

SIMULASI DINAMIKA MOLEKULAR SENYAWA PYRIDIN PADA PROTEIN 2XNB SEBAGAI ANTIKANKER MENGGUNAKAN APLIKASI GROMAS

Maya Mardiana¹, Ruswanto²

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

²Prodi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya
46115

e-mail : dede.mardiana1998@gmail.com

Abstrak

Kanker adalah penyakit yang disebabkan oleh ketidakaturan perjalanan hormone yang mengakibatkan tumbuhnya daging pada jaringan tubuh yang normal atau sering dikenal sebagai tumor ganas. Efek toksisitas yang ditimbulkan pada setiap senyawa obat antikanker selalu menjadi problem dalam pengobatan kanker dengan cara kemoterapi, maka dari itu perlu dicari alternatif lain untuk mengatasi kanker. Dinamika molekul adalah teknik simulasi komputer yang mengamati pergerakan molekul molekul yang saling berinteraksi dengan menyimulasikan molekul yang saling menarik dan mendorong dan menabrak satu sama lain. Simulasi dinamika molekul memberikan informasi statik dan dinamik pada skala atomik yang selanjutnya dapat diolah menjadi informasi skala makroskopik seperti tekanan, temperature. Salah satunya adalah aplikasi gromacs yang dapat memvisualisasi struktur molekul dan dapat menyimulasi dinamika molekul. Dari hasil uji coba, dapat disimpulkan bahwa simulasi protein dan ligan terjadi peningkatan nilai RMSD diawal dan stabil pada waktu 0,1 ps sampai 0,3 ps. Peningkatan terjadi pada waktu 0,4 Dari analisis RMSD simulasi protein dan ligan tampak lebih stabil karena fluktuasi lebih rendah daripada simulasi protein tanpa ligan. Nilai RMSD menunjukkan angka konstan pada 0,2 nm Sedangkan pada RMSF terjadi fluktuasi pada simulaasi terjadi di sekitar 0,5.

Kata Kunci : Kanker, Molekular Dinamika, GROMACS

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang sangat penting di dunia saat ini. Ini adalah penyebab utama kematian kedua di dunia setelah penyakit kardiovaskular dan diproyeksikan untuk memulai penyebab utama kematian dalam beberapa tahun mendatang. Identifikasi struktur baru yang dapat berpotensi berguna dalam merancang agen antikanker baru, selektif dan kurang toksik masih merupakan tantangan utama bagi para peneliti kimia obat.

Terlepas dari kemajuan penting yang dicapai selama beberapa tahun terakhir dalam penelitian dan pengembangan berbagai obat kankerostatik, kemoterapi antitumor saat ini masih mengalami dua keterbatasan utama – yang pertama adalah kurangnya selektivitas agen kemoterapi konvensional untuk jaringan kanker, yang menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Yang kedua adalah akuisisi oleh sel-sel kanker dari resistensi multi-obat. Efek samping yang tidak diinginkan dari obat-obatan antitumor dapat diatasi dengan agen-agen yang mampu membedakan sel-sel tumor dari sel-sel proliferasi normal dan resistensi diminimalkan dengan menggunakan pendekatan modalitas gabungan dengan berbagai mekanisme aksi pelengkap.

Pada saat ini para peneliti sedang mencari penemuan dan pengembangan senyawa timbal dari sebuah struktur sederhana, untuk menunjukkan optimal *in vivo* yang berpotensi sebagai antitumor dan sebagai mekanisme aksi baru. Kemajuan terbaru dalam klinis diharapkan akan memunculkan keuntungan-keuntungan bagi para peneliti untuk meningkatkan kemunculan obat yang lebih baru dan lebih kuat. Saat ini, desain dan penemuan obat telah banyak dilakukan dengan bantuan computer (Ruswanto, 2019; Ruswanto, 2018; Ruswanto, 2013; Ruswanto, 2015; Ruswanto, 2017).

