

# El valor de los modelos semiempíricos en las indagaciones de la química computacional

M. Silvia Polzella<sup>1</sup> – Penélope Lodeyro<sup>2</sup>

## Introducción

En general, los métodos denominados semiempíricos son caracterizados como aquellos que involucran supuestos, aproximaciones o generalizaciones diseñadas para simplificar el cálculo o producir un resultado con suficiente adecuación empírica (Thiel, 2005; Dewar, 1992). Estas caracterizaciones surgen por contraposición a la de los denominados métodos *ab initio*, es decir, aquellos cálculos que parten de primeros principios o están basados en ecuaciones fundamentales de la física o la química. En este sentido, se considera que estos últimos operan sobre una base puramente teórica. Si bien tanto los métodos *ab initio* como los semiempíricos tienen su origen mucho tiempo antes del advenimiento de las computadoras, el desarrollo de ambos métodos se propulsó con la implementación en computadoras dando lugar a la eclosión de simulaciones computacionales de la química cuántica. Nuestro trabajo se circunscribe a este último ámbito. En biología molecular y en química biológica se hace un uso intensivo de las simulaciones denominadas semiempíricas. Estas simulaciones cumplen un papel central en correr la frontera al permitir abordar sistemas cada vez más grandes. En

---

<sup>1</sup> CIFYH, Universidad Nacional de Córdoba- SECyT, Córdoba Argentina

<sup>2</sup> IDH, Universidad Nacional de Córdoba-CONICET, Córdoba Argentina

efecto, las investigaciones de la química biológica y la biología molecular son siempre demandantes de nuevos desarrollos computacionales por el gran número de átomos que involucran aun en sus sistemas moleculares más simples. Sin embargo, no siempre gozan de alta estima e incluso ha llegado a considerárselas como realmente carentes de fundamento teórico (Freed, 1995) en contraposición a las llamadas simulaciones *ab initio*. Esta valoración ha trascendido del ámbito científico al filosófico instalándose un debate en términos de ‘métodos basados en principios y parametrizados’, acerca de la superioridad de los primeros en virtud de su pureza teórica (Ramsey, 1997, 2000; Scerri, 2004; Dewar, 1973, 1992; Freed, 1995; Thiel, 2005; Löwdin, 1957). Consideramos que situar esta polémica en el contexto de indagación aporta numerosos elementos para su esclarecimiento. En primer lugar, desde esta perspectiva la distinción entre *ab initio* y semiempírico se vuelve difusa. La misma parece obedecer a una expresión de deseo (un *desideratum*) ligada a los niveles de fiabilidad atribuidos a las simulaciones denominadas *ab initio* en tanto se consideran más fuertemente atadas a un marco teórico. En particular, al enfoque de ecuación de onda de Schrödinger. Notamos que estas simulaciones difieren entre sí, más bien, en el grado de generalidad o en el alcance (espectro) de aplicación. En segundo lugar, ponemos de relieve el valor de las simulaciones semiempíricas. Una mirada sobre las prácticas de la química cuántica computacional revela que las mismas corren permanentemente las fronteras de los sistemas abordables.

**Otra forma de mirar la distinción entre simulaciones *ab initio* y semiempíricas**

Los métodos semiempíricos de la química cuántica computacional están formulados dentro del mismo marco teórico de la mecánica cuántica que los métodos *ab initio* pero, para acelerar el cálculo, el valor de algunos parámetros en vez de ser calculados son satisfechos por valores obtenidos empíricamente. Los modelos así obtenidos son calibrados en su fase final contrastándolos con datos experimentales o bien con valores teóricos. Por incorporar parámetros empíricos, de allí, que se considere que no obedecen a una base puramente teórica.

