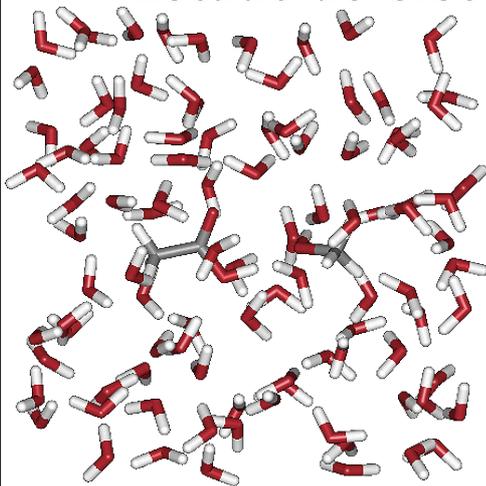


Método Monte Carlo Aplicado ao Estudo de Sistemas Moléculas



Kaline Coutinho

kaline@if.usp.br
<http://fig.if.usp.br/~kaline>

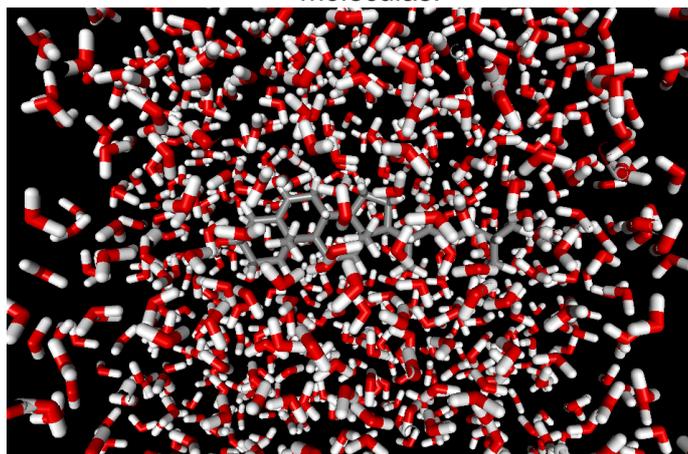
Nesta apresentação:

- Técnicas de simulação computacional de líquidos:
Dinâmica Molecular x Monte Carlo
- Método Monte Carlo

Características dos Líquidos ou Sistemas Densos

- ★ Grande mobilidade
- ★ Alta densidade
- ★ Não tem periodicidade

Os efeitos térmicos e intermoleculares **NÃO PODEM SER DESPREZADOS**. Seus estudos devem se basear em **métodos estatísticos** com grande quantidade de moléculas.



Princípios da Mecânica Estatística

As propriedades são médias em trajetórias

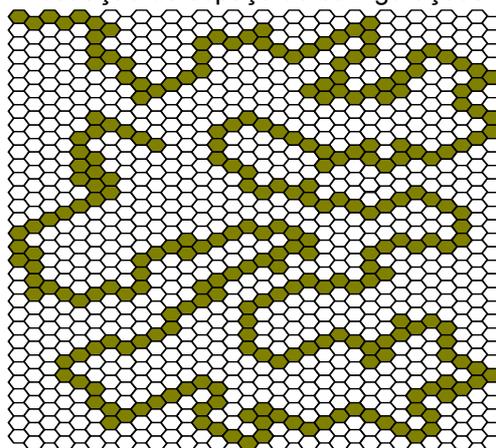
$$\vec{F} = -\vec{\nabla}U$$

Ilustração do espaço de configurações



Ludwig Boltzmann

Boltzmann (1844-1906) desenvolveu os fundamentos da mecânica estatística baseado no conceito atomístico da matéria (teoria atomística).



$\diamond = \Gamma = (r_1, r_2, \dots, r_N)$ coordenadas de todos os átomos

Princípios da Mecânica Estatística

As propriedades são médias em ensemble

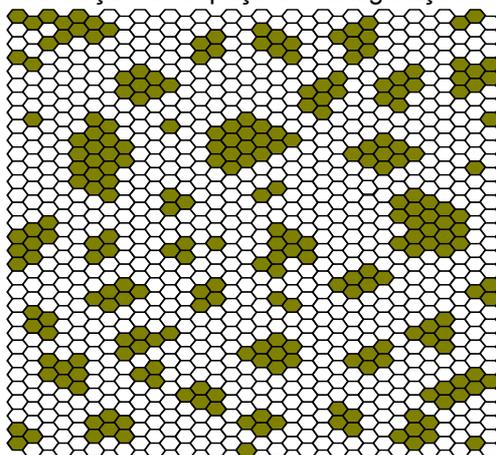


J. Willard Gibbs

Gibbs (1839-1903) desenvolveu os fundamentos da termodinâmica-estatística baseado no conceito de conjuntos (ensemble).

$$P_{NVT}(U_i) = e^{-U_i / kT} / Z$$

Ilustração do espaço de configurações



$\diamond = \Gamma = (r_1, r_2, \dots, r_N)$ coordenadas de todos os átomos

Técnicas de Simulação

Início nos anos 50

Idéias de Boltzmann →

Dinâmica Molecular

Técnica determinística

Se baseia na solução das equações de movimento para N moléculas interagentes através do potencial $U(r)$.

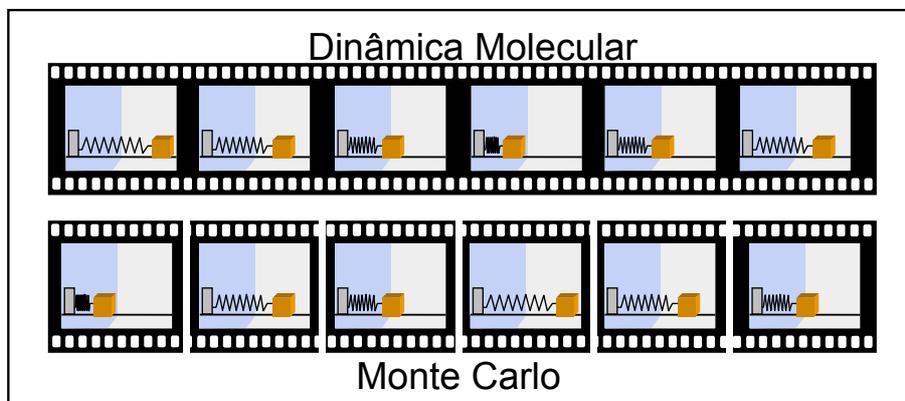
Idéias de Gibbs →

Monte Carlo

Técnica probabilística

Se baseia na distribuição de Boltzmann no equilíbrio termodinâmico para N moléculas interagentes através do potencial $U(r)$.

Ilustração de uma série fotográfica de uma sistema em equilíbrio (massa-mola).

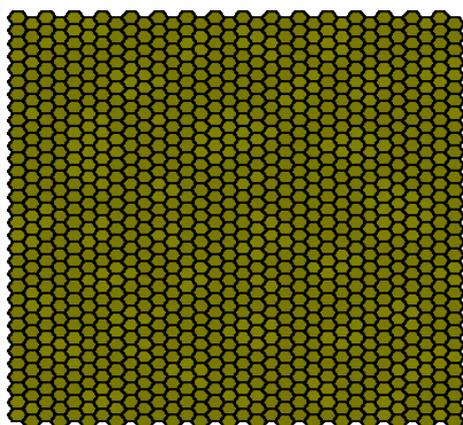


Acima, as fotos são apresentadas seguindo uma ordem temporal (Dinâmica Molecular).

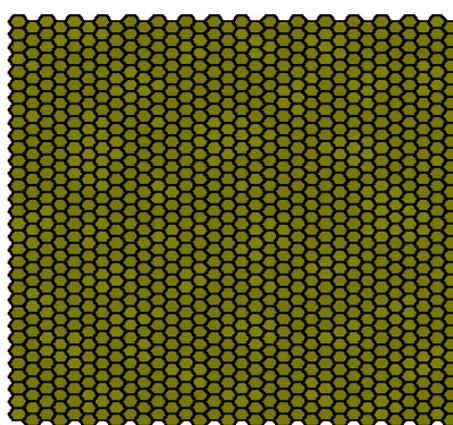
Abaixo, as mesmas fotos são apresentadas seguindo uma ordem aleatória. Neste caso, o conceito de sucessão temporal deixa de existir (Monte Carlo).

Em simulações infinitas todo o espaço de configurações é visitado. Portanto

Dinâmica Molecular = Monte Carlo



Permite cálculo de propriedades temporais.



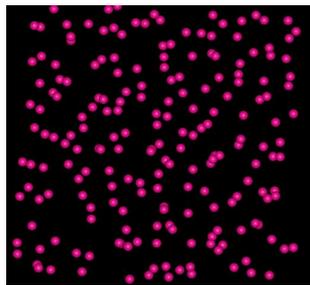
Computacionalmente mais simples e barato.

Dinâmica Molecular

Técnica que calcula as equações de Newton para cada molécula e gera uma nova configuração molecular partindo de uma anterior.

$$U(s_i) \rightarrow F = -\nabla U \rightarrow F = m a \rightarrow a = dv/dt \text{ e } v = ds/dt$$

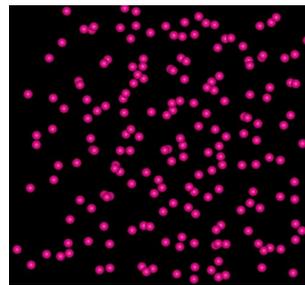
Informações iniciais s_0 e v_0



$s(t)$ e $v(t)$

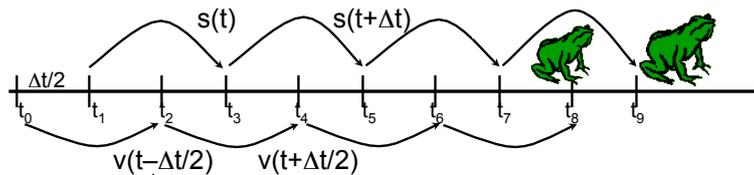
Δt depois

calculamos s_1 e v_1



$s(t+\Delta t)$ e $v(t+\Delta t)$

Algoritmo de Leapfrog [Hockney, 1970]



	$t-\Delta t$	t	$t+\Delta t$
r	t_1	t_3	t_5
v		t_2	t_4
a	t_1	t_3	t_5

$$s(t_3) \Rightarrow U_3 \Rightarrow F(t_3) = -\nabla U_3$$

$$a(t_3) = F(t_3) / m$$

r	t_1	t_3	t_5
v		t_2	t_4
a	t_1	t_3	t_5

$$a(t) = dv/dt = \lim(\Delta t \rightarrow 0) [v(t+\Delta t/2) - v(t-\Delta t/2)] / \Delta t$$

$$v(t_4) = v(t_2) + a(t_3) \Delta t$$

r	t_1	t_3	t_5
v		t_2	t_4
a	t_1	t_3	t_5

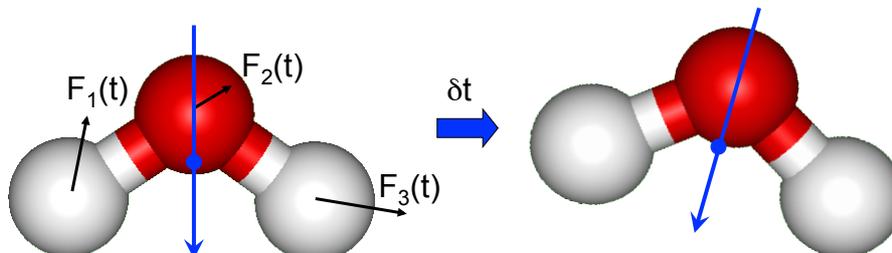
$$v(t-\Delta t/2) = ds/dt = \lim(\Delta t \rightarrow 0) [s(t) - s(t-\Delta t)] / \Delta t$$

$$s(t_5) = s(t_3) + v(t_2) \Delta t$$

Nas simulações computacionais tipicamente $\Delta t \approx 10^{-16}$ a 10^{-14} s = 0.1 a 10fs

Moléculas flexíveis

Aplicando as equações de movimento para cada átomo de uma molécula, num único δt a molécula translada, rotaciona e se deforma.



Para moléculas com átomos de H explícitos o recomendado é o algoritmo Leap-frog, $\delta t \approx 0.1\text{fs}$ e simulações mínimas de 10ns para sistemas soluto-solvente (10^8 passos), ou 50ns para proteínas e bicamadas hidratadas.

Método Monte Carlo

Baseado nos fundamentos da mecânica estatística

$$H(\Pi, \Gamma) = \sum_i^{3N} \left(\frac{p_i^2}{2m} \right) + U(\Gamma) \quad \text{NVT ensemble canônico}$$

$$Z = \iint \dots \iint e^{-H(\Pi, \Gamma)/kT} d\Gamma d\Pi \quad \begin{array}{l} \Pi = \{\bar{p}_1, \bar{p}_2, \dots, \bar{p}_N\} \\ \Gamma = \{\bar{r}_1, \bar{r}_2, \dots, \bar{r}_N\} \end{array}$$

$$Z = (2m\pi kT)^{3N/2} Q \quad \text{onde}$$

$$Q = \iint \dots \iint e^{-U(\Gamma)/kT} d\Gamma$$

$$\langle f \rangle_{\text{NVT}} = \langle f \rangle_{\text{cin.}} + \langle f \rangle_{\text{conf.}}$$

Método Monte Carlo

Técnica que gera, de forma aleatória, uma nova configuração molecular, num equilíbrio termodinâmico, partindo de uma anterior.

$s_0 \rightarrow U(s_0)$
 $s_? \rightarrow U(s_?)$

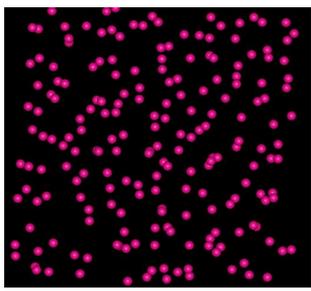
}

testa

sim $s_1 = s_?$

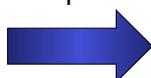
não $s_1 = s_0$

Informações iniciais s_0

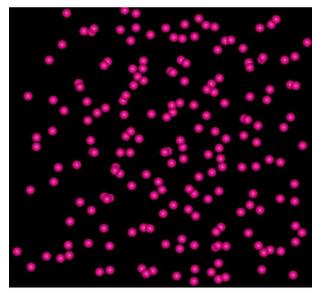


$s(t_0)$

um passo depois



calculamos s_1



$s(?)$

Método Monte Carlo

Baseado nos fundamentos da mecânica estatística

Equilíbrio

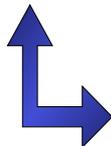


Ensemble $\{\Gamma\}$

NVT ensemble canônico

$$\langle f \rangle_{NVT} = \iint \cdots \int f(\Gamma) \frac{e^{-U(\Gamma)/kT}}{Q} d\Gamma$$

Metropolis



$$\langle f \rangle = \frac{1}{\ell} \sum_i^{\ell} f(\xi_i)$$

Amostragem preferencial

Como gerar números aleatórios que satisfazem uma distribuição gerada por ρ_{NVT} ?

Solução: Gerar uma **Cadeia de Markov** de configurações $\{\Gamma_i\}$ que satisfaz uma distribuição gerada por ρ_{NVT} .

Formalismo: Gerar uma matriz de probabilidade de transição π , onde o elemento π_{ij} representa a probabilidade de passar de Γ_i para Γ_j .

Condições:

(a) Existe uma densidade de probabilidade limite
 (b) Atingindo esse limite todas as configurações geradas irão satisfazer uma distribuição de ρ_{NVT} , onde $\rho_i = \rho_{NVT}(\Gamma_i)$.

