

**STUDI DINAMIKA MOLEKULAR KOMPLEKS GLIBENKLAMID SUR SEL β PANGKREAS
DALAM AKTIVITASNYA SEBAGAI OBAT ANTIDIABETES**

SKRIPSI

**Oleh:
HANY'ATUL MUFLIAH
NIM. 200603110100**



**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2025**

**STUDI DINAMIKA MOLEKULAR KOMPLEKS GLIBENKLAMID SUR β PANGKREAS
DALAM AKTIVITASNYA SEBAGAI OBAT ANTIDIABETES**

SKRIPSI

**Oleh:
HANY'ATUL MUFLIAH
NIM. 200603110100**

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

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2025**

**STUDI DINAMIKA MOLEKULAR KOMPLEKS GLIBENKLAMID SUR β PANGKREAS
DALAM AKTIVITASNYA SEBAGAI OBAT ANTIDIABETES**

SKRIPSI

Oleh:
HANY'ATUL MUFLIAH
NIM. 200603110100

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal: 25 Juni 2025

Pembimbing I



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

Pembimbing II



Oky Bagas Prasetyo, M.Pd.I
NIP. 19890113 202321 1 028

**Mengetahui,
Ketua Program Studi**


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

**STUDI DINAMIKA MOLEKULAR KOMPLEKS GLIBENKLAMID SUR SEL β PANGKREAS
DALAM AKTIVITASNYA SEBAGAI OBAT ANTIDIABETES**

SKRIPSI

Oleh:
HANY'ATUL MUFLIAH
NIM. 200603110100

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 25 Juni 2025

Ketua Penguji : Dr. Suci Amalia, M.Sc
NIP. 19821104 200901 2 007

(.....)

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

(.....)

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

(.....)

Anggota Penguji III : Oky Bagas Prasetyo, M.Pd.I
NIP. 19890113 202321 1 028

(.....)

Mengetahui,
Ketua Program Studi


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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Hany'atul Muflihah

NIM : 200603110100

Program Studi : Kimia

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Penelitian : Studi Dinamika Molekular Kompleks Glibenklamid SUR Sel β
Pankreas dalam Aktivitasnya sebagai Obat Antidiabetes

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

Malang, 26 Mei 2025
Yang membuat pernyataan,



Hany'atul Muflihah
NIM. 200603110100

MOTTO

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّى يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ

“Sesungguhnya Allah tidak mengubah keadaan suatu kaum hingga mereka merubah apa yang ada pada diri mereka” (QS. Ar-Ra’d:11)

Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum jika mereka tidak mau berusaha mengubah keadaan diri mereka sendiri. Perbaiki apa yang mampu kamu perbaiki, ubah apa yang mampu kamu ubah, dan jangan memikirkan hasil yang bukan tanggung jawab kamu, biarlah Rabbmu yang mengaturnya untukmu dan selalu libatkan Allah dalam segala urusanmu.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbil'alamin, rasa syukur tiada henti kehadiran Allah SWT yang telah menitipkan takdir terbaik dari do'a-do'a yang senantiasa dipanjatkan sehingga tugas akhir saya yang jauh dari kata sempurna ini dapat terselesaikan dengan baik. Alunan Al-Fatihah, disertai dengan shalawat, dan do'a tanpa henti, saya persembahkan karya sederhana ini kepada:

- Kedua orang tua saya tercinta, Bapak Achmad Rabu dan ibu Suharti yang doa dan ridanya menjadi jembatan menuju ridha Ilahi, yang cinta dan ketulusannya tak pernah pudar, yang tanpa lelah memberikan dukungan materi maupun non-materi, motivasi, semangat, dan do'a yang selalu mustajab untuk saya sehingga saya bisa menyelesaikan perkuliahan ini dari awal hingga akhir. semoga Allah membalas segala kebaikan kalian dengan surga-Nya. Aamiin.
- Adik Muhammad Adib Ulin Ni'am yang aku sayangi, yang selalu ada dalam suka dan duka, terima kasih atas doa dan dukungan yang menguatkan, dan menjadi motivasi untuk menyelesaikan tugas akhir ini.
- Sahabat terbaikku selama di Malang, Uswatun Hasanah dan Nila Cantika Pangesti yang selalu memberi dukungan, doa dan berbagi kegembiraan kepada saya.
- Teman-teman El-Fath 2021 Mahmiyah, Pradina, Firoh, Diva, Zakiyyah, Ica, dek Chorida, Nabila dan teman-teman BPH El-Fath *batch*'4 dengan kerandomannya. Terimakasih telah memberi semangat, dan berbagi candaan kepada saya.
- Teman-teman Santri Lembaga Tinggi Pesantren Luhur Malang terkhusus Dila, Ella, teman-teman kesejahteraan santri, sanusa dan soul. Terimakasih atas banyaknya pengalaman yang berharga. Terimakasih atas tindakan baik serta dukungannya.
- Teman-teman kimia 2020 (AURUM) yang telah memberikan pengalaman dan perjalanan hidup bagi saya.
- Untuk seseorang yang belum bisa ditulis disini, namun sudah tertulis jelas di *Lauhul Mahfudz*. Terimakasih sudah menjadi salah satu motivasi saya dalam menyelesaikan tugas akhir ini sebagai bentuk saya memantaskan diri. Walaupun saat ini saya tidak mengetahui keberadaannya entah di belahan bumi bagian mana. Sampai bertemu di titik terbaik menurut takdir, di waktu yang tepat, dan di tempat terbaik dengan penjagaan terbaik.
- *Last but not least*. Terimakasih untuk Hany'atul Muflihah, diri saya sendiri yang telah bekerja keras dan berjuang sejauh ini. Terimakasih sudah mau mengendalikan diri dari berbagai tekanan dan tidak pernah menyerah dalam situasi sesulit apapun. Berbahagialah selalu, kamu berharga, kamu hebat. *Proud of myself*.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah Swt. yang telah memberikan rahmat dan hidayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Studi Dinamika Molekular kompleks Glibenklamid SUR Sel β Pangkreas dalam Aktivitasnya Sebagai Obat Antidiabetes”** ini tepat pada waktunya. Selawat serta salam tak lupa kita curahkan kepada Nabi Muhammad saw. yang telah menunjukkan jalan kebenaran di dunia dan akhirat kepada umat manusia. Skripsi ini dapat diselesaikan berkat uluran tangan dan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan banyak terima kasih yang setulusnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H.M. Zainuddin, MA. selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Ibu Prof. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Ibu Rachmawati Ningsih, M.Si. selaku ketua Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Himmatul Baroroh, M.Si. selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan selama proses penyusunan proposal penelitian sampai dengan skripsi.
5. Bapak Oky Bagus Prasetyo, M.Pd.I. selaku Pembimbing yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan selama proses penyusunan proposal penelitian sampai dengan skripsi.
6. Ibu Dr.Suci Amalia, M.Sc dan Ibu Lilik Miftahul Khoiroh, M.Si yang telah memberikan saran dan pemahaman tentang penelitian saya.
7. Ibu Nur Aini, M.Si selaku dosen wali yang memberikan motivasi kepada penulis untuk selalu berusaha dan berdo'a dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Akhir, hanya ucapan maaf yang dapat penulis sampaikan. Penulis menyadari bahwa skripsi yang ditulis ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun akan penulis nanti demi kesempurnaan skripsi ini.

Malang, 26 Mei 2025

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	Error! Bookmark not defined.
MOTTO	ix
HALAMAN PERSEMBAHAN	xi
KATA PENGANTAR.....	xiii
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
ABSTRAK.....	xxi
ABSTRACT.....	xxiii
مستخلص البحث	xxv
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Batasan Masalah	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
2.1 Diabetes Melitus.....	5
2.2 Antidiabetes Oral Golongan Sulfonilurea	6
2.3 Sulfonilurea Receptor (SUR).....	7
2.4 Simulasi Dinamika Molekul	8
2.4.1 Medan Gaya	9
2.4.2 Ansambel NVT	9
2.4.3 Ansembel NPT	10
2.5 Teknik Studi Dinamika Molekular	11
2.5.1 Kotak Studi	11
2.5.2 PBC	11
2.6 Analisis.....	12
2.6.1 RMSD	12
2.6.2 RMSF	12
2.7 Aplikasi Komputasi.....	13
2.7.1 PyMol	13
2.7.2 UCSF Chimera	13
2.7.3 YASARA Dynamics	13
 BAB III METODE PENELITIAN	 15
3.1 Pelaksanaan Penelitian.....	15
3.2 Alat dan Bahan.....	15
3.2.1 Alat	15
3.2.2 Bahan	15
3.2.3 Rancangan Penelitian.....	15
3.3 Tahapan penelitian	15
3.4 Prosedur Penelitian	16
3.4.1 Persiapan Struktur Protein dan Ligan	16
3.4.2 Pembuatan Sistem Simulasi	16
3.4.3 Minimisasi Energi.....	16
3.4.4 Ekuilibraasi Sistem	16
3.4.5 Simulasi Dinamika Molekuler.....	16
3.4.6 Analisis Data.....	16

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	17
4.1 Preparasi Makromolekul Sel β Pankreas.....	17
4.2 Simulasi Dinamika Molekuler	18
4.3 Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekuler	19
4.3.1 Dinamika Ikatan Hidrogen terhadap Waktu.....	19
4.3.2 Root Mean Square Deviation (RMSD)	20
4.3.3 Root Mean Square Fluctuation (RMSF)	24
BAB V PENUTUP	27
5.1 Kesimpulan	27
5.2 Saran	27
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1	Struktur senyawa glibenklamid	6
Gambar 2. 2	subunit kir6 dan 4 subunit SUR	7
Gambar 2. 3	Algoritma dasar MD	9
Gambar 2. 4	PBC dalam dua dimensi	11
Gambar 4. 1	Struktur kompleks sulfonilurea dan Glibenklamid	17
Gambar 4. 2	Simulasi sistem.....	18
Gambar 4. 3	Grafik Jumlah Ikatan Hidrogen	19
Gambar 4. 4	Visualisasi kompleks sulfonilurea pada (A) 0 ns dan (B) 100 ns	20
Gambar 4. 5	Nilai RMSD Kompleks Sulfonilurea-Glibenklamid.....	22
Gambar 4. 6	Nilai RMSD Ligan Glibenklamid.....	23
Gambar 4. 7	Grafik RMSF.....	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rancangan Penelitian.....	33
Lampiran 2. Diagram Alir	34
Lampiran 3. Script YASARA	36
Lampiran 4. Data.....	85
Lampiran 5. Risk Assesment	90

ABSTRAK

Muflihah, Hany'atul. 2025. **Studi Dinamika Molekular Kompleks Glibenklamid SUR Sel β Pankreas Dalam Aktivitasnya Sebagai Obat Antidiabetes**. Skripsi. Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Himmatul Baroroh, M.Si; Pembimbing II: Oky Bagas Prasetyo, M.Pd.I

Kata Kunci: Diabetes Mellitus, Glibenklamid, Dinamika Molekular, YASARA Dynamics

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolisme yang terjadi pada pankreas yang ditunjukkan dengan peningkatan gula darah atau kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan jumlah insulin yang diproduksi pankreas. Glibenklamid adalah obat antidiabetes oral untuk pasien hiperglikemik yang meningkatkan pelepasan insulin endogen dan menurunkan kadar glikogen serum. Tujuan dari penelitian ini adalah perubahan struktur 3D dan stabilitas kompleks-GBM Sel β pankreas. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah dinamika molekuler yang dilakukan menggunakan perangkat lunak YASARA Dynamics dengan simulasi membran selama 100 ns. Parameter yang dijelaskan meliputi Root Mean Square Deviation (RMSD), Root Mean Square Fluctuation (RMSF), serta analisis ikatan hidrogen. Dari penelitian yang telah dilakukan, memperoleh hasil RMSD sebesar 1.36 nm selama simulasi 100 ns yang menunjukkan kestabilan struktural relatif dengan fluktuasi yang dapat diterima untuk sistem biomolekuler. Analisis RMSF menunjukkan bahwa sebagian besar residu memiliki nilai RMSF di bawah 3 Å. Secara keseluruhan, ini menunjukkan bahwa protein kompleks SUR dan senyawa antidiabetes tetap stabil dan mampu mempertahankan interaksi penting yang diperlukan untuk merangsang pelepasan insulin. Penemuan ini membuka peluang untuk merancang dan menguji senyawa baru yang memiliki struktur atau cara kerja serupa dengan glibenklamid sebagai alternatif atau pengembangan lebih lanjut dari terapi antidiabetes.

ABSTRACT

Muflihah, Hany'atul. 2025. **Study of the Molecular Dynamics of the Glibenclamide SUR Complex in Pancreatic β Cells in Its Activity as an Antidiabetic Drug**. Thesis. Departement of Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, State Islamic University, Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor I: Himmatul Baroroh, M.Si; Supervisor II: Oky Bagas Prasetyo, M.Pd.I

Keywords: Diabetes Mellitus, Glibenclamide, Molecular Dynamics, YASARA Dynamics

Diabetes mellitus (DM) is a disease caused by metabolic disorders in the pancreas, characterized by elevated blood sugar levels or hyperglycemia, resulting from reduced insulin production by the pancreas. Glibenclamide is an oral antidiabetic drug for hyperglycemic patients that increases the release of endogenous insulin and reduces serum glycogen levels. The objective of this study was to investigate changes in the 3D structure and stability of the GBM- β cell complex of the pancreas. The method used in this study was molecular dynamics performed using YASARA Dynamics software with membrane simulations over 100 ns. The parameters described include Root Mean Square Deviation (RMSD), Root Mean Square Fluctuation (RMSF), and hydrogen bond analysis. From the study conducted, an RMSD value of 1.36 nm was obtained during the 100 ns simulation, indicating relative structural stability with acceptable fluctuations for a biomolecular system. RMSF analysis showed that most residues had RMSF values below 3 Å. Overall, this indicates that the SUR complex protein and antidiabetic compound remain stable and capable of maintaining the important interactions required to stimulate insulin release. This discovery opens up opportunities to design and test new compounds that have a structure or mode of action similar to glibenclamide as an alternative or further development of antidiabetic therapy.

مستخلص البحث

هنية المفلحة. ٢٠٢٥. دراسة الديناميكا الجزيئية لمركب غليبينيكلاميد SUR في خلايا β البنكرياس في نشاطه كدواء مضاد لمرض السكري. قسم الكيمياء، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة إسلام نيجيري مولانا مالك إبراهيم مالانج. المشرف الأول: همتول بارورو، م. سي؛ المشرف الثاني: أوكي باغاس براسيتيو، م.د.إ.

الكلمة الرئيسية: داء السكري، غليبينيكلاميد، ديناميكا الجزيئية، YASARA Dynamics

داء السكري (DM) هو مرض ناتج عن اضطراب في التمثيل الغذائي يحدث في البنكرياس، ويتميز بارتفاع مستوى السكر في الدم أو حالة فرط سكر الدم الناتجة عن انخفاض كمية الأنسولين التي ينتجها البنكرياس. غليبينيكلاميد هو دواء مضاد للسكري عن طريق الفم مرضى فرط سكر الدم، يعمل على زيادة إفراز الأنسولين الداخلي وخفض مستوى الجلوكوز في الدم. الهدف من هذا البحث هو تغيير الهيكل ثلاثي الأبعاد واستقرار مركب GBM في خلايا β البنكرياس. الطريقة المستخدمة في هذا البحث هي الديناميكا الجزيئية التي أجريت باستخدام برنامج YASARA Dynamics مع محاكاة الغشاء لمدة ١٠٠ نانو ثانية. المعلومات الموضحة تشمل الانحراف المربع المتوسط الجذري (RMSD) والتذبذب المربع المتوسط الجذري (RMSF) وتحليل الروابط الهيدروجينية. من الدراسة التي أجريت، تم الحصول على نتيجة RMSD تبلغ ١.٦٣ نانومتر خلال محاكاة ١٠٠ نانو ثانية، مما يدل على استقرار هيكلي نسبي مع تقلبات مقبولة للنظام الجزيئي الحيوي. أظهر تحليل RMSF أن معظم البقايا لها قيمة RMSF أقل من ٣ Å. بشكل عام، هذا يشير إلى أن البروتين المركب SUR والمركب المضاد لمرض السكري يظلان مستقرين وقادرين على الحفاظ على التفاعلات المهمة اللازمة لتحفيز إفراز الأنسولين. هذا الاكتشاف يفتح الباب لتصميم واختبار مركبات جديدة ذات بنية أو طريقة عمل مشابهة للغليبينيكلاميد كبديل أو تطوير إضافي للعلاج المضاد لمرض السكري.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masyarakat Indonesia mengalami transformasi besar dalam gaya hidup dan pola makan sebagai salah satu negara berkembang (Tandi, 2017). Gaya hidup yang tidak sehat seperti kurangnya aktivitas fisik, diet yang tidak sehat dan pola makan yang tidak seimbang dapat menyebabkan obesitas. Gaya hidup yang tidak sehat ini menyebabkan banyak penyakit di dalam tubuh, salah satunya adalah diabetes melitus (DM) (Ardiani, 2001). Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolisme yang terjadi pada pankreas yang ditunjukkan dengan peningkatan gula darah atau kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan jumlah insulin yang diproduksi pankreas. Indonesia adalah negara keempat dengan pasien diabetes terbanyak dibelakang Amerika Serikat, China, dan India. Dari data WHO (*World Health Organization*) menunjukkan bahwa ada 171 juta penderita DM di seluruh dunia saat ini, dan diperkirakan akan meningkat dua kali lipat hingga 366 juta pada tahun 2030, dibandingkan tahun 2000 (Lestari *et al.*, 2021).

Sindroma klinik diabetes mellitus terdiri dari poliuria, polidipsia, dan polifagia, ditambah peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (kadar glukosa puasa harus lebih dari 126 mg/dl, kadar glukosa postprandial harus lebih dari 200 mg/dl, atau kadar glukosa sewaktu harus lebih dari 200 mg/dl) (Kurniawaty, 2014). Peningkatan kadar glukosa yang beredar dalam darah merupakan salah satu tanda diabetes mellitus. Ini terjadi karena penghancuran sel pankreas yang tidak mencukupi untuk menghasilkan insulin atau ketika sel-sel tubuh tidak menanggapi insulin dengan baik. Penyakit DM ini sangat berbahaya dan tidak dapat disembuhkan. Pilihan utama untuk pengobatan DM adalah penggunaan obat sulfonilurea generasi kedua yaitu glibenklamid.

Glibenklamid adalah obat antidiabetes oral untuk pasien hiperglikemik yang meningkatkan pelepasan insulin endogen dan menurunkan kadar glikogen serum. Menurut Sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS), Glibenklamid diklasifikasikan sebagai kelas II dengan kelarutan rendah dalam air dengan permeabilitas yang baik (Ali *et al.*, 2011). Glibenklamid memiliki waktu paruh plasma ($t_{1/2}$) sekitar 4-6 jam, dengan metabolisme silang pertama di hati sebanyak 50% (Mutalik dan Udupa, 2004). Kepatuhan pasien menjadi sangat penting dalam menggunakan Glibenklamid karena masa konsumsinya yang lama.

Glibenklamid, obat oral yang termasuk dalam golongan sulfonilurea generasi II, memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang sekresi insulin dari granul sel beta pankreas. Hal ini dicapai melalui interaksinya dengan kanal K yang sensitif terhadap ATP pada membran, yang memungkinkan ion masuk ke dalam sel beta pankreas. Mekanisme kerja glibenklamid pada sel beta pankreas dapat meningkatkan sekresi insulin melalui penutupan kanal K⁺, yang menyebabkan depolarisasi, dan insulin dapat dikeluarkan melalui eksositosis (Alinu & Malau., 2022).

Pengujian awal antidiabetes dapat dilakukan secara komputasi. Penemuan dan penelitian obat baru dapat dilakukan melalui kemajuan teknologi seperti komputer. Meskipun metode *in silico* yang digunakan untuk menemukan obat baru yang belum ditemukan di zaman nabi, Allah Swt. memberi kita perintah untuk selalu berpikir dan belajar agar kita dapat memahami pengetahuan baru. Allah berfirman dalam surah Al-Ankabut ayat 43:

وَتِلْكَ الْأَمْثَالُ نَضْرِبُهَا لِلنَّاسِ وَمَا يَعْقِلُهَا إِلَّا الْعَالِمُونَ

Artinya: "Dan perumpamaan-perumpamaan itu Kami buat untuk manusia. Namun, tidak ada yang memahaminya, kecuali orang-orang yang berilmu."

Ayat di atas dalam Tafsir Al-Misbah menjelaskan bahwa maksud firman Allah tentang *amtsal* Al-Qur'an menjelaskan bahwa tidak ada yang memahaminya kecuali orang-orang 'alim (Quraish Shihab, 2002). Menurut Tafsir Ibnu Katsir, Imam Ahmad diberitahu oleh Ishaq ibnu Isa dan Ibnu Lahi'ah dari Abu Qubail, dari Amr ibnu as ra yang mengatakan bahwa dia hafal seribu tamsil dari Rasulullah saw. Ini adalah keutamaan besar bagi Amr ibnu As, karena Allah berfirman, "Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia, dan tiada yang memahaminya kecuali orang-orang yang berilmu" (Ibnu Katsir, 2000).

Target pegujian ini adalah *reseptor sulfonylurea* (SUR) pada sel beta pankreas. SUR1 menunjukkan sensitivitas tinggi terhadap obat sulfonilurea, seperti glibenklamid, glipizid, dan glimepirid, karena adanya situs pengikatan khusus yang memiliki afinitas tinggi terhadap molekul-molekul tersebut. Ketika obat sulfonilurea berikatan dengan SUR1, hal ini menyebabkan inhibisi saluran K_{ATP} , yang pada akhirnya menginduksi depolarisasi membran sel beta, membuka saluran kalsium (Ca^{2+}), dan meningkatkan sekresi insulin. SUR bekerja dengan mengikat obat golongan sulfonilurea, yang menyebabkan sekresi insulin dari sel beta pankreas (Oh *et al.*, 2012).

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Ramadhan (2021) menunjukkan bahwa uji awal ditargetkan pada SUR karena diketahui bekerja spesifik terhadap obat oral golongan sulfonylurea. Metode penambatan molekul (*molecular docking*) adalah sistem komputasi pada skrining biologi, yang dapat digunakan untuk menyelidiki mekanisme interaksi antara SUR dan glibenklamid. *Molecular docking* dapat memberikan fleksibilitas tinggi untuk ligan, protein disimpan kurang tetap atau memiliki fleksibilitas terbatas untuk sisa yang ada di dalam atau di dekat situs aktif. Hal ini meningkatkan secara eksponensial kompleksitas ruang dan waktu komputasi. Meskipun demikian, membuat inhibitor struktur tunggal yang kaku atau molekul obat dapat menghasilkan hasil yang tidak tepat. Maka dari itu, pada penelitian ini menggunakan metode *dinamika molekular* sebagai alat pasca pemrosesan untuk memvalidasi dan menyempurnakan solusi *docking* karena metode tersebut memiliki kekurangan.

Dinamika molekular adalah simulasi komputer yang mengamati pergerakan interaksi molekul-molekul dengan saling menarik, mendorong, dan menabrak molekul satu sama lain. Karena masing-masing protein memiliki karakteristik stabilitas termal yang unik, teknik ini

dapat digunakan untuk mempelajari struktur protein, stabilitas enzim atau protein, perubahan konformasi, pelipatan protein, pengangkutan ion, dan sebagainya. Terdapat beberapa fungsi dari dinamika molekuler mempelajari interaksi antar atom dan molekul, memahami perubahan struktur molekul, menganalisis stabilitas kompleks molekul, mengamati reaksi kimia secara mikroskopik, menghitung properti termodinamika dan kinetika, menggantikan atau melengkapi eksperimen fisik, desain dan optimasi material atau obat (Prayoga *et al.*, 2018). Penelitian mengenai dinamika molekuler pernah dilakukan oleh Mazyadi (2023) pada kompleks FGF2-FGFR1 heparin 8 dan 12, setelah dilakukan simulasi dinamika molekuler menghasilkan bahwa heparin 12 lebih stabil dari pada heparin 8.

Simulasi dinamika molekuler menghasilkan data berupa hasil analisis yang tersimpan dalam file *report.html* berisi RMSD, RMSF, dan interaksi hidrogen. Nilai RMSD memiliki fungsi mengamati bagaimana konformasi berubah selama simulasi. Nilai RMSF memiliki fungsi mengidentifikasi bagian molekul yang fleksibel untuk membedakan bagian molekul peptida yang fleksibel dan residu dengan nilai RMSF rendah yang dianggap memiliki kestabilan yang lebih baik (Fakih *et al.*, 2020).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ramadhan (2021) pada senyawa glibenklamid sebagai antidiabetes menjelaskan bahwa proses *redocking* menghasilkan nilai energi sebesar -9,44 kkal/mol dan menghasilkan interaksi intermolekular ikatan hidrogen, van der Waals, interaksi nonkovalen dan unfavorable donor-donor. Berdasarkan uraian diatas, maka dalam penelitian ini akan dilakukan studi dinamika molekuler kompleks-SUR sel β pankreas dalam aktivitasnya sebagai obat antidiabetes untuk mengetahui stabilitas dan konformasi selama simulasi sebagai obat antidiabetes.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana perubahan struktur 3D kompleks glibenklamid SUR sel β pankreas selama waktu simulasi studi dinamika molekuler 100 ns?
2. Bagaimana stabilitas interaksi kompleks glibenklamid SUR sel β pankreas ditinjau dari interaksinya selama simulasi dinamika molekuler sebagai obat antidiabetes?

1.3 Tujuan

Adapun tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Mengetahui perubahan struktur 3D kompleks glibenklamid SUR sel β pankreas selama waktu simulasi?
2. Mengetahui stabilitas interaksi kompleks glibenklamid SUR sel β pankreas ditinjau dari parameter energi interaksinya selama simulasi dinamika molekuler sebagai obat antidiabetes?

1.4 Batasan Masalah

1. Sampel berasal dari PDB (*Protein Data Bank*).
2. Metode yang digunakan adalah studi dinamika molekular dengan running 100ns.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan pengetahuan mengenai glibenklamid untuk obat antidiabetes dan berkontribusi dalam pengembangan ilmu sains, agama, dan bidang kimia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolisme yang terjadi pada pankreas yang ditunjukkan dengan peningkatan gula darah atau kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan jumlah insulin yang diproduksi pankreas. Indonesia adalah negara keempat dengan pasien diabetes terbanyak dibelakang Amerika Serikat, China, dan India. Dari data WHO (*World Health Organization*) menunjukkan bahwa ada 171 juta penderita DM di seluruh dunia saat ini, dan diperkirakan akan meningkat dua kali lipat hingga 366 juta pada tahun 2030, dibandingkan tahun 2000 (Lestari *et al.*, 2021).

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolik yang ditunjukkan secara klinis. Kondisi hiperglikemia, yang dikenal sebagai gula darah tinggi dalam tubuh manusia, adalah tanda penyakit ini. Kondisi tersebut dapat disebabkan oleh kesalahan dalam sekresi insulin, kesalahan dalam kerja insulin, atau salah satunya. Salah satu tanda diabetes melitus adalah kadar gula darah tinggi atau hiperglikemia. Beberapa orang dengan diabetes juga mungkin menunjukkan tanda-tanda lain (Sudoyo *et al.*, 2014). Poliuria, polidipsia, dan polifagia, disertai dengan peningkatan glukosa darah atau hiperglikemia, adalah sindroma klinik yang sering terjadi pada diabetes mellitus. Kira-kira setengah dari glukosa yang dikonsumsi dalam keadaan normal dimetabolisme sepenuhnya menjadi karbon dioksida dan air, 5% diubah menjadi glikogen, dan 30-40% diubah menjadi lemak. Pada DM, semua proses tersebut terhambat. Glukosa tidak dapat masuk ke sel sampai metabolisme protein dan lemak menghasilkan sebagian besar energi (Kurniawaty, 2014). Menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2010 diabetes mellitus terbagi menjadi 4 jenis, yaitu:

- a. Diabetes Melitus tipe 1 atau *Insulin dependent Diabetes Mellitus* (IDDM). DM tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan oleh sistem kekebalan. Pada kondisi ini, sekresi insulin rendah atau sama sekali tidak ditemukan, dan tingkat protein C-peptida rendah atau sama sekali tidak ditemukan. Ketoasidosis adalah gejala klinis pertama dari penyakit ini.
- b. Diabetes Melitus Tipe 2 atau *Insulin Non-dependent Diabetes Mellitus*/NIDDM. DM tipe 2 ini terjadi resistensi insulin yang merupakan penurunan kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan menghambat produksi glukosa oleh hati, menghalangi insulin untuk membawa glukosa ke dalam jaringan. Karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin yang tidak aktif karena kadarnya masih tinggi dalam darah) dapat menyebabkan defisiensi relatif insulin. Ini dapat menyebabkan sekresi insulin berkurang pada adanya glukosa dan bahan sekresi insulin lain, sehingga sel beta pankreas menjadi desensitisasi terhadap adanya glukosa.
- c. Diabetes Mellitus Tipe Lain. Jenis DM ini dapat disebabkan oleh berbagai sumber lain. Misalnya, kelainan fungsi sel beta, kelainan kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas,

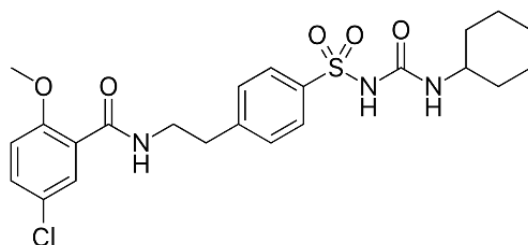
penyakit metabolik endokrin lainnya, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun, dan kelainan genetik lainnya.

- d. Diabetes Gestasional. DM gestasional terjadi selama masa kehamilan. Pada masa tersebut intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. Selama kehamilan, diabetes gestasional dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi. Penderita diabetes gestasional memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita diabetes menetap selama lima hingga sepuluh tahun setelah melahirkan.

2.2 Antidiabetes Oral Golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea (SUs) memiliki kemampuan untuk merangsang sekresi insulin endogen dengan menghalangi saluran potasium adenosin triposfat-sensitif (KATP) pada sel beta pankreas. Ini terjadi dengan pengikatan unit Sulfonilurea receptor (SUR) pada sel beta pankreas, yang menghentikan masuknya ion K^+ dan menyebabkan terjadi depolarisasi membran dan ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel (Kalra dan Ghupta, 2015).

Glibenklamid adalah obat yang sering digunakan untuk mengobati diabetes mellitus (DM) tipe 2, yang merupakan penyakit dengan kondisi serius yang membutuhkan pengawasan teratur. Fungsi glibenklamid sendiri adalah untuk menstimulasi sel β pankreas untuk mengeluarkan insulin, yang merupakan cara yang serius untuk mengobati diabetes. Sediaan tablet antidiabetes dapat berupa glibenklamid tunggal atau campuran dari beberapa obat (Tresnawati dan Saputri, 2016).



