



Quantum Methods in Computational Chemistry

Muhamad Abdulkadir Martoprawiro, Ph.D.

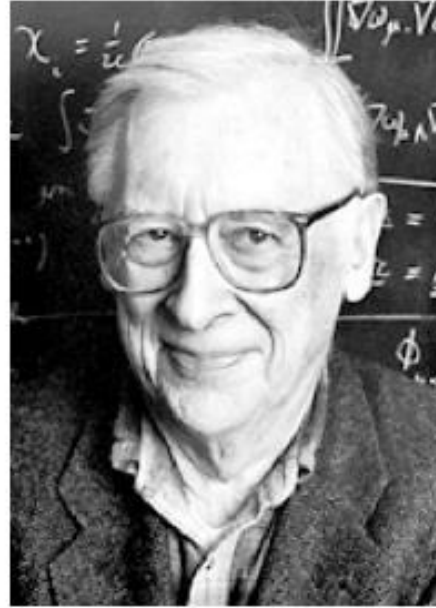
The Role of Quantum Methods in Computational Biochemistry

- + **Metode non-kuantum** seperti docking molekuler, dinamika molekuler, dan pemodelan homologi bergantung pada mekanika klasik dan digunakan untuk memprediksi interaksi biomolekul pada skala besar.
- + **Metode kuantum** memainkan peran yang sangat penting dalam biokimia komputasi, terutama ketika memerlukan pemahaman yang mendalam tentang mekanisme reaksi kimia, sifat elektronik, dan reaksi katalitik.
- + Metode seperti **QM/MM**, teori **DFT**, dan pemetaan permukaan energi potensial memberikan akurasi yang lebih tinggi untuk studi sistem biokimia kompleks pada skala atom, memungkinkan pemahaman yang lebih baik tentang reaksi enzimatik dan interaksi molekuler.

The Nobel Prize in Chemistry 1998



Walter Kohn



John A. Pople

The Nobel Prize in Chemistry 1998 was divided equally between Walter Kohn *"for his development of the density-functional theory"* and John A. Pople *"for his development of computational methods in quantum chemistry"*.

The Nobel Prize in Chemistry 2013



© Harvard University
Martin Karplus



Photo: © S. Fisch
Michael Levitt



Photo: Wikimedia
Commons
Arieh Warshel

The Nobel Prize in Chemistry 2013 was awarded jointly to Martin Karplus, Michael Levitt and Arieh Warshel *"for the development of multiscale models for complex chemical systems"*.

The Nobel Prize in Chemistry 2024



Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize
Outreach

David Baker

Prize share: 1/2



Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize
Outreach

Demis Hassabis

Prize share: 1/4



Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize
Outreach

John M. Jumper

Prize share: 1/4

The Nobel Prize in Chemistry 2024 was divided, one half awarded to David Baker "for computational protein design", the other half jointly to Demis Hassabis and John M. Jumper "for protein structure prediction"

Pengikatan Ligan pada Protein

- + **Protein** adalah molekul besar dan kompleks yang terdiri dari rantai panjang asam amino, berperan penting dalam hampir semua proses biologis di dalam organisme hidup, termasuk sebagai enzim, reseptor, dan komponen struktural sel.
- + **Ligan** adalah molekul kecil yang berikatan secara spesifik dengan situs tertentu pada protein, seperti enzim atau reseptor, untuk memicu respons biologis, baik melalui interaksi non-kovalen maupun kovalen, tergantung pada fungsinya dalam proses seluler.

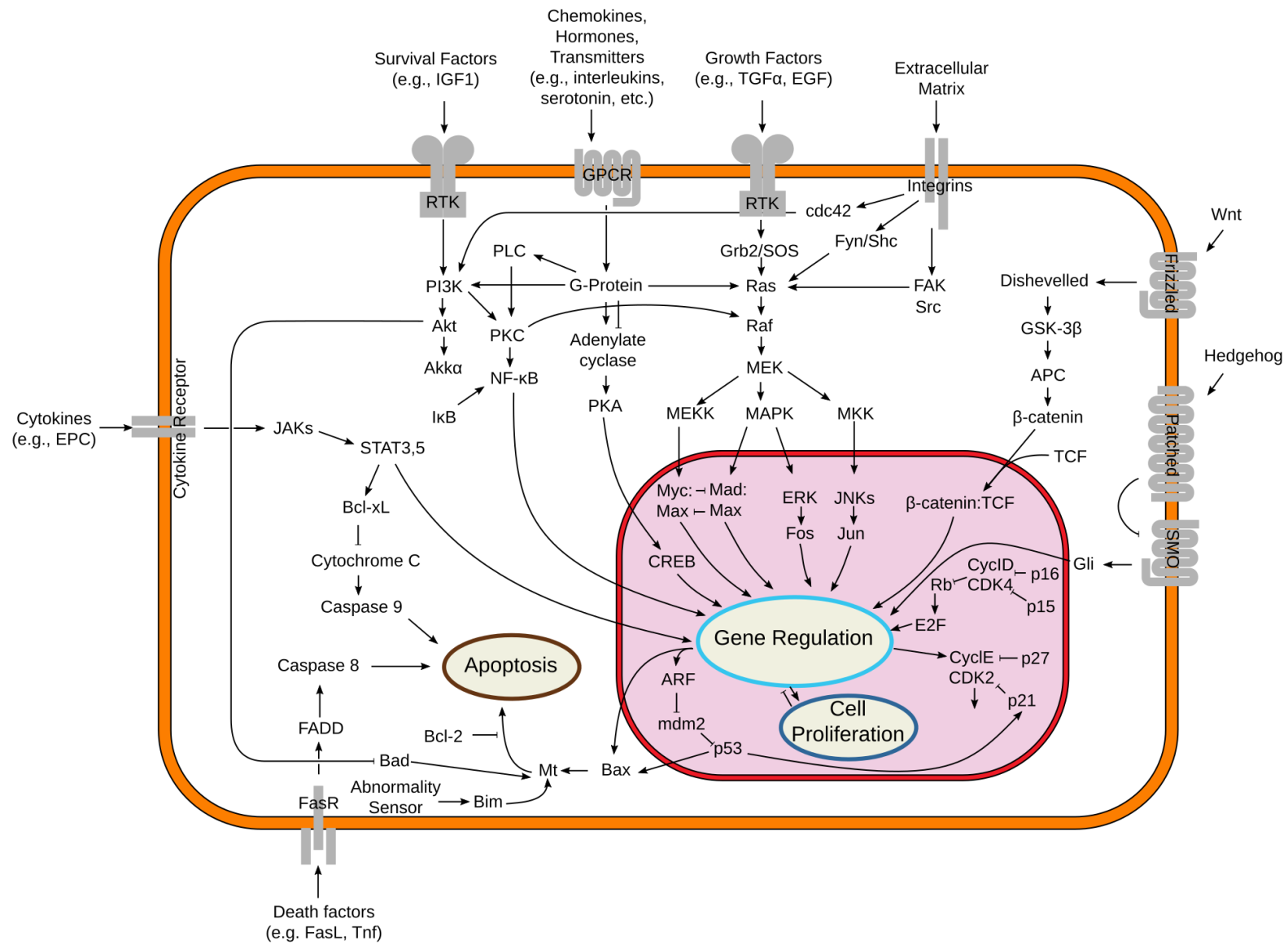
Pengikatan Ligan pada Protein

Reversible Binding

- + Pengikatan ligan tanpa perubahan struktur ligan
- + Ini biasa terjadi pada reseptor atau protein pengikat ligan lainnya, di mana:

Transduksi Sinyal: Setelah ligan berikatan, protein mengubah konformasinya, yang dapat memicu sinyal seluler. Contohnya adalah reseptor hormon atau neurotransmitter yang mengaktifkan jalur sinyal di dalam sel setelah pengikatan ligan. Contoh lain: reseptor sensorik seperti reseptor olfaktori.

Regulasi Fungsi Protein: Pengikatan ligan dapat mengubah aktivitas protein, misalnya aktivator atau inhibitor yang mengubah aktivitas enzim atau protein lain tanpa memodifikasi ligan.



Pengikatan Ligan pada Protein

Inhibisi Enzimatis (Inhibitor Binding)

- + Ligan bisa bertindak sebagai inhibitor dan menghentikan atau menghambat aktivitas protein atau enzim, contohnya:

Inhibitor Kompetitif: Ligan bersaing dengan substrat di situs aktif enzim, menghalangi substrat untuk berikatan sehingga reaksi enzimatis tidak terjadi.

Inhibitor Non-kompetitif: Ligan berikatan di tempat lain (situs alosterik), menyebabkan perubahan konformasi protein yang mengurangi atau menghentikan aktivitas enzim tanpa langsung mempengaruhi substrat.

Pengikatan Ligan pada Protein Aktivasi Alosterik (Allosteric Act.)

- + Ligan bisa berfungsi sebagai aktivator alosterik, di mana pengikatan ligan pada situs alosterik (di luar situs aktif) mengubah konformasi protein sehingga meningkatkan aktivitas enzim atau protein lain. Contoh:

Kofaktor: Ligan berfungsi sebagai molekul non-protein (seperti ion logam) yang membantu protein atau enzim berfungsi optimal tanpa mengalami perubahan kimia yang signifikan.

Koenzim: Ligan yang merupakan molekul organik dan berperan langsung dalam reaksi katalitik enzim, biasanya mengalami modifikasi kimia selama reaksi dan kemudian diregenerasi.

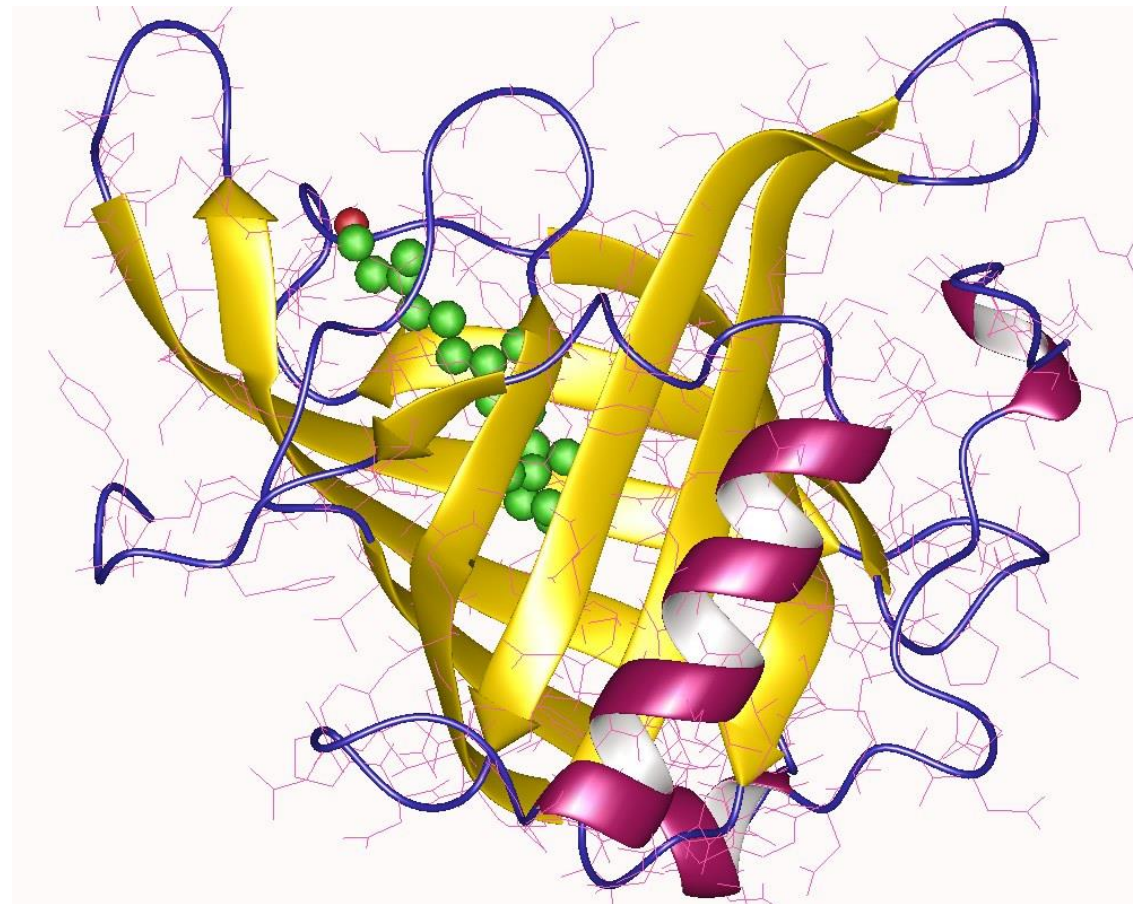
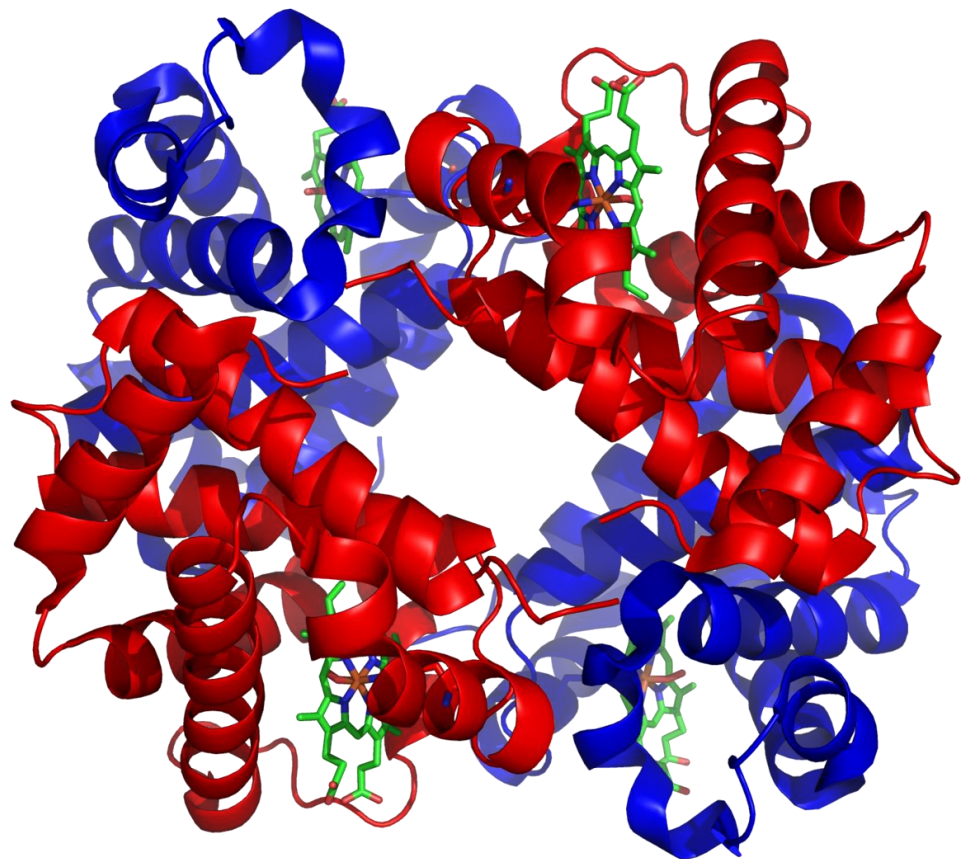
Pengikatan Ligan pada Protein

Transportasi Ligan (sebagai Kargo)

- + Ligan bisa berupa molekul yang diangkut oleh protein transportasi ke tempat lain dalam sel atau tubuh. Contoh:

Hemoglobin dan Oksigen: Oksigen berikatan dengan hemoglobin, diangkut melalui darah, dan dilepaskan di jaringan yang membutuhkan oksigen.

Protein Pengikat Ion atau Vitamin: Ligan seperti ion atau vitamin bisa diangkut oleh protein khusus melalui membran sel atau di dalam tubuh.



Pengikatan Ligan pada Protein Degradasi Protein

- + Ligan yang berikatan dengan protein dapat memicu degradasi protein tersebut. Misalnya:

Ubiquitination: Setelah ligan berikatan dengan protein, protein bisa diberi tag ubiquitin dan kemudian dihancurkan oleh proteasom (jalur degradasi protein di dalam sel).

Pengikatan Ligan pada Protein

Gene Expression Regulation

- + Pengaktifan atau penghambatan transkripsi gen. Beberapa protein, seperti faktor transkripsi, dapat mengikat ligan yang kemudian memengaruhi ekspresi gen. Contohnya:

Hormon Steroid: Hormon seperti estrogen berikatan dengan reseptor protein di dalam sel, yang kemudian berfungsi sebagai faktor transkripsi untuk mengatur ekspresi gen tertentu.

Penghambatan Transkripsi: Ligan juga bisa berikatan dengan faktor transkripsi untuk menghambat ekspresi gen.

Pengikatan Ligan pada Protein Signal Transduction Pathways

- + Induksi atau Perubahan Dalam Jalur Sinyal. Setelah pengikatan ligan, protein sering kali berperan dalam jalur sinyal intraseluler, yang dapat mengaktifkan serangkaian reaksi kimia dalam sel. Contohnya:

Reseptor Membran (GPCR): Ligan berikatan dengan reseptor yang terhubung dengan protein G, memicu kaskade sinyal di dalam sel yang dapat mempengaruhi metabolisme, pertumbuhan, atau respons imun.

Reseptor Tirosin Kinase: Aktivasi oleh ligan dapat memicu fosforilasi protein lain dalam jalur sinyal.

Pengikatan Ligan pada Protein Conformational Change

- + Perubahan Struktural yang Mengubah Interaksi Protein-Protein. Pengikatan ligan dapat menyebabkan perubahan konformasi protein yang memungkinkan atau menghalangi interaksi dengan protein lain. Contoh:

Pengaktifan Enzim Cascade: Dalam jalur koagulasi darah, pengikatan ligan pada satu protein bisa memicu aktivasi atau interaksi protein lain dalam urutan kaskade.

Pengikatan Ligan pada Protein

Proses Fusi Membran

- + Beberapa ligan bisa memicu perubahan dalam struktur membran sehingga terjadi fusi membran, yaitu penggabungan dua membran sel yang memungkinkan pertukaran materi atau sinyal di antara mereka. Contoh: **Neurotransmitter**, yang dibawa oleh vesikel, memicu fusi membran melalui eksositosis di sinapsis saraf, di mana vesikel melepaskan isinya (neurotransmitter) ke dalam celah sinaps untuk meneruskan sinyal antar neuron.

Pengikatan Ligan pada Protein

Microenvironment Changes

- + Pengubahan Lingkungan Biokimia. Dalam beberapa kasus, pengikatan ligan pada protein dapat memengaruhi lingkungan kimia sekitarnya, seperti:

Ion Channels: Ligan dapat membuka atau menutup kanal ion pada membran, mengubah aliran ion dan potensi listrik sel.

Bagaimana dengan Obat?

- + Obat yang bekerja dengan berikatan pada protein atau enzim sebagai ligan memiliki berbagai mekanisme kerja yang berbeda.
- + Mekanisme ini bisa berupa inhibisi enzim, aktivasi atau penghambatan reseptor, pemodulasi alosterik, atau penghancuran protein target.
- + Obat dapat mengikat secara non-kovalen (reversible) atau kovalen (permanen), tergantung pada tujuan terapi yang ingin dicapai.

Dari Non-Kuantum ke Kuantum

- + Pindah dari metode non-kuantum ke metode kuantum dalam biokimia komputasi menghadapi tantangan utama:

Biaya komputasi yang jauh lebih tinggi, karena metode kuantum menghitung interaksi antar elektron secara eksplisit, sehingga tidak cocok untuk sistem besar.

Sulit diskalakan dan hanya efektif untuk sistem kecil, membuatnya kurang efisien dibandingkan metode klasik seperti *molecular dynamics* yang dapat menangani simulasi yang lebih besar dan jangka waktu lebih panjang.

Dari Non-Kuantum ke Kuantum

Multiscale Models (Nobel 2013)

- + **Multiscale models** dalam biokimia komputasi adalah pendekatan yang menggabungkan beberapa metode dengan tingkat resolusi berbeda (misalnya, mekanika kuantum dan mekanika klasik) untuk menangani kompleksitas sistem biologis besar dengan efisiensi komputasi yang lebih baik.

QM/MM: Metode hibrida yang menggunakan mekanika kuantum untuk situs aktif enzim dan mekanika klasik untuk bagian sistem yang lebih besar seperti lingkungan protein atau pelarut.

ONIOM: Metode yang menggabungkan beberapa level teori, seperti kuantum dan klasik, untuk memodelkan sistem dengan akurasi tinggi di daerah penting dan pendekatan kasar di daerah yang kurang penting.

Dari Non-Kuantum ke Kuantum Parameterized Quantum Calculation

- + **Parameterized computational quantum chemistry** atau **semiempirical methods**, yang memperkirakan beberapa interaksi elektronik berdasarkan parameter untuk peningkatan efisiensi komputasi fungsi gelombang atau parameter dari data eksperimen.


DFTB+ (Density Functional Tight Binding): Metode semiempirik yang mendekati DFT, mengoptimalkan efisiensi perhitungan kuantum sambil mempertahankan akurasi untuk molekul besar dan material.


DCDFTBMD (Density-Functional-Based Tight Binding Molecular Dynamics): Versi DFTB dengan focus pada simulasi dinamika molekul, memungkinkan studi reaksi kimia dalam skala waktu yang panjang.

XTB (Extended Tight Binding): Metode tight binding yang diperluas untuk menggabungkan akurasi kuantum dan efisiensi tinggi dalam optimasi geometri, sifat elektronik, dan simulasi sistem besar.

DFTB+ dari TU Berlin, DCDFTBMD dari Waseda University, XTB dari University of Bonn

Dari Non-Kuantum ke Kuantum Penambatan Molekul

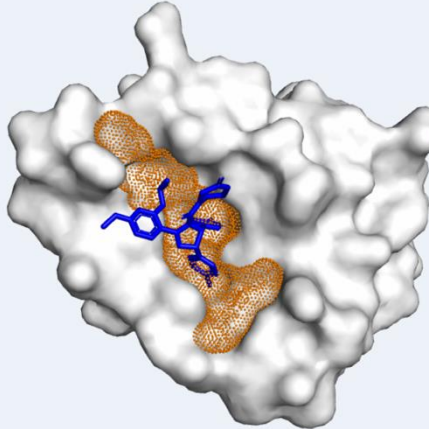
 **Cao Lab**

 **CB-Dock2**
Cavity-detection guided Blind Docking

[Home](#) [Dock](#) [Example](#) [Manual](#)

CB-Dock2 is an improved version of the [CB-Dock](#) server for protein-ligand blind docking, integrating cavity detection, docking and homologous template fitting.

Given the three-dimensional (3D) structure of a protein and a ligand, we can predict their binding sites and affinity for computer-aided drug discovery.

[Get Started >>](#)

Dari Non-Kuantum ke Kuantum Penambatan Molekul: Redocking

+ DCDFTBMD

```
DC=(SUBTYPE=AUTO DELTARXYZ=3 BUFRAD=5 BETA=4.0D+02)  
SCC=(THIRDFULL=TRUE DAMPXH=TRUE DAMPXHZETA=4.0 LC=false ECONV=1e-06 DCONV=1e-06)  
DISP=(DISPTYPE=5)
```

Perhitungan satu titik Kompleks Protein-ligan

```
6  
O 2 -0.1575  
O-O.skf O-H.skf O-C.skf O-N.skf O-S.skf O-P.skf  
H 1 -0.1857  
H-O.skf H-H.skf H-C.skf H-N.skf H-S.skf H-P.skf  
C 2 -0.1492  
C-O.skf C-H.skf C-C.skf C-N.skf C-S.skf C-P.skf  
N 2 -0.1535  
N-O.skf N-H.skf N-C.skf N-N.skf N-S.skf N-P.skf  
S 3 -0.11  
S-O.skf S-H.skf S-C.skf S-N.skf S-S.skf S-P.skf  
P 3 -0.14  
P-O.skf P-H.skf P-C.skf P-N.skf P-S.skf P-P.skf  
  
6946 29 1  
C -22.00800 31.40300 -18.71000  
O -22.15100 28.93000 -17.29700  
O -21.81400 28.58700 -22.61700
```

Ab Initio, DFT, dan Parameterized

- + **Metode ab initio** (berarti “dari awal”) adalah metode kuantum yang tidak bergantung pada data eksperimental atau parameter empiris. Semua perhitungan didasarkan pada prinsip-prinsip dasar mekanika kuantum.
- + **DFT** adalah metode kuantum yang memperkirakan sifat-sifat molekul dan material dengan memodelkan fungsi gelombang menggunakan densitas elektron daripada fungsi gelombang multi-elektron langsung.
- + **Parameterized quantum calculations** adalah metode yang menggunakan parameter berdasarkan perhitungan sebelumnya untuk menyederhanakan perhitungan kuantum, terutama fungsi gelombang.

Ab Initio, DFT, dan Parameterized Computation

Pendekatan ORCA: DFT

+ ! B3LYP def2-SVP Opt Freq

```
%scf  
  Conv Tight  
  maxiter 300  
end
```

```
# Menggunakan solvent implicit COSMO  
%solvent  
  smd true  
  smdsolvent "Water"  
end
```

```
* xyzfile 0 1 molecule.xyz
```

Ab Initio, DFT, dan Parameterized Computation

Pendekatan ORCA: XTB

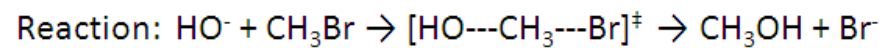
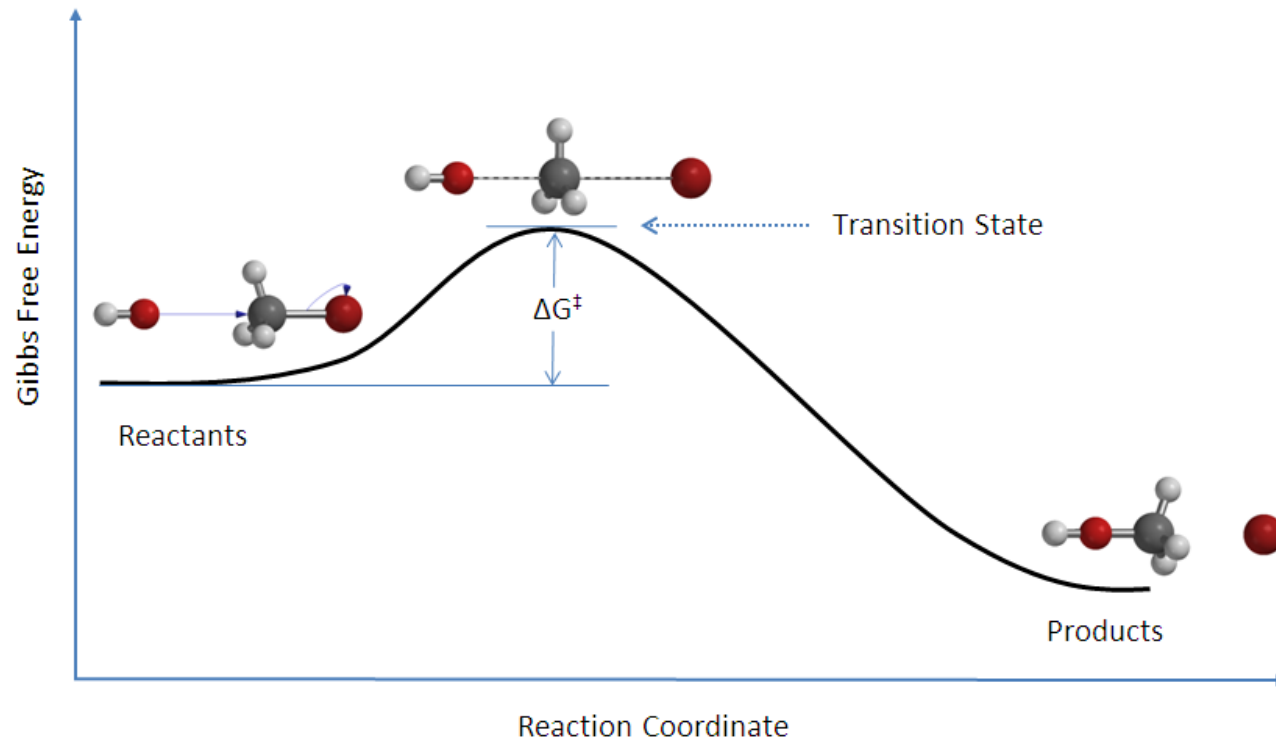
+ ! xtb2 Opt

```
%scf
  Conv Tight
  maxiter 500
end
```

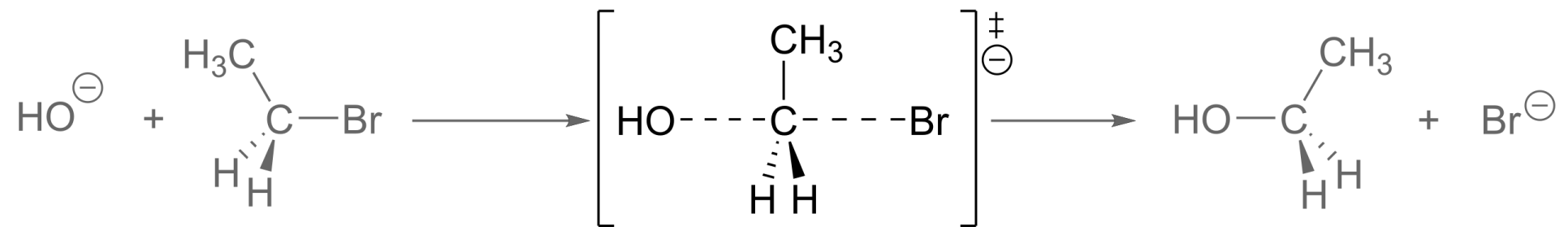
```
%geom
  TolEnergy 1e-6
  TolRMSD 1e-3
  TolMaxStep 1e-3
end
```

```
* xyzfile 0 1 large_molecule.xyz
```

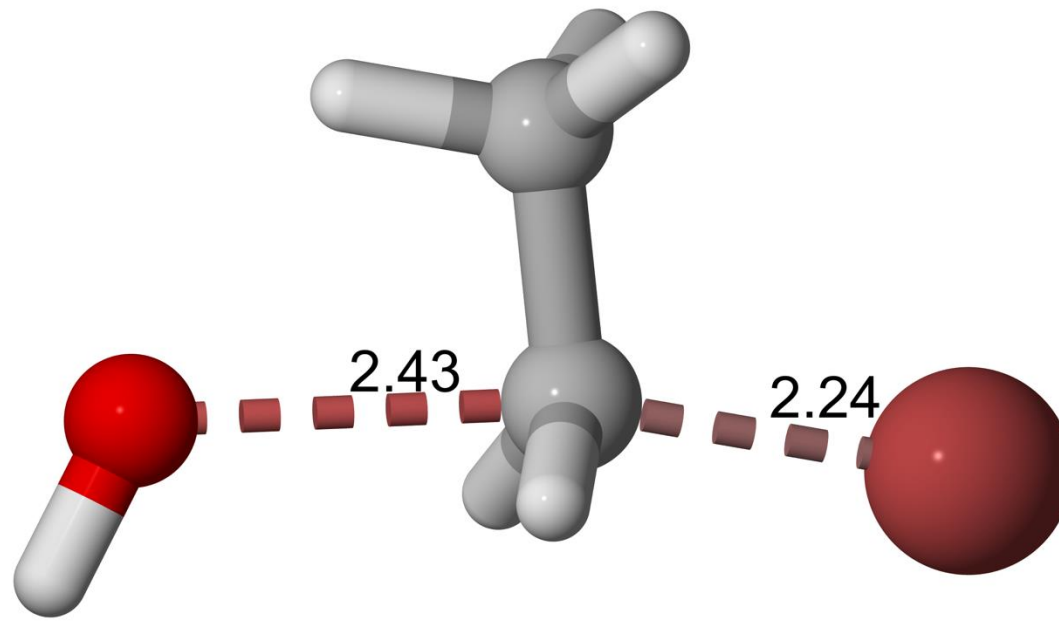
Pencarian Keadaan Transisi (TS)



Pencarian Keadaan Transisi (TS) Struktur Keadaan Transisi



Pencarian Keadaan Transisi (TS) Struktur Keadaan Transisi



Pencarian Keadaan Transisi (TS) Menggunakan Perintah OptTS & NEB

```
! B3LYP def2-SVP OptTS TightSCF

%scf
  maxiter 300
  Conv Tight
end

%geom
  Calc_Hess true
  Recalc_Hess 5
  TrustRadius 0.1
end

* xyzfile 0 1 molecule.xyz
```

```
! B3LYP def2-SVP NEB TightSCF

%scf
  maxiter 300
  Conv Tight
end

%neb
  nimages 7
  kspring 0.1
  climb true
end

* xyzfile 0 1 reactant.xyz
* xyzfile 0 1 product.xyz
```

Pencarian Keadaan Transisi (TS)

Pengecekan Keadaan Transisi (IRC)

```
! B3LYP def2-SVP IRC TightSCF

%scf
  maxiter 300
  Conv Tight
end

%geom
  IRCPath 20 # Menghitung 20 titik di sepanjang jalur reaksi
  StepSize 0.1
end

* xyzfile 0 1 ts_structure.xyz
```

Analisis Fungsi Gelombang

- + Analisis fungsi gelombang adalah teknik yang digunakan untuk memahami berbagai aspek struktural dan elektronik dari molekul berdasarkan hasil perhitungan kuantum, seperti DFT atau metode ab-initio.

Multiwfn: Ini adalah alat serbaguna untuk analisis fungsi gelombang. Multiwfn bisa digunakan untuk berbagai analisis, termasuk distribusi kepadatan elektron, fungsi Fukui, dan orbital molekul, serta banyak lagi.

NBO (Natural Bond Orbital): NBO memberikan gambaran tentang struktur ikatan dalam molekul dengan mendeskripsikan interaksi antar orbital secara alami. NBO digunakan untuk memahami aspek ikatan kimia seperti donor-akseptor, interaksi ikatan, dan delokalisasi.

NPA (Natural Population Analysis): Merupakan bagian dari analisis NBO yang berfokus pada distribusi muatan alami di dalam molekul. NPA memberikan representasi yang lebih 'alami' dari distribusi muatan dibandingkan metode Mulliken atau Hirshfeld.

Analisis Fungsi Gelombang Mulliken, NBO, dan NPA

```
! B3LYP def2-SVP TightSCF NBO

%scf
    maxiter 300
    Conv Tight
end

# Aktifkan Natural Population Analysis (NPA) dan Natural Bond Orbital
%output
    Print[P_NPA] 1      # Mengaktifkan NPA (Natural Population Analysis)
    Print[P_NBO] 1      # Mengaktifkan NBO (Natural Bond Orbitals)
end

# Geometri molekul
* xyzfile 0 1 molecule.xyz
```

Computational Nanoscience

- + **Computational Nanoscience** adalah bidang yang memanfaatkan metode komputasi untuk memodelkan, mensimulasikan, dan memahami fenomena pada skala nanometer, yang mencakup sistem yang terdiri dari atom, molekul, dan material nano.
- + Mirip dengan komputasi molekul, dengan fokus pada material atau sistem yang terdiri dari struktur nano seperti nanopartikel, nanotube, nanowires, dan lapisan tipis (thin films), dengan berbagai atom dan komposisi yang lebih beragam.

Computational Nanoscience

Peran Computational Nanoscience

- + Simulasi dan Optimasi Struktur Nano
- + Studi Interaksi Antar Atom dan Material Nano
- + Reaktivitas Kimia dan Katalisis
- + Simulasi Sifat Elektronik dan Magnetik
- + **Interaksi dengan Biomolekul:** Computational nanoscience sering digunakan untuk mempelajari interaksi antara nanomaterial dan biomolekul, seperti protein atau DNA. Hal ini penting dalam pengembangan nanomedicine, termasuk drug delivery berbasis nanopartikel dan biosensor.

Atmospheric Degradation Mechanism of Isoamyl Acetate Initiated by OH Radicals and Cl Atoms Revealed by Quantum Chemical Calculations and Kinetic Modeling

Aulia Sukma Hutama,* Lala Adetia Marlina, Muhammad Bahy Akram, Karna Wijaya, Reka Mustika Sari, and Wahyu Dita Saputri



Cite This: <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.4c05204>



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

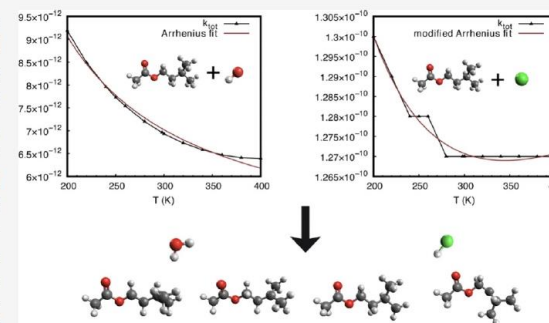


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: Isoamyl acetate is one of the volatile organic compound class molecules relevant to agricultural and industrial applications. With the growing interest in isoamyl acetate applications in industry, the atmospheric fate of isoamyl acetate must be considered. Reaction mechanisms, potential energy profiles, and rate constants of isoamyl acetate reaction with atmospheric relevant oxidant OH radicals and Cl atoms have been obtained from the quantum chemical calculations and kinetic modeling. The geometry optimizations were conducted using M06-2X/6-311++G(3df,3pd) followed by single point-energy calculations at the DLPNO-CCSD(T) method with an extrapolated complete basis set. The rate constants were calculated by solving the master equation. A hydrogen-abstraction reaction dominates the first step of isoamyl acetate degradation, while the addition-substitution reaction plays a small role in the degradation products. The kinetic study was conducted to evaluate the rate constants within a temperature range of 200–400 K. The total rate constants for the isoamyl acetate degradation reactions initiated by the OH radical and Cl atom were determined to be 6.96×10^{-12} and 1.27×10^{-10} $\text{cm}^3 \text{ molecule}^{-1} \text{ s}^{-1}$, respectively, under standard temperature and pressure conditions. The product degradation mechanism, ozone formation potential, and atmospheric impacts were discussed.



Langkah Komputasi Kuantum

- + (1) Penyiapan geometri molekul (Avogadro)
- + (2) Penyiapan file input: perintah, muatan, multiplisitas, geometri molekul
- + (3) Mengirim file input ke server (Termius), dengan sftp
- + (4) Masuk ke server komputasi lewat ssh
- + (5) Menyiapkan folder komputasi beserta isinya: script (*.sh), file input (*.inp).
- + (6) Mengirimkan "computing job" ke dalam antrian (queueing system)
- + (7) Memantau perkembangan komputasi
- + (8) Mengambil hasil komputasi (bisa diambil ke komputer pribadi)
- + (9) Pengolahan data dan visualisasi

Langkah Komputasi Kuantum Input

- + Teori (DFT: functional & basis sets) dan perintah
- + Muatan
- + Multiplisitas
- + Geometri molekul
- + Pengaturan lain