

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER KOMPLEKS FGF2-FGFR1
HEPARIN 8 DAN 12 SAKARIDA DENGAN POLA SULFASI 2SNS DAN
KONFORMASI IDURONAT ¹C₄ SEBAGAI ANTIKANKER**

SKRIPSI

**Oleh:
ARGO ISWANDOKO
NIM. 18630013**



**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2023**

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER KOMPLEKS FGF2-FGFR1
HEPARIN 8 DAN 12 SAKARIDA DENGAN POLA SULFASI 2SNS DAN
KONFORMASI IDURONAT ¹C₄ SEBAGAI ANTIKANKER**

SKRIPSI

**Oleh :
ARGO ISWANDOKO
NIM. 18630013**

**Diajukan Kepada:
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri 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
2023**

HALAMAN PERSETUJUAN

SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER KOMPLEKS FGF2-FGFR1
HEPARIN 8 DAN 12 SAKARIDA DENGAN POLA SULFASI 2SNS DAN
KONFORMASI IDURONAT 1C_4 SEBAGAI ANTIKANKER

SKRIPSI

Oleh:
Argo Iswandoko
NIM. 18630013

Telah disetujui dan disahkan
Pada tanggal 12 Juni 2023

Pembimbing I

Himmatul Barroroh, M.Si
NIP. 19750730 200312 2 001

Pembimbing II

A. Ghanaim Fasva, M.Si
NIP. 19820616 200604 1 002

Mengetahui,
Ketua Program Stud. Kimia

Rachmawati Ningsih, M.Si
NIP. 19840811 200801 2 010

HALAMAN PENGESAHAN

SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER KOMPLEKS FGF2-FGFR1
HEPARIN 8 DAN 12 SAKARIDA DENGAN POLA SULFASI 2SNS DAN
KONFORMASI IDURONAT 'C₄ SEBAGAI ANTIKANKER

SKRIPSI

Oleh:
ARGO ISWANDOKO
NIM. 18630013

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 22 Juni 2023

Ketua Penguji : Rachmawati Ningsih, M.Si
NIP. 19810811 200801 2 010

Anggota Penguji I : Lilik Miftahul Khairah, M.Si
NIP. 19831226 201903 2 008

Anggota Penguji II : Himmatul Barroroh, M.Si
NIP. 19750730 200312 2 001

Anggota Penguji III : A. Ghanaim Fasya, M.Si
NIP. 19820616 200604 1 002

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Program Studi



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Argo Iswandoko
NIM : 18630013
Program Studi : Kimia
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Penelitian : Simulasi Dinamika Molekuler Kompleks FGF2-FGFR1
Heparin 8 dan 12 Sakarida dengan Pola Sulfasi 2SNS dan
Konformasi Iduronat 1C_4 sebagai Antikanker

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan 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 terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 13 Juni 2023

Yang membuat pernyataan,



Argo Iswandoko
Argo Iswandoko
NIM. 18630013

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, sebagai rasa syukur atas nikmat Allah SWT yang telah penulis rasakan. Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Untuk semua keluargaku, terkhusus Ayah Jainuri, Ibu Endang Purwati, dan adik Sahfri Andre Syaifudin yang selalu membuatku termotivasi dan selalu memberi kasih sayang, selalu mendoakanku, selalu menasehatiku menjadi lebih baik. Terima kasih Ayah. Terima kasih Ibu atas semua yang telah engkau berikan semoga diberi kesehatan dan panjang umur agar dapat menemani langkah kecilku bersama adik-adikku menuju kesuksesan.

Untuk semua dosen serta laboran di Program Studi Kimia UIN Malang yang telah memberikan ilmu, wawasan, dan pengalaman kepada saya. Terutama untuk Ibu Himmatul Barorroh M.Si dan Bapak A. Ghanaim Fasya M. Si terima kasih sudah membimbing saya menyelesaikan skripsi ini. Terimakasih atas arahan dan kesabarannya dalam membimbing saya. Sukses dan sehat selalu, Ibu dan Bapak.

Untuk diri sendiri, terima kasih yang telah berjuang sejauh ini dengan melawan rasa malas, ego, serta mood yang tidak tentu selama proses skripsi ini.

Untuk teman-temanku semua khususnya saudara dan keluarga IKSPI cabang Malang (UIN Maliki Malang), teman kos Harapan Bangsa, teman Shopeefood driver dan semua teman-teman yang selalu menemani saya dalam menyelesaikan skripsi ini, terimakasih atas motivasinya, bantuannya, kebersamaannya, semangatnya dan dukungannya, semoga hal ini dapat membawa keberkahan dalam hidup kita di masa depan, Aamiin.

MOTTO

“لَئِنْ شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ”

“Jika kalian bersyukur, maka nikmat kalian akan ditambah”

(Q.S Ibrahim : 7)

Di Atas Langit Masih Ada Langit

“Tetaplah merendah, Iblis diusir dari surga karena sombong”

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Syukur alhamdulillah ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian dengan judul “Simulasi Dinamika Molekuler Kompleks FGF2-FGFR1 Heparin 8 dan 12 Sakarida dengan Pola Sulfasi 2SNS dan konformasi Iduronat ¹C₄ Sebagai Antikanker”

Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi umat islam yakni Nabi Muhammad SAW. Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada semua pihak yang telah membantu atas terselesaikannya laporan ini. Pada kesempatan kali ini izinkan menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Bapak Prof. Dr. H. M. Zainuddin, MA, selaku rektor Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Ibu Dr. Sri Harini, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Ibu Rachmawati Ningsih, M.Si, selaku ketua program studi Kimia Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Himmatul Barroroh, M.Si selaku Dosen pembimbing yang telah memberikan banyak pengetahuan dan saran selama proses penelitian sampai skripsi.
5. Bapak A.Ghanaim Fasya, M.Si selaku Dosen pembimbing yang telah memberikan banyak pengetahuan dan saran selama proses penelitian sampai skripsi.
6. Segenap dosen dan staff Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah meluangkan waktu sekaligus memberikan dukungan sarana dan prasarana selama proses penelitian sampai skripsi.
7. Ibu, Ayah, dan Adik penulis yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dengan sepenuh hati.
8. Seluruh pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan bimbingan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT merahmati dan meridhoi kita semua dan penulis berharap semoga atas tersusun nya skripsi ini memberikan manfaat dan kebaikan bagi kita semua. Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 13 Juni 2023

DAFTAR ISI

SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
MOTTO	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	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 Penelitian	7
1.4 Batasan Masalah	7
1.5 Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Ligan Heparin	9
2.2 Kanker.....	12
2.3 Reseptor	14
2.4 FGFR1-FGF2 Kompleks	14
2.5 Interaksi Protein dan Ligan.....	16
2.6 Penambatan Molekul (<i>Docking</i>)	16
2.7 Simulasi Dinamika Molekuler.....	17
2.7.1 Medan Gaya (Force Field)	19
2.7.2 Ansambel NVT dan NPT	20
2.8 Teknik Simulasi Dinamika Molekuler.....	20
2.8.1 Kotak Simulasi	20
2.8.2 Periodik Box dan PBC (Syarat Batas Periodik).....	21
2.9 Tahapan Simulasi Dinamika Molekuler	22
2.9.1 Initial	22
2.9.2 Equilibrisasi	23
2.9.3 Sampling	23
2.10 Analisis Simulasi Dinamika Molekuler	23
2.10.1 RMSD	23
2.10.2 RMSF.....	24
2.11 Aplikasi Komputasi.....	24
2.11.1 Gromacs	24
2.11.2 VMD (Visual Molecular Dynamics)	25

2.11.3 GRACE	26
2.11.4 PDB (Protein Data Bank)	26
2.11.5 Pymol	27
2.11.6 Discovery Studio	27
2.11.7 Chimera	28
BAB III METODE PENELITIAN	29
3.1 Waktu dan Tempat Pelaksanaan	29
3.2 Alat	29
3.3 Bahan	29
3.4 Rancangan Penelitian	29
3.5 Tahapan Penelitian	30
3.6 Prosedur Penelitian	31
3.6.1 Preparasi Ligan Heparin	31
3.6.2 Preparasi Makromolekul FGF2-FGFR1	31
3.6.3 Validasi Penambatan Ulang Molekul (<i>redocking</i>)	32
3.6.4 Penambatan Molekul (<i>docking</i>)	33
3.6.5 Visualisasi Interaksi Molekular <i>Docking</i>	33
3.6.6 Preparasi Simulasi Dinamika Molekuler	33
3.7 Simulasi Dinamika Molekuler	34
3.7.1 Minimisasi Energi	34
3.7.2 Equilibrasi	34
3.7.3 Produksi	35
3.8 Analisis Simulasi Dinamika Molekuler	35
3.8.1 RMSD Backbone Protein, Ligan, dan Asam Iduronat	35
3.8.2 RMSF Asam Amino	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	37
4.1 Preparasi Ligan Heparin	37
4.2 Preparasi Makromolekul FGF2-FGFR1	37
4.3 Validasi Penambatan Ulang Ligan Natif (<i>redocking</i>)	37
4.4 Penambatan Molekul (<i>Docking</i>) Ligan Heparin	37
4.5 Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	37
4.6 Preparasi Simulasi Dinamika Molekuler	37
4.7 Simulasi Dinamika Molekuler	37
4.8 Analisis Dinamika Molekuler	37
4.8.1 Perubahan Posisi atom-atom pada <i>Backbone</i> Protein, Ligan, dan Asam Iduronat	37
4.8.2 Perpindahan Posisi Asam Amino	37
4.9 Heparin sebagai kandidat antikanker dalam Perspektif Islam	37
BAB V PENUTUP	38
5.1 Kesimpulan	38
5.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Flow Chart Rancangan Penelitian	45
Lampiran 2. Diagram Alir Docking	46
Lampiran 3. Diagram Alir Simulasi Dinamika Molekuler	49
Lampiran 4. Hasil Dan Visualisasi Interaksi Molecular Docking	51
Lampiran 5. Interaksi Hasil Docking Heparin 2SNS 8,12 sakarida dan Natif	52
Lampiran 6. Hasil File DLG	55
Lampiran 7. Visualisasi Ligan Hasil Dinamika Molekuler	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur senyawa Heparin	10
Gambar 2.2 Heparin dengan konformasi asam iduronat 1C_4 , 2S_0 , dan 4C_1	11
Gambar 2.3 Struktur kristal protein FGF2-FGFR1 dengan kode 1FQ9	15
Gambar 2.4 Flowchart Dinamika Molekuler	19
Gambar 2.5 PBC dalam 2 dimensi	21
Gambar 2.6 Bentuk kotak simulasi	22
Gambar 4.1 a) Heparin Konformasi 2S_0 , b) Heparin Konformasi 1C_4	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.2 Heparin Konformasi 1C_4 Sulfasi 2SNS	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.3 Molekul FGF2-FGFR1 setelah preparasi	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.4 Interaksi ligan hasil redocking	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.5 Struktur hasil docking	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.6 Hasil Preparasi Simulasi Dinamika Molekul ...	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.7 Nilai RMSD Backbone Protein	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.8 RMSD Ligan Heparin	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.9 RMSD Asam Iduronat	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.10 RMSF Natif Heparin FGFR1-FGF2	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.1 Visualisasi residu dengan fluktuasi tertinggi ...	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.12 RMSF FGFR1-FGF2-8mer 2SNS....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.13 Visualisasi residu dengan fluktuasi tertinggi .	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.14 RMSF FGFR1-FGF2-12 mer 2SNS.	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4.15 Visualisasi residu dengan fluktuasi tertinggi .	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil Redocking Ligan Natif.....**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 4.2 Interaksi Natif dan Hasil Redocking senyawa FGF2-FGFR1 **Error! Bookmark not defined.**

Tabel 4.3 Hasil Docking Ligan Uji Heparin**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 4.4 Interaksi Hasil Docking Heparin 2SNS 8,12 sakarida dan 1FQ9 . **Error! Bookmark not defined.**

Tabel 4.5 Interaksi Natif, 8mer2SNS, dan 12mer2SNS **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR SINGKATAN

Simbol/Singkatan	Keterangan
CHARMM	Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
GAG	Glikosaminoglikan
GIG	Glukosamina-Iduronat-Glukosamina
GlcA	D-asam glukuronat
GlcN	D-glukosamin
IdoA	asam iduronat
PDB	Protein Data Bank
RMSD	Root Mean Square Deviation
RMSF	Root Mean Square Fluktuation
RDF	Radial Distribution Functions
PBC	Periodic Boundary Condition
2SNS	2-O-sulfat dan N-sulfat
2S	2-O-sulfat
VMD	Visual Molecular Dynamics
MD	Molecular Dynamic
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
GRACE	Graphing Advanced Computation and Exploration of Data
GROMOS	Groningen Molecular Simulation
GROMACS	Groningen Machine For Chemical Simulation
HS	Heparan Sulfate
LMWH	Low Molecular Weight Heparine
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OPLS	Optimized Potentials for Liquid Simulation
PBC	Periodic Boundary Condition
UFH	Unfractioned Heparine
MMPBSA	Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area

ABSTRAK

Iswandoko, Argo. 2023. **Simulasi Dinamika Molekuler Kompleks FGF2-FGFR1 Heparin 8 dan 12 Sakarida dengan Pola Sulfasi 2SNS dan Konformasi Iduronat ¹C₄ sebagai Antikanker**. Skripsi, Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Himmatul Barroroh, M.Si; Pembimbing II: A. Ghanaim Fasya, M.Si.

Kata kunci: Heparin, Kanker, *Docking* molekuler, Simulasi Dinamika Molekuler

Heparin disinyalir memiliki aktivitas sebagai obat untuk penyembuhan penyakit kanker. Heparin terdiri dari unit pengulangan disakarida glukosamin iduronat dengan variasi panjang oligomer dan substitusi sulfo. Salah satu konformasi iduronat yang cukup stabil adalah ¹C₄. Heparin beraktivitas dengan memediasi pengikatan FGF2-FGFR1 sebagai pengirim sinyal pengendali pertumbuhan dan diferensiasi sel. Stabilisasi pengikatan ini akan dilihat selama simulasi dinamika molekuler. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pergerakan kompleks FGF2-FGFR1 yang diikat oleh Heparin 8 dan 12 sakarida dengan pola sulfasi 2SNS dan konformasi asam iduronat ¹C₄, perubahan struktur, dan stabilitas interaksi antar molekul per satuan waktu. Preparasi simulasi molekul dilakukan dengan menambatkan heparin pada kompleks FGF2-FGFR1 menggunakan Autodockstools 4.2 dan dilanjutkan proses simulasi menggunakan Gromacs 2022.4. Hasil Simulasi diplotkan menggunakan software Grace dengan melihat nilai RMSD protein, ligan, dan asam iduronate serta fluktuasi RMSF terhadap asam amino protein. Heparin 8mer2SNS memiliki nilai RMSD protein 0,1-0,8 nm sedangkan Heparin 12mer2SNS memiliki nilai RMSD protein 0,1-0,7 nm. Nilai RMSD ligan dan asam iduronat memperlihatkan pola yang mirip sesuai pergerakan ligan. Interaksi stabilisasi heparin pada FGF2-FGFR1 melibatkan asam amino kunci Lys160, Lys 163, Lys172, Lys 177, Asn 27, Arg 120, Thr 121, Lys 125, Lys 129, Gln 134, Lys 135, dan Ala 136. Stabilitas pengikatan tersebut didukung oleh data RMSF asam amino yang menunjukkan bahwa fluktuasi tinggi tidak berasal dari asam amino kunci. Hasil Simulasi dinamika molekuler menunjukkan bahwa heparin 12mer2SNS lebih besar efek stabilisasinya pada kompleks FGF2-FGFR1, sehingga diprediksi heparin 12mer2SNS memiliki aktivitas antikanker lebih baik daripada heparin 8mer2SNS.

ABSTRACT

Iswandoko, Argo. 2023. **Simulation Of Complex Molecular Dynamics Fgf2-Fgfr1 Heparin 8 and 12 Saccharides with 2SNS Sulfation Pattern and Iduronate ¹C₄ Conformation as Anticancer**. Thesis, Chemistry Study Program, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang. Supervisor I: Himmatul Barroroh, M.Si; Advisor II: A. Ghanaim Fasya, M.Sc.

Keywords: Heparin, Cancer, Docking Molecular, Molecular Dynamics Simulation

Heparin allegedly has activity as a drug to cure cancer. Heparin consists of repeating units of the disaccharide iduronate glucosamine with varying oligomer lengths and sulfo-substitutions. One of the quite stable iduronate conformations is ¹C₄. Heparin acts by mediating the binding of FGF2-FGFR1 as a sender of signals controlling cell growth and differentiation. The stabilization of this binding will be seen during molecular dynamics simulations. This study aims to determine the movement of the FGF2-FGFR1 complex cooled by Heparin 8 and 12 saccharides with a 2SNS sulfation pattern and ¹C₄ iduronic acid conformation, structural changes, and stability of intermolecular interactions per unit of time. Molecular simulation preparation was carried out by anchoring heparin to the FGF2-FGFR1 complex using Autodockstools 4.2 and continued with the simulation process using Gromacs 2022.4. The simulation results were plotted using Grace software by looking at the RMSD values of proteins, ligands, and iduronate acid as well as RMSF fluctuations in protein amino acids. Heparin 8mer2SNS has a protein RMSD value of 0.1-0.8 nm while Heparin 12mer2SNS has a protein RMSD value of 0.1-0.7 nm. The RMSD values of the ligands and iduronic acid show a similar pattern to the movement of the ligands. The heparin stabilizing interaction on FGF2-FGFR1 involves the key amino acids Lys160, Lys 163, Lys172, Lys 177, Asn 27, Arg 120, Thr 121, Lys 125, Lys 129, Gln 134, Lys 135, and Ala 136. Based on acid RMSF data amino acids indicating that high fluctuations do not originate from key amino acids. The results of the molecular dynamics simulation show that heparin 12mer2SNS has a greater stabilizing effect on the FGF2-FGFR1 complex, so it is predicted that heparin 12mer2SNS has better anticancer activity than heparin 8mer2SNS.

مستخلص البحث

إسواندوكو، أرغو. ٢٠٢٣. محاكاة الديناميكيات الجزيئية المعقدة FGF2-FGRI الهيبارين ٨ و ١٢ السكريات مع أنماط الكبريت SNS2 إيدوروناتي التشكل C¹ كمضاد للسرطان. البحث الجامعي، قسم الكيمياء، كلية العلوم والتكنولوجيا، بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج، المشرفون: المشرفة الأولى همة البرة الماجستير، المشرف الثاني أحمد غنائم فاشا الماجستير.

الكلمات المفتاحية: الهيبارين، سرطان، الالتحام الجزيئي، محاكاة الديناميكيات الجزيئية

يُزعم أن الهيبارين له نشاط كدواء لعلاج السرطان. يتكون الهيبارين من وحدات متكررة من جلوكونزامين إيدورونات ثنائي السكريد بأطوال قليلة مختلفة وبدائل السلفو. واحدة من المطابقات الثابتة تمامًا هي C¹. يعمل الهيبارين عن طريق التوسط في ربط FGF2-FGFR1 كمرسل للإشارات التي تتحكم في نمو الخلايا وتمايزها. سيتبين استقرار هذا الارتباط أثناء محاكاة الديناميات الجزيئية. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد حركة مركب FGF2-FGFR1 المرتبط بسكريات الهيبارين ٨ و ١٢ بنمط كبريت SNS2 وتشكل حمض الإيدورونيك C¹، والتغيرات الهيكلية، واستقرار التفاعلات بين الجزيئات لكل وحدة زمنية. تم إجراء تحضيرات المحاكاة الجزيئية عن طريق تثبيت الهيبارين في مركب FGF2-FGFR1 باستخدام Autodockstools 4.2 وواصلت عملية المحاكاة باستخدام Gromacs 2022.4. تم رسم نتائج المحاكاة باستخدام برنامج Grace من خلال النظر في قيم RMSD للبروتينات والروابط وحمض iduronate بالإضافة إلى تقلبات RMSF في الأحماض الأمينية البروتينية. يحتوي الهيبارين 8mer2SNS على قيمة RMSD البروتينية من 0.1-0.8 نانومتر بينما يحتوي الهيبارين 12mer2SNS على قيمة RMSD البروتينية من 0.1-0.7 نانومتر. تُظهر قيم RMSD للرابط وحمض الأيدورونيك نمطًا مشابهًا وفقًا لحركة الترابط. يتضمن تفاعل تثبيت الهيبارين على FGF2-FGFR1 الأحماض الأمينية الرئيسية Lys ١٦٠ و Lys ١٦٣ و Lys ١٧٢ و Lys ١٧٧ و Asn ٢٧ و Arg ١٢٠ و Thr ١٢١ و Lys ١٢٥ و Lys ١٢٩ و Gln ١٣٤ و Lys ١٣٥ و Ala ١٣٦. يتم دعم الاستقرار بواسطة بيانات الحمض الأميني RMSF التي تشير إلى أن التقلبات العالية لا يتم اشتقاقها من الأحماض الأمينية الرئيسية.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Salah satu penyakit kronis berbahaya dan ditakutkan oleh semua orang adalah kanker. Kanker disebabkan karena kelainan sel yang biasanya muncul pembekakan (tumor) (Knowles & Selby, 2005). Penyakit ini menurut orang banyak belum ditemukan obatnya. Penderitanya mengalami dampak pada kesehatan fisik dan juga jiwanya. Pengobatan kanker secara medis yang selama ini dilakukan adalah melalui pembedahan (operasi), penyinaran (radiasi), dan terapi kimia (kemotrapi). Salah satu yang menjadi perhatian adalah kemotrapi, yaitu penggunaan bahan-bahan bioaktif dari hasil sintesis atau isolasi bahan alam (Ramanathan et al., 1992).

Dalam hal ini heparin mampu memberikan pengaruh yang sangat penting terhadap dunia kesehatan baik secara individual maupun kolektif. Heparin sebagai obat antikanker telah banyak dipelajari karena adanya umpan balik antara sistem koagulasi dengan tumor. Pemberian heparin melepaskan koagulasi inhibitor TFPI dari endotel sel pembuluh darah yang akan menghambat persinyalan TF, yang akan menekan pertumbuhan tumor (Mousa & Petersen, 2009).

Heparin dibantu dengan FGF dan FGFR untuk melakukan aktivitas persinyalan. Pada persinyalan tersebut menyebabkan perkembangan kanker diantaranya perubahan genom FGFR melalui tiga mekanisme, pembentukan lingkaran parakrin, pembentukan lingkaran autokrin, dan efek stroma FGF (Turner & Grose, 2010). Heparin terdiri dari kombinasi unit berulang berbeda antara dua

hingga duabelas residu α -D-glukosamina (GlcN) dan satu dari empat kemungkinan residu β -D-glukoronat atau α -L-asam iduronat (GlcA, IdoA). Menurut (Cole et al., 2010). Heparin memiliki komposisi oligosakarida 2-12 sakarida 2-O-sulfat iduronat (2S) atau 2-O-sulfat iduronat dan glukosamina N-sulfat (2SNS). Sebagaimana firman Allah SWT yang telah dijelaskan tentang apa yang menggambarkan metode simulasi dinamika molekuler heparin pada kompleks FGFR1 FGF2 untuk obat kanker dalam Ali Imran ayat 190-191:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمُوتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَفُجُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمُوتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا تُسَبِّحُكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya: “*Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan pergantian malam dan siang terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri, duduk atau dalam keadaan berbaring, dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata), "Ya Tuhan kami, tidaklah Engkau menciptakan semua ini sia-sia; Mahasuci Engkau, lindungilah kami dari azab neraka"* (Q.S. ali ‘Imran: 190 – 191).

Pada surah Ali ‘Imran ayat 190-191 menjelaskan bahwasannya Allah SWT memerintahkan manusia untuk melihat, mengamati, dan mengambil kesimpulan terhadap tanda tanda kekuasaan Allah SWT. Menurut tafsir Ibnu Katsir bahwa tanda tanda kekuasaan Allah SWT yang dapat dijangkau oleh manusia (langit dan bumi), baik yang berupa binatang, bintang, komet, daratan dan lautan, pegunungan, pepohonan, tumbuh-tumbuhan, tanaman, buah-buahan, binatang, barang tambang, serta berbagai macam warna dan aneka ragam makanan dan berbauan. Pada ayat tersebut juga menjelaskan bahwa apapun yang diciptakan oleh Allah SWT di dunia ini tidak ada yang sia-sia, begitu juga Allah SWT menciptakan heparin sebagai obat

untuk penyakit kanker. Selain itu perkembangan teknologi yang canggih juga tidak lepas dari kebesaran dan kekuasaan-Nya. Dijelaskan lagi di dalam surat As-Syu'ara' ayat 80

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Artinya: “*Dan apabila aku sakit, Dialah Yang menyembuhkan aku*” (QS. Asy-Syu'ara' ayat 80)

Menurut Tafsir Ibnu Katsir surat As Syuura ayat 80 Firman-Nya "Dan apabila aku sakit, Dialah Yang menyembuhkanku, " disandarkan penyakit kepada dirinya, sekalipun hal itu merupakan qadar, qadha dan ciptaan Allah. Akan tetapi, ia sandarkan hal itu kepada dirinya sebagai sikap beradab. Makna hal itu berarti, jika aku menderita sakit, maka tidak ada seorang pun yang kuasa menyembuhkanku selain-Nya sesuai takdir-Nya yang dikarenakan oleh sebab yang menyampaikannya.

Dilihat dari ayat tersebut bahwa Allah menciptakan semuanya pasti ada berkah tersendiri didalamnya, begitu juga dengan Allah menciptakan segala bentuk penyakit pasti juga akan ada obatnya, kemudian pada kalimat terakhir dari ayat tersebut mengartikan bahwa “*Sungguh, pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang berpikir*” yang mempunyai makna bahwa manusia juga harus berfikir untuk membuat obat tersebut sesuai dengan penyakitnya.

Adapun maksud dari penelitian yang dilakukan adalah untuk menjelaskan bahwa menjelaskan segala bentuk penyakit didunia ini pasti ada obatnya, kita sebagai manusia tidak boleh putus asa dan menyerah untuk mencari obat itu. Begitu

pula dengan heparin ini dikembangkan sebagai obat antikanker yang merupakan penemuan bermanfaat bagi manusia. Untuk mengetahui aktifitas dari senyawa pada saat simulasi dan mengkonfigurasi sistem secara berurutan dengan menggunakan hukum gerak newton. Hasilnya adalah lintasan yang menentukan bagaimana posisi dan juga kecepatan partikel dalam sistem terhadap waktu (Andrew R. Leach, 2001).

Metode *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 molekuler kecil di dalam pengikatan target yang sesuai (Ferreira et al., 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).

Pada penelitian (Harir, 2022) pengujian heparin 8 sakarida 2SNS konformasi 4C_1 menggunakan metode *docking* diperoleh nilai RMSD sebesar 1,869 Å. Sedangkan pada heparin 12 sakarida 2SNS konformasi 4C_1 menggunakan metode

docking diperoleh nilai RMSD sebesar 2,262 Å. Hal ini membuktikan bahwa heparin 8 dan 12 sakarida 2SNS konformasi 4C_1 hasil *docking* dianggap tidak berbeda jauh dengan heparin di alam dan memiliki sifat biologis yang sama dengan aslinya. Analisis pada penambatan molekuler dapat memperlihatkan nilai kekuatan interaksi senyawa antara ligan dan reseptor yang kaku (*rigid*).

Kekakuan struktur pada penambatan molekuler menunjukkan bahwa heparin kompleks 2S dan 2SNS sakarida 8 dan 12 dibekukan terhadap ruang dan waktu, yang merupakan keterbatasan pada proses tersebut. Namun pada kondisi sebenarnya, molekul protein memiliki torsi sehingga dia bersifat dinamis dan dapat bergerak, menekuk, memuai, relaksasi, maupun kontraksi (Teodoro et al., 2001). Analisis penambatan molekul (*docking*) belum dapat digunakan untuk mengamati kestabilan ikatan yang terjadi terhadap ruang dan waktu. Berdasarkan penelitian tersebut maka dilakukan pengembangan untuk melihat lebih jauh konformasi dari ligan dan juga reseptor dengan melihat nilai RMSD, RMSF, dan juga interaksi dengan metode simulasi dinamika molekuler. Menurut penelitian (Setiajid, 2012) menunjukkan menggunakan metode simulasi dinamika molekuler mampu melihat kestabilan dan juga ikatan yang ada dalam suatu senyawa.

Metode dinamika molekul (MD) merupakan suatu simulasi secara virtual yang dapat digunakan untuk melihat interaksi mikroskopik antar molekul. Melalui simulasi dinamika molekuler, akan didapatkan data-data statik dan dinamik antar molekul yang berikatan pada skala atomik, seperti kecepatan, rheologi, maupun gangguan yang bergantung kepada waktu (P.Allen, 2004). Model molekuler yang disimpan sebagai file berformat PDB dari kompleks heparin-FGF2-FGFR1 bersifat statis, sedangkan sistem biomolekuler bersifat dinamis, dengan kata lain

konformasinya bergantung pada waktu. Proses simulasi dinamika molekuler ini menggunakan program GROMACS yang ada didalam linux ubuntu. GROMACS menggunakan prinsip dan teori dasar MD dari hukum-hukum fisika, matematika, statistika, dan kimia dalam pengembangan algoritma dan proses komputasinya. Menurut penelitian (Van Der Spoel et al., 2005). Gromacs merupakan software dinamika molekul yang cepat dan kompatibel dengan berbagai *forcefield*.

(Mukes & Rakesh, 2011) menyebutkan bahwa *docking* molekular membantu dalam mempelajari obat (ligan) atau interaksi reseptor (protein) dengan mengidentifikasi situs aktif protein yang cocok, mendapatkan geometri terbaik dari kompleks ligan-reseptor dan menghitung energi interaksi dari ligan yang berbeda untuk merancang ligan yang lebih efektif. Menurut penelitian (Karplus & Kuriyan, 2005) Melalui simulasi dinamika molekuler yang dilakukan, maka informasi kinetika dan termodinamika suatu protein dapat ditelusuri lebih lanjut.

