

No. Dok : 02.12.00/FRM-02/AKD-  
SPMI

PROGRAM STUDI  
S1 FARMASI

PRAKTIKUM KIMIA MEDISINAL

Kelompok Keilmuan Analisis Farmasi dan  
Kimia Medisinal



Panduan Praktikum



Fakultas Farmasi

## **VISI & MISI**

### **UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA**

#### **VISI**

"Menjadi Perguruan Tinggi Mandiri, Unggul, dan berdaya saing untuk meningkatkan kualitas hidup bangsa Indonesia"

#### **MISI**

"Mengembangkan kelembagaan dalam rangka mewujudkan perguruan tinggi yang mandiri dengan sistem manajemen mutu terstandarisasi nasional dan internasional. Membangun dan mengembangkan mutu pendidikan dalam melaksanakan Tri Dharma Perguruan Tinggi dibidang pengajaran, penelitian dan pengabdian masyarakat. Mengoptimalkan kapasitas sivitas akademika yang kreatif dan inovatif"

### **VISI MISI FAKULTAS**

Menjadi Fakultas Farmasi Yang Mandiri, Unggul, Inovatif dan Berdaya Saing di tingkat Nasional dan Regional

#### **Penjabaran Visi:**

##### **Mandiri**

Mampu melakukan pengelolaan Tri Dharma di Fakultas Farmasi secara mandiri, kreatif, dan berinisiatif

##### **Unggul**

Menghasilkan SDM berpengetahuan di bidang kefarmasian yang terdidik dan terampil

##### **Inovatif**

Mengembangkan keahlian SDM dalam melaksanakan Penelitian, Pengembangan dan Penerapan IPTEK yang ditunjang oleh pembangunan faktor input (Fakultas Farmasi, sumber daya, dan jejaring)

##### **Berdaya saing**

Mampu menghasilkan produk unggul di bidang Farmasi berdasarkan hasil penelitian dan Pengembangan

#### **MISI**

1. Membangun dan mengembangkan mutu pendidikan dalam melaksanakan Tri Dharma di Fakultas Farmasi yang kreatif dan inovatif
2. Meningkatkan relevansi Fakultas Farmasi terhadap isu isu strategis kefarmasian untuk menghasilkan SDM yang berkualitas
3. Meningkatkan kemampuan IPTEK dan inovasi untuk menghasilkan suatu produk yang inovatif

## **VISI MISI PROGRAM STUDI S1 FARMASI**

### **VISI**

Menjadi Program studi yang kreatif, terampil dan unggul di bidang riset farmasi dalam pengembangan bahan alam dan menghasilkan sarjana farmasi yang kompeten dalam bidang sains, teknologi dan pelayanan kefarmasian.

### **Penjabaran Visi:**

#### **Kreatif**

Kemampuan dalam membuat atau menciptakan sesuatu konsep, gagasan atau ide dalam memecahkan suatu permasalahan terkait pencarian dan pengembangan obat yang berasal dari bahan alam.

#### **Terampil**

Cakap dalam menyelesaikan tugas terkait aspek-aspek pengembangan bahan alam.

#### **Unggul**

Memiliki kemampuan adaptif dalam intrapreneur dan entrepreneur khususnya bidang kefarmasian.

#### **Kompeten**

Mampu memutuskan dan/atau melakukan sesuatu terkait ilmu kefarmasian dengan baik.

### **MISI**

1. Menyelenggarakan pendidikan sarjana farmasi berbasis capaian pembelajaran (*Learning outcome*) sesuai SN-DIKTI, yang ditunjang dengan SDM unggul dan sarana prasarana yang memadai.
2. Menyelenggarakan penelitian berbasis bahan alam dalam bidang kefarmasian dan pengabdian kepada masyarakat yang bermutu untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat
3. Membangun dan mengembangkan kerjasama dengan pihak pemerintahan, swasta maupun institusi pendidikan tinggi untuk pengembangan sains, teknologi dan penerapan ilmu kefarmasian
4. Menyelenggarakan program yang mendukung peningkatan *softskill* intrapreneur dan entrepreneur dalam bidang kefarmasian

## DAFTAR PENYUSUN

### PRAKTIKUM KIMIA MEDISINAL

---

Disusun oleh:

**Dr.appt. Deden Indra Dinata, M.Si.**

Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana  
Kelompok Keilmuan Analisis Farmasi dan Kimia  
Medisinal




**Dr.appt. Fauzan Zein Muttaqin, M.Si.**

Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana  
Kelompok Keilmuan Analisis Farmasi dan Kimia  
Medisinal

**Apt. Purwaniati, M.Si.**

Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana  
Kelompok Keilmuan Analisis Farmasi dan Kimia  
Medisinal

### LEMBAR REVISI

N o.	Keterangan Revisi	Tanggal Revisi	Par af
1	Revisi Format dan Konten Modul	12 Maret 2023	
2.	Revisi Format dan Konten Modul	30 Agustus 2023	
3	Revisi Konten Modul 1	30 Agustus 2024	

## **KATA PENGANTAR**

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat rahmat, taufik dan hidayah-Nya, penulisan buku Panduan Pembuatan Modul Praktikum ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dari berbagai pihak penulisan buku panduan ini dapat diselesaikan. Penulisan buku Panduan Pembuatan Modul Praktikum ini merupakan bagian dari kegiatan melengkapi pembelajaran semua mata kuliah yang dipraktikkan di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana, Bandung dan perbaikan format konten pembelajaran agar mahasiswa lebih mudah membaca modul yang terlihat lebih rapi.

Bandung, 30/Agustus/2024

Penulis



## TATA TERTIB BEKERJA DI LABORATORIUM

Baca, pahami, catat  
apa yang akan  
dikerjakan



Periksa APD:

- ✓ Jas lab
- ✓ Sepatu tertutup
- ✓ Masker
- ✓ Sarung tangan
- ✓ Google
- ✓ Penutup kepala

sudah siap? Silahkan  
bekerja di laboratorium

Rambut  
Panjang diikat!



Jangan gunakan  
baju dengan ujung  
tangan lebar



Selalu beri LABEL di setiap zat



Dilarang merokok, makan, minum,  
mengunyah permen karet



Dilarang mencicipi, menyentuh, dan  
menghirup bahan kimia, kecuali  
diinstruksikan asisten



Jangan bekerja sendirian



Jangan biarkan eksperimen tanpa  
pengawasan, terutama jika  
menggunakan pemanasan/ api



Dilarang bercanda



Jika tidak mengerti instruksi/  
prosedur kerja/ penggunaan  
instrumen,  
Tanya staff lab atau asisten

Jangan membuang  
limbah ke bakcuci



Cuci tangan  
sebelum dan  
setelah bekerja



Bersihkan meja & peralatan  
lab. Setelah digunakan

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>DAFTAR PENYUSUN.....</b>	<b>3</b>
<b>LEMBAR REVISI.....</b>	<b>4</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>5</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>1</b>
<b>MODUL 1.....</b>	<b>7</b>
<b>PENGANTAR PRAKTIKUM KIMIA MEDISINAL (KOMPUTASI).....</b>	<b>7</b>
1. Tujuan .....	7
2. Tujuan Praktikum : .....	7
3. Prinsip .....	7
4. Pendahuluan/ dasar teori .....	7
5. Alat dan bahan :.....	8
6. Prosedur kerjaProsedur : .....	8
7. Hasil Praktikum .....	8
8. Diskusi dan pembahasan.....	9
9. Kesimpulan .....	9
10. Pustaka.....	9
<b>MODUL 2.....</b>	<b>10</b>
<b>PEMODELAN STRUKTUR KIMIA 2D DAN 3D .....</b>	<b>10</b>
1. Tujuan .....	10
2. Prinsip .....	10
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	10
4. Alat dan bahan .....	11
5. Prosedur kerja.....	11
6. Hasil Praktikum (Tuliskan hasil praktikum Anda disini).....	16
7. Diskusi dan pembahasan (Berikan pembahasan Anda disini).....	16
8. Kesimpulan (Tuliskan kesimpulan Anda disini) .....	16
9. Pustaka.....	16
<b>MODUL 3.....</b>	<b>17</b>



<b>PENENTUAN SIFAT FISIKOKIMIA .....</b>	<b>17</b>
1. Tujuan .....	17
2. Prinsip .....	17
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	17
4. Alat dan bahan .....	20
5. Prosedur kerja (dijelaskan lebih detail dengan video)Persiapan .....	20
6. Hasil Praktikum .....	30
7. Diskusi dan pembahasan.....	30
8. Kesimpulan .....	30
9. Pustaka.....	30
<b>MODUL 4.....</b>	<b>31</b>
<b>VISUALISASI STRUKTUR MAKROMOLEKUL .....</b>	<b>31</b>
1. Tujuan.....	31
2. Prinsip .....	31
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	31
4. Alat dan bahan .....	32
5. Prosedur kerja.....	32
5. Hasil Praktikum .....	38
6. Diskusi dan pembahasan.....	38
7. Kesimpulan .....	38
8. Pustaka.....	39
<b>MODUL 5.....</b>	<b>40</b>
<b>ANALISIS STRUKTUR MAKROMOLEKUL.....</b>	<b>40</b>
1. Tujuan .....	40
2. Prinsip .....	40
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	40
4. Alat dan bahan .....	41
5. Prosedur kerja .....	41
6. Hasil Praktikum.....	47
7. Diskusi dan pembahasan .....	47
8. Kesimpulan .....	47
9.Pustaka .....	47
<b>MODUL 6 PREDIKSI PreADMET.....</b>	<b>48</b>
1. Tujuan.....	48
2. Prinsip .....	48

3. Pendahuluan/ dasar teori .....	48
4. Alat dan bahanAlat .....	:50
5. Prosedur kerja .....	51
6. Hasil Praktikum.....	52
7. Diskusi dan pembahasan.....	52
8. Kesimpulan .....	52
9. Pustaka.....	53
<b>MODUL 7.....</b>	<b>54</b>
<b>TROUBLE SHOOTING.....</b>	<b>54</b>
<b>FOCUS GROUP DISCUSSION (FGD) - 01 .....</b>	<b>54</b>
1. Tujuan.....	54
2. Prinsip .....	54
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	54
4. Alat dan bahanAlat : .....	54
5. Prosedur kerjaProsedur : .....	55
7. Diskusi dan pembahasan.....	55
8. Kesimpulan .....	55
9. Pustaka.....	55
<b>MODUL 8.....</b>	<b>56</b>
<b>HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS(HKSA) – I: PEMILIHAN DESKRIPTOR .....</b>	<b>56</b>
1. Tujuan.....	56
2. Prinsip .....	56
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	57
4. Alat dan bahanAlat : .....	58
5. Prosedur kerja.....	58
6. Hasil Praktikum .....	62
7. Diskusi dan pembahasan.....	62
8. Kesimpulan .....	62
9. Pustaka.....	62
<b>MODUL 9.....</b>	<b>63</b>
<b>HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS(HKSA) – II: PERSAMAAN HKSA .....</b>	<b>63</b>
1. Tujuan .....	63
2. Prinsip .....	63
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	64
4. Alat dan bahan:.....	65

5. Prosedur kerja.....	65
6. Hasil Praktikum .....	76
7. Diskusi dan pembahasan.....	76
8. Kesimpulan .....	76
9. Pustaka.....	76
<b>MODUL 10.....</b>	<b>77</b>
<b>MOLECULAR DOCKING - I: VALIDASI DOCKING.....</b>	<b>77</b>
1. Tujuan.....	77
2. Prinsip .....	77
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	77
4. Alat dan bahan .....	79
5. Prosedur kerja Tutorial: .....	79
6. Hasil Praktikum.....	87
7. Diskusi dan pembahasan.....	87
8. Kesimpulan .....	87
9. Pustaka.....	87
<b>MODUL 11.....</b>	<b>88</b>
<b>MOLECULAR DOCKING - II: DOCKING SENYAWA UJI.....</b>	<b>88</b>
1. Tujuan.....	88
2. Prinsip .....	88
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	88
4. Alat dan bahanAlat : .....	90
5. Prosedur kerja.....	90
6. Hasil Praktikum .....	96
7. Diskusi dan pembahasan.....	96
8. Kesimpulan .....	96
9. Pustaka.....	96
<b>MODUL 12.....</b>	<b>97</b>
<b>SKRINING VIRTUAL - I: VALIDASI SKRINING VIRTUAL.....</b>	<b>97</b>
1. Tujuan.....	97
2. Prinsip .....	97
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	98
4. Alat dan bahan .....	100
5. Prosedur kerja.....	100
6. Hasil Praktikum .....	106

7. Diskusi dan pembahasan.....	106
8. Kesimpulan .....	106
9. Pustaka.....	106
<b>MODUL 13.....</b>	<b>107</b>
<b>SKRINING VIRTUAL - II: SKRINING VIRTUAL DATABASE .....</b>	<b>107</b>
1. Tujuan.....	107
2. Prinsip .....	107
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	108
4. Alat dan bahan .....	109
5. Prosedur kerja.....	109
6. Hasil Praktikum .....	114
7. Diskusi dan pembahasan.....	114
8. Kesimpulan .....	114
9. Pustaka.....	114
<b>MODUL 14.....</b>	<b>115</b>
<b>MOLECULAR DYNAMIC.....</b>	<b>115</b>
1. Tujuan.....	115
2. Prinsip .....	115
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	115
4. Alat dan bahan .....	116
5. Prosedur kerja.....	116
6. Hasil Praktikum.....	117
7. Diskusi dan pembahasan.....	117
8. Kesimpulan .....	118
9. Pustaka.....	118
<b>MODUL 15.....</b>	<b>119</b>
<b>ANALISIS HASIL MOLECULAR DYNAMIC.....</b>	<b>119</b>
1. Tujuan.....	119
2. Prinsip .....	119
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	119
4. Alat dan bahan .....	119
5. Prosedur kerja.....	120
6. Hasil Praktikum .....	120
7. Diskusi dan pembahasan.....	120
8. Kesimpulan .....	120

9. Pustaka .....	120
<b>MODUL 16 PRESENTASI KELOMPOK .....</b>	<b>121</b>
1. Tujuan.....	121
2. Prinsip .....	121
3. Pendahuluan/ dasar teori .....	121
4. Alat dan bahan .....	121
5. Prosedur kerja.....	122
6. Hasil Praktikum .....	122
7. Diskusi dan pembahasan .....	122
8. Kesimpulan .....	122
9. Pustaka .....	122

## **MODUL 1**

### **PENGANTAR PRAKTIKUM KIMIA MEDISINAL (KOMPUTASI)**

#### **1. Tujuan**

##### **1.1 Kompetensi yang Dicapai :**

- a. Mahasiswa mampu memahami dan mengikuti ketentuan-ketentuan yang berlaku dalam pelaksanaan praktikum kimia medisinal
- b. Mahasiswa mampu mempersiapkan diri dan segala perangkat penunjang yang diperlukan selama praktikum

#### **2. Tujuan Praktikum :**

Setelah mengikuti praktikum ini diharapkan mahasiswa memiliki dasar pemahaman untuk melaksanakan praktikum kimia medisinal dan perangkat penunjang yang dibutuhkannya.

#### **3. Prinsip**

Mahasiswa menerapkan segala ketentuan, modul praktikum, pedoman penilaian dan teknis pelaksanaan praktikum.

Pemahaman dasar yang diperlukan adalah :

1. Tata nama senyawa kimia.
2. Tata cara mengoperasikan personal computer
3. Ketentuan dan Tata Tertiba Praktikum kimia medisinal dan komputasi.

#### **4. Pendahuluan/ dasar teori**

Praktikum merupakan kegiatan pengajaran yang memberikan pengalaman membuktikan dan atau mengaplikasikan kebenaran suatu teori. Praktikum seharusnya mampu memberikan pengalaman dan kesan mendalam bagi mahasiswa. Dalam praktikum kejujuran penyampaian data menjadi poin yang sangat penting. Praktikum kimia medisinal ini diharapkan tidak hanya mampu memberikan pengalaman praktek dengan berbagai pendekatan komputasi. Namun lebih dari itu, dapat menjadi sarana Pendidikan kejujuran, ketekunan, ketelitian dan belajar dari kesalahan.

Kimia medisinal, pada dasarnya merupakan cabang ilmu kimia yang fokus pada upaya-upaya penemuan, desain dan pengembangan obat baru. Praktikum ini berusaha menghadirkan sebagian kecil dari proses-proses tersebut yaitu pada tahap penemuan obat, yang bertujuan mengidentifikasi molekul yang berpotensi menjadi

senyawa penuntun (*lead compound*).

## 5. Alat dan bahan :

Alat. : Seperangkat komputer, koneksi internet, aplikasi video conference

Bahan : Power point kontrak pembelajaran, aplikasi kimia komputasi (ChemDraw Professional, Gaussian, VMD, buildQSAR, Excel, Autodock, Pyrx, Swiss Model.

Pre-ADMET), Website (PDB, Zinc, Uniprot).

## 6. Prosedur kerjaProsedur :

Seluruh mahasiswa, asisten dan PJ Praktikum bergabung dalam sebuah grup social media (telegram group)

- Pada pertemuan pertama, sesuai jadwal dilakukan tatap muka untuk saling mengenal dan menyetujui kontrak pembelajaran yang dipandu oleh PJ praktikum
- PJ Praktikum memperkenalkan seluruh asisten, modul praktikum, aplikasi dan website serta perangkat keras yang diperlukan selama praktikum
- Dilakukan diskusi untuk segala hal yang diperlukan dalam pertemuan pertama.

### Bagan Kerja :

*(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)*

## 7. Hasil Praktikum

*(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)*



## **8. Diskusi dan pembahasan**

(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)

## **9. Kesimpulan**

(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)

## **10. Pustaka**

1. Modul Praktikum Kimia Medisinal
2. Rencana Pembelajaran Semester (RPS) Parktikum Kimia Medisinal
3. Tata Tertib Praktikum Kimia Medisinal
4. Bahan Kuliah Pendahuluan Kimia Medisinal

## **MODUL 2**

### **PEMODELAN STRUKTUR KIMIA 2D DAN 3D**

#### **1. Tujuan**

##### **1.1 Kompetensi yang Dicapai**

- a. Mahasiswa mampu membuat model struktur kimia dalam bentuk 2D dan 3D
- b. Mahasiswa mampu mendefinisikan dengan baik apa yang dimaksud dengan atom, molekul dan ikatan kimia
- c. Mahasiswa mampu memberikan nama yang benar dari struktur dan sebaliknya menggambarkan struktur molekul yang diketahui nama senyawanya
- d. Mampu menggambarkan berbagai bentuk stereoisomer

##### **1.2 Tujuan Praktikum**

Memberikan konsep-konsep dasar tentang molekul yang akan sangat diperlukan dalam praktikum/penelitian kimia medisinal.

#### **2. Prinsip**

Software ChemDraw Profesional dapat digunakan untuk memodelkan struktur kimia suatu molekul dan aspek-aspek lain yang berhubungan dengan struktur tersebut.

#### **3. Pendahuluan/ dasar teori**

Aplikasi komputer yang dapat digunakan untuk memodelkan atau mudahnya menggambarkan struktur kimia suatu molekul saat ini banyak tersedia. Diantaranya harus membayar, namun ada pula yang gratis. Ada yang berbasis website ada pula yang berupa aplikasi offline. Aplikasi-aplikasi tersebut diantaranya: ChemDraw, ChemSkech, HyperChem, BKChem, ChemTool. Dan masih banyak lagi yang lainnya. ChemDraw yang dikembangkan oleh *CambridgeSoft* (<https://www.perkinelmer.com/category/chemdraw>) merupakan salah satu

aplikasi yang paling banyak digunakan. Aplikasi ini dapat dioperasikan pada sistem Windows maupun Mac OS X.

ChemDraw Professional yang digunakan dalam praktikum ini tidak hanya dapat digunakan untuk menggambarkan struktur suatu molekul, namun juga terdapat fitur-fitur lain yang sangat berguna dalam desain molekul calon obat. Aplikasi ini juga sudah terintegrasi dengan Gaussian, sehingga sangat memudahkan dalam optimasi geometri molekul.

#### 4. Alat dan bahan

**Alat** : Perangkat Komputer, aplikasi ChemDraw

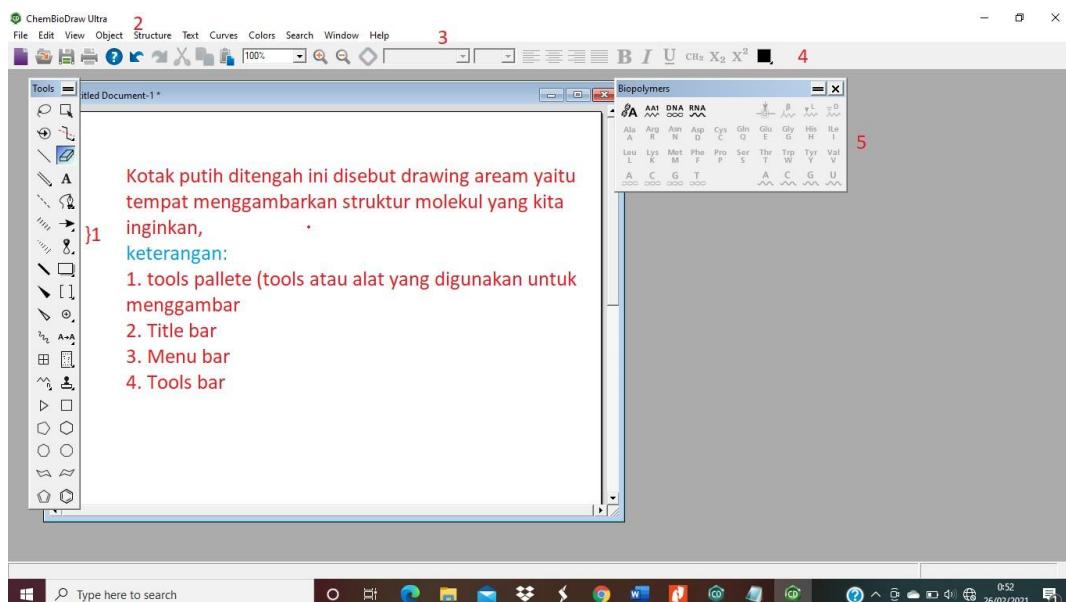
**Bahan** : Molekul kimia organik apa pun

#### 5. Prosedur kerja

**Bagian ini akan dijelaskan detail melalui sebuah Video.**

##### Mempersiapkan aplikasi ChemDraw

- Buka aplikasi ChemDraw, sehingga akan diperoleh tampilan awal sebagai berikut:



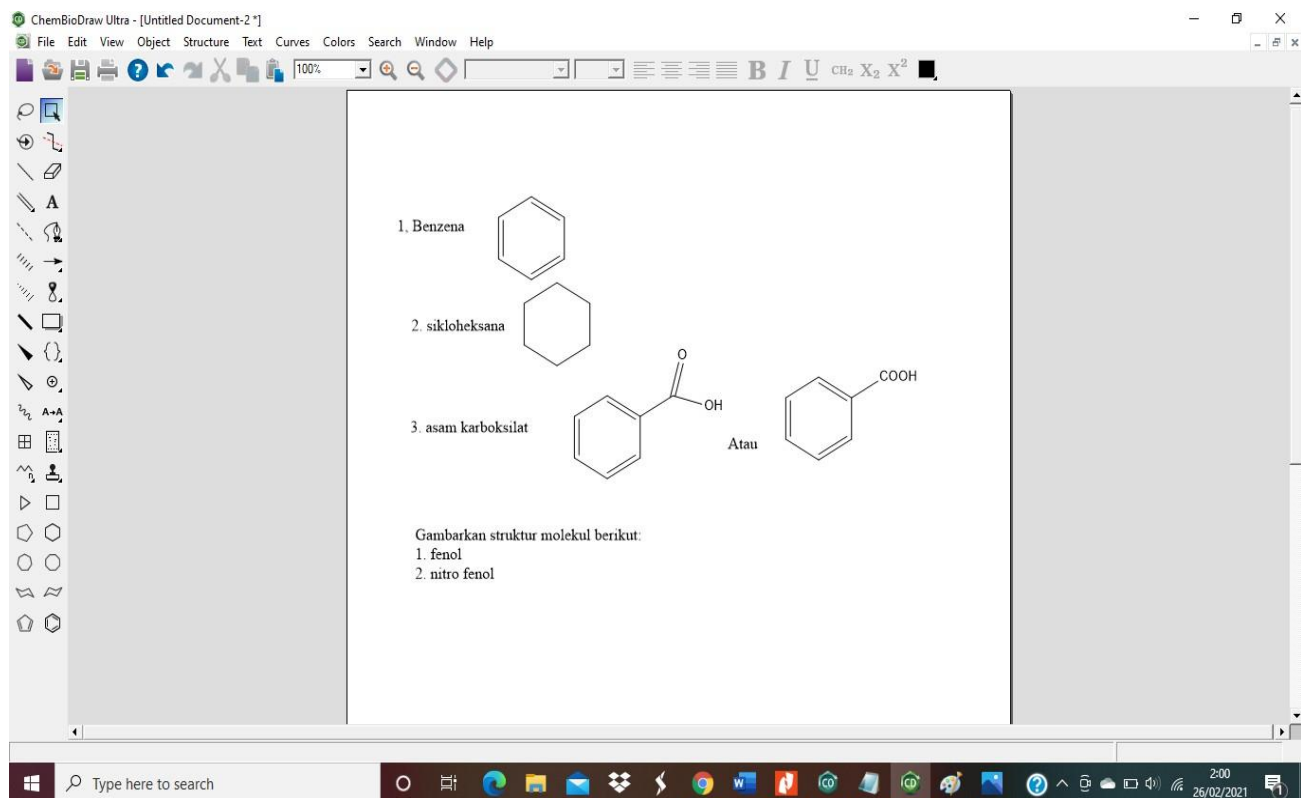
pada tampilan tersebut dapat terlihat ada banyak tools yang dapat digunakan untuk memodelkan suatu struktur. Layer putih pada bagian tengah sebagai tempat untuk menggambarkan molekul.

- Sebelum mulai menggambarkan struktur suatu molekul sebaiknya kenali terlebih dahulu fitur-fitur yang tersedia pada aplikasi tersebut diantaranya,



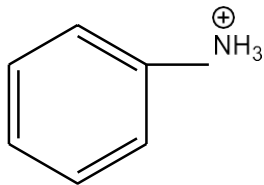
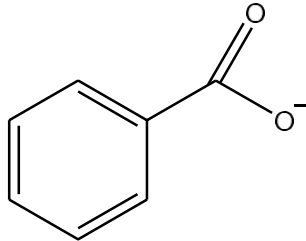
## Menggambar struktur molekul siklik

- Untuk menggambar rangka yang siklik dapat dengan mempergunakan rangka yang telah tersedia



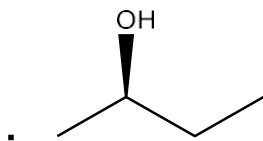
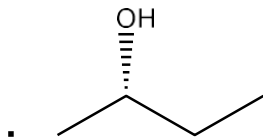
**Menggambar struktur molekul bermuatan**

***Gambarkan struktur molekul berikut:***



**Menggambar struktur molekul berisomeri**

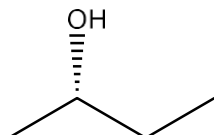
***Gambarkan struktur molekul berikut:***



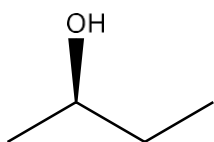
*Perhatikan kedua struktur di atas, apakah yang membedakan kedua struktur tersebut?*

### Mengkonversi nama molekul menjadi struktur dan sebaliknya

- Struktur molekul yang telah digambar dapat diberi nama dengan cara blok struktur • structure • convert structure to name. Berikut contoh struktur yang telah diberi nama:



(S)-butan-2-ol



(R)-butan-2-ol

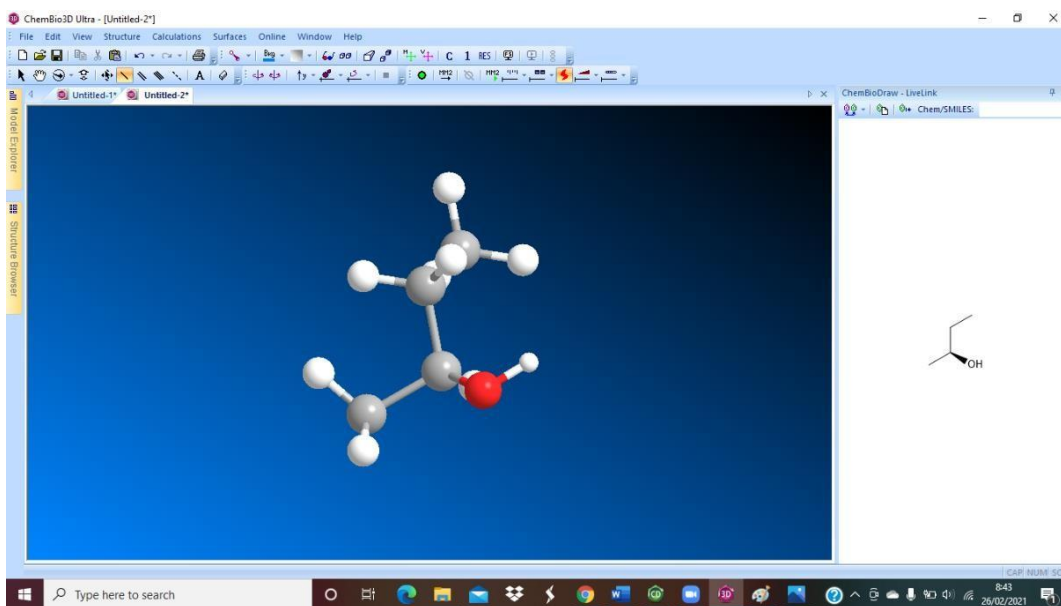
- Sedangkan untuk mengkonversi nama molekul menjadi struktur dapat dilakukan dengan cara klik structure • convert name to structure, kemudian ketikkan nama molekulnya. Bagaimanakah struktur untuk nama-nama berikut:

- Ethanol
- Paracetamol
- 1,3,7-Trimethylpurine-2,6-dione

### Mengubah Struktur 2D menjadi 3D

- Buka aplikasi Chem3D
- Blok molekul yang akan dikonversi • klik kanan, pilih copy
  - arahkan pada Chem3D • Paste
- Tampilkan struktur 3D adalah sebagai berikut





**Tugas :**

1. Pilih salah satu obat dalam Farmakope Indonesia VI (harus berbedabagi setiap mahasiswa)
2. Lakukan Langkah-langkah percobaan sebagaimana pada poin 5 terhadap molekul obat yang dipilih
- 3.

**6. Hasil Praktikum (Tuliskan hasil praktikum Anda disini)**

**7. Diskusi dan pembahasan (Berikan pembahasan Anda disini)**

**8. Kesimpulan (Tuliskan kesimpulan Anda disini)**

**9. Pustaka**

Mills, N. (2006). ChemDraw Ultra 10.0 CambridgeSoft, 100 CambridgeParkDrive, Cambridge, MA 02140. [www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com). Commercial Price: 1910fordownload, 2150 for CD-ROM; Academic Price: 710fordownload, 800 for CD-ROM

## MODUL 3

### PENENTUAN SIFAT FISIKOKIMIA

#### 1. Tujuan

##### 1.1 Kompetensi yang Dicapai :

Mahasiswa mampu menentukan sifat-sifat fisikokimia molekul obat dan memprediksi spektrum NMR dan UV/Visibelnya.

##### 1.2 Tujuan Praktikum :

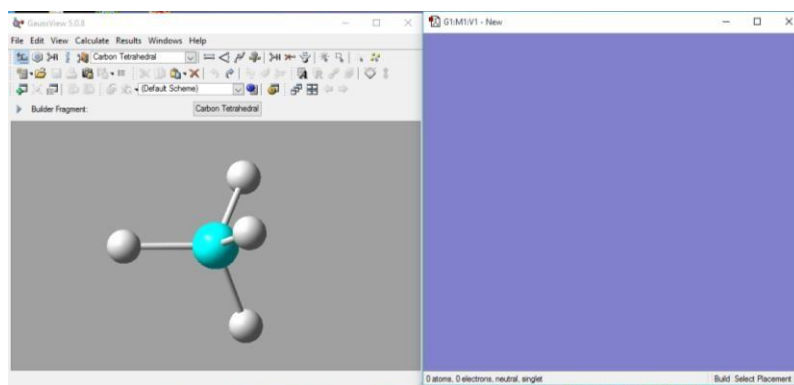
1. Menentukan sifat fisikokimia molekul obat berdasarkan struktur 2D dan 3D, dan membandingkan keduanya
2. Memprediksi spektrum NMR dan UV/Visibel molekul

#### 2. Prinsip

Software ChemDraw telah terintegrasi dengan Gaussian, Sehingga pemodelan struktur dapat dengan mudah dilakukan melalui ChemDraw dan dioptimasi dengan Gaussian, sehingga perhitungan sifat fisikokimia lebih mudah dilakukan. ChemDraw juga memuat data fisikokimia suatu molekul berdasarkan struktur 2Dnya.

#### 3. Pendahuluan/ dasar teori

Untuk membuat model molekul, gunakan perangkat lunak GaussView 5.0.8. Optimasi geometri dan perhitungan frekuensi akan dilakukan menggunakan Gaussian09, melalui interface GaussView 5.08.




***Berikut adalah tampilan window GaussView 5.0.8 :***








Pembuatan model molekul dilakukan pada window sebelah kanan (kotak berwarna biru). Sedangkan untuk window sebelah kanan menampilkan jenis atom yang sedang kita pilih, dimana ketika kita klik kiri pada window yang biru, maka jenis atom tersebut akan ditambahkan. Selain itu, pada window sebelah kiri juga terdapat menu pilihan dan toolbars untuk mengedit molekul, untuk memilih/mengatur jenis visualisasi, dan lain-lain.

### **Menyusun molekul :**

Perangkat lunak GaussView 5.0.8 menyediakan fasilitas untuk membuat struktur 3 dimensi suatu senyawa.

Berikut adalah deskripsi singkat mengenai beberapa tombol-tombol yang ada pada perangkat lunak GaussView 5.0.8 (untuk keterangan lengkap bisa dilihat pada menu Help > GaussView Help) :

Tombol	Fungsi
	Untuk memilih jenis atom yang akan digunakan untuk menyusun molekul. Ketika tombol ini diklik, akan muncul tabel periodik, sehingga kita dapat memilih atom dan jenis atom yang akan digunakan.

	Untuk menggambar molekul yang berupa cincin.
	Untuk memodifikasi panjang ikatan
	Untuk memodifikasi sudut ikatan
	Untuk memodifikasi dihedral
	Untuk menambahkan valensi pada atom
	Untuk menghapus atom
	Untuk memilih atom tertentu pada window ' <i>molecule</i> '

### **Optimasi geometri :**

Optimasi geometri bertujuan untuk menghitung energi terendah dari suatu molekul untuk mengetahui keadaan paling stabil dari molekul tersebut. Perhitungan ini dapat dilakukan menggunakan Gaussian09 melalui interface pada GaussView 5.0.8. Perangkat lunak Gaussian09 menyediakan fasilitas untuk melakukan optimasi geometri dengan metode mekanika molekul dan juga mekanika kuantum.

Mekanika molekul merupakan metode empiris yang digunakan untuk menyatakan energi potensial dari molekul sebagai fungsi dari variasi geometri. Pada metode ini, atom-atom penyusun molekul diasosiasikan sebagai kumpulan bola-bola, dimana elektron tidak dipertimbangkan secara eksplisit, tapi dihitung sebagai rerata relatif terhadap pengaruh gerakan inti. Metode ini diaplikasikan untuk : molekul tersusun dari ribuan atom, molekul organik, oligonukleotida, peptida, sakarida dan molekul dalam lingkungan vakum atau berada dalam pelarut.

Mekanika kuantum meliputi metode semi empiris, *ab initio*, dan density functional theory. Pada metode mekanika kuantum, keberadaan elektron pada molekul sudah diperhitungkan, tidak lagi diabaikan seperti pada metode mekanika molekul. Metode *Ab initio* merupakan metode yang dibuat tanpa data empiris, diaplikasikan untuk molekul dengan maksimal 100 atom.

Konsep perhitungan umum menggunakan penyelesaian persamaan Schrodinger (metode mekanika kuantum, dimana keadaan suatu sistem digambarkan melalui fungsi koordinat partikel dalam sistem fungsi gelombang). Metode ini menyelesaikan semua persamaan secara eksak dan semua elektron yang ada diperhitungkan, sehingga memerlukan waktu yang lama.

Metode Semi empiris dapat untuk sistem besar, maksimal terdiri dari 1000 atom. Metode ini hanya memperhitungkan elektron valensi, sehingga perhitungan dapat lebih cepat. Contoh program : MNDO, AM1 dan PM3.

### **Frekuensi :**

Perhitungan frekuensi ini dilakukan agar dapat diketahui mode vibrasi dari suatu molekul sehingga spektrum inframerah bisa diprediksi. Melalui perhitungan frekuensi ini juga, kita bisa mendapatkan nilai besaran termokimia. Aplikasi dari analisis termokimia ini antara lain adalah untuk mempelajari mekanisme reaksi, mencari keadaan transisi, dan mempelajari reaktivitas dari suatu molekul.

## **4. Alat dan bahan**

*Alat : PC dan software ChemDraw dan Gaussian*

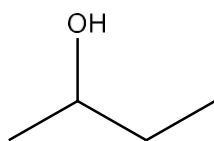
*Bahan : Molekul obat dalam FI*

## **5. Prosedur kerja (dijelaskan lebih detail dengan video) Persiapan**

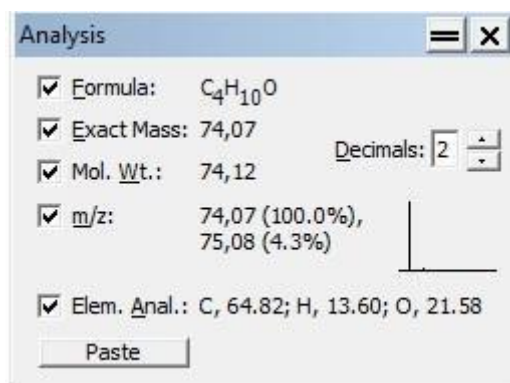
- Buka aplikasi ChemDraw atau ChemBioDraw
- Gambarkan struktur molekul Anda, atau langsung buka file yang telah digambarkan dengan cara klik file • open • pilih file
- Buka aplikasi ChemDraw 3D
- Copy struktur kimia
- Paste pada ChemDraw 3D

### **Penentuan sifat fisikokimia dengan ChemDraw 2D**

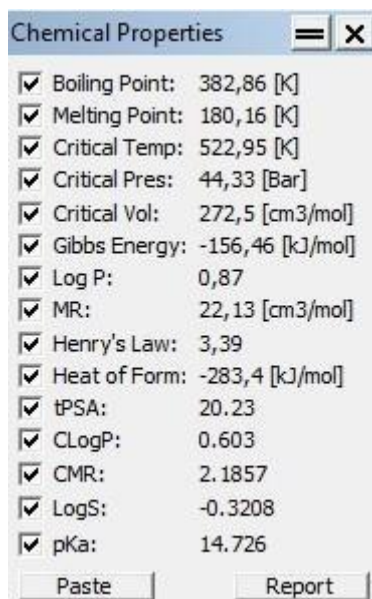
- Pada ChemDraw 2D, dalam percobaan ini digunakan struktur berikut:



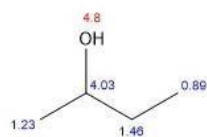
- blok struktur molekul klik *View* • *show analysis windows* • sehingga akan tampilan pada gambar, kemudian catat data yang diperlukan.



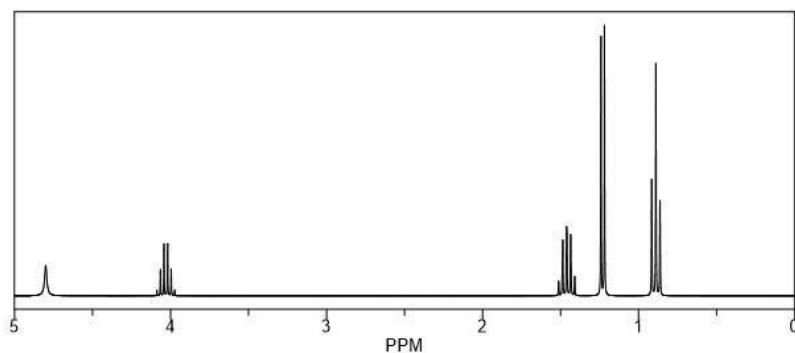
- klik **View** • *show chemical properties windows*, sehingga muncul tampilan pada gambar kemudian catat data yang diperlukan.



- lakukan prediksi H-NMR dan C-NMR dengan cara blok struktur • **Structure**
  - predict H-NMR shift atau predict C-NMR shift, sehingga diperoleh tampilan pada gambar kemudian berikan analisis anda.

ChemNMR  $^1\text{H}$  Estimation

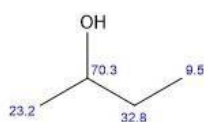
Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough



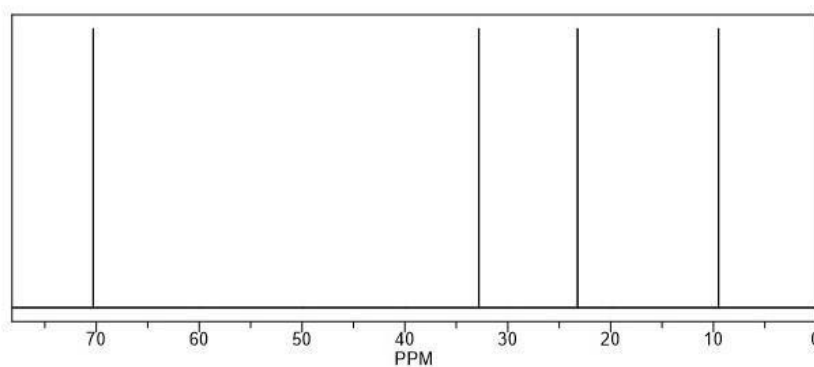
Protocol of the H-1 NMR Prediction (Lib=SU Solvent=DMSO 300 MHz):

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)

## Gambar H-NMR shift

ChemNMR  $^{13}\text{C}$  Estimation

Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough



Protocol of the C-13 NMR Prediction: (Lib=S)

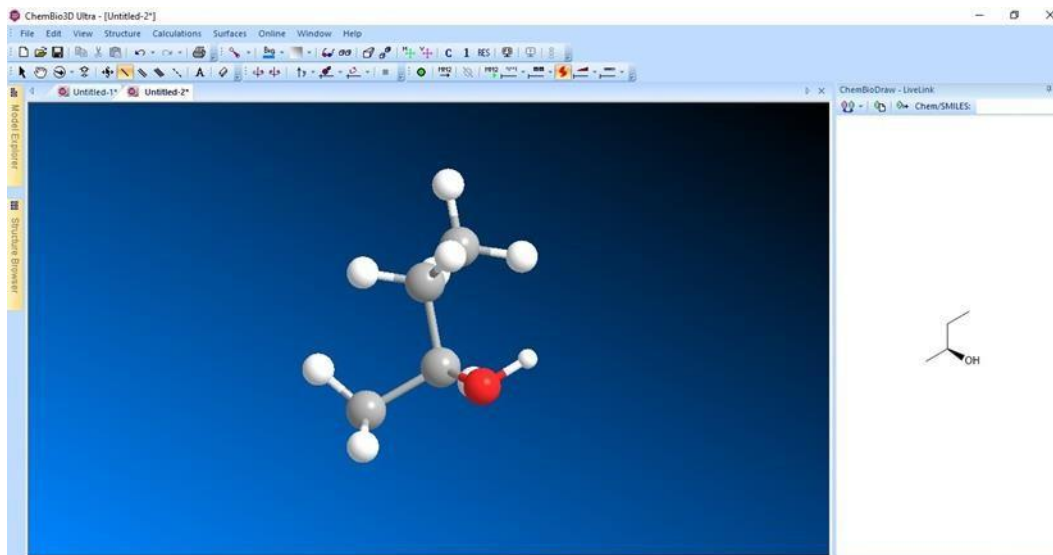
Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
CH	70,3	-2,3	aliphatic

## Gambar C-NMR Shift

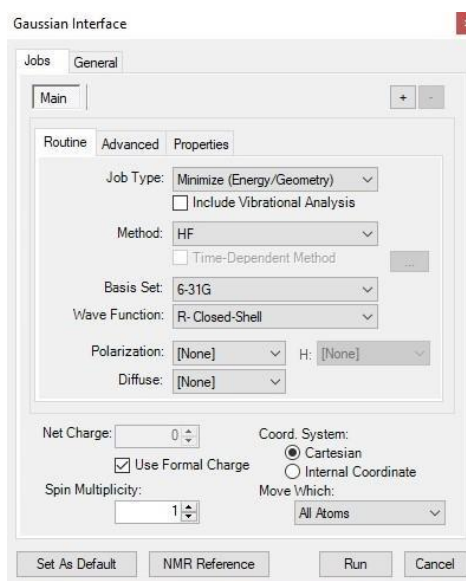


## Optimasi geometri

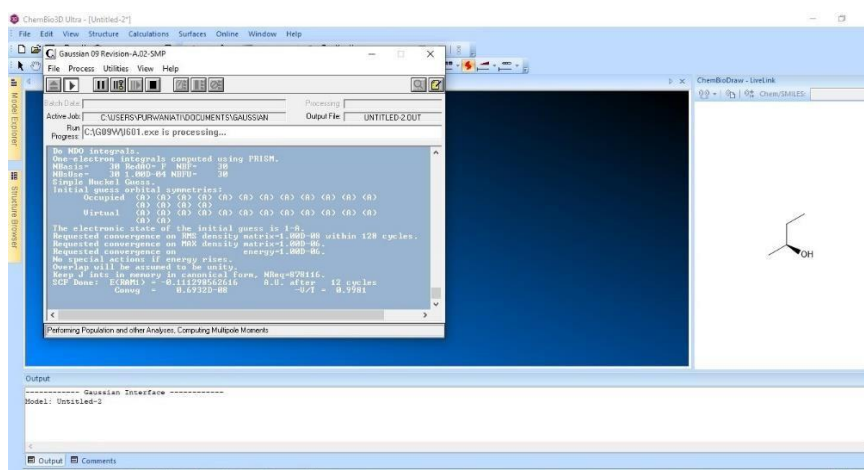
- Pada ChemDraw 3D copykan struktur molekul dari ChemDraw, sehingga diperoleh tampilan berikut:



- klik calculations • Gaussian interface • Minimize (energy/geometry), copy-paste struktur molekul, sehingga diperoleh tampilan berikut:




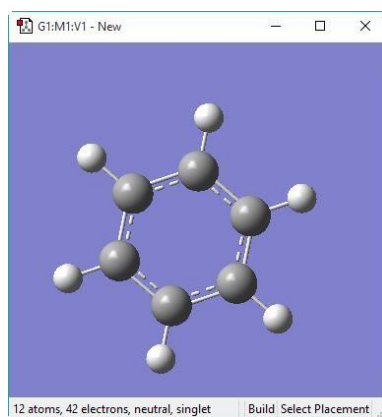
- Pada kolom job type pilih minimize (energy/geometry), pada Method pilih AM1, klik Run, sehingga muncul tampilan:





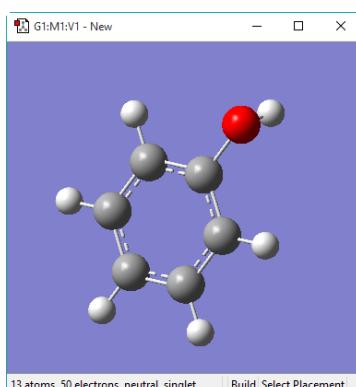
Tunggu sampai proses perhitungan selesai

#### A. Membuat struktur tiga dimensi fenol

1. Buka halaman baru dengan pilih **File** lalu **New** atau "Ctrl+N"
2. Klik tombol , kemudian pilih gambar benzena. Setelah itu klik pada window 'molecule' sehingga akan muncul tampilan sebagai berikut :



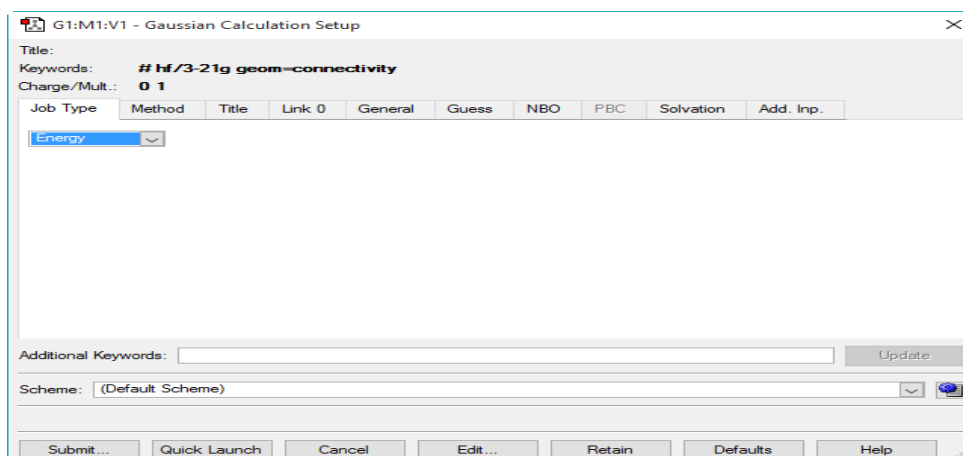
3. Kemudian klik tombol , pilih atom O dengan tipe atom . **Klik salah satu atom H yang akan diganti dengan O. Maka tampilan pada window akan berubah menjadi seperti berikut :**



4. Model molekul pada GaussView ini berupa model 3D. Untuk memperbesar / memperkecil ukuran molekul, dapat dilakukan dengan menggunakan klik kanan pada mouse. Untuk memutar molekul, dapat memanfaatkan klik kiri pada mouse.
5. Tampilan pada window 'molecule' ini hanya berupa bola-bola dengan warna yang berbeda. Apabila ingin menampilkan lambang atom yang dimodelkan, pilih menu : View > Symbols.
6. Untuk menyimpan struktur molekul, pilih menu File > Save. File akan disimpan dengan format \*.gjf (pada contoh ini : fenol.gjf).

## B. Optimasi geometri dan perhitungan frekuensi

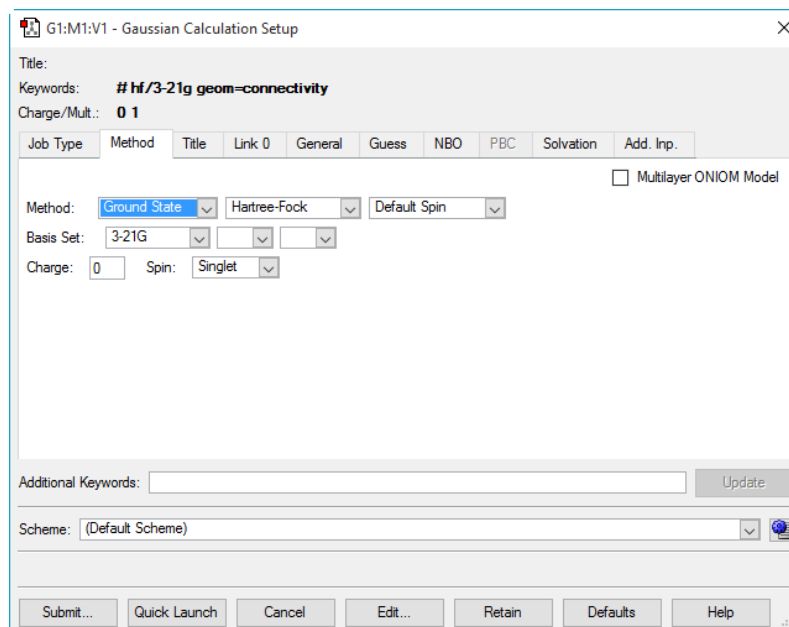
1. Untuk melakukan optimasi geometri, gambar molekul terlebih dahulu (lihat langkah pada bagian A). Jika ingin melakukan optimasi terhadap molekul yang telah dimodelkan sebelumnya, pilih menu File > Open.
2. Pilih menu Calculate > Gaussian Calculate Setup. Akan muncul dialog box seperti berikut :



3. Pada bagian *job type*, pilih yang sesuai dengan tipe simulasi yang diinginkan.

Job Type	Keterangan
<i>Energy</i>	Untuk menghitung energi minimum dari molekul tanpa memperoleh struktur yang optimum (struktur dengan energi minimum)
<i>Optimization</i>	Untuk melakukan optimasi geometridan mendapatkan strruktur dengan energi yang minimum
<i>Frequency</i>	Untuk melakukan perhitungan frekuensi pada molekul.
<i>Opt+freq</i>	Untuk melakukan optimasi geometri dan frekuensi pada suatu molekul.

4. Klik tab **Method**, pilih metode dan basis set yang akan digunakan untuk optimasi geometri. Kemudian atur muatan dan spin (keterangan : untuk senyawanon-radikal, spin nya singlet).

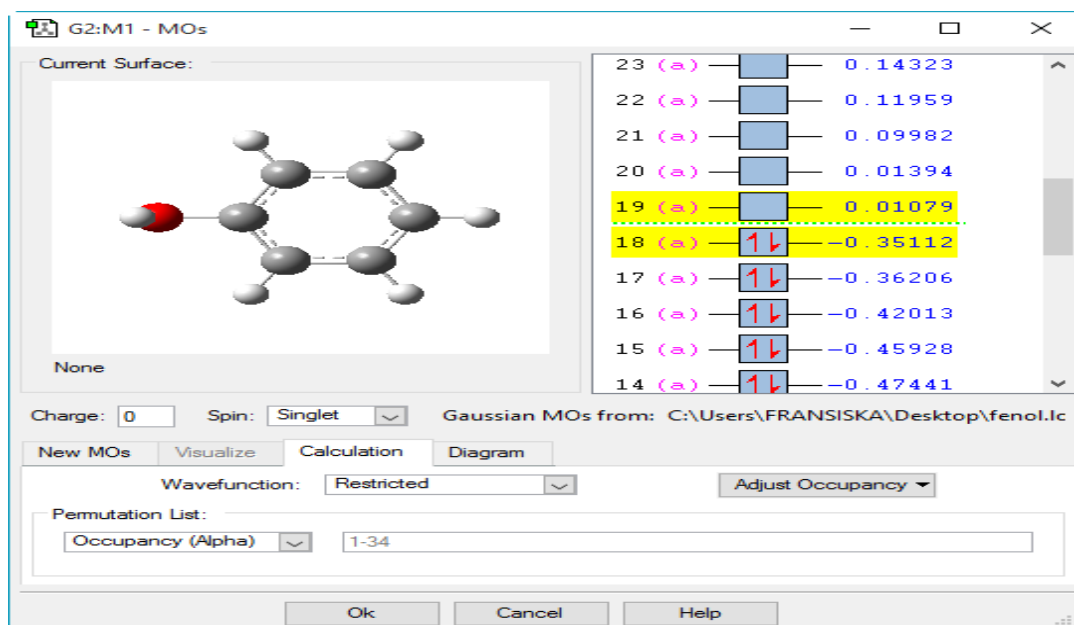


5. Untuk menyimpan file \*.chk, pilih pada tab **Link**. Atur Chkpoint File menjadi Default name (supaya nama file \*.chk sama dengan nama file \*.log).
6. Klik submit dan tunggu hingga perhitungan selesai dilakukan.

### C. Menganalisis hasil perhitungan

1. Buka file checkpoint hasil perhitungan optimasi dan frekuensi (\*.chk)
2. Untuk melakukan analisis HOMO-LUMO, pilih Edit > MOs Akan muncul dialog box sebagai berikut.

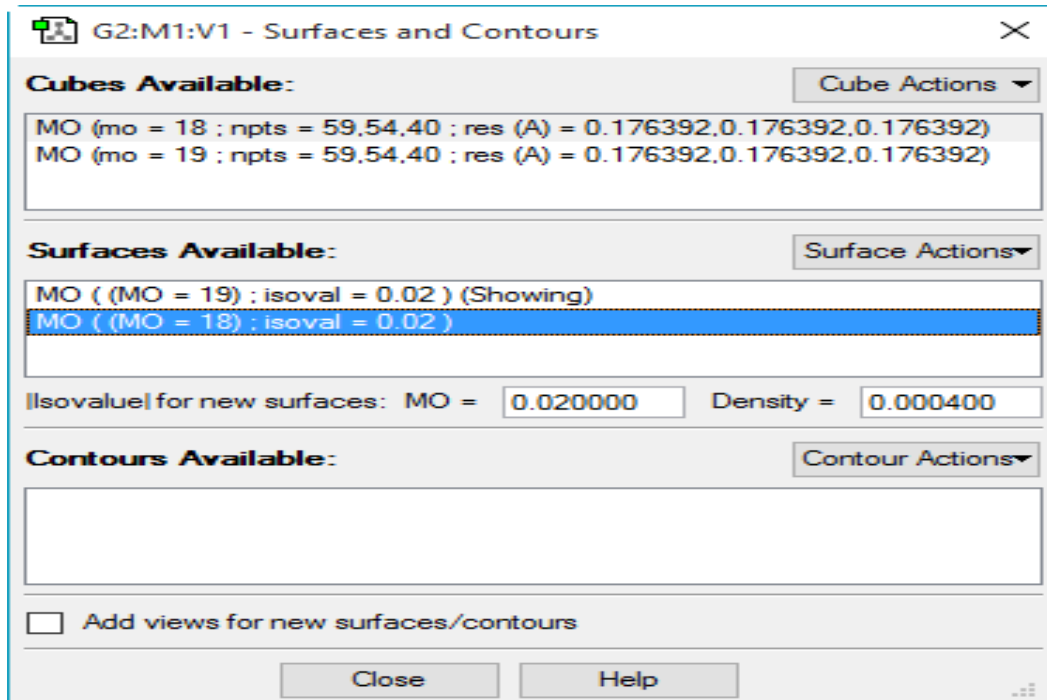
***Bagian yang bertanda kuning menunjukkan nilai HOMO-LUMO.***



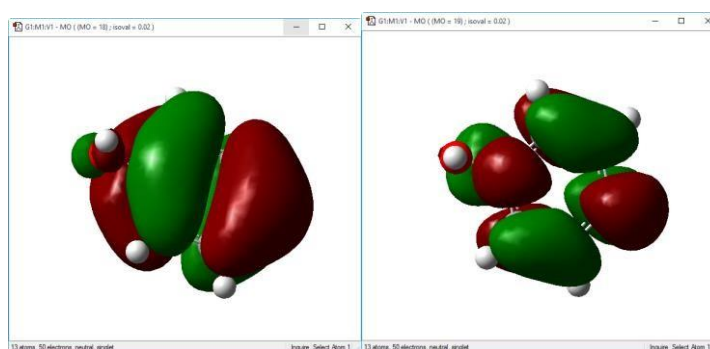
3. Untuk memvisualisasikan orbital HOMO-LUMO, klik Results > Surfaces/Contours. Pada menu **Cube Action**, pilih **New Cube**. Pada pilihan orbital, dapat dipilih HOMO, LUMO, atau HOMO-LUMO (pilih sesuai dengan apa yang diperlukan). Tunggu hingga perhitungan selesai

*dilakukan, yang ditandai dengan munculnya keterangan pada dialog box*

**Cubes Available.**



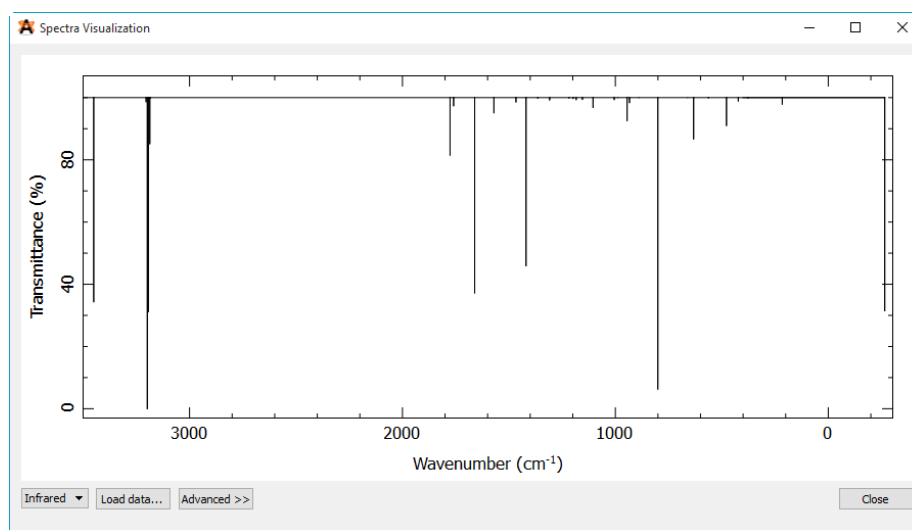
4. Visualisasi HOMO-LUMO akan terdapat pada window 'molecule'. Orbital mana yang ingin ditampilkan, dapat diatur melalui menu surface action. Berikut adalah contoh tampilan orbital HOMO dan LUMO.



**Visualisasi HOMO**

**Visualisasi LUMO**

5. Untuk mengetahui prediksi spektrum inframerah, buka file \*.log dengan perangkat lunak Avogadro. Apabila dialog box untuk vibrasi belum muncul, pilih Setting > Toolbars > Vibrations. Klik pilihan Show Spectra.



6. Analisis termokimia dilakukan dengan melakukan perhitungan manual berdasarkan data-data hasil perhitungan frekuensi. Data-data perhitungan frekuensi dapat diperoleh dengan membuka file \*.log pada notepad/wordpad/notepad++.

**Perhitungan termokimia :**

- Energi pada optimasi geometri = energi elektronik ( $E_{\text{ele}}$ )
- Energi dalam molekul pada suhu 0 K ( $E_{0\text{K}}$ ) =  $E_{\text{ele}}$  + Zero-Point Correction to Energy
- Energi pada suhu 298.15 K ( $E_{298.15\text{K}}$ ) =  $E_{0\text{K}}$  + thermal correction to energy
- $H = E_{\text{ele}}$  + thermal correction to enthalpy
- $\Delta H_{\text{reaksi}} = \sum H_{\text{produk}} - \sum H_{\text{reaktan}}$
- $\Delta S_{\text{reaksi}} = \sum S_{\text{produk}} - \sum S_{\text{reaktan}}$
- $\Delta G_{\text{reaksi}} = \Delta H_{\text{reaksi}} - T\Delta S_{\text{reaksi}}$

**Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***



## 6. Hasil Praktikum

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## 7. Diskusi dan pembahasan

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## 8. Kesimpulan

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## 9. Pustaka

1. Mills, N. (2006). ChemDraw Ultra 10.0 CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140. www. cambridgesoft. com. Commercial Price: 1910fordownload, 2150 for CD-ROM; Academic Price: 710fordownload, 800 for CD-ROM.
2. El-Beltagy, M. A., & Keane, A. J. (2001). Evolutionary optimization for computationally expensive problems using gaussian processes. In Proc. Int. Conf. on Artificial Intelligence (Vol. 1, pp. 708-714).
3. Kavitha, E., Sundaraganesan, N., & Sebastian, S. (2010). Molecular structure, vibrational spectroscopic and HOMO, LUMO studies of 4-nitroaniline by density functional method.

## MODUL 4

### VISUALISASI STRUKTUR MAKROMOLEKUL

#### 1. Tujuan

##### 1.1 Kompetensi yang Dicapai :

Mahasiswa mampu menampilkan struktur makromolekul (DNA atau protein) beserta ligannya dengan berbagai macam metode visualisasi menggunakan perangkat lunak Visual Molecular Dynamics (VMD).

##### 1.2 Tujuan Praktikum :

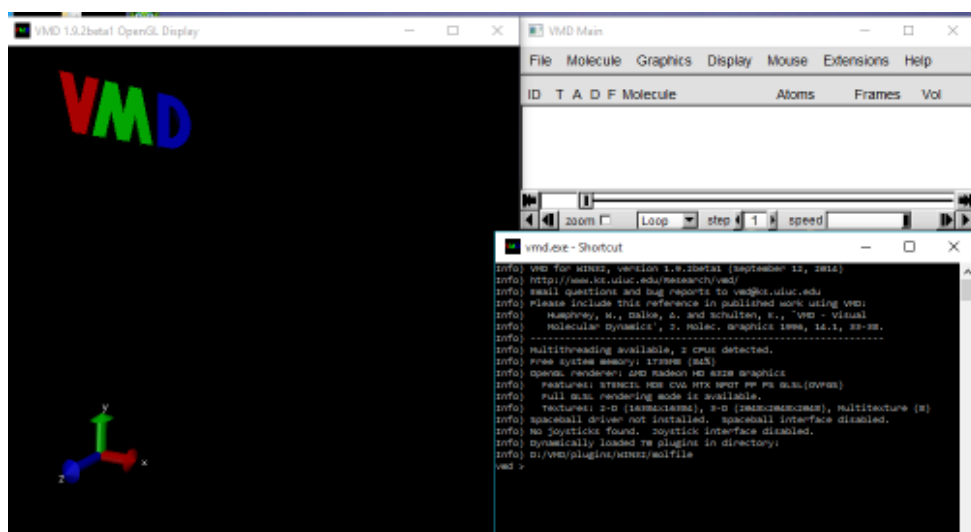
1. Mahasiswa mampu menampilkan struktur 3D protein dan DNA secara visual.
2. Mahasiswa mampu menampilkan struktur 3D ligan (molekul kecil) yang berikatan dengan makromolekul dan menganalisis ikatannya.

#### 2. Prinsip

Software Visual Molecular Dynamics (VMD) digunakan untuk menampilkan struktur 3D protein dan DNA secara visual serta menampilkan struktur 3D ligan (molekul kecil) yang berikatan dengan makromolekul dan menganalisis ikatannya.

#### 3. Pendahuluan/ dasar teori

Perangkat lunak yang digunakan adalah Visual Molecular Dynamics (VMD). VMD memiliki tiga window utama, yaitu : OpenGL Display, VMD Main Control, dan VMD Console.



#### 4. Alat dan bahan

##### 4.1 Alat :

PC dan software Visual Molecular Dynamics (VMD).

##### 4.2. Bahan :

(disesuaikan

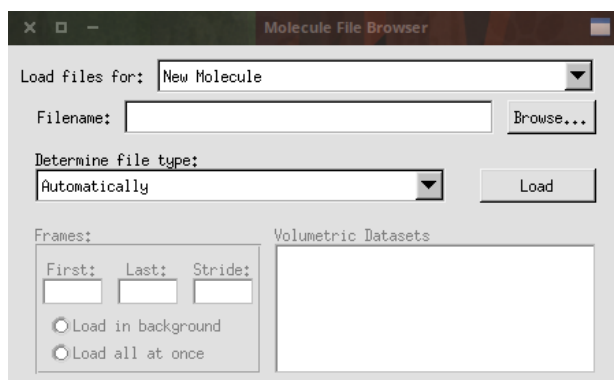
-

#### 5. Prosedur kerja

##### Contoh 1:

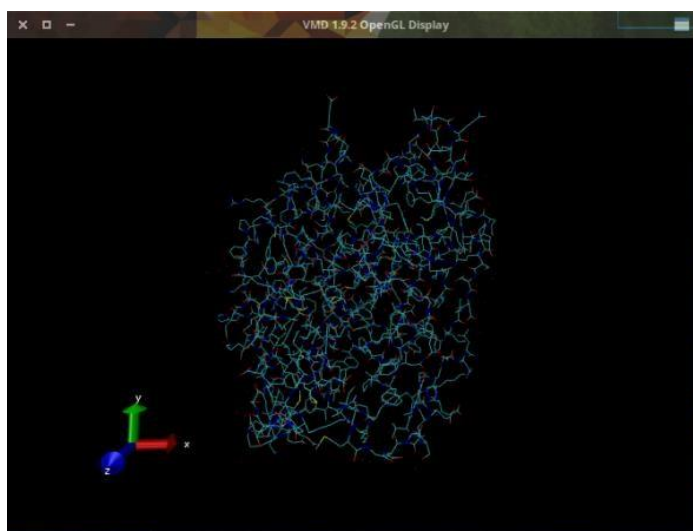
##### ***Menampilkan struktur kompleks Protein Tyrosine Phosphatase-1B (PTP-1B) dan ligan***

1. Unduh struktur PTP-1B di situs Protein Data Bank ([www.pdb.org](http://www.pdb.org)) dengankode PDB: 1XBO
2. Buka struktur PTP-1B dengan cara:
  - a. Klik **File** -> **New Molecule...** Pada **Main Window**. Akan keluar kotak dialog seperti berikut:

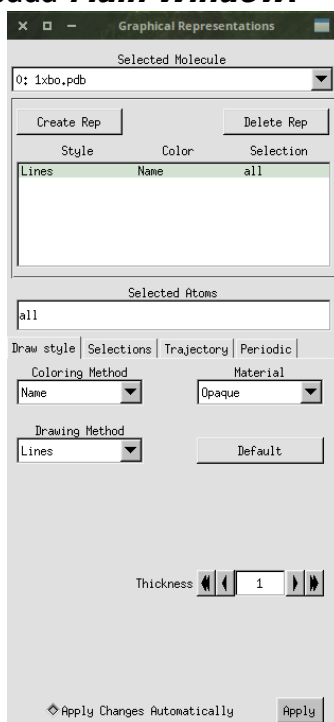


- b. Klik **Browse** dan pilih file 1XBO.pdb yang telah diunduh.
  - c. Klik **Load**.

3. Struktur PTP-1B akan muncul di 3D Display:



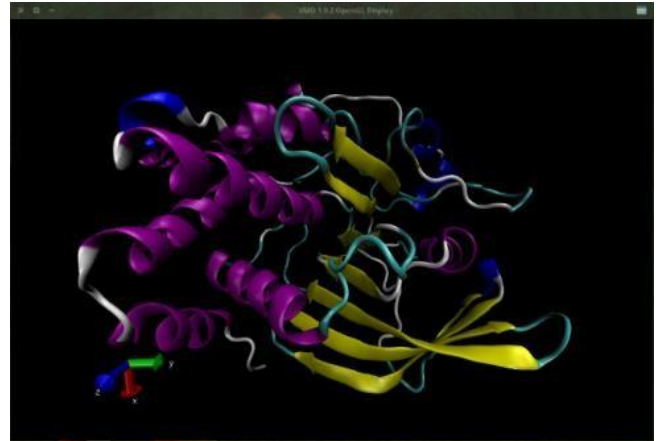
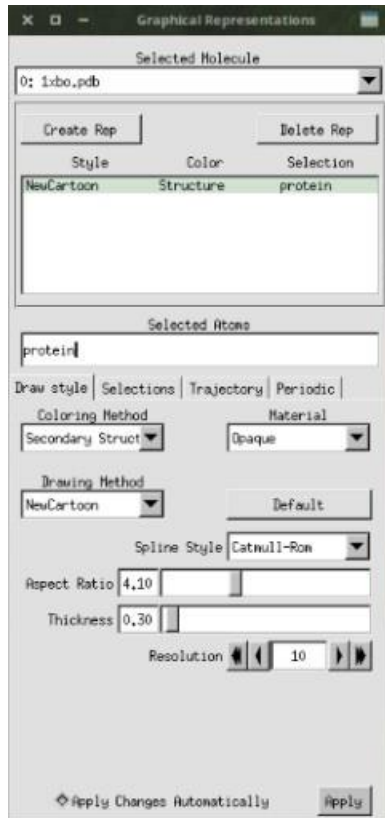
4. Buka **window *Graphical Representations*** dengan cara menklik *Graphics -> Representations...* pada **Main Window**:



Window *Graphical Representations* ini digunakan untuk mengubah metode visualisasi senyawa yang ditampilkan di *3D Display*. Parameter yang perlu diubah antara lain *Selected Atoms*, *Coloring Method*, dan *Drawing Method*.

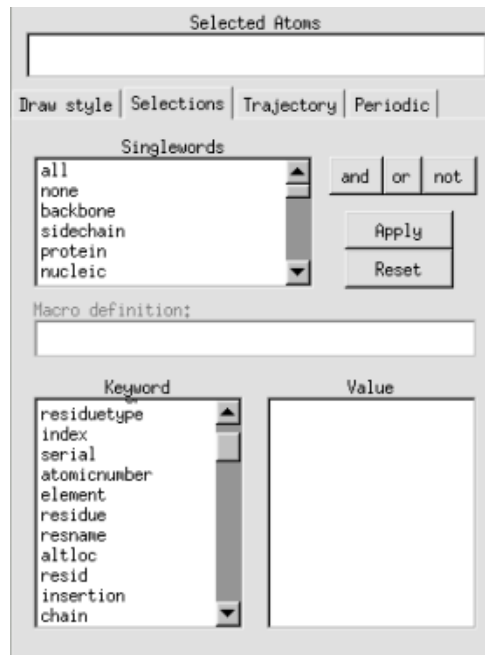
5. Tampilkan protein:
- Pada text box *Selected Atoms*, ubah "all" menjadi "protein", lalu tekan tombol Enter pada keyboard.
  - Ubah *Coloring Method* menjadi "Secondary Structure".

- c. Ubah *Drawing Method* menjadi "NewCartoon" untuk memvisualisasikan protein sebagai pita.
- d. Amati protein pada *3D Display*.



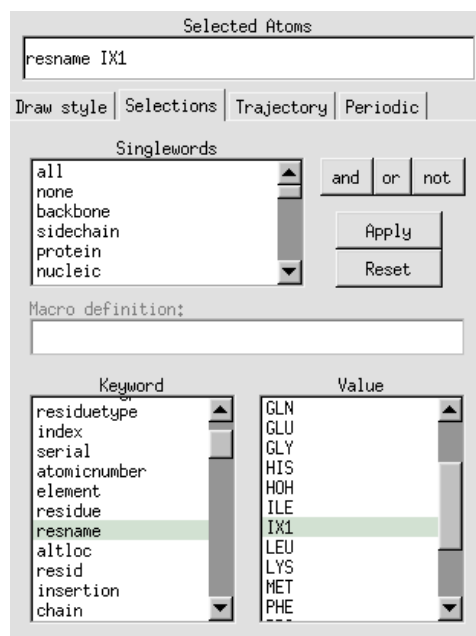
6. Selanjutnya, tampilkan ligan:

a. Tambahkan representasi baru: klik tombol *Create Rep.*



b. Pilih tab *Selections* dan klik tombol *Reset*.

c. Pada box *Keyword*, double klik "resname", kemudian pada box *Value*, double klik "IX1".



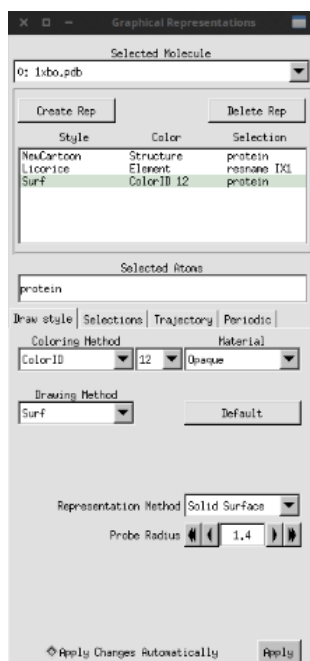
d. Klik tombol *Apply*.

- e. Kembali ke tab *Draw style*, kemudian ubah *Coloring Method* menjadi "Element" dan ubah *Drawing Method* menjadi "Licorice".
- f. Amati ligan pada *3D Display*.

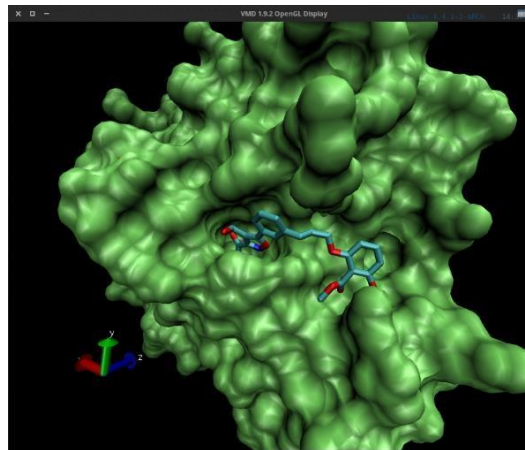
## **Contoh 2:**

### ***Menampilkan bentuk permukaan protein dan ligan***

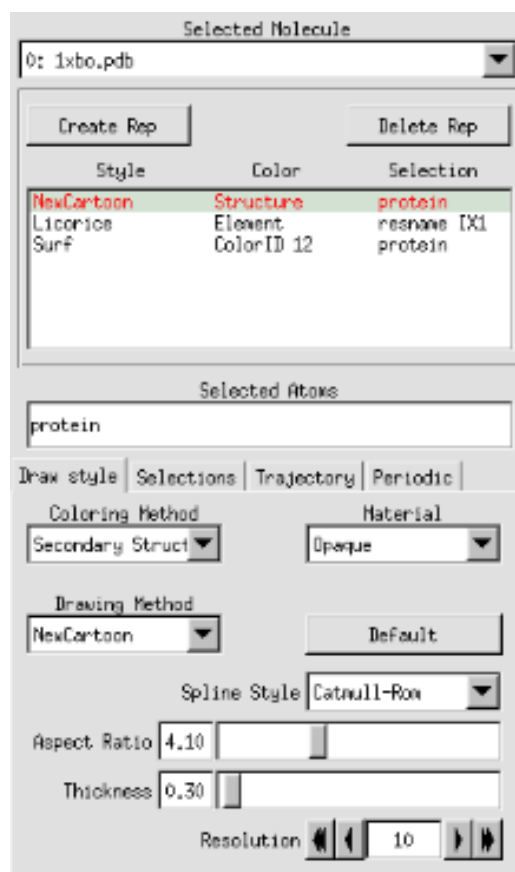
1. Tambahkan representasi baru dengan mengklik tombol *Create Rep* pada window *Graphical Representations*.



2. Pada text box *Selected Atoms*, hapus teks dan isi dengan "protein", lalu tekan tombol Enter pada keyboard.
3. Ubah *Coloring Method* menjadi "Color ID", lalu pilih angka "12".
4. Ubah *Drawing Method* menjadi "Surf".
5. Amati protein dan ligan pada *3D Display*.

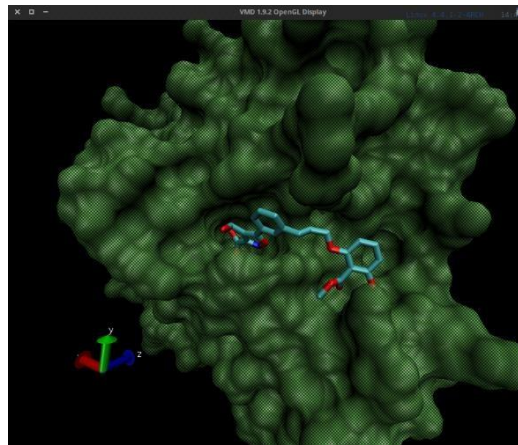


6. Dapat terlihat permukaan protein divisualisasikan dengan warna hijau. Jenis permukaan protein dapat diubah dengan menggunakan bahan yang berbeda- beda. Pada *Material*, pilih "Transparent".
7. Sembunyikan representasi "NewCartoon" dengan double klik pada list representasi sehingga menjadi berwarna merah, dan visualisasi bentuk pita akan hilang.





8. Amati visualisasi protein pada *3D Display*.



9. Coba beberapa jenis material untuk menampilkan permukaan protein ("Diffuse", "Glass", "Translucent", dll.)

**Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**5. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**6. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**7. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**8. Pustaka**

1. Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, 14(1), 33-38.
2. *Jurnal molecular dynamics*

## **MODUL 5**

### **ANALISIS STRUKTUR MAKROMOLEKUL**

#### **1. Tujuan**

##### **1.1 Kompetensi yang Dicapai :**

Mahasiswa mampu menganalisis struktur makromolekul (DNA atau protein) dan interaksinya dengan ligannya, dan memvisualisasikannya menggunakan perangkat lunak *Visual Molecular Dynamics* (VMD).

##### **1.2 Tujuan Praktikum :**

1. Mahasiswa mampu melakukan analisis struktur primer dari protein.
2. Mahasiswa mampu menentukan jumlah residu asam amino dan basa suatu protein.
3. Mahasiswa mampu melakukan analisis ikatan hidrogen dan jembatan garam suatu protein dan ligannya.
4. Mahasiswa mampu menentukan nilai pI dan pH stabilitas suatu protein.
5. Mahasiswa mampu melakukan analisis konformasi protein melalui plot Ramachandran.
6. Mahasiswa mampu menganalisis rigiditas dari struktur protein.

#### **2. Prinsip**

Software Visual Molecular Dynamics (VMD) dapat digunakan untuk melakukan analisis struktur primer dari protein, menentukan jumlah residu asam amino dan basa suatu protein, menganalisis ikatan hidrogen dan jembatan garam suatu protein dan ligannya, menentukan nilai pI dan pH stabilitas suatu protein, menganalisis konformasi protein melalui plot Ramachandran, dan menganalisis rigiditas dari struktur protein.

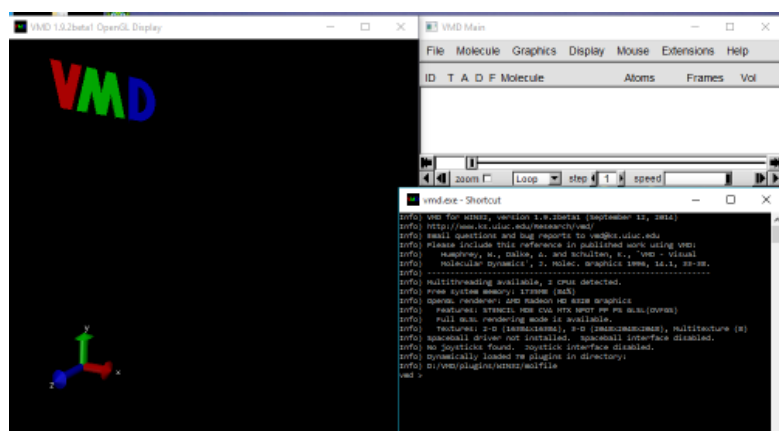
#### **3. Pendahuluan/ dasar teori**

Struktur sekunder protein adalah bentuk tiga dimensi segmen protein lokal. Dua elemen struktural sekunder yang paling umum adalah heliks alfa dan lembaran beta, meskipun pergantian beta dan loop omega juga terjadi. Unsur

struktur sekunder biasanya secara spontan terbentuk sebagai zat antara sebelum protein terlipat menjadi struktur tersier tiga dimensi.

Struktur sekunder secara formal ditentukan oleh pola ikatan hidrogen antara atom hidrogen amino dan atom oksigen karboksil dalam tulang punggung peptida. Struktur sekunder dapat secara alternatif didefinisikan berdasarkan pola reguler sudut dihedral backbone di wilayah tertentu dari plot Ramachandran.

Perangkat lunak yang digunakan adalah Visual Molecular Dynamics (VMD). VMD memiliki tiga window utama, yaitu : OpenGL Display, VMD Main Control, dan VMD Console.



#### 4. Alat dan bahan

**Alat :**

PC dan software Visual Molecular Dynamics (VMD).

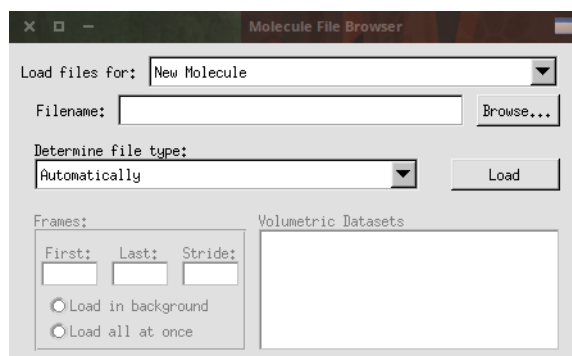
**Bahan :-**

#### 5. Prosedur kerja

##### Analisis struktur dan kestabilan protein

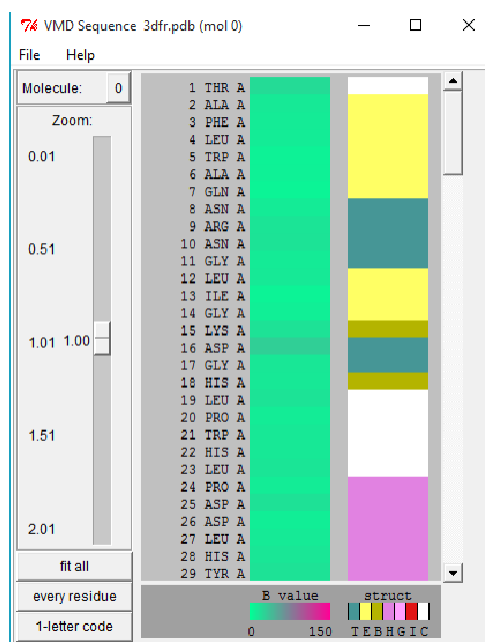
**1.** Buka struktur protein DHFR (kode PDB 3DFR) dengan cara:

- a. Klik **File -> New Molecule...** Pada **Main Window**. Akan keluar kotak dialog seperti berikut:



- b. Klik **Browse** dan pilih file 3DFR\_H.pdb yang telah disediakan.  
c. Klik **Load**.

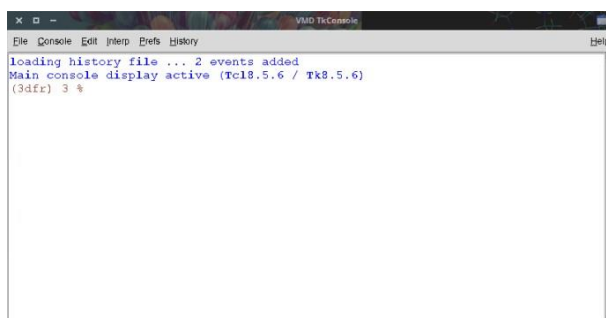
2. Struktur protein DHFR akan muncul di 3D Display.
3. Struktur primer dari protein dapat dianalisis dengan memilih **Extensions > Analysis > Sequence Viewer**.



Pada menu ini, terdapat informasi mengenai daftar residu (asam amino dan juga basa nukleotida) yang terdapat pada molekul protein ini. Selain daftar nama residu, terdapat juga informasi mengenai faktor -B (faktor temperatur) dan juga

struktur sekunder protein yang diwakili dengan warna yang memiliki kode tertentu.

