



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN
FACULTAD DE BIOQUIMICA QUIMICA Y FARMACIA
INSTITUTO DE QUIMICA FISICA

Carrera de Doctorado en Ciencias Químicas

San Lorenzo 456 – T. E. 0054 381 4311044 FAX 0054 381 4248169

T4000CAN – San Miguel de Tucumán – República Argentina



SIMULACIÓN COMPUTACIONAL AVANZADA EN QUÍMICA

I- OBJETIVOS:

Objetivos generales:

Adquirir los fundamentos teóricos y el rango de aplicabilidad de los distintos procedimientos de simulación computacional en Química.

Objetivos específicos:

Familiarizarse con estrategias de simulación computacional de estructura electrónica, *ab-initio*, DFT y semiempíricos, y de simulación clásica, dinámica molecular, y métodos de muestreo avanzado.

II- CONTENIDOS MINIMOS: Concepto de simulación computacional en Ciencia. Métodos *ab-initio*. Métodos de campos de fuerzas parametrizados. Termodinámica estadística. Cálculos de energía libre. Cálculo de Sistemas Extendidos. Dinámica de Proteínas. Simulaciones a pH constante. Métodos Híbridos y catálisis enzimática.

III- PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS:

UNIDAD 1. Concepto de simulación computacional en Ciencia: relación entre experimento, teoría y simulación. Simulación computacional en Química. Modelos existentes para la determinación de la superficie de energía potencial. Planteo de estrategias de simulación para responder interrogantes de interés químico.

UNIDAD 2. Métodos *ab-initio*. Ecuaciones de Hartree-Fock. Funciones de base. Determinación de propiedades moleculares. Métodos semiempíricos. Idea general e implementaciones CNDO, MNDO, INDO. Modelos semiempíricos basados en parametrización: Métodos AM1 y PM3. Teoría del funcional de la densidad. Teoremas fundamentales. Implementación de Kohn y Sham. Rango de aplicabilidad, ventajas y desventajas de las distintas técnicas de estructura electrónica

UNIDAD 3. Cálculo de Sistemas Extendidos.

Estructura electrónica de sistemas extendidos: polímeros, sólidos y superficies. Funciones de Bloch. Diagramas de bandas y nivel de Fermi. Densidad de estados. Implementación metodológica: funciones de base deslocalizadas y pseudopotenciales. Cálculo de la energía superficial, reconstrucciones, función trabajo, energía de adsorción.

UNIDAD 4. Métodos de campos de fuerzas parametrizados. Campos de fuerzas para agua. Modelos de campo medio. Esquemas SPC, TIP3P, y TIP4P. Modelos polarizables. Esquemas de dipolo puntual y de carga fluctuante. Campos de fuerzas para biomoléculas. Potenciales AMBER y CHARMM. Construcción de un Campo de Fuerzas y Derivación de parámetros (Parámetros de unión y no-unión y determinación de cargas parciales mediante ajuste a potencial electrostático).

Métodos de integración de las ecuaciones de Newton para la dinámica molecular. Modelos de solvente, explícitos, implícitos, modelos de agua (TIP3P, TIP4P, SPC,



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN
FACULTAD DE BIOQUIMICA QUIMICA Y FARMACIA
INSTITUTO DE QUIMICA FISICA
Carrera de Doctorado en Ciencias Químicas

San Lorenzo 456 – T. E. 0054 381 4311044 FAX 0054 381 4248169
T4000CAN – San Miguel de Tucumán – República Argentina



modelos de carga fluctuante). Condiciones periódicas de contorno (PBC) y sumas de Ewald.

UNIDAD 5. Termodinámica estadística. Conceptos básicos. Aplicación a técnicas de simulación. Ensamblés. Función de partición y propiedades termodinámicas. Hipótesis ergódica. Esquema de simulación de Monte Carlo. Esquema de Dinámica Molecular. Detalles técnicos. Ejemplos de simulaciones de Monte Carlo y Dinámica Molecular. Determinación de propiedades estructurales y dinámicas. Termostatos (Berendsen, Nose). Dinámica de Langevin.

UNIDAD 6. Simulaciones a pH constante.

Cálculo y predicción de la constante de acidez (pK_a) en proteínas. Métodos a estructura fija usando Poisson-Boltzmann. Relación energía libre de protonación con el pK_a . Cálculos de desplazamiento de pK_a usando integración termodinámica. Definición de los estados de referencia para los diferentes residuos. Simulaciones de dinámica Molecular a pH constante. Titulación in-silico. Relación entre pK_a y estructura. Cambio del pH como disparador de transiciones alostéricas.

UNIDAD 7. Cálculos de energía libre: Funciones termodinámicas Energía y Entropía. Métodos de muestreo sesgado (Umbrella Sampling). Métodos basados en transformaciones termodinámicas (integración termodinámica, teoría de perturbaciones FEP). Dinámica Molecular Guiada y aproximaciones de no equilibrio, relación entre trabajo y reversibilidad: ecuación (igualdad) de Jarzynski. Violaciones a la segunda ley. Muestreo de ligando implícito (ILS). Metadinámica.

UNIDAD 8. Métodos Híbridos y catálisis enzimática.

Modelado de fenómenos reactivos. Efectos del entorno. Modelos del continuo. Esquemas de Onsager y esquema PCM. Métodos híbridos cuántico-clásico (QM-MM). Esquemas aditivos. Acoplamiento cuántico-clásico. Componente electrostática: esquemas de carga fija y polarizables. Modelos sustractivos: método ONION e IMOMO. Ejemplos de aplicaciones QM-MM. Fenómenos de solvatación acuosa. Procesos enzimáticos. Cálculos de mecanismos de reacción, cálculo de barreras energéticas, búsqueda del camino de mínima energía, cálculo de barreras de energía libre.

VIII- BIBLIOGRAFÍA

Molecular Modeling, Principles and Applications, 2nd edition A.R. Leach. Prentice Hall, 2001.

Quantum Chemistry, I.N. Levine. Prentice Hall, 2000.

Electronic Structure: Basic Theory and Practical Methods, R. Martin, Cambridge University Press, 2004.

Atomic and Electronic Structure of Solids, E. Kaxiras, Cambridge University Press, 2004.