Melihat uraian diatas, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui aktivitas dari suatu molekul yaitu dari hasil docking Heparin FGF2-FGR1 dengan seri yang digunakan adalah 8 dan 12 sakarida dengan sulfasi 2SNS dan konformasi iduronat 1C_4 . Dengan konformasi dari ligan dari hasil simulasi dinamika molekuler tersebut dapat diketahui stabilitas ataupun interaksi antara ligan dan protein. Selanjutnya dilakukan analisis RMSD dan RMSF dengan software Gromacs dan visualisasi menggunakan VMD ataupun Grace untuk melihat interaksi heparin dan FGF-FGFR, sehingga kemungkinan dapat digunakan sebagai obat antikanker.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana perubahan struktur 3D kompleks FGF2-FGFR1-Heparin 8 dan 12 sakarida dengan pola sulfasi 2SNS dan konformasi iduronat 1C_4 selama waktu simulasi dinamika molekuler?
2. Bagaimana stabilitas interaksi kompleks FGF2-FGFR1 Heparin 8 dan 12 sakarida dengan pola sulfasi 2SNS dan konformasi iduronat 1C_4 ditinjau dari interaksi selama waktu simulasi dinamika molekuler dalam perannya sebagai antikanker?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui perubahan struktur 3D kompleks FGF2-FGFR1-Heparin 8 dan 12 sakarida dengan pola sulfasi 2SNS dan konformasi iduronat 1C_4 selama waktu simulasi dinamika molekuler
2. Untuk mengetahui stabilitas interaksi kompleks FGF2-FGFR1 heparin 8 dan 12 sakarida dengan pola sulfasi 2SNS dan konformasi iduronat 1C_4 ditinjau dari interaksinya selama waktu simulasi dinamika molekuler dalam perannya sebagai antikanker.

1.4. Batasan Masalah

1. Sampel yang digunakan yaitu makromolekul 1FQ9.
2. Ligan heparin yang digunakan adalah 8 dan 12 sakarida 2SNS.
3. Metode yang digunakan adalah *docking* dan simulasi dinamika molekuler dengan waktu running 100ns.
4. Perangkat lunak yang digunakan untuk simulasi dinamika molekuler yaitu Autodock, Yassara, linux Ubuntu, Gromaxs, VMD, Pymol dan Grace.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Dapat mengetahui perubahan struktur 3D kompleks FGF2-FGFR1-Heparin 8 dan 12 sakarida dengan pola sulfasi 2SNS dan konformasi 1C_4 selama waktu simulasi dinamika molekuler.
2. Dapat mengetahui stabilitas interaksi kompleks FGF2-FGFR1-Heparin 8 dan 12 sakarida dengan pola sulfasi 2SNS dan konformasi iduronat 1C_4 ditinjau dari interaksi selama waktu simulasi dinamika molekuler dalam perannya sebagai antikanker.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ligan Heparin

Heparin merupakan salah satu glikosaminoglikan (GAGs) endogen terbanyak selain heparan sulfat (HS), keratin sulfat, dermatan sulfat, chondroitin 4-sulfat, chondroitin-6-sulfat dan hyaluronic acid. Heparin yang paling asam dan bersifat highly sulfated, merupakan GAGs paling banyak dipakai pada luka bakar sebagai anti inflamasi, mengurangi edema, meningkatkan angiogenesis dan mempercepat epitelialisasi (Saliba, 2001). Heparin dan heparan sulfat glikosaminoglikan (HS-GAGs) adalah acidic complexe polysaccharides yang ditemukan pada permukaan sel dan dalam ECM (*Extracelular Matrix*). Heparin/HS-GAGS diketahui berperan penting dalam interaksi antar sel, ikatannya dengan bermacam protein dan menempatkan protein-protein tersebut di permukaan sel (Asparini, 2011). Keduanya dapat berikatan dengan lebih dari 100 protein yang berbeda termasuk enzim, protease inhibitor, lipoprotein, kemokin, protein ECM, reseptor protein, viral coat proteins dan protein nukleus (Sasisekharan & Venkataraman, 2000). Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT dalam Q.S Yusuf ayat 105-106 yang berbunyi :

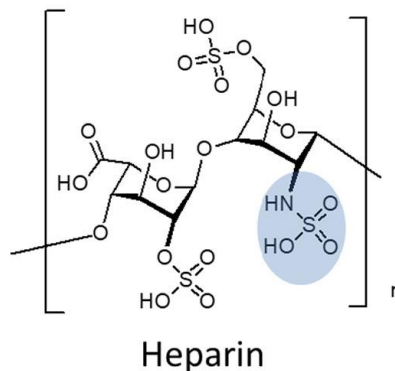
وَكَأَيِّنْ مِنْ آيَةٍ فِي السَّمٰوٰتِ وَالْاَرْضِ يَمُرُّوْنَ عَلَيْهَا وَهُمْ عَنْهَا مُعْرِضُوْنَ ۗ وَمَا يُؤْمِنُ اَكْثَرُهُمْ
بِاللّٰهِ اِلَّا وَهُمْ مُشْرِكُوْنَ

Artinya : *Dan berapa banyak tanda-tanda (kebesaran Allah) di langit dan di bumi yang mereka lalui, namun mereka berpaling daripadanya. Dan*

kebanyakan mereka tidak beriman kepada Allah, bahkan mereka mempersekutukan-Nya.

Menurut tafsir Ibnu Katsir Allah SWT memberitahukan bahwa kebanyakan manusia lalai berfikir tentang ayat-ayat (tanda-tanda kekuasaan) Allah SWT dan dalil-dalil kekuasaan-Nya dengan berbagai macam ciptaan Allah SWT di langit dan di bumi, berupa bintang-bintang yang berkelip-kelip cemerlang yang tetap maupun berjalan, dan falak yang berputar dalam peredarannya, yang semuanya dikendalikan oleh Allah SWT. Begitu juga Allah SWT menciptakan heparin sebagai obat atas kuasaNya.

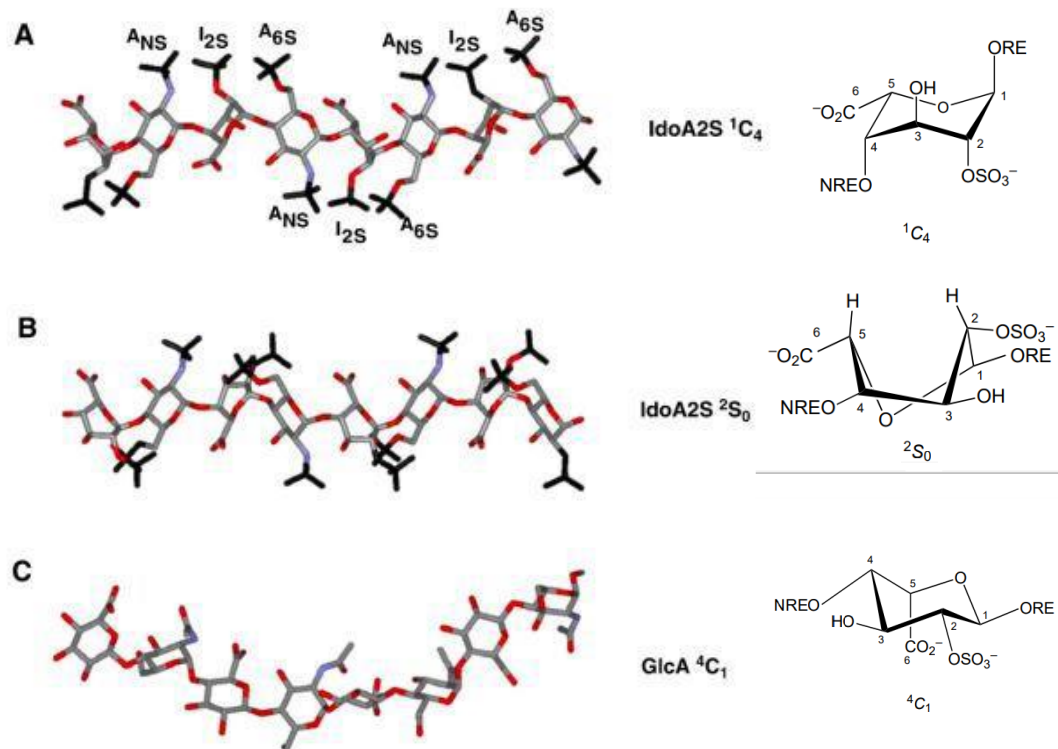
Heparin ini bisa didapatkan dari ekstrak sapi atau mukosa usus babi. Bisa juga ditemukan pada jaringan manusia seperti pada sel jaringan ikat (Mulyadi & Soemarsono, 2015). Contoh struktur Heparin Gambar 2.1 berikut :



Gambar 2.1 Struktur senyawa Heparin (Satish et al., 2021)

Heparin ialah polimer yang tersulfasi dari asam uronat dan D-glukosamin. Dalam pengikatan protein heparin memiliki struktur tiga dimensi yang penting. Dalam larutan, rantai heparin terbentuk *heliks* yang relatif kaku. Di dalam rantai, residu GlcN dan GlcA stabil pada konformasi 4C_1 , sedangkan residu IdoA beresilasi

antara dua konformasi energi yang hampir sama yaitu 1C_4 “kursi” dan konformasi 2S_0 “skewboard” (Gambar 2.2).



Gambar 2.2 Heparin dengan konformasi asam iduronat 1C_4 , 2S_0 , dan 4C_1 (Marco Guerrini et al., 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 et al., (2010) heparin memiliki komposisi oligosakarida 7-12 mer 2-O-sulfat iduronat (2S) atau 2-O-sulfat iduronat dan glukosamina N-sulfat. Dimana komposisi ini mempengaruhi pengikatan FGF2 dengan heparin. Oligosakarida 7- mer dan 8-mer 2S tidak memberikan pengaruh terhadap penghambatan sel endotel. Namun,

peningkatan oligosakarida memungkinkan untuk menghambat pengikatan FGF2 dengan heparin, terlihat pada 2S 12-mer mengurangi pengikatan sebesar 75%. Sedangkan, komposisi oligosakarida 2SNS mengalami penurunan hambatan dari 7-mer, 8-mer, dan 9-mer sebesar 46%, 30%, dan 40% dan 2SNS 12-mer merupakan hambatan paling kuat yaitu >90%.

Pada 20 tahun terakhir heparin dibuktikan bisa berinteraksi dengan beberapa protein yang penting untuk mengatur kegiatan biologis seperti peradangan, angiogenesis, dan proliferasi sel (Shriver et al., 2012). Heparin juga bisa digunakan sebagai antikoagulan ketika berikatan dengan protease inhibitor antithrombin. Pengikatan heparin dengan antithrombin dan imbibisi thrombin akan mengakibatkan protease esensial pada proses pembekuan darah. Kerja heparin ini ditambahkan ke transfusi darah dan juga pendonoran darah untuk menghambat pembekuan darah (Azhar, 2016).

Tanpa heparin, reaksi pengikatan antara protease dan antitrombin III berlangsung perlahan. Heparin, bertindak sebagai kofaktor, mempercepat reaksi hingga 1.000 kali lipat. Heparin memiliki dua fungsi fisiologis penting yaitu pertama berfungsi untuk mengikat antitrombin III dan serin protease, dan menginduksi perubahan konformasi dari antitrombin III yang selanjutnya membuat bagian reaktif molekul ini lebih mudah diakses oleh protease yang sesuai (Elly Mayangsari & Bayu Lestari, 2019).

2.2 Kanker

Kanker adalah pertumbuhan jaringan baru akibat dari proliferasi (pertumbuhan) sel abnormal terus menerus yang bisa merusak dan juga menyerang

jaringan lainnya. Kanker biasanya disebut dengan istilah tumor yang menyebabkan perubahan sel sel genetik. Kanker berasal dari bahasa latin "karkinos" yang berarti kepiting. Hal ini disebabkan karena dapat menyerupai kepiting penyebarannya dan bergerak secara *erotic* (Butler, 1954).

Kanker dikenal sebagai penyakit yang paling ditakuti karena perlu biaya mahal saat proses penyembuhan. Akibat yang ditimbulkan juga sangat fatal. Terdapat faktor eksternal dan internal penyebab kanker, faktor eksternal yaitu radiasi, radikal bebas, sinar uv, inveksi, dan rokok. Sedangkan faktor internal yaitu dari gen atau bawaan, faktor hormnoal, dan kekebalan tubuh (Utari. et al., 2013).

Pertumbuhan sel kanker dapat menyebabkan jaringan menjadi besar dan disebut sebagai tumor. Tumor merupakan istilah yang dipakai untuk semua bentuk perkembangan atau benjolan dalam tubuh. Sel-sel kanker tumbuh cepat dan menyebar melalui pembuluh darah dan pembuluh getah bening, dan perjalanannya ke jaringan lain itu disebut sebagai metastasis. Kanker mempunyai karakteristik yang berbeda-beda, ada yang tumbuh secara cepat dan ada yang tumbuh tidak terlalu cepat (P.Savage, 2010).

Pengobatan penyakit kanker telah dikembangkan berbagai macam pengobatan dari terapi farmakologi, radioterapi, kemoterapi, hormonterapi, imunoterapi, bahkan tindakan pembedahan dengan resiko yang timbul sehingga pasien penderita kanker memerlukan pendekatan sistemik pada pengobatan penyakit tersebut. Kemoterapi dilakukan untuk membunuh sel kanker dengan obat anti kanker (Setiawan, 2015). Menurut (Artini, 2015) terapi penyembuhan kanker dapat dilakukan dengan cara *targeted therapy* menggunakan obat atau molekul

spesifik (sinyaling) seperti mengikat reseptor dan antibodi. Studi lanjut tentang pengobatan kanker masih dilakukan dengan tahap uji *in vivo* dan *in vitro*.

2.3 Reseptor

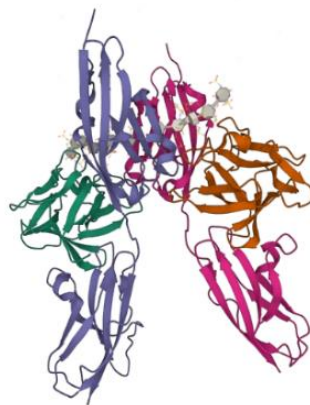
Reseptor adalah suatu makromolekul jaringan sel hidup yang mengandung gugus fungsional atau atom atom terorganisasi, reaktif secara kimia dan bersifat spesifik, dapat berinteraksi secara reversibel dengan molekul obat yang mengandung gugus fungsi spesifik dan menghasilkan respon biologis yang spesifik pula. Untuk dapat berinteraksi dengan reseptor spesifik, molekul obat harus mempunyai faktor sterik dan distribusi muatan yang spesifik pula (Harmita., 2008).