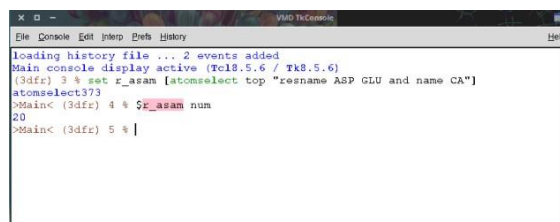
4. Buka window **TkConsole** dengan cara klik **Extensions->Tk Console** pada **Main Window**. Akan terbuka **TkConsole** seperti ini:



5. Untuk menentukan jumlah residu asam amino yang bersifat asam pada protein DHFR. Pada **TkConsole**, ketik perintah berikut lalu tekan tombol **Enter** pada keyboard:

***set r\_asam [atomselect top "resname ASP GLU and name CA"]***

6. Kemudian masukkan perintah berikut dan tekan tombol **Enter**:



***\$r\_asam num***

***Akan tertulis angka yang menunjukkan jumlah residu asam amino yang bersifat asam, yaitu 20.***

7. Tentukan jumlah residu asam amino yang bersifat basa pada DHFR dengan menggunakan kedua perintah berikut, dan catat hasilnya:

***set r\_basa [atomselect top "resname HIS ARG LYS and name CA"]***

***\$r\_basa num***

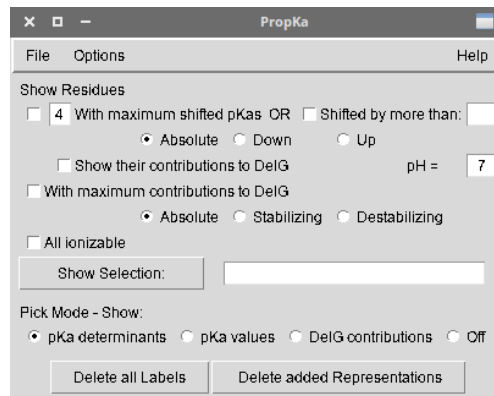
8. Selanjutnya, akan dilakukan analisis jumlah ikatan hidrogen pada protein



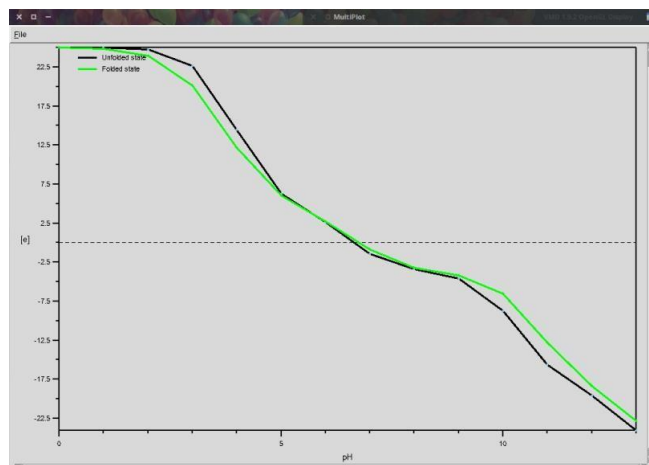
DHFR. Pada *Main Window*, klik *Extensions->Analysis->Hydrogen bonds*. Akan muncul kotak dialog seperti ini:

9. Pada bagian *Input options*, isi text box *Selection 1* dengan "protein", dan untuk pilihan *Calculate detailed info for*, pilih "All hbonds".
10. Pada bagian *Output options*, nonaktifkan pilihan *Plot the data with MultiPlot*, kemudian aktifkan pilihan *Write output to files*. Isi text box sesuai gambar di atas.
11. Klik tombol *Find hydrogen bonds*. Hasil akan disimpan pada file bernama "hbonds.dat" dan "hbonds-details.dat". Buka kedua file tersebut dan catat jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk dan residu-residu asam amino yang berperan.
12. Selanjutnya, akan dilakukan analisis jembatan garam yang terdapat pada struktur protein. Klik *Extensions->Analysis->Salt bridges* pada *Main Window*. Akan muncul kotak dialog seperti berikut:
13. Pada bagian *Output options*, isi text box *Log file* dengan "sbridges.dat", kemudian klik tombol *Find salt bridges*.

- 14.** Hasil akan disimpan pada file "sbridges.dat". Buka file tersebut dan catat jumlah jembatan garam yang terbentuk dan residu-residu asam amino yang berperan.
- 15.** Terakhir, akan dilakukan penentuan nilai pI dan pH kestabilan protein. Klik *Extensions->Analysis->Propka* untuk membuka kotak dialog berikut:



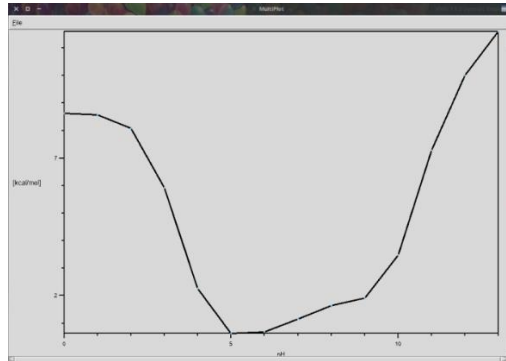
- 16.** Klik *File->Load PROPKA Results File* dan pilih file "3DFR.pka".
- 17.** Untuk menentukan pI, melalui menu *Options* pilih *Plot Charge*. Akan muncul grafik seperti berikut:



**Nilai pI adalah pH ketika muatan protein sama dengan 0 (nol).**

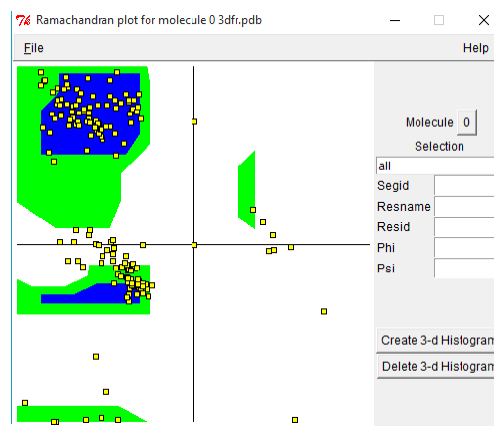


- 18.** Untuk menentukan pH stabilitas, melalui menu *Options* pilih *Plot (Un)FoldingEnergy*. Akan muncul grafik seperti berikut:



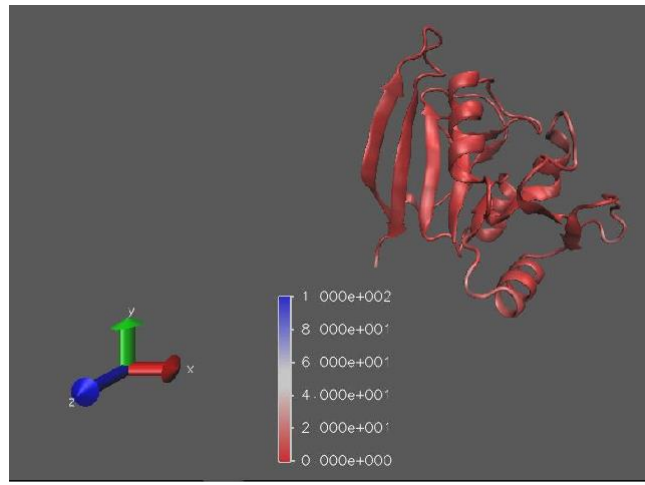
***Tentukan pH dimana energi paling minimum.***

- 19.** Analisis konformasi protein dapat dilakukan dengan plot Ramachandran. Caranya adalah klik menu *Extension > Analysis > Ramachandran Plot*.



- 20.** Untuk mengetahui rigiditas dari struktur protein, dapat dilakukan dengan cara menampilkan struktur protein dengan representasi "New Cartoon" dengan metode pewarnaan "Beta". Selanjutnya, buat "Color Scale Bar" melalui *Extension > Visualization > Color Scale Bar*.

***Tampilannya adalah sebagai berikut :***



**Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## **6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## **7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## **8. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## **9. Pustaka**

1. Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, 14(1), 33-38.
2. Chou PY, Fasman GD (1978). "Prediction of the secondary structure of proteins from their amino acid sequence". *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. *Advances in Enzymology - and Related Areas of Molecular Biology*. 47. pp. 45–148

## **MODUL 6**

### **PREDIKSI PreADMET**

#### **1. Tujuan**

##### **1.1 Kompetensi yang Dicapai :**

Mahasiswa mampu memanfaatkan pengetahuannya mengenai struktur senyawa dan selanjutnya dilakukan prediksi ADME dan Toksisitas.

##### **1.2 Tujuan Praktikum :**

2. Mahasiswa mampu menyiapkan data-data yang diperlukan untuk memprediksi ADME berbasis website.
3. Mahasiswa mampu menyiapkan data-data yang diperlukan untuk memprediksi toksisitas berbasis website.

#### **2. Prinsip**

PreADMET merupakan salah satu media berbasis website yang dapat membantu kita untuk memprediksi toksisitas dan profil farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi) suatu senyawa. Selain itu dapat pula digunakan untuk identifikasi druglikeness serta menghitung berbagai descriptor molekul.

Pada modul ini akan dijelaskan bagaimana menyiapkan data-data yang diperlukan untuk memprediksi ADME dan toksisitas berbasis website. Salah satu link untuk preADMET yang gratis adalah <https://preadmet.bmdrc.kr/>. Link ini memberi akses untuk memprediksi:

- Drug-Likeness Prediction berupa: aturan Lipinski, aturan *lead-like*, dan aturan *Drug DB like rule*
- ADME Prediction berupa caco-2, MDCK, BBB, HIA pengikatan protein plasma dan data permeabilitas kulit.
- Toxicity Prediction berupa uji Ames dan uji rodent carcinogenicity

#### **3. Pendahuluan/ dasar teori**

Kebuntuan yang signifikan dalam prosedur penemuan obat, khususnya pada tahap selanjutnya dari penemuan senyawa pemandu (lead), adalah tahap

analisis ADME dan sifat toksisitas yang nyata dari kandidat obat. Lebih dari 50% kandidat gagal karena kekurangan ADME / Tox selama pengembangan. Untuk menghindari kegagalan ini pada pengembangan, satu set layar ADME

/ Tox in vitro telah diterapkan di sebagian besar perusahaan farmasi dengan tujuan membuang senyawa dalam fase penemuan yang kemungkinan akan gagal lebih jauh di dalam serangkaian uji. Meskipun tahap awal dalam ADME in vitro mengurangi kemungkinan kegagalan pada tahap pengembangan, tetapi masih memakan waktu dan sumber daya yang intensif. Oleh karena itu, dikembangkan aplikasi berbasis web yang disebut PreADMET, yang telah dikembangkan sebagai tanggapan terhadap kebutuhan untuk prediksi cepat dari kemiripan obat dan data ADME / Tox.

Ungkapan 'drug-like' obat adalah molekul yang mengandung kelompok fungsional dan / atau memiliki sifat fisik yang konsisten dengan sebagian besar obat yang dikenal, dan karenanya dapat disimpulkan sebagai senyawa yang mungkin aktif secara biologis atau mungkin menunjukkan potensi terapeutik. Lipinski mendefinisikan senyawa tersebut sebagai 'seperti obat', yang memiliki sifat ADME / T yang cukup dapat diterima untuk bertahan hidup melalui uji klinis Tahap I. Salah satu pendekatan yang menarik adalah mempelajari parameter fragmen molekul obat secara keseluruhan.

Druglikeness adalah konsep kualitatif yang digunakan dalam desain obat untuk seberapa "druglike" suatu zat sehubungan dengan faktor-faktor seperti ketersediaan hayati. Diperkirakan dari struktur molekul sebelum substansi disintesis dan diuji. Molekul mirip obat memiliki sifat seperti:

- (i) Kelarutan dalam air dan lemak, sebagai obat yang diberikan secara oral harus melewati lapisan usus setelah dikonsumsi, dibawa dalam darah cair dan menembus membran sel berbasis lipid untuk mencapai bagian dalam sel. Senyawa model untuk membran seluler lipofilik adalah 1-oktanol (hidrokarbon lipofilik), sehingga logaritma koefisien partisi oktanol / air, yang dikenal sebagai LogP, digunakan untuk memprediksi kelarutan obat oral yang potensial. Koefisien ini dapat diukur secara eksperimental atau diprediksi secara komputasi, dalam hal ini kadang-kadang disebut "cLogP".

- (ii) Potensi pada target biologis. Potensi tinggi (nilai tinggi pIC50) adalah atribut yang diinginkan pada kandidat obat, karena mengurangi risiko farmakologi non-spesifik, di luar target pada konsentrasi tertentu. Ketika dikaitkan dengan pembersihan yang rendah, potensi tinggi juga memungkinkan dosis total rendah, yang menurunkan risiko reaksi obat idiosinkratik.
- (iii) Efisiensi ligan dan efisiensi lipofilik.
- (iv) Berat molekul:

ADME adalah singkatan dalam farmakokinetik dan farmakologi untuk "penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi", dan menjelaskan disposisi senyawa farmasi dalam suatu organisme. Keempat kriteria semua mempengaruhi tingkat obat dan kinetika paparan obat ke jaringan dan karenanya mempengaruhi kinerja dan aktivitas farmakologis senyawa sebagai obat. Kadang-kadang, pembebasan dan / atau toksisitas juga dipertimbangkan, menghasilkan LADME, ADMET, atau LADMET. Toksisitas obat mengacu pada tingkat kerusakan yang dapat disebabkan suatu senyawa terhadap suatu organisme. Efek toksik suatu obat tergantung pada dosis dan dapat memengaruhi seluruh sistem seperti pada SSP atau organ tertentu seperti hati. Toksisitas obat biasanya terjadi pada dosis yang melebihi khasiat terapi obat. Namun, efek toksik dan terapeutik dapat terjadi secara bersamaan. Ini dapat dinilai pada tingkat perilaku atau fisiologis. Secara perilaku, toksisitas obat dapat ditunjukkan dalam berbagai cara, misalnya, penurunan aktivitas alat gerak, kehilangan koordinasi motorik, gangguan kognitif. Contoh efek fisiologis termasuk lesi pada jaringan, kematian neuronal, dan siklus hormon yang terganggu.

#### **4. Alat dan bahan** :

PC dan koneksi internet.

Bahan : aplikasi preAdmet

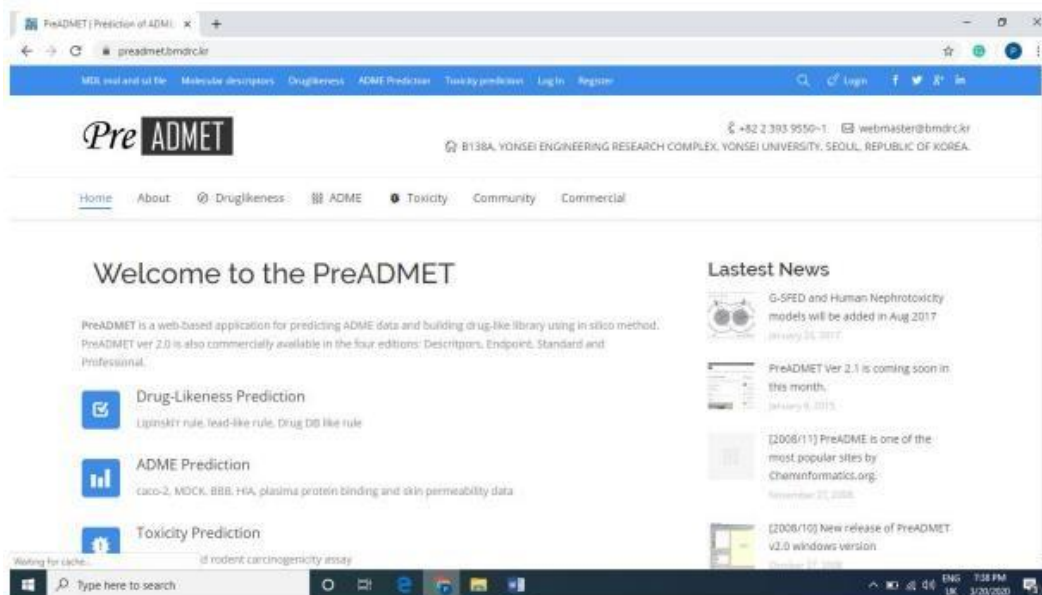
-

## 5. Prosedur kerja

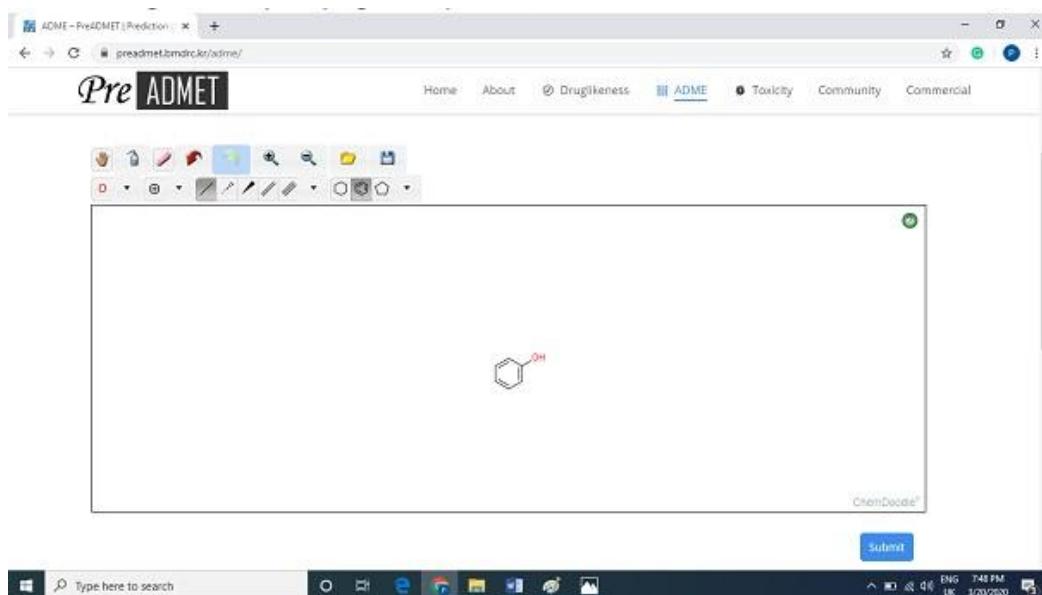
### Prosedur :

Tahapan dalam memprediksi toksisitas dan profil farmakokinetik menggunakan PreADMET berbasis *website* adalah:

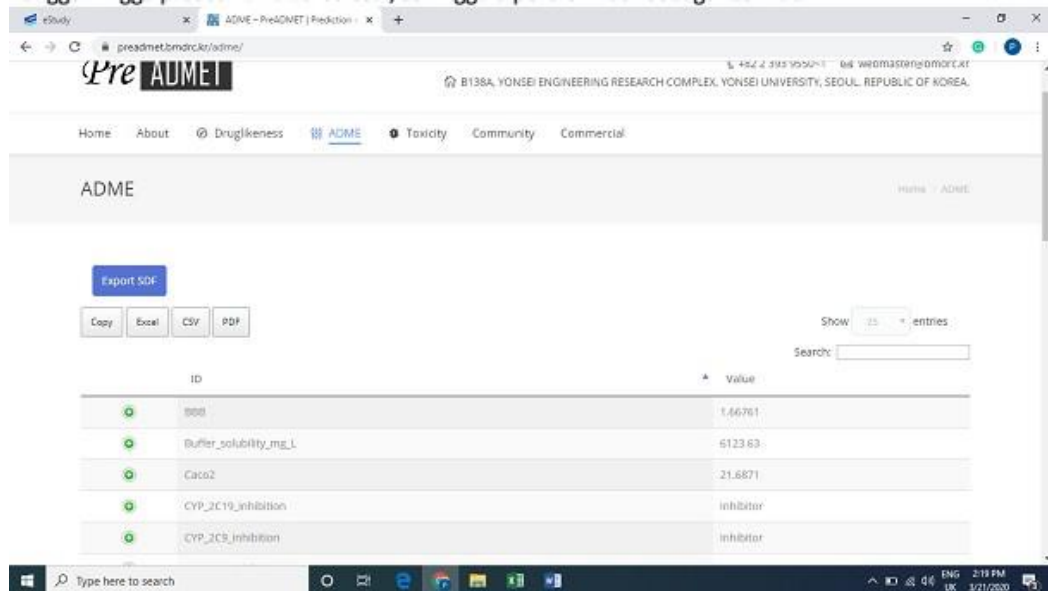
a. Buka <https://preadmet.bmdrc.kr/>, sehingga muncul tampilan berikut:



b. Klik ADME - gambar senyawa yang akan diprediksi - submit. Tunggu hingga proses kalkulasi selesai, sehingga diperoleh hasil sebagai berikut:



- d. Untuk melakukan kalkulasi toksisitas klik Toxicity, kemudian lakukan hal yang sama seperti saat melakukan kalkulasi ADME.



ID	Value
B08	1.46761
Buffer_solubility_mg_L	6123.63
Caco2	21.6871
CYP_2C19_inhibition	inhibitor
CYP_2C9_inhibition	inhibitor

#### Bagan Kerja :

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

#### 6. Hasil Praktikum

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

#### 7. Diskusi dan pembahasan

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

#### 8. Kesimpulan

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## 9. **Pustaka**

1. Kadam, R. U., & Roy, N. (2007). Recent trends in drug-likeness prediction: a comprehensive review of in silico methods. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(5), 609.
2. Riley A.L., Kohut S. (2010) Drug Toxicity. In: Stolerman I.P. (eds) *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg



**MODUL 7**  
**TROUBLE SHOOTING**  
**FOCUS GROUP DISCUSSION (FGD) - 01**

**1. Tujuan**

**1.1 Kompetensi yang Dicapai :**

Mahasiswa mampu menyampaikan kendala teknis yang dihadapi menyelesaikan beberapa modul praktikum berdasarkan pengalaman praktek dan hasil penilaian laporan praktikum sehingga dapat dilakukan diskusi pendalaman materi dari modul tersebut.

**1.2 Tujuan Praktikum :**

1. Mahasiswa mampu memahami lebih mendalam dari modul yang telah dilakukan.
2. Mahasiswa mampu mempersiapkan diri untuk praktikum ke depan agar dapat mengatasi kendala teknis yang selama ini dihadapi.

**2. Prinsip**

Focus group discussion (FGD) merupakan suatu tahapan praktikum sebagai media evaluasi terhadap kendala teknis yang ditemui oleh mahasiswa dan hasil penilaian laporan praktikum oleh asisten.

E-Learning tentang modul lainnya (optional)

**3. Pendahuluan/ dasar teori**

---

**4. Alat dan bahanAlat :**

PC, proyektor, dan koneksi internet.

**Bahan :**

-

**5. Prosedur kerja**

1. Buatlah resume hasil-hasil praktikum modul 1-6
2. Buatlah list kendala yang dialami
3. Diskusikan kendala yang dihadapi dan alternatif solusi
4. Buatlah laporan hasil diskusi kelompok

**Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**8. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**9. Pustaka**

---

## **MODUL 8**

### **HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS(HKSA) – I: PEMILIHAN DESKRIPTOR**

#### **1. Tujuan**

##### **1.1 Kompetensi yang Dicapai :**

Mahasiswa mampu memanfaatkan pengetahuannya mengenai optimasi geometri dan prediksi parameter fisikokimia untuk memilih deskriptor yang diperlukan untuk mencari persamaan HKSA.

##### **1.2 Tujuan Praktikum :**

1. Mahasiswa mampu mempersiapkan data-data yang diperlukan untuk mencari persamaan HKSA.
2. Mahasiswa mampu melakukan studi statistika awal (regresi linear) untuk menentukan descriptor sebagai langkah awal dalam mencari persamaan HKSA.
3. Mahasiswa mampu mendesain senyawa turunan baru yang diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik berdasarkan persamaan HKSA yang ada.

#### **2. Prinsip**

Untuk melakukan HKSA, diperlukan informasi mengenai data aktivitas biologi dari satu set turunan senyawa (training set) yang memiliki rantai induk yang sama. Data yang baik untuk melakukan studi HKSA memiliki rentang aktivitas yang lebar dan harusnya data yang nilainya eksak, bukan hanya dinyatakan lebih besar atau lebih kecil dari suatu nilai tertentu (contoh data yang tidak bisa digunakan :  $IC_{50} > 100 \text{ nM}$ ).

Pada modul ini akan dijelaskan bagaimana menyiapkan file atau data untuk melakukan studi HKSA. Tahapan pada HKSA-1 ini meliputi optimasi geometri struktur yang akan digunakan sebagai training set, perhitungan deskriptor untuk setiap struktur pada training set, serta melakukan regresi untuk pemilihan deskriptor yang dapat digunakan untuk membuat persamaan HKSA pada tahap selanjutnya.

Prediktor yang digunakan dalam studi HKSA ini minimal harus meliputi 3 parameter utama, yaitu parameter lipofilisitas, parameter elektronik, dan parameter sterik.

### 3. Pendahuluan/ dasar teori

Berbagai metodologi komputasi telah dikembangkan untuk memfasilitasi proses penemuan obat. Secara luas, metodologi komputasi dapat diklasifikasikan ke dalam pendekatan berbasis ligan, yang semata-mata didasarkan pada perhitungan sifat molekul senyawa, dan pendekatan berbasisstruktur, yang didasarkan pada studi tentang interaksi antara senyawa dan protein target mereka. Metode QSAR dilengkapi dengan kekuatan dan kemampuan peringkat yang baik ketika diterapkan pada prediksi aktivitas analog yang terkait erat.

Metode QSAR mencakup sejumlah analisis berbasis ligan yang dirancang untuk menghubungkan aktivitas biologis dengan sifat molekul yang dihitung menggunakan struktur ligan dua dimensi (2D) atau tiga dimensi (3D). Analisis QSAR hanya dapat dilakukan ketika satu set ligan dengan aktivitas biologis yang diketahui, yang dikenal sebagai set pelatihan, tersedia. Model statistik yang menghubungkan aktivitas biologis dengan sifat-sifat molekuler dibangun atas dasar rangkaian pelatihan tersebut dan selanjutnya diterapkan pada prediksi aktivitas senyawa baru.

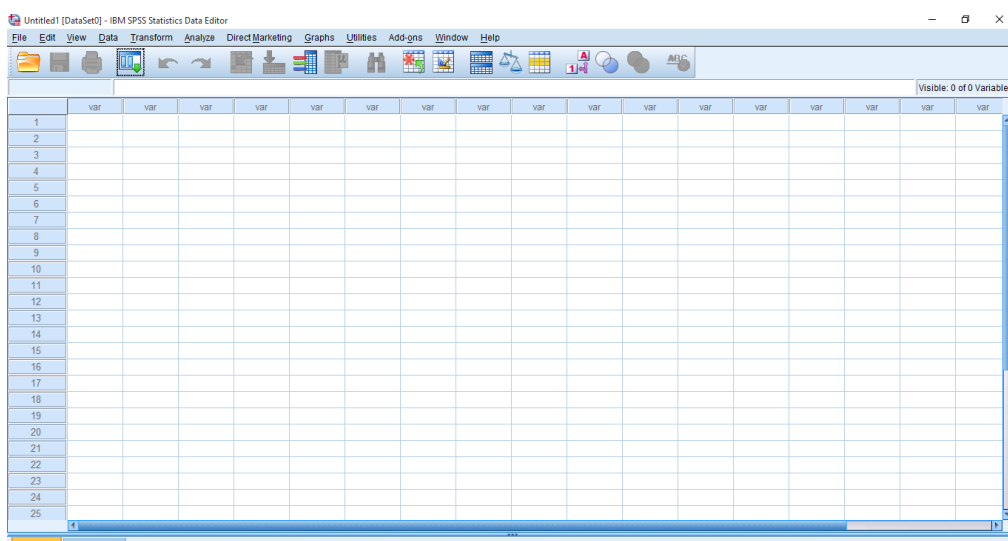
Analisis QSAR memerlukan perhitungan deskriptor molekuler yang mencerminkan topologi atau sifat fisikokimia molekul. Setelah deskriptor tersebut telah dihitung untuk seluruh dataset, korelasi antara deskriptor dan aktivitas eksperimental dipelajari melalui analisis statistik, seperti regresi linier, regresi linier berganda (MLR), atau regresi partial least square (PLS) parsial.

**4. Alat dan bahanAlat :**

PC dan software SPSS.

**Bahan :**

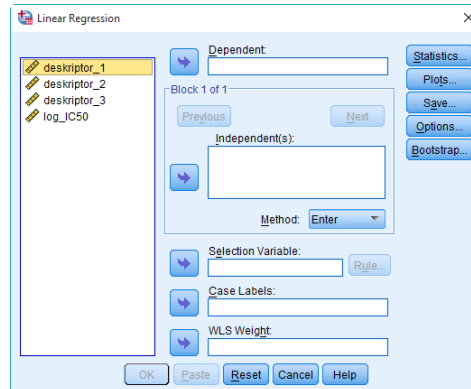
-

**5. Prosedur kerja****Prosedur :****Tampilan perangkat lunak SPSS :****Cara melakukan regresi pada SPSS :**

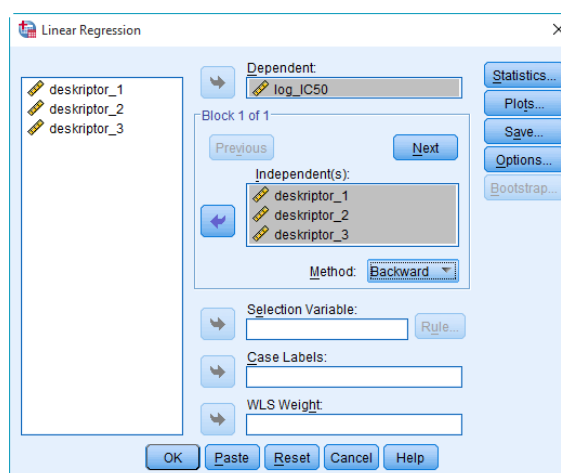
1. Masukkan data-data perhitungan deskriptor dan juga nilai aktivitas biologipada SPSS. Contoh tampilan :

	deskriptor_1	deskriptor_2	deskriptor_3	log_IC50
1	1.00000	6.00000	2.00000	7.00000
2	2.00000	7.00000	3.00000	8.00000
3	3.00000	8.00000	4.00000	9.00000
4	4.00000	9.00000	5.00000	1.00000
5	5.00000	1.00000	6.00000	2.00000

2. Kemudian lakukan regresi linear dengan cara memilih menu Analyze > Regression > Linear. Maka akan muncul dialog box sebagai berikut.



3. Bagian dependent adalah untuk nilai aktivitas biologi (dalam contoh ini adalah log\_IC50) dan bagian independent(s) adalah semua deskriptor. Metode yang digunakan adalah metode backward. Metode ini adalah untuk mendapatkan seluruh hasil perhitungan/kombinasi deskriptor yang memenuhi persyaratan statistika regresi linear, bukan hanya kombinasi deskriptor yang menghasilkan nilai r yang paling baik. Kemudian, klik OK.



4. Untuk mengetahui model hasil regresi linear, lihat pada bagian "Model Summary". Contoh tampilan "Model Summary" adalah sebagai berikut :

**Model Summary**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.737 <sup>a</sup>	.543	.086	3.48568501
2	.737 <sup>b</sup>	.543	.391	2.84604989
3	.000 <sup>c</sup>	.000	.000	3.64691651

a. Predictors: (Constant), deskriptor\_3, deskriptor\_2

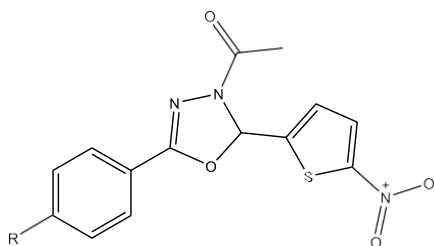
b. Predictors: (Constant), deskriptor\_3

c. Predictor: (constant)

5. Akan ada beberapa model yang dihasilkan dari proses regresi linear, pilih model yang melibatkan deskriptor paling sedikit, namun masih memenuhi persyaratan statistika dalam HKSA.

**(Cek persyaratan statistika di literatur yang menjelaskan tentang HKSA !)**

**Tugas :**



Senyawa	R	IC <sub>50</sub> pada <i>Trypanosoma cruzi</i> (μM)
1	-H	10,24
2	-Cl	10,85
3	-Br	10,16
4	-I	12,10
5	-CF <sub>3</sub>	14,25
6	-CH <sub>3</sub>	11,47
7	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10,74
8	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	9,90
9	-OCH <sub>3</sub>	10,67
10	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	26,64
11	-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	12,20
12	-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	11,47
13	-NO <sub>2</sub>	9,85
14	-CN	8,19
15	-COOCH <sub>3</sub>	7,91

Marina Ishii, Salomão Dória Jorge, Alex Alfredo de Oliveira, Fanny Palace-Berl, Ieda Yuriko Sonehara, Kerly Fernanda Mesquita Pasqualoto, Leoberto Costa Tavares, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19, 6292–6301



- Lakukan optimasi geometri untuk ke-15 senyawa menggunakan perangkat lunak Gaussian09 dengan metode AM1.
- Analisis hasil optimasi kemudian catat nilai  $E_{\text{ele}}$ ,  $E_{\text{total}}$ , HOMO, LUMO, entropi, momen dipol, dan entalpi.
- Buka file \*.log pada GaussView 5.0.8, kemudian pilih File > Save. Simpan file tersebut dalam format \*.mol.
- Buka file \*.mol tersebut di Chem3D.
- Lakukan perhitungan sifat fisikokimia untuk Log P, HF, dan MR (pada ChemPropPro), log S (pada Molecular Network), dan Connolly Molecular Area (pada ChemPropStd)
- Setelah mendapatkan seluruh data, masukkan data tersebut ke SPSS dan lakukan regresi linear untuk mengetahui kombinasi parameter mana yang paling sedikit namun memenuhi parameter-parameter statistika.

#### **Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

#### **6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

#### **7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

#### **8. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

#### **9. Pustaka**

1. Vilar, S., & Costanzi, S. (2012). Predicting the biological activities through QSAR analysis and docking-based scoring. In Membrane Protein Structure and Dynamics (pp. 271-284). Humana Press, Totowa, NJ.
2. Kirkpatrick, L., & Feeney, B. (2011). A Simple Guide to IBM SPSS for Versions 18.0 & 19.0. Cengage Learning.

## MODUL 9

### HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS(HKSA) – II: PERSAMAAN HKSA

#### 1. Tujuan

##### 1.1 Kompetensi yang Dicapai :

Mahasiswa mampu mengolah data optimasi geometri dan prediksi parameter fisikokimia hingga mendapatkan persamaan HKSA yang valid dan mampu mendesain senyawa turunan baru berdasarkan persamaan HKSA tersebut.

##### 1.2 Tujuan Praktikum :

1. Mahasiswa mampu memilih deskriptor secara statistika yang akan digunakan untuk menyusun persamaan HKSA.
2. Mahasiswa mampu melakukan validasi statistika terhadap deskriptor-deskriptor yang terpilih dengan metode *Leave One Out* (LOO).
3. Mahasiswa mampu menyusun persamaan HKSA.

#### 2. Prinsip

Pada modul ini akan dijelaskan bagaimana mengolah data-data yang telah diperoleh pada tahap persiapan HKSA di modul 5 hingga bisa diperoleh persamaan HKSA yang valid. Tahapan pada HKSA-2 ini meliputi pemilihan deskriptor / reduksi deskriptor berdasarkan persyaratan statistika yang kemudian akan dijadikan deskriptor untuk persamaan HKSA.

Desain senyawa baru dilakukan berdasarkan persamaan HKSA yang telah diperoleh. Persamaan HKSA yang ada, akan digunakan sebagai landasan dalam mendesain senyawa baru. Setelah mendesain senyawa baru dan diperoleh senyawa baru yang diprediksi memiliki aktivitas biologi yang lebih baik, maka studi selanjutnya adalah mempelajari interaksinya dengan protein target yang sesuai dengan simulasi docking. Dari studi *docking* ini dapat dikonfirmasi lebih lanjut mengenai prediksi interaksi antara senyawa yang didesain (ligan) dengan protein targetnya.

Studi *docking* ini sebenarnya bukanlah bagian dari studi HKSA, tapi ini merupakan studi lanjut setelah studi HKSA selesai dilakukan. Rangkaian studi HKSA berakhir pada desain senyawa baru yang diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa yang sudah ada sebelumnya pada *training set* (senyawa-senyawa yang dipakai di awal untuk menyusun persamaan HKSA).

### 3. Pendahuluan/ dasar teori

Model hubungan struktural-aktivitas kuantitatif (model QSAR/HKSA) adalah model regresi atau klasifikasi yang digunakan dalam ilmu dan teknik kimia dan biologi. Seperti model regresi lainnya, model regresi QSAR menghubungkan satu set variabel "prediktor" (X) dengan potensi variabel respon (Y), sedangkan klasifikasi model QSAR menghubungkan variabel prediktor dengan nilai kategoris dari variabel respon.

Dalam pemodelan QSAR, prediktor terdiri dari sifat fisiko-kimia atau deskriptor molekuler teoritis bahan kimia; variabel respon QSAR bisa menjadi aktivitas biologis bahan kimia. Model QSAR pertama meringkas hubungan yang seharusnya antara struktur kimia dan aktivitas biologis dalam kumpulan data bahan kimia. Kedua, model QSAR memprediksi aktivitas bahan kimia baru.

Sebagai contoh, aktivitas biologis dapat dinyatakan secara kuantitatif sebagai konsentrasi zat yang diperlukan untuk memberikan respons biologis tertentu. Selain itu, ketika sifat fisikokimia atau struktur diekspresikan oleh angka, seseorang dapat menemukan hubungan matematika, atau hubungan struktur-aktivitas kuantitatif, di antara keduanya. Ekspresi matematika, jika divalidasi dengan hati-hati kemudian dapat digunakan untuk memprediksi respons model dari struktur kimia lainnya.

QSAR memiliki bentuk model matematika:

$$\text{Aktivitas} = f(\text{sifat fisiokimia dan / atau sifat struktural}) + \text{galat}$$

Galat termasuk kesalahan model (bias) dan variabilitas pengamatan, yaitu variabilitas dalam pengamatan bahkan pada model yang benar.

#### 4. Alat dan bahanAlat :

**PC dan software SPSS.**

**Bahan :**

-

#### 5. Prosedur kerja

##### Pemilihan/Seleksi deskriptor dan data :

Seleksi awal deskriptor sudah dilakukan, yaitu pada saat regresi awal (lihat kembali modul 6). Akan tetapi, deskriptor yang terpilih mungkin masih sangat banyak (> 6deskriptor). Persamaan HKSA yang baik memiliki jumlah deskriptor yang sedikit (umumnya < 5 deskriptor).

Seleksi berikutnya adalah mengurangi jumlah deskriptor dengan cara coba-coba (dikombinasikan secara manual), namun masih memenuhi persyaratan statistika.

Misalkan berikut adalah hasil dari regresi awal (hasil dari tahap akhir pada modul 8):

**Model Summary**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.974 <sup>a</sup>	.949	.762	.05929766
2	.974 <sup>b</sup>	.949	.821	.05145969
3	.974 <sup>c</sup>	.948	.856	.04615387
4	.970 <sup>d</sup>	.941	.862	.04507335

a. Predictors: (Constant), CMA, Entalpi, LUMO, LogP, MomenDipole, HOMO, E\_total, LogS, MR, Entropi, HF

b. Predictors: (Constant), CMA, Entalpi, LUMO, LogP, MomenDipole, HOMO, E\_total, LogS, MR, HF

c. Predictors: (Constant), CMA, Entalpi, LUMO, MomenDipole, HOMO, E\_total, LogS, MR, HF

d. Predictors: (Constant), CMA, Entalpi, LUMO, MomenDipole, HOMO, E\_total, LogS, HF

Dari data di atas, diketahui bahwa kombinasi prediktor yang paling baik adalah kombinasi d yang terdiri dari 8 prediktor.

Selanjutnya, dilakukan pembuatan kombinasi prediktor (kombinasi 3,4,5,dan 6 prediktor) yang masih memenuhi persyaratan statistika. Umumnya dicari kombinasi predictor yang masih menghasilkan nilai r di sekitar 0,88. Kemudian, dilakukan eliminasi data yang jauh menyimpang untuk meningkatkan nilai r menjadi minimal 0,9.

Misalkan setelah dilakukan pengecekan semua nilai r untuk masing-masing kombinasi predictor, diketahui bahwa nilai r untuk kombinasi 4 prediktor (HOMO,LUMO, LogS, dan HF) adalah 0,7804.

Kemudian, buatlah plot antara  $\text{LogIC}_{50}$  prediksi (nilai Log IC50 prediksi dihitung menggunakan persamaan regresi yang melibatkan 4 prediktor yang tadi sudah terpilih) dengan  $\text{LogIC}_{50}$  eksperimen. Cek data mana yang paling jauh menyimpang dari garis linearnya. Hilangkan data tersebut sehingga nilai R menjadi  $\geq 0,90$ .

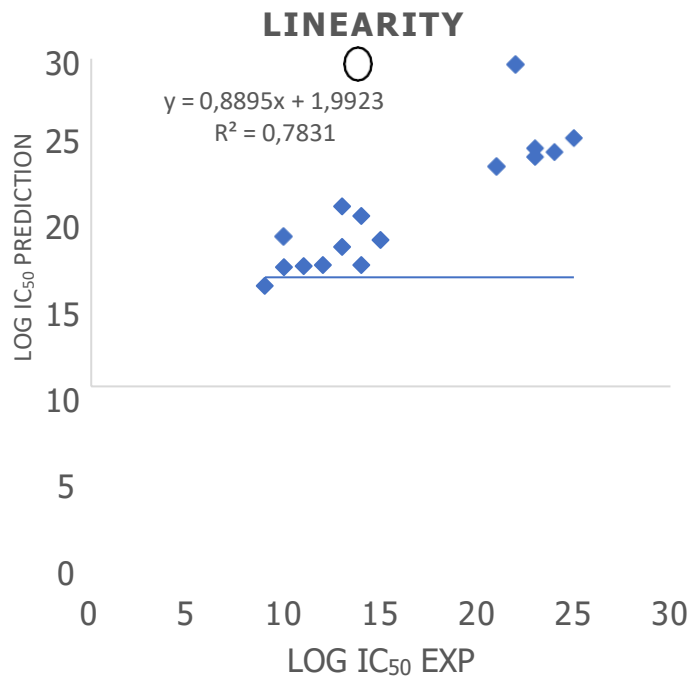
Cara untuk mendapatkan persamaan regresi untuk menghitung nilai  $\text{LogIC}_{50}$  prediksi adalah dengan mencari nilai koefisien untuk masing-masing deskriptor. Nilai koefisien bisa diperoleh pada hasil regresi menggunakan SPSS. Tampilan bagian koefisien adalah sebagai berikut :

Coefficients <sup>a</sup>					
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	Sig.
		B	Std. Error	Beta	
1	(Constant)	3.574	1.667		.058
	HOMO	8.824	5.903	.696	.166
	LUMO	-7.357	10.954	-.313	.517
	LogS	-.026	.083	-.085	.760
	HF	.001	.000	-.304	.287

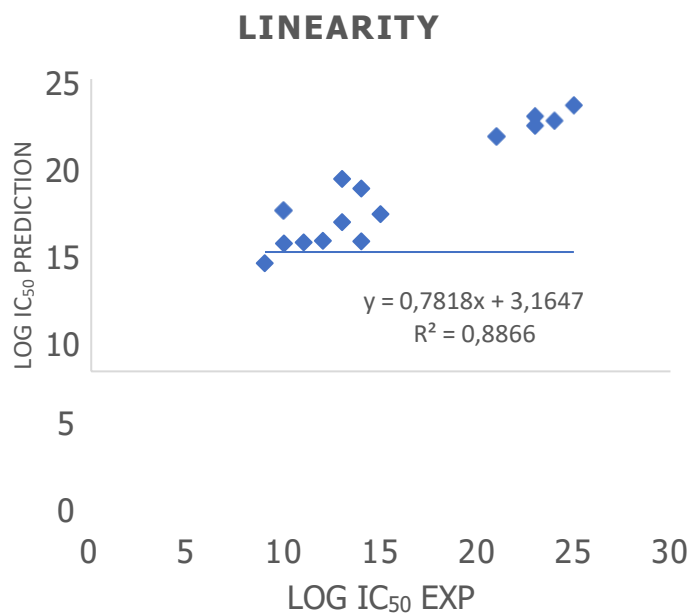
a. Dependent Variable: LogIC50

Gambar 1. Tampilan tabel koefisien pada hasil regresi dengan SPSS.

Dari tabel di atas, dapat diketahui bahwa persamaan yang diperoleh adalah  
$$\text{LogIC}_{50} \text{ prediction} = 3,574 + 8,824 \times \text{HOMO} - 7,357 \times \text{LUMO} - 0,026 + 0,001 \times \text{HF}$$



Gambar 2. Plot antara LogIC<sub>50</sub> prediksi dan LogIC<sub>50</sub> eksperimen.  
Bagian yang diberi lingkaran adalah data yang paling menyimpang.



Gambar 3. Plot antara LogIC<sub>50</sub> prediksi dan LogIC<sub>50</sub> eksperimen setelah penghilangan data yang menyimpang.

### **Validasi persamaan HKSA**

Dari hasil di atas, dapat disimpulkan bahwa persyaratan statistika yang

pertama sudah dipenuhi, yaitu  $r > 0,9$  atau  $r^2 > 0,81$ . Lalu dilakukan tahap validasi lebih lanjut, yaitu penghitungan nilai F dan  $q^2$ .

Nilai  $F_{hitung}$  dapat diperoleh dari hasil regresi menggunakan SPSS. Tampilannya dapat dilihat pada gambar 4. Dari tabel ANOVA tersebut, dapat diketahui bahwa nilai  $F_{hitung}$  adalah 1,145.



ANOVA <sup>a</sup>						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	.065	4	.016	1.145	.390 <sup>b</sup>
	Residual	.142	10	.014		
	Total	.207	14			

a. Dependent Variable: LogIC50

b. Predictors: (Constant), LogS, HOMO, HF, LUMO

**Gambar 4. Tampilan table ANOVA hasil regresi menggunakan SPSS.**

Nilai  $F_{\text{tabel}}$  dapat dicari menggunakan Excel dengan rumus :

$$=FINV(0,05;df;(n-df-1))$$

Masukkan nilai df sesuai dengan data percobaan. Pada ilustrasi gambar 4, nilai df = 4. Kemudian nilai n adalah banyaknya data percobaan yang digunakan untuk menyusun persamaan HKSA.

Selanjutnya, hitung nilai  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}}$ . Cek apakah nilainya memenuhi persyaratan statistika (lihat lagi pada literature HKSA, berapa syarat untuk nilai  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}}$ ).

Parameter validasi yang terakhir adalah  $q^2$ .  $q^2$  ini merupakan parameter yang menunjukkan kinerja dan stabilitas model yang diperoleh. Nilai  $q^2$  ini ditentukan dengan metode Leave One Out (LOO). Prinsip dari metode LOO ini adalah pencarian nilai koefisien untuk setiap deskriptor dengan cara menghilangkan setiap data senyawa pada persamaan regresi linear.

Misalkan setelah kita menghilangkan data yang menyimpang (seperti ilustrasi pada gambar 3), kita memiliki 15 data senyawa. Maka kita akan melakukan regresi linear sebanyak 15 kali untuk mencari koefisien deskriptor untuk masing-masing data senyawa tersebut.

Koefisien deskriptor untuk data senyawa 1 merupakan hasil regresi linear data senyawa 2-15 (senyawa 1 dihilangkan dan tidak ikut dalam regresi). Koefisien deskriptor untuk data senyawa 2 merupakan hasil regresi linear data senyawa 1 dan 3-15 (hanya senyawa 2 yang dihilangkan dan tidak ikut

dalam regresi). Begitu seterusnya hingga diperoleh data koefisien untuk data senyawa 15.

Data koefisien deskriptor dapat diperoleh pada tabel seperti pada gambar 1. Kemudian olah data di Excel. Tampilan tabel untuk pengolahan data di Excel dapat dilihat pada gambar 5.

Siapkan 2 kolom untuk setiap deskriptor terpilih. Satu kolom untuk menempatkan koefisien yang diperoleh dari hasil LOO dan satu kolom lagi untuk menempatkan nilai deskriptor tersebut yang diperoleh dari hasil prediksi sifat fisikokimia menggunakan Gaussian/Chem Office. Kemudian hitung nilai LogIC<sub>50</sub> prediction (y'). Cara menghitungnya adalah y'=koefisien + jumlah hasil kali koefisien deskriptor dan nilai deskriptor.

$$\text{Nilai } q^2 = 1 - \frac{\sum (y - y')^2}{\sum (y - y_{rata})^2}$$

Cek nilai  $q^2$ , apakah memenuhi syarat statistika atau tidak.

Jika memenuhi syarat, maka lakukan regresi linear sekali lagi untuk seluruh data dan susun persamaan HKSA berdasarkan nilai-nilai koefisien yang diperoleh.

Senyawa	LogIC <sub>50</sub> (y)	koefisien	HOMO		LUMO		LogS		HF		y'	y-y'	(y-y') <sup>2</sup>	y rata	(y-yrata)	(y-yrata) <sup>2</sup>	q <sup>2</sup>
			koef	nilai	koef	nilai	koef	nilai	koef	nilai							
1	-0,30103			-.34599		-.05095		-451.955		80.87							
2	0,10023			-.34741		-.05290		-521.423		53.66							
3	0,23456			-.34894		-.05333		-533.687		95.73							
4	-0,30103			-.34978		-.05333		-561.606		146.27							
5	0,60206			-.35863		-.05622		-553.410		-548.32							
6	0,78652			-.34154		-.05028		-488.292		48.76							
7	-1,823909			-.34196		-.05030		-524.399		28.12							
8	-1,522879			-.34183		-.05025		-566.319		7.48							
9	-0,90309			-.33567		-.05032		-459.076		-83.46							
10	-1,522879			-.33440		-.04959		-493.177		-104.10							
11	-1,522879			-.33426		-.04993		-519.971		-124.74							
12	-1,522879			-.33404		-.05000		-561.850		-145.38							
13	-1,823909			-.36407		-.06999		-491.299		58.64							
14	-1,823909			-.35493		-.05554		-458.896		213.64							
15	-1,823909			-.35696		-.05535		-478.884		-289.16							

**Gambar 5. Tampilan pengolahan data di Excel untuk**

**pencarian nilai  $q^2$ . Keterangan :**

$y = \text{Log IC}_{50}$  eksperimen

$y' = \text{Log IC}_{50}$  prediksi

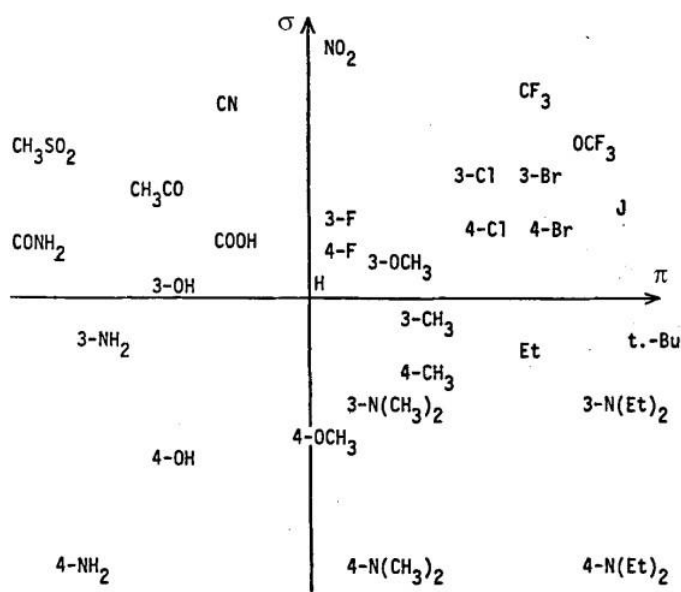
$y$  rata = rata-rata nilai  $y$

$y' = \text{koefisien} + (\text{koef HOMO} \times \text{nilai HOMO}) + (\text{koef LUMO} \times \text{nilai LUMO}) + (\text{koef LogS} \times \text{nilai LogS}) + (\text{koef HF} \times \text{nilai HF})$

### **Desain senyawa turunan**

Panduan untuk mendesain senyawa baru, dapat dilakukan menggunakan skema Topliss, menggunakan plot Craig, atau mendesain secara bebas dengan memanfaatkan pengetahuan umum tentang struktur kimia berdasarkan parameter-parameter pada persamaan HKSA yang telah diperoleh sebelumnya.

Berikut adalah tampilan plot Craig. Penggunaan plot ini terbatas, hanya dapat digunakan untuk memodifikasi substituen pada senyawa aromatik, dimana substituen yang berada pada satu kuadran diprediksi memiliki sifat yang mirip. Keterbatasan lain adalah plot Craig ini hanya melibatkan parameter lipofilisitas ( $\pi$ ) dan konstanta Hammett ( $\sigma$ ). Jadi tidak ada jaminan untuk mendapatkan senyawa baru dengan aktivitas yang lebih baik



karena mungkin parameter lain selain lipofilisitas dan konstanta Hammett memiliki peranan yang lebih dominan.

**Gambar 1.** Plot Craig.



Jalur M = apabila aktivitas biologinya jauh lebih baik daripada senyawa sebelumnya.

Cara ketiga adalah memanfaatkan pengetahuan umum tentang struktur kimia berdasarkan parameter-parameter pada persamaan HKSA yang telah diperoleh sebelumnya.

Contoh :

Persamaan HKSA yang diperoleh :

$$\text{Log IC}_{50} = -15,265 - 0,006 \times (E_{\text{ele}}) + 0,0084 \times (\text{Log P}) + 0,011 \times (\text{AM1\_HF}) + 1,6737 \times (\text{Log S})$$

Berdasarkan informasi di atas, maka dapat diketahui bahwa aktivitas biologi yang baik akan diperoleh jika nilai log IC<sub>50</sub> kecil. Untuk mendapatkan nilai log IC<sub>50</sub> yang kecil, maka nilai E<sub>ele</sub> harus besar, log P, AM1\_HF, dan log S harus kecil (lihat tanda + atau – di depan koefisien). Selain itu, perhatikan juga nilai koefisien untuk masing-masing deskriptor. Semakin besar nilai koefisien, maka semakin besar pengaruh dari nilai deskriptor tersebut. Terlihat pada contoh di atas deskriptor yang paling berpengaruh adalah log S. Maka secara sederhana, dapat dilakukan modifikasi senyawa turunan dengan menambahkan gugus-gugus yang lipofil atau memperbesar ukuran senyawa untuk menurunkan nilai log S.

### **Prediksi aktivitas biologi dari senyawa turunan yang didesain**

Untuk memprediksi aktivitas biologi dari senyawa turunan yang didesain, tahapannya sama dengan di awal studi HKSA.

1. Modelkan senyawa yang didesain, kemudian lakukan optimasi geometri dengan metode yang sama dengan metode yang digunakan di awal studi HKSA.
2. Prediksi sifat fisikokimia dari senyawa baru yang telah dioptimasi. Prediksi sifat fisikokimia yang diperlukan saja. Misalnya pada contoh persamaan HKSA di atas, maka sifat fisikokimia yang harus diperoleh nilainya adalah E<sub>ele</sub>, log P, AM1\_HF, dan log S.
3. Masukkan nilai-nilai yang diperoleh pada tahap 2 ke dalam persamaan HKSA yang telah diperoleh untuk mendapatkan prediksi nilai log IC<sub>50</sub>.

**Cara membandingkan nilai aktivitas biologi senyawa turunan yang didesain dengan senyawa-senyawa yang digunakan untuk menyusun persamaan HKSA :**

1. Lihat kembali data pada jurnal/referensi mengenai senyawa-senyawa yang digunakan untuk menyusun persamaan HKSA.
2. Tentukan senyawa mana yang memiliki aktivitas biologi terbaik.
3. Cek nilai prediksi aktivitas biologi untuk senyawa terbaik yang telah ditentukan pada tahap 2.
4. Bandingkan nilai prediksi aktivitas biologi senyawa turunan yang didesain dengan nilai aktivitas biologi pada tahap 3.

**Catatan: Studi interaksi/docking**

Setelah diperoleh senyawa turunan yang diprediksi memiliki aktivitas biologi yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa yang sudah ada sebelumnya, dapat dilakukan studi lebih lanjut untuk memprediksi interaksi antara senyawa turunan (ligan) dengan protein target yang terlibat pada aktivitas biologi tersebut (Modul-7). Studi interaksi ini dapat dilakukan dengan metode docking. Tahapan pelaksanaan simulasi docking dapat dilihat pada modul 5 praktikum.

Pemilihan protein target dilakukan berdasarkan pada uji in vitro/in vivo untuk senyawa-senyawa yang digunakan untuk menyusun persamaan HKSA. Lihat kembali pustaka acuannya, kemudian pelajari lebih lanjut mengenai aktivitas biologi yang dikaji sehingga dapat diketahui protein target apa yang berperan dalam aktivitas biologi tersebut. Selanjutnya, dilakukan pencarian struktur protein pada web Protein Data Bank. Setelah itu baru dilakukan studi pendahuluan docking untuk senyawa yang memiliki aktivitas paling baik berdasarkan pustaka. Apabila hasilnya memuaskan, maka studi docking dapat dilanjutkan untuk senyawa turunan yang baru didesain. Jika hasil tidak memuaskan, kemungkinan terdapat kesalahan dalam pemilihan protein target sehingga perlu dikaji ulang pemilihan protein target untuk studi docking.

**Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**8. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**9. Pustaka**

1. Vilar, S., & Costanzi, S. (2012). Predicting the biological activities through QSAR analysis and docking-based scoring. In Membrane Protein Structure and Dynamics (pp. 271-284). Humana Press, Totowa, NJ.
2. Kirkpatrick, L., & Feeney, B. (2011). A Simple Guide to IBM SPSS for Versions 18.0 & 19.0. Cengage Learning.
3. Jones, S. G., Singh, P. K., & Jones, M. M. (1988). Use of the Topliss scheme for the design of more effective chelating agents for cadmium decorporation. Chemical research in toxicology, 1(4), 234-237.
4. Ertl, P. (2020). Craig plot 2.0: an interactive navigation in the substituent bioisosteric space. Journal of Cheminformatics, 12(1), 1-6.

## MODUL 10

### ***MOLECULAR DOCKING - I: VALIDASI DOCKING***

#### 1. Tujuan

##### **1.1 Kompetensi yang Dicapai :**

Mahasiswa mampu melakukan simulasi molecular docking untuk mempelajari interaksi antara suatu ligan dengan makromolekul (protein).

##### **1.2 Tujuan Praktikum :**

1. Mahasiswa mampu melakukan persiapan untuk melakukan *molecular docking*.
2. Mahasiswa mampu melakukan validasi metode *docking*.

#### 2. Prinsip

Simulasi molecular docking merupakan suatu simulasi yang dapat digunakan untuk mempelajari interaksi antara ligan dengan makromolekul (protein) atau interaksi antarprotein. Simulasi docking yang akan dipelajari pada modul ini adalah simulasi *docking* ligan dengan protein. Pada dasarnya, simulasi *docking* ini meliputi dua tahap dasar, yaitu pencarian konformasi ligan (mencakup pencarian posisi dan orientasi) dan penentuan afinitas pengikatan.

Persiapan untuk simulasi *docking* akan dilakukan menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer 2016* dan validasi serta simulasi *docking* akan dilakukan menggunakan *AutoDock Tools 4.2* dan *MGLTools 1.5.6*. Analisis hasil docking dapat dilakukan menggunakan *Discovery Studio Visualizer 2016*. Untuk visualisasi hasil docking, dapat dilakukan baik menggunakan *Discovery Studio Visualizer 2016* maupun menggunakan perangkat lunak VMD dengan cara yang mirip seperti pada praktikum modul 4.

#### 3. Pendahuluan/ dasar teori

Dalam bidang pemodelan *molecular docking* adalah metode yang memprediksi orientasi yang disukai dari satu molekul ke molekul kedua ketika terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil.



Pengetahuan tentang orientasi yang lebih disukai pada gilirannya dapat digunakan untuk memprediksi kekuatan asosiasi atau ikatan afinitas antara dua molekul menggunakan, misalnya, fungsi penilaian.

Hubungan antara molekul yang relevan secara biologis seperti protein, peptida, asam nukleat, karbohidrat, dan lipid memainkan peran sentral dalam transduksi sinyal. Selain itu, orientasi relatif dari dua mitra yang berinteraksi dapat memengaruhi jenis sinyal yang dihasilkan (mis. Agonisme vs antagonisme). Oleh karena itu, docking berguna untuk memprediksi kekuatan dan jenis sinyal yang dihasilkan.

Docking molekuler adalah salah satu metode yang paling sering digunakan dalam desain obat berbasis struktur, karena kemampuannya untuk memprediksi konformasi ikatan ligan molekul kecil ke lokasi pengikatan target yang tepat. Karakterisasi perilaku yang mengikat memainkan peran penting dalam desain obat yang rasional serta untuk menjelaskan proses biokimiawi yang mendasar.

Validasi *docking/redocking* merupakan proses dimana ligan diambil dari struktur kompleksnya dengan reseptor, dan ditambatkan/ diredocking ke bentuk reseptor yang "diinduksi-pas". Ini sering dilakukan untuk memverifikasi bahwa parameter *docking* yang ditentukan dalam file input untuk metode *docking* masuk akal, dan dapat memulihkan struktur dan interaksi kompleks yang diketahui. Parameter *docking* yang sering digunakan adalah RMSD.

RMSD (*Root-Mean-Square Deviation*) dari posisi atom adalah ukuran jarak rata-rata antara atom (biasanya atom backbone) dari protein superimposed. RMSD umumnya digunakan untuk ligan, ketika ligan menunjukkan pose yang berbeda dalam kelompok situs pengikatan tertentu dari suatu protein. Untuk memilih pose tertentu dari kluster, dua hal yang harus dipertimbangkan seberapa besar kluster dan 2. berapa nilai  $K_i$  atau nilai energi interaksi ligan dengan protein pada pose tertentu. Pose memiliki nilai  $K_i$  terendah atau energi interaksi tertinggi dalam sebuah cluster akan memiliki nilai terhadap perhitungan nilai RMSD untuk pose yang lain.

RMSD telah sering digunakan untuk mengukur kualitas reproduksi dari pose pengikatan (kristalografi) yang dikenal dengan metode komputasi, seperti docking.

Dalam hal ini, nilai RMSD yang rendah dari suatu pose pengikatan yang sebenarnya, adalah yang baik (idealnya kurang dari 1.5Angstrom, atau bahkan lebih baik, jika kurang dari 1 Angstrom). Hal ini merupakan reproduksi yang baik dari pose yang benar. Berhati-hatilah dalam membaca nilai signifikansi relatif dari RMSD yang lebih besar dari 3 Angstrom. Pose yang mengikat dengan nilai RMSD = 4 Angstrom tidak lebih baik daripada pose dengan nilai RMSD = 6 Angstrom. Karena keduanya sama-sama jelek.

#### 4. Alat dan bahan

**Alat :**

*PC dan software AutoDock Tools 4.2, MGLTools 1.5.6. dan  
Discover  
yStudio Visualizer 2016.*

**Bahan :** *disesuaikan* :

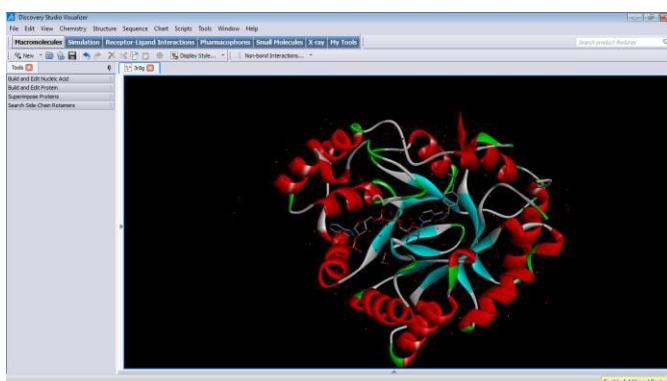
#### 5. Prosedur kerja Tutorial:

1. Download file PDB struktur kristal protein AKR1C3 yang sudah dalam bentuk kompleks dengan inhibitornya, yaitu ibuprofen.

**PDB ID : 3R8G**

**(<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3R8G>)**

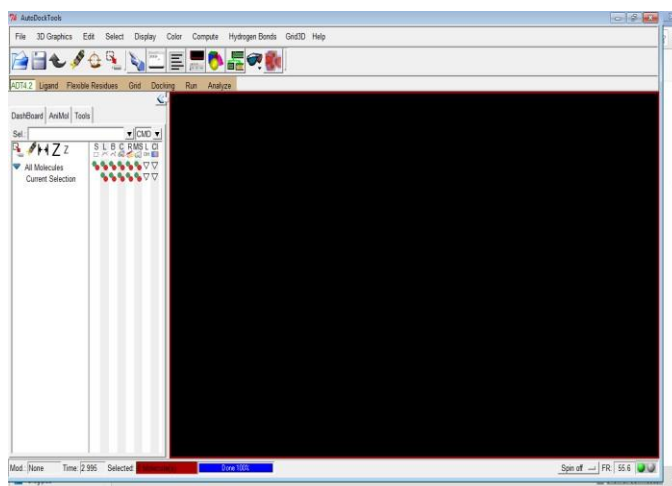
2. Buka file \*.pdb dari 3R8G di Discovery Studio Visualizer 2016.



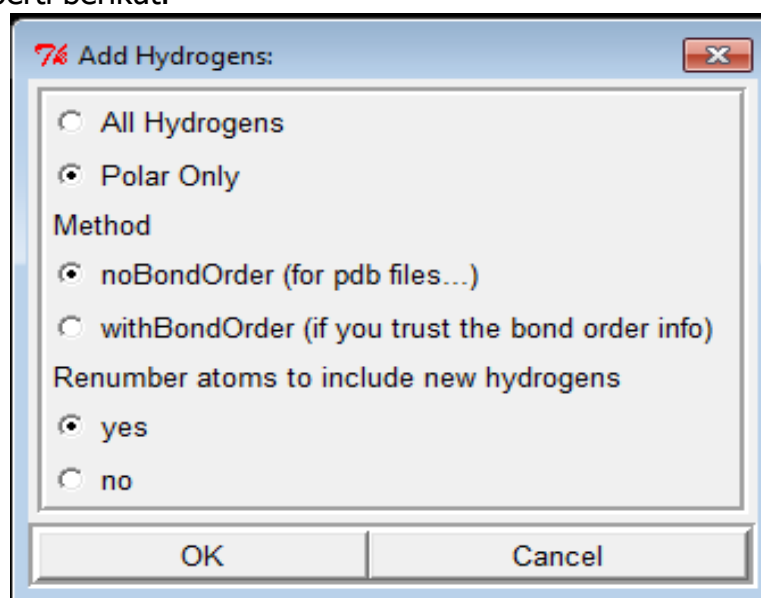
3. Buka hierarchy untuk melihat komponen yang ada pada file \*.pdb ini. Caranya klik View > Hierarchy (beri tanda centang pada Hierarchy).
4. Hilangkan komponen air, kemudian pisahkan ibuprofen (kode IZP409) dari protein. Simpan file protein (masih mengandung etilen glikol dan NAD) dengan format \*.pdb (simpan dengan nama 3r8g-protein.pdb).
5. Kemudian buka lagi file 3r8g.pdb yang masih utuh. Hilangkan semua komponen kecuali ibuprofen. Simpan file ibuprofen dengan format Sybyl Mol2 (simpan dengan nama ibuprofen.mol2).

6. Buka perangkat lunak AutoDock

Tools. Berikut adalah tampilan AutoDock Tools.



7. Buka file protein dengan cara File > Read Molecule. Kemudian pilih file 3r8g-protein.pdb.
8. File \*.pdb ini tidak memiliki atom hidrogen, maka sebelum melakukan simulasi, atom hidrogen harus ditambahkan terlebih dahulu. Klik Edit > Hydrogens > Add. Kemudian akan muncul dialog box seperti berikut.



***Pilih Polar Only. Kemudian OK. Amati perubahan yang terjadi pada visualisasi protein.***

9. Simpan file PDB protein yang telah ditambahkan hydrogen. Caranya File > Save > WritePDB. Simpan protein pada folder tempat instalasi AutoDockTools.

**10.** Sembunyikan tampilan file protein, kemudian masukan file ibuprofen. Klik kanan pada tulisan 3r8g\_protein, kemudian Hide Molecule.

***Untuk memasukkan ligan, klik Ligand > Input > Open. Pilih file ibuprofen.mol2.***

**11.** Klik Ligand > Torsion Tree > Detect Root.

**12.** Klik Ligand > Torsion Tree > Choose Torsions. Pastikan jumlah ikatanyang dapat berotasi maksimum, namun tidak melebihi 32.

**13.** Klik Ligand > Output > Save PDBQT.

***Simpan file ligan dengan format \*.pdbqt di folder tempat instalasi AutoDock Tools.***

**14.** Sebelum melakukan run docking, harus dilakukan run autogrid terlebihdahulu. Persiapan file input autogrid adalah sebagai berikut :

a. Grid > Macromolecule > Choose

***Pilih file protein > Choose. Tunggu dan kemudian akan diminta untuk menyimpanfile protein dalam format \*.pdbqt. Simpan file protein tersebut ke dalam format \*.pdbqt di folder tempat instalasi AutoDock Tools.***

b. Grid > Set Map Types > Choose

Ligand. Pilih ibuprofen, kemudian choose.

c. Grid > Grid Box.

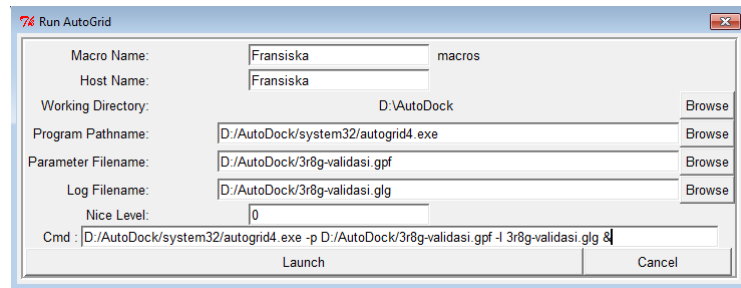
***Untuk validasi pertama, pilih Center > Center on Ligand.***

Ukuran box dapat disesuaikan jika ligan uji nya besar. Pada contoh kali ini, cukupgunakan box 40 x 40 x 40. Jika sudah selesai mengatur, klik File > Close Saving Current.

d. Grid > Output > Save GPF.

***Simpan file \*.gpf pada folder tempat instalasi AutoDock Tools. Biasanya, \*.gpf harus diketik secara manual karena tidak secara otomatis terketik.***

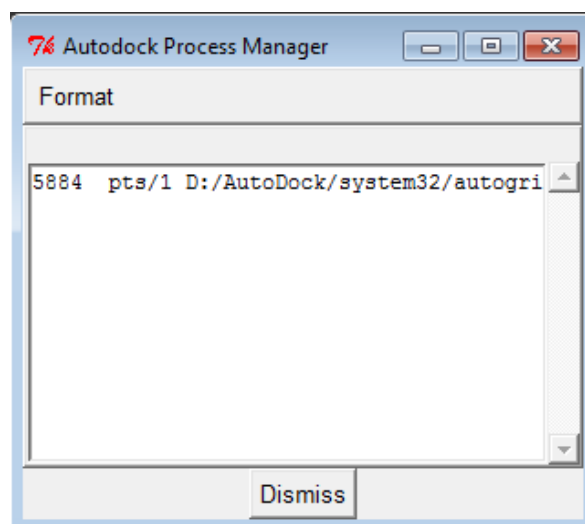
***Pada contoh kali ini, beri nama 3r8g-validasi.gpf.***

**15. Run > Run Autogrid**

Pada bagian program Pathname, pilih Browse dan cari file aplikasi autogrid (autogrid.exe). File aplikasi ini akan berada pada folder system32 di tempat instalasi. Kemudian pada bagian parameter file, pilih Browse dan pilih file \*.gpf yang tadi sudah disiapkan. Maka setelah memilih file \*.gpf, secara otomatis akan muncul Log Filename.

Di bagian Cmd, pastikan bahwa setelah nama file \*.gpf, ada tanda `-l`, kemudian berikutnya langsung nama log nya. Hapus tulisan path yang ada di depannya (lihatpada contoh gambar di atas).

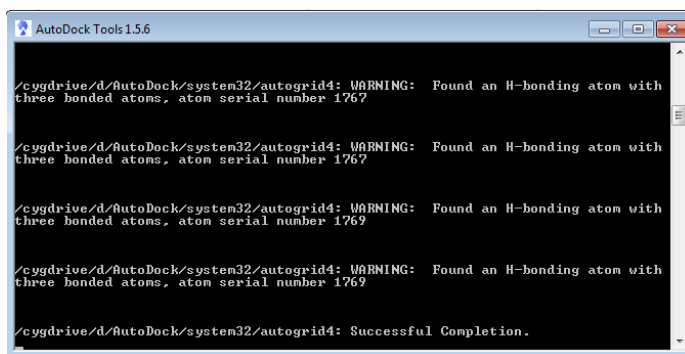
Klik Launch.



Akan muncul dialog box seperti gambar di atas. Hal ini menandakan proses docking sedang berlangsung. Tunggu hingga dialog box ini menghilang secara otomatis, yang artinya proses telah selesai dilakukan.

Jika proses sudah selesai, buka bagian kotak hitam AutoDock Tools. Cek

apakah proses berhasil atau tidak.



**16.** Setelah proses autogrid ini selesai dilakukan, lakukan persiapan untuk melakukan proses docking. Persiapan file inputnya adalah sebagai berikut:

- a. Docking > Macromolecule > Set Rigid

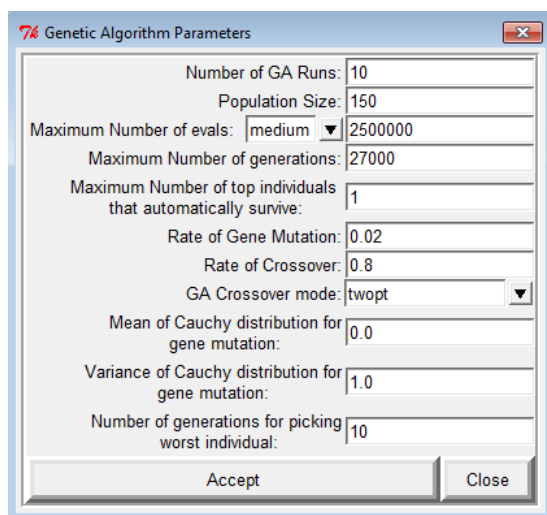
Filename kemudian pilih file 3r8g\_protein.pdbqt.

Klik Open.

- b. Docking > Ligand > Choose.

**Kemudian pilih ibuprofen > Select Ligand > Accept.**

- c. Docking > Search Parameter > Genetic Algorithm



Pada bagian Number of GA Runs, diisi dengan berapa banyak konformasi pencarian yang diinginkan. Semakin banyak semakin baik (umumnya 100 sudah cukup). Kemudian untuk maximum number of evals, dapat dipilih long untuk mengevaluasi dengan sangat baik, tapi waktunya lebih lama.

Kemudian, pilih Accept setelah selesai mengatur parameter.

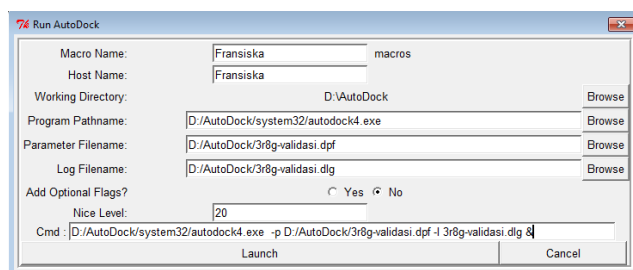
- d. Docking > Output > Lamarckian GA.

Simpan file \*.dpf pada folder tempat instalasi AutoDock Tools. Biasanya, \*.dpf harus diketik secara manual karena tidak secara otomatis terketik.

Pada contoh kali ini, beri nama 3r8g-validasi.dpf.

### 17. Run > Run AutoDock.

Pengaturan pada tahap ini sama dengan Autogrid pada tahap nomor 15. Hanya saja ganti file autogrid.exe dengan autodock4.exe. Kemudian file \*.gpf pada autogrid, diganti dengan \*.dpf pada saat running autodock sehingga file output berupa file \*.dlg.



**Klik Launch dan tunggu hingga proses selesai.**

18. Setelah selesai, lakukan analisis terhadap hasil redocking. Cek apakah nilai RMSD < 2 Å.

RMSD TABLE

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	8	-6.62	0.00	0.88	RANKING
1	2	7	-6.61	0.20	0.81	RANKING
1	3	10	-6.58	0.71	0.47	RANKING
1	4	2	-6.58	0.77	0.49	RANKING
1	5	5	-6.58	0.73	0.54	RANKING

19. Jika hasil RMSD tidak < 2 Å, berarti parameter docking tidak valid. Ulangi proses redocking dengan pengaturan parameter yang lain. Jika hasil RMSD

**< 2 Å, parameter docking sudah valid.**

20. Jika parameter docking valid, catat pengaturan gridbox yang digunakan pada saat proses redocking.

**Cari tampilan seperti berikut pada file 3r8g-validasi.dlg di Notepad.**



```

DFF> fld 3r8g_protein.maps.fld          # grid_data_file
Opening Grid Map Dimensions file:      3r8g_protein.maps.fld
Grid Point Spacing =                   0.375 Angstroms
Even Number of User-specified Grid Points = 40 x-points
                                         40 y-points
                                         40 z-points
Adding the Central Grid Point makes:    41 x-points
                                         41 y-points
                                         41 z-points
Coordinates of Central Grid Point of Maps = (-1.825, 7.588, 14.248)
Macromolecule file used to create Grid Maps = 3r8g_protein.pdbqt
Grid Parameter file used to create Grid Maps = D:/AutoDock/3r8g-validasi.gpf
Minimum coordinates in grid = (-9.325, 0.088, 6.748)
Maximum coordinates in grid = (5.675, 15.088, 21.748)

```

***Dari data di atas, dapat diketahui bahwa ukuran gridbox yang digunakan adalah 40***

***× 40 × 40 untuk spacing 0.375 Å.***

***Coordinate central grid point = (-1,825; 7,588; 14,248)***

- 21.** Untuk melakukan studi docking pada molekul uji, gambar struktur ligan uji pada GaussView, lakukan optimasi geometri dengan Gaussian09. Simpan hasil optimasi geometri dengan format \*.mol2.
- 22.** Kemudian ulangi tahap nomor 6-9.
- 23.** Preparasi ligan uji ke AutoDock dengan cara seperti tahap pada nomor 10-13.
- 24.** Lakukan penghitungan autogrid dengan menggunakan parameter yang telah diperoleh pada tahap nomor 20.
- 25.** Lakukan simulasi docking setelah perhitungan autogrid selesai dilakukan.
- 26.** Lakukan analisis terhadap hasil docking.

**Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## 6. Hasil Praktikum

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## 7. Diskusi dan pembahasan

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## 8. Kesimpulan

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## 9. Pustaka

1. Lengauer T, Rarey M (Jun 1996). "Computational methods for biomolecular docking". *Current Opinion in Structural Biology*. 6 (3): 402–6.
2. doi:10.1016/S0959-440X(96)80061-3. PMID 8804827.
3. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J (Nov 2004). "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications". *Nature Reviews. Drug Discovery*. 3 (11): 935–49.
4. Huey, R., & Morris, G. M. (2008). Using AutoDock 4 with AutoDocktools: a tutorial. The Scripps Research Institute, USA, 54-56.
5. Studio, D. (2008). Discovery Studio. Accelrys [2.1].

## **MODUL 11**

### **MOLECULAR DOCKING - II: DOCKING SENYAWA UJI**

#### **1. Tujuan**

##### **1.1 Kompetensi yang Dicapai :**

Mahasiswa mampu melakukan simulasi *molecular docking* untuk mempelajari interaksi antara suatu ligan dengan makromolekul (protein).

##### **1.2 Tujuan Praktikum :**

1. Mahasiswa mampu melakukan persiapan untuk melakukan *molecular docking*.
2. Mahasiswa mampu melakukan simulasi *molecular docking* menggunakan parameter hasil validasi *docking*.

#### **2. Prinsip**

Simulasi *molecular docking* merupakan suatu simulasi yang dapat digunakan untuk mempelajari interaksi antara ligan dengan makromolekul (protein) atau interaksi antarprotein. Simulasi *docking* yang akan dipelajari pada modul ini adalah simulasi *docking* ligan dengan protein. Pada dasarnya, simulasi *docking* ini meliputi dua tahap dasar, yaitu pencarian konformasi ligan (mencakup pencarian posisi dan orientasi) dan penentuan afinitas pengikatan.

Persiapan untuk simulasi *docking* akan dilakukan menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* 2016 dan validasi serta simulasi *docking* akan dilakukan menggunakan *AutoDock Tools* 4.2 dan *MGLTools* 1.5.6. Analisis hasil *docking* dapat dilakukan menggunakan *Discovery Studio Visualizer* 2016 maupun menggunakan perangkat lunak VMD dengan cara yang mirip seperti pada praktikum modul 4.

#### **3. Pendahuluan/ dasar teori**

Dalam bidang pemodelan molekuler, docking adalah metode yang memprediksi orientasi yang disukai dari satu molekul ke molekul kedua ketika terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil. Pengetahuan tentang orientasi yang lebih disukai pada gilirannya dapat

digunakan untuk memprediksi kekuatan asosiasi atau ikatan afinitas antara dua molekul menggunakan, misalnya, fungsi penilaian.

Hubungan antara molekul yang relevan secara biologis seperti protein, peptida, asam nukleat, karbohidrat, dan lipid memainkan peran sentral dalam transduksi sinyal. Selain itu, orientasi relatif dari dua mitra yang berinteraksi dapat memengaruhi jenis sinyal yang dihasilkan (mis. Agonisme vs antagonisme). Oleh karena itu, docking berguna untuk memprediksi kekuatan dan jenis sinyal yang dihasilkan.

Docking molekuler adalah salah satu metode yang paling sering digunakan dalam desain obat berbasis struktur, karena kemampuannya untuk memprediksi konformasi ikatan ligan molekul kecil ke lokasi pengikatan target yang tepat. Karakterisasi perilaku yang mengikat memainkan peran penting dalam desain obat yang rasional serta untuk menjelaskan proses biokimiawi yang mendasar.

Simulasi proses docking jauh lebih rumit. Dalam pendekatan ini, protein dan ligan dipisahkan oleh jarak fisik, dan ligan menemukan posisinya ke situs aktif protein setelah sejumlah "bergerak" dalam ruang konformasi. Gerakan ini menggabungkan transformasi benda tegar berupa translasi dan rotasi, serta perubahan internal pada struktur ligan termasuk rotasi sudut torsi. Masing-masing bergerak dalam ruang konformasi ligan menginduksi total energetik dari sistem. Karenanya, total energi sistem dihitung terhadap setiap gerakan.

Untuk melakukan simulasi *docking*, persyaratan pertama adalah struktur protein yang bagus. Biasanya struktur telah ditentukan menggunakan teknik biofisik seperti kristalografi sinar-X atau spektroskopi NMR, tetapi juga dapat berasal dari konstruksi pemodelan homologi. Struktur protein ini dan basis data ligan potensial berfungsi sebagai input untuk program docking. Keberhasilan program docking tergantung pada dua komponen: algoritma pencarian dan fungsi penilaian.

#### 4. **Alat dan bahan**

*PC dan software AutoDock Tools 4.2, MGLTools 1.5.6. dan Discovery Studio Visualizer 2016.*

**Bahan :**

-

#### 5. **Prosedur kerja**

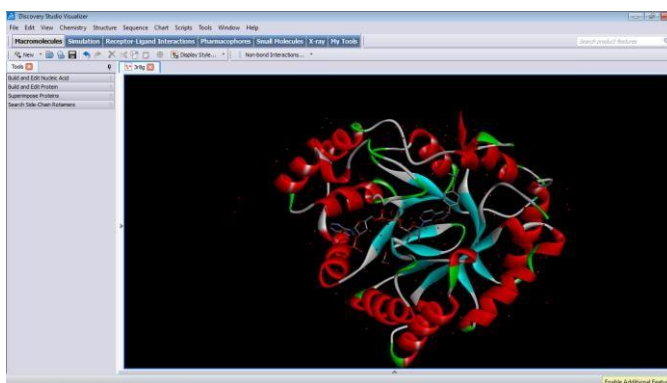
##### ***Tutorial :***

1. Download file PDB struktur kristal protein AKR1C3 yang sudah dalam bentuk kompleks dengan inhibitorynya, yaitu ibuprofen.

***PDB ID : 3R8G***

***(<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3R8G>)***

2. Buka file \*.pdb dari 3R8G di Discovery Studio Visualizer 2016.



3. Buka hierarchy untuk melihat komponen yang ada pada file \*.pdb ini. Caranya klik View > Hierarchy (beri tanda centang pada Hierarchy).
4. Hilangkan komponen air, kemudian pisahkan ibuprofen (kode IZP409) dari protein. Simpan file protein (masih mengandung etilen glikol dan NAD) dengan format \*.pdb (simpan dengan nama 3r8g-protein.pdb).

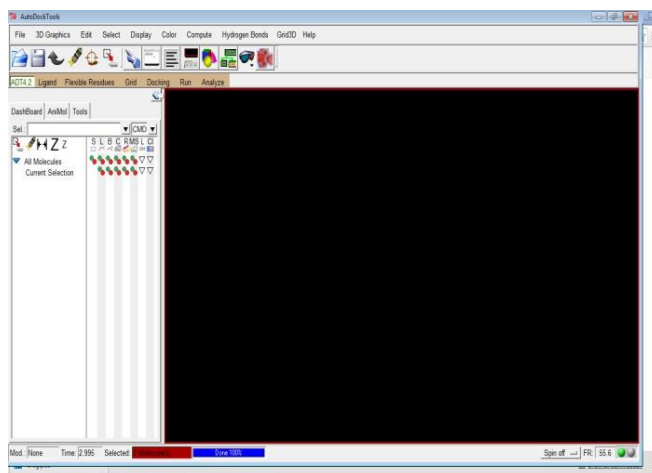
***Catatan: Tahap 1-4 telah dilakukan pada modul 7.***

Lakukan persiapan senyawa uji dengan memberi nama **<Nama Syw\_#Group\_hh>**. Contoh: Jika nama senyawa uji yang diberikan adalah Ibuprofen; Group saudara adalah 2, dan hari praktikum adalah Selasa, maka nama file senyawa uji: **Ibu\_#2\_sls**. Simpan file senyawa uji dengan format Sybyl Mol2 (simpan dengan nama **Ibu\_#2\_sls.mol2**).

5. Buka perangkat lunak AutoDock Tools.

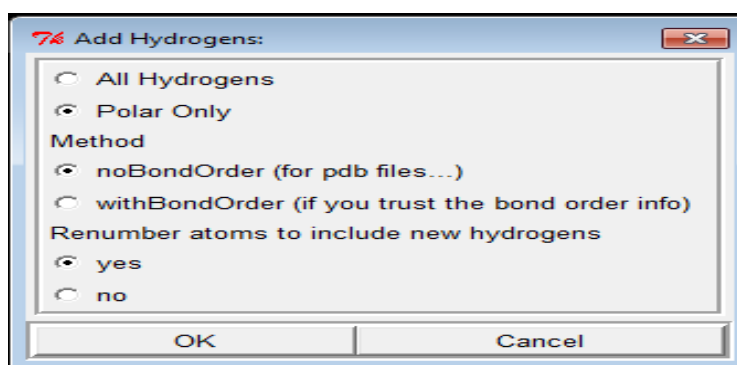
Berikut adalah tampilan AutoDoc Tools.

