



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN  
FACULTAD DE BIOQUIMICA QUIMICA Y FARMACIA  
Ayacucho 471 - (4000) San Miguel de Tucumán  
Tel. (0381) 4248169 - 7060  
www.fbqf.unt.edu.ar



San Miguel de Tucumán, **26 NOV 2015**

EXPTE.Nº 51.985-999/REF.1-2015.-

**VISTO:**

Las presentes actuaciones mediante las cuales la **Dra. Susana Beatriz RIBOTTA**, Coordinadora del Comité de Carrera de Licenciatura en Química de esta Facultad, solicita autorización para el dictado de la asignatura electiva "**SIMULACION COMPUTACIONAL AVANZADA EN QUIMICA**", en el periodo lectivo 2015, por los motivos que aduce a fs.3;

**ATENTO:**

A lo tratado en Reunión Extraordinaria de este H. Cuerpo;

**CONSIDERANDO:**

Que analizado el presente tema, los señores Consejeros presentes por unanimidad, acordaron: "**Acceder a lo solicitado por la Dra. Susana Beatriz RIBOTTA, Coordinadora del Comité de Carrera de Licenciatura en Química de esta Facultad**";

Por ello,

**EL HONORABLE CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE BIOQUIMICA,  
QUIMICA Y FARMACIA**

(En Reunión Extraordinaria de fecha 25/11/2015)

**RESUELVE:**

**Art.1º)-** Acceder a lo solicitado por la **Dra. Susana Beatriz RIBOTTA**, Coordinadora del Comité de Carrera de Licenciatura en Química de esta Facultad y en consecuencia autorizar el dictado de la asignatura electiva "**SIMULACION COMPUTACIONAL AVANZADA EN QUIMICA**", en el periodo lectivo 2015, cuya copia Autenticada como anexo forma parte de la presente resolución,

**Art.2º)-** Se detallan los docentes encargados del dictado de la mencionada asignatura, por única vez, para el período lectivo 2015:

**RESPONSABLE DEL DICTADO DE LAS CLASES TEORICAS:**

-Dr. Darío ESTRIN, Profesor Titular regular FCEN, UBA e Investigador Superior del CONICET.

**COLABORADORES:**

-Dr. Santiago DI LELLA, Investigador Asistente del CONICET, UBA.

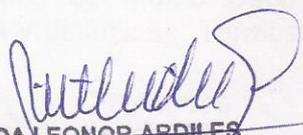
-Dr. César Luis AVILA, JTP Química Biológica II c/a Química Biológica I, Investigador Asistente del CONICET.

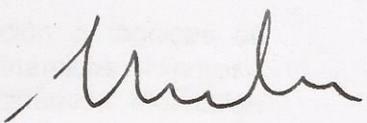
-Dr. Diego Javier ALONSO DE ARMIÑO.

**Art.3º)-** Comuníquese. Cumplido, pase a Dirección Alumnos a sus efectos.-

**RESOLUCION HCD. Nº:** **0715 2015**  
J.A.S.-

  
Dra. MARTA E. CECILIA de CASTILLO  
SECRETARIA ACADEMICA  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
U.N.T.

  
NILDA LEONOR ARDILES  
DIRECTORA GRAL. ADMINISTRATIVA  
FAC. de BIOQ. QUIMICA y FARMACIA  
U.N.T.

  
Dr. EDGARDO HUGO CUTIN  
VICE DECANO  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN



26 NOV 2015

**SIMULACIÓN COMPUTACIONAL AVANZADA EN QUÍMICA  
AÑO 2011  
ASIGNATURA BIMESTRAL**

**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. Docking. Plegamiento de Proteínas y modelos de multiescala. 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.** 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, modelos de carga fluctuante). Condiciones periódicas de contorno (PBC) y sumas de Ewald.

**UNIDAD 4.** Termodinámica estadística. Conceptos básicos. Aplicación a técnicas de simulación. Ensamblajes. 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.

Dra. MARTA DE CECILIA DE CASTILLO  
SECRETARÍA ACADEMICA  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
U.N.T.

NILDA LEONOR ARDILES  
DIRECTORA GENERAL ADMINISTRATIVA  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN

Dr. EDGARDO HUGO CUTIN  
VICE DECANO  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN

0715 2015



26 NOV 2018

**UNIDAD 5.** 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 6.** 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 7.** Dinámica de Proteínas.

Estabilidad de la Dinámica proteica y su caracterización. Cálculo de las desviaciones cuadráticas medias (RMSD). Cálculo de la Fluctuación media (RMSF). Clusterización, Modos normales y Modos Esenciales. Correlación de Movimientos. Coeficientes de involucramiento. Modelos de Alosterismo, cambio poblacional vs estereoquímico La hemoglobina como ejemplo de proteína alostérica. Modelos de alosterismo.

**UNIDAD 8.** Docking.

Interacción proteína ligando, métodos de predicción y cálculo de afinidades. Contribuciones a la energía libre de unión. Cálculo del término de energía, predicción del cambio en la entropía de unión, predicción del cambio en la energía libre de solvatación. Métodos de Poisson Boltzman y Generalizado de Born (mmpb(gb)sa). Métodos de predicción del complejo basados en algoritmos genéticos (Autodock). Métodos basados en transformadas de Fourier (FFT). Uso de grillas (FT-Dock). Funciones de Scoring (Métodos de partición electrostática, de contacto-vdw y solvatación, uso de energías atómicas de contacto (ACE)). Interacción proteína-proteína. Métodos de predicción de complejos proteína-proteína, homo y heterodímeros, formación de multímeros. Métodos de clusterización (Clus-pro). Métodos de complementaridad de superficie (Patch-Dock). Caracterización de los complejos. Interacción proteína-proteína en complejos de transferencia electrónica.

**UNIDAD 9.** Plegamiento de Proteínas y modelos de multiescala.

Modelos de plegamiento, paradoja de Levinthal y estructuras decoy. Teoría del camino de plegamiento. Teoría del embudo o de los paisajes energéticos. Interacciones nativas y no nativas. Rugosidad del paisaje energético. Modelos Grano Grueso y de tipo GO. Cinética y termodinámica de plegamiento. Medición y cálculo de factores-f. Teoría de la Frustración en las estructuras proteicas. Métodos Multiescala y multiréplicas. Combinación de Dinámica Molecular y muestreo por Monte Carlo. Muestreo en múltiples temperaturas. Muestreo en múltiples escalas de representación (all-atom y grano-grueso). Simulaciones de Réplica Exchange.

**UNIDAD 10.** Simulaciones a pH constante.

Cálculo y predicción de la constante de acidez (pKa) en proteínas. Métodos a estructura fija usando Poisson-Boltzmann. Relación energía libre de protonación con el pKa. Cálculos de desplazamiento de pKa 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 pKa y estructura. Cambio del pH como disparador de transiciones alostéricas.

Dra. MARTA E. CECILIA de CASTILLO  
SECRETARIA ACADEMICA  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
U.N.T.

NILDA LEONOR ARDILES  
DIRECTORA GENERAL ADMINISTRATIVA  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN

Dr. EDGARDO HUGO CUTIN  
VICE DECANO  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN

0715 2015



26 NOV 2015

#### UNIDAD 11. 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. Coeficiente de transmisión. Contribuciones a la catálisis. Teoría del complejo activado, teoría de la trampa entrópica.

#### IV-PROGRAMA DE TRABAJOS PRÁCTICOS

##### Días 1 y 2:

Métodos *ab-initio*: Gaussian, Siesta o Qexpresso.

##### Día 3: Métodos clásicos

Amber: set-up de una MD convencional (Vcte, Pcte, Berendsem vs Langevin).

##### Día 4:

a) Análisis de Dinámica con VMD y Ptraj.

b) Dinámicas Restringidas, ntr=0/1, ibelly=0/1, nmropt (rampas de T).

##### Día 5:

Derivación de parámetros para una droga (RESP, guess de bonded parms, dihedros).

Set-up y MD de sistema Proteína-ligando.

##### Día 6:

Cálculo de interacción proteína-ligando. Set-up de dinámica de TI y MMPBSA (y mdin=5).

##### Día 7:

Cálculo de modos esenciales (EM), transition EM, Proyecciones, Comparacion de vectores, ICs) estudios de cambios conformacionales, Clusterizacion.

##### Día 8:

Dinámica molecular guiada (MSMD) y método de Jarzynski.

##### Día 9:

QM/MM set-up y optimización.

##### Día 10:

QM/MM: exploración de caminos de reacción.

#### V-ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS Y RECURSOS INSTRUMENTALES

##### Clases teóricas:

Las estrategias metodológicas usadas son las tradicionales: exposición combinada con interrogación (clases dialogadas). Se dictarán 10 clases de 4 horas de duración cada una. Los recursos didácticos empleados son cañón y pizarrón.

##### Trabajos Prácticos:

El alumno realizará 8 prácticos de 5 horas de duración y 2 prácticos de 4 horas cada uno.

#### VI- MODALIDAD DE CURSADO Y EVALUACIÓN

10 clases teóricas.

8 clases de Trabajos Prácticos de 5 horas cada una.

2 clases de Trabajos Prácticos de 4 horas cada una.

0715 2015



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN  
FACULTAD DE BIOQUIMICA QUIMICA Y FARMACIA  
Ayacucho N° 471 – (T4000INI) – San Miguel de Tucumán – República Argentina  
Tel.: (+54)(381)(4107207)



26 NOV 2019

## VII- REGIMEN DE PROMOCION DIRECTA Y/O REGULARIDAD

Forma de Evaluación: 1 examen final teórico, 1 examen parcial práctico.

El régimen de esta Materia es de Regularidad y examen final y/o promoción.

Para obtener la regularidad en la materia, el alumno debe aprobar los diez trabajos prácticos de laboratorio.

Además, debe aprobar la prueba parcial con una nota mínima de 4/10.

Se otorgará promoción a los que aprueben el parcial con más de 7/10 y tengan el 100% de los prácticos aprobados.

## 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.

## IX- CARGA HORARIA

Clases teóricas: 32 horas.

Clases prácticas: 48 horas.

Duración: Dos semanas

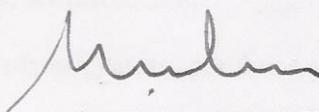
Carga horaria total: 80 horas

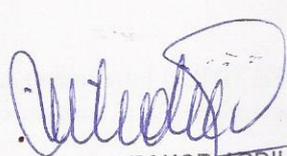
## X- REGIMEN DE CORRELATIVIDAD

Fisicoquímica III

0715 2015

  
Dra. MARTA E. CECILIA de CASTILLO  
SECRETARIA ACADEMICA  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
U.N.T.

  
Dr. EDGARDO HUGO CUTIN  
VICE DECANO  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN

  
NILDA LEONOR ARDILES  
DIRECTORA GENERAL ADMINISTRATIVA  
FAC. DE BIOQUIMICA, QUIMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN