

**DOCKING OLIGOMER HEPARIN 2S DAN 2SNS DENGAN
KONFORMASI IDURONAT $2S_0$ PADA KOMPLEK RESEPTOR FGFR1-
FGF2 SEBAGAI ANTIKANKER**

SKRIPSI

**Oleh :
NILNAR ROHMATI MAULIDIA
NIM. 16630113**



**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**DOCKING OLIGOMER HEPARIN 2S DAN 2SNS DENGAN
KONFORMASI IDURONAT 2S_0 PADA KOMPLEK RESEPTOR FGFR1-
FGF2 SEBAGAI ANTIKANKER**

SKRIPSI

**Oleh:
Nilnar Rohmati Maulidia
NIM. 16630113**

**Diajukan Kepada:
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**DOCKING OLIGOMER HEPARIN 2S DAN 2SNS DENGAN
KONFORMASI IDURONAT ²S₀ PADA KOMPLEK RESEPTOR FGFR1-
FGF2 SEBAGAI ANTIKANKER**

SKRIPSI

**Oleh:
NILNAR ROHMATI MAULIDIA
NIM. 16630113**

**Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal: 10 Desember 2021**

Pembimbing I



**Himmatul Barroroh, M.Si
NIP. 19760611 200501 2 006**

Pembimbing II



**Lulu'atul Hamidatu Ulya, M.Sc
NIDT. 199009006 20180201 2 239**

**Mengesahkan,
Ketua Program Studi**




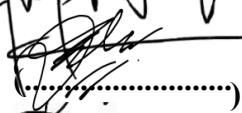

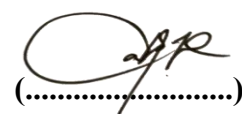
**Rachmawati Ningsih, M.Si
NIP. 19810811 200801 2 010**

**DOCKING OLIGOMER HEPARIN 2S DAN 2SNS DENGAN
KONFORMASI IDURONAT ²S₀ PADA KOMPLEK RESEPTOR FGFR1-
FG2 SEBAGAI ANTIKANKER**

SKRIPSI

**Oleh:
Nilnar Rohmati Maulidia
NIM. 16630113**

**Telah Dipertahankan di Depan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 10 Desember 2021**

Penguji Utama	: Dr. Anton Praseyyo, M.Si NIP. 19770925 200604 1 003	
Ketua penguji	: Vina Nurul Istighfarini, M.Si NIP. LB 63025	
Sekretaris Penguji	: Himmatul Barroroh, M.Si NIP. 19750730 200312 2 001	
Anggota Penguji	: Lulu'atul Hamidatu Ulya, M.Sc NIP. 19900906 20180201 2 007	

**Mengesahkan,
Ketua Program Studi**



Rachmawati Ningsih, M.Si
NIP. 19810811 200801 2 010

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nilnar Rohmati Maulidia
NIM : 16630113
Jurusan : Kimia
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Penelitian : Docking Oligomer Heparin 2S dan 2SNS dengan
Konformasi Iduronat 2S_0 pada Komplek Reseptor FGFR1-
FGF2 sebagai Antikanker

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 10 Desember 2021
Yang membuat pernyataan,

A 10,000 Rupiah postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPUULUH RIBU RUPIAH', 'TOL. 20', 'METERAI TEMPEL', and 'AD703AJX548342375'.

Nilnar Rohmati Maulidia
NIM. 16630113

PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirabbil' alamin dengan mengucapkan syukur kepada Allah Swt. saya persembahkan skripsi ini kepada:

Ayah dan ibukku tercinta, terbaik, tersayang, terpengertian dan terhebat

Karya ini kupersembahkan untuk sepasang malaikatku yang setiap sujud panjangnya selalu berdo'a untuk kebikan dan kelancaranku. Orang tua yang selalu senantiasa mendengarkan keluh kesahku dengan penuh kesabaran. Mungkin lidahku terlalu kelu untuk mengucapkan terima kasih, tapi akan ku buktikan rasa terima kasihku dengan kesuksesanku suatu saat nanti, aamiin.

Dosen-dosen yang mengajariku, dosen wali, doseem pembimbing dan pengijiku

Karya ini kupersembahkan kepada kalian semua yang telah banyak membimbing dan memberikan ilmu baru kepada saya, terkhusus Ibu Himmatul Barroroh, M.Si selaku dospem, Ibu Lulu,atu Hamidatu Ulya, M.Sc selaku dospem agama, Bapak Dr. Anton Prasetyo, M.Si dan Ibu Vina Nurul Istighfarini, M.Si selaku penguji, yang begitu sabar membimbing, mengarahkan, dan memberikan saran dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini. Semoga ilmu yang diberikan menjadi berkah dan bermanfaat untuk kedepannya.

Teman-teman dan sahabatku yang terbaik

Karya ini kupersembahkan kepada kalian yang senantiasa memberikan bantuan, dukungan, semangat, dan saran-saran untuk terus berjuang dalam penulisan skripsi ini. Khususnya Oktet C, Teampurapura yang asal bentuk, Nilna A.R, mba afif, putri, ainun yang dapat memberikan motivasi dan selalu kureptin dengan pertanyaan-pertanyaan. Mas Kamal sebagai pendulu di bidang komputasi dari awal mengajarkan mengenai aplikasi komputasi.

MOTTO

Q.S. An-Nahl: 1

أَتَىٰ أَمْرُ اللَّهِ فَلَا تَسْتَعْجِلُوهُ سُبْحٰنَهُ وَتَعٰلَىٰ عَمَّا يُشْرِكُونَ

Ketetapan Allah pasti datang, maka janganlah kamu meminta agar dipercepat (datang)nya. Mahasuci Allah dan mahatinggi Dia dari apa yang mereka persekutukan.

"Saat kita kembali melihat ke belakang, yang diperlukan bukanlah penyesalan tapi Evaluasi. Saat kita melihat ke depan, yang diperlukan bukanlah rasa cemas tapi pertimbangan yang seksama." ~Hidup Apa Adanya/Kim Suhyun. Pengalaman hanyalah suatu kejadian di masa lalu dan kamu tidak punya keharusan tenggelam pada efeknya. Kamupun juga tidak perlu risau dan khawatir akan hal-hal yang kemungkinannya belum diketahui. Rileks!!

We got that power, power, 네가 나를 볼 때, 에
서로 같은 마음이 느껴질 때
Power, power, 더 강해지는 걸
Turn the music up now, now

Power of life My EXO & Cut Syifa Hanasalsabila

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah Swt. atas anugerah dan hidayah-Nya yang dilimpahkan kepada penulis untuk dapat menyelesaikan laporan hasil dengan judul **“DOCKING OLIGOMER HEPARIN 2S DAN 2SNS DENGAN KONFORMASI IDURONAT 2S_0 PADA KOMPLEK RESEPTOR FGFR1-FGF2 SEBAGAI ANTIKANKER”**. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu sehingga naskah ini dapat terselesaikan dengan baik, ucapan dikhususkan kepada:

1. Ketua Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang Ibu Rachmawati Ningsih, M.Si.
2. Orang tua tercinta Bapak Sulisno dan Bu Suprihatin yang telah memberikan do'a, nasihat, pengertian, dan dukungan baik moril maupun materi sehingga penulisan ini berjalan dengan baik dan lancar.
3. Ibu Himmatul Barroroh, M.Si selaku pembimbing I, Ibu Lulu'atul Hamidatu Ulya, M.Sc selaku pembimbing II, Bapak Dr. Anton Prasetyo, M.Si selaku penguji utama, dan Ibu Vina Nurul Istighfarini, M.Si selaku ketua penguji yang telah meluangkan waktu dan pemikirannya dalam membimbing penulis hingga penulisan skripsi selesai.
4. Segenap Bapak Ibu dosen beserta staff administrasi jurusan kimia atas ilmu, wawasan, serta pengalaman yang telah diajarkan selama ini.
5. Teman-teman mahasiswa kimia angkatan 2016 dan semua pihak yang terlibat dalam memberikan motivasi, saran, dan semangat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan laporan hasil skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga tugas ini dapat bermanfaat dan menambah khasanah ilmu pengetahuan kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi *Amin Ya Robbal Alamin*.

Malang, 10 Desember 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iv
PERSEMBAHAN.....	v
MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR ISTILAH.....	xv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
مستخلص البحث.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1... Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan.....	6
1.4 Batasan Masalah.....	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Heparin.....	8
2.2 Kanker.....	14
2.3 FGFR1-FGF2 Komplek.....	17
2.4 Protein dan Asam Amino.....	18
2.5 Protein Data Bank.....	23
2.6 Interaksi Protein dan Ligan.....	23
2.7 Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>).....	32
2.8 Aplikasi Komputasi.....	35
2.8.1 Chimera.....	35
2.8.2 Autodock.....	35
2.8.3 Discovery Studio Visualization.....	37
2.8.4 YASARA.....	37
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	39
3.1 Pelaksanaan Penelitian.....	39
3.2 Alat dan Bahan.....	39
3.2.1 Alat.....	39
3.2.2 Bahan.....	39
3.3 Rancangan Penelitian.....	40
3.4 Tahapan Penelitian.....	41

3.5	Prosedur Penelitian.....	41
3.5.1	Preparasi Struktur Ligan dan Reseptor.....	41
3.5.2	Proses <i>Molecular Docking</i>	42
3.5.3	Visualisasi Molekul.....	44
3.5.4	Validasi <i>Docked Complex</i>	44
3.5.5	Analisis Data.....	45
BAB IV	PEMBAHASAN.....	46
4.1	Persiapan Makromolekul FGFR1-FGF2.....	46
4.1.1	Pengunduhan Makromolekul.....	46
4.1.2	Pemisahan Rantai FGFR1-FGF2.....	46
4.1.3	Preparasi makromolekul FGFR1-FGF2.....	48
4.2	Preparasi Ligan Heparin.....	49
4.3	Penambatan molekuler (<i>Molecular Docking</i>).....	52
4.4	<i>Redocking</i> Heparin Natif.....	54
4.5	Visualisasi Interaksi <i>Molekular Docking</i>	55
4.6	Analisis Energi <i>Binding</i> dan Konstanta inhibition Molekul Heparin-FGFR1-FGF2.....	68
4.7	Optimasi <i>Molecular Docking</i>	72
4.8	Heparin sebagai kandidat senyawa antikanker dalam perspektif Islam..	77
BAB V	PENUTUP.....	81
5.1	Kesimpulan.....	81
5.2	Saran.....	82
DAFTAR PUSTAKA.....		83
LAMPIRAN.....		89

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rancangan Penelitian.....	89
Lampiran 2. Diagram Alir.....	90
Lampiran 3. Manual <i>Docking</i>	93
Lampiran 4. File <i>autodock</i> heparin 8 sakarida 2SNS dan FGFR1-FGF298.....	98
Lampiran 5. Energi <i>binding</i> 10 kluster terendah heparin 2-12 sakarida 2S dan 2SNS.....	123
Lampiran 6. Visualisasi interaksi heparin 2S dan 2SNS oleh FGFR1-FG2.....	126
Lampiran 7. Visualisasi molekul <i>docking</i> 8 sakarida sebelum dan setelah optimasi YASARA.....	130

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Unit disakarida heparin.....	8
Gambar 2.2	Heparin.....	9
Gambar 2.3	LMW Heparin.....	10
Gambar 2.4	Faktor Tinzaparin stimulasi FGF2.....	11
Gambar 2.5	Konformasi residu IdoA2S dalam larutan.....	12
Gambar 2.6	Struktur rantai heparin dengan asam iduronat ¹ C ₄ dan ² S ₀	13
Gambar 2.7	Skema pertumbuhan pembelahan sel.....	15
Gambar 2.8	Hubungan struktural antara asam amino, peptida dan protein.....	18
Gambar 2.9	Struktur primer protein.....	19
Gambar 2.10	Struktur sekunder protein.....	19
Gambar 2.11	Struktur tersier protein.....	20
Gambar 2.12	Struktur kuarterner protein.....	20
Gambar 2.13	Nonpolar, kelompok R alifatik.....	21
Gambar 2.14	Polar, kelompok R tidak bermuatan.....	22
Gambar 2.15	Kelompok R aromatik.....	22
Gambar 2.16	Kelompok R bermuatan positif.....	22
Gambar 2.17	Kelompok R bermuatan negatif.....	22
Gambar 2.18	Interaksi tidak menguntungkan.....	24
Gambar 2.19	Ikatan H antara molekul dan asam amino.....	25
Gambar 2.20	Ikatan H (a) molekul dan asam amino (b) asam amino dan asam amino.....	25
Gambar 2.21	Interaksi jembatan garam.....	26
Gambar 2.22	Ikatan H karbon.....	26
Gambar 2.23	Ikatan H π -donor.....	27
Gambar 2.24	Interaksi muatan Tarik-menarik.....	27
Gambar 2.25	Interaksi π -anion dan π -kation.....	28
Gambar 2.26	Interaksi π - π tumpuk.....	28
Gambar 2.27	Interaksi π - π bentuk T.....	29
Gambar 2.28	Interaksi π -amida tumpuk.....	29
Gambar 2.29	Interaksi π - σ	30
Gambar 2.30	Interaksi π -alkil.....	30
Gambar 2.31	Interaksi halogen.....	31
Gambar 2.32	Interaksi logam-akseptor antara alizarin dan lapisan perak.....	31
Gambar 2.33	Interaksi π -sulfur.....	31
Gambar 2.34	<i>Close contact</i> (a) 4EM1 (b) 4JAI.....	32
Gambar 3.1	FGF2:FGFR1: Heparin terner kompleks.....	43
Gambar 4.1	(a) FGFR1-FGF2 terikat ligan, (b) FGFR1-FGF2.....	47
Gambar 4.2	Molekul FGFR1-FGF2 setelah preparasi.....	49
Gambar 4.3	(a) Heparin konformasi ² S ₀ , (b) Heparin konformasi ¹ C ₄	50
Gambar 4.4	Visualisasi interaksi heparin 8 sakarida natif-FGFR1-FGF2.....	59
Gambar 4.5	Visualisasi interaksi 8 sakarida 2SNS pada FGFR1-FGF2.....	65
Gambar 4.6	Visualisasi interaksi 8 sakarida 2S pada FGFR1-FGF2.....	67
Gambar 4.7	Visualisasi ligan dalam situs aktif FGFR1-FGF2.....	68
Gambar 4.8	<i>Superimpose</i> molekul sebelum dan sesudah minimasi.....	74
Gambar 4.9	Visualisasi <i>sequence</i> molekul asli dan molekul optimasi.....	75

Gambar 4.10	Visualisasi heparin tumpang tindih antara 1FQ9 dan a) C1K1, b) C1K2.....	76
Gambar 4.11	Visualisasi heparin tumpang tindih antara 1FQ9 dan a) C1K1, b) C4K1.....	77

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Struktur FGFR1-FGF2.....	46
Tabel 4.2 Hasil file DLG heparin 8 sakarida natif.....	54
Tabel 4.3 Interaksi heparin 8 sakarida natif dan FGFR1-FGF2.....	55
Tabel 4.4 Interaksi heparin sulfasi 2S dan 2SNS 2-12 sakarida.....	60
Tabel 4.5 Hasil energi <i>binding</i> heparin sulfasi 2S dan 2SNS.....	70
Tabel 4.6 Nilai konstanta inhibisi heparin sulfasi 2S dan 2SNS.....	72
Tabel 4.7 Energi heparin 8 sakarida 2SNS dan 2S.....	73

DAFTAR SINGKATAN

Simbol/Singkat	Keterangan
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement
AT	antithrombin
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DSV	Discovery Studio Visualization
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
GA	Genetic Algorithm
GAG	Glikosaminoglikan
GlcA	D-asam glukoronat
GlcN	D-glukosamin
GLG	grid log
GPF	grid parameter file
IdoA	asam iduronat
Ki	konstanta inhibisi
LGA	Lamarckian GA
LMWH	Low Molecular Weight Heparine
LS	Local Search
NOVA	Protein + nucleotide Optimization in Vacuo
PDB	Protein Data Bank
RMSD	Root Mean Square Deviation
2S	2-O-sulfat
2SNS	2-O-sulfat dan N-sulfat
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
UFH	Unfractionated Heparine
VTE	thromboemboli vena
YASARA	Yet Another Scientific Reality Application

ABSTRAK

Maulidia, Nilnar Rohmati. 2021. **Docking Oligomer Heparin 2S dan 2SNS dengan Konformasi Iduronat 2S_0 pada Komplek Reseptor FGFR1-FGF2 sebagai Antikanker.** Seminar Hasil. Jurusan Kimia. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: Himmatul Barroroh, M.Si, Lulu'atul Hamidatu Ulya, M.Sc.

Kata Kunci: Heparin, FGFR1-FGF2, *Docking*, *Autodock*, YASARA.

Heparin berperan penting dalam dunia kesehatan sebagai antikoagulan, antiinflamasi, dan antikanker. Heparin terdiri dari pengulangan disakarida iduronat (2S_0 , 1C_4 atau 4C_1) dan glukosamina. Heparin memiliki aktivitas sebanding dengan protein FGFR1-FGF2 sebagai transduksi sinyal untuk suatu target intraseluler. Metode yang sering digunakan dalam penentuan kandidat heparin sebagai obat yaitu dengan docking molekul. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pose 3D kompleks *docking*, interaksi dan kekuatannya yang terlibat, serta perubahan energi setelah dioptimasi kembali pada YASARA oleh heparin 2S_0 2-12 sakarida 2S dan 2SNS dengan molekul FGFR1-FGF2. Proses *docking* molekul dengan aplikasi *Autodock* yang selanjutnya di visualisasi interaksinya pada Discovery Studio Visualization dan validasi molekul *docking* menggunakan YASARA. Berdasarkan hasil penelitian, diketahui energi *binding* (ΔG) pada heparin 6-10 sakarida 2SNS memiliki energi paling rendah yaitu -23,04, -25,01, -25,23, -22,88, -23,57 kkal/mol dan heparin 5 sakarida 2S memiliki energi terendah sebesar -21,53 kkal/mol. Selain energi, interaksi yang mempengaruhi kandidat heparin pada aktivitas FGFR1-FGF2 yaitu Lys 26, Lys 135, Lys 160, Lys 163, Lys 172, Lys 175, Lys 177, Lys 207, Asn 27, Lys 125, Lys 119, Arg 120, Thr 173. Pengoptimalan kembali menghasilkan energi yang lebih stabil pada heparin 8 sakarida 2SNS kluster 2: kluster 4: kluster 9 sebesar -17593,199: -17552,927: -17549,893 dan heparin 8 sakarida 2S kluster 2: kluster 8 sebesar -17135,6: -17112,8. Keakuratan molekul dapat dilihat melalui simulasi RMSD pada heparin 8 sakarida 2SNS kluster pertama sebesar 1,497471 Å.

ABSTRACT

Maulidia, Nilnar Rohmati. 2020. **Docking Oligomer Heparin 2S and 2SNS with ²S₀ Iduronate Conformation in the FGFR1-FGF2 Receptor Complex as Anticancer.** Result Seminars. Chemistry Department. Science and Technology Faculty of Islamic State University Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisors: Himmatul Barroroh, M.Si, Lulu'atul Hamidatu Ulya, M.Sc.

Keyword: Heparin, FGFR1-FGF2, Docking, Autodock, YASARA.

Heparin plays an important role in the world of health as anticoagulants, anti-inflammation and anticancer. Heparin consists of repetition of iduronic disaccharides (²S₀, ¹C₄ or ⁴C₁) and glucosamina. Heparin has an activity comparable to the FGFR1-FGF2 protein as a signal transduction for an intracellular target. Methods that are often used in determining heparin candidates as drugs, namely with molecular docking. This study aims to determine the 3D pose of the docking complex, the interactions involved and strength, and energy changes after being optimized back in Yasara by Heparin 2S0 2-12 saccharide 2S and 2SNS with FGFR1-FGF2 molecules. The molecular docking process with the Autodock application continues to visualize the interaction at Discovery Studio Visualization and the re-optimizing docking molecule using Yasara. Based on the results of the study, it is known that the free energy of Gibbs (ΔG) in the Heparin 6-10 saccharide 2SNS has the lowest energy, which is -23.04, -25.01, -25.23, -22.88, -23.57 kcal / mol and heparin 5 saccharide 2s has the lowest energy amounting to -21.53 kcal / mol. In addition to energy, interactions that affect Heparin candidates in FGFR1-FGF2 activity namely Lys 26, Lys 135, Lys 160, Lys 163, Lys 172, Lys 175, Lys 177, Lys 207, Asn 27, Lys 125, Lys 119, Arg 120, Thr 173. Re-optimization produce results in more stable energy at heparin 8 saccharide 2SNS cluster 2: cluster 4: cluster 9 of -17593.199: -17552.927: -17549.893 and heparin 8 saccharide 2S cluster 2: cluster 8 of -17135.6: -17112.8. The accuracy of the molecule can be seen through the RMSD simulation on the heparin 8 saccharide 2SNS of the second cluster of 1.497471 Å.

مستخلص البحث

موليديا ، نيلنار رحمتي. ٢٠٢١. إرساء أوليغومرات الهيبارين ٢س و ٢ سنس بتكوين إيدورونات²S₀ على مجمع مستقبلات *FGFR1-FGF2* كمضاد للسرطان. البحث العلمي. قسم الكيمياء. كلية العلوم و التكنولوجيا ، جامعة مولانا مالك ابراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفة الأولى: همة البرارة الماجستير ؛ المشرفة الثانية: لؤلؤة الحميدة عليا الماجستير.

الكلمات المفتاحية: هيبارين ، *FGFR1-FGF2* ، إرساء ، أوتودوك ، ياسارا (*YASARA*)

يلعب الهيبارين دورًا مهمًا في عالم الصحة كمضاد للتخثر ومضاد للالتهابات ومضاد للسرطان. يتكون الهيبارين من تكرار ثنائي السكريد إيدورونات²S₀ ، ¹C₄ أو ⁴C₁ و الجلوكوزامين. يمتلك الهيبارين نشاطًا مشابهًا لبروتين *FGFR1-FGF2* كتوصيل إشارة لهدف داخل الخلايا. الطريقة التي تستخدم غالبًا في تحديد مرشحات الهيبارين كأدوية هي عن طريق الالتحام الجزيئي تهدف هذه الدراسة إلى تحديد الوضع ثلاثي الأبعاد لمركب الالتحام ، و التفاعلات والقوى المعنية ، وتغيرات الطاقة بعد إعادة تحسين ياسارا (*YASARA*) بواسطة الهيبارين ²S₀ - ٢ - ١٢ مير ٢س و ٢سنس باستخدام الجزيء *FGFR1-FGF2*. يتم بعد ذلك تصور عملية الالتحام الجزيئي باستخدام تطبيق أوتودوك في تفاعل تصور ستوديو ديسكفري (*Discovery Studio Visualization*) وإعادة تحسين جزيئات الإرساء باستخدام ياسارا (*YASARA*). بناءً على نتائج البحث ، من المعروف أن طاقة جيبس الحرة (ΔG) في الهيبارين ٦ - ١٠ مير ٢ سنس لديها أقل طاقة ، و هي -٢٣,٠٤ ، -٢٥,٠١ ، -٢٥,٢٣ ، -٢٢,٨٨ ، -٢٣,٥٧ كيلو كالوري/مول وأقل طاقة هيبارين ٥ - مير ٢س هي -٢١,٥٣ كيلو كالوري/مول. بالإضافة إلى الطاقة ، التفاعلات التي تؤثر على مرشحات الهيبارين في نشاط *FGFR1-FGF2* هي ليس ٢٦ ، ليس ١٣٥ ، ليس ١٦٠ ، ليس ١٦٣ ، ليس ١٧٢ ، ليس ١٧٥ ، ليس ١٧٧ ، ليس ٢٠٧ ، أسن ٢٧ ، ليس ١٢٥ ، ليس ١١٩ ، أرغ ١٢٠ ، ليس ١٧٣. نتج عن إعادة التحسين طاقة أكثر استقرارًا في الهيبارين ٨-مير ٢سنس المجموعة ٢ و المجموعة ٤ و المجموعة ٩ التحسين ١٧٥٩٣,١٩٩ ، -١٧٥٥٢,٩٢٧ ، -١٧٥٤٩,٨٩٣ و في الهيبارين ٨-مير ٢س المجموعة ٢ و المجموعة ٨ التحسين ١٧١٣٥,٦ و-١٧١١٢,٨. -ويمكن رؤية دقة الجزيء من خلال محاكاة RMSD على الهيبارين ٨ سكرابيد 2SNS من المجموعة الثانية من ١,٤٩٧٤٧١ Å.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Heparin telah memberikan sumbangan yang sangat penting terhadap dunia kesehatan baik secara individual maupun kolektif. Pada tahun 1916, puncak ditemukannya heparin dari ekstrak hati, dan selanjutnya penemuan makin berkembang yaitu dari ekstrak paru sapi atau mukosa usus babi (Mulyadi dan Soemarsono, 2007). Heparin adalah polisakarida alami milik keluarga glikosaminoglikan (GAG). GAG memiliki keragaman sifat biologis yang terlihat dari strukturalnya. Fakta bahwa struktur GAG lebih kompleks daripada *Deoxyribonucleic Acid* (DNA), strukturnya terdiri dari unit berulang hekosamina dan asam uronat (Guerrini, dkk., 2007).

Heparin terdiri dari kombinasi unit berulang berbeda antara dua hingga duabelas residu α -D-glukosamina (GlcN) dan salah satu dari empat kemungkinan residu β -D-glukoronat atau α -L-asam iduronat (GlcA, IdoA). Heparin memiliki komposisi oligosakarida 2-12 sakarida 2-O-sulfat iduronat (2S) atau 2-O-sulfat iduronat dan glukosamina N-sulfat (2SNS) (Cole, dkk., 2010). Keseimbangan konformasi dari residu IdoA2S dalam bentuk oligosakarida terdiri dari 4C_1 , 1C_4 , 2S_0 . Konformasi ini memiliki perbedaan terlihat dari struktur dan interaksinya dengan ligan. Iduronat 2S_0 meningkatkan interaksi N-sulfat glukosamin dengan FGF dan memiliki energi yang lebih besar, sedang 4C_1 dan 1C_4 hanya mengikat sementara reseptor (Guerrini, dkk., 2007).

Heparin terdiri dari dua jenis dilihat dari strukturnya, yaitu heparin tidak terfraksi (UFH) dan *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH). Bioaktivitas serta tindakan fisiologis UFH sangat luas dan tidak dapat diprediksi, dikarenakan heterogenitas strukturnya. Rantai heparin tidak terfraksi dapat berikatan dengan protein lain dengan konsekuensi terdapat efek samping yang buruk pada metabolisme. Karena hal itu, pengembangan terus dilakukan untuk menghasilkan heparin dengan aktivitas yang dapat diprediksi yaitu LMWH (Oduah, dkk., 2016). LMWH dapat dipertimbangkan secara luas sebagai pengobatan pertama thromboemboli vena (VTE) yang aman dan efektif. Kasus terjadinya VTE memiliki morbiditas dan mortalitas yang bermakna pada pasien kanker (Kurniawan, 2013).

Heparin sebagai obat kanker telah luas dipelajari karena adanya umpan balik antara sistem koagulasi dengan tumor. Pemberian heparin berkaitan dengan pelepasan koagulasi inhibitor *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) dari sel endotel pembuluh darah sehingga menghambat persinyalan TF. Persinyalan TF akan menghambat faktor x untuk berubah menjadi faktor xa, sehingga pembentukan thrombin tidak dapat terjadi. Thrombin dapat menghentikan aktivitas fibrinogen menjadi helai-helai fibrin yang berdampak pada perkembangan tumor (Mousa dan Petersen, 2009). Heparin untuk melakukan fungsinya akan dimediasi oleh persinyalan FGF dan FGFR. Dimana persinyalan mempengaruhi perkembangan kanker melalui empat kelompok yaitu, perubahan genom FGFR melalui tiga mekanisme, pembentukan lingkaran parakrin, pembentukan lingkaran autokrin, dan efek stroma FGF (Turner dan Grose, 2010).

Kanker merupakan penyakit mematikan di Negara berkembang dan seluruh dunia. Seperti halnya Indonesia, 13,2 juta jiwa penduduk Indonesia menderita penyakit kanker yang seharusnya diobati sejak dini (Haryono, dkk., 2018). Kanker merupakan penyakit kronik yang membutuhkan pengobatan secara intensif, sehingga beberapa tahun terakhir sangat diminati untuk diteliti (Kurniawan, 2013). Pemahaman mengenai penyebab kanker telah berkembang didukung oleh kemajuan pesat di bidang biologi molekuler. Berbagai metode dalam biomolekuler dapat dihasilkan mekanisme yang mengatur kehidupan sel normal, sekaligus berbagai jenis kerusakan dan efeknya terhadap pertumbuhan dan perkembangan sel menjadi ganas hingga mematikan (Haryono, dkk., 2018).

Pengembangan heparin sebagai obat antikanker dengan biokomputasi baru-baru ini telah diteliti. Hal ini menjadi perhatian bersama untuk kembali mengingat firman Allah surat Shaad ayat 27:

وَمَا خَلَقْنَا السَّمَاءَ وَالْأَرْضَ وَمَا بَيْنَهُمَا بَطْلًا ذَلِكَ ظَنُّ الَّذِينَ كَفَرُوا فَوَيْلٌ لِلَّذِينَ كَفَرُوا مِنَ النَّارِ. (٢٧)

"Dan kami tidak menciptakan langit dan bumi dan apa yang ada di antara keduanya dengan sia-sia. Itu anggapan orang-orang kafir, maka celakalah orang-orang yang kafir itu karena mereka akan masuk neraka".

Menurut Ariyadi. (2018) dijelaskan bahwasannya Allah Swt. berkata kepada Nabi Dawud a.s, bahwa anggapan dari kaum kafir itu salah. Allah menciptakan seluruh isi bumi dan langit ini dengan penuh kelimpahan karunia. Begitu pula dengan pengembangan heparin sebagai obat kanker tentu ini merupakan salah satu alternatif dari penemuan yang bermanfaat bagi manusia.

Biologi komputasi dan bioinformatika memiliki potensi terhadap proses penemuan obat yang aman dan lebih efisien. Proses perancangan obat melibatkan

metode *molekuler docking* (Baskaran dan Ramachandran, 2012). Molekul *docking* adalah suatu metode yang paling sering digunakan untuk mendesain obat berbasis struktur. Metode ini memiliki kemampuan untuk memprediksi struktur yang akurat terhadap konformasi ligan molekul kecil di dalam pengikatan target yang sesuai (Ferreira, dkk., 2015). Molekul *docking* ini akan menghasilkan beberapa bentuk atau pose ligan hasil perhitungan dari setiap kluster, data log energi ikatan, dan nilai *Root Means Square Deviation* (RMSD) dari pose ligan. Bentuk ligan dipakai untuk menentukan besaran RMSD hasil perhitungan. Beberapa bentuk ligan dengan RMSD terkecil (0,0) dapat digunakan sebagai gambaran mengenai bentuk interaksi ligan uji dengan protein (Negara, 2014). Bentuk ini menjadikan kontrol biologis dari banyak interaksi. Hasil ini juga dapat untuk memprediksikan kekuatan hubungan atau afinitas antara dua molekul yang digunakan. Hubungan antara molekul biologis yang relevan seperti protein dengan ligan target memiliki peran penting dalam transduksi sinyal. Sehingga, dari dua pasangan molekul yang berinteraksi semakin kuat dapat mempengaruhi sinyal yang dihasilkan sebagai obat (Yanuar, 2012).

Interaksi antara protein dengan obat dapat memberikan sinyal yang efektif apabila tertambat pada situs aktif. Situs aktif pada FGFR1-FGF2 dengan heparin akan membentuk interaksi-interaksi. Menurut Plotnikov, dkk. (1999) FGFR1-FGF2 dengan heparin membentuk beberapa interaksi yaitu, interaksi hidrofobik mendominasi antarmuka antara FGF2 dan wilayah mirip immunoglobulin (D2-FGFR1), kelompok guanidinium dari Arg-250 membentuk dua ikatan hidrogen, dan beberapa wilayah FGF2 berinteraksi dengan D3-FGFR1 termasuk N-terminal FGF2 dan inti β -trefoil luar membentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik.

Program *docking* berjalan menggunakan komputer untuk malakukan kerjanya, seperti halnya pada heparin dan FGFR1-FGF2. Aplikasi yang mendukung metode ini yaitu *Autodock*. Berdasarkan penelitian Ricard-Blum, dkk. (2004) *Autodock* dengan parameter *Genetic Algorithm* (GA) dan *Lamarckian GA* (LGA) dapat digunakan untuk karakterisasi pengikatan endostatin ke heparin/heparan sulfat oleh resonansi plasmon permukaan. Babik, dkk. (2017) *Autodock* digunakan untuk mengetahui interaksi antara FGF1 dengan heparin 5 sakarida. Bitomsky dan Wade. (1999) meneliti heparin dengan FGF2 menggunakan *Autodock*. Hasilnya heparin dapat tertambat pada FGF2 dengan *grid* 50 Å dan jarak 0,5 Å.

Hasil dari *docking* dapat diambil beberapa kluster untuk divisualisasi molekulnya sehingga diketahui interaksi antara ligan dan protein. Interaksi yang sering terjadi pada ligan-protein berupa ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan gaya Van der Waals (Wang, 2017). Visualisasi molekul menggunakan perangkat lunak *Autodock* dan *Discovery Studio Client*. Berdasarkan hal itu Meidinna dan Fatchiyah. (2019) melakukan visualisasi pada acarbose, asam rosmarinic, dan sinensetin terhadap α -amilase. Visualisasi ini menghasilkan beberapa interaksi, interaksi antara acarbose dengan α -amilase yaitu ikatan hidrogen, interaksi antara asam rosmarinic dengan α -amilase yaitu ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi pi-pi, interaksi antara sinensetin dengan α -amilase yaitu ikatan hidrogen.

Makromolekul dilakukan optimasi untuk mencari energi yang paling stabil. Optimasi makromolekul menggunakan perangkat lunak YASARA dengan metode NOVA. Metode NOVA merupakan medan gaya amber digunakan protein dan nukleotida agar lebih akurat dalam pengoptimalan. Krieger, dkk. (2002) pada

penelitiannya menyatakan bahwa dari 25 molekul protein beresolusi tinggi dihasilkan untuk optimasi 100-400 mengalami peningkatan RMSD $> 0,7 \text{ \AA}$ dan lebih dari 450 mengalami penurunan. Hasil ini membuktikan bahwa pada YASARA tidak membuat kekacauan untuk molekul resolusi tinggi.

Berdasarkan uraian di atas, maka dalam penelitian ini akan dilakukan *docking* molekul heparin terhadap *Fibroblast Growth Factor Receptor 1 – Fibroblast Growth Factor 2* pada *Autodock*. Hasil *docking* dapat diketahui stabilitas dan interaksi antara ligan dan protein. Selanjutnya dioptimasi kembali menggunakan YASARA untuk didapatkan energi yang lebih stabil, sehingga kemungkinan dapat digunakan sebagai antikanker.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimana stabilitas kompleks *docking* antara FGFR1-FGF2 dengan heparin 2-12 2S_0 sulfasi 2S dan 2SNS ?
- b. Apa sajakah interaksi yang penting dalam menentukan aktivitas heparin 2S_0 2-12 sakarida sulfasi 2S dan 2SNS pada kompleks FGFR1-FGF2 ?
- c. Bagaimana perubahan energi molekul *docking* yang terjadi setelah di optimasi dan pose 3D heparin dan FGFR1-FGF2 ?

1.3 Tujuan

- a. Mengetahui stabilitas kompleks *docking* antara FGFR1-FGF2 dengan heparin 2-12 2S_0 sulfasi 2S dan 2SNS
- b. Mengetahui interaksi yang penting dalam menentukan aktivitas heparin 2S_0 2-12 sakarida sulfasi 2S dan 2SNS pada kompleks FGFR1-FGF2

- c. Mengetahui perubahan energi molekul *docking* yang terjadi setelah dioptimasi dan 3D pose heparin dan FGFR1-FGF2

1.4 Batasan Masalah

- a. Sampel didapatkan dari Protein Data Bank untuk FGFR1, FGF2, dan heparin.
- b. Heparin 2-12 sakarida 2S dan 2SNS dengan konformasi iduronat ²S₀.
- c. Metode yang digunakan yaitu penambatan molekuler dengan *running* 200.
- d. Minimalisasi menggunakan *Autodock* dan YASARA.

1.5 Manfaat Penelitian

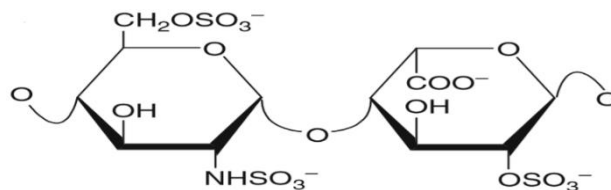
- a. Memberikan pengetahuan mengenai heparin untuk obat antikanker.
- b. Dapat berpartisipasi untuk memberikan kontribusi mengenai pengembangan ilmu sains dan agama, khususnya bidang kimia.

BAB II

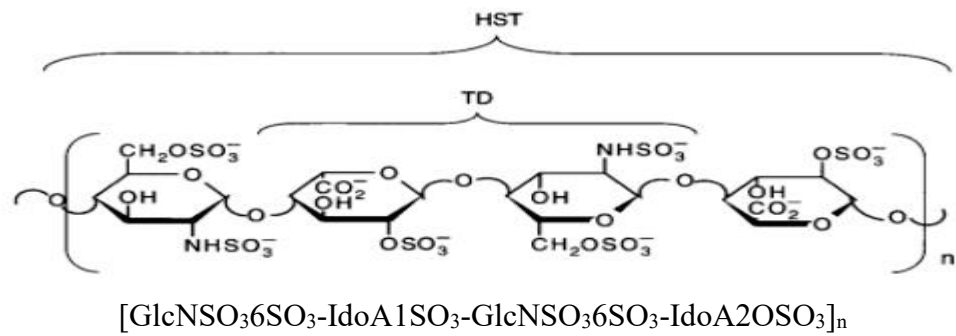
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Heparin

Heparin adalah obat antikoagulan yang terkenal dan banyak digunakan dalam bidang medis (Shriver, dkk., 2012). Heparin merupakan polisakarida kompleks dan linier terbentuk dari urutan unit disakarida secara bergantian oleh asam iduronat dan gula amino. Residu dari asam iduronat adalah *L*-asam iduronat (IdoA) dan *D*-asam glukoronat (GlcA), sedangkan residu dari gula amino hanya *D*-glukosamina (GlcN). Heparin termasuk dari polimer glikosaminoglikan (GAG) dengan gugus sulfat dan gula non-sulfatnya secara spesifik dapat mengenali protein secara elektrostatis. GAG terdapat pada binatang dan bakteri (Azhar, 2016). Heparin didapatkan dari ekstrak paru sapi atau mukosa usus babi. Secara umum juga dapat ditemukan pada jaringan manusia dan sel radang seperti sel jaringan ikat (*mast*) (Mulyadi dan Soemarsono, 2007). Struktur unit disakarida GlcN-IdoA pada heparin disajikan pada Gambar 2.1 dan 2.2.



Gambar 2.1 Unit disakarida heparin (Shriver, dkk., 2012)

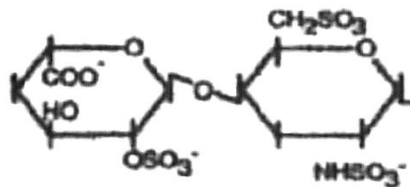


Gambar 2.2 Heparin (Shriver, dkk., 2012)

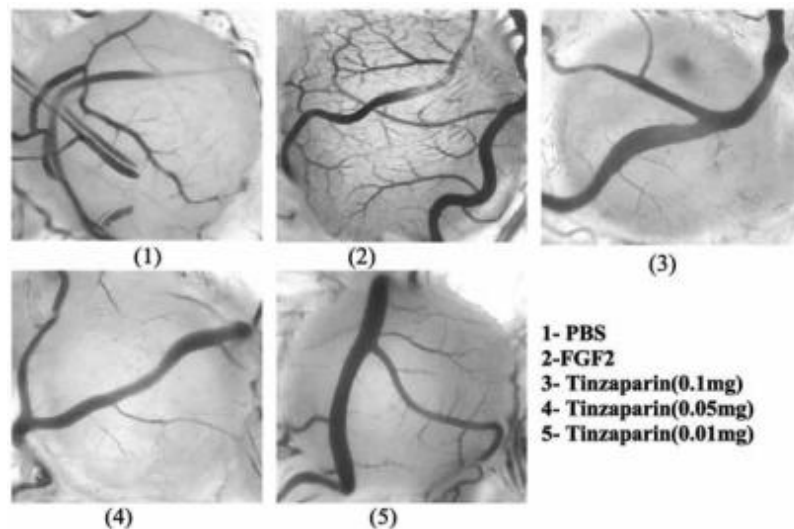
Pada 20 tahun terakhir, heparin telah terbukti dapat berinteraksi dengan sejumlah besar protein penting untuk mengatur beberapa kegiatan biologis seperti proliferasi sel, peradangan, angiogenesis, infeksi virus dan pengembangan (Shriver, dkk., 2012). Heparin dapat juga digunakan sebagai antikoagulan ketika berikatan dengan protease inhibitor antithrombin. Pengikatan heparin dengan antithrombin dan inhibisi thrombin mengakibatkan protease esensial untuk pembekuan darah. Kerja heparin ditambahkan secara rutin ke sampel darah dan darah donor untuk dilakukan transfuse sehingga menghambat pembekuan darah (Azhar, 2016). Aktivitas heparin bergantung pada struktur kimia dan berat molekulnya, dibedakan menjadi UFH dan LMWH.

Unfractionated Heparine (UFH) memiliki berat molekul berkisar antara 3.000-30.000d dengan 45 monosakarida. Heparin ini hanya diberikan secara intravena dan subkutan, karena tidak diabsorpsi baik oleh saluran cerna atau banyak dihancurkan oleh enzim hepar yaitu heparinase (Niccolai, dkk., 2004). Penggunaan UFH bagi pasien kanker intravena mengalami 0-7% pendarahan mayor dan 0-2% pendarahan berlebih. Potensi pendarahan ini disebabkan karena kemampuannya dalam menghambat penggumpalan darah dapat merusak fungsi trombosit dan meningkatkan permeabilitas kapiler (Niccolai, dkk., 2004).

Low Molecular Weight Heparin (LMWH) termasuk glikosaminoglikan polisulfat yang mempunyai berat sekitar 4,000-5,000d dengan limabelas unit per molekul monosakarida. LMWH merupakan sintesis dari hidrolisis parsial atau degradasi enzimatik heparin standar dan memiliki spektrum unit polimer yang lebih kecil. LMWH adalah antikoagulan untuk pasien kanker akibat penggumpalan darah pada satu atau lebih pembuluh darah vena dalam yang disebut *Thromboemboli Vena* (VTE). LMWH efektif dalam pencegahan dan pengobatan thrombosis pada pasien kanker. Karena kemampuannya untuk menonaktifkan thrombin yang disebabkan oleh fragmen kecil sehingga tidak dapat mengikat secara bersamaan ke antitrombin dan thrombin. Beberapa analisis menunjukkan bahwa LMWH memberikan manfaat untuk bertahan hidup bagi penderita kanker (Mousa dan Petersen, 2009). LMWH jenis tinzaparin, dalteparin, nadroparin, dan enoxaparin menunjukkan penghambatan yang ampuh terhadap penyebaran kanker pada manolama, sedangkan fondaparinux hanya sedikit memberikan efek. Struktur LMWH disajikan pada Gambar 2.3. Struktur LMWH jenis tinzaparin dengan konsentrasi tinggi yang dimediasi FGF2 akan mempengaruhi kerja lebih baik pada penyebaran tumor didalam tubuh. Penyebaran tumor oleh tinzaparin dan FGF2 terlihat pada Gambar 2.4



Gambar 2.3 LMW Heparin (Mulyadi dan Soemarsono, 2007)

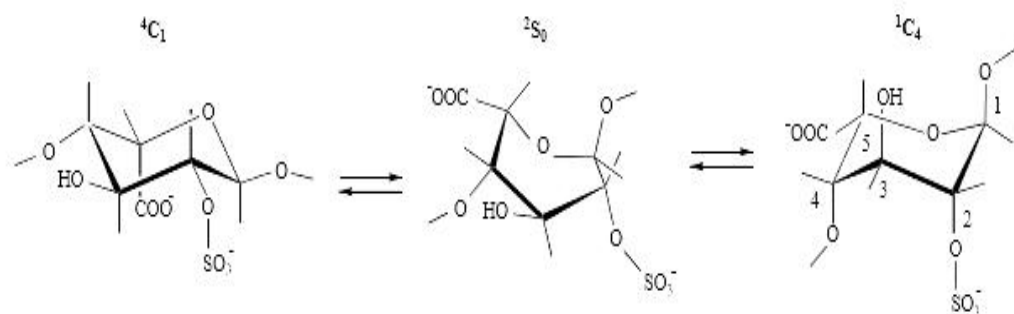


Gambar 2.4 Faktor Tinzaparin stimulasi FGF2 (Mousa dan Petersen, 2009)

Heparin yang mengandung IdoA perlu untuk dikonformasi dahulu molekulnya. Pemodelan struktur 3D polisakarida dalam larutan melibatkan konformasi residu untuk membangun rantai polimer dengan meminimalkan energi konformasi keseluruhan. Selanjutnya model molekul dapat divalidasi secara eksperimental menggunakan spektroskopi NMR. Konformasi komponen GlcA dan GlcN tidak mengalami masalah, namun konformasi IdoA sulit untuk dipahami. Namun, adanya sintesis heparin oligosakarida memungkinkan penelitian terhadap konformasi IdoA dan IdoA2SO₃ dalam urutan yang berbeda mengarah pada temuan bahwa IdoA cincin piranosa dapat mengasumsikan salah satu dari tiga konformasi *equienergetic* (⁴C₁, ¹C₄, dan perahu miring ²S₀). Populasi rata-rata konformasi dua atau tiga bergantung pada sulfasi residu yang sama (IdoA2SO₃ vs IdoA) dan pada residu GlcN yang berdekatan. Residu dari IdoA2SO₃ dalam ranah N-sulfate dari heparin berbanding 60% konformasi ¹C₄ dan 40% konformasi ²S₀, sedangkan 3-O-sulfasi GlcNSO₃ seperti pada ranah dipengikatan antithrombin (AT) membalikkan ke perbandingan 40:60 populasi

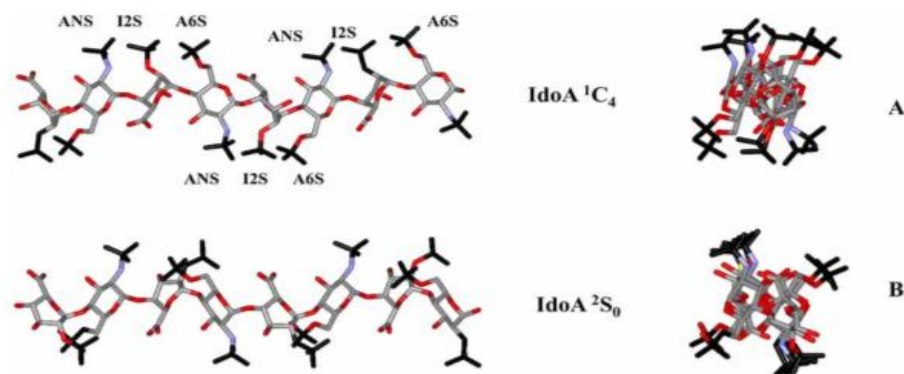
konformer ini. Populasi konformer juga dipengaruhi oleh faktor ekstrinsik, seperti jenis ion lawan (Shriver, dkk., 2012).