6. Buka file protein dengan cara File > Read Molecule. Kemudian pilih file



3r8g-protein.pdb.

7. File \*.pdb ini tidak memiliki atom hidrogen, maka sebelum melakukan simulasi, atom hidrogen harus ditambahkan terlebih dahulu. Klik Edit > Hydrogens > Add. Kemudian akan muncul dialog box seperti berikut



***Pilih Polar Only. Kemudian OK. Amati perubahan yang terjadi pada visualisasi protein.***

8. Simpan file PDB protein yang telah ditambahkan hydrogen. Caranya File > Save > WritePDB. Simpan protein pada folder tempat instalasi AutoDockTools.

9. Sembunyikan tampilan file protein, kemudian masukan file **senyawa uji**

(misal: **Ibu\_#2\_sls.mol2**).

**Klik kanan pada tulisan 3r8g\_protein, kemudian Hide Molecule.**

**Untuk memasukkan ligan, klik Ligand > Input > Open. Pilih file Ibu\_#2\_sls.mol2.**

10. Klik Ligand > Torsion Tree > Detect Root.

11. Klik Ligand > Torsion Tree > Choose Torsions. Pastikan jumlah ikatan yang dapat berotasi maksimum, namun tidak melebihi 32.

12. Klik Ligand > Output > Save PDBQT.

**Simpan file ligan dengan format \*.pdbqt di folder tempat instalasi AutoDock Tools.**

13. Sebelum melakukan run docking, harus dilakukan run autogrid terlebih dahulu. Persiapan file input autogrid adalah sebagai berikut :

e. Grid > Macromolecule > Choose

**Pilih file protein > Choose. Tunggu dan kemudian akan diminta untuk menyimpan file protein dalam format \*.pdbqt. Simpan file protein tersebut ke dalam format**

**\*.pdbqt di folder tempat instalasi AutoDock Tools.**

f. Grid > Set Map Types > Choose Ligand.

Pilih senyawa uji misalnya: **Ibu\_#2\_sls.mol2**, kemudian choose.

g. Grid > Grid Box.

**Untuk validasi pertama, pilih Center > Center on Ligand.**

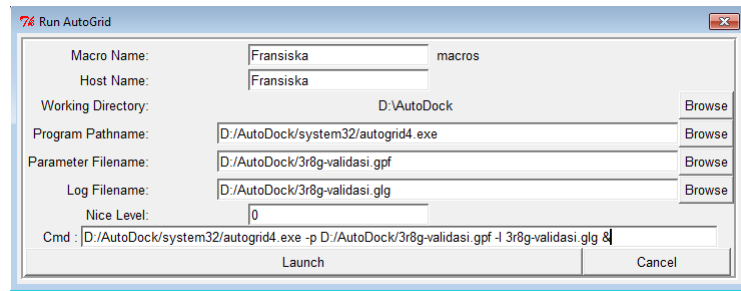
**Ukuran box dapat disesuaikan jika ligan uji nya besar. Pada contoh kali ini, cukup gunakan box 40 x 40 x 40. Jika sudah selesai mengatur, klik File > Close Saving Current.**

h. Grid > Output > Save GPF.

**Simpan file \*.gpf pada folder tempat instalasi AutoDock Tools. Biasanya, \*.gpf harus diketik secara manual karena tidak secara otomatis terketik.**

**Pada contoh kali ini, beri nama 3r8g-validasi.gpf**

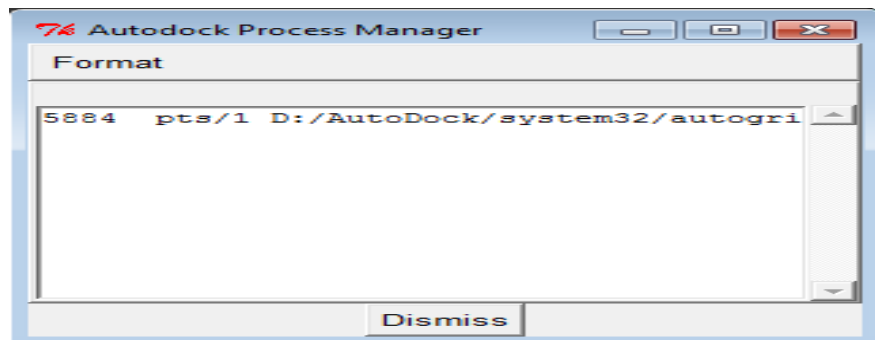
## 14. Run &gt; Run AutoGrid



Pada bagian program Pathname, pilih Browse dan cari file aplikasi autogrid (autogrid.exe). File aplikasi ini akan berada pada folder system32 di tempat instalasi. Kemudian pada bagian parameter file, pilih Browse dan pilih file \*.gpf yang tadi sudah disiapkan. Maka setelah memilih file \*.gpf, secara otomatis akan muncul Log Filename.

Di bagian Cmd, pastikan bahwa setelah nama file \*.gpf, ada tanda `-l`, kemudian berikutnya langsung nama log nya. Hapus tulisan path yang ada di depannya (lihatpada contoh gambar di atas).

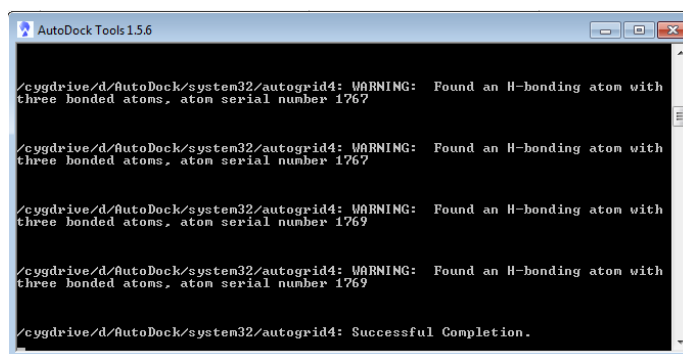
Klik Launch.



Akan muncul dialog box seperti gambar di atas. Hal ini menandakan proses docking sedang berlangsung. Tunggu hingga dialog box ini menghilang secara otomatis, yang artinya proses telah selesai dilakukan.

Jika proses sudah selesai, buka bagian kotak hitam AutoDock Tools. Cek apakah proses berhasil atau tidak.





15. Setelah proses autogrid ini selesai dilakukan, lakukan persiapan untuk melakukan proses docking. Persiapan file inputnya adalah sebagai berikut :

e. Docking > Macromolecule > Set Rigid

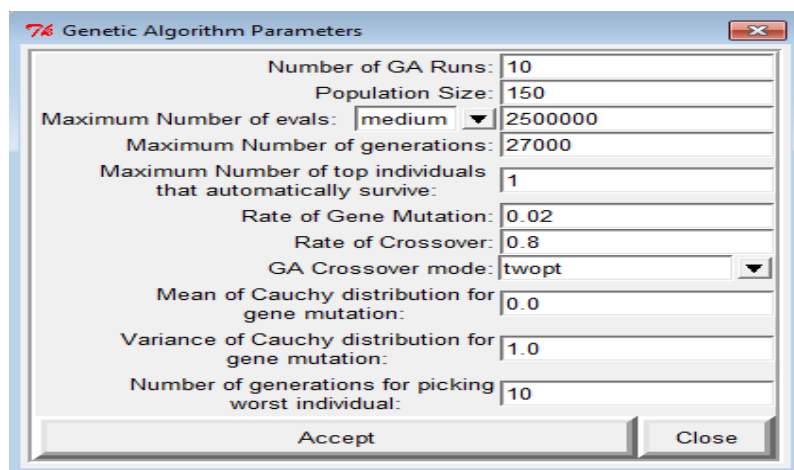
Filename kemudian pilih file 3r8g\_protein.pdbqt.

Klik Open.

f. Docking > Ligand > Choose.

Kemudian pilih **file senyawa uji** (misal: **Ibu\_#2\_sls.mol2**) > Select Ligand > Accept.

g. Docking > Search Parameter > Genetic Algorithm



Pada bagian Number of GA Runs, diisi dengan berapa banyak konformasi pencarian yang diinginkan. Semakin banyak semakin baik (umumnya 100 sudah cukup). Kemudian untuk maximum number of evals, dapat dipilih long untuk mengevaluasi dengan sangat baik, tapi waktunya lebih lama. Kemudian, pilih Accept setelah selesai mengatur parameter.

h. Docking > Output > Lamarckian GA.

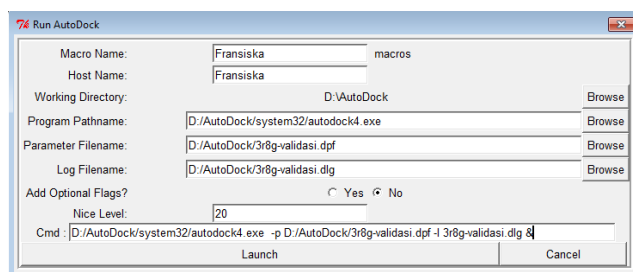
**Simpan file \*.dpf pada folder tempat instalasi AutoDock Tools.**

***Biasanya, \*.dpf harus diketik secara manual karena tidak secara otomatis terketik.***

***Pada contoh kali ini, beri nama 3r8g-validasi.dpf.***

16. Run > Run AutoDock.

Pengaturan pada tahap ini sama dengan Autogrid pada tahap nomor 15 (RunAutogrid). Hanya saja ganti file autogrid.exe dengan autodock4.exe. Kemudian file \*.gpf pada autogrid, diganti dengan \*.dpf pada saat running autodock sehingga fileoutput berupa file \*.dlg.



***Klik Launch dan tunggu hingga proses selesai.***

```
DPF> fld 3r8g_protein.maps.fld          # grid_data_file
Opening Grid Map Dimensions file:      3r8g_protein.maps.fld
Grid Point Spacing =                   0.375 Angstroms
Even Number of User-specified Grid Points = 40 x-points
                                         40 y-points
                                         40 z-points
Adding the Central Grid Point makes:    41 x-points
                                         41 y-points
                                         41 z-points
Coordinates of Central Grid Point of Maps = (-1.825, 7.588, 14.248)
Macromolecule file used to create Grid Maps = 3r8g_protein.pdbqt
Grid Parameter file used to create Grid Maps = D:/AutoDock/3r8g-validasi.gpf
Minimum coordinates in grid = (-9.325, 0.088, 6.748)
Maximum coordinates in grid = (5.675, 15.088, 21.748)
```

17. Lakukan penghitungan autogrid dengan menggunakan parameter yang telah diperoleh (Lihat tahap nomor 20, Modul-7). Seperti berikut pada file 3r8g-validasi.dlg di Notepad.

***Dari data di atas, dapat diketahui bahwa ukuran gridbox yang digunakan adalah 40x 40 x 40 untuk spacing 0.375 Å.***

***Coordinate central grid point = (-1.825 , 7.588, 14.248)***

18. Lakukan simulasi docking setelah perhitungan autogrid selesai dilakukan.

19. Lakukan analisis terhadap hasil docking.

**Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**8. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**9. Pustaka**

1. Lengauer T, Rarey M (Jun 1996). "Computational methods for biomolecular docking". *Current Opinion in Structural Biology*. 6 (3): 402–6.
2. doi:10.1016/S0959-440X(96)80061-3. PMID 8804827.
3. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J (Nov 2004). "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications". *Nature Reviews. Drug Discovery*. 3 (11): 935–49.
4. Huey, R., & Morris, G. M. (2008). Using AutoDock 4 with AutoDocktools: a tutorial. The Scripps Research Institute, USA, 54-56.
5. Studio, D. (2008). Discovery Studio. Accelrys [2.1].

## MODUL 12

### SKRINING VIRTUAL - I: VALIDASI SKRINING VIRTUAL

#### 1. Tujuan

##### 1.1 Kompetensi yang Dicapai :

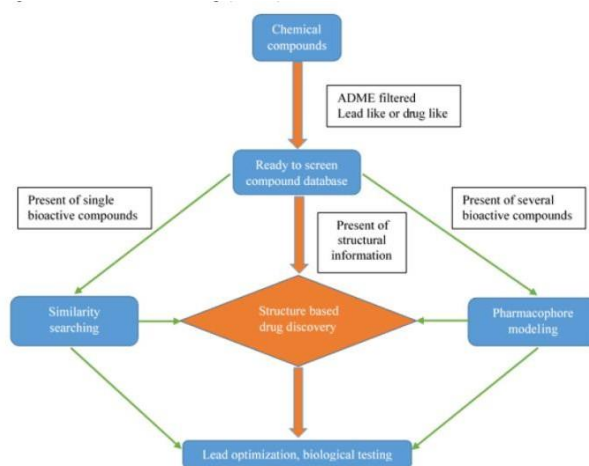
Mahasiswa mampu melakukan simulasi molecular docking untuk mempelajari interaksi antara suatu ligan dengan makromolekul (protein).

##### 1.2 Tujuan Praktikum :

1. Mahasiswa mampu melakukan persiapan untuk melakukan skrining virtual berupa lokasi pengikatan ligan alami.
2. Mahasiswa mampu melakukan validasi skrining virtual.
3. Mahasiswa mampu menghitung nilai parameter validasi skrining virtual.

#### 2. Prinsip

Skrining virtual merupakan metode komputasi untuk mengurangi jumlah senyawa kimia yang akan diidentifikasi secara eksperimental dan dalam waktu yang cepat (Yadav dkk., 2013).



Gambar 1. Skema representatif metode *virtual screening* (Vu, 2015).

Persiapan untuk simulasi validasi skrining virtual akan dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx 8.0, AutoDock Tools 4.2 dan MGLTools 1.5.6. Analisis hasil virtual skrining berupa hits dapat dilakukan

menggunakan Discovery Studio Visualizer 2016 maupun VMD dengan cara yang mirip seperti pada praktikum modul 4.

### 3. Pendahuluan/ dasar teori

PyRx adalah perangkat lunak skrining virtual berbasis struktur untuk penemuan obat secara komputasi yang dapat digunakan untuk menyaring pangkalan data (database) senyawa terhadap target obat potensial. PyRx memungkinkan kimiawan obat-obatan untuk menjalankan skrining virtual dari platform apa pun dan membantu pengguna dalam setiap langkah proses ini - mulai dari persiapan data hingga pengiriman hasil pekerjaan dan analisis hasil. PyRx mencakup docking wizard sebagai antarmuka pengguna yang mudah digunakan yang menjadikannya alat yang berharga untuk Desain Obat Berbantuan Komputer. PyRx juga mencakup fungsi seperti spreadsheet kimia dan mesin visualisasi yang kuat yang penting untuk desain obat berbasis struktur..

Untuk menggunakan model virtual screening dalam mencari senyawa yang berpotensi, model perlu divalidasi dari optimasi secara ekstensif. Validasi metode ini dibuat dengan pengumpulan ligan farmakofor (biasanya disebut dengan senyawa training set) yang terdiri dari 2 tahapan, yaitu membuat data kumpulan ligan yang sudah teruji aktif memiliki aktivitas terhadap reseptor makromolekul target (biasa disebut active set compound) dan data kumpulan ligan yang teruji tidak aktif (senyawa pengecoh) terhadap reseptor makromolekul target (decoy set compound) (Yang, 2010).

Parameter utama yang digunakan dalam memvalidasi model virtual screening:

#### 1. Area Under Curve (AUC)

AUC dari kurva ROC memberikan ukuran yang objektif dari kinerja sistem yang pada dasarnya bersifat independen dari jumlah sebenarnya. Sebuah nilai AUC yang tinggi artinya menunjukkan klasifikasi yang lebih baik. Kinerja sempurna dari skrining secara komputasi memberikan AUC yang baik apabila menunjukkan nilai AUC pada rentang 0,50 – 1,0. Nilai AUC yang kurang dari 0,50 menunjukkan bahwa sejumlah senyawa inaktif lebih tinggi

dibandingkan senyawa aktif yang dikenal software (Braga dan Andrade, 2013).

$$AUC = \sum_i [(Se_{i+1})(Sp_{i+1} - Sp_i)] \quad (1)$$

## 2. *Enrichment factor* (EF)

Merupakan ukuran yang didapatkan dari hasil perhitungan fraksi senyawa aktif yang ditemukan pada persentase senyawa yang termasuk ke dalam list rentang, yang kemudian dibandingkan terhadap rasio antara senyawa aktif dan senyawa pengecoh dari database yang diuji. Model virtual screening terbaik memenuhi persyaratan dengan sangat baik ( $EF_{max} \geq 30$ ), baik ( $30 > EF_{max} < 20$ ), sedang ( $20 > EF_{max} < 10$ ), dan buruk ( $EF_{max} < 10$ ) (Huang dkk, 2006).

$$EFx\% = \frac{H \frac{x\%}{\text{selected}}}{\frac{\text{selected}}{\text{Hits total}} / N_{total}} \quad ($$

#### 4. Alat dan bahan

Alat : PC dan software PyRx 8.0, AutoDock Tools 4.2, MGLTools 1.5.6. dan Discovery Studio Visualizer 2016.

**Bahan** : -

#### 5. Prosedur kerja

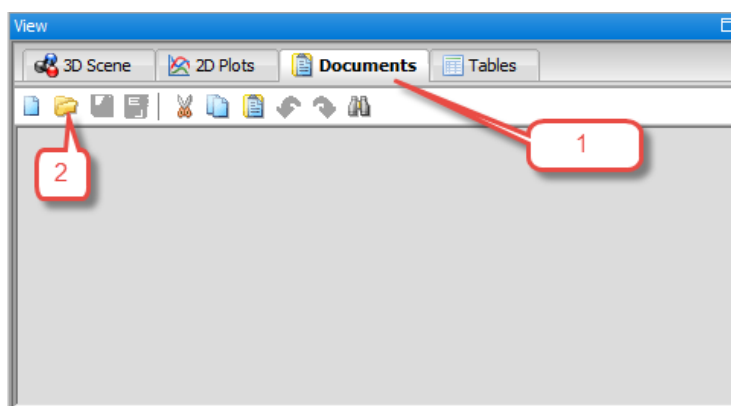
##### Tutorial:

1. Menginstall PyRx
  - a. Unduh file setup Pyrx melalui PyRx website (<http://pyrx.scripps.edu/>).
  - b. Unduh AutoDock 4.2. Ketika menginstall, install pada "C:\Program Files (x86)\AutoDock" jangan pada C:\Windows\system32 seperti yang disarankan.
  - c. Unduh dan install PyRx 0.8.; pada "C:\Program Files (x86)\PyRx".
  - d. Ganti file yang sesuai di "C:\Program Files (x86)\PyRx\Lib\site-packages\PyRx" dengan importWizard.py, dbPlot.py dan autodockNavigator.py.
  - e. Saat memulai PyRx (melalui shortcut pada desktop maupun menjalankan/run PyRx.bat) dan pada menu Edit/Preferences atau lokasi AutoDock menjadi "C:\Program Files (x86)\AutoDock\autodock.exe", dan begitu juga untuk AutoGrid. Jika telah melakukan ini dengan benar, tombol radio "Local" di bagian bawah tab AutoDock Wizard harus tersedia dan harus memilih ini selama docking.
2. Menyiapkan File Protein dan Database senyawa
  - f. Buka situs: <https://www.rcsb.org/>
  - g. Lakukan pencarian dan unduh protein dengan kode PDB: 3r8g dalam bentuk \*.pdb
  - h. Mempersiapkan File database senyawa  
File database senyawa aktif (dataset senyawa aktif) dan senyawa pengecoh/decoy (dataset decoy dapat diunduh pada beberapa website atau dibuat secara mandiri.
  - i. Membuat File Makromolekul/Protein File/*Load Molecule*

--> cari file protein 3r8g

Pada jendela PyRx, perluas cabang 3r8g pada Tab Molecules tab dibawah panel Navigator untuk melihat semua residu yang ada pada protein ini. Pilih tab Documents dibawah panel View dan klik pada icon Open (icon kedua pada toolbar). Arahkan ke folder ~/.mglttools/PyRx/PDB dan buka 3r8g.pdb. Gulir ke bawah dan temukan garis yang sesuai dengan Ibuprofen (IZP409):

Tandai baris dan hapus!!! Lalu save, maka file 3r8g.pdb menjadi file yang baru (tanpa ligand alami).

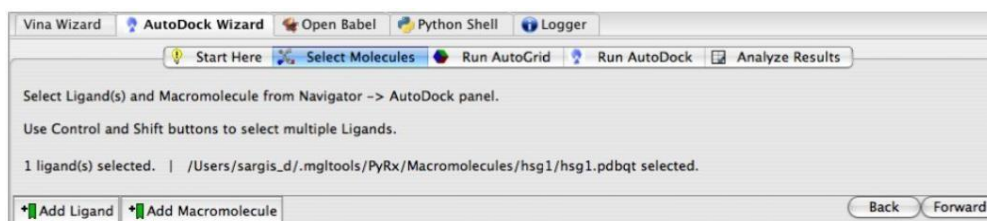


### 3. Memasukan file makromolekul dan Database senyawa

- a. Buka dataset aktif (\*.sdf) melalui File -> 'Load Molecule'. Klik kanan pada file tersebut dibawah tab Molecules dan klik pada menu AutoDock -> Make Ligand. Hal ini akan menghasilkan file pdbqt dibawah folder Ligands padatab AutoDock.



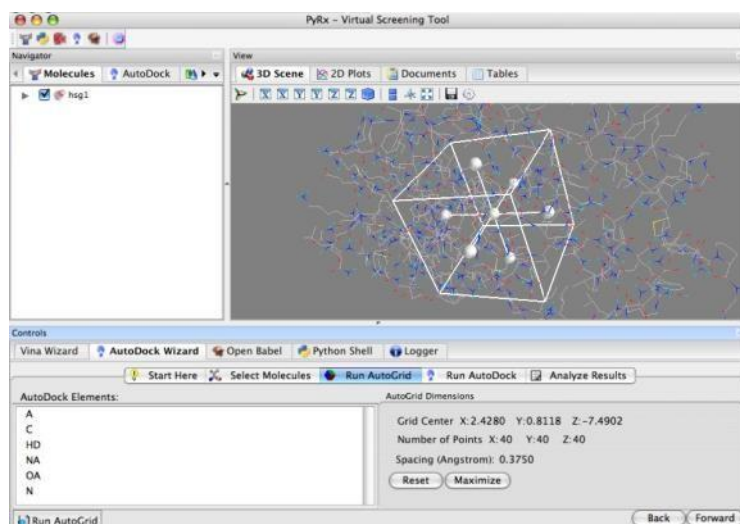




- b. Buka 3r8g.pdb melalui File -> 'Load Molecule'. Klik kanan pada 3r8g dibawah tab Molecules dan klik pada menu AutoDock -> Make Macromolecule. Hal ini akan menghasilkan file pdbqt (3r8g.pdbqt) dibawah folder Macromolecule pada tab AutoDock.
- c. Setelah mengonversi file pdb menjadi file input AutoDock (atau file .pdbqt), akan terlihat di bawah tab AutoDock seperti yang ditunjukkan di bawah ini (jika file tidak terlihat, klik kanan dan segarkan/refresh di bawah tab AutoDock). Kadangkala, ditemui error jika memasukkan file dengan ekstensi pdb, untuk mengatasinya, maka inputkan file dengan ekstensi pdbqt yang dipreparasi dengan software lain.

#### 4. Memilih AutoDock Search Space

- a. File input telah selesai, lalu klik pada tombol Start pada halaman pertama dari AutoDock Wizard. Pilih dataset aktif (\*.pdbqt) pada Navigator -> AutoDock -> Ligand dan klik Forward. Pilih 3r8g dibawah folder Macromolecules dan klik Forward sekali lagi.
- b. Lalu akan terbuka halaman Run AutoGrid.

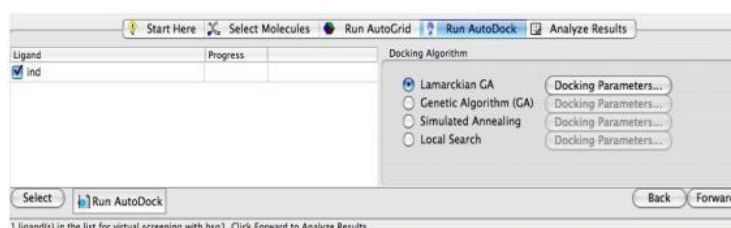


- c. Pada langkah ini akan terlihat Grid Box (kotak putih dengan gagang bola) secara 3D seperti yang ditunjukkan di bawah ini. Grid box ini memungkinkan mengatur search space (Bagian dari protein, dimana akan dilakukan docking, biasanya situs pengikatan/binding site) dalam protein.
- d. Atur kisi kubus ini sehingga cukup besar untuk memasukkan makromolekul/protein (Maximal). Klik pada Forward untuk memulai perhitungan AutoGrid.
- e. Klik pada tombol Maximize button jika ingin menyertakan seluruh molekul di dalam Grid Box (Jika tidak diketahui letak sisi pengikatan terhadap target). Klik Reset untuk mengembalikan ukuran grid box ke 40 • 40 • 40 dan untuk mereset pusat grid box menjadi center of the molecule. Klik Forward untuk melanjutkan.
- f. Sekarang gunakan gagang bola dari Grid Box untuk memilih ruang pencarian/ search space sesuai dengan hasil valisasi docking dari modul molekular docking.
- g. Pastikan memilih ukuran Grid Box yang cukup besar untuk memungkinkan ligan bergerak bebas dalam search space.

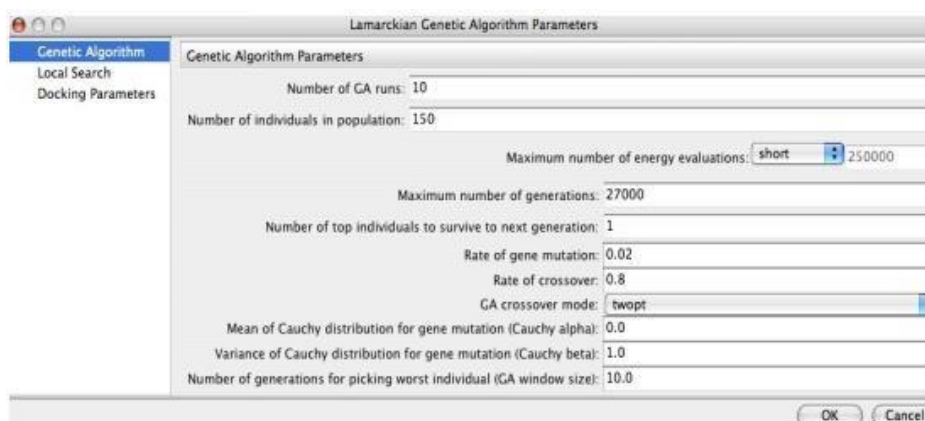
## 5. Memilih Parameter Docking

- a. Tab Run AutoDock memungkinkan untuk memilih di antara empat algoritma docking yang tersedia di AutoDock. Klik pada Parameter Docking ... untuk melihat parameter yang dapat diubah. Pengguna yang

***terbiasa dengan AutoDock dapat menyesuaikan parameter ini sesuai dengan keinginannya.***

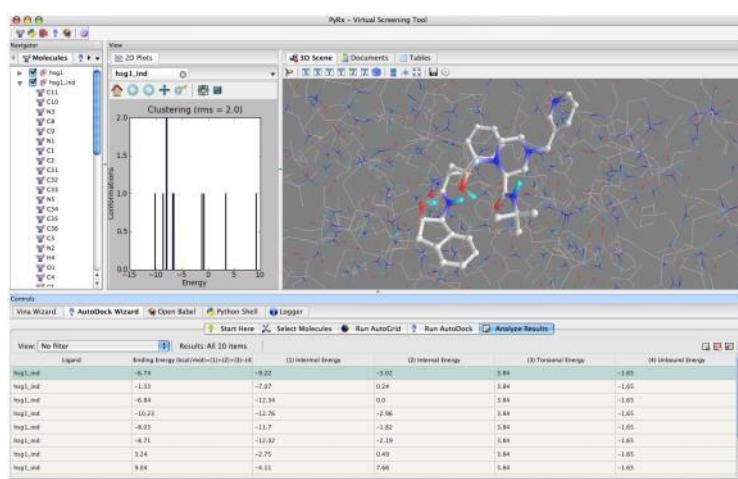


- b. Secara khusus, jumlah maksimum evaluasi energi diatur ke 250.000 secara default, dimana hasil diperoleh dalam waktu singkat. Pengguna dapat memilih nilai pendek, sedang, panjang atau khusus untuk parameter ini. Klik OK untuk menutup jendela ini, lalu klik tombol Forward untuk menuju ke bagian "analisis hasil". Mirip dengan halaman Run AutoGrid, PyRx membuka file dlg yang sudah dikompilasi, jika tersedia.



## 6. Menganalisis Hasil Docking

- a. Halaman Analyze Results adalah tempat hasil akhir docking disajikan. Untuk AutoDock Wizard, halaman ini berisi tabel. Pengguna dapat mengurutkan tabel ini sesuai dengan nilai di kolom tertentu. Klik pada satu baris untuk melihat pose docking yang sesuai di 3D Scene. Hasil docking juga dapat diekspor berupa hasil numerik sebagai file Comma-Separated Values (CSV), yang nantinya dapat diimpor ke aplikasi spreadsheet pihak ketiga.



- b. Sebelum memulai ke bagian selanjutnya, semua file dihapus dari workspace.
  - c. Klik pada tab AutoDock pada jendela Navigator dan gunakan Shift + the mouse untuk memilih semua file dalam folder ligand. Klik kanan, pilih Delete, dan klik Yes untuk konfirmasi.
7. Ulangi tahap 3-6, khusus untuk tahap 3a dataset yang digunakan adalah dataset senyawa pengecoh (decoy).
  8. Analisis hasil docking dataset senyawa aktif dan senyawa decoy berupa parameter yang dibutuhkan untuk diinput dalam perhitungan parameter validasi berbasis website <**Tugas 01**>.
  9. Selanjutnya dihitung nilai parameter validasi virtual screening melalui berbasis website: <http://stats.drugdesign.fr/> <**Tugas 2**>

#### Bagan Kerja :

**(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)**

**6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**8. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**9. Pustaka**

1. Lengauer T, Rarey M (Jun 1996). "Computational methods for biomolecular docking". Current Opinion in Structural Biology. 6 (3): 402–6.
2. doi:10.1016/S0959-440X(96)80061-3. PMID 8804827.
3. Dallakyan, S., & Olson, A. J. (2015). Small-molecule library screening by docking with PyRx. In Chemical biology (pp. 243-250). Humana Press, New York, NY.
4. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J (Nov 2004). "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications". Nature Reviews. Drug Discovery. 3 (11): 935–49.
5. Huey, R., & Morris, G. M. (2008). Using AutoDock 4 with AutoDocktools: a tutorial. The Scripps Research Institute, USA, 54-56.
6. Studio, D. (2008). Discovery Studio. Accelrys [2.1].

## MODUL 13

### SKRINING VIRTUAL - II: SKRINING VIRTUAL *DATABASE*

#### 1. Tujuan

##### 1.1 Kompetensi yang Dicapai :

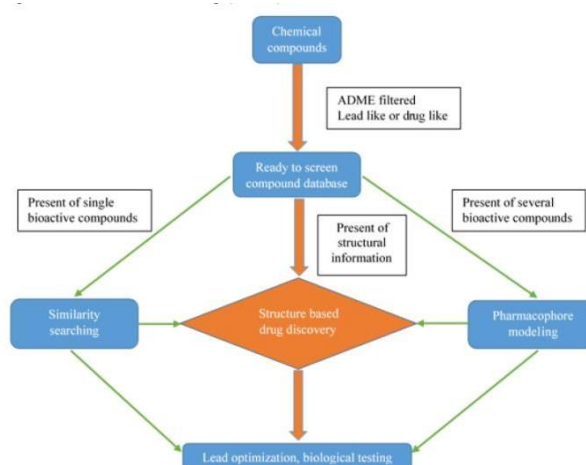
Mahasiswa mampu melakukan simulasi virtual screening untuk mendapatkan sejumlah hits untuk makromolekul (protein) tertentu dari senyawa dalam suatu database.

##### 1.2 Tujuan Praktikum :

1. Mahasiswa mampu melakukan persiapan untuk melakukan virtual screening.
2. Mahasiswa mampu melakukan simulasi skrining virtual dari suatu database menggunakan parameter dari validasi skrining virtual.

#### 2. Prinsip

Skrining virtual merupakan metode komputasi untuk mengurangi jumlah senyawa kimia yang akan diidentifikasi secara eksperimental dan dalam waktu yang cepat (Yadav dkk., 2013).



Gambar 1. Skema representatif metode *virtual screening* (Vu, 2015).

Persiapan untuk simulasi validasi skrining virtual akan dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx 8.0, AutoDock Tools 4.2 dan MGLTools 1.5.6. Analisis hasil virtual skrining berupa hits dapat dilakukan

menggunakan Discovery Studio Visualizer 2016 maupun VMD dengan cara yang mirip seperti pada praktikum modul 4.

### 3. Pendahuluan/ dasar teori

PyRx adalah perangkat lunak skrining virtual berbasis struktur untuk penemuan obat secara komputasi yang dapat digunakan untuk menyaring pangkalan data (database) senyawa terhadap target obat potensial. PyRx memungkinkan kimiawan obat-obatan untuk menjalankan skrining virtual dari platform apa pun dan membantu pengguna dalam setiap langkah proses ini - mulai dari persiapan data hingga pengiriman hasil pekerjaan dan analisis hasil. PyRx mencakup docking wizard sebagai antarmuka pengguna yang mudah digunakan yang menjadikannya alat yang berharga untuk Desain Obat Berbantuan Komputer. PyRx juga mencakup fungsi seperti spreadsheet kimia dan mesin visualisasi yang kuat yang penting untuk desain obat berbasis struktur..

Untuk menggunakan model virtual screening dalam mencari senyawa yang berpotensi, model perlu divalidasi dari optimasi secara ekstensif. Validasi metode ini dibuat dengan pengumpulan ligan farmakofor (biasanya disebut dengan senyawa training set) yang terdiri dari 2 tahapan, yaitu membuat data kumpulan ligan yang sudah teruji aktif memiliki aktivitas terhadap reseptor makromolekul target (biasa disebut active set compound) dan data kumpulan ligan yang teruji tidak aktif (senyawa pengecoh) terhadap reseptor makromolekul target (decoy set compound) (Yang, 2010).

Hambatan penting untuk masuk ke dalam skrining virtual berbasis struktur adalah kurangnya database yang cocok, mudah diakses dari senyawa yang dapat dibeli. Molekul-molekul telah diberi status protonasi yang relevan secara biologis dan dijelaskan dengan sifat-sifat seperti berat molekul, LogP yang dihitung, dan jumlah ikatan yang dapat diputar. Setiap molekul di database berisi informasi penjual dan pembelian dan siap untuk docking menggunakan sejumlah program docking yang populer. Dalam batas-batas tertentu, molekul disiapkan dalam berbagai keadaan protonasi dan berbagai bentuk tautomer. Dalam satu format, banyak konformasi tersedia untuk

molekul. Basis data ini tersedia untuk diunduh gratis (<http://zinc.docking.org>) dalam beberapa format file umum termasuk SMILES, mol2, 3D SDF, dan format flexibase DOCK. Alat kueri berbasis web yang menggabungkan antarmuka gambar molekuler memungkinkan database dicari dan ditelusuri.

#### 4. Alat dan bahan

**Alat :**

*PC dan software PyRx 8.0, AutoDock Tools 4.2, MGLTools 1.5.6. dan Discovery Studio Visualizer 2016.*

**Bahan :**

-

#### 5. Prosedur kerja

**Tutorial:** Virtual screening database

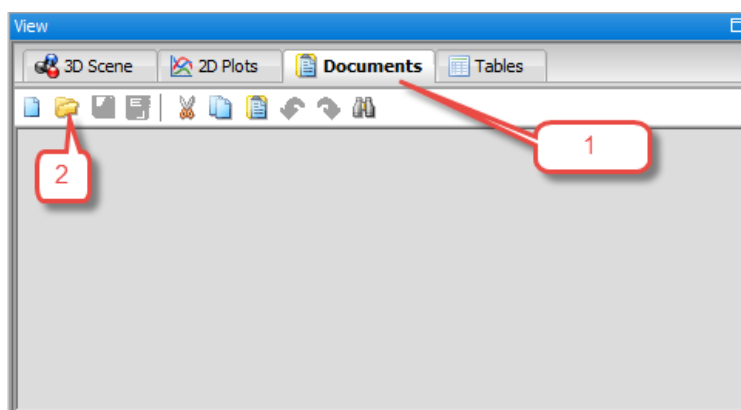
1. Menyiapkan File Protein dan Database senyawa
  - a. Buka situs: <https://www.rcsb.org/>
  - b. Lakukan pencarian dan unduh protein dengan kode PDB: 3r8g dalam bentuk \*.pdb
  - c. Mempersiapkan File database senyawa

***File database senyawa aktif (dataset senyawa aktif) dan senyawa pengecoh/decoy (dataset decoy dapat diunduh pada beberapa website atau dibuat secara mandiri.***

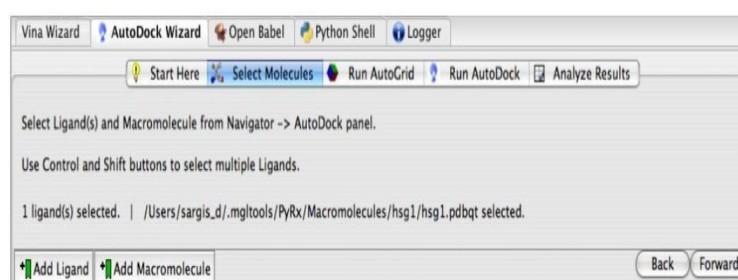
- d. Membuat File  
Makromolekul/Protein File/Load Molecule  
--> cari file protein 3r8g

Pada jendela PyRx, perluas cabang 3r8g pada Tab Molecules tab dibawah panel Navigator untuk melihat semua residu yang ada pada protein ini. Pilih tab Documents dibawah panel View dan klik pada icon Open (icon kedua pada toolbar).Arahkan ke folder ~/.mgltools/PyRx/PDB dan buka 3r8g.pdb. Gulir ke bawah dantemukan garis yang sesuai dengan Ibuprofen (IZP409):  
Tandai baris dan hapus!!! Lalu save, maka file 3r8g.pdb menjadi file yang baru (tanpa ligand alami).





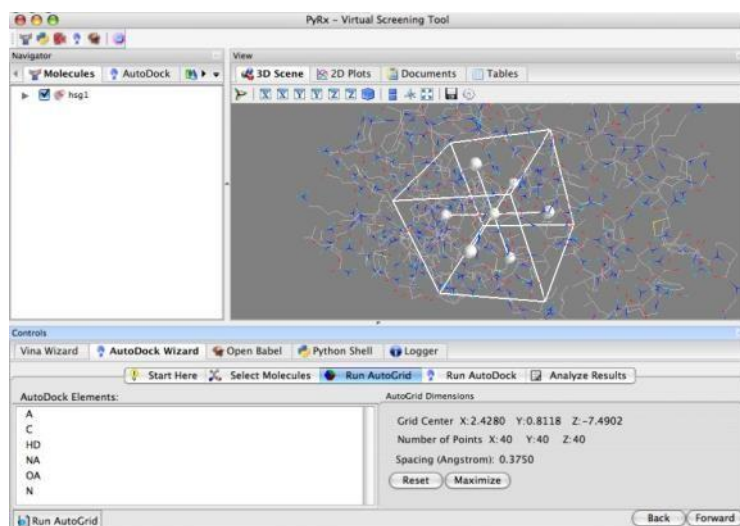
2. Memasukan file makromolekul dan Database senyawa
- d. Buka **database senyawa uji** (\*.sdf) melalui File -> 'Load Molecule'. Klik kanan pada file tersebut dibawah tab Molecules dan klik pada menu AutoDock -> Make Ligand. Hal ini akan menghasilkan file pdbqt dibawah folder Ligands pada tab AutoDock.



- e. Buka 3r8g.pdb melalui File -> 'Load Molecule'. Klik kanan pada 3r8g dibawah tab Molecules dan klik pada menu AutoDock -> Make Macromolecule. Hal ini akan menghasilkan file pdbqt (3r8g.pdbqt) dibawah folder Macromolecule pada tab AutoDock.
- f. Setelah mengonversi file pdb menjadi file input AutoDock (atau file .pdbqt), akan terlihat di bawah tab AutoDock seperti yang ditunjukkan di bawah ini (jika file tidak terlihat, klik kanan dan

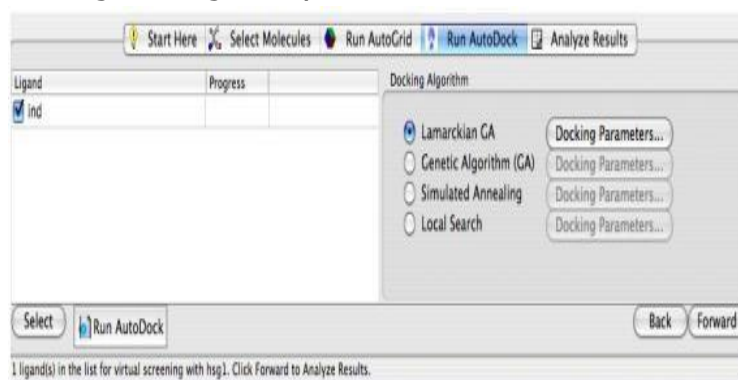
segarkan/refresh di bawah tab AutoDock). Kadangkala, ditemui error jika memasukkan file dengan ekstensi pdb, untuk mengatasinya, maka inputkan file dengan ekstensi pdbqt yang dipreparasi dengan software lain.

3. Memilih AutoDock Search Space
  - h. File input telah selesai, lalu klik pada tombol Start pada halaman pertama dari AutoDock Wizard. Pilih dataset aktif (\*.pdbqt) pada Navigator -> AutoDock -> Ligand dan klik Forward. Pilih 3r8g dibawah folder Macromolecules dan klik Forward sekali lagi.
  - i. Lalu akan terbuka halaman Run AutoGrid.

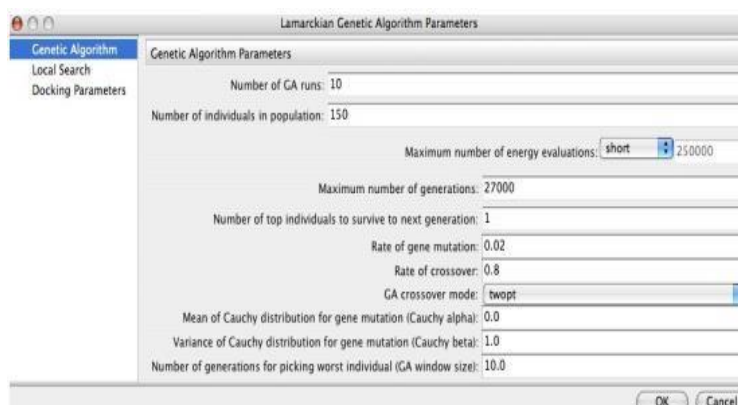


- j. Pada langkah ini akan terlihat Grid Box (kotak putih dengan gagang bola) secara 3D seperti yang ditunjukkan di bawah ini. Grid box ini memungkinkan mengatur search space (Bagian dari protein, dimana akan dilakukan docking, biasanya situs pengikatan/binding site) dalam protein.
- k. Atur kisi kubus ini sehingga cukup besar untuk memasukkan makromolekul/protein (Maximal). Klik pada Forward untuk memulai perhitungan AutoGrid.
- l. Klik pada tombol Maximize button jika ingin menyertakan seluruh molekul di dalam Grid Box (Jika tidak diketahui letak sisi pengikatan terhadap target). Klik Reset untuk mengembalikan ukuran grid box ke 40 • 40 • 40 dan untuk mereset pusat grid box menjadi center of the molecule. Klik Forward untuk melanjutkan.

- m. Sekarang gunakan gagang bola dari Grid Box untuk memilih ruang pencarian/ search space sesuai dengan hasil valisasi docking dari modul molekular docking.
  - n. Pastikan memilih ukuran Grid Box yang cukup besar untuk memungkinkan ligan bergerak bebas dalam search space.
4. Memilih Parameter Docking
- c. Tab Run AutoDock memungkinkan untuk memilih di antara empat algoritma docking yang tersedia di AutoDock. Klik pada Parameter Docking ... untuk melihat parameter yang dapat diubah. Pengguna yang terbiasa dengan AutoDock dapat menyesuaikan parameter ini sesuai dengan keinginannya.



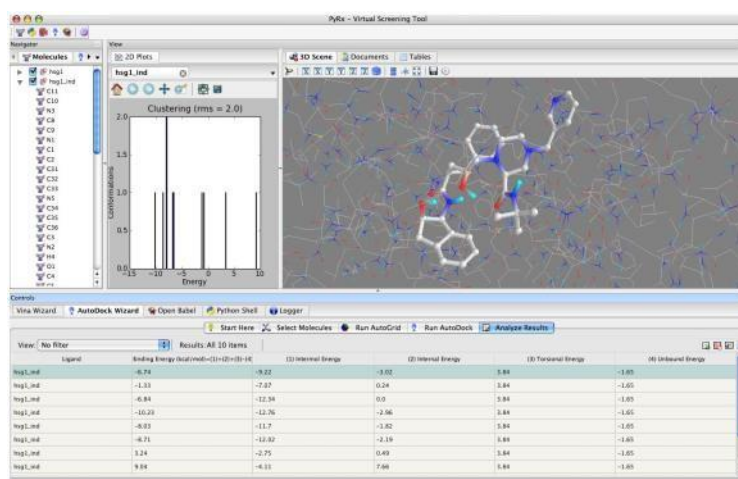
- d. Secara khusus, jumlah maksimum evaluasi energi diatur ke 250.000 secara default, dimana hasil diperoleh dalam waktu singkat. Pengguna dapat memilih nilai pendek, sedang, panjang atau khusus untuk parameter ini. Klik OK untuk menutup jendela ini, lalu klik tombol Forward untuk menuju ke bagian "analisis hasil". Mirip dengan halaman Run AutoGrid, PyRx membuka file dlq yang sudah dikompilasi, jika tersedia.



5. Menganalisis Hasil *Docking*

- d. Halaman Analyze Results adalah tempat hasil akhir docking disajikan. Untuk AutoDock Wizard, halaman ini berisi tabel. Pengguna dapat mengurutkan tabel ini sesuai dengan nilai di kolom tertentu. Klik pada satu baris untuk melihat pose docking yang sesuai di 3D Scene. Hasil docking

***.juga dapat diekspor berupa hasil numerik sebagai file Comma-Separated Values (CSV), yang nantinya dapat diimpor ke aplikasi spreadsheet pihak ketiga.***



- e. Sebelum memulai ke bagian selanjutnya, semua file dihapus dari workspace.
- f. Klik pada tab AutoDock pada jendela Navigator dan gunakan Shift + the mouse untuk memilih semua file dalam folder ligand. Klik kanan, pilih Delete, dan klik Yes untuk konfirmasi.
6. Analisis hasil docking database senyawa uji berupa parameter energi dan pose terbaik <**Tugas 01**>.

**Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**8. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**9. Pustaka**

1. Lengauer T, Rarey M (Jun 1996). "Computational methods for biomolecular docking". Current Opinion in Structural Biology. 6 (3): 402–6.
2. doi:10.1016/S0959-440X(96)80061-3. PMID 8804827.
3. Dallakyan, S., & Olson, A. J. (2015). Small-molecule library screening by docking with PyRx. In Chemical biology (pp. 243-250). Humana Press, New York, NY.
4. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J (Nov 2004). "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications". Nature Reviews. Drug Discovery. 3 (11): 935–49.
5. Huey, R., & Morris, G. M. (2008). Using AutoDock 4 with AutoDocktools: a tutorial. The Scripps Research Institute, USA, 54-56.
6. Studio, D. (2008). Discovery Studio. Accelrys [2.1]

## **MODUL 14**

### ***MOLECULAR DYNAMIC***

#### **1. Tujuan**

##### **1.1 Kompetensi yang Dicapai :**

Mahasiswa mampu Menyusun prosedur molecular dynamic dan menerapkannya.

##### **1.2 Tujuan Praktikum :**

1. Mahasiswa mampu memahami dan bekerjasama dalam Menyusun prosedur simulasi *molecular dynamic* secara komputasi
2. Mahasiswa mampu memahami dan mempresentasikan secara visual dan lisan dari modul yang telah dilakukan.

#### **2. Prinsip**

Senyawa terbaik hasil dari simulasi penambatan molekul digunakan untuk simulasi dinamika molekul menggunakan aplikasi AMBER versi 18 untuk melihat kestabilan interaksi reseptor dengan ligan meliputi tahapan preparasi protein dan ligan, topologi, netralisasi, minimisasi, pemanasan dengan suhu 310 K, equilibrasi, dan produksi selama 100 ns yang mensimulasikan pada keadaan yang mendekati fisiologis tubuh manusia. Kemudian dilakukan interpretasi hasil antara lain RMSD, RMSF, MMGBSA, Dekomposisi, dan Ikatan Hidrogen.

#### **3. Pendahuluan/ dasar teori**

Simulasi dinamika molekul adalah metode simulasi yang paling dikenal dan dianggap sangat dekat dengan simulasi aslinya. Dinamika molekul adalah teknik untuk simulasi komputer dari sistem yang kompleks, dimodelkan di tingkat atom (Meller, 2001). Simulasi dinamika molekul sering digunakan dalam kombinasi dengan berbagai teknik biologi struktural eksperimental, termasuk, kristalografi sinar-X, (*Cryoelectron Microscopy*), NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*), EPR (*Electron Paramagnetic Resonance*), FRET (*Förster Resonance Energy Transfer*). Dampak simulasi dinamika molekul dalam biologi molekuler dan penemuan obat telah meluas secara terstruktur dalam beberapa tahun terakhir.

Simulasi dinamika molekul dapat menangkap berbagai macam proses biomolekuler yang penting, termasuk perubahan konformasi, pengikatan ligan, dan protein, mengungkapkan posisi semua atom pada femtodetik resolusi sementara. Simulasi semacam itu juga dapat memprediksi biomolekul akan merespon pada tingkat atom terhadap perturbasi seperti mutasi, fosforilasi, protonasi, atau penambahan atau penghilangan ligan (Hollingsworth & Dror, 2018).

Dinamika molekul memprediksi bagaimana setiap atom dalam protein atau sistem molekul lainnya akan bergerak seiring waktu berdasarkan model umum fisika yang mengatur interaksi antar atom. Simulasi MD dapat menangkap berbagai macam proses biomolekul penting, termasuk perubahan konformasi, pengikatan ligan, dan pelipatan protein yang mengungkapkan posisi semua atom. Simulasi MD dapat memprediksi bagaimana biomolekul akan merespon pada tingkat atom terhadap gangguan seperti mutasi, fosforilasi, protonasi, dan penambahan atau penghilangan ligan. Simulasi MD sering digunakan dalam kombinasi dengan berbagai teknik biologi struktural eksperimental, termasuk kristalografi sinarX, mikroskop cryoelektron (cryo-EM), resonansi magnetik nuklir (NMR), resonansi paramagnetik elektron (EPR), dan transfer energi resonansi forster (FRET) (Hollingsworth & Dror, 2018).

#### 4. Alat dan bahan

**Alat :**

PC, proyektor, aplikasi AMBER versi 18

**Bahan :**

Data dan software

#### 5. Prosedur kerja

Perangkat lunak yang digunakan dalam simulasi dinamika molekul adalah AMBER versi 18 (<https://ambermd.org>) untuk mensimulasikan keadaan interaksi antara protein target AT1 dan ligan pada kondisi yang mendekati fisiologis tubuh. Tahap simulasi ini antara lain;

##### a. Preparasi Topologi Ligan dan Protein

Persiapan target enzim dan ligan yang kemudian akan digabungkan kembali menjadi kompleks. Tahapan topologi menggambarkan susunan atom – atom pada suatu molekul susunannya tidak mengalami perubahan baik dari awal

sampai akhir simulasi namun posisinya berubah.

**b. Solvasi Protein**

Tahapan solvasi enzim dan ligan dengan tipe *grid box* untuk simulasi, yang kemudian akan ditambahkan dengan pelarut air untuk mencapai keadaan netral.

**c. Minimasi Energi**

Agar menghindari kontak antar setiap atom yang tidak diinginkan keberadaannya. Minimalisasi memiliki tiga tahapan yaitu, untuk tahap pertama merupakan minimisasi terhadap molekul air sebanyak 1000 steps, dan minimisasi tahap kedua merupakan minimisasi seluruh sistem ligan-enzim dan molekul air juga sebanyak 1000 steps.

**d. Ekuilibrasi**

Dilakukan secara tiga tahap dengan tujuan agar terhindar dari kerusakan enzim karena pemanasan pada temperatur tinggi, dan juga agar suhu, tekanan dan volume selama proses simulasi berada dalam keadaan konstan. Tahap awal dilakukan pemanasan dengan suhu 0 – 100°K. Dilanjutkan tahap kedua pada suhu 100 - 200°K. Kemudian tahap terakhir yaitu pada suhu 200 - 310°K. Tahap kedua dan ketiga untuk membuat seluruh sistem berada pada temperatur dan tekanan yang konstan.

**e. Simulasi Produksi interaksi**

Simulasi dilanjutkan dengan produksi selama waktu terbaik selang waktu yang dibutuhkan selama proses produksi yaitu  $\geq 100$  ns mencapai kestabilan interaksi.

**f. Interpretasi Hasil**

Analisis hasil simulasi dinamika molekul antara lain RMSD, RMSF, MMGBSA, Dekomposisi dan Ikatan Hidrogen.

**6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***



## 8. Kesimpulan

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

## 9. Pustaka

---

## MODUL 15

### ANALISIS HASIL *MOLECULAR DYNAMIC*

#### 1. Tujuan

##### 1.1 Kompetensi yang Dicapai :

Mahasiswa mampu melakukan analisis hasil molecular dynamic

##### 1.2 Tujuan Praktikum:

1. Mahasiswa mampu memahami prinsip analisis hasil molecular dynamic
2. Mahasiswa mampu menerapkan prosedur analisis hasil molecular dynamic

#### 2. Prinsip

interpretasi hasil penambatan molekul berdasarkan parameter RMSD, RMSF, MMGBSA, Dekomposisi, dan Ikatan Hidrogen.

#### 3. Pendahuluan/ dasar teori

Simulasi dinamika molekul adalah metode simulasi yang paling dikenal dan dianggap sangat dekat dengan simulasi aslinya. Dinamika molekul adalah teknik untuk simulasi komputer dari sistem yang kompleks, dimodelkan di tingkat atom (Meller, 2001). Simulasi dinamika molekul sering digunakan dalam kombinasi dengan berbagai teknik biologi struktural eksperimental, termasuk, kristalografi sinar-X, (Cryoelectron Microscopy), NMR (Nuclear Magnetic Resonance), EPR (Electron Paramagnetic Resonance), FRET (Förster Resonance Energy Transfer). Dampak simulasi dinamika molekul dalam biologi molekuler dan penemuan obat telah meluas secara terstruktur dalam beberapa tahun terakhir.

Simulasi dinamika molekul dapat menangkap berbagai macam proses biomolekuler yang penting, termasuk perubahan konformasi, pengikatan ligan, dan protein, mengungkapkan posisi semua atom pada femtodetik resolusi sementara. Simulasi semacam itu juga dapat memprediksi biomolekul akan merespon pada tingkat atom terhadap perturbasi seperti mutasi, fosforilasi, protonasi, atau penambahan atau penghilangan ligan (Hollingsworth & Dror, 2018).

#### 4. Alat dan bahan

**Alat :**

*PC, proyektor, aplikasi AMBER versi 18*

**Bahan :**

***-Data senyawa dan software***

**5. Prosedur kerja**

1. Amati parameter RMSD,
2. Amati parameter RMSF,
3. Amati parameter MMGBSA,
4. Amati parameter Dekomposisi, dan Ikatan Hidrogen.
5. Analisis hasil pengamatan data

**6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**8. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untuk mahasiswa mengisi)***

**9. Pustaka**

---

## **MODUL 16**

### **PRESENTASI KELOMPOK**

#### **1. Tujuan**

##### **1.1 Kompetensi yang Dicapai :**

Mahasiswa dalam bentuk group mampu mempresentasikan hasil kegiatan praktikum dari modul tertentu yang diberikan oleh asisten atau koordinator.

##### **1.2 Tujuan Praktikum :**

1. Mahasiswa mampu memahami dan bekerjasama dalam membuat materi presentasi dari modul yang telah dilakukan.
2. Mahasiswa mampu memahami dan mempresentasikan secara visual dan lisan dari modul yang telah dilakukan.

#### **2. Prinsip**

Presentasi kelompok merupakan suatu tahapan praktikum sebagai media evaluasi mahasiswa dalam memahami modul praktikum dalam bentuk visual dan lisan sebagai hasil Kerjasama dari groupnya.

E-Learning tentang modul lainnya (optional)

#### **3. Pendahuluan/ dasar teori**

---

#### **4. Alat dan bahan**

##### **Alat :**

*PC, proyektor, dan koneksi internet.*

##### **Bahan :**

-

**5. Prosedur kerja**

**Prosedur : Presentasi kelompok dengan moderator, presentser, dan disksui tanya jawab, kemudian diakhiri dengan resume dan pengambilan kesimpulan.**

---

**Bagan Kerja :**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untukmahasiswa mengisi)***

**6. Hasil Praktikum**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untukmahasiswa mengisi)***

**7. Diskusi dan pembahasan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untukmahasiswa mengisi)***

**8. Kesimpulan**

***(DIISI OLEH MAHASISWA-dikosongkan beri space yang cukup untukmahasiswa mengisi)***

**9. Pustaka**

---