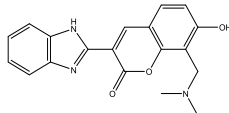
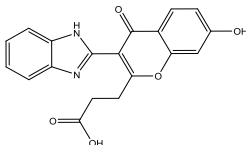
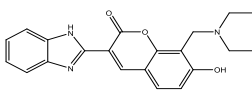
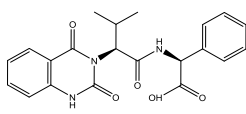
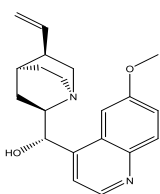
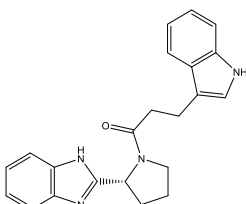
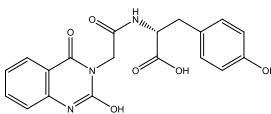
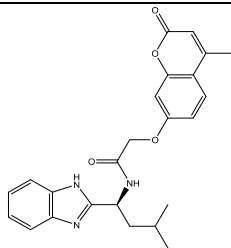
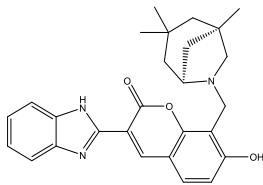
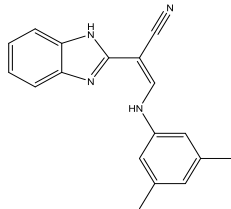
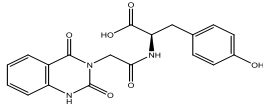
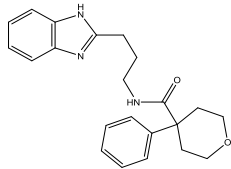
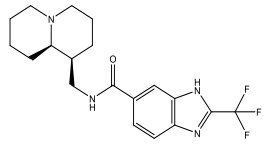
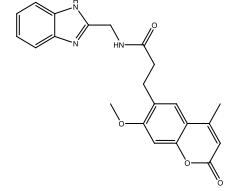


LAMPIRAN

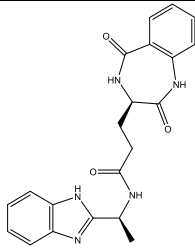
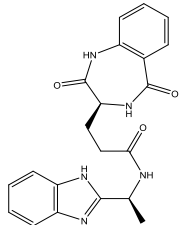
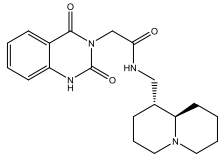
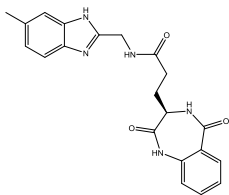
LAMPIRAN

Lampiran 1 Daftar Senyawa yang Digunakan Sebagai Bahan Penelitian

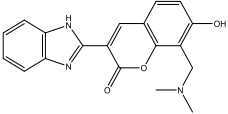
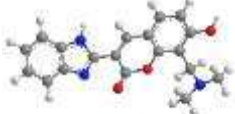
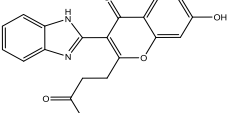
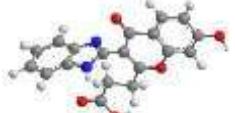
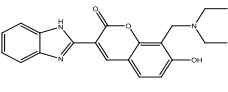
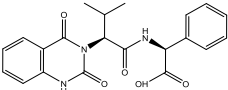
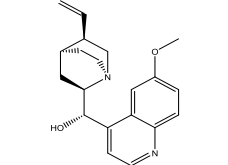
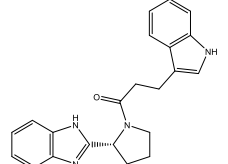
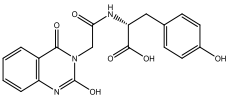
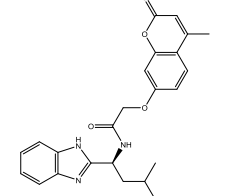
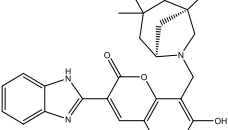
Kode Senyawa	Nama Senyawa	Struktur 2D
ZINC00044663	3-(1H-benzo [d]imidazole -2-yl)-8((dimethylamino) methyl)-7-hydroxy-2H-chromen-2-one	
ZINC00038207	3-(3-(1H-benzo [d]imidazole-2-yl)-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl) propanoic acid	
ZINC00848454	3-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl)-8-((diethylamino) methyl)-7-hydroxy-2H-chromen-2-one	
ZINC02134977	(S)-2-((S)-2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-methyl butanamido)-2-phenylacetic acid	
ZINC03831405	(S)-(6-methoxyquinolin -4-yl)((1S,2R,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl) methanol	
ZINC08764772	(R)-1-(2-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl) pyrrolidin-1-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propan-1-one	
ZINC08994483	(2-(2-hydroxy-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetyl)-D-tyrosine	

ZINC10959417	(S)-N-(1-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl)-3-methylbutyl)-2-((4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)acetamide	
ZINC12560456	3-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl)-7-hydroxy-8-(((1R,5S)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-yl)methyl)-2H-chromen-2-one	
ZINC12956922	(Z)-2-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl)-3-((3,5-dimethylphenyl)amino)acrylonitrile	
ZINC20611386	(2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)acetyl)-D-tyrosine	
ZINC42025246	N-(3-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl) propyl)-4-phenyl tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	
ZINC79190030	N-(((1S,9aR)-octahydro -2H-quinolizin-1-yl) methyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazole-6-carboxamide	
ZINC85878089	N-((1H-benzo [d]imidazol-2-yl) methyl)-3-(7-methoxy- 4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yl) propanamide	

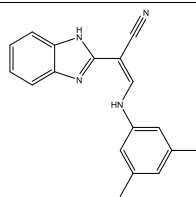
ZINC85879939	(R)-N-(3-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl) propyl)-2-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)acetamide	
ZINC96114364	(S)-N-(5-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl) pentyl)-2-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)acetamide	
ZINC96115024	N-(2-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl)ethyl)-3-(7-methoxy-4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yl)propanamide	
ZINC96116467	(S)-N-(1-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl)ethyl)-3-(7-methoxy-4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yl)propanamide	
ZINC96116483	(S)-N-(1-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl)ethyl)-2-((3,4,8-trimethyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl) oxy)acetamide	
ZINC96116495	N-(3-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl) propyl)-2-((3,4,8-trimethyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy) acetamide	
ZINC96116529	(S)-N-(1-(1H-benzo [d]imidazol-2-yl)ethyl)-3-(7-methoxy-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl) propanamide	

ZINC96116578	N-((S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)-3-((R)-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanamide	
ZINC96116579	N-((S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethyl)-3-((S)-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanamide	
ZINC98363864	2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-N-(((1R,9aR)-octahydro-2H-quinolizin-1-yl)methyl)acetamide	
ZINC98364878	(R)-3-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)-N-((6-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)propanamide	

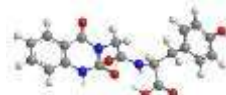
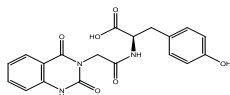
Lampiran 2 Pemodelan Struktur 2D dan 3D Senyawa Uji

Kode Senyawa	Struktur 2D	Struktur 3D
ZINC00044663		
ZINC00038207		
ZINC00848454		
ZINC02134977		
ZINC03831405		
ZINC08764772		
ZINC08994483		
ZINC10959417		
ZINC12560456		

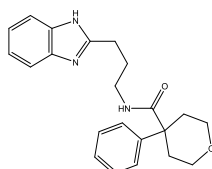
ZINC12956922



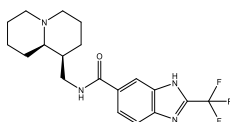
ZINC20611386



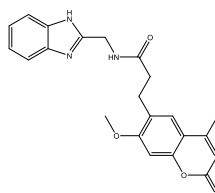
ZINC42025246



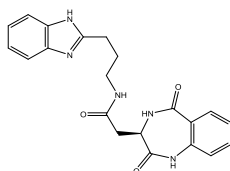
ZINC79190030



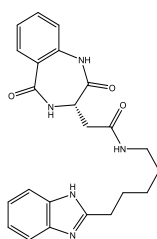
ZINC85878089



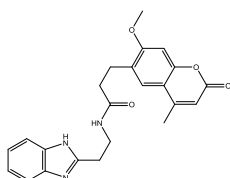
ZINC85879939



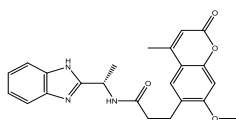
ZINC96114364



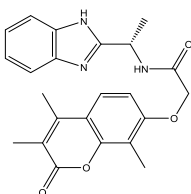
ZINC96115024



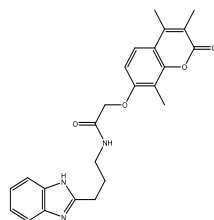
ZINC96116467



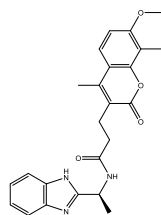
ZINC96116483



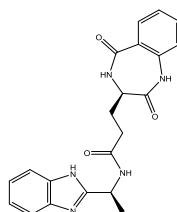
ZINC96116495



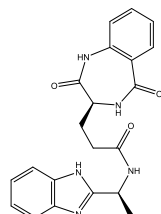
ZINC96116529



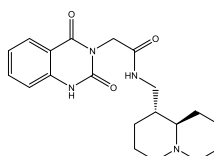
ZINC96116578



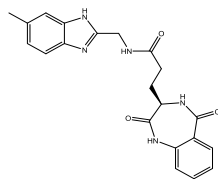
ZINC96116579



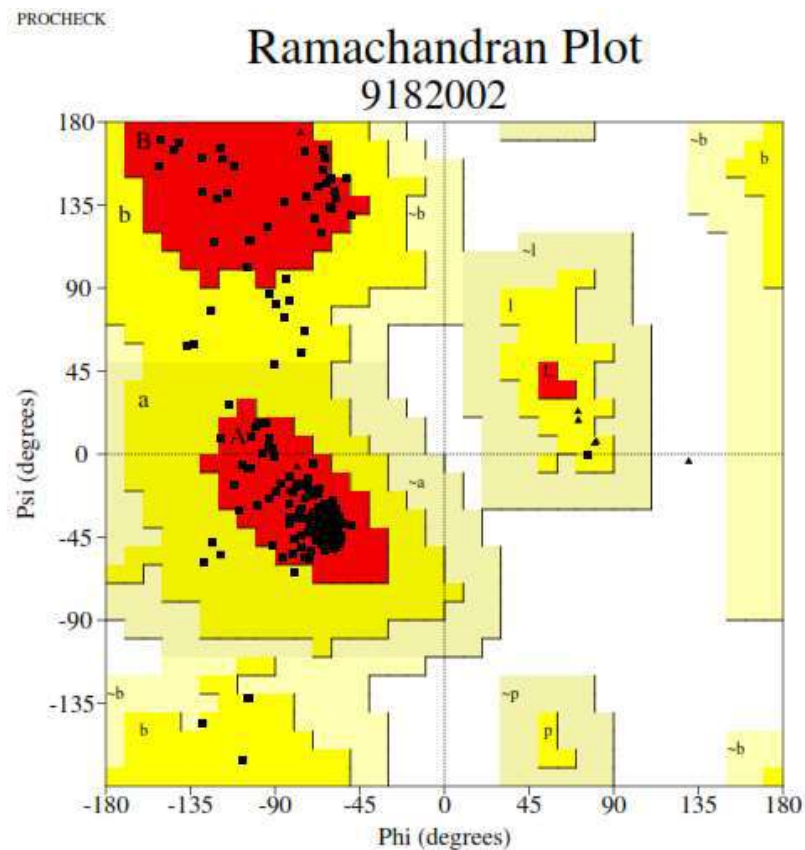
ZINC98363864



ZINC98364878



Lampiran 3 Plot Ramachandran Reseptor (PDB ID : 5IU4) Hasil Perbaikan Pemodelan Homologi



Plot statistics

Residues in most favoured regions [A,B,L]	344	94.5%
Residues in additional allowed regions [a,b,l,p]	20	5.5%
Residues in generously allowed regions [~a,~b,~l,~p]	0	0.0%
Residues in disallowed regions	0	0.0%
Number of non-glycine and non-proline residues	364	100.0%
Number of end-residues (excl. Gly and Pro)	1	
Number of glycine residues (shown as triangles)	20	
Number of proline residues	15	
Total number of residues	400	

Based on an analysis of 118 structures of resolution of at least 2.0 Angstroms and R-factor no greater than 20%, a good quality model would be expected to have over 90% in the most favoured regions.

Lampiran 4 Tabel RMSD *Re-docking* Ligan Alami

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	50	-8.90	0.00	0.94	RANKING
1	2	56	-8.86	0.22	0.85	RANKING
1	3	36	-8.84	0.11	0.88	RANKING
1	4	7	-8.84	0.23	0.91	RANKING
1	5	97	-8.77	0.15	0.91	RANKING
1	6	4	-8.76	0.23	0.92	RANKING
1	7	62	-8.76	0.32	0.93	RANKING
1	8	40	-8.73	0.57	0.80	RANKING
1	9	33	-8.72	0.64	0.89	RANKING
1	10	60	-8.71	1.29	1.41	RANKING
1	11	53	-8.71	0.65	0.88	RANKING
1	12	80	-8.70	0.73	1.02	RANKING
1	13	63	-8.69	0.72	1.03	RANKING
1	14	9	-8.68	0.64	0.83	RANKING
1	15	89	-8.68	0.72	1.04	RANKING
1	16	82	-8.67	0.65	0.92	RANKING
1	17	20	-8.66	1.30	1.38	RANKING
1	18	15	-8.66	0.73	1.02	RANKING
1	19	30	-8.65	0.73	0.99	RANKING
1	20	18	-8.65	0.95	0.94	RANKING
1	21	8	-8.64	0.70	1.08	RANKING
1	22	2	-8.64	1.33	1.39	RANKING
1	23	31	-8.63	0.73	1.11	RANKING
1	24	78	-8.61	0.73	1.07	RANKING
1	25	68	-8.61	0.73	1.04	RANKING
1	26	64	-8.60	0.73	1.03	RANKING
1	27	5	-8.60	0.77	1.12	RANKING
1	28	14	-8.59	1.28	1.29	RANKING
1	29	54	-8.59	1.28	1.38	RANKING
1	30	65	-8.58	0.70	1.10	RANKING
1	31	98	-8.57	0.91	1.20	RANKING
1	32	12	-8.57	0.73	1.16	RANKING
1	33	1	-8.57	0.61	1.07	RANKING
1	34	91	-8.56	0.85	1.21	RANKING
1	35	47	-8.56	0.77	1.14	RANKING
1	36	26	-8.56	1.85	1.40	RANKING
1	37	42	-8.55	1.95	1.43	RANKING
1	38	29	-8.55	1.85	1.40	RANKING
1	39	44	-8.55	1.92	1.40	RANKING
1	40	86	-8.54	0.71	1.08	RANKING
1	41	88	-8.53	0.80	0.93	RANKING
1	42	71	-8.53	0.97	1.28	RANKING

1	43	100	-8.53	1.05	1.30	RANKING
1	44	43	-8.53	1.99	1.44	RANKING
1	45	99	-8.52	1.11	1.29	RANKING
1	46	83	-8.51	1.78	1.42	RANKING
1	47	85	-8.51	1.11	1.29	RANKING
1	48	45	-8.50	1.22	1.27	RANKING
1	49	94	-8.50	1.09	1.26	RANKING
1	50	87	-8.50	1.84	1.39	RANKING
1	51	58	-8.49	1.28	1.30	RANKING
1	52	19	-8.46	1.83	1.40	RANKING
1	53	38	-8.46	0.74	1.19	RANKING
1	54	6	-8.45	1.78	1.42	RANKING
1	55	57	-8.44	1.76	1.40	RANKING
1	56	93	-8.44	1.02	1.30	RANKING
1	57	92	-8.44	1.65	1.40	RANKING
1	58	74	-8.43	1.66	1.41	RANKING
1	59	72	-8.43	1.73	1.41	RANKING
1	60	90	-8.43	1.64	1.40	RANKING
1	61	69	-8.42	1.60	1.50	RANKING
1	62	77	-8.42	1.77	1.43	RANKING
1	63	48	-8.42	1.68	1.42	RANKING
1	64	46	-8.40	1.61	1.40	RANKING
1	65	96	-8.32	1.06	1.35	RANKING
1	66	61	-8.29	1.93	1.39	RANKING
1	67	37	-8.29	1.18	1.31	RANKING
1	68	39	-8.29	1.06	1.37	RANKING
1	69	25	-8.12	1.08	0.87	RANKING
1	70	27	-7.68	1.30	1.27	RANKING
2	1	59	-8.69	0.00	2.83	RANKING
2	2	75	-8.69	0.10	2.82	RANKING
2	3	3	-8.68	0.09	2.82	RANKING
2	4	11	-8.66	0.17	2.80	RANKING
2	5	13	-8.64	0.18	2.82	RANKING
2	6	73	-8.62	0.24	2.79	RANKING
2	7	41	-7.72	1.41	2.65	RANKING
2	8	32	-7.67	1.80	2.51	RANKING
2	9	23	-7.63	1.96	2.46	RANKING
2	10	34	-7.56	1.97	2.43	RANKING
3	1	52	-8.45	0.00	1.53	RANKING
3	2	51	-8.44	0.14	1.52	RANKING
3	3	22	-8.41	0.96	1.69	RANKING
3	4	49	-8.26	1.33	1.85	RANKING
3	5	17	-8.11	1.24	1.75	RANKING
4	1	55	-7.96	0.00	3.27	RANKING
4	2	16	-7.93	0.20	3.29	RANKING
5	1	70	-7.59	0.00	9.73	RANKING

6	1	76	-7.39	0.00	12.05	RANKING
6	2	24	-7.39	0.04	12.04	RANKING
6	3	67	-7.39	0.09	12.04	RANKING
6	4	79	-7.20	1.12	11.91	RANKING
6	5	21	-7.17	1.06	12.10	RANKING
6	6	84	-7.17	1.17	11.76	RANKING
6	7	35	-7.16	1.08	12.07	RANKING
6	8	28	-6.35	1.34	12.94	RANKING
7	1	66	-6.37	0.00	11.60	RANKING
7	2	81	-6.37	0.06	11.60	RANKING
7	3	10	-6.34	0.06	11.62	RANKING
7	4	95	-6.30	0.54	11.65	RANKING

Lampiran 5 Tabel Interaksi Reseptor dan Ligan Alami

Kode Ligan	Interaksi	Donor		Aksesor		Jarak (Å)
ZMA	Ikatan Hidrogen					
Sebelum <i>re-docking</i>	Conventional H-Bond	ZMA	N15	GLU169	OE2	2,78
		ASN253	ND2	ZMA	O25	3,11
		ASN253	ND2	ZMA	N17	3,23
		ZMA	N15	ASN253	OD1	2,86
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD1	ZMA		3,95
		LEU249	CD2	ZMA		3,78
		ZMA	C24	HIS250		3,83
	π - π Stacked	ZMA		PHE168		3,71
		PHE168		ZMA		3,74
		ZMA		PHE168		5,86
	π - π T-shaped	HIS250		ZMA		4,96
	π - Alkyl	ZMA		MET177		5,13
		ZMA		LEU249		5,42
		ZMA		MET270		5,18
		ZMA		ILE274		5,44
	Interaksi Van Der Waals	LEU85				
		MET174				
		TRP246				
		HIS264				
		LEU267				
		TYR271				

Kode Ligan	Interaksi	Donor		Akteptor		Jarak (Å)
ZMA	Ikatan Hidrogen					
Sesudah <i>re-docking</i>	Conventional H-Bond	ZMA	N15	GLU169	OE2	2,76
		ZMA	N15	ASN253	OD1	2,95
		ASN253	ND2	ZMA	O25	2,98
		ASN253	ND2	ZMA	N17	3,08
	π - Donor H-Bond	ZMA	O4	HIS264		3,39
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD1	ZMA		3,82
		LEU249	CD2	ZMA		3,79
		LEU249	CD2	ZMA		3,94
		ZMA	C24	HIS250		3,43
	π - π Stacked	PHE168		ZMA		3,74
		ZMA		PHE168		3,85
	π - π T-shaped	HIS250		ZMA		4,56
	π - Alkyl	MET177		ZMA		5,04
		ZMA		LEU249		5,28
		ZMA		LEU267		5,49
		ZMA		MET270		3,92
		ZMA		ILE274		5,35
	Interaksi Van Der Waals	LEU85				
		MET174				
		TRP246				
		TYR271				

***Ket.** Warna hijau : Residu yang interaksinya sama antara sebelum dan sesudah *re-docking*.
 Warna merah : Residu yang interaksinya berbeda sebelum dan sesudah *re-docking*.

Lampiran 6 Tabel Interaksi Reseptor dan Senyawa Uji

Kode Ligan	Interaksi	Donor		Akteptor		Jarak (Å)
ZINC000012560456	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	RES1	H40	TYR271	OH	1,81
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	MET177	CE	RES1		3,87
		LEU249	CD2	RES1		3,53
		RES1	C33	HIS264		3,83
		ILE274	CD1	RES1		3,76
		ILE274	CD1	RES1		3,99
	π - π Stacked	PHE168		RES1		4,29
		RES1		PHE168		4,45
		PHE168		RES1		5,27
		PHE168		RES1		5,81
	Alkyl	RES1	C31	LEU167		3,49
		RES1	C32	LEU167		3,51
		RES1		LEU167		4,75
	π - Alkyl	RES1		LEU85		5,49
		RES1		MET177		4,82
		RES1		LEU249		4,43
		RES1		LEU249		5,43
		HIS264		RES1		4,79
		RES1		MET270		5,24
	Interaksi Van Der Waals	ILE66				
		SER67				
		VAL84				
		LYS153				
		GLU169				
		TRP246				
		HIS250				
		ASN253				
		LEU267				
ZINC000096116483	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	ASP170	N	RES1	O6	2,84
		ASN253	ND2	RES1	N20	2,96
	π - Donor H-Bond	GLU169	N	RES1		3,76
	Ikatan Elektrostatik					
	π - Anion	GLU169	OE1	RES1		4,04
		GLU169	OE2	RES1		4,09
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	MET177	CE	RES1		3,94
		LEU249	CD1	RES1		3,89
		LEU249	CD2	RES1		3,66
		LEU249	CD2	RES1		3,87

		RES1	C1	HIS264		3,67
	π - π Stacked	RES1		PHE168		3,91
		PHE168		RES1		4,47
	π - Alkyl	RES1		LEU167		5,14
		RES1		MET270		4,79
	Interaksi Van Der Waals	VAL84				
		LEU85				
		MET174				
		TRP246				
		TYR271				
		ILE274				
ZINC000096116495	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	ASP170	N	RES1	O6	2,96
		ASN253	ND2	RES1	N21	2,87
		RES1	H54	RES1	O15	1,84
	π - Donor H-Bond	GLU169	N	RES1		3,83
	Ikatan Elektrostatik					
	π - Anion	GLU169	OE2	RES1		4,37
		GLU169	OE2	RES1		4,58
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD2	RES1		3,69
		LEU249	CD2	RES1		3,94
		RES1	C1	HIS264		3,52
	π - π Stacked	RES1		PHE168		3,87
		PHE168		RES1		4,92
	Alkyl	LEU167		RES1	C10	5,02
	π - Alkyl	RES1		VAL84		5,23
		RES1		LEU85		5,48
		RES1		LEU167		5,1
		RES1		MET177		5,21
		RES1		MET270		4,87
	Interaksi Van Der Waals	LYS153				
		MET174				
		TRP246				
		TYR271				
		ILE274				
ZINC000098363864	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	ASN253	ND2	RES1	O5	2,96
		RES1	H35	RES1	O1	2,2
	Carbon H-Bond	RES1	C24	GLU169	OE2	3,02
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD2	RES1		3,59
	π - π Stacked	PHE168		RES1		3,66
		PHE168		RES1		4,87
	Alkyl	MET270		RES1		4,02
	π - Alkyl	RES1		LEU249		4,5

		HIS264		RES1		4,84
		RES1		ILE274		5,26
	Interaksi Van Der Waals	VAL84				
		LEU85				
		LEU167				
		MET177				
		TRP246				
		LEU267				
		TYR271				
ZINC000096116579	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	GLU169	N	RES1	N22	3,08
		ASN253	ND2	RES1	O20	2,75
		RES1	H50	TYR271	OH	2,87
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU167	CD1	RES1		3,87
		LEU167	CD2	RES1		3,97
		LEU249	CD2	RES1		3,71
	π - π Stacked	PHE168		RES1		5,81
	π - Alkyl	RES1		VAL84		4,47
		RES1		LEU167		4,75
		RES1		ILE274		4,76
	Interaksi Van Der Waals	ILE66				
		LEU85				
		LYS153				
		ASP170				
		MET177				
		TRP246				
		LEU267				
		MET270				
		HIS278				
ZINC000096116578	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	PHE168	N	RES1	O11	3,33
		GLU169	N	RES1	O11	2,85
		ASN253	ND2	RES1	N22	2,93
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	MET177	CE	RES1		3,57
		LEU249	CD1	RES1		3,9
		LEU249	CD2	RES1		3,7
		LEU249	CD2	RES1		3,76
	π - π Stacked	RES1		PHE168		4,04
		PHE168		RES1		5,07
	π - π T-shaped	HIS250		RES1		5,93
	π - Alkyl	RES1		LEU85		5,49
		RES1		MET177		5,43
		RES1		MET270		5,31

	Interaksi Van Der Waals	ILE66 VAL84 LEU167 ASP170 MET174 TRP246 HIS264 LEU267 TYR271 ILE274				
ZINC000003831405	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	ASN253	ND2	RES1	N16	2,98
	Carbon H-Bond	RES1	C15	ASN253	OD1	2,91
		RES1	C22	HIS278	NE2	3,6
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD1	RES1		3,97
		LEU249	CD2	RES1		3,62
	π - π Stacked	PHE168		RES1		3,77
		PHE168		RES1		4,08
	Alkyl	RES1	C1	LEU267		4,72
		RES1	C1	MET270		4,03
	π - Alkyl	HIS264		RES1	C1	5,07
		RES1		ILE274		5,21
	Interaksi Van Der Waals	ILE66 VAL84 LEU85 LEU167 GLU169 MET174 MET177 TRP246 TYR271 ALA277				
ZINC000008764772	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	GLU169	N	RES1	N20	3,37
		RES1	H33	ASN253	OD1	2,13
	π - Donor H-Bond	GLU169	N	RES1		4,01
	Ikatan Elektrostatik					
	π - Anion	GLU169	OE1	RES1		3,49
		GLU169	OE2	RES1		4,72
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD1	RES1		3,91
		LEU249	CD2	RES1		3,77
	π - π Stacked	RES1		PHE168		3,8
		PHE168		RES1		3,89

		HIS264		RES1		5,52
	Alkyl	RES1		LEU267		5,32
	π - Alkyl	RES1		LEU167		5,03
		TYR271		RES1		4,72
	Interaksi Van Der Waals	VAL84				
		LEU85				
		ASP170				
		MET174				
		MET177				
		TRP246				
		MET270				
		ILE274				
ZINC000085878089	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	UNK0	H29	GLU169	OE1	1,86
		UNK0	H43	GLU169	OE1	2,1
		UNK0	H50	ASP170	OD1	1,98
		UNK0	H29	HIS264	NE2	2,82
	Carbon H-Bond	UNK0	C1	ASN145	OD1	2,85
	π - Donor H-Bond	MET174	N	UNK0		4,12
		MET174	NB	UNK0		4,12
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Alkyl	UNK0		LEU167		4,68
		UNK0		MET174		5,16
	Interaksi Van Der Waals	LYS150				
		LYS153				
		PRO173				
		ASN175				
		THR256				
		PHE257				
		PRO260				
ZINC000000848454	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	RES1	H40	TYR271	OH	2,29
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	MET177	CE	RES1		4
		LEU249	CD2	RES1		3,55
		LEU249	CD2	RES1		3,77
	π - π Stacked	PHE168		RES1		4,01
		RES1		PHE168		4,34
		PHE168		RES1		5,23
		PHE168		RES1		5,75
	π - π T-shaped	HIS250		RES1		5,02
	π - Alkyl	RES1		MET177		5,04
		RES1		MET270		5,41
	Interaksi Van Der Waals	ILE66				
		SER67				
		VAL84				

		LEU85				
		LEU167				
		GLU169				
		MET174				
		TRP246				
		ASN253				
		HIS264				
		LEU267				
		ILE274				
ZINC000096115024	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	GLU169	N	RES1	O6	2,83
		RES1	H44	GLU169	OE2	2,99
		ASP170	N	RES1	O8	3,09
		ASN253	ND2	RES1	N23	2,83
		RES1	H53	RES1	O18	2,12
	Ikatan Elektrostatik					
	π - Anion	GLU169	OE1	RES1		4,54
		GLU169	OE2	RES1		4,98
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD1	RES1		3,88
		LEU249	CD2	RES1		3,61
		LEU249	CD2	RES1		3,74
	π - π Stacked	RES1		PHE168		4,03
		PHE168		RES1		4,84
		TYR271		RES1		5,95
	π - Alkyl	RES1		VAL84		5,48
		RES1		LEU167		4,78
		HIS264		RES1	C11	4,24
	Interaksi Van Der Waals	ILE66				
		LEU85				
		LYS153				
		MET174				
		MET177				
		TRP246				
		MET270				
		ILE274				
ZINC000010959417	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	ASN145	ND2	RES1	O5	2,93
		MET174	N	RES1	O5	2,92
		MET174	NB	RES1	O5	2,91
	Carbon H-Bond	PRO173	CA	RES1	O5	2,91
	π - Donor H-Bond	TYR271	OH	RES1		3,96
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	RES1	C19	HIS264		3,81
	π - π Stacked	TYR271		RES1		5,48
	Alkyl	RES1	C1	MET174		5,44

		RES1	C18	LEU267		4,97
		RES1	C18	MET270		3,8
	π - Alkyl	RES1		MET174		4,72
		RES1		MET174		5,17
		PHE257		RES1	C1	5,14
		HIS264		RES1	C18	4,45
	Interaksi Van Der Waals	ILE66				
		LEU167				
		PHE168				
		GLU169				
		VAL172				
		ASN175				
		THR256				
		ALA265				
		ILE274				
ZINC000000044663	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	RES1	H34	TYR271	OH	2,07
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD2	RES1		3,53
		LEU249	CD2	RES1		3,73
		RES1	C1	HIS264		3,9
	π - π Stacked	PHE168		RES1		4,09
		RES1		PHE168		4,29
		PHE168		RES1		5,39
		PHE168		RES1		5,66
	π - π T-shaped	HIS250		RES1		5,16
	π - Alkyl	RES1		MET177		5,1
		RES1		MET177		5,41
		RES1		MET270		5,37
		RES1		ILE274		5,47
	Interaksi Van Der Waals	ILE66				
		SER67				
		VAL84				
		LEU85				
		LEU167				
		GLU169				
		MET174				
		TRP246				
		ASN253				
		LEU267				
ZINC000042025246	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	PHE168	N	RES1	O25	2,9
		ASN253	ND2	RES1	N8	3
	Ikatan Elektrostatik					
	π - Anion	GLU169	OE1	RES1		4,66
	Interaksi Hidrofobik					

	π - Sigma	LEU85	CD2	RES1		3,84
		MET177	CE	RES1		3,93
		LEU249	CD2	RES1		3,72
		LEU249	CD2	RES1		3,76
	π - π Stacked	RES1		PHE168		4,05
		PHE168		RES1		5,33
		HIS264		RES1		4,17
	Alkyl	LEU167		RES1		4,79
	π - Alkyl	RES1		MET177		5,37
		RES1		MET270		5,2
	Interaksi Van Der Waals	VAL84				
		ASP170				
		TRP246				
		LEU267				
		TYR271				
		ILE274				
ZINC000096114364	Ikatan Hidrogen					
Conventional H-Bond	PHE168	N	RES1	N24	3,15	
	GLU169	N	RES1	N24	2,94	
	ASN253	ND2	RES1	O16	2,79	
π - Donor H-Bond	GLU169	N	RES1		3,44	
Interaksi Hidrofobik						
π - Sigma	GLU169	CB	RES1		3,64	
	LEU249	CD2	RES1		3,67	
π - π Stacked	PHE168		RES1		5,88	
π - Alkyl	RES1		VAL84		4,64	
	RES1		LEU167		5,11	
	RES1		LEU167		5,22	
	RES1		ILE274		4,49	
Interaksi Van Der Waals	ILE66					
	LEU85					
	LYS153					
	ASP170					
	MET174					
	MET177					
	TRP246					
	HIS264					
	MET270					
	TYR271					
	HIS278					
ZINC000098364878	Ikatan Hidrogen					
Conventional H-Bond	ASN145	ND2	RES1	O1	3,05	
	RES1	H30	GLU169	O	1,88	
	RES1	H41	ASP170	OD1	2,04	
	MET174	N	RES1	O1	3,17	
	MET174	NB	RES1	O1	3,16	

	Carbon H-Bond	PRO173	CA	RES1	O1	3,42
	π - Donor H-Bond	GLU169	N	RES1		3,74
	Ikatan Elektrostatik					
	π - Anion	GLU169	OE1	RES1		4,19
		GLU169	OE2	RES1		4,24
	Interaksi Hidrofobik					
	Alkyl	RES1	C29	MET270		3,38
	π - Alkyl	RES1		LEU167		5
		RES1		MET174		5,47
	Interaksi Van Der Waals	LYS150				
		LYS153				
		PHE168				
		VAL172				
		THR256				
		PHE257				
		HIS264				
		ILE274				
ZINC000096116467	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	PHE168	N	RES1	O18	3,16
		ASN253	ND2	RES1	O8	2,63
		RES1	H44	TYR271	OH	2,6
		RES1	H53	RES1	O18	1,99
	Carbon H-Bond	RES1	C1	RES1	N23	3,39
	Ikatan Elektrostatik					
	π - Anion	GLU169	OE1	RES1		3,4
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD1	RES1		3,89
		RES1	C1	RES1		3,98
	π - π Stacked	PHE168		RES1		3,77
		PHE168		RES1		4,04
	Alkyl	RES1	C11	LEU249		5,27
		RES1	C11	ILE274		4,22
	π - Alkyl	RES1		LEU167		5,29
		PHE168		RES1	C11	4,84
		RES1		ILE274		5,22
	Interaksi Van Der Waals	ILE66				
		VAL84				
		ASP170				
		MET177				
		HIS264				
		LEU267				
		MET270				
ZINC000079190030	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	ASN253	ND2	RES1	N19	2,69
		ASN253	ND2	RES1	F24	3,32
	Interaksi Hidrofobik					

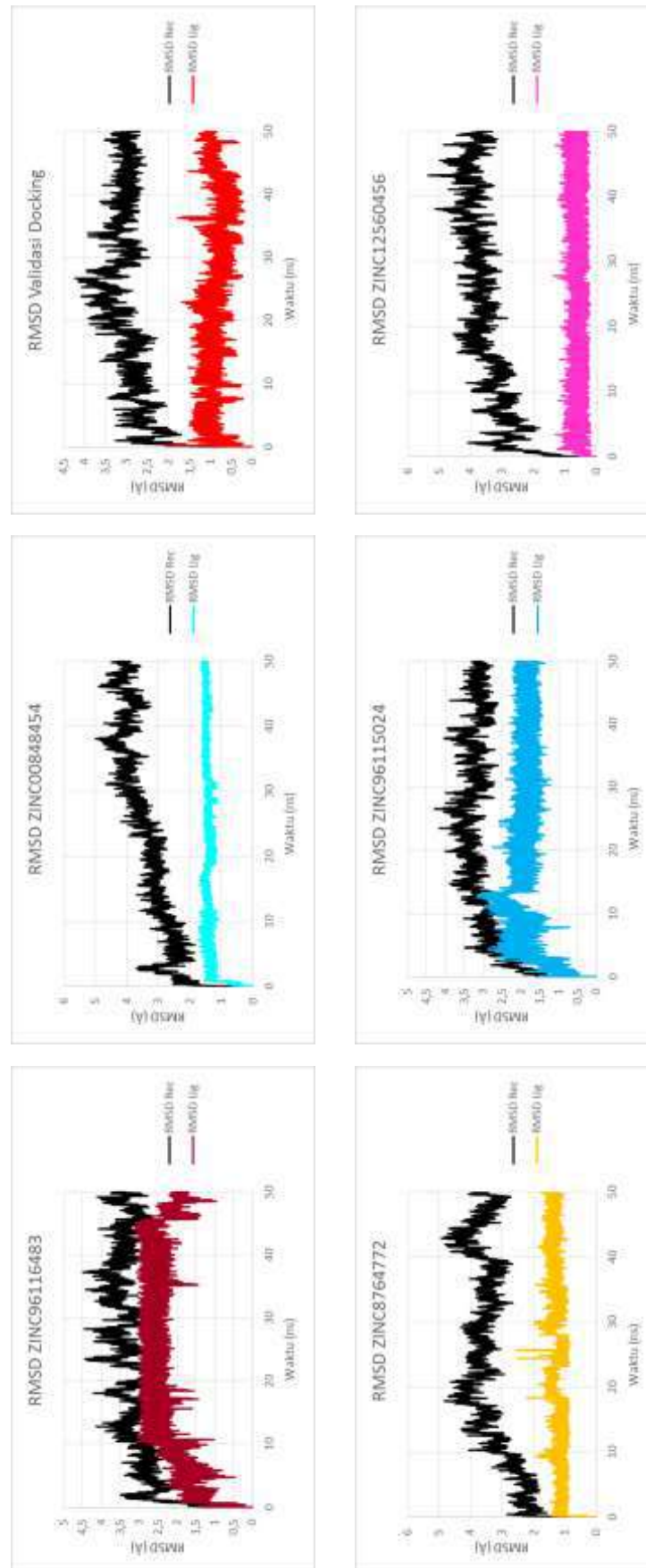
	π - Sigma	LEU249	CD1	RES1		3,97
		LEU249	CD2	RES1		3,39
	π - π Stacked	PHE168		RES1		3,73
		RES1		PHE168		4,47
	Alkyl	LEU167		RES1		4,01
		MET270		RES1		5,07
	π - Alkyl	RES1		MET177		5,47
		TYR271		RES1		4,87
		RES1		ILE274		5,33
	Interaksi Van Der Waals	ILE66				
		VAL84				
		LEU85				
		GLU169				
		ASP170				
		TRP246				
		HIS250				
		LEU267				
ZINC000085879939	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	RES1	H39	GLU169	OE2	2,17
		ASN253	ND2	RES1	N22	2,79
	Ikatan Elektrostatik					
	π - Anion	GLU169	OE1	RES1		3,58
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	MET177	CE	RES1		3,75
		LEU249	CD1	RES1		3,82
		LEU249	CD2	RES1		3,5
		LEU249	CD2	RES1		3,67
	π - π Stacked	RES1		PHE168		4,16
		PHE168		RES1		5,27
		HIS264		RES1		5,26
	π - π T-shaped	HIS250		RES1		5,83
	π - Alkyl	RES1		MET177		5,45
	Interaksi Van Der Waals	VAL84				
		LEU85				
		LEU167				
		ASP170				
		TRP246				
		ALA265				
		LEU267				
		MET270				
		TYR271				
		ILE274				
ZINC000096116529	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	PHE168	N	RES1	O13	3,1
		GLU169	N	RES1	O13	3,07
	Ikatan Elektrostatik					

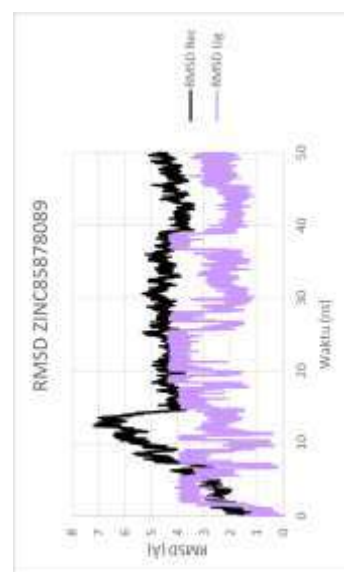
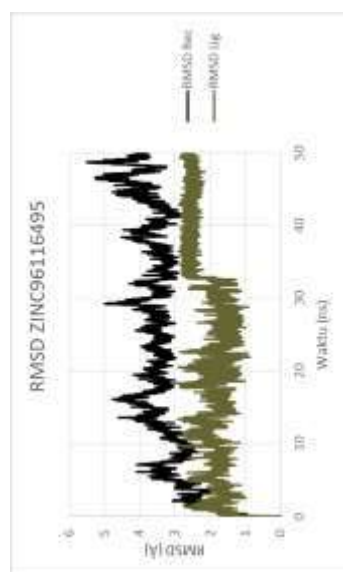
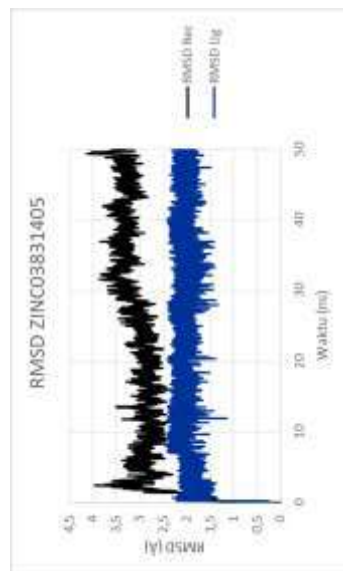
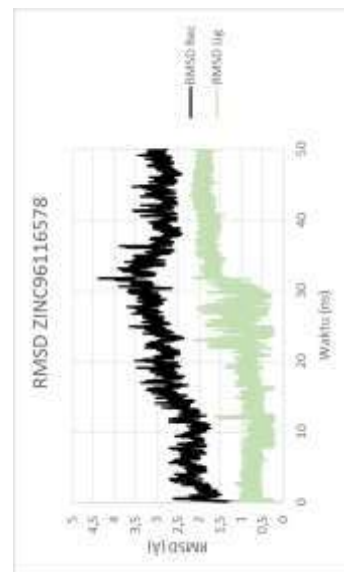
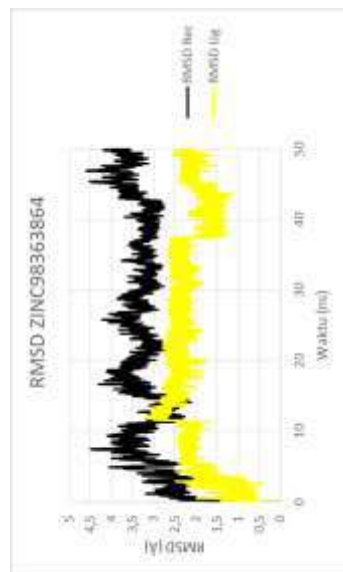
	π - Anion	GLU169	OE1	RES1		3,22
		GLU169	OE1	RES1		3,74
Interaksi Hidrofobik						
	π - Sigma	LEU249	CD2	RES1		3,81
		ILE274	CD1	RES1		3,92
	π - π Stacked	PHE168		RES1		3,79
		PHE168		RES1		3,82
	Alkyl	RES1	C31	VAL84		4,7
		RES1	C8	MET270		4,88
	π - Alkyl	PHE168		RES1	C8	4,73
		PHE168		RES1	C31	4,88
		RES1		LEU249		5,47
Interaksi Van Der Waals		SER67				
		LEU85				
		LYS150				
		LEU167				
		ASP170				
		MET174				
		MET177				
		TRP246				
		ASN253				
		HIS264				
		LEU267				
ZINC000012956922	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	RES1	H29	GLU169	OE2	1,89
		ASN253	ND2	RES1	N9	3,33
Interaksi Hidrofobik						
	π - Sigma	LEU249	CD1	RES1		3,96
		LEU249	CD2	RES1		3,21
		LEU249	CD2	RES1		3,81
	π - π Stacked	RES1		PHE168		3,85
		PHE168		RES1		5,04
	Alkyl	RES1	C22	LEU167		4,87
		RES1	C21	LEU267		4,85
		RES1	C21	MET270		3,91
	π - Alkyl	RES1		VAL84		5,48
		HIS264		RES1	C21	4,66
		RES1		MET270		4,4
		TYR271		RES1	C22	5,14
Interaksi Van Der Waals		SER67				
		LEU85				
		MET174				
		MET177				
		TRP246				
		ILE274				

ZINC000002134977	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	PHE168	N	RES1	O29	2,65
		GLU169	N	RES1	O29	2,86
		RES1	H40	ASN253	OD1	2,13
	Ikatan Elektrostatik					
	π - Anion	GLU169	OE1	RES1		3,96
		GLU169	OE2	RES1		3,73
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	GLU169	CB	RES1		3,55
		LEU249	CD2	RES1		3,8
	π - π Stacked	PHE168		RES1		4,62
	Alkyl	RES1	C3	MET270		3,56
		RES1	C3	ILE274		4,56
	π - Alkyl	RES1		LEU167		5,37
		TYR271		RES1	C3	4,6
		RES1		ILE274		4,6
	Interaksi Van Der Waals	VAL84				
		LYS153				
		ASP170				
		MET174				
		MET177				
		TRP246				
		HIS264				
ZINC000008994483	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	GLU169	N	RES1	O1	3,06
		RES1	H39	ASN253	OD1	1,92
		ASN253	ND2	RES1	N20	2,99
	π - Donor H-Bond	RES1	H33	HIS264		3,01
	Interaksi Hidrofobik					
	π - Sigma	LEU249	CD1	RES1		3,91
		LEU249	CD2	RES1		3,52
		LEU249	CD2	RES1		3,88
	π - π Stacked	PHE168		RES1		3,83
		PHE168		RES1		4,93
	π - Alkyl	RES1		LEU267		5,31
		RES1		MET270		4,76
	Interaksi Van Der Waals	VAL84				
		LEU85				
		LEU167				
		MET174				
		MET177				
		TRP246				
		TYR271				
		ILE274				
ZINC000000038207	Ikatan Hidrogen					
	Conventional H-Bond	RES1	H33	TYR271	OH	2,15

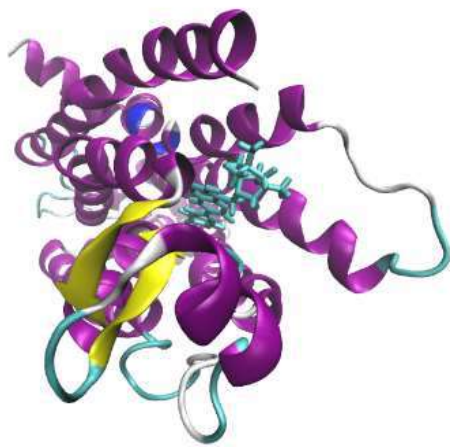
	RES1	H27	HIS278	NE2	2,8
	RES1	H40	RES1	O1	2,16
Interaksi Hidrofobik					
π - Sigma	LEU249	CD2	RES1		3,45
	LEU249	CD2	RES1		3,74
	ILE274	CD1	RES1		3,76
π - π Stacked	PHE168		RES1		3,97
	RES1		PHE168		4,36
	PHE168		RES1		5,41
	PHE168		RES1		5,82
π - π T-shaped	HIS250		RES1		4,91
π - Alkyl	RES1		MET177		5,02
	RES1		MET177		5,47
	RES1		MET270		5,11
Interaksi Van Der Waals	SER67				
	VAL84				
	LEU85				
	LEU167				
	GLU169				
	TRP246				
	ASN253				
	ALA277				
ZINC000020611386	Ikatan Hidrogen				
Conventional H-Bond	PHE168	N	RES1	O1	2,68
	RES1	H35	GLU169	OE1	1,87
	RES1	H41	GLU169	OE2	2,16
	RES1	H29	RES1	O19	1,87
Interaksi Hidrofobik					
π - Sigma	LEU249	CD1	RES1		3,92
π - π Stacked	PHE168		RES1		3,74
	PHE168		RES1		4,35
π - Alkyl	RES1		MET270		5,15
Interaksi Van Der Waals	LYS153				
	LEU167				
	ASP170				
	MET174				
	MET177				
	ASN253				
	THR256				
	HIS264				
	LEU267				
	TYR271				
	ILE274				

Lampiran 7 Grafik RMSD Kompleks Reseptor dan Ligan

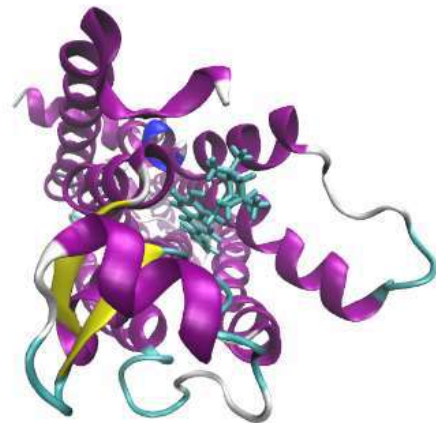




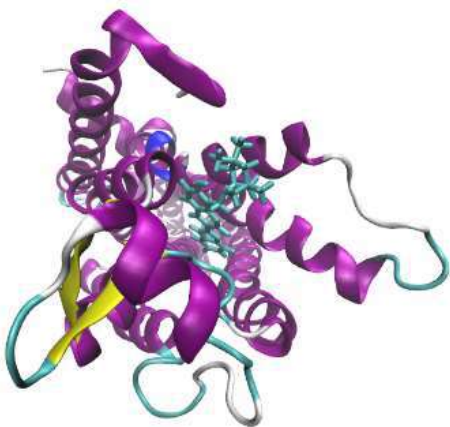
**Lampiran 8 Visualisasi Pergerakan Kompleks Reseptor dan Ligan
ZINC12560456 Selama Simulasi**



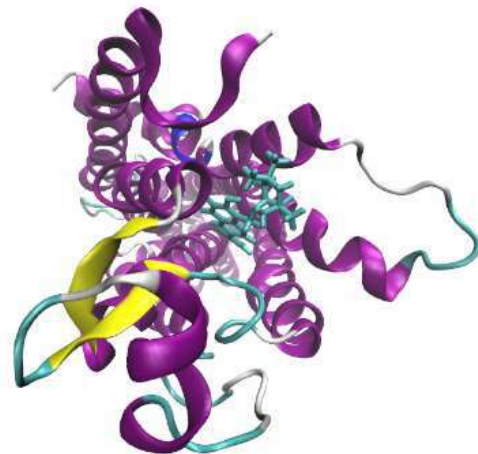
0 ns



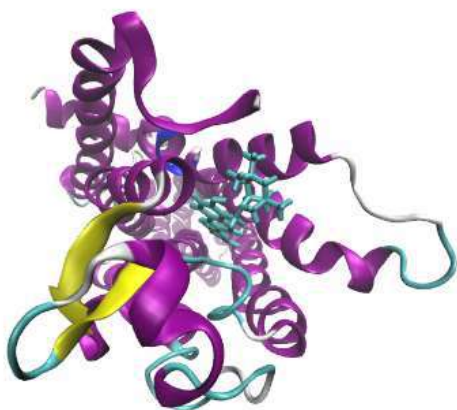
10 ns



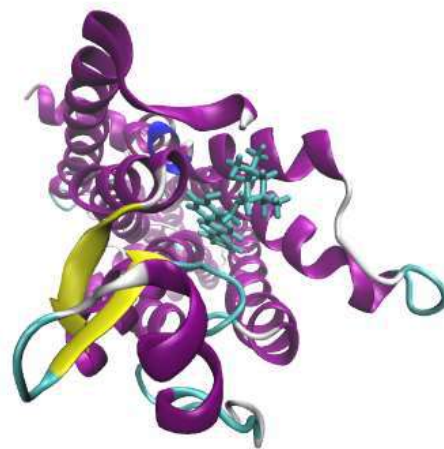
20 ns



30 ns



40 ns



50 ns

Lampiran 9 Tabel Nilai RMSF Pada Area *Binding Site*

Residu	RMSF (Å)			
	Ligan Alami ZMA	ZINC12560456	ZINC00848454	ZINC96115024
SER66	1,0408	1,0163	1,1957	1,8186
VAL83	0,6695	0,5833	0,9076	0,9442
LEU84	0,6679	0,6436	0,9363	1,0133
PHE167	0,9533	0,7633	0,9302	1,2126
GLU168	1,1106	0,9478	1,0398	1,2816
MET173	1,0231	0,992	0,9595	1,397
MET176	0,9092	0,9328	0,872	1,1426
ASN180	0,953	1,0619	1,0315	1,2782
TRP341	0,8001	0,713	0,8222	0,8927
LEU344	0,8127	0,7937	0,8101	1,0157
HIE345	0,8824	0,8498	0,7972	1,0207
ASN348	1,0146	1,4818	0,8986	1,1811
HID359	4,6098	2,5474	2,0319	2,3109
ALA360	3,6088	2,3181	2,0193	2,0683
LEU362	2,1229	1,5898	1,962	1,8883
MET365	1,1022	1,1493	1,5397	1,3668
TYR366	1,0878	1,0688	1,3333	1,272
ILE369	0,757	0,7769	1,0501	0,8474

Residu	RMSF (Å)			
	ZINC96116483	ZINC08764772	ZINC98363864	ZINC96116578
SER66	1,2993	1,418	1,2771	1,3548
VAL83	0,7303	1,0697	0,7412	0,8875
LEU84	0,7491	1,0239	0,6715	0,7908
PHE167	1,1296	1,2817	0,9397	1,1288
GLU168	1,2262	1,3144	1,0715	1,3233
MET173	1,3208	1,4712	0,975	1,092
MET176	1,0015	1,3132	0,7971	0,9462
ASN180	1,1536	1,332	0,8169	0,9636
TRP341	1,1823	0,9646	0,9806	1,2639
LEU344	1,1483	1,0721	1,0213	1,2997
HIE345	1,0612	1,2013	1,0089	1,349
ASN348	1,2569	1,5179	1,2465	1,1991
HID359	2,3558	2,9445	2,5834	2,4522
ALA360	2,0095	2,4658	2,2725	2,1296
LEU362	2,1525	1,9187	1,886	2,3742
MET365	1,4058	1,2789	1,2816	1,6579
TYR366	1,4195	1,2114	1,2763	1,9187
ILE369	0,9217	0,9439	0,9144	1,0918

Lanjutan Lampiran 9...

Residu	RMSF (Å)			
	ZINC03831405	ZINC96116579	ZINC96116495	ZINC85878089
SER66	1,3331	1,2964	1,7568	1,444
VAL83	0,7726	0,8887	0,7311	0,9896
LEU84	0,7545	0,8354	0,6493	0,9756
PHE167	0,8522	1,2241	1,2009	1,043
GLU168	0,9961	1,3893	1,3093	1,1701
MET173	1,0415	1,088	1,214	1,3355
MET176	0,9615	1,0382	1,0533	1,3775
ASN180	0,98	1,1232	1,0472	1,3481
TRP341	1,0127	1,2126	1,1787	1,1964
LEU344	1,0646	1,3645	1,2722	1,0907
HIE345	1,0904	1,4542	1,1887	1,0949
ASN348	1,1427	1,2253	1,289	1,4976
HID359	3,2977	2,3375	2,2338	2,7686
ALA360	2,4249	2,1388	1,7719	2,5007
LEU362	2,675	1,9647	1,8765	2,7734
MET365	1,4562	1,5212	1,2642	1,9669
TYR366	1,6533	1,4436	1,2447	2,198
ILE369	1,637	1,2039	1,0961	1,3943

Lampiran 10 Tabel Ikatan Hidrogen Selama Simulasi 50 ns

Senyawa	Donor	Akseptor	Waktu ke- (ns)	Jarak (Å)	Sudut (°)
Ligan Alami ZMA	ASN348-HD21 ; -ND2	ZMA401-N17	20,297	2,915	162,46
	ZMA-H1 ; -N15	ASN348-OD1	15,287	2,86	152,69
	ZMA-H2 ; -N15	ASN348-OD1	9,951	2,863	153,63
	ZMA-H2 ; -N15	GLU168-OE1	2,295	2,828	157,74
	ZMA-H2 ; -N15	GLU168-OE2	1,836	2,836	157,52
	ZMA-H1 ; -N15	GLU168-OE2	1,727	2,831	159,47
	ZMA-H1 ; -N15	GLU168-OE1	1,336	2,831	159,97
	TYR366-HH ; -OH	ZMA401-N10	0,578	2,871	160,75
	LEU362-H ; -N	ZMA401-O4	0,219	2,924	155,09
	ZMA-H10 ; -O4	GLU168-OE2	0,114	2,687	162,85
	ASN348-HD21 ; -ND2	ZMA401-O25	0,092	2,9	141,79
	ZMA-H10 ; -O4	GLU168-OE1	0,066	2,685	162,78
	ASN348-HD21 ; -ND2	ZMA401-N15	0,057	2,932	149,13
	TYR366-HH ; -OH	ZMA401-O4	0,056	2,877	152,03
	ZMA-H2 ; -N15	ASN348-ND2	0,023	2,953	157,83
	ZMA-H1 ; -N15	HID359-NE2	0,016	2,938	166,67
	TYR366-HH ; -OH	ZMA401-N12	0,012	2,924	150,38
	ZMA-H10 ; -O4	TYR366-OH	0,005	2,813	149,51
	ZMA-H10 ; -O4	TRP363-O	0,005	2,882	153,87
	ZMA-H10 ; -O4	ALA360-O	0,003	2,76	156,79
	ZMA-H1 ; -N15	ASN348-ND2	0,002	2,962	137,68
	ZMA-H10 ; -O4	HID359-NE2	0,001	2,996	149,63
ZINC12560456	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O3	7,703	2,883	158,82
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N9	0,919	2,931	144,07
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-N9	0,495	2,916	152,14
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-O3	0,417	2,844	146,47
ZINC00848454	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-N16	15,596	2,912	154,1
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-O25	10,232	2,85	148,26
	RES401-H40 ; -O9	SER66-OG	10,197	2,745	160,94
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O25	1,523	2,857	155,18
	RES401-H40 ; -O9	ILE65-O	0,521	2,699	163,16
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N16	0,152	2,924	143,25
	TYR366-HH ; -OH	RES401-O9	0,045	2,864	150,33
	RES401-H48 ; -N23	VAL83-O	0,02	2,846	144,28
	SER66-HG ; -OG	RES401-O9	0,006	2,902	147,66
ZINC96115024	RES401-H53 ; -N30	LEU344-O	24,733	2,823	157,24
	PHE167-H ; -N	RES401-O18	20,055	2,885	161,54
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N23	9,88	2,916	158,29
	SER66-HG ; -OG	RES401-O8	2,792	2,767	155,57
	TYR366-HH ; -OH	RES401-O8	0,324	2,789	158,26

	TYR8-HH ; -OH	RES401-O8	0,276	2,766	157,44
	SER66-HG ; -OG	RES401-O6	0,093	2,882	154,8
	TYR366-HH ; -OH	RES401-O6	0,027	2,929	150,71
	RES401-H44 ; -N19	MET365-O	0,009	2,923	142,18
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N30	0,007	2,945	142,14
	RES401-H44 ; -N19	LEU344-O	0,003	2,892	145,5
	SER66-H ; -N	RES401-O8	0,001	2,867	136,22
	RES401-H53 ; -N30	ASN348-OD1	0,001	2,972	139,95
	RES401-H53 ; -N30	ASN348-ND2	0,001	2,983	152,01
ZINC96116483	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N20	0,474	2,927	157,24
	SER66-HG ; -OG	RES401-O6	0,365	2,796	158,47
	HIE345-HE2 ; -NE2	RES401-O15	0,231	2,845	151,38
	GLU168-H ; -N	RES401-O6	0,118	2,914	162,69
	LYS152-HZ1 ; -NZ	RES401-O6	0,046	2,867	150,79
	HIE345-HE2 ; -NE2	RES401-N20	0,046	2,9	155,25
	SER66-HG ; -OG	RES401-O7	0,016	2,895	153,2
	HIE345-HE2 ; -NE2	RES401-N27	0,002	2,946	147,15
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-O6	0,001	2,776	171,62
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-O7	0,001	2,818	171,81
	HID359-HD1 ; -ND1	RES401-O6	0,001	2,86	148,01
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O12	0,001	2,963	137,96
	RES401-H49 ; -N27	ASN348-OD1	8,37	2,862	153,76
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O1	5,696	2,854	162,53
ZINC08764772	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-O1	1,198	2,803	158,84
	PHE167-H ; -N	RES401-N20	0,108	2,939	160,04
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N20	0,045	2,931	152,33
	RES401-H33 ; -N7	ALA80-O	0,026	2,883	152,35
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-N20	0,013	2,921	155,81
	RES401-H49 ; -N27	ASN348-ND2	0,004	2,951	152,69
	RES401-H49 ; -N27	LEU344-O	0,003	2,876	154,23
	RES401-H49 ; -N27	MET365-O	0,001	2,691	146,84
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N27	0,001	2,961	152,93
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O5	17,564	2,849	159,79
ZINC98363864	GLU168-H ; -N	RES401-O15	6,462	2,884	159,5
	PHE167-H ; -N	RES401-O15	1,556	2,867	155,34
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O15	1,424	2,881	156,13
	TYR366-HH ; -OH	RES401-O1	0,777	2,75	164,08
	RES401-H35 ; -N16	GLU168-OE1	0,627	2,855	157,75
	RES401-H35 ; -N16	ASN348-OD1	0,447	2,872	148,72
	RES401-H35 ; -N16	GLU168-OE2	0,439	2,88	163,71
	SER66-HG ; -OG	RES401-O1	0,136	2,708	159,59
	RES401-H28 ; -N8	TYR366-OH	0,13	2,905	152,39
	RES401-H28 ; -N8	GLU168-OE1	0,119	2,832	148,16

ZINC96116578	THR351-HG1 ; -OG1	RES401-O15	0,076	2,764	160,1
	RES401-H28 ; -N8	GLU168-OE2	0,028	2,841	150,08
	TYR366-HH ; -OH	RES401-O15	0,006	2,782	161,45
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-O5	0,001	2,826	152,53
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N22	15,238	2,909	155,6
	GLU168-H ; -N	RES401-O11	9,921	2,895	162,91
	RES401-H34 ; -N3	ASN348-OD1	7,023	2,854	161,23
	TYR366-HH ; -OH	RES401-O11	6,315	2,745	154,69
	PHE167-H ; -N	RES401-O11	4,002	2,844	149,27
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-N22	2,787	2,917	160,53
	RES401-H45 ; -N18	GLU168-OE1	2,561	2,84	152,5
	RES401-H45 ; -N18	GLU168-OE2	2,203	2,841	151,93
	TYR366-HH ; -OH	RES401-O5	1,568	2,751	159,92
	RES401-H50 ; -N29	TYR366-OH	1,563	2,894	150,55
	RES401-H50 ; -N29	LEU344-O	0,119	2,808	151,02
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O5	0,03	2,896	143,12
	ASP169-H ; -N	RES401-O11	0,02	2,951	145,25
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N29	0,013	2,954	157,66
	HID359-HD1 ; -ND1	RES401-O20	0,012	2,822	146,55
	RES401-H40 ; -N9	TYR366-OH	0,012	2,891	143,28
ZINC03831405	RES401-H40 ; -N9	GLU168-OE2	0,005	2,94	156,88
	RES401-H40 ; -N9	GLU168-OE1	0,003	2,931	155,39
	GLU168-H ; -N	RES401-O5	0,002	2,919	151,99
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-O5	0,001	2,96	161,37
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N16	9,058	2,92	152,6
	RES401-H40 ; -O12	MET365-O	0,196	2,847	149,37
	RES401-H40 ; -O12	ASN348-OD1	0,081	2,772	156,13
	ALA360-H ; -N	RES401-O12	0,038	2,932	157,44
	HID359-HD1 ; -ND1	RES401-O12	0,035	2,891	154,18
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O12	0,026	2,921	158,49
ZINC96116579	RES401-H40 ; -O12	ALA368-O	0,007	2,821	159,45
	RES401-H40 ; -O12	ILE347-O	0,002	2,902	151
	SER66-HG ; -OG	RES401-O21	0,001	2,891	138,23
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-N16	0,001	2,936	167,25
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O20	15,288	2,846	159,99
	RES401-H50 ; -N29	GLU168-OE2	7,159	2,81	158,45
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-O5	6,968	2,85	161,49
	RES401-H50 ; -N29	GLU168-OE1	6,942	2,81	158,56
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-O5	1,553	2,829	162,12
	RES401-H34 ; -N3	TYR366-OH	1,059	2,913	159,61
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-O20	0,924	2,84	162,16
	RES401-H50 ; -N29	HID359-NE2	0,883	2,919	158,74
	RES401-H34 ; -N3	HID359-NE2	0,555	2,915	157,69

ZINC96116495	TYR366-HH ; -OH	RES401-N22	0,447	2,842	156,63
	RES401-H34 ; -N3	SER66-OG	0,333	2,924	162,61
	RES401-H50 ; -N29	HID359-ND1	0,047	2,947	145,7
	RES401-H50 ; -N29	SER66-O	0,022	2,814	150,92
	HIE345-HE2 ; -NE2	RES401-O20	0,021	2,843	146,16
	RES401-H45 ; -N18	HIE345-ND1	0,015	2,929	160,96
	HID359-HD1 ; -ND1	RES401-N22	0,013	2,866	150,94
	GLU168-H ; -N	RES401-O5	0,013	2,912	152,98
	GLU168-H ; -N	RES401-N22	0,009	2,935	156,95
	RES401-H34 ; -N3	ILE65-O	0,004	2,907	159,29
	SER66-HG ; -OG	RES401-O11	0,001	2,756	156,64
	TYR366-HH ; -OH	RES401-O11	0,001	2,805	165,74
	ASN348-HD21 ; -ND2	RES401-N3	0,001	2,914	167,84
	RES401-H45 ; -N18	HIE345-NE2	0,001	2,927	159,31
	RES401-H50 ; -N29	ILE65-O	0,001	2,935	137,27
	RES401-H54 ; -N28	GLU168-OE2	10,701	2,82	156,41
	RES401-H43 ; -N16	GLU168-OE1	6,248	2,85	160,08
	RES401-H54 ; -N28	GLU168-OE1	5,946	2,839	153,68
	LEU362-H ; -N	RES401-O6	3,561	2,897	153,68
	RES401-H43 ; -N16	GLU168-OE2	3,536	2,852	158,64
	RES401-H43 ; -N16	ALA360-O	2,969	2,872	159,35
	RES401-H54 ; -N28	HID359-NE2	0,63	2,926	154,11
	GLU168-H ; -N	RES401-O15	0,596	2,909	160,32
	RES401-H43 ; -N16	HID359-O	0,315	2,879	157,11
	RES401-H43 ; -N16	HID359-NE2	0,192	2,93	157,62
	LEU362-H ; -N	RES401-O7	0,086	2,932	162,87
	LEU362-H ; -N	RES401-O15	0,085	2,892	152,05
	HID359-H ; -N	RES401-O6	0,048	2,901	158,17
	HID359-HD1 ; -ND1	RES401-O15	0,04	2,85	148,62
	TRP363-HE1 ; -NE1	RES401-O6	0,038	2,867	155,12
	RES401-H54 ; -N28	HID359-ND1	0,019	2,947	158,83
	PHE167-H ; -N	RES401-O15	0,012	2,865	149,11
	LYS152-HZ1 ; -NZ	RES401-O15	0,011	2,84	150,33
	RES401-H54 ; -N28	ASN348-OD1	0,007	2,785	146,89
	RES401-H54 ; -N28	ASN348-ND2	0,006	2,936	152,81
	LYS152-HZ3 ; -NZ	RES401-O15	0,005	2,882	147,34
	LYS152-HZ3 ; -NZ	RES401-O6	0,005	2,884	155,8
	LYS152-HZ1 ; -NZ	RES401-O6	0,004	2,854	150,7
	LYS152-HZ2 ; -NZ	RES401-O6	0,004	2,909	148,82
	TRP363-H ; -N	RES401-O6	0,004	2,928	167,87
	HID359-H ; -N	RES401-O12	0,004	2,959	146,85
	LYS152-HZ2 ; -NZ	RES401-O15	0,003	2,857	154,35
	HID359-H ; -N	RES401-O15	0,001	2,814	152,52

ZINC85878089	ASP169-H ; -N	RES401-O15	0,001	2,911	163,18
	RES401-H43 ; -N16	HID359-ND1	0,001	2,919	175,59
	HID359-HD1 ; -ND1	RES401-O12	0,001	2,946	139,43
	ASN348-HD22 ; -ND2	RES401-N28	0,001	2,952	139,47
	HID359-H ; -N	RES401-O7	0,001	2,997	164,31
	THR351-HG1 ; -OG1	UNK401-O18	0,834	2,725	163,03
	ASN144-HD22 ; -ND2	UNK401-O18	0,4	2,826	161,03
	MET173-H ; -N	UNK401-O2	0,312	2,92	153,79
	ASN174-HD22 ; -ND2	UNK401-O8	0,182	2,855	158,07
	ASN174-HD22 ; -ND2	UNK401-O18	0,1	2,837	164,45
	ASN174-H ; -N	UNK401-O8	0,071	2,894	150,5
	UNK401-H43 ; -N19	ASN144-OD1	0,031	2,897	153,12
	ASN174-HD21 ; -ND2	UNK401-O8	0,024	2,874	156,92
	ASN174-HD22 ; -ND2	UNK401-O2	0,024	2,911	151,77
	UNK401-H50 ; -N29	GLU168-O	0,022	2,906	151,77
	UNK401-H29 ; -N22	ASN144-OD1	0,019	2,873	156,21
	UNK401-H43 ; -N19	THR351-O	0,017	2,908	153,92
	ASN144-HD21 ; -ND2	UNK401-O2	0,014	2,865	156,18
	UNK401-H29 ; -N22	PRO355-O	0,014	2,918	154,54
	ASN174-HD22 ; -ND2	UNK401-O6	0,011	2,944	144,87
	UNK401-H50 ; -N29	ASN144-O	0,009	2,891	144,59
	ASN174-HD21 ; -ND2	UNK401-O2	0,007	2,874	152,08
	LYS149-HZ3 ; -NZ	UNK401-N29	0,006	2,946	145,97
	UNK401-H29 ; -N22	THR351-O	0,004	2,898	150,59
	UNK401-H50 ; -N29	ASN144-ND2	0,004	2,923	151,95
	MET173-H ; -N	UNK401-O6	0,004	2,937	150,82
	ASN144-HD21 ; -ND2	UNK401-O18	0,003	2,835	152,31
	UNK401-H50 ; -N29	ASN174-OD1	0,003	2,892	159,65
	UNK401-H50 ; -N29	ASN144-OD1	0,003	2,918	150,75
	MET173-H ; -N	UNK401-O8	0,003	2,941	141,72
	LYS149-HZ1 ; -NZ	UNK401-N29	0,003	2,956	148,15
	ASN144-HD21 ; -ND2	UNK401-N22	0,002	2,862	137,8
	ASN174-H ; -N	UNK401-O2	0,002	2,897	147,06
	LYS149-HZ1 ; -NZ	UNK401-N22	0,002	2,944	138,81
	UNK401-H29 ; -N22	ASN144-ND2	0,002	2,965	150,44
	ASN144-HD21 ; -ND2	UNK401-N19	0,002	2,978	151,92
	UNK401-H50 ; -N29	ASN174-ND2	0,002	2,981	162,08
	UNK401-H43 ; -N19	ASN144-ND2	0,002	2,994	165,94
	UNK401-H29 ; -N22	ASN174-ND2	0,001	2,807	141,53
	UNK401-H43 ; -N19	THR351-OG1	0,001	2,895	142,12
	ASN174-HD22 ; -ND2	UNK401-N29	0,001	2,909	149,17
	ASN174-HD21 ; -ND2	UNK401-O6	0,001	2,91	147,6

UNK401-H29 ; -N22	GLN147-OE1	0,001	2,973	152,78
LYS149-HZ3 ; -NZ	UNK401-N22	0,001	2,999	140,07

Lampiran 11 Rincian Prosedur Penelitian

Persiapan Reseptor

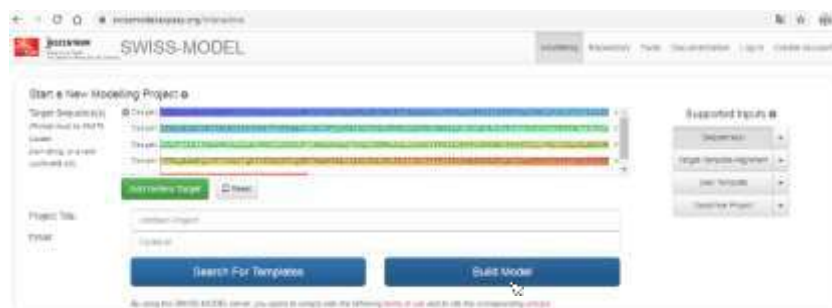
Struktur target yang digunakan yaitu reseptor adenosin A_{2A} diunduh dari website *Protein Data Bank* <https://www.rcsb.org/> dengan kode 5IU4 dan format file FASTA (*.txt).



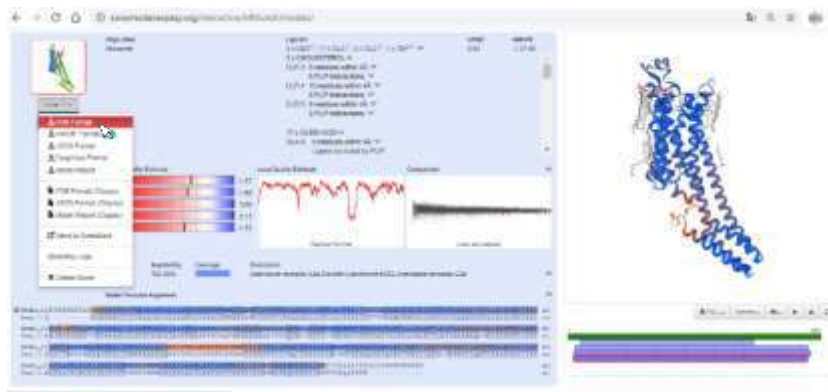
Kemudian dilakukan perbaikan terhadap struktur reseptor tersebut menggunakan pemodelan homologi berbasis web yaitu SWISS MODEL <https://swissmodel.expasy.org/>.



- Dipilih **Start Modelling** untuk memulai pemodelan homologi.
- *Target sequence* diinput dalam format FASTA yang tadi sudah diunduh.



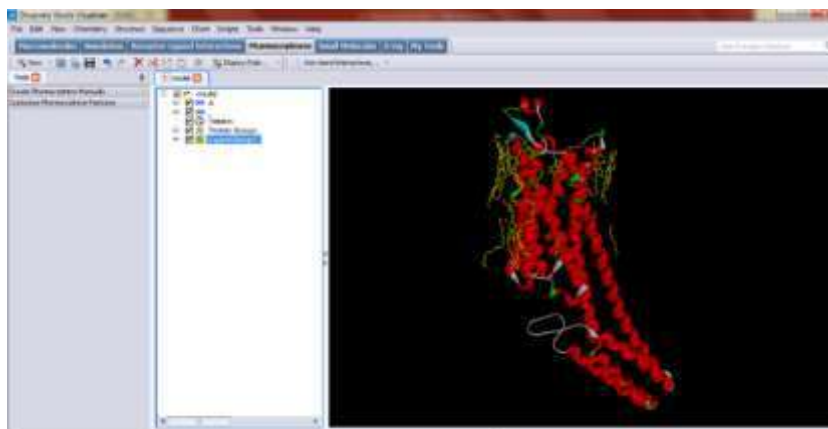
- Dipilih **Build Model**. Secara otomatis, sistem mencari dan membangun beberapa model yang disesuaikan dengan komponen pada *target sequence*.



- Setelah diperoleh model yang dirasa sesuai, model diunduh dalam format PDB.

Persiapan reseptor menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* 2016 dengan memisahkan reseptor dengan ligan.

- File “model.pdb” dibuka menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* 2016.



- Komponen reseptor dipisahkan dengan ligan dengan cara dipilih menu **View => Hierarchy**. Disorot pada bagian ligan yang akan dihapus, kemudian ditekan tombol **delete**. Setelah itu, file reseptor disimpan dalam format PDB.

Analisis struktur hasil pemodelan homologi dilakukan menggunakan PROCHECK <https://servicesn.mbi.ucla.edu/PROCHECK/>.

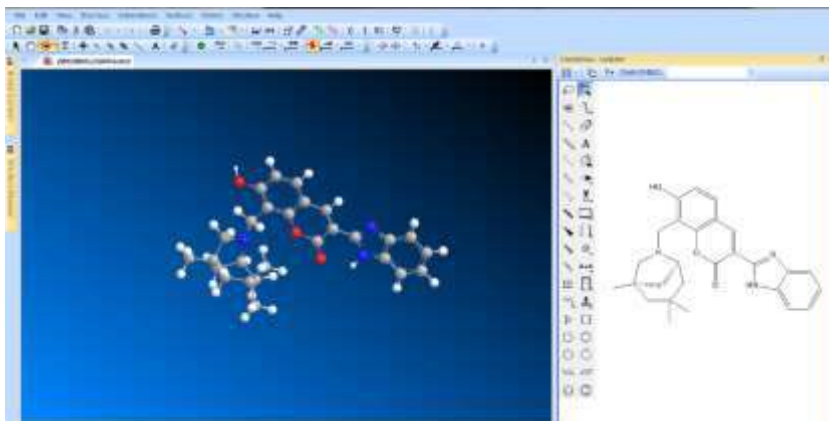


- [illegible]

- ## Persiapan Ligan

-
- The screenshot shows the PubChem entry for ZINC1799120. The chemical structure is a 2D ball-and-stick model of a complex organic molecule. The name 'ZINC1799120' is prominently displayed at the top. Below the name, there is a table with columns for Name, Molecular Weight, Molecular Weight, Molecular Weight, Molecular Weight, and Molecular Weight. The table contains several rows of data, including the molecular weight (326.39) and the molecular weight (326.39). The chemical structure is shown as a 2D ball-and-stick model.

86

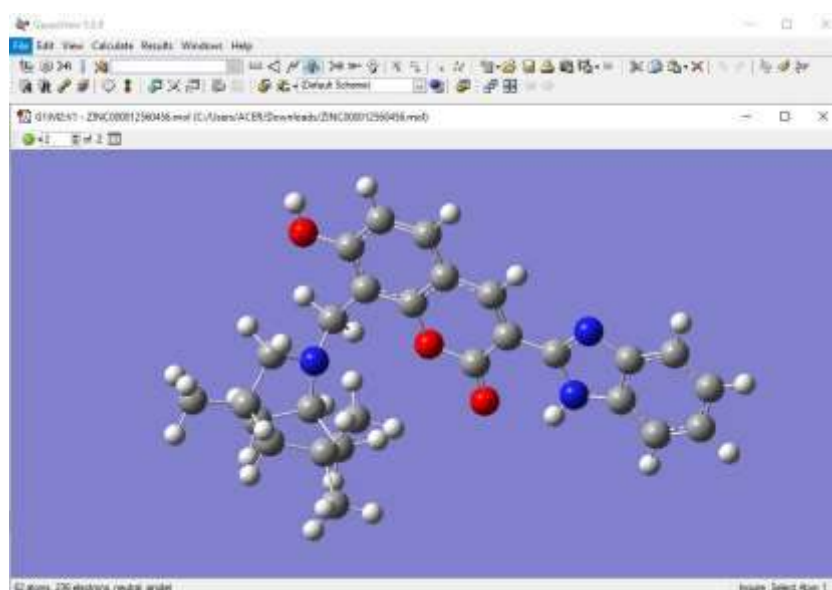


File gambar struktur 3D disimpan dalam format MOL disesuaikan dengan jenis file pada perangkat lunak *Gaussian09* dan *GaussView v.5.0.8*.

Optimasi Geometri

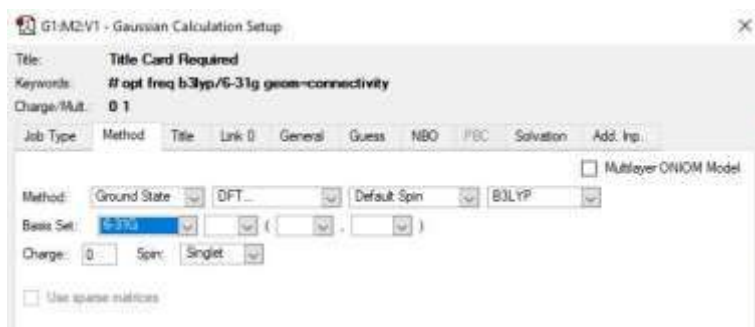
Dilakukan optimasi geometri pada senyawa uji menggunakan perangkat lunak *Gaussian09* dan *GaussView v.5.0.8*.

- File senyawa uji dalam format MOL dibuka menggunakan perangkat lunak *GaussView v.5.0.8*.

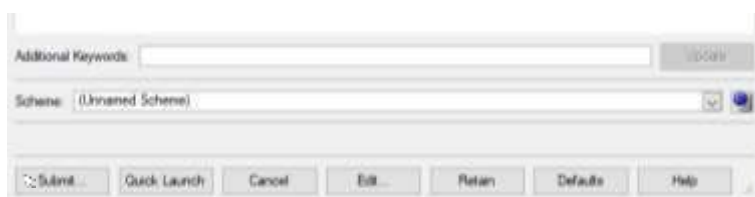


Dilakukan optimasi geometri pada senyawa uji menggunakan metode *Density Functional Theory* (DFT), fungsi B3LYP dan basis set 6-31G.

- Dipilih menu **Calculate => Gaussian Calculate Setup**. Pada tab **Job Type** dipilih **Opt+Freq**. Pada tab **Method** dipilih metode **DFT** dengan fungsi **B3LYP** dan basis set **6-31G**.



- Dipilih **Submit**, kemudian disimpan *checkpoint* optimasi senyawa uji dengan tipe file **Gaussian Input File (*.gjf)**.

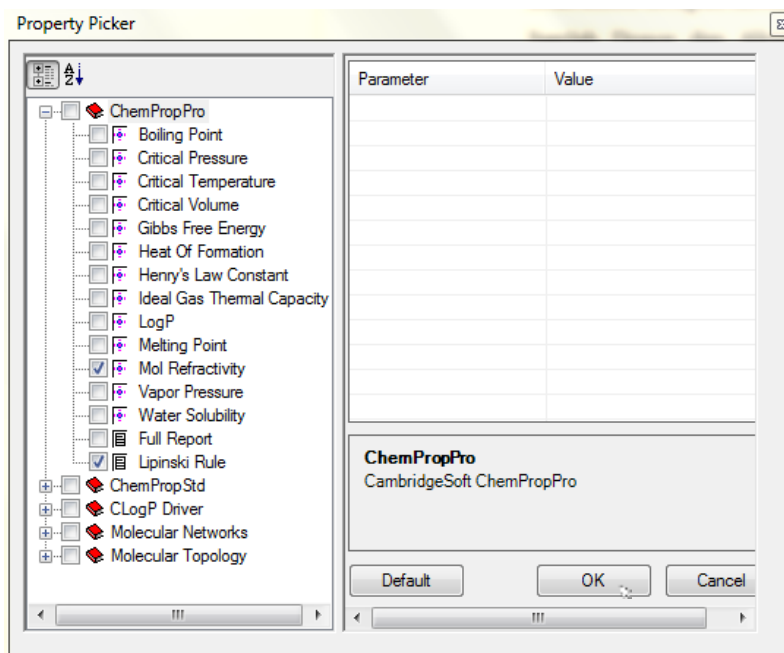


- Dipilih **Ok** pada kotak dialog **Run Gaussian** untuk memproses **Opt+freq**.
- Setelah proses selesai dipilih file dengan tipe **Gaussian Output File (*.log)** pada kotak dialog **Gaussian Job Completed**, kemudian dipilih **Ok**.
- File dengan format LOG disimpan ulang dengan tipe file **MDL Mol File (*.mol)** untuk penentuan parameter sifat fisikokimia dan **Sybyl Mol2 File (*.mol2)** untuk *docking* senyawa uji.

Penentuan Parameter Sifat Fisikokimia

Senyawa uji dengan tipe file (*.mol) dibuka menggunakan perangkat lunak **Chem3D** dari **ChemOffice v.12.0.2**. Penentuan parameter fisikokimia meliputi Koefisien Partisi (CLogP), Bobot Molekul (BM), Jumlah Donor dan Akseptor Hidrogen serta Refraktivitas Molar (MR).

- Setelah senyawa uji dengan format MOL dibuka, kemudian dipilih menu **Calculations => Compute Properties**.
- Pada kotak dialog **Property Picker**, dipilih sifat fisikokimia **Mol Refractivity** dan **Lipinski Rule**.



- Kemudian setelah dipilih **Ok** akan muncul data sifat fisikokimia yang dimaksud.

```

----- Property Broker -----
Model: ZINC000012560456.mol

ChemPropPro: Mol Refractivity = 127.199 cm^3/mol
ChemPropPro: Lipinski Rule = 443.221; 5; 2; 3; 6.209
-----

```

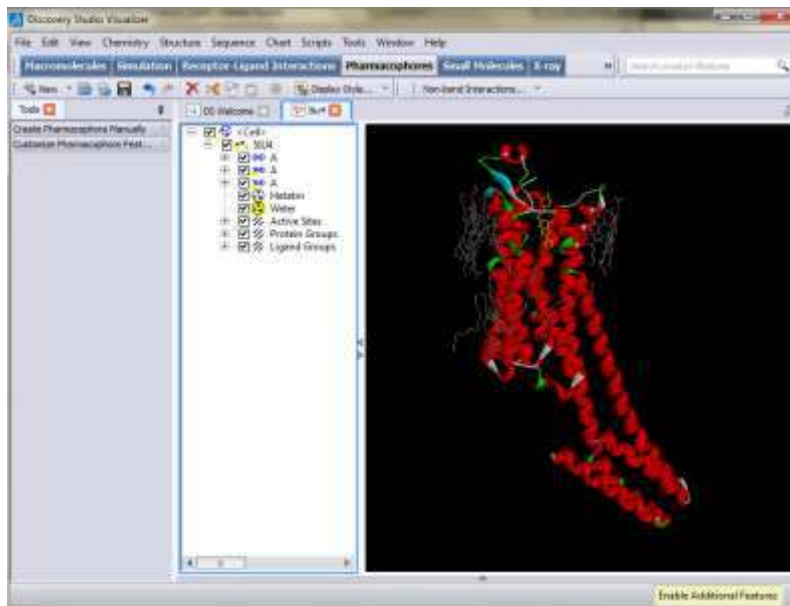
Molecular Docking

Terlebih dahulu dilakukan persiapan terhadap reseptor dan ligan yang akan digunakan.

- Diunduh file PDB struktur kristal kompleks reseptor adenosin A_{2A} dengan ZM241385 (ZMA) sebagai ligan inhibitorynya (PDB ID : 5IU4) dari <https://www.rcsb.org/structure/5IU4>.



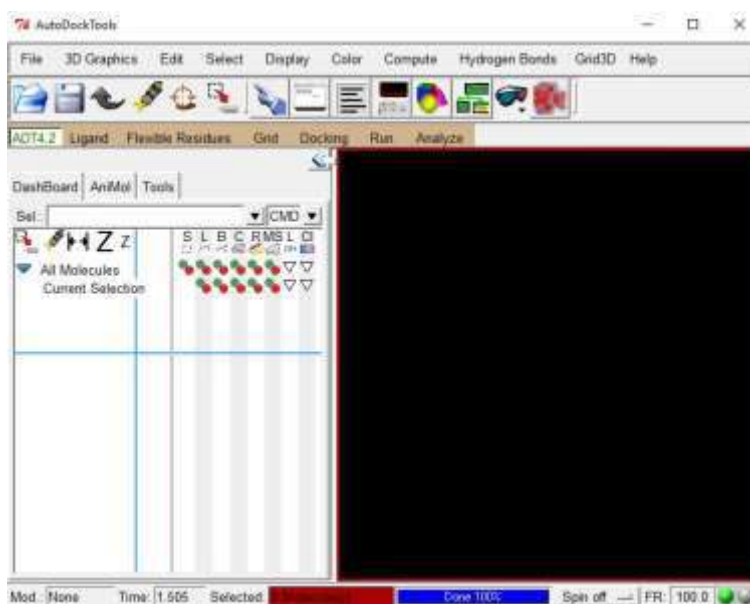
- File **5IU4.pdb** yang sudah diunduh, kemudian dibuka menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* 2016.



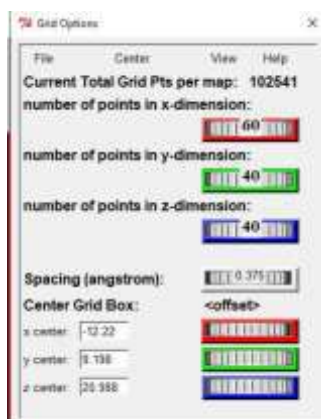
- Dilakukan pemisahan antara komponen reseptor dengan ligan inhibitorynya (ZMA), serta dihilangkan muatan ion dan komponen airnya dengan cara dipilih menu **View** => **Hierarchy**. Kemudian disorot pada bagian ligan ZMA, ion Na dan molekul air yang akan dihapus, kemudian ditekan tombol **delete**. Setelah itu, file reseptor disimpan dalam format PDB.
- Dilakukan hal yang sama pada pemisahan ligan alaminya, dimana semua komponen pada kompleks struktur kristal **5IU4.pdb** dihapus kecuali ligan ZMA. Setelah itu, file ligan disimpan dalam format MOL2.

Setelah semua komponen disiapkan, dilanjutkan pada proses *docking* menggunakan perangkat lunak *Autodock v.4.2.3*.

- Dibuka perangkat lunak *Autodock v.4.2.3*.



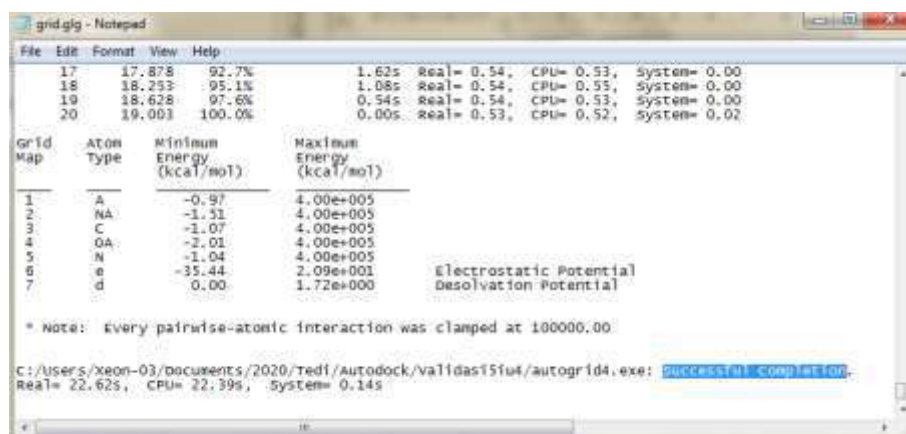
- Dilakukan pengaturan alamat folder kerja untuk mempermudah mencari dan menemukan file, dengan cara dipilih menu **File => Preference => Set**. Pada kotak dialog **Set User Preferences** bagian **Startup Directory** disesuaikan dengan alamat folder kerja, kemudian dipilih **Set => Dismiss**.
- Dibuka file reseptor yang sudah dipisahkan dari ligan alaminya, dengan cara dipilih menu **File => Read Molecule**. Kemudian dipilih file reseptor dengan format PDB. Dilakukan penambahan atom hidrogen dan muatan parsial pada reseptor dengan cara dipilih menu **Edit => Hydrogens => Add**. Dipilih **Polar Only => Ok**. Dipilih kembali menu **Edit => Hydrogens => Merge Non-Polar**. Selanjutnya, penambahan muatan parsial dilakukan dengan cara dipilih menu **Edit => Charges => Compute Gasteiger => Ok**.
- Diinput file ligan dalam format MOL2, dengan cara dipilih tab **Ligand => Input => Open**. Dipilih file ligan yang sudah disiapkan. Kemudian dilakukan penentuan sudut torsi pada ligan yang dapat berotasi dengan cara dipilih tab **Ligand => Torsion Tree => Detect Root**. Dipilih kembali menu **Ligand => Torsion Tree => Choose Torsion**. Dipastikan jumlah ikatan yang berotasi maksimum, namun tidak melebihi 32. Kemudian dipilih **Done**. Persiapan ligan disimpan dalam format PDBQT dengan cara dipilih tab **Ligand => Output => Save PDBQT**.
- Dilakukan penentuan *grid box* dengan cara dipilih tab **Grid => Macromolecule => Choose**, kemudian akan diminta untuk menyimpan file reseptor dalam format PDBQT. Dipilih kembali tab **Grid => Set Map Types => Choose Ligand**, dipilih file ligan => **Select Ligand**. Selanjutnya, dipilih kembali tab **Grid => Grid Box**. Ukuran dan posisi *grid box* disesuaikan dengan posisi ligan alami pada area *binding site* reseptor target. Apabila sudah selesai diatur, dipilih **File => Close Saving Current**. Kemudian dipilih kembali tab **Grid => Output => Save GPF**. File parameter *grid* disimpan dengan format GPF (*extension .gpf* ditulis manual).



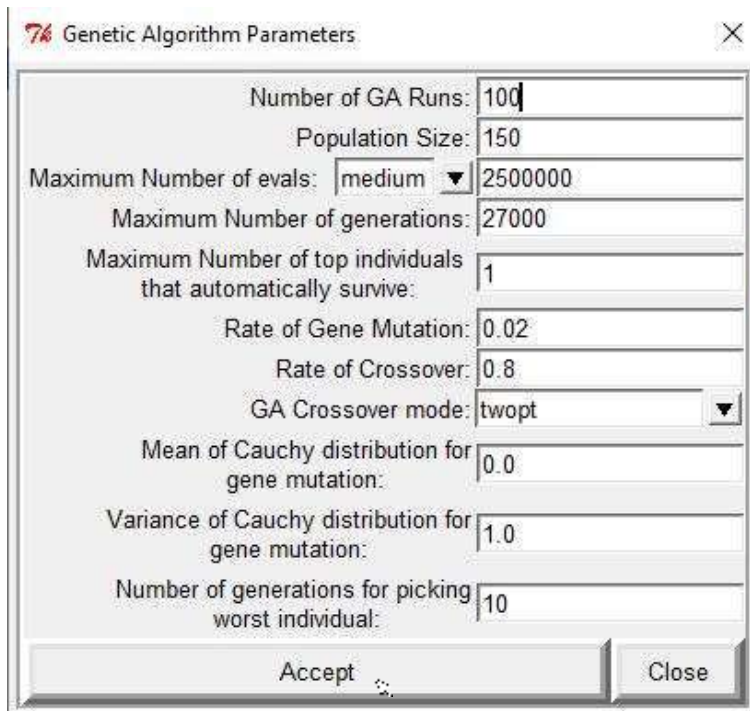
- Program *autogrid* dijalankan dengan cara dipilih tab **Run => Run Autogrid**. Pada kotak dialog **Run Autogrid** bagian **Program Pathname => Browse => autogrid4.exe**, pada bagian **Parameter Filename => Browse => grid.gpf**. Secara otomatis pada bagian **Log Filename** akan muncul sebagai file outputnya. Pada bagian **Cmd**, dihapus alamat folder kerja pada bagian ***.gpf** dan ***.glg**. Dipilih **Launch**, kemudian ditunggu sampai kotak dialog **Autodock Process Manager** menghilang.



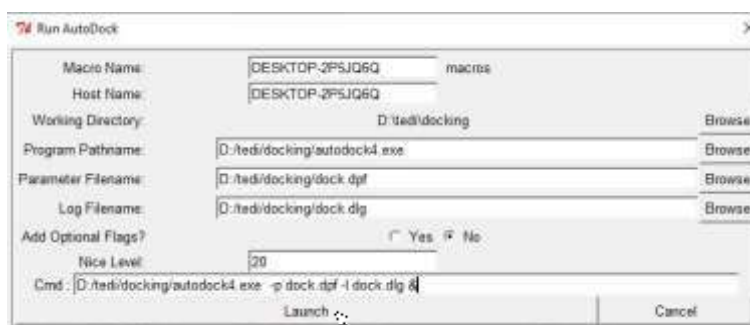
- Output **Autogrid** dapat dilihat dari file ***.glg** di folder kerja dengan menggunakan **Notepad**. **Autogrid** dikatakan berhasil apabila terdapat tulisan “**Successful Completion**”.



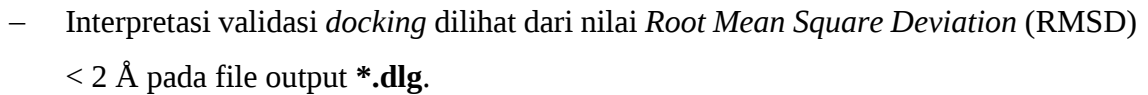
- Dilakukan proses *docking* ligand terhadap reseptor target dengan cara dipilih pada tab **Docking => Macromolecule => Set Rigid Filename**, dipilih file reseptor dalam format PDBQT => **Open**. Dipilih lagi tab **Docking => Ligand => Choose**, dipilih file ligan => **Select Ligand => Accept**. Selanjutnya dilakukan pengaturan parameter *docking* dengan cara dipilih kembali tab **Docking => Search Parameter => Genetic Algorithm**. Pada kotak dialog **Genetic Algorithm Parameters** bagian **Number of GA Runs** diisi 100, pada bagian **Population Size** diisi 150 dan pada bagian **Maximum Number of evals** dipilih **medium**. Bagian yang lain dibiarkan *default*. Kemudian dipilih **Accept**.



- Dipilih kembali tab **Docking** => **Docking Parameters** => **Accept**. Kemudian file parameter *docking* disimpan dengan cara dipilih tab **Docking** => **Output** => **Lamarckian GA**. File disimpan dengan format DPF (*extension .dpf* ditulis manual).
- Program *autodock* dijalankan dengan cara dipilih tab **Run** => **Run Autodock**. Pada kotak dialog **Run Autodock** bagian **Program Pathname** => **Browse** => **autodock.exe**, pada bagian **Parameter Filename** => **Browse** => **dock.dpf**. Secara otomatis pada bagian **Log Filename** akan muncul sebagai file outputnya. Pada bagian **Cmd**, dihapus alamat folder kerja pada bagian ***.dpf** dan ***.dlg**. Dipilih **Launch**, kemudian ditunggu sampai kotak dialog **Autodock Process Manager** menghilang.



- Output **Autodock** dapat dilihat dari file ***.dlg** di folder kerja dengan menggunakan *Notepad*. **Autodock** dikatakan berhasil apabila terdapat tulisan “**Successful Completion**”.

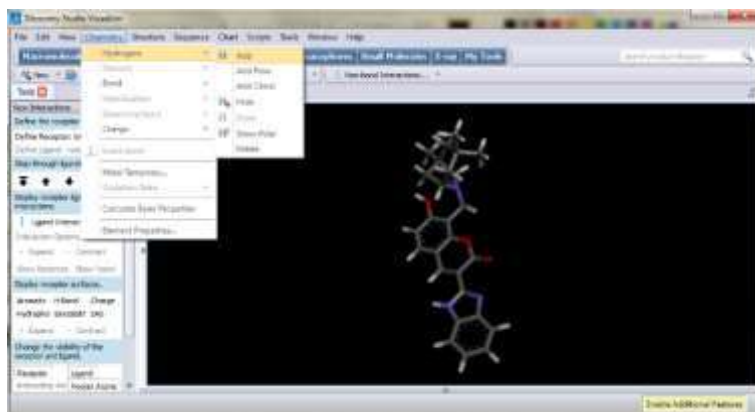


- Sedangkan interpretasi *docking* senyawa uji dilihat dari nilai **Free Energy of Binding** dan **Inhibition Constant** pada file output *.dlg.

- Untuk mengetahui interaksi ikatan yang terjadi pada konformasi terbaik dari hasil *docking* dilakukan dengan cara dibuka hasil *docking* senyawa uji pada file ***.dlg**, kemudian dipilih model konformasi dengan energi terendah (**Find : Lowest energy**).

Simulasi Dinamika Molekul

1. Dilakukan preparasi reseptor dan ligan menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* 2016.
 - Digunakan file reseptor yang telah diperbaiki melalui pemodelan homologi, dipisahkan dari ligan alaminya, diberi nama **5iu4.pdb**.
 - Pada preparasi ligan, digunakan konformasi ligan hasil *docking* terbaik (*lowest energy*) kemudian ditambahkan atom hidrogen (*All*), setelah itu disimpan dengan format PDB (contoh: z56.pdb).



2. Struktur reseptor diperbaiki menggunakan AMBER v.18.
 - File reseptor dan ligan uji disiapkan dalam satu folder kerja, kemudian ditekan **Klik Kanan => Open in Terminal**.



- Terminal secara otomatis akan menunjukkan lokasi dari folder kerja, dilanjutkan dengan :

```
$ grep ATOM 5iu4.pdb > 5iu4_rec.pdb
$ pdb4amber -i 5iu4_rec.pdb --reduce -o 5iu4_amber.pdb
$ tleap
  ➤ source leaprc.protein.ff14SB
  ➤ x = loadpdb 5iu4_amber.pdb
  ➤ check x
```

- savepdb x 5iu4_fix.pdb
- quit

3. Dilakukan parameterisasi ligan

- Terminal secara otomatis akan menunjukkan lokasi dari folder kerja, dilanjutkan dengan :

```
$ antechamber -i z56.pdb -fi pdb -o z56.mol2 -fo mol2 -c bcc -s 2
```

```
$ parmchk2 -i z56.mol2 -f mol2 -o z56.frcmod
```

```
$ tleap
```

- source leaprc.protein.ff14SB
- source leaprc.gaff
- Z56 = loadmol2 z56.mol2
- loadamberparams z56.frcmod
- check Z56
- saveoff Z56 z56.lib
- saveamberparm Z56 z56.prmtop z56.inpcrd
- quit

4. File reseptor dan ligan diunggah ke **Leap**

- Terminal secara otomatis akan menunjukkan lokasi dari folder kerja, dilanjutkan dengan :

```
$ tleap
```

- source leaprc.protein.ff14SB
- source leaprc.gaff
- loadoff z56.lib
- loadamberparams z56.frcmod
- LIG = loadmol2 z56.mol2
- REC = loadpdb 5iu4_fix.pdb
- complex = combine {REC LIG}
- check complex
- saveamberparm complex complex.prmtop complex.inpcrd
- savepdb complex complex.pdb

Leap tidak dikeluarkan dulu

5. Dilakukan preparasi topologi dinamika molekul

- charge complex (**Tips** : - => **Na+** / + => **Cl-**)
- source leaprc.water.tip3p
- addions complex Cl- 0
- charge complex
- solvatebox complex TIP3PBOX 10.0
- check complex
- saveamberparm complex solvated.prmtop solvated.inpcrd
- savepdb complex solvated.pdb
- quit

6. Dilakukan minimisasi sistem

Disiapkan terlebih dahulu file input (diketik di *Notepad*)

min1.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
&cntrl
imin=1,maxcyc=1000,ncyc=1000,
cut=9.0,ntb=1,
ntc=2,ntf=2,
ntpr=100,
ntr=1, restraintmask=':1-401', restraint_wt=500,
/
```

min2.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
&cntrl
imin=1,maxcyc=2000,ncyc=1000,
cut=9.0,ntb=1,
ntc=2,ntf=2,
ntpr=100,
ntr=1, restraintmask=':1-400@CA,C,O,N,H', restraint_wt=500,
/
```

min3.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
&cntrl
imin=1,maxcyc=1000,ncyc=0,
cut=9.0,ntb=1,
ntc=2,ntf=2,
ntpr=100,
/
```

Catatan: restraintmask min1.in (1-401: urutan atom kompleks);
min2.in (1-400: urutan asam amino reseptor saja)
(dibuka file complex.pdb).

- Terminal secara otomatis akan menunjukkan lokasi dari folder kerja, dilanjutkan dengan :

```
$ mpiexec -n 4 pmemd.MPI -O -i min1.in -o min1.out -p solvated.prmtop -c
solvated.inpcrd -x min1.crd -r min1.rst -ref solvated.inpcrd
```

```
$ mpiexec -n 4 pmemd.MPI -O -i min2.in -o min2.out -p solvated.prmtop -c
min1.rst -x min2.crd -r min2.rst -ref min1.rst
```

```
$ mpiexec -n 4 pmemd.MPI -O -i min3.in -o min3.out -p solvated.prmtop -c
min2.rst -x min3.crd -r min3.rst
```

7. Dilakukan pemanasan sistem

Disiapkan terlebih dahulu file input (diketik di *Notepad*)

heat1.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
&cntrl
imin=0, ntx=1, irest=0,
ntrpr=20, ntwr=2000, ntwx=20,
nstlim=20000, dt=0.001,
ntt=3, gamma_ln=1, temp0=100, tempi=0,
ntb=1, cut=9, ntf=1,
ntr=1, restraintmask=':1-400@CA,C,N', restraint_wt=5,
/
```

heat2.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
&cntrl
imin=0, ntx=5, irest=1,
ntrpr=20, ntwr=2000, ntwx=20,
nstlim=20000, dt=0.001,
ntt=3, gamma_ln=1, temp0=200, tempi=100,
ntb=1, cut=9, ntf=1,
ntr=1, restraintmask=':1-400@CA,C,N', restraint_wt=5,
/
```

heat3.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
&cntrl
imin=0, ntx=5, irest=1,
ntrpr=20, ntwr=2000, ntwx=20,
nstlim=20000, dt=0.001,
ntt=3, gamma_ln=1, temp0=310, tempi=200,
ntb=1, cut=9, ntf=1,
ntr=1, restraintmask=':1-400@CA,C,N', restraint_wt=5,
/
```

– Dilanjutkan dengan memberikan perintah pada terminal:

```
$ pmemd.cuda -O -i heat1.in -o heat1.out -p solvated.prmtop -c min3.rst -x
heat1.crd -r heat1.rst -ref min3.rst
$ pmemd.cuda -O -i heat2.in -o heat2.out -p solvated.prmtop -c heat1.rst -x
heat2.crd -r heat2.rst -ref heat1.rst
$ pmemd.cuda -O -i heat3.in -o heat3.out -p solvated.prmtop -c heat2.rst -x
heat3.crd -r heat3.rst -ref heat2.rst
```

8. Dilakukan ekuilibrasi sistem

Disiapkan terlebih dahulu file input (diketik di *Notepad*)

eq1.in (nama file pada saat disimpan di folder kerja)

```
&cntrl  
imin=0, ntx=5, irest=1,  
ntrpr=100, ntwr=1000, ntwx=100,  
nstlim=100000, dt=0.001,  
ntt=3, gamma_ln=1, temp0=310, tempi=310,  
ntb=2, cut=9, ntf=1, ntp=1,  
ntr=1, restraintmask=':1-400@CA,C,N', restraint_wt=3,  
/  

```

eq2.in (nama file pada saat disimpan di folder kerja)

```
&cntrl  
imin=0, ntx=5, irest=1,  
ntrpr=100, ntwr=1000, ntwx=100,  
nstlim=100000, dt=0.001,  
ntt=3, gamma_ln=1, temp0=310, tempi=310,  
ntb=2, cut=9, ntf=1, ntp=1,  
ntr=1, restraintmask=':1-400@CA,C,N', restraint_wt=1,  
/  

```

eq3.in (nama file pada saat disimpan di folder kerja)

```
&cntrl  
imin=0, ntx=5, irest=1,  
ntrpr=100, ntwr=1000, ntwx=100,  
nstlim=100000, dt=0.001,  
ntt=3, gamma_ln=1, temp0=310, tempi=310,  
ntb=2, cut=9, ntf=1, ntp=1,  
ntr=0,  
/  

```

- Dilanjutkan dengan memberikan perintah pada terminal:


```
$ mpiexec -n 4 pmemd.MPI -O -i eq1.in -o eq1.out -p solvated.prmtop -c heat3.rst -x eq1.crd -r eq1.rst -ref heat3.rst
```

```
$ mpiexec -n 4 pmemd.MPI -O -i eq2.in -o eq2.out -p solvated.prmtop -c eq1.rst -x eq2.crd -r eq2.rst -ref eq1.rst
```

```
$ mpiexec -n 4 pmemd.MPI -O -i eq3.in -o eq3.out -p solvated.prmtop -c eq2.rst -x eq3.crd -r eq3.rst -ref eq2.rst
```
- 9. Dilakukan analisis hasil pemanasan dan equilibrasi

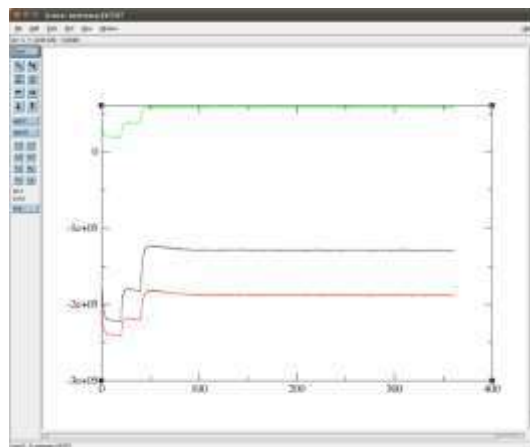

```
$ mkdir analysis
```

```
$ cd analysis
```

```
$ process_mdout.perl ../heat1.out ../heat2.out ../heat3.out ../eq1.out ../eq2.out ../eq3.out
```

 - Dilakukan plot energi total, energi potensial dan energi kinetik


```
$ xmgrace summary.ETOT summary.EPTOT summary.EKTOT
```



Apabila grafik pada saat equilibrasi sudah konstan dan stabil, sistem dilanjutkan ke tahap produksi. Lokasi terminal dikeluarkan dari folder **analysis** dan dikembalikan ke folder kerja.

10. Dilakukan produksi dinamika molekul (50 ns)
 Disiapkan terlebih dahulu file input (diktik di *Notepad*)

prod1.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
&cntrl
imin=0, ntx=5, irest=1,
ntrpr=500, ntwr=50000, ntwx=500,
nstlim=25000000, dt=0.002,
ntt=3, gamma_ln=1, temp0=310, tempi=310,
ntb=2, cut=9, ntf=2, ntc=2, ntp=1,
ntr=0,
/
```

Catatan: $\text{nstlim} \times \text{dt}$ = waktu simulasi (ps)

- Dilanjutkan dengan memberikan perintah pada terminal:
\$ pmemd.cuda -O -i prod1.in -o prod1.out -p solvated.prmtop -c eq3.rst -x
prod1.crd -r prod1.rst

11. Dilakukan analisis trajektori

- Molekul air dan ion dikeluarkan dari sistem
Disiapkan terlebih dahulu file input (diketik di *Notepad*)
strip.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
trajin prod1.crd
trajout dry.binpos binpos
strip :WAT:Cl- (atau Na+)
rms first :1-401
```

Dilanjutkan dengan memberikan perintah pada terminal:

```
$ cpptraj solvated.prmtop strip.in
```

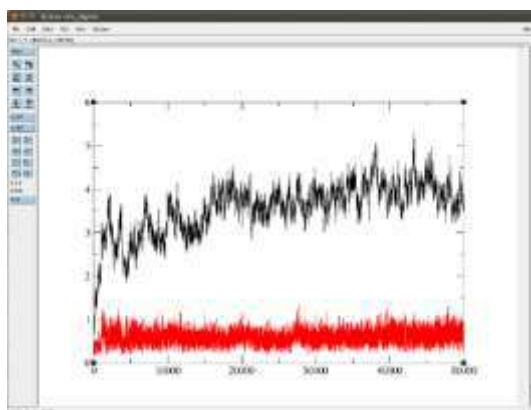
- Dilakukan analisis RMSD
Disiapkan terlebih dahulu file input (diketik di *Notepad*)
rmsd.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
trajin dry.binpos
rms first mass out rms_lig.txt :401@C*,O*,N*
rms first mass out rms_rec.txt :1-400@CA,C,N
```

Dilanjutkan dengan memberikan perintah pada terminal:

```
$ cpptraj complex.prmtop rmsd.in
```

```
$ xmgrace rms_rec.txt rms_lig.txt
```



Ket:

Hitam : Sistem reseptor

Merah : Sistem kompleks ligan

- Dilakukan analisis RMSF

Disiapkan terlebih dahulu file input (diktik di *Notepad*)

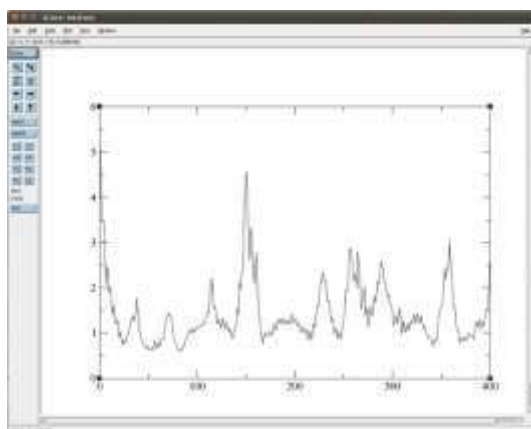
rmsf.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
trajin dry.binpos  
rms first mass @N,CA,C  
atomicfluct out rmsf.out :1-400@N,CA,C nobfactor byres
```

Dilanjutkan dengan memberikan perintah pada terminal:

```
$ cpptraj complex.prmtop rmsf.in
```

```
$ xmgrace rmsf.out
```



- Dilakukan analisis ikatan hidrogen

Disiapkan terlebih dahulu file input (diktik di *Notepad*)

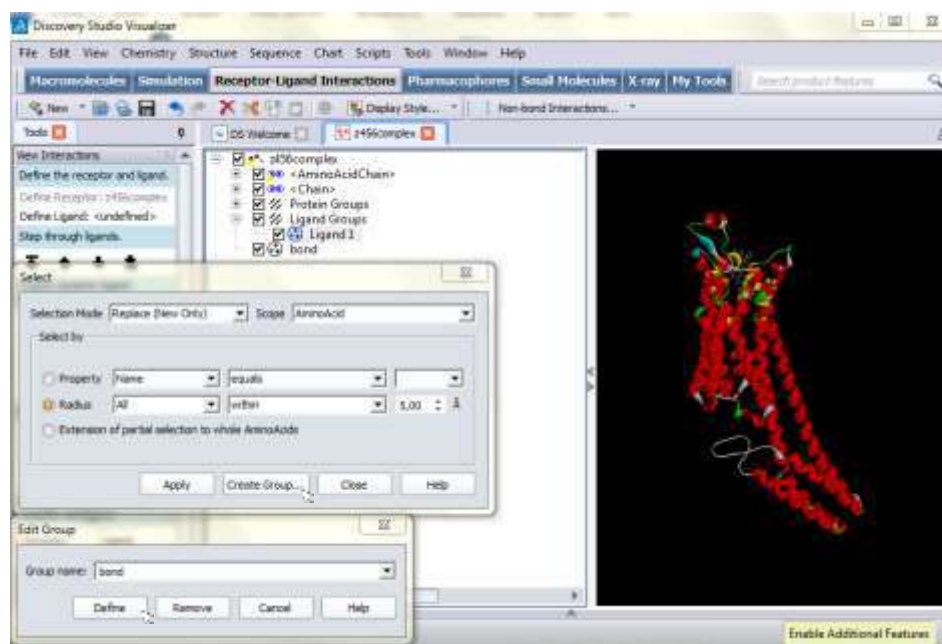
hbond.in (nama file pada saat disimpan di folder kerja)

trajin dry.binpos

hbond HB out hbond.txt :7-9,62-66,80-87,151-153,166-176,180-185,341-351,359-369,401 avgout avgout.txt nointramol series
uuseries hbseries.txt

Catatan: urutan residu asam amino yang berikatan dan urutan atom ligan dianalisis menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* 2016 dengan membuka file **complex.pdb**.

- File **complex.pdb** dibuka menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* 2016. Kemudian ditampilkan **Hierarchy** dan dipilih bagian **Ligan Groups => Ligand 1**.
- Dipilih menu **Edit => Select**. Pada kotak dialog **Select**, bagian **Selection Mode** dipilih **Replece (New Only)**; bagian **Property** dipilih **Name** dan bagian **Radius** dipilih **All**. Kemudian dipilih **Create Group**. **Group name** diketik **bond** (contoh) => **Define => Apply => Close**.



- Pada bagian **Hierarchy** dipilih tanda  pada bagian **<AminoAcidChain>** untuk melihat bagian yang berinteraksi.

Dilanjutkan dengan memberikan perintah pada terminal:

\$ cpptraj complex.prmtop hbond.in

Hasil dari perintah tersebut ialah : **hbond.txt**; **avgout.txt**; dan **hbseries.txt**. Berikut ini contoh tampilan **avgout.txt**.

#Average	DonorH	Donor	Frame	Fmax	AvgDon	AvgHog
RES_411:000	ASH_3488H021	ASH_3488H02	7703	0.1341	2.8801	100.8211
RES_412:000	ASH_3488H021	ASH_3488H02	819	0.1348	2.8811	100.8211
RES_413:000	ASH_3488H022	ASH_3488H02	435	0.1009	2.8162	152.1366
RES_414:000	ASH_3488H022	ASH_3488H02	817	0.1009	2.8437	152.1366

- Dilakukan analisis MMPBSA/MMGBSA.

Disiapkan terlebih dahulu file input (diketik di *Notepad*)
mmgbsa.in (**nama file pada saat disimpan di folder kerja**)

```
&general
    search_path=1,
    interval=100, verbose=2,
    keep_files=2,
/
&gb
    saltcon=0.150,
/
```

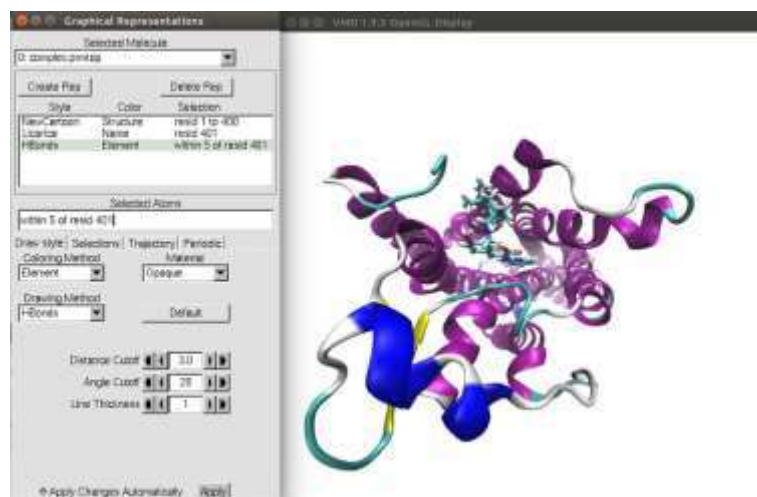
Dilanjutkan dengan memberikan perintah pada terminal:

```
$ ante-MMPBSA.py -p solvated.prmtop -c complex2.prmtop -s '!:1-401' -r
receptor.prmtop -m :1-400 -l ligand.prmtop
$ MMPBSA.py -O -i mmgbsa.in -sp solvated.prmtop -cp complex2.prmtop -
rp receptor.prmtop -lp ligand.prmtop -y prod1.crd
```

12. Dilakukan visualisasi hasil dinamika molekul menggunakan perangkat lunak VMD v.1.9.3.

\$ VMD

- Pada VMD Main, dipilih menu **File => New Molecule => Browse =>** dipilih **complex.prmtop => Ok**.
Browse => dipilih **dry.binpos => Ok**.
- Untuk merubah representasi molekul, dipilih menu **Graphics => Representation**. Pada kotak **Selected Atoms**, diisi **resid 1 to 400** sebagai reseptor dan **resid 401** sebagai ligan, serta **within 5 of resid 401** sebagai ikatan hidrogen.



Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas berbasis web diakses dari situs <https://preadmet.bmdrc.kr/>.

- Setelah masuk ke halaman utama dari web PreADMET, dipilih tab **Toxicity**, kemudian digambar struktur senyawa yang akan diprediksikan toksisitasnya pada bagian **ChemDoodle** => **Submit**.



- Hasil prediksi toksisitas dari senyawa tersebut akan langsung ditampilkan.

