

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKULAR SENYAWA TURUNAN 4-THIAZOLIDINONE
(C₁₈H₁₈FN₃OS) TERHADAP PROTEIN 4KP7 SEBAGAI ANTI-INFEKSI
MENGUNAKAN APLIKASI GROMACS**

Delis Susilawati¹, Ruswanto²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Perjuangan Tasikmalaya

²Prodi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

delissusilawati8@gmail.com

ABSTRAK

Menurut Wright (2003) mengemukakan bahwa infeksi yang disebabkan oleh mikroba adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Ketersediaan jumlah terbatas antibiotik untuk pengobatan infeksi, dan pembangunan berkelanjutan resistensi terhadap agen antimikroba baru digunakan, menimbulkan tantangan serius. Dalam metodanya dilakukan simulasi dinamika molekular yang mengganti pergerakan molekul-molekul yang saling berinteraksi dengan menyimulasikan molekul yang saling mendorong dan menabrak satu sama lain. 4-Thiazolidinones baru-baru ini dilaporkan inhibitor novel enzim bakteri Mur B (pendahulu selama biosintesis peptidoglikan) dan juga untuk memblokir beberapa mekanisme patogen bakteri berdasarkan teori yang dikemukakan oleh Tripathi (2014). Percobaan ini bertujuan untuk mensimulasikan dinamika molekular senyawa turunan 4-thiazolidinon (C₁₈H₁₈FN₃OS) terhadap protein 4KP7 sebagai anti-infeksi menggunakan aplikasi GROMACS. Terdapat beberapa tahap yang dilakukan sebelum simulasi dinamika molekular dilakukan, yaitu tahap persiapan topologi menggunakan pdb2gmx dan Gedit, persiapan box dan solvasi, menggunakan editconf dan genbox, Minimasi Energi menggunakan grompp dan mdrun, running simulasi, menggunakan grompp dan mdrun dan analisis grafik menggunakan Grace. Berdasarkan hasil yang didapat yaitu data analisis RMSD yang di dapat tidak terdapat grafik yang terjadi fluktuasi yang terlalu tajam yaitu berada pada 0,1 – 0,15 nm, sehingga protein dalam keadaan tetap stabil dan tidak terdenaturasi. Sedangkan data analisis RMSF menunjukkan bahwa residu yang semula rigid menjadi fleksibel, yang ditandai oleh banyaknya puncak yang muncul.

Kata Kunci : *Dinamika molekular, GROMACS, senyawa turunan 4-thiazolidinone*

(C₁₈H₁₈FN₃OS), anti-infeksi

PENDAHULUAN

Simulasi dinamika molekul merupakan sebuah metoda yang dapat digunakan untuk melakukan prediksi terhadap sifat statik maupun dinamik yang diturunkan secara langsung dari interaksi ditingkat atom atau molekul. Mengingat belum ada alternatif lainnya yang dapat digunakan untuk memecahkan persoalan itu sampai ketinggian yang cukup rinci maka metoda simulasi dinamika molekul ini merupakan sesuatu yang tidak terhindarkan dalam penelitian baik untuk ilmu mumi maupun rekayasa. Metoda ini, sejak pertama kali dipopulerkan kembali oleh Alder dan Wainwright (Astuti, *dkk.*, 2011).

Dinamika molecular dalam simulasi computer yang mengganti pergerakan molekul-molekul yang saling berinteraksi dengan menyimulasikan molekul yang saling mendorong dan menabrak satu sama lain (Witoelar, 2002). Teknik ini dapat digunakan dalam mempelajari stabilitas enzim atau protein, struktur protein, perubahan konformasi, pelipatan protein, pegangkutan ion, dan lain-lain. Karena setiap protein memiliki sifat kestabilan termal yang berbeda-beda (Hati, J., 2014). Salah satu aplikasi yang dapat memvisualisasikan struktur molekul dan dapat menyimulasi dinamika molekul adalah Gromacs. Gromacs merupakan aplikasi yang melakukan simulasi dinamika molekul berdasarkan pendekatan persamaan hukum Newton dan mekanika

klasik (Astuti, *dkk.*, 2011) serta didasarkan pada mekanika kuantum (Dipojono, 2001).

4-thiazolidinone adalah turunan dari thiazolidin dengan kelompok karbonil di posisi keempat. Ini adalah struktur inti dalam berbagai obat-obatan sintesis menampilkan spektrum yang luas dari kegiatan biologis seperti antimycobacterial, antimicrobial, antikanker, antikonvulsan, anti-inflamasi dan analgesik, antiparasit, antivirus, anti-infeksi dan anti-HIV, antidiabetes, antihipertensi, antihyperlipidemic, dan MAO inhibitor (Babaoglu, 2003) diganti bagian yang thiazolidin telah menarik minat yang cukup besar dalam pengembangan senyawa biologis aktif.

Saat ini, desain dan penemuan obat telah banyak dilakukan dengan bantuan computer (Ruswanto, 2018; Ruswanto, 2013; Ruswanto, 2015; Ruswanto, 2017).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dinamika molekul turunan 4-thiazolidinone ($C_{18}H_{18}FN_3OS$) terhadap protein 4kp7 sebagai anti-infeksi menggunakan aplikasi *Groningen Machine for Chemical Simulation* (Gromacs) yang berjalan di linux.

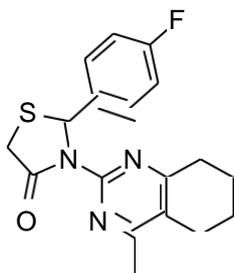
METODOLOGI

PERCOBAAN Alat dan Bahan

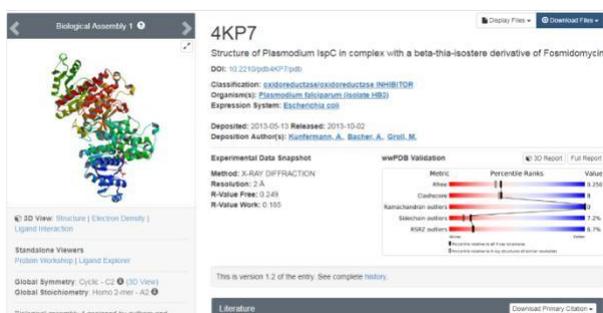
Peralatan yang digunakan berupa perangkat keras dan lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa personal computer dengan spesifikasi Intel® Core™ i5-8400 CPU @2.80 GHz, 8.00 GB of RAM 64-bit

Operating System serta perangkat lunak yang digunakan seperti *GROMACS*, *Marvinsketch*, *MMV*, *VMD* dan *Grace*.

Bahan yang digunakan berupa senyawa turunan 4-thiazolidinone ($C_{18}H_{18}FN_3OS$) dan protein 4KP7.pdb



Gambar 1. Senyawa Turunan 4-Thiazolidinone ($C_{18}H_{18}FN_3OS$)



Gambar 2. Protein 4KP7.pdb

Simulasi Dinamika Molekular

Preparasi Topologi Ligan dan Protein

Preparasi topologi menggunakan **pdb2gmx** dan **Gedit**. File kompleks.pdb disesuaikan dengan namaligan.pdb. Python yang digunakan yaitu versi 3 sehingga setelah `sudo apt update` instal `sudo apt-get install python-3-pip` dengan pengecekan `pip3-version`.

Kemudian instal `sudo pip install networkx==1.11` dan `sudo pip install numpy scipy`. Kunjungi situs Mackerell <http://mackerell.umaryland.edu/charmff.sht> dan download [cgenff charm2gmx py3.py](#). Script tar-zxvf `charm36-mar2019.ff.tgz` kemudian script `gmx pdb2gmx-f protein.pdb -o`

`prot_processed.gro` dan enter. Install Avogadro dengan cara `sudo install Avogadro` untuk menambahkan hydrogen dan simpan dengan format `ligan.mol2`. Download `sort_mol2_bonds.pl` di situs tutorial gromacs `perl sort_mol2_bonds.pl ligan.mol2 unx_fix.mol2`. Kunjungi situs <http://cgenff.umaryland.edu/> untuk melakukan register dan verifikasi akun dan upload molekul `unx_fix.mol2` dan disalin ke gedit. Gabungkan `unx.gro` dengan `prot_processed.gro` yang kemudian buka file `topol.top` dan ketik `#include "unx.itp"`, `#include "unx.prm"` dan `UNX 1` save di `#include "posre.it"`.

Persiapan Box dan Solvasi

Persiapan box dan solvasi merupakan tahap kedua yang menggunakan **editconf** dan **genbox**. Ketik `gmx editconf -f complex.gro -o newbox.gro -bt dodecahedron -d 1.0` dan `gmx solvate -cp newbox.gro -cs spc216.gro -p topol.top -o solv.gro`

Minimasi Energi

Minimasi energi merupakan tahap ketiga yang menggunakan **grompp** dan **mdrun**. Caranya yaitu dengan ketik `gmx grompp -f em.mdp -c solv_ions.gro -p topol.top -o em.tpr` dan `gmx mdrun -v deffnm em`.

Running Simulasi

Simulasi produksi merupakan tahap keempat yang menggunakan **grompp** dan **mdrun**. Caranya yaitu dengan menetik `gmx grompp -f md.mdc -c npt.gro -t npt.cpt -p topol.top -n index.ndx -o md_0_10.tpr` dan `gmx mdrun -deffnm md_0-10`.

Analisis Grafik

Analisis grafik merupakan tahap akhir yang menggunakan **Grace**. Terdapat 4 analisis, yang pertama yaitu dengan cara mengetik `gmx trjconv -s md_0_10.tpr -f md_0_10.xct -o analisis.xtc -center -pbc mol -ur compact`. Kedua yaitu analisis RMSD dengan cara `gmx rms-s md_0_10.tpr -f analisis.xtc -o rmsd.svg -tu ns`. Ketiga yaitu analisis RMSF dengan cara `gmx rms-s md_0_10.tpr -f analisis.xtc -o rmsf.svg`. dan yang terakhir yaitu dengan cara mengetik `gmx editconf -f md_0_10.gro -o analisis.pdb`.

Simulasi dilakukan selama 1 ns menggunakan medan gaya GROMOS96 4A31 dan tipe air SPC.

HASIL PENGAMATAN DAN PEMBAHASAN

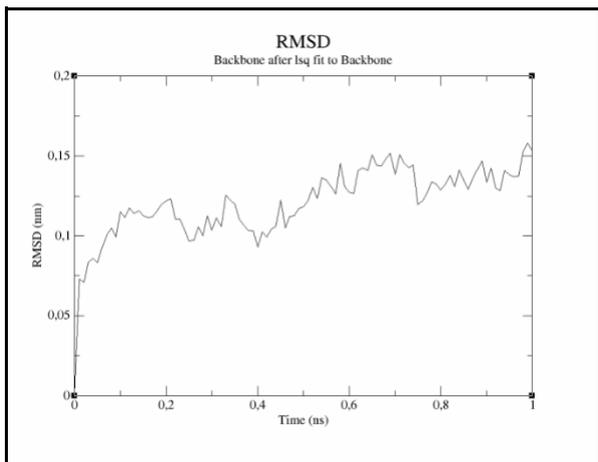
Simulasi dinamika molekul merupakan sebuah metoda yang dapat digunakan untuk melakukan prediksi terhadap sifat statik maupun dinamik yang diturunkan secara langsung dari interaksi ditingkat atom atau molekul. Dalam simulasi ini dibutuhkan file parameter medan gaya. Sebuah medan gaya adalah ekspresi matematis dari gaya potensial yang diperoleh dalam sistem. Sebuah file parameter medan gaya CHARMM berisi konstanta numerik yang diperlukan untuk mengevaluasi gaya dan energi, mengingat PSF sebuah file struktur dan atom koordinat. Parameter CHARMM dapat didownload dari website: <http://www.charmm.org/>. Untuk menjalankan simulasi dinamika molekuler

dibutuhkan script. *Script* simulasi adalah program untuk menjalankan simulasi NAMD seperti yang diinginkan. NAMD menjalankan file konfigurasi.

