Peak Refinement (CPR)
- Nudged Elastic Band (NEB)
- Encontrar la estructura de Estado de Transición

Hay métodos que añaden temperatura al MEP (*e.g. J. Chem. Phys. (2003) 118(21): 9563-9571*)

Consejo:

Es siempre recomendable hacer un estudio del MEP como paso previo al cálculo de energía libre.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

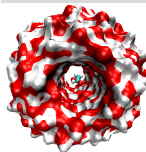
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

velocidades - temperatura

$$\left\langle \sum_i^N \frac{1}{2} m_i v_i^2 \right\rangle = \frac{3}{2} N k_B T$$



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico - Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

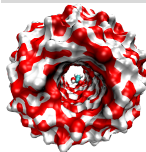
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

velocidades - temperatura

$$\left\langle \sum_i^N \frac{1}{2} m_i v_i^2 \right\rangle = \frac{3}{2} N k_B T$$



RMSF - Factores de temperatura B_i (Última columna PDB)

$$RMSF_i = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i (x_i - \bar{x})^2}; \quad \frac{8\pi^2}{3} RMSF_i^2 = B_i$$

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

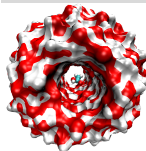
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

velocidades - temperatura

$$\left\langle \sum_i^N \frac{1}{2} m_i v_i^2 \right\rangle = \frac{3}{2} N k_B T$$



RMSF - Factores de temperatura B_i (Última columna PDB)

$$RMSF_i = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i (x_i - \bar{x})^2}; \quad \frac{8\pi^2}{3} RMSF_i^2 = B_i$$

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de
Reacción: Energías
libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Fluctuación de la energía - capacidad calorífica

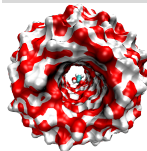
$$\frac{\sigma^2(E)}{k_B T^2} = C_V$$

Estados accesibles - Potenciales termodinámicos

$$-k_B T \ln(Z) = F(NVT)$$

La función de partición es una suma (ponderada) de estados accesibles

$$Z = \frac{1}{h^{3N}} \int_{\mathbf{q}} \int_{\mathbf{p}} d\mathbf{q} d\mathbf{p} e^{-\frac{H(\mathbf{q}, \mathbf{p})}{k_B T}}$$



Introducción

Move-se por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico - Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Estados accesibles - Potenciales termodinámicos

$$-k_B T \ln(Z) = F(NVT)$$

La función de partición es una suma (ponderada) de estados accesibles

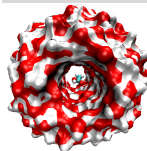
$$Z = \frac{1}{h^{3N}} \int_{\mathbf{q}} \int_{\mathbf{p}} d\mathbf{q} d\mathbf{p} e^{-\frac{H(\mathbf{q}, \mathbf{p})}{k_B T}}$$

Para los que vengan de la química cuántica

En fase gas la energía se puede factorizar en diferentes componentes separables. Por lo tanto la correspondiente función de partición se puede calcular sin tener que hacer Dinámica molecular (e.g. el freq del Gaussian)

$$H_{tot} = H_{trans} + H_{rot} + H_{vib} + H_{elec}$$

$$Z_{tot} = Z_{trans} \cdot Z_{rot} \cdot Z_{vib} \cdot Z_{elec}$$



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico - Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y restricciones

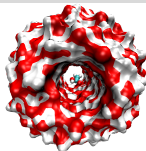
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Las ecuaciones de MD se solucionan **numéricamente** (pasito a pasito). El algoritmo más sencillo es el **Verlet**.

$$\mathbf{q}_{i+1} = (2\mathbf{q}_i - \mathbf{q}_{i-1}) + \mathbf{a}_i(\Delta t)^2$$

donde $\mathbf{a} = \frac{d^2\mathbf{q}}{dt^2} = -\frac{1}{m} \frac{dV}{d\mathbf{q}}$

Es decir, a cada paso hay que calcular la energía (V) y su derivada.

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

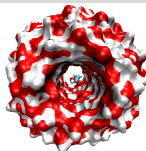
Algoritmos

Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos



Las ecuaciones de MD se solucionan **numéricamente** (pasito a pasito). El algoritmo más sencillo es el **Verlet**.

$$\mathbf{q}_{i+1} = (2\mathbf{q}_i - \mathbf{q}_{i-1}) + \mathbf{a}_i(\Delta t)^2$$

donde $\mathbf{a} = \frac{d^2\mathbf{q}}{dt^2} = -\frac{1}{m} \frac{dV}{d\mathbf{q}}$

Es decir, a cada paso hay que calcular la energía (V) y su derivada.

El **time-step** Δt normalmente es 1 femtosegundo ($\sim \frac{1}{20}$ periodo de vibración)

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

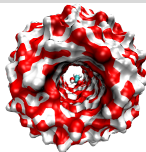
Algoritmos

Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos



Las ecuaciones de MD se solucionan **numéricamente** (pasito a pasito). El algoritmo más sencillo es el **Verlet**.

$$\mathbf{q}_{i+1} = (2\mathbf{q}_i - \mathbf{q}_{i-1}) + \mathbf{a}_i(\Delta t)^2$$

donde $\mathbf{a} = \frac{d^2\mathbf{q}}{dt^2} = -\frac{1}{m} \frac{dV}{d\mathbf{q}}$

Es decir, a cada paso hay que calcular la energía (V) y su derivada.

El **time-step** Δt normalmente es 1 femtosegundo ($\sim \frac{1}{20}$ periodo de vibración)

Algoritmo del estilo SHAKE que congelan los enlaces más cortos (con hidrógenos) pueden permitir aumentar el Δt hasta 2 fs.

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

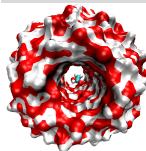
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Características

- Las ecuaciones dinámicas que usamos son inestables e inducen caos. Más que reproducir el sistema a tiempo real queremos sobretodo *muestrear* el espacio de fases

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

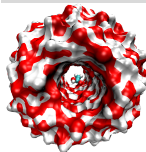
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Características

- Las ecuaciones dinámicas que usamos son inestables e inducen caos. Más que reproducir el sistema a tiempo real queremos sobretodo *muestrear* el espacio de fases
- La hipótesis fundamental es que el promedio de una propiedad O a lo largo del tiempo de nuestra simulación corresponde a la propiedad promedio

$$\langle \hat{O} \rangle = \frac{1}{t_{tot}} \int_0^{t_{tot}} O(t) dt = \frac{1}{N} \sum_i O(t_i)$$

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

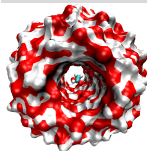
Algoritmos

Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos



Características

- La dinámica se propaga hasta que las propiedades que se calculen sean estables. Una estructura no es **nunca** representativa, sólo el promedio de propiedades.

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

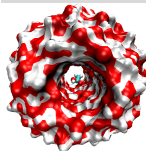
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Características

- La dinámica se propaga hasta que las propiedades que se calculen sean estables. Una estructura no es **nunca** representativa, sólo el promedio de propiedades.
- Toda simulación necesita un proceso de calentamiento y equilibración antes de tomar medidas

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

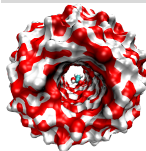
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Características

- La dinámica se propaga hasta que las propiedades que se calculen sean estables. Una estructura no es **nunca** representativa, sólo el promedio de propiedades.
- Toda simulación necesita un proceso de calentamiento y equilibración antes de tomar medidas
- Es mejor hacer simulaciones cortas cambiando las condiciones iniciales, que una sola simulación larga. ver Karplus et al. Prot. Sci. 7, 649 (1998)

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

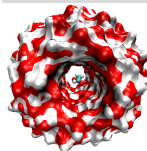
PMF

Casos prácticos

Dinámica de Langevin y Browniana

En algunos casos para simular el efecto térmico de un entorno inexistente es útil usar una combinación de rozamiento sobre la velocidad (Langevin) y una fuerza estocástica o aleatoria (Browniana). Las ecuaciones de movimiento en este caso son:

$$m_i \ddot{q}(t) = F_i - m_i \beta_i \dot{q}(t) + f_i(t)$$



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Dinámica de Langevin y Browniana

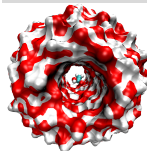
En algunos casos para simular el efecto térmico de un entorno inexistente es útil usar una combinación de rozamiento sobre la velocidad (Langevin) y una fuerza estocástica o aleatoria (Browniana). Las ecuaciones de movimiento en este caso son:

$$m_i \ddot{q}(t) = F_i - m_i \beta_i \dot{q}(t) + f_i(t)$$

Si a esta ecuación le añadimos el término de restricción

$$-m_i \Omega_i^2 [q_i(t) - q_i^{ref}]$$

tenemos el método Stochastic Boundary Molecular Dynamics (SBMD) que se usa habitualmente en QM/MM para simular un entorno inexistente. Cui et al. J. Phys. Chem. B, 110 (13):6458-6469, 2006



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Dinámica de Langevin y Browniana

En algunos casos para simular el efecto térmico de un entorno inexistente es útil usar una combinación de rozamiento sobre la velocidad (Langevin) y una fuerza estocástica o aleatoria (Browniana). Las ecuaciones de movimiento en este caso son:

$$m_i \ddot{q}(t) = F_i - m_i \beta_i \dot{q}(t) + f_i(t)$$

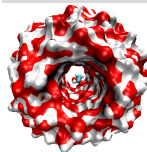
Si a esta ecuación le añadimos el término de restricción

$$-m_i \Omega_i^2 [q_i(t) - q_i^{ref}]$$

tenemos el método Stochastic Boundary Molecular Dynamics (SBMD) que se usa habitualmente en QM/MM para simular un entorno inexistente. Cui et al. J. Phys. Chem. B, 110 (13):6458-6469, 2006

Dinámica Carr-Parrinello (CPMD)

Se propagan los electrones a una temperatura diferente que los núcleos. Ecuaciones muy parametrizadas.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

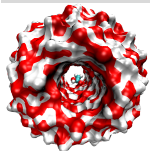
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

En las ecuaciones de MD se conserva la energía (colectivo micro-canónico NVE). Si queremos *muestrear* el colectivo NPT o NVT hay que modificar artificialmente las velocidades. La temperatura (no la energía) se mantiene constante con termostatos.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

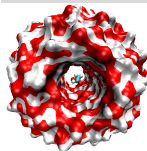
En las ecuaciones de MD se conserva la energía (colectivo micro-canónico NVE). Si queremos *muestrear* el colectivo NPT o NVT hay que modificar artificialmente las velocidades. La temperatura (no la energía) se mantiene constante con termostatos.

Termostato de Berendsen

Escalamos las velocidades con un factor λ

$$\lambda^2 = 1 + \frac{\Delta t}{\tau} \left(\frac{T_{requerida}}{T_{actual}} - 1 \right)$$

Donde τ es un parámetro acoplado a un baño externo



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

En las ecuaciones de MD se conserva la energía (colectivo micro-canónico NVE). Si queremos *muestrear* el colectivo NPT o NVT hay que modificar artificialmente las velocidades. La temperatura (no la energía) se mantiene constante con termostatos.

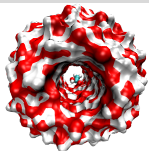
Termostato de Berendsen

Escalamos las velocidades con un factor λ

$$\lambda^2 = 1 + \frac{\Delta t}{\tau} \left(\frac{T_{requerida}}{T_{actual}} - 1 \right)$$

Donde τ es un parámetro acoplado a un baño externo

El termostato más popular es el de Nose-Hoover. Es un método con un Lagrangiano extendido (como el CPMD).



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

En las ecuaciones de MD se conserva la energía (colectivo micro-canónico NVE). Si queremos *muestrear* el colectivo NPT o NVT hay que modificar artificialmente las velocidades. La temperatura (no la energía) se mantiene constante con termostatos.

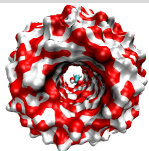
Termostato de Berendsen

Escalamos las velocidades con un factor λ

$$\lambda^2 = 1 + \frac{\Delta t}{\tau} \left(\frac{T_{requerida}}{T_{actual}} - 1 \right)$$

Donde τ es un parámetro acoplado a un baño externo

El termostato más popular es el de Nose-Hoover. Es un método con un Lagrangiano extendido (como el CPMD). Para mantener constante la presión (colectivo *e.g* NPT) se puede aplicar el mismo factor de escalaje o también con un Lagrangiano extendido.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

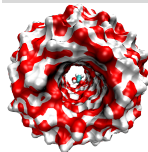
Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Dinámica Molecular

Constricciones y restricciones

Si queremos limitar el movimiento de algún grado de libertad tenemos dos posibilidades



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

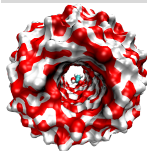
Dinámica Molecular

Constricciones y restricciones

Si queremos limitar el movimiento de algún grado de libertad tenemos dos posibilidades

Constricciones

- Se modifican las ecuaciones de movimiento para congelar completamente el grado de libertad.
- El ejemplo por excelencia es el SHAKE. También se usa en algunos cálculos de energía libre y en Targeted MD.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Si queremos limitar el movimiento de algún grado de libertad tenemos dos posibilidades

Constricciones

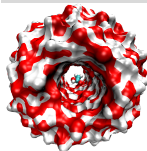
- Se modifican las ecuaciones de movimiento para congelar completamente el grado de libertad.
- El ejemplo por excelencia es el SHAKE. También se usa en algunos cálculos de energía libre y en Targeted MD.

Restricciones

- Se añade un potencial adicional, normalmente parabólico, que penaliza cuando el grado de libertad se aleja del valor requerido.

$$V_{tot} = V_0 + \frac{1}{2}k(q - q_{ref})^2$$

- Se usa en Umbrella Sampling, SBMD y cuando se quiere calentar un sistema poco a poco.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y restricciones

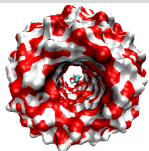
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



El esquema de un programa para la MD es muy simple

```
inicializar (estructura, velocidades)
para ( t = 0; t <= tmax ; t=t+tstep)
    calcula energia y gradiente
    calcula nuevas posiciones (integra)
    aplica constricciones a enlaces (shake)
    escribe propiedades (q, T, E)
    escala velocidades
    t = t+tstep
fin
```

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos

Constricciones y restricciones

Propiedades Estructurales

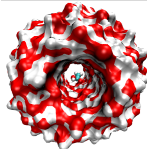
Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Root Mean Square Deviation (RMSD)

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i^N (\mathbf{q}_i - \mathbf{q}_{ref})^2}$$

N es el número de átomos. Es útil para comparar dos estructuras o medir como evoluciona una estructura a lo largo del tiempo. No confundir con el RMSF que nos da la fluctuación de cada átomo.



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

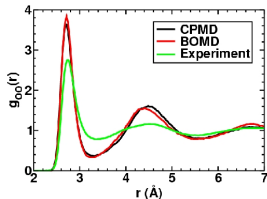
Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Root Mean Square Deviation (RMSD)

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i^N (\mathbf{q}_i - \mathbf{q}_{ref})^2}$$

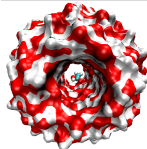
N es el número de átomos. Es útil para comparar dos estructuras o medir como evoluciona una estructura a lo largo del tiempo. No confundir con el RMSF que nos da la fluctuación de cada átomo.



Función de distribución radial (RDF)

La $g(r)$ nos indica el entorno esférico de un átomo

$$g(r) = \frac{V}{N^2} \left\langle \sum_{i,j \neq i} \delta(r - r_{ij}) \right\rangle$$



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

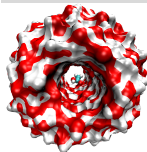
Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Principal Component Analysis

A lo largo de la dinámica se puede medir como el movimiento de residuos está correlacionado con otros. La correlación se mide con la matriz de covarianza

$$Cov_{ij} = \langle (\mathbf{q}_i - \bar{\mathbf{q}}_i) \cdot (\mathbf{q}_j - \bar{\mathbf{q}}_j) \rangle$$



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

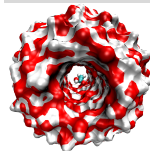
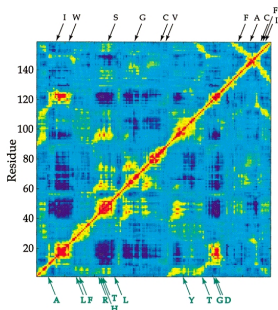
PMF

Casos prácticos

Principal Component Analysis

A lo largo de la dinámica se puede medir como el movimiento de residuos está correlacionado con otros. La correlación se mide con la matriz de covarianza

$$Cov_{ij} = \langle (\mathbf{q}_i - \bar{\mathbf{q}}_i) \cdot (\mathbf{q}_j - \bar{\mathbf{q}}_j) \rangle$$



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

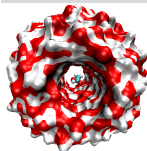
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos
PMF
Casos prácticos

Análisis

La diagonalización de **Cov** nos puede permitir hacer un análisis *quasi-armónico* para calcular la función de partición, parecido al *fase gas*. No hablaremos del NMA



Calcularemos siempre energías libres relativas a otro estado.

$$\Delta F = F_1 - F_0 = -k_B T \ln \frac{Z_1}{Z_0}$$

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

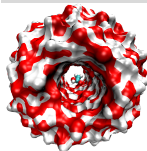
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Calcularemos siempre energías libres relativas a otro estado.

$$\Delta F = F_1 - F_0 = -k_B T \ln \frac{Z_1}{Z_0}$$

Hay dos tipos principales de procesos para los que podemos calcular energías libres:

- 1 Proceso alquímico: por ejemplo hacer desaparecer el solvente.
- 2 Cálculo del potencial de fuerza media (PMF): por ejemplo la energía asociada al mover una distancia inter-atómica.

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

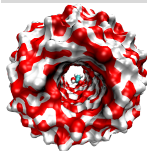
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Energías asociadas a cambios alquímicos

- Es un proceso ficticio que se lleva a cabo haciendo aparecer y desaparecer elementos y/o interacciones.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

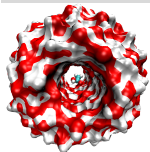
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Energías asociadas a cambios alquímicos

- Es un proceso ficticio que se lleva a cabo haciendo aparecer y desaparecer elementos y/o interacciones.
- Cerrando un ciclo termodinámico podemos calcular la magnitud que nos falta.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

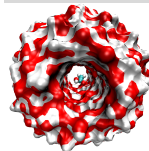
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Energías asociadas a cambios alquímicos

- Es un proceso ficticio que se lleva a cabo haciendo aparecer y desaparecer elementos y/o interacciones.
- Cerrando un ciclo termodinámico podemos calcular la magnitud que nos falta.
- Un ejemplo: Como calcular la energía de binding de un substrato a partir de la energía de binding de otro substrato.



Introducción

Move por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

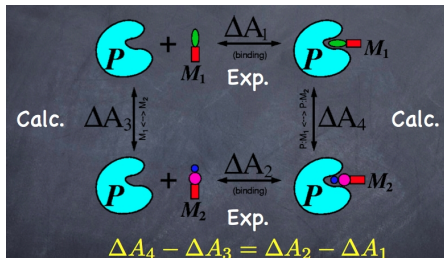
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

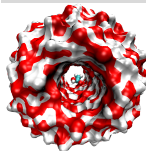


Energía Libre

Tipos: Potencial de Fuerza Media (PMF)

Es muy común querer calcular la energía libre asociada a un parámetro χ (e.g. coordenada de reacción).

$$F(\chi) = -k_B T \ln Z(\chi) = -k_B T \ln \frac{\int d\mathbf{q} \delta(\chi'(\mathbf{q}) - \chi) e^{-V(\mathbf{q})/k_B T}}{\int d\mathbf{q} e^{-V(\mathbf{q})/k_B T}}$$



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

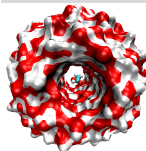
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Energía Libre

Tipos: Potencial de Fuerza Media (PMF)



Es muy común querer calcular la energía libre asociada a un parámetro χ (e.g. coordenada de reacción).

$$F(\chi) = -k_B T \ln Z(\chi) = -k_B T \ln \frac{\int d\mathbf{q} \delta(\chi'(\mathbf{q}) - \chi) e^{-V(\mathbf{q})/k_B T}}{\int d\mathbf{q} e^{-V(\mathbf{q})/k_B T}}$$

Es decir, calculamos la **probabilidad** de que de todos los estados posibles (denominador) el sistema tenga el valor de la coordenada de reacción χ (numerador)

Hay que propagar la dinámica hasta **converger** la probabilidad.

Introducción

Move por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

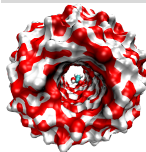
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Rare events

- Es difícil converger calculos que implican barreras mayores de $\sim k_B T$ (rare event)

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

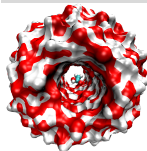
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Rare events

- Es difícil converger calculos que implican barreras mayores de $\sim k_B T$ (rare event)
- Por ejemplo las reacciones enzimáticas tienen lugar en el orden del microsegundo y nuestras dinámicas a Marzo 2008 no pasan de las decenas de nanosegundos. No vamos a ver nada interesante.

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

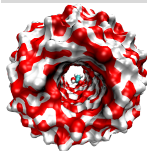
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Rare events

- Es difícil converger calculos que implican barreras mayores de $\sim k_B T$ (rare event)
- Por ejemplo las reacciones enzimáticas tienen lugar en el orden del microsegundo y nuestras dinámicas a Marzo 2008 no pasan de las decenas de nanosegundos. No vamos a ver nada interesante.
- Hay que **forzar** la dinámica (con constricciones o restricciones) para poder barrer el intervalo de χ que queremos estudiar

Introduccion

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

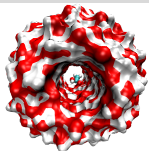
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Rare events

- Es difícil converger calculos que implican barreras mayores de $\sim k_B T$ (rare event)
- Por ejemplo las reacciones enzimáticas tienen lugar en el orden del microsegundo y nuestras dinámicas a Marzo 2008 no pasan de las decenas de nanosegundos. No vamos a ver nada interesante.
- Hay que **forzar** la dinámica (con constricciones o restricciones) para poder barrer el intervalo de χ que queremos estudiar
- Habrá que calcular la energía libre para diferentes valores de χ (**ventanas**)

Introduccion

Moveise por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

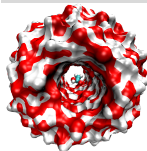
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Métodos para calcular PMF

- Free Energy Perturbation (FEP)
R. W. Zwanzig, J. Chem. Phys. 22, 1420 (1954)
- Thermodynamic Integration (TI)
J. G. Kirkwood, J. Chem. Phys. 3, 300 (1935)
- Umbrella Sampling (US)
GM Torrie JP Valleau J. Comput. Phys. 23:187199 (1977)

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

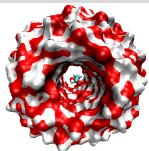
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Métodos para calcular PMF

- Free Energy Perturbation (FEP)
R. W. Zwanzig, J. Chem. Phys. 22, 1420 (1954)
- Thermodynamic Integration (TI)
J. G. Kirkwood, J. Chem. Phys. 3, 300 (1935)
- Umbrella Sampling (US)
GM Torrie JP Valleau J. Comput. Phys. 23:187199 (1977)

FEP y TI congelan (constringen) el grado de libertad, la US lo restringe.

Una comparación para reacciones enzimáticas de los tres métodos se puede encontrar en

Thiel et al. J. Chem. Theory Comput., 2 (2), 452 -461, 2006.

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

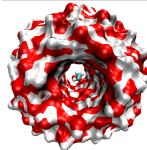
PMF

Casos prácticos

Proceso de A a B

Si la coordenada que barreemos χ es la energía (χ podría ser geométrica) podemos diseñar un camino de reacción muy sencillo. Como ΔF es función de estado no depende del camino. Hacemos, por ejemplo, un camino lineal escalado por un factor λ .

$$V(\lambda) = (1 - \lambda)V_A + \lambda V_B$$



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Proceso de A a B

Si la coordenada que barreemos χ es la energía (χ podría ser geométrica) podemos diseñar un camino de reacción muy sencillo. Como ΔF es función de estado no depende del camino. Hacemos, por ejemplo, un camino lineal escalado por un factor λ .

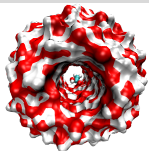
$$V(\lambda) = (1 - \lambda)V_A + \lambda V_B$$

número de ventana

$$\lambda = 0,0 \rightarrow 0,1$$

expresión de la energía libre

$$\Delta F_{0,0-0,1} = -k_B T \ln \langle e^{[V(\lambda=0,1) - V(\lambda=0,0)]/k_B T} \rangle_{\lambda=0,0}$$



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

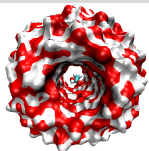
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Proceso de A a B

Si la coordenada que barreemos χ es la energía (χ podría ser geométrica) podemos diseñar un camino de reacción muy sencillo. Como ΔF es función de estado no depende del camino. Hacemos, por ejemplo, un camino lineal escalado por un factor λ .

$$V(\lambda) = (1 - \lambda)V_A + \lambda V_B$$

número de ventana	expresión de la energía libre
$\lambda = 0,0 \rightarrow 0,1$	$\Delta F_{0,0-0,1} = -k_B T \ln \langle e^{[V(\lambda=0,1) - V(\lambda=0,0)]/k_B T} \rangle_{\lambda=0,0}$
$\lambda = 0,1 \rightarrow 0,2$	$\Delta F_{0,1-0,2} = -k_B T \ln \langle e^{[V(\lambda=0,2) - V(\lambda=0,1)]/k_B T} \rangle_{\lambda=0,1}$
...	...
$\lambda = 0,9 \rightarrow 1,0$	$\Delta F_{0,9-1,0} = -k_B T \ln \langle e^{[V(\lambda=1,0) - V(\lambda=0,9)]/k_B T} \rangle_{\lambda=0,9}$

- El total es $\Delta F_{A \rightarrow B} = \sum_i \Delta F_{\lambda_i - \lambda_{i+1}}$

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

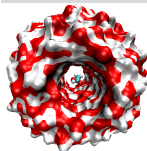
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Proceso de A a B

Si la coordenada que barreemos χ es la energía (χ podría ser geométrica) podemos diseñar un camino de reacción muy sencillo. Como ΔF es función de estado no depende del camino. Hacemos, por ejemplo, un camino lineal escalado por un factor λ .

$$V(\lambda) = (1 - \lambda)V_A + \lambda V_B$$

número de ventana	expresión de la energía libre
$\lambda = 0,0 \rightarrow 0,1$	$\Delta F_{0,0 \rightarrow 0,1} = -k_B T \ln \langle e^{[V(\lambda=0,1) - V(\lambda=0,0)]/k_B T} \rangle_{\lambda=0,0}$
$\lambda = 0,1 \rightarrow 0,2$	$\Delta F_{0,1 \rightarrow 0,2} = -k_B T \ln \langle e^{[V(\lambda=0,2) - V(\lambda=0,1)]/k_B T} \rangle_{\lambda=0,1}$
...	...
$\lambda = 0,9 \rightarrow 1,0$	$\Delta F_{0,9 \rightarrow 1,0} = -k_B T \ln \langle e^{[V(\lambda=1,0) - V(\lambda=0,9)]/k_B T} \rangle_{\lambda=0,9}$

- El total es $\Delta F_{A \rightarrow B} = \sum_i \Delta F_{\lambda_i \rightarrow \lambda_{i+1}}$
- El número de ventanas necesarias dependerá del sistema.
- Cuidado con los problemas de histéresis:
 $\Delta F_{0,0 \rightarrow 0,1} = \Delta F_{0,1 \rightarrow 0,0} ?$

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

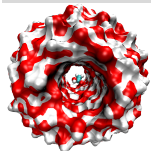
PMF

Casos prácticos

Proceso de A a B

$$\Delta F = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \frac{\delta F(\lambda)}{\delta \lambda} d\lambda = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle d\lambda$$

En cada ventana mantenemos el sistema a una λ fija y hacemos el promedio de la derivada



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Proceso de A a B

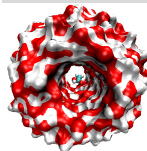
$$\Delta F = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \frac{\delta F(\lambda)}{\delta \lambda} d\lambda = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda$$

En cada ventana mantenemos el sistema a una λ fija y hacemos el promedio de la derivada

Si usamos un potencial escalado como el anterior ($\lambda = 0 \rightarrow 1$)

Nota: uso indistintamente λ y χ

número de ventana	expresión de la energía libre
$\lambda = 0,0$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda} \right)_{\lambda=0,0} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,0}$



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Proceso de A a B

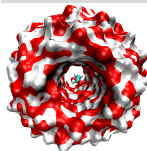
$$\Delta F = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \frac{\delta F(\lambda)}{\delta \lambda} d\lambda = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda$$

En cada ventana mantenemos el sistema a una λ fija y hacemos el promedio de la derivada

Si usamos un potencial escalado como el anterior ($\lambda = 0 \rightarrow 1$)

Nota: uso indistintamente λ y χ

número de ventana	expresión de la energía libre
$\lambda = 0,0$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda}\right)_{\lambda=0,0} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,0}$
$\lambda = 0,1$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda}\right)_{\lambda=0,1} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,1}$
...	...
$\lambda = 0,9$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda}\right)_{\lambda=0,9} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,1}$



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Proceso de A a B

$$\Delta F = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \frac{\delta F(\lambda)}{\delta \lambda} d\lambda = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda$$

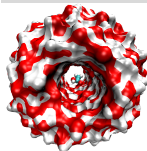
En cada ventana mantenemos el sistema a una λ fija y hacemos el promedio de la derivada

Si usamos un potencial escalado como el anterior ($\lambda = 0 \rightarrow 1$)

Nota: uso indistintamente λ y χ

número de ventana	expresión de la energía libre
$\lambda = 0,0$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda}\right)_{\lambda=0,0} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,0}$
$\lambda = 0,1$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda}\right)_{\lambda=0,1} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,1}$
...	...
$\lambda = 0,9$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda}\right)_{\lambda=0,9} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,1}$

- El total es la integral de las derivadas



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Proceso de A a B

$$\Delta F = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \frac{\delta F(\lambda)}{\delta \lambda} d\lambda = \int_{A(\lambda)}^{B(\lambda)} \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda$$

En cada ventana mantenemos el sistema a una λ fija y hacemos el promedio de la derivada

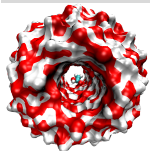
Si usamos un potencial escalado como el anterior ($\lambda = 0 \rightarrow 1$)

Nota: uso indistintamente λ y χ

número de ventana	expresión de la energía libre
$\lambda = 0,0$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda}\right)_{\lambda=0,0} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,0}$
$\lambda = 0,1$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda}\right)_{\lambda=0,1} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,1}$
...	...
$\lambda = 0,9$	$\left(\frac{\delta F}{\delta \lambda}\right)_{\lambda=0,9} = \left\langle \frac{\delta V(\lambda)}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda=0,1}$

- El total es la integral de las derivadas
- Como en todo cálculo promedio hay que evaluar la convergencia y el error asociado

Karplus et. al J. Chem. Phys. 2004, 120, 6, 2618-2628



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

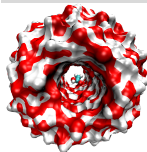
Casos prácticos

Energía Libre: PMF

Umbrella Sampling

Introducimos un potencial adicional para **inducir** a la coordenada a un valor deseado χ_i

$$V' = V_0 + V_b(\chi) \quad ; \text{e.g.} \quad V_b(\chi) = \frac{1}{2}k(\chi - \chi_i)^2$$



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

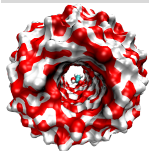
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Introducimos un potencial adicional para **inducir** a la coordenada a un valor deseado χ_i

$$V' = V_0 + V_b(\chi) \quad ; \text{e.g.} \quad V_b(\chi) = \frac{1}{2}k(\chi - \chi_i)^2$$



Bias / Unbias

Debido a este potencial visitamos zonas que no serían térmicamente fáciles de acceder. La probabilidad que calculamos $P^b(\chi_i)$ es artificial.

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

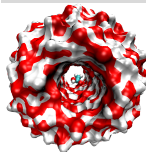
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Introducimos un potencial adicional para **inducir** a la coordenada a un valor deseado χ_i

$$V' = V_0 + V_b(\chi) \quad ; \text{e.g.} \quad V_b(\chi) = \frac{1}{2}k(\chi - \chi_i)^2$$



Bias / Unbias

Debido a este potencial visitamos zonas que no serían térmicamente fáciles de acceder. La probabilidad que calculamos $P^b(\chi_i)$ es artificial.

$$F(\chi_i) = -k_B T \ln P^b(\chi_i) - V_b(\chi_i) + \text{const}$$

Introducción

Movearse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

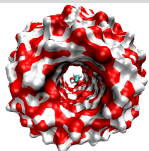
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Introducimos un potencial adicional para **inducir** a la coordenada a un valor deseado χ_i

$$V' = V_0 + V_b(\chi) \quad ; e.g. \quad V_b(\chi) = \frac{1}{2}k(\chi - \chi_i)^2$$



Bias / Unbias

Debido a este potencial visitamos zonas que no serían térmicamente fáciles de acceder. La probabilidad que calculamos $P^b(\chi_i)$ es artificial.

$$F(\chi_i) = -k_B T \ln P^b(\chi_i) - V_b(\chi_i) + \text{const}$$

En umbrella sampling se usa el método WHAM para calcular el perfil de energía libre total a partir de las ventanas F_i

<http://membrane.urmc.rochester.edu/wham/index.html>

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

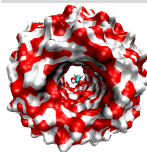
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Por ejemplo, si χ es una distancia r entre el valor 1.1 a 2.6.

$$r = 1,1 \quad V_b(1,1) = \frac{1}{2}k(r - 1,1)^2 \quad F_{(r=1,1)} = -k_B T \ln P^b(r = 1,1) - V_b(1,1) + const$$



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

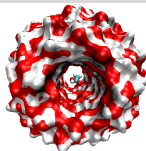
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



Por ejemplo, si χ es una distancia r entre el valor 1.1 a 2.6.

	número de ventana	expresión de la energía libre
$r = 1,1$	$V_b(1,1) = \frac{1}{2}k(r - 1,1)^2$	$F_{(r=1,1)} = -k_B T \ln P^b(r = 1,1) - V_b(1,1) + const$
$r = 1,2$	$V_b(1,2) = \frac{1}{2}k(r - 1,2)^2$	$F_{(r=1,2)} = -k_B T \ln P^b(r = 1,2) - V_b(1,2) + const$

$r = 2,6$	$V_b(2,6) = \frac{1}{2}k(r - 2,6)^2$	$F_{(r=2,6)} = -k_B T \ln P^b(r = 2,6) - V_b(2,6) + const$

Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

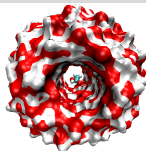
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

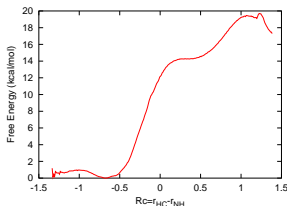
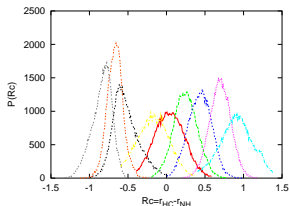
PMF

Casos prácticos



Por ejemplo, si χ es una distancia r entre el valor 1.1 a 2.6.

número de ventana	expresión de la energía libre
$r = 1,1$ $V_b(1,1) = \frac{1}{2}k(r - 1,1)^2$	$F_{(r=1,1)} = -k_B T \ln P^b(r = 1,1) - V_b(1,1) + const$
$r = 1,2$ $V_b(1,2) = \frac{1}{2}k(r - 1,2)^2$	$F_{(r=1,2)} = -k_B T \ln P^b(r = 1,2) - V_b(1,2) + const$
...	...
$r = 2,6$ $V_b(2,6) = \frac{1}{2}k(r - 2,6)^2$	$F_{(r=2,6)} = -k_B T \ln P^b(r = 2,6) - V_b(2,6) + const$



Cada histograma corresponde a una ventana de simulación, de cada una de ellas sale una $F(\chi_i)$. A su vez, todas se combinan ajustando las constantes de integración para dar un único perfil de reacción.

Introducción

Move-se por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

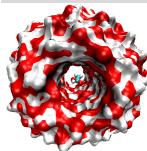
Energía Libre: PMF

Otros Métodos

Hay muchos más métodos. Cada uno trata de solucionar un problema diferente y se aplica en contextos diferentes.

Problemas de convergencia

Adaptive US, fast growth, adaptive biasing force, umbrella integration



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Energía Libre: PMF

Otros Métodos

Hay muchos más métodos. Cada uno trata de solucionar un problema diferente y se aplica en contextos diferentes.

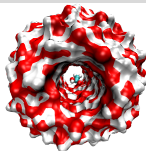
Problemas de convergencia

Adaptive US, fast growth, adaptive biasing force, umbrella integration

Cuando el QM es caro

El FEP se divide en dos partes. El entorno es una FEP normal. La energía libre del sistema QM se aproxima por un cálculo de segundas derivadas sobre un solo valle de reacción.

(Método à la Jorgensen. Ver K. Merz, PA Kollman y recientemente W. Yang)



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Energía Libre: PMF

Otros Métodos

Hay muchos más métodos. Cada uno trata de solucionar un problema diferente y se aplica en contextos diferentes.

Problemas de convergencia

Adaptive US, fast growth, adaptive biasing force, umbrella integration

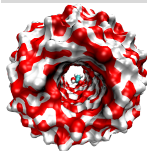
Cuando el QM es caro

El FEP se divide en dos partes. El entorno es una FEP normal. La energía libre del sistema QM se aproxima por un cálculo de segundas derivadas sobre un solo valle de reacción.

(Método à la Jorgensen. Ver K. Merz, PA Kollman y recientemente W. Yang)

Cuando no sabemos la coordenada de reacción

Transition Path Sampling (Chandlet et al.); Metadynamics (Parrinello et al.); String Method (Vanden-Eijnden)



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

Energía Libre: PMF

Otros Métodos

Hay muchos más métodos. Cada uno trata de solucionar un problema diferente y se aplica en contextos diferentes.

Problemas de convergencia

Adaptive US, fast growth, adaptive biasing force, umbrella integration

Cuando el QM es caro

El FEP se divide en dos partes. El entorno es una FEP normal. La energía libre del sistema QM se aproxima por un cálculo de segundas derivadas sobre un solo valle de reacción.

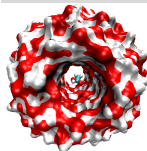
(Método à la Jorgensen. Ver K. Merz, PA Kollman y recientemente W. Yang)

Cuando no sabemos la coordenada de reacción

Transition Path Sampling (Chandlet et al.); Metadynamics (Parrinello et al.); String Method (Vanden-Eijnden)

Ver: Tai, K. Biophys. Chem. 2004, 107 (3), 213-220 ;

Chipot, Shell & Pohorille, Springer 2007 <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-38448-9>



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras
Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico
Algoritmos
Termostatos
Constricciones y
restricciones

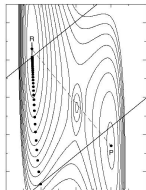
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

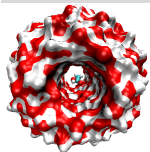
PMF

Casos prácticos



Como cortar la tarta

En un PMF exploramos el espacio perpendicular a la coordenada de reacción. Según como cortemos "la tarta" (la PES multi-dimensional) el perfil de reacción mono-dimensional va a ser diferente.



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

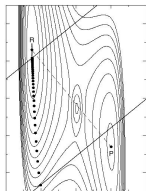
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

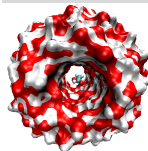
PMF

Casos prácticos



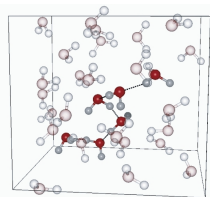
Como cortar la tarta

En un PMF exploramos el espacio perpendicular a la coordenada de reacción. Según como cortemos "la tarta" (la PES multi-dimensional) el perfil de reacción mono-dimensional va a ser diferente.



Ejemplo: auto-ionización del agua

Es un ejemplo paradigmático de coordenada colectiva
Parrinello et al. Science 291, 2121-2124 (2001)



Introducción

Move-se por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

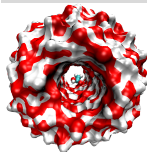
PMF

Casos prácticos

Casos prácticos

Magnitudes que són útiles de calcular

- Barreras de reacción química y propiedades asociadas. Necesitamos potenciales QM/MM. Se requiere un alto grado de parametrización para conseguir calidad química en los resultados. Esto disminuye la reproducibilidad.



Introducción

Moverse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

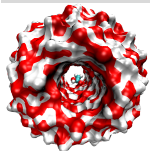
PMF

Casos prácticos

Casos prácticos

Magnitudes que són útiles de calcular

- Barreras de reacción química y propiedades asociadas. Necesitamos potenciales QM/MM. Se requiere un alto grado de parametrización para conseguir calidad química en los resultados. Esto disminuye la reproducibilidad.
- Energías asociadas a cambios conformacionales. Desde pequeñas rotaciones hasta plegamientos de proteínas. Aquí residen los esfuerzos para predecir el *folding* de proteínas.



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

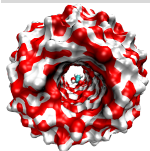
Casos prácticos

Casos prácticos

Magnitudes que són útiles de calcular

- Barreras de reacción química y propiedades asociadas. Necesitamos potenciales QM/MM. Se requiere un alto grado de parametrización para conseguir calidad química en los resultados. Esto disminuye la reproducibilidad.
- Energías asociadas a cambios conformacionales. Desde pequeñas rotaciones hasta plegamientos de proteínas. Aquí residen los esfuerzos para predecir el *folding* de proteínas.
- Cálculos de pK. Las interacciones electrostáticas son muy importantes. Hay un rango amplio de métodos. Desde cálculos únicamente electrostáticos, hasta QM/MM con MD/TI.

Warshel et al., Proteins, 44, 400 (2001)



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

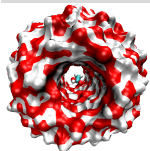
PMF

Casos prácticos

Casos prácticos

Magnitudes que són útiles de calcular

- Barreras de reacción química y propiedades asociadas. Necesitamos potenciales QM/MM. Se requiere un alto grado de parametrización para conseguir calidad química en los resultados. Esto disminuye la reproducibilidad.
- Energías asociadas a cambios conformacionales. Desde pequeñas rotaciones hasta plegamientos de proteínas. Aquí residen los esfuerzos para predecir el *folding* de proteínas.
- Cálculos de pK. Las interacciones electrostáticas son muy importantes. Hay un rango amplio de métodos. Desde cálculos únicamente electrostáticos, hasta QM/MM con MD/TI.
Warshel et al., Proteins, 44, 400 (2001)
- Cálculos de potenciales redox. Parecido a los de pK, pero más complicados electrónicamente.



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

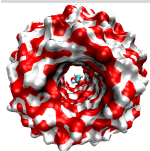
Casos prácticos

Magnitudes que són útiles de calcular

- Barreras de reacción química y propiedades asociadas. Necesitamos potenciales QM/MM. Se requiere un alto grado de parametrización para conseguir calidad química en los resultados. Esto disminuye la reproducibilidad.
- Energías asociadas a cambios conformacionales. Desde pequeñas rotaciones hasta plegamientos de proteínas. Aquí residen los esfuerzos para predecir el *folding* de proteínas.
- Cálculos de pK. Las interacciones electrostáticas son muy importantes. Hay un rango amplio de métodos. Desde cálculos únicamente electrostáticos, hasta QM/MM con MD/TI.

Warshel et al., Proteins, 44, 400 (2001)

- Cálculos de potenciales redox. Parecido a los de pK, pero más complicados electrónicamente.
- Procesos biológicos fotoquímicos. Igual que las metalo-enzimas, todo proceso que requiere un cálculo cuántico preciso supone todavía un reto.



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

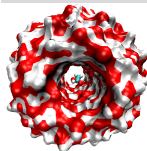
Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos

El QM/MM, al ser una expresión tan separable, nos permite un análisis detallado de las diferentes contribuciones a la energía total.

- Análisis perturbativo: la influencia electrostática de los residuos sobre el centro activo en diferentes estadios de la reacción.



Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

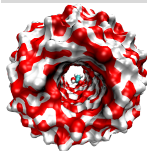
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



El QM/MM, al ser una expresión tan separable, nos permite un análisis detallado de las diferentes contribuciones a la energía total.

- Análisis perturbativo: la influencia electrostática de los residuos sobre el centro activo en diferentes estadios de la reacción.
- Descomposición de la energía. La partición no es única pero podemos ver las contribuciones
- Comparación con la reacción en fase acuosa

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Caminos de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

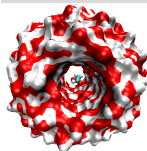
Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos



El QM/MM, al ser una expresión tan separable, nos permite un análisis detallado de las diferentes contribuciones a la energía total.

- Análisis perturbativo: la influencia electrostática de los residuos sobre el centro activo en diferentes estadios de la reacción.
- Descomposición de la energía. La partición no es única pero podemos ver las contribuciones
- Comparación con la reacción en fase acuosa
- Hay una guerra declarada para encontrar los factores que provocan la catálisis enzimática. A. Warshel et al. Electrostatic basis for enzyme catalysis. Chem Rev 106(8):3210-3235 (2006)

Introducción

Moveirse por la PES

Métodos de optimización

Minimización de estructuras

Camino de reacción

Dinámica Molecular

Microscópico -
Macroscópico

Algoritmos

Termostatos

Constricciones y
restricciones

Propiedades Estructurales

Propiedades de Reacción: Energías libres

Cambios alquímicos

PMF

Casos prácticos