Se asume que los métodos *ab initio*, en el marco de la mecánica cuántica no relativista, buscan resolver la ecuación de Schrödinger empleando aproximaciones bien definidas que pueden ser sistemáticamente mejoradas convergiendo a la solución exacta y sólo emplean para el cálculo las constantes físicas fundamentales (Thiel, 2005). De allí, justamente, se han considerado inherentemente mejores que los semiempíricos y “más cercanos a la realidad” (Ramsey, 1997). Sin embargo, estrictamente hablando, con el empleo de la teoría solamente pueden abordarse nada más que sistemas de dos cuerpos, como el átomo de hidrógeno que cuenta con un único electrón. Ello está vinculado a la imposibilidad de resolver analíticamente las interacciones entre más de dos cuerpos. En el caso del átomo de hidrógeno, que es el único cuya función de onda puede ser calculada a partir de primeros principios, debe resolverse la fuerza de atracción entre el núcleo y el único electrón que presenta. Pero para átomos con mayor número de electrones, deben resolverse las interacciones entre ellos y con respecto al núcleo. A raíz de que la función de onda de una molécula de N-electrones es una función de  $4-N$  variables (tres coordenadas espaciales y una coordenada

del spin del electrón, por cada electrón), puede notarse que la complejidad de la función de onda se incrementa con el aumento del número de electrones. Por ejemplo, el sistema constituido por una molécula de proteína pequeña, como el inhibidor de la tripsina pancreática bovina, tiene alrededor de 580 átomos. Por ello, en vistas de proveer alguna respuesta, en el sentido de poder abordar sistemas más complejos que el átomo de hidrógeno, el modo empleado para avanzar ha sido introducir aproximaciones, idealizaciones y asunciones drásticas. Hasta aquí, tanto los *ab initio* como los semiempíricos enfrentan la misma problemática. En ambos métodos deben introducirse correcciones para subsanar los errores producidos por los recursos empleados. En términos generales, en los *ab initio* las correcciones son calculadas, mientras que en los semiempíricos se introducen valores empíricos en el cálculo.

Como puede apreciarse, en sentido estricto, el alcance de la teoría por sí sola permite obtener información exclusivamente del átomo de hidrógeno. De allí en más se echa mano a recursos de diversa índole que permitan abordar sistemas más grandes y con ello se desvirtúa el rigor teórico. El marco teórico del que parte la simulación sufre diversas transformaciones con la introducción de idealizaciones, y aproximaciones. A modo de ejemplo ilustrativo, comentaremos el caso de un algoritmo de optimización empleado para determinar la energía de un sistema molecular en su estado fundamental. El mismo está en la base de muchas simulaciones consideradas *ab initio*.

El <<Recocido simulado>> (*Simulated Annealing*) es una técnica de optimización que procede por analogía con un proceso físico natural. En

contextos prácticos la baja temperatura no es condición suficiente para encontrar los estados fundamentales de la materia por ello se lleva a cabo un proceso de recocido. El proceso de recocido consiste en calentar un material hasta que se derrite. Posteriormente, se reduce paulatinamente la temperatura del líquido hasta que llega a formar un cristal. Este estado cristalino constituye el estado de mínima energía del sistema.

El algoritmo permite simular un conjunto de átomos en equilibrio a una temperatura dada (Metropolis *et al*, 1953). El proceso de “recocido” simulado consiste en un “derretido” del sistema a ser optimizado a una alta temperatura efectiva. Luego, se va bajando la temperatura en etapas hasta que el sistema se “cristaliza” y no ocurren más cambios. En cada paso de este algoritmo se le da a un átomo un pequeño desplazamiento aleatorio y se computa el cambio de la energía del sistema. Si la energía disminuyó, se acepta ese desplazamiento y tal configuración es empleada como punto de inicio del siguiente paso. Repitiendo el paso de re-arreglo se simula el movimiento termal de los átomos a una dada temperatura. De modo análogo al sistema natural, si la temperatura desciende abruptamente se producen cristales defectuosos, cuya energía almacenada es mayor que en un cristal bien estructurado, pero que pueden presentar en su estructura óptimos locales, no un óptimo global. En este sentido, el algoritmo es superior con respecto a otros procedimientos de optimización porque no se paraliza al alcanzar un mínimo de energía local del sistema, ya que puede operar también en forma ascendente. Es decir, es posible volver a “calentar” el sistema para permitir que el procedimiento logre alcanzar un mínimo global. En este procedimiento, se usa la <<Función costo>> de un problema de

