

SIMULASI DINAMIKA MOLEKULAR SENYAWA -2,6-DIMETHYL-4-(2-METHYL-2,3-DIHYDROBENZO[B][1,4]THIAZEPIN-4-YL)PHENOL PADA PROTEIN 4N00 SEBAGAI KANDIDAT SISTEM SARAF PUSAT MENGGUNAKAN APLIKASI GROMACS

Tita Karyawati¹, Ruswanto²

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

²Prodi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

Email : titakaryawati734@gmail.com

ABSTRAK

Sistem saraf pusat adalah sistem tubuh yang menerima dan memproses semua informasi dari seluruh bagian tubuh. Sistem saraf pusat dapat ditekan seluruhnya oleh penekan saraf pusat yang tidak spesifik misalnya hipnotik sedatif. Benzothiazepine bekerja langsung pada sistem saraf pusat dan memengaruhi dalam proses pengiriman sinyal di otak. Obat benzothiazepine inilah yang kemudian bekerja dengan cara meningkatkan respon sel saraf yang bertugas untuk memberikan sinyal „tenang“ ke sel-sel saraf lainnya. Gromacs merupakan salah satu aplikasi yang dapat melakukan simulasi dinamika molekuler berdasarkan persamaan hukum newton. Pada penelitian ini dilakukan studi simulasi dinamika molekuler dari senyawa -2,6-dimethyl-4-(2-methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)phenol sebagai penekan sistem saraf pusat. Kode reseptor yang digunakan adalah 4N00 yang di download dari situs protein data bank (PDB). Tujuan penelitian ini adalah untuk memperoleh gambaran dinamika molekul dari senyawa -2,6-dimethyl-4-(2-methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)phenol dengan protein 4N00 melalui simulasi dinamika molekuler yang di lakukan dengan aplikasi gromacs. Hasil RMSD menunjukkan nilai x,y yang di dapat dari grafik RMSD adalah (0,140441 ; 0,148179). Dengan asam amino Val yang didapat.

Kata kunci : Sistem Saraf Pusat, Benzothiazepin, Dinamika Molekular, Aplikasi Gromacs

ABSTRACT

The central nervous system is the body's system that receives and processes all information from all parts of the body. The central nervous system can be completely suppressed by non-specific central nerve suppressants such as sedative hypnotics. Benzothiazepine works directly on the central nervous system and affects the process of sending signals in the brain. This benzothiazepine drug then works by increasing the nerve cell response which is responsible for providing a 'calm' signal to other nerve cells. Gromacs is an application that can do molecular dynamics simulations based on Newton's legal equation. In this study a molecular dynamics simulation study of the compounds -2,6-dimethyl-4- (2-methyl-2,3-dihydrobenzo [b] [1,4] thiazepine-4-yl) phenol as a suppressor of the central nervous system. The receptor code used is 4N00 which is downloaded from the bank's protein data website (GDP). The purpose of this study was to obtain molecular dynamics of the compounds of -2,6-dimethyl-4- (2-methyl-2,3-dihydrobenzo [b] [1,4] thiazepine-4-yl) phenol with 4N00 protein through simulation molecular dynamics that are done with the gromacs application. The RMSD results show the value of x, y obtained from the RMSD graph is (0.140441; 0.148179). With Val amino acids obtained.

Keywords: Central Nervous System, Benzothiazepine, Molecular Dynamics, Gromacs Application

PENDAHULUAN

Sistem saraf pusat adalah sistem tubuh yang menerima dan memproses semua informasi dari seluruh bagian tubuh. Sistem saraf pusat dapat ditekan seluruhnya oleh penekan saraf pusat yang tidak spesifik misalnya hipnotik sedatif. Sistem saraf mengkoordinasi, menafsirkan dan mengontrol interaksi antara individu dengan lingkungan sekitarnya. Susunan saraf pusat terdiri atas otak besar, batang otak, otak kecil dan sumsum tulang belakang dan diliputi oleh selaput otak (metix) yang terdiri atas pachmenix dan leptomenix obat yang bekerja pada sistem saraf pusat terbagi menjadi

obat antikonvulsi, psikotropik, anestetik umum hipnotik-sedatif, antiperkinson, analgesik-anti piretik serta anti inflamasi. Obat hipnotik-sedatif dan penenang sering dicampurkan karena bebas tumpang-tindihnya. (Ganiswara.S.G. 1995)