Tahap pertama yaitu mengubah file .pdb ke .gro, hal ini dilakukan karena aplikasi GROMACS hanya dapat membaca file .pdb sebagai .gro dan dilakukan pengkompleksan antar protein dan ligan menjadi bentuk 1 sistem. Tahap kedua system di bentuk dalam sebuah box yang berfungsi untuk membatasi interaksi system, dan solvasi berfungsi untuk penambahan air dalam system. Tahap ketiga yaitu minimasi energy berfungsi untuk menurunkan energy pada molekul. Dan tahap terakhir yaitu *running* produksi. Pada tahap inilah simulasi dinamika molekul dijalankan. Molekul dibiarkan bebas bergerak dengan cara suhu tidak dikontrol lagi. Hasil yang di dapat berupa file yang akan divisualisasikan pada program VMD. Data yang diperoleh tersebut menghasilkan grafik yang dibutuhkan untuk analisis kestabilan termal protein.

Simulasi dilakukan selama 1 ns karena struktur protein masih tetap utuh walaupun terjadi *unfolded state* yang berada di satu titik. Analisis RMSD (*Root Mean Standart Deviasion*) yang bertujuan agar memperlihatkan protein dalam keadaan tetap stabil dan tidak terdenaturasi. Nilai RMSD sangat baik apabila tidak terjadi fluktuasi yang terlalu tajam hingga 0.1 nm (Abraham, *et al.* 2016) Fluktuasi yang mengalami kenaikan menunjukkan struktur protein mulai terbuka dan kestabilan fluktuasi menunjukkan bahwa

ligand telah mencapai kepada konformasi yang stabil berikatan dengan protein. Fluktuasi grafik RMSD yang terlalu tajam berarti adanya ikatan dari protein yang terlepas sejauh jarak tertentu sehingga protein terdenaturasi. Analisis RMSD dapat ditunjukkan dalam Gambar 3.



Gambar 3. Analisis RMSD

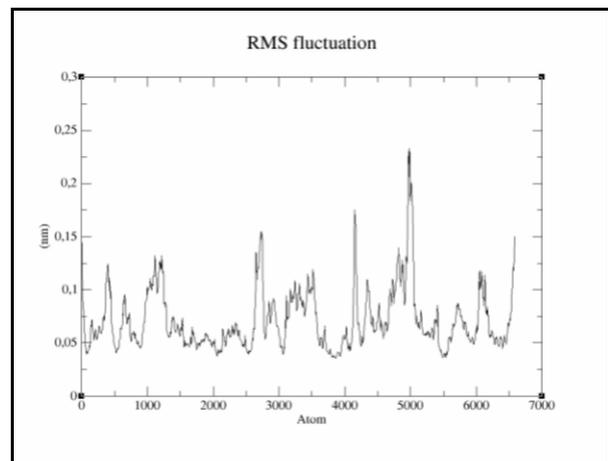
Berdasarkan Gambar 3. terlihat bahwa tidak adanya grafik yang terjadi fluktuasi yang terlalu tajam yaitu berada pada 0,1 – 0,15 nm, sehingga protein dalam keadaan tetap stabil dan tidak terdenaturasi.

RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*) adalah akar kuadrat rata-rata fluktuasi koordinat atom terhadap struktur referensinya. RMSF merupakan analisis fleksibilitas residu asam amino penyusun protein yang dihitung berdasarkan persamaan : (Beg, Q., et al. 2001)

$$RMSF = \sqrt{[R_j - \langle R_j \rangle]^2}$$

Dimana R_j merupakan koordinat residu j dan $\langle R_j \rangle$ mempresentasikan rata-rata posisi

residu j . Analisis ini digunakan untuk mendapatkan informasi mengenai residu asam amino yang bersifat fleksibel dan yang bersifat kaku selama proses simulasi berlangsung. Nilai RMSF ditentukan dari waktu ketika energy potensial minimum mengalami fluktuasi minimal dan nilai RMSF secara garis besar akan menggambarkan pergeseran konformasi setiap residu asam amino yang memberikan fleksibilitas protein. Analisis nilai RMSF dapat ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. Analisis RMSF

Berdasarkan Gambar 4 terlihat bahwa residu yang semula rigid menjadi fleksibel, yang ditandai oleh banyaknya puncak yang muncul. Hal ini mengindikasikan bahwa telah terjadi proses *unfolding* pada protein.

KESIMPULAN

Berdasarkan data analisis RMSD bahwa tidak adanya grafik yang terjadi fluktuasi yang terlalu tajam yaitu berada pada 0,1 – 0,15 nm, sehingga protein dalam keadaan tetap stabil

dan tidak terdenaturasi. Sedangkan data analisis RMSF menunjukkan bahwa residu yang semula rigid menjadi fleksibel, yang ditandai oleh banyaknya puncak yang muncul. Hal ini mengindikasikan bahwa telah terjadi proses *unfolding* pada protein.

SARAN

Kekurangan dari hasil simulasi ini adalah tidak ada hasil poseview, interaksi antara ligan dengan reseptor. Pada hasil analisis di MMV juga diketahui tidak ditemukan ligan pada senyawa ini.

Saran saya untuk mata kuliah kimia medicinal II yaitu sebaiknya lebih memahami 1 aplikasi saja dibandingkan mengetahui banyak aplikasi untuk docking namun tidak memahami satupun aplikasinya.

DAFTAR PUSTAKA

A. Witoelar. 2002. *Perancangan dan Analisis Simulasi Dinamika Molekul Ensemble Mikrokanoikal dan Kanoikal dengan Potensial Lennard-Jones*. Bandung : Departemen Teknik Fisika. ITB.

A.D. Astuti and A.B. Mutiara. 2011. Simulasi Dinamika Molekuler Protein dengan aplikasi Gromacs. *Teh. Inform. Dan Ind.*, vol. 1, no. 2, pp. 1-9.

Babaoglu, K., Page, M. A., Jones, V. C., *et al.* 2003. Novel inhibitors of an emerging target in *Mycobacterium tuberculosis*, substituted thiazolidinones as inhibitors of dTDP-rhamnose synthesis. *Bioorganic*

and Medicinal Chemistry Letters, vol. 13, no. 19, pp. 3227-3230.

Beg, Q. K., M. Kapoor L, L. Mahajan, and G.S. Hoondal. 2001. Microbial xylanases and their industrial applications: a review. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 56, 326-338

H. K. Dipojono. 2001. *Simulasi Dinamika Molekul in Hamburan Neutron dan Sinar X ke 4*. pp. 1-4

J.Hati. 2014 *Analisis Kestabilan Protein 1Gb1 Menggunakan Simulasi Dinamika Molekul*. Bogor. Institut Pertanian Bogor.

Ma.Abraham *et al* . 2016. *GROMACS Reference Manual 3*. Netherland : University of Groningen.

R. Protein Data Bank. 2018. *About PDB Archive and RSCB PDB*.

Ruswanto, Siswandono, Richa M, Tita N dan Tresna L., 2017, Molecular Docking of 1-Benzoyl-3-Methylthiourea as Anti Cancer Candidate and Its Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction, *J. Pharm. Sci & Res.*, Vol. 9(5), pp. 680-684.

Ruswanto, Mardhiaha, Mardianingrum, R., and Novitriani, K., 2015. Sintesis dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N'-(Pyridin-4-Yl) Carbonyl Benzohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis, *Chimica et Natura Acta* 3(2), 54-61.

Ruswanto, Taufik H. (2013). Desain dan pemodelan molekul turunan 1,3-dibenzoil thiourea sebagai inhibitor chk1 secara in

silico. Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada. 9, 14-21.

Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., and Lestari, T. , 2018, Desain dan Studi In Silico Senyawa Turunan Kuwanon-H sebagai Kandidat Obat Anti-HIV, . J. Kim. Val. 4, 57–66.

Tripathi, A. C., *et al.* 2014. 4-thiazolidinones : the advances continue. Europeanjournal of Medicinal Chemistry, vol. 72, pp. 52-77.

Wright, G. D and Daniel, T. W. 2003. Chemotherapeutic agents in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery