

## Simulación computacional avanzada en Química, Bioquímica, y Ciencias de Materiales

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

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.

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.

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.

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.

6) Cálculo de de Materiales y sus Bioaplicaciones. 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. Aplicaciones biotecnológicas: sistemas híbridos, biomateriales, sensores.

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 Alosteroismo, cambio poblacional vs estereoquímico La hemoglobina como ejemplo de proteína alostérica. Modelos de alosterismo.

8) Métodos de predicción de complejos Macromoleculares 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 complementariedad de superficie (Patch-Dock). Caracterización de los complejos. Interacción proteína-proteína en complejos de transferencia electrónica.

9) Modelos de multiescala y de Grano-Grueso. Modelos Grano Grueso. 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 granogrueso). Simulaciones de Réplica Exchange. 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.. Cinética y termodinámica de plegamiento. Medición y cálculo de factores-f. Teoría de la Frustración en las estructuras proteicas.

10) Métodos Híbridos Cuántico-Clásicos. 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 entre subsistemas. Esquemas sustractivos (Oniom).

Modalidad de los Trabajos Prácticos:

Los trabajos prácticos consistirán en el 50% del tiempo del curso. En los mismos el alumno aprenderá en una primera etapa a utilizar las herramientas básicas genéricas para la realización de a) simulaciones cuánticas o ab-initio (utilizando los programas programa Gaussian, SIESTA, Quantum Expreso, y Lio) b) Simulaciones Clásicas (Biomoléculas y clusters) utilizando el programa Amber. c) Desarrollo y la obtención de parámetros específicos para un sistema de interés. d) la predicción de propiedades estructurales y reactividad mediante cálculos de energía libre utilizando diferentes esquemas de muestreo.

Primera semana

TP1 – Estructura electrónica de sistemas pequeños ( 4.5 horas)

TP2 – Bases de dinámica molecular clásica ( 4.5 horas)

TP3 – Dinámica molecular avanzada, métodos de análisis, modos normales. (4.5 horas)

TP4 – Parametrización de potenciales atomísticos ( 4.5 horas)

TP5 – Métodos de determinación de energías libres (umbrella sampling) 4.5 horas

Segunda semana

TP6 – Métodos de determinación de energías libres (integración termodinámica, dinámicas guiadas)  
4.5 horas

TP7 – Métodos híbridos QM-MM. Aspectos básicos. 4.5 horas

TP8 – Métodos híbridos QM-MM. Perfiles de energía. 4.5 horas.

TP9 – Elección y seteo de simulación de un problema seleccionado por el estudiante (9 horas)