Pada umumnya penyakit stress dan gangguan jiwa dapat diobati dengan obat-obatan penekan system saraf pusat. Obat-obatan ini bekerja terhadap system saraf pusat dengan mempengaruhi fungsi-fungsi psikis dan proses-proses mental misalnya obat antipsikotik dan antidepresan (Tjay dan Rahardja, 2002). Penggunaan obat-obatan tersebut kadang menimbulkan efek samping yang serius dengan aktivitas yang belum tertentu

optimal. Oleh karena itu, perlu adanya usaha pengembangan obat baru yang lebih aktif dan lebih selektif dengan efek samping dan toksisitas yang seminimal mungkin (Siswandono dan Soekardjo, 2006).

Benzothiazepine bekerja langsung pada sistem saraf pusat dan memengaruhi dalam proses pengiriman sinyal di otak. Obat benzothiazepine inilah yang kemudian bekerja dengan cara meningkatkan respon sel saraf yang bertugas untuk memberikan sinyal „tenang“ ke sel-sel saraf lainnya. Efek yg ditimbulkan benzothiazepin merupakan hasil kerja golongan ini pada SSP dengan efek utama yaitu sedasi, hipnosis, pengurangan terhadap rangsangan emosi, relaksasi otot dan antikonvulsan. Turunan benzothiazepin adalah obat pilihan yang banyak digunakan sebagai sedatif-hipnotik karena mempunyai efikasi dan batas keamanan lebih besar dibanding turunan sedatif-hipnotika lain, yang antara lain menyangkut efek samping, pengembangan toleransi, ketergantungan obat, interaksi obat dan kematian akibat kelebihan dosis. Mekanisme kerja turunan benzothiazepin adalah dengan menekan transmisi sinaptik pada sistem pengaktifan retikula di otak dengan cara mengubah permeabilitas membran sel sehingga mengurangi rangsangan sel postinaptik dan terjadi deaktivasi korteks serebral. Turunan benzothiazepin mengikat reseptor khas di otak dan meningkatkan transmisi sinaptik GABA (gamma-aminobutyric acid) dengan cara meningkatkan pengaliran klorida membran postsinaptik dan menurunkan pergantian norepinefrin, katekolamin, serotonin dan lain-lain amin biogenik dalam otak, dan hal ini kemungkinan bertanggungjawab pada beberapa efek farmakologisnya (Siswandono dan Soekardjo, 2006).

Komputer menjadi sarana penting bagi kehidupan masyarakat, terutama dalam bidang kimia. Sekarang ini cukup banyak aplikasi-aplikasi kimia non-komersial tersedia dalam versi windows maupun linux. Saat ini, desain dan penemuan obat telah banyak dilakukan dengan bantuan computer (Ruswanto, 2019; Ruswanto, 2018; Ruswanto, 2013; Ruswanto, 2015; Ruswanto, 2017). Aplikasi-aplikasi tersebut sangat bermanfaat tidak hanya dalam memvisualisasikan struktur molekul tapi juga untuk melakukan simulasi dinamika molekuler.

Dinamika molekuler adalah suatu bentuk simulasi komputer dimana atom dan molekul diizinkan untuk berinteraksi dalam jangka waktu tertentu dengan pendekatan secara fisik yang diketahui memberikan pandangan dari gerak dan partikel. Dinamika molekuler merupakan tahapan lebih lanjut dari mekanika molekuler

METODE PENELITIAN

1. Alat

dan didasari oleh prinsip bahwa atom dari suatu molekul merasakan kekuatan untuk bergerak (Becker, et al., 2001). Dinamika molekuler merupakan suatu simulasi secara virtual yang dapat digunakan untuk melihat interaksi mikroskopik antar molekul. Melalui simulasi dinamika molekuler, akan didapatkan data-data statik dan dinamik antar molekul yang berikatan pada skala atomik, seperti kecepatan, rheologi, maupun gangguan yang bergantung kepada waktu (Allen, 2004).