(c) Todos os estados são acessíveis (**ergodicidade**) ou seja:

$$\sum_i \rho_i \pi_{ij} = \rho_j \text{ e } \sum_i \pi_{ij} = 1$$

$$\rho_{NVT} = \lim_{n \rightarrow \infty} \rho^{(0)} \pi^n$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho_{NVT} \pi = \rho_{NVT} \\ \sum_i \rho_i \pi_{ij} = \rho_j \\ \sum_i \pi_{ij} = 1 \end{array} \right.$$

Truque:

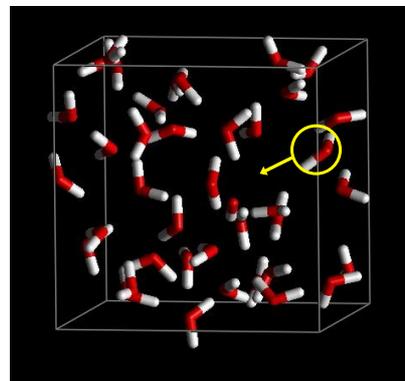
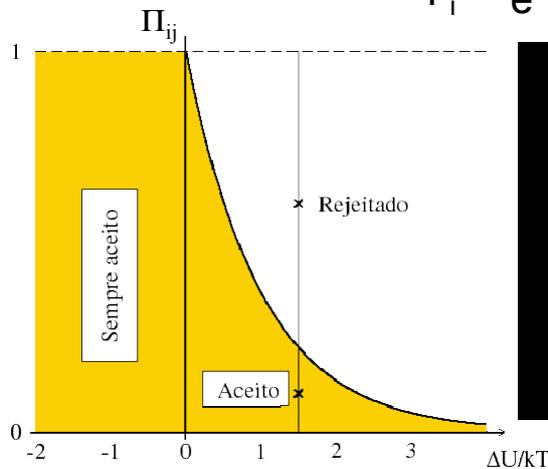
$\rho_i \pi_{ij} = \rho_j \pi_{ji} \Rightarrow$ Ou seja a probabilidade de estar em i e mudar para j é a mesma que estar em j e mudar para i .

Balanceamento detalhado

Técnica de Amostragem de Metropolis

Probabilidade $\Gamma_i \rightarrow \Gamma_j$

$$\Pi_{ij} = \frac{P_j}{P_i} = \frac{e^{(-U_i/kT)} / Q}{e^{(-U_j/kT)} / Q} = e^{(-\Delta U/kT)}$$



Amostragem de Metropolis (translação)

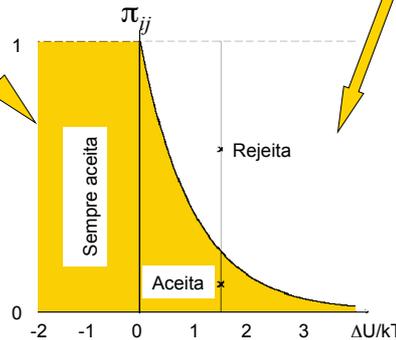
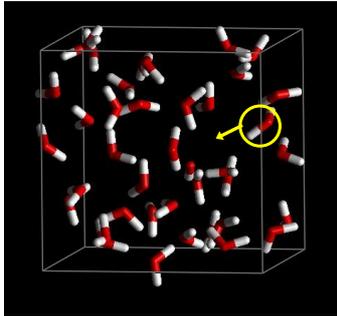
Metropolis e co-autores [1953] propuseram

$$\pi_{ij} = \alpha_{ij}(1) \text{ se } \rho_j \geq \rho_i \text{ e } \pi_{ij} = \alpha_{ij}(\rho_j / \rho_i) \text{ se } \rho_j < \rho_i$$

Algoritmos: Escolher uma partícula i e realizar um deslocamento aleatório δr em cada eixo, então a probabilidade de transição dentro de uma fração α de configurações acessíveis é:

$$\alpha_{ij} = \alpha = \frac{1}{N} \frac{V}{\delta V_{\max}}$$

$$\pi_{ij} = 1 \text{ ou } \pi_{ij} = \frac{\rho_j}{\rho_i} = \frac{e^{(-U_i/kT)} / Q}{e^{(-U_j/kT)} / Q} = e^{(-\Delta U_{ij}/kT)}$$



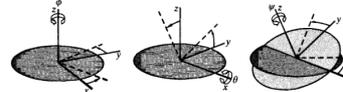
Amostragem de Metropolis (rotação)

É aplicado o deslocamento aleatório no centro de massa e/ou uma rotação aleatória.

Como aplicar a rotação?

$$\langle f \rangle_{NVT}^{\text{conf}} = \frac{\iint f(\vec{r}) e^{-U(\vec{r})/kT} d\vec{r} d\Omega}{\iint e^{-U(\vec{r})/kT} d\vec{r} d\Omega}$$

- Com ângulos de Euler ($\delta\phi, \delta\theta, \delta\psi$)



$$\pi_{ij} = e^{(-\Delta U_{ij}/kT)} \frac{\text{sen}\theta_j}{\text{sen}\theta_i}$$

Jacobiano

$$d\Omega = \frac{\text{sen}\theta d\theta d\phi d\psi}{8\pi^2}$$

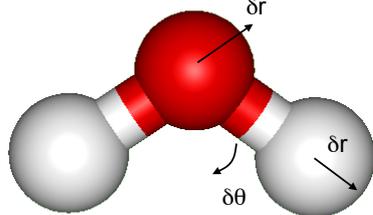
- Seleção aleatória de um eixo e a rotação de um ângulo θ , onde $-\theta_{\max} \leq \theta < \theta_{\max}$. (Recomendo que $-15^\circ \leq \theta < 15^\circ$)

$$\pi_{ij} = e^{(-\Delta U_{ij}/kT)}$$

Amostragem de Metropolis (deformação)

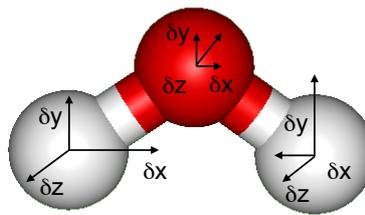
$$\rho_{NVT}^{conf.} = \frac{\exp(-(U_{inter} + U_{intra})/kT)}{Q}$$

$$U(r_{12}, r_{23}, \theta) = K_{r_{12}}(r_{12} - r_{12}^{eq})^2 + K_{r_{23}}(r_{23} - r_{23}^{eq})^2 + K_{\theta}(\theta - \theta^{eq})^2$$



$$d\vec{r}_{12} d\vec{r}_{23} d\theta$$

Necessita de Jacobiano



$$d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 d\vec{r}_3$$

Não necessita de Jacobiano

$$\Delta U = \Delta U_{bond} + \Delta U_{angle} + \Delta U_{torsion} + \Delta U_{LJ} + \Delta U_C$$

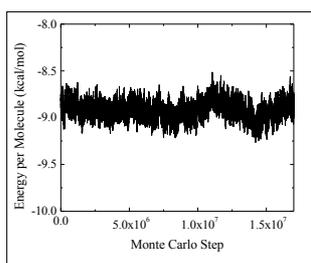
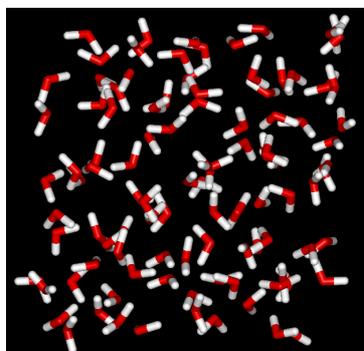
CUIDADO: tipicamente: $\Delta U_{bond} > \Delta U_{angle} > \Delta U_C > \Delta U_{LJ} > \Delta U_{torsion}$

Técnica de Amostragem de Metropolis

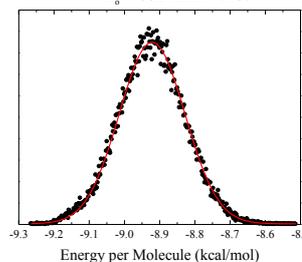
Probabilidade $\Gamma_i \rightarrow \Gamma_j$ $\Pi_{ij} = p_j / p_i = e^{-\Delta U/kT}$

O máximo deslocamento é ajustado para dar uma taxa de aceitação de 50%.

$$0.01 \text{ \AA} \leq \delta r_{max} \leq 2.0 \text{ \AA}$$



$$E_o = -8.92 \text{ and } \delta = 0.186$$



Sumário do algoritmo:

Separando os termos cinético e configuracional, realizamos simulação com Monte Carlo apenas para a parte configuracional e depois somamos *a posteriori* a parte cinética.

Canônico (NVT)

⇒ A condição inicial estabelece a densidade. Em cada passo r muda aleatoriamente e um novo $U(r)$ é obtido.

$$\Pi_{ij} = e^{-(\Delta U)/kT}$$

Isotérmico-isobárico (NPT) ⇒

A condição inicial estabelece uma densidade inicial que muda durante a simulação. Em cada passo r e V mudam.

$$\Pi_{ij} = e^{-(\Delta U + P\Delta V - NkT \ln(V_j/V_i))/kT}$$

TÉCNICAS de SIMULAÇÃO

Dinâmica Molecular

$$\vec{F} = -\vec{\nabla}U$$

$$s(t) \Rightarrow a(t)$$

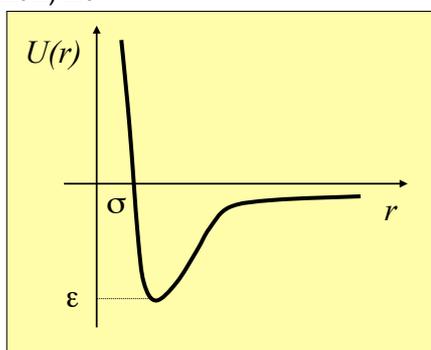
$$v(t + \Delta t/2) = v(t - \Delta t/2) + a(t) \Delta t$$

$$s(t + \Delta t) = s(t) + v(t + \Delta t/2) \Delta t$$

Método Monte Carlo

$$\Pi_{i \rightarrow j} = e^{(-\Delta U/kT)}$$

no ensemble NVT



Campos de força: Função de energia típica

$$U = \sum_{\text{bonds}} \frac{1}{2} K_r (r - r_{eq})^2$$

$$+ \sum_{\text{angles}} \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2$$

$$+ \sum_{\text{torsions}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\varphi - \delta)]$$

$$+ \sum_{\text{improper}} \frac{V}{2} [1 + \cos(2\varphi - 180)]$$

$$+ \sum_{\text{elec}} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

$$+ \sum_{\text{LJ}} 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

Estiramento da ligação 

Abertura de ângulo 

Rotação torcional 

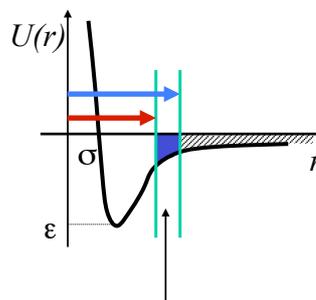
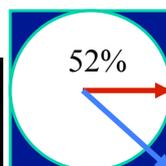
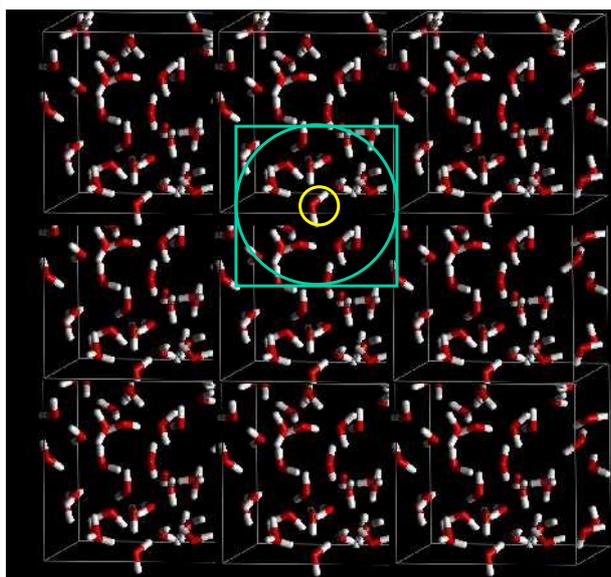
Torção imprópria (planares)

Interação eletrostática

Interação Lennard-Jones

Até o raio de corte, após são calculadas correções de longo alcance (menos relevantes no MC).