Efek obat pada umumnya timbul karena interaksi obat dengan reseptor pada suatu sel organisme. Interaksi tersebut mengakibatkan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respon khusus untuk obat tersebut. Protein adalah komponen yang paling penting dalam reseptor obat. Ikatan obat-reseptor dapat berupa ikatan ion, hidrogen, hidrofobik, Van der Waals, atau kovalen. Menurut teori pendudukan reseptor, intensitas efek obat berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diikatnya serta menjadi maksimal apabila seluruh reseptor diduduki obat. Ketika terjadi interaksi obat dengan reseptor, suatu obat dapat menjadi agonis atau antagonis Agonis ialah obat yang bila menduduki reseptor menimbulkan efek farmakologi secara intrinsik. Sedangkan antagonis ialah obat yang menduduki reseptor yang sama tetapi secara intrinsik tidak mampu menimbulkan efek farmakologi. Oleh karena itu, suatu antagonis dapat menghalangi ikatan agonis dengan reseptor sehingga kerja agonis terhambat (Setiawati, 2005).

2.4 FGFR1-FGF2 Kompleks

Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) atau faktor pertumbuhan dari fibroblas merupakan reseptor tirosin kinase yang sangat terkonservasi (terlindungi) pada saat menjalankan peran didalam kanker manusia. FGFR mengatur dan menjalankan aktifitas persinyalan intraseluler yang bertanggung jawab atas proliferasi sel dan kelangsungan hidup sel. Sistem FGFR ini mengatur beberapa perkembangan penting dalam proses induksi organogenesis, morfogenesis, dan proses homeostatik dalam jaringan tubuh seperti perbaikan dan *modelling* (De Luca et al., 2020).

FGF2 atau sering disebut *The fibroblast growth factor* (FGF) yaitu Reseptor FGF yang dimulai oleh faktor pertumbuhan *fibroblast 2* (FGF2). Dengan kata lain itu merupakan suatu acuan atau bentuk untuk mengidentifikasi bagaimana dinamika molekuler dari suatu molekul Heparin. Aktivitas biologis dimodulasi oleh ekspresi spesifik jaringan FGF berbeda dan isoform FGFR yang berbeda dalam afinitas timbal balik mereka. Contoh struktur kristal protein FGF2-FGFR1 ditunjukkan pada Gambar berikut:



Gambar 2.3 Struktur kristal protein FGF2-FGFR1 dengan kode 1FQ9(RCSB, 2000)

Situs pengikatan dari heparin pada FGFR1-FGF2 kompleks ini yang akan memediasi transduksi sinyal dalam tubuh untuk penghambatan sel kanker, antikoagulasi, dan antiinflamasi (Turner & Grose, 2010).

2.5 Interaksi Protein dan Ligan

Interaksi molekuler pada situs aktif protein dan ligan dapat diklasifikasikan berdasarkan aplikasi Discovery Studio Visualization. Interaksi molekul pada aplikasi ini terbagi 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. Ada beberapa bentuk ikatan yang berinteraksi. Biasanya berupa interaksi ikatan antarmolekul, seperti ikatan ion, ikatan hidrogen, ikatan Van Der Waals dan ikatan dipol-dipol. Beberapa obat juga membentuk ikatan kovalen dengan targetnya (Patrick, 2001).

2.6 Penambatan Molekul (*Docking*)

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 (Mukes & Rakesh, 2011). Prinsip dari *docking* yaitu teknik penempatan suatu ligan kepada sisi aktif reseptor.

2.7 Simulasi Dinamika Molekuler

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

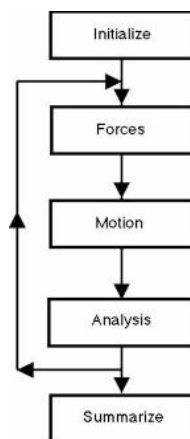
Simulasi pertama kali muncul terhadap protein pada tahun 1977 yaitu simulasi sebuah inhibitor enzim tripsin bovine pancreas (BPTI). Adapun tujuan dari simulasi dinamika molekul ini antara lain (Astuti & Mutiara, 2011) :

- Menghasilkan trajektori molekul dalam jangka waktu terhingga.

- Menjadi jembatan antara teori dan hasil eksperimen
- Memungkinkan para ahli kimia untuk melakukan simulasi yang tidak bisa dilakukan dalam laboratorium.

Teknik dinamika molekul dapat menyelesaikan persamaan gerak Newton dalam sistem atom: $F_i = m_i a_i$, di mana F adalah gaya, m adalah massa, dan a adalah percepatan. Gaya pada setiap atom dihitung dari perubahan energi potensial antara posisi saat ini dan posisi baru (berdasarkan hubungan mekanika molekuler umum): $F_i = -(dE/dr)_i$, di mana r adalah jarak. Gaya dan massa atom kemudian digunakan untuk menentukan posisi atom dari deret waktu yang sangat kecil: $F_i = m_i (d^2r_i/dt^2)$, di mana t adalah waktu. Ini memberikan lintasan posisi atom yang bergantung waktu dengan menghitung percepatan a_i dari gaya dan massa, kemudian kecepatan v_i dari $a = dv/dt$, dan akhirnya menentukan posisi dari $v_i = dr/dt$ (Kitchen et al., 2004).

Metode integrasi dalam dinamika molekuler digunakan untuk menghitung gaya antar molekul secara eksplisit dan juga mengamati pergerakan molekul pada komputasi. Metode ini menggunakan persamaan newton pada atom yang konstituen untuk menyelesaikannya. Dengan kondisi awal menggambarkan posisi dan kecepatan atom. Newton menyatakan bahwa dari posisi awal, dapat dilakukan penghitungan posisi dan kecepatan selanjutnya dalam interval waktu yang kecil serta pada perhitungan gaya pada posisi yang baru. Hal demikian bisa dilakukan berulang hingga ratusan kali (Astuti & Mutiara, 2011).



Gambar 2.4 Flowchart Dinamika Molekuler (Astuti & Mutiara, 2011).

Pada gambar diatas adalah tahapan saat menggerakkan molekul dalam dinamika molekuler. Proses utamanya yaitu melakukan perhitungan besarnya gaya yang bekerja, pergerakan atom secara komputasi, dan menunjukkan analisis dari suatu statistik pada setiap konfigurasi atom (Astuti & Mutiara, 2011).

2.7.1 Medan Gaya (Force Field)

Studi komputasi protein berdasarkan medan gaya merupakan alat yang paling ampuh untuk mendapatkan struktur, hubungan, dan membantu untuk mengidentifikasi lipatan dalam protein pada tingkat atom. Secara teoritis protein dan makromolekul didominasi dengan melakukan pendekatan dengan medan gaya empiris. Saat ini ketersediaan medan gaya untuk menghitung protein antara lain : *CHARMM19* dan *22*, *OPLS*, *AMBER*, dan *GROMOSS*. Meskipun medan gaya ini sudah diterapkan pada protein, namun masih ada keterbatasan dalam setiap medan gaya seperti keakuratan hasil dan juga pengukuran (Mackerell et al., 2004).

2.7.2 Ansambel NVT dan NPT

Kebanyakan simulasi dinamika ini menggunakan ansambel NVT (kanonik), dimana jumlah partikel (N), volume (MV), dan suhu (T) dari sistem dibuat tetap. Ansambel NVT ini dilakukan terlebih dahulu sebelum dilakukan proses ke ansambel NPT. Sedangkan Ansambel NPT (isobaric-isotermal) banyak digunakan dalam simulasi Monte Carlo. Ansambel ini berjalan didalam kondisi tekanan dan suhu yang terkontrol (Lemkul, 2019).

2.8 Teknik Simulasi Dinamika Molekuler

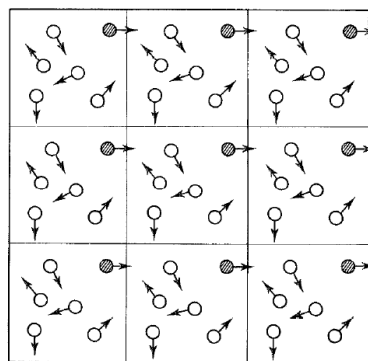
2.8.1 Kotak Simulasi

Sebelum simulasi dapat dilakukan, perlu untuk memilih konfigurasi awal sistem. Untuk membuat konfigurasi awal ini harus diperhatikan dengan hati-hati, karena menentukan keberhasilan dan juga kegagalan saat proses simulasi. Pada simulasi kesetimbangan (jenis paling umum) adalah memilih konfigurasi awal yang biasanya berbentuk padatan kubik berpusat muka dan memastikan juga bahwa konfigurasinya tidak mengandung energi yang tinggi karena akan mengakibatkan ketidakstabilan dalam proses simulasi (Andrew R. Leach, 2001).

Perlakuan yang benar pada kotak simulasi dan penentuan syarat batas kotak sangat penting untuk metode simulasi karena memungkinkan untuk sifat “makroskopik” dihitung dari simulasi menggunakan jumlah partikel yang relatif kecil. Batasan pada kotak simulasi dibuat dengan mempertimbangkan suatu isi dalam kotak, volume kotak, dan juga interaksi yang dapat meluas diluar kotak (Andrew R. Leach, 2001).

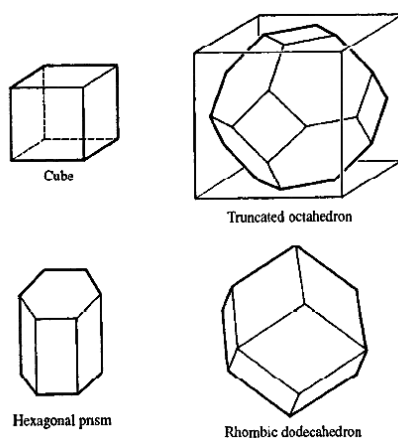
2.8.2 Periodik Box dan PBC (Syarat Batas Periodik)

PBC adalah syarat batas periodik yang memungkinkan simulasi dilakukan dengan menggunakan jumlah partikel yang relatif kecil, sehingga partikel mengalami gaya seolah-olah berada dalam cairan melimpah. Dalam contoh 2 dimensi pada setiap kotak dikelilingi oleh delapan tetangga dan dalam 3 dimensi setiap kotak memiliki 26 tetangga yang dekat. Koordinat partikel dalam kotak dapat dihitung dengan menambahkan atau mengurangi kelipatan integral dari sisi kotak. Jika sebuah partikel yang ada dalam kotak meninggalkan kotak selama simulasi maka akan digantikan oleh partikel yang masuk dari sisi berlawanan ditunjukkan seperti pada gambar 2.21. dengan begitu, jumlah partikel di dalam kotak pusat tetap konstan (Andrew R. Leach, 2001). Perhitungan interaksi antar partikel pada kotak dibatasi pada partikel yang berbeda dan setiap partikel tidak akan menghitung interaksi salinan partikel itu sendiri. Pada sistem PBC ini, sel pusat dapat digambarkan sebagai kubus dan dikelilingi oleh gambar periodic kotak kubus itu sendiri. Sehingga yang akan dihasilkan berupa trajektori sistem periodik tak terbatas.



Gambar 2.5 PBC dalam 2 dimensi

Terdapat beberapa bentuk periodik box simulasi yang digunakan untuk mensimulasikan protein diantaranya oktahedral (Segi 8), *dodocahedron* belah ketupat (12 sisi), kubik, dan prisma heksagonal. Pada keempat bentuk yang tersedia, kubus dan oktahedral paling banyak digunakan. Batas periodik banyak digunakan dalam simulasi komputer, namun memiliki beberapa kekurangan. Batasan yang jelas dari sel periodik ini tidak mungkin mencapai fluktuasi yang memiliki panjang gelombang lebih besar dari panjang sel, hal ini menyebabkan masalah dalam situasi di dekat titik kritis cair-gas (Andrew R. Leach, 2001).



Gambar 2.6 Bentuk kotak simulasi (Andrew R. Leach, 2001).

2.9 Tahapan Simulasi Dinamika Molekuler

2.9.1 Initial

Pada tahap ini ditetapkan kondisi awal yang terdiri dari penentuan sistem unit dan juga parameter simulasi. Inisialisasi ini melibatkan pembuatan box, penentuan posisi awal (koordinat), kecepatan molekul, dan penambahan ion. Selain itu pemilihan model bentuk atom supaya tidak terjadi tumpang tindih antar molekul dan atom yang ada didalam kotak.

2.9.2 Equilibrisasi

Fase ekuilibrisasi ini memiliki tujuan untuk memungkinkan sistem yang berkembang dari awal konfigurasi untuk mencapai keseimbangan. Sifat-sifat yang akan dilihat biasanya mencakup besaran termodinamika seperti energi, suhu, dan tekanan serta sifat-sifat struktural (Andrew R. Leach, 2001). Terdapat parameter yang ditetapkan untuk menentukan bahwa keadaan cair tercapai yaitu ukuran derajat keteraturan dalam sistem. Ukuran derajat keteraturan dalam proses ekuilibrisasi ini ada 2 fase yaitu NVT dan NPT (Lemkul, 2019).

2.9.3 Sampling

Proses sampling atau produksi ini dilakukan setelah simulasi dinamika molekul menghasilkan *trajectory* dan energi yang relatif stabil per satuan waktu akan dianalisis sesuai parameter yang ditentukan. *Trajectory* ini akan menjadi sampling yang akan dianalisis berdasarkan energi, geometri, dan ikatan yang terjadi pada saat simulasi.

2.10 Analisis Simulasi Dinamika Molekuler

2.10.1 RMSD

Analisis ini digunakan untuk mengukur berapa banyak struktur protein yang berubah selama simulasi. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) ini dihitung mengikuti kuadrat terkecil yang sesuai dan dihubungkan dengan fungsi waktu. Program gromacs yang dapat menghitung RMSD ini disebut juga rms. RMSD biasanya digunakan untuk mengukur akurasi yang berguna untuk membandingkan suatu model molekul dengan model molekul yang berada pada kesetimbangan (Mardiana & Ruswanto, 2020).

RMSD pada protein ini dihitung pada “backbone” protein yang bertujuan untuk mengidentifikasi ada atau tidak adanya konformasi pada protein tersebut. Pada umumnya RMSD protein dihitung untuk beberapa ikatan (N,C α ,C) atau rantai utama (N,C α ,C,O) atom pada semua struktur. Rantai yang fleksibel memungkinkan memiliki RMSD yang besar namun struktur nya tidak berubah begitu banyak (Lemkul, 2019).

2.10.2 RMSF

RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*) atau akar kuadrat rata-rata fluktuasi adalah ukuran dari deviasi antara posisi partikel dan beberapa posisi referensi. Berbeda dengan RMSD, RMSF dihitung terhadap masing-masing residu penyusun protein yakni melihat sejauh mana fluktuasi pergerakan masing-masing residu selama simulasi berlangsung. RMSF berfungsi untuk mengevaluasi fluktuasi nomor urutan residu asam amino penyusun protein selama simulasi (Elengoe et al., 2014).

2.11 Aplikasi Komputasi

2.11.1 Gromacs

Perangkat lunak yang pertama kali dikembangkan oleh jurusan kimia Universitas Groningen adalah Gromacs. Selain dapat digunakan untuk mensimulasikan dinamika molekul gromacs juga bisa untuk aktivitas penyusutan energi. Gromacs menggunakan konsep syarat batas periodik dan group. Syarat batas periodik adalah cara yang dipakai dalam gromacs untuk mengurangi efek tepi di suatu sistem, dimana box yang berisi atom yang akan disimulasikan sekitarnya dikelilingi oleh salinan atom tersebut. kemudian konsep gromacs yang kedua yaitu group dalam gromacs digunakan untuk menampilkan suatu tindakan. Group hanya

mempunyai jumlah atom dengan kapasitas maksimum 256, dimana setiap atom yang boleh mempunyai 6 group yang berbeda. Gromacs bisa memodelkan bentuk triclinic, cubic, serta ectahedron (Astuti & Mutiara, 2011).

Program GROMACS berjalan lebih cepat dalam proses running programnya karena menggunakan proses stokastik dalam metode komputasinya dan mendukung operasional secara multiparalel menggunakan beberapa prosesor sekaligus dalam penghitungan prosesnya. Beberapa aplikasi yang dapat dilakukan menggunakan GROMACS yaitu simulasi membran, simulasi protein membran, interaksi molekul dengan sinar X, studi tentang mekanika kuantum dan mekanika klasik, simulasi pembentukan konformasi 3D protein (*folding*), mekanisme *docking* suatu ligan dengan molekul tertentu, ataupun pengujian stabilitas suatu makromolekul (Van Der Spoel et al., 2005)

2.11.2 VMD (Visual Molecular Dynamics)

VMD adalah program grafis molekuler yang dirancang untuk tampilan dan analisis rakitan molekul, khususnya biopolimer seperti protein dan asam nukleat. VMD dapat secara bersamaan menampilkan sejumlah struktur menggunakan berbagai gaya rendering dan metode pewarnaan. Molekul ditampilkan sebagai satu atau lebih representasi. operator dan ekspresi regular. VMD menyediakan antarmuka pengguna grafis lengkap untuk kontrol program, serta antarmuka teks menggunakan parser yang dapat disematkan. Program VMD dikembangkan untuk menyediakan program yang terdokumentasi dengan baik dan tersedia secara bebas serta mudah digunakan maupun dimodifikasi. Program ini

bisa menampilkan tampilan data yang dinamis seperti lintasan molekul yang dihasilkan oleh perhitungan dinamika molekul (Humphrey et al., 1996).

2.11.3 GRACE

Grace merupakan suatu program WYSIWYG (what you see and what you get) untuk membuat pemplotan 2-dimensi dari suatu data ilmiah. Program ini dapat dijalankan dalam beberapa macam sistem operasi seperti Unix dengan X11 dan Motif (LessTif). Di samping itu program ini juga dapat dijalankan dalam VMS, OS/2, dan Windows (95/98/NT). Kemampuan program ini hampir sama dengan program-program dengan basis GUI yang lain ditambah alat berbasis script seperti gnuplot atau genplot. Kekuatannya terletak pada penggabungan suatu GUI dengan kemampuan bahasa script yang dapat menghasilkan perhitungan yang cukup kompleks atau urutan kerja secara otomatis. Dengan model seperti ini memungkinkan grace digunakan dengan modus commandline untuk memplot suatu grafik tanpa harus melalui GUI. Ini dapat dilakukan dengan menggunakan perintah `grbatch` yang akan melink pada grace. Pemplotan seperti ini biasanya digunakan untuk mencetak atau menampilkan suatu grafik secara cepat atau menggunakannya bersama script untuk secara otomatis menghasilkan grafik (Warmada, 2000).

2.11.4 PDB (Protein Data Bank)

Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB) menyediakan data tentang struktur makromolekul biologis, yang sekarang berjumlah lebih dari 32.500. Situs ini terdiri dari tiga komponen: The Structural Genomics Initiative, yang berisi informasi dan tautan tentang setiap situs

struktur genom, termasuk laporan proses, daftar target, status target, dan target dalam PDB. RCSB ini menyediakan informasi tentang menentukan struktur protein informasi kombinasi, protokol dan data seperti struktur genom melalui struktur di PDB, struktur genom target, dan model homologi sesuai dengan ruang lingkup fungsional genom manusia. RCSB PDB dioperasikan oleh Rutgers University, State University of New Jersey, dan UC San Diego Supercomputer Center (Kouranov, A., Et.al, 2006).

2.11.5 Pymol

PyMOL merupakan salah satu program visualisasi yang digunakan untuk memahami suatu struktur biologi dan dapat menampilkan gambar tiga dimensi yang berkualitas dan mampu menyajikan tampilan struktur dalam beberapa warna dari suatu molekul kecil maupun makromolekul seperti protein. Visualisasi sangatlah penting untuk lebih memahami dan mendalami struktur suatu molekul. Perangkat lunak ini dikomersilkan oleh Delano Scientific LLC (DeLano & Bromberg, 2004).

2.11.6 Discovery Studio

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 et al., 2020).

Pada discovery studio terdapat beberapa klasifikasi ikatan, seperti ikatan hidrogen yang ada pada jarak 3,40Å dan sudut ikatan minimum 90 dan maksimum 180. Ikatan halogen (Cl, Br,I) pada jarak 1,00Å dan sudut kriteria minimum sebesar 120° dengan maksimum 180°.

2.11.7 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 et al., 2004).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Pelaksanaan

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari-April 2023 bertempat di laboratorium kimia komputasi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

3.2 Alat

Piranti keras yang digunakan untuk penelitian ini yaitu laptop dengan prosesor Intel ® Core ™ i3-6006U CPU @ 2.00GHz 1.99 Ghz, memory RAM 8+2GB, type 64 bit operating sistem, x64-based processor, windows 10, GROMACS 2022.4, VMD 1.9.4, Discovery Studio, Chimera, Autodock Tools 4.2, PyMol 2.5.4, Grace 5.1.25, dan Linux Ubuntu.

3.3 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa molekul tiga dimensi struktur kompleks FGFR11-FGF2-heparin natif dengan kode 1FQ9 serta ligan uji heparin 8 dan 12 sakarida 2SNS dengan kode 1HPN berformat pdb.

3.4 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara kering menggunakan komputer. Bahan yang digunakan adalah struktur kompleks FGFR11-FGF2-heparin natif dengan kode 1FQ9, digunakan 1FQ9 karena menurut (Schlessinger et al., 2000) pada saat dilakukan docking dengan heparin membentuk struktur yang lebih kuat. Ligan uji

heparin 8 dan 12 sakarida 2SNS dengan kode 1HPN berformat pdb. 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*. Selanjutnya hasil docking file.pdb dimasukkan ke dalam web charm gui untuk dilakukan preparasi. Tahap awal preparasi yaitu memanipulate pdb file berisikan chain dan residu yang sesuai. Kemudian diatur waterbox size dengan besar 15.0 berbentuk kubus menggunakan tipe air TIP3P. Selanjutnya ditambahkan ion Na dan Cl serta *Periodic Boundary Condition* dengan otomatis oleh Charmm Gui. Diatur force fields CHARMM36m dengan output file gromacs pada suhu 310°K dengan opsi pembuatan input dinamis yaitu NVT dan NPT. Hasil file ekstrak dari charm gui diunduh dan dilanjutkan ke dalam gromacs dengan proses minimisasi, equilibrasi, dan produksi selama 100ns untuk menghasilkan lintasan sampel. Analisis simulasi dievaluasi dengan *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) dan interaksi antar asam amino.

3.5 Tahapan Penelitian

Tahapan penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Preparasi Ligan Heparin
- b. Preparasi Makromolekul FGFR1-FGF2
- c. Validasi Penambatan Ulang Molekul (*redocking*)
- d. Penambatan Molekul (*Docking*)
- e. Visualisasi interaksi *docking*
- f. Preparasi simulasi dinamika molekuler

- g. Simulasi Dinamika Molekuler
- h. Analisis

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Preparasi Ligan Heparin

Ligan yang digunakan adalah senyawa heparin yang diunduh dari situs PDB (<http://www.rcsb.org>). Pengunduhan dilakukan dengan cara mengunduh file, lalu pilih format PDB. Secara otomatis file akan terunduh dan tersimpan. Setelah itu divisualisasikan pada aplikasi *Discovery Studio Visualizer*. diambil variasi heparin 8 dan 12-mer dengan atom → Cut, dan disimpan dalam bentuk PDB. Diambil model 2 yang berbentuk 1C_4 . Dipotong senyawa SO_3 pada SGN dan O nomor 6. Dibuka kembali dengan aplikasi pymol untuk ditambahkan hidrogen. Setelah itu dilakukan pengaturan torsi dengan format.pdb.

3.6.2 Preparasi Makromolekul FGF2-FGFR1

Struktur protein diunduh pada situs www.rcsb.org/pdb. Kode pdb yang digunakan adalah 1FQ9 dan dibuka pada aplikasi UCSF Chimera. Data makromolekul disimpan dalam format.pdb. Selanjutnya, dilakukan optimasi reseptor dengan File → Open → Select → Structure → protein → Invert (selected models) → Atoms/Bonds → delete. Setelah itu ligan dan reseptor ditambahkan hidrogen dan muatan di Chimera, dengan Tools → Structure Editing → Add H → OK dan Structure Editing → Add Charge → OK. File disimpan dalam bentuk PDB.

3.6.3 Validasi Penambatan Ulang Molekul (*redocking*)

Proses ini dilakukan setelah melalui tahapan preparasi ligan dan juga reseptor. Masing-masing ligan yang akan berinteraksi dengan protein (reseptor) dibuat fleksibel dengan makromolekul yang rigid.

1. Persiapan ligan dan reseptor

File ligan dibuka pada bentuk PDB, kemudian klik edit-charge-compute gasteiger dan dipilih atom (Assign AD4 type). Tahap selanjutnya yaitu ligan-input-choose ligan-torsi-set number 32-enter-diatur torsi. Kemudian disimpan dalam bentuk PDBQT. Untuk reseptor dibuka dalam bentuk pdb→grid→macromolecul→choose→reseptor. Kemudian disimpan dalam bentuk PDBQT.

2. Penentuan grid

Menentukan sisi pengikatan protein dengan klik *grid* → *Macromolecule*→*Choose*. lalu, pilih *Set Map Types* → *Open Ligand*→*Set Map Types*→*Choose Ligand* → klik *ligan* → *Select*. Pada penentuan posisi aktif pengikatan molekul dengan klik *Grid* setelah itu akan kotak perintah untuk menentukan ukuran *grid box* X,Y,dan Z lalu disimpan ke bentuk file *grid* parameter (GPF).

3. Proses *redocking* dan Running

Proses penambatan ini menggunakan parameter *Genetic Algorithm* dan *Lamarckian GA*. Langkah awal memilih *Macromolecule* → pilih *Set Rigid Filename* dan pilih *Ligand* → *Choose* → *Select* → *Accepted*. Kemudian klik *Search Paramters* → *Genetic Algorithm* → *number runs of GA* 200 → *Docking Parameters* → *Accepted* dan *Output* → *Lamarckian GA*, setelah itu file disimpan

dalam bentuk file *docking* parameter (DPF). Kemudian proses running *docking* dilakukan dengan perintah *commant prompt* untuk autodgrid dan juga autodock dengan hasil file GLG dan DLG.

3.6.4 Penambatan Molekul (*docking*)

Penambatan ligan uji senyawa heparin 8 dan 12 yang sudah dipreparasi dengan kompleks FGFR1-FGF2 menggunakan aplikasi *Autodock Tools* dengan prosedur docking yang sama seperti saat validasi docking **3.6.3** dengan pengaturan grid box heparin 8mer2sns X: 88,459 Y: 27,095 Z: 11,053, dan heparin 12mer2sns X: 82,54 Y: 26,378 Z: 111,967

3.6.5 Visualisasi Interaksi Molekular *Docking*

Hasil *docking* dilakukan dengan aplikasi Autodocks untuk mengetahui konformasi yang tepat dan energi setiap sakarida. Dalam program ini klik *Analyze* → *Dockings* → *Open*, format file dalam bentuk dlq. Selanjutnya klik *Analyze* → *Macromolecule* → *Open*. Terakhir, klik *Analyze* → *Conformations* → *Play* → *Load*. Kemudian hasil konformasi dengan energi terendah disimpan dalam format pdbqt. Selanjutnya dibuka menggunakan Pymol untuk disimpan dalam format pdb dan dioptimisasi menggunakan Yassara.

3.6.6 Preparasi Simulasi Dinamika Molekuler

Hasil ekstrak heparin 2sns 8 sakarida dimasukkan ke dalam web CHARMMGUI untuk dilakukan preparasi MD sebelum dilanjutkan ke proses dinamika molecular. File bentuk.pdb → glycan reader → upload.pdb file → next

step → manipulate.pdb → generate.pdb → Water Box Size (15Å) → Add Ions NaCl
 → file input gromacs → 310°K → download .tgz file.

Kemudian dilakukan tahapan yang sama dengan perlakuan diatas menggunakan bahan hasil *docking* Heparin 2SNS 12 sakarida.

3.7 Simulasi Dinamika Molekuler

3.7.1 Minimisasi Energi

Sebelum melakukan dinamika molekuler harus memastikan sistem tidak memiliki benturan sterik atau geometri yang tidak sesuai. Struktur dilonggarkan dengan cara di minimisasi energi. Proses minimisasi ini mirip dengan penambahan ion yaitu menggunakan grompp untuk merakit struktur, topologi, dan juga parameter. Perintah yang digunakan yaitu : `$ gmx grompp -f step4.0_minimization.mdp -o step4.0_minimization.tpr -c step3_input.gro -r step3_input.gro -p topol.top -n index.ndx -maxwarn -1`
 Next: `gmx mdrun -v -deffnm step4.0_minimization`

3.7.2 Equilibrasi

Kemudian dilakukan equilibrasi untuk menstabilkan system, sehingga mencapai keadaan konstan sebelum menjalani simulasi dinamika molekuler. Tahap ini dilakukan untuk membuat system berada pada keadaan temperature, volume, dan tekanan yang konstan (Karyawati & Ruswanto, 2009). Perintah yang digunakan yaitu :

`$ gmx grompp -f step4.1_equilibration.mdp -o step4.1_equilibration.tpr step4.0_minimization.gro -r step3_input.gro -p topol.top -n index.ndx` Next:
`gmx mdrun -v -deffnm step4.1_equilibration`

3.7.3 Produksi

Langkah selanjutnya yaitu proses produksi simulasi dinamika molekuler. Produksi ini dapat dilakukan setelah proses equilibrasi sudah terpenuhi ditunjukkan dengan nilai NPT yang konstan. Pada penelitian ini simulasi dilakukan selama 100ns, angka ini merupakan waktu standar minimal hasil dari suatu simulasi dapat dipublikasi dengan besar molekul lebih dari 1000 protein. Proses produksi dilakukan dengan perintah :

```
$ gmx grompp -f step5_production.mdp -o step5_1.tpr -c
step4.1_equilibration.gro -p topol.top -n index.ndx Next : gmx mdrun -v -
deffnm step5_1
```

3.8 Analisis Simulasi Dinamika Molekuler

3.8.1 RMSD Backbone Protein, Ligan, dan Asam Iduronat

Rmsd protein ini dihitung menggunakan program gromacs dengan menggunakan perintah `gmx rms -s step5_1.tpr -f analysis.xtc -n ligand.ndx -o rmsdprotein.svg -tu ns`. Kemudian untuk melihat grafik hasil dari RMSD menggunakan software qtgrace.

Selanjutnya dilakukan analisis RMSD ligan untuk melihat perubahan dari ligan saat waktu simulasi berlangsung. Dengan menggunakan perintah `gmx rmsf -s step5_1.tpr -f analysis.xtc -n ligand.ndx -res -o rmsf_ligand.svg`. kemudian divisualisasikan menggunakan software pymol.

3.8.2 RMSF Asam Amino

RMSF protein dihitung dengan cara mengambil data dari file.xvg kemudian diolah kembali didalam excel. File.xvg diambil pada software GROMACS dengan menggunakan perintah *gmx rmsf -s step5_1.tpr -f analysis.xtc -res -o rmsf_rec.xvg*.

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Ligan Heparin

4.2 Preparasi Makromolekul FGF2-FGFR1

4.3 Validasi Penambatan Ulang Ligan Natif (*redocking*)

4.4 Penambatan Molekul (*Docking*) Ligan Heparin

4.5 Visualisasi Hasil *Docking*

4.6 Preparasi Simulasi Dinamika Molekuler

4.7 Simulasi Dinamika Molekuler

4.8 Analisis Dinamika Molekuler

4.8.1 Perubahan Posisi atom-atom pada *Backbone* Protein, Ligan, dan Asam Iduronat

4.8.2 Perpindahan Posisi Asam Amino

4.9 Heparin sebagai kandidat antikanker dalam Perspektif Islam

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan :

1. Perubahan struktur kompleks 3D FGFR1-FGF2-heparin 8 mer 2SNS stabil mulai dari 30 ns hingga akhir simulasi dengan nilai RMSD protein sebesar 0,1-0,8 nm. Sedangkan, kompleks FGFR1-FGF2-heparin 12 mer 2SNS mengalami perubahan yang fluktuatif diawal simulasi kemudian stabil pada 15 ns hingga akhir simulasi dengan nilai RMSD protein sebesar 0,1-0.7 nm.
2. Kompleks FGFR1-FGF2-8 mer 2SNS dan kompleks FGFR1-FGF2-12 mer 2SNS memiliki stabilitas interaksi yang baik untuk mengikat asam amino kunci karena mampu mempertahankan ikatan FGF dan FGFR hingga akhir simulasi. Namun dalam penghambatan sebagai antikanker, heparin 12mer2SNS memiliki kemampuan yang lebih baik.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian analisis lebih lanjut menggunakan MMPBSA untuk mengetahui energi ikatan setelah simulasi dinamika molekuler.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahkam, A. H., Hermanto, F. E., Alamsyah, A., Aliyyah, I. H., & Fatchiyah, F. (2020). Virtual prediction of antiviral of ginger bioactive compounds against spike and MPro of SARS-CoV2 protein. *Journal of Biological Researches*, 25(2), 52–57.
- Andrew R. Leach. (2001). *Molecular Modelling Principles and Applications* (Second Edi). Pearson Education.
- Artini, I. G. A. (2015). Trust Board : Board of Direction : President : Finance : Secretary : Artistic : Production Manager : Chief Editor : Editor : Editorial Coordinator : Medical and Treatment Director General and Operational Director Secretariat : Pedoman bagi Penulis. *Indonesian Journal of Cancer*, 9(2).
- Asparini, R. R. (2011). Peran Heparin Dalam Angiogenesis, Epitelialisasi Dan Penyembuhan Luka Bakar. In *Saintika Medika* (Vol. 7, Issue 1).
- Astuti, A. D., & Mutiara, A. B. (2011). Simulasi Dinamika Molekuler Protein dengan Aplikasi Gromacs. In *Tehnik Informatika dan Industri* (Vol. 1, Issue 2, pp. 1–9).
- Azhar, M. (2016). Biomolekul Sel Karbohidrat, Protein dan Enzim. In D. Y. Ahda (Ed.), *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9). UNP Press.
- Babik, S., Samsonov, S. A., & Pisabarro, M. T. (2017). Computational drill down on FGF1-heparin interactions through methodological evaluation. *Glycoconjugate Journal*, 34(3), 427–440.
- Butler, B. (1954). The Use of Hypnosis in the Care of The Cancer Patient. *Cancer*, 7(1), 1–14.
- Cole, C. L., Hansen, S. U., Baráth, M., Rushton, G., Gardiner, J. M., Avizienyte, E., & Jayson, G. C. (2010). Synthetic heparan sulfate oligosaccharides inhibit endothelial cell functions essential for angiogenesis. *PLoS ONE*, 5(7), 1–15.
- De Luca, A., Abate, R. E., Rachiglio, A. M., Maiello, M. R., Esposito, C., Schettino, C., Izzo, F., Nasti, G., & Normanno, N. (2020). FGFR Fusions in Cancer: From Diagnostic Approaches to Therapeutic Intervention. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 1–18.
- Delano, W., & Bromberg, S. (2004). PyMOL User's Guide (Original). *DeLano Scientific LLC*, 1–66.

- Elengoe, A., Abu Naser, M., & Hamdan, S. (2014). Modeling and docking studies on novel mutants (K71L and T204V) of the ATPase domain of human heat shock 70 kDa protein 1. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6797–6814.
- Elly Mayangsari & Bayu Lestari, N. (2019). *Farmakoterapi Kardiovaskuler*. Malang: Ub press.
- Fakih, T. M., Dewi, M. L., & Syahroni, E. (2020). Prediksi Stabilitas Mucroporin sebagai Kandidat Obat Berbasis Peptida melalui Simulasi Dinamika Molekular. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(3), 214.
- Ferreira, L. G., Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). *Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies*. 13384–13421.
- Ferro, D. R., Provasoli, A., Ragazzi, M., Casu, B., Torri, G., Bossennec, V., Perly, B., Sinaÿ, P., Petitou, M., & Choay, J. (1990). Conformer populations of l-iduronic acid residues in glycosaminoglycan sequences. *Carbohydrate Research*, 195(2), 157–167.
- Fuhrmann, J. A. N., Rurainski, A., Lenhof, H., & Neumann, D. (2010). *A New Lamarckian Genetic Algorithm for Flexible Ligand-Receptor Docking*. October 2009. <https://doi.org/10.1002/jcc>
- Harir, F. (2022). *Docking Senyawa Heparin 2S dan 2SNS 2-12 Sakarida Konformasi IDS 4C1 pada Kompleks Protein FGF2-FGFR1 Sebagai Antikanker Menggunakan Autodock* (Issue 1). Uin Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Harmita., H. Y. (2008). *Buku Ajar Kimia Medisinal*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI.
- Huey, R., & Morris, G. M. (2008). *Using AutoDock 4 with AutoDockTools : A Tutorial*. 1–56.
- Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). Visual Molecular Dynamics. Pdf. *Journal of Molecular Graphics*.
- Indah Wulan, S., Junaidin, & Pratiwi, D. (2020). *Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (orthosiphon stamineus b.) Pada reseptor α -glukosidase sebagai antidiabetes tipe 2*. VII(2), 54–60.
- Karplus, M., & Kuriyan, J. (2005). Molecular dynamics and protein function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(19), 6679–6685.
- Karyawati, T., & Ruswanto. (2009). *Simulasi Dinamika Molekular Senyawa -2,6-Dimethyl-4-(2-Methyl-2,3-Dihydrobenzo[B][1,4]Thiazepin-4-Yl)Phenol. Pada Protein 4N00 Sebagai Kandidat Sistem Saraf Pusat Menggunakan Aplikasi Gromac*. 2(1), 1–118.

- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949.
- Knowles, M. A., & Selby, P. J. (2005). *Introduction to Cellular and Molecular Biology of Cancer*. Oxford University Press.
- Kolina, J. (2018). *Mode Ikatan Metabolit Sekunder Di Tanaman Akar Kuning (Arcangelisia flava L.) Dengan Nitrat Oksida Sintase*. 8(1).
- Kouranov, A., Et.al. (2006). The RCSB PDB information portal for structural genomics. *Nucleic Acids Res*, 34, D303-D305.
- Lee, J., Cheng, X., et al (2016). CHARMM-GUI Input Generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM Simulations Using the CHARMM36 Additive Force Field. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 12(1), 405–413.
- Lemkul, J. (2019). From Proteins to Perturbed Hamiltonians: A Suite of Tutorials for the GROMACS-2018 Molecular Simulation Package [Article v1.0]. *Living Journal of Computational Molecular Science*, 1(1), 1–53.
- Mackerell, A. D., Feig, M., & Brooks, C. L. (2004). Extending the treatment of backbone energetics in protein force fields: Limitations of gas-phase quantum mechanics in reproducing protein conformational distributions in molecular dynamics simulation. *Journal of Computational Chemistry*, 25, 1401–1415.
- Mahdavi, M. S., Shokrgozar, M. A., Sardari, S., Majidi, M., & Ghadam, M. (2017). Disruption of FGF2-Heparin-FGFR1 Complex Formation by Antiangiogenic Small Molecule Found In Silico. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*, 2(2), 31–39.
- Marco Guerrini, Milos Hricovini, & Giangiacomo Torri. (2007). Interaction of Heparins with Fibroblast Growth Factors: Conformational Aspects. *Current Pharmaceutical Design*, 13(20), 2045–2056.
- Mardiana, M., & Ruswanto. (2020). Simulasi Dinamika Molekular Senyawa Pyridin Pada Protein 2Xnb Sebagai Antikanker Menggunakan Aplikasi Gromas. *Simulasi Dinamika Molekular Senyawa Pyridin Pada Protein 2Xnb Sebagai Antikanker Menggunakan Aplikasi Gromas*, 6, 274–282.
- Maulidia, N. R. (2021). Docking Oligomer Heparin 2S Dan 2Sns Dengan Konformasi Iduronat 2S0 Pada Komplek Reseptor Fgfr1- Fgf2 Sebagai Antikanker. *Skripsi*, 10–27.
- Mousa, S. A., & Petersen, L. J. (2009). Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: Preclinical evidence. *Thrombosis and Haemostasis*, 102(2),

258–267.

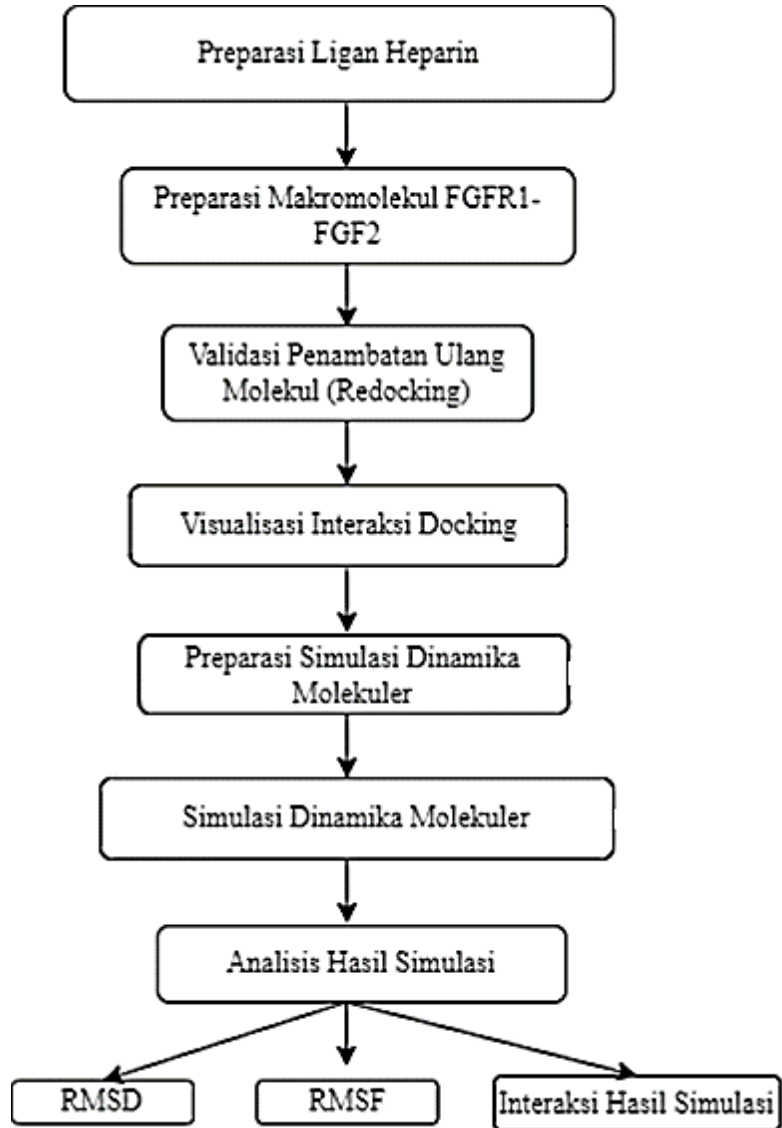
- Mukes, B., & Rakesh, K. (2011). Molecular Docking: A Review. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2(6), 140–146.
- Mulyadi, B., & Soemarsono, J. (2015). Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medical. *Jurnal Indonesia*, 21(3), 261–265.
- Muñoz-García, J. C., Corzana, F., De Paz, J. L., Angulo, J., & Nieto, P. M. (2013). Conformations of the iduronate ring in short heparin fragments described by time-averaged distance restrained molecular dynamics. *Glycobiology*, 23(11), 1220–1229.
- Negara, B. A. (2014). *Penilaian Hasil Molecular Docking Turunan Diketopiperazin sebagai Inhibitor HIV-1 Protease*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- P.Allen, M. (2004). An Introduction to Molecular Dynamics Simulation. *Computer Simulations of Surfaces and Interfaces*, 23, 59–73.
- P.Savage, H. (2010). *A Nonlinear ODE Model of Tumor Growth and Effect of Immunotherapy and Chemotherapy Treatment in Colorectal Cancer*.
- Park, S. J., Lee, J., Qi, Y., Kern, N. R., Lee, H. S., Jo, S., Joung, I., Joo, K., Lee, J., & Im, W. (2019). CHARMM-GUI Glycan Modeler for modeling and simulation of carbohydrates and glycoconjugates. *Glycobiology*, 29(4), 320–331.
- Patrick, G. (2001). Medicinal chemistry. In *Journal of Chemical Education* (Vol. 79, Issue SUPPL.). Taylor & Francis. <https://www.taylorfrancis.com/books>.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612.
- Plotnikov, A. N., Schlessinger, J., Hubbard, S. R., & Mohammadi, M. (1999). Structural basis for FGF receptor dimerization and activation. *Cell*, 98(5), 641–650.
- Ramanathan, R., Tan, C. H., & Das, N. P. (1992). Cytotoxic Effect of Plant Polyphenols and Fat-Soluble Vitamins on Malignant Human Cultured Cells. *Cancer Letters*, 62(3), 217–224.
- Saliba, M. J. (2001). Heparin in the treatment of burns: A review. *Burns*, 27(4), 349–358.
- Sargsyan, K., Grauffel, C., & Lim, C. (2017). How Molecular Size Impacts RMSD