Hingga kini, perkembangan terhadap simulasi dinamika molekuler terus berlanjut. Simulasi dinamika molekuler secara luas digunakan untuk memperoleh informasi mengenai pergerakan serta perubahan konformasi struktur suatu protein maupun makromolekul biologis lainnya tiap satuan waktu. Simulasi dinamika molekuler dapat digunakan dengan menggunakan beberapa aplikasi seperti Gromacs. Melalui simulasi dinamika molekuler yang dilakukan, maka informasi kinetika dan termodinamika suatu protein dapat ditelusuri lebih lanjut (Karplus & Kuriyan, 2007).

Gromacs merupakan salah satu aplikasi yang dapat melakukan simulasi dinamika molekuler berdasarkan persamaan hukum newton. *Gromacs* pertama kali dikembangkan oleh grup Herman Berendsens, departemen Biofisika Kimia, Universitas Groningen, dengan kontribusi dari beberapa pengembang pendahulu dan masa kini di seluruh dunia (Supercomputing Centre, 2009). *Gromacs* merupakan paket *software* gratis serbaguna untuk melakukan dinamika molekuler, dengan kata lain mensimulasi persamaan gerak Newton terhadap suatu system yang mengandung ratusan hingga jutaan partikel. *Software* ini dirancang khusus untuk molekul biokimia seperti protein dan lipid yang memiliki banyak interaksi ikatan yang rumit. *Gromacs* sangat cepat dalam menghitung interaksi *non-bonding* yang seringkali mendominasi simulasi, sehingga dapat digunakan untuk meneliti system non-biologik seperti polimer.

Gromacs mudah dioperasikan dengan file topologi dan parameter yang ditulis dengan format teks yang jelas. Program ini menggunakan antarmuka (*interface*) sederhana dengan pilihan *line* perintah untuk input dan output file (Spoel, Erik, Berk, Gerrit, Alan, & Herman, 2005).

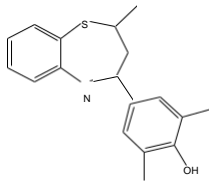
Peralatan yang digunakan berupa perangkat keras dan lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa personal computer dengan spesifikasi Intel® Core™ i5-8400 CPU @ 2.80GHz, 8.00 GB of RAM 64-bit

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

2. Bahan

Bahan penelitian ini menggunakan senyawa -2,6-dimethyl-4-(2-methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)phenol. Kode reseptor yang digunakan adalah 4N00 yang di download dari situs protein data bank (PDB).

Struktur senyawa ligan :



3. Prosedur (uji in silico)

Penyiapan struktur protein dan ligan

Struktur protein diunduh pada situs www.rcsb.org/pdb, Kode PDB yang digunakan 4n00. Makromolekul kemudian dipisahkan antara protein dan ligan disave proteinnya menggunakan program Molegro Molecular Viewer. Dengan format .pdb.

Struktur induk -2,6-dimethyl-4-(2-methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)phenol dipisahkan antara protein dan ligan, disave ligannya, menggunakan program Molegro Molecular Viewer. Dengan format .pdb.

Simulasi Dinamika Molekular

Tahap-tahap simulasi dinamika molecular sebagai berikut :

a. Penyiapan topologi

Pada tahap ini file berformat pdb yang merupakan protein target dan ligand -2,6-dimethyl-4-(2-methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)phenol dari hasil *docking* dengan energi dan pose terbaik. Penyiapan topologi protein menggunakan program *pdb2gmx*. Hasil dari penyiapan topologi menghasilkan file .gro dari ligand dan protein yang digabungkan, file *topol.top*, dan *.itp*. Menggunakan perintah seperti *pdb2gmx -f 1LYD.pdb -water tip3p*.

b. Penyiapan Box dan Solvasi

Tahap selanjutnya adalah melarutkan molekul tersebut dalam box yang telah dibentuk oleh *editconf*. Dalam pelarutan ini digunakan program *genbox*.

```
$ gmx editconf -f complex.gro -o newbox.gro -bt dodecahedron -d 1.0
```

```
$ gmx solvate -cp newbox.gro -cs spc216.gro -p topol.top -o solv.gro
```

c. Tahap minimisasi energi

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 minimisasi 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 minimisasi energi adalah menyiapkan *file input* dengan *grompp*. Lamanya waktu *running* tergantung dari cpu yang digunakan.