Kemampuan residu iduronat dalam mengasumsikan lebih dari satu konformasi pada rantai yang mengandung IdoA yang khas, mengacu pada pengikatan dan sifat-sifat biologis yang terkait. Pemodelan molekul pada heparin menghasilkan helik, seperti yang ditunjukkan pada A dan B untuk membangun rantai dengan residu IdoA2SO₃ di konformasi ¹C₄ dan ²S₀ masing-masing. Kedua helik A dan B memiliki *array* dari tiga kelompok sulfat (ANS, I2S, dan A6S) pada sisi lain rantai (Gambar 2.5). Namun, orientasi dalam ruang kelompok substituen yang berbeda (anionik SO₃⁻ dan COO⁻) sangat berbeda dalam dua helik dan melibatkan jarak yang berbeda antara gugus sulfat dalam setiap gugusnya. Sebaliknya, konformasi N-asetil heparosa diterima sebagai konformasi representatif dalam ranah N-asetil heparin / Heparin sulfat (HS), pada dasarnya invarian karena konformasi ⁴C₁ stabil oleh residu β-ikat GlcA. Selain mempengaruhi populasi konformer relatif, celah sulfasi di sepanjang rantai heparin tidak mempengaruhi perubahan substansial dalam konformasi dari setiap jenis helik (Guerrini, dkk., 2007). Struktur konformasi residu iduronat dalam bentuk ⁴C₁, ¹C₄ dan ²S₀ disajikan pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Konformasi residu IdoA2S dalam larutan (Guerrini, dkk., 2007)

Heparin dikenal untuk mengatur berbagai proses fisiologis dan aktivitas farmakologis dalam pengobatan kardiovaskular seperti sebagai obat antiokoagulan dan antitrombin. Aktivitas ini bergantung pada urutan heparin pentasakarida $A_{N\text{Ac}/NS, 6S} - G - A_{NS, 3S, 6S} - I_{2S} - A_{NS, 6S}$ (AGA*IA) Dimana urutan rata-rata di temukan pada sepertiga rantai heparin. Urutan residu heparin dengan konformasi iduronat berbeda 1C_4 dan 2S_0 terkoordinasi ditunjukkan pada Gambar 2.6. Urutan ini telah dijelaskan setelah heparin terfraksinasi oleh kromatografi afinitas, mengungkapkan bahwa fraksinasi afinitas tinggi antitrombin memiliki glukosamin 3-O-Sulfat. Sejak itu, modifikasi ini digunakan sebagai kunci untuk pengikatan antitrombin (Meneghetti, dkk., 2017).



Gambar 2.6 Struktur rantai heparin dengan konformasi asam iduronat 1C_4 dan 2S_0 (Guerrini, dkk., 2007)

Heparin memiliki kemampuan dalam berikatan dengan sitokin angiogenik, seperti *Fibroblast Growth Factor*. Kemampuan ini terlihat dari pengikatan sitokin pada heparin yang dimobilisasi pada ikatan GAG yang terhambat. Menurut Cole, dkk. (2010) heparin memiliki komposisi oligosakarida 7-12 sakarida 2-O-sulfat iduronat (2S) atau 2-O-sulfat iduronat dan glukosamina N-sulfat (2SNS). Dimana komposisi ini mempengaruhi pengikatan FGF2 dengan heparin. Oligosakarida 7-

sakarida dan 8-sakarida 2S tidak memberikan pengaruh terhadap penghambatan sel endotel. Namun, peningkatan oligosakarida memungkinkan untuk menghambat pengikatan FGF2 dengan heparin, terlihat pada 2S 12-sakarida mengurangi pengikatan sebesar 75%. Sedangkan, komposisi oligosakarida 2SNS mengalami penurunan hambatan dari 7 sakarida, 8 sakarida, dan 9 sakarida sebesar 46%, 30%, dan 40% dan 2SNS 12 sakarida merupakan hambatan paling kuat yaitu > 90%. Penelitian Gallagher. (2015) mengindikasikan struktur heparin dengan 6S dan IdoA2S akan mengoptimalkan interaksi dengan afinitas dan spesifisitas tinggi pada heparin dan protein.

2.2 Kanker

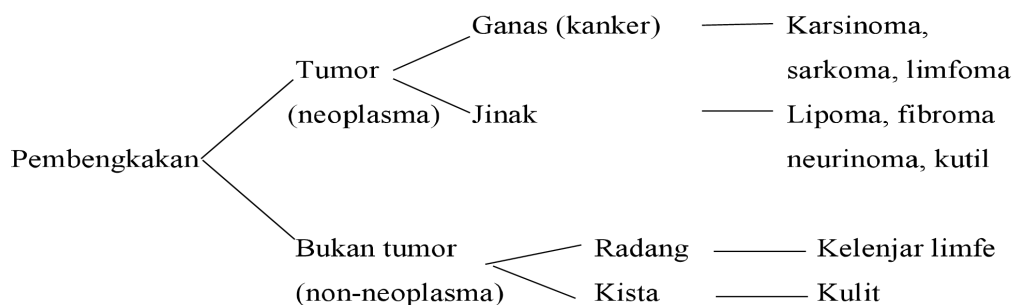
Kanker atau *karkivou* dalam bahasa Yunani berarti “kepiting” yang dikemukakan oleh Hippocrates (460-370 SM) pada saat meneliti jaringan tumor keras dan memiliki tonjolan-tonjolan tajam. Hippocrates menggambarkan bahwa penyakit kanker bermula dari kanker payudara yang kemudian menjadi hipotesis penyebab kanker secara keseluruhan. Kanker dikelompokkan berdasarkan beberapa aspek klinis seperti, gejala atau riwayat penyakit, serta gambaran patologi makro dan mikroskopiknya (Haryono, dkk., 2018). Kanker tidak hanya mempunyai satu penyebab dan tidak dapat dicegah dengan satu cara saja.

Proses awal berkembangnya kanker menurut teori seluler, kanker disebabkan karena adanya sel yang membelah lebih cepat daripada seharusnya. Selanjutnya, teori terus berkembang menjadi teori biokimia, yaitu transformasi maligna karena adanya gangguan metabolisme yang mengatur proliferasi sel normal. Perkembangan teori terakhir dimulai dari penemuan DNA oleh Watson

dan Crick tahun 1953. Teori ini disebut teori mutasi somatik karena gangguan pada gen (Haryono, dkk., 2018). Pertumbuhan dan perkembangan kanker bersifat jangka panjang, otonom, dan tidak dapat diramalkan.

Pertumbuhan kanker disebabkan oleh kerusakan DNA, sehingga terjadi mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Mutasi ini disebabkan oleh agen kimia ataupun fisik yang disebut karsinogen. Agen karsinogen seperti zat kimia, sinar radioaktif, sinar ultraviolet, dan rontgen, karsinogen biologis misalnya virus. Virus yang terkenal penyebab kanker hati yaitu hepatitis-B, virus-AIDS menyerang kekebalan tubuh, dan virus Epstein Barr mengakibatkan kanker tenggorokan dan kelenjar limfe.

Sel-sel kanker tumbuh melewati dinding pembuluh darah dan limfe, kemudian sel menerobos masuk kedalam tubuh. Sel kanker ini awal mulanya sel normal yang mengalami transformasi melalui dua tahap yaitu iniasi dan promosi. Iniasi merupakan tahap perubahan genetik sel oleh bahan kimia, virus, radiasi, dan sinar matahari. Tahap promosi sel menjadi ganas karena gabungan antara sel dari tahap iniasi dengan karsinogen. Kondisi ini mengakibatkan kekebalan tubuh menjadi rusak dan tidak berfungsi normal sehingga rentan terhadap kanker (Jong, 2004)



Gambar 2.7 Skema pertumbuhan pembelahan sel

Onkologi adalah ilmu kanker yang mempelajari istilah tumor untuk setiap pembengkakan oleh pembelahan sel, baik kanker ganas atau jinak yang ditunjukkan pada Gambar 2.7. Tumor juga digunakan untuk pertumbuhan sel abnormal, seperti radang atau kista. Tumor ganas (kanker) berbeda pemulaan penyebarannya, misalnya karsinoma bermula di jaringan epitel, sarkoma bermula di jaringan otot, jaringan lunak lain dan tulang serta penyebarannya melalui darah, limfoma bermula di jaringan limfe (kelenjar limfe). Karsinoma menyebabkan kanker kulit, paru-paru, tenggorokan, usus, kandung kemih, lambung, prostat, Rahim, indung telur, payudara, dan hati (Jong, 2004).

Kanker memiliki tahapan dari tahap awal hingga akhir untuk dilakukan diagnosis. Tahap awal memasuki stadium satu, kanker telah masuk ke lapisan sekitarnya. Selanjutnya, stadium dua kanker menyebar ke jaringan terdekat. Ketika kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening artinya stadium semakin meningkat. Dan stadium akhir menunjukkan bahwa kanker telah menyebar ke seluruh tubuh (Jong, 2004).

Penyebab kanker dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor genetik dan lingkungan. Faktor penyebab kanker disebabkan oleh faktor internal maupun eksternal. Faktor internal yaitu faktor keturunan entah dari orang tua ataupun nenek moyang dan kelainan hormon tubuh. Sedangkan, faktor eksternal seperti pola hidup yang tidak sehat dengan mengkonsumsi makanan berbahan karsinogen dan berlemak, minuman beralkohol, radiasi, infeksi dan iritasi, polusi udara dll (Jong, 2004).

Kanker dapat timbul dimanapun dalam tubuh dan jenisnya juga beragam. Oleh karena itu, kanker sulit untuk didiagnosis mengenai kanker yang menyerang

tubuh kita, proses awal tepat terjadinya, organ yang terkena, seberapa besar, dan penyebarannya. Diagnosis secara menyeluruh penting untuk tahu penyakit ganas yang kita derita.

2.3 FGFR1-FGF2 Komplek

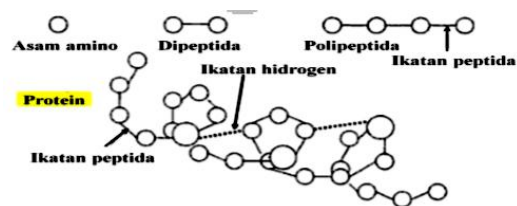
FGFRs merupakan milik keluarga reseptor tirosin kinase (RTK) dengan transmembran single-pass. Keluarga FGFR terdiri dari empat gen yang telah dikodekan transmembran, yaitu FGFR1 hingga FGFR4. FGFR terdiri dari peptida yang terputus, tiga domain mirip immunoglobulin, seperti kotak asam, domain transmembran, dan domain tirosin kinase terpisah. Tiga domain ini dapat mengikat ligan yang tepat dari *Fibroblast Growth Factor* (FGFs) (Haugsten, dkk., 2010).

FGFs adalah glikoprotein yang disekresikan oleh heparan sulfat proteoglikan (HPSGs) dan selanjutnya dapat ditempatkan ke matriks ekstraseluler dan permukaan sel (Turner dan Grose, 2010). FGF2 adalah ligan pengikat heparin yang terjadi pada beberapa varian sitoplasma yang dihasilkan. FGF2 berperan untuk transduksi sinyal sebagai pleiotropik dalam berbagai hal dan jaringan sel, seperti faktor motogenik, angiogenik, migrasi sel, dan diferensiasi sel. Aktivitas FGF2 melibatkan reseptor transmembran berafinitas tinggi dan heparan sulfat proteoglikan afinitas rendah melalui mekanisme parakrin atau autokrin untuk suatu target intraseluler (Okada-Ban, dkk., 2000). FGFR1-FGF2 komplek akan memediasi transduksi sinyal dalam tubuh untuk penghambatan sel kanker, antikoagulasi, dan antiinflamasi (Turner dan Grose, 2010).

2.4 Protein dan Asam Amino

Protein merupakan makromolekul tersusun atas asam amino. Asam amino yang menyusun protein terdapat 20 macam. Protein memiliki fungsi komplek terhadap semua proses biologi. Protein berfungsi sebagai katalisator, pengangkut, dan penyimpan molekul seperti oksigen, mendukung mekanisme kekebalan tubuh, transmitor gerakan syaraf, mengendalikan pertumbuhan dan perkembangan (Katili, 2009).

Protein memiliki jumlah dan urutan asam amino spesifik. Struktur dan sifat asam amino tergantung pada sekuens dari asam amino dalam polipeptida. Perubahan asam amino dalam rantai akan menghasilkan protein baru dengan struktur dan fungsi yang berbeda pula (Kuchel dan Ralston, 2006). Protein untuk dapat berfungsi, asam amino akan melipat dan membentuk struktur yang presisi. Pada Gambar 2.8 menunjukkan protein terdiri dari beberapa asam amino yang terikat oleh ikatan pepetida.



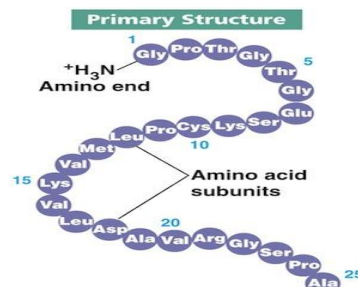
Gambar 2.8 Hubungan struktural antara asam amino, peptide dan protein (Joyce, dkk., 2008)

Struktur protein dibagi menjadi beberapa tingkatan, yaitu :

1. Struktur primer

Struktur protein primer pada Gambar 2.9 memiliki urutan linier asam amino dalam rantai polipeptidanya dan tidak memiliki percabangan rantai (Marks,

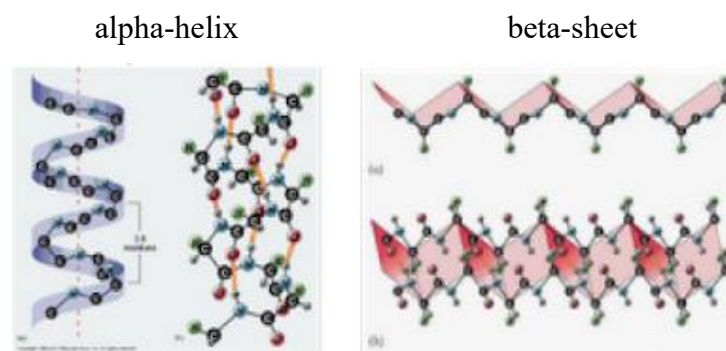
dkk., 2000). Artinya urutan asam amino penyusun protein dari kiri (N-terminal) ke kanan (C-terminal).



Gambar 2.9 Struktur primer protein (Joyce, dkk., 2008)

2. Struktur sekunder

Struktur protein sekunder terdiri dari daerah dimana rantai peptida membentuk struktur regular, berulang dan lokal yang terjadi akibat adanya ikatan hidrogen sehingga lebih stabil. Daerah itu yang dikenal sebagai struktur sekunder, mencakup heliks- α dan lembar- β ditunjukkan pada Gambar 2.10 (Marks, dkk., 2000). Jenis struktur sekunder yaitu β -pleated sheet dan α -helix. Rangkaian asam amino helik berbentuk batang yang ditahan oleh ikatan hidrogen sejajar dengan sumbu helik. Sedangkan, β -pleated sheet, ikatan hidrogen dibentuk dengan bagian yang dekat polipeptida dari arah sama (β -pleated sheet paralel) dan arah berlawanan (β -pleated sheet anriparalel) (Hammes dan Hooper, 2005).

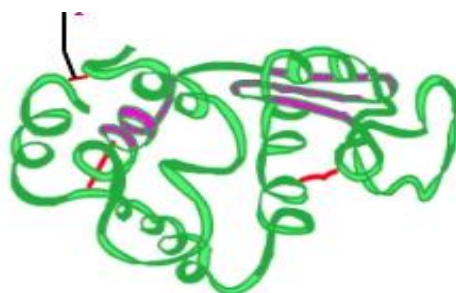


Gambar 2.10 Struktur sekunder protein (Joyce, dkk., 2008)

3. Struktur tersier

Struktur protein tersier membentuk konformasi tiga dimensi total dari keseluruhan suatu rantai polipeptida termasuk heliks- α dan lembar- β , dan daerah berbentuk globular. Bentuk tiga dimensi hasil dari lipatan rantai polipeptida dipengaruhi oleh interaksi antar gugus samping (R) satu sama lain (Marks, dkk., 2000). Gambar 2.11 menunjukkan struktur protein tersier dengan ikatan disulfida.

Ikatan disulfida

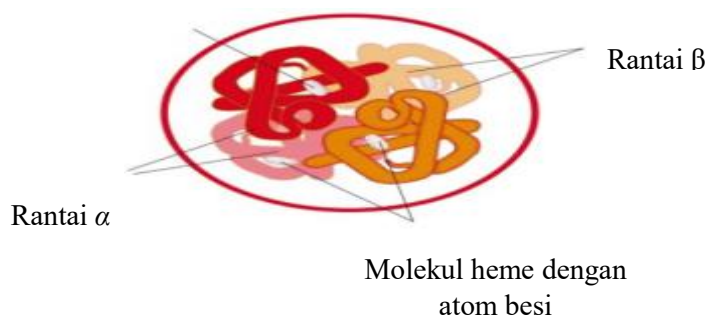


Gambar 2.11 Struktur tersier protein (Joyce, dkk., 2008)

4. Struktur kuartener

Struktur protein kuartener membentuk konformasi tiga dimensi suatu protein multisubunit terdiri dari sejumlah rantai polipeptida (subunit) yang disatukan oleh interaksi nonkovalen (Marks, dkk., 2000). Protein kuartener pada Gambar 2.12 terdiri atas beberapa unit dari rantai β , rantai α , dan molekul heme.

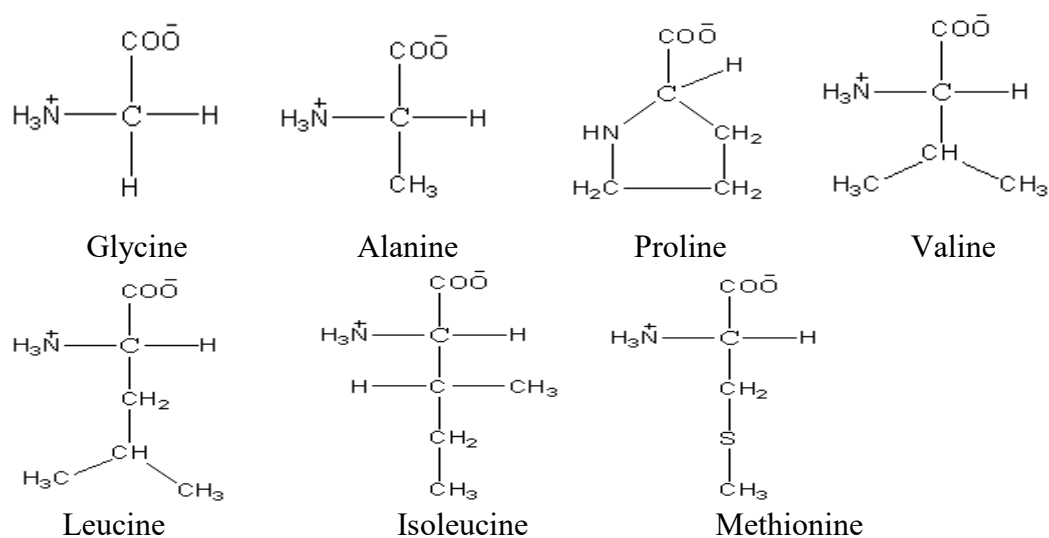
Molekul heme dengan atom besi



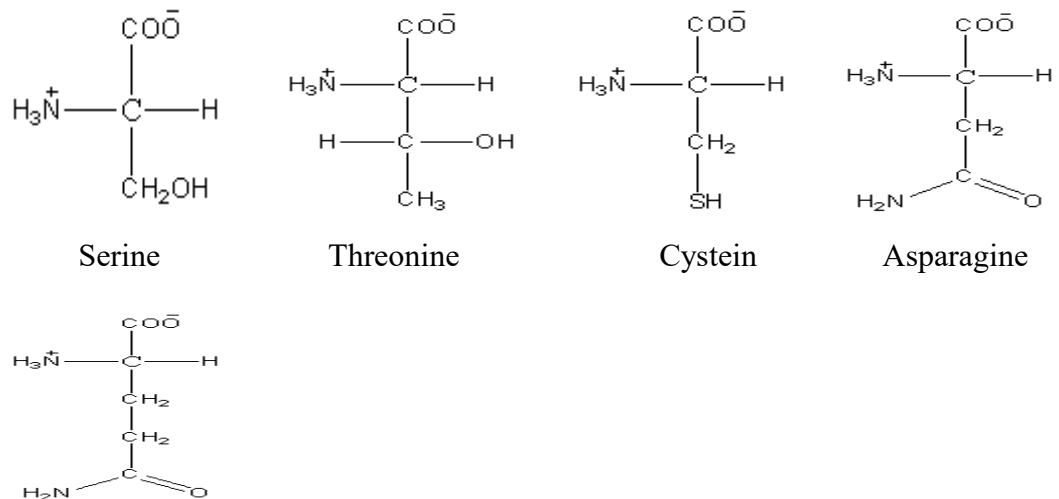
Gambar 2.12 Struktur kuartener protein (Joyce, dkk., 2008)

Asam amino merupakan senyawa yang memiliki atom hidrogen, gugus karboksil, dan gugus amino yang terikat pada atom karbon yang sama (karbon- α). Asam amino bersifat amfoter karena mengandung gugus asam amina dan karboksilat. Dimana gugus asam karboksilat netral dan amina bermuatan positif pada pH dibawah 2,2. Gugus asam karboksilat bermuatan negatif dan amina netral, maka pH diatas 9,4. Asam amino juga bersifat zwitterion pada pH 2,2-9,4 dengan gugus asam karboksilat dan amina bermuatan nol (Stansfield, dkk., 2006).

Asam amino terdapat rantai samping gugus *R* yang akan membedakan asam amino dari struktur, ukuran, dan muatan listrik (Nelson dan Cox, 2008). Dua puluh jenis asam amino terdiri asam α -amino dengan gugus amino primer ($-\text{NH}_3^+$) dan asam karboksilat ($-\text{COOH}$) yang terikat pada atom karbon pusat. Asam amino dipecah melalui proses metabolisme yang dikelompokkan berdasarkan kesamaan sifat-sifat rantai samping, seperti *R* alifatik, *R* tidak bermuatan, *R* aromatic, *R* muatan positif, dan *R* muatan negatif (Hammes dan Hooper, 2005) ditunjukkan pada Gambar 2.13 hingga Gambar 2.17.



Gambar 2.13 Nonpolar, kelompok *R* alifatik (Hammes dan Hooper, 2005)

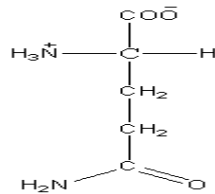


Serine

Threonine

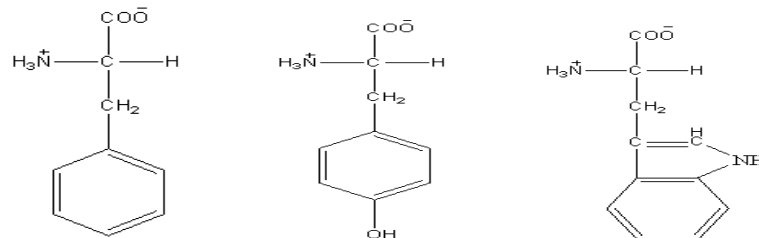
Cysteine

Asparagine



Glutamine

Gambar 2.14 Polar, kelompok R tidak bermuatan (Hammes dan Hooper, 2005)

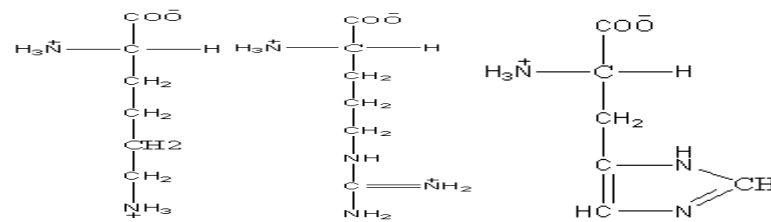


Phenylalanine

Tyrosine

Tryptophan

Gambar 2.15 Kelompok R aromatik (Hammes dan Hooper, 2005)

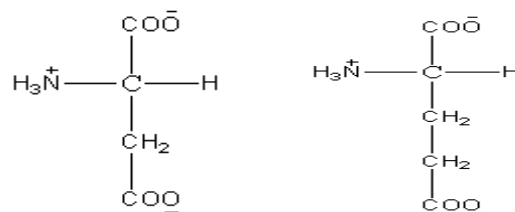


Lysine

Arginine

Histidine

Gambar 2.16 Kelompok R bermuatan positif (Hammes dan Hooper, 2005)



Aspartate

Glutamate

Gambar 2.17 Kelompok R bermuatan negatif (Hammes dan Hooper, 2005)

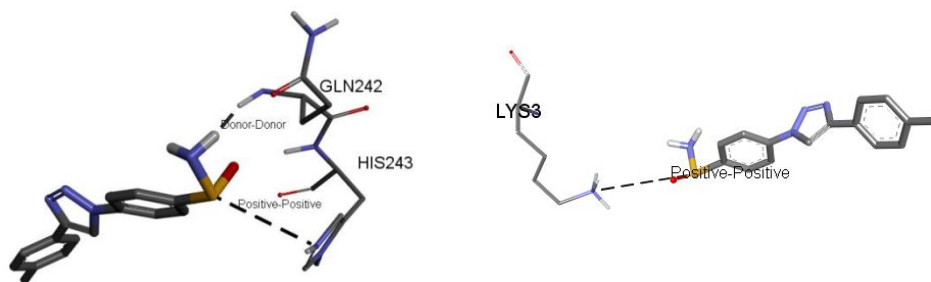
2.5 Protein Data Bank

Protein Data Bank atau PDB didirikan pada 1971 di Brookhaven Laboratorin Nasional (BNL) sebagai arsip untuk struktur kristal makromolekul biologis. Seiring berkembangnya teknologi maka data dan akses PDB juga berubah. Pada oktober 1998, PDB menjadi tanggung jawab kolaborasi Penelitian untuk Struktural Bioinformatika (RCSB). RCSB memiliki visi untuk menciptakan sumber daya berbasis modern dengan memfasilitasi penggunaan dan analisis struktural yang berguna sebagai penelitian biologis (Berman, dkk., 2000).

Struktur di arsip PDB terdapat protein kecil, potongan-potongan DNA hingga molekul kompleks. Dimana strukturnya berjumlah lebih dari 32,500. Informasi struktur ini dapat digunakan untuk menyimpulkan peran struktur dalam kesehatan manusia untuk mengembangkan obat (Berman, dkk., 2000).

2.6 Interaksi Protein dan Ligan

Interaksi molekuler pada situs aktif protein dan ligan dapat diklasifikasikan berdasarkan aplikasi Discovery Studio Visualization. Interaksi molekul dalam aplikasi dibagi menjadi dua, yaitu interaksi *favorable* dan interaksi *unfavorable*. Interaksi *favorable* terdiri dari ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik, interaksi halogen, dan interaksi lainnya. Sedangkan Interaksi *unfavorable* terjadi karena jarak atom-atom kurang dari atau sama dengan ambang batas jari-jari Van der Waals. Interaksi *unfavorable* disebabkan oleh interaksi muatan tolak menolak, bentrokan antara akseptor-akseptor dengan jarak 3 Å, bentrokan donor-donor, dan tolakan logam. Gambar 2.18 Interaksi yang tidak menguntungkan.



Gambar 2.18 Interaksi yang tidak menguntungkan (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

A. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen adalah interaksi antara atom hidrogen bermuatan positif dalam dipol molekuler dengan elektron tidak berpasangan dari atom lain. Atom hidrogen biasanya membentuk ikatan hanya dengan satu atom lainnya, namun atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom donor elektonegatif dapat berinteraksi membentuk ikatan hidrogen dengan atom akseptor. Secara umum, ikatan hidrogen berdasarkan pada donor X-H dan akseptor A, yakni X-H---A (Lodish, dkk., 2000).

Ikatan hidrogen terbagi menjadi dua yaitu, ikatan hidrogen antar-molekul dan intermolekul. Ikatan hidrogen antarmolekul terjadi antara dua molekul atau lebih. Contohnya molekul air merupakan ikatan hidrogen dengan empat molekul air lainnya. Ketika es mencair, maka sebagian ikatan hidrogen putus. Sedangkan, ikatan hidrogen intermolekul terjadi dalam satu molekul (Desiraju dan Steiner, 1999).

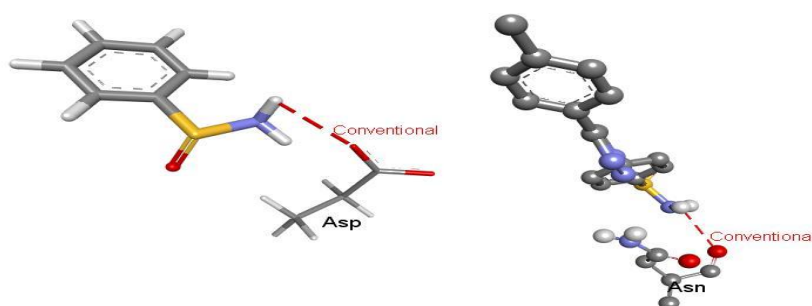
Ikatan hidrogen memiliki dua dasar dalam mengklasifikasi yaitu berdasarkan parameter jarak dan kriteria empat jenis ikatan berdasarkan parameter jarak dan kriteria sudut. Ikatan hidrogen berdasarkan kriteria sudut terbagi menjadi ikatan hidrogen DHA, HAY, XDA, DAY, dan akseptor-akseptor A-Lp-A

min-max 90-180, hidrogen donor dan Sp donor XDA min 135, donor-donor HHD min 120, akseptor-akseptor A-Lp-A torsi max 15 (Gómez-Jeria, dkk., 2020).

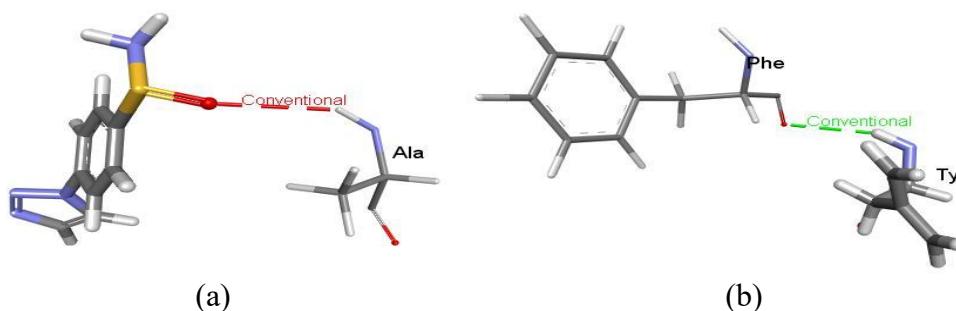
Ikatan hidrogen berdasarkan parameter sudut dibagi menjadi ikatan hidrogen konvensional, jembatan garam, ikatan hidrogen karbon non-klasik, ikatan hidrogen π -donor non-klasik (Gómez-Jeria, dkk., 2020).

1. Ikatan Hidrogen Konvensional

Ikatan ini terjadi antara atom donor ikatan hidrogen dengan atom akseptor yang kuat. Atom N, O, P, dan S yang terhubung dengan hidrogen merupakan atom donor ikatan hidrogen klasik atau konvensional pada Gambar 2.19, selain itu atom juga dianggap sebagai atom penerima jika terdapat satu pasangan elektron bebas. Atom F, Cl, Br, dan I dianggap sebagai atom penerima ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen klasik dapat terjadi pada sesama asam amino dengan jarak 3,4 Å terlihat pada Gambar 2.20 .



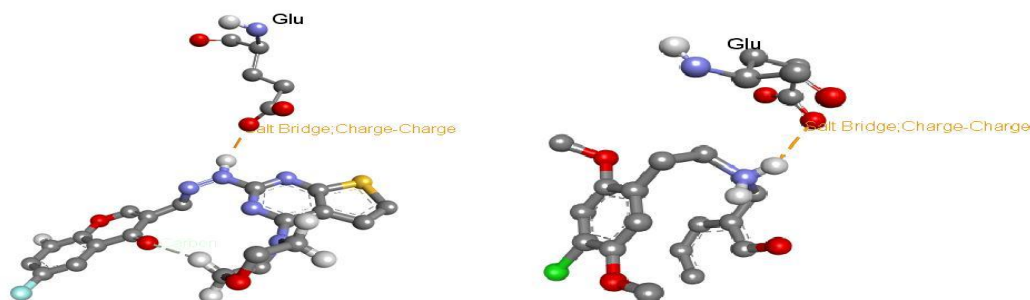
Gambar 2.19 Ikatan H antara molekul dan asam amino (merah: O, biru: N, putih: H) (Gómez-Jeria, dkk., 2020)



Gambar 2.20 Ikatan H antara (a) molekul dan asam amino, (b) antar asam amino (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

2. Jembatan Garam

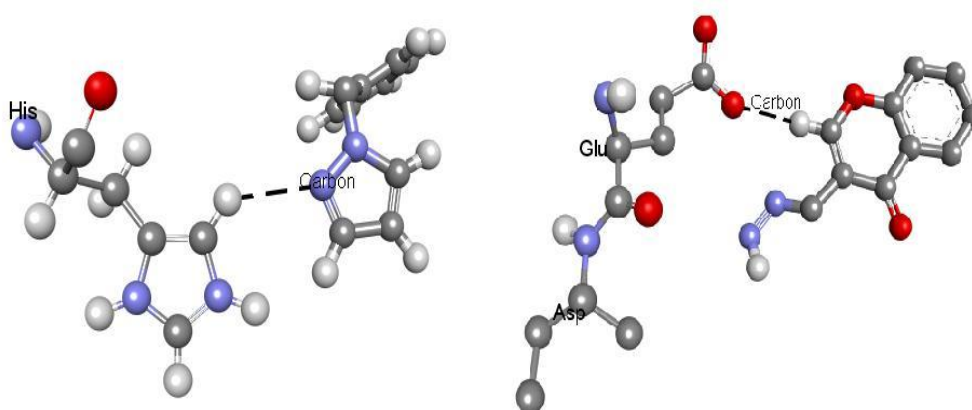
Interaksi ini terjadi apabila pasangan gugus bermuatan berlawanan dan diantaranya terjadi ikatan hidrogen. Interaksi non ikatan ini relatif kuat sebagai ikatan hidrogen. Jarak ikatan yang ditentukan sebesar 4 Å terlihat pada Gambar 2.21.



Gambar 2.21 Interaksi jembatan garam (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

3. Ikatan Hidrogen Karbon Non-Klasik

Ikatan hidrogen terjadi ketika atom karbon terpolarisasi dan akseptor, dengan syarat apabila atom karbon dalam gugus asetilen atau jika berdekatan dengan atom oksigen atau nitrogen atau antara gugus pi dan atom donor. Jarak ikatan yang ditentukan sebesar 3,8 Å terlihat pada Gambar 2.22.



Gambar 2.22 Ikatan H karbon (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

4. Ikatan Hidrogen π -donor non-klasik

Ikatan hidrogen terjadi antara atom donor ikatan hidrogen dan cincin π yang berfungsi sebagai akseptor. Jarak yang ditentukan sebesar 4,2 Å terlihat pada Gambar 2.23. Seluruh cincin π atau sebagian dalam interaksi ini belum terpecahkan.

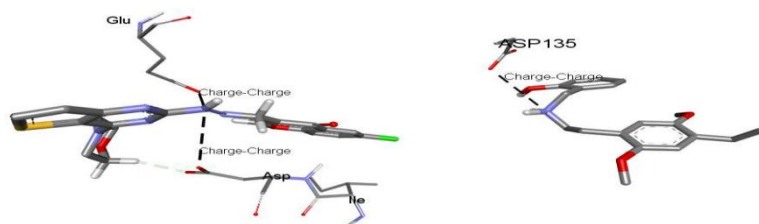


Gambar 2.23 Ikatan H π -donor (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

B. Interaksi Elektrostatik

1. Interaksi Muatan Tarik-Menarik

Interaksi muatan-muatan yang saling menarik terjadi pada atom-atom yang membawa muatan formal penuh atau muatan yang berlawanan. Jarak interaksi yang ditentukan yaitu 5,6 Å terlihat pada Gambar 2.24.



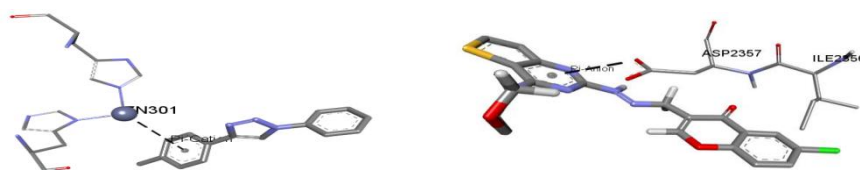
Gambar 2.24 Interaksi muatan tarik-menarik (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

2. Jembatan Garam

Interaksi jembatan garam ikatan hidrogen dikategorikan kedalam interaksi elektrostatik, karena dianggap sebagai anggota dari keduanya.

3. Interaksi π -kation dan π -anion

Interaksi ini terjadi antara atom bermuatan positif dan elektron dari sistem pi yang terdelokalisasi. Kation yang bermuatan positif dengan muatan +0,5 dan delokalisasi kationik seperti rantai samping lisin dan arginin. Interaksi π -anion dengan muatan bersih -0,5. Gambar 2.25 menyatakan interaksi π -anion (kiri) dan π -kation (kanan)

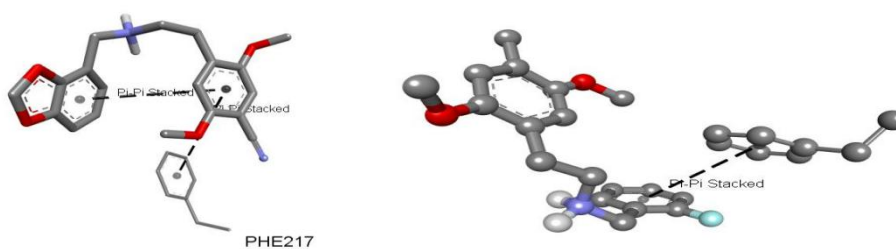


Gambar 2.25 Interaksi π -anion dan π -kation (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

C. Interaksi Hidrofobik

1. Interaksi π - π Tumpuk

Interaksi ini terjadi pada cincin π yang didefinisikan sebagai cincin planar dengan atom hibridisasi sp^2 tetapi tidak terbatas pada cincin aromatik. Jarak ikatan yang ditentukan untuk interaksi ini sebesar 6 Å, interaksi dinyatakan pada Gambar 2.26.

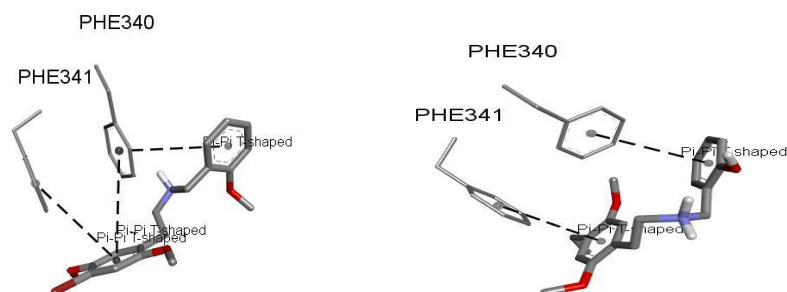


Gambar 2.26 Interaksi π - π tumpuk (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

2. Interaksi π - π Bentuk T

Interaksi π - π bentuk T pada Gambar 2.27 dapat terjadi jika memenuhi kondisi berikut:

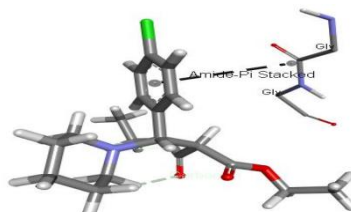
- a) Jarak antara pusat dari setiap pasangan cincin π ditentukan dalam jarak potongan π - π pusat (jarak max: 6 Å)
- b) Atom dari setiap cincin berada dalam cincin π - π terdekat (jarak: 4,5 Å)



Gambar 2.27 Interaksi π - π bentuk T (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

3. Interaksi π -amida Tumpuk

Interaksi ini terjadi antara gugus amida dan cincin π terlihat pada Gambar 2.28. Syarat yang harus dipenuhi untuk interaksinya yaitu berada dalam π - π pusat dan π - π terdekat. Jarak yang ditentukan interaksi ini sebesar 6 Å.



Gambar 2.28 Interaksi π -amida tumpuk (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

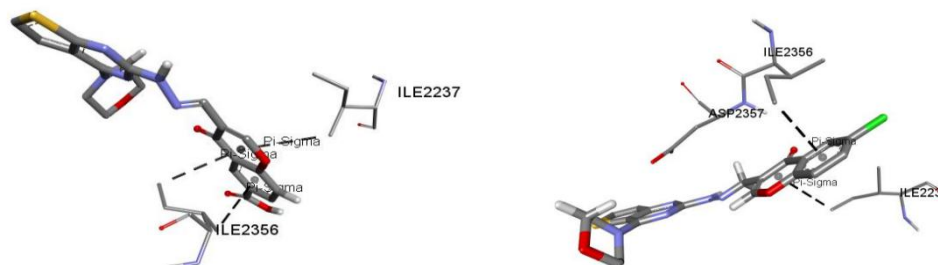
4. Interaksi alkil

Interaksi terjadi pada gugus alkil non-polar dalam sistem non- π yaitu rantai samping asam amino alifatik. Jarak yang ditentukan pada interaksi sebesar 5,5 Å.

5. Interaksi π - σ

Interaksi ini terjadi antara H dan sistem cincin π . Hidrogen yang berlaku sebagai donor dapat berupa hidrogen implisit atau eksplisit dan harus terhubung

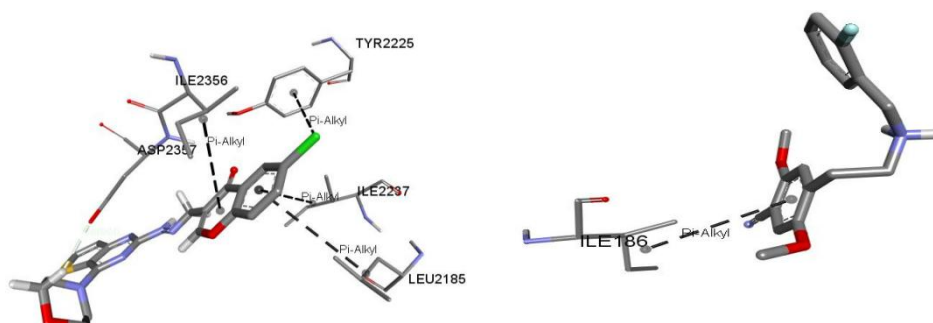
ke karbon non aromatik. Jarak yang ditentukan sebesar 4,1 Å sebagai besaran interaksi π - σ pada Gambar 2.29.



Gambar 2.29 Interaksi π - σ (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

6. Interaksi π -alkil

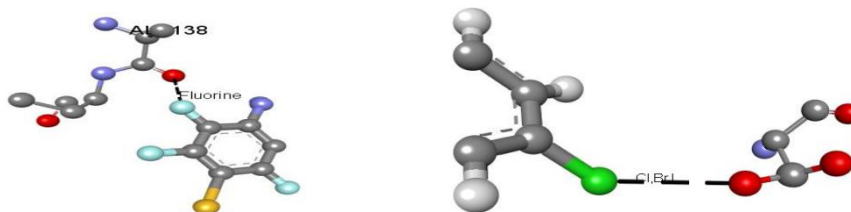
Interaksi terjadi ketika cincin pusat dan gugus alkil berada dalam pusat alkil dan memiliki setidaknya satu pasang atom yang sama π - π terdekat. Jarak yang ditentukan pada interaksi sebesar 5,5 Å, interaksi dinyatakan pada Gambar 2.30.



Gambar 2.30 Interaksi π -alkil (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

D. Interaksi Halogen

Interaksi halogen merupakan interaksi halogen pada karbon terikat pada karbon, nitrogen, dan oksigen (C-F...B-Y) pada Gambar 2.31. Jarak maksimum fluor non-ikatan 3,7 Å dan sudut ikatan hidrogen digunakan untuk identifikasi F-H. Berbeda dengan Cl, Br, dan I, jarak didefinisikan sebagai pecahan dari jumlah jari-jari atom Van der Walls.

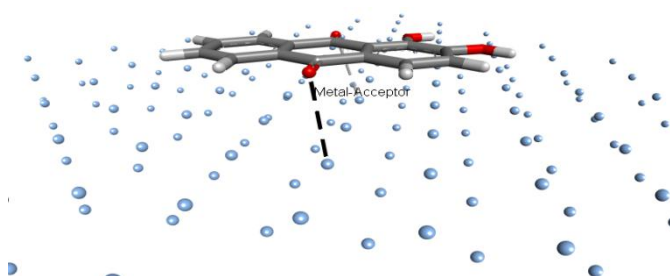


Gambar 2.31 Interaksi halogen (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

E. Interaksi Lainnya

1. Interaksi logam-akseptor

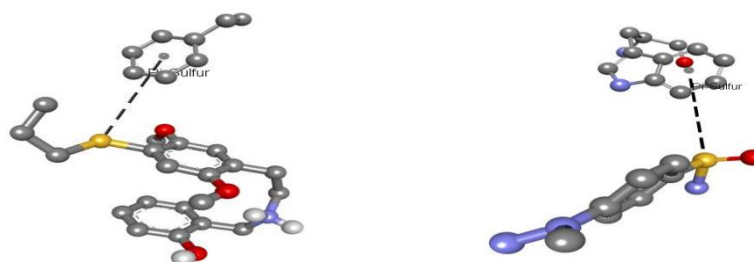
Interaksi ini dapat terjadi antara kation logam dan ikatan hidrogen sebagai akseptor. Gambar 2.32 menyatakan interaksi antara logam dan akseptor pada alizarin dan lapisan perak.



Gambar 2.32 Interaksi logam-akseptor antara alizarin dan lapisan perak (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

2. Interaksi π -sulfur

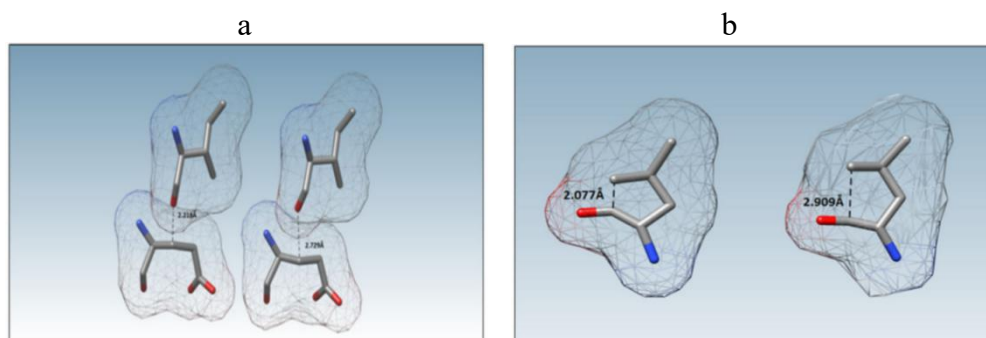
Interaksi π -sulfur terjadi antara atom sulfur dengan sistem π . Interaksi ini mengadopsi dua konfigurasi yaitu *face on* dan *edge on* pada Gambar 2.33. Jarak yang ditentukan untuk interaksi sebesar 4,5 Å untuk π -sulfur *face on* dan 6 Å untuk π -sulfur *edge on*.



Gambar 2.33 Interaksi π -sulfur (Gómez-Jeria, dkk., 2020)

E. Close Contact

Close contact terjadi karena jarak antara antarmolekul secara signifikan lebih pendek dari jari-jari Van der Waals. Jarak antara atom-atomnya paling dekat kurang dari 2,3 Å. Jarak ini meningkat setelah dilakukan optimasi (Brandon, dkk., 2015). Semakin dekat suatu molekul dengan molekul lainnya, maka gaya tolakan akan timbul semakin besar (Soliman dan Barakat, 2016). *Close contact* antara atom-atom ditunjukkan oleh (Brandon, dkk., 2015) pada protein 4EM1 (a) dan 4JAI (b). Protein 4EM1 terdapat interaksi *close contact* non-kovalen antara O karbonil di Ile 176 dan C β di Glu 180. Jarak interatomik awal mula 2,218 Å meningkat setelah optimasi menjadi 2,729 Å. Protein 4JAI jarak interatomiknya awal mula 2,077 Å meningkat menjadi 2,909 Å.



Gambar 2.34 *Close contact* (a) 4EM1 (b) 4JAI (Brandon, dkk., 2015)

2.7 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Allah Swt. berfirman dalam surat Ali Imron ayat 190-191 yang berbunyi:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ. (١٩٠) الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ. (١٩١)

”(190) Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal. (191) (Yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi

(seraya berkata): “Ya tuhan kami, tiadalah engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, lindungilah kami dari siksa neraka”.

Pada ayat 190 terdapat kata Ulul Albab yang pada hakikatnya adalah orang yang menggunakan akalinya untuk mengenal siapa tuhan-Nya, mengenai bagaimana keagungannya, kebijakannya, dan keadilannya dalam melihat pesan yang disampaikan pada ayat-ayat Allah Swt. Seorang Ulul Albab akan mampu mengungkap hikmah dari setiap ciptaan Allah Swt. Ayat 191 mengungkapkan bahwa seorang Ulul Albab semestinya akan selalu mengingat dan memikirkan tentang penciptaan dan kekuasaan-Nya dalam kondisi apapun. Sebagai mahasiswa perlunya memikirkan, mempelajari dan memanfaatkan berbagai bentuk ilmu termasuk gabungan ilmu kimia dengan komputasi untuk menghasilkan obat antikanker dari *docking* antara FGFR1-FGF2 dengan heparin sebagai bentuk untuk mengingat keagungan Allah Swt. atas ciptaanya dan menjadi orang yang berakal.

Pendekatan *in silico* dilakukan untuk eksperimen kering dengan menggunakan komputer. Metode untuk pendekatan ini yaitu penambatan molekul (*Molecular Docking*). Penambatan molekul merupakan prosedur komputasi yang digunakan untuk memprediksikan sebuah molekul besar (reseptor) dan molekul kecil (ligan) secara efisien, dimulai dari struktur-struktur yang tidak berikatan dari simulasi dinamika molekul, *homology modelling*, dan lain-lain (Yanuar, 2012).

Metode *docking* pada beberapa dekade ini telah berevolusi sebagai pengembangan obat. Karena *docking* dapat digunakan untuk memprediksi orientasi pengikatan kandidat obat molekul kecil dengan protein, setelahnya diprediksi afinitas dan aktivitas dari molekul kecil. Hal ini dianggap seperti “*hand-in-glove*” karena sifat ligan dan protein fleksibel. Selama proses

berlangsung, ligan dan protein menyesuaikan konformasi untuk menghasilkan keseluruhan ikatan “*induced-fit*”. *Docking* bertujuan untuk mencapai konformasi yang dioptimalkan untuk protein dan ligan dari orientasi relatif sehingga energi bebas keseluruhan sistem diminimalkan (Mukesh dan Rakesh, 2011). Prinsip dari *docking* yaitu teknik penempatan suatu ligan kepada sisi aktif reseptor. Teknik ini kemudian akan melakukan evaluasi molekul menggunakan parameter *Genetic Algorithm* dan *Lamarckian GA* berdasarkan konformasi struktur dan sifat molekul kemudian dinilai dengan *scoring function* (Syahputra, dkk., 2014).

Metode *docking* memiliki dua pendekatan, yaitu *Blind Docking* dan *Spesific Docking* (Mukesh dan Rakesh, 2011). *Blind Docking* terjadi ketika sisi pengikatan atau sisi aktif protein belum diketahui. Pendekatan ini memiliki keakuratan yang rendah karena perhitungan hanya dilakukan di bagian protein saja, tetapi masih dapat untuk memprediksi interaksinya. *Spesific Docking* memiliki keakuratan tinggi karena perhitungan dilakukan secara spesifik pada protein yang telah diketahui sisi aktifnya. Penelitian Schlessinger, dkk. (2000) menggunakan metode spesifik *docking* pada FGFR1-FGF2 dimer dengan heparin oktasakarida dan heksasakarida perbandingan 1:1:1. Interaksi antara FGFR1-FGF2 dimer tidak cukup kuat, namun ketika *didocking* heparin menjadi lebih kuat. Begitu juga Guerrini, dkk. (2007) meneliti bahwa FGFR1-FGF2 berinteraksi dengan heparin heksasakarida akan membentuk kompleks terner yang aktif.

Pentingnya penentuan sisi pengikatan dari protein untuk dilakukan. Penentuan dapat berdasarkan molekul referensi, yaitu inhibitor yang telah diketahui dan sebagai kontrol. Apabila inhibitor berikatan pada sisi dan melibatkan asam amino yang sama, maka protein memiliki fungsi yang sama.

Tempat pengikatan ligan dengan residu asam amino yang sama pada molekul referensi dapat dihitung nilai dari RMSD. RMSD merupakan jarak sisi pengikatan ligan dengan molekul referensi. Nilai RMSD bagus ketika kurang dari 2 Å dan identik bernilai sama 0 Å, namun jika nilai lebih dari 3Å maka ligan yang digunakan tidak identik dengan molekul referensi dan tidak berasal dari alam.

2.8 Aplikasi Komputasi

2.8.1 Chimera

UCSF Chimera dikembangkan oleh UCSF. Chimera perangkat lunak untuk biokomputasi, visualisasi interaktif dan analisis struktur molekul. Chimera juga dapat menganalisis kerapatan, rakitan molekul, hasil *docking*, dan konformasi. Minimasi struktur menggunakan Chimera dapat dilakukan untuk lebih steril dengan program DockPrep (Pettersen, dkk., 2004).

2.8.2 Autodock

Autodock merupakan program penambatan molekuler berdasarkan medan gaya energi bebas dan metode pencarian algoritma genetika evolusi yang cepat. *Autodock* mencakup metode untuk memperlakukan rantai samping reseptor secara jelas, untuk menjelaskan perubahan konformasi pada reseptor. Pada *Autodock* juga, molekul air dapat memediasi interaksi antara ligan dan reseptor. Para peneliti telah menerapkan *Autodock* dengan kerja yang berbeda. Versi pertama *Autodock* digunakan untuk memvisualisasi pengikatan substrat dengan enzim aconitase, dan konformasi yang merapat digunakan untuk membantu menginterpretasikan peta kepadatan kristalografi dan untuk mengeksplorasi zat antara dalam reaksi. Hasil beberapa penelitian serupa pada protein dan substratnya

dilaporkan pada tahun-tahun berikutnya. *Autodock* juga sebagai alat untuk desain obat dan skrining virtual terhadap sejumlah target, termasuk protease HIV, target tuberkulosis, dan β -sekretase. *AutoLigand* digunakan untuk mengidentifikasi situs *druggable* untuk menstabilkan antarmuka protein-protein, dan *docking* kovalen digunakan untuk mengeksplorasi inhibitor kovalen protein tirosin fosfatase (Forli, dkk., 2016).

Autodock mempunyai dua program utama, yaitu *Autodock* dan *AutoGrid*. *Autodock* melakukan penambatan molekuler ligan dan protein target dengan set *grid* yang telah digambarkan. Penggambaran ini sebelumnya dilakukan oleh *Autogrid*. *Autodock* membutuhkan ruang pencarian dalam sistem koordinat untuk pencarian konformasi dengan ligan dianggap terikat (Morris, dkk., 2008).

Keberhasilan program *docking* tergantung pada dua komponen yaitu pencarian algoritma dan fungsi *scoring*. Pencarian algoritma akan menjelaskan kemungkinan bentuk pengikatan ligan dan reseptor untuk penentuan konformasi (*docking pose*) yang paling stabil dari pembentukan kompleks. Strategi untuk pencarian konformasi telah diterapkan pada ligan ke reseptor, seperti pencarian sistematis atau *stochastic torsional* tentang ikatan *rotatable*, simulasi dinamika molekul, *algoritma genetika* (GA) untuk konformasi baru energi rendah (Mukesh dan Rakesh, 2011). GA menggunakan ide berdasarkan bahasa genetika alami dan evolusi biologis seperti pewarisan, mutasi, seleksi, dan crossover. GA digunakan untuk menghasilkan konformer. GA bekerja dengan menampilkan konformasi ligan secara modular menggunakan mutasi dan persilangan. *Lamarckian GA* (LGA) yaitu hibrida dari metode GA dengan *Local Search* (LS). LS untuk

melakukan minimalisasi energi yang bersifat adaptif dengan menyesuaikan energi terbaru (Morris, dkk., 1998).

Fungsi *scoring* adalah metode perkiraan untuk memprediksi kekuatan interaksi non-kovalen antara dua molekul setelah merapat. Identifikasi ini berdasarkan beberapa teori seperti energi bebas Gibbs. Nilai energi bebas Gibbs rendah (negatif) maka menunjukkan sistem yang stabil sehingga interaksi dapat terikat. Sebaliknya, nilai tinggi (positif) menunjukkan tidak stabilnya kompleks yang terbentuk (Mukesh dan Rakesh, 2011).

2.8.3 Discovery Studio Visualization

Discovery Studio adalah perangkat lunak paling komprehensif, terukur, dan kolaboratif untuk penelitian dalam bidang ilmu hayati. Aplikasi ini dibangun oleh *BIOVIA Pipeline Pilot*. Discovery Studio merupakan salah satu program visualisasi molekul kecil dan besar. Visualisasi dapat berupa molekul 2D atau 3D dalam menampilkan interaksi ligan-protein (Ahkam, dkk., 2020).

2.8.4 Yet Another Scientific Reality Application (YASARA)

Yasara adalah program molekul grafis, modeling dan simulasi struktur tiga dimensi yang berisi analisis protein dan asam nukleat. Yasara untuk minimalisasi protein secara online dengan medan gaya *Assisted Model Building with Energy Refinement* (AMBER), yaitu NOVA (Protein + nucleotide Optimization in Vacuo). Medan gaya Amber merupakan program mekanika molekul yang didesain untuk perhitungan asam nukleat dan peptida. Parameter digunakan dalam optimasi berupa interaksi tak berikatan dengan pelarut dan penggunaan

metode atom kelompok. Visualisasi dengan Yasara dianjurkan untuk mendownload aplikasi Yasara View (Krieger, dkk., 2002).

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Pelaksanaan Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Kimia Komputasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada bulan April 2020 hingga Juni 2021.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Perangkat keras yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Lenovo ideapad 320 dengan spesifikasi Intel® Core™ i3-6006U CPU @ 2.00 GHz 1.99 GHz, RAM 4,00 GB dan Lenovo spesifikasi Intel® Core™ i7-4790 CPU @ 3.60 GHz, RAM 4,00 GB .

Perangkat lunak yang digunakan yaitu sistem operasi Windows 10 Home Single Language 64-bit dan Windows 7 Professional 64-bit, Hyperchem, Chimera 1.11.2, Autodocksuite-4.2.6.i86 Windows, Autodock 4.2, AutoDockTolls 1.5.6, MGLTools, Discovery Studio 2019 Client, dan YASARA.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa molekul tiga dimensi yaitu *Fibroblast Growth Factor Receptor 1-Fibroblast Growth Factor 2* dengan ID: 1FQ9 dan heparin 2-12 sakarida ²S₀ 2S dan 2SNS dengan ID: 1HPN dari database Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>).

3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan komputer. Bahan penelitian menggunakan struktur 3D ligan dan reseptor. Struktur yang diinginkan di persiapkan pada Chimeera. Tahap selanjutnya yaitu proses molecular *docking* menggunakan Autodock 4.2. Proses ini melalui beberapa tahapan seperti persiapan ligan dan reseptor, penentuan kotak *grid* (*Grid box*), *docking*, dan *run*. Adapun proses persiapan ligan dan reseptor dengan minimasi molekul air, penyempurnaan atom hidrogen, penataan muatan atomik, penentuan *torsion* pada ligan, dan *Set Rigid Filename* pada makromolekul. Proses *grid* dilakukan setelah persiapan struktur usai dengan memilih kotak *grid* aktif. Selanjutnya struktur dilakukan proses *docking* dengan pemilihan parameter *Genetic Algorithm* dan *Lamarckian GA*. Tahap terakhir dari proses ini yaitu *running* menggunakan *Command Prompt*. *Running* dilakukan dua cara yaitu eksekusi terhadap kotak *grid* dan eksekusi *docking* dengan optimasi 200.

Hasil molekul dari proses *docking* dapat dianalisis dengan *AutodockTools* dan Discovery Studio. Analisis dengan *AutodockTools* didapatkan beberapa konformasi sakarida dengan energi *binding* yang berbeda-beda. Lalu, Pilih beberapa molekul berdasarkan energi *binding* terendah dari setiap kluster untuk divisualisasi menggunakan Discovery Studio. Visualisasi ini bertujuan untuk mengetahui interaksi antara ligan dan reseptor. Interaksi dapat dibandingkan dengan literatur.

Pilihan molekul dari proses *docking* kemudian divalidasi dengan optimasi menggunakan YASARA dan simulasi RMSD. Proses optimasi ini menggunakan metode mekanika molekuler dengan medan gaya AMBER untuk dihasilkan energi

yang lebih stabil dari sebelumnya. Simulasi RMSD dilakukan untuk membandingkan jarak antar atom eksperimen dengan molekul di alam. Data deskriptif setiap molekul dapat dianalisis energi dan jenis ikatan untuk konformasi setiap sakarida-nya.

3.4 Tahapan Penelitian

Tahapan dalam penelitian ini adalah:

- a. Preparasi reseptor dan ligan
- b. Proses moleculer *docking*
- c. Visualisasi molekul
- d. Validasi struktur kompleks *docking*
- e. Analisis data

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Preparasi Struktur Ligan dan Reseptor

1. Pengunduhan ligan dan reseptor

Reseptor dan ligan diunduh dari *web server database Protein Data Bank* (PDB) (<http://www.rcsb.org>) dalam bentuk 3D. Pencarian struktur 3D dalam *website* tersebut dengan mengetikkan nama pada kolom pencarian. Selanjutnya pilih struktur yang ingin diunduh. Pengunduhan dilakukan dengan mengklik unduh file, lalu dipilih format PDB. Otomatis file akan terunduh dan tersimpan.

2. Optimasi ligan dan reseptor

File dapat divisualisasikan menggunakan software hyperchem, Chimera, dan Discovery Studio Visualization. Optimasi ligan heparin di DSV menjadi 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12 dengan *atom* → *Cut*, selanjutnya potong SO₄ pada O6-

glukosamin dan tambahkan metil CH₃ pada O1 untuk sakarida ganjil dan O4 untuk sakarida genap, simpan dalam bentuk PDB. File tersimpan dibuka pada hyperchem untuk rotasi dengan klik *Edit* → *Rotate* → *Y-Axis, Angle 180°*, dan *Apply to Molecules*, disimpan kembali ke PDB. Koreksi file format dengan membuka struktur di Chimera. Optimasi reseptor dengan *File* → *Open* → *Select* → *Structure* → *protein* → *Invert (selected models)* → *Atoms/Bonds* → *delete*. Kemudian ligan dan reseptor tambahkan hidrogen dan muatan di Chimera, dengan *Tools* → *Structure Editing* → *Add H* → *OK* dan *Structure Editing* → *Add Charge* → *OK*. File disimpan dalam bentuk PDB.

3.5.2 Proses Molecular Docking (Penambatan Molekul)

Proses penambatan molekul dilakukan setelah ligan dan reseptor siap. Persiapan ligan dan protein dioptimalkan menggunakan *AutdockTools*. Masing-masing ligan dalam kondisi fleksibel yang berinteraksi dengan protein pada kondisi rigid.

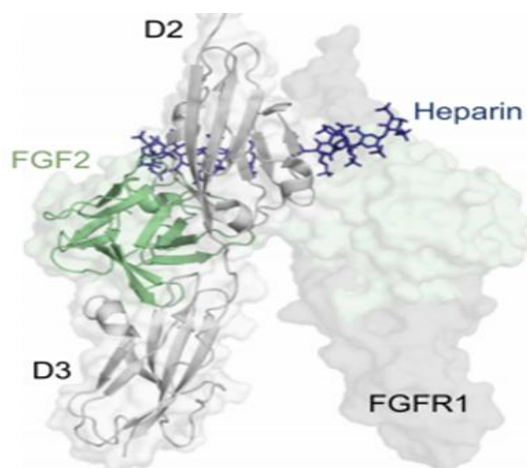
1. Persiapan ligan-reseptor

Buka file ligan dalam bentuk PDB, lalu klik *edit* → *delete water*, *add hydrogen*, penetapan jenis atom (*Assign AD4 type*), dan penentuan muatan (*Compute Gasteiger*). Selanjutnya klik *Ligand* → *Input* → *Choose ligand* → *Select* dan *Input* → *Torsion Tree* → *Choose root* → *Detect root* lalu simpan dalam bentuk PDBQT. Buka file dalam bentuk PDB, lalu *edit* dengan *delete water* dan *add hydrogen (all polar)*, lalu disimpan ke bentuk file PDBQT.

2. Penentuan kotak *grid*

Protein ditentukan sisi pengikatannya dengan klik *grid* → *Macromolecule* → *Choose*. Selanjutnya, *Set Map Types* → *Open Ligand* dan *Set Map Types* →

Choose Ligand → *klik ligan* → *Select*. Penentuan posisi aktif pengikatan molekul dengan klik *Grid* kemudian akan muncul jendela baru untuk menentukan ukuran *grid box* X: 80,4594, Y: 23,0947, Z: 104,054 dan volume *grid* sebesar 90 x 90 x 90 Å, dan *spacing* 0,375 (default) lalu disimpan ke bentuk file *grid* parameter (GPF). Molekul FGFR1-FGF2 akan menstabilkan heparin pada sisi aktif D3-FGFR1 dan domain mirip immunoglobulin D2-FGF2 seperti pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 FGF2:FGFR1:heparin terner kompleks (Farrell dan Breeze, 2018)

3. Proses *Docking*

Docking menggunakan parameter *Genetic Algorithm* dan *Lamarckian GA*. Langkahnya dengan *klik Macromolecule* → *pilih Set Rigid Filename* dan *klik Ligand* → *Choose* → *Select* → *Accepted*. Selanjutnya *klik Search Parameters* → *Genetic Algorithm* → *number runs of GA* 200 → *Docking Parameters* → *Accepted* dan *Output* → *Lamarckian GA*, File disimpan ke bentuk file *docking* parameter (DPF).

4. *Running* molekel *docking*

Proses terakhir dari molekular *docking* yaitu run molekul. Run molekul menggunakan Command Prompt untuk *Autogrid* (`autogrid4 -p file.gpf -l file.glg`) menghasilkan file GLG dan *Autodock* (`autodock4 -p file.dpf -l file.dlg`) menghasilkan file DLG.

3.5.3 Visualisasi Molekul

Visualisasi ligan dan protein hasil penambatan molekul dapat menggunakan AutodockTools dan Discovery Studio. Visualisasi menggunakan AutodockTolls digunakan untuk mengetahui konformasi dan energi *binding* tiap sakarida. Program AutodockTools dibuka, lalu kompleks hasil penambatan molekul dibuka dengan *klik Analyze* → *Dockings* → *Open*, format file bentuk Dlg. Selanjutnya *klik Analyze* → *Macromolecule* → *Open*. Terakhir, *klik Analyze* → *Conformations* → *Play* → *Load*. Simpan molekul docking dengan beberapa kluster konformasi sakarida dalam bentuk file PDB.

Discovery Studio digunakan untuk mengetahui jarak dan jumlah ikatan hidrogen, elektrostatik, interaksi pi-pi, interaksi pi-alkil, interaksi pi-kation, dll. Discovery Studio dibuka, lalu kompleks hasil penambatan molekul dibuka dengan klik file dengan format file PDB. Selanjutnya pilih ligand-interaction untuk menampilkan visualisasi dalam bentuk 2D atau 3D.

3.5.4 Validasi Komplek *Docking*

Optimasi kompleks *docking* dari 10 kluster yang telah dipilih sebelumnya berdasarkan nilai energi ikatan terendah pada heparin 8 sakarida. Optimasi

YASARA (<http://www.yasara.org/minimizationserver.htm>) dengan klik *Choose file* dan program membuka jendela baru untuk mengisi data diri. Hasil ditunggu kurang lebih 12 jam sampai 1 hari. Visualisasi format.sce di Yasara View untuk melihat energi yang dihasilkan. Simulasi *single point* untuk menyamakan sistem biaya yang dihasilkan molekul dengan klik *Analyze* → *Energy* → *Potential Energy* → *Object* → pilih obyeknya. Selanjutnya, simulasi RMSD pada DSV untuk rantai utama FGFR1-FGF2 dengan *copy paste* molekul alam ke jendela molekul eksperimen *Select 2 molekul* → *Ctrl Q (sequence)* → ganti *Reference Protein*: molekul asli dan *Sequence Alignment*: molekul eksperimen → *Superimpose* → *Structure* → *RMSD* → *By Sequence Alignment* → *Reference molekul* → Ok. Simulasi ligan menggunakan hyperchem dengan potong dari rantai utama lalu klik *File* → *Open* heparin eksperimen → *Merge* heparin asli → *Select ± 24 atom* → *Display* → *RMS Fit and Overlay*.

3.5.5 Analisis Data

Analisis data deskriptif dilakukan pada hasil dari optimasi kompleks *docking* dari beberapa konformasi sakarida dari beberapa kluster yang telah divisualisasi. Analisis meliputi: Energi yang paling stabil dan jenis ikatan dari ligan dan reseptor yang kuat.

BAB IV

PEMBAHASAN

4.1 Persiapan Makromolekul FGFR1-FGF2

4.1.1 Pengunduhan Makromolekul

Penelitian *docking* molekuler membutuhkan makromolekul sebagai target *docking*. Makromolekul FGFR1-FGF2 dihasilkan melalui Protein Data Bank dengan mengunduh strukturnya dalam bentuk format *.pdb*. Struktur yang sesuai identitas berkode 1FQ9 dengan klasifikasi *Growth Factor/Growth Factor Receptor* dan organisme Homo Sapiens. 1FQ9 merupakan struktur yang memiliki dua subunit protein dimer dengan dua ligan terikat hasil dari difraksi sinar X. Struktur ini telah mengalami mutasi sehingga dapat memengaruhi nilai energi yang dibutuhkan sel untuk berinteraksi dengan FGF, tetapi tidak merubah bentuk dan struktur protein secara signifikan. Data yang didapatkan dari struktur protein 1FQ9 yang diunduh tercantum pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Klasifikasi makromolekul 1FQ9

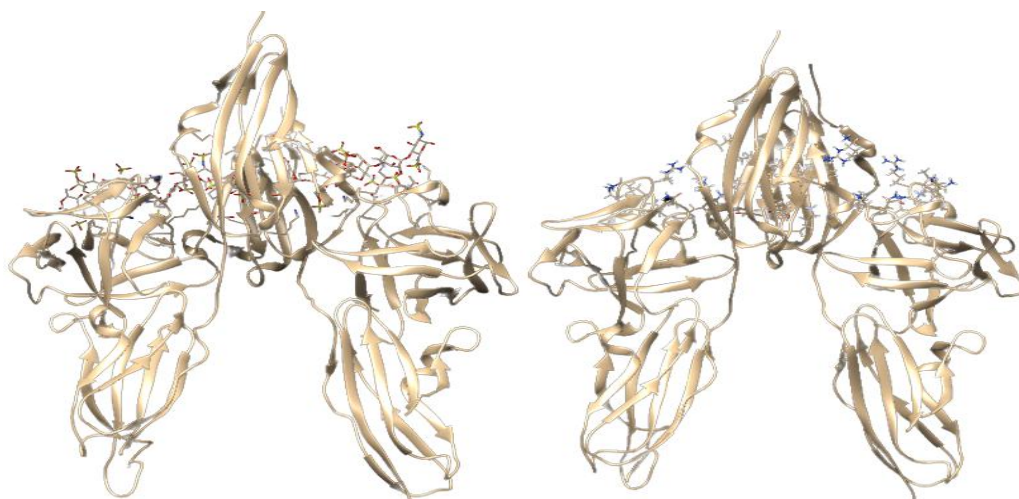
No	Identitas	Sub Unit	Ligan Terikat	Jenis Enzim	Resolusi
1	1FQ9	FGF (A, B) FGFR (C, D)	Heparin 8 sakarida Heparin 6 sakarida	Kinase	3,00 Å

4.1.2 Pemisahan Rantai FGFR1-FGF2

Makromolekul hasil dari unduhan Protein Data Bank berupa struktur yang terikat pada ligan atau residu non-standar sehingga akan mengganggu penambatan. Adanya ligan yang terikat pada sisi aktif dapat menghalangi ligan lain untuk berikatan, sehingga struktur perlu dipisahkan. Hasil dari pemisahan didapatkan

makromolekul FGFR1-FGF2 untuk hasil yang utuh dan siap sebagai target penambatan.

Perangkat lunak UCSF Chimera merupakan perangkat yang berfungsi sebagai pemotong residu non-standard IDS, SGN, IDU, UAP dengan FGFR1-FGF2 dimer. Pemotongan dengan perangkat ini tidak akan mengubah susunan atom-atom lain. Hasil struktur yang didapat berupa FGF2 unit A dan B dan FGFR1 unit C dan D. Makromolekul FGFR1-FGF2 yang digunakan merupakan struktur dimer. Adanya ligan FGF2 dapat memisahkan domain transmembran helik α dan fosforilasi kinase, sehingga fosforilasi meningkat. Ligan FGF2 dimer meningkatkan fosforilasi sebesar 20-40%. Fosforilasi yang meningkat memberikan transduksi sinyal dan pengaturan aktivitas enzimatik. Status FGFR1 aktif yang terikat ligan akan berkorelasi dengan aktivitas biologis. Molekul FGFR1-FGF2 terikat ligan dan molekul setelah penghilangan ligan ditunjukkan pada Gambar 4.1.

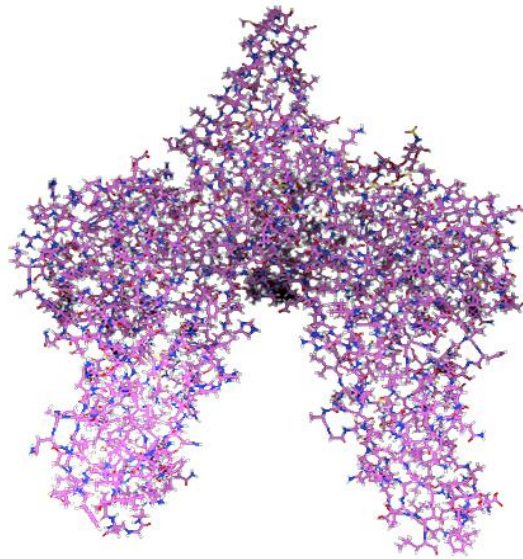


(a) (b)
Gambar 4.1 (a) FGFR1-FGF2 terikat ligan
(b) FGFR1-FGF2

4.1.3 Preparasi Makromolekul FGFR1-FGF2

Tahapan preparasi digunakan untuk memperbaiki kekurangan data dari tahap sebelumnya sehingga sesuai dengan lingkungan *docking*. Preparasi dilakukan dengan perangkat lunak UCSF Chimera dan Autodocktools. Persiapan makromolekul dengan chimera bermula dari DockPrep untuk penambahan hidrogen dan muatan. Penambahan hidrogen berdasarkan pertimbangan model secara terpisah ikatan hidrogennya tiap residu. Penambahan ini berfungsi dalam penambatan untuk interaksi molekuler yaitu ikatan hidrogen dan juga untuk menyesuaikan suasana *docking* agar mendekati pH di dalam tubuh. Muatan ditambahkan dalam atom dengan mengacu pada residu standard AMBER ff14SB dan residu lainnya AM1-BCC. Metode ini secara komputasi telah dipelajari oleh ilmuwan menggunakan pelarut model eksplisit untuk simulasi dinamika molekuler, mekanika molekuler, dan Monte Carlo dengan medan gaya mekanika molekuler empiris, sehingga fungsi parameterisasi secara efisien dapat menghitung sifat dan gerakan sistem besar dari protein, asam nukleat, dan molekul organik (Cieplak, dkk., 1995).

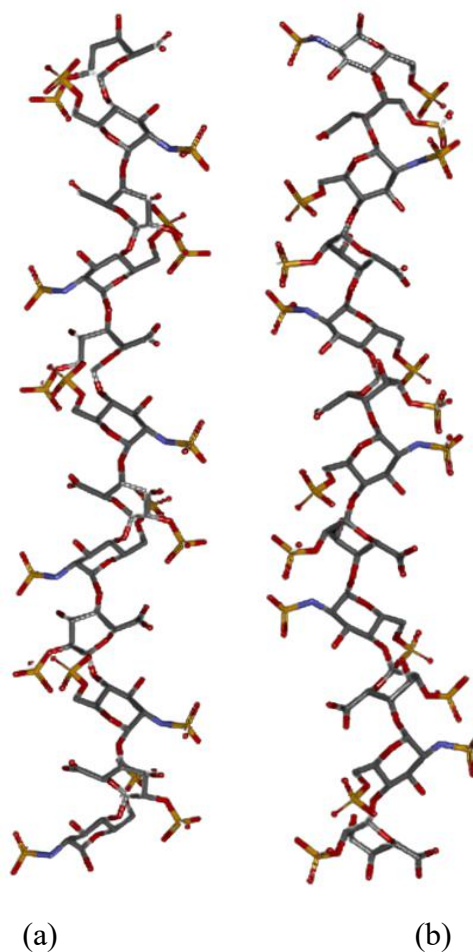
Tahap selanjutnya preparasi menggunakan aplikasi Autodocktools untuk menghilangkan molekul air. Molekul air dihilangkan karena dapat mengganggu terikatnya molekul ketika proses penambatan. Ketika proses penambatan terjadi, air yang ada kemungkinan akan berikatan dengan ligan membentuk ikatan hidrogen. Molekul FGFR1-FGF2 setelah dilakukan preparasi menggunakan chimera dan autodock ditunjukkan pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2 Molekul FGFR1-FGF2 setelah preparasi

4.2 Preparasi Ligan Heparin

Ligan heparin diunduh melalui Protein Data Bank dengan kode 1HPN format pdb. Struktur ini dari klasifikasi Glikosaminoglikan dengan metode Solution NMR. Struktur heparin ini terdiri dari 12 sakarida beresidu SGN1 – IDS2 – SGN3 – IDS4 – SGN5 – IDS6 – SGN7 – IDS8 – SGN9 – IDS10 – SGN11 – IDS12 dengan sulfasi 2SNS terdapat dua konformasi yaitu 2S_0 dan 1C_4 . Berikut heparin dua konformasi dapat dilihat pada Gambar 4.3.



Gambar 4.3 (a) Heparin konformasi 2S_0
(b) Heparin konformasi 1C_4

Heparin sebaiknya melewati beberapa tahapan sebelum menjadi ligan penambat yang akan berinteraksi dengan reseptor. Tahap pertama yaitu memotong struktur heparin konformasi 1C_4 (model 2) pada aplikasi DSV sehingga didapat heparin iduronat konformasi 2S_0 (model 1). Pemotongan dilakukan agar tidak tumpang tindih konformasi heparin yang dilakukan *docking* sehingga hanya didapat hasil yang lebih spesifik dari *docking* satu konformasi. Heparin 2S_0 dipilih untuk dilakukan *docking* karena bentuk ini dapat meningkatkan afinitas tinggi untuk antithrombin (Guerrini, dkk., 2007). Heparin 2S_0 dijadikan heparin tersulfasi Iduronat 2-O-Sulfat (2S) dan N-sulfat glukosamin (2SNS). Banyaknya

sulfasi pada heparin akan mempengaruhi interaksi yang terjadi dengan reseptor. Ligan heparin akan selektif pada FGF2 dengan mengenali variasi struktur Iduronat-Glukosamina-Iduronat dengan sulfasi IdoA2S-GlcNS-IdoA2S (IGI) daripada variasi struktur Glukosamina-Iduronat-Glukosamina dengan sulfasi GlcNS-IdoA2S-GlcNS (GIG) (Babik, dkk., 2017).

Ligan heparin ²S₀ setelah pemotongan dilakukan preparasi pada autodocktools dengan menghilangkan air, penambahan hidrogen, Assign AD4 Types, dan penambahan muatan gasteiger. Molekul air dihilangkan karena dapat mengganggu terikatnya molekul ketika proses penambatan. Ligan dapat ditambah hidrogen berupa polar dan metode *no bond order* untuk berinteraksi menjadi ikatan hidrogen. Metode ini dipilih karena pada file PDB tidak ada informasi mengenai orde ikatan. Assign AD4 Types digunakan untuk menambahkan unsur yang sesuai dengan jenis atom autodock ke setiap atom. Penandaan atom ke tipe autodock untuk menghitung *score function* yaitu energi interaksi. Jenis atom AD4 berupa NA untuk semua atom di cincin misalnya atom karbon cincin diberikan nama tipe autodock “NA”, “OA”, “SA” yang dapat menerima ikatan hidrogen, sedangkan yang tidak dapat menerima ikatan hidrogen diberikan tipe nama N, O, S, dan semua hidrogen yang dapat menyumbangkan sepasang elektron ke hidrogen obligasi diberi tipe nama “HD” (Huey dan Morris, 2006). Muatan digunakan dalam ligan yaitu muatan gasteiger untuk menyesuaikan dengan lingkungan penambatan molekul sehingga dapat dilakukan perhitungan biaya dengan benar (Kolina, dkk., 2018). Muatan ini secara otomatis ditambahkan pada ligan ketika di input dan otomatis atom hidrogen diatur sesuai marga non polar

sehingga hanya hidrogen polar yang akan berinteraksi dengan protein (Sari, dkk., 2020).

4.3 Penambatan Molekuler (*Molecular Docking*)

Penambatan molekuler untuk Virtual Screening dilakukan menggunakan *Autodock*. Penambatan molekuler melalui dua tahapan kalkulasi yaitu *autogrid* dan *autodock*. *Autogrid* merupakan modul untuk menentukan ukuran kotak *grid box*. *Grid box* yaitu suatu kotak lokasi yang dipilih untuk dilakukan eksperimen *docking* dan dapat dihitung energi interaksi dari atom-atom yang berada dalam kotak *grid box* tersebut. Kotak *grid* akan membuat map untuk masing-masing jenis atom yang berinteraksi. *Autogrid* akan mengatur *grid* untuk ligan sesuai pada sisi aktif dari protein. Sedangkan, *autodock* merupakan modul untuk dilakukannya proses *running docking* molekuler sehingga dihasilkan konformasi-konformasi ligan dalam protein. *Autodock* akan mengevaluasi menggunakan parameter *Genetic Algorithm* dan *Lamarckian GA*. Konformasi dihasilkan dari *docking* dirangkum dalam file *docking log* (DLG). *Docking* dapat terjadi dengan pengaturan-pengaturan terkait kondisi dan algoritma yang dipilih dalam proses *docking*.

Proses berikutnya yaitu pengaturan parameter *docking* menggunakan GA dan LGA. Parameter GA merupakan simulasi molekul *docking* dengan menerapkan analogi teori evolusi dan seleksi alam. GA digunakan untuk kombinasi ulang dan mencari kombinasi terbaik dari konformasi ligan dalam reseptor dengan energi yang luas. Tahap awal dari pendekatan GA yaitu mengkodekan konformasi awal selanjutnya konformasi diterjemahkan untuk

dilakukan perhitungan ke konformasi yang paling beradaptasi (energi terendah) untuk generasi populasi berikutnya. Proses ini akan menurunkan energi rata-rata konformasi dengan mentransmisikan karakteristik struktural, sehingga akan mengurangi konformasi yang dieksplor (Ferreira, dkk., 2015). Parameter GA yang digunakan pada *Number of GA Runs* sebesar 200 dan *Maximum Number of Evaluations* medium sebesar 250,000.

Pendekatan selanjutnya, Lamarckian GA berfungsi untuk mencari ruang konformasi dan menemukan energi minimum yang kemudian diteruskan ke generasi selanjutnya. Gabungan parameter GA dan Lamarckian GA digunakan untuk reseptor-ligan fleksibel. Ligan diarahkan pada berbagai posisi yang memungkinkan dengan menggunakan parameter ini. Pendekatan ini diharapkan memiliki presisi yang tinggi dan waktu pengoperasian yang singkat (Fuhrmann, dkk., 2010). Berbeda dengan *Simulated Annealing* yang digunakan untuk pengoptimalan molekul logam dimana massa energi potensial diminimasi dan bergantung pada temperatur dingin. Sedangkan *Local Search* hanya menggunakan satu gradien untuk mengevaluasi dan untuk evaluasi selanjutnya mengambil langkah yang telah ditentukan.

Penambatan molekuler dilakukan dengan *command prompt* untuk *running*. *Running autogrid* dari *format.gpf* akan menghasilkan keluaran *format.glg*. Selanjutnya, *running autodock* dari *format.dpf* akan menghasilkan *format.dlg* dalam waktu berbeda-beda tergantung panjangnya residu ligan. Langkah-langkah penambatan molekuler heparin dan FGFR1-FGF2 ditunjukkan pada Lampiran.

4.4 Redocking Heparin Natif

Redocking atau melakukan *docking* kembali struktur natif terhadap protein FGFR1-FGF2. Proses *redocking* bertujuan untuk melihat kemiripannya dengan struktur natif di alam, selain itu juga dapat digunakan acuan untuk memvalidasi molekul *docking* eksperimen dianalisis energi dan interaksinya sehingga heparin dapat memiliki aktivitas biologis yang sama dengan molekul natif pada FGFR1-FGF2. Struktur natif heparin 2SNS(6S) 8 sakarida pada molekul 1FQ9 di *docking* kembali pada FGFR1-FGF2 pada sisi aktifnya. Hasil *docking* dapat dilihat kemiripannya dari nilai *reference* RMSD tiap kluster konformasi pertama. *Reference* RMSD tiap kluster ditunjukkan pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil file DLG heparin 8 sakarida natif

Kluster	Konformasi	Energi <i>Binding</i>	Kluster RMSD	<i>Reference</i> RMSD
1	1	-29,43	0,00	0,98
1	2	-29,28	1,04	1,17
1	3	-28,73	1,05	1,10
1	4	-28,56	1,08	1,02
1	5	-27,47	1,02	0,91

Berdasarkan file hasil *docking* heparin 8 sakarida pada konformasi pertama memiliki nilai *reference* RMSD yang bervariasi tiap klusternya. Pada kluster pertama nilai *reference* RMSD lebih kecil daripada kluster lainnya, artinya struktur alami yang di *docking* memiliki kemiripan yang tinggi dengan struktur di alam. Heparin 8 sakarida natif dari lima konformasi memiliki nilai *reference* RMSD ≤ 2 , maka struktur dianggap tidak berbeda jauh dengan struktur heparin di alam dan fungsi biologis yang sama. Sedangkan, nilai *reference* RMSD ≥ 2 memiliki struktur dan fungsi biologis berbeda dari struktur di alam menurut Manalu. (2021).

4.5 Visualisasi Interaksi Molekular Docking

Molekular *docking* dalam perancangan obat digunakan untuk memahami interaksi reseptor obat. Hasil konformasi *docking* menghasilkan interaksi yang bervariasi. Makromolekul yang berinteraksi dengan ligan menunjukkan ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, ikatan pi dan beberapa ikatan hidrofobik. Menurut Plotnikov, dkk. (1999) bahwa kekuatan interaksi ligan heparin dengan reseptor adalah ketika berikatan pada residu asam amino Lysin: Lys 160, Lys 163, Lys 172, Lys 175, dan Lys 177. Situs pengikatan heparin berafinitas tinggi terdiri dari asam amino Asparagin (Asn) 27, Lysin 125, Glutamin (Gln) 134, dan Arginin (Arg) 120 dan ikatan berafinitas rendah oleh asam amino Lys 26 dan Lys 135. Heparin 8 sakarida natif dapat berinteraksi pada residu dalam lingkup afinitas dengan FGFR1-FGF2. Tabel 4.3 menunjukkan interaksi dari ligan heparin 8 sakarida natif dan FGFR1-FGF2.

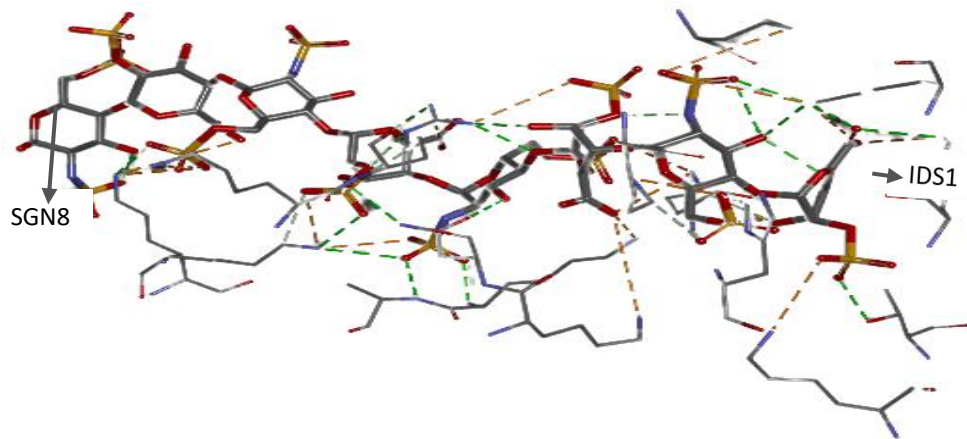
Tabel 4.3 Interaksi heparin 8 sakarida natif dan FGFR1-FGF2

Interkasi	Jenis Ikatan
A:LYS 125:N - A:SGN:O	Ikatan Hidrogen, elektrostatik
A:LYS 135:N - A:IDS:O	Ikatan Hidrogen, elektrostatik
A:LYS 26: N - A:IDS:O	Elektrostatik
A:LYS119:N - A:SGN:O	Elektrostatik
A:ARG120:N - A:IDS:O	Elektrostatik
A:LYS125:N - A:IDS:O	Elektrostatik
A:LYS129:N - A:SGN:O, IDS:O	Elektrostatik
C:LYS160:N - A:SGN:O	Elektrostatik
C:LYS163:N - A:SGN:O	Elektrostatik
C:LYS172:N - A:UAP:O	Elektrostatik
C:LYS175:N - A:UAP:O	Elektrostatik
C:LYS177:N - A:SGN:O, UAP:O	Elektrostatik
D:LYS207:N - A:SGN:O, IDS:O	Elektrostatik
A:ASN27:N - A:IDS:O	Ikatan Hidrogen
A:ARG120:N - A:IDS:O, SGN:O	Ikatan Hidrogen
A:LYS125:N - A:IDS:O, SGN:O	Ikatan Hidrogen
A:LYS129:N - A:SGN:O	Ikatan Hidrogen
A:LYS135:N - A:SGN:O	Ikatan Hidrogen
A:ALA136:N - A:SGN:O	Ikatan Hidrogen
C:LYS175:N - A:UAP:O	Ikatan Hidrogen
C:LYS177:N - A:UAP:O, A:SGN:O	Ikatan Hidrogen
D:THR173:OG1 - A:UAP:O	Ikatan Hidrogen

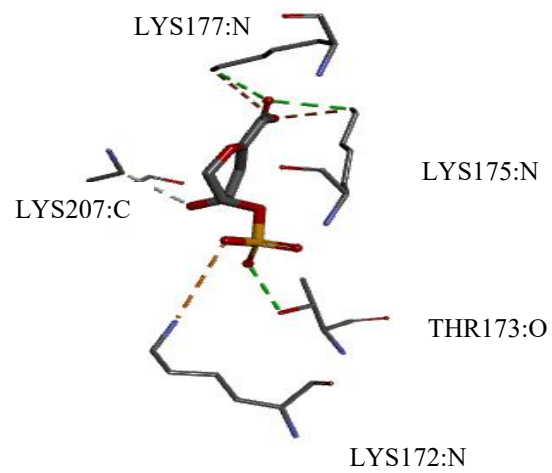
A:SGN:N - A:IDS:O	Ikatan Hidrogen
A:ASN27:OD1 - A:SGN:O	Ikatan Hidrogen
A:ARG120:CD - A:IDS:O	Ikatan Hidrogen
A:LYS125:CE - A:IDS:O	Ikatan Hidrogen
C:LYS163:CE - A:SGN:O	Ikatan Hidrogen
C:HIS166:CE1 - A:SGN:O	Ikatan Hidrogen
D:LYS207:CE - A:UAP:O	Ikatan Hidrogen
A:IDU:C - A:SGN:O	Ikatan Hidrogen
A:SGN302:S2 - C:HIS166	Interaksi pi

Residu pada heparin natif dapat mengikat molekul yang menghasilkan dua jenis ikatan yaitu ikatan hidrogen dan elektrostatik. Hal ini terjadi karena menyatakan ikatan hidrogen dan elektrostatik jembatan garam secara bersamaan. Interaksi ini terjadi karena terdapat gugus muatan yang berlawanan $\text{NH}^+\text{---O}^-$, dan terlihat jarak ikatan kurang dari $3,4 \text{ \AA}$ yang menyatakan syarat jarak dari ikatan hidrogen $3,4 \text{ \AA}$ dan sudut XDA dan DAY kurang dari 180 . Residu heparin non-ikatan dengan situs aktif menghasilkan ikatan hidrogen, elektrostatik, dan interaksi pi-sulfur. Ikatan hidrogen yang dihasilkan berupa ikatan jenis hidrogen klasik dan karbon hidrogen. Ikatan hidrogen klasik terjadi karena terdapat ikatan $\text{N}^+\text{---O}^-$ dan $\text{O}^+\text{---O}^-$ dengan satu pasangan elektron bebas. Interaksi menghasilkan jarak kurang dari $3,4 \text{ \AA}$ dan sudut kurang dari 180 . Ikatan karbon hidrogen terjadi karena karbon terpolarisasi yang berdekatan dengan atom N atau O berinteraksi dengan atom akseptor. Jarak pada interaksi ini kurang dari $3,8 \text{ \AA}$ dan sudut kurang dari 180 . Interaksi elektrostatik juga berperan dalam pengikatan situs aktif berupa muatan tarik menarik. Interaksi ini terjadi pada atom memiliki muatan formal penuh atau fraksi berlawanan antara $\text{N}^+\text{---O}^-$ dengan jarak kurang dari $5,6 \text{ \AA}$. Interaksi pi-sulfur terjadi antara atom sulfur dan sistem pi dengan jarak kurang dari 6 \AA .

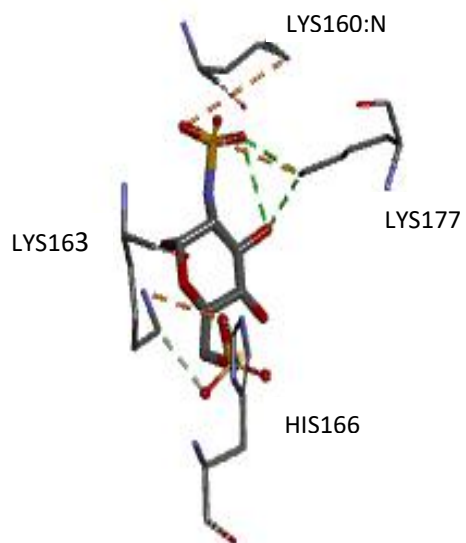
8 Sakarida



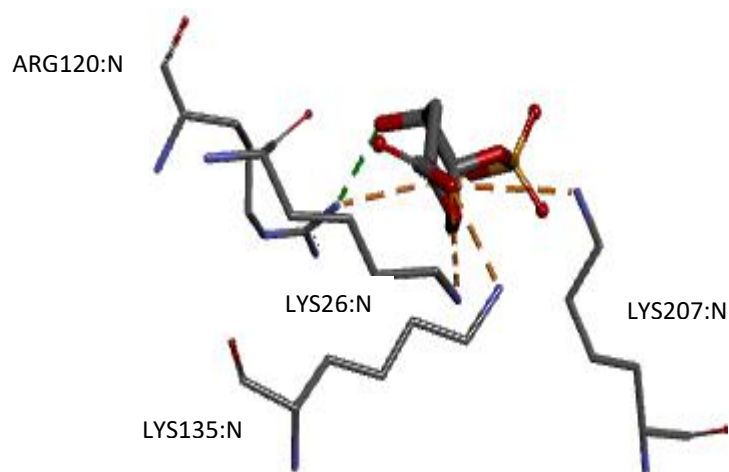
IDS1



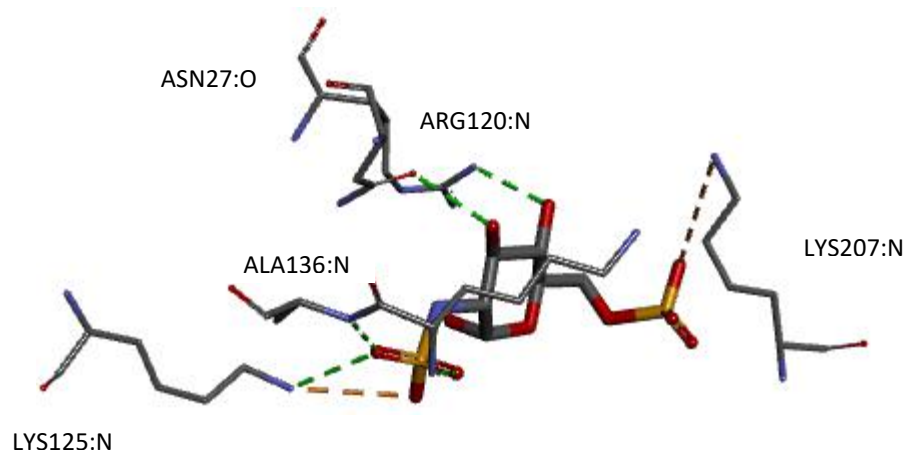
SGN2



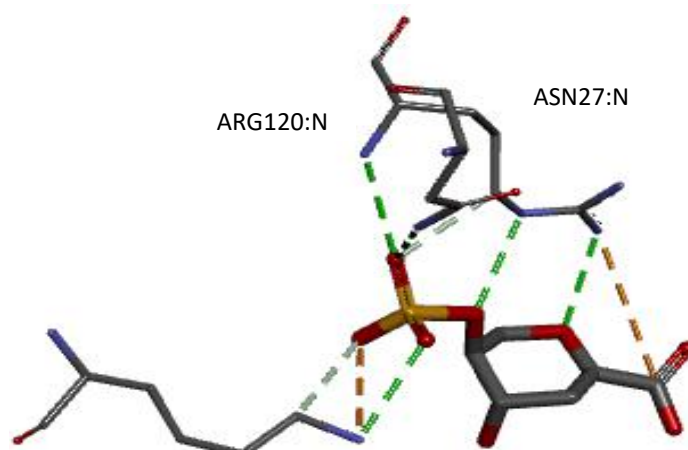
IDS3

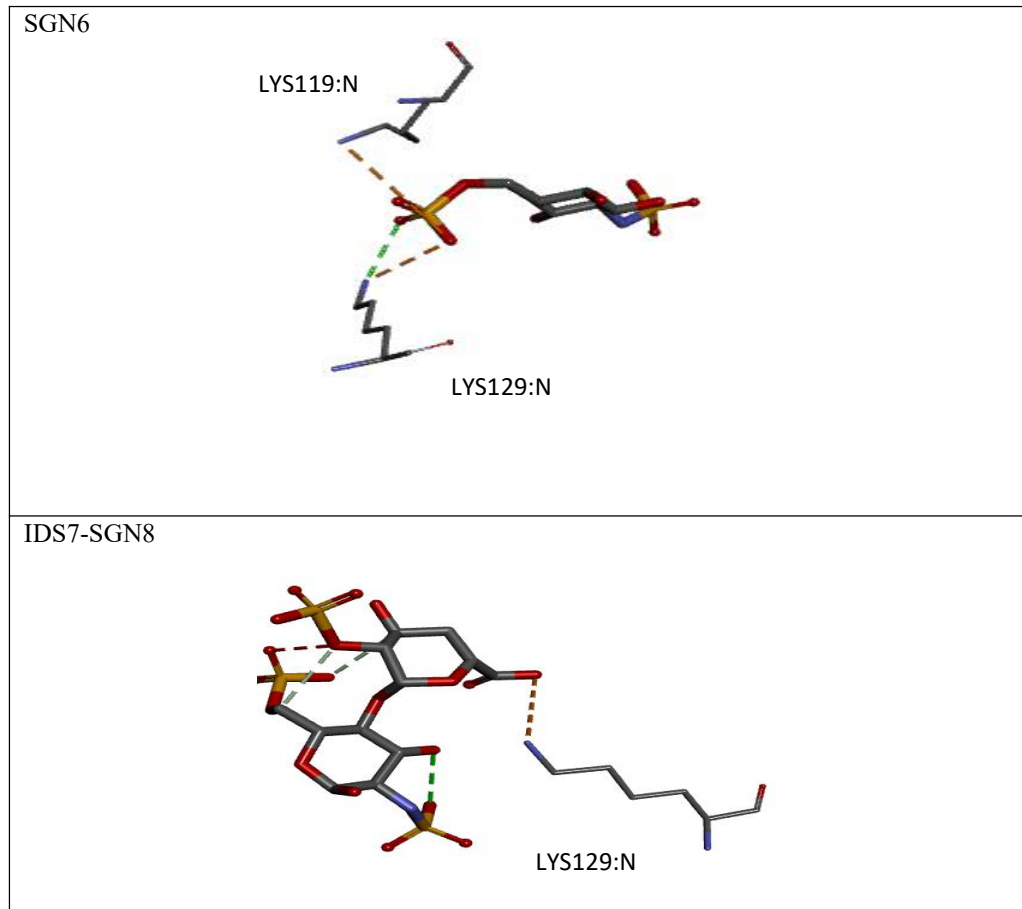


SGN4



IDS5





Gambar 4.4 Visualisasi interaksi heparin 8 sakarida natif pada FGFR1-FGF2
 Keterangan: -Garis putus-putus orange= interaksi elektrostatis, jembatan garam,
 pi-sulfur
 -Garis putus-putus hijau= ikatan hidrogen konvensional
 -Garis putus-putus putih= ikatan hidrogen karbon

Docking heparin dengan sakarida 2 hingga 12 sakarida pada reseptor memiliki interaksi yang bervariasi setiap konformasinya. Interaksi antara heparin dengan FGFR1-FGF2 dapat mempengaruhi energi dan aktivitas biologi yang dihasilkan. Interaksi antara struktur heparin 2 hingga 12 sakarida 2S dan 2SNS dengan FGFR1-FGF2 ditunjukkan pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Interaksi heparin sulfasi 2S dan 2SNS 2-12 sakarida

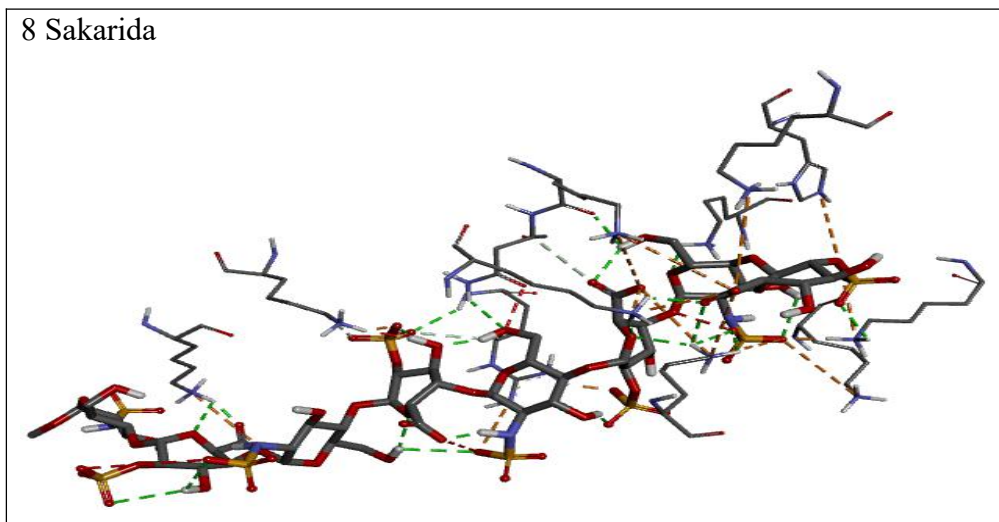
Sakarida Heparin	Interaksi Molekul <i>Docking</i>	
	Sulfasi 2S	Sulfasi 2SNS
2 sakarida	<p>C:LYS175:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) A:LYS26:N (E) A:LYS135:N (H,E) C:LYS175:O (H)</p>	<p>A:LYS135:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) C:LYS:163:N (E) C:LYS175:N (E) C:LYS177:N (E) A:TYR24:O (H) A:GLY28:N (H) C:HIS166:N (H) C:LYS175:O (H) C:LYS163:CE (H)</p>
3 sakarida	<p>A:LYS26:N (H,E) A:LYS135:N (H,E) C:LYS160:N (H,E) C:LYS172:N (H,E) C:LYS175:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) D:LYS175:N (H) D:ASP218:O (H)</p>	<p>C:LYS177:N (H,E) D:LYS175:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) A:LYS26:N (H,E) A:LYS135:N (H,E) C:HIS166:N (H,E) C:LYS160:N (E) C:LYS172:N (E) C:LYS175:N (E) C:THR173:O (H) C:VAL174:C (H) C:ALA167:O (H)</p>
4 sakarida	<p>A:LYS135:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) C:LYS160:N (H,E) C:LYS172:N (H,E) A:LYS26:N (H) A:TYR103:O (H) A:ARG120:O (H) D:ASP218:O (H) A:LYS26:C (H) C:HIS166:C (H) C:THR173:O (H)</p>	<p>C:LYS175:N (H,E) A:ARG44:N (H,E) A:LYS135:N (H,E) C:LYS160:N (H,E) C:LYS163:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) A:ARG120:N (E) D:LYS207:N (E) C:GLU159:O (H)</p>
5 sakarida	<p>A:LYS135:N (H,E) C:LYS175:N (H,E) A:LYS26:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:LYS175:N (H,E) D:ARG209:N (H,E) A:ARG120:N (E) C:LYS160:N (E) C:LYS163:N (E) D:LYS207:N (E) D:ASP218:O (H) C:LYS160:C (H) C:LYS163:C (H) C:LYS177:C (H) C:LYS175:O (H)</p>	<p>A:ARG120:N (H,E) A:LYS135:N (H,E) C:LYS160:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) A:LYS129:N (H,E) C:LYS175:N (H,E) C:LYS177:N (E) A:LYS119:N (E) A:LYS125:N (E)</p>
6 sakarida	<p>A:ARG120:N (E) A:LYS135:N (E) C:LYS160:N (E) C:LYS172:N (E) C:LYS175:N (E)</p>	<p>C:LYS160:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) A:ARG120:N (H,E) C:LYS172:N (H,E) C:LYS175:N (H,E)</p>

	<p>C:LYS177:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) D:TYR210:O (H) D:TYR206:O (H) D:GLY205:C (H) D:PHE197 (Phi) D:PRO199(Hidrofobik)</p>	<p>C:LYS177:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) C:HIS166:N (H,E) C:LYS163:N (E) D:ARG209:N (E) D:VAL208 (H) D:LYS207 (Hidrofobik) D:ARG209 (Hidrofobik)</p>
7 sakarida	<p>C:LYS175:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) A:LYS119:N (H,E) A:ARG120:N (H,E) A:LYS125:N (H,E) C:LYS163:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:ARG209:N (H,E) A:LYS129:N (E) A:LYS135:N (E) A:ASN27:N (H) A:ARG120:C (H)</p>	<p>A:ARG120:N (H,E) D:LYS175:N (H,E) A:LYS135:N (H,E) C:LYS160:N (H,E) C:LYS175:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) C:LYS163:N (E) C:LYS172:N (E) A:ASN27:N (H) D:VAL208:N (H) A:ARG120:C (H) C:HIS166:C (H) C:LYS177:C (H) D:TYR210 (Phi)</p>
8 sakarida	<p>A:ARG120:N (H,E) A:LYS125:N (H,E) C:LYS160:N (H,E) C:LYS163:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) A:ARG44:N (H,E) A:LYS129:N (E) D:ARG209:N (E) A:LYS135:N (H) D:LYS207:N (H) A:SER1128:O (H) A:LYS129:O (H) C:GLU159:O (H) A:ARG120:O (H)</p>	<p>A:ARG120:N (H,E) A:LYS125:N (H,E) A:LYS135:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) A:LYS129:N (H,E) A:LYS26:N (E) C:LYS160:N (E) C:HIS166:N (E) C:LYS172:N (E) A:ASN27:N (H) C:LYS163:N (H) A:LYS26:O (H) A:ASN27:C (H) A:ARG120:C (H)</p>
9 sakarida	<p>A:ARG120:N (H,E) A:LYS125:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) A:LYS129:N (H,E) C:LYS160:N (H,E) C:LYS163:N (H,E) C:HIS166:N (H,E) C:LYS172:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) C:LYS175:N (E) A:GLY128:N (H) A:SER113:O (H) A:TRP114:N (H) A:ARG209:N (H) A:SER128:O (H) A:LYS129:O (H) C:LYS163:C (H) A:TRP114 (Phi) C:HIS166 (Phi)</p>	<p>C:LYS160:N (H,E) C:LYS175:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) A:LYS119:N (H,E) A:ARG120:N (H,E) A:LYS135:N (H,E) D:LYS175:N (H,E) D:ARG209:N (H,E) A:LYS26:N (E) A:GLN123:N (H) A:LYS119:C (H) D:ARG209:C (H)</p>
10	<p>D:LYS207:N (H,E)</p>	<p>A:LYS119:N (H,E)</p>

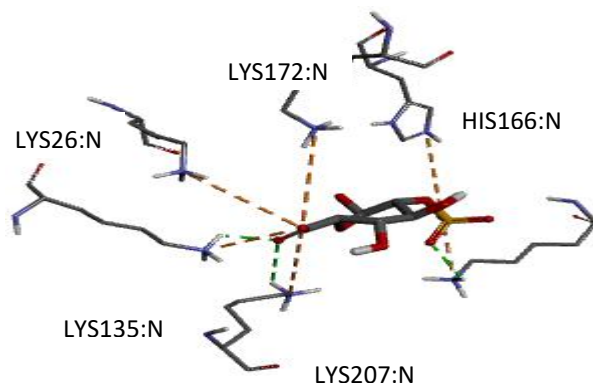
sakarida	<p>A:LYS26:N (H,E) A:ARG120:N (H,E) A:LYS135:N (H,E) C:HIS166:N (H,E) C:LYS172:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) D:ARG209:N (H,E) C:LYS163:N (E) A:LYS129:N (H) C:LYS175:N (H) D:ASP218:O (H) C:LYS175:O (H) C:GLU159:O (H)</p>	<p>C:LYS172:N (H,E) A:ARG120:N (H,E) A:LYS129:N (H,E) C:LYS175:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) A:LYS26:N (E) A:LYS125:N (E) A:LYS135:N (E) D:ARG209:N (E) A:GLY28:N (H) A:LEU126:N (H) C:LYS177:N (H) D:LYS175:N (H) A:ASN27:C (H) D:THR173:O (H) D:ASP218:O (H)</p>
11 sakarida	<p>A:LYS129:N (H,E) C:LYS160:N (H,E) C:LYS175:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) A:ARG120:N (H,E) D:ARG209:N (E) C:SER157:O (H) D:THR212:O (H) D:ARG209:C (H)</p>	<p>C:LYS160:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) A:LYS119:N (H,E) A:LYS129:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) D:ARG209:N (H,E) A:ARG120:N (E) A:LYS135:N (H) D:VAL208:N (H) D:TYR210:O (H) A:LYS129:C (H) A:ARG209:C (H)</p>
12 sakarida	<p>A:LYS119:N (H,E) A:LYS129:N (H,E) D:LYS175:N (H,E) D:LYS207:N (H,E) D:ARG209:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) C:LYS160:N (H,E) C:LYS175:N (E) C:GLU159:N (H) D:THR212:O (H) D:SER214:O (H) C:GLU159:O (H) C:SER157:O (H)</p>	<p>A:LYS119:N (H,E) A:ARG120:N (H,E) C:LYS172:N (H,E) A:LYS129:N (H,E) C:LYS163:N (H,E) C:LYS175:N (H,E) C:LYS177:N (H,E) D:LYS175:N (H,E) A:LYS26:N (E) A:LYS125:N (E) D:LYS207:N (E) A:LYS135:N (E) D:ARG209:N (E) A:GLY28:N (H) A:SER128:O (H) C:HIS166:N (H) D:LYS207:N (H) D:VAL208:N (H) A:ASN27:C (H) A:LYS125:C (H) A:LYS129:C (H) D:THR173:O (H)</p>
<p>*Catatan: H = Ikatan Hidrogen E = Interaksi Elektrostatik</p>		<p>Phi = Interaksi Phi Hi = Hidrofobik</p>
<p>Interaksi heparin 8 sakarida 1FQ9 = Interaksi heparin <i>docking</i> penelitian</p>		

Berdasarkan Tabel 4.4 dari heparin 2 sakarida hingga 12 sakarida sedikit banyak memiliki interaksi yang sama dengan heparin 8 sakarida natif. Pada *docking* heparin 8 sakarida 2SNS terdapat interaksi residu asam amino yang sama dengan heparin 8 sakarida natif yaitu Arg 120, Lys 125, Lys 135, Lys 177, Lys 207, Lys 129, Lys 26, Lys 160, Lys 172. Interaksinya berupa ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, dan interaksi pi-sulfur. Ikatan hidrogen pada situs dari gugus $-NH...O$ dan $-CH...O$ dan interaksi elektrostatik terjadi pada gugus $-N^+...O^-$. Persamaan interaksi pada situs aktif menjadikan heparin 8 sakarida memiliki afinitas kuat, sehingga heparin memiliki aktivitas biologis yang sama dengan heparin natif. Besaran interaksi antar molekul dapat mempengaruhi afinitas pengikatan karena kecenderungan makromolekul berinteraksi dengan ligan. Dimana kekuatan interaksi besar antara makromolekul yaitu FGFR1-FGF2 dengan ligan heparin secara selektif dan spesifik. Afinitas pengikatan kuat disebabkan oleh kekuatan interaksi yang besar antar-makromolekul dan ligan (Manalu, 2021). Tetapi diharapkan bahwa afinitas pengikatan tidak dipengaruhi oleh ligan atau molekul lain dan juga konsentrasi.

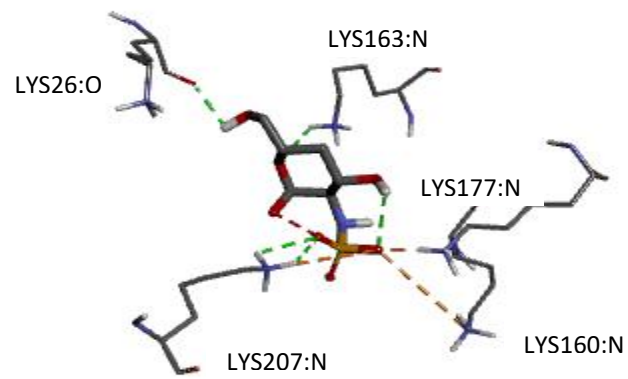
8 Sakarida



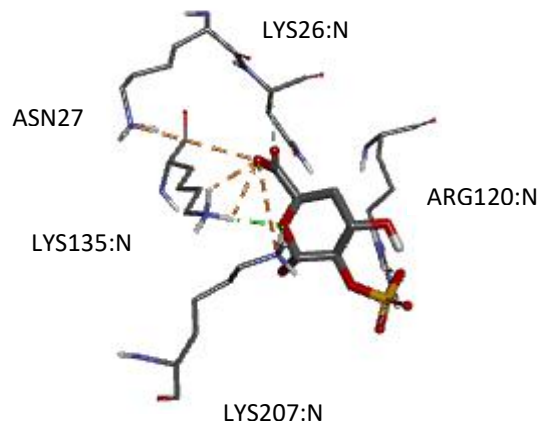
IDS1



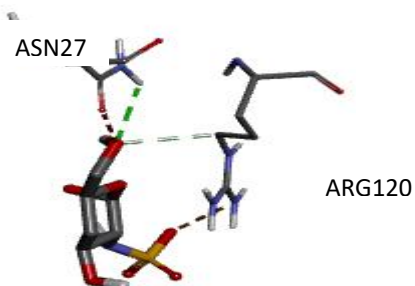
SGN2

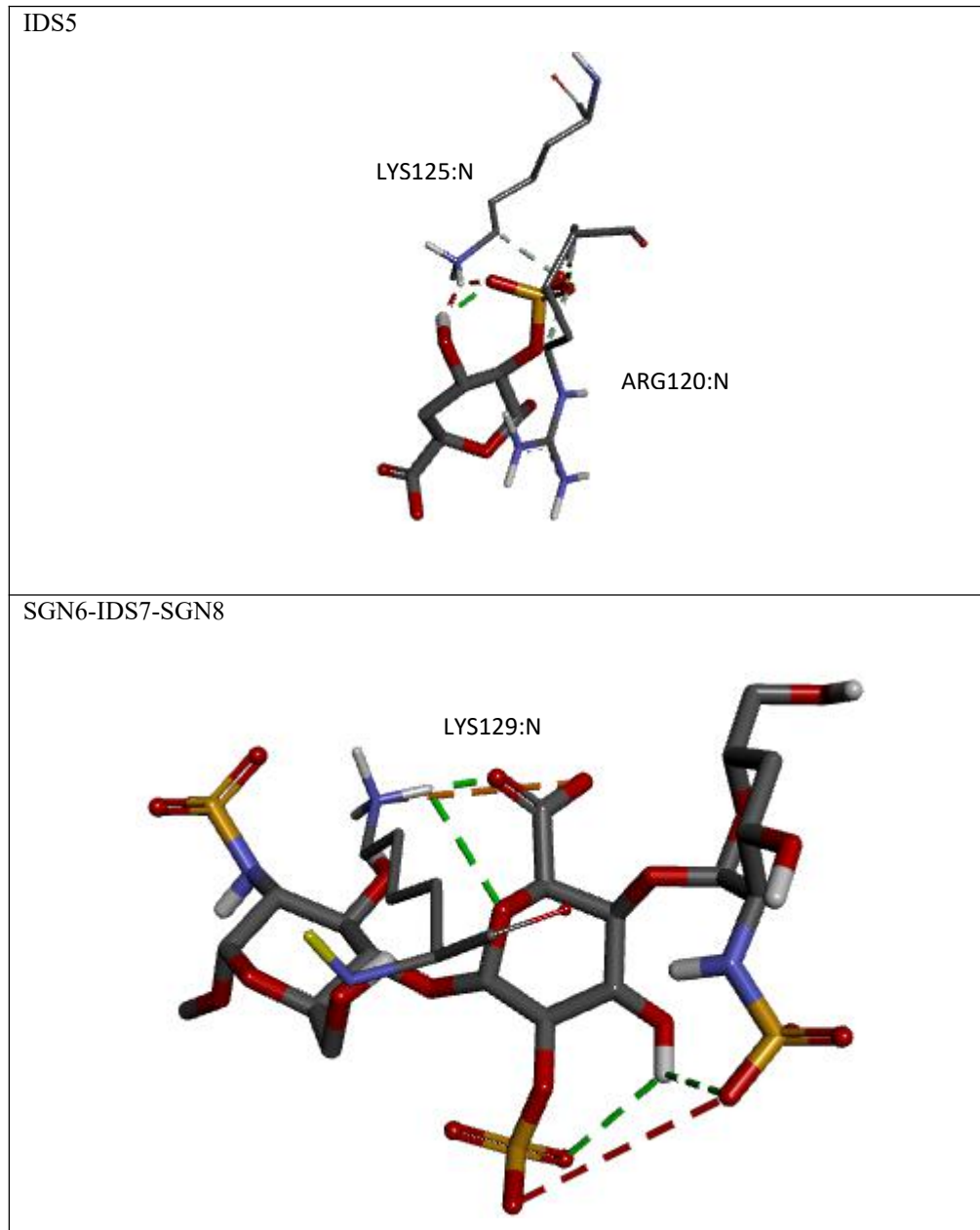


IDS3



SGN4

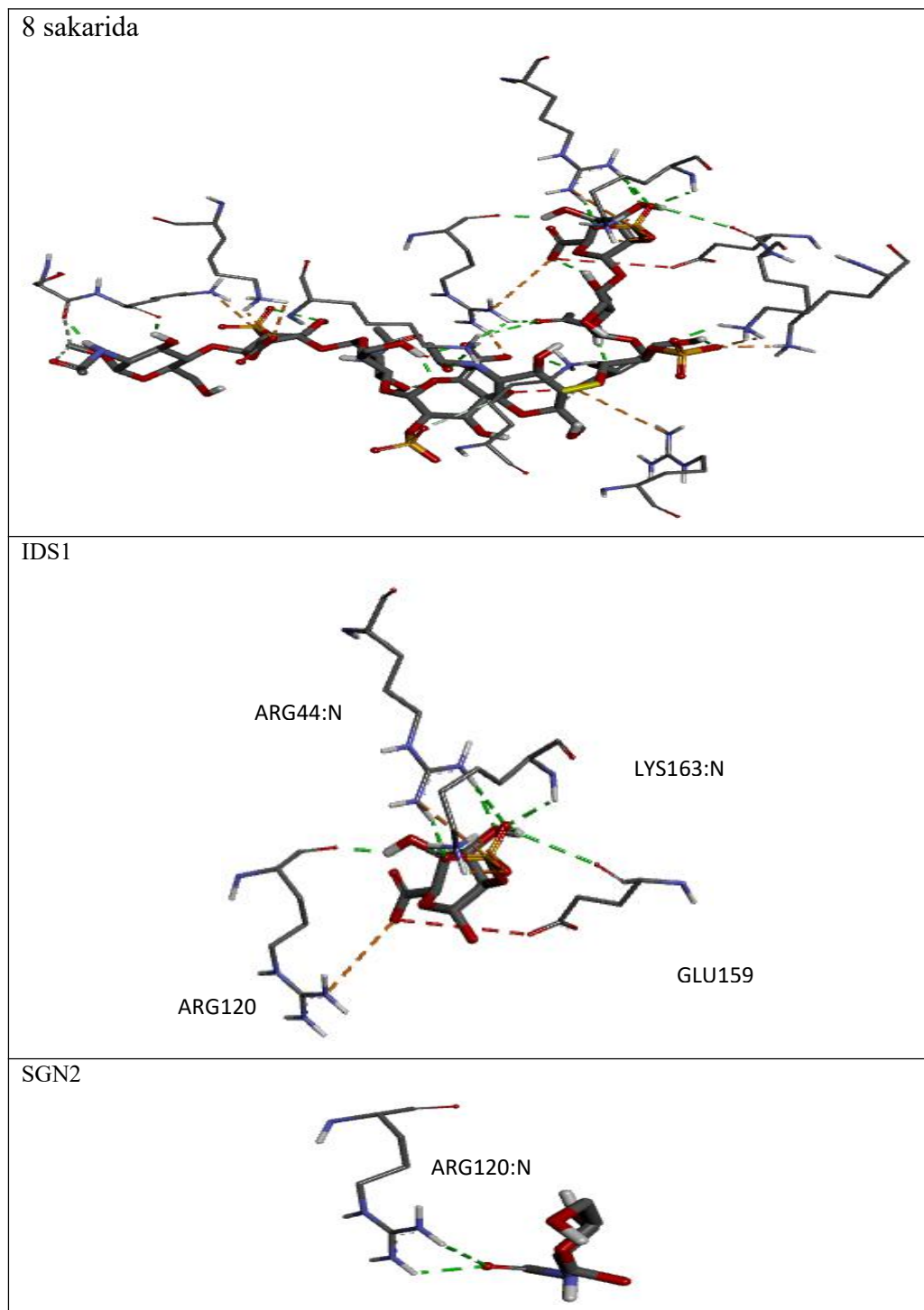


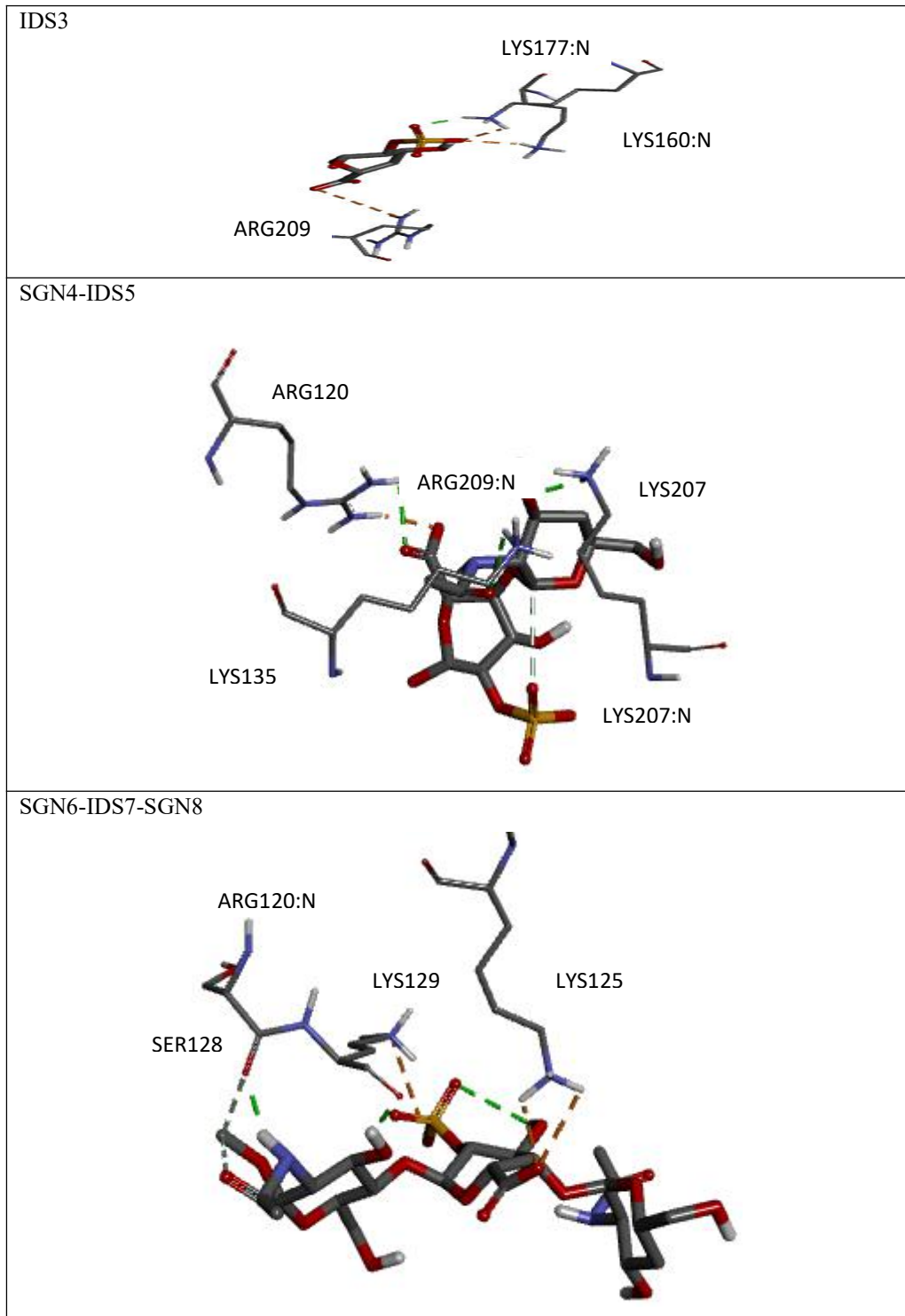


Gambar 4.5 Visualisasi interaksi 8 sakarida 2SNS pada FGFR1-FGF2
 Keterangan: -Garis putus-putus warna orange= jembatan garam, interaksi tarik-menarik, interaksi elektrostatis
 -Garis putus-putus warna hijau= ikatan hidrogen konvensional
 -Garis putus-putus warna= ikatan hidrogen karbon

Heparin 8 sakarida 2S dengan makromolekul membentuk ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatis yang mengikat residu asam amino sama Arg 120, Lys 125, Lys 129, Lys 135, Lys 160, Lys 163, Lys 177, Arg 44, Arg 209, Lys 207, Ser 1128, Glu 159. Interaksi yang terjadi pada heparin 8 sakarida 2S ini mengikat

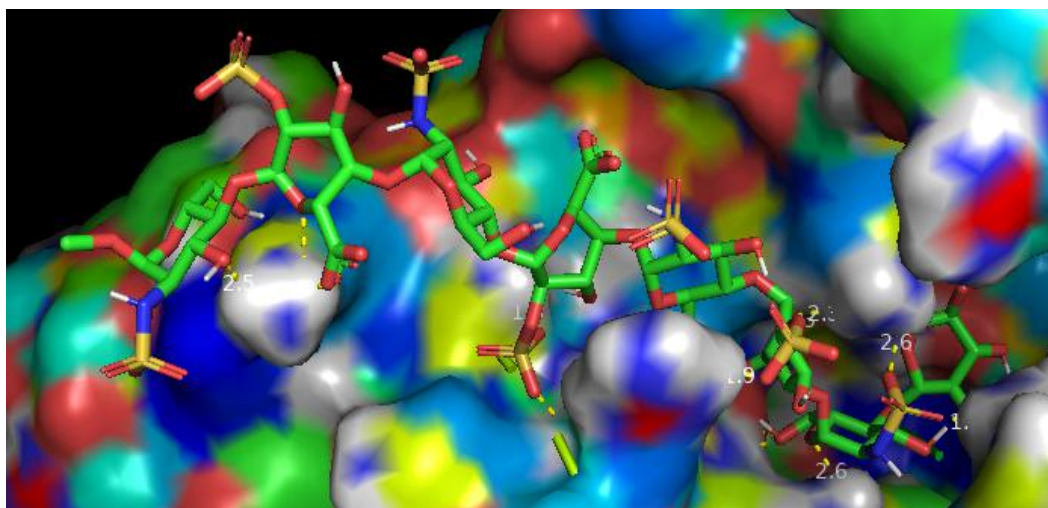
sedikit asam amino yang sama dengan heparin natif berupa Arg 120, Lys 125, Lys 160, Lys 163, Lys 177, Lys 129, Lys 135. Artinya heparin ini memiliki aktifitas biologis yang berbeda dengan heparin natif tetapi masih dalam sisi aktif reseptor yang sama sehingga energi *binding* akan tetap lebih besar negatif.





Gambar 4.6 Visualisasi interaksi 8 sakarida 2S pada FGFR1-FGF2
 Keterangan: -Garis putus-putus warna orange: jembatan garam, interaksi tarik-menarik, interaksi elektrostatik
 -Garis putus-putus warna hijau= ikatan hidrogen konvensional
 -Garis putus-putus warna putih= ikatan hidrogen karbon

Interaksi memiliki peranan penting dalam penentuan afinitas molekul *docking*. Ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, dan interaksi hidrofobik dapat mempengaruhi energi *binding* molekul. Menurut Plotnikov, dkk. (1999) Residu yang berinteraksi banyak dengan asam amino pada situs aktif FGF2 dan D2 FGFR1 maka ligan pada reseptor akan terstabilkan. Dominasi energi elektrostatik dan ikatan hidrogen yang berikatan dengan asam amino di situs aktif akan memberikan nilai tinggi pada energi *binding*.



Gambar 4.7 Visualisasi ligan dalam situs aktif FGF2-D2 FGFR1

4.6 Analisis Energi *Binding* dan K_i Molekul Heparin-FGFR1-FGF2

Docking molekul akan menghasilkan konformasi-konformasi ligan dalam protein yang berbeda-beda. Setiap kluster dengan konformasi yang bervariasi akan memiliki pose ligan yang berbeda. Pose ligan yang berbeda dikarenakan ligan bergerak secara acak dan dipengaruhi oleh fleksibilitas ligan. Pose ligan 2-12 sakarida dari kluster pertama ditunjukkan pada Lampiran 6.

Molekular *docking* dalam perancangan obat digunakan untuk memahami interaksi reseptor obat. *Docking* dapat memberikan informasi penting mengenai

interaksi reseptor obat dan untuk memprediksi ikatan kandidat obat molekul kecil dengan target protein sehingga didapatkan nilai afinitas dan aktivitas molekul kecil. *Docking* akan efisien apabila mengetahui lokasi sisi aktif dari reseptor.