Gambar 2. 1 Struktur senyawa glibenklamid

Glibenklamid (Gambar 2.1) salah satu obat oral golongan sulfonilurea yang paling populer, memiliki efek antidiabetes yang kuat. Namun, jika dikonsumsi berlebihan, glibenklamid memiliki efek samping hipoglikemik yang sangat parah. Oleh karena itu, konsumsi glibenklamid harus dilakukan setiap satu kali sehari. Jika glibenklamid dikonsumsi terlalu lama, efektivitasnya akan berkurang (Husyanti, 2016; Nugroho, 2006; Putra, dkk, 2017). Glibenklamid bekerja untuk meningkatkan sekresi insulin dengan menutup kanal kalium yang sensitif pada ATP, reseptor 1 sulfonilurea (SUR1) di sel beta pankreas. Penutupan SUR1 menyebabkan potensial membran sel menjadi kurang negatif, yang menyebabkan kanal kalsium terbuka (Alinu Mulki & Malau, 2022).

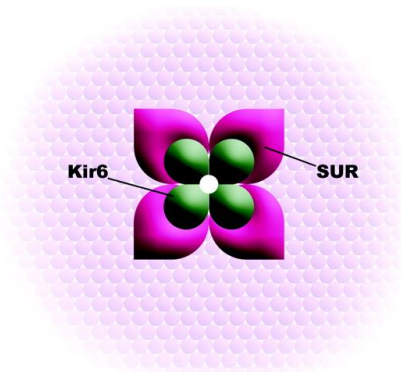
Mekanisme kerja glibenklamid yaitu merangsang sekresi hormon insulin dari granula sel-sel β pulau-pulau Langerhans pankreas. Interaksinya dengan ATP - *sensitive* K channel

pada membran sel-sel β menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Setelah terbukanya kanal Ca, maka ion Ca^{2+} akan masuk ke dalam sel β kemudian merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin (Suherman, 2007).

2.3 Sulfonilurea Receptor (SUR)

Target utama obat oral golongan sulfonilurea adalah kanal kalium, yang bertanggung jawab secara signifikan untuk mengontrol potensi membran sel beta pankreas. Konsumsi obat ini menyebabkan penutupan K_{ATP} , yang mengakibatkan depolarisasi membran sel beta pankreas. Dalam proses depolarisasi membran ini, kanal Ca^{2+} (kalsium) terbuka, yang memungkinkan ion kalsium ekstraseluler masuk, dan meningkatkan konsentrasi ion kalsium dalam sel. Ini menyebabkan pembentukan granul yang mengandung insulin, yang kemudian dilepaskan ke darah.

Saluran K_{ATP} memiliki fungsi sebagai sensor keadaan metabolisme sel dan memasangkan metabolisme sel dengan potensial membran. K_{ATP} merupakan suatu kompleks hetero-oktamerik yang terdiri dari 4 jenis subunit Kir6.x dan 4 reseptor sulfonilurea (SUR) ditunjukkan pada gambar 2.1. Kir6.x mengatur pengangkatan kalium (K^+) yang kuat secara internal dan mirip dengan tetramer yang dapat membentuk suatu lubang kanal. Kir6.x memiliki dua macam isoform yaitu Kir6.1 dan Kir6.2, yang keduanya diekspresikan dalam jantung, dengan Kir6.2 sebagai bentuk dominan di sarkolema (Nichols, 2006).



Gambar 2. 2 subunit kir6 dan 4 subunit SUR

SUR adalah protein ABC atipikal yang berikatan dengan subunit Kir6 untuk membentuk saluran K_{ATP} fungsional. Terdapat dua isoform SUR, SUR1 dan SUR2, yang terakhir ini memiliki dua varian sambungan utama, SUR2A dan SUR2B. Pada tikus, terdapat 2 varian sambungan tambahan. Yang pertama mengkodekan transkrip tanpa ekson 14 dan hanya ditemukan di jantung. Yang kedua ditandai dengan penyambungan ekson, yang mengkodekan wilayah di sebelah situs Walker A dari NBD1 dan mengubah gerbang saluran. SUR1 dan -2 adalah produk dari gen ABCC8 dan ABCC9, masing-masing. SUR2A sangat diekspresikan di jaringan jantung, sedangkan SUR1 paling banyak diekspresikan di otak dan pankreas.

Ketika obat golongan sulfonilurea berinteraksi dengan SUR, mereka akan terikat dengan afinitas yang sangat tinggi, yang dapat menyebabkan penutupan kanal K⁺. Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa obat golongan sulfonilurea berinteraksi dengan Kir6.2, tetapi dengan afinitas ikatan yang lemah. Semua obat yang dapat merangsang penutupan kanal K⁺ dapat meningkatkan sekresi insulin, tetapi hanya obat yang berinteraksi dengan SUR yang dapat digunakan dalam pengobatan diabetes (Gribble *et al.*, 1998).

Allah berfirman dalam surah Asy-Syu'ara ayat 80:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشفِيْنِي

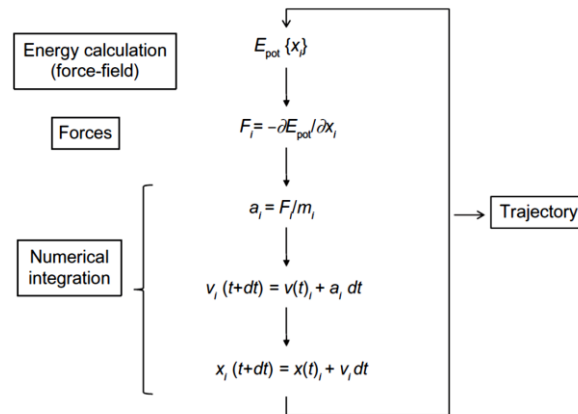
Artinya: “Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkanku.”

Menurut tafsir klasik dengan menggunakan *Tafsir Jalalain*, "Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku" menunjukkan bahwa Allah memiliki otoritas untuk menyembuhkan hamba-hambanya yang sakit. Allah memiliki keputusan untuk memilih menyembuhkan penyakit manusia atau tidak. Namun, manusia juga dituntut untuk mencari tahu bagaimana cara memperoleh kesembuhan. Ayat ini juga menunjukkan bagaimana manusia berperilaku sebagai hamba Allah kepada khaliknya karena ulah dan perbuatan manusia terkadang menyebabkan penyakit. Salah satu contohnya adalah perilaku manusia yang melanggar norma dan protokol kesehatan, yang dapat disebabkan oleh pola hidup dan pola makan yang dilakukan seseorang dalam kehidupan sehari-hari. Sebaliknya, jika manusia dapat berterima kasih atas penyakit yang mereka alami, maka ketika Allah menyembuhkan penyakit manusia, mereka akan benar-benar merasakan dan menikmati kesejahteraan saat mereka sakit (Sismanto & Hamidah, 2022).

2.4 Simulasi Dinamika Molekul

Molecular Dynamic (MD) digunakan untuk menunjukkan gerakan, interaksi, dan dinamika pada tingkat atom dengan memilih ruang tekanan untuk menunjukkan semua interaksi antar atom. Ini dilakukan dengan mengintegrasikan persamaan Newton, yang dapat menunjukkan posisi dan kecepatan atom setiap saat (Sharma *et al.*, 2019).

Data pemodelan komparatif atau struktur eksperimental dapat digunakan untuk menghasilkan model awal sistem. Sistem simulasi dapat digambarkan dalam berbagai tingkat detail. Ketika sistem besar atau simulasi panjang diperlukan, representasi kasar menjadi sangat populer. Namun, representasi atomistik adalah yang mengarah pada representasi terbaik dari sistem aktual. Representasi pelarut sangat penting untuk menentukan sistem. (Filipe & Loura, 2022).



Gambar 2. 3 Algoritma dasar MD

Dinamika molekuler bekerja dengan menghitung gaya antar atom menggunakan medan gaya (*force field*), kemudian memprediksi posisi dan kecepatan atom selanjutnya menggunakan integrasi numerik. Langkah dasar simulasi dinamika molekuler (Hollingsworth & Dror, 2018):

1. Persiapan struktur: Molekul target (protein, ligan, dll.) dimuat.
2. Penambahan pelarut: Sistem dicelupkan dalam air (atau pelarut lain).
3. Minimisasi energi: Menghilangkan tekanan struktural (strain).
4. *Equilibration*: Sistem distabilkan secara termodinamika.
5. Simulasi produksi: Jalannya simulasi utama untuk mengumpulkan data.
6. Analisis: Meliputi analisis RMSD, RMSF, *radius of gyration*, dan energi ikatan.

2.4.1 Medan Gaya

Penghitungan gaya-gaya antar molekul yang membutuhkan waktu lama biasanya diberi nilai cutoff. Interaksi antar atom yang jauh dari nilai *cutoff* diabaikan (Gang, 2008). Fungsi medan gaya dan set parameter diturunkan dari pekerjaan eksperimental dan perhitungan mekanika kuantum tingkat tinggi. Medan gaya "*United-Atom*" berfokus pada atom hidrogen dan karbon dalam gugus metil dan metilen sebagai pusat interaksi, sedangkan medan gaya "*All-Atom*" memberikan parameter untuk setiap jenis atom yang ada dalam suatu sistem, termasuk hidrogen. Untuk meningkatkan efisiensi komputasi, medan gaya "*Coarse-Grained*" digunakan dalam simulasi protein jangka panjang. (Sharma *et al.*, 2019). YASARA memiliki medan gaya internal bernama YASARA2 dan juga mendukung medan gaya eksternal populer seperti AMBER (biasa digunakan untuk sistem biologis), OPLS, CHARMM, dan YAMBER (versi yang lebih ringan dan cepat, turunan dari AMBER) (Krieger & Vriend, 2015).

2.4.2 Ansambel NVT

Ansambel adalah kumpulan dari semua sistem yang mungkin, yang memiliki kondisi mikroskopik berbeda, namun kondisi fisiknya. Jenis-jenis ensemble antara lain yaitu mikrokanonikal (NVE), kanonikal (NVT), isobarik-isothermal (NPT), dan makrokanonikal (μ VT) (Stote, 2011). Dalam ansambel kanonik, volume sistem tetap, dan energi dapat bergerak

melalui batas sistem-lingkungan, tetapi materi tidak. Sistem dapat digambarkan terendam dalam penangas panas pada suhu (T), di mana penangas panas jauh lebih besar daripada sistem. Tidak ada panas yang dilepaskan oleh sistem yang akan meningkatkan suhu lingkungan secara signifikan. Ansambel kanonik berlaku untuk sistem ukuran apa pun; meskipun kita harus menganggap bahwa penangas panas memiliki ukuran relatif yang sangat besar, sistem itu sendiri mungkin kecil atau besar. Sampai sistem dan lingkungan berada dalam kesetimbangan termal, panas (q) akan ditransfer oleh sistem ke dan dari lingkungan karena keduanya berada dalam kontak termal. Oleh karena itu, suhu unit kanonik dapat ditetapkan sebagai konstanta (T), tidak seperti unit mikrokanonik. (Sato, 2003).

2.4.3 Ansembel NPT

Dalam ansambel isothermal-isobarik, energi dapat berpindah melintasi batas, tetapi materi tidak. Volume sistem dapat diubah sedemikian rupa sehingga tekanan internal sistem sebanding dengan tekanan lingkungannya. Sistem isothermal-isobarik direndam dalam penangas panas, mirip dengan ansambel kanonik. Pada suhu (T), di mana panas penangas jauh lebih tinggi daripada system. Ketika tidak ada panas yang dilepaskan oleh sistem yang akan meningkatkan suhu lingkungan secara signifikan. Ensemble isothermal-isobarik adalah kumpulan mekanik statistik yang mempertahankan jumlah total partikel (T) dan suhu (p) yang konstan. Biasanya disingkat NPT, kumpulan ini sangat membantu dalam mengelola sistem fisik di mana volume sistem berubah meskipun tekanan tetap konstan (Sato, 2003).

2.5 Teknik Studi Dinamika Molekular

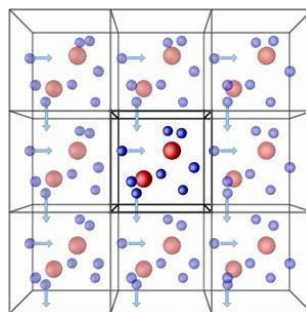
2.5.1 Kotak Studi

Kotak simulasi merupakan suatu proses peniruan dari sesuatu yang nyata beserta keadaan sekelilingnya dalam suatu kotak. Dalam mekanika klasik, atom atau molekul dianggap sebagai titik massa dalam batas tertentu yang masih dapat digunakan. Konsep partikel-partikel berbentuk bola didasarkan pada model paling sederhana untuk menjelaskan materi dan kemudian diberi nama atom. Pasangan atom berinteraksi dengan cara yang memenuhi dua kriteria utama. Yang pertama adalah bahwa interaksi harus mampu menahan tekanan yang disebabkan oleh interaksi lain, yang berarti bahwa pasangan yang saling mendekat akan mengalami gaya tolak-menolak. Kriteria kedua adalah bahwa interaksi harus mengikat pasangan atom satu sama lain sehingga pasangan tersebut akan menarik-menarik satu sama lain jika mereka menjauh. Dalam YASARA, kotak simulasi dapat ditentukan secara otomatis atau manual. Proses umum melibatkan (Hauser *et al.*, 2018):

- Mengelilingi molekul target dengan pelarut (biasanya air) menggunakan perintah seperti *AddSolvent*
- YASARA kemudian membuat kotak simulasi di sekitar sistem berdasarkan parameter seperti margin dari molekul utama.
- Pengguna dapat melihat atau menyesuaikan ukuran kotak melalui GUI atau skrip yas.

2.5.2 PBC

Periodic Boundary Conditions (PBC) memungkinkan simulasi dilakukan dengan menggunakan jumlah partikel yang relatif kecil, sedemikian rupa sehingga partikel mengalami gaya seolah-olah berada dalam fluida. Sistem yang terdiri dari beberapa puluh hingga beberapa ribu atom dengan elektron biasanya digunakan untuk simulasi dinamika molekul. Efek permukaan, yaitu interaksi antara atom dengan dinding, akan mendominasi sistem yang lebih kecil ini. Syarat batas periodik (SBP) dapat digunakan untuk simulasi yang tidak mengutamakan efek ini (Dipojono, 2001). Bayangkan sebuah kotak kubik partikel yang direplikasi ke segala arah untuk memberikan susunan periodik. Sebuah kotak dua dimensi ditunjukkan pada **Gambar 2.4**.



Gambar 2. 4 PBC dalam dua dimensi

Dalam keadaan ini, sel satuan menduplikasi pada simulasi sehingga molekul di setiap sisi sel berinteraksi secara molekuler satu sama lain. Ini memungkinkan sistem simulasi yang lebih kecil untuk berfungsi, mewakili keadaan sebenarnya (**Gambar 2.4**).

Ada dua kriteria utama yang diperlukan untuk mendefinisikan sel satuan periodik, yaitu :

- a. Pembebanan yang terjadi pada batas berlawanan yang sesuai mengikuti pergerakan relatif elemen pada batas sel simulasi.
- b. Terlepas dari jumlah unit berulang / sel satuan yang digunakan untuk menentukan sel yang disimulasikan, profil deformasi dan sifat mekanik sistem harus tetap (Mizzi *et al.*, 2020)

2.6 Analisis

2.6.1 RMSD

RMSD adalah perubahan konformasi kompleks antara protein ligan. RMSD protein yang dihitung berdasarkan perbedaan tulang punggung protein, digunakan untuk mengetahui apakah ada perubahan konformasi protein karena tulang punggung protein dapat mewakili konformasi protein tersebut. Hal ini menunjukkan stabilitas konformasi keseluruhan protein dalam keadaan dinamis selama simulasi. Ketika sistem mencapai tingkat RMSD yang rendah dengan fluktuasi yang konsisten selama seluruh simulasi, sistem diseimbangkan dan distabilkan. Sebaliknya, tingkat fluktuasi yang lebih tinggi menunjukkan stabilitas yang lebih rendah. Selain itu, grafik RMSD yang sangat menyimpang dapat menunjukkan transisi konformasi utama protein menuju konformasi yang stabil dengan ligan (Sharma *et al.*, 2021). Menurut Brooijmans (2009) nilai RMSD dianggap baik jika nilainya kurang dari 2 Å. Jika hasil docking suatu ligan memiliki nilai RMSD lebih dari 2 Å, maka kesalahan prediksi interaksi antara ligan tersebut dengan protein targetnya semakin besar.

2.6.2 RMSF

Sebagai parameter, residu protein (RMSF) menganalisis segmen tertentu protein yang menyimpang dari struktur rata-ratanya, yang umumnya terjadi pada interaksi ligan. Residu protein memainkan peran penting dalam mencapai konformasi yang stabil untuk kompleks protein-ligan. Fluktuasi yang diamati untuk setiap residu menunjukkan tingkat fleksibilitas yang dimilikinya. Oleh karena itu, residu atau sekelompok residu dengan fluktuasi RMSF yang lebih tinggi menunjukkan fleksibilitas yang lebih besar, yang berarti mereka memiliki potensi untuk berinteraksi dengan molekul ligan yang lebih besar. Di sisi lain, residu dengan fluktuasi RMSF yang lebih rendah menunjukkan fleksibilitas yang lebih rendah, yang berarti mereka memiliki potensi untuk berinteraksi dengan molekul ligan yang lebih (Sharma *et al.*, 2021).

2.7 Aplikasi Komputasi

2.7.1 PyMol

Warren Lyford DeLano menciptakan sistem visualisasi molekuler sumber terbuka PyMOL, yang pertama kali dikomersialkan oleh DeLano *Scientific* LLC. Pada tahun 2010, Schrödinger Inc. mengakuisisi PyMOL dan sejak saat itu bertanggung jawab atas pengembangan, perawatan, dan penjualan PyMOL, termasuk semua langganan saat ini. PyMOL menggunakan OpenGL *Extension Wrangler Library* (GLEW) dan *Free OpenGL Utility Toolkit* (*Freeglut*) untuk widget GUI. Selain itu, PyMOL menggunakan *widget toolkit* (Tk) lintas platform. PyMOL adalah salah satu alat visualisasi makromolekul yang paling banyak digunakan saat ini karena dapat menghasilkan film dan gambar molekul makro berkualitas tinggi dalam berbagai representasi, seperti kartun, tulang rusuk, titik, permukaan, bola, tongkat, dan garis. Karena PyMOL ditulis dalam Python, salah satu bahasa pemrograman paling populer, PyMOL dapat membahas plugin Python dengan mudah. Selain membahas visualisasi dan fungsi analisis yang ditingkatkan dalam PyMOL, topik kami juga meluas ke pemodelan protein-ligan, simulasi molekuler (MS), dan penyaringan virtual (VS) dalam PyMOL (Yuan, 2017).

2.7.2 UCSF Chimera

UCSF Chimera adalah sebuah program visualisasi dan analisis molekuler interaktif yang dikembangkan oleh *Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics* (RBVI) di *University of California, San Francisco* (UCSF). Sejak rilis publik pertama Chimera pada Maret 2000, unduhan Chimera telah meningkat secara stabil, mencapai sekitar 1000 per bulan pada saat ini dan jumlah total lebih dari 12.000. Program ini dirancang untuk memungkinkan pengguna menampilkan dan memanipulasi struktur biomolekul, data mikroskopi *cryo-electron*, peta medan potensial, serta berbagai jenis data lainnya yang berhubungan dengan biologi struktural dan kimia komputasi. UCSF Chimera digunakan secara luas dalam bidang bioinformatika, biologi struktural, dan kimia untuk visualisasi struktur 3D protein, DNA, RNA, dan kompleks molekul lainnya, analisis interaksi antar molekul, penyajian data eksperimen seperti X-ray *crystallography* dan cryo-EM, dan pembuatan animasi dan gambar berkualitas publikasi (Pettersen *et al.*, 2004).

2.7.3 YASARA Dynamics

YASARA *Dynamics* (*Yet Another Scientific Artificial Reality Application*) adalah salah satu perangkat lunak yang dirancang khusus untuk melakukan simulasi dinamika molekul dengan efisien dan akurat. YASARA dikembangkan oleh Elmar Krieger dan timnya, dan menjadi populer di kalangan peneliti karena menggabungkan antarmuka grafis yang ramah pengguna dengan kemampuan perhitungan berkualitas tinggi, termasuk integrasi berbagai *force field* seperti AMBER, CHARMM, dan YAMBER. Tidak seperti perangkat lunak lain yang memerlukan pengetahuan pemrograman tingkat lanjut, YASARA menawarkan visualisasi 3D

interaktif dan scripting berbasis bahasa Python yang memungkinkan automasi simulasi dalam skala besar. Selain itu, YASARA mendukung simulasi pada sistem protein besar, DNA/RNA, membran lipid, dan kompleks protein-ligan, baik dalam lingkungan vakum maupun larutan air (solvasi eksplisit) (Krieger & Vriend, 2015).

Salah satu keunggulan utama YASARA *Dynamics* adalah kemampuannya dalam melakukan simulasi dengan akurasi tinggi menggunakan langkah waktu kecil, pengolahan GPU (*Graphics Processing Unit*), dan fitur-fitur canggih seperti *energy minimization*, *binding energy calculation* (MM/PBSA), dan in-silico mutagenesis. YASARA juga sangat fleksibel dalam analisis post-simulasi, seperti menghitung *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), *radius of gyration*, serta analisis *hydrogen bonding* dan kontak hidrofobik. Dalam konteks penelitian modern, penggunaan YASARA *Dynamics* semakin luas, mulai dari desain obat berbasis struktur (*structure-based drug design*), analisis efek mutasi genetik, hingga pemodelan struktur protein yang belum diketahui secara eksperimen. Oleh karena itu, pemahaman terhadap prinsip kerja YASARA serta kemampuannya menjadi sangat penting bagi peneliti di bidang bioteknologi, bioinformatika, dan ilmu farmasi (Krieger & Vriend, 2014).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Pelaksanaan Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Agustus 2024 - Maret 2025 di Laboratorium Kimia Komputasi Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Perangkat keras yang digunakan dalam penelitian ini adalah LENOVO Laptop 18EQK02A dengan spesifikasi AMD 3020e dengan grafik radeon 12 CPU 1.20 GHz RAM 4,00 GB.

Perangkat lunak yang digunakan yaitu sistem operasi Windows 11 Home Single Language 64-bit 10.0 Build 22000, PyMol (TM) 2.5.7, Chimera 1.17.3, YASARA Dynamics.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa molekul tiga dimensi reseptor sulfonylurea dengan kode 6baa dengan format *.pdb*.

3.2.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan komputer. Struktur tiga dimensi protein PDB ID 6BAA di unduh dari RCSB. Struktur tersebut kemudian dibersihkan dari molekul air, ion, atau ligan yang tidak diperlukan dan diperbaiki *missing* residunya menggunakan PyMol. Jika terdapat ligan atau kofaktor, parameterisasi dilakukan menggunakan AutoSMILES atau plugin parameterisasi lain di YASARA. Selanjutnya, sistem ditempatkan dalam kotak simulasi 3D dan dikelilingi oleh molekul air (TIP3P) menggunakan perintah AddSolvent dengan ukuran margin 117 Å dan kemudian dinetralkan dengan ion Na⁺ dan Cl⁻ menggunakan *AddIons*. Setelah itu, energi sistem diminimisasi hingga gradien energi mencapai di bawah 0,239 kcal/mol/Å. Minimisasi energi dilakukan untuk menghilangkan tegangan struktural awal menggunakan algoritma seperti *steepest descent* atau *conjugate gradient*, pada penelitian ini yang digunakan *steepest descent*. Hal ini penting sebelum menjalankan simulasi dinamika molekuler. Lalu, sistem di-ekuilibrasikan secara termodinamika untuk menstabilkan suhu dan tekanan menggunakan kondisi NVT (*isothermal*) dan/atau NPT (*isothermal-isobaric*). Pada penelitian ini system diekuilibrasikan selama 250 ps pada suhu 300 K. Simulasi dijalankan selama 100 ns menggunakan medan gaya AMBER14 dalam YASARA Dynamics.

3.3 Tahapan penelitian

Tahapan dalam penelitian ini adalah:

1. Persiapan Struktur Awal
2. Penambahan Pelarut dan Ion
3. Minimisasi Energi
4. Ekuilibrase
5. Simulasi Produksi
6. Analisis Hasil

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Persiapan Struktur Protein dan Ligan

Struktur protein target (reseptor β sel pankreas) diperoleh dari Protein Data Bank (PDB). Struktur ligan dan protein dibersihkan dari air, ion, dan ligan bawaan menggunakan YASARA Structure. Memperbaiki *missing* residu protein menggunakan PyMol.

3.4.2 Pembuatan Sistem Simulasi

Sistem kompleks ditempatkan dalam kotak simulasi 3D dengan margin 10 Å dari permukaan molekul yaitu, 117 Å. Molekul air (TIP3P) ditambahkan untuk solvasi. Ion Na^+ dan Cl^- ditambahkan untuk menetralkan muatan sistem dan meniru kondisi fisiologis.

3.4.3 Minimisasi Energi

Dilakukan untuk menghilangkan tegangan struktural awal menggunakan algoritma *steepest descent*. Tujuannya adalah mencapai konfigurasi energi rendah sebelum simulasi dinamis.

3.4.4 Ekuilibrase Sistem

Sistem diekuilibrase pada suhu 298 K dan tekanan 1 atm menggunakan algoritma *Berendsen thermostat*. Simulasi ekuilibrase dijalankan selama 250 ps (pikodetik).

3.4.5 Simulasi Dinamika Molekuler

Simulasi produksi dilakukan selama 100 ns (nanodetik). Menggunakan medan gaya AMBER14 yang telah dioptimasi untuk protein dan ligan. Simulasi dijalankan dalam kondisi *Periodic Boundary Conditions* (PBC) untuk meniru lingkungan biologis realistis.

3.4.6 Analisis Data

Hasil simulasi dianalisis menggunakan fitur analisis YASARA `md_analyze.mcr`. Parameter yang dianalisis antara lain:

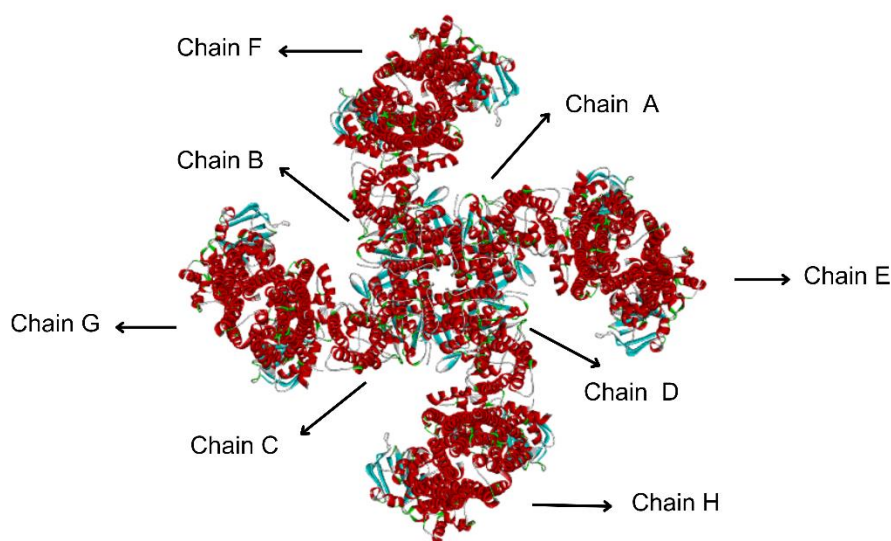
- RMSD (*Root Mean Square Deviation*): Menilai kestabilan kompleks selama simulasi.
- RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*): Menilai fleksibilitas residu.
- Energi interaksi dan ikatan hidrogen: Mengevaluasi kekuatan dan konsistensi interaksi ligan-protein.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Makromolekul Sel β Pangkreas

Makromolekul sel β pankreas didapat dari Protein Data Bank RCSB dengan kode 6BAA dalam format *.pdb*. (**Gambar 4.1**) adalah protein K_{ATP} yang terdiri dari Kir6.x dan SUR (*Sulfonylurea Receptor*). Makromolekul tersebut diperoleh dari metode *Cryo-Em* yang terikat dengan glibenklamid (GBC) dan ATP pada resolusi 3,63 Å. Protein ini tersusun dari 8 chain yaitu A, B, C, D, E, F, G, dan H. Hanya ada 4 chain yang terikat dengan subunit SUR1 yaitu E, F, G dan H, yang secara sekuens dan struktur adalah identik. Pada penelitian ini, hanya digunakan rantai H (chain H) sebagai objek untuk simulasi dinamika molekuler. Pemilihan chain H dilakukan karena alasan praktis, seperti modelnya yang lengkap, posisinya yang mewakili struktur keseluruhan, dan bentuknya yang stabil. Tidak ada perbedaan fungsi atau kekuatan ikatan antara chain H dan rantai SUR1 lainnya, karena semuanya memiliki bentuk yang simetris dan menjalankan fungsi biologis yang sama dalam kompleks protein. Oleh karena itu, penggunaan chain H saja sudah cukup untuk mewakili perilaku umum dari subunit SUR1 ketika dipelajari secara terpisah.



Gambar 4. 1 Struktur kompleks *sulfonylurea* dan Glibenklamid

Selanjutnya makromolekul dipreparasi, fungsi dari preparasi struktur adalah untuk memisahkan makromolekul yang diinginkan dari residu-residu yang lain. Proses preparasi dilakukan menggunakan perangkat lunak PyMol yang digunakan untuk memperbaiki missing residu makromolekul. Setelah itu, menggunakan Chimera 1.17.3 untuk penambahan hydrogen dan muatan.

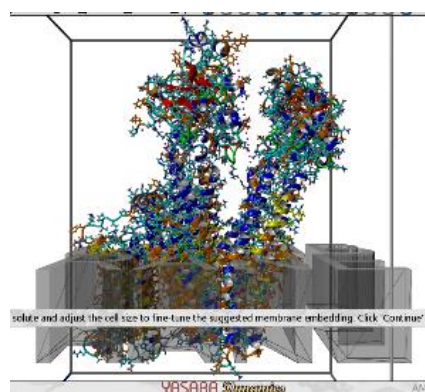
Langkah awal yang dilakukan adalah penambahan hidrogen yang berfungsi untuk reaksi molekuler yang terjadi selama penambatan, seperti ikatan hidrogen dan mengubah kondisi penambatan agar dapat mendekati pH tubuh. Metode AMBER ff14SB standar, bersama dengan metode AM1-BCC lainnya, dipilih sebagai metode penambahan muatan

yang ditambahkan ke dalam atom. Ilmuwan telah mempelajari metode ini secara komputasi dengan menggunakan pelarut model eksplisit untuk simulasi dinamika molekuler. Metode ini memungkinkan mereka menghitung sifat dan gerakan banyak molekul seperti protein, asam nukleat, dan molekul organik (Cieplak et al., 1995).

