



**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 TUCUMÁN**  
**FACULTAD DE BIOQUÍMICA QUÍMICA Y FARMACIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA FÍSICA**  
**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, 2<sup>nd</sup> 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.