Docking molekuler akan menguntungkan apabila energi *binding* bernilai negatif, sehingga interaksi antara ligan dan reseptor mencapai kestabilan. Hal ini sesuai dengan rumus:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \dots\dots\dots(4.1)$$

Energi bebas gibbs akan bernilai negatif $\Delta G < 0$ apabila $\Delta S > 0$ dan $\Delta H < 0$ maka terjadi proses spontan yang berjalan kearah produk, dimana ikatan antara ligan dan reseptor juga semakin kuat.

Energi bebas pengikatan yang diperoleh dari *running autodock* merupakan total dari beberapa energi yang dijumlahkan, yaitu antara energi antar-molekul akhir (1), energi internal akhir (2), energi bebas torsi (3), dan energi sistem tak terikat (4). Energi antormolekul terdiri dari Van der Waals, ikatan hidrogen, energi desolvasi, dan energi elektrostatik. Energi ini pada umumnya bernilai negatif. Energi internal merupakan energi total yang dikandung dalam sistem setelah perubahan konformasi. Energi bebas torsi merupakan energi total yang dilepaskan karena rotasi ikatan yang ada pada ligan. Energi torsi bernilai positif karena sebelum pengikatan ligan lebih tinggi daripada setelah pengikatan. Hal itu karena ligan memiliki konformasi yang jauh lebih fleksibel dalam pengikatan (Sriramulu dkk., 2019). Energi sistem tak terikat merupakan energi transisi dari keadaan sebelum penambatan menuju keadaan kompleks setelah penambatan. Pada aplikasi autodock sitem menghitung energi bebas pengikatan dengan cara sebagai berikut:

$$\text{Energi Ikatan} = [(1) + (2) + (3) - (4)] \dots \dots \dots (4.2)$$

Hasil energi *binding* dari *docking* heparin 2-12 heparin dengan FGFR1-FGF2 dihasilkan energi *binding* masing-masing. Energi ikatan yang dihasilkan setiap sakarida bernilai negatif. Energi *binding* dari heparin sulfasi 2S dan 2SNS kluster pertama konformasi pertama ditunjukkan pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Hasil energi *binding* heparin sulfasi 2S dan 2SNS

Sakarida Heparin	Energi <i>Binding</i> (kkal/mol)	
	Sulfasi 2S	Sulfasi 2SNS
2	-13,92	-16,45
3	-18,00	-21,33
4	-19,58	-22,91
5	-21,53	-22,50
6	-18,65	-23,04
7	-19,96	-25,01
8	-19,45	-25,23
9	-18,85	-22,88
10	-15,96	-23,57
11	-17,41	-18,74
12	-11,32	-19,77

Berdasarkan Tabel 4.5 energi *binding docking* heparin dan FGF2-FGFR1 diketahui energi terendah dan tertinggi tiap kluster. Energi *binding* selain dipengaruhi oleh interaksi juga dipengaruhi oleh panjang sakarida. Panjang sakarida akan mempengaruhi interaksi molekul dengan cara mengikat lebih dari satu molekul FGF2 dan mendukung pembentukan kompleks terner dengan FGFR (Guerrini dkk., 2007). *Docking* heparin konformasi 2S pada 12 sakarida memiliki energi paling rendah sebesar -11,32 kkal/mol dan heparin konformasi 2SNS pada 12 sakarida sebesar -19,77. Heparin dengan residu dodekasakarida memiliki fleksibilitas tinggi karena hubungannya antara rantai molekul dan fluktuasi torsi

pada ikatan yang menghubungkan residu glukosamin. Ikatan heparin ini dapat dikaitkan dengan perubahan ikatan glikosidik α 1-4 diukur dari variasi sudut torsi Φ , Ψ dan parameter helik pada molekul polisakarida (Guerrini dkk., 2007). Fleksibilitas tinggi menyebabkan ikatan torsi yang dimiliki banyak dan energi *binding* kecil. Peningkatan fleksibilitas menghasilkan kontak lebih dekat dari N-sulfat dan O-sulfat terikat FGF2. Heparin dodekasakarida memiliki fleksibilitas tinggi dengan ikatan torsi sebanyak 78. Sedangkan, heparin konformasi 2S 5 sakarida memiliki ikatan torsi sebanyak 32 yang merupakan batas akhir dari ikatan torsi pada Autodock. Heparin dengan residu lebih dari 5 sakarida memiliki fleksibilitas yang tinggi. Berbeda dengan heparin 2 sakarida yang tidak cukup memiliki afinitas kuat dengan FGF2. Selain itu, ikatan heparin dipengaruhi oleh komposisi sulfat.

Komposisi sulfat terdapat pada residu iduronat 2-O-sulfat pada posisi (2S) dan N-sulfasi (2SNS). Komposisi sulfat heparin berpengaruh terhadap energi *binding*, semakin banyak sulfat yang terkandung maka nilai energi *binding* semakin besar. Berdasarkan Lampiran 5 Energi *binding docking* heparin FGF2-FGFR1 dipengaruhi oleh komposisi sulfasi sulfat dalam residu. Heparin sulfasi 2S menghasilkan energi pada sakarida 8: -19,45; 9: -18,85; 10: -15,96, lebih kecil dibanding dengan heparin 2SNS yang lebih besar pada sakarida 8: -25,23; 9: -22,88; 10: -23,57. Energi *binding* besar pada heparin 2SNS terjadi karena 2-O-sulfat iduronat dan N-sulfat glukosamin merupakan ikatan penting untuk berinteraksi antara FGF2 dan heparin (Cole dkk., 2010).

Afinitas ligan terhadap reseptor selain dipengaruhi oleh energi *binding* juga dapat ditentukan dari konstanta inhibisi (K_i). Kekuatan afinitas akan

berbanding terbalik dengan nilai K_i . Semakin kecil nilai K_i , maka semakin besar afinitas ligan dengan reseptor (Muttaqin, dkk., 2019). Diketuinya konstanta inhibition dapat digunakan senyawa untuk menghambat enzim.

Tabel 4.6 Nilai konstanta inhibisi heparin sulfasi 2S dan 2SNS

Sakarida Heparin	Konstanta Inhibisi (nM)	
	Sulfasi 2S	Sulfasi 2SNS
2	0,06303	0,00086924
3	0,000064	2,3011E-7
4	0,00000444	1,621E-8
5	1,6405E-7	3,204E-8
6	0,00002122	1,294E-8
7	0,00000233	4,6254E-10
8	0,00000558	3,1892E-10
9	0,00001525	1,692E-8
10	0,00201	5,29E-9
11	0,00017405	0,00001825
12	5,03	0,00000321

Berdasarkan Tabel 4.6 nilai konstanta inhibisi molekul *docking* heparin koformasi 2SNS pada residu sakarida 4 hingga 10 memiliki nilai yang kecil daripada sakarida lain dengan sulfasi yang sama. Begitupun heparin sulfasi 2SNS memiliki konstanta inhibisi lebih kecil daripada heparin sulfasi 2S. Nilai konstanta inhibisi kecil dan energi *binding* negatif menunjukkan kompleks yang terbentuk antara ligan dan reseptor sangat kuat. Hal ini dapat membuat kompleks reseptor dan ligan lebih stabil.

4.7 Optimasi Molekul *Docking*

Optimasi molekul hasil *docking* dilakukan untuk mencari energi paling terendah dengan konformasi stabil. Hasil energi dapat memvalidasi kemampuan simulasi dalam produksi pose ligan yang berinteraksi dengan reseptor target.

Optimasi molekul *docking* menggunakan aplikasi Yasara. Optimasi menggunakan medan gaya Amber NOVA untuk melakukan perhitungan. Gaya amber diterapkan untuk perhitungan molekul protein dan asam nukleat. Sebelum itu, perhitungan single point dilakukan untuk menyamakan sistem kerja pada Yasara. Heparin sebelum minimasi yaitu hasil *docking* dari autodock dan sesudah minimasi merupakan hasil dari optimasi Yasara. Hasil optimasi 8 sakarida ditunjukkan pada Tabel 4.7.

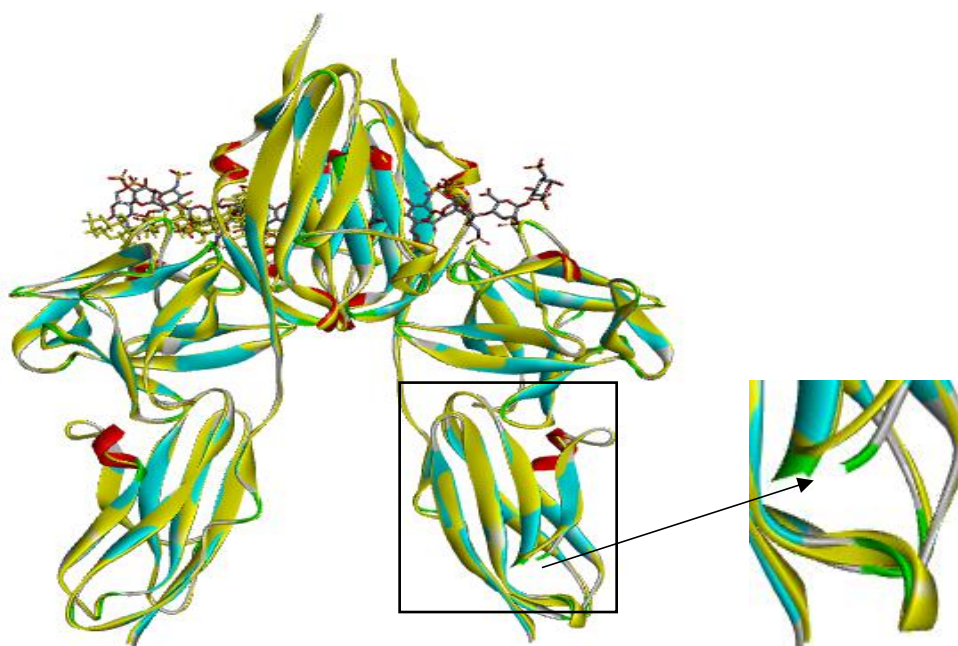
Tabel 4.7 Energi heparin 8 sakarida 2SNS dan 2S

Kluster-Konformasi	Heparin 2S		Kluster-Konformasi	Heparin 2SNS	
	Sebelum Minimasi (kJ/mol)	Sesudah Minimasi (kJ/mol)		Sebelum Minimasi (kJ/mol)	Sesudah Minimasi (kJ/mol)
C1K1	16496,84	-16860,96	C1K1	14071,53	-17415,006
C2K1	15489,49	-17135,6	C2K1	13224,87	-17593,199
C3K1	15842,33	-16961,62	C3K1	16675,98	-17348,533
C4K1	19040,65	-16976,89	C1K2	12975,46	-17430,103
C5K1	20136,36	-17027,858	C4K1	14393,97	-17552,927
C6K1	241782,41	-16951,988	C5K1	11816,65	-1726,82
C7K1	15666,42	-17077,321	C6K1	16258,53	-17395,482
C8K1	28802,92	-17112,8	C7K1	2775936,79	-17325,099
C9K1	22040,29	-16762,29	C8K1	29466,28	-17393,932
C10K1	16168,59	-16756,831	C9K1	12201,10	-17549,893

Berdasarkan Tabel 4.7 energi setelah optimasi pada Yasara lebih stabil dengan energi paling rendah. Heparin 8 sakarida dari sepuluh kluster, sulfasi 2S kluster 2 memiliki energi paling rendah sebesar -17135,6 kJ/mol dan sulfasi 2SNS kluster 2 memiliki energi terendah sebesar -17593,199. Perubahan energi disebabkan karena Yasara meminimasi molekul di ruang kristal dan menggunakan sel unit lengkap, sehingga medan gaya yang bekerja memiliki energi minimum yang stabil sedekat mungkin dengan struktur asli (Krieger dkk., 2002). Hasil energi dari optimasi kembali molekul docking dengan perubahan energi lebih

besar (negatif) dapat dikatakan bahwa heparin 8 sakarida tervalidasi sebagai obat pada target FGFR1-FGF2.

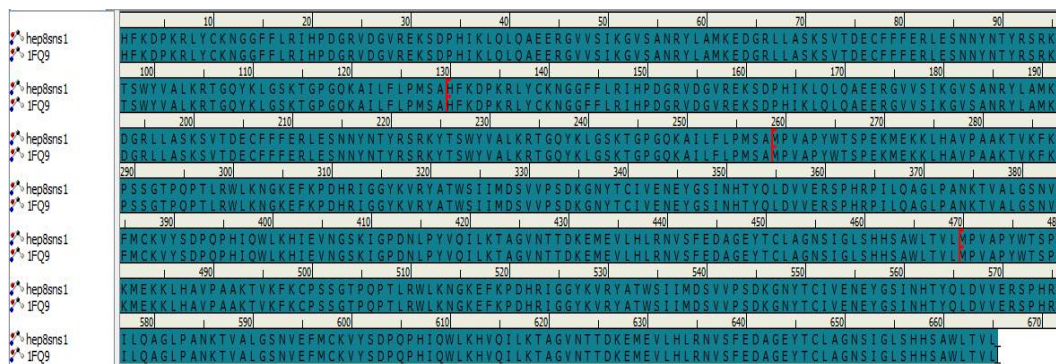
Energi yang berubah juga akan sedikit merubah molekul dalam hal posisi, ikatan atau atom. Pada heparin 8 sakarida 2SNS kluster 1 mengalami perubahan setelah minimasi energi. Molekul setelah minimasi berada lebih keluar (kuning) dibanding molekul referensi heparin FGFR1-FGF2 pada 1FQ9 (biru). Setelah minimasi, residu asam amino dari D Valin (Val) 308 berikatan dengan D Histidin (His) 292. Hal ini mengindikasikan bahwa energi hasil *docking* merupakan energi sistem yang belum mencapai energi dengan struktur yang paling stabil.



Gambar 4.8 *Superimpose* molekul sebelum dan sesudah minimasi

Molekul dari hasil *docking* dan setelah optimasi pada Yasara dalam bentuk struktur yang sama atau berbeda dilakukan tumpang tindih yang disebut simulasi RMSD. Simulasi ini dilakukan untuk mencari jarak posisi atom-atom antara molekul natif dan molekul eksperimen. Molekul dengan kemiripan rendah maka

nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) $\geq 2 \text{ \AA}$, sedangkan kemiripan tinggi $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ (Kolina dkk., 2018). Superimpose dilakukan pada Discovery Studio Visualization dari molekul asli 1FQ9 dan molekul hasil optimasi pada Yasara heparin 8 sakarida konformasi 2SNS C2K1 (kluster 2 konformasi 1). Hasil menunjukkan rantai A, B, C, dan D pada reseptor FGFR1-FGF2 memiliki *sequence* residu yang sama 100% antara molekul asli dan hasil optimasi sehingga FGFR1-FGF2 tervalidasi sebagai target reseptor. *Sequence* residu dari reseptor FGFR1-FGF2 ditunjukkan pada Gambar 4.9.

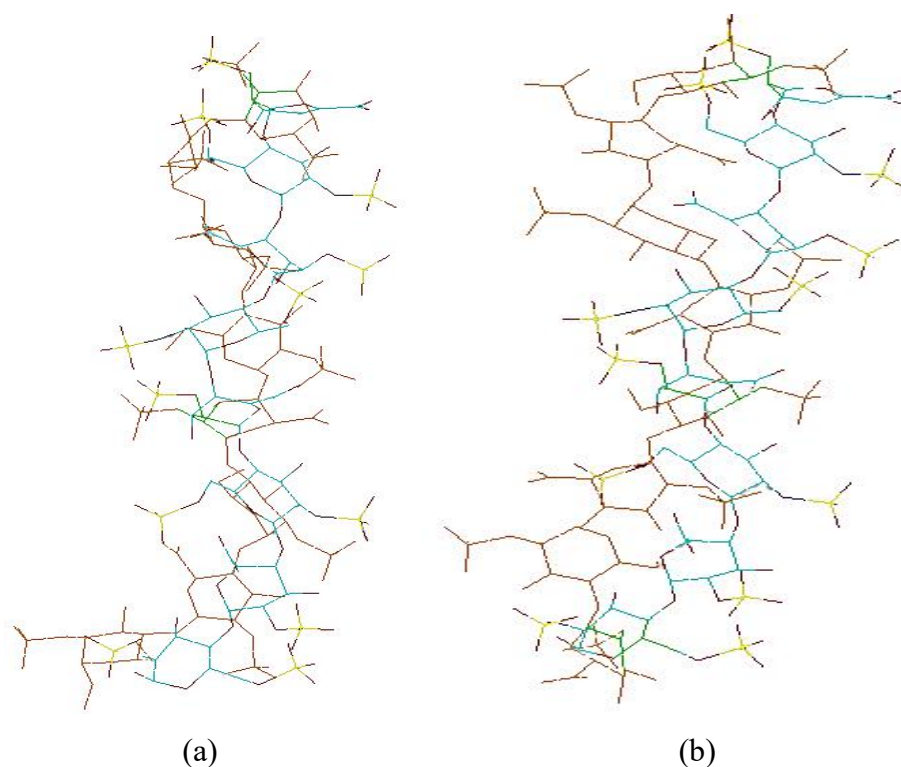


Gambar 4.9 Visualisasi *sequence* molekul asli dan molekul optimasi

Hitung nilai RMSD untuk melihat penyimpangan dari dua molekul antara 1FQ9 dan hasil optimasi. Nilai RMSD dari lima energi terendah yaitu kluster 1 konformasi 1 (C1K1) : 0,385; kluster 1 konformasi 2 (C1K2): 0,387; kluster 2 konformasi 1 (C2K1): 0,380; kluster 3 konformasi 1 (C3K1): 0,343; kluster 4 konformasi 1 (C4K1):0,400. Rantai utama FGFR1-FGF2 setelah minimasi menghasilkan nilai $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$, maka dari itu rantai utama A, B, C, D FGFR1-FGF2 memiliki kemiripan dengan struktur natif yaitu 1FQ9.

Hitung biaya RMSD untuk ligan heparin 2SNS C1K1 dan C2K1 pada hyperchem didapatkan nilai sebesar 1,668867 \AA dan 1,497471 \AA . Nilai RMSD

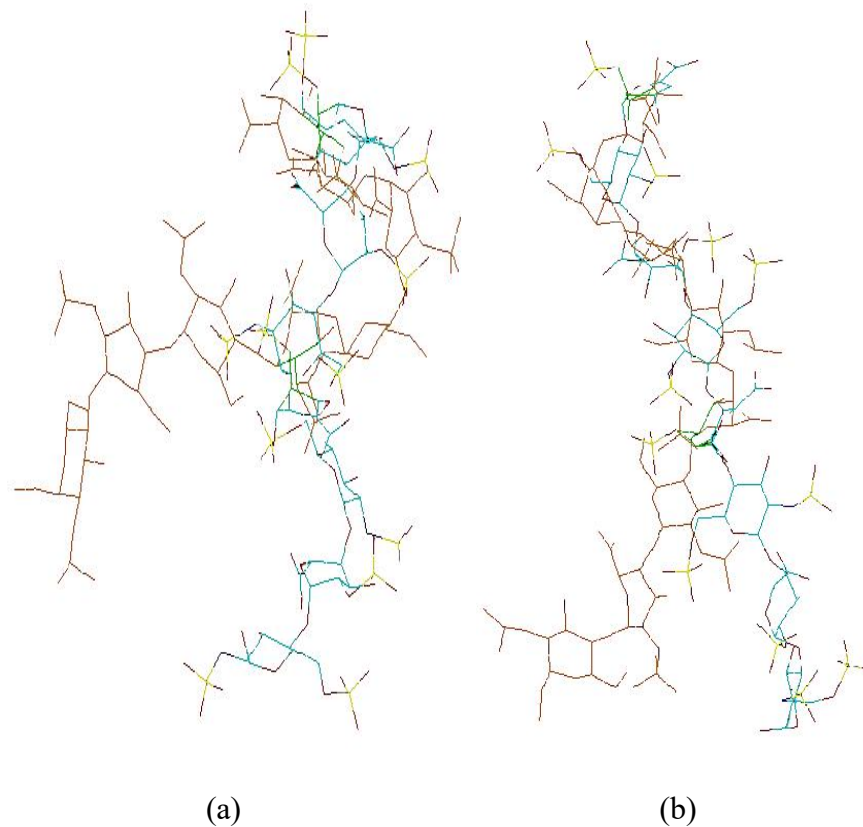
heparin eksperimen kurang dari 2 Å, artinya visualisasi pose ligan eksperimen tervalidasi dengan ligan natif memiliki kemiripan. Hal ini menunjukkan bahwa struktur dari dua ligan memiliki kemiripan posisi dan sudut dari setiap atomnya. Nilai RMSD yang dihasilkan pada heparin C2K1 memiliki konformasi lebih stabil dibandingkan heparin C1K1. Heparin C2K1 memiliki komposisi yang tak seharusnya mengikat FGF2 yaitu residu heparin GIG, sehingga molekul C1K1 lebih tepat untuk berikatan dengan FGF2.



Gambar 4.10 Visualisasi heparin tumpang tindih antara 1FQ9 (biru) dan a) C1K1 b) C2K1 (orange)

Nilai RMSD dari heparin 8 sakarida konformasi 2S pada C1K1 dan C4K1 menghasilkan nilai sebesar 2,724037 Å dan 1,591668 Å. Nilai RMSD untuk heparin C1K1 lebih besar dari 2 Å dibanding heparin C4K1. Maka dari itu, heparin C4K1 memiliki konformasi yang lebih mirip, sedangkan C1K1 tidak

tervalidasi karena perbedaan struktur dari posisi atom dan sudutnya dengan ligan alam dapat merubah fungsi dari ligan itu didalam reseptor target. Ligan heparin C1K1 dan C4K1 dalam tumpang tindih dengan 1FQ9 ditunjukkan pada Gambar 4.11.



(a) (b)
Gambar 4.11 Visualisasi heparin tumpang tindih antara 1FQ9 (biru) dan a) C1K1 b) C4K1 (orange)

4.8 Heparin sebagai Kandidat Senyawa Antikanker dalam Perspektif Islam

Setiap penyakit yang diderita makhluk hidup akan mendapatkan obatnya apabila ada usaha untuk mencarinya dengan sabar dan ikhlas. Sebagaimana pada hadits Nabi Muhammad saw. yang dijelaskan dalam riwayat Imam Muslim:

لِكُلِّ دَاءٍ دَاوَةٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ

“Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Swt.”. (HR. Ibnu Muslim: 2204)

Allah Swt. sesungguhnya telah menyiapkan segala macam obat untuk menyembuhkan segala penyakit yang diderita. Hadits diatas dikatakan untuk memotivasi bagi orang yang sakit atau orang yang memberi pengobatan untuk tidak berputus asa dalam dalam mencari kesembuhan (Al-Audah, 2014). Karena, setiap penyakit yang diciptakan oleh-Nya pastinya memiliki manfaat dan tujuan yang baik. Penyakit kanker pada masa sekarang dapat diupayakan kesembuhannya dengan perkembangan zaman melalui kecanggihan dan atas izin Allah Swt. Tanpa seizin Allah, meskipun manusia dapat mengembangkan penemuan baru pastinya tidak akan terjadi.

Menurut al-Huwaimil. (2018) menerangkan pada surah Al-Anbiya mengenai riwayat Nabi Ayyub ketika tertimpa musibah yang meluruhkan harta, anak, dan tubuhnya yang tetap sabar. Nabi Ayyub as tertimpa suatu penyakit lepra yang amat berat hanya lisan dan hati yang mampu berdzikir. Nabi Ayyub begitu sabar dan percaya bahwa Allah Swt. akan melenyapkan penyakitnya. Nabi Ayyub tahu bahwa hanya Allah dan kepada Allah-lah dapat meminta pertolongan karena Allah maha penyayang. Firman-Nya "Sebagai suatu rahmat dari sisi kami" untuk memberikan peringatan bagi semua dan menjadikan suri tauladan, agar tak berprasangka buruk dan tetap yakin dan sabar atas kuasa-Nya. Karena setiap penyakit pastinya memiliki obat asalkan adanya usaha untuk mencarinya dengan selalu ikhtiar terhadap Allah Swt. Allah Swt. berfirman dalam Q.S Al-Anbiya 83-84:

وَأَيُّوبَ إِذْ نَادَى رَبَّهُ أَيُّ مَسْنِي الضُّرِّ وَأَنْتَ أَرْحَمُ الرَّحِيمِينَ (٨٣) فَاسْتَجَبْنَا لَهُ فَكَشَفْنَا مَا بِهِ مِنْ ضُرٍّ وَأَتَيْنَاهُ أَهْلَهُ وَمِثْلَهُمْ مَعَهُمْ رَحْمَةً مِّنْ عِنْدِنَا وَذِكْرًا لِلْعَابِدِينَ (٨٤)

“(83) Dan (ingatlah kisah) Ayub, ketika dia berdoa kepada Tuhannya, “(Ya Tuhanku), sungguh, aku telah ditimpa penyakit, padahal Engkau Tuhan Yang Maha Penyayang dari semua yang penyayang. (84) Maka kami kabulkan (doa)nya lalu Kami lenyapkan penyakit yang ada padanya dan Kami kembalikan keluarganya kepadanya, dan (Kami lipat gandakan jumlah mereka) sebagai suatu rahmat dari Kami, dan untuk menjadi peringatan bagi semua yang menyembah Kami.”

Heparin dapat merangsang migrasi sel endotel yang mengaktivasi dan stabilisasi FGF sebagai angiogenik GF. FGF dapat mengikat ligan afinitas tinggi untuk *signal transduction complex* yang mengakibatkan replikasi sel. Heparin afinitas tinggi pada sakarida oktasakarida hingga dodekasakarida yang memiliki aktivitas biologis sebagai antikanker.

Heparin sebagai antikanker dapat mengacu pada energi *binding*, nilai konstanta inhibisi, dan interaksi antara reseptor dan ligan. Heparin 2S mempunyai energi *binding* yang kurang dari -22,00 kkal/mol, konstanta inhibisi kecil, dan adanya sedikit interaksi pada situs aktif karena kurangnya senyawa sulfat yang berinteraksi. Namun, menurut Cole, dkk. (2010) Oligosakarida 2S heparin dari 2 sakarida hingga 12 sakarida tidak dapat berpengaruh sebagai senyawa antikanker, karena memiliki sedikit efek pada migrasi sel endotel yang diinduksi oleh FGF2 untuk respon angiogenik kecuali 12 sakarida 2S memberikan efek sebesar 55% dengan adanya reseptor sitokin (FGFR). Oligosakarida 2S tidak mempengaruhi pembentukan tabung endotel dan fosforilasi sehingga tidak dapat menghambat kanker yang tumbuh karena pertumbuhan pembuluh darah abnormal angiogenesis.

Heparin 2SNS pada 8 sakarida hingga 12 sakarida mempunyai aktivitas biologis dengan beberapa varian persentase yang mempengaruhi sebagai

antikanker. Hasil berupa energi dan interaksi dari molekul dapat digunakan sebagai acuan sebagai obat antikanker. Heparin sakarida 8, 9, dan 10 memiliki energi yang besar dan berinteraksi banyak pada situs aktif FGFR1-FGF2 sehingga dapat digunakan sebagai obat antikanker. Heparin 2SNS yang dimediasi oleh FGF2 dan dibantu oleh FGFR1 sebagai transduksi sinyal memiliki aktivitas sebagai penghambat migrasi sel endotel sebesar 89%. Heparin 10 dan 12 sakarida dapat menghambat proliferasi sel endotel dengan FGF2 sebesar 35% dan 59% dan akan menghambat sebesar 68% ketika berinteraksi dengan FGFR. Heparin dapat mengurangi fosforilasi pada protein sehingga mekanisme kerja penyakit kanker terhambat. Hal ini sesuai penelitian yang menunjukkan energi *binding* negatif, konstanta inhibisi kecil, dan banyaknya interaksi pada situs aktif FGFR1-FGF2. Heparin 11 sakarida dan 12 sakarida 2SNS memiliki energi *binding* kecil karena dipengaruhi oleh panjang residu, tetapi masih dapat sebagai aktivitas biologis.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

- a. *Docking* heparin ²S₀ 2-12 sakarida 2S dan 2SNS pada FGFR1-FGF2 menunjukkan nilai energi *binding* negatif. Hasil energi *binding docking* heparin 2SNS 5-10 sakarida dan heparin 2S pada 4-9 sakarida menghasilkan energi lebih besar (negatif). Kestabilan molekul yang lebih baik ditunjukkan pada sulfasi heparin 2SNS 8 sakarida dengan energi sebesar -25,23 kkal/mol.
- b. Interaksi untuk molekul *docking* tergantung pada sulfasi dan panjang heparin. Interaksi yang berperan penting dalam mengikat sisi aktif yaitu Lys 26, Lys 119, Lys 125, Lys 129, Lys 135, Lys 160, Lys 163, Lys 172, Lys 175, Lys 177, Lys 207, Asn 27, Arg 120, dan Thr 173. Interaksi yang terbentuk yaitu ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, jembatan garam, ikatan hidrofobik, dan ikatan pi. Heparin 2SNS berinteraksi lebih kuat dibandingkan heparin 2S pada sisi aktif FGFR1-FGF2
- c. Heparin 2SNS 8 sakarida pada FGFR1-FGF2 memberikan energi kluster ke-2 sebesar -17593,199 kJ/mol. RMSD reseptor pada C2K1 sebesar 0,380 dan RMSD ligan 2SNS C2K1 sebesar 1,497471 Å.

5.2 Saran

Berdasarkan kekurangan pada penelitian ini maka disarankan :

- a. Perlu menggunakan aplikasi yang dapat mencakup protein yang lebih besar dengan torsi besar seperti GOLD, Surflex, ZeDock sehingga fleksibilitas protein lebih tinggi.
- b. Perlu dilakukan optimasi menggunakan metode molekul dinamika untuk menyelidiki struktur dan kompleksitas suatu molekul secara kuat dalam bidang pemodelan molekul.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahkam, Ahmad Hafidul., Hermanto, Feri Eko., Alamsyah, Adzral., Aliyyah, Iva Himmatul., dan Fatchiyah, Fatchiyah. 2020. Virtual Prediction of Antiviral Potential of Ginger (*Zingiber officinale*) Bioactive Compounds Against Spike and MPro of SARS-CoV2 Protein. *Journal of Biological Researches*, 25(2): 52–57.
- Ariyadi. 2018. Al-Qur'an Views Relating to Environmental Conservation. *Jurnal Daun*, 5(1): 1-9.
- Al-Audah, Salman. 1998. Bersama Sang Nabi edisi 1. Terjemahan oleh Nur, Fuad Syaifudin. 2014. Jakarta: Pustaka Al-Kautsar.
- al-Huwaimil, Shalih bin Rasyid. Ketika Allah Mengabulkan Doa. Terjemahan oleh Afnan, Abu. 2018. Jakarta: Mirqat Publishing.
- Azhar, Minda. 2016. *Biomolekul Sel Karbohidrat, Protein, dan Enzim*. Padang: UNP Press.
- Babik, Sandor., Samsonov, Sergey A., dan Pisabarro, M Teresa. 2017. Computational Drill Down on FGF1-Heparin Interactions Through Methodological Evaluation. *Glycoconjugate Journal*, 34(3): 427-440.
- Baskaran, C., dan Ramachandran, M. 2012. Computational Molecular Docking Studies on Anticancer Drugs. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2: S734-S738.
- Berman, Helen M., Westbrook, John., Feng, Zukang., Gilliland, Gary., Bhat, T.N., Weissig, Helge., Shindyalov, Ilya N., dan Bourne, Philip E. 2000. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1): 235-242.
- Bitomsky, Wolfgang., dan Wade, Rebecca C. 1999. Docking of Glycosaminoglycans to Heparin-Binding Proteins: Validation for aFGF, bFGF, and Antithrombin and Application to IL-8. *Journal American Chemical Society*, 121(13): 3004-3013.
- Brandon, Christopher J., Martin, Benjamin P., McGee, Kelly J., Stewart, James J.P., dan Braun-Sand, Sonja B. 2015. An Approach to Creating a more Realistic Working Model from a Protein Data Bank Entry. *Journal Molecule Model*, 21(1): 2520.
- Cieplak, Piotr., Cornell, Wendy D., Bayly, Christopher., dan Kollman, Peter A. 1995. Application of the Multimolecule and Multiconformational RESP Methodology to Biopolymers: Charge Derivation for DNA, RNA, and Proteins. *Journal of Computational Chemistry*, 16(11): 1357-1377.

- Cole, Claire L., Hansen, Steen U., Baráth, Marek., Rushton, Graham., Gardiner, John M., Avizienyte, Egle., dan Jayson, Gordon C. 2010. Synthetic Heparan Sulfate Oligosaccharides Inhibit Endothelial Cell Functions Essential for Angiogenesis. *PLoS ONE*, 5(7): e11644.
- Desiraju, G.R., dan Steiner, T. 1999. *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*. Oxford: Oxford University Press.
- Farrell, Brendan., dan Breeze, Alexander L. 2018. Structure, Activation and Dysregulation of Fibroblast Growth Factor Receptor Kinases: Perspectives for Clinical Targeting. *Biochemical Society Transaction*, 46(6): 1753-1770
- Ferreira, Leonardo., dos Santos, Ricardo., Oliva, Glaucius., dan Andricopulo, Andriano. 2015. Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20: 13384-13421.
- Forli, Stefano., Huey, Ruth., Pique, Michael E., Sanner, Michel F., Goodsell, David S., dan Olson, Arthur J. 2016. Computational Protein–Ligand Docking and Virtual Drug Screening with the AutoDock Suite. *Nature Protocols*, 11(5): 905-919.
- Fuhrmann, Jan., Rurainski, Alexander., Lenhof, Hans-Peter., dan Neumann, Dirk. 2010. A New Lamarckian Genetic Algorithm for Flexible Ligand-Receptor Docking. *Journal of Computational Chemistry*, 31(9): 1911-1918.
- Gallagher, John. 2015. Fell-Muir Lecture: Heparan Sulphate and the Art of Cell Regulation: A Polymer Chain Conducts the Protein Orchestra. *International Journal of Experimental Pathology*, 96: 203-231.
- Gómez-Jeria, Juan S., Robles-Navarro, Andres., Kpotin, Gaston Assongba., dan Gatica-Díaz, Nelson. 2020. Some Remarks about the Relationships between the Common Skeleton Concept within the Klopman-Peradejordi-Gómez QSAR Method and the Weak Molecule-Site Interactions. *Chemistry Research Journal*, 5(2): 32-52.
- Guerrini, Marco., Hricovini, Milos., dan Torri, Giangiacomo. 2007. Interaction of Heparins with Fibroblast Growth Factors: Conformational Aspects. *Current Pharmaceutical Design*, 13(20): 2045-2056.
- Hammes, D., dan Hooper, N. 2005. *Biochemistry Third edition*. Leeds, UK: Taylor & Francis Group.
- Haryono, Samuel J., Anwar, Sumadi Lukman., dan Salim, Adrian. 2018. *Dasar-Dasar Biologi Molekuler Kanker bagi Praktis Klinis*. Yogyakarta: UGM Press.

- Haugsten, Ellen Margrethe., Wiedlocha, Antoni., Olsnes, Sjur., dan Wesche, Jørgen. 2010. Roles of Fibroblast Growth Factor Receptors in Carcinogenesis. *American Association for Cancer Research*, 8(11): 1439-1452.
- Huey, Written Ruth., dan Morris, Garrett M. 2006. Using AutoDock with AutoDockTools: A Tutorial. *The Scripps Research*.
- Jong, Wim De. 2004. *Kanker Apakah Itu? Pengobatan, Harapan Hidup, dan Dukungan Keluarga Edisi Pertama*. Jakarta: Arcan.
- Joyce, James., Baker, Colin., dan Swain, Helem. 2002. *Prinsip-Prinsip Sains untuk Keperawatan*. Terjemahan oleh Wardhani, Indah Retno. 2008. Jakarta: Erlangga.
- Katili, Abubakar Sidik. 2009. Struktur dan Fungsi Protein Kolagen. *Jurnal Pelangi Ilmu*, 2(5).
- Kolina, Jennifer., Sumiwi, Sri Adi., dan Levita, Jutti. 2018. Mode Ikatan Metabolit Sekunder di Tanaman Akar Kuning (*Arcangelisia flava* L) dengan Nitrat Oksida Sintase. *Fitofarmaka Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1): 50-58.
- Krieger, Elmar., Koraimann, Gunther., dan Vriend, Gret. 2002. Increasing the Precision of Comparative Models with YASARA NOVA—a Self-Parameterizing Force Field. *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics*, 47, 393-402.
- Kuchel, Philip W., Ralston, Gregory B. 2002. *Biokimia*. Terjemahan oleh Laelasari, Eva. 2006. Jakarta: Erlangga.
- Kurniawan, Andree. 2013. Patogenesis, Diagnosis, dan Penatalaksanaan Tromboemboli Vena pada kanker. *Indonesian Journal of Cancer*, 7(3): 103-110.
- Lodish, Harvey., Baltimore, D., Berk, Arnold., dan Kaiser, Chris A. 2000. *Molecular Cell Biology 6 th. ed.* New York: Scientific American Books.
- Manalu, Rosario Trijuliamos. 2021. Molecular Docking Senyawa Aktif Buah dan Daun Jambu. *Forte Jurnal*, 01(02): 09-16.
- Marks, Dawn B., Marks, Allan D., dan Smith, Collen M. 1996. *Biokimia Kedokteran Dasar Sebuah Pendekatan Klinis*. Terjemahan oleh Pendit, Brahm U. 2000. Jakarta: EGC.
- Meidinna, Hazna Noor., dan Fatchiyah. 2019. The Potential Role of Rosmarinic Acid and Sinensetin as α Amylase Inhibitor: In Silico Study. *Journal Pure Application Chemistry Research*, 8(1), 73–79.

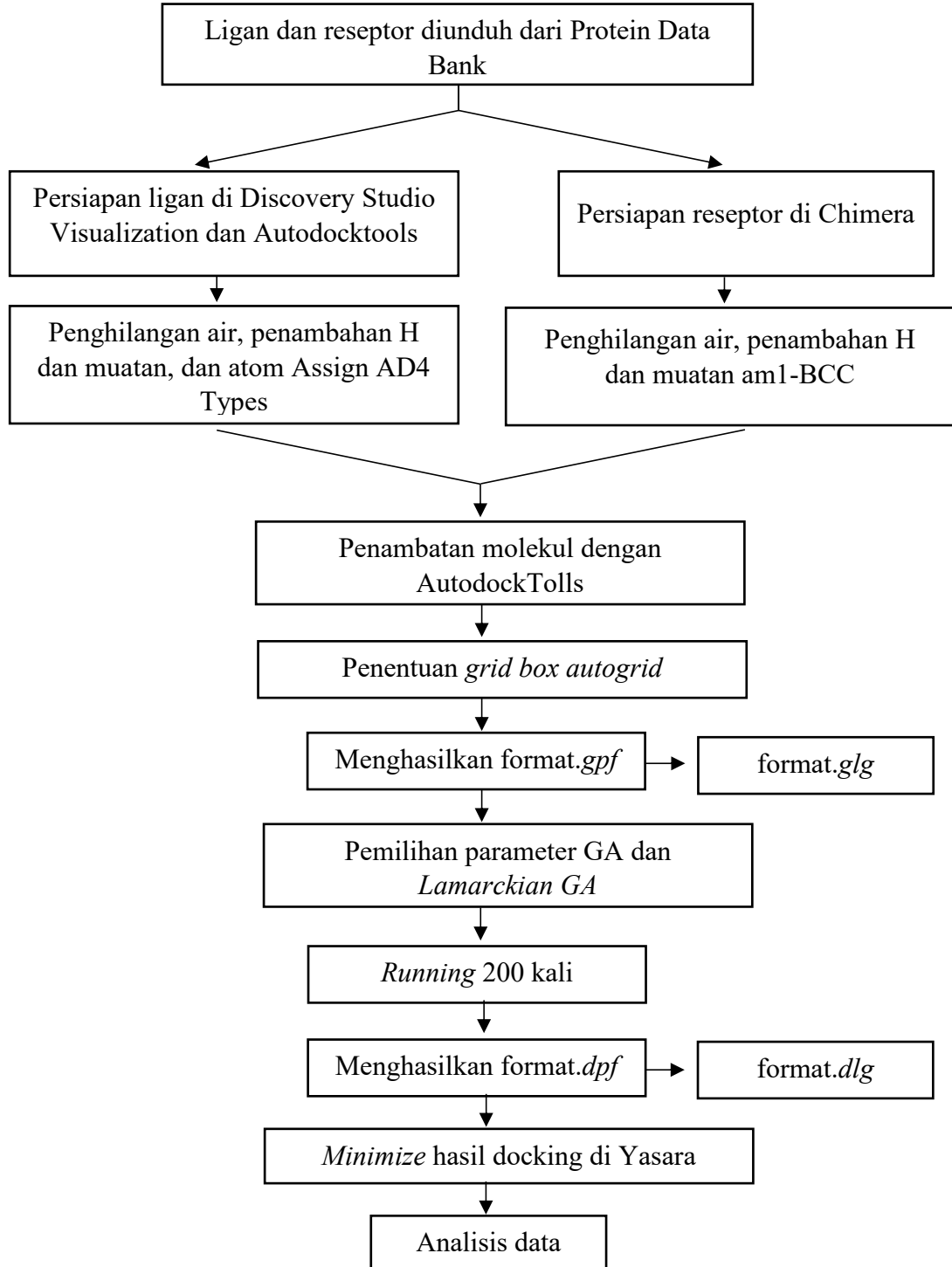
- Meneghetti, Maria Cecilia Z., Ferreira, Tarsis Gesteira., Tashima, Alexandre Keiji., Chavante, Suely, F., Yates, Edwin Alexander., Liu, Jian., Nader, Helena Bonciani., dan Lima, Marcelo de Andrade. 2017. Insights into the Role of 3-O-Sulfotransferase in Heparan Sulfate Biosynthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14: 1–18.
- Morris, Garret M., Goodsell, David S., Halliday, Robert S., Huey, Ruth., Hart, William E., Belew, Richard K., dan Olson, Arthur J. 1998. Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. *Journal of Computational Chemistry*, 19(24): 1639-1662.
- Morris, Garret M., Huey, Ruth., dan Olson, Arthur J. 2008. Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*.
- Mousa, Shaker., dan Petersen, Lars. 2009. Anti-Cancer Properties of Low-Molecular-Weight Heparin: Preclinical Evidence. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, 1092(2): 258–267.
- Mukesh, Bachwani., dan Rakesh, Kumar. 2011. Molecular Dockhaking: A Review. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2(6): 1746-1751.
- Mulyadi, B., dan Soemarsono, J. 2007. Trombositopenia pada Pengobatan dengan Heparin. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 13(2): 114-123.
- Muttaqin, Fauzan Zein., Ismail, Halim., dan Muhammad, Hubbi Nasrullah. 2019. Studi Moleculer Docking, Molecular Dynamic, dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2- α pada Kanker Leukimia. *Pharmacoscrypt*, 2(1): 49-64.
- Negara, Bayu Aji. 2014. Penilaian Hasil Molecular Docking Turunan Diketopiperazin sebagai Inhibitor HIV-1 Protease. *Skripsi*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Nelson, David L., dan Cox, Michael M. 2008. *Lehninger Principles of Biochemistry Fifth ed.* New York: W.H. Freeman and Company.
- Niccolai, Cynthia S., Hicks, Rodney W., Oertel, Lynn., Francis, John L., dan Consensus Group, the Heparin. 2004. Unfractionated Heparin: Focus on a High-Alert Drug. *Supplement to Pharmacotherapy*, 24(8): 146S-155S.
- Oduah, Eziafa I., Linhardt, Robert J., dan Sharfstein, Susan T. 2016. Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals*, 9(38): 1-12.

- Okada-Ban, Mai., Thiery, Jean Paul., dan Jouanneau, Jacqueline. 2000. Fibroblast Growth Factor-2. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 32(3): 263-267.
- Pettersen, Eric F., Goddard, Thomas D., Huang, Conrad C., Couch, Gregory S., Greenblatt, Daniel M., Meng, Elaine C., dan Ferrin, Thomas E. 2004. UCSF Chimera-A Visualization System for Exploratory Research and Analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13): 1605–1612.
- Plotnikov, Alexander N., Schlessinger, Joseph., Hubbard, Stevan R., dan Mohammadi, Moosa. 1999. Structural Basis for FGF Receptor Dimerization and Activation. *Cell*, 98: 641–650.
- Ricard-Blum, Sylvie., Féraud, Olivier., Lortat-Jacob, Hugues., Rencurosil, Anna., Fukai, Naomi., Dkhissi, Fatima., Vittet, Daniel., Imberty, Anne., Olsen, Bjorn R., dan van der Rest, M. 2004. Characterization of Endostatin Binding to Heparin and Heparan Sulfate by Surface Plasmon Resonance and Molecular Modeling. *The Journal Biological Chemistry*, 279(4): 2927–2936.
- Sari, Indah Wulan., Junaidin., dan Pratiwi, Dina.,2020. Molecular Docking Study Flavanoid Compounds from Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) in α -Glukosidase Receptor as Antidiabetic Type 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2): 54-60.
- Schlessinger, Joseph., Plotnikov, Alexander N., Ibrahimi, Omar A., Eliseenkova, Anna V., Yeh, Brian K., Yayon, Avner., Linhardt, Robert J., dan Mohammadi, Moosa. 2000. Crystal Structure of a Ternary FGF-FGFR-Heparin Complex Reveals a Dual Role for Heparin in FGFR Binding and Dimerization. *Molecular Cell*, 6: 743–750.
- Shriver, Zachary., Capila, Ishan., Venkataraman, Ganesh., dan Sasisekharan, Ram. 2012. Heparin and Heparan Sulfate: Analyzing Structure and Microheterogeneity. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 207: 159–176.
- Soliman, Saied., dan Barakat, Assem. 2016. Decomposition of Intermolecular Interactions in the Crystal Structure of Some Diacetyl Platinum(II) Complexes: Combined Hirshfeld, AIM, and NBO Analyses. *Molecules*, 21(12): 1669.
- Sriramulu, Dinesh Kumar., Wu, Sangwook., dan Lee, Sun-Gu. 2019. Effect of Ligand Torsion Number on the AutoDock Mediated Prediction of Protein-Ligand Binding Affinity. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 83: 359-365.