Dalam penelitian ini, digunakan glibenklamid yang sudah menempel pada makromolekulnya. Jadi, tidak perlu dipisahkan atau dipasang lagi (docking). Sehingga, setelah struktur dipersiapkan, langsung dilakukan simulasi dinamika molekuler dengan program YASARA.

4.2 Simulasi Dinamika Molekuler

Simulasi dinamika molekuler (MD) dilakukan menggunakan perangkat lunak YASARA *Structure* untuk mengetahui kestabilan kompleks antara glibenklamid dengan protein target *sulfonylurea* pada kondisi fisiologis. Simulasi dijalankan selama 100 ns, durasi ini dipilih karena sudah cukup untuk melihat pergerakan dan perubahan struktur kompleks protein ligan. Dalam waktu ini, kita bisa menilai kestabilan interaksi, perubahan bentuk protein, serta pembentukan atau pelepasan ikatan hydrogen. Durasi ini juga sering digunakan dalam penelitian karena seimbang antara akurasi hasil dan efisiensi waktu komputasi. Durasi 100 ns dalam simulasi dinamika molekuler banyak digunakan karena dianggap cukup untuk menggambarkan kestabilan struktur dan interaksi protein-ligan secara menyeluruh (Kumari *et al.*, 2014; Hollingsworth & Dror, 2018; Hospital *et al.*, 2015). Oleh karena itu, penggunaan durasi 100 ns dalam penelitian ini sudah sesuai dengan praktik yang umum dilakukan dalam kajian dinamika molekuler. Menggunakan *force field* AMBER14 dan penyimpanan *snapshot* setiap 101 pikodetik. Kompleks 6BAA di tempatkan dalam *box* solvasi (**Gambar 4.2**) dengan molekul air TIP3P yang diberi ionisasi Na^+ dan Cl^- untuk menetralkan muatan sistem.



Gambar 4. 2 Simulasi sistem

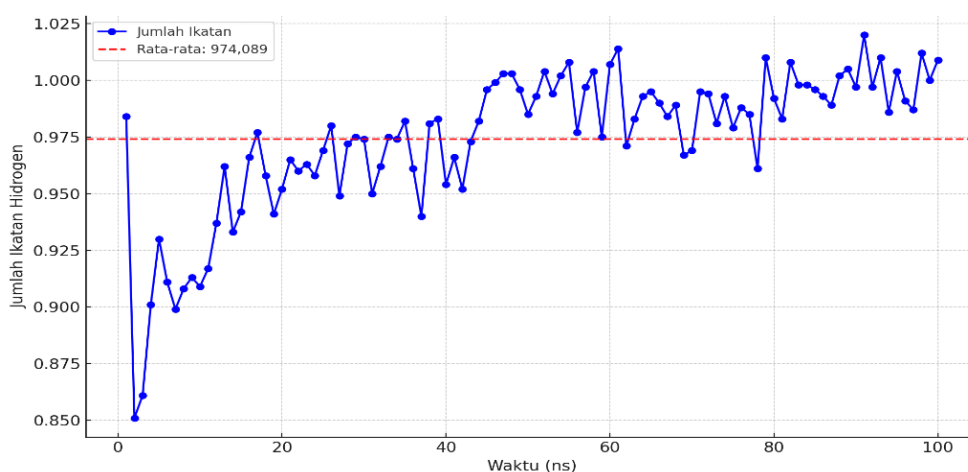
Proses simulasi diawali dengan mempersiapkan *script* `md_runmembrane.mcr` yang berisi durasi, suhu dan tekanan. Selanjutnya mengoptimasi geometri dan minimisasi energi untuk memastikan bahwa kompleks berada dalam konformasi energi yang stabil. Setelah tahap ini, sistem dijalankan pada suhu konstan 300 K (sesuai dengan suhu tubuh manusia),

dengan tekanan atmosfer 1 bar, dan periode waktu integrasi 2 fs. Penggunaan kondisi batas periodik dan ansambel NPT menjaga keseimbangan tekanan dan suhu selama simulasi berlangsung. Setelah proses simulasi selesai, selanjutnya adalah analisa hasil dinamika molekuler dengan menjalankan `md_analyze.mcr`. Hasil analisis akan tersimpan dalam file `report.html` yang berisi interaksi hidrogen, RMSD, dan RMSF.

4.3 Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekuler

4.3.1 Dinamika Ikatan Hidrogen terhadap Waktu

Jumlah ikatan hidrogen merupakan indikator penting dalam stabilitas dan kekuatan interaksi antara ligan dan protein target. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk secara stabil, semakin besar kemungkinan ligan tersebut efektif dalam mengikat target dan menimbulkan efek biologis (Sari et al., 2023).



Gambar 4. 3 Grafik Jumlah Ikatan Hidrogen

Gambar 4.3 memperlihatkan perubahan jumlah ikatan hidrogen antara ligan dan reseptor *Sulfonylurea Receptor* (SUR) dalam sel beta pankreas selama simulasi dinamika molekuler selama 100 nanodetik (ns). Grafik ini memberikan informasi penting tentang seberapa stabil interaksi antara ligan dan reseptor selama waktu simulasi. Ikatan hidrogen adalah salah satu gaya tarik-menarik yang tidak melibatkan ikatan kovalen, tetapi tetap sangat penting untuk menjaga kekuatan dan kestabilan hubungan antara protein dan ligan.

Pada awal simulasi (antara 0 hingga 50 ns), jumlah ikatan hidrogen tampak berfluktuasi atau berubah-ubah cukup banyak. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh proses penyesuaian sistem (disebut fase *equilibration*), dimana semua komponen dalam simulasi masih mencari keseimbangan. Setelah lewat dari 50 ns, jumlah ikatan hidrogen mulai stabil dan cenderung meningkat, lalu tetap stabil hingga akhir simulasi di 100 ns. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi antara ligan dan reseptor menjadi lebih stabil seiring berjalannya waktu.

Fenomena ini menunjukkan bahwa ligan yang diuji mampu membentuk dan mempertahankan ikatan hidrogen yang kuat dan stabil dengan reseptor SUR selama simulasi.

Stabilitas ini menunjukkan bahwa ligan kemungkinan dapat tetap menempel pada bagian aktif dari reseptor SUR dalam waktu yang cukup lama secara biologis. Ikatan hidrogen adalah satu jenis interaksi non-kovalen yang penting dalam menjaga kestabilan kompleks antara molekul. Interaksi ini juga membantu menentukan seberapa kuat (afinitas) dan seberapa spesifik (selektivitas) ligan mengenali dan berikatan dengan targetnya (Pantsar & Poso, 2018).

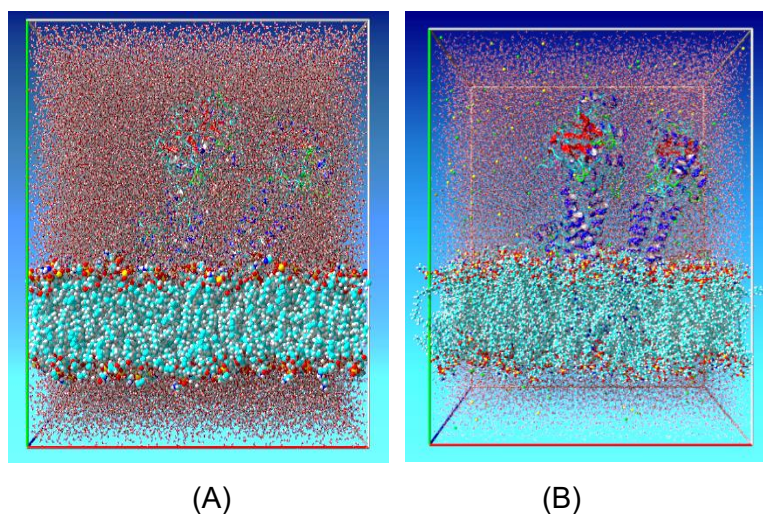
Hal ini menunjukkan tren stabil menandakan bahwa kompleks antara reseptor SUR dan ligan membentuk ikatan hidrogen yang cukup konsisten selama simulasi berlangsung. Hal ini merupakan tanda positif bahwa ligan memiliki kemampuan berikatan dengan kuat pada situs aktif reseptor SUR, sehingga mendukung dugaan bahwa molekul tersebut berpotensi menjadi obat antidiabetes yang efektif.

Jika terjadi peningkatan atau penurunan tajam jumlah ikatan hidrogen di titik-titik tertentu, itu bisa menunjukkan adanya perubahan bentuk (konformasi) atau penataan ulang ikatan akibat interaksi dinamis antar molekul. Fluktuasi semacam ini penting untuk diteliti lebih lanjut, misalnya dengan melihat gerakan molekul secara visual, agar kita bisa memahami bagaimana peran residu-residu penting dalam proses pengikatan ligan.

Secara keseluruhan, data ini memperkuat bahwa ikatan hidrogen adalah salah satu faktor kunci yang perlu diperhatikan dalam menilai standar suatu obat berdasarkan simulasi dinamika molekuler. Jika ikatan ini stabil, maka besar kemungkinan ligan dapat terus berinteraksi kuat dengan targetnya dalam lingkungan biologis.

4.3.2 *Root Mean Square Deviation (RMSD)*

Root Mean Square Deviation (RMSD) merupakan salah satu metode penting dalam evaluasi kestabilan struktur protein atau kompleks protein-ligan selama simulasi dinamika molekuler. Analisis RMSD kompleks-GBM didapatkan dengan `md_analyze.mcr` pada perangkat lunak YASARA. Dalam simulasi ini, nilai RMSD dihitung dengan membandingkan struktur pada setiap waktu dengan struktur awal sebagai acuan.



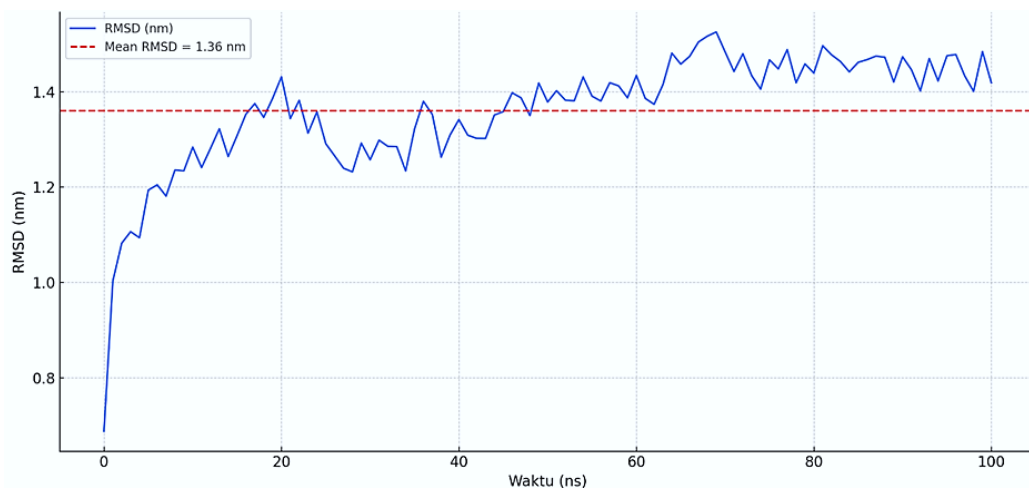
Gambar 4. 4 Visualisasi kompleks 3D sulfonyleurea pada (A) 0 ns dan (B) 100 ns

Nilai RMSD menunjukkan seberapa besar perubahan atau pergeseran struktur sistem selama simulasi berlangsung. **Gambar 4.4** merupakan representasi visual dari sistem simulasi dinamika molekuler kompleks antara protein SUR dan ligan di dalam lingkungan membran. Gambar (A) menunjukkan kondisi sistem pada awal simulasi dinamika molekuler, yaitu pada waktu 0 nanodetik (ns), sedangkan gambar (B) menunjukkan kondisi sistem setelah simulasi dijalankan selama 100 ns. Simulasi ini bertujuan untuk mempelajari bagaimana struktur protein, membran, dan molekul di sekitarnya berubah atau berinteraksi seiring waktu di lingkungan biologis yang disimulasikan secara virtual.

Pada Gambar 4.4 (A) dan 4.4 (B), warna merah kecil banyak yang tersebar di sekeliling sistem adalah molekul air, warna hijau kebiruan menunjukkan membran lipid bilayer, warna ungu menunjukkan transmembrane protein helix, yaitu bagian dari protein yang menembus membran lipid dan biasanya berbentuk α -helix. Pada waktu 0 ns gambar (A), sistem baru saja melalui proses minimisasi energi menggunakan metode *steepest descent*, tanpa mempertimbangkan gaya elektrostatis. Tahap ini dilakukan untuk menghilangkan gaya tolak-menolak yang ekstrem akibat posisi awal atom-atom yang terlalu dekat, sebelum sistem dijalankan dalam simulasi dinamis (Oostenbrink, 2011).

Struktur pada kondisi ini masih terlihat kaku, terorganisir, dan belum mengalami perubahan konformasi signifikan. Membran lipid terlihat padat dan rata, sementara protein dan molekul air tersusun dalam posisi awal yang ditentukan secara sistematis. Ini menandakan bahwa sistem belum menerima pengaruh lingkungan seperti suhu, tekanan, dan interaksi antar-molekul. Setelah simulasi dijalankan selama 100 ns gambar (B), sistem menunjukkan perubahan yang signifikan. Struktur protein mulai menunjukkan perubahan konformasi, yaitu pergerakan dan fleksibilitas alami seperti yang terjadi dalam lingkungan biologis nyata (Karplus & McCammon, 2002).

Protein yang awalnya berada dalam keadaan statis kini mulai berinteraksi dengan membran lipid dan molekul air di sekitarnya, dan terlihat lebih menyebar. Membran lipid pun tidak lagi datar sempurna, melainkan menunjukkan fleksibilitas struktural akibat interaksi dengan molekul sekitarnya. Molekul air dan ion juga tersebar lebih alami mengikuti pergerakan termal dan interaksi molekul. Perbedaan antara kedua Gambar 4.4 (A) dan 4.4 (B) ini memperlihatkan pentingnya menjalankan simulasi dinamika molekuler dalam jangka waktu tertentu. Pada awal simulasi, sistem masih dalam bentuk "ideal" dan belum mencerminkan kondisi biologis yang sesungguhnya. Namun setelah proses simulasi dijalankan selama waktu tertentu (100 ns), sistem mulai menunjukkan perilaku nyata dari molekul biologis, seperti pergerakan, interaksi, dan perubahan konformasi.

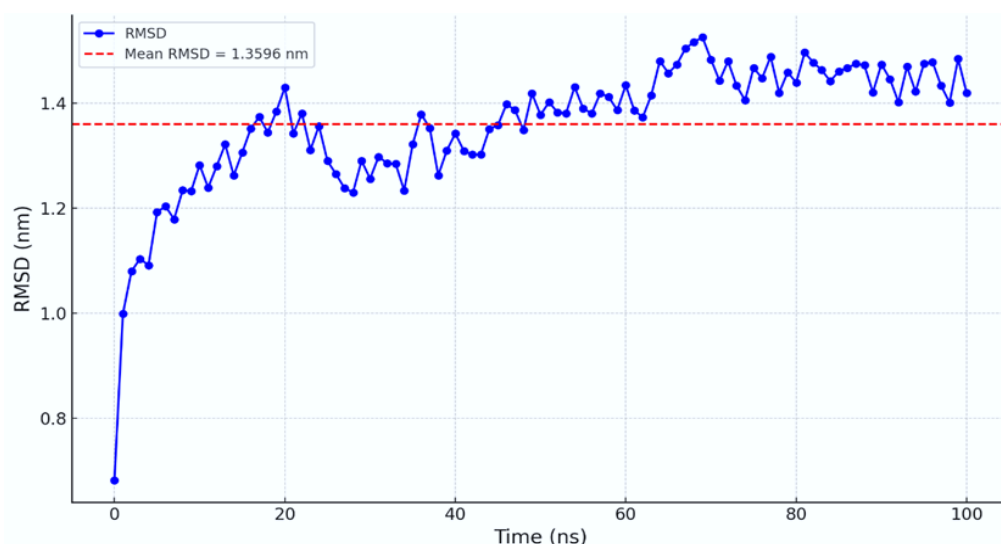


Gambar 4. 5 Nilai RMSD Kompleks *Sulfonylurea*-Glibenklamid

Berdasarkan **Gambar 4.5**, diperoleh bahwa nilai RMSD pada waktu awal (0 ns) adalah 0,6884 nm. Seiring berjalannya waktu simulasi hingga 100 ns, nilai RMSD mengalami peningkatan dari 0 ns ke 4 ns dan kemudian mengalami kestabilan hingga akhir simulasi. Dilihat dari **Gambar 4.5**, terdapat tiga fase utama selama simulasi. Pada fase awal (0–10 ns), terjadi kenaikan tajam RMSD dari 0,69 nm menjadi lebih dari 1,2 nm. Peningkatan ini umum terjadi karena sistem sedang menyesuaikan diri dari struktur kristal ke kondisi simulasi yang melibatkan pelarut dan suhu tertentu, yang dikenal sebagai fase *equilibration*. Selanjutnya, pada fase transisi (10–30 ns), nilai RMSD mulai berfluktuasi namun tidak menunjukkan kenaikan yang tajam. Nilai RMSD cenderung stabil di sekitar 1,3 nm, yang mengindikasikan bahwa sistem sedang mencari bentuk struktur (konformasi) yang lebih stabil secara energi.

Kemudian, pada fase stabil (30–100 ns), nilai RMSD relatif konstan di antara 1,35 hingga 1,45 nm. Hal ini menunjukkan bahwa struktur kompleks telah mencapai kestabilan. Fase ini merupakan periode ideal untuk dilakukan analisis lebih lanjut, seperti interaksi antar molekul, energi ikatan, dan dinamika residu. Secara keseluruhan, nilai rata-rata RMSD selama simulasi adalah 1,36 nm, yang mencerminkan kestabilan struktur kompleks protein-ligan sepanjang waktu simulasi. Nilai ini termasuk dalam kisaran yang masih dianggap stabil untuk kompleks protein-ligan. Menurut Hospital *et al.* (2015), nilai RMSD hingga 2 nm masih tergolong stabil selama tidak menunjukkan tren peningkatan terus-menerus.

Ketika nilai RMSD meningkat, itu menunjukkan bahwa struktur protein mulai terbuka, dan ligan mulai mencari sisi ikatan atau koordinat yang sesuai pada protein. Sebaliknya, nilai RMSD yang mulai stabil menunjukkan bahwa protein telah mencapai konformasi maksimal setelah terikat dengan ligan, yang memungkinkan protein untuk mempertahankan posisinya. Selain itu, interaksi antar residu pada ligan memungkinkan protein untuk mempertahankan strukturnya (Sari *et al.*, 2023).



Gambar 4. 6 Nilai RMSD Ligan Glibenklamid

Gambar 4.6 pada awal simulasi, nilai RMSD mengalami peningkatan yang cukup tajam. Hal ini menunjukkan bahwa ligan sedang mengalami penyesuaian terhadap lingkungan simulasi dan mencoba mencapai kestabilan struktural. Setelah beberapa nanodetik, nilai RMSD mulai menunjukkan pola yang lebih stabil, yang mengindikasikan bahwa sistem mulai mencapai kondisi kesetimbangan struktural. Garis merah putus-putus pada grafik menunjukkan nilai rata-rata RMSD selama simulasi, yaitu sebesar 1,3596 nm. Nilai ini menggambarkan deviasi rata-rata posisi struktur ligan terhadap struktur awalnya. Stabilitas nilai RMSD yang mendekati nilai rata-rata menunjukkan bahwa ligan telah mencapai kestabilan struktural.

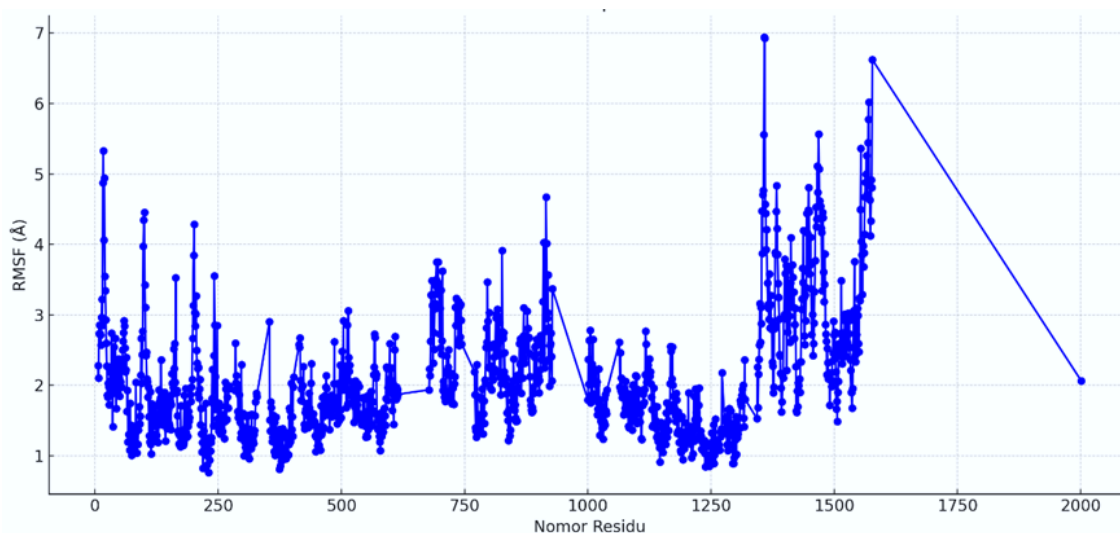
Menurut Hollingsworth dan Dror (2018), kestabilan ini penting sebagai indikator bahwa simulasi berjalan dengan baik dan tidak terjadi perubahan konformasi yang drastis. Jika selama simulasi nilai RMSD tetap berada di sekitar nilai rata-rata dan tidak menunjukkan fluktuasi besar, maka dapat disimpulkan bahwa struktur ligan relatif stabil. Sebaliknya, jika terdapat fluktuasi yang besar dan berulang, hal ini dapat menandakan adanya perubahan konformasi signifikan atau simulasi yang belum mencapai kondisi kesetimbangan. Secara keseluruhan, kestabilan nilai RMSD pada ligan glibenklamid menunjukkan bahwa ligan tersebut mampu mempertahankan bentuk dan konformasi awalnya ketika berinteraksi dengan protein target, dalam hal ini sel β pankreas. Hal ini memberikan indikasi bahwa interaksi yang terbentuk antara ligan dan protein cukup kuat dan stabil secara struktural sepanjang jalannya simulasi.

Hubungan antara RMSD dan jumlah ikatan hidrogen dalam simulasi ini juga saling mendukung. Nilai RMSD yang cenderung stabil pada kisaran 1,36 nm memperlihatkan bahwa struktur kompleks protein-ligan tidak mengalami perubahan besar selama simulasi. Hal ini selaras dengan tren jumlah ikatan hidrogen yang juga menunjukkan kestabilan setelah fase awal simulasi. Konsistensi ikatan hidrogen yang terbentuk memperkuat dugaan bahwa ligan tetap berada di dalam kantong aktif reseptor SUR dan mempertahankan interaksinya selama

waktu simulasi. Durrant & McCammon (2011) menyatakan bahwa kestabilan RMSD sering kali berkorelasi dengan terjaganya interaksi penting seperti ikatan hidrogen, yang merupakan indikator bahwa kompleks tetap berada dalam kondisi optimal secara struktural. Oleh karena itu, RMSD dan ikatan hidrogen dapat digunakan secara komplementer untuk menggambarkan kestabilan struktural dan interaksi spesifik dalam sistem simulasi dinamika molekuler ini.

4.3.3 Root Mean Square Fluctuation (RMSF)

Root Mean Square Fluctuation (RMSF) adalah parameter dalam analisis simulasi dinamika molekuler yang digunakan untuk mengukur fluktuasi rata-rata dari posisi atom (biasanya atom C-alpha) dari tiap residu dalam struktur protein terhadap posisi rata-ratanya selama periode simulasi. RMSF memberikan informasi mengenai fleksibilitas atau kestabilan lokal struktur protein. RMSF mengukur seberapa besar atom dalam suatu residu berpindah dari posisi rata-ratanya selama waktu simulasi, sehingga menjadi indikator penting untuk mengetahui bagian protein yang bersifat kaku atau fleksibel (Grant et al., 2006)



Gambar 4. 7 Grafik RMSF

Gambar 4.7 menunjukkan seberapa besar gerakan (fluktuasi) setiap bagian kecil (residu) dari protein selama simulasi dinamika molekuler. Simulasi ini dilakukan pada kompleks antara sel beta pankreas dan protein SUR, yang berperan penting sebagai target obat diabetes. Dari grafik terlihat bahwa sebagian besar bagian protein tidak banyak bergerak (nilai RMSF-nya rendah, sekitar 1 sampai 3 Å), artinya struktur protein cukup stabil selama simulasi berlangsung. Ini menunjukkan bahwa sebagian besar wilayah penting dari protein tetap dalam keadaan baik dan tidak berubah banyak.

Namun, ada juga beberapa bagian yang bergerak lebih bebas (nilai RMSF-nya lebih dari 5 Å), residu yang memiliki nilai RMSF paling tinggi (sekitar 1450–1600) menunjukkan bahwa bagian tersebut merupakan area paling fleksibel dari protein SUR1, khususnya pada rantai H di bagian ujung C-terminal. Bagian ini kemungkinan adalah loop atau penghubung

antar domain pada area TMD (*Transmembrane Domain*)/NBD (*Nucleotide-Binding Domain*), yang berperan penting dalam proses pengikatan ligan atau pembukaan saluran ion. Adanya fluktuasi besar di daerah ini mendukung dugaan bahwa di sinilah terjadi penyesuaian bentuk protein saat berinteraksi dengan glibenklamid dan ATP.

Dalam sistem kanal ion K_{ATP} , protein SUR berperan penting dalam mengatur buka-tutupnya kanal sebagai respons terhadap keberadaan ligan. Fleksibilitas pada bagian tertentu dari protein sangat dibutuhkan agar perubahan bentuk (konformasi) bisa terjadi dengan lancar. Perubahan ini penting untuk menjalankan fungsi kanal dengan baik. Keseimbangan antara stabilitas dan fleksibilitas sangatlah penting. Struktur utama protein yang stabil menjaga agar kompleks tetap utuh dan tidak berubah bentuk secara keseluruhan, sementara bagian yang fleksibel memungkinkan penyesuaian bentuk yang diperlukan saat ligan berikatan atau lepas dari protein (Nussinov & Tsai, 2013).

Wilayah dengan nilai RMSF yang tinggi menunjukkan bagian yang lebih fleksibel. Bagian ini penting untuk diperhatikan dalam pengembangan obat, karena bisa menjadi area yang mengatur bagaimana protein berubah bentuk saat bekerja. Oleh karena itu, memahami bagian yang fleksibel dapat membantu merancang obat yang lebih efektif. Secara keseluruhan, hasil analisis RMSF menunjukkan bahwa kompleks antara sel beta dan protein SUR memiliki struktur yang cukup stabil, namun tetap menyisakan fleksibilitas di beberapa bagian. Fleksibilitas lokal ini bisa menjadi target pengembangan dalam desain obat, untuk meningkatkan kekuatan ikatan (afinitas) dan efektivitas kerja obat (efikasi), baik pada situs aktif maupun pada bagian lain dari protein yang juga memengaruhi aktivitasnya.

Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa kompleks senyawa antidiabetes dan protein SUR bersifat stabil secara dinamis dan mampu mempertahankan interaksi penting yang diperlukan untuk merangsang pelepasan insulin. Hal ini membuka peluang untuk merancang dan menguji senyawa baru yang memiliki struktur atau cara kerja serupa dengan glibenklamid sebagai alternatif atau pengembangan lebih lanjut dari terapi antidiabetes.

Ilmu pengetahuan dan teknologi merupakan bagian penting dalam ajaran Islam. Al-Qur'an mendorong manusia untuk berpikir, meneliti, dan memahami tanda-tanda kebesaran Allah melalui ciptaan-Nya, baik yang makro seperti langit dan bumi, maupun yang mikro seperti struktur tubuh manusia dan sel-selnya. Dalam konteks biokimia dan bioinformatika, dinamika molekuler merupakan pendekatan ilmiah yang digunakan untuk mempelajari pergerakan atom dan molekul dalam suatu sistem biologis. Salah satu ayat yang menjadi dasar spiritual dan filosofis bagi eksplorasi ilmiah adalah surah Ali-Imran ayat 190:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمُوتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ١٩٠

Artinya: "Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan pergantian malam dan siang terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang berakal"

Ayat di atas dalam tafsir Al-Mishbah menunjukkan bahwa Allah memerintahkan manusia untuk menggunakan akal dan pikirannya untuk menyelidiki alam semesta. Dalam hal ini, penelitian biomolekuler dan dinamika molekuler dapat dipandang sebagai bentuk tafakur terhadap struktur ciptaan-Nya pada tingkat mikroskopis. Selanjutnya, Al-Qur'an juga memberikan petunjuk mengenai proses biologis penciptaan manusia, yang secara tidak langsung relevan dengan bidang biokimia dan dinamika molekuler (Quraish Shihab, 2002). Allah berfirman dalam surah Al-Mu'minin ayat 12-14:

وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سُلَالَةٍ مِّن طِينٍ (١٢) ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُطْفَةً فِي قَرَارٍ مَّكِينٍ (١٣) ثُمَّ خَلَقْنَا النُّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا الْمُضْغَةَ عِظًا فَكَسَوْنَا الْعِظَ لَحْمًا ثُمَّ أَنْشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ ۚ فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ (١٤)

Artinya: "Dan sungguh, Kami telah menciptakan manusia dari saripati (berasal) dari tanah (12) Kemudian Kami menjadikannya air mani (yang disimpan) dalam tempat yang kokoh (rahim) (13) Kemudian, air mani itu Kami jadikan sesuatu yang melekat, lalu sesuatu yang melekat itu Kami jadikan segumpal daging, dan segumpal daging itu Kami jadikan tulang belulang, lalu tulang belulang itu Kami bungkus dengan daging. Kemudian, Kami menjadikannya makhluk yang (berbentuk) lain. Mahasuci Allah, Pencipta yang paling baik (15)"

Dalam Tafsir Al-Maraghi dijelaskan bahwa ayat ini menunjukkan proses biologis bertahap dari zat paling kecil (sperma) hingga menjadi manusia yang sempurna. Hal ini sejalan dengan pendekatan biologi molekuler modern, di mana struktur dan dinamika molekul seperti protein, enzim, dan DNA mempengaruhi perkembangan dan fungsi biologis (Al-Maraghi, 1993). Dalam pemikiran ilmuwan Muslim klasik, seperti Ibn Sina (Avicenna) dalam karyanya *Al-Qanun fi al-Tibb (Canon of Medicine)*, ditegaskan bahwa penelitian terhadap struktur tubuh dan zat penyusun makhluk hidup penting untuk memahami kesehatan dan pengobatan. Walau belum menggunakan istilah molekul seperti saat ini, pendekatan filosofis dan observasional Ibn Sina sangat mendekati prinsip analisis struktural dan fungsional, yang menjadi dasar dinamika molekuler saat ini (Ibn sina, 2005)

Dalam Tafsir Ibnu Katsir ayat-ayat ini dijelaskan sebagai bentuk keagungan Allah dalam menciptakan manusia secara bertahap dan sangat detail, dari setetes air mani hingga menjadi makhluk hidup yang sempurna. Ibnu Katsir menegaskan bahwa setiap tahapan ini bukanlah terjadi secara kebetulan, tetapi dengan ketetapan dan ilmu Allah yang sempurna, yang dalam pandangan sains modern bisa dimaknai sebagai proses biologis dan molekuler yang sangat kompleks dan teratur (Ibnu Katsir, 2000).

Dari ayat-ayat Al-Qur'an, tafsir, dan pemikiran ulama klasik, jelas bahwa Islam sangat mendorong pengembangan ilmu pengetahuan yang berbasis pada pengamatan dan penelitian mendalam. Penelitian dalam bidang dinamika molekuler tidak hanya menjadi upaya akademik, tetapi juga merupakan bagian dari ibadah ilmiah dan bentuk tafakur terhadap keagungan ciptaan Allah SWT.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil simulasi dinamika molekuler yang telah dilakukan terhadap kompleks antara ligan dan reseptor *Sulfonylurea Receptor* (SUR) pada sel beta pankreas, dapat disimpulkan bahwa:

1. Analisis *Root Mean Square Deviation* (RMSD) kompleks menunjukkan nilai rata-rata RMSD sebesar 1,36 nm selama simulasi 100 ns, yang mencerminkan kestabilan struktural relatif dengan fluktuasi yang dapat diterima untuk sistem biomolekuler. Demikian juga visualisasi secara 3D tampak kestabilan struktur.
2. Analisis *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) menunjukkan bahwa sebagian besar residu memiliki nilai RMSF di bawah 3 Å, yang menunjukkan bahwa fluktuasi atom per residu cukup rendah, kecuali pada beberapa area domain terminal atau loop yang memang secara alami lebih fleksibel. Pola ini menunjukkan bahwa kompleks tidak mengalami perubahan konformasi besar yang dapat mengganggu fungsi biologisnya. Stabilitas ini juga didukung oleh pembentukan jumlah ikatan hidrogen yang tinggi dan stabil, yaitu berkisar di sekitar 1 juta ikatan hidrogen selama periode simulasi 100 ns. Hal ini mengindikasikan bahwa interaksi intermolekul antara ligan dan reseptor kuat dan bertahan dalam waktu lama.

5.2 Saran

Disarankan untuk melakukan analisis lanjutan berupa perhitungan energi bebas ikatan (misalnya dengan metode MM-PBSA atau MM-GBSA) untuk mengetahui informasi kuantitatif mengenai afinitas ligan terhadap reseptor SUR secara lebih mendalam.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA (American Diabetes Association)., (2010). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* Vol.33: S62-9
- Alinu Mulki, M., & Malau, J. (2022). *REVIEW: Mekanisme Molekuler Obat Glibenklamid (Obat Anti Diabetes TIPE-2) Sebagai Target Aksi Obat Kanal Ion Kalium*. <https://www.researchgate.net/publication/366302541>
- Ali A, Trehan A, Ullah Z, Aqil M, Sultana Y. (2011). *Matrix type transdermal therapeutic systems of glibenclamide: formulation, ex vivo and in vivo characterization*. *Drug Discov Ther*. 5(1):53-9. doi: 10.5582/ddt. v5.1.53
- Al-Maraghi, A. M. (1993). *Tafsir Al-Maraghi* (Terj. Soebianto). Jakarta: Pustaka Azzam.
- Ardiani HE, Permatasari TAE, Sugiatmi S. (2021). *Obesitas, Pola Diet, dan Aktivitas Fisik dalam Penanganan Diabetes Melitus pada Masa Pandemi Covid-19*. *Muhammadiyah J Nutr Food Sci*. 2(1): Hal 1.
- Ariesto, M., Widiyatmoko, R., Dinamika, S., Reaktif, M., Amorfasasi, P., & Kristal, S. (2017). *Proses Amorfasasi Silikon Kristal*. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 18, 123–128.
- Astuti, A. D., dan Mutiara, A. B. 2011. *Simulasi dinamika molekuler protein dengan aplikasi gromacs*. *Tehnik Informatika dan Industri*, 1(2), 1–9.
- Az-Zuhaili, & Wahbah. (2011). *At-Tib an-Nabawi (Pengobatan Nabi)*. Pustaka Al-Kautsar.
- Brooijmans, N., & Kuntz, ID. (2003). *Molecular Recognition and Docking Algorithms*. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 32:335-373.
- Burke, M. A., Mutharasan, R. K., & Ardehali, H. (2008). *The sulfonylurea receptor, an atypical ATP-binding cassette protein, and its regulation of the KATP channel*. Dalam *Circulation Research* (Vol. 102, Nomor 2, hlm. 164–176). <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.165324>
- Cieplak, P., Cornell, W. D., Bayly, C., & Kollman, P. A. (1995). *Multiconformational RESP Methodology to Biopolymers : Charge Derivation for*. 16(1).
- Dailey G. (2004). *New strategies for basal insulin treatment in type 2 diabetes mellitus*. *Clin. Ther* 26: 6, 889-901
- Dipojono, H. K. (2001). *Simulasi Dinamika Molekul (Sebuah Pengantar)*. *Prosiding Seminar Nasional Hamburan Neutron Dan Sinar X Ke-4*, 1–12.
- Filipe, H. A. L., dan Loura, L. M. S. (2022). *Molecular Dynamics Simulations: Advances and Applications*. *Molecules*, 27(7), 37–47.
- Gang, C. (2008). *Transpor dan Konversi Energi Nanoskala*. Penerbit: ITB Bandung.
- Gribble, F., Tucker, S. J., Seino, S., & Ashcroft, F. (1998). *Tissue Spesificity of Sulphonylureas: Studies On Cloned Cardiac and Beta-Cell KATP Channels*. *Diabetes*, 47(9), 1412-1418.
- Grant, B. J., Rodrigues, A. P. C., ElSawy, K. M., McCammon, J. A., & Caves, L. S. D. (2006). *Bio3d: An R package for the comparative analysis of protein structures*. *Bioinformatics*, 22(21), 2695–2696. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl461>

- Hauser, A. S., Chavali, S., Masuho, I., Jahn, L. J., Martemyanov, K. A., Gloriam, D. E., & Babu, M. M. (2018). Pharmacogenomics of GPCR Drug Targets. *Cell*, 172(1–2), 41–54.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.033>
- Hollingsworth, S. A., & Dror, R. O. (2018). Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron*, 99(6), 1129–1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>
- Hospital, A., Goñi, J. R., Orozco, M., & Gelpí, J. L. (2015). Molecular dynamics simulations: Advances and applications. Dalam *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry* (Vol. 8, Nomor 1, hlm. 37–47). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/AABC.S70333>
- Humphrey, W., Dalke, A., dan Schulten, K. (1996). *VMD: Visual Molecular Dynamics*. *Journal of Molecular Graphics*, 122, 694–701.
- Husyanti, R. L. (2016). Efektivitas Taurin Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. Skripsi. Lampung: Jurusan Biologi Fakultas Mipa Universitas Lampung.
- Ibn Sina. (2005). *Al-Qanun fi al-Tibb* (Canon of Medicine). Beirut: Dar al-Kutub al-Ilmiyyah. (Atau versi lain jika kamu pakai terjemahan/versi Indonesia.)
- Ibnu Katsir. (2000). *Tafsir Ibnu Katsir* (Terj. M. Abdul Ghoffar et al.). Pustaka Imam Syafi'i.
- Kalra, S., & Ghupta, Y. (2015). Letter to The Editor: Comment On “The Impact of Chronic Liraglutide Therapy on Glucagon Secretion in Type 2 Diabetes: Insight from The LIBRA Trial” by Kramer, C. K, et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 116–117.
- Karplus, M., & McCammon, J. A. (2002). Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature Structural Biology*, 9(9), 646–652. <https://doi.org/10.1038/nsb0902-646>
- Kurniawaty, E. (2014). Diabetes Mellitus. Dalam *Evi Kurniawaty JUKE* (Vol. 4, Nomor 7).
- Krieger, E., & Vriend, G. (2014). YASARA View - molecular graphics for all devices - from smartphones to workstations. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 30(20), 2981–2982. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu426>
- Krieger, E., & Vriend, G. (2015). New ways to boost molecular dynamics simulations. *Journal of Computational Chemistry*, 36(13), 996–1007. <https://doi.org/10.1002/jcc.23899>
- Kumari, R., Kumar, R., & Lynn, A. (2014). G-mmpbsa -A GROMACS tool for high-throughput MM-PBSA calculations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(7), 1951–1962. <https://doi.org/10.1021/ci500020m>
- Leach, Andrew R., (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications*. 2nd edition. Pearson Education Limited.
- Lee, S. Y., Park, S. L., Hwang, J. T., Yi, S. H., Young-DoNam, & Lim, S. I. (2012). Antidiabetic Effect of Morinda citrifolia (Noni) Fermented by *Cheonggukjang* in KK-Ay Diabetic Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012(2012), 1–8.
- Lemkul J. (2015). Molecular Simulation Methods with Gromacs. Gromacs. org. 1–14. Available from: <http://www.gromacs.org/@api/deki/files/198/=gmx-tutorial.pdf>
- Lestari, Zulkarnain, & ST Sijid. Aisyah. (2021). Diabetes melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan.

Prosiding Biologi Achieving the Sustainable Development Goals with Biodiversity in Confronting Climate Change. <http://journal.uin-alaududin.ac.id/index.php/psb>

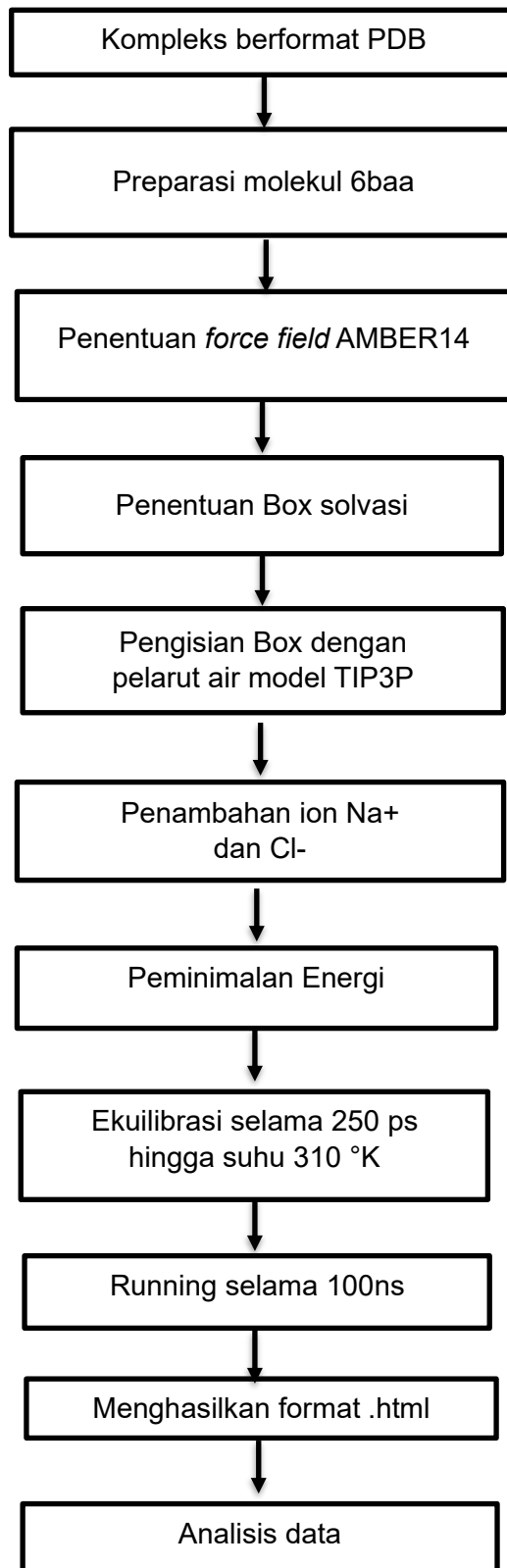
- Martin, G. M., Kandasamy, B., DiMaio, F., Yoshioka, C., & Shyng, S-L. (2017).
- Nussinov, R., & Tsai, C. J. (2013). Allostery in disease and in drug discovery. *Cell*, 153(2), 293–305.
- Title: Anti-Diabetic Drug Binding Site in KATP Channels Revealed by Cryo-EM. *Biophysics and Structural Biology*, (2017). 1-27.
- Makarewicz, T., dan Kaźmierkiewicz, R. (2013). Molecular dynamics simulation by GROMACS using GUI plugin for PyMOL. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(5), 1229–1234.
- Mizzi, L., Attard, D., Gatt, R., Dudek, K. K., Ellul, B., & Grima, J. N. (2020). Implementation of periodic boundary conditions for loading of mechanical metamaterials and other complex geometric microstructures using finite element analysis. *Engineering with Computers*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s00366-019-00910-1>
- Mutalik S, Udupa N. (2004). Glibenclamide transdermal patches: physicochemical, pharmacodynamic, and pharmacokinetic evaluations. *J Pharm Sci*. 93(6):1577-94. doi: 10.1002/jps.20058, PMID 15124215
- Nichols CG. (2006). *KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism*. *Nature*. 440: 470–476. Crossref. PubMed.
- Nugroho, A. E. (2006). Review: Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas*, 7(4), 378-382.
- Oh, C-S., Kohanim, S., Kong, F-L., Song, H-C., Huyah, N., Mendez, R., Chanda, M., Kim, E-E., & Yang, D. J. (2012). Sulfonylurea Receptor as A Target for Molecular Imaging of Pncreatic Beta Cells with 99mTc- DTPA-glipizide. *Annals of Nuclear Medicine*, 26(2012), 253-261.
- Oostenbrink, C. (2011). Molecular dynamics simulations. In *Encyclopedia of Biophysics* (pp. 1474–1477). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-16712-6_941
- Ozougwu, J.C., Obimba, K.C., Belonwu, C.D., & Unakalamba, C.B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. vol. 4(4): 6-14. doi: 10.5897/JPAP2013.0001 ISSN 2141-260X.
- Prayoga, H., Yulianti, Y., & Riyanto, A. (2018). Analisis Dinamika Molekul Protein Lysozyme Putih Telur Dengan Model Potensial Lennard-Jones Menggunakan Aplikasi Gromacs. Dalam *Jurnal Teori dan Aplikasi Fisika* (Vol. 06, Nomor 02).
- Ramadhan R. A. K. (2021). Studi Docking Senyawa-Senyawa Aktif Buah Pare (*Momordica charantia* L.) Golongan Charantoside Pada Reseptor Sulfonylurea Sel Beta Pangkreas. Skripsi. Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 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. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Quraish Shihab, M. (2002). *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, Kesan dan Keserasian al-Qur'an* (Vol.

9). Jakarta: Lentera Hati.

- Sari, B. L., Suhendar, U., & Hamdani, R. (2023). PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA BIOAKTIF TANAMAN BAWANG DAYAK (*Eleutherine* Sp.) SEBAGAI INHIBITOR KAPSID VIRUS HEPATITIS B. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 8(2), 103–110. <https://doi.org/10.47219/ath.v8i2.201>
- Satoh, A. (2003). Chapter 2 Statistical ensembles. *Studies in Interface Science*, 17, 7–18.
- Sismanto & Hamidah., (2022). Kajian Ayat-Ayat Syifa dalam Perspektif Tafsir dan Implementasi dalam Pengobatan Ruqyah. *Jurnal STUDIA QURANIKA*, Vol.6, No.2
- Sharma, S., Kumar, P., dan Chandra, R. (2019). *Introduction to molecular dynamics. In Molecular Dynamics Simulation of Nanocomposites using BIOVIA Materials Studio, Lammmps and Gromacs*. Elsevier Inc
- Sharma, J., Kumar Bhardwaj, V., Singh, R., Rajendran, V., Purohit, R., dan Kumar, S. (2021). An in-silico evaluation of different bioactive molecules of tea for their inhibition potency against non structural protein-15 of SARS-CoV-2. *Food Chemistry*, 346, 128933.
- Stote, R. (2011). Juli Molecular Dynamics Simulation CHARMM [Online] http://www.ch.embnet.org/MD_tutoria/
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. (2010). *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III*. Edisi ke5. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Suherman, S.K. (2007). *Adrenokortikotropin, Adrenokortikostreroid, Analog-Sintetik dan Antagonisnya. Dalam Farmakologi dan Terapi*. Edisi Kelima. Jakarta: Penerbit Bagian Farmakologi FKUI. Hal 486-487, 492-493.
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. (2014). *Buku ajar ilmu penyakit dalam. 6th ed*. Jakarta: Internal Publishing.
- Tandi J. (2017). Tinjauan Pola Pengobatan Gastritis Pada Pasien Rawat Inap Rsud Luwuk. *Pharmacon*. 6(3). Hal 356.
- Tresnawati, W., & Amelia Saputri, F. (t.t.). *Farmaka REVIEW: ANALISIS PENENTUAN GLIBENKLAMID DALAM PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS*.
- Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., dan Berendsen, H. J. C. (2005). GROMACS: Fast, flexible, and free. *Journal of Computational Chemistry*, 26(16), 1701–1718.
- Vaught, A. (1996). Graphing with Gnuplot and Xmgr. *Linux Journal*, 1996(28).
- Wells, G. B., Dipiro, T. J., Schwinghammer, L. T., & Dipiro, V. C. (2015). *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. New York: McGraw-Hill Educatio
- Yuan, S. (2017). *Using PyMOL as a platform for computational drug design*. September. <https://doi.org/10.1002/wcms.1298>

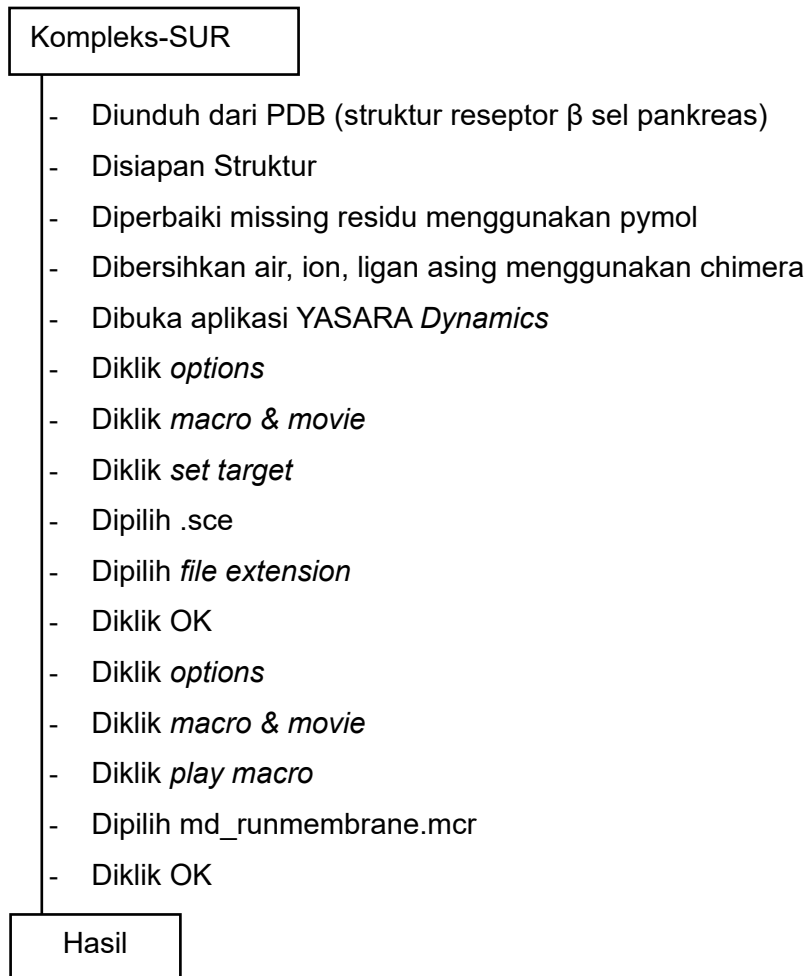
LAMPIRAN

Lampiran 1. Rancangan Penelitian

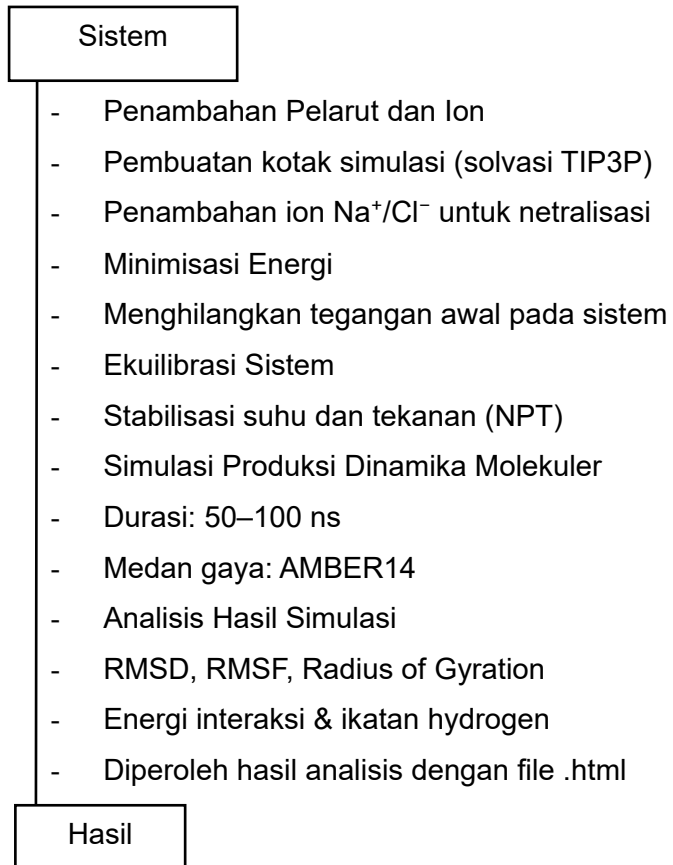


Lampiran 2. Diagram Alir

2.2 Tahap Awal



2.2 *Running*



Lampiran 3. Script YASARA

L.3.1 md_runmembrane.mcr

```
# YASARA MACRO
# TOPIC:          3. Molecular Dynamics
# TITLE:          Running a molecular dynamics simulation of a membrane
protein with normal or fast speed
# REQUIRES:       Dynamics
# AUTHOR:         Elmar Krieger
# LICENSE:        GPL
# DESCRIPTION:     This macro sets up and runs a simulation of a membrane
protein. It scans the protein for secondary structure elements with
hydrophobic surface residues, orients it accordingly and embeds it in a
membrane of adjustable lipid composition. Finally a 250 ps restrained
equilibration simulation is run, which ensures that the membrane can
adapt to the newly embedded protein. Then the real simulation starts.

# Parameter section - adjust as needed, but NOTE that some changes only
take
# effect if you start an entirely new simulation, not if you continue
an existing one.
#
=====
=====

# The structure to simulate must be present with a .pdb or .sce
extension.
# If a .sce (=YASARA scene) file is present, the membrane and cell must
have been added.
# You can either set the target structure by clicking on Options >
Macro > Set target,
# by providing it as command line argument (see docs at Essentials >
The command line),
# or by uncommenting the line below and specifying it directly.
#MacroTarget = 'c:\MyProject\lcrn'

# Extension of the cell on each side of the protein in the membrane
plane (=XZ plane)
# '15' means that the membrane will be 30 A larger than the protein
memextension=15

# Extension of the cell on each side of the protein along the third
(water) axis (=Y-axis)
# '10' means that the cell will be 20 A higher than the protein
waterextension=10

# Flag to use a square membrane. This makes sure that also elongated
proteins
# embedded in the membrane can rotate freely during very long
simulations. If
# only a short simulation is planned, it can be speeded up by setting
the flag
# to 0, creating a rectangular membrane that fits the solute more
tightly.
square=1

# Membrane composition: The percentages of phosphatidyl-ethanolamine
(PEA), phosphatidyl-
```

```

# choline (PCH, also known as POPC), phosphatidyl-serine (PSE) and
cholesterol (CLR),
# must sum up to 100 in each column. All lipids are 1-palmitoyl, 2-
oleoyl by default.
# The left column is for the bottom side of the membrane, the right
column is for the top side.
# When YASARA shows you the suggested membrane embedding, you need to
check that the protein
# orientation matches the membrane composition. If not, flip left and
right columns below and
# rerun the macro. Note that PCH has a large headgroup which cannot
form hydrogen bonds, and
# thus reduces membrane stability. PEA is the most stable membrane
lipid.
# Percentage of phosphatidyl-ethanolamine, bottom and top membrane side
PEApercent=100,100
# Percentage of phosphatidyl-choline, bottom and top membrane side
PCHpercent= 0, 0
# Percentage of phosphatidyl-serine, bottom and top membrane side
PSEpercent= 0, 0
# Percentage of cholesterol, bottom and top membrane side
CLRpercent= 0, 0

# Or uncomment below to use your own membrane template with 10x10
lipids on each side,
# see membrane simulation recipes for details. (If
usermemname='YourChoice', the membrane
# must be saved as yasara/yob/membrane_YourChoice.yob)
usermemname=''
#usermemsize=77.21,73.24

# pH at which the simulation should be run, by default physiological pH
7.4.
ph=7.4

# The ion concentration as a mass fraction, here we use 0.9% NaCl
(physiological solution)
ions='Na,Cl,0.9'

# Forcefield to use (this is a YASARA command, so no '=' used)
ForceField AMBER14

# Simulation temperature, which also serves as the random number seed
(see Temp command).
# If you increase the temperature significantly by X%, you also need to
reduce the timestep by X%
# by changing the 'tslist' that matches your speed below.
temperature='310K'

# Pressure at which the simulation should be run [bar].
pressure=1

# Cutoff
cutoff=8

# Equilibration period in picoseconds:
# During this initial equilibration phase, the membrane is artificially
stabilized
# so that it can repack and cover the solute, while solvent molecules
are kept outside.
equiperiod=250

```

```

# Delay for animations, 1=maximum speed
delay=100

# The format used to save the trajectories: YASARA 'sim', GROMACS 'xtc'
or AMBER 'mdcrd'.
# If you don't pick 'sim', a single *.sim restart file will be saved
too, since the other
# two formats don't contain velocities, only positions.
format='sim'

# Duration of the complete simulation, must be longer than equiperiod
above.
# Alternatively use e.g. duration=5000 to simulate for 5000 picoseconds
# 'if !count duration' simply checks if variable 'duration' as been
defined previously (e.g. by an including macro)
if !count duration
    duration='100000'

# The simulation speed, either 'slow' (2*1 fs timestep), 'normal'
(2*1.25 fs timestep) or
# 'fast' (maximize performance with 2*2.5 fs timestep and constraints)
# Do not use 'fast' if you simulate incorrect molecules (that would not
be stable in reality)
# 'if !count speed' simply checks if variable 'speed' as been defined
previously (e.g. by an including macro)
if !count speed
    speed='normal'

# The save interval for snapshots. Normally you don't need more than
500-1000 snapshots
# of your simulation, since that's the resolution limit of a typical
figure in a journal.
if speed=='fast'
    # Fast speed, save simulation snapshots every 250000 fs, i.e. 250 ps.
    saveinterval=250000
else
    # Slow or normal speed, save simulation snapshots every 100000 fs,
i.e. 100 ps.
    saveinterval=100000

# Flag if the protein's membrane embedding needs to be confirmed
confirmneeded=1

# Normally no change required below this point
# =====

RequireVersion 15.1.1

# Treat all simulation warnings as errors that stop the macro
WarnIsError On

# Membrane simulations are always periodic
Boundary periodic

# Do we have a target?
if MacroTarget==''
    RaiseError "This macro requires a target. Either edit the macro file
or click Options > Macro > Set target to choose a target structure"

```

```

# When run as a macro in text mode, add configuration details to log
file
if runWithMacro and ConsoleMode
    Processors

Clear
Console off
SimSteps 1,1
# Do we already have a scene with water?
waterscene = FileSize (MacroTarget)_water.sce
if waterscene
    LoadSce (MacroTarget)_water
else
    # No scene with water present yet
    # Do we have a scene with the protein embedded in the membrane?
    scene = FileSize (MacroTarget).sce
    if scene
        # Yes, protein with membrane is already present
        LoadSce (MacroTarget)
        # Search for the membrane
        c = CountObj Membrane
        if c!=1
            # No membrane object, this must be a user-provided initial scene
            # to prevent modifications like Clean/OptHyd, load later
            scene=0
        if !scene
            # No membrane scene present yet
            # Has the user already oriented the protein inside the membrane
            interactively?
            oriscene = FileSize (MacroTarget)_ori.sce
            if oriscene
                LoadSce (MacroTarget)_ori
                Unselect
            else
                # Load the protein, assuming it's a SCE, PDB or YOB file
                for filetype in 'sce','yob','pdb'
                    size = FileSize (MacroTarget).(filetype)
                    if size
                        break
                if !size
                    RaiseError 'Initial structure not found, expected
                    (MacroTarget).pdb or .yob. Make sure to create a project directory and
                    place the structure there in PDB or YOB format'
                # Load structure
                Load(filetype) (MacroTarget)
                DelObj SimCell
                nameclash = CountObj Membrane
                if nameclash
                    NameObj all,Solute
                # In case user accidentally provided a YOb file with selected
                atoms
                Unselect
                # Orient the protein in the membrane
                OriInMem
                1, (filetype!='sce'),ph,waterextension,memextension,square,confirmneeded
                ,delay
                SaveSce (MacroTarget)_ori
                # Next step is to build the membrane
                AutoPosObj 1,X=-150,Z=100,Steps=(delay),Wait=No
                AutoPosObj MembPreview,X=150,Z=100,Steps=(delay),Wait=No
                AutoPosObj SimCell,X=0,Y=150,Z=100,Steps=(delay)

```

```

    membranename = BuildMem
MacroTarget,PEApercent,PCHpercent,PSEpercent,CLRpercent,usermemname,del
ay,0
    # Load the orientation scene again and include the membrane
    LoadSce (MacroTarget)_ori
    # Insert the protein into the membrane
    InsertIntoMem 1,membranename,0,0
    SaveSce (MacroTarget)
    # Solvate system with membrane, get membrane Y-coordinate
    SolvateMem ph,ions,cutoff
    # Save scene with water
    SaveSce (MacroTarget)_water
    HideMessage
Wait 1
# Don't keep selected atoms, LoadXTC/LoadMDCRD would load only selected
ones
Unselect

# Choose timestep and activate constraints
if speed=='fast'
    # Fast simulation speed
    # Constrain bonds to hydrogens
    FixBond all,Element H
    # Constrain certain bond angles involving hydrogens
    FixHydAngle all
    # Choose a multiple timestep of 2*2.5 = 5 fs
    # For structures with severe errors, 2*2 = 4 fs is safer (tslist=2,2)
    tslist=2,2.5
else
    # Slow or normal simulation speed
    # Remove any constraints
    FreeBond all,all
    FreeAngle all,all,all
    if speed=='slow'
        # Choose a multiple timestep of 2*1.00 = 2.0 fs
        tslist=2,1.0
    else
        # Choose a multiple timestep of 2*1.25 = 2.5 fs
        tslist=2,1.25
        # With this timestep, atoms may get too fast in very rare
circumstances (only
    # in a specific protein, only once every few nanoseconds). The
command below
    # slows down atoms moving faster than 13000 m/s. Such a 'random
collision' every
    # few nanoseconds has no more impact than the random number seed.
You can comment
    # it out for most proteins, or use the smaller timestep with speed
'slow' above:
    Brake 13000
# During equilibration update the pairlist every 10 steps
SimSteps Screen=10,Pairlist=10
# Calculate total timestep, we want a float, so tslist2 is on the left
side
ts=tslist2*tslist1
# Snapshots are saved every 'savesteps'
savesteps=saveinterval/ts
# Set final simulation parameters
TimeStep (tslist)
Temp (temperature)
Cutoff (cutoff)

```

```

Longrange Coulomb
# Make sure all atoms are free to move
FreeAll
# Alread a snapshot/trajectory present?
i=00000
if format=='sim'
    trajectfilename='(MacroTarget)(i).sim'
else
    trajectfilename='(MacroTarget).(format)'
    restartfilename='(MacroTarget).sim'
    # Backwards compatibility: Starting with YASARA version 12.8.1, XTC
    trajectories no longer contain a number in the filename
    old = FileSize (MacroTarget)(i).xtc
    if old
        RenameFile (MacroTarget)(i).xtc,(trajectfilename)
    running = FileSize (trajectfilename)
    if not running
        # Perform energy minimization
        Experiment Minimization
        Experiment On
        Wait ExpEnd
        # And now start the real simulation
        Sim On
    else
        # Simulation has been running before
        ShowMessage "Simulation has been running before, loading last
        snapshot..."
        # Switch console off to load the snapshots quickly
        Console Off
        if format=='sim'
            # Find and load the last SIM snapshot
            do
                i=i+1
                found = FileSize (MacroTarget)(i).sim
            while found
            i=i-1
            LoadSim (MacroTarget)(i)
            # Adjust savesteps to save snapshots in the same interval as
            previously
            if i>0
                t = Time
                savesteps=0+t/(ts*i)
            else
                # Do we have a restart file with atom velocities?
                found = FileSize (restartfilename)
                if found
                    # Yes. First determine the savesteps if possible by loading the
                    2nd XTC/MDCrd snapshot
                    last,t = Load(format) (trajectfilename),1
                    if !last
                        last,t = Load(format) (trajectfilename),2
                        savesteps=0+t/ts
                    # Then load the restart file
                    LoadSim (restartfilename)
                else
                    # No restart file found, load the last snapshot in the XTC/MDCrd
                    trajectory
                    do
                        i=i+1
                        last,t = Load(format) (trajectfilename),(i)

```

```

        ShowMessage 'Searching (format) trajectory for last snapshot,
showing snapshot (i) at (0+t) fs'
        Sim Pause
        Wait 1
        while !last
            savesteps=0+t/(ts*(i-1))
            Sim Continue
HideMessage

# Set temperature and pressure control
TempCtrl Rescale
PressureCtrl Manometer2D,Pressure=(pressure)

# Now the simulation is running, here you can make changes to the force
field

# Uncomment to fix certain atoms in space
# FixAtom Backbone Mol B

# Uncomment to add distance constraints
# AddSpring O Res Lys 80,H Res Glu 84,Len=1.9

# Uncomment to modify charges, e.g. let Trp 12 in Mol A lose an
electron:
# ChargeRes Trp 12 Mol A,+1

# And finally, make sure that future snapshots are saved
Save(format) (trajectfilename),(savesteps)
if format!='sim'
    # We save an XTC/MDCrd trajectory plus a single Sim restart file
    SaveSim (restartfilename),(savesteps),Number=no

CorrectDrift off

# At the beginning of the simulation, the membrane is not ideally
packed yet and needs
# about 250ps equilibration time. During this period it is still
'vulnerable' to
# water molecules that are squeezed in. We therefore keep these waters
out.
t = Time
if t<equiperiod*1000
    EquilibrateMem equiperiod,ts

# Membrane has been equilibrated, now keep the membrane protein from
diffusing around and crossing periodic boundaries
CorrectDrift on

# After equilibration update the pairlist every 10 (CPU) or 25 (GPU)
steps
_,_,gpu = Processors
if gpu
    SimSteps Screen=25,Pairlist=25
else
    SimSteps Screen=10,Pairlist=10

if duration=='forever'
    Console On
    if ConsoleMode
        # In the console, we need to wait forever to avoid a prompt for
user input

```

```

    Wait forever
else
    Console Off
    measurements=0
    # Wait for given number of picoseconds
    do
        # Tabulate properties you want to monitor during the simulation,
        # e.g. the speeds and velocity vectors of atoms 4, 5 and 7:
        #Tabulate SpeedAtom 4 5 7
        # Or apply a pulling force, in this example downwards
        #AccelRes GLI 1027,Y=-10000
        # Wait for one screen update
        Wait 1
        measurements=measurements+1
        t = Time
    while t<1000.*duration+1
    # Did we create a table with measurements?
    vallist() = Tab Default
    if count vallist
        # Yes, save the table
        SaveTab default,(MacroTarget)_duringsim,Format=Text,Columns=(count
        vallist/measurements),Header='Insert your own header here'
        Sim Off
    # Exit YASARA if this macro was provided as command line argument in
    console mode and not included from another macro
    if runWithMacro and ConsoleMode and !IndentationLevel
        Exit

# Include library functions
include md_library

```

L.3.2 md_analyze.mcr

```
# YASARA MACRO
# TOPIC:      3. Molecular Dynamics
# TITLE:      Analyzing a molecular dynamics trajectory
# REQUIRES:    Dynamics
# AUTHOR:      Elmar Krieger and Kornel Ozvoldik
# LICENSE:     GPL
# DESCRIPTION: This macro analyzes a simulation and creates a detailed
report with a large number of plots, e.g. energies, RMSDs, hydrogen
bonds. It also tries to identify the main ligand and provides ligand-
specific data. All results are additionally written to a simple text
table, which can be imported into your favorite spreadsheet program.
Your own analysis can often be added with just one line of code, search
for 'Example:'.
```

```
RequireVersion 20.1.1
```

```
# MD report initialization parameters and flags
# =====
# The structure to analyze must be present with a .sce extension.
# You can either set the target structure by clicking on Options >
Macro > Set target,
# by providing it as command line argument (see docs at Essentials >
The command line),
# or by uncommenting the line below (=remove the '#') and specifying it
directly.
#MacroTarget='c:\MyProject\1crn'
```

```
# Forcefield to use for analysis, should be the same as the one used to
run the simulation
ForceField AMBER14,SetPar=Yes    # Default
#ForceField YASARA2,SetPar=Yes   # Example: Add a quality Z-score in
YASARA Structure
```

```
# Number of the solute object whose RMSDs from the starting
conformation will be calculated
# If the protein is an oligomer, check the documentation of the 'Sup'
command at 'analyzing a simulation' to avoid pitfalls.
soluteobj=1
```

```
# Flag to convert the entire trajectory to PDB format (solute object
only)
pdsaved=0
```

```
# The B-factors calculated from the root-mean-square fluctuations can
be too large to fit them
# into the PDB file's B-factor column. Replace e.g. 1.0 with 0.1 to
scale them down to 10%
bfactorscale=1.0
```

```
# Trajectory block to be analyzed. The 'if not count block' skips this
part if this macro is included
# by the md_analyzeblock macro, that analyzes the trajectory in blocks
(see 'Analyzing a trajectory' in the docs).
if not count block
    # First snapshot to be analyzed, increase number to ignore an
equilibration period.
    firstsnapshot=0
    # Number of snapshots to be analyzed
    snapshots='all'
```

```

# Set snapshotstep > 1 if you don't want to analyze every snapshot.
# (e.g. snapshotstep=10 means that only every 10th snapshot will be
analyzed)
snapshotstep=1

# All snapshots will be superposed on this reference snapshot to
calculate RMSDs etc.
# The starting structure is snapshot 0. Having run the macro once, you
can also change
# refsnapshot=X to refsnapshot='average' to superpose on the time
average structure.
refsnapshot=0

## In case you want to use commands like GroupCenter inside a periodic
cell, you will
# get a warning about unexpected results due to periodic boundary
effects. In this
# case set 'central' to an atom in the middle of your region of
interest. This atom will
# be kept at the center of the cell, which will hopefully also keep
your region of interest
# away from the cell boundaries. Then you can safely ignore the
warning.
central=0

# In case you want to cluster the trajectory, set the minimum heavy-
atom RMSD between different clusters.
# A representative structure for each cluster will be saved as
YourProtein_cluster*.yob,
# all representative structures will be at least 'rmsdmin' Angstrom
apart.
rmsdmin=0.0

# Width of figures in pixels
figurewidth=1024

# Flag to save high resolution versions of plots in 4:3 format
hiresplotted=1

# Set maximum number of table rows that will be shown in the report
tabrowsmax=10      # Default: Show only first 10 rows of each table
#tabrowsmax='all'  # Example: Show the complete tables

# Selection of atoms to include for 'Calpha' RMSD calculation
# (includes C1* of nucleic acids to consider DNA/RNA)
casel='CA AminoAcid or C1* Nucleotide'

# Ligand atom selection for RMSD analysis
ligandsel=''      # Default: Identify the ligand
automatically
#ligandsel='Res ATP 501 Mol A' # Example: Select residue ATP 501 in
molecule A as ligand

# Atom selection to list individual hydrogen bonds
hbosel=''      # Default: Choose ligand, i.e. list
ligand hydrogen bonds
#hbosel='Res Arg 17 Mol A'      # Example: List H-bonds of residue Arg
17 in molecule A

# Set minimum and/or maximum residue number which will be included in
the residue RMSF and residue secondary structure type plot.

```

```

resnummin=-999
resnummax=9999

# Selection to calculate and visualize the dynamic cross-correlation
matrix (DCCM)
dccmsel='Atom CA Protein or C1* NucAcid' # Default: Calculate the DCCM
for protein Calpha atoms or nucleic acid C1* atoms
#dccmsel='Res Protein' # Example: Calculate the DCCM
for protein residue centers
#dccmsel='' # Example: Don't calculate the
DCCM

# Set the color of the minimum and maximum value of the DCCM
visualization.
dccmcol()='blue','yellow'

# Save a file *_dccm.yob, which visualizes the DCCM by joining atoms
with
# red (correlation>=dccmcut) and blue (correlation<=-dccmcut) lines.
dccmcut=0.9

# Selection to calculate the radial distribution function (RDF)
# Syntax: rdfsellist()='Atom selection 1','Atom selection
2',Bins,BinWidth
# Note that you may have to save more snapshots than usually to avoid
problems with sparse
# data and noisy RDF results.
# Default: Don't calculate an RDF
rdfsellist()='
# Example: Calculate the RDF of water in 40 bins, each 0.25 A wide
(thus up to 10 A).
#rdfsellist()='O Res HOH','O Res HOH',40,0.25
# Example: Calculate the RDF between two specific atoms in 20 bins,
each 0.5 A wide
#rdfsellist()='CG Res Asp 120','ND1 Res His 200',20,0.5

# Definition of analyses to perform
# =====
#
# Please see the user manual at Recipes > Run a molecular dynamics
simulation > Analyzing a trajectory
# (scroll to the end) for detailed instructions how to add your own
analyses.

# Define the analyses to perform inside the simulation cell,
considering periodic boundaries
#
=====
=====
def AnalyzeInsideCell
    global ligandsel,resnummin,resnummax

    # Plot simulation cell lengths
    celllist1,celllist2,celllist3=Cell
    Plot celllist,'Simulation cell lengths','Length in
Angstrom','CellLengthX CellLengthY CellLengthZ'

    # Plot the total energy...
    elist+=EnergyAll All
    Plot sum elist,'Total potential energy of the system','Energy in
(EnergyUnit)','TotalEnergy'

```

```

# ...and the individual components
Plot elist,'Potential energy components','Energy in
(EnergyUnit)','Bond Angle Dihedral Planarity Coulomb VdW Packing1D
Packing3D'

# Plot the VdW, molecular and solvent accessible surfaces of the
solute
Plot "SurfObj Solute",'Surface areas of the solute','Surface areas in
Angstrom^2','SurfVdW SurfMol SurfAcc'

# Plot the number of hydrogen bonds inside the solute
# We need to divide by two since bonds are listed in both directions
hbolist()=ListHBoAtom Obj Solute,Obj Solute
Plot count hbolist/2,'Number of hydrogen bonds in the
solute','Hydrogen bonds','SoluteHBonds'

# Plot the number of hydrogen bonds between solute and solvent
hbolist()=ListHBoAtom Obj Solute,Obj Solvent
Plot count hbolist,'Number of hydrogen bonds between solute and
solvent','Hydrogen bonds','SlvHBonds'

# Tabulate all hydrogen bonds made by the select residue (Default:
ligand).
# We first need to estimate the maximum number of H-bonds so that the
table can be padded accordingly.
# For every H-bond, the table then contains atom names, energy and
hydrogen-acceptor distance.
global hbosel
if hbosel=''
    hbosel=ligandsel
if hbosel!=''
    acceptors=CountAtom Element N O S P and (hbosel)
    donors=CountAtom Element H with bond to Element N O S P and
(hbosel)
    hbondsmax=acceptors*2+donors
    hbolist()=ListHBoAtom (hbosel),!Water,Results=6
    hbonds=count hbolist/6
    hboname=''
    for j=1 to hbondsmax
        hboname=hboname+'HB(j)Atm1 HB(j)Atm2 HB(j)E HB(j)D '
        if j<=hbonds
            # Get data of atom 1 and atom 2.
            for k=0 to 1
                hboresultlist(4*j-3+k)=ListAtom (hbolist(j*6-
5+k)),Format='ATOMNAME.RESNAME1RESNUM.MOLNAME'
            # Get energy and distance.
            hboresultlist(4*j-1)=hbolist(j*6-3)
            hboresultlist(4*j)=hbolist(j*6)
        else
            # If no bond then fill cells with '-' to facilitate parsing.
            for k=1 to 4
                hboresultlist(4*j-4+k)='- '
    if hbondsmax>0
        # Write data to table in report.
        WriteTable hboresultlist,'Hydrogen bonds made by
(hbosel)', '(hboname)'
    else
        #If no possible bonds then fill single cell with "None". Hint to
possibly incorrect selection.
        WriteTable 'None','Hydrogen bonds made by (hbosel)', 'HB1Atm1'

```

```

# Plot the secondary structure content
proteins=CountMol Protein
if proteins
  Plot "SecStr",'Protein secondary structure content','Secondary
structure fractions in percent','Helix Sheet Turn Coil Helix310
HelixPi'

# Plot a per-residue map of the protein secondary structure
sel='Protein Obj Solute and Res (resnummin)-(resnummax)'
# Define secondary structure types to analyze, must match the SecStr
command
secstrnamelist()= 'Helix','Sheet','Turn','Coil','Helix310','HelixPi'
secstrletterlist()='H','E','T','C','G','I'
# Make a letter->value dictionary and get default secondary structure
colors
for i=1 to count secstrletterlist
  secstrnum(secstrletterlist(i))=i
  secstrcolorlist(i)=ColorPar SecStr,(secstrnamelist(i))
# Create the residue list
secstrreslist()=ListRes (sel) and SecStr (join secstrnamelist)
if count secstrreslist
  # Get the secondary structure of each residue
  secstrlist()=SecStrRes (join secstrreslist())
  for i=1 to count secstrlist
    secstrlist(i)=secstrnum(secstrlist(i))
  # Plot per-residue data as a function of simulation time
  PlotRes 'secstr',secstrreslist,secstrlist,1,6,'Per-residue protein
secondary structure','(join secstrnamelist)','(join secstrcolorlist)'

# Plot a per-residue map of the number of contacts
# Create a solute residue list
conreslist()=ListRes Protein or NucAcid and Obj Solute Res
(resnummin)-(resnummax)
if count conreslist
  # Count number of contacts for each residue
  conlist()=CountConRes (join conreslist),Obj
Solute,Cutoff=0.5,Subtract=HBoRadii,Exclude=5,Occluded=No
  # Plot per-residue number of contacts as a function of simulation
time
  PlotRes 'con',conreslist,conlist,1,15,'Per-residue number of
contacts','','Blue Yellow'

# Plot a per-residue map of the contacts with the ligand
ligconreslist()=ListRes Protein or NucAcid and Obj Solute Res
(resnummin)-(resnummax)
if ligandssel!='' and count ligconreslist
  # Create a list of empty interaction values (=0)
  for i=1 to count ligconreslist
    vallist(i)=0
  # Loop over the interactions to analyze, ignoring occluding
hydrophobic interactions
  intlist='HBonds','Hydrophobic','Ionic'
  occlist='', 'No', 'Yes'
  for i=1 to count intlist
    # Get the list of residues interacting with the ligand
    if i==1
      intreslist() = ListHBoRes (sel),(ligandssel),Results=1
    else
      intreslist() = ListIntRes
(sel),(ligandssel),Type=(intlist(i)),Exclude=5,Occluded=(occlist(i)),Res
ults=1

```

```

idx=1
intresidues=count intreslist
for j=1 to count ligconreslist
  # Stop if we tagged all interacting residues
  if idx>intresidues
    break
  if ligconreslist(j)==intreslist(idx)
    # Tag residue j with interaction i
    vallist(j)=vallist(j)|(1<<(i-1))
    idx=idx+1
  # Increment vallist, the heatmap starts at 1
  vallist+=1
  # Now vallist contains values from 1 (no interactions)..8 (all
  three interactions).
  # Each interaction is an RGB color component:
  HBonds=Red,Hydrophobic=Green,Ionic=Blue, so the legend entries are
  # HB Hyd Hyd+HB Ion Ion+HB Ion+Hyd Ion+Hyd+HB , and the
  corresponding colors are
  # Red Green Yellow Blue Magenta Cyan Gray
  PlotRes 'ligcon',ligconreslist,vallist,1,8,'Per-residue contacts
  with ligand','None HB Hyd Hyd+HB Ion Ion+HB Ion+Hyd Ion+Hyd+HB','White
  Red Green Yellow Blue Magenta Cyan Gray'

  # The following examples provide a few hints for other things to
  analyze while
  # the simulation is active (i.e. considering periodic boundaries).
  # Just delete the '#' character to uncomment the command(s) of each
  example.

  # Example: Plot the total energy of the ligand and the individual
  components
  #elist(=EnergyRes (ligandsel),All
  #Plot sum elist,'Total potential energy of the ligand','Energy in
  (EnergyUnit)','LigTotEnergy'
  #Plot elist,'Potential energy components of the ligand','Energy in
  (EnergyUnit)','LigBond LigAngle LigDihedral LigPlanarity LigCoulomb
  LigVdW LigPacking1D LigPacking3D'

  # Example: Plot the distance between the carboxyl group of Glu 123
  (Cdelta) in molecule/chain A
  # and the guanidinium group of Arg 345 (Czeta) in
  molecule/chain B:
  #Plot "Distance CD Res Glu 123 Mol A, CZ Res Arg 345 Mol B",'Distance
  between Glu 123 [Cdelta] and Arg 345 [Czeta]','Distance','DGLUARG'

  # Example: Plot the angle between three Calpha atoms:
  #Plot "Angle CA Res Glu 10, CA Res Asp 30, CA Res Lys 40",'Angle
  between three Calpha atoms','Angle','Phi'

  # Example: Plot the number of salt-bridges involving Lys,Arg and
  Asp,Glu
  #lysbridges=CountRes Lys Atom NZ with distance<4 from Asp Glu Atom
  OD? OE?
  #argbridges=CountRes Arg Atom NE NH? with distance<3.5 from Asp Glu
  Atom OD? OE?
  #Plot (lysbridges+argbridges),'Number of salt-bridges involving
  Lys,Arg and Asp,Glu','Salt-bridges','Bridges'

  # Example: Plot the number of residues involved in hydrophobic
  interactions with Phe 13
  #intlist(=ListIntRes Phe 13,all,Type=Hydrophobic,Exclude=5

```

```

#Plot count intlist,'Residues in hydrophobic interactions with Phe
13','Interactions','IAResPhe13'

# Example: Plot the potential energy of residue Glu 123:
#Plot "EnergyRes Glu 123",'Potential energy of residue Glu
123','Energy','EpotGLU123'

# Example: Plot the solvent accessible surface areas of methionine
sulfur atoms to predict their
# susceptibility for oxidation. Add entire solute to surface
environment for partial surface calculation.
#RemoveEnvAll
#AddEnvObj Solute
#reslist()=ListRes Met Obj Solute,Format=RESNAME1RESNUM
#Plot "SurfAtom SD Res Met Obj
Solute,Type=Accessible,Unit=Atom",'SASA of Met S-delta atoms','SASA in
A^2','(join reslist)'

# Example: Plot the solvent accessible surface area and the
electrostatic surface potential of the residues Thr 1, Ser 11 and Arg
17
#ressel='Thr 1 Ser 11 Arg 17'
#RemoveEnvAll
#AddEnvObj Solute
#reslist()=ListRes (ressel),Format='RESNAME1RESNUM.MOLNAME'
#datalist()=SurfESPRes (ressel),accessible,PME,Res
#for i=1 to count reslist
#  saslist(i)=datalist(2*i-1)
#  esplist(i)=datalist(2*i)
#Plot saslist,'Solvent accessible surface area of solute
residues','SASA in A^2','(join reslist)'
#Plot esplist,'Electrostatic surface potential of solute
residues','ESP in (EnergyUnit)','(join reslist)'

# Example: Plot the distance from the nearest water molecule to the
atoms selected in dissel1 and dissel2
#dissel1='C Res Gly 2'
#dissel2='NE2 Res Hid 254'
#oatom=ListAtom Element O Res HOH with distance<3.2 from (dissel1)
and with distance<3 from (dissel2)
#for i=1 to 2
#  if oatom
#    distance(i)=Distance (oatom),(dissel(i))
#  else
#    distance(i)=5
#Plot (distance),'Water distance to 1 = (dissel1) and 2 =
(dissel2)','Distance in Angstrom','WaterDis1 WaterDis2'

# Example: Count water molecules inside a membrane pore
#poreressel='Ile 263'
#_,bottom=GroupCenter Element P Segment MEM1
#_,top=GroupCenter Element P Segment MEM2
#bottom=bottom+2
#top=top-2
#olist()=ListAtom Element O Res HOH LocalY<(top) LocalY>(bottom) with
distance<3.5 from Res (poreressel)
#do
#  waters=count olist
#  olist()=ListAtom (join olist) or Element O Res HOH LocalY<(top)
LocalY>(bottom) with distance<3.5 from (join olist)
#while waters<count olist

```

```

#Style Ball
#StickRes not Atom (join olist)
#ColorRes Atom (join olist),Blue
#Plot count olist,'Number of water molecules in membrane pore
(poreressel)', 'Number of water molecules', 'PoreWaters'

# Example: Tabulate the distance of every protein residue to the
common center of all proteins
#solcen()=GroupCenter Protein Obj Solute
#residlist()=ListRes Protein Obj Solute
#resnamelist()=ListRes Protein Obj
Solute,Format='RESNAME1RESNUM.MOLNAME'
#for i=1 to count residlist
#  rescen=GroupCenter (residlist(i))
#  dis(i)=norm (solcen-rescen)
#WriteTable (dis),'Distance of protein residues to the solute
center','(join resnamelist)'

# Example: Save all solute H-H pair distances with a distance smaller
than 5 A in an extra tab file
#contactdatalist()=ListConAtom Element H and not Obj Solvent,Element
H and not Obj Solvent,Cutoff=5,Results=3
#contact='None'
#if (count contactdatalist())
#  contact=''
#  for i=1 to (count contactdatalist()) step 3
#    for j=1 to 2
#      atom(j)=ListAtom (contactdatalist(i+j-
1)),Format='ATOMNUM.ATOMNAME.RESNAME3RESNUM.MOLNAME'
#      contact=contact+'|(atom1),(atom2),(0.00+contactdatalist(i+2))'
#WriteExtraTable 'HCON',contact,'At1,At2,D[A]'

# Example: Plot the total MMPBSA energy of the system
# IMPORTANT: This function must be the last in AnalyzeInsideCell,
# as removing the Solvent turns off the running simulation.
#surfcost=(0.65e0/6.02214199e20)*JToUnit
#RemoveObj Solvent
#epot=Energy
#esolcoulomb,esolvdw=SolvEnergy PBS
#molsurf=Surf molecular
#esol=esolcoulomb+esolvdw+molsurf*surfcost
#etot=epot+esol
#AddObj Solvent
#Plot etot,'Total MMPBSA energy of the system','MMPBSA
Energy','MMPBSAenergy'

# Define the analyses to perform outside the simulation cell, without
periodic boundaries
#
=====
=====
def AnalyzeOutsideCell
  global fof

  # If the force field is YASARA2, plot the model quality
  if fof=='YASARA2'
    for checktype in 'dihedrals','packing1d','packing3d'
      zscore(checktype)=CheckObj Solute,(checktype)

zscore=zscoredihedrals*0.145+zscorepacking1d*0.390+zscorepacking3d*0.46
5

```

```

    Plot zscore,'Structure quality of the solute','Quality Z-
score','Quality'

    # Plot the radius of gyration of the solute
    Plot "RadiusObj Solute,Center=Mass,Type=Gyration",'Radius of gyration
of the solute','Radius in Angstrom','RadGyration'

    # The following examples provide a few hints for other things to
analyze while the
    # simulation is *not* active (periodic boundaries removed), but the
starting structure
    # has not yet been added to the soup to perform RMSD calculations,
    # just delete the '#' character to uncomment the command(s) of each
example.

    # Example: Plot the angle between the transmembrane helix formed by
residues 35-65
    # in Mol A and the membrane normal (which is parallel to the Y-axis,
since the membrane is
    # parallel to the XZ-plane) using formula
angle=acos(dotpro(dir,Y)/(len(dir)*len(Y)))
    #_,_,_,dir(),=GroupLine CA Protein Res 35-65 Mol A
    #Plot (acos dir2),'Angle between the transmembrane helix and the
membrane normal','Angle','Phi'

    # Example: Plot the angle between the secondary structure elements
formed by
    # residues 106-140 and 149-169 in Mol B, in the range -180 to 180
(see GroupAngle docs)
    #Plot "GroupAngle CA Protein Res 106-140 Mol B,CA Protein Res 149-169
Mol B,Range=360",'Angle between the secondary structure
elements','Angle','Psi'

    # Example: Plot the distance between two centers of mass, e.g. the
loop from
    # residue Ala 205 to Glu 210, and the ligand NAD:
cenA()=GroupCenter Res Ala 205 - Glu 210 Obj Solute, Type=Mass
cenB()=GroupCenter Res NAD Obj Solute, Type=Mass
    #Plot norm (cenA-cenB),'Distance between two centers of
mass','Distance','DAB'

    # Example: Plot the Coulomb and VdW binding energies between the
solute and the solvent
    # EBind=ESolute + ESolvent - ETotal. For ligand binding look at
md_analyzebindenergy macro.
    #etotvdw,etotcoulomb=Energy VdW,Coulomb
    #RemoveObj Solvent
    #esolvvdw,esolucoulomb=Energy VdW,Coulomb
    #AddObj Solvent
    #RemoveObj Solute
    #esolvvdw,esolvoulomb=Energy VdW,Coulomb
    #AddObj Solute
    #ebindlist()=(esolvvdw+esolvvdw-etotvdw),(esolucoulomb+esolvoulomb-
etotcoulomb)
    #Plot ebindlist,'Coulomb and VdW binding energies between the solute
and the solvent','Binding Energy','CoulombEb VdWEb'

    # Define the analyses to perform with respect to the starting
structure, also outside the simulation cell

```

```

#
=====
# The reference structure (object SoluteRef) has been added to the soup
now
def AnalyzeChange
    global casel,caselref,ligandsel,ligandselref

    # Plot Calpha (or C1* of nucleic acids), backbone and all-atom RMSDs
    # Trick: If the solute contains neither CA nor backbone atoms,
    # we simply assign the SupAtom error code (=0)
    resultlist1=SupAtom (casel) and Obj Solute,(caselref) and Obj
SoluteRef
    resultlist2=SupAtom Backbone Obj Solute,Backbone Obj SoluteRef
    resultlist3=SupAtom Element !H Obj Solute,Element !H Obj SoluteRef
    Plot resultlist,'Solute RMSD from the starting structure','RMSD in
Angstrom','RMSDCa RMSDBb RMSDAll'

    # Plot ligand movement RMSD after superposing on the receptor
    if ligandsel!=''
        if casel!='None'
            SupAtom (casel) and Obj Solute and not (ligandsel),(caselref) and
Obj SoluteRef and not (ligandselref)
        else
            SupAtom Element !H Obj Solute and not (ligandsel),Element !H Obj
SoluteRef and not (ligandselref)
            result=RMSDAAtom (ligandsel) Obj Solute,(ligandselref) Obj SoluteRef
            Plot result,'Ligand movement RMSD after superposing on the
receptor','RMSD in Angstrom','RMSDLigMove'

    # Plot ligand conformation RMSD after superposing on the ligand
    if ligandsel!=''
        result=SupAtom (ligandsel) Obj Solute,(ligandselref) Obj SoluteRef
        Plot result,'Ligand conformation RMSD after superposing on the
ligand','RMSD in Angstrom','RMSDLigConf'

    # The following examples provide a few hints for other things to
analyze while the
    # simulation is *not* active (i.e. things that can't be analyzed with
periodic boundaries)
    # with respect to the starting structure, just delete the '#'
character to uncomment
    # the command(s) of each example.

    # Example: Plot the backbone RMSD for residues 1-120:
    #Plot "SupAtom Backbone Res 1-120 Obj Solute,Backbone Res 1-120 Obj
SoluteRef",'Backbone RMSD','RMSD','BBRMSD'

    # Example: Plot the sidechain heavy-atom RMSD:
    #Plot "SupAtom Sidechain Element !H Obj Solute,Sidechain Element !H
Obj SoluteRef",'Sidechain heavy-atom RMSD','RMSD','SCHARMSD'

    # Example: Plot how far residue HP6 86 moved since the start (after
superposing on Calphas)
    #SupAtom (casel) and Obj Solute,(caselref) and Obj SoluteRef
    #Plot "GroupDistance Res HP6 86 Obj Solute,Res HP6 86 Obj
SoluteRef",'Drift HP6 86','Distance','DHP6'

# Optional text printed in the report in front of each analysis
# =====
#

```

```

# Please see the user manual at Recipes > Run a molecular dynamics
simulation > Analyzing a trajectory
# (scroll to the end) for detailed instructions how to add your own
texts.

# Get the force field
fof=ForceField

# AnalyzeInsideCell:

# Text paragraph for the 'Simulation cell lengths' plot
CellLengthXText='Conformational changes of the simulated solute
molecules lead to fluctuations in density. '
                'If the simulation box has a constant size, changes in
density lead to changes in pressure. '
                'This is not realistic, because molecules normally
"live" in a constant pressure environment. '
                'During the simulation the cell is therefore rescaled
to maintain a constant cell '
                'pressure. Depending on the chosen pressure control
mode, '
                'the three cell axes are either rescaled together
[Manometer1D], partly together '
                '[X- and Z-axes, Manometer2D, used for membrane
simulations], independently [Manometer3D], '
                'or not at all [Off]. You can deduce the pressure
control mode from the plot below.'

# Text paragraph for the 'Total potential energy of the system' plot
TotalEnergyText='The total potential energy of the system is plotted, '
                'according to the (fof) force field. If you ran the
simulation '
                'with a different force field, you need to adapt the
`ForceField` command '
                'at the top of this macro accordingly.\n\n'
                'When the simulation is started from an energy-
minimized "frozen" conformation, '
                'there is usually a sharp increase in energy during the
first picoseconds, '
                'since the added kinetic energy is partly stored as
potential energy. '
                'Also on a larger time-scale, the potential energy will
often not decrease. '
                'A common reason are counter ions. These are initially
placed at the '
                'positions with the lowest potential energy, usually
close to charged solute groups, '
                'from where they detach to gain entropy, but also
potential energy. '

# Text function for the 'Potential energy components' plot
def PrintBondInfo
    global fof
    text='The following individual components of the total potential
energy are plotted: '
        'bond energies [Bond], bond angle energies [Angle], dihedral
angle energies [Dihedral], '
        'planarity or improper dihedral energies [Planarity], Van der
Waals energies [VdW]'
    if fof=='YASARA2'

```

```

    text=text+', electrostatic energies [Coulomb], 1D packing energies
[Packing1D] and 3D packing energies [Packing3D]. '
    else
        text=text+' and electrostatic energies [Coulomb]. '
    text=text+'Force field energies help to judge the structural quality
of a protein: '
        'distortions of local covalent geometry can be found by
looking at the bond, angle and planarity energies. '
        'Unrealistically close contacts [bumps] lead to a high Van
der Waals energy, '
        'just like a large number of hydrogen bonds [since they
pull the atoms closer than '
        'their normal Van der Waals contact distance]. The Coulomb
energy is the least '
        'informative, because it strongly depends on the amino acid
composition '
        '[e.g. proteins with a net charge have a higher Coulomb
energy]. '
    WriteReport Paragraph,'(text)'

```

```

# Text paragraph for the 'Protein secondary structure' plot
HelixText='The total percentages of alpha helices, beta sheets, turns,
coils, 3-10 helices and pi helices are '
    'calculated and plotted. For clarification, a turn is simply
a stretch of four residues that are not '
    'part of other secondary structure elements and form a
hydrogen bond between the O of the first and '
    'the NH of the last residue. A coil is anything that does not
fit into the other categories. '
    'Note that pi-helices [helices with hydrogen bonds between
residues N and N+5] are rather unstable and '
    'thus do not normally occur in proteins, except for short
bulges in alpha helices '
    '[which are often the result of single residue insertions and
prolines]. '

```

```

# Text paragraph for the 'Per-residue protein secondary structure' plot
SecStrText='The following plots show the protein secondary structure
per residue as a function of '
    'simulation time. They are helpful to monitor protein
folding and all other kinds of structural '
    'changes. The default secondary structure colors are used,
you can change them at '
    'View > Color > Parameters > Secondary structure colors. One
plot per protein molecule is shown.'

```

```

# Text paragraph for the 'Per-residue number of contacts' plot
ConText='The number of contacts per residue as a function of simulation
time is shown in the following plots. '
    'There is one plot for each protein or nucleic acid molecule.
Even though contacts between atoms separated '
    'by up to four chemical bonds are excluded, neighboring
residues in the molecule usually have enough close '
    'atoms to be counted as a contact. Consequently residues with
zero contacts are very rare and often glycines. '
    'The number of contacts tells you how densely a certain residue
range is packed and allows to identify structurally '
    'very important residues, e.g. a phenylalanine in the
hydrophobic core can contact 15 or more other residues. '

```

```

# Text paragraph for the 'Per-residue contacts with ligand' plot

```

```

LigConText='The following plots show the types of contacts made with
the ligand `(ligandsel)` as a function of simulation time. '
    'There is one plot for each protein or nucleic acid
molecule. Three types of contacts are shown: Hydrogen bonds [red] ',
    'hydrophobic contacts [green] and ionic interactions
[blue]. Also mixtures of these three colors can show up if a '
    'certain residue is involved in more than one type of
contact with the ligand [see plot legend]. '

# Text paragraph for the 'Surface areas of the solute' plot
SurfVdWText='The Van der Waals [SurfVdW], molecular [SurfMol] and
solvent accessible [SurfAcc] surface areas of the '
    'solute in A^2 are plotted. The difference between these
surface types can be summarized as follows:\n\n'
    '`Van der Waals surface`: if you think of atoms as spheres
with a given Van der Waals radius, '
    'then the Van der Waals surface consists of all the points
on these spheres that are not inside another sphere. '
    'In practice, the Van der Waals surface is of limited use,
because it can be found throughout a protein and '
    'does not tell much about the interaction with the
solvent.\n\n'
    '`Molecular surface`: this is the Van der Waals surface
from the viewpoint of a solvent molecule, '
    'which is a much more useful concept. The water is assumed
to be a sphere of a given radius '
    '[also called the water probe], that rolls over the solute.
,

    'Those parts of the Van der Waals surface that the water
probe can touch are simply copied to the molecular surface '
    '[and called the contact surface]. Clefts in the Van der
Waals surface that are too narrow for the water probe to enter '
    'are replaced by the Van der Waals surface of the water
probe itself [and called the reentrant surface]. '
    'So the molecular surface is a smooth composition of two
Van der Waals surfaces: '
    'the one of the solute and the one of the solvent molecule
while it traces the contours of the solute. '
    'Other common names for the molecular surface are solvent
excluded surface or Connolly surface.\n\n'
    '`Solvent accessible surface`: this surface consists of all
the points that the center of the water probe '
    '[i.e. the nucleus of the oxygen atom in the water
molecule] can reach while rolling over the solute. '
    'The shortest possible distance between the water oxygen
nucleus and a solute atom is simply '
    'the sum of the Van der Waals radii of the solute atom and
the water probe.'

# Text function for the 'Number of hydrogen bonds in solute' plot
def PrintSoluteHBondsInfo
    WriteReport Paragraph,
        'The number of hydrogen bonds inside the solute is plotted below. '
        'One hydrogen bond per hydrogen atom is assigned at most, '
        'picking the better one if two acceptors are available.'
        'The following formula yields the bond energy in [kJ/mol] '
        'as a function of the Hydrogen-Acceptor distance in [A] and two
scaling factors:'
    WriteReport
Image,Filename=(YASARADir)/doc/ListHBoAtomResMolObj1.png,Style=Center,N
ame="formula_energyhb0"

```

```

WriteReport Paragraph,
  'The first scaling factor depends on the angle formed by Donor-
Hydrogen-Acceptor:'
WriteReport
Image,Filename=(YASARADir)/doc/ListHBoAtomResMolObj2.png,Style=Center,N
ame="formula_energyhb1"
WriteReport Paragraph,
  'The second scaling factor is derived from the angle formed by
Hydrogen-Acceptor-X, '
  'where X is the atom covalently bound to the acceptor. If X is a
heavy atom:'
WriteReport
Image,Filename=(YASARADir)/doc/ListHBoAtomResMolObj3.png,Style=Center,N
ame="formula_energyhb2"
WriteReport Paragraph,
  'If X is a hydrogen, slightly smaller angles are allowed:'
WriteReport
Image,Filename=(YASARADir)/doc/ListHBoAtomResMolObj4.png,Style=Center,N
ame="formula_energyhb3"
WriteReport Paragraph,
  'A hydrogen bond is counted if the hydrogen bond energy obtained
with this formula '
  'is better than 6.25 kJ/mol [or 1.5 kcal/mol], which is 25% of the
optimum value 25 kJ/mol. '

# Text paragraph for the 'Number of hydrogen bonds between solute and
solvent' plot
SltSlvHBondsText='The plot shows the number of hydrogen bonds between
solute and solvent. '
  'Together with the plot above, it is a good indicator
for successful protein folding, '
  'indicated by a decreasing number of bonds with the
solvent and a growing '
  'number of bonds within the solute.'

# Text function for the 'Hydrogen bonds made by (hbosel)' table
def PrintHB1Atm1Info
  global hbosel,EnergyUnit
  # The 'caller3' keyword allows to access variables of the 3rd last
calling function
  caller3 acceptors,donors,hbondsmx
  WriteReport Paragraph,
    'The following table shows all hydrogen bonds made by (hbosel). '
    'With (acceptors) acceptors and (donors) donors, '
    'a total number of (hbondsmx) hydrogen bonds are possible -
labeled HB1 to HB(hbondsmx).'
    'The first atom of the bonding pair is labeled Atm1 and the second
Atm2, respectively. '
    'The atom ID separates atom name, residue ID and molecule name with
dots. A lower-case "h" '
    'indicates hetgroups. E and D are short for the hydrogen bonding
energy in [(EnergyUnit)] '
    'and the distance between the bonding partners in [A]. '
    'To list other hydrogen bonds, edit the `hbosel` variable at the
beginning of this macro.'

# AnalyzeOutsideCell:

# Text function for the 'Structure quality of the solute' plot
def PrintQualityInfo
  WriteReport Paragraph,

```

```

'When validating a structure, one can use a gold standard of
highest resolution reference '
'structures to obtain estimates for the expected average energy and
its standard deviation, '
'and then calculate how many standard deviations the actual energy
is away from the average, '
'thereby obtaining a Z-score:'
WriteReport
Image,Filename=(YASARADir)/doc/CheckAtomResObjAll1.png,Style=Center,Name="formula_zscore"
WriteReport Paragraph,
'In the formula above, `x` is the energy of the current structure,
,
'`my` and `sigma` are the average value and the standard deviation
,
'of the energies in the gold standard population. '
'Assuming that the gold standard population has a standard
distribution, '
'95.4% of all proteins have Z-scores between -2 to +2. '
'The others can be called outliers. '
'Positive outliers are usually small perfect proteins like a single
alpha helix, '
'and negative outliers are proteins with serious errors.'
MakeTab zscores,2,2

descriptionlist()='disgusting','terrible','bad','poor','satisfactory','
good'
for i=-5 to 0
  Tabulate '< (i)','(descriptionlist(i+6))'
  Tabulate '> 0','optimal'
  WriteReport Table,zscores,"Mapping between Z-score and human
language.",.0f,InfoColumnName='Z-score',DataColumnName='Description'

# Text function for the 'Radius of gyration of the solute' plot
def PrintRadGyrationInfo()
  WriteReport Paragraph,
    'After determining the center of mass of the solute, the radius '
    'of gyration is calculated and plotted according to this formula:'
  WriteReport
Image,Filename=(YASARADir)/doc/RadiusAtomResMolObjAll2.png,Style=Center
,Name="formula_gyrrad"
  WriteReport Paragraph,
    'In this formula, `C` is the center of mass, and `Ri` is the
position of atom `i` of `N`.'

# AnalyzeChange:

# Text function for the 'Solute RMSD from the starting structure' plot
def PrintRMSDCaInfo
  global casel,calphas
  WriteReport Paragraph,
    'The plot shows Calpha [RMSDCa], backbone [RMSDBb] and all-heavy
atom [RMSDAll] RMSDs calculated '
    'according to this formula, where `Ri` is the vector linking the
positions of atom `i` [of `N` atoms] '
    'in the reference snapshot and the current snapshot after optimal
superposition: '
  WriteReport
Image,Filename=(YASARADir)/doc/RMSDATomResMolObj1.png,Style=Center,Name="formula_rmsd"
  if casel=='None'

```

```

    text='Less than three atoms matched the Calpha selection `(casel)`,
    therefore the Calpha RMSD plot '
    'graph is set to flat zero because at least three atoms are
    needed for structure superposition. '
    else
        text='The selection for the Calpha RMSD calculation is `(casel)`,
        this matched (calphas) atoms. '
        if casel=='CA Protein or C1* NucAcid'
            text=text+'The Calpha selection thus includes the main backbone
            carbon C1* of nucleic acids, so '
            'the plot also shows a Calpha RMSD if you simulate just
            nucleic acids. In simulations '
            'of protein-DNA complexes, the Calpha RMSD therefore
            considers the DNA too. '
            text=text+'To change the Calpha selection, edit the `(casel)` variable
            at the beginning of this macro.'
            WriteReport Paragraph,'(text) '

# Text paragraph for the 'Ligand movement RMSD after superposing on the
receptor' plot
RMSDLigMoveText='The following plot shows the RMSD of the ligand heavy
atoms '
            'over time, measured after superposing the receptor on
            its reference structure. '
            'This procedure delivers information about the movement
            of the ligand in its binding pocket.'

# Text paragraph for the 'Ligand conformation RMSD after superposing on
the ligand' plot
RMSDLigConfText='This plot displays the RMSD of the ligand atoms '
            'over time, measured after superposing on the reference
            structure of the ligand. '
            'The gained data summarize the conformational changes
            of the ligand. '

# Normally no change required below this point
# =====
UnselectAll

# Do we have a target?
if MacroTarget==' '
    RaiseError "This macro requires a target. Either edit the macro file
    or click Options > Macro > Set target to choose a target structure"

# Check order of residue min/max user selection
if resnummax<resnummin
    RaiseError 'The maximum residue number (resnummax) is smaller than
    the minimum (resnummin), please swap resnummin and resnummax'

Clear
Console Off
SurfPar Molecular=Numeric

if not count block
    id=''

# Load scene with water or other solvent
waterscene=FileSize (MacroTarget)_water.sce
solventscene=FileSize (MacroTarget)_solvent.sce
if waterscene
    LoadSce (MacroTarget)_water

```

```

elif solventsScene
    LoadSce (MacroTarget)_solvent
else
    RaiseError 'Could not find initial scene file
(MacroTarget)_water.sce. You must run a simulation with the macro
md_run first'

# Avoid the old empty molecule names
NameMol ' ','_-'

# Verify Calpha selection
if case1==' '
    calphas=0
else
    calphas=CountAtom (case1)
if calphas<3
    # We cannot superpose 1 or 2 Calpha atoms
    case1='None'

ShowMessage "Preparing analysis, please wait..."
Wait 1

# Backwards compatibility: Starting with YASARA version 12.8.1, XTC
trajectories no longer contain a number in the filename
old=FileSize (MacroTarget)00000.xtc
if old
    RenameFile (MacroTarget)00000.xtc,(MacroTarget).xtc

# Determine trajectory format
for format in 'xtc','mdcrd','sim'
    found=FileSize (MacroTarget).(format)
    if found
        break

# Identify the ligand: choose the largest hetgroup with >6 atoms if any
# Changes here also in md_runsteered.
if ligandSel==' '
    mols=CountMol Obj (soluteObj)
    if mols>1
        ligandReportString='automatically by YASARA'
        resList()=ListRes Hetgroup !Water Obj (soluteObj) with >0 bonds to
all
        resLenMax=6
        ligandName=''
        carbohydList()=''
        for res in resList
            resLen=CountAtom (res)
            resName=NameRes (res)
            carbons=CountAtom Element C (res) with bond to Element O
            if carbons>4 and resName not in carbohydList
                carbohydList(1+count carbohydList)=resName
            if resLen>resLenMax
                resLenMax=resLen
                ligandName=resName
        if ligandName!=' '
            # Build ligand selection, adding quotes to deal with unusual
residue names
            if ligandName in carbohydList
                # Ligand is a carbohydrate, treat all carbohydrate residues as
ligands
                ligandSel='Res'

```

```

        for i=2 to count carbohydlist
            ligandsel=ligandsel+' "(carbohydlist(i))"'
        else
            ligandsel='Res "(ligandname) "'
    else
        ligandobjlist()=ListObj (ligandsel)
        if !count ligandobjlist
            RaiseError 'Your ligand selection "(ligandsel)" did not match any
atoms. If you want to select a residue add "Res" at the beginning of
your selection.'
        if count ligandobjlist>1
            RaiseError 'Your ligand "(ligandsel)" is present in objects
(ligandobjlist), but only one ligand object is allowed'
            solfirstatm,sollastatm=SpanAtom Obj (soluteobj)
            ligfirstatm,liglastatm=SpanAtom Obj (ligandobjlist1)
            if ligfirstatm==sollastatm+1
                # Ligand is not part of the solute object, but atoms numbers are
adjacent so we can simply join them
                ligatoms=CountAtom (ligandsel)
                JoinObj (ligandobjlist1),(soluteobj)
                if ligatoms==liglastatm-ligfirstatm+1
                    # The entire object has been selected as ligand, adapt selection
since object is gone
                    ligandsel='Atom (ligfirstatm)-(liglastatm)'
                else
                    # Ligand is only part of the object, show a warning
                    RMSDLigMoveText=RMSDLigMoveText+ '`Warning:` The selected ligand
,
                                'is only part of a larger object. The remaining
atoms in this '
                                'object (ligandobjlist1) were treated as solute
atoms in the '
                                'superposition below. If this is not what you
want, please ignore this plot.'
                    elif ligfirstatm!=solfirstatm
                        RaiseError 'Ligand (ligandsel) is not part of the solute, no ligand
RMSD values can be calculated. '
                                'You could click Edit > Join > Objects to join the
ligand object (ligandobjlist1) with the solute object (soluteobj) '
                                'in the original scene, but this would change the order
of atoms and require to run the MD once again.'
                    ligandreportstring='by the user'

if refsnapshot=='average'
    # We superpose on the time average structure
    filename='(MacroTarget)_average(id).pdb'
    exists=FileSize (filename)
    if !exists
        RaiseError "No time-average structure has been calculated yet,
cannot superpose onto it. Run the macro once with refsnapshot=0 (or any
other number), then run again with refsnapshot='average'"
        refobj=LoadPDB (filename)
        SupObj (refobj),(soluteobj)
    else
        if refsnapshot
            # We superpose on a certain snapshot
            if format=='sim'
                LoadSim (MacroTarget)(00000+refsnapshot)
            else
                Load(format) (MacroTarget),(refsnapshot+1)
            # Duplicate the intial object for RMSD calculation

```

```

    refobj=DuplicateObj (soluteobj)
# Select atoms in the reference structure
ligandselref=''
caselref=''
firstatm=ListAtom Obj (soluteobj)
firstatmref=ListAtom Obj (refobj)
atmshift=firstatmref-firstatm
if ligandsel!=''
    ligandref=ListAtom (ligandsel) and Obj (soluteobj)
    ligandselref=join (ligandref()+atmshift)
if casel!='None'
    caref=ListAtom (casel) and Obj (soluteobj)
    caselref=join (caref()+atmshift)
# Remove reference structure
RemoveObj (refobj)

# Choose object names to make user-defined analyses easier
objs1=CountObj Solute
objs2=CountObj SoluteRef
if sum objs
    RaiseError "The object names 'Solute' and 'SoluteRef' are reserved
for use by this macro, please rename your objects and try again"
solutename = NameObj (soluteobj)
NameObj (soluteobj),Solute
NameObj (refobj),SoluteRef
NameObj Water,Solvent
if rmsdmin
    # Cluster the trajectory, get a list of representative structures
    clusterobjlist(=refobj)

# Check DCCM selection
if dccmsel!=''
    dccmunits=Count(dccmsel) and Obj Solute
    if !dccmunits and dccmsel!='Atom CA Protein or C1* NucAcid'
        RaiseError 'The DCCM selection (dccmsel) did not match any atoms'

# Create the headers for saving the final tables and make the ray-
traced pictures for the report.
# Do this already now to uncover errors in user-provided graph names
# and to determine the total number of table columns
# Calling all analysis functions with task='AddHeader' lets them just
join their graph names to the headers
task='AddHeader'
tables=0
plotrestabs=0

# First analyze inside the cell during a simulation
Sim On
AnalyzeInsideCell
# Then outside the cell
Sim Off
AnalyzeOutsideCell
# Then with respect to the reference structure
AddObj SoluteRef
AnalyzeChange
RemoveObj SoluteRef
if !count introwritten
    # Get ray-traced picture of the entire system
    ShowSystem
    SaveScreenshot 'sim','simulated system'
    # Get ray-traced picture of the solute

```



```

AnalyzeInsideCell
if count rdfsellist==4
    # Collect data for radial distribution function
    BinDistance (rdfsellist)
    # Prepare to save the minimum energy structure (ignoring solvent-
solvent interactions)
    e=EnergyObj Solute
    # Stop simulation
    Sim Off
    if e<emin
        # Save minimum energy structure
        emin=e
        SaveSce (MacroTarget)_energymin(id)
        SavePDB Solute,(MacroTarget)_energymin(id)
    if last
        # Save last structure
        SaveSce (MacroTarget)_last
        SavePDB Solute,(MacroTarget)_last
    if pdbsaved
        # Save an entire trajectory of solute PDB files
        SavePDB Solute,(MacroTarget)_i
        # Perform analysis outside cell
        AnalyzeOutsideCell
        # Add reference structure to the soup to perform RMSD calculations
etc.
    AddObj SoluteRef
    # Perform analysis outside cell, with reference structure present in
the soup
    AnalyzeChange
    # Superpose again and add the current atom positions to internal
table to obtain RMSF and average positions
    SupAtom Element !H Obj Solute,Element !H Obj SoluteRef
    AddPosAtom Obj Solute
    if rmsdmin
        # Add all representative cluster members to the soup, refobj is
already present
        AddObj (join clusterobjlist) and not SoluteRef
        # Superpose the current structure on all representative cluster
members
        for j=1 to count clusterobjlist
            aarmsd = SupAtom Element !H Obj Solute,Element !H Obj
(clusterobjlist(j))
            if aarmsd<=rmsdmin
                break
            if aarmsd>rmsdmin
                # Found a new cluster member, add to list
                obj = DuplicateObj Solute
                members=count clusterobjlist+1
                clusterobjlist(members)=obj
                NameObj (obj),Cluster(members)
                # Store the snapshot number
                PropObj (obj),(i)
                # Remove cluster members from soup again
                RemoveObj (join clusterobjlist)
            else
                # No cluster analysis, remove initial structure again
                RemoveObj SoluteRef
        # Save last structure if last snapshot not already reached
        if !last
            for j=2 to snapshotstep
                # Set last (last file) to 1 if last snapshot loaded

```

```

    if format=='sim'
        sim=FileSize (MacroTarget) (i+j).sim
        if not sim
            LoadSim (MacroTarget) (i+j-1)
            last=1
        else
            # Set last (end of file) to 1 if last snapshot loaded
            last=Load(format) (MacroTarget), (i+j)
        if last
            # Save last structure
            Sim Off
            SaveSce (MacroTarget)_last
            SavePDB Solute, (MacroTarget)_last
            break
        # Next snapshot
        i=i+snapshotstep
        if snapshots!='all'
            snapshots=snapshots-1
    if i==firstsnapshot
        RaiseError "This macro is meant to analyze a molecular dynamics
trajectory created with md_run, but none was found in this directory"
        snapshots=(-firstsnapshot+i)/snapshotstep

if rmsdmin
    # Save all cluster members
    if count block and block>1
        # Omit the refsnapshot except for the first block
        DelObj (clusterobjlist1)
        DelVar clusterobjlist1
        clustermembers=count clusterobjlist
        AddObj (join clusterobjlist)
        for j=1 to clustermembers
            # Get the snapshot number
            obj=clusterobjlist(j)
            snum=PropObj (obj)
            clusterfilenamelist(j)=(MacroTarget)_cluster(id)_(zeroed
clustermembers+j)_snapshot(0+snum) '
            SaveYOb (obj), (clusterfilenamelist(j))
            DelObj (join clusterobjlist)

# Decide if the timescale shown in plots and tables should be
picooseconds or nanoseconds
simtime=Time
if simtime<1000000
    xcolumn=1
    plottimestring='picooseconds'
    tabtimestring='Time [ps]'
    simtime=0.00+simtime/1000
else
    xcolumn=2
    plottimestring='nanoseconds'
    tabtimestring='Time [ns]'
    simtime=0.00+simtime/1000000

# Calculate time-average structure
AveragePosAtom Obj Solute
# Set B-factors, the dummy assignment '_' ensures that B-factors are
not printed
_ = RMSFAtom Obj Solute, Unit=BFactor
if bfactorscale!=1.0
    # Scale B-factors so that they fit into the PDB format

```

```

firstatm,lastatm=SpanAtom Obj Solute
for i=firstatm to lastatm
    bf=BFactorAtom (i)
    BFactorAtom (i),(bf*bfactorsscale)
if refsnapshot!='average'
    # The time average structure has incorrect covalent geometry and
    should be energy minimized
    SavePDB Solute,(MacroTarget)_average(id)
# Additionally create an RMSF table, in case B-factors are too large
for the PDB format
MakeTab RMSF
firstatm,lastatm=SpanAtom Obj Solute
rmsflist()=RMSFAtom Obj Solute
for i=firstatm to lastatm
    res=ListAtom (i),Format="'ATOMNAME','RESNAME','RESNUM','MOLNAME'"
    Tabulate '(i)',(res),(rmsflist(i-firstatm+1))
SaveTab
RMSF,(MacroTarget)_rmsf(id),Format=Text,Columns=6,NumFormat=8.2f,"Table
of atomic Root Mean Square Fluctuations in [A]"

bound=Boundary
ycolumn=3
if !count introwritten
    introwritten=1
    # Make an info tab
    MakeTab Info,2,2
    # Tabulate info about proteins and nucleic acids
    infolist()='Protein molecules','Mol Protein','Protein residues','Res
Protein','Protein atoms','Atom Protein',
        'Nucleic acid molecules','Mol NucAcid','Nucleic acid
residues','Res NucAcid','Nucleic acid atoms','Atom NucAcid'
    for i=1 to count infolist step 2
        Tabulate '(infolist(i))'
        Tabulate Count(infolist(i+1))
    # Get list of unique residue names that are not part of the
    proteins,nucleic acids or the solvent
    resnamelist()=ListRes !Protein and !NucAcid and
!Water,Format='RESNAME'
    if count resnamelist
        unilist()=resnamelist1
        for resname in resnamelist
            if resname not in unilist
                unilist(count unilist+1)=resname
    # Remove residues with only one atom
    for resname in unilist
        # Get number of atoms
        residues=CountRes '(resname)'
        resid=ListRes '(resname)'
        resatoms=CountAtom Res (resid)
        if resatoms==1
            # Single atom residue, get element
            infoatomlist(count infoatomlist+1)=ListAtom
(resid),Format='Element ATOMELEMENT'
            infoatomslist(count infoatomslist+1)=residues
        else
            # Tabulate actual residues with number of atoms
            Tabulate 'Residue (resname) with (resatoms) atoms',(residues)
    # Tabulate single atoms
    for i=1 to count infoatomlist
        Tabulate '(infoatomlist(i))',(infoatomslist(i))
    # Tabulate water residues

```

```

Tabulate 'Water residues'
Tabulate CountRes Water
# Tabulate total number of atoms
Tabulate 'Total number of atoms'
Tabulate (Atoms)

# Start the report
WriteReport Title,Filename=(MacroTarget)_report,Text='YASARA
Molecular Dynamics Trajectory Analysis for `(basename MacroTarget)`
# Write about the system
WriteReport Heading,2,'About the simulation'
if not count block
  WriteReport Paragraph,
    'The trajectory `(MacroTarget)` has been analyzed with YASARA
version (Version) over a period of '
    '(simtime) (plottimestring) with (snapshots) snapshots and the
(fof) force field. Note that the MD '
    'simulation may have been run with a different force field, but
(fof) was used to calculate the '
    'energies in this report. To change this, edit the ForceField
setting at the start of this macro. '
  else
    WriteReport Paragraph,
      'The trajectory has been analyzed with YASARA version (Version)
in blocks of (blocksnapshots) snapshots and the (fof) force field.'
    WriteReport Paragraph,
      'All plots and pictures in this report [like the simulated system
below] are (figurewidth) pixels wide, you '
      'can change the `figurewidth` variable in this macro as needed.'
    # Include a screenshot of the simulated system
    caption='A ray-traced picture of the simulated system. The simulation
cell boundary is set to (bound). '
    'Atoms that stick out of the simulation cell will '
    if bound=='periodic'
      caption=caption+'be wrapped to the opposite side of the cell during
the simulation.'
    else
      caption=caption+'not be included in the simulation.'
    WriteReport
Image,Filename=(MacroTarget)_sim.png,Style=Figure,Caption=(caption),Del
ete=Yes
# Include table with system composition info
WriteReport Heading,3,'Composition of the system'
WriteReport Paragraph,'The components of the system are shown in the
table below. '
WriteReport Table,Info,'Composition of the simulated
system',.0f,InfoColumnName="Type",DataColumnName="Number"
# Show the solute
WriteReport Paragraph,
  'Object (soluteobj) with name `(soluteName)` has been identified as
the solute and is shown below. '
  'If this is not the intended solute, please change the `soluteobj`
variable in this macro. '
  WriteReport
Image,Filename=(MacroTarget)_solute.png,Style=Figure,Caption='The
solute oriented along the major axes.',Delete=Yes
  if ligandsel!=''
    ligandresidues=CountRes (ligandsel)
    ligandatoms=CountAtom (ligandsel)
    WriteReport Heading,3,'The ligand'
    WriteReport Paragraph,

```

```

'A special analysis has been performed for the ligand, chosen
(ligandreportstring) with the selection `(ligandsel)`. '
'The number of residues matching the ligand selection is
(ligandresidues), with (ligandatoms) atoms. '
'To change the ligand selection, edit the `ligandsel` variable at
the beginning of this macro.'
WriteReport Image,Filename=(MacroTarget)_ligand.png,Style=Figure,
Caption='A ray-traced picture of the ligand (ligandsel). Bonds
are colored by '
        'their order: Gray = 1, blue = 1.25, magenta = 1.33, red
= 1.5, orange = 1.66, '
        'bright orange = 1.75, yellow = 2, lime green = 2.5,
green = 3 and cyan = 4.',Delete=Yes
# Write about the analyses inside the simulation cell, with periodic
boundaries
WriteReport Heading,2,'Analyses inside the simulation cell'
WriteReport Paragraph,
'This section shows all analyses that have been performed inside the
simulation cell, '
'when all atoms share the common coordinate system of the simulation
cell. '
if bound=='periodic'
WriteReport Paragraph,
'Periodic boundaries are active and considered for distance
measurements. Calculations '
'that involve groups of atoms [center of mass, regression lines,
enclosing spheres..] '
'are ambiguous and should be placed in the next section, unless it
is known that the '
'atom group does not drift through a periodic boundary.'
# Write the data to the report
task='WriteReport'
Sim on
AnalyzeInsideCell
Sim off
# Write about the analyses outside the simulation cell, without
periodic boundaries
WriteReport Heading,2,'Analyses outside the simulation cell'
WriteReport Paragraph,
'The following section presents data gathered outside the simulation
cell, where each object '
'has its own local coordinate system and no periodic boundaries are
present. Calculations '
'that involve the interaction between objects [common surface areas,
contacts between objects..] '
'must be placed in the previous section.'
AnalyzeOutsideCell
# Write about the analyses done with respect to the reference structure
AddObj SoluteRef
if refsnapshot=='average'
text='Analyses performed with respect to the time average structure'
else
if !refsnapshot
text='Analyses performed with respect to the starting structure'
else
text='Analyses performed with respect to snapshot (refsnapshot)'
WriteReport Heading,2,'(text)'
WriteReport Paragraph,
'(text) are shown in this section. '
'These are also done outside the simulation cell, where each object
has its own local '

```

```

'coordinate systems and no periodic boundaries are present. To choose
another reference '
'snapshot than (refsnapshot), edit the `refsnapshot` variable at the
beginning of this macro.'
AnalyzeChange
RemoveObj SoluteRef
# Loop over the columns (except 1 and 2, the time) to calculate the
mean, minimum and maximum values
# and append them to the main table.
for func in 'Mean','Min','Max'
  SelectTab Main
  Tabulate " "
  Tabulate '(func)'
  for i=3 to tabcolslst1
    vallist()=Tab Main,Column=(i)
    Tabulate ((func) vallist)
  tabname='(MacroTarget)_analysis'
  for i=1 to tables
    if i>1
      tabname=tabname+'_(tabnamelist(i))'
    SaveTab
    (tabnamelist(i)),(tabname)(id),Format=Text,Columns=(tabcolslst(i)),Num
    Format=12.3f,(tabheaderlist(i))

# Special analysis functions
# =====
# Additionally calculate and plot the RMSF (Root Mean Square
Fluctuation) for every residue per molecule
# Lists of solute residues for RMSF calculations
rmsfreslist()=RMSFRes Obj Solute
residlist()=ListRes Obj Solute
resnumlist()=ListRes Obj Solute,'RESNUMWIC'
sel='Protein or NucAcid and Obj Solute'
# Lists of solute macro molecules for RMSF calculations
molnamelist()=ListMol (sel),Format='Mol MOLNAME'
molnametitlelist()=ListMol (sel),Format='MOLNAME'
mols=count molnamelist
# List of solute macro molecule (MM) residues for RMSF calculations
mmresidlist()=ListRes (sel)
mmresidues=count mmresidlist
if mmresidues
  mmrmsflist()=ShortList rmsfreslist,residlist,mmresidlist
  mmmolnamelist()=ListRes (sel),'Mol MOLNAME'
  mmresnumlist()=ListRes (sel),'RESNUMWIC'
  mmresnumlist()=0+mmresnumlist
  # Get min and max residue number
  minlist()=min mmresnumlist,0+resnummin
  maxlist()=max mmresnumlist,0+resnummax
  rmsfresnummin=max minlist
  rmsfresnummax=min maxlist
  # Make a table of solute macro molecule (MM) residues RMSFs
  MakeTab MMRMSF,2,(mols+1),(rmsfresnummax-rmsfresnummin+1)
  Tab MMRMSF,Set=0
  for i=rmsfresnummin to rmsfresnummax
    Tab MMRMSF,1,(i-rmsfresnummin+1),Set=(i)
  # Enter RMSF values
  for i=1 to mmresidues
    if mmresnumlist(i)>=rmsfresnummin and
mmresnumlist(i)<=rmsfresnummax
      for j=1 to mols
        if mmmolnamelist(i)==molnamelist(j)

```

```

        Tab MMRMSF, (1+j), (mmresnumlist(i)-
rmsfresnummin+1), Set=(mmrmsflist(i))

# Lists of solute HET residues for RMSF calculations
sel='!Protein !NucAcid !Water Obj Solute'
hetresinfolist()=ListRes (sel), "MOLNAME", 'RESName`RESNUM', 'ATOMNUM'
hetresidues=count hetresinfolist
if hetresidues
    hetresidlist()=ListRes (sel)
    hetrmsflist()=ShortList rmsflist, residlist, hetresidlist
    # Make a table of solute HET residues RMSFs
    MakeTab HetRMSF, 2, 4
    for i=1 to hetresidues
        Tabulate (hetresinfolist(i)), (rmsfreslist(i))
if mmresidues or hetresidues
    WriteReport Heading, 2, 'Solute residue RMSF'
    WriteReport Paragraph,
        'The Root Mean Square Fluctuation [RMSF] per solute residue is
calculated from the average RMSF of its constituting atoms. '
        'The RMSF of atom i with j runing from 1 to 3 for the x, y, and z
coordinate of the atom position vector P and '
        'k runing over the set of N evaluated snapshots is given by
following formula:'
    WriteReport
Image, Filename=(YASARADir)/doc/RMSFAtomResMol1.png, Style=Center, Name="f
ormula_rmsf"
    if mmresidues
        WriteReport Paragraph, 'Each graph in the following plot represents
one molecule, '
            'so that you can easily see differences
between molecules. '
            'Note: Residue numbers are not unique, so
graphs can overlap. '
        WriteReport Plot, 'The Root Mean Square Fluctuation [vertical axis]
per solute protein/nucleic acid residue [horizontal axis] '
            'calculated from the average RMSF of the atoms
constituting the residue. '
            'A RMSF of exactly zero means that that residue
number is not present in the molecule. '
            'Atom RMSF table: "file://(basename
MacroTarget)_rmsf(id).tab"',
                MMRMSF, Width=(figurewidth), Height=480, Title='Solute
protein/nucleic acid residue RMSF',
                XColumn=1, YColumn=2, YColumns=(mols), XLabel='Residue
number',
                YLabel='RMSF in
Angstrom', LegendPos='Outside', Graphname=(molnamelist)
            if hiresplotted
                SavePlot
                Filename="LastReportPlot_hires", MMRMSF, Width=1600, Height=1200, Title='So
lute protein/nucleic acid residue RMSF',
                XColumn=1, YColumn=2, YColumns=(mols), XLabel='Residue
number', YLabel='RMSF in Angstrom', Graphname=(molnamelist)
            if mols>1
                # Additionally create per-molecule RMSF plots
                WriteReport Paragraph, 'In case the plot above is too crowded, '
                    'the per-residue RMSF values are shown
separately for all (mols) molecules in the following plots:'
                for i=1 to mols
                    WriteReport Plot, 'The Root Mean Square Fluctuation [vertical
axis] per solute protein/nucleic acid residue [horizontal axis] '

```

```

        'calculated from the average RMSF of the
atoms constituting the residue. '
        'A RMSF of exactly zero means that that
residue number is not present in the molecule. '
        'Atom RMSF table: "file://(basename
MacroTarget)_rmsf(id).tab"',
        MMRMSF,Width=(figurewidth),Height=480,
        Title='Solute protein/nucleic acid residue RMSF of
molecule (molnametitlelist(i))',
        XColumn=1,YColumn=(1+i),YColumns=1,XLabel='Residue
number',
        YLabel="RMSF in
Angstrom",LegendPos='Outside',Graphname=(molnamelist(i))
        if hiresplotted
            SavePlot
            Filename="LastReportPlot_hires",MMRMSF,Width=1600,Height=1200,
            Title='Solute protein/nucleic acid residue RMSF of
molecule (molnametitlelist(i))',
            XColumn=1,YColumn=(1+i),YColumns=1,XLabel='Residue
number',YLabel="RMSF in Angstrom",Graphname=(molnamelist(i))
            if hetresidues
                WriteReport Table,HetRMSF,'RMSF in Angstrom for non-protein/nucleic
acid residues in the
solute.',InfoColumnName='Mol',DataColumnName='Residue','First
atom','RMSF[A]'

if count rdfsellist==4
    # Additionally calculate and include the radial distribution function
(RDF) in the report.
    rdflist()=RDF
    MakeTab RDF,2,2
    for i=1 to count rdflist
        Tabulate (rdfsellist4*i),(rdflist(i))
    SaveTab
    RDF,(MacroTarget)_rdf(id),Format=Text,Columns=2,NumFormat=6.3f,
        'Radial distribution function with parameters (rdfsellist) as
a function of the radial distance in A'
    # Write to report
    WriteReport Heading,2,'Radial Distribution Function'
    WriteReport Paragraph,
        'The Radial Distribution Function is calculated by first by
determining distances '
        'between all (rdfsellist1) - (rdfsellist2) pairs and sorting them
in (rdfsellist3) bins '
        'with a bin width of (rdfsellist4) A. The RDF is then computed with
the following formula:'
        WriteReport
Image,Filename=(YASARADir)/doc/RDF1.png,Style=Center,Name="formula_rdf"
        WriteReport Paragraph,
            'The RDF in bin `i` is thus calculated from the number of
`CountsInBin i` divided by `Atoms1` '
            '[the number of atoms matching the first selection (rdfsellist1)]
times the volume of the '
            'shell corresponding to bin i. To change the selection for the RDF
edit the variable "rdfsel" '
            'at the beginning of this macro.'
        WriteReport Plot,'Radial Distribution Function [vertical axis] for
(rdfsellist1) - (rdfsellist2) pairs '
            'as a function of the radial distance r in units of
A [horizontal axis] '

```

```

        'calculated from (rdfsellist3) bins with
(rdfsellist4) A bin width.'
        'A table with the raw data is available here:
"file://(basename MacroTarget)_rdf(id).tab"',
        RDF,Width=(figurewidth),Height=480,Title='RDF for
(rdfsellist1) - (rdfsellist2) pairs',
        XColumn=1,YColumn=2,YColumns=1,XLabel='Radial distance r
in A',YLabel="RDF(r)",LegendPos='Outside',Graphname='RDF'
    if hiresplotted
        SavePlot
Filename="LastReportPlot_hires",RDF,Width=1600,Height=1200,Title='RDF
for (rdfsellist1) - (rdfsellist2) pairs',
        XColumn=1,YColumn=2,YColumns=1,XLabel='Radial distance r
in A',YLabel="RDF(r)"

# IMPORTANT: This function must be the last. Place additional functions
above this point.
if dccmsel!=''
    # Additionally calculate and show the dynamic cross-correlation
matrix (DCCM).
    # This matrix correlates the displacements from the time average
structure,
    # see the documentation of the 'DCCM' command for details.
    # First get the number of selected units, i.e. the rows/columns in
the matrix
    if !dccmunits
        WriteReport Heading,2,'Dynamic Cross-Correlation Matrix'
        WriteReport Paragraph,
            'The DCCM selection (dccmsel) did not match any atoms and
therefore the DCCM could not be calculated. '
            'You can change the selection by editing the `dccmsel` variable
at the beginning of the macro.'
    else
        # Take the time average structure as the start object to superpose
onto
        DelObj SoluteRef
        refobj=DuplicateObj Solute
        NameObj (refobj),SoluteRef
        RemoveObj SoluteRef
        # Loop over the snapshots a second time to calculate the
displacements from the time average
        i=00000+firstsnapshot
        last=0
        if count block
            snapshots=blocksnapshots
        while !last and snapshots!=0
            # Load next snapshot from SIM or XTC trajectory
            if format=='sim'
                # Set last (last file) to 1 if last snapshot loaded
                sim=FileSize (MacroTarget)(i+1).sim
                if not sim
                    last=1
                LoadSim (MacroTarget)(i)
            else
                last=Load(format) (MacroTarget),(i+1)
            Sim Pause
            ShowMessage 'Calculating dynamic cross-correlation matrix,
analyzing snapshot (0+i)...'
            Wait 1
            Sim Off
            # Superpose snapshot on the time average structure

```

```

      AddObj SoluteRef
      SupAtom (casel) and Obj Solute,(casel) and Obj SoluteRef
      # Add the current displacements to an internal table to obtain
the DCCM
      AddDisp(dccmsel) and Obj Solute,(dccmsel) and Obj SoluteRef
      RemoveObj SoluteRef
      # Check for last snapshot
      if format!='sim' and !last
        for j=2 to snapshotstep
          last=Load(format) (MacroTarget),(i+j)
          if last
            break
        # Next snapshot
        if snapshots!='all'
          snapshots=snapshots-1
          i=i+snapshotstep
      HideMessage
      # Store the DCCM in a table named DCCM
      MakeTab DCCM,Dimensions=2,Columns=(dccmunits)
      Tabulate DCCM
      # Visualize the DCCM
      coordsys=CoordSys
      pointwidth=1.
      height=5.
      dccmobj1=ShowTab DCCM,Width=(pointwidth),Range=(height),Min=-
1,MinCol=(dccmcol(1)),Max=1.0,MaxCol=(dccmcol(2))
      # By default, ShowTab shows the minimum at Z=0, move so that
correlation 0 is at Z=0
      MoveMesh (dccmobj1),Z=(-height*0.5)
      # Visualize the zero level with a flat DCCM wireframe
      dccmobj2=ShowTab DCCM,Width=(pointwidth),Range=0,Min=-1,Max=1.0
      dccmobj3=ShowWireObj (dccmobj2),Static,Mesh=Solid
      DelObj (dccmobj2)
      PointPar Radius=0.5,Plastic=No
      NameObj (dccmobj3),ZeroLevel
      ScaleObj (dccmobj1) (dccmobj3),X=(coordsys)
      RotateObj (dccmobj1) (dccmobj3),X=180
      # Create a text object with the residue names and the table header
      textwidth=pointwidth*dccmunits*2
      idlist(=List(dccmsel) and Obj Solute,Format='MOLNAME RESName
RESNUM'
      if textwidth<4500
        textobj1=MakeTextObj Units,Width=(textwidth),Height=(textwidth)
        Font
Arial,Height=(pointwidth*0.6),Color=Yellow,Depth=0.5,DepthCol=Red
        for i=1 to dccmunits
          PosText X=(textwidth*0.5+pointwidth*-0.5*(dccmunits+8)),
                Y=(textwidth*0.5+pointwidth*(0.5*dccmunits-
i)),justify=left
          Print (idlist(i))
          # Duplicate the labels at the bottom
          textobj2=DuplicateObj (textobj1)
          RotateObj (textobj2),Z=(90*coordsys)
        # Calculate the projected height of the DCCM and move it to a spot
where it fits the screen exactly
        r=RadiusObj (dccmobj1)
        r=r+5
        s=PixToA*(ScrSizeY-50)*0.5/sqrt (r*r/2)
        PosObj all,Z=(EyeDis/s-EyeDis)
        DelObj not (dccmobj1) (dccmobj3) Units Solute
        if not count block

```

```

# Make a ray-traced picture of visualized DCCM
SwitchObj Solute,off
SwitchObj ZeroLevel,off
SaveScreenshot 'dccm1','DCCM'
SwitchObj Solute,on
SwitchObj ZeroLevel,on
# Save the matrix
SaveTab
DCCM, (MacroTarget)_dccm(id),Format=Text,Columns=(dccmunits),NumFormat=6
.3f,
        'Dynamic Cross-Correlation Matrix for (dccmunits) selected
units'
# Save the matrix to be printed in the report
MakeTab DCCM2,Dimensions=2,Columns=(dccmunits+1)
# Top left corner
Tabulate "DCCM"
# Top row with all residue IDs
Tabulate List(dccmsel) and Obj Solute,Format='MOLNAME\\n RESName\\n
RESNUM'
# Fill the other rows
idlist()=List(dccmsel) and Obj
Solute,Format='MOLNAME`RESName`RESNUM'
for i=1 to dccmunits
    # First the residue ID
    Tabulate '(idlist(i))'
    # Tabulate row i of table DCCM
    Tabulate Tab DCCM,Row=(i)
# Then show ribbon and make sure DCCM atoms are visible so that
arrows
Style Ribbon
ShowAtom (dccmsel)
# Get a list of the first atom in each unit in dccmsel
idlist()=List(dccmsel) and Obj Solute
# Assign the DCCM to a list for quick access
dccmlist()=DCCM
# Show and style solute object
ShowSolute
Style Ribbon,Stick
HideRes Protein
Show(dccmsel)
# Show blue and red lines between strongly anti- and correlated
pairs
# If the selection consists of residues or molecules, the first
visible atom is selected for drawing arrows
for i=1 to dccmunits
    atm1=ListAtom (idlist(i)) Visible
    for j=1 to dccmunits
        corr=dccmlist((i-1)*dccmunits+j)
        if corr<-dccmcut
            col='Blue'
        elif corr>dccmcut
            col='Red'
        else
            continue
        atm2=ListAtom (idlist(j)) Visible
        ShowArrow
Start=AtAtom, (atm1),End=AtAtom, (atm2),Radius=0.1,Heads=0,Color=(col)
if not count block
    # Save the solute with arrows
    SaveYOb Solute,(MacroTarget)_dccm
    SaveScreenshot 'dccm2','motion correlations'

```

```

SwitchAll On
DelObj Solute
# Save the visualized matrix
NumberObj all
PosObj all,Z=(EyeDis/s-EyeDis)
SaveSce (MacroTarget)_dccm(id)
# Write to report
WriteReport Heading,2,'Dynamic Cross-Correlation Matrix'
WriteReport Paragraph,
    'The dynamic cross-correlation matrix [DCCM] is a square matrix,
whose rows and columns '
    'match the selected units `(dccmsel)`. To change this selection,
edit the `dccmsel` variable '
    'at the beginning of this macro. The DCCM shows how the movements
of all selected pairs correlate. '
    'The values in the DCCM range from -1 [perfectly anti-correlated]
to +1 [perfectly correlated]. '
    'The values along the diagonal are always +1 [because the motion
of an atom is perfectly correlated to itself]. '
    'The DCCM element for units i and j is obtained with the
following formula: '
    Writereport
Image,Filename=(YASARADir)/doc/DCCM1.png,Style=Center,Name="formula_dcc
m"
    WriteReport Paragraph,
    'Here `d` is the displacement between the current position and
the average position of the '
    'selected unit, and the angle brackets indicate the average over
all samples. '
    'The highest correlations off the diagonal can often be found for
bridged cysteines.'
    if not count block
        WriteReport Paragraph,'The image below shows the correlation
directly in the solute object:'
        WriteReport Image,(MacroTarget)_dccm2.png,Style=Figure,
            'Blue and red lines are shown between strongly anti-
and correlated pairs. '
            'To change the threshold value for the correlation
lines edit the `dccmcut` variable at the beginning of this macro. '
            'To look at this structure interactively, open the
file "file://(basename MacroTarget)_dccm.yob" in YASARA.',Delete=yes
    if not count block
        WriteReport Paragraph,
            'In the image below, the DCCM is visualized with colors ranging
from '
            '(dccmcol(1)) [-1, fully anti-correlated] to (dccmcol(2)) [+1,
fully correlated]. '
            WriteReport Image,(MacroTarget)_dccm1.png,Style=Figure,
                'Visualization of the dynamic cross-correlation matrix. Open
the file "file://(basename MacroTarget)_dccm.sce" in YASARA '
                'to look at this matrix visualization interactively. '
                'In the scene file, the zero level [0, not correlated] is
indicated with a wire-frame grid. ',Delete=Yes
            captiontext='Dynamic cross-correlation matrix. '
            'The full table is also available in text format, you
need a proper text editor '
            'without line wrapping to look at this file:
"file://(basename MacroTarget)_dccm(id).tab". '
    if tabrowsmax
        captiontext=captiontext+'Note: At most (tabrowsmax) rows of the
DCCM are shown above. '

```

```

                                'Change the `tabrowsmax` variable in the
macro to adjust this number. '
    WriteReport Table,DCCM2,'(captiontext)',RowsMax=(tabrowsmax)

# Additional files block
Writereport Heading,2,'Additional files'
WriteReport Paragraph,'The following additional files have been
created:'
Writereport Heading,3,'The main data table'
WriteReport Paragraph,
    'The main table contains all collected data in a single file. The
column names match the '
    'names used above for graphs in plots and columns in tables. You can
find a more detailed '
    'explanation of this table in the user manual at Recipes > Run a
molecular dynamics simulation > '
    'Analyzing a trajectory. If you parse this file automatically, keep
in mind that the number of '
    'columns can change any time, so you have to use the names in the
first table row to find the '
    'columns of interest: "file://(basename
MacroTarget)_analysis(id).tab"'
if (tables>1)
    Writereport Heading,3,'Extra data tables'
    WriteReport Paragraph,'User defined extra data tables:'
    for i=2 to tables
        WriteReport Paragraph,'"file://(basename
MacroTarget)_analysis_(tabnamelist(i))(id).tab"'
if (plotrestabs>1)
    Writereport Heading,3,'Per-residue data tables'
    WriteReport Paragraph,'Data of the per-residue plots:'
    for i=1 to plotrestabs
        WriteReport Paragraph,'"file://(basename plotrestablist(i)).tab"'
Writereport Heading,3,'The structures'
paragraphtext=''
if count block
    paragraphtext=' of the current block'
WriteReport Paragraph,
    'The `time averaged structure` (paragraphtext) in PDB format:
"file://(basename MacroTarget)_average(id).pdb"'
WriteReport Paragraph,
    'The `snapshot with the minimum solute energy`. Either just the
solute in PDB format '
    '"file://(basename MacroTarget)_energymin(id).pdb", or the complete
system including '
    'solvent as a YASARA scene "file://(basename
MacroTarget)_energymin(id).sce".'
if last
    WriteReport Paragraph,
        'The `last snapshot` of the simulation. Either just the solute in
PDB format '
        '"file://(basename MacroTarget)_last.pdb", or the complete system
including solvent '
        'as a YASARA scene "file://(basename MacroTarget)_last.sce"'
if rmsdmin
    WriteReport Paragraph,'One `representative structure for each
cluster` in YOb format:'
    for i=1 to clustermembers
        WriteReport Paragraph,'"file://(basename
clusterfilenamelist(i)).yob"'
Writereport Heading,3,'The RMSF table'

```

```

WriteReport Paragraph,
  'A table that lists the Root Mean Square Fluctuations [RMSFs] of all
atoms in [A] is available '
  'here: "file://(basename MacroTarget)_rmsf(id).tab". The RMSFs have
also been converted '
  'to B-factors and stored in the B-factor field of the time-average
structure above. '
if hiresplotted and (last or not count block)
  Writereport Heading,3,'High resolution plots'
  WriteReport Paragraph,
    'To facilitate publication, high resolution versions of the plots
above have been '
    'created with a 4:3 aspect ratio suited for printing in a single
column of a typical '
    'journal article. Just look at the figure number above to find the
right file:'
    for i=1 to 9999
      size=FileSize (MacroTarget)_report_figure(i)_hires.png
      if size
        WriteReport Paragraph,'"file://(basename
MacroTarget)_report_figure(i)_hires.png"'

if last or not count block
  # End report
  WriteReport End
  HideMessage
  if runWithMacro and ConsoleMode
    # Exit YASARA if this macro was provided as command line argument
in console mode
    Exit
  elif not ConsoleMode
    # Open report in browser if this macro was not run in console mode
    ShowURL file://(MacroTarget)_report.html

# ADD A PLOT OR TABLE TO THE HTML REPORT
# =====
# 'valuelist' is either a list of values to plot or tabulate, or a
command to run that returns such a list of values
# 'title' is the title of the plot or table
# 'ylabel' is the label of the Y-axis
# 'graphnamestr'/'datacolumnstr' is a string with the names of the
graphs/columns to create in the plot/table, joined with ' '
# 'task' is a global variable that tells us what to do: 'Tabulate' to
collect data, 'AddHeader'
# to add the graph/column names to global variable 'header', and
'WriteReport' to write the actual report
# (in the latter case the global variable 'ycolumn' is the starting
column to plot or tabulate).
def Plot valuelist(),title,ylabel,graphnamestr
  ShowData 'Plot',valuelist,title,ylabel,graphnamestr

def WriteTable valuelist(),title,datacolumnstr
  ShowData 'Main',valuelist,title,"None",datacolumnstr

def WriteExtraTable tablename,valuelist(),datacolumnstr
  ShowData tablename,valuelist,"None","None",datacolumnstr

def ShowData resulttype,valuelist(),title,ylabel,graphnamestr
  global
  task,hiresplotted,header,xcolumn,ycolumn,plottimestring,tabtimestring,f

```

```

igurewidth, tabrowsmax, snapshots, tabnamelist, tabheaderlist, tabcolslist, t
ables, id
    graphsmax=30
    graphcolorlist()=''
    command=''
    if type valuelist1=='StrongString'
        # User provided a command to run
        if count valuelist!=1
            RaiseError 'When plotting the output of a YASARA command as
"(title)", exactly one command must be provided, not (count valuelist)'
        # Set graph color for secondary structure content plot
        if task=='WriteReport' and valuelist1=="SecStr"

secstrnamelist()='Helix','Sheet','Turn','Coil','Helix310','HelixPi'
    for i=1 to count secstrnamelist
        graphcolorlist(i)=ColorPar SecStr, (secstrnamelist(i))
        # Run the command and collect the output as 'valuelist'
        command='' + valuelist1
        valuelist()=(command)
    values=count valuelist
    # Check if valuelist is empty
    if !values
        RaiseError 'The list of values for (resulttype) "(title)" is empty.
Please check the selection'
    if values>graphsmax and resulttype=='Plot'
        RaiseError 'Plot "(title)" has (values) graphs. The maximum allowed
number of graphs per plot is (graphsmax)'
    # Check the graph names
    graphnamelist()=split graphnamestr
    graphnames=count graphnamelist
    if values<graphnames
        # Too many graphnames, delete them
        for i=graphnames to values+1 step -1
            DelVar graphnamelist(i)
    elif graphnamelist(graphnames)=='Auto'
        # Automatic naming, add graph names if necessary
        for i=graphnames to values
            graphnamelist(i)='Graph(i)'
    elif values>graphnames
        if resulttype=='Plot'
            valuenam='graph'
        else
            valuenam='data column'
        RaiseError 'You tried to add (values) (valuenam)s to the
(resulttype) "(title)", but provided only (graphnames) (valuenam)
names "(graphnamestr)". '
        'Choose "Auto" as the last or only one (valuenam) name
for automatic naming'
    # Check which task to perform
    if task=='Tabulate'
        SelectTab Main
        if resulttype!='Plot' and resulttype!='Main'
            SelectTab '(resulttype)'
        for i=1 to count valuelist
            # A WeakString can contain commas so it must be protected with
quotes
            if type valuelist(i)=='WeakString'
                Tabulate '(valuelist(i))'
            else
                Tabulate (valuelist(i))
        elif task=='AddHeader'

```

```

# Add graph names to table header strings, which will be the first
line of the saved tables
table=1
if !tables or (resulttype!='Plot' and resulttype!='Main')
    tables=tables+1
    table=tables
    tabnamelist(table)=resulttype
    if resulttype=='Plot'
        tabnamelist(table)='Main'
    tabcolslist(table)=2
    tabheaderlist(table)='_____Time[ps]_____Time[ns] '
for i=1 to values
    graphname=graphnamelist(i)
    graphnamelen=strlen graphname
    if graphnamelen>12
        RaiseError 'Graph or table column name "(graphname)" is
(graphnamelen) characters long, but at most 12 characters are allowed'
        tabheaderlist(table)=tabheaderlist(table)+'_'*(13-
graphnamelen)+graphname
        tabcolslist(table)=tabcolslist(table)+values
    elif task=='WriteReport' and (resulttype=='Plot' or
resulttype=='Main')
        # Write the actual report
        WriteReport Heading,3,'(title)'
        charlist()=crack graphnamelist1
        if ' ' not in charlist and '.' not in charlist
            global (graphnamelist1)Text
            if isfunction Print(graphnamelist1)Info
                # Macro contains a function that writes infos to the report
                Print(graphnamelist1)Info
            elif count (graphnamelist1)Text
                # Macro contains a variable with infos to write
                WriteReport Paragraph,'((graphnamelist1)Text)'
        if resulttype=='Plot'
            # Create plot
            caption=title+' [vertical axis] as a function of simulation time
[horizontal axis]'
            if command!=''
                caption=caption+', obtained with the command "(command) "'
            caption=caption+'.'
            # Check if one graph covers another or graph is all zero
            if values>1
                text=''
                textlist()=' Graph',' ', graph',' ' graph',' ' and graph',' ' has',' '
have'
                idx=0
                # First, check if there are all zero graphs
                for i=1 to values
                    # Initilaize donelist for the covering graph part
                    donelist(i)=0
                    # Get all values of one column
                    columnlist()=Tab Main,(ycolumn+i-1)
                    # Add sum of all values to sumlist
                    sumlist(i)=Sum columnlist
                    if !sumlist(i)
                        # If the sum of all values is zero then we asume that all
values are zero
                        if idx<2
                            idx=idx+1
                        # Add text
                        text=text+textlist(idx)+' `(graphnamelist(i))`'

```

```

    if idx
        # Add ending text
        text=text+textlist(idx+4)+' all zero values.'
        # Second, check if one graph covers another
        idx=0
        for i=values to 2 step -1
            if !donelist(i)
                # Check if graph covers another only if that graph itself is
not covered and already flagged in donelist
                for j=i-1 to 1 step -1
                    if sumlist(j)==sumlist(i) and !donelist(j)
                        # If the sum of all values between two graphs is equal
we asume that the graphs are identical
                        donelist(j)=1
                        if idx<2
                            # Add starting text
                            text=text+textlist(idx+1)+' `(graphnamelist(i))`
completely covers '
                            idx=3
                            # Add text for every graph that is covered
                            text=text+textlist(idx)+' `(graphnamelist(j))`'
                            idx=4
                        if idx
                            # Reset index
                            idx=1
                    if idx
                        # Add ending text
                        text=text+', they share the same values.'
                        if text!=''
                            # Add text to caption
                            caption=caption+' Note:'+text
                        if graphnamelist1=='TotalEnergy' and snapshots>1
                            tempval1=Tab Main,(ycolumn),1
                            tempval2=Tab Main,(ycolumn),2
                            if tempval1<tempval2
                                caption=caption+' Note: The first value of the plot
[(0.00+tempval1)], coming from the energy minimized starting structure,
',
                                'has been replaced with the second value of
the plot [(0.00+tempval2)] to show this plot with a smaller energy
range '
                                'and thus a higher resolution. '
                                Tab Main,(ycolumn),1,Set=(tempval2)
                                WriteReport
                                Plot,Caption='(caption)',Main,Width=(figurewidth),Height=480,Title='(ti
tle)',
                                XColumn=(xcolumn),YColumn=(ycolumn),YColumns=(values),XLabel='Simulatio
n time in (plottimestring)',
                                YLabel=(ylabel),LegendPos='Outside',Graphname=(graphnamelist),Graphcol=
(graphcolorlist)
                                if hiresplotted
                                    SavePlot
                                    Filename="LastReportPlot_hires",Main,Width=1600,Height=1200,Title='(tit
le)',
                                XColumn=(xcolumn),YColumn=(ycolumn),YColumns=(values),XLabel='Simulatio
n time in (plottimestring)',
                                YLabel=(ylabel),Graphname=(graphnamelist),Graphcol=(graphcolorlist)

```

```

        if graphnamelist1=='TotalEnergy' and snapshots>1
            Tab Main,(ycolumn),1,Set=(tempvall)
        else
            # Create table
            caption=title+' as a function of simulation time [first column]'
            if command!=''
                caption=caption+', obtained with the command "(command)"'
            caption=caption+'.'
            if tabrowsmax
                caption=caption+' Note: At most (tabrowsmax) table rows are
shown. '
            'Change the `tabrowsmax` variable in the macro
to adjust the number of shown table rows. '
            'The full table can be found in
"file://(basename MacroTarget)_analysis(id).tab".'
            WriteReport
            Table,Main,Caption='(caption)',NumFormat=.2f,RowsMax=(tabrowsmax),

InfoColumn=(xcolumn),DataColumn=(ycolumn),DataColumns=(values),

InfoColumnName='(tabtimestring)',DataColumnName=(graphnamelist)
            ycolumn=ycolumn+values

# PLOT A RESIDUE/TIME HEATMAP
# =====
# A heatmap plot with time as X- and residue number as Y-coordinate
will be added to the report and saved to disk.
def PlotRes
name,reslist(),valuelist(),valmin,valmax,title,graphnamestr,graphcolstr
global
task,figurewidth,hiresplotted,plottimestring,simtime,xcolumn,plotrestab
s,plotrestablist(),(name)Text,id

    resnumlist()==ListRes (join reslist),RESNUMWIC
    molllist()==ListMol (join reslist)
    start=1
    for i=1 to count molllist
        residues=CountRes (molllist(i)) (join reslist)
        if residues
            if task=='AddHeader'
                # Create tables
                MakeTab (name)Mol(i),2,(residues+2)
                Tabulate "Time_ps","ns\ResNum"
                # Tabulate the residue numbers
                for j=start to start+residues-1
                    Tabulate (resnumlist(j))
                start=start+residues
            elif task=='Tabulate'
                # Tabulate data
                SelectTab (name)Mol(i)
                Tabulate (simtime/1000),(simtime/1000000)
                # Tabulate values
                for j=start to (start+residues-1)
                    Tabulate (valuelist(j))
                start=start+residues
                SelectTab Main
            elif task=='WriteReport'
                if i==1
                    # Write text to report only once
                    WriteReport Heading,3,'(title)'
                    if isfunction Print(name)Info

```

```

        # Macro contains a function that writes infos to the report
        Print(name)Info
    elif count (name)Text
        # Macro contains a variable with infos to write
        WriteReport Paragraph,'((name)Text)'
    # Save tab with original values
    molname=ListMol (mollist(i)),Format='MOLNAME'
    multitle='(title) of molecule (molname)'
    plotrestabs=plotrestabs+1

plotrestablist(plotrestabs)='(MacroTarget)_plotres_(name)Mol(molname)(i
d)'

    SaveTab
    (name)Mol(i),(plotrestablist(plotrestabs)),NumFormat=9.0f,(multitle)
    graphnamelist()=split graphnamestr
    if (count graphnamelist==2 and graphnamelist1=='Min' and
graphnamelist2=='Max')
        graphnamelist1='Min (valmin)'
        graphnamelist2='Max (valmax)'
    else
        # For the plot, cap values with valmin and valmax, shift all
values so they start with 1
        used=0
        cap()='',''
        shift=1-valmin
        tablist()=Tab (name)Mol(i)
        cols=residues+2
        rows=count tablist/cols
        for j=2 to rows
            for k=3 to cols
                idx=(j-1)*cols+k
                if tablist(idx)<valmin
                    tablist(idx)=valmin
                    cap1='<='
                elif tablist(idx)>valmax
                    tablist(idx)=valmax
                    cap2='>='
                tablist(idx)=tablist(idx)+shift
                if tablist(idx)>1
                    used=1
            # Update table if there has been any change
            if cap1!='' or cap2!='' or shift
                DelTab (name)Mol(i)
                MakeTab (name)Mol(i),2,(cols)
                tablist1=""+'(tablist1)'
                tablist2=""+'(tablist2)'
                Tabulate (tablist)
            # Generate legend if none provided
            if graphnamestr=='
                vals=valmax-valmin+1
                graphnamelist1='(cap1) (valmin)'
                for j=2 to vals-1
                    graphnamelist(j)='(j+valmin-1)'
                graphnamelist(vals)='(cap2) (valmax)'
            if used
                # Make a plot for each molecule
                WriteReport Plot,'(title) as a function of simulation time
[horizontal axis] for each residue number [vertical axis]. '
                'A table with the raw data is available
here: "file://(basename plotrestablist(plotrestabs)).tab"',

```

```

(name)Mol(i),Width=(figurewidth),Height=480,Title=(moltitle),Type=Heatmap,

XColumn=(xcolumn),YColumn=3,YColumns=(residues),XLabel='Simulation time
in (plottimestring)',
        YLabel='Residue
number',LegendPos='Outside',Graphname=(graphnamelist),Graphcol=(split
graphcolstr)
        if hiresplotted
            SavePlot
Filename="LastReportPlot_hires", (name)Mol(i),Width=1600,Height=1200,Title=(moltitle),Type=Heatmap,

XColumn=(xcolumn),YColumn=3,YColumns=(residues),XLabel='Simulation time
in (plottimestring)',
        YLabel='Residue
number',Graphname=(graphnamelist),Graphcol=(split graphcolstr)

# SHOW THE ENTIRE SIMULATED SYSTEM
# =====
def ShowSystem
    global ligandsel
    SwitchAll On
    alpha,beta,gamma = OriObj SimCell
    RotateAll Y=(-beta)
    RotateAll Z=(-gamma)
    RotateAll X=(-alpha)
    Style BallStick
    Style Ribbon,Stick
    ColorBonds Order
    if ligandsel!=''
        BallRes (ligandsel)
    ZoomAll Steps=0

# SHOW THE SOLUTE OBJECT
# =====
def ShowSolute
    global ligandsel
    # Show only the solute and orient along the major axes
    SwitchAll Off
    SwitchObj Solute,On
    NiceOriObj Solute
    # First show hetgroups as balls&sticks, but ions and the ligand as
balls
    Style BallStick
    BallAtom all with 0 bonds to all
    if ligandsel!=''
        BallRes (ligandsel)
        # Make sure that the ligand faces to the front
        CenterObj Solute
        TransformObj Solute
        _,_,cenx = GroupCenter (ligandsel) Obj Solute
        if cenx>0
            RotateObj Solute,Y=180
        ZoomObj Solute,Steps=0

# SAVE A RAY-TRACED SCREENSHOT
# =====
def SaveScreenshot fileid,description
    global figurewidth,MacroTarget

```

```

    ShowMessage 'Creating ray-traced picture of the (description)...'
    Wait 1
    RayTrace
    Filename=(MacroTarget)_(fileid).png,X=(figurewidth),Zoom=1,LabelShadow=
    No,Display=Off,Outline=0,Background=On

# SHORTEN A LIST
# =====
# Returns a list with those items in longdatalist, whose corresponding
# item in longidlist is in shortidlist.
# longdatalist and longidlist must have the same length, all items in
# shortidlist must be in longidlist and in the same order.
def ShortList longdatalist(),longidlist(),shortidlist()
    ids=count longidlist
    idx=1
    for i=1 to count shortidlist
        while longidlist(idx)!=shortidlist(i)
            idx=idx+1
        shortdatalist(i)=longdatalist(idx)
    return (shortdatalist)

```

Lampiran 4. Data

L.4.1 Data Ikatan Hidrogen

Time[ns]	Jumlah Ikatan	47	1003000	94	980000
1	984000	49	1003000	95	1004000
2	981000	49	999000	95	991000
3	981000	50	998000	97	987000
4	901000	51	993000	98	1012000
5	930000	52	1004000	99	1000000
6	911000	53	994000	100	1009000
7	960000	54	1002000		
8	908000	55	1008000		
9	913000	56	977000		
10	909000	57	997000		
11	917000	58	1004000		
12	937000	59	975000		
13	962000	60	1007000		
14	923000	61	1014000		
15	942000	62	971000		
16	968000	63	983000		
17	977000	64	993000		
18	958000	65	995000		
19	941000	66	990000		
20	952000	67	984000		
21	965000	68	999000		
22	960000	69	987000		
23	963000	70	999000		
24	958000	71	995000		
25	969000	72	994000		
26	960000	73	983000		
27	949000	74	993000		
28	972000	75	979000		
29	975000	76	988000		
30	974000	77	985000		
31	950000	78	981000		
32	962000	79	1010000		
33	975000	80	992000		
34	974000	81	983000		
35	962000	82	1008000		
36	961000	83	998000		
37	940000	84	999000		
38	961000	85	999000		
39	963000	86	993000		
40	954000	87	989000		
41	969000	88	1002000		
42	952000	89	1005000		
43	973000	90	997000		
44	982000	91	1020000		
45	969000	92	997000		
46	969000	93	1010000		

L.4.2 Data RMSF

Residue	RMSF	52	2.051429	99	4.347637	199	1.990893	349	1.424
6	2.238033	53	2.293333	100	4.451333	198	1.989847	348	2.424333
7	2.165268	54	1.871887	101	4.414333	199	1.774287	347	1.932173
8	2.738429	55	2.540969	102	5.107033	198	1.694429	346	2.832373
9	2.738429	56	2.603633	103	2.419427	199	1.494994	347	1.0085
10	2.738429	57	2.435	104	2.471579	198	1.489	346	1.464579
11	2.714706	58	2.768325	105	2.69	199	1.331818	346	1.493333
12	2.367	59	2.833384	106	2.893379	198	1.345	347	1.768333
13	2.967	60	2.813579	107	1.832833	199	1.373	346	2.84875
14	1.522	61	1.532393	108	1.974118	198	1.233	347	1.033333
15	2.847618	62	2.192841	109	1.532837	199	1.968333	346	1.453333
16	4.471085	63	1.443	110	1.439	198	1.540429	347	1.930887
17	5.335035	64	1.393371	111	1.538238	199	1.537	346	1.780333
18	4.8603	65	1.4075	112	1.461	198	1.568333	346	1.5
19	4.861795	66	1.824333	113	1.339	199	1.568333	347	1.465666
20	3.547343	67	1.195883	114	1.0349	198	1.568333	346	1.568887
21	1.34435	68	1.305	115	1.78471	199	1.568333	347	1.568887
22	2.828474	69	1.39	116	1.31	198	1.568333	346	1.568887
23	2.987174	70	1.08	117	1.254	199	1.568333	347	1.568887
24	2.371429	71	1.746471	118	1.428526	198	1.568333	346	1.568887
25	1.88	72	1.284288	119	1.455	199	1.568333	347	1.568887
26	1.831	73	1.433882	120	1.437377	198	1.568333	346	1.568887
27	2.032	74	1.907817	121	1.451	199	1.568333	347	1.568887
28	1.881323	75	1.218333	122	1.488378	198	1.568333	346	1.568887
29	1.7325	76	1.408842	123	1.591429	199	1.568333	347	1.568887
30	1.584793	77	1.153882	124	1.598429	198	1.568333	346	1.568887
31	2.584793	78	1.132343	125	1.293333	199	1.568333	347	1.568887
32	1.834429	79	1.0835	126	1.989371	198	1.568333	346	1.568887
33	2.078875	80	1.418388	127	1.438737	199	1.568333	347	1.568887
34	2.740633	81	1.198882	128	1.188	198	1.568333	346	1.568887
35	1.821343	82	1.158888	129	1.455	199	1.568333	347	1.568887
36	1.415294	83	2.035	130	1.971813	198	1.568333	346	1.568887
37	2.868375	84	1.732371	131	1.702887	199	1.568333	347	1.568887
38	1.5445	85	1.862389	132	1.817	198	1.568333	346	1.568887
39	1.888383	86	1.5335	133	1.577343	199	1.568333	347	1.568887
40	1.848383	87	1.158888	134	1.740669	198	1.568333	346	1.568887
41	2.8645	88	1.382	135	1.833	199	1.568333	347	1.568887
42	2.868375	89	1.448388	136	1.494714	198	1.568333	346	1.568887
43	1.848383	90	1.498	137	1.715379	199	1.568333	347	1.568887
44	1.5355	91	1.458887	138	1.786847	198	1.568333	346	1.568887
45	2.868388	92	1.582387	139	1.49	199	1.568333	347	1.568887
46	1.917888	93	1.448388	140	1.993379	198	1.568333	346	1.568887
47	1.818888	94	1.448388	141	1.993379	199	1.568333	347	1.568887
48	2.375	95	2.03382	142	1.511429	198	1.568333	346	1.568887
49	1.408388	96	1.4125	143	1.509833	199	1.568333	347	1.568887
50	1.842887	97	2.788371	144	1.538714	198	1.568333	346	1.568887
51	1.3175	98	3.378825	145	1.833388	199	1.568333	347	1.568887

146	1.588
147	1.588
148	1.588
149	1.588
150	1.588
151	1.588
152	1.588
153	1.588
154	1.588
155	1.588
156	1.588
157	1.588
158	1.588
159	1.588
160	1.588
161	1.588
162	1.588
163	1.588
164	1.588
165	1.588
166	1.588
167	1.588
168	1.588
169	1.588
170	1.588
171	1.588
172	1.588
173	1.588
174	1.588
175	1.588
176	1.588
177	1.588
178	1.588
179	1.588
180	1.588
181	1.588
182	1.588
183	1.588
184	1.588
185	1.588
186	1.588
187	1.588
188	1.588
189	1.588
190	1.588
191	1.588
192	1.588
193	1.588
194	1.588
195	1.588
196	1.588
197	1.588
198	1.588
199	1.588

476	1.797647
477	1.825338
478	1.3745
479	1.63375
480	1.858866
481	1.553833
482	1.699386
483	1.776471
484	1.564
485	2.023841
486	2.628317
487	1.699386
488	1.662857
489	1.832833
490	1.451765
491	1.673453
492	1.673453
493	2.030714
494	1.627333
495	1.497917
496	1.997895
497	2.238456
498	1.601765
499	1.538286
500	2.045
501	2.462
502	2.004706
503	1.934737
504	2.915
505	2.032857
506	2.042353
507	2.273455
508	2.112579
509	2.118847
510	1.862727
511	2.157968
512	2.854762
513	1.775
514	3.05875
515	2.396
516	2.198864
517	2.287709
518	1.9155
519	1.889094
520	1.748182

521	2.09125
522	1.96
523	1.833333
524	1.844375
525	1.474286
526	1.699383
527	1.932917
528	2.083838
529	1.516
530	1.693529
531	1.795
532	1.712727
533	2.025288
534	1.600833
535	1.572
536	1.9785
537	1.583
538	1.586875
539	1.51839
540	1.547857
541	1.471773
542	1.576842
543	1.528364
544	1.823688
545	1.51555
546	1.807647
547	1.554288
548	1.823143
549	1.421
550	1.263158
551	1.287857
552	1.385289
553	1.269
554	1.37
555	1.634375
556	1.868867
557	1.762852
558	1.457857
559	1.804
560	1.84825
561	1.615714
562	1.425882
563	1.646875
564	1.787273
565	2.155
566	2.242
567	2.728182

568	2.681333
569	2.172775
570	2.100833
571	2.147895
572	1.577818
573	1.499236
574	1.368182
575	1.38875
576	1.399
577	1.277
578	1.196
579	1.071818
580	1.605739
581	1.295455
582	1.275283
583	1.4695
584	1.481176
585	1.338421
586	1.67
587	1.4775
588	1.564429
589	1.435
590	1.814211
591	2.261
592	2.235789
593	1.783158
594	1.984555
595	1.897773
596	2.08125
597	1.98625
598	2.359883
599	2.079888
600	1.987875
601	2.0575
602	2.254555
603	1.843
604	2.038421
605	1.86875
606	1.427773
607	1.848675
608	2.503841
609	2.895
610	1.951053
611	1.809099
612	1.972
613	1.823
614	1.939474

10079	1.184	1128	2.14	1173	1.845625	1220	1.616467	1267	1.077773	1318	2.936874
10080	1.018474	1129	2.180901	1174	1.736625	1221	1.481	1268	1.334211	1319	1.780847
10081	1.081175	1130	2.262	1175	1.85964	1222	1.93875	1269	1.270099	1320	1.527343
10082	1.041703	1131	1.913118	1176	1.846607	1223	1.2435	1270	1.316429	1321	1.527343
10083	1.4	1132	1.965571	1177	1.55556	1224	1.514706	1271	1.297773	1322	1.644211
10084	1.87779	1133	1.412143	1178	1.408474	1225	1.712135	1272	1.217795	1323	1.254118
10085	1.575	1134	1.423864	1179	1.884316	1226	1.964116	1273	1.537773	1324	1.355383
10086	1.7475	1135	1.180201	1180	1.94001	1227	1.213195	1274	1.495	1325	1.246816
10087	1.8008	1136	1.5961785	1181	1.517619	1228	1.301556	1275	1.394106	1326	1.1585
10088	1.76667	1137	1.701716	1182	1.343	1229	1.352607	1276	1.478027	1327	1.613356
10089	1.443571	1138	1.423864	1183	1.022917	1230	1.279649	1281	1.315425	1352	1.307795
10090	1.364228	1139	1.702143	1184	1.528975	1231	1.066828	1382	1.52458	1353	2.19191
10091	1.995652	1140	1.538364	1185	1.19	1232	1.195	1383	1.474667	1354	1.714667
10092	2.000606	1139	1.265	1186	1.181773	1233	1.90	1384	1.072426	1355	1.371905
10093	1.52625	1140	1.697380	1187	1.353333	1234	1.125774	1385	1.657905	1355	4.703333
10094	1.4	1141	1.291213	1188	1.731913	1235	1.061429	1386	1.202857	1356	4.78182
10095	1.931636	1142	1.201153	1189	1.067380	1236	1.238827	1387	1.667919	1357	1.565864
10096	1.907085	1143	1.246842	1190	1.272941	1237	1.304	1388	1.157	1358	1.84
10097	2.136356	1144	1.242864	1191	1.595582	1238	1.041211	1389	1.440474	1359	6.92945
10098	1.600796	1145	1.114407	1192	1.525293	1239	1.164737	1390	1.637599	1360	4.578857
10099	2.23257	1146	0.900901	1193	0.905	1240	1.128	1391	1.42315	1361	4.44315
10100	1.457273	1147	1.116429	1194	1.105033	1241	1.012682	1392	1.376864	1362	3.924737
10101	1.897380	1148	1.671093	1195	1.167143	1242	1.042257	1393	1.302143	1363	1.421
10102	1.059567	1149	1.051093	1196	1.000714	1243	0.918	1394	1.038571	1364	3.44824
10103	1.727374	1150	1.179001	1197	1.311652	1244	0.9193	1395	1.420516	1365	1.14045
10104	1.919353	1151	1.3975	1198	1.408421	1245	1.095714	1396	1.037143	1366	3.9
10105	1.461205	1152	1.067273	1199	1.194249	1246	1.046675	1397	0.969167	1367	2.936429
10106	1.609674	1153	1.179	1200	1.35	1247	0.77875	1398	1.462941	1368	3.578947
10107	1.712103	1154	1.438737	1201	1.224375	1248	1.18	1399	1.21315	1369	1.515179
10108	1.344	1155	1.265	1202	1.235455	1249	0.97	1400	1.556667	1370	1.146384
10109	1.280714	1156	1.405	1203	1.211716	1250	1.135	1301	1.02	1371	1.712757
10110	1.735822	1157	1.435739	1204	1.096	1251	1.82886	1302	1.307985	1372	2.91
10111	1.71875	1158	1.4	1205	1.214	1252	1.111768	1303	1.25	1373	2.763284
10112	1.1695	1159	1.410952	1206	1.306667	1253	0.903909	1304	1.309677	1374	2.352655
10113	1.843	1160	1.7525	1207	1.17	1254	1.191429	1305	1.535235	1375	2.72882
10114	1.759867	1161	1.262857	1208	1.021215	1255	1.438642	1306	1.408	1376	1.895714
10115	1.193928	1162	1.562288	1209	1.00784	1256	1.062187	1307	1.54111	1377	1.947143
10116	2.148571	1163	1.501575	1210	0.97	1257	1.013	1308	1.398612	1378	2.900099
10117	1.76438	1164	1.3545	1211	1.31	1258	1.047373	1309	1.785789	1379	2.58571
10118	1.281319	1165	1.671984	1212	1.320649	1259	1.52125	1310	1.734246	1380	3.85
10119	1.29642	1166	1.431315	1213	1.707357	1260	1.1375	1311	1.264411	1381	2.585
10120	1.207773	1167	2.021	1214	1.200667	1261	1.184793	1312	1.85425	1382	4.474329
10121	2.172109	1168	2.256282	1215	1.460306	1262	1.214737	1313	1.840455	1383	4.830099
10122	2.209474	1169	2.446211	1216	1.706	1263	1.131	1314	1.83875	1384	4.222857
10123	2.24528	1170	2.592143	1217	1.5145	1264	1.124	1315	1.840455	1385	4.222857
10124	2.14	1171	2.543664	1218	1.95	1265	1.173	1316	1.551176	1386	3.448282
10125	2.5775	1172	1.999	1219	1.391429	1266	1.152343	1317	1.412	1387	3.246584

1388	2.9065	1435	3.66	1482	2.8055		
1389	2.437273	1436	3.555769	1483	2.77	1529	2.731
1390	2.417805	1437	4.19075	1484	2.827647	1530	3.00533
1391	2.17	1438	2.355	1485	2.514229	1531	3.218867
1392	1.9499	1439	2.697143	1486	2.522841	1532	2.624527
1393	1.6245	1440	2.570867	1487	2.517937	1533	2.209375
1394	1.391	1441	3.2623	1488	2.608412	1534	1.996975
1395	2.120412	1442	3.942638	1489	2.513421	1535	1.91
1396	2.10125	1443	3.336667	1490	2.1755	1536	1.67824
1397	2.960533	1444	3.66	1491	1.701172	1537	1.951
1398	3.000000	1445	4.161273	1492	2.903525	1538	2.156471
1399	3.7575	1446	4.604545	1493	2.171	1539	2.593567
1400	3.566667	1447	4.480122	1494	1.964267	1540	2.9723
1401	2.842202	1448	4.099967	1495	2.0466	1541	3.754118
1402	2.754263	1449	4.450901	1496	2.569	1542	2.419326
1403	2.210258	1450	3.577143	1497	2.453755	1543	2.338642
1404	2.974111	1451	3.711103	1498	2.890533	1544	2.711518
1405	2.751579	1452	4.099967	1499	2.720053	1545	2.711518
1406	3.609487	1453	3.573335	1500	2.574218	1546	2.461
1407	3.435071	1454	2.722	1501	2.753636	1547	3.0625
1408	3.020252	1455	3.566737	1502	2.468737	1548	2.992526
1409	2.800333	1456	3.100733	1503	2.3915	1549	2.711518
1410	2.611053	1457	2.422105	1504	1.65974	1550	2.711518
1411	3.45	1458	2.592	1505	1.771176	1551	3.240625
1412	2.686858	1459	2.881276	1506	2.568	1552	3.205864
1413	3.121055	1460	3.326121	1507	1.095333	1553	4.095455
1414	3.330714	1461	3.779336	1508	2.054	1554	3.535953
1415	3.706241	1462	4.55	1509	2.500709	1555	3.038761
1416	3.533520	1463	4.25125	1510	2.561	1556	3.354
1417	3.104268	1464	4.961575	1511	2.458687	1557	3.108421
1418	3.324737	1465	5.113182	1512	2.750628	1558	3.818284
1419	3.662937	1466	4.741	1513	2.574387	1559	3.611333
1420	3.000000	1467	4.563664	1514	3.042641	1560	3.379
1421	3.09125	1468	3.584238	1515	2.7478	1561	4.1425
1422	2.263687	1469	5.074238	1516	2.390236	1562	4.695455
1423	3.370598	1470	4.618371	1517	2.948607	1563	4.021243
1424	1.610318	1471	3.915759	1518	2.623527	1564	4.999333
1425	1.923158	1472	4.545833	1519	2.512583	1565	5.281243
1426	1.7	1473	4.238	1520	2.411579	1566	4.714211
1427	2.002325	1474	4.169474	1521	2.890545	1567	4.81862
1428	1.995	1475	3.342411	1522	3.009545	1568	5.646864
1429	2.086429	1476	4.457357	1523	2.493573	1569	5.774118
1430	1.960125	1477	4.38	1524	2.8179	1570	6.018818
1431	2.376642	1478	4.604368	1525	2.995529	1571	2.335
1432	2.136	1479	3.118371	1526	2.804229	1572	4.630009
1433	3.001818	1480	3.454667	1527	2.535	1573	4.12135
1434	3.23	1481	3.662433	1528	3.0575	1574	4.325
						1575	4.916

L.4.3 Data RMSD Kompleks sulfonilurea

[illegible]

Lampiran 5. Risk Assesment

LEMBAR IDENTIFIKASI BAHAYA DAN PENILAIAN
RESIKO KEGIATAN PENELITIAN MAHASISWA

PROGRAM STUDI KIMIA FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG			IDENTIFIKASI BAHAYA DAN PENILAIAN RESIKO		PENELITIAN		
					JUMLAH HALAMAN: 3		
JUDUL: Studi Dinamika Molekular Kompleks-SUR Sel β Pangkreas Dalam Aktivitasnya Sebagai Obat Antidiabetes							
No	Tahapan Kerja Penelitian		Potensi Bahaya	Upaya Pengendalian	Level		Tingkat Bahaya (R x P)
					Resiko (R)	Peluang (P)	
1	Inisiasi						
	1	Dibuat topologi menggunakan YASARA dengan menggunakan medan AMBER14	-	-	0	0	0
	2	Dibuat box berbentuk <i>cubic</i> dengan jarak 10A dari tepi menggunakan perintah editconf	-	-	0	0	0
	3	Ditambahkan pelarut berupa air model TIP3P	-	-	0	0	0
	4	Ditambahkan ion Na ⁺ dan Cl ⁻ menggunakan parameter <i>ions.mdp</i> dengan perintah <i>genion</i>	-	-	0	0	0
	5	Dilakukan minimalisasi energi menggunakan parameter <i>minim.mdp</i> kemudian <i>running</i>	-	-	0	0	0
2	Ekuilibrasi						
	1	Dilakukan ekuilibrasi tahap pertama menggunakan parameter <i>nvt.mdp</i> dengan suhu 310°C	-	-	0	0	0

	2	Dilakukan ekuilibrasi tahap kedua menggunakan parameter <i>npt.mdp</i> selama 2ns	-	-	0	0	0
3	Produksi						
	1	Dilakukan <i>running</i> menggunakan parameter <i>md.mdp</i> selama 100 ns	-	-	0	0	0
4	Visualisasi Hasil Simulasi						
	1	Disiapkan hasil produksi menggunakan Gromacs dengan perintah <i>trjconv</i>	-	-	0	0	0
	2	Dilakukan visualisasi hasil produksi menggunakan VMD	-	-	0	0	0
5	Analisis						
	1	Dilakukan analisis RMSD menggunakan Gromacs dengan perintah <i>rms</i>	-	-	0	0	0
	2	Dilakukan analisis RMSf menggunakan Gromacs dengan perintah <i>rmf</i>	-	-	0	0	0
	3	Dilakukan analisis RDF menggunakan Gromacs dengan perintah <i>rdf</i>	-	-	0	0	0

Keterangan					
RESIKO - merupakan suatu nilai yang ditetapkan untuk menentukan suatu tingkatan dampak/akibat berdasarkan keparahan yang disebabkan oleh kecelakaan kerja			PELUANG - merupakan suatu nilai yang ditetapkan untuk menentukan tingkat frekuensi terhadap kejadian kecelakaan kerja		
Level 1 :	Tidak ada cedera, kerugian biaya rendah, kerusakan peralatan ringan		Level 1 :	Hampir tidak pernah terjadi	
Level 2 :	Cedera ringan (hanya membutuhkan P3K), peralatan rusak ringan		Level 2 :	Frekuensi kejadian jarang terjadi waktu tahunan	
Level 3 :	Menyebabkan cidera yang memerlukan perawatan medis ke rumah sakit, peralatan rusak sedang		Level 3 :	Frekuensi kejadian sedang dalam waktu bulanan	
Level 4 :	Menyebabkan cidera yang menyebabkan cacatnya anggota tubuh permanen, peralatan rusak berat		Level 4 :	Hampir 100 % terjadi kejadian tersebut	
Level 5 :	Menyebabkan korban jiwa (kematian), peralatan rusak berat		Level 5 :	100 % kejadian pasti terjadi	
TINGKAT BAHAYA - merupakan hasil perkalian dari Resiko (R) dan Peluang (P) sebagai tetapan tingkat bahaya dari suatu pekerjaan yang dilakukan					
SKOR 1-4 Rendah Masih dapat ditoleransi					
5-10 Sedang Dikendalikan sampai batas toleransi					
11-25 Tinggi Pemantauan intensif dan pengendalian					
	Disusun oleh :	Telah diperiksa oleh:		Telah disetujui oleh:	
	Mahasiswa Peneliti	Pembimbing I	Pembimbing II	Ketua Program Studi	
Tanggal	26 Juni 2025	26 Juni 2025	26 Junii 2025	26 Juni 2025	
Tanda Tangan					
Nama	Hany'atul Muflihah	Himmatul Barroroh M.Si	Oky Bagus Prasetyo, M.Pd.I	Rachmawati Ningsih, M.Si	
NIM/NIP	200603110100	NIP. 19750730 200312 2 001	NIP. 19890113 202321 1 028	NIP. 19810811 200801 2 010	