- Applications in Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 13(4), 1518–1524.
- Sasisekharan, R., & Venkataraman, G. (2000). Heparin and Heparan Sulfate: Biosynthesis, structure and function. *Current Opinion in Chemical Biology*, 4(6), 626–631.
- Satish, L., Santra, S., Tsurkan, M. V., Werner, C., Jana, M., & Sahoo, H. (2021). Conformational changes of GDNF-derived peptide induced by heparin, heparan sulfate, and sulfated hyaluronic acid – Analysis by circular dichroism spectroscopy and molecular dynamics simulation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 182(April), 2144–2150.
- Schlessinger, J., Plotnikov, A. N., Ibrahimi, O. A., Eliseenkova, A. V., Yeh, B. K., Yayon, A., Linhardt, R. J., & Mohammadi, M. (2000). Crystal structure of a ternary FGF-FGFR-heparin complex reveals a dual role for heparin in FGFR binding and dimerization. *Molecular Cell*, 6(3), 743–750.
- Setiajid, A. M. (2012). Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Molekul Kompleks Siklooksigenase-2 Dengan Beberapa Senyawa 3-fenil-2-stiril-4 (3H)-kuinazolinon Tersubstitusi Sulfonamida Atau Sulfasetamida. *Skripsi Program Sarjana, Universitas Indonesia*, 4, 26–38.
- Setiawan, S. D. (2015). The Effect of Chemotherapy in Cancer Patient to Anxiety. *J Majority*, 4(4), 94–99.
- Setiawati, A. S. (2005). *Pengantar Farmakologi. Dalam S. Ganiswarna, R. Setiabudi, F. Suyatna, Purwastyastuti, & Nafrialdi Eds. Farmakologi (Ed-4)*. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI.
- Shriver, Z., Capila, I., Ganesh, V., & Sasisekharan, R. (2012). Heparin and Heparan Sulfate: Analyzing Structure and Microheterogeneity. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 207(207), 43–61.
- Teodoro, M. L., Phillips, J., & Kavraki, L. E. (2001). Molecular docking: A problem with thousands of degrees of freedom. *Proceedings - IEEE International Conference on Robotics and Automation*, 1, 960–965.
- Turner, N., & Grose, R. (2010). Fibroblast Growth Factor Signalling: From Development to Cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(2), 116–129.
- Utari., E. N. T., A., I. S., , Rafi ka Sari., W. a. K., & Harti, A. (2013). Kegunaan Daun Sirsak (*Annona Muricata* L) untuk Membunuh Sel Kanker dan Pengganti Kemoterapi. *KesMaDaSka*, 2(3), 1–6.
- Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., & Berendsen, H. J. C. (2005). GROMACS: Fast, Flexible, and Free. *Journal of Computational Chemistry*, 26(16), 1701–1718.

- Warmada, I. W. (2000). *Grace: Program Grafik 2D berbasis GUI di Linux*. 1–7.
- Wendy D, C., Cieplak, P., & Christoper. (1995). A Second Generation Force Field For the Simulation Of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 22(5), 579–593.
- Yanuar, A. (2012). Penambatan Molekular. Dalam *Praktek dan Aplikasi Virtual Screening*. Depok: UI Press.
- Zubair, Titilayo, M., Yusuff, O. K., & Tunde, A. A. (2020). Molecular Dynamics Simulation Study of the Structural Changes of Calcitonin in an Explicit Solvent. *International Journal Of Current Research in Applied Chemistry*, 4(2), 15–26.

LAMPIRAN

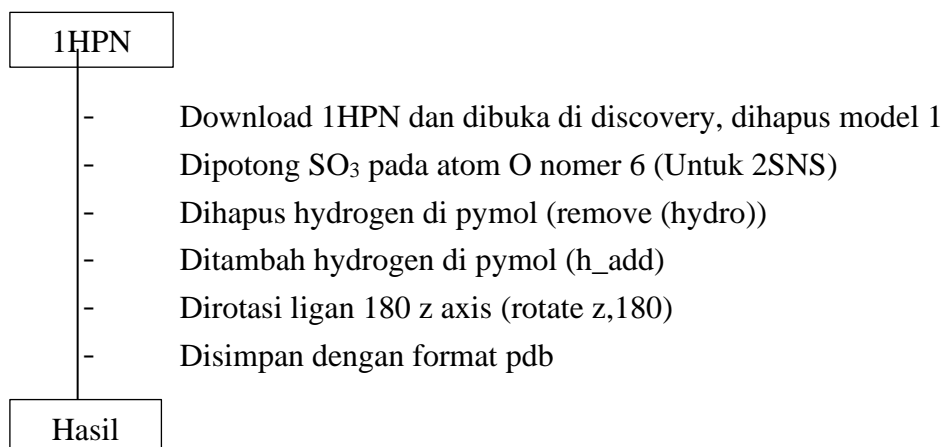
Lampiran 1: Flow Chart Rancangan Penelitian



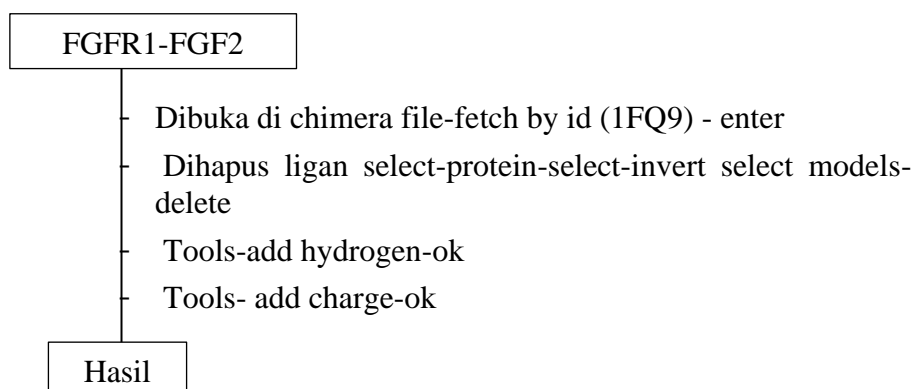
Lampiran 2. Diagram Alir Docking

1. Preparasi Senyawa Penyiapan Docking

Ligan



Reseptor



2. Proses Docking

Ligan

- Edit-charge-compute gasteiger
- Edit-atom-assignAdd4
- Ligan-input-choose ligan
- Ligan-torsi-set number 32- edit apa yang mau dipilih choose torsion-done (dipilih torsi)
- Ligan-output-save pdbqt

Hasil

Reseptor

- Grid-macromolekul-choose-reseptor-s
- Save pdbqt

Hasil

Docking parameter

- Grid-set map types-open ligand
- Grid-set map types-choose ligand
- Grid>macromolecule>open>reseptor
- Grid>macromolecule>choose>reseptor>s
- Grid-grid box- center of ligand
- Close saving current
- Grid – output-save gpf
- Running

Hasil

Running Docking

- Docking-macromolecul-setrigid-pilih reseptor
- Docking-ligand-choose ligand=accept
- Docking-search parameter-genetic algorithm-200
- Docking-docking parameter-accept
- Docking-output-lamarkian ga-save dpf

Hasil**Analysis hasil docking**

- Analysis-docking-open file
- Analisis-macromolekul-open
- Analysis-conformation-play with ranked energy-show info
- Write molekul-pdbqt save
- Running charm gui

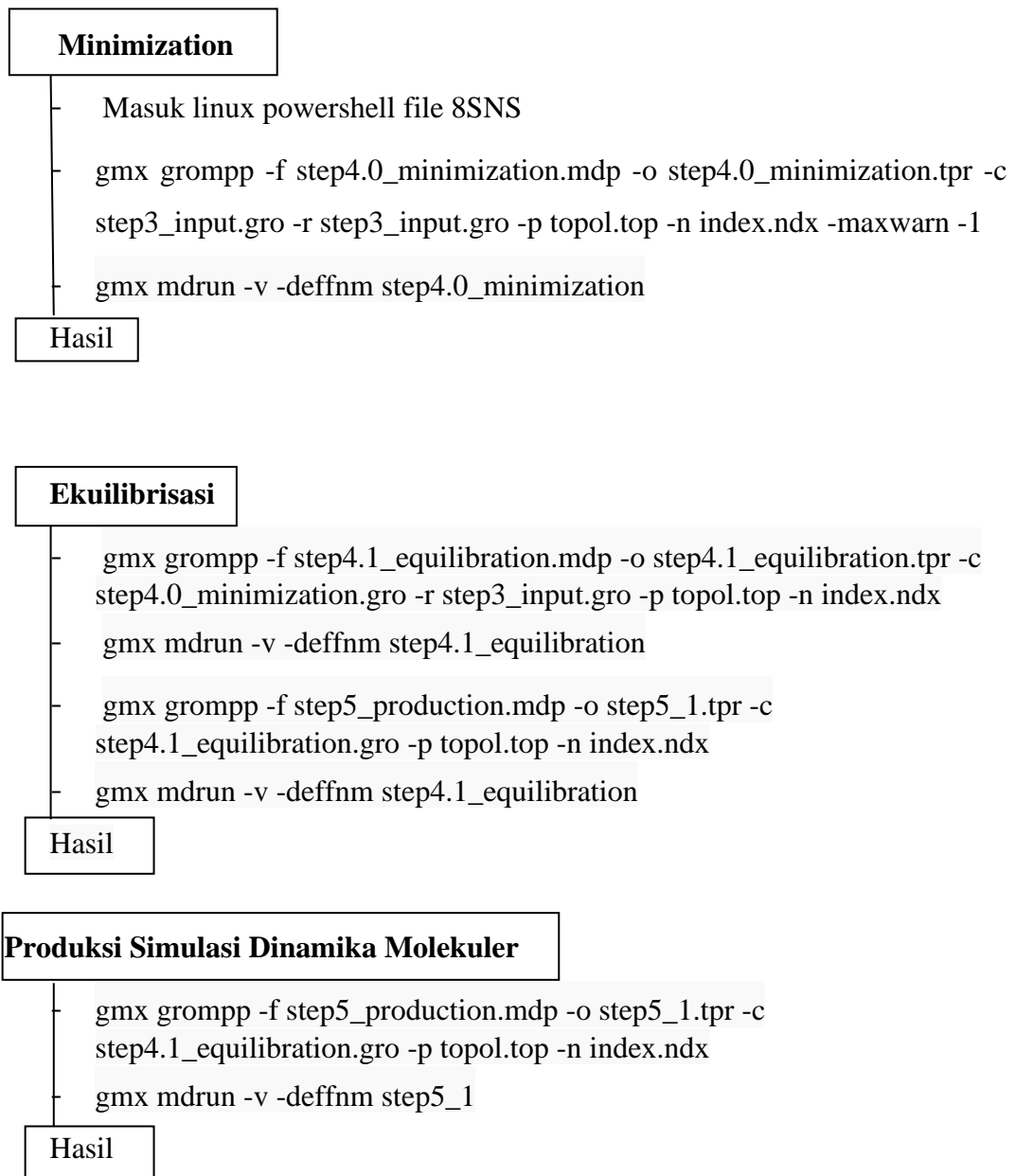
Hasil

Nb : cek dulu semua ke pymol

Ubah pdbqt ke pdb di pymol dengan format no diubah ubah

Kalo tidak bisa, buka file pdbqt pakai dsv lalu save dengan format.pdb

Lampiran 3. Diagram Alir Simulasi Dinamika Molekuler



Analysis of RMSD Backbone Protein

```

gmj trjconv -s step5_1.tpr -f step5_1.xtc -o analysis.xtc -pbc mol -ur
compact
Select "System" by typing the command number (zero) in the terminal: 0
gmj rms -s step5_1.tpr -f analysis.xtc -o rmsd.xvg -tu ns
Type the number four in the terminal to select "Backbone": 4, again 4
xmgrace rmsd.xvg

```

Hasil

Analysis RMSD Ligan

```

gmj make_ndx -f step5_1.gro -o ligand.ndx
Pilih AGCL dan IDS
Name 18 "ligand" untuk ubah group
Ketik Q untuk simpan
gmj rms -s step5_1.tpr -f analysis.xtc -n ligand.ndx -o rmsd_ligan.xvg -tu
ns
Pilih ligan
gmj trjconv -f analysis.xtc -s step5_1.tpr -dump 500 -o fr0.5.pdb(ambil
frame)

```

Hasil

RMSF analysis Asam Amino

```

gmj rmsf -s step5_1.tpr -f analysis.xtc -res -o rmsf_rec.xvg
Type the command in the terminal to select "Backbone": 4
xmgrace rmsf_rec.xvg

```

Hasil

Lampiran 4 Hasil Dan Visualisasi Interaksi Molecular Docking
 Interaksi heparin 8 sakarida natif dan FGFR1-FGF2

Interaksi	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 A:SGN302:S2 - C:HIS166	Ikatan Hidrogen Interaksi pi
---	---------------------------------

No	Natif	8SNS	12SNS
1	A:ALA136:HN - E:SGN5:O2S	A:ARG120:HE - E:IDS6:O6B	A:ARG120:HH22 - E:SGN9:O3
2	A:ARG120:CD - E:IDS4:O1S	A:ARG120:HE - E:SGN5:O4	A:ARG120:NH1 - E:IDS4:O6B
3	A:ARG120:HE - E:IDS4:O2	A:ARG120:HH12 - E:IDS4:O2	A:LYS119:CE - E:SGN11:O4
4	A:ARG120:HH11 - E:SGN5:O4	A:ARG120:HH21 - E:IDS6:O5	A:LYS129:HZ2 - E:IDS12:O1S
5	A:ARG120:HH12 - E:SGN5:O4	A:ARG120:HH22 - E:IDS4:O3S	A:LYS135:NZ - E:IDS6:O6A
6	A:ARG120:HH21 - E:IDS4:O6A	A:ARG120:NH1 - E:IDS4:O2S	C:LYS160:HZ1 - E:IDS4:O3S
7	A:ARG120:HH22 - E:IDS4:O5	A:ARG44:HH22 - E:SGN3:O2S	D:ARG209:HH12 - E:SGN5:O1S
8	A:ARG120:HN - E:IDS4:O1S	A:ASN27:HD22 - E:IDS4:O6A	D:GLY205:CA - E:SGN7:O2S
9	A:ASN27:HD22 - E:IDS4:O1S	A:GLY28:HN - E:IDS2:O2S	D:LYS207:NZ - E:IDS6:O6A
10	A:GLN134:HE21 - E:SGN5:O2S	A:LYS119:HZ1 - E:IDS8:O3S	D:VAL208:HN - E:IDS6:O2S
11	A:GLY28:HN - E:IDS6:O6A	A:LYS119:NZ - E:IDS8:O2S	E:SGN3:H03 - C:GLU159:OE1
12	A:LYS119:CA - E:IDS4:O1S	A:LYS125:HZ1 - E:SGN5:O6	E:SGN3:H05 - C:GLU159:OE2
13	A:LYS119:HZ1 - E:SGN3:O6S	A:LYS129:HZ1 - E:IDS8:O5	E:SGN7:H01 - D:GLY204:O
14	A:LYS125:HZ1 - E:IDS4:O2S	A:LYS129:HZ1 - E:IDS8:O6A	
15	A:LYS125:HZ1 - E:SGN5:O1S	A:LYS129:NZ - E:IDS8:O2S	
16	A:LYS125:HZ3 - E:SGN5:O2S	A:LYS135:NZ - E:IDS2:O2S	
17	A:LYS129:HZ2 - E:SGN3:O5S	C:LYS160:NZ - E:IDS2:O6A	
18	A:LYS129:HZ3 - E:SGN3:O6S	C:LYS163:NZ - E:IDS2:O2S	
19	A:LYS135:HN - E:SGN5:O3S	C:LYS177:HZ1 - E:IDS2:O6A	
20	A:LYS135:HZ1 - E:IDS6:O6B	D:LYS207:NZ - E:IDS2:O6A	
21	A:LYS135:HZ2 - E:IDS6:O5	E:SGN1:H02 - C:THR173:O	
22	A:LYS135:HZ2 - E:IDS6:O6B	E:SGN3:H01 - C:GLU159:O	
23	A:LYS135:NZ - E:SGN5:O5S		
24	A:LYS26:NZ - E:IDS6:O6B		
25	C:HIS166:HD1 - E:SGN7:O4S		
26	C:LYS160:HZ2 - E:SGN7:O3S		
27	C:LYS163:CE - E:SGN7:O6S		
28	C:LYS163:HZ1 - E:SGN7:O5		
29	C:LYS163:NZ - E:SGN7:O6S		
30	C:LYS172:HZ1 - E:UAP8:O1S		
31	C:LYS172:HZ2 - E:SGN7:O5S		
32	C:LYS172:NZ - E:SGN7:O6S		
33	C:LYS172:NZ - E:UAP8:O3S		
34	C:LYS175:HN - E:UAP8:O2S		
35	C:LYS175:NZ - E:UAP8:O6B		
36	C:LYS177:HZ1 - E:SGN7:O3		
37	C:LYS177:HZ1 - E:SGN7:O3S		
38	C:LYS177:HZ2 - E:UAP8:O6B		
39	C:VAL174:CA - E:UAP8:O2S		
40	D:LYS207:HZ2 - E:IDS6:O5		
41	D:LYS207:HZ3 - E:IDS6:O3S		
42	D:LYS207:NZ - E:IDS6:O6B		

43	E:SGN5:HO3 - A:ASN27:OD1		
44	E:SGN7:S2 - C:HIS166		

Lampiran 6. Hasil File DLG Natif

CLUSTERING HISTOGRAM

Clus- -ter Rank	Lowest Binding Energy	Run	Mean Binding Energy	Num in Clus	Histogram						
					5	10	15	20	25	30	
1	-34.22	4	-31.73	168	#####						
2	-28.71	16	-28.33	4	####						
3	-27.99	62	-26.46	18	#####						
4	-27.49	83	-27.49	1	#						
5	-24.68	132	-24.06	4	####						
6	-22.57	7	-22.57	1	#						
7	-20.89	108	-20.67	2	##						
8	-17.57	182	-17.57	1	#						
9	-15.23	13	-15.23	1	#						

Number of multi-member conformational clusters found = 5, out of 200 runs.

RMSD TABLE

Rank	Sub- Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	4	-34.22	0.00	1.06	RANKING
1	2	151	-34.06	0.50	1.03	RANKING
1	3	64	-33.94	0.45	1.04	RANKING
1	4	44	-33.92	0.52	1.05	RANKING
1	5	2	-33.87	0.85	1.09	RANKING

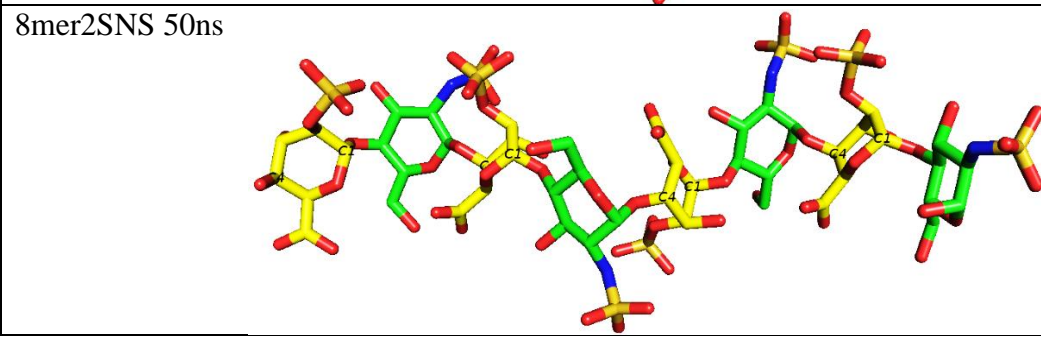
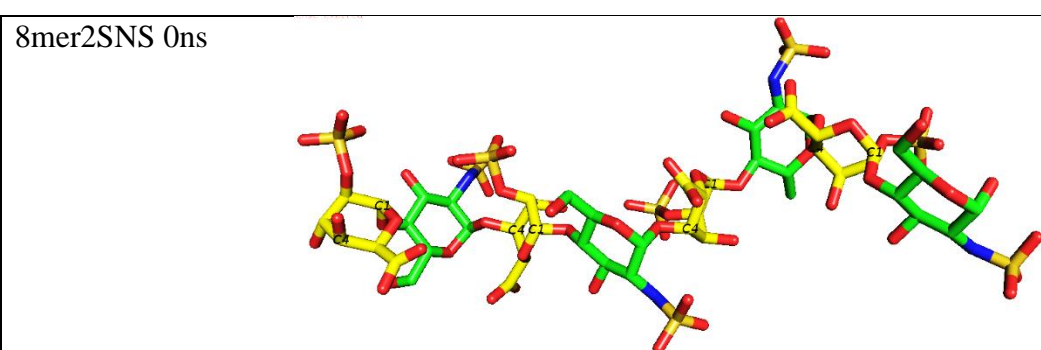
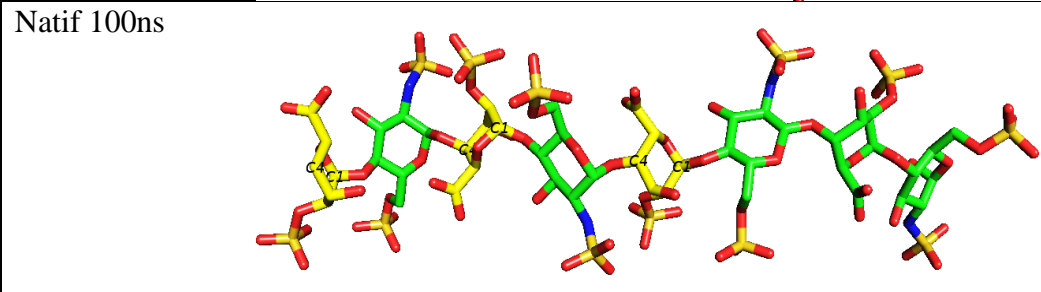
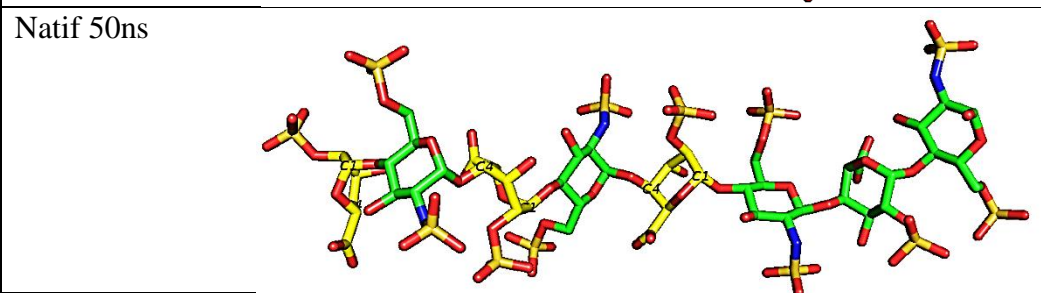
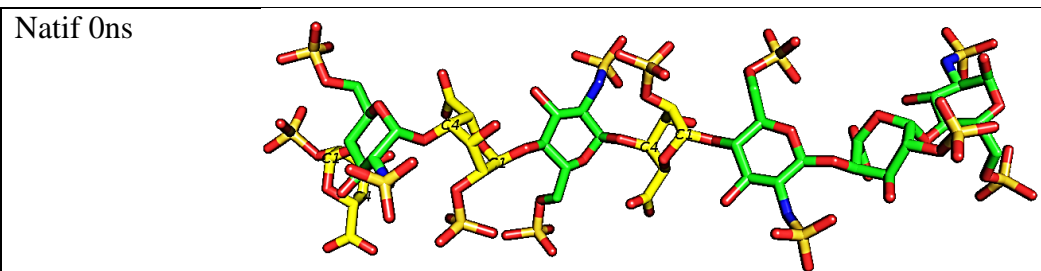
CLUSTERING HISTOGRAM

Clus-ter Rank	Lowest Binding Energy	Run	Mean Binding Energy	Num in Clus	Histogram						
					5	10	15	20	25	30	35
					_____:	_____:	_____:	_____:	_____:	_____:	_____:
1	-18.69	82	-18.69	1	#						
2	-18.32	67	-18.32	1	#						
3	-17.41	145	-17.41	1	#						
4	-15.59	165	-15.59	1	#						
5	-15.37	128	-15.37	1	#						
6	-15.36	135	-15.36	1	#						
7	-14.03	160	-14.03	1	#						
8	-13.90	11	-13.90	1	#						
9	-13.82	95	-13.82	1	#						
10	-13.74	47	-13.74	1	#						
11	-13.60	153	-13.60	1	#						
12	-13.60	181	-13.60	1	#						
13	-13.30	123	-13.30	1	#						
14	-13.28	195	-13.28	1	#						
15	-13.00	5	-13.00	1	#						
16	-12.91	41	-12.91	1	#						
17	-12.84	191	-12.84	1	#						
18	-12.76	29	-12.76	1	#						
19	-12.39	20	-12.39	1	#						
20	-12.35	152	-12.35	1	#						
21	-12.30	33	-12.30	1	#						
22	-12.28	16	-12.28	1	#						
23	-12.17	72	-12.17	1	#						
24	-12.12	1	-12.12	1	#						
25	-11.96	197	-11.96	1	#						

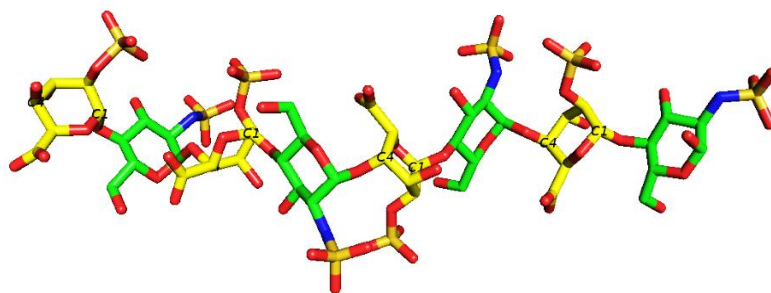
CLUSTERING HISTOGRAM

Clus- ter Rank	Lowest Binding Energy	Run	Mean Binding Energy	Num in Clus	Histogram							
					5	10	15	20	25	30	35	
1	-6.42	165	-6.42	1	#							
2	-3.12	111	-3.12	1	#							
3	-3.03	107	-3.03	1	#							
4	-2.87	127	-2.87	1	#							
5	-2.33	137	-2.33	1	#							
6	-2.08	54	-2.08	1	#							
7	-1.93	57	-1.93	1	#							
8	-1.27	62	-1.27	1	#							
9	-1.01	180	-1.01	1	#							
10	-0.90	29	-0.90	1	#							
11	-0.61	37	-0.61	1	#							
12	-0.49	56	-0.49	1	#							
13	-0.37	151	-0.37	1	#							
14	-0.24	53	-0.24	1	#							
15	-0.05	140	-0.05	1	#							
16	+0.01	138	+0.01	1	#							
17	+0.36	109	+0.36	1	#							
18	+0.77	35	+0.77	1	#							
19	+0.91	116	+0.91	1	#							
20	+1.16	149	+1.16	1	#							
21	+1.18	148	+1.18	1	#							
22	+1.20	133	+1.20	1	#							
23	+1.34	6	+1.34	1	#							
24	+1.44	87	+1.44	1	#							
25	+1.86	8	+1.86	1	#							
26	+1.91	43	+1.91	1	#							
27	+1.95	50	+1.95	1	#							
28	+2.01	67	+2.01	1	#							
29	+2.04	187	+2.04	1	#							
30	+2.10	158	+2.10	1	#							
31	+2.17	192	+2.17	1	#							
32	+2.40	71	+2.40	1	#							
33	+2.44	79	+2.44	1	#							
34	+2.53	184	+2.53	1	#							
35	+2.64	161	+2.64	1	#							
36	+2.78	200	+2.78	1	#							

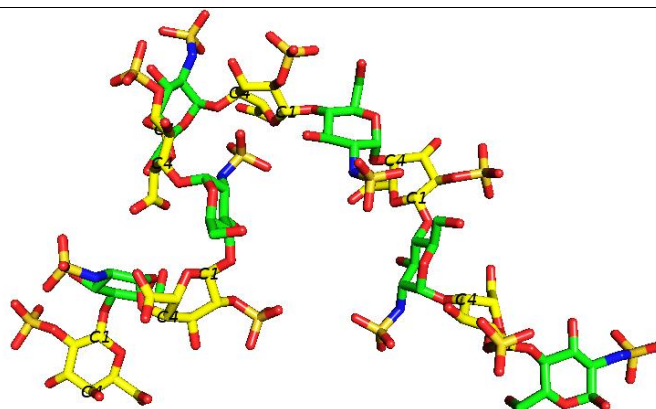
Lampiran 7. Visualisasi Ligan Hasil Dinamika Molekuler



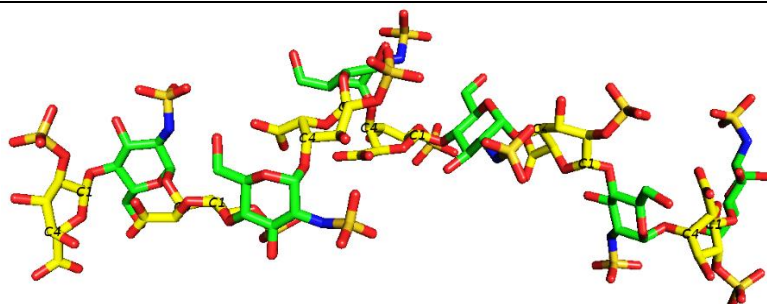
8mer2SNS 100ns



12mer2SNS 0ns



12mer2SNS 50ns



12mer2SNS 100ns