- Stansfield, William D., Cano, Raul J., dan Calome, Jaime S. 1930. *Biologi Molekuler dan Sel*. Terjemahan oleh Fahmi, Varian. 2006. Jakarta: Erlangga.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., dan Sumaryada, T. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bis Demetoksi Kurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1): 55-67.
- Turner, Nicholas., dan Grose, Richard. 2010. Fibroblast Growth Factor Signalling: from Development to Cancer. *Nature Reviews Cancer* 10: 116–129.
- Wang, Qi. 2017. Protein-Ligand Docking Application and Comparison using Discovery Studio and Autodock. *Thesis*. Fargo, North Dakota: North Dakota State University.
- Yanuar, Arry. 2012. *Penambatan Molekular: Praktek dan Aplikasi Virtual Screening*. Depok: UI Press.

LAMPIRAN

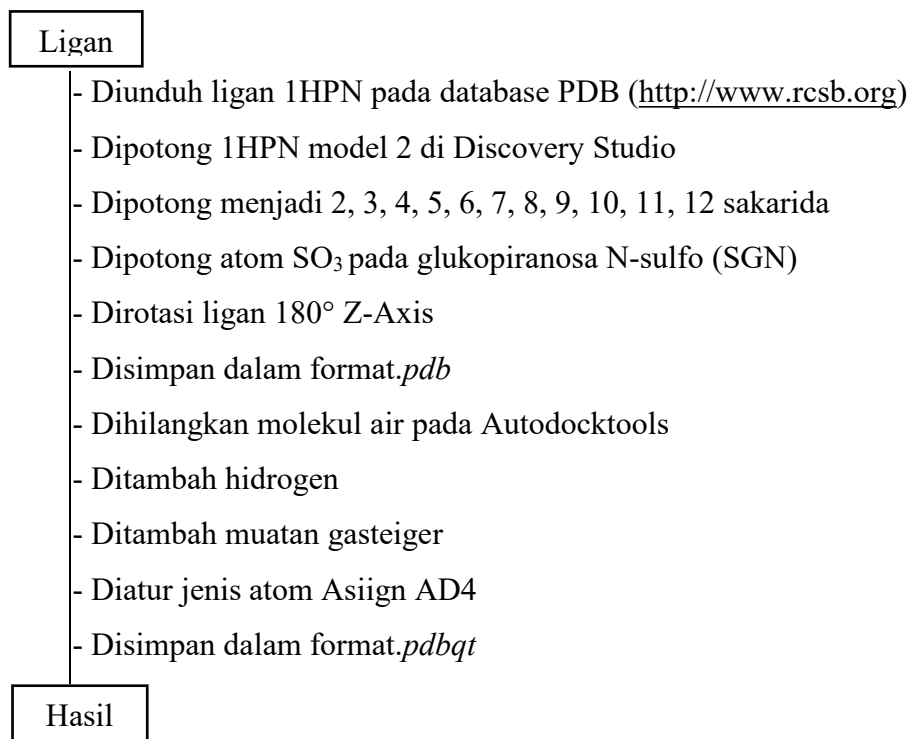
Lampiran 1. Rancangan Penelitian



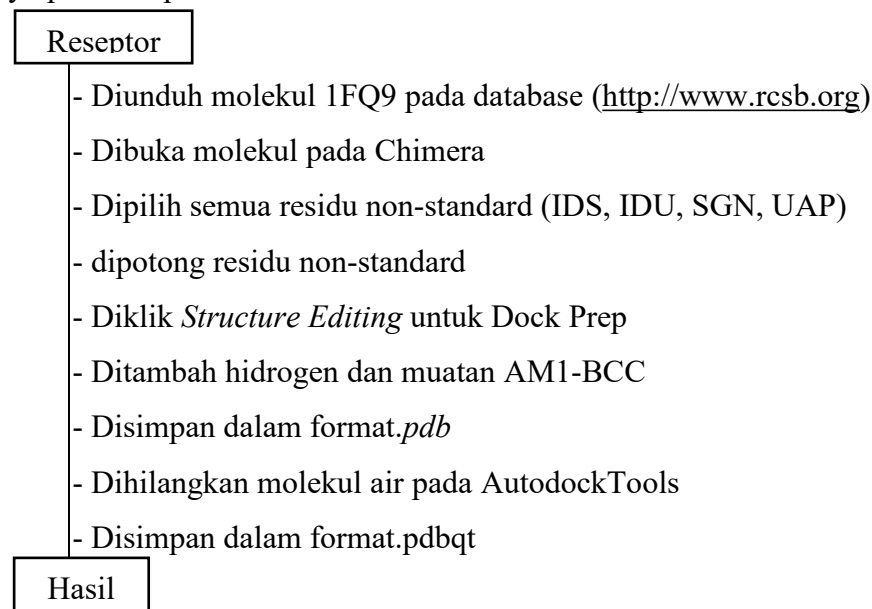
Lampiran 2. Diagram Alir

L.2.1 Penyiapan Ligan dan Reseptor

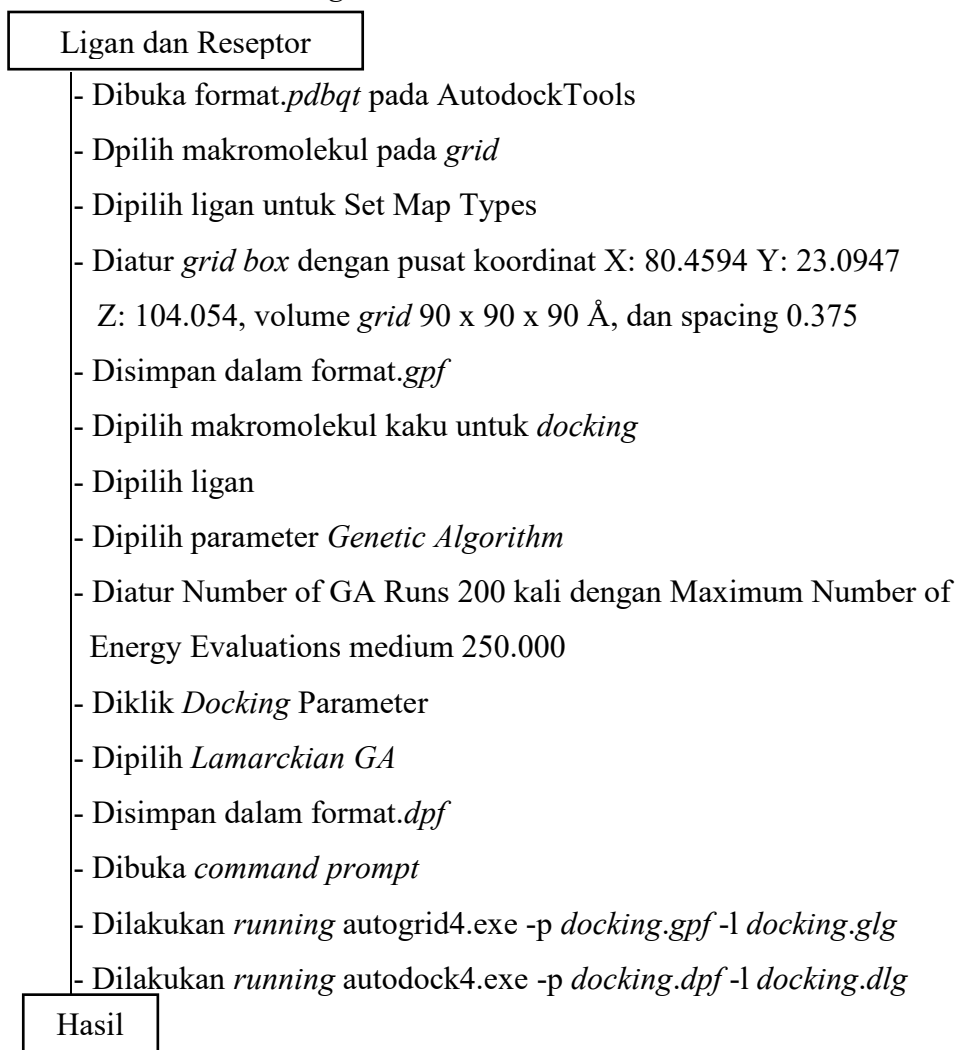
1. Penyiapan Ligan



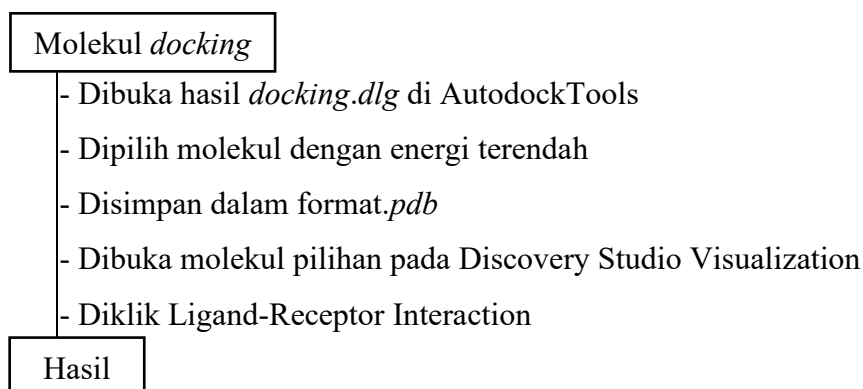
2. Penyiapan Reseptor



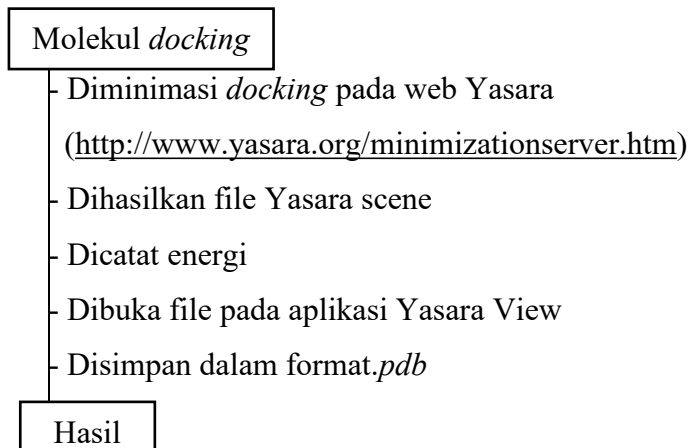
L.2.2 Proses Molekuler *Docking*



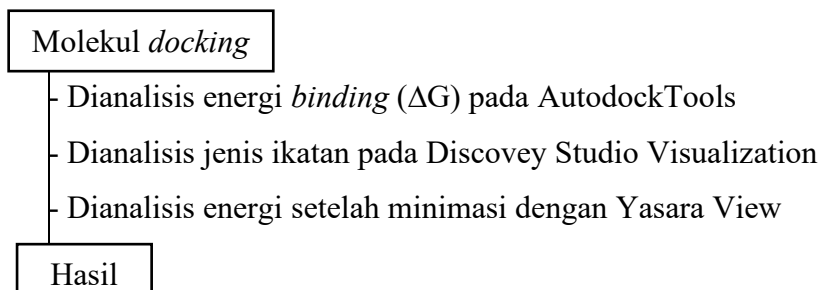
L.2.3 Visualisasi molekul



L.2.4 Optimasi Molekul *Docking*

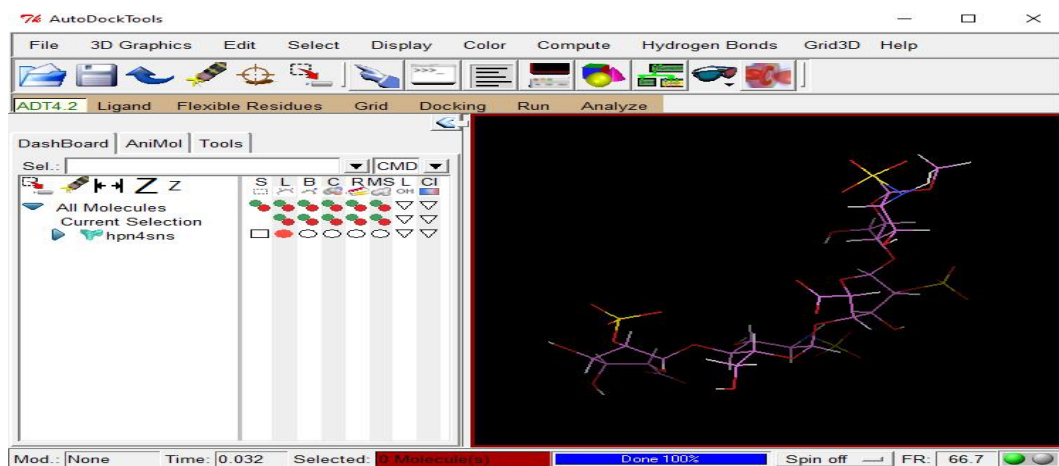


L.2.5 Analisis Data

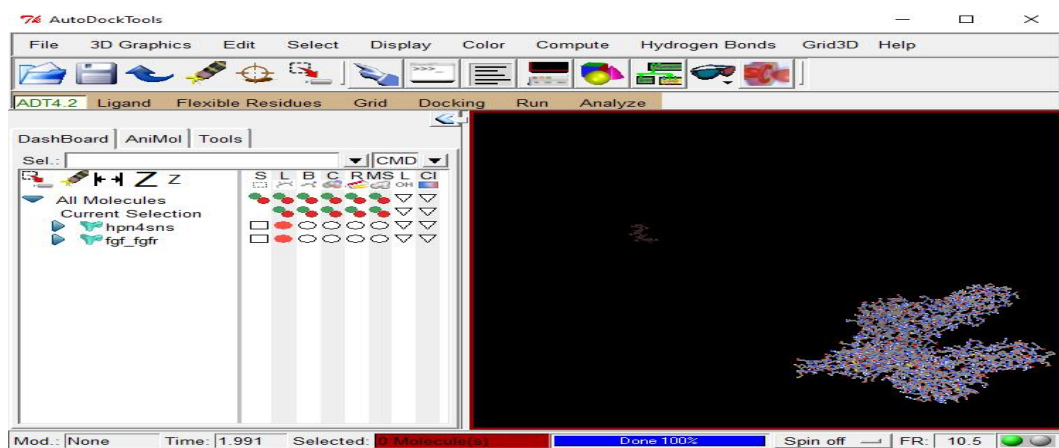


Lampiran 3. Manual Docking

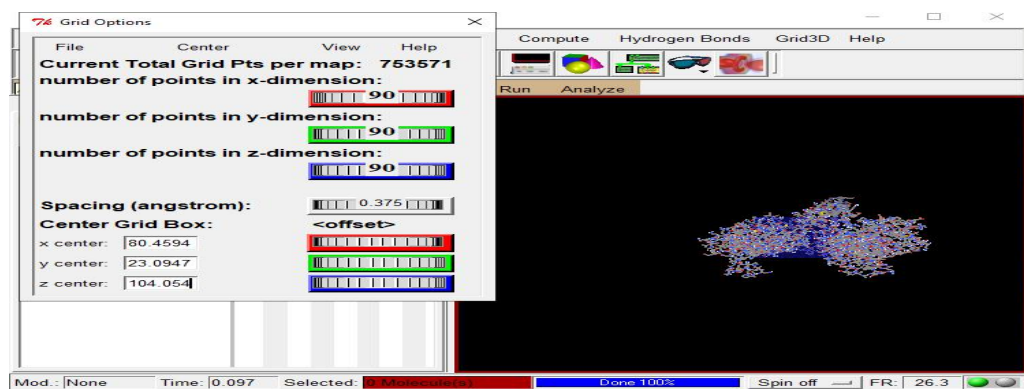
1. Buka aplikasi AutodockTools
2. Masukkan ligan untuk dijadikan format *.pdbqt*



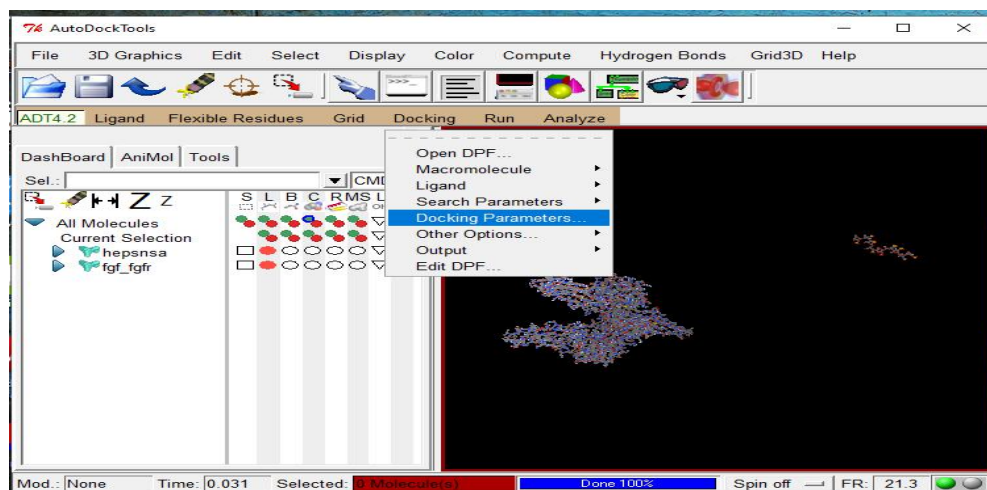
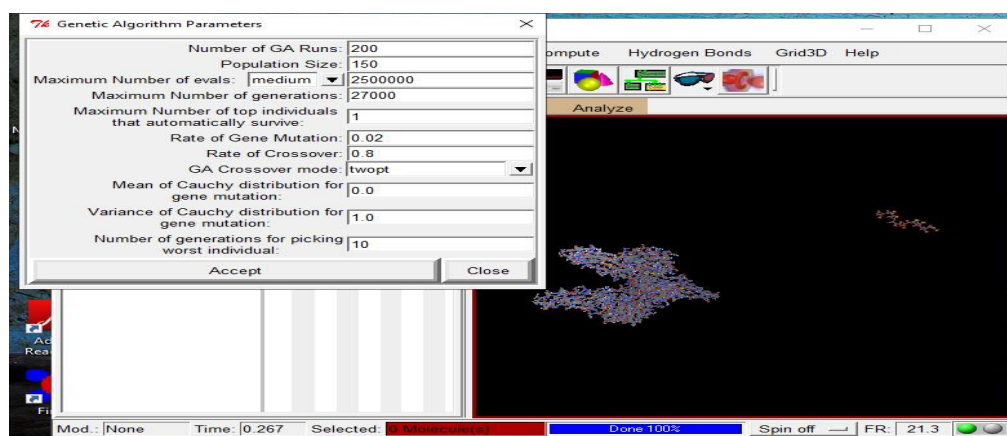
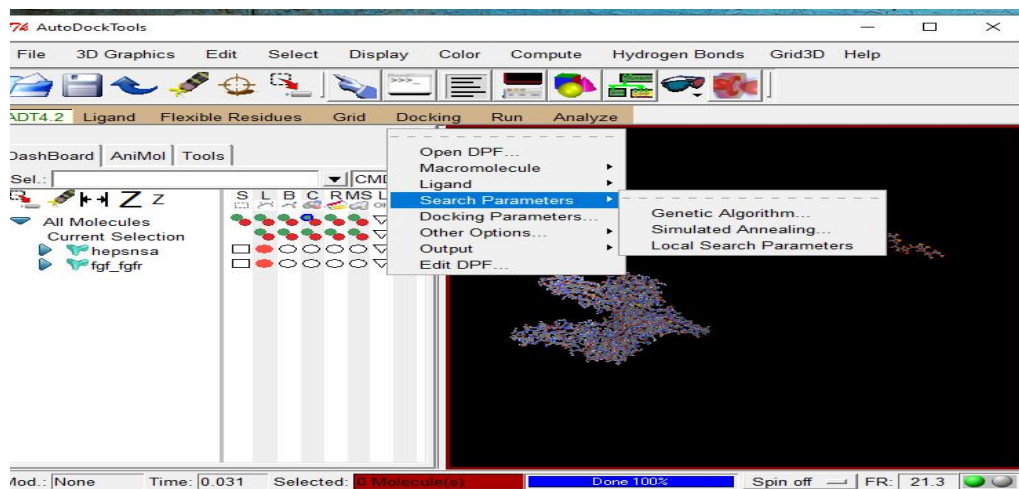
3. Masukkan makromolekul protein dalam format *.pdbqt*



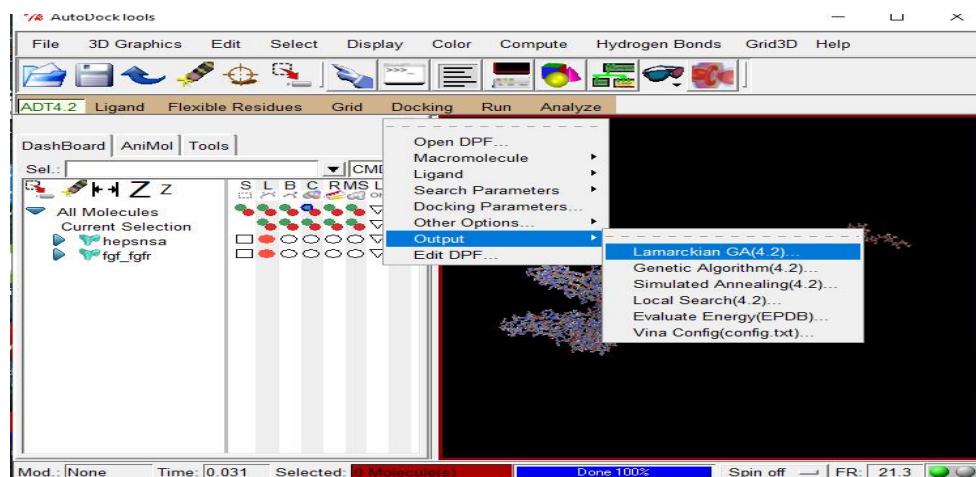
4. Penentuan *grid box* → simpan format *.gpf*



5. Pencarian parameter docking



6. Keluaran dari docking



7. Running menggunakan command prompt

```

C:\Users\Nilna rohmati m\autodock>cd 4.2.4
C:\Users\Nilna rohmati m\autodock\4.2.4>dir
Volume in drive C is Windows
Volume Serial Number is 79FD-EFEF

Directory of C:\Users\Nilna rohmati m\autodock\4.2.4

11/29/2020 06:43 PM <DIR> .
11/29/2020 06:43 PM <DIR> ..
07/19/2014 05:53 AM 619,379 autodock4.exe
07/19/2014 05:53 AM 1,927,292 autogrid4.exe
11/20/2020 10:54 AM 2,935 docking.dpf
11/20/2020 10:53 AM 1,026 docking.gpf
09/28/2020 06:07 AM 525,041 fgf_fgfr.pdbqt
11/19/2020 07:27 PM 18,446 hpn4sns.pdb
11/20/2020 10:50 AM 8,292 hpn4sns.pdbqt
7 File(s) 3,094,411 bytes
2 Dir(s) 18,556,403,712 bytes free

C:\Users\Nilna rohmati m\autodock\4.2.4>autodock4.exe -p docking.dpf -l docking.dlg

```

8. Hasil file.glg

```

docking.glg - Notepad
File Edit Format View Help
Number of grid points in z-direction: 91

GPF> gridfld fgf_fgfr.maps.fld # grid_data_file

Creating (AVS-readable) grid maps file : fgf_fgfr.maps.fld

Creating (AVS-readable) grid-coordinates extrema file : fgf_fgfr.maps.xyz

GPF> spacing 0.375 # spacing(A)
Grid Spacing : 0.375 Angstrom

GPF> receptor_types A C HD N OA SA # receptor atom types
GPF> ligand_types S C OA HD N # ligand atom types

Atom type names for ligand atom types 1-5 used for ligand-atom affinity grid maps:

Atom type number 0 corresponds to atom type name "S".
Atom type number 1 corresponds to atom type name "C".
Atom type number 2 corresponds to atom type name "OA".
Atom type number 3 corresponds to atom type name "HD".
Atom type number 4 corresponds to atom type name "N".

GPF> receptor fgf_fgfr.pdbqt # macromolecule

Receptor Input File : fgf_fgfr.pdbqt

Receptor Atom Type Assignments:

```

9. Hasil file.dlg

```

docking.dlg - Notepad
File Edit Format View Help

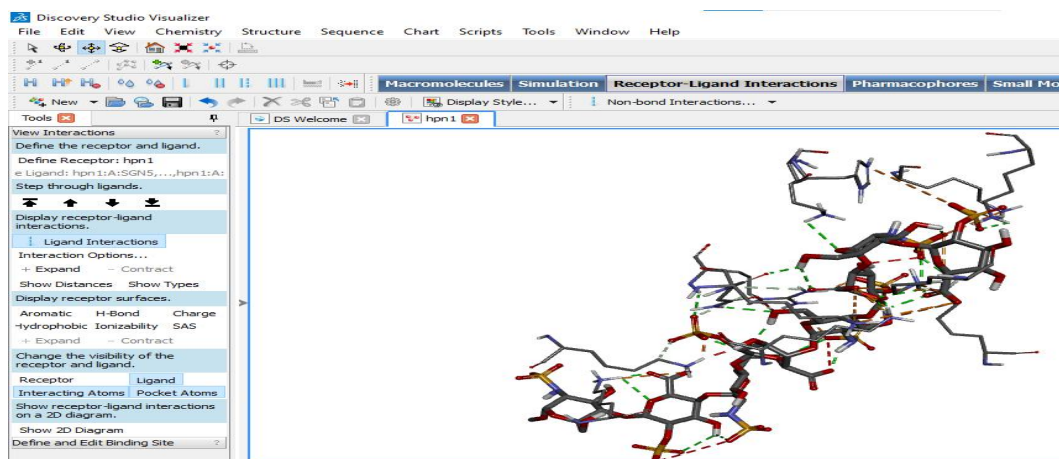
FINAL GENETIC ALGORITHM DOCKED STATE

Detailed state: trans 89.400 30.610 106.304 quatxyzw -0.986783 0.123364 -0.100245 0.031481 center -1.492 0.772 -1.575 ntor 13
State: 89.400 30.610 106.304 -0.987 0.123 -0.100 176.392 -71.22 172.52 157.57 137.44 8.30 -15.05 -18.92 -104.0;

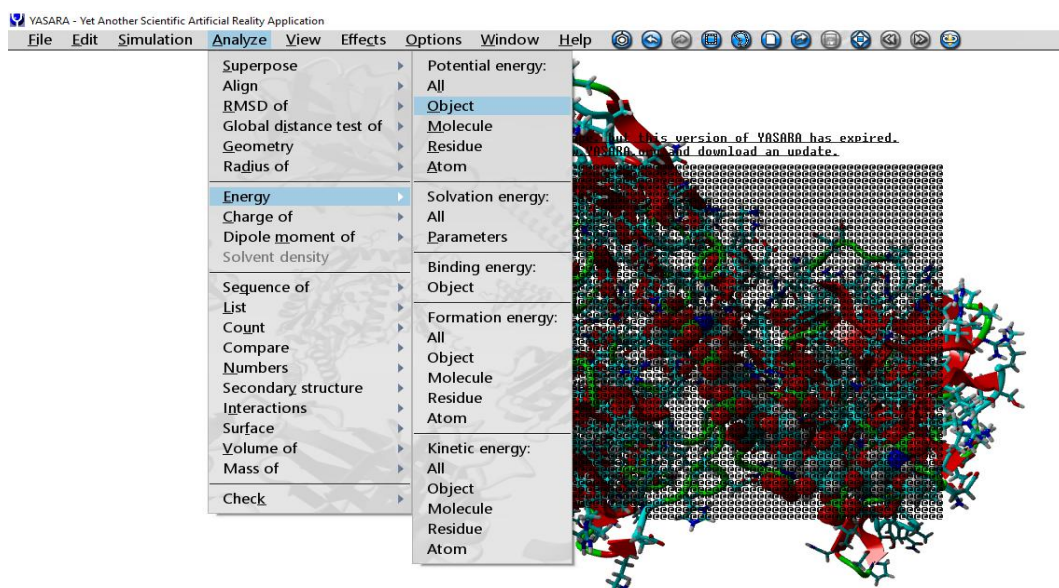
DOCKED: MODEL 1
DOCKED: USER Run = 1
DOCKED: USER DPF = docking.dpf
DOCKED: USER
DOCKED: USER Estimated Free Energy of Binding = -14.01 kcal/mol [(1)+(2)+(3)-(4)]
DOCKED: USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 53.99 pM (picomolar) [Temperature = 298.15 K]
DOCKED: USER
DOCKED: USER (1) Final Intermolecular Energy = -17.89 kcal/mol
DOCKED: USER vdW + Hbond + desolv Energy = -4.07 kcal/mol
DOCKED: USER Electrostatic Energy = -13.82 kcal/mol
DOCKED: USER (2) Final Total Internal Energy = -5.87 kcal/mol
DOCKED: USER (3) Torsional Free Energy = +3.88 kcal/mol
DOCKED: USER (4) Unbound System's Energy [-(2)] = -5.87 kcal/mol
DOCKED: USER
DOCKED: USER NEWDPF move hpn2sns.pdbqt
DOCKED: USER NEWDPF about -1.491800 0.771800 -1.575500
DOCKED: USER NEWDPF tran0 89.400246 30.610066 106.304303
DOCKED: USER NEWDPF quaternion0 -0.986783 0.123364 -0.100245 0.031481
DOCKED: USER NEWDPF axisangle0 -0.987273 0.123426 -0.100295 176.391964
DOCKED: USER NEWDPF quat0 -0.987273 0.123426 -0.100295 176.391964

```

10. Visualisasi interaksi heparin dan FGFR1-FGF2 pada DSV



11. Optimasi pada YASARA



12. Hasil file.log

```

hpn1s.log - Notepad
File Edit Format View Help
*****
* GEO-OK - OVERRIDE INTERATOMIC DISTANCE CHECK
* NOLOG - SUPPRESS LOG FILE TRAIL, WHERE POSSIBLE
* NOANCI - DO NOT USE ANALYTICAL C.I. DERIVATIVES
* MMOK - APPLY MM CORRECTION TO CONH BARRIER
* XYZ - CARTESIAN COORDINATE SYSTEM TO BE USED
* DMAX= - TAKE MAXIMUM STEPSIZE OF 0.100 ANG/RAD
* CHARGE=N - NET CHARGE = 1
* EF - USE EF ROUTINE FOR MINIMUM SEARCH
* AM1 - THE AM1 HAMILTONIAN TO BE USED
* PRECISE - CRITERIA TO BE INCREASED BY 100 TIMES
* NOINTER - INTERATOMIC DISTANCES NOT TO BE PRINTED
* EPS - COSMO SOLVATION MODEL WITH EPSILON=78.40
*****200BY200
AM1 XYZ CHARGE=1 EF DMAX=0.1 EPS=78.4 +
GEO-OK MMOK NOINTER NOLOG PREC NOANCI
Optimization in water using eigenvector following

```

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS)		BOND ANGLE (DEGREES)		TWIST ANGLE (DEGREES)			
		NA:I		NB:NA:I		NC:NB:NA:I	NA	NB	NC
1	C								
2	H	0.99606	*				1		
3	H	1.00461	*	111.25796	*		1	2	
4	H	0.99987	*	111.27886	*	-123.83413	1	2	3
5	C	1.51311	*	103.06660	*	117.14269	1	2	3
6	O	1.22585	*	120.08263	*	-45.83263	5	1	2

Lampiran 4. File DLG heparin 8 sakarida 2SNS dan FGFR1-FGF2

```

docking.dlg - Notepad
File Edit Format View Help
AutoDock 4.2 Release 4.2.6
(C) 1989-2012 The Scripps Research Institute
AutoDock comes with ABSOLUTELY NO WARRANTY.
AutoDock is free software, and you are welcome
to redistribute it under certain conditions;
for details type 'autodock4 -C'

main.cc $Revision: 1.213 $

Compiled on Jul 18 2014 at 15:34:58

This file was created at: 4:53 29" p.m., 01/22/2021
on host: "LAPTOP-2LDDLS9H"
Current Working Directory = "C:\Users\Nilna rohmati m\autodock\4.2.8"

-----
SETTING UP DEFAULT PARAMETER LIBRARY
-----

Random number generator was seeded with values 5356, 1611309209.
Docking parameter file (DPF) used for this docking: docking.dpf
DPF> autodock_parameter_version 4.2 # used by autodock to validate parameter

Autodock parameter version 4.2.
DPF> outlev 1 # diagnostic output level

Output Level = 1 ADT-COMPATIBLE OUTPUT DURING DOCKING.
DPF> intelc # calculate internal electrostatics

Electrostatic energies will be calculated for all non-bonds between moving atoms.
DPF> seed pid time # seeds for random generator

-----

Random number generator was seeded with values 5356, 1611309209.
DPF> ligand_types HD NA C S OA # atoms types in ligand

DPF> fld fgf_fgfr.maps.fld # grid_data_file

Opening Grid Map Dimensions file: fgf_fgfr.maps.fld
Grid Point Spacing = 0.375 Angstroms

Even Number of User-specified Grid Points = 90 x-points
90 y-points
90 z-points

Coordinates of Central Grid Point of Maps = (80.459, 23.095, 104.054)
Macromolecule file used to create Grid Maps = fgf_fgfr.pdbqt
Grid Parameter file used to create Grid Maps = docking.gpf
Minimum coordinates in grid = (63.584, 6.220, 87.179)
Maximum coordinates in grid = (97.334, 39.970, 120.929)

DPF> map fgf_fgfr.HD.map # atom-specific affinity map
DPF> map fgf_fgfr.NA.map # atom-specific affinity map
DPF> map fgf_fgfr.C.map # atom-specific affinity map
DPF> map fgf_fgfr.S.map # atom-specific affinity map
DPF> map fgf_fgfr.OA.map # atom-specific affinity map
DPF> elecmap fgf_fgfr.e.map # electrostatics map
DPF> desolvmap fgf_fgfr.d.map # desolvation map
DPF> move hep81sns.pdbqt # small molecule

1,4-interactions will be ignored_ in the non-bonded internal energy calculation.

```

Ligand PDBQT file = "hep81sns.pdbqt"

INPUT LIGAND PDBQT FILE:

```
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK 32 active torsions:
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C1_1 and O1_8
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C2_2 and N_7
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C3_3 and O3_9
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C4_4 and O1_26
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C5_5 and C6_6
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C6_6 and O6_11
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: N_7 and S1_12
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C1_20 and O1_26
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C2_21 and O2_27
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C3_22 and O3_28
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C4_23 and O1_44
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C5_24 and C6_25
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: O2_27 and S_32
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C1_37 and O1_44
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C2_38 and N_43
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C3_39 and O3_45
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C4_40 and O1_61
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C5_41 and C6_42
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: C6_42 and O6_47
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK I between atoms: N_43 and S1_48
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK 1 A between atoms: C1_55 and O1_61
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK 2 A between atoms: C2_56 and O2_62
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK 3 A between atoms: C3_57 and O3_63
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK 4 A between atoms: C4_58 and O1_79
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK 5 A between atoms: C5_59 and C6_60
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK 6 A between atoms: O2_62 and S_67
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK 7 A between atoms: C1_72 and O1_79
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK 8 A between atoms: C2_73 and N_78
```

INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	9	A	between atoms: C3_74	and	O3_80						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	10	A	between atoms: C4_75	and	O1_96						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	11	A	between atoms: C5_76	and	C6_77						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	12	A	between atoms: C6_77	and	O6_82						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	13	A	between atoms: N_78	and	S1_83						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	14	A	between atoms: C1_90	and	O1_96						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	15	A	between atoms: C2_91	and	O2_97						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	16	A	between atoms: C3_92	and	O3_98						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	17	A	between atoms: C4_93	and	O1_114						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	18	A	between atoms: C5_94	and	C6_95						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	19	A	between atoms: O2_97	and	S_102						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	20	A	between atoms: C1_107	and	O1_114						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	21	A	between atoms: C2_108	and	N_113						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	22	A	between atoms: C3_109	and	O3_115						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	23	A	between atoms: C4_110	and	O1_131						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	24	A	between atoms: C5_111	and	C6_112						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	25	A	between atoms: C6_112	and	O6_117						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	26	A	between atoms: N_113	and	S1_118						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	27	A	between atoms: C1_125	and	O1_131						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	28	A	between atoms: C2_126	and	O2_132						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	29	A	between atoms: C3_127	and	O3_133						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	30	A	between atoms: C4_128	and	O4_134						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	31	A	between atoms: C5_129	and	C6_130						
INPUT-LIGAND-PDBQT: REMARK	32	A	between atoms: O2_132	and	S_138						
INPUT-LIGAND-PDBQT: ROOT											
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	1	C1	SGN	A	5	3.022	4.291	0.817	1.00	0.00	0.302 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	2	C2	SGN	A	5	3.721	4.586	-0.520	1.00	0.00	0.182 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	3	C3	SGN	A	5	5.186	4.129	-0.457	1.00	0.00	0.195 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	4	C4	SGN	A	5	5.871	4.773	0.758	1.00	0.00	0.208 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	5	C5	SGN	A	5	5.054	4.439	2.018	1.00	0.00	0.201 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	6	C6	SGN	A	5	5.584	5.064	3.316	1.00	0.00	0.231 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	7	N	SGN	A	5	3.001	3.918	-1.605	1.00	0.00	-0.178 NA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	8	O1	SGN	A	5	2.914	2.913	1.021	1.00	0.00	-0.354 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	9	O3	SGN	A	5	5.856	4.558	-1.622	1.00	0.00	-0.380 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	10	O5	SGN	A	5	3.718	4.897	1.867	1.00	0.00	-0.339 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	11	O6	SGN	A	5	5.676	6.461	3.141	1.00	0.00	-0.387 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	12	S1	SGN	A	5	1.928	4.783	-2.487	1.00	0.00	0.194 S
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	13	O1S	SGN	A	5	1.046	5.454	-1.582	1.00	0.00	-0.571 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	14	O2S	SGN	A	5	2.705	5.677	-3.293	1.00	0.00	-0.571 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	15	O3S	SGN	A	5	1.233	3.801	-3.274	1.00	0.00	-0.571 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	16	6C1	SGN	A	5	2.098	1.685	0.576	1.00	0.00	0.248 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	17	H8	SGN	A	5	2.464	3.101	-1.170	1.00	0.00	0.153 HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	18	H9	SGN	A	5	5.393	4.140	-2.467	1.00	0.00	0.221 HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	19	H10	SGN	A	5	6.333	6.673	2.350	1.00	0.00	0.220 HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	20	C1	IDS	A	6	8.232	5.082	1.080	1.00	0.00	0.249 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	21	C2	IDS	A	6	9.524	4.247	1.145	1.00	0.00	0.186 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	22	C3	IDS	A	6	10.735	5.104	0.764	1.00	0.00	0.140 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	23	C4	IDS	A	6	10.553	5.708	-0.639	1.00	0.00	0.150 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	24	C5	IDS	A	6	9.059	5.750	-1.016	1.00	0.00	0.211 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	25	C6	IDS	A	6	8.740	6.682	-2.179	1.00	0.00	0.183 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	26	O1	IDS	A	6	7.168	4.204	0.854	1.00	0.00	-0.371 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	27	O2	IDS	A	6	9.698	3.797	2.474	1.00	0.00	-0.267 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	28	O3	IDS	A	6	11.900	4.309	0.774	1.00	0.00	-0.413 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	29	O5	IDS	A	6	8.306	6.103	0.125	1.00	0.00	-0.362 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	30	O61	IDS	A	6	9.478	6.747	-3.136	1.00	0.00	-0.669 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	31	O62	IDS	A	6	7.744	7.369	-2.188	1.00	0.00	-0.669 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	32	S	IDS	A	6	9.401	2.381	3.062	1.00	0.00	0.229 S
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	33	O1S	IDS	A	6	9.484	2.567	4.484	1.00	0.00	-0.595 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	34	O2S	IDS	A	6	8.089	1.996	2.637	1.00	0.00	-0.595 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	35	O3S	IDS	A	6	10.435	1.527	2.555	1.00	0.00	-0.595 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	36	H6	IDS	A	6	12.044	3.910	1.735	1.00	0.00	0.187 HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	37	C1	SGN	A	7	12.425	7.212	-0.756	1.00	0.00	0.322 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	38	C2	SGN	A	7	12.985	8.097	0.368	1.00	0.00	0.200 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	39	C3	SGN	A	7	12.442	9.527	0.227	1.00	0.00	0.213 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	40	C4	SGN	A	7	12.739	10.052	-1.185	1.00	0.00	0.226 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	41	C5	SGN	A	7	12.165	9.057	-2.211	1.00	0.00	0.220 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	42	C6	SGN	A	7	12.433	9.416	-3.679	1.00	0.00	0.258 C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	43	N	SGN	A	7	12.636	7.520	1.666	1.00	0.00	-0.169 NA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	44	O1	SGN	A	7	11.045	7.040	-0.604	1.00	0.00	-0.328 OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	45	O3	SGN	A	7	13.093	10.364	1.157	1.00	0.00	-0.371 OA

INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	46	05	SGN	A	7	12.723	7.768	-2.002	1.00	0.00	-0.329	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	47	06	SGN	A	7	13.824	9.567	-3.860	1.00	0.00	-0.378	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	48	S1	SGN	A	7	13.745	6.603	2.445	1.00	0.00	0.203	S
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	49	O1S	SGN	A	7	14.234	5.621	1.526	1.00	0.00	-0.562	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	50	O2S	SGN	A	7	14.758	7.508	2.902	1.00	0.00	-0.562	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	51	O3S	SGN	A	7	13.020	6.001	3.529	1.00	0.00	-0.562	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	52	H8	SGN	A	7	11.772	6.908	1.516	1.00	0.00	0.163	HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	53	H9	SGN	A	7	12.913	10.013	2.130	1.00	0.00	0.230	HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	54	H10	SGN	A	7	14.178	10.333	-3.235	1.00	0.00	0.229	HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	55	O1	IDS	A	8	12.087	11.307	-1.309	1.00	0.00	-0.371	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDROOT												
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	55	56										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	56	C1	IDS	A	8	12.823	12.350	-1.879	1.00	0.00	0.249	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	57	C2	IDS	A	8	11.922	13.598	-1.909	1.00	0.00	0.186	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	58	C3	IDS	A	8	12.772	14.872	-1.908	1.00	0.00	0.140	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	59	C4	IDS	A	8	13.702	14.906	-0.683	1.00	0.00	0.150	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	60	C5	IDS	A	8	13.920	13.482	-0.135	1.00	0.00	0.211	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	61	O5	IDS	A	8	14.035	12.584	-1.219	1.00	0.00	-0.362	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	57	62										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	62	O2	IDS	A	8	11.160	13.571	-3.099	1.00	0.00	-0.267	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	62	63										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	63	S	IDS	A	8	9.664	13.159	-3.281	1.00	0.00	0.229	S
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	64	O1S	IDS	A	8	9.502	13.044	-4.702	1.00	0.00	-0.595	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	65	O2S	IDS	A	8	9.470	11.911	-2.606	1.00	0.00	-0.595	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	66	O3S	IDS	A	8	8.897	14.232	-2.720	1.00	0.00	-0.595	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	62	63										
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	57	62										
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	58	67										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	67	O3	IDS	A	8	11.931	16.003	-1.877	1.00	0.00	-0.413	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	68	H6	IDS	A	8	11.309	16.000	-2.723	1.00	0.00	0.187	HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	58	67										
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	59	69										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	69	O1	SGN	A	9	14.957	15.422	-1.105	1.00	0.00	-0.328	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	69	70										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	70	C1	SGN	A	9	15.078	16.813	-1.180	1.00	0.00	0.322	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	70	C1	SGN	A	9	15.078	16.813	-1.180	1.00	0.00	0.322	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	71	C2	SGN	A	9	15.638	17.231	-2.549	1.00	0.00	0.200	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	72	C3	SGN	A	9	17.089	16.750	-2.690	1.00	0.00	0.213	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	73	C4	SGN	A	9	17.916	17.256	-1.498	1.00	0.00	0.226	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	74	C5	SGN	A	9	17.228	16.807	-0.197	1.00	0.00	0.220	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	75	O5	SGN	A	9	15.896	17.298	-0.157	1.00	0.00	-0.329	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	71	76										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	76	N	SGN	A	9	14.790	16.690	-3.611	1.00	0.00	-0.169	NA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	77	H8	SGN	A	9	14.282	15.841	-3.205	1.00	0.00	0.163	HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	76	78										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	78	S1	SGN	A	9	13.653	17.655	-4.281	1.00	0.00	0.203	S
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	79	O1S	SGN	A	9	12.889	18.244	-3.224	1.00	0.00	-0.562	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	80	O2S	SGN	A	9	14.363	18.617	-5.074	1.00	0.00	-0.562	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	81	O3S	SGN	A	9	12.854	16.770	-5.082	1.00	0.00	-0.562	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	76	78										
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	71	76										
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	72	82										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	82	O3	SGN	A	9	17.643	17.285	-3.873	1.00	0.00	-0.371	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	83	H9	SGN	A	9	17.083	16.961	-4.700	1.00	0.00	0.230	HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	72	82										
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	73	84										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	84	O1	IDS	A	10	19.201	16.660	-1.599	1.00	0.00	-0.371	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	84	85										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	85	C1	IDS	A	10	20.305	17.494	-1.401	1.00	0.00	0.249	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	86	C2	IDS	A	10	21.573	16.637	-1.557	1.00	0.00	0.186	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	87	C3	IDS	A	10	22.760	17.509	-1.977	1.00	0.00	0.140	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	88	C4	IDS	A	10	22.449	18.259	-3.284	1.00	0.00	0.150	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	89	C5	IDS	A	10	20.925	18.362	-3.495	1.00	0.00	0.211	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	90	O5	IDS	A	10	20.304	18.606	-2.250	1.00	0.00	-0.362	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	86	91										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	91	O2	IDS	A	10	21.873	16.050	-0.307	1.00	0.00	-0.267	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	91	92										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	92	S	IDS	A	10	21.603	14.585	0.163	1.00	0.00	0.229	S
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	93	O1S	IDS	A	10	21.838	14.622	1.580	1.00	0.00	-0.595	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	94	O2S	IDS	A	10	20.245	14.267	-0.157	1.00	0.00	-0.595	OA

INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	98	99										
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	88	98										
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	89	135										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	135	C6	IDS	A	10	20.513	19.414	-4.517	1.00	0.00	0.183	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	136	O61	IDS	A	10	21.148	19.566	-5.535	1.00	0.00	-0.669	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	137	O62	IDS	A	10	19.539	20.113	-4.351	1.00	0.00	-0.669	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	89	135										
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	84	85										
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	73	84										
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	74	138										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	138	C6	SGN	A	9	17.908	17.288	1.093	1.00	0.00	0.258	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	138	139										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	139	O6	SGN	A	9	18.017	18.694	1.048	1.00	0.00	-0.378	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	140	H10	SGN	A	9	18.592	18.974	0.215	1.00	0.00	0.229	HD
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	138	139										
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	74	138										
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	69	70										
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	59	69										
INPUT-LIGAND-PDBQT: BRANCH	60	141										
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	141	C6	IDS	A	8	15.119	13.355	0.798	1.00	0.00	0.183	C
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	142	O61	IDS	A	8	15.365	14.222	1.604	1.00	0.00	-0.669	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: HETATM	143	O62	IDS	A	8	15.844	12.388	0.770	1.00	0.00	-0.669	OA
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	60	141										
INPUT-LIGAND-PDBQT: ENDBRANCH	55	56										
INPUT-LIGAND-PDBQT: TORSDOF	52											

Total charge on ligand = -15.989 e

REMARK 32 active torsions:

REMARK status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)

REMARK	I	between atoms:	C1_1	and	O1_8
REMARK	I	between atoms:	C2_2	and	N_7
REMARK	I	between atoms:	C3_3	and	O3_9
REMARK	I	between atoms:	C4_4	and	O1_26
REMARK	I	between atoms:	C5_5	and	C6_6

REMARK	I	between atoms:	C6_6	and	O6_11	
REMARK	I	between atoms:	N_7	and	S1_12	
REMARK	I	between atoms:	C1_20	and	O1_26	
REMARK	I	between atoms:	C2_21	and	O2_27	
REMARK	I	between atoms:	C3_22	and	O3_28	
REMARK	I	between atoms:	C4_23	and	O1_44	
REMARK	I	between atoms:	C5_24	and	C6_25	
REMARK	I	between atoms:	O2_27	and	S_32	
REMARK	I	between atoms:	C1_37	and	O1_44	
REMARK	I	between atoms:	C2_38	and	N_43	
REMARK	I	between atoms:	C3_39	and	O3_45	
REMARK	I	between atoms:	C4_40	and	O1_61	
REMARK	I	between atoms:	C5_41	and	C6_42	
REMARK	I	between atoms:	C6_42	and	O6_47	
REMARK	I	between atoms:	N_43	and	S1_48	
REMARK	1	A	between atoms:	C1_55	and	O1_61
REMARK	2	A	between atoms:	C2_56	and	O2_62
REMARK	3	A	between atoms:	C3_57	and	O3_63
REMARK	4	A	between atoms:	C4_58	and	O1_79
REMARK	5	A	between atoms:	C5_59	and	C6_60
REMARK	6	A	between atoms:	O2_62	and	S_67
REMARK	7	A	between atoms:	C1_72	and	O1_79
REMARK	8	A	between atoms:	C2_73	and	N_78
REMARK	9	A	between atoms:	C3_74	and	O3_80
REMARK	10	A	between atoms:	C4_75	and	O1_96
REMARK	11	A	between atoms:	C5_76	and	C6_77
REMARK	12	A	between atoms:	C6_77	and	O6_82
REMARK	13	A	between atoms:	N_78	and	S1_83
REMARK	14	A	between atoms:	C1_90	and	O1_96
REMARK	15	A	between atoms:	C2_91	and	O2_97
REMARK	16	A	between atoms:	C3_92	and	O3_98
REMARK	17	A	between atoms:	C4_93	and	O1_114
REMARK	18	A	between atoms:	C5_94	and	C6_95
REMARK	19	A	between atoms:	O2_97	and	S_102
REMARK	20	A	between atoms:	C1_107	and	O1_114

```

REMARK 21 A between atoms: C2_108 and N_113
REMARK 22 A between atoms: C3_109 and O3_115
REMARK 23 A between atoms: C4_110 and O1_131
REMARK 24 A between atoms: C5_111 and C6_112
REMARK 25 A between atoms: C6_112 and O6_117
REMARK 26 A between atoms: N_113 and S1_118
REMARK 27 A between atoms: C1_125 and O1_131
REMARK 28 A between atoms: C2_126 and O2_132
REMARK 29 A between atoms: C3_127 and O3_133
REMARK 30 A between atoms: C4_128 and O4_134
REMARK 31 A between atoms: C5_129 and C6_130
REMARK 32 A between atoms: O2_132 and S_138

Number of Rotatable Bonds in Small Molecule = 32 torsions
Number of atoms in ligand: 143

Number of non-hydrogen atoms in ligand: 126

Number of vibrational degrees of freedom of ligand: 423

Number of torsional degrees of freedom = 52
Estimated loss of torsional free energy upon binding = +15.5116 kcal/mol

DPF> about 15.6921 14.0863 -1.442 # small molecule center
Small molecule center of rotation = (+15.692, +14.086, -1.442)
DPF> tran0 random # initial coordinates/A or random
Initial translation = (93.926, 31.741, 109.383) Angstroms
DPF> quaternion0 random # initial orientation

Each run will begin with a new, random initial orientation.
Initial quaternion, (x,y,z,w) = ( 0.071, 0.176, 0.922, 0.337 ),
DPF> dihe0 random # initial dihedrals (relative) or random

DPF> torsdof 52 # torsional degrees of freedom

Number of torsional degrees of freedom = 52
Free energy coefficient for torsional degrees of freedom = 0.2983, the factory default value.

Estimated loss of torsional free energy upon binding = +15.5116 kcal/mol

DPF> rmstol 2.0 # cluster_tolerance/A

Maximum RMS tolerance for conformational cluster analysis = 2.00 Angstroms
DPF> extnrg 1000.0 # external grid energy

External grid energy (beyond grid map walls) = 1000.00

DPF> e0max 0.0 10000 # max initial energy; max number of retries

Using user-specified maximum number of retries for simanneal initialization, 10000 retries.
If the simanneal initial energy is greater than e0max, 0.000,
then a new, random initial state will be created.

DPF> ga_pop_size 150 # number of individuals in population

A population of 150 individuals will be used
DPF> ga_num_evals 2500000 # maximum number of energy evaluations

There will be at most 2500000 function evaluations used.
DPF> ga_num_generations 27000 # maximum number of generations

The GA will run for at most 27000 generations.
DPF> ga_elitism 1 # number of top individuals to survive to next generation

```

The 1 best will be preserved each GA generation.

```
DPF> ga_mutation_rate 0.02          # rate of gene mutation
```

The mutation rate is 0.020000.

```
DPF> ga_crossover_rate 0.8         # rate of crossover
```

The crossover rate is 0.800000.

```
DPF> ga_window_size 10            #
```

The GA's selection window is 10 generations.

```
DPF> ga_cauchy_alpha 0.0          # Alpha parameter of Cauchy distribution
```

The alpha parameter (for the Cauchy distribution) is being set to 0.000000.

```
DPF> ga_cauchy_beta 1.0           # Beta parameter Cauchy distribution
```

The beta parameter (for the Cauchy distribution) is being set to 1.000000.

```
DPF> set_ga                        # set the above parameters for GA or LGA
```

```
DPF> sw_max_its 300                # iterations of Solis & Wets local search
```

Solis & Wets algorithms will perform at most 300 iterations.

```
DPF> sw_max_succ 4                 # consecutive successes before changing rho
```

Solis & Wets algorithms expand rho every 4 in a row successes.

```
DPF> sw_max_fail 4                 # consecutive failures before changing rho
```

Solis & Wets algorithms contract rho every 4 in a row failures.

```
DPF> sw_rho 1.0                    # size of local search space to sample
```

rho is set to 1.000000.

```
DPF> sw_lb_rho 0.01                # lower bound on rho
```

rho will never get smaller than 0.010000.

```
DPF> ls_search_freq 0.06           # probability of performing local search on individual
```

Local search will be performed with frequency 0.060000.

```
DPF> set_pswl                       # set the above pseudo-Solis & Wets parameters
```

Creating a new Local Search object using the pseudo-Solis-Wets algorithm (PSWL) with the current settings.

```
DPF> unbound_model bound            # state of unbound ligand
```

```
DPF> ga_run 200                     # do this many hybrid GA-LS runs
```

centering ligand on specified point: 15.692 14.086 -1.442
 Furthest true ligand atom from "about" center is 18.511 Angstroms (maxrad).
 Number of requested GA dockings = 200 runs
 Unbound model to be used is 'same as bound' [AutoDock 4.2 default].

BEGINNING GENETIC ALGORITHM DOCKING 1 of 200
 Run: 1 Seed: 448767080 1815628131 [Run 1 of 200 GA/GALS]
 Beginning LAMARCKIAN GENETIC ALGORITHM (LGA), with a maximum of 2500000 energy evaluations.

Final-Value: -37.527

FINAL GENETIC ALGORITHM DOCKED STATE

Detailed state: trans 75.936 18.190 106.319 quatxyzw 0.484556 -0.610117 -0.017740 -0.626617 center 15.692 14.086 -1.442 ntor 32 32.6610 21.6409 27.4940 31.1214 -0.8980
 State: 75.936 18.190 106.319 0.622 -0.783 -0.023 -102.398 32.66 21.64 27.49 31.12 -0.90 -72.63 74.40 179.86 179.69 180.00 -166.13 -116.86 179.52

```
DOCKED: MODEL      1
DOCKED: USER      Run = 1
DOCKED: USER      DPF = docking.dpf
DOCKED: USER
DOCKED: USER      Estimated Free Energy of Binding = -15.66 kcal/mol [(1)+(2)+(3)-(4)]
DOCKED: USER      Estimated Inhibition Constant, Ki = 3.31 pM (picomolar) [Temperature = 298.15 K]
DOCKED: USER
DOCKED: USER      (1) Final Intermolecular Energy = -31.17 kcal/mol
```

```

DOCKED: USER      vdW + Hbond + desolv Energy      = -5.72 kcal/mol
DOCKED: USER      Electrostatic Energy        = -25.46 kcal/mol
DOCKED: USER      (2) Final Total Internal Energy = -6.35 kcal/mol
DOCKED: USER      (3) Torsional Free Energy    = +15.51 kcal/mol
DOCKED: USER      (4) Unbound System's Energy [-(2)] = -6.35 kcal/mol
DOCKED: USER
DOCKED: USER      NEWDPF move hep81sns.pdqqt
DOCKED: USER      NEWDPF about 15.692100 14.086300 -1.442000
DOCKED: USER      NEWDPF tran0 75.936015 18.189685 106.318683
DOCKED: USER      NEWDPF quaternion0 0.484556 -0.610117 -0.017740 -0.626617
DOCKED: USER      NEWDPF axisangle0 0.621762 -0.782876 -0.022763 -102.398127
DOCKED: USER      NEWDPF quat0 0.621762 -0.782876 -0.022763 -102.398127
DOCKED: USER      NEWDPF dih0 32.66 21.64 27.49 31.12 -0.90 -72.63 74.40 179.86 179.69 180.00 -166.13 -116.86 179.52 37.85 163.98 -82.25 -106.57 -87.10 47.96 49.21 69.86
DOCKED: USER      keepresnum = 1
DOCKED: USER
DOCKED: REMARK    32 active torsions:
DOCKED: REMARK    status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C1_1 and O1_8
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C2_2 and N_7
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C3_3 and O3_9
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C4_4 and O1_26
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C5_5 and C6_6
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C6_6 and O6_11
DOCKED: REMARK    I   between atoms: N_7 and S1_12
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C1_20 and O1_26
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C2_21 and O2_27
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C3_22 and O3_28
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C4_23 and O1_44
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C5_24 and C6_25
DOCKED: REMARK    I   between atoms: O2_27 and S_32
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C1_37 and O1_44
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C2_38 and N_43
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C3_39 and O3_45
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C4_40 and O1_61
DOCKED: REMARK    I   between atoms: C5_41 and C6_42

```

```

DOCKED: REMARK    I   between atoms: C6_42 and O6_47 |
DOCKED: REMARK    I   between atoms: N_43 and S1_48
DOCKED: REMARK    1 A   between atoms: C1_55 and O1_61
DOCKED: REMARK    2 A   between atoms: C2_56 and O2_62
DOCKED: REMARK    3 A   between atoms: C3_57 and O3_63
DOCKED: REMARK    4 A   between atoms: C4_58 and O1_79
DOCKED: REMARK    5 A   between atoms: C5_59 and C6_60
DOCKED: REMARK    6 A   between atoms: O2_62 and S_67
DOCKED: REMARK    7 A   between atoms: C1_72 and O1_79
DOCKED: REMARK    8 A   between atoms: C2_73 and N_78
DOCKED: REMARK    9 A   between atoms: C3_74 and O3_80
DOCKED: REMARK   10 A   between atoms: C4_75 and O1_96
DOCKED: REMARK   11 A   between atoms: C5_76 and C6_77
DOCKED: REMARK   12 A   between atoms: C6_77 and O6_82
DOCKED: REMARK   13 A   between atoms: N_78 and S1_83
DOCKED: REMARK   14 A   between atoms: C1_90 and O1_96
DOCKED: REMARK   15 A   between atoms: C2_91 and O2_97
DOCKED: REMARK   16 A   between atoms: C3_92 and O3_98
DOCKED: REMARK   17 A   between atoms: C4_93 and O1_114
DOCKED: REMARK   18 A   between atoms: C5_94 and C6_95
DOCKED: REMARK   19 A   between atoms: O2_97 and S_102
DOCKED: REMARK   20 A   between atoms: C1_107 and O1_114
DOCKED: REMARK   21 A   between atoms: C2_108 and N_113
DOCKED: REMARK   22 A   between atoms: C3_109 and O3_115
DOCKED: REMARK   23 A   between atoms: C4_110 and O1_131
DOCKED: REMARK   24 A   between atoms: C5_111 and C6_112
DOCKED: REMARK   25 A   between atoms: C6_112 and O6_117
DOCKED: REMARK   26 A   between atoms: N_113 and S1_118
DOCKED: REMARK   27 A   between atoms: C1_125 and O1_131
DOCKED: REMARK   28 A   between atoms: C2_126 and O2_132
DOCKED: REMARK   29 A   between atoms: C3_127 and O3_133
DOCKED: REMARK   30 A   between atoms: C4_128 and O4_134
DOCKED: REMARK   31 A   between atoms: C5_129 and C6_130
DOCKED: REMARK   32 A   between atoms: O2_132 and S_138
DOCKED: USER
DOCKED: USER      x      y      z      vdW Elec      q      Type

```

DOCKED: USER						x	y	z	vdW	Elec	q	Type
DOCKED: USER												
DOCKED: ROOT												
DOCKED: ATOM	1	C1	SGN	A	5	76.514	19.451	90.205	+0.00	+0.16	+0.302	C
DOCKED: ATOM	2	C2	SGN	A	5	77.570	19.961	91.199	+0.00	+0.10	+0.182	C
DOCKED: ATOM	3	C3	SGN	A	5	78.154	18.783	91.993	+0.00	+0.11	+0.195	C
DOCKED: ATOM	4	C4	SGN	A	5	77.012	17.993	92.650	+0.00	+0.12	+0.208	C
DOCKED: ATOM	5	C5	SGN	A	5	76.009	17.579	91.560	+0.00	+0.11	+0.201	C
DOCKED: ATOM	6	C6	SGN	A	5	74.774	16.825	92.071	+0.00	+0.13	+0.231	C
DOCKED: ATOM	7	N	SGN	A	5	78.615	20.684	90.473	+0.00	-0.10	-0.178	NA
DOCKED: ATOM	8	O1	SGN	A	5	77.112	18.667	89.214	+0.00	-0.19	-0.354	OA
DOCKED: ATOM	9	O3	SGN	A	5	78.992	19.282	93.013	+0.00	-0.23	-0.380	OA
DOCKED: ATOM	10	O5	SGN	A	5	75.526	18.730	90.881	+0.00	-0.19	-0.339	OA
DOCKED: ATOM	11	O6	SGN	A	5	74.139	17.611	93.056	+0.00	-0.24	-0.387	OA
DOCKED: ATOM	12	S1	SGN	A	5	78.539	22.317	90.404	+0.00	+0.11	+0.194	S
DOCKED: ATOM	13	O1S	SGN	A	5	77.225	22.684	89.973	+0.00	-0.32	-0.571	OA
DOCKED: ATOM	14	O2S	SGN	A	5	78.858	22.786	91.719	+0.00	-0.34	-0.571	OA
DOCKED: ATOM	15	O3S	SGN	A	5	79.536	22.684	89.435	+0.00	-0.32	-0.571	OA
DOCKED: ATOM	16	6C1	SGN	A	5	77.950	18.778	87.927	+0.00	+0.12	+0.248	C
DOCKED: ATOM	17	H8	SGN	A	5	78.603	20.326	89.465	+0.00	+0.08	+0.153	HD
DOCKED: ATOM	18	H9	SGN	A	5	79.772	19.839	92.585	+0.00	+0.14	+0.221	HD
DOCKED: ATOM	19	H10	SGN	A	5	74.804	17.783	93.849	+0.00	+0.14	+0.220	HD
DOCKED: ATOM	20	C1	IDS	A	6	77.187	16.519	94.540	+0.00	+0.16	+0.249	C
DOCKED: ATOM	21	C2	IDS	A	6	77.940	15.246	94.967	+0.00	+0.11	+0.186	C
DOCKED: ATOM	22	C3	IDS	A	6	78.059	15.180	96.492	+0.00	+0.09	+0.140	C
DOCKED: ATOM	23	C4	IDS	A	6	78.766	16.434	97.036	+0.00	+0.10	+0.150	C
DOCKED: ATOM	24	C5	IDS	A	6	78.656	17.593	96.027	+0.00	+0.14	+0.211	C
DOCKED: ATOM	25	C6	IDS	A	6	78.954	18.964	96.624	+0.00	+0.14	+0.183	C
DOCKED: ATOM	26	O1	IDS	A	6	77.592	16.839	93.241	+0.00	-0.22	-0.371	OA
DOCKED: ATOM	27	O2	IDS	A	6	77.202	14.123	94.529	+0.00	-0.16	-0.267	OA
DOCKED: ATOM	28	O3	IDS	A	6	78.801	14.039	96.861	+0.00	-0.26	-0.413	OA
DOCKED: ATOM	29	O5	IDS	A	6	77.371	17.574	95.442	+0.00	-0.25	-0.362	OA
DOCKED: ATOM	30	O61	IDS	A	6	79.853	19.106	97.421	+0.00	-0.51	-0.669	OA
DOCKED: ATOM	31	O62	IDS	A	6	78.316	19.944	96.313	+0.00	-0.50	-0.669	OA
DOCKED: ATOM	32	S	IDS	A	6	77.472	13.210	93.291	+0.00	+0.12	+0.229	S
DOCKED: ATOM	33	O1S	IDS	A	6	76.276	12.425	93.165	+0.00	-0.31	-0.595	OA
DOCKED: ATOM	34	O2S	IDS	A	6	77.689	14.060	92.159	+0.00	-0.32	-0.595	OA
DOCKED: ATOM	35	O3S	IDS	A	6	78.618	12.421	93.635	+0.00	-0.32	-0.595	OA
DOCKED: ATOM	36	H6	IDS	A	6	78.313	13.176	96.512	+0.00	+0.11	+0.187	HD
DOCKED: ATOM	37	C1	SGN	A	7	78.479	16.150	99.407	+0.00	+0.24	+0.322	C
DOCKED: ATOM	38	C2	SGN	A	7	77.239	15.618	100.141	-0.00	+0.16	+0.200	C
DOCKED: ATOM	39	C3	SGN	A	7	76.397	16.791	100.665	-0.01	+0.20	+0.213	C
DOCKED: ATOM	40	C4	SGN	A	7	77.278	17.714	101.519	+0.00	+0.22	+0.226	C
DOCKED: ATOM	41	C5	SGN	A	7	78.500	18.139	100.684	+0.01	+0.20	+0.220	C
DOCKED: ATOM	42	C6	SGN	A	7	79.512	19.025	101.424	+0.01	+0.25	+0.258	C
DOCKED: ATOM	43	N	SGN	A	7	76.464	14.766	99.240	-0.00	-0.13	-0.169	NA
DOCKED: ATOM	44	O1	SGN	A	7	78.106	16.817	98.234	+0.00	-0.25	-0.328	OA
DOCKED: ATOM	45	O3	SGN	A	7	75.360	16.290	101.479	-0.02	-0.39	-0.371	OA
DOCKED: ATOM	46	O5	SGN	A	7	79.212	16.992	100.246	+0.00	-0.26	-0.329	OA
DOCKED: ATOM	47	O6	SGN	A	7	79.922	18.358	102.598	+0.01	-0.37	-0.378	OA
DOCKED: ATOM	48	S1	SGN	A	7	76.659	13.143	99.325	+0.00	+0.13	+0.203	S
DOCKED: ATOM	49	O1S	SGN	A	7	78.061	12.861	99.270	+0.00	-0.35	-0.562	OA
DOCKED: ATOM	50	O2S	SGN	A	7	76.045	12.734	100.553	+0.01	-0.37	-0.562	OA
DOCKED: ATOM	51	O3S	SGN	A	7	75.969	12.634	98.172	+0.00	-0.36	-0.562	OA
DOCKED: ATOM	52	H8	SGN	A	7	76.709	15.059	98.241	+0.00	+0.12	+0.163	HD
DOCKED: ATOM	53	H9	SGN	A	7	74.753	15.645	100.915	+0.03	+0.24	+0.230	HD
DOCKED: ATOM	54	H10	SGN	A	7	79.088	18.180	103.210	+0.02	+0.24	+0.229	HD
DOCKED: ATOM	55	O1	IDS	A	8	76.495	18.851	101.848	+0.00	-0.44	-0.371	OA
DOCKED: ENDROOT												
DOCKED: BRANCH 55 56												
DOCKED: ATOM	56	C1	IDS	A	8	76.534	19.286	103.176	-0.03	+0.34	+0.249	C
DOCKED: ATOM	57	C2	IDS	A	8	77.305	18.232	103.992	-0.06	+0.24	+0.186	C
DOCKED: ATOM	58	C3	IDS	A	8	77.931	18.870	105.235	-0.11	+0.23	+0.140	C
DOCKED: ATOM	59	C4	IDS	A	8	78.858	20.034	104.843	-0.04	+0.23	+0.150	C
DOCKED: ATOM	60	C5	IDS	A	8	78.486	20.569	103.446	-0.01	+0.30	+0.211	C
DOCKED: ATOM	61	O5	IDS	A	8	77.080	20.568	103.312	-0.00	-0.54	-0.362	OA
DOCKED: BRANCH 57 62												
DOCKED: ATOM	62	O2	IDS	A	8	76.393	17.237	104.412	-0.10	-0.33	-0.267	OA
DOCKED: BRANCH 62 63												
DOCKED: ATOM	63	S	IDS	A	8	76.666	15.721	104.670	-0.16	+0.19	+0.229	S
DOCKED: ATOM	64	O1S	IDS	A	8	75.633	15.048	103.937	-0.01	-0.50	-0.595	OA
DOCKED: ATOM	65	O2S	IDS	A	8	77.974	15.422	104.170	+0.04	-0.44	-0.595	OA

DPF> analysis # perform a ranked cluster analysis

CLUSTER ANALYSIS OF CONFORMATIONS

Number of conformations = 200

RMSD cluster analysis will be performed using the ligand atoms only (143 / 143 total atoms).

Outputting structurally similar clusters, ranked in order of increasing energy.

Number of distinct conformational clusters found = 194, out of 200 runs,
Using an rmsd-tolerance of 2.0 Å

CLUSTERING HISTOGRAM

Clus- ter Rank	Lowest Binding Energy	Run	Mean Binding Energy	Num in Clus	Histogram						
					5	10	15	20	25	30	35
					:	:	:	:	:	:	:
1	-25.23	128	-23.47	2	##						
2	-22.61	68	-22.61	1	#						
3	-21.73	131	-21.73	1	#						
4	-21.65	175	-21.65	1	#						
5	-21.23	161	-21.23	1	#						
6	-21.13	73	-21.13	1	#						
7	-21.11	180	-20.69	2	##						
8	-20.99	60	-18.94	2	##						

9	-20.62	91	-20.62	1	#
10	-20.16	61	-20.16	1	#
11	-20.11	182	-20.11	1	#
12	-20.08	18	-20.08	1	#
13	-19.56	49	-19.56	1	#
14	-19.48	120	-19.48	1	#
15	-19.14	90	-19.14	1	#
16	-19.10	78	-19.10	1	#
17	-19.04	102	-19.04	1	#
18	-18.97	19	-18.97	1	#
19	-18.85	156	-18.85	1	#
20	-18.67	124	-18.67	1	#
21	-18.61	52	-18.61	1	#
22	-18.50	72	-18.50	1	#
23	-18.33	100	-18.33	1	#
24	-18.24	177	-18.24	1	#
25	-18.17	105	-18.17	1	#
26	-18.04	79	-18.04	1	#
27	-18.03	5	-18.03	1	#
28	-17.94	111	-17.94	1	#
29	-17.91	12	-17.91	1	#
30	-17.85	146	-17.85	1	#
31	-17.83	167	-17.83	1	#
32	-17.77	29	-17.77	1	#
33	-17.39	75	-17.39	1	#
34	-17.25	176	-17.25	1	#
35	-17.25	77	-17.25	1	#
36	-17.24	114	-17.24	1	#
37	-17.22	41	-17.22	1	#
38	-17.17	119	-17.17	1	#
39	-17.15	173	-17.15	1	#
40	-17.05	15	-17.05	1	#
41	-16.97	139	-16.97	1	#
42	-16.93	84	-16.93	1	#
43	-16.92	76	-16.92	1	#
44	-16.73	81	-16.73	1	#

45	-16.59	193	-16.59	1	#
46	-16.57	92	-16.57	1	#
47	-16.56	112	-16.56	1	#
48	-16.32	169	-16.32	1	#
49	-16.14	59	-16.14	1	#
50	-16.11	22	-16.11	1	#
51	-16.08	137	-16.08	1	#
52	-15.99	157	-15.99	1	#
53	-15.95	30	-15.95	1	#
54	-15.74	188	-15.74	1	#
55	-15.71	88	-15.71	1	#
56	-15.68	71	-15.68	1	#
57	-15.66	1	-15.66	1	#
58	-15.63	113	-15.63	1	#
59	-15.63	40	-15.63	1	#
60	-15.56	163	-15.56	1	#
61	-15.54	186	-15.54	1	#
62	-15.52	116	-15.52	1	#
63	-15.51	160	-15.51	1	#
64	-15.50	53	-15.50	1	#
65	-15.47	64	-15.47	1	#
66	-15.25	14	-15.25	1	#
67	-15.25	97	-15.25	1	#
68	-15.23	56	-15.23	1	#
69	-15.06	135	-15.06	1	#
70	-15.05	11	-15.05	1	#
71	-15.03	194	-15.03	1	#
72	-14.99	42	-14.99	1	#
73	-14.88	32	-14.88	1	#
74	-14.86	23	-14.86	1	#
75	-14.83	106	-14.83	1	#
76	-14.81	142	-14.81	1	#
77	-14.75	132	-14.75	1	#
78	-14.74	16	-14.74	1	#
79	-14.69	154	-14.69	1	#
80	-14.52	6	-14.52	1	#

81	-14.51	50	-14.51	1	#
82	-14.51	85	-14.51	1	#
83	-14.43	126	-14.43	1	#
84	-14.36	165	-14.36	1	#
85	-14.31	184	-14.31	1	#
86	-14.30	197	-14.30	1	#
87	-14.28	55	-14.28	1	#
88	-14.23	25	-14.23	1	#
89	-14.21	108	-13.57	2	##
90	-14.14	2	-14.14	1	#
91	-14.11	179	-14.11	1	#
92	-14.10	70	-14.10	1	#
93	-14.08	170	-14.08	1	#
94	-14.00	33	-14.00	1	#
95	-13.92	58	-13.92	1	#
96	-13.88	4	-13.88	1	#
97	-13.87	168	-13.87	1	#
98	-13.67	181	-13.67	1	#
99	-13.64	94	-13.64	1	#
100	-13.64	151	-13.64	1	#
101	-13.56	37	-13.56	1	#
102	-13.52	98	-13.52	1	#
103	-13.51	153	-13.51	1	#
104	-13.49	43	-13.49	1	#
105	-13.47	89	-13.47	1	#
106	-13.33	95	-13.33	1	#
107	-13.19	149	-13.19	1	#
108	-13.17	192	-13.17	1	#
109	-13.11	155	-13.11	1	#
110	-13.08	118	-13.08	1	#
111	-12.99	138	-12.99	1	#
112	-12.97	54	-12.97	1	#
113	-12.81	122	-12.81	1	#
114	-12.78	140	-12.78	1	#
115	-12.76	130	-12.76	1	#
116	-12.72	13	-12.72	1	#

117	-12.58	159	-12.58	1	#
118	-12.55	48	-12.55	1	#
119	-12.52	31	-12.52	1	#
120	-12.50	127	-12.05	2	##
121	-12.45	69	-12.45	1	#
122	-12.40	3	-12.40	1	#
123	-12.39	200	-12.39	1	#
124	-12.37	129	-12.37	1	#
125	-12.35	171	-12.35	1	#
126	-12.32	133	-12.32	1	#
127	-12.30	125	-12.30	1	#
128	-12.23	93	-12.23	1	#
129	-12.23	152	-12.23	1	#
130	-12.16	51	-12.16	1	#
131	-12.11	26	-12.11	1	#
132	-12.11	162	-12.11	1	#
133	-12.03	99	-12.03	1	#
134	-12.00	103	-12.00	1	#
135	-11.98	65	-11.98	1	#
136	-11.94	45	-11.94	1	#
137	-11.93	28	-11.93	1	#
138	-11.91	101	-11.91	1	#
139	-11.89	185	-11.89	1	#
140	-11.82	191	-11.82	1	#
141	-11.77	164	-11.77	1	#
142	-11.72	7	-11.72	1	#
143	-11.62	38	-11.62	1	#
144	-11.58	166	-11.58	1	#
145	-11.52	66	-11.52	1	#
146	-11.32	107	-11.32	1	#
147	-11.29	158	-11.29	1	#
148	-11.28	199	-11.28	1	#
149	-11.26	21	-11.26	1	#
150	-11.09	24	-11.09	1	#
151	-11.08	96	-11.08	1	#
152	-10.99	144	-10.99	1	#

153	-10.99	20	-10.99	1	#
154	-10.91	174	-10.91	1	#
155	-10.89	110	-10.89	1	#
156	-10.82	143	-10.82	1	#
157	-10.68	172	-10.68	1	#
158	-10.65	39	-10.65	1	#
159	-10.65	178	-10.65	1	#
160	-10.51	8	-10.51	1	#
161	-10.39	82	-9.84	2	##
162	-10.35	147	-10.35	1	#
163	-10.33	87	-10.33	1	#
164	-10.18	80	-10.18	1	#
165	-10.14	195	-10.14	1	#
166	-10.02	148	-10.02	1	#
167	-10.01	67	-10.01	1	#
168	-9.94	27	-9.94	1	#
169	-9.88	187	-9.88	1	#
170	-9.79	86	-9.79	1	#
171	-9.57	46	-9.57	1	#
172	-9.37	34	-9.37	1	#
173	-9.01	196	-9.01	1	#
174	-8.98	83	-8.98	1	#
175	-8.91	190	-8.91	1	#
176	-8.63	121	-8.63	1	#
177	-8.62	9	-8.62	1	#
178	-8.58	141	-8.58	1	#
179	-8.55	104	-8.55	1	#
180	-8.46	117	-8.46	1	#
181	-8.32	115	-8.32	1	#
182	-8.27	10	-8.27	1	#
183	-8.09	150	-8.09	1	#
184	-8.01	35	-8.01	1	#
185	-7.67	183	-7.67	1	#
186	-7.43	63	-7.43	1	#
187	-7.27	47	-7.27	1	#
188	-7.25	17	-7.25	1	#

189	-7.21	57	-7.21	1	#
190	-6.84	109	-6.84	1	#
191	-6.49	198	-6.49	1	#
192	-6.09	134	-6.09	1	#
193	-4.61	36	-4.61	1	#
194	-4.43	136	-4.43	1	#

Number of multi-member conformational clusters found = 6, out of 200 runs.

RMSD TABLE

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	128	-25.23	0.00	118.80	RANKING
1	2	123	-21.71	1.88	119.04	RANKING
2	1	68	-22.61	0.00	119.80	RANKING
3	1	131	-21.73	0.00	119.79	RANKING
4	1	175	-21.65	0.00	120.08	RANKING
5	1	161	-21.23	0.00	117.69	RANKING
6	1	73	-21.13	0.00	122.14	RANKING
7	1	180	-21.11	0.00	120.43	RANKING
7	2	62	-20.28	1.81	119.80	RANKING
8	1	60	-20.99	0.00	116.97	RANKING
8	2	44	-16.88	1.76	116.57	RANKING
9	1	91	-20.62	0.00	116.22	RANKING
10	1	61	-20.16	0.00	117.85	RANKING
11	1	182	-20.11	0.00	117.82	RANKING
12	1	18	-20.08	0.00	119.24	RANKING
13	1	49	-19.56	0.00	119.63	RANKING
14	1	120	-19.48	0.00	118.52	RANKING

15	1	90	-19.14	0.00	121.69	RANKING
16	1	78	-19.10	0.00	119.75	RANKING
17	1	102	-19.04	0.00	118.88	RANKING
18	1	19	-18.97	0.00	120.64	RANKING
19	1	156	-18.85	0.00	117.32	RANKING
20	1	124	-18.67	0.00	118.44	RANKING
21	1	52	-18.61	0.00	116.32	RANKING
22	1	72	-18.50	0.00	116.46	RANKING
23	1	100	-18.33	0.00	120.13	RANKING
24	1	177	-18.24	0.00	119.97	RANKING
25	1	105	-18.17	0.00	118.88	RANKING
26	1	79	-18.04	0.00	120.24	RANKING
27	1	5	-18.03	0.00	120.65	RANKING
28	1	111	-17.94	0.00	115.97	RANKING
29	1	12	-17.91	0.00	119.08	RANKING
30	1	146	-17.85	0.00	119.43	RANKING
31	1	167	-17.83	0.00	116.11	RANKING
32	1	29	-17.77	0.00	118.31	RANKING
33	1	75	-17.39	0.00	119.17	RANKING
34	1	176	-17.25	0.00	115.69	RANKING
35	1	77	-17.25	0.00	116.80	RANKING
36	1	114	-17.24	0.00	119.17	RANKING
37	1	41	-17.22	0.00	119.41	RANKING
38	1	119	-17.17	0.00	119.33	RANKING
39	1	173	-17.15	0.00	115.35	RANKING
40	1	15	-17.05	0.00	118.18	RANKING
41	1	139	-16.97	0.00	120.61	RANKING
42	1	84	-16.93	0.00	118.43	RANKING
43	1	76	-16.92	0.00	121.00	RANKING
44	1	81	-16.73	0.00	119.07	RANKING
45	1	193	-16.59	0.00	117.98	RANKING
46	1	92	-16.57	0.00	117.95	RANKING
47	1	112	-16.56	0.00	118.16	RANKING
48	1	169	-16.32	0.00	118.69	RANKING
49	1	59	-16.14	0.00	117.05	RANKING
50	1	22	-16.11	0.00	117.83	RANKING

51	1	137	-16.08	0.00	117.87	RANKING
52	1	157	-15.99	0.00	116.17	RANKING
53	1	30	-15.95	0.00	116.87	RANKING
54	1	188	-15.74	0.00	116.69	RANKING
55	1	88	-15.71	0.00	115.79	RANKING
56	1	71	-15.68	0.00	116.43	RANKING
57	1	1	-15.66	0.00	116.24	RANKING
58	1	113	-15.63	0.00	119.67	RANKING
59	1	40	-15.63	0.00	116.78	RANKING
60	1	163	-15.56	0.00	116.90	RANKING
61	1	186	-15.54	0.00	115.78	RANKING
62	1	116	-15.52	0.00	117.89	RANKING
63	1	160	-15.51	0.00	115.71	RANKING
64	1	53	-15.50	0.00	120.66	RANKING
65	1	64	-15.47	0.00	117.65	RANKING
66	1	14	-15.25	0.00	118.00	RANKING
67	1	97	-15.25	0.00	116.61	RANKING
68	1	56	-15.23	0.00	118.15	RANKING
69	1	135	-15.06	0.00	115.55	RANKING
70	1	11	-15.05	0.00	115.67	RANKING
71	1	194	-15.03	0.00	115.01	RANKING
72	1	42	-14.99	0.00	116.93	RANKING
73	1	32	-14.88	0.00	118.01	RANKING
74	1	23	-14.86	0.00	116.81	RANKING
75	1	106	-14.83	0.00	115.68	RANKING
76	1	142	-14.81	0.00	121.51	RANKING
77	1	132	-14.75	0.00	116.33	RANKING
78	1	16	-14.74	0.00	116.58	RANKING
79	1	154	-14.69	0.00	115.97	RANKING
80	1	6	-14.52	0.00	114.72	RANKING
81	1	50	-14.51	0.00	116.45	RANKING
82	1	85	-14.51	0.00	119.36	RANKING
83	1	126	-14.43	0.00	118.08	RANKING
84	1	165	-14.36	0.00	114.45	RANKING
85	1	184	-14.31	0.00	115.62	RANKING
86	1	197	-14.30	0.00	116.42	RANKING

87	1	55	-14.28	0.00	115.13	RANKING
88	1	25	-14.23	0.00	116.78	RANKING
89	1	108	-14.21	0.00	116.20	RANKING
89	2	74	-12.93	1.98	116.36	RANKING
90	1	2	-14.14	0.00	113.90	RANKING
91	1	179	-14.11	0.00	114.51	RANKING
92	1	70	-14.10	0.00	115.23	RANKING
93	1	170	-14.08	0.00	115.77	RANKING
94	1	33	-14.00	0.00	117.47	RANKING
95	1	58	-13.92	0.00	118.06	RANKING
96	1	4	-13.88	0.00	118.95	RANKING
97	1	168	-13.87	0.00	117.93	RANKING
98	1	181	-13.67	0.00	116.15	RANKING
99	1	94	-13.64	0.00	116.80	RANKING
100	1	151	-13.64	0.00	119.01	RANKING
101	1	37	-13.56	0.00	116.73	RANKING
102	1	98	-13.52	0.00	118.29	RANKING
103	1	153	-13.51	0.00	114.02	RANKING
104	1	43	-13.49	0.00	120.69	RANKING
105	1	89	-13.47	0.00	116.15	RANKING
106	1	95	-13.33	0.00	115.25	RANKING
107	1	149	-13.19	0.00	116.96	RANKING
108	1	192	-13.17	0.00	115.54	RANKING
109	1	155	-13.11	0.00	119.78	RANKING
110	1	118	-13.08	0.00	115.93	RANKING
111	1	138	-12.99	0.00	117.93	RANKING
112	1	54	-12.97	0.00	115.43	RANKING
113	1	122	-12.81	0.00	119.38	RANKING
114	1	140	-12.78	0.00	115.04	RANKING
115	1	130	-12.76	0.00	117.22	RANKING
116	1	13	-12.72	0.00	115.40	RANKING
117	1	159	-12.58	0.00	115.35	RANKING
118	1	48	-12.55	0.00	114.12	RANKING
119	1	31	-12.52	0.00	115.77	RANKING
120	1	127	-12.50	0.00	115.09	RANKING
120	2	189	-11.59	1.86	115.36	RANKING

121	1	69	-12.45	0.00	114.53	RANKING
122	1	3	-12.40	0.00	118.09	RANKING
123	1	200	-12.39	0.00	114.53	RANKING
124	1	129	-12.37	0.00	116.27	RANKING
125	1	171	-12.35	0.00	115.74	RANKING
126	1	133	-12.32	0.00	114.62	RANKING
127	1	125	-12.30	0.00	118.63	RANKING
128	1	93	-12.23	0.00	115.93	RANKING
129	1	152	-12.23	0.00	116.19	RANKING
130	1	51	-12.16	0.00	117.27	RANKING
131	1	26	-12.11	0.00	115.87	RANKING
132	1	162	-12.11	0.00	116.08	RANKING
133	1	99	-12.03	0.00	116.30	RANKING
134	1	103	-12.00	0.00	116.66	RANKING
135	1	65	-11.98	0.00	115.89	RANKING
136	1	45	-11.94	0.00	115.64	RANKING
137	1	28	-11.93	0.00	114.74	RANKING
138	1	101	-11.91	0.00	116.62	RANKING
139	1	185	-11.89	0.00	117.78	RANKING
140	1	191	-11.82	0.00	116.57	RANKING
141	1	164	-11.77	0.00	112.27	RANKING
142	1	7	-11.72	0.00	115.63	RANKING
143	1	38	-11.62	0.00	115.76	RANKING
144	1	166	-11.58	0.00	116.32	RANKING
145	1	66	-11.52	0.00	114.75	RANKING
146	1	107	-11.32	0.00	113.44	RANKING
147	1	158	-11.29	0.00	115.99	RANKING
148	1	199	-11.28	0.00	116.85	RANKING
149	1	21	-11.26	0.00	114.34	RANKING
150	1	24	-11.09	0.00	115.56	RANKING
151	1	96	-11.08	0.00	116.51	RANKING
152	1	144	-10.99	0.00	114.82	RANKING
153	1	20	-10.99	0.00	115.41	RANKING
154	1	174	-10.91	0.00	116.12	RANKING
155	1	110	-10.89	0.00	114.80	RANKING
156	1	143	-10.82	0.00	115.69	RANKING

157	1	172	-10.68	0.00	114.20	RANKING
158	1	39	-10.65	0.00	116.49	RANKING
159	1	178	-10.65	0.00	114.63	RANKING
160	1	8	-10.51	0.00	113.36	RANKING
161	1	82	-10.39	0.00	113.39	RANKING
161	2	145	-9.29	1.60	112.87	RANKING
162	1	147	-10.35	0.00	117.62	RANKING
163	1	87	-10.33	0.00	113.47	RANKING
164	1	80	-10.18	0.00	112.89	RANKING
165	1	195	-10.14	0.00	113.30	RANKING
166	1	148	-10.02	0.00	118.21	RANKING
167	1	67	-10.01	0.00	115.57	RANKING
168	1	27	-9.94	0.00	117.22	RANKING
169	1	187	-9.88	0.00	115.40	RANKING
170	1	86	-9.79	0.00	113.04	RANKING
171	1	46	-9.57	0.00	115.87	RANKING
172	1	34	-9.37	0.00	114.46	RANKING
173	1	196	-9.01	0.00	117.07	RANKING
174	1	83	-8.98	0.00	113.99	RANKING
175	1	190	-8.91	0.00	119.06	RANKING
176	1	121	-8.63	0.00	114.32	RANKING
177	1	9	-8.62	0.00	116.24	RANKING
178	1	141	-8.58	0.00	113.53	RANKING
179	1	104	-8.55	0.00	111.77	RANKING
180	1	117	-8.46	0.00	112.83	RANKING
181	1	115	-8.32	0.00	116.69	RANKING
182	1	10	-8.27	0.00	115.27	RANKING
183	1	150	-8.09	0.00	112.90	RANKING
184	1	35	-8.01	0.00	117.07	RANKING
185	1	183	-7.67	0.00	114.46	RANKING
186	1	63	-7.43	0.00	114.64	RANKING
187	1	47	-7.27	0.00	112.50	RANKING
188	1	17	-7.25	0.00	112.85	RANKING
189	1	57	-7.21	0.00	114.41	RANKING
190	1	109	-6.84	0.00	112.23	RANKING
191	1	198	-6.49	0.00	112.49	RANKING

192	1	134	-6.09	0.00	115.31	RANKING
193	1	36	-4.61	0.00	112.88	RANKING
194	1	136	-4.43	0.00	114.18	RANKING

INFORMATION ENTROPY ANALYSIS FOR THIS CLUSTERING

Information entropy for this clustering = 0.99 (rmstol = 2.00 Angstrom)

STATISTICAL MECHANICAL ANALYSIS

Partition function, $Q = 204.75$ at Temperature, $T = 298.15$ K
 Free energy, $A \sim -3153.06$ kcal/mol at Temperature, $T = 298.15$ K
 Internal energy, $U = -13.91$ kcal/mol at Temperature, $T = 298.15$ K
 Entropy, $S = 10.53$ kcal/mol/K at Temperature, $T = 298.15$ K

LOWEST ENERGY DOCKED CONFORMATION from EACH CLUSTER

AVSFLD: # AVS field file
 AVSFLD: #
 AVSFLD: # Created by AutoDock
 AVSFLD: #
 AVSFLD: ndim=2 # number of dimensions in the field
 AVSFLD: nspace=1 # number of physical coordinates
 AVSFLD: veclen=7 # vector size
 AVSFLD: dim1=143 # atoms
 AVSFLD: dim2=194 # conformations
 AVSFLD: data=Real # data type (byte,integer,Real,double)
 AVSFLD: field=uniform # field coordinate layout
 AVSFLD: label= x y z vdW Elec q RMS
 AVSFLD: variable 1 file = docking.dlg.pdb filetype = ascii offset = 5 stride = 12
 AVSFLD: variable 2 file = docking.dlg.pdb filetype = ascii offset = 6 stride = 12
 AVSFLD: variable 3 file = docking.dlg.pdb filetype = ascii offset = 7 stride = 12
 AVSFLD: variable 4 file = docking.dlg.pdb filetype = ascii offset = 8 stride = 12
 AVSFLD: variable 5 file = docking.dlg.pdb filetype = ascii offset = 9 stride = 12
 AVSFLD: variable 6 file = docking.dlg.pdb filetype = ascii offset = 10 stride = 12
 AVSFLD: variable 7 file = docking.dlg.pdb filetype = ascii offset = 11 stride = 12
 AVSFLD: # end of file

>>> Closing the docking parameter file (DPF)...

This docking finished at: 2:20 01" p.m., 01/26/2021

autodock4.exe: Successful Completion on "LAPTOP-2LDDLS9H"

Real= 93h 26m 31.67s, CPU= 1m 18.25s, System= 2m 33.81s

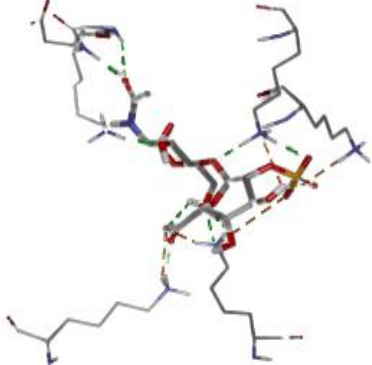
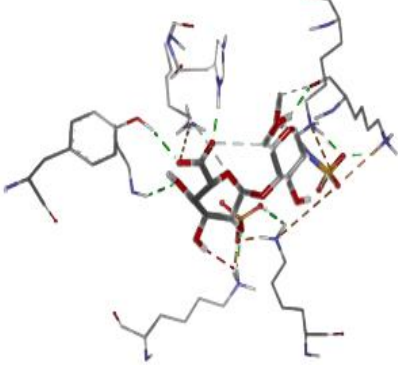
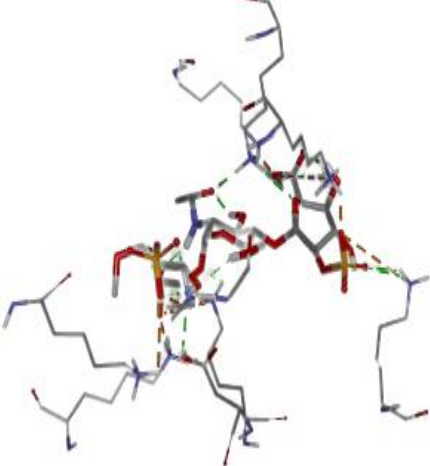
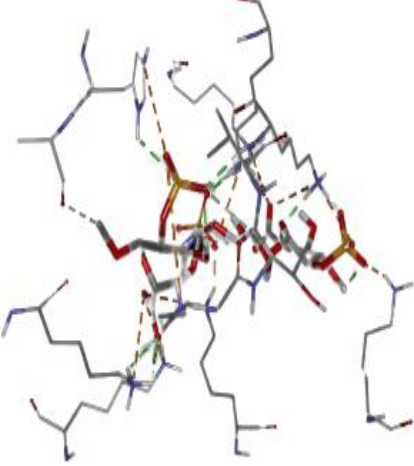
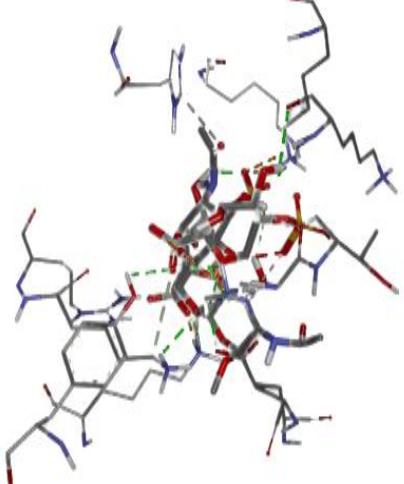
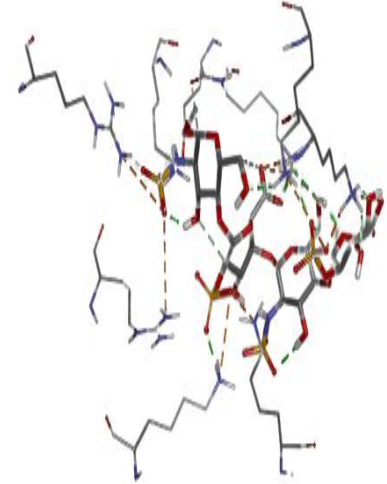
Lampiran 5. Energi *binding* 10 kluster terendah Heparin 2-12 sakarida 2S dan 2SNS

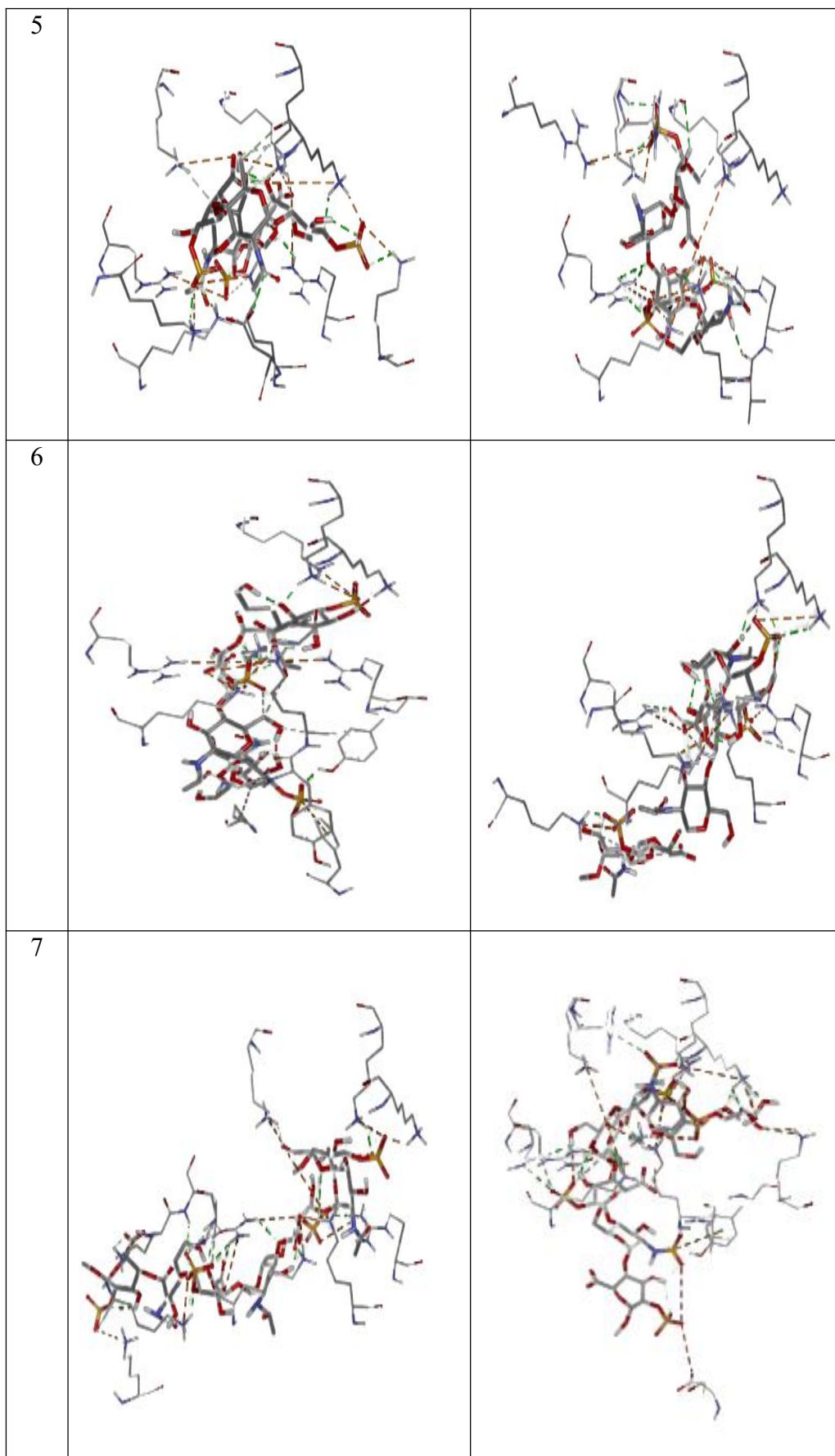
sakarida	2S			2SNS		
	Kluster	Konformasi	Energi <i>Binding</i> (kkal/mol)	Kluster	Konformasi	Energi <i>Binding</i> (kkal/mol)
2	1	1	-13,92	1	1	-16,45
	2	1	-13,87	2	1	-16,34
	3	1	-13,48	3	1	-16,33
	4	1	-13,48	4	1	-16,19
	5	1	-13,03	5	1	-16,16
	6	1	-12,97	6	1	-16,14
	7	1	-12,96	7	1	-16
	8	1	-12,83	8	1	-15,97
	9	1	-12,71	9	1	-15,63
	10	1	-12,63	10	1	-15,38
3	1	1	-18	1	1	-21,33
	2	1	-17,4	2	1	-19,75
	3	1	-17,31	3	1	-19,48
	4	1	-17,29	4	1	-19,33
	5	1	-17,08	5	1	-19,17
	6	1	-16,92	6	1	-19,15
	7	1	-16,92	7	1	-19,13
	8	1	-16,91	8	1	-19,08
	9	1	-16,84	9	1	-19,07
	10	1	-16,76	10	1	-19,07
4	1	1	-19,58	1	1	-22,91
	2	1	-18,13	2	1	-22,39
	3	1	-17,75	3	1	-22,11
	4	1	-17,4	4	1	-22
	5	1	-17,22	5	1	-21,14
	6	1	-17,13	6	1	-20,9
	7	1	-17,08	7	1	-20,5
	8	1	-16,7	8	1	-20,47
	9	1	-16,61	9	1	-20,46
	10	1	-16,49	10	1	-20,43
5	1	1	-21,53	1	1	-22,5
	2	1	-19,24	2	1	-22,09
	3	1	-18,72	3	1	-21,92
	4	1	-18,13	4	1	-21,11
	5	1	-18,11	5	1	-20,62
	6	1	-17,16	6	1	-20,44
	7	1	-16,93	7	1	-20,35
	8	1	-16,51	8	1	-20,15
	9	1	-16,41	9	1	-20,12
	10	1	-16,32	10	1	-20,11
6	1	1	-18,65	1	1	-23,04
	2	1	-18,46	2	1	-22,09
	3	1	-18,46	3	1	-22,87

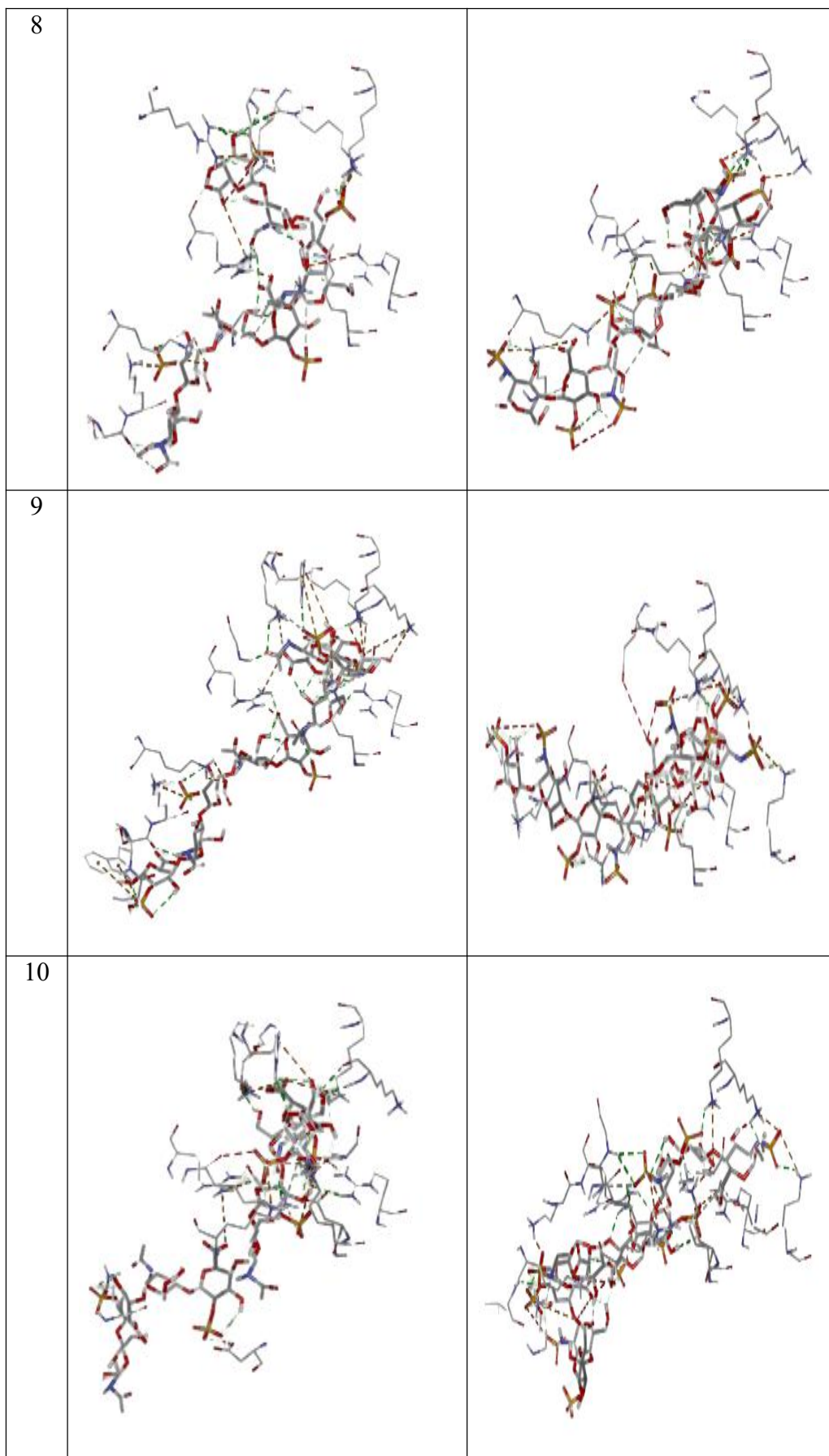
	4	1	-18,04	4	1	-22,77
	5	1	-17,92	5	1	-22,16
	6	1	-17,87	6	1	-21,79
	7	1	-17,82	7	1	-21,29
	8	1	-17,71	8	1	-21,2
	9	1	-17,53	9	1	-20,97
	10	1	-16,91	10	1	-20,58
7	1	1	-19,96	1	1	-25,01
	2	1	-18,73	2	1	-24,33
	3	1	-17,75	3	1	-22,75
	4	1	-17	4	1	-21,78
	5	1	-16,62	5	1	-21,77
	6	1	-16,39	6	1	-21,16
	7	1	-16,35	7	1	-20,4
	8	1	-16,26	8	1	-20,28
	9	1	-15,82	9	1	-20,21
	10	1	-15,8	10	1	-20,07
8	1	1	-19,45	1	1	-25,23
	2	1	-18,39	2	1	-22,61
	3	1	-17,95	3	1	-21,73
	4	1	-17,61	1	2	-21,73
	5	1	-17,17	4	1	-21,65
	6	1	-16,61	5	1	-21,23
	7	1	-16,55	6	1	-21,13
	8	1	-15,5	7	1	-21,11
	9	1	-15,18	8	1	-20,99
	10	1	-14,75	9	1	-20,62
9	1	1	-18,85	1	1	-22,88
	2	1	-16,6	2	1	-20,23
	3	1	-16,55	3	1	-20,18
	4	1	-16,4	4	1	-19,88
	5	1	-16,36	5	1	-19,48
	6	1	-16,15	6	1	-19,37
	7	1	-15,34	7	1	-19,3
	8	1	-15,31	8	1	-19,29
	9	1	-14,99	3	2	-19,27
	10	1	-14,89	4	2	-19
10	1	1	-15,96	1	1	-23,57
	2	1	-13,96	2	1	-22,68
	3	1	-13,8	3	1	-22,55
	4	1	-13,55	4	1	-21,53
	5	1	-13,44	5	1	-21,23
	6	1	-13,4	6	1	-21,14
	7	1	-13,34	7	1	-20,74
	8	1	-13,17	8	1	-20,63
	9	1	-12,43	9	1	-20,19
	10	1	-12,24	10	1	-19,89
	1	1	-17,41	1	1	-18,74
	2	1	-14,9	2	1	-18,58
	3	1	-14,44	3	1	-18,25
	4	1	-14,09	4	1	-17,45

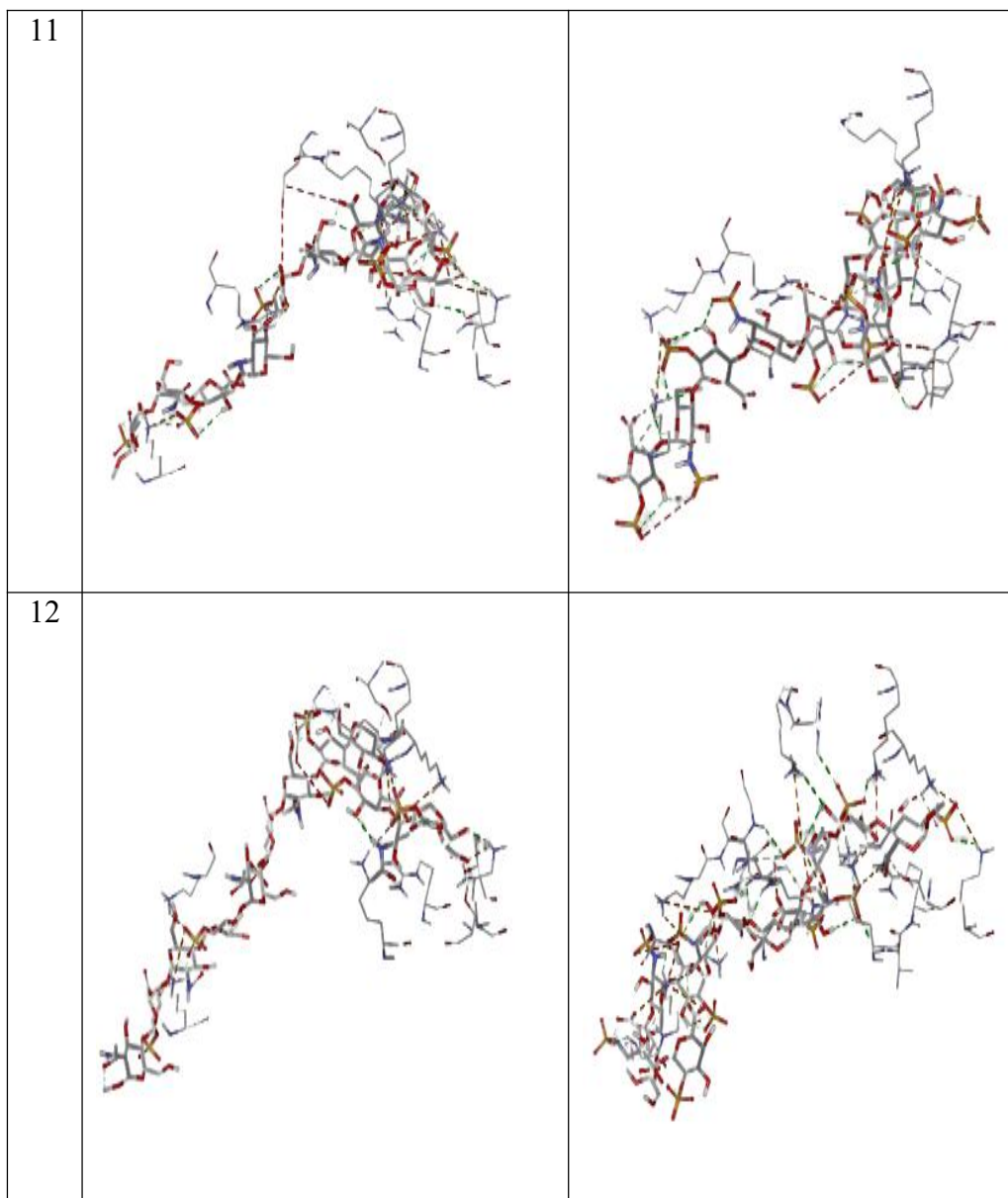
11	5	1	-12,44	5	1	-16,9
	6	1	-12,21	6	1	-16,56
	7	1	-12,16	7	1	-16,41
	8	1	-11,3	8	1	-15,83
	9	1	-10,98	9	1	-15,69
	10	1	-10,23	10	1	-15,5
12	1	1	-11,32	1	1	-19,77
	2	1	-11,12	2	1	-19,75
	3	1	-10,38	3	1	-18,23
	2	2	-9,86	1	2	-17,55
	4	1	-9,26	1	3	-17,08
	5	1	-9,2	4	1	-16,94
	6	1	-9,16	5	1	-16,8
	6	2	-8,82	6	1	-16,65
	7	1	-8,54	7	1	-14,85
	8	1	-8,18	8	1	-14,69

Lampiran 6. Visualisasi nteraksi heparin 2S dan 2SNS oleh FGFR1-FGF2

Sakarida	2S	2SNS
2		
3		
4		

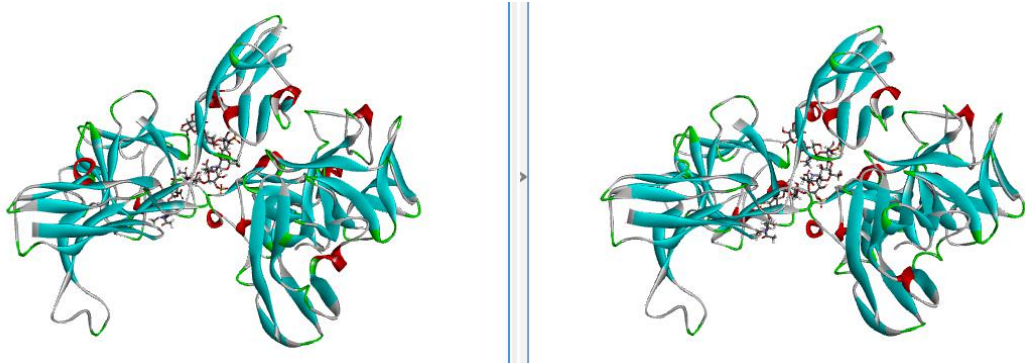




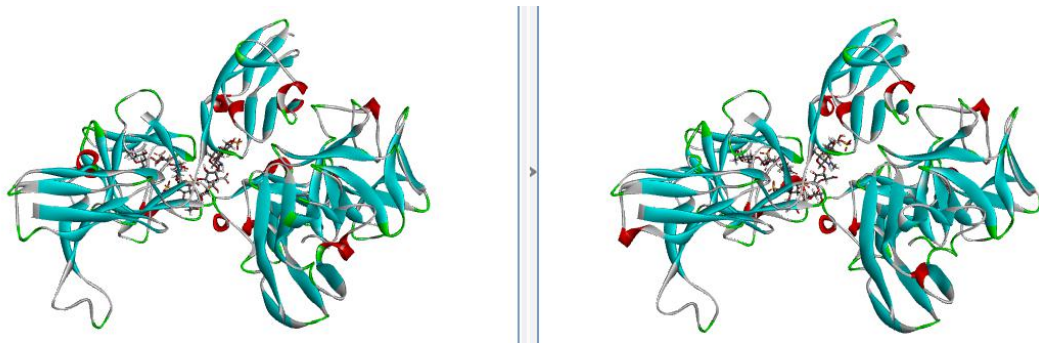


Lampiran 7. Visualisasi molekul *docking* 8 sakarida sebelum dan setelah optimasi YASARA

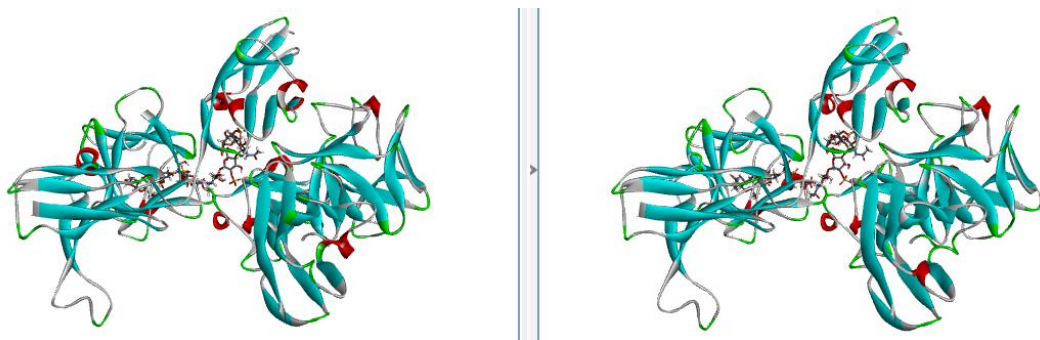
Kluster 1



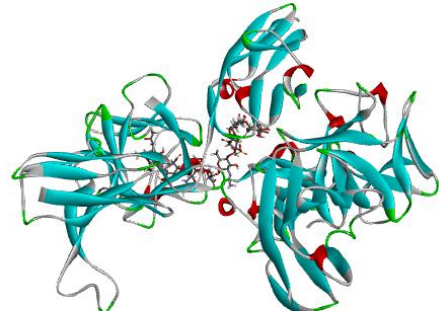
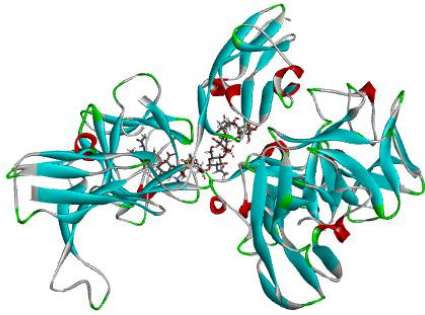
Kluster 2



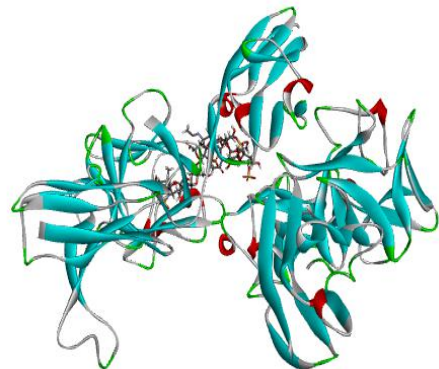
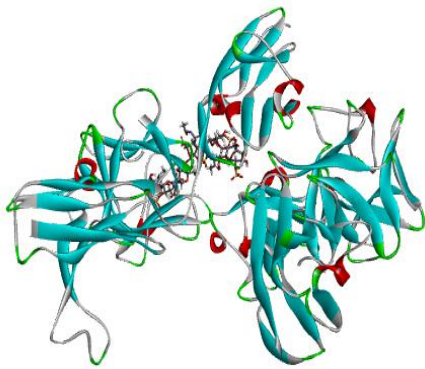
Kluster 3



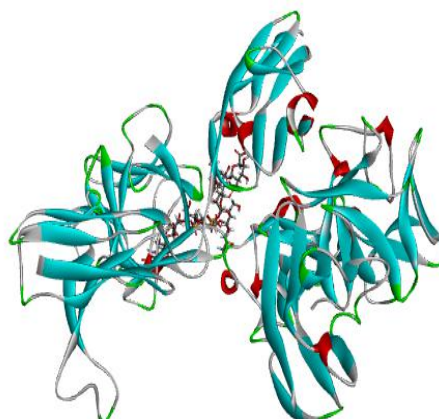
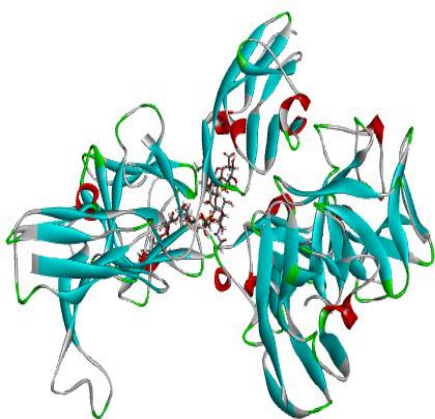
Kluster 4



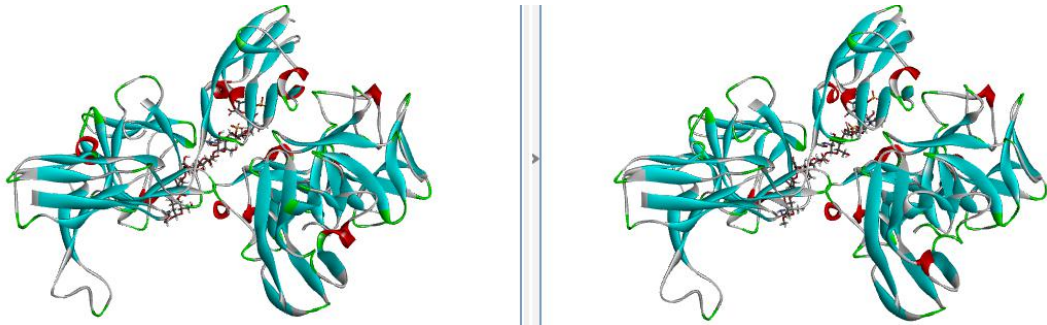
Kluster 5



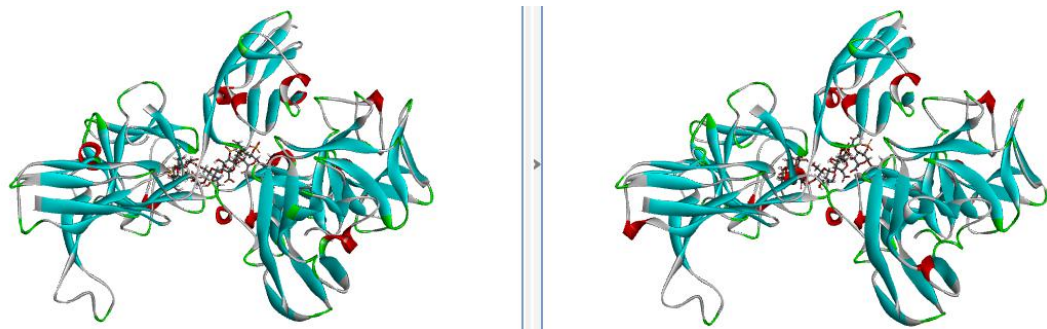
Kluster 6



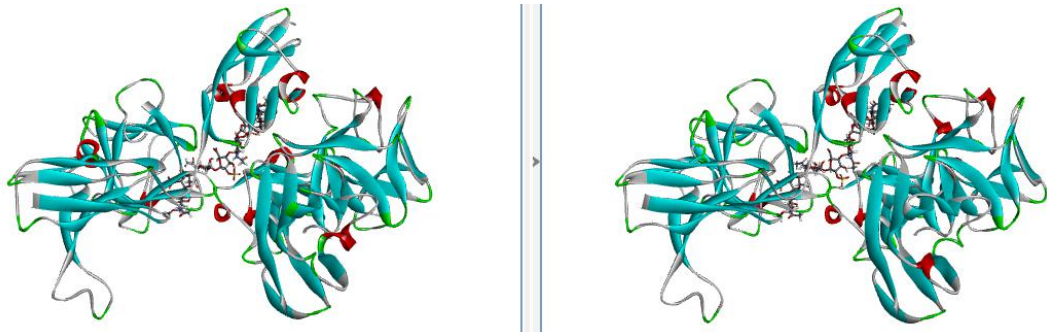
Kluster 7



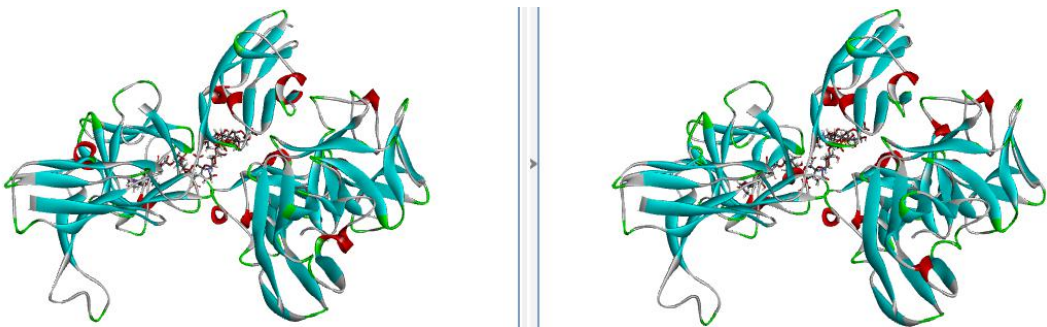
Kluster 8



Kluster 9

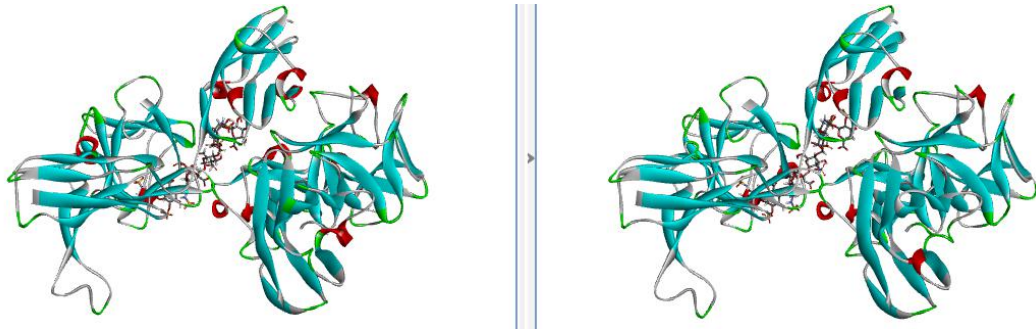


Kluster 10

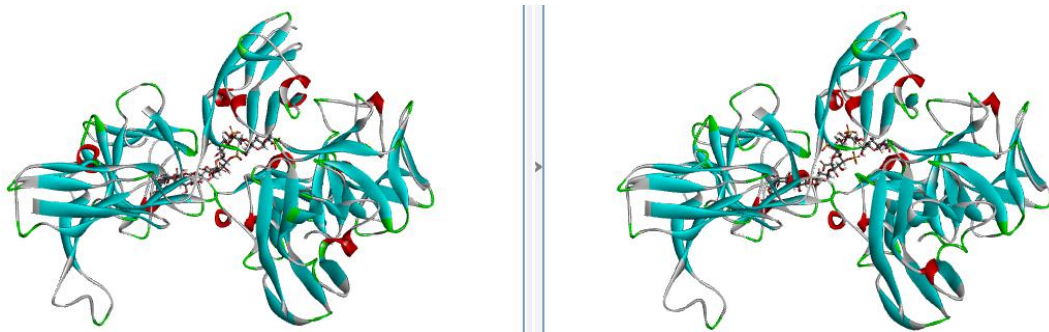


Heparin 2SNS dan FGFR1-FGF2

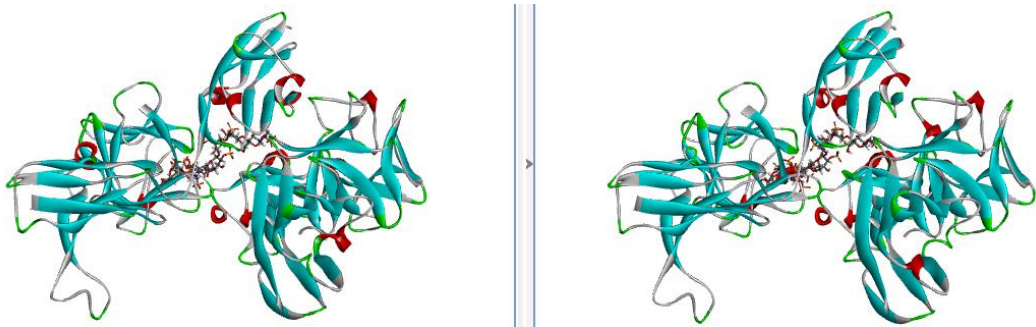
Kluster 1



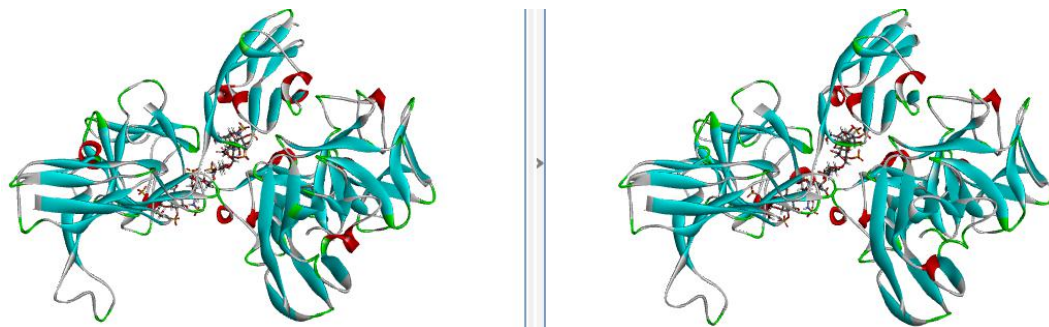
Kluster 2



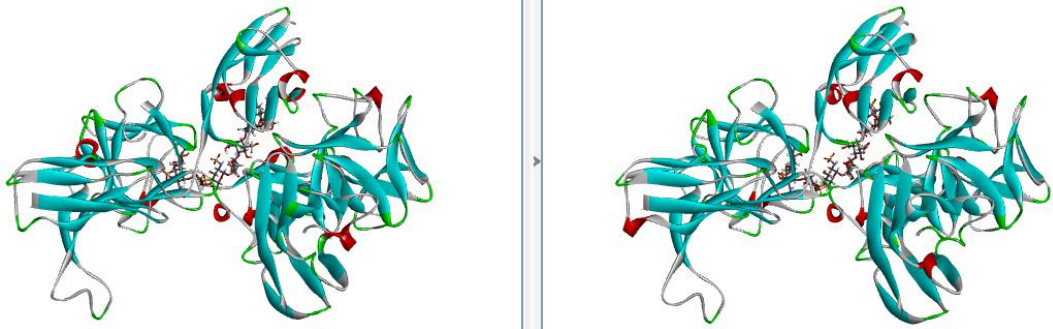
Kluster 3



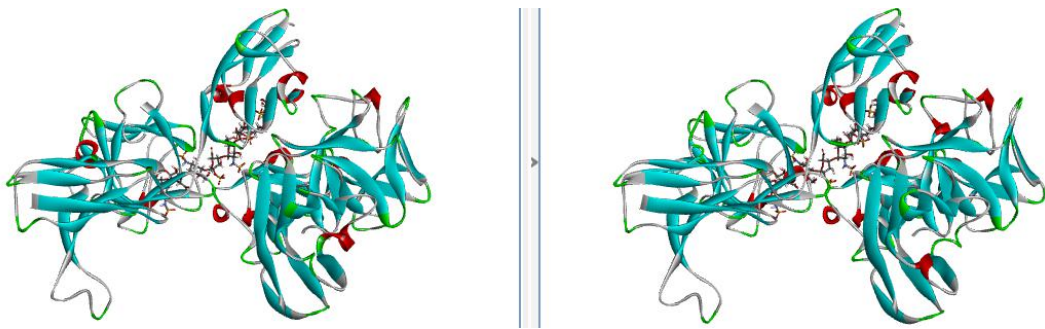
Kluster 4



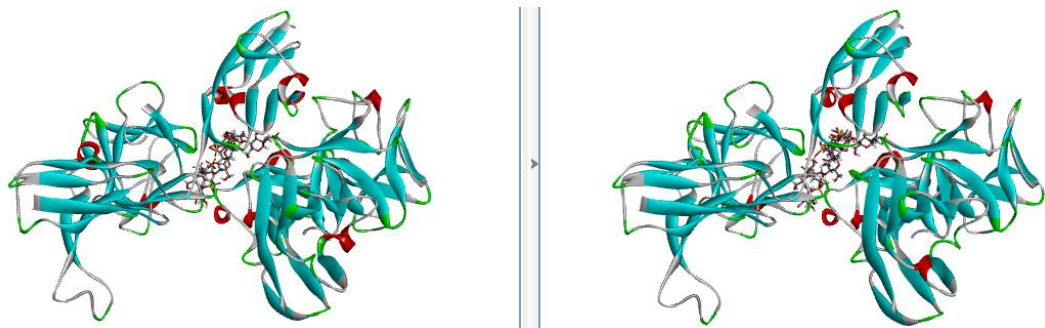
Kluster 5



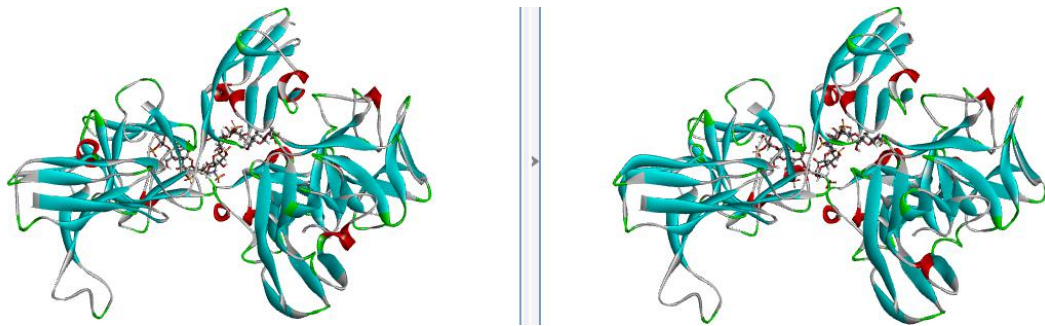
Kluster 6



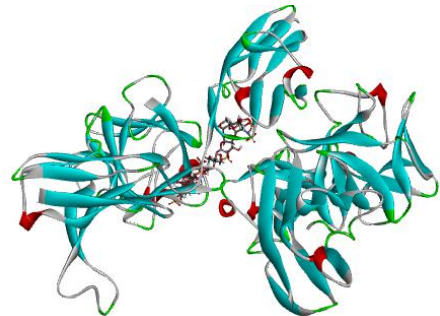
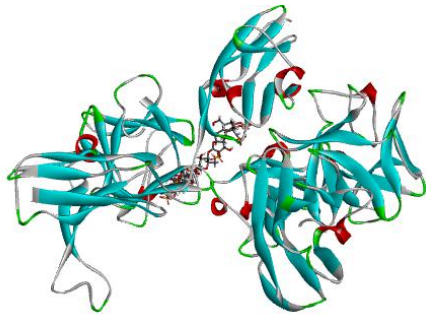
Kluster 7



Kluster 8



Kluster 9



Kluster 10