Raio de corte



incompleto

Cálculo de correção de longo alcance.

$$\Delta U_{\text{LRC}} = U_{\text{LRC}}(j) - U_{\text{LRC}}(i)$$

Mecânica Molecular

A escolha dos parâmetros é crucial.

- Usualmente os parâmetros de solventes, aminoácidos e ácidos nucleicos, açúcares e carboidratos são muito bons devido a grande quantidade de resultados experimentais.

- Mas e os solutos (ligantes, inibidores, sensores, fármacos, anestésicos, etc.) ?

Em geral, quando os **resultados experimentais não estão disponíveis**: para o potencial intramolecular e intermolecular (parâmetros Lennard-Jones) são considerados transferíveis, entretanto as cargas atômicas são calculadas usando mecânica quântica (QM \Rightarrow HF/6-31G* RESP ou Pop=MK ou ChelpG).

Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular

Nelson H. Morgon e Kaline Coutinho (Eds)



Nov/2007- Editora Livraria da Física

Capítulo 1 - O MÉTODO DE HARTREE-FOCK
Autores: Marcos A. Castro e Sylvio Canuto
Capítulo 2 - MÉTODOS SEMI-EMPÍRICOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA EM QUÍMICA QUÂNTICA
Autores: Alfredo Mayall Simas e Gerd Bruno Rocha
Capítulo 3 - TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE
Autores: Hélio Anderson Duarte e Willian Ricardo Rocha
Capítulo 4 - MÉTODOS PERTURBATIVOS PARA CORRELAÇÃO ELETRÔNICA
Autores: Marcos A. Castro e Sylvio Canuto
Capítulo 5 - O MÉTODO INTERAÇÃO DE CONFIGURAÇÕES
Autores: Fernando R. Ornellas
Capítulo 6 - MÉTODOS MULTICONFIGURACIONAIS PARA O ESTUDO DE ESTRUTURA ELETRÔNICA
Autores: Antonio Carlos Borin
Capítulo 7 - A FUNÇÃO DE ONDA GENERALIZED VALENCE BOND (GVB) E A NATUREZA DA LIGAÇÃO QUÍMICA
Autores: Marco Antonio Chaer Nascimento
Capítulo 8 - MÉTODOS ALÉM DA APROXIMAÇÃO BORN-OPPENHEIMER
Autores: José Rachid Mohallem e Frederico Vasconcellos Prudente
Capítulo 9 - MÉTODOS COMPLETE BASIS SET (CBS)
Autores: Eduardo Fischli Laschuk e Paolo Roberto Livotto
Capítulo 10 - ELEMENTOS DO MÉTODO MONTE CARLO QUÂNTICO NO ESTUDO DE ESTRUTURA ELETRÔNICA
Autores: Rogério Custodio e José Roberto dos Santos Politi
Capítulo 11 - O MÉTODO DE MONTE CARLO: APLICAÇÕES NO ESTUDO DE LÍQUIDOS E SOLUÇÕES
Autores: Luiz Carlos Gomide Freitas, André Farias de Moura e Vania Elisabeth Barlette
Capítulo 12 - FUNDAMENTOS DE SIMULAÇÃO POR DINÂMICA MOLECULAR
Autores: Ivana A. Borin, Leandro Martinez e Munir S. Skaf
Capítulo 13 - MÉTODOS HÍBRIDOS PARA MODELAGEM DO AMBIENTE MOLECULAR
Autores: Herbert C. Georg e Sylvio Canuto
Capítulo 14 - MÉTODOS DE DOCKING RECEPTOR-LIGANTE PARA O DESENHO RACIONAL DE COMPOSTOS BIOATIVOS
Autores: Camila S. de Magalhães, Hélio J. C. Barbosa e Laurent E. Dardenne