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

```
$ gmx mdrun -v -deffnm em
```

d. Ekuilibrasi Sistem

Ekuilibrasi dilakukan untuk menstabilkan sistem, sehingga sistem mencapai keadaan konstan sebelum menjalani simulasi dinamika molekuler. Tahap ini dilakukan untuk membuat sistem berada pada temperatur, volume, dan tekanan yang konstan.

e. Produksi Simulasi Dinamika Molekular

Sebelum produksi dilakukan, harus dilakukan pengecekan terhadap empat parameter; yaitu suhu, energi potensial, berat jenis, dan *RMSD* (*Root Mean Square Deviation*). Proses produksi menghasilkan file *.trr* yang selanjutnya digunakan untuk analisis hasil simulasi dinamika molecular.

```
$ gmx grompp -f md.mdp -c npt.gro -t npt.cpt -p topol.top -n index.ndx -o md_0_10.tpr
```

```
$ gmx mdrun -deffnm md_0_10
```

f. Analisis

Setelah simulasi selesai maka tahap terakhir adalah menganalisa hasil simulasi dengan beberapa program berikut:

```
$ gmx trajconv -s md_0_10.tpr -f md_0_10.xtc -o analisis.xtc -center -pbc mol -ur compact
```

```
$ gmx g_energy -f analisis.xtc -o output.gro
```

```
$ gmx g_energy -f output.gro -o energi.gro
```

- `g_rms` untuk mengkalkulasi nilai akar kuadrat deviasi dari struktur Kristal


```
$ gmx rms -s md_0_10.tpr -f analisis.xtc
-o rmsd.xvg -tu ns Pilih "4 (backbone)"
$ gmx rmsf -s md_0_10.tpr -f analisis.xtc
-o rmsf.xvg Pilih "4 (backbone)"
```

Parameter yang akan dianalisis adalah fluktuasi energi potensial, RMSD (*Root Mean Square Deviation*), RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dinamika molekuler adalah suatu bentuk simulasi komputer dimana atom dan molekul diizinkan untuk berinteraksi dalam jangka waktu tertentu dengan pendekatan secara fisik yang diketahui memberikan pandangan dari gerak dan partikel. Dinamika molekuler merupakan tahapan lebih lanjut dari mekanika molekuler dan didasari oleh prinsip bahwa atom dari suatu molekul merasakan kekuatan untuk bergerak. Simulasi dinamika molekuler dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan informasi mengenai interaksi kompleks protein-ligand 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 ligand.

Simulasi dinamika molekuler menggunakan program `gromacs`, tahapan simulasi dinamika molekuler yaitu penyiapan topologi, penyiapan box dan solvasi, penambahan ion, minimasi energi, ekuilibrisasi, simulasi produksi, dan analisis.

Pada tahap ini file berformat `pdb` yang merupakan protein target dan ligand *-2,6-dimethyl-4-(2-methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)phenol* dari hasil *docking* dengan energi dan pose terbaik. Mengubah file `.pdb` ke `gro` dilakukan karena aplikasi `gromacs` hanya dapat membaca file `.pdb` sebagai `gro` dan dilakukan pengkomplekan antara protein dan ligan menjadi 1 sistem. Penyiapan topologi dilakukan cara memisahkan dari kompleks suatu ligand dan protein hasil *docking* dengan energi bebas yang terbaik. Penyiapan topologi protein menggunakan `pdb2gmx` dengan aplikasi `gromacs` dan untuk ligan penyiapan topologi. Hasil dari penyiapan topologi menghasilkan file `.gro` dari ligan dan protein yang digabungkan, file `topol.top`, dan `.itp`. Tahapan ini dilakukan agar simulasi berlangsung pada posisi yang tetap dan tidak ada perubahan struktur atom-atom backbone residu maupun ligan.