Dalam hal ini, harus ditekankan bahwa National Cancer Institute (NCI) *in vitro* layar obat antikanker primer merupakan alat penelitian yang berharga untuk memfasilitasi penemuan obat dari agen antitumor struktural / mekanistik tipe baru. Sumber utama senyawa timbal untuk pengembangan obat adalah produk alami, senyawa sintesis baru dan analog dari agen baru. Desain obat secara rasional

menggunakan bantuan computer mulai membuahkan hasil. Dinamika molekul adalah teknik simulasi komputer yang mengamati pergerakan molekul molekul

yang saling berinteraksi dengan menyimulasikan molekul yang saling menarik dan mendorong dan menabrak satu sama lain. Simulasi dinamika molekul memberikan informasi statik dan dinamik pada skala atomik yang selanjutnya dapat diolah menjadi informasi skala makroskopik seperti tekanan, temperatur, dll.(Witoelar, 2002). Teknik ini dapat digunakan dalam mempelajari stabilitas enzim atau protein, struktur protein, perubahan konformasi, pelipatan protein, pengangkutan ion, dll.Terdapat banyak jenis protein di alam ini. Setiap protein memiliki sifat kestabilitas thermal berbeda beda (Hati, 2014).

Salah satu aplikasi yang dapat memvisualisasi struktur molekul dan dapat menyimulasi dinamika molekul salah satunya adalah Gromacs. Gromacs merupakan aplikasi yang dikembangkan oleh universitas Groningen. Aplikasi ini dapat berjalan 12 kali lebih cepat dibandingkan aplikasi dinamika molekul lainnya. Gromacs merupakan aplikasi yang melakukan simulasi dinamika molekul berdasarkan pendekatan persamaan hukum newton dan mekanika klasik (Astuti dan Mutiara, 2009) serta di dasarkan pada mekanika kuantum (Dipojono, 2001). Model interaksi antar molekul yang diperlukan dalam dinamika molekul adalah hukum gaya antar molekul, yang ekuivalen dengan fungsi energi potensial antar molekul. Pemilihan model interaksi antar molekul sangat menentukan kebenaran simulasi dari sudut pandang fisika karena dalam skala atomik, interaksi pada setiap prinsip harus diturunkan secara kuantum dimana berlaku prinsip ketidakpastian Heisenburg namun menggunakan pendekatan mekanika klasik dimana atom atau molekul dianggap suatu titik massa (Haile, 1992).

Komponen yang paling penting dalam dinamika molekul adalah potensial. Gaya yang sering bekerja pada partikel diturunkan dari potensial ini dan yang sering digunakan adalah energi potensial Lennard-Jones (Fathurrahman, 2011).Oleh karena itu, protein yang digunakan sebagai target ligan pyridine adalah 2XNB

METODOLOGI PENELITIAN

A. Alat

Piranti keras yang digunakan untuk penelitian ini yaitu laptop dengan prosesor Intel ® Core™ i3-6006U CPU @ 2.00GHz 1.99 Ghz, memory RAM 4GB, type 64 bit operating system, x64-based processor, windows 10.

B. Program

Virtual box, Ubuntu, Molegro Molecular Viewer (MMV) piranti lunak yang digunakan untuk memisahkan protein dengan ligan uji dan molecular air. , gromacs digunakan untuk menyediakan program program dinamika molekul yang efisien, iso, Marvin Sketch, ChemDraw

C. Bahan

Bahan yang digunakan dalam percobaan ini adalah senyawa , dengan bentuk rumus strukturnya sebagai berikut :

Prosedur Penelitian

1. Preparasi topologi ligan dan protein

Untuk tutorial ini, saya, menggunakan (kode PDB). Buka situs web RCSB dan unduh teks PDB untuk struktur kristal. Setelah mengunduh strukturnya, lalu divisualisasikan menggunakan program MMV. Setelah melihat molekulnya, maka air dan ligan nya dihapus. Kristalisasi, dan yang di sisakan hanya proteinnya saja.

- 1) Siapkan topologi protein dengan pdb2gmx
- 2) Siapkan topologi ligan menggunakan alat eksternal

Karena harus disiapkan dua topologi ini secara terpisah, saya menyimpan protein dan ligan ke dalam file koordinat terpisah.

- a. `$ grep namaligan kompleks.pdb > namaligan.pdb` Catatan: nama ligan sesuaikan dengan file ligan masing-masing, contoh: UNX, DEF, UNK, LIG, dll
- b. Buka file kompleks.pdb hapus UNX- save as protein.pdb
- c. `$ python (untuk versi 2)`

\$ python3 (untuk versi 3)

CTRL+D

d. \$ sudo apt update

e. \$ sudo apt-get install python-pip (untuk versi 2) \$

sudo apt-get install python3-pip (untuk versi 3)

f. \$ pip --version (untuk cek versi python2) \$ pip3 --version (untuk cek versi python3)

g. \$ pip install networkx==1.11

h. \$ sudo pip install numpy scipy

i. Kunjungi situs MacKerell

http://mackere11.umaryland.edu/charmm_ff.shtml#gromacs

Download [charmm36-mar2019.ff.tgz](#)

Download [cgenff_charmm2gmx_py2.py](#) (versi 2)

Download [cgenff_charmm2gmx_py3.py](#) (versi 3)

j. \$ tar -zxvf charmm36-mar2019.ff.tgz

k. \$ gmx pdb2gmx -f protein.pdb -o

prot_processed.gro Pilih No. 1 – Enter

Pilih No. 4 (spc) – Enter

l. \$ sudo install Avogadro

m. \$ Avogadro -> open - ligand.pdb – build - add

hydrogen File – save as – ligand.mol2

n. Buka ligand.mol2

***** Diganti dengan nama ligand

Pada tulisan tripos atom UNK1/DEF1/UNX1 (angka dihilangkan)

o. Download `sort_mol2_bonds.pl` (di situs tutorial gromacs) \$

```
perl sort_mol2_bonds.pl ligan.mol2 unx_fix.mol2
```

p. Kunjungi situs <https://cgenff.umaryland.edu/>

Lakukan register dan verifikasi akun

Upload molekul `unx_fix.mol2` – upload file – klik `unx.str` – copy paste-kan di gedit – save as `q`. \$ `python cgenff_charmm2gmx.py UNX unx_fix.mol2 unx.str charmm36mar2019.ff` Jika terdapat tulisan `DONE`, file sudah siap.

2. Build Complex

a. \$ `gmx editconf -f unx_ini.pdb -o unx.gro`

b. Gabungkan `unx.gro` dengan `prot_processed.gro` (gunakan aplikasi gedit) – tambahkan jumlah atom di pojok kiri atas – copy paste-kan angka paling bawah di `prot-processed.pdb` – save as `complex.gro`

c. Buka file `topol.top`, ketikkan script dibawah ini (yang di bold), kemudian save ; Include Position restraint file `#ifdef POSRES #include "posre.itp" #endif`

Penyiapan Box dan Solvasi

Pada tahap ini menggunakan `editconf` dengan perintah \$ `gmx editconf -f complex.gro -o newbox.gro -bt dodecahedron -d 1.0` dan `genbox`. Dengan perintah : \$ `gmx solvate -cp newbox.gro -cs spc216.gro -p topol.top -o solv.gro`

3. Penambahan ion

a. Copy paste-kan file `.mdp`

b. \$ `gmx grompp -f ions.mdp -c solv.gro -p topol.top -o ions.tpr`

c. \$ `gmx genion -s ions.tpr -o solv_ions.gro -p topol.top -pname NA -nname CL -neutral`

Akan terlihat seperti ini di file `topol.top`

4. Minimasi energy

a. \$ `gmx grompp -f em.mdp -c solv_ions.gro -p topol.top -o em.tpr`

b. \$ `gmx mdrun -v -deffnm em`

Akan terlihat seperti ini

Steepest Descents converged to $F_{max} < 1000$ in 143 steps

Potential Energy = $-4.9014547e+05$

Maximum force = $8.7411469e+02$ on atom 27

Norm of force = $5.6676244e+01$

5. Equailibrasi 8

- a. `$ gmx make_ndx -f unx.gro -o index_unx.ndx ...`
- b. `$ gmx genrestr -f unx.gro -n index_unx.ndx -o posre_unx.itp -fc 1000
1000 1000`
- c. Ketikkan script di bawah ini (yang di bold)
; Include Position restraint file `#ifdef POSRES #include "posre.itp" #endif`
; Include ligand topology `#include "unx.itp"`
; **Ligand position restraints**
#ifdef POSRES
#include "posre_unx.itp"
#endif ;
Include water topology
`#include "./charmm36-mar2019.ff/tip3p.itp"`
- d. `$ tc-grps = Protein UNX SOL CL`
- e. `$ gmx make_ndx -f em.gro -o index.ndx`
- f. Gabungkan protein dengan UNX dengan symbol ">"
`> 1 | 13 > q`
- g. `$ gmx grompp -f nvt.mdp -c em.gro -r em.gro -p topol.top -n index.ndx -o
nvt.tpr`
`$ gmx mdrun -deffnm nvt`
- h. `$ gmx grompp -f npt.mdp -c nvt.gro -t nvt.cpt -r nvt.gro -p topol.top -n
index.ndx -o npt.tpr`
`$ gmx mdrun -deffnm npt`

6. Simulasi Produksi

Yaitu running simulasi, menggunakan grompp dengan perintah : `$ gmx grompp -f md.mdp -c npt.gro -t npt.cpt -p topol.top -n index.ndx -o md_0_10.tpr` dan mdrun dengan perintah : `$ gmx mdrun -deffnm md_0_10`

7. Running MD

Yaitu analisis grafik menggunakan Grace. Dengan perintah : \$ gmx trjconv -s md_0_10.tpr -f md_0_10.xtc -o analisis.xtc center -pbc mol -ur compact Pilih —1 (protein) untuk centering, dan —0 (System) untuk output dan Analisis RMSD dengan perintah : \$ gmx rms -s md_0_10.tpr -f analisis.xtc -o rmsd.svg -tu ns Pilih —4 (backbone) 3. Analisis RMSF \$ gmx rmsf -s md_0_10.tpr -f analisis.xtc -o rmsf.svg Pilih —4 (backbone) 4. \$ gmx editconf -f md_0_10.gro -o analisis.pdb

8. Analisis RMSD dan RMSF

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Simulasi Dinamika Molekul Ligan

Dalam simulasi dinamika molekuler dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan informasi mengenai interaksi kompleks protein-ligan yang lebih jelas dalam keadaan fleksibel, karena pada proses *docking* protein tidak dalam keadaan fleksibel sehingga pergerakan protein tidak memungkinkan pergerakan protein untuk menyesuaikan konformasi yang diakibatkan ikatan dengan ligan.

Simulasi dinamika molekul dapat digunakan untuk mengevaluasi perubahan konformasi protein dan ligan yang tertambat. Simulasi tersebut dapat menganalisis stabilitas dan mekanisme interaksi kompleks protein-ligan melalui RMSD dan Rg pada setiap langkah simulasi berdasarkan waktu yang telah diatur (Musyoka et al. 2016). RMSD biasanya digunakan untuk mengukur akurasi guna membandingkan suatu model molekul dengan model molekul yang berada pada kesetimbangan (Hyndman dan Koehler 2006). Perbedaan struktur yang kecil ditunjukkan dengan nilai RMSD yang kecil. RMSD protein yang dihitung berdasarkan perbedaan tulang punggung protein bertujuan mengidentifikasi ada atau tidaknya perubahan konformasi protein karena tulang punggung protein dapat merepresentasikan konformasi protein tersebut.

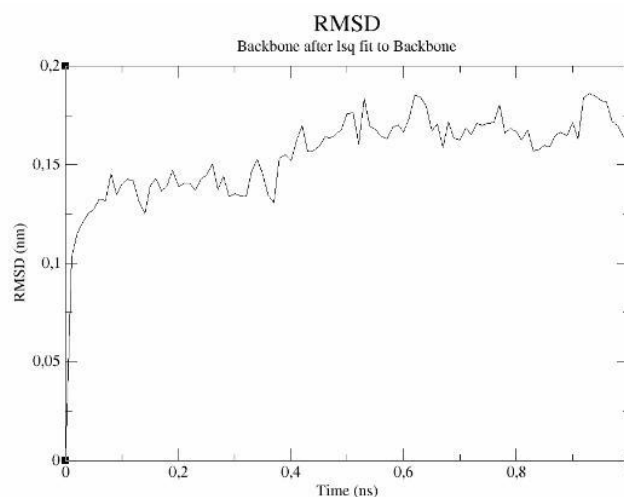
Simulasi dinamika molekuler protein dan ligan dilakukan dengan program Gromacs. Simulasi dinamika molekuler dilakukan dengan beberapa tahapan diantaranya yakni : penyiapan topologi menggunakan pdb2gmx dan Gedit , penyiapan box dan solvasi, menggunakan editconf dan genbox, Minimasi Energi menggunakan grompp dan mdrun, running simulasi, menggunakan grompp dan mdrun dan tahap terakhir, yaitu analisis grafik menggunakan Grace. Dalam simulasi ini digunakan metode dinamika molekuler dikarenakan dalam metode ini terjadi gerakan dari atom-atom pada sikloalkana yang dimana gerakan ini terus berlanjutnya dengan gerakan yang sama sehingga dengan melihat gerakan ini akan diketahui perilaku dari senyawa tersebut.

Simulasi dinamika molekuler memerlukan berkas masukan yang harus disiapkan terlebih dahulu meliputi persiapan protein dan molekul ligan. Pada tahap pertama, dilakukan Konversi pdb file. Pada tahap ini file berformat pdb diubah menjadi file gromos (.gro) dengan program pdb2gmx. Selain itu pdb2gmx juga membentuk file topologi ber-extension (.top). selanjutnya kompleks ligan-makromolekul dalam pelarut air. tahapan ini dilakukan agar simulasi berlangsung pada posisi yang tetap dan tidak ada perubahan struktur dari ligan. Pada tahap ini juga dilakukan penambahan counter-ions (Ion Na⁺) untuk membuat system menjadi netral dan seluruh system dilarutkan pada model air SPC untuk mengefesienkan waktu simulasi dan jarak standar yang digunakan. Selanjutnya pada tahap kedua, lakukan pembentukan box untuk simulasi agar simulasi terlihat nyata maka molekul harus dilarutkan ke dalam air. Pada tahap ini, program editconf akan menentukan jenis box serta ukuran box yang akan digunakan dalam simulasi. Pada Gromacs ada tiga jenis box yaitu triclinic, cubic, dan octahedron. Tahap Solvasi , adalah melarutkan molekul tersebut dalam box yang telah dibentuk oleh editconf. Dalam pelarutan ini digunakan program genbox.. Penyiapan box yang telah didefinisikan oleh editconf berdasarkan tipenya. Selain itu pada tahap ini ditentukan jenis model air yang akan digunakan dan menambahkan jumlah molekul air yang diperlukan untuk solvasi. Biasanya menggunakan spc (Simple Point Charge). Tahap berikutnya, adalah minimasi energy. Tahapan ini dilakukan untuk merelaksasi system dan dilakukan dalam dua tahapan : tahapan pertama merupakan minimisasi terhadap molekul air saja, dan tahap kedua merupakan

minimisasi terhadap seluruh sistem yaitu ligan dan molekul air. Proses penambahan hidrogen atau pemutusan ikatan hidrogen dapat menyebabkan atom-atom dalam protein terlalu dekat sehingga mungkin terjadi bentrokan antar atom. Oleh karena itu untuk menghilangkan bentrokan antar atom tersebut perlu dilakukan penyusutan energi terlebih dahulu. Gromacs menggunakan format file mdp untuk men-setup parameter. Dalam file mdp tersebut ditentukan jumlah iterasi serta jarak cut-off. Langkah awal penyusutan energi adalah menyiapkan file input dengan grompp. Sedangkan penyusutan energi dijalankan dengan mdrun. Lamanya waktu running tergantung dari cpu yang digunakan. Tahap Simulasi dinamika molekuler. Proses running simulasi dinamika molekuler hampir sama dengan penyusutan energi. Grompp menyiapkan file input untuk menjalankan mdrun. Sama hal dengan proses penyusutan energi, proses simulasi juga memerlukan file mdp untuk men-setup parameter. Sebagian besar option mdrun pada dinamika molekuler digunakan juga pada penyusutan energi kecuali `-x` untuk membentuk file trajektori. Tahap Analisis, Setelah simulasi selesai maka tahap terakhir adalah menganalisa hasil simulasi.

RMSD (Root Mean Square Deviation)

Root Mean Square Deviation atau akar kuadrat rata-rata deviasi merupakan ukuran yang sering digunakan dalam geometri 3 Dimensi molekul untuk membandingkan pergeseran atau perubahan konformasi molekul. Nilai dan gambaran RMSD, digambarkan dalam sebuah grafik yang diplot dengan waktu, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 4.19.



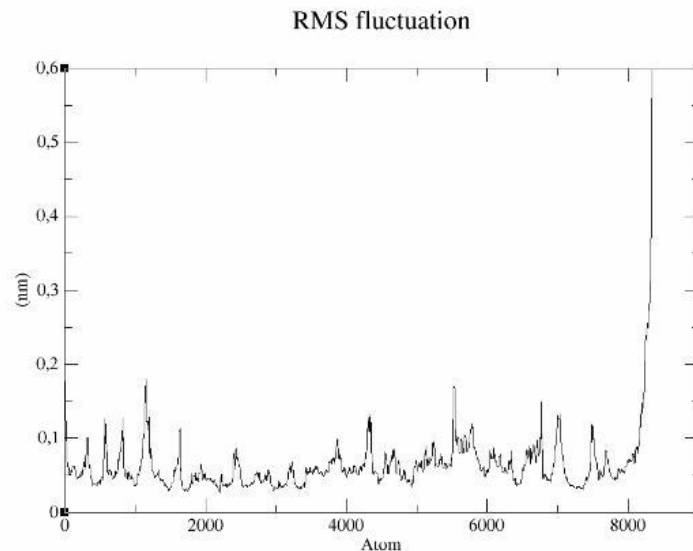
Peningkatan nilai RMSD menunjukkan bahwa struktur protein mulai terbuka dan ligan mulai mencari sisi ikatan atau kordinat yang sesuai pada protein tersebut, sedangkan nilai RMSD yang stabil menandakan bahwa konformasi maksimal protein terikat dengan *ligand* mulai tercapai sehingga protein mampu mempertahankan posisinya. Selain itu, adanya interaksi antar residu membuat protein cenderung mempertahankan strukturnya (Farkhani, 2012).

Simulasi dinamika molekul ini dilakukan dengan membandingkan dinamika internal protein dengan adanya ligan dan tanpa ligan. Untuk menganalisis dinamika sistem, dilihat dari fluktuasi sistem *versus* waktu simulasi. RMSD memainkan peran penting stabilitas protein (Elengoe *et al*, 2014). Pada simulasi protein dan ligan, terjadi peningkatan nilai RMSD diawal dan stabil pada waktu 0,1 ps sampai 0,3 ps. Peningkatan terjadi pada waktu 0,4 sampai simulasi selesai. Dari analisis RMSD simulasi protein dan ligan tampak lebih stabil karena fluktuasi lebih rendah daripada simulasi protein dan ligan. Nilai RMSD menunjukkan angka konstan pada 0,2 nm. Berdasarkan hasil analisis RMSD fluktuasi yang mengalami kenaikan menunjukkan struktur protein mulai terbuka dan kestabilan fluktuasi menunjukkan bahwa ligand telah mencapai kepada konformasi yang stabil berikatan dengan protein.

RMSF (Root Mean Square Fluctuation)

RMSF (Root Mean Square Fluctuation) atau akar kuadrat rata-rata fluktuasi adalah dalah ukuran dari deviasi antara posisi partikel dan beberapa posisi referensi. Berbeda dengan RMSD, RMSF dihitung terhadap masing-masing residu penyusun protein yakni melihat sejauh mana fluktuasi pergerakan masing-masing residu selama simulasi berlangsung. RMSF berfungsi untuk mengevaluasi fluktuasi nomor urutan residu asam amino penyusun protein selama simulasi (Elengoe, et al, 2014). Fluktuasi pada simulasi terjadi di sekitar 0,15 nm. Nilai RMSF menggambarkan pergeseran konformasi setiap residu asam amino yang

memberikan fleksibilitas protein. RMSF ditentukan dari waktu saat energi potensial memiliki fluktuasi minimal yakni dimulai dari 1 ns hingga akhir simulasi.



Dari hasil simulasi diperoleh nilai energi dari struktur diatas dimana hasil ini akan memiliki nilai energi sebelum simulasi dan sesudah simulasi. Perbedaan ini dapat dijelaskan karena dalam pada saat sebelum simulasi srutkturnya belum dalam keadaan yang konformasinya sudah stabil sehingga nilai energi dari setelah simulasi akan memiliki nilai yang lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa setelah dilakukan simulasi sudah dalam keadaan yang konformasinya stabil sehingga nilai energinya juga akan lebih rendah sebelum simulasi. Dalam simulasi ini digunakan metode dinamika molecular dikarenakan dalam metode ini terjadi gerakan dari atom-atom pada sikloalkana yang dimana gerakan ini terus berlanjutnya dengan gerakan yang sama sehingga dengan melihat gerakan ini akan diketahui perilaku dari senyawa tersebut. Dalam pencarian energi dari suatu senyawa dapat digunakan menggunakan program Grace. Secara keseluruhan, residu yang terlibat dalam interaksi ligan dan protein baik dari hasil penambatan molekuler maupun simulasi dinamika molekuler menunjukkan keberadaan yang relatif sama. Keseluruhan ligan telah menempati sisi pengikatan pada situs aktif sesuai dengan yang dilaporkan oleh Saqib & Siddiqi (2008).

Berdasarkan hasil analisis 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.

Kesimpulan

Dinamika molekul adalah teknik simulasi komputer yang mengamati pergerakan molekul molekul yang saling berinteraksi dengan menyimulasikan molekul yang saling menarik dan mendorong dan menabrak satu sama lain. Simulasi dinamika molekul memberikan informasi statik dan dinamik pada skala atomik yang selanjutnya dapat diolah menjadi informasi skala makroskopik seperti tekanan, temperature. Salah satunya adalah aplikasi gromacs yang dapat memvisualisasi struktur molekul dan dapat menyimulasi dinamika molekul. Dari hasil uji coba, dapat disimpulkan bahwa simulasi protein dan ligan terjadi peningkatan nilai RMSD diawal dan stabil pada waktu 0,1 ps sampai 0,3 ps. Peningkatan terjadi pada waktu 0,4 Dari analisis RMSD simulasi protein dan ligan tampak lebih stabil karena fluktuasi lebih rendah daripada simulasi protein tanpa ligan. Nilai RMSD menunjukkan angka konstan pada 0,2 nm Sedangkan pada RMSF terjadi fluktuasi pada simulaasi terjadi di sekitar 0,5

Daftar Pustaka

- Bradburry, J. (2005). From chinese medicine to anticancer drugs. *Drug Discovery Today*, 10, 1131-1132.
- Case, D.A., Darden, T., Wu, X., Brozell, S.R., Cheatham III, T.E., Steinbrecher, T., et al. (2010). *Amber 14 User's Manual*. San Fransisco: University of California. Hal 15-19.
- Fathurrahman, Abdillah. (2011). *Metode Eksperimen*. Bandung: CV. Yrama Widya.
- Kitchen, D., Decornez, H., Furr, J., & Bajorath, J. (2004). Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Application. *Nat Rev*. 935-949.
- Lasuncion M.A., Martin-Sanchez C., Canfran-Duque A., Busto, R. (2012). Postlanosterol biosynthesis of cholestrol and cancer. *SciVerse ScienceDirect*.

- 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] Benzohidrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis, *Chimica et Natura Acta* 3(2), 54-61.
- Ruswanto, Taufik H. (2013). Desain dan pemodelan molekul turunan 1,3-dibenzoil tiourea 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.
- Ruswanto, Mardianingrum, R., Nofianti, T., and Rahayuningsih, N. , 2017, Synthesis and Molecular Docking of Isonicotinohydrazide Derivatives as Anti-tuberculosis Candidates, *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, Vol. 15(3): 367-371, DOI: <https://doi.org/10.11113/mjfas.v15n3.1030>.
- Sun, L., Liu, J., Liu P., Yu Y., Ma L., Hu L. (2010). Immunosuppression effect of Withangulatin A from *Physalis angulata* L. via heme-oxygenase 1- dependent pathways. *Process Biochemistry*, 46, 482-288. Wolff, M. E. (1996). *Burgers Medicinal Chemistry and Drug Discovery 5th Edition Volume 1: Principle and Practices*. New York: Wiley Interscience
- Zhao Q., Xie B., Yan J., Zhao F., Xiao J., Yao L., Zhao B., Huang Y. (2011). In vitro antioxidant and antitumor activities of polysaccharides extracted from *Asparagus officinalis* L. *Carbohydrates Polymers*, 87, 392-396.