optimización combinatoria<sup>1</sup> en lugar de la energía (Kirkpatrick *et al*, 1983). En el algoritmo, la temperatura es simplemente un parámetro de control en las mismas unidades de la <<Función costo>>.

Como puede apreciarse, este algoritmo no deviene de la mecánica cuántica y, sin embargo, es el procedimiento mediante el cual se obtiene el valor mínimo de energía para un sistema en estudio. Esto ilustra el tipo de estrategias que emplean las simulaciones de la química cuántica para lograr sus objetivos. Por ello, consideramos que la búsqueda de pureza teórica constituye un *desideratum* vinculado a la concepción de que la mayor dependencia de un marco teórico le confiere un alto grado de fiabilidad. Sin embargo, como resaltamos anteriormente, se introducen ciertos recursos que le otorgan un grado de independencia a la simulación respecto de la teoría. En este sentido, consideramos que la adecuación empírica es también para las *ab initio* la fuente de confianza. Cuando se analizan las simulaciones aplicadas a indagaciones de sistemas más complejos, la distinción entre *ab initio* y semiempírico no parece tan clara bajo el criterio de pureza teórica en que se instaló el debate.

Las prácticas de la química cuántica computacional muestran toda una gradación de simulaciones entre los extremos *ab initio* y semiempíricos. En este contexto, consideramos que surge el grado de generalidad como un criterio más apropiado para caracterizarlas en tanto ilumina los matices entre ellas. Esto es, el alcance o espectro de sistemas a que cada simulación puede ser aplicada. Nos referimos al mayor grado de generalidad como la capacidad de poder describir toda clase de compuestos y dar cuenta de muchas propiedades al mismo tiempo e igualmente bien, en el sentido de la precisión

de sus resultados. La búsqueda de generalidad y precisión de los resultados compromete la eficiencia de las simulaciones. Es decir, aumenta la demanda de recursos de cálculo y computacionales. En este sentido, hay una tensión entre grados de generalidad, precisión y eficiencia computacional (Polzella & Lodeyro, 2015). El enfoque que proponemos ilumina por qué encontramos en el mercado simulaciones rotuladas como *ab initio*, teoría del funcional de la densidad (DFT) y semiempíricas. A su vez, bajo cada uno de estos rótulos hay un amplio espectro de simulaciones que difieren en las distintas estrategias empleadas para su construcción. Si bien no lo trabajaremos aquí, consideramos que el criterio propuesto también resulta operativo como herramienta de análisis dentro de cada rótulo.

La teoría del funcional de la densidad (DFT) se desarrolló (Hohenberg & Kohn, 1964; Kohn & Sham, 1965) como un enfoque alternativo a la función de onda. La misma se basa en el funcional que captura la densidad de probabilidad de electrones o densidad de carga -distribución electrónica en el espacio<sup>2</sup>, ya que la energía es un funcional de la densidad y la densidad del sistema minimiza este funcional. A partir de la teoría del funcional de la densidad es posible escribir una ecuación para orbitales de una partícula, de los cuales se obtiene la densidad. Mediante DFT se pueden determinar las propiedades de un sistema de muchos electrones. Este enfoque trata a los electrones de alrededor del núcleo como una nube homogénea. Esto ofrece una ventaja operativa respecto de los enfoques *ab initio*. Además, la función de la densidad electrónica puede determinarse experimentalmente por difracción de rayos X o bien, por difracción de electrones, lo que permite una

contrastación experimental de los resultados. Mientras que la función de onda de una molécula o átomo no es un rasgo medible hasta la fecha.

Ahora bien, la mayor virtud de la teoría del funcional de la densidad reside en que sienta las bases para la reducción del problema de los N-cuerpos, que en este ámbito implica pasar de considerar N electrones con  $3N$  dimensiones espaciales ( $4N$  variables) a la de sólo tres dimensiones espaciales (x, y, z,) por medio del empleo de los funcionales de la densidad electrónica. Sin embargo, emplear un modelo de gas uniforme para el cálculo de la densidad electrónica no posibilita realizar un cálculo preciso. Por ello, se debe introducir un gradiente en la distribución de la densidad electrónica. Esto se efectúa de modo semiempírico trabajando con una estrategia de abajo hacia arriba (*botton-up*), se incorporan resultados experimentales tomados del átomo de Helio (Gill, 1998). Ya que no existen medios conocidos para la obtención directa del funcional que captura la densidad electrónica exacta, y tampoco se conoce de manera exacta el funcional que relaciona esta densidad con la energía del sistema, en la práctica, se aplican funcionales testeados experimentalmente. Ello implica un distanciamiento del ideal de rigor teórico que coloca a este enfoque en una posición intermedia entre los *ab initio* y los semiempíricos en términos de su grado de generalidad, como puede leerse desde nuestra perspectiva epistemológica.

### **Hacia una reivindicación de los métodos semiempíricos**

A nuestro criterio, la línea crítica más atendida que han recibido los métodos semiempíricos es que carecen de contenido inferencial en el sentido de que



los valores se ajustan tan frecuentemente que el modelo es modelo de un solo caso y pareciera que esto los aleja del fundamento teórico (Ramsey, 1997; Guggenheim y Weiss, 1938). Sin embargo, resulta anacrónica tomando en cuenta que estas críticas surgieron en el periodo pre computacional. Las mismas parecen derivar del temprano trabajo de Coolidge y James (1934). Las observaciones vertidas allí refieren al caso específico de la aproximación de Heitler y London, aplicada a la computación de las energías de activación en sistemas de tres electrones. Es fundamental contextualizar estas críticas porque en la actualidad no resultan pertinentes. Si bien existen algunas simulaciones semiempíricas de propósitos más específicos que pueden tener menos contenido inferencial, ello no quita que también hay numerosas con un alto grado de generalidad.

La disputa entre métodos *ab initio* y semiempíricos se ha extendido en gran parte del s XX sin modificar los términos del debate. Creemos que centrar el análisis epistemológico de estos métodos en una imagen cristalizada o extemporánea no hace justicia en su apreciación, debido a que la interacción de los elementos que se conjugan en su construcción y aplicación hace que las fronteras se desplacen a diario. Nos referimos a que los instrumentos ganan en precisión, aportando mejores valores a la parametrización y a la contrastación. La computación avanza en capacidad y velocidad de cálculo volviendo tratables cuestiones antes insospechadas. Asimismo, se incorporan nuevos desarrollos matemáticos y algorítmicos que aportan a la fiabilidad y precisión de los resultados colegidos con la experimentación. Así, los métodos *ab initio* y DFT pueden tratar sistemas cada vez más grandes con precisión, no obstante siguen quedando muchos sistemas interesantes que

exceden sus límites y que sólo pueden abordarse mediante métodos semiempíricos. En efecto, cuando el sistema es inaccesible experimentalmente y por ello los datos son escasos o inciertos por lo cual resultan insuficientes para dar cuenta del fenómeno; o bien, cuando hay intratabilidad matemática o computacional, estos métodos se ofrecen como un muy buen recurso disponible para avanzar en la búsqueda de resultados.

Como explicitáramos anteriormente, los métodos *ab initio* tienen un alto costo computacional, debido a ello, suelen emplearse sólo a nivel de molécula simple. DFT permite tratar estados excitados, sistemas más cercanos a la realidad, con una demanda razonable de tiempo y recursos computacionales. Para sistemas más complejos, el estudio de interacciones moleculares y reacciones se opta por los semiempíricos. Sólo de este modo es posible investigar estos sistemas que son más interesantes para la química, corriendo de este modo el límite de lo explorable. Los méritos de los métodos semiempíricos son más evidentes en sistemas grandes para calcular efectos como los de transferencia y fluctuación de carga de largo alcance que sólo pueden ser capturados por enfoques de química cuántica computacional que cubran el sistema completo (Thiel, 2005). En términos generales, debido al costo computacional, hoy en día los *ab initio* son hasta mil veces más lentos que los semiempíricos, se emplean para tratar sistemas inferiores a 100 átomos. Por su parte, los basados en DFT proveen descripciones aproximadas bastante adecuadas de los enlaces químicos en una amplia variedad de sistemas. Si bien aceleran el cálculo en gran medida respecto a los *ab initio*, son computacionalmente muy costosas por lo que resultan inaplicables para el estudio de sistemas grandes o desordenados. Por esta

razón, los sistemas más interesantes para la química que no pueden ser tratados por estos métodos ofrecen un nutrido campo para los semiempíricos. Con ellos se logra simular sistemas de hasta 20000 átomos (Daniels *et al*, 1997)<sup>3</sup>. Además, hoy la práctica muestra un uso combinado de los métodos a los fines del experimento, en algunos casos se controlan los resultados de uno por otro, y también se construyen simulaciones computacionales que en sí son mixturas de métodos.

El resquemor que pervive en la filosofía hacia los métodos semiempíricos, parece devenir del supuesto de la suficiencia de la teoría para acordar con las posibles determinaciones del “mundo” (Ramsey, 1997; Achinstein, 1991). La teoría se articula mediante sucesivas aproximaciones para obtener información acerca de los sistemas particulares. En este sentido, la aproximación ha sido vista como articulación y cálculo. Como hemos puesto de manifiesto, este proceso es mucho más complejo e involucra una cantidad de elementos que no siempre vienen de la teoría. Consideramos que la teoría no va a determinar cuál es la mejor aproximación a los fenómenos. En todo caso, constituye una guía, pero ningún comportamiento está preestablecido. Hasta que los sistemas particulares no están localizados en sus situaciones específicas no es posible dar cuenta de ellos.

En el apartado anterior, hemos señalado que las simulaciones adquieren cierto grado de independencia en virtud de los elementos que incorpora, ajenos a la teoría. De ello se desprende que la adecuación empírica juega un rol central en la fiabilidad de las mismas. En el caso de las simulaciones semiempíricas esta es una cuestión fundamental. Por lo tanto, resulta primordial establecer la adecuación empírica de los resultados de la

simulación. Si bien el modelo debe retener los rasgos físicos esenciales para describir las propiedades de interés, una vez probada esta cuestión, la parametrización puede dar cuenta de todos los otros efectos en sentido promedio (Thiel, 2005). El esfuerzo puesto en la parametrización, redundará en la calidad de los resultados de estas simulaciones.

Los métodos semiempíricos pasaron el examen basado en la precisión de sus predicciones. A partir de los avances computacionales la búsqueda de alcanzar un alto grado de generalidad y precisión sin comprometer la eficiencia se ha visto en gran medida satisfecha. Por ello, se convirtieron en herramientas valiosas para estimar rápidamente un gran número de propiedades de sistemas muy grandes tratándolos de forma global. Los métodos semiempíricos están en la frontera porque son los únicos disponibles cuando no es posible abordar el sistema por otros medios. En muchos casos, por la cantidad de átomos involucrados es inviable el estudio de biomoléculas empleando otros métodos computacionales, por la excesiva demanda de recursos o tiempo. O cuando los sistemas resultan inaccesibles experimentalmente, como en el caso del proceso de las reacciones biomoleculares en su medio acuoso.

Las semiempíricas son valiosas trabajando en forma complementaria con otras simulaciones o bien como parte integral de una simulación multiescala. Este último caso es muy útil en sistemas donde la parte activa de la reacción es más localizada, se trata esa zona con un tipo de método y el resto del sistema con otro. O para casos como el que señaláramos anteriormente de reacciones biomoleculares en su medioambiente. Por su parte, en usos complementarios cada una de las simulaciones está enfocada a distintas

cuestiones. En muchas ocasiones, una aporta los valores con los cuales se parametriza la otra simulación. Los métodos semiempíricos de la química cuántica, en particular los multiescala, llegaron al punto en que pueden ser aplicados a sistemas complejos con miles de átomos, posibilitando el estudio de reacciones enzimáticas.

### **Consideraciones finales**

Para poder dar cuenta de cómo los enlaces químicos se rompen y se forman nuevos, de las estructuras electrónicas y los estados de energía es necesario hacer uso de modelos de mecánica cuántica. Este tipo de modelos tienen un requerimiento computacional muy alto, lo cual constituye una limitación severa en el número de átomos que pueden tratarse. Como hemos visto, tanto las simulaciones *ab initio* como las DFT son más demandantes en tiempo y recursos computacionales. Ello hace sumamente útiles y necesarios los métodos semiempíricos que permiten abordar estos sistemas más interesantes para la química corriendo la frontera de exploración en las investigaciones a nivel molecular de sistemas complejos.

Hemos puesto de relieve que a la hora de seleccionar una simulación para resolver un problema determinado, nos encontramos con una variada gama de opciones que difieren en precisión, eficiencia y grado de generalidad. El tipo de simulación empleada dependerá del sistema molecular bajo estudio, de los recursos computacionales disponibles y del costo de tiempo que se esté dispuesto a asumir. Muchos estudios con simulaciones y diseños experimentales emplean más de un tipo de simulación en forma

complementaria o bien combinada, logrando un efecto sinérgico que provee la mejor solución para un problema químico dado promoviendo el desarrollo vertiginoso de la disciplina.

## **Bibliografía**

Achinstein, P. *Particles and Waves: Historical Essays in the Philosophy of Science*. New York: Oxford University Press, 1991.

Coolidge, A. S. & James, H. M. The Approximations Involved in Calculations of Atomic Interaction and Activation Energies. *The Journal of Chemical Physics* 2: 811-817, 1934.

Daniels, A. D., Millam, J. M., & Scuseria, G. E. Semiempirical methods with conjugate gradient density matrix search to replace diagonalization for molecular systems containing thousands of atoms. *The Journal of Chemical Physics*, 107 (2): 425–431, 1997.

Dewar, M. J. S. The Role of Semi-empirical SCF MO Methods. In W. Price, S. Chissick, and T. Ravensdale (eds.), *Wave Mechanics: The First Fifty Years*. New York: John Wiley and Sons, 1973. Pp. 239–254.

Dewar, M. J. S. *A Semiempirical Life*. Washington, DC: American Chemical Society, 1992.

Freed, K. F. Building A Bridge Between AB Initio and Semiempirical Theories of Molecular Electronic Structure. In: J. L. Calais & E. S. Kryachko (eds.). *Structure and Dynamics of Atoms and Molecules: Conceptual Trends*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1995. Pp. 25–67.

Gill, P.M.W. Density Functional Theory (DFT), Hartree-Fock (HF), and the Self-consistent Field. In: von Ragué Schleyer, P. (ed.), *Encyclopedia of Computational Chemistry Vol. 1*. Chichester: JohnWiley & Sons, 1998. Pp. 678–689.

Guggenheim, E. A. and Weiss, J. The Application of Equilibrium Theory to Reaction Kinetics. *Transactions of the Faraday Society*, 34: 57-70, 1938.

Hohenberg, P., & Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136 (3B): 864–871, 1964.

Kirkpatrick, S., Gelatt, C. D., & Vecchi, M. P. Optimization by Simulated Annealing. *Science*, 220 (4598): 671–680, 1983.

Kohn, W., & Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, 140 (4A): 1133–1138, 1965.

Lowdin, P.O. Present Situation of Quantum Chemistry. *The Journal of Physical Chemistry*, 61 (1): 55–68, 1957.

Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H., & Teller, E. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. *The Journal of Chemical Physics*, 21 (6): 1087–1092, 1953.

Polzella S. & Lodeyro, P. Una lectura sobre interacciones entre modelos y algoritmos en el emerger de la química computacional. En: Ahumada, J., Venturelli, N., Seno Chibeni, S. (eds.). *Filosofía e historia de la ciencia en el Cono Sur: Selección de trabajos del IX Encuentro y las XXV Jornadas de Epistemología e Historia de la Ciencia*. Córdoba: Editorial de la Universidad Nacional de Córdoba, 2015. Pp. 541- 548.

Ramsey, J. L. Between the Fundamental and the Phenomenological: The Challenge of “Semi-Empirical” Methods. *Philosophy of Science* 64 (4): 627–653, 1997.

Ramsey, J. Of Parameters and Principles: Producing Theory in Twentieth Century Physics and Chemistry. *Studies in History and Philosophy of Science Part B* 31 (4): 549–567, 2000.

Scerri, E. Principles and Parameters in Physics and Chemistry. *Philosophy of Science*, 71 (5): 1082–1094, 2004.

Thiel, W. Semiempirical quantum-chemical methods in computational chemistry. In: Frenking, G., Kim, K. S. & Scuseria, G. E. (eds.). *Theory and Applications of Computational Chemistry*. Amsterdam: Elsevier, 2005. Pp. 559–580.



---

<sup>1</sup> La optimización combinatoria consiste en la búsqueda de técnicas eficientes para encontrar los valores máximos o mínimos de una función de muchas variables independientes. Esta función es llamada usualmente <<Función costo>> y representa una medida cuantitativa de valoración de algún sistema complejo. Esta función depende de la configuración detallada de las partes del sistema. El número de variables puede ir de diez a miles. El costo computacional de estos problemas de optimización se incrementa exponencialmente con el número de variables. Hay dos estrategias heurísticas básicas: <<Divide y vencerás>> y <<Mejora iterativa>>. La primera consiste en dividir convenientemente el problema en tamaños manejables y resolver los sub-problemas. Estas soluciones deben emparcharse nuevamente o coserse juntas para obtener una solución general. La segunda, comienza en una configuración conocida del sistema y una operación de re-arreglo estándar se aplica a todas las partes del sistema en cuestión hasta que se obtiene una configuración de re-arreglo que mejora la <<Función de costo>>. Entonces esta deviene la nueva configuración del sistema. Este proceso continúa hasta que no se encuentran nuevas mejoras. La <<Mejora iterativa>> consiste en una búsqueda en este espacio de coordenadas por pasos de re-arreglo descendente. Usualmente, este tipo de búsquedas se estancan en un mínimo local en vez de encontrar un óptimo global; por ello, es habitual llevar a cabo el proceso comenzando desde diferentes configuraciones generadas aleatoriamente y se conserva el mejor resultado.

<sup>2</sup> Designada por  $p(x, y, z)$  ésta es una probabilidad por unidad de volumen. Si se considera la carga de un electrón como unidad de carga entonces se tiene unidades de carga de electrones.

<sup>3</sup> Una mejora del método semiempírico convencional permite realizar cálculos de energía con alta exactitud sobre moléculas que contienen miles de átomos. Cadenas de poliglicina de 20000 átomos; conjunto de moléculas de agua encima de los 1800 átomos y ácidos nucleicos por encima de 6300 átomos.