Tahap penyiapan box dan solvasi selanjutnya adalah melarutkan molekul tersebut dalam box yang telah dibentuk oleh `editconf`. Dalam pelarutan ini digunakan

program `genbox`. `Genbox` akan membangkitkan box yang telah didefinisikan oleh `editconf` berdasarkan tipenya. System dibentuk dalam sebuah box yang berfungsi untuk membatasi interaksi system, dan solvasi berfungsi untuk penambahan air dalam system. Selain itu pada tahap ini ditentukan jenis model air yang akan digunakan dan menambahkan jumlah molekul air yang diperlukan untuk solvasi.

Tahap minimisasi dilakukan untuk merelaksasikan sistem. Minimisasi ini dilakukan melalui dua tahapan. Tahap pertama merupakan minimisasi terhadap molekul air saja, dengan menahan pergerakan protein dari residu 270 -780. Tahap kedua adalah minimisasi terhadap seluruh sistem yang sudah dilarutkan dalam air. Minimisasi dilakukan untuk menghindari kontak antar atom yang tidak diinginkan (Lee, Deng, Briggs, & Duan, 2008). Tahap minimisasi energi, bertujuan untuk merelaksasi interaksi ikatan. Tahap ini menunjukan terjadinya penurunan energi potensial dan menghasilkan konformasi yang lebih stabil. Dilakukan minimisasi energi bertujuan untuk menghindari bentrokan antar atom yang kemungkinan ada pada saat proses penambahan hidrogen atau pemutusan ikatan hidrogen pada fase pengisian air dalam *box*. Hal tersebut menyebabkan atom-atom di dalam protein terlalu dekat sehingga mungkin terjadi bentrokan atom.

Ekuilibrisasi dilakukan untuk menstabilkan sistem, sehingga sistem mencapai keadaan konstan sebelum menjalani simulasi dinamika molekuler. Tahap ini dilakukan untuk membuat sistem berada pada temperatur, volume, dan tekanan yang konstan.

Sebelum produksi dilakukan, harus dilakukan pengecekan terhadap empat parameter; yaitu suhu, energi potensial, berat jenis, dan RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Proses produksi menghasilkan file `.trr` yang selanjutnya digunakan untuk analisis hasil simulasi dinamika molekuler.

Dalam `Gromacs` terdapat beberapa jenis format file yang digunakan yaitu:

- a. File `trr`
Format file `trr` merupakan format file yang berisi data-data trajektori untuk simulasi. File ini menyimpan informasi mengenai koordinat, kecepatan, gaya serta energi.
- b. File `edr`
Format file `edr` merupakan format file yang member informasi mengenai besarnya energi yang dihasilkan selama simulasi dan penyusutan energi.
- c. File `pdb`

Format file pdb merupakan bentuk format file yang digunakan oleh Brookhaven protein data bank. File ini berisi informasi mengenai posisi atom dalam struktur molekul, dan koordinat protein tersebut berdasarkan record ATOM dan HEATM.

d. File xvg

Format file xvg merupakan bentuk format file yang dapat dijalankan oleh aplikasi Grace. File ini digunakan untuk menampilkan data dalam bentuk grafik.

e. File xtc

Format file xtc merupakan format portable dari data trajektori. File ini menampilkan data trajectory suatu atom dalam bentuk koordinat kartesian.

f. File gro

Format file gro merupakan format file yang memberikan informasi mengenai struktur molekul dalam format gromos87. Informasi struktur molekul ditampilkan dalam bentuk kolom, dimulai dari posisi kiri ke kanan.

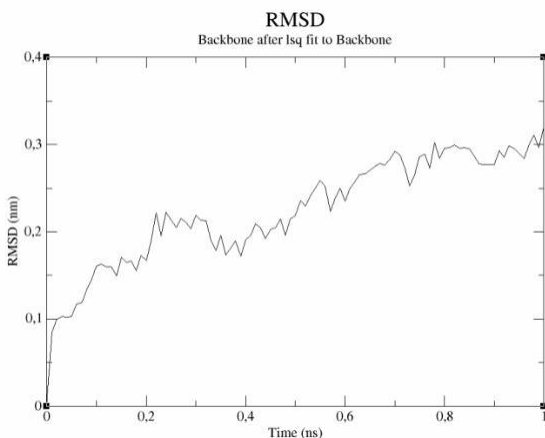
g. File tpr

File tpr merupakan bentuk format file yang berupa binary yang digunakan sebagai file input dalam simulasi. File ini tidak bisa dibaca melalui editor normal.

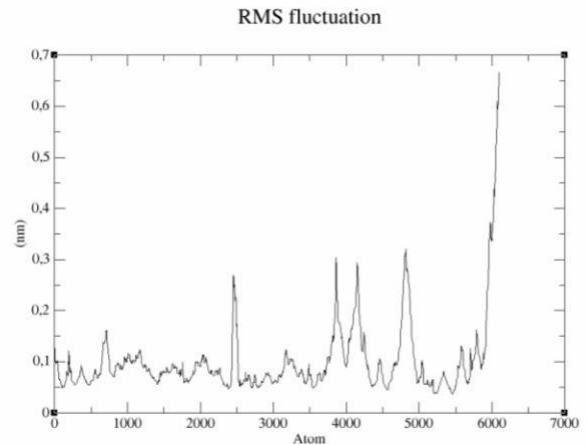
h. File mdp

Format file mdp merupakan format file yang memungkinkan user untuk mengatur setting parameter dalam simulasi ataupun penyusutan energi.

Analisa yang dilakukan yaitu analisa terhadap RMSD (*Root Mean Square Deviation*), RMSF (*Root Mean Square Fluktuatif*), dan interaksi *ligand* dengan residu asam amino pada protein target.



Gambar 1. RMSD (*Root Mean Square Deviation*)



Gambar 2. RMSF (*Root Mean Square Fluktuatif*)

Atom	X	Y	Z	X	Y	Z
41SPHE HE1 5446	5.812	7.288	3.651	0.2203	0.3587	-0.1829
41SPHE CZ 5447	6.009	7.302	3.584	0.2550	-0.0918	0.0402
41SPHE HZ 5448	5.998	7.232	3.584	-1.2242	0.1000	0.1878
41SPHE CD2 5449	6.140	7.458	3.707	-0.6827	0.8551	-0.3883
41SPHE HD2 5450	6.242	7.505	3.723	-0.8206	0.2221	-0.0655
41SPHE CE2 5451	6.127	7.373	3.591	-0.2663	0.8232	0.7451
41SPHE HE2 5452	6.200	7.336	3.528	-1.0882	-0.0868	-0.2338
41SPHE C 5453	6.090	7.613	4.163	-0.2728	-0.0283	0.0732
41SPHE O 5454	6.001	7.686	4.200	-0.0755	0.2498	-0.5938
416ALA N 5455	6.211	7.631	4.235	0.0230	-0.2629	0.0709
416ALA HN 5456	6.285	7.568	4.190	-0.0289	-1.0913	1.8638
416ALA CA 5457	6.243	7.735	4.299	-0.0527	0.0420	-0.4896
416ALA HA 5458	6.183	7.821	4.271	-0.6213	0.6646	2.3101
416ALA CB 5459	6.221	7.707	4.450	0.1992	-0.1601	0.1220
416ALA HB1 5460	6.190	7.800	4.490	1.9261	0.2287	0.5388
416ALA HB2 5461	6.138	7.633	4.460	0.2795	-0.0806	1.8035
416ALA HB3 5462	6.316	7.670	4.493	0.0938	1.0484	1.6785
416ALA C 5463	6.377	7.783	4.273	-0.3125	0.5598	0.6092
416ALA O 5464	6.464	7.713	4.218	-0.0315	-0.2618	-0.7334
417VAL N 5465	6.418	7.895	4.326	-0.4690	-0.7610	1.8678
417VAL HN 5466	6.352	7.950	4.376	0.0886	0.0637	0.9179
417VAL CA 5467	6.552	7.953	4.368	0.8507	-0.3327	0.2488
417VAL HA 5468	6.557	7.952	4.290	2.5530	-2.5747	0.2785
417VAL HB 5469	6.560	8.096	4.358	-0.4634	0.6681	0.0792
417VAL HB 5470	6.525	8.092	4.463	-0.8117	-0.8282	0.3604
417VAL CG1 5471	6.703	8.155	4.352	-0.3208	0.0856	0.1651
417VAL HG11 5472	6.714	8.260	4.387	1.3762	0.6169	-1.7346
417VAL HG12 5473	6.778	8.187	4.418	-0.8918	0.1776	0.8398

Gambar 3. penentuan asam amino

RMSD (*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, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 1.

Sistem dengan ligan *-2,6-dimethyl-4-(2-methyl-2,3 dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)phenol* menunjukkan grafik nilai RMSD yang stabil pada 0,2nm namun pada waktu ke-0,6, sistem mengalami kenaikan nilai RMSD menjadi 0,25nm. Peningkatan nilai RMSD menunjukkan bahwa struktur enzim mulai terbuka dan ligan mulai mencari sisi ikatan atau koordinat yang sesuai pada protein tersebut. Ligan akan memulai aksinya untuk mencari sisi ikatan atau koordinat 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. Dengan penambahan waktu simulasi, maka akan dapat dilakukan

analisis lebih mendalam tentang kestabilan ikatan yang terjadi antara ligan makromolekul. Nilai x_y yang di dapat dari grafik RMSD adalah (0,140441 ; 0,148179).

RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*) atau akar kuadrat rata-rata fluktuasi adalah ukuran deviasi antara posisi partikel dan beberapa posisi referensinya. Berbeda dengan RMSD, RMSF dihitung terhadap masing-masing residu protein, yakni melihat sejauh mana fluktuasi pergerakan masing-masing residu selama simulasi berlangsung. Nilai RMSF secara garis besar akan menggambarkan pergeseran konformasi setiap residu asam amino yang memberikan fleksibilitas protein. RMSF ditentukan dari waktu ketika energi potensial mengalami fluktuasi minimal, yakni dimulai dari 1 nanodetik hingga akhir simulasi. RMSF berfungsi untuk mengevaluasi fluktuasi nomor urutan residu asam amino penyusun protein selama simulasi (Elengoe, *et al*, 2014). Nilai dan gambaran RMSF, digambarkan dalam sebuah grafik, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan, Perkembangan dunia komputasi memungkinkan para ahli kimia untuk melakukan simulasi dinamika molekuler terhadap ratusan bahkan ribuan atom dengan bantuan komputer. Simulasi dinamika molekuler merupakan suatu teknik untuk menyelidiki struktur dari suatu atom berdasarkan interaksinya dengan atom lain. Penulisan ini memperkenalkan Gromacs sebagai salah satu aplikasi yang mampu melakukan simulasi dinamika molekuler terutama untuk protein. Hasil RMSD menunjukkan nilai x_y yang di dapat dari grafik RMSD adalah (0,140441 ; 0,148179). Dan nilai x_y yang di dapat dari grafik RMSF adalah (5469,61 ; 0,0338235) dengan menunjukkan asam amino Val yang di dapat.

Dihaasilkan interaksi ligan dengan residu asam amino. Bisa di lihat pada gambar 3. Asam amino Val (valin) merupakan asam amino esensial. Sifat valin dalam air hidrofobik (takut air) karena tidak bermuatan.

DAFTAR PUSTAK

1. Allen, Michael P. Introduction to Molekuler Dynamics Simulastion. John Von Neuman Institute for computing.2004.vol23
2. Becker, O.M., MacKerrel, A.D., Roux, B., Watanabe, M. (2001). Computational Biochemistry and Biophysics. Marcel Dekker Inc., New York.
3. Ganiswara.S.G. 1995.“Farmakologi dan Terapi”

Fakultas kedokteran UI. Jakarta.

4. Karplus, M., & Kuriyan, J. (2005). Molecular Dynamics and Protein Function. PNAS. 6679-6685.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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>.
10. Siswandono dan Soekarjo, B., 2006, *Kimia Medisinal*, jilid II, Airlangga University Press, Surabaya, hal 346-353.
11. Spoel, D V, Erik, L., Berk, H., Gerrit, G., Alan, E. M., & Herman, J. C. (2005). Gromacs: Fast, flexible, and free. *J, Comput, Chem.*, 26(16).
12. Supercomputing Centre, L. (2009, December 10). GROMACS; A molecular dynamics package. Diunduh tanggal 25 Januari 2010 pukul 20.23 dari Leibniz Rechenzentrum : <http://www.lrz-muenchen.de/services/software/chemie/gromacs/index.html>.
13. Tjay dan Rahardja, 2002, *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*, Edisi V, PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta