



**PENINGKATAN MASA SIMPAN PRODUK KERTAS MELALUI
CROSSLINKING SELULOSA DENGAN ASAM
TRIKARBOKSILAT MENGGUNAKAN
*MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

Oleh
Sarifatun Nahariyah
111810301049

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2016**



**PENINGKATAN MASA SIMPAN PRODUK KERTAS MELALUI
CROSSLINKING SELULOSA DENGAN ASAM
TRIKARBOKSILAT MENGGUNAKAN
*MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

Oleh

**Sarifatun Nahariyah
NIM 111810301049**

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2016**



**PENINGKATAN MASA SIMPAN PRODUK KERTAS MELALUI
CROSSLINKING SELULOSA DENGAN ASAM
TRIKARBOKSILAT MENGGUNAKAN
*MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Kimia (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Sains

Oleh

**Sarifatun Nahariyah
NIM 111810301049**

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2016**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda Ahmad Zainuri dan Ibunda Siti Maslikah tercinta yang tidak pernah lelah dan tidak ada henti-hentinya mendo'akan serta mendidik, mengarahkan, dan memotivasi setiap langkah Ananda dengan penuh kasih sayang dan kesabaran. Tidak ada yang dapat membalas semua kasih sayang yang telah Ayahanda dan Ibunda berikan kecuali Allah SWT
2. Kakak-kakak Mar'atus Sholihah, S.Pd., Drs. Imam Basori, Eni Masrurin, S.E., Agus Rofik, S.Pd., Ani Mukarromah, S.Pt., dan Ahmad Hakim, S.T. yang telah menjadi kakak-kakak hebat, tak pernah lelah memberikan do'a, dukungan, dan motivasi
3. Guru-guru di TK Dharma Wanita Banjarejo, MI Miftahul Abror, MTsN 2 Kediri, SMAN 7 Kediri, dan dosen-dosen Jurusan Kimia FMIPA UNEJ
4. Almamater tercinta, Kimia FMIPA Universitas Jember.

MOTO

Sesungguhnya Allah tidak mengubah keadaan suatu kaum sehingga mereka
mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri.

(Terjemahan Surat Ar-Raad ayat 11)*)

Sesungguhnya perintah-Nya apabila Dia menghendaki sesuatu hanyalah berkata
kepadanya, “Jadilah!” Maka terjadilah ia.

(Terjemahan Surat Yasin ayat 82)*)

*) Departemen Agama Republik Indonesia. 2004. Al-Quran dan Terjemahnya.
Bandung: J-ART

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

nama : Sarifatun Nahariyah

NIM : 111810301049

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya tulis ilmiah yang berjudul “Peningkatan Masa Simpan Produk Kertas Melalui *Crosslinking* Selulosa dengan Asam Trikarboksilat Menggunakan *Molecular Docking*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademis jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 11 November 2016

Yang menyatakan,



Sarifatun Nahariyah

111810301049

SKRIPSI

**PENINGKATAN MASA SIMPAN PRODUK KERTAS MELALUI
CROSSLINKING SELULOSA DENGAN ASAM
TRIKARBOKSILAT MENGGUNAKAN
*MOLECULAR DOCKING***

Oleh

Sarifatun Nahariyah
NIM 111810301049

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Drs. Sudarko, Ph.D.

Dosen Pembimbing Anggota : Yudi Aris Sulistiyo, S.Si., M.Si.

PENGESAHAN

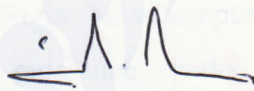
Skripsi berjudul “Peningkatan Masa Simpan Produk Kertas Melalui *Crosslinking* Selulosa dengan Asam Trikarboksilat Menggunakan *Molecular Docking*” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : KAMIS 17 NOV 2016

tempat : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Jember

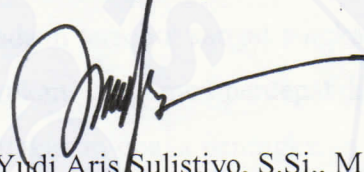
Tim Penguji :

Ketua (DPU),



Drs. Sudarko, Ph.D.
NIP 196903121992031002

Sekretaris (DPA),



Yudi Aris Sulistiyo, S.Si., M.Si.
NIP198809242014041001

Penguji I,



Tri Mulyono, S.Si., M.Si.
NIP 196810021998021001

Penguji II,



I Nyoman Adi Winata, S.Si., M.Si.
NIP 197105011998021002

Mengesahkan
Dekan,



Drs. Sujito, Ph.D
NIP.196102041987111001

RINGKASAN

Peningkatan Masa Simpan Produk Kertas Melalui *Crosslinking* Selulosa dengan Asam Trikarboksilat Menggunakan *Molecular Docking*; Sarifatun Nahariyah, 111810301049; 2016; 44 halaman; Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan alam Universitas Jember.

Selulosa merupakan senyawa organik yang paling melimpah di atas bumi. Pemakaian utama selulosa pada bidang industri adalah bahan baku pembuatan kertas. Salah satu produk kertas adalah *corrugated carboard* yang diaplikasikan dalam pengemasan produk hortikultura yang akan diekspor, seperti buah. Buah yang akan diekspor biasanya dikemas menggunakan kardus, ditumpuk dan disimpan pada tempat pendingin. Masa simpan kardus pada keadaan tersebut sangat singkat, karena dipengaruhi pula oleh kondisi tekanan dan tekukan yang mempercepat kerusakan kardus (Widsten *et al.*, 2013). Sehingga, perlu dilakukan upaya peningkatan terhadap kualitas kertas.

Strategi efektif untuk meningkatkan kualitas produk kertas adalah penambahan *wax* (lilin) atau *crosslinking* dengan formaldehid (Caulfield ,1994). Namun, menurut Widsten *et al.*, (2013) penambahan keduanya tidak dianjurkan pada beberapa negara karena alasan keamanan bagi kesehatan dan lingkungan. Sehingga dilakukan *crosslinking* selulosa menggunakan asam sitrat yang dapat memberikan sifat kuat pada polimer dalam keadaan kelembaban tinggi. Terdapat turunan asam trikarboksilat selain asam sitrat, yaitu asam isositrat, asam akonitat, asam trikarbalilat, dan asam trimesat, maka penelitian ini bertujuan mengetahui interaksi antara selulosa dengan masing-masing asam trikarboksilat yang telah disebutkan melalui metode *molecular docking* menggunakan program *AutoDock Vina* dan *AutoDock 4.2.6*. Energi gibbs (*gibbs energy of binding*) yang paling rendah jika dibandingkan dengan energi interaksi selulosa dan asam sitrat akan dipilih sebagai *crosslinker* terbaik.

Widsten *et al.*, 2013 telah melakukan penelitian ini secara eksperimen. Perbedaan hasil penelitian antara eksperimen dan *docking* yaitu jenis ikatan. Hasil penelitian eksperimen berupa ikatan kimia, sedangkan secara *docking* adalah ikatan fisik. *Molecular docking* adalah metode yang digunakan untuk memprediksi model ikatan secara eksperimental dan afinitas molekul kecil di dalam sisi ikatan pada reseptor (makromolekul). Daerah *docking* dibatasi oleh *gridbox* dengan ukuran dan posisi yang ditentukan.

Hasil *docking* selulosa dengan kelima Asam trikarboksilat menggunakan *AutoDock Vina* dan *AutoDock 4.2.6* menghasilkan *trend* yang mirip. Hasil *AutoDock Vina* dari *gibbs energy of binding* yang paling rendah berturut-turut Asam trimesat, Asam sitrat, Asam isositrat, Asam akonitat, dan Asam trikarballilat. Sedangkan hasil dari *AutoDock 4.2.6* dari *gibbs energy of binding* yang paling rendah berturut-turut Asam trimesat, Asam isositrat, Asam akonitat, Asam sitrat, dan Asam trikarballilat. Perbedaan hasil *docking* selulosa dengan kelima Asam trikarboksilat menggunakan *AutoDock Vina* dan *AutoDock 4.2.6* dikarenakan perbedaan struktur dari kelima Asam tersebut, seperti letak gugus -OH dan ada atau tidaknya ikatan rangkap. Selain itu, faktor yang juga mempengaruhi nilai energi gibbs adalah jumlah *rotatable bond* atau *TORSDOF (Torsional Degrees of Freedom)*. Semakin banyak jumlah *rotatable bond* pada ligan, maka semakin sulit untuk mendapatkan posisi interaksi yang stabil. Hal ini dikarenakan semakin banyak *rotatable bond*, maka akan semakin banyak pula kemungkinan konformasi. Sehingga sulit untuk mendapatkan energi yang rendah.

Berdasarkan hasil *docking* pada kedua program, Asam trikarboksilat yang menghasilkan *gibbs energy of binding* terendah adalah Asam trimesat dengan jumlah *rotatable bond* terendah, yaitu 6. Besarnya *gibbs energy of binding* yakni -4,2 kcal/mol pada *AutoDock Vina* dan -3,05 kcal/mol pada *AutoDock 4.2.6*. Selain itu, struktur Asam trimesat yang mengandung benzena juga mempengaruhi *gibbs energy of binding*. Struktur benzena yang dapat mengalami delokalisasi akan lebih stabil daripada struktur Asam trikarboksilat lainnya.

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Peningkatan Masa Simpan Produk Kertas Melalui *Crosslinking* Selulosa dengan Asam Trikarboksilat Menggunakan *Molecular Docking*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas MIPA Universitas Jember;
2. Ketua Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Jember;
3. Kepala UPT Teknologi Informasi Universitas Jember;
4. Bapak Drs. Sudarko, Ph.D. dan Bapak Yudi Aris Sulistiyo, S.Si., M.Si., selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu dan pikiran guna memberikan bimbingan dan pengarahan demi selesainya penulisan skripsi ini;
5. Bapak Tri Mulyono, S.Si., M.Si. dan bapak I Nyoman Adi Winata, S.Si., M.Si., selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini;
6. Dosen-dosen FMIPA umumnya dan seluruh dosen Jurusan Kimia khususnya yang telah memberikan banyak ilmu kepada penulis;
7. Bapak Edi dan seluruh Karyawan Jurusan Kimia FMIPA Universitas Jember yang telah banyak membantu;
8. Bapak Erick dan Bapak Edi, serta seluruh Karyawan UPTTI Universitas Jember yang telah banyak membantu dalam selesainya penelitian;
9. *Solvent*, keluarga angkatan 2011, khususnya Susilowati dan Okky Santi (3S), Zainul, Nehe, Qorry, dan Rosita yang telah memberikan warna kepada penulis selama belajar di Jurusan Kimia;

10. Sahabat tercantik Siti Aisyatus Sa'idatul Adawiyah dan sahabat tercakup Marga Romadhona, selaku tim penelitian yang telah berusaha keras bersama selama penelitian berlangsung, terima kasih atas semua yang dilakukan untuk suksesnya penelitian;
11. Sahabat-sahabati PMII Rayon FMIPA, khususnya sahabat Sholeh, Ryan, dan Ilyas, serta sahabati Lutfi, Retna, Wulan, dan Dewi yang telah berjuang bersama di rumah biru;
12. Teman-teman organisasi di HIMAKI dan BEM FMIPA UNEJ yang telah memberi pelajaran tentang semangat berkarya;
13. Feri Kuncoro Prastowo yang telah memberikan semangat untuk segera lulus;
14. Teman-teman kost Kalimantan VI no 3 (Mbak Ika, Indah, Ririn, Mbak Tiar, Kristin, Mbak Angel, Mbak Lia, Mbak Chibi, dan Nida) yang telah mendengarkan keluh kesah dan memberi solusi selama penelitian;
15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah banyak membantu terselesaikannya penulisan skripsi ini.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, November 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Masalah	3
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Molecular Docking	5
2.2 Energi Gibbs	6
2.3 Material Docking	11
2.3.1 Selulosa	11

2.3.2 Asam Trikarboksilat	13
2.4 Crosslinking (Reaksi Ikat-silang)	16
2.5 Selulosa sebagai Bahan Baku Produk Kardus	17
2.6 Program	18
2.6.1 <i>AutoDock</i>	18
2.6.2 <i>AutoDock Vina</i>	18
2.6.3 <i>PyMol</i>	19
BAB 3. METODE PENELITIAN	20
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	20
3.2 Alat Penelitian	20
3.3 Diagram Alir Penelitian	21
3.4 Prosedur Penelitian	22
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	26
A. Penentuan Grid	28
B. Analisis Hasil <i>Docking</i>	29
1. <i>AutoDock Vina</i>	29
2. <i>AutoDock 4.2.6</i>	31
C. Pemilihan <i>Crosslinker</i> Selulosa Berdasarkan Analisis dan Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	32
BAB 5. PENUTUP	40
5.1 Kesimpulan	40
5.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	45

DAFTAR TABEL

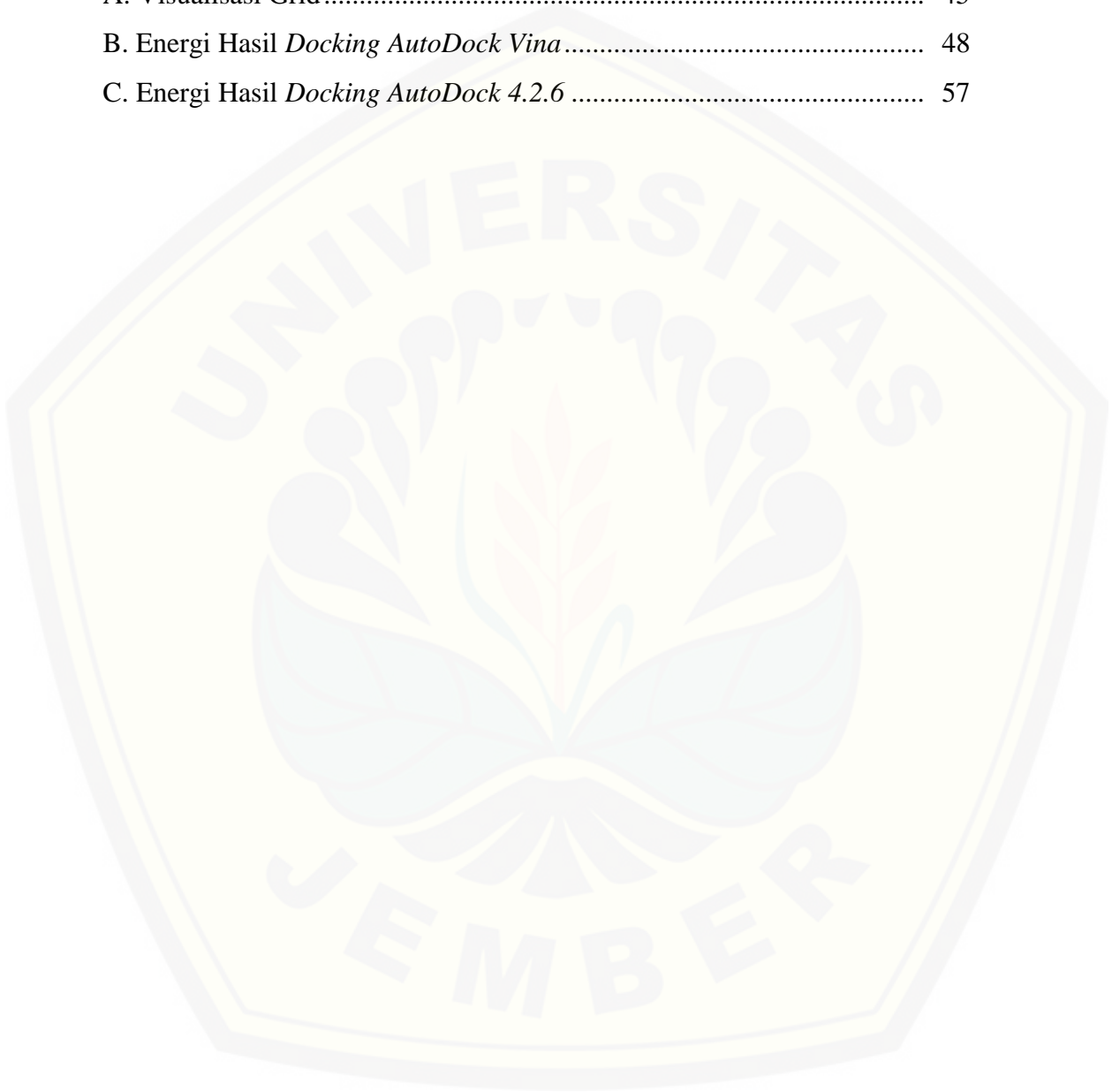
	Halaman
2.1 Energi hasil <i>docking</i> berdasarkan penelitian.....	9
4.1 Ukuran dan posisi Grid	29
4.2 Hasil perhitungan energi menggunakan <i>AutoDock Vina</i>	30
4.3 Hasil perhitungan energi menggunakan <i>AutoDock 4.2.6</i>	32
4.4 Jumlah TORSDOF 5 Asam trikarboksilat	34

DAFTAR GAMBAR

2.1 Ilustrasi proses penambatan ligan pada protein (makromolekul).....	8
2.2 Hubungan antara nilai IC ₅₀ dengan energi gibbs berdasarkan referensi.....	10
2.3 Struktur Selulosa.....	11
2.4 Struktur Asam sitrat.....	13
2.5 Struktur Asam isositrat.....	14
2.6 Struktur Asam akonitat.....	14
2.7 Struktur Asam trimesat.....	15
2.8 Struktur Asam trikarballilat.....	16
2.9 <i>corrugated carboard</i>	17
4.1 Deskripsi struktur selulosa.....	27
4.2 Hasil <i>crosslinking</i> selulosa dengan Asam sitrat.....	30
4.3 Grafik <i>gibbs energy of binding</i>	33
4.4 Visualisasi Hasil <i>Docking</i> selulosa dengan Asam trimesat yang menghasilkan energi terendah menggunakan <i>AutoDock Vina</i>	36
4.5 Visualisasi Hasil <i>Docking</i> selulosa dengan Asam trimesat yang menghasilkan energi terendah menggunakan <i>AutoDock 4.2.6</i>	37
4.6 Hasil interaksi dari <i>docking</i> menggunakan <i>AutoDock 4.2.6</i> pada (a) konformasi ke 2, (b) konformasi ke 5.....	38

DAFTAR LAMPIRAN

A. Visualisasi Grid.....	45
B. Energi Hasil <i>Docking AutoDock Vina</i>	48
C. Energi Hasil <i>Docking AutoDock 4.2.6</i>	57



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Selulosa merupakan senyawa organik yang paling melimpah di atas bumi. Selulosa termasuk polimer-polimer alam yang paling sederhana, dalam artian terdiri atas unit ulang tunggal D-glukosa, yang terikat secara β linkage melalui karbon 1 dan 4 (Stevens, 1989). Menurut Crowd (1991) selulosa banyak ditemukan di alam, merupakan substituen utama dari dinding sel tumbuh-tumbuhan dan rata-rata menduduki sekitar 50% dalam kayu tertentu. Selulosa juga menjadi substituen utama dari berbagai serat alam, misalnya pada serat batang, yang pemakaian utamanya adalah untuk bahan baku pembuatan kertas.

Kertas adalah suatu lembaran serat selulosa yang terhubung satu sama lain, yang dihubungkan oleh ikatan hidrogen, bersifat hidrofilik, dapat basah oleh air (Yang dan Xu, 1997). Salah satu produk kertas adalah *corrugated carboard* (kardus bergelombang). Kegunaan *corrugated carboard* adalah pengemasan produk hortikultura yang akan diekspor, seperti buah. Buah yang akan diekspor biasanya dikemas menggunakan kardus, ditumpuk dan disimpan pada tempat pendingin. Masa simpan kardus pada keadaan tersebut sangat singkat, karena dipengaruhi pula oleh kondisi tekanan dan tekukan yang mempercepat kerusakan kardus (Widsten *et al.*, 2013). Sehingga, perlu dilakukan upaya peningkatan terhadap kualitas kertas.

Crosslinking atau dikenal dengan sebutan ikatan silang dapat digambarkan sebagai ikatan antara dua rantai polimer yang bergabung satu sama lain melalui suatu cabang (*branch*) (Odion, 1991). *Crosslinking* dapat dilakukan dengan penambahan zat *crosslinker*, suatu molekul yang memiliki dua atau lebih gugus reaktif yang dapat bereaksi dengan gugus fungsi pada rantai polimer. *Crosslinking* dapat mempengaruhi sifat fisik dari polimer yang di-*crosslinking* (Kroschwitz, 1990). Pada industri

polimer, *crosslinking* digunakan pada bidang bioteknik untuk meningkatkan sifat keras dan memelihara berbagai jaringan (Keating, 2010).

Strategi efektif untuk menghadapi hal tersebut adalah memperbaiki struktur polimer selulosa penyusun kertas kardus, melalui penambahan *wax* (lilin) atau *crosslinking* dengan formaldehid. Caulfield pada tahun 1994 melakukan *crosslinking* selulosa menggunakan asam polikarboksilat, *wax* (lilin), dan formaldehid. Setelah 5 hari, hasil *crosslinking* menggunakan ketiga material tersebut, urutan respon tekukan ketika diberi tegangan adalah asam polikarboksilat > formaldehid > *wax* (lilin). Namun, menurut Widsten *et al.*, (2013) penambahan formaldehid dan *wax* (lilin) tidak dianjurkan pada beberapa negara karena alasan keamanan bagi kesehatan dan lingkungan.

Asam polikarboksilat merupakan material yang berpotensi sesuai untuk mengganti *wax* atau formaldehid. Sailakshmi *et al.*, (2013) telah meneliti penggunaan asam dikarboksilat pada proses *crosslinking* kitosan untuk keperluan penutup luka, dan terbukti dapat meningkatkan kekuatan mekanik hingga $\geq 3 - 4$ kali lipat dibanding kitosan tanpa *crosslinking*. Salah satu asam polikarboksilat sebagai agen *crosslink* adalah golongan asam trikarboksilat, yaitu asam sitrat. *Crosslinking* selulosa menggunakan asam sitrat dapat memberikan sifat polimer yang kuat pada keadaan kelembaban yang tinggi (Widsten *et al.*, 2013).

Metode kimia komputasi dapat dilakukan untuk menemukan titik awal untuk sintesis dalam laboratorium. Terdapat banyak kemungkinan pereaksi yang akan menghasilkan molekul hasil sintesis. Peran komputasi adalah meramalkan pereaksi yang paling efektif dan efisien, tanpa melalui proses *try and error*. Di sisi lain, eksperimen di laboratorium memerlukan biaya yang tidak sedikit. Selain itu, waktu yang dibutuhkan pada metode sintesis lebih lama dari pada metode kimia komputasi (Prianto, 2010).

Terdapat turunan asam trikarboksilat selain asam sitrat, yaitu asam isositrat, asam akonitat, asam trikarballilat, dan asam trimesat. Penelitian ini bertujuan mengetahui interaksi antara selulosa dengan masing-masing asam trikarboksilat yang

telah disebutkan secara komputasi. Interaksi yang terjadi antara selulosa dan asam trikarboksilat akan membebaskan energi tertentu, yaitu *gibbs energy of binding*. *Gibbs energy of binding* yang paling rendah jika dibandingkan dengan *gibbs energy of binding* selulosa dan asam sitrat akan dipilih sebagai *crosslinker* terbaik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah yaitu: Apa turunan asam trikarboksilat yang memiliki kemampuan terbaik dari kelima jenis yang digunakan sebagai *crosslinker* (asam sitrat, asam isositrat, asam akonitat, asam trikarballilat, dan asam trimesat) dalam *crosslinking* dengan selulosa berdasarkan hasil *docking*?

1.3 Batasan Masalah

Adapun batasan masalah dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Makromolekul yang digunakan adalah selulosa.
2. Agen *crosslinker* yang digunakan adalah asam sitrat, asam isositrat, asam akonitat, asam trikarballilat, dan asam trimesat yang diambil dari PubChem.
3. Struktur 3D dari makromolekul diambil dari *website water structure and science*, <http://www1.lsbu.ac.uk/water/hycelh.html> di bawah lisensi “*Creative Commons Attribution UK: England and Wales License*” dengan format *.pdb. dan agen *crosslinker* yang digunakan diambil dari PubChem dengan format *.sdf dan diubah menjadi *.pdb melalui *software* Open Babel GUI.
4. *Software* yang digunakan pada penelitian ini adalah *Autodock Vina*, *Autodock 4.2.6*, *MGL Tools 1.5.6*, *Open Babel GUI*, dan *PyMol*.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah memperoleh turunan asam trikarboksilat yang memiliki kemampuan terbaik dari kelima jenis yang digunakan sebagai *crosslinker* (asam sitrat, asam isositrat, asam akonitat, asam trikarballilat, dan asam trimesat) dalam *crosslinking* dengan selulosa.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu dapat memberikan informasi mengenai senyawa asam trikarboksilat yang memiliki potensi sebagai *crosslinker* selulosa, sehingga diperoleh asam trikarboksilat yang memberikan sifat terbaik dari selulosa hasil *crosslinking* melalui kimia komputasi.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Molecular Docking

Simulasi komputer adalah alat modern untuk memecahkan permasalahan ilmiah dalam bentuk percobaan secara perhitungan yang dapat menunjukkan material baru tanpa sintesis. Tujuan simulasi computer adalah mereproduksi eksperimen untuk menguraikan eksperimen mikroskopis secara detail. Selain itu, simulasi komputer dapat digunakan sebagai alat untuk memahami sifat penggabungan molekul secara struktur dan interaksi mikroskopis antara keduanya. Kehadirannya sebagai pelengkap eksperimen konvensional memungkinkan kita untuk mempelajari suatu hal baru yang tidak dapat ditemukan dengan cara lain (Allen, 2004).

Molecular docking adalah metode yang digunakan untuk memprediksi model ikatan secara eksperimental dan afinitas molekul kecil di dalam sisi ikatan pada reseptor. Pada dasarnya, tujuan *docking* molekuler adalah memberikan prediksi struktur kompleks ligan-reseptor menggunakan metode perhitungan. Step dasar pada *molecular docking* yaitu:

1. Prediksi konformasi ligan yang sesuai posisi dan orientasinya pada sisi-sisi target
2. Penentuan urutan melalui fungsi *scoring* (Guedes *et al.*, 2013).

Sampling konformasi dari ligan di situs aktif makromolekul dilakukan dengan pencarian algoritma, kemudian setelah diperoleh energi ikatan, dilakukan melalui pemberian peringkat konformasi melalui fungsi *scoring* (penilaian). Idealnya, algoritma sampel harus mampu menghasilkan sisi pengikatan eksperimental dan fungsi *scoring* juga harus merupakan peringkat tertinggi diantara semua konformasi dihasilkan (Guedes *et al.*, 2013).

Molecular docking berisi tiga target utama, yaitu prediksi *pose* ligan dalam reseptor, konformasi yang terjadi, dan perkiraan afinitas (Jain dan Nicholls, 2008). Metode *molecular docking* dikatakan berhasil apabila dapat memprediksi *pose* ligan murni dalam sisi ikatan reseptor dengan benar. Selain itu, pada lingkup penelitian senyawa besar, metode ini harus dapat membedakan molekul ikatan dan non-ikatan dengan baik, serta dapat memberikan peringkat diantara ligan-ligan yang merupakan hasil *docking* terbaik (Kolb dan Irwin, 2009).

Pencarian algoritma digunakan untuk menyelidiki energi bebas, sehingga ditemukan *pose* ligan terbaik. Energi minimum secara global akan sesuai dengan konformasi secara eksperimental, dikarenakan termodinamika sistem (misalnya efek entalpi dan entropi) dihasilkan secara tepat oleh fungsi energi. Tetapi, pertimbangan efek entropi tidak selalu benar, dan metode *docking* bekerja dengan pendekatan kasar. Oleh karena itu, bukan jaminan bahwa energi minimum global yang dihubungkan dengan energi yang dihasilkan akan sesuai dengan model ikatan asli (Guedes *et al.*, 2013).

Fungsi *Scoring* adalah metode matematika yang digunakan untuk memprediksi kekuatan interaksi non-kovalen yang disebut afinitas sebagai kemampuan mengikat antara dua molekul setelah mereka telah merapat. Fungsi *scoring* juga telah dikembangkan untuk memprediksi kekuatan jenis interaksi antarmolekul. Konfigurasi ini dievaluasi menggunakan fungsi *scoring* untuk membedakan model pengikatan secara eksperimental dari semua model lainnya dieksplorasi melalui algoritma pencarian (IIT Bombay, 2015).

2.2 Energi Bebas

Konsep energi bebas adalah konsep pusat dari termodinamika. Energi ini disebut sebagai energi bebas Helmholtz dan energi bebas Gibbs dalam kimia. Energi bebas Helmholtz menggambarkan reaksi yang berlangsung pada kondisi tekanan dan volume konstan. Perubahan yang terjadi selama reaksi berlangsung dapat bersifat

spontan jika perubahan tersebut sesuai dengan pengurangan fungsi Helmholtz. Sedangkan energi bebas Gibbs menunjukkan suatu reaksi yang berjalan pada temperatur dan tekanan konstan. Reaksi kimia dapat berjalan spontan dengan adanya penurunan fungsi Gibbs. Oleh karena itu, dengan mengkaji perubahan energi Gibbs, maka dapat diketahui suatu reaksi berjalan spontan atau tidak spontan (pada temperatur dan tekanan konstan). Jika G berkurang selama reaksi berlangsung, maka reaksi cenderung mengubah reaktan ke produk. Jika G bertambah, maka reaksi sebaliknya yang bersifat spontan (Atkins dan Paula, 2006).

Energi bebas gibbs dalam *molecular docking* disebut sebagai *affinity (gibbs energy of binding)*. *Gibbs energy of binding* yang dimaksud adalah energi untuk membentuk ikatan, yakni ikatan fisik, bukan ikatan kimia. Pada konsep termodinamika, perubahan energi gibbs (ΔG) dirumuskan sebagai:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2.1)$$

Berdasarkan rumus di atas, dapat diketahui bahwa besarnya *gibbs energy of binding* dipengaruhi oleh perubahan entalpi (ΔH), entropi (ΔS), dan suhu (T). Suhu pada proses *docking* pada penelitian ini adalah tetap, yaitu sebesar 298,15K (suhu ruang).

Terdapat komponen yang berpengaruh pada nilai entalpi dan entropi dalam proses *docking*. Komponen entalpi yaitu: 1) interaksi antara ligan dan protein; 2) interaksi ligan dan pelarut; 3) interaksi protein dan pelarut; dan 4) perubahan konformasi. Sedangkan komponen entropi yaitu: 1) entropi rotasional dan translasional; 2) entropi konformasional; 3) *hidrophobicity* (penolakan terhadap air); dan 4) entropi vibrasional (Laitinen, 2016).

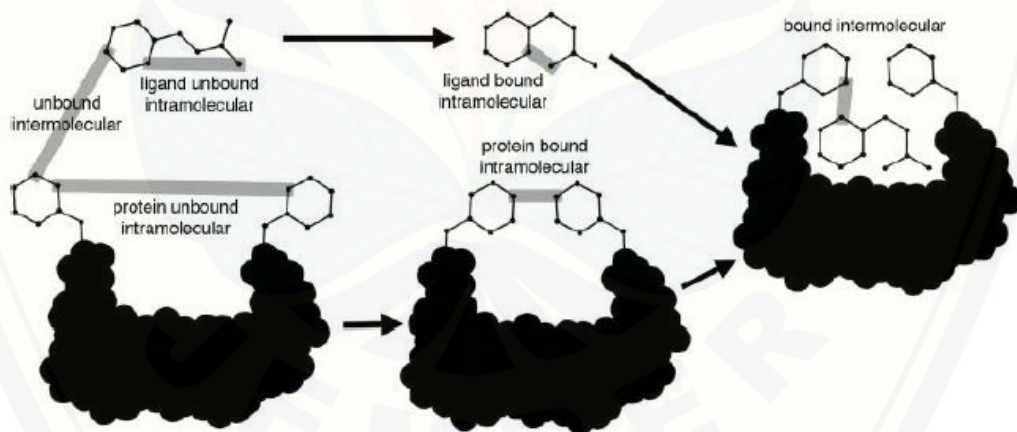
Perhitungan ΔG pada *AutoDock* yaitu:

$$\Delta G = (V_{bound}^{L-L} - V_{unbound}^{L-L}) + (V_{bound}^{P-P} - V_{unbound}^{P-P}) + (V_{bound}^{P-L} - V_{unbound}^{P-L} + \Delta S_{conf}) \quad (2.2)$$

dimana P adalah protein (makromolekul) dan L adalah ligan. Dua bagian yang pertama adalah energi intramolekul ligan untuk berikatan (ikatan fisik) atau tidak berikatan, dan dua bagian yang kedua adalah energi intramolekul protein untuk

berikatan atau tidak berikatan. Perubahan energi intermolekular antara keadaan terikat dan tidak terikat terdapat pada bagian yang ketiga. Apabila struktur makromolekul *rigid*, maka perubahan energi intramolekular adalah nol, karena tidak ada perubahan antara berikatan dan tidak berikatan (Huey, *et.al.*, 2007). $V_{bound}^{L-L} - V_{unbound}^{L-L}$ dianggap nol karena asumsi yang digunakan adalah tidak ada perubahan energi intramolekular antara ligan yang berikatan dan tidak berikatan (Morris, 2012).

Perhitungan *gibbs energy of binding* pada *AutoDock 4.2.6* dapat dilihat pada Gambar 2.1. Perhitungan energi dievaluasi dalam dua tahap. Ligan dan protein (makromolekul) berawal dari konformasi sebelum penambatan (*unbound conformation*). Yang dievaluasi pada tahap pertama adalah energi intramolekuler dari transisi keadaan sebelum penambatan menuju keadaan kompleks setelah penambatan. Tahap kedua mengevaluasi energi intermolekuler dari penambatan ligan dan protein (makromolekul) pada konformasi setelah penambatan yang terikat secara fisik (*bound conformation*).



Gambar 2.1. Ilustrasi proses penambatan ligan pada protein (makromolekul)

Terdapat 4 potensi jenis interaksi yang berkontribusi pada program *Autodock*, yaitu energi van der waals, hidrogen, elektrostatis, dan desolvasi. Energi van der waals adalah energi gaya tarik antar dua atom karbon. Energi hidrogen merupakan energi interaksi antara atom oksigen dan hidrogen, yang memiliki nilai sekitar -2 kcal/mol. Energi elektrostatis merupakan energi yang ditimbulkan akibat muatan

berlawanan pada masing-masing molekul (Morris *et al.*, 2014). Energi desolvasi, yaitu energi ikatan antara makromolekul dan ligan dalam larutan (Morris *et al.*, 2001).

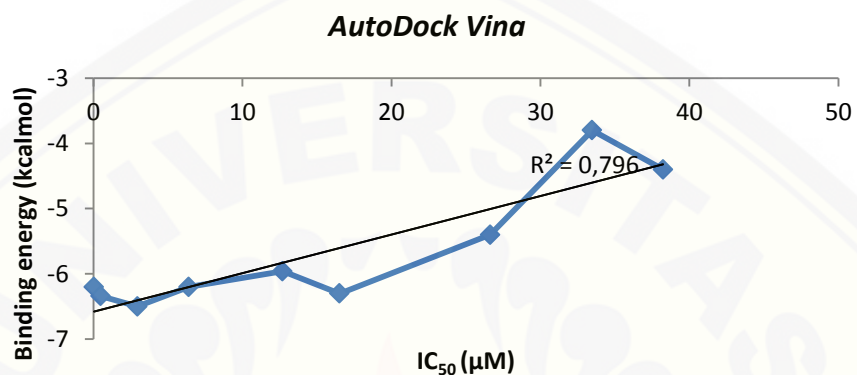
Docking yang pada umumnya dilakukan antara protein dan ligan berhubungan dengan nilai IC_{50} . Nilai IC_{50} didapat dari *docking* antara protein dengan ligan melalui eksperimen. Hasil *docking* antara enzim tirosinase dengan modifikasi hidroksil tersubstitusi 2-fenil naftalen menggunakan *AutoDock Vina* dan *AutoDock 4* adalah *gibbs energy of binding* dan dihubungkan dengan nilai IC_{50} . Energi hasil *docking* dan nilai IC_{50} terdapat pada tabel 4.5.

Tabel 2.1. Energi hasil perhitungan *docking* antara enzim tirosinase dengan modifikasi hidroksil tersubstitusi 2-fenil naftalen dan IC_{50} yang dihasilkan (Sumber: Tanguenyongwatana dan Jongkon, 2016).

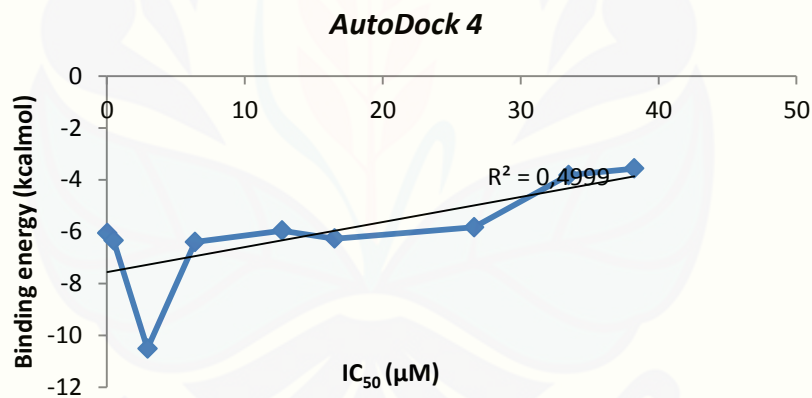
Nama senyawa	IC_{50} (μM)	<i>Binding energy</i> (kcal/mol) <i>AutoDock</i>	<i>Binding energy</i> (kcal/mol) <i>AutoDock Vina</i>
<i>Hydroquinone</i>	33,48	-3,82	-3,80
<i>Kojic Acid</i>	38,24	-3,57	-4,40
<i>Resveratrol</i>	26,63	-5,83	-5,40
<i>Oxyresveratrol</i>	12,70	-5,96	-5,96
<i>HS-1713</i>	0,49	-6,34	-6,34
<i>HS-1784</i>	16,52	-6,27	-6,30
<i>HS-1791</i>	2,95	-10,51	-6,50
<i>HS-1792</i>	6,40	-6,40	-6,20
<i>HS-1793</i>	0,034	-6,06	-6,20

Hasil tersebut diurutkan dari *gibbs energy of binding* yang paling rendah digambarkan melalui grafik pada Gambar 4.6. Hubungan antara IC_{50} dan *gibbs energy of binding* adalah linear, meskipun kelinieran dari hubungan tersebut berbeda untuk *software* yang berbeda. Hubungan antara IC_{50} dan *gibbs energy of binding*

menunjukkan adanya keterkaitan antara hasil simulasi *docking* yang berupa *gibbs energy of binding* dan hasil eksperimen berupa nilai IC_{50} . Berdasarkan data yang diperoleh, semakin rendah nilai *gibbs energy of binding*, maka IC_{50} semakin rendah pula (Tanguenyongwatana dan Jongkon, 2016).



(a)



(b)

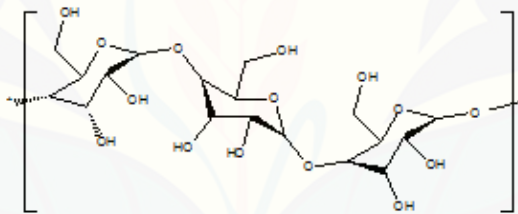
Gambar 2.2 Hubungan antara nilai IC_{50} dengan energi hasil perhitungan *docking* antara enzim tirosinase dengan modifikasi hidroksil tersubstitusi 2-fenil naftalen menggunakan (a) *AutoDock Vina*, (b) *AutoDock 4*

2.3 Material Docking

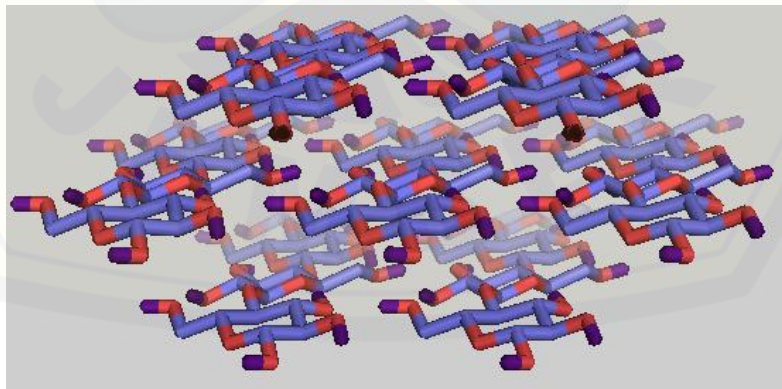
2.3.1 Selulosa

Selulosa merupakan komponen utama penyusun dinding sel tanaman. Payen pertama kali menentukan komposisi unsur pada selulosa, yaitu 44 - 45% karbon, 6,0 - 6,5% hidrogen, dan sisanya oksigen. Berdasarkan jumlah komponen tersebut, selulosa memiliki rumus empiris $C_6H_{10}O_5$ (Krassig, 1993). Kandungan selulosa pada dinding sel tanaman tingkat tinggi sekitar 35-50% dari berat kering tanaman (Saha, 2004).

Selulosa merupakan senyawa yang tidak berasa dan berbau. Titik leleh selulosa 500 - 518°C. Selulosa tidak larut dalam air dingin atau panas, dan pelarut organik. Selulosa akan mengalami *swelling* pada larutan alkali yang encer, seperti NaOH, larut dalam reagen Schweitzer dan larutan $ZnCl_2$ (Science Lab, 2013).



(a)



(b)

Gambar 2.3 Struktur selulosa (a) 2D, (b) 3D (Ket: warna biru adalah atom C, warna merah adalah atom O, warna ungu adalah atom H)

Selulosa adalah polimer glukosa yang dihubungkan oleh β -1,4-glukosida (β -1,4-glicosidic linkage) dalam rantai lurus. Bangun dasar selulosa berupa suatu selobiosa yaitu dimer dari glukosa. Rantai panjang selulosa terhubung secara bersama melalui ikatan hidrogen dan gaya van der Waals (Perez *et al.* 2002). Selulosa merupakan bahan dasar yang penting bagi industri pabrik kertas dan sutra tiruan (Dumanauw, 1993).

Sifat kimia dari molekul selulosa dapat ditentukan oleh sensitivitas dari ikatan β -glukosida antara unit ulang glukosa untuk penyerangan hidrolitik dan keberadaan tiga gugus hidroksil yang reaktif, 1 primer 2 sekunder, pada masing-masing unit dasar. Gugus hidroksil yang reaktif dapat mengalami reaksi eterifikasi dan esterifikasi (Krassig, 1993). Selulosa dapat mengadakan reaksi kimia karena mengandung gugus reaktif:

- a. Gugus hidroksil pada tiap satuan gugus anhidrus glukosa
- b. Adanya ikatan glukosida yang menghubungkan anhidrus glukosa satu sama lain
- c. Adanya gugus pereduksi

(Prabawati dan Wijaya, 2008).

Selain dapat mengalami reaksi kimia, ketiga gugus hidroksil pada masing-masing unit dasar molekul selulosa juga dapat berinteraksi satu sama lain membentuk ikatan valensi sekunder. Kekuatan dari ikatan hidrogen tersebut sebesar 25 kJ/mol atau seratus kali lebih kuat dari gaya Van der waals (460 kJ/mol). Terdapat dua kemungkinan untuk gugus hidroksil pada molekul selulosa membentuk ikatan hidrogen, yaitu interaksi antargugus hidroksil pada molekul yang sama (intramolekular) dan interaksi antargugus hidroksil pada molekul selulosa bertetangga (intermolekular) (Krassig, 1993).

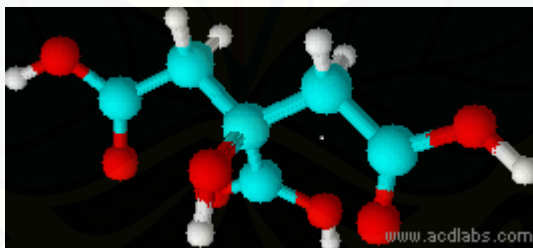
2.3.2 Asam Trikarboksilat

Adapun asam trikarboksilat yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

a. Asam sitrat

Asam sitrat (asam-2-hidroksi-1,2,3-propanatrikarboksilat, $C_6H_8O_7$) terdapat pada buah, khususnya air jeruk limun, mengandung sekitar 6-10% asam sitrat. Asam sitrat dibuat dari fermentasi larutan glukosa, sukrosa, atau pemurnian tetes tebu dengan adanya garam organik tertentu dan oleh berbagai jamur seperti *Citromyces pfefferianus*, *Aspergillus wentii* (Arora, 2006).

Asam sitrat digunakan dalam bidang makanan, minuman, farmasi, dan industri. Penggunaan asam sitrat didasarkan pada tiga sifat: keasaman, aroma, dan pembentukan garam. pKa asam sitrat berada pada pH 3,1; 4,7; dan 6,4. Ketiga jumlah tersebut berdekatan satu sama lain, H^+ kedua berdisosiasi cukup besar sebelum yang pertama berdisosiasi secara total, dan begitu pula untuk yang ketiga (Arora, 2006). Asam sitrat berbentuk padat, tidak berbau, tetapi memiliki rasa asam yang kuat. Asam sitrat memiliki titik leleh $153^{\circ}C$. Asam sitrat larut dalam air dingin, panas, dan dietileter, tidak larut dalam benzena (Science Lab, 2013).



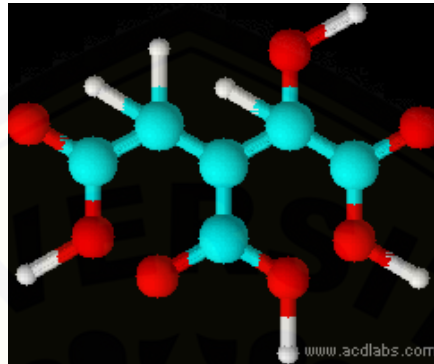
Gambar 2.4 Struktur asam sitrat

(Keterangan warna: atom C berwarna biru; atom O berwarna merah; atom H berwarna putih)

b. Asam isositrat

Asam isositrat (asam-(1R,2S)-1-hidroksi-1,2,3-propanatrikarboksilat, $C_6H_8O_7$) adalah intermediet asam trikarboksilat dan isomer dari asam sitrat. Asam isositrat berisi empat isomer dan merupakan sebuah molekul kiral, dan mempunyai dua enansiomer pada setiap isomer. Senyawa ini disintesis dari asam sitrat melalui intermediet cis-asam akonitat oleh enzim akonitase. Asam isositrat adalah asam

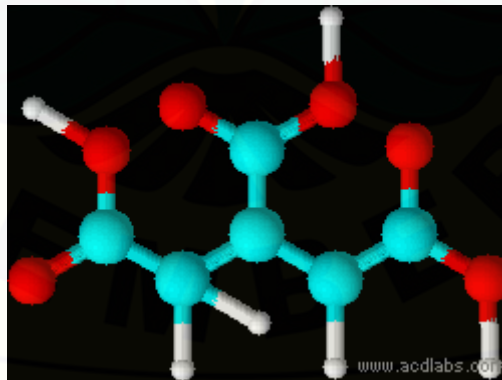
organik minor pada beberapa buah, misalnya *blackbarries* dan pada sayur, khususnya wortel (Rowe, 1989).



Gambar 2.5 Struktur asam isositrat

c. Asam akonitat

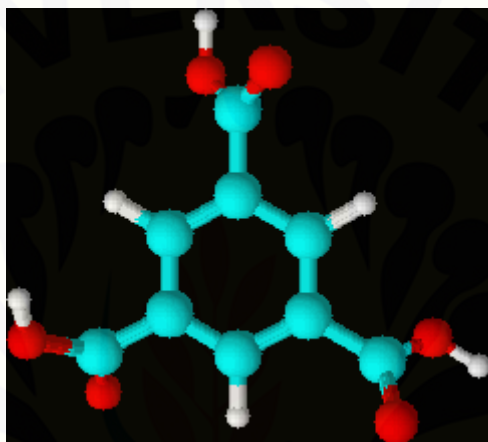
Asam akonitat ($C_6H_6O_6$) terlibat dalam siklus asam trikarboksilat. Asam akonitat berada di alam dalam bentuk asam-(Z)-1,2,3-propenatrikarboksilat. Beberapa keberadaannya adalah hasil dari prosedur isolasi (Rowe, 1989). Asam akonitat merupakan padatan memiliki titik leleh sebesar $187^{\circ}C$. Kelarutan asam akonitat dalam air yaitu 500 g/l pada suhu $25^{\circ}C$ (Science Lab, 2013).



Gambar 2.6 Struktur asam akonitat (Sumber: Rowe, 1989)

d. Asam trimesat

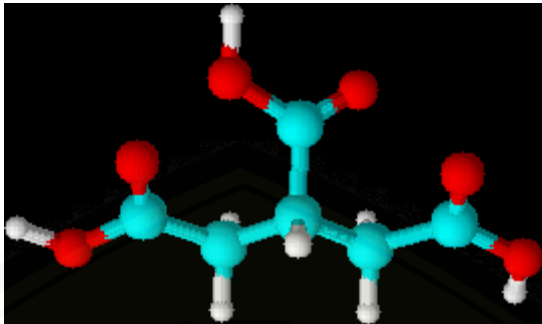
Asam trimesat (TMA) atau Asam-1,3,5-benzenatrikarboksilat, $C_9H_6O_6$ merupakan induk yang cukup baik pada penambatan kompleks karena kemampuan asam karboksilat untuk membentuk ikatan hidrogen dengan yang lain dan juga grup lain seperti air. Jaringan yang terbentuk dari asam trimesat disebut jaringan unary, sedangkan jaringan yang terbentuk dari asam trimesat dan molekul lain disebut jaringan binary (Watts, 1993).



Gambar 2.7 Struktur asam trimesat

e. Asam trikarballilat

Asam trikarballilat yang memiliki nama IUPAC Asam-1,2,3-propanatrikarboksilat adalah asam trikarboksilat yang memiliki tiga gugus karboksil. Asam trikarballilat merupakan senyawa yang dapat ditemukan di dalam umbi merah (*beetroot*). Asam ini diperoleh dari reduksi asam akonitat (Arora, 2006).



Gambar 2.8 Asam trikarballilat

2.4 Crosslinking (Reaksi Ikat-silang)

Crosslinking (Reaksi ikat-silang) merupakan suatu reaksi yang memicu pembentukan polimer tak larut, dimana rantai polimer dihubungkan bersama-sama untuk membentuk suatu struktur jaringan tiga dimensi. Polimer yang melalui proses *crosslinking* banyak dijumpai pada industri kertas, cat, tinta print, adhesif, serta komponen elektronik. *Crosslinking* dapat dilakukan dengan penambahan zat *crosslinker*, suatu molekul yang memiliki dua atau lebih gugus reaktif yang dapat bereaksi dengan gugus fungsi pada rantai polimer. Polimer *Crosslinking* dapat disiapkan dengan polimerisasi dari monomer dengan rata-rata gugus fungsi lebih dari dua (Kroschwitz, 1990).

Crosslinking dapat mempengaruhi sifat fisik dari polimer yang di-*crosslinking*. Umumnya, *crosslinking* ini meningkatkan sifat fisik dari polimer tersebut, dengan pengaturan tekanan dan *stress relaxation* meningkat dengan adanya *crosslinking* yang terjadi. Diantaranya, ekspansi panas dan kapasitas panas menurun, suhu distrosi panas, kekuatan tarik, dan indeks bias meningkat. Suhu transisi gelas meningkat seiring dengan bertambahnya densitas *crosslinking*, misalnya, termoplastik polimer vinil (berat molekul $40 \times 10^3 - 10^6$), seperti polipropilena, polietilena, polistirena, poliakrilat dan beberapa poli(vinil)klorida meningkat sifat fisik dan kimianya dengan pembentukan *crosslinking* (Kroschwitz, 1990).

Dewasa ini, prinsip *crosslinking* telah digunakan pada industri polimer untuk meningkatkan sifat keras berbagai plastik dan molekul rantai panjang lainnya. *Crosslinking* berarti pembentukan ikatan kovalen antara molekul polimer panjang yang menghasilkan bahan yang kuat. Pada industri polimer, *crosslinking* digunakan pada bidang bioteknik untuk meningkatkan sifat keras dan memelihara berbagai jaringan (Keating, 2010).

2.5 Selulosa sebagai Bahan Baku Produk Kardus

Aplikasi utama selulosa digunakan pada industri-industri produksi kertas, papan, dan serat. Salah satu produk kertas adalah *corrugated carboard* (kardus bergelombang) (Krassig, 1993). Pengemasan menggunakan *corrugated carboard* adalah keluaran dari produksi bahan mentah yang dapat diperbaharui dengan cara daur ulang produk. Pengemasan barang berhubungan dengan perlindungan produk secara efektif, dibuat dengan bahan baku yang sedikit, dan menghasilkan produk pengemas yang ringan dan memiliki kekuatan mekanik yang tinggi.

Corrugated carboard dibuat pada proses lanjutan dari pra proses pembuatan kertas dan kardus. *Corrugated carboard* terdiri atas bagian bergelombang yang di kedua sisinya ditutup dengan lembaran karton yang direkatkan. Kontruksi gelombang bertujuan untuk meredam getaran (Rahimah, tanpa tahun).



Gambar 2.9 *corrugated carboard* (Sumber: Rahimah, tanpa tahun)

2.6 Program

2.6.1 *AutoDock*

AutoDock adalah seperangkat alat *docking* otomatis yang dirancang untuk memprediksi molekul kecil, seperti substrat atau calon obat dalam pengikatan reseptor struktur 3D yang dikenal. Distribusi *AutoDock* terdiri atas dua generasi perangkat lunak: *AutoDock 4* dan *AutoDock Vina*. *AutoDock 4* tersedia gratis di bawah GNU *General Public License*. Selain digunakan untuk *docking*, grid afinitas atom dapat divisualisasikan. Hal ini dapat membantu, misalnya, untuk petunjuk bagi ahli kimia sintesis organik desain pengikatan molekul yang lebih baik (Trott dan Olson, 2009). *AutoDock* terdiri atas dua program utama, yaitu *AutoDock* dan *AutoGrid*. *AutoDock* digunakan untuk melakukan penambatan molekular ligan dan molekul target dengan set grid yang telah dideskripsi sebelumnya dengan *AutoGrid*. *AutoDock* membutuhkan ruang pencarian dalam sistem koordinat dimana posisi ligand dianggap akan terikat untuk memungkinkan pencarian konformasi. Keluaran dari *AutoDock* yaitu *pose* dan ΔG (energi bebas) tiap *pose* tersebut (Morris, *et al.*, 2009a).

2.6.2 *AutoDock Vina*

AutoDock Vina adalah generasi baru dari *software docking* yang dirancang dan dilaksanakan oleh Dr. Oleg Trott di *Molecular Graphics Lab* di *The Scripps Research Institute*. Berbeda dengan *AutoDock*, *AutoDock Vina* secara otomatis mengkalkulasi pemetaan Grid. *AutoDock Vina* tersedia di bawah lisensi Apache, memungkinkan penggunaan komersial dan non-komersial. Software ini mencapai perbaikan yang signifikan dalam akurasi rata-rata prediksi pengikatan, hingga dua kali lipat lebih cepat dari *AutoDock 4*. Perangkat lunak ini dapat dioperasikan dengan bantuan *AutoDockTools (ADT)* atau intruksi *command line* (Trott dan Olson, 2009).

2.6.3 PyMol

PyMol adalah sistem visualisasi molekul yang disponsori sebuah yayasan *open source*. Setelah bertahun-tahun pengembangan dan pengujian dalam komunitas open-source, PyMOL telah memantapkan dirinya sebagai paket perangkat lunak terkemuka untuk kustomisasi gambar biomolekuler 3-D, dengan lebih dari 600 Pengaturan 20 representasi untuk menyediakan pengguna dengan kontrol yang tepat dan kuat. PyMOL dapat menafsirkan lebih dari 30 format file yang berbeda dari file PDB untuk file SDF. PyMol dapat digunakan sebagai antarmuka bagi pengguna pemula maupun lanjutan untuk membuat gambar 3-D. PyMol dapat membantu dalam merepresentasikan molekul dengan jelas setiap posisi objek dan warna atom dapat dilihat sesuai dengan yang dimaksudkan (Hidayat, 2010).

Warren L. DeLano mengembangkan *software* PyMol ini menggunakan bahasa pemrograman C dan Python. Program visualisasi ini merupakan program multiplatform yang dapat berjalan pada beberapa sistem operasi. Sistem operasi yang dapat menjalankan *software* ini diantaranya Unix/Linux, Windows, ataupun Mac-OS. PyMol mudah digunakan karena tampilannya berbasis grafis atau GUI (*Graphical User Interface*) (Hidayat, 2010).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di UPT TI Universitas Jember pada bulan November 2015 sampai Maret 2016.

3.2 Alat Penelitian

3.2.1 Komputer dengan spesifikasi:

- CPU : AMD C-60 APU with Radeon(tm) HD Graphics (2 CPUs), ~1.0GHz
- Memori : 2 GB
- Sistem Operasi : Linux Ubuntu

Dilengkapi dengan aplikasi :

- PyMol
- Open Babel GUI

3.2.2 Komputer dengan spesifikasi:

- CPU : Up to 2x Quad or Six-Core Intel Xeon 5500 or 5600 Series
- Memori : Up to 288GB (18 DIMM slots): 1GB/2GB/4GB/8GB/16GB DDR3 up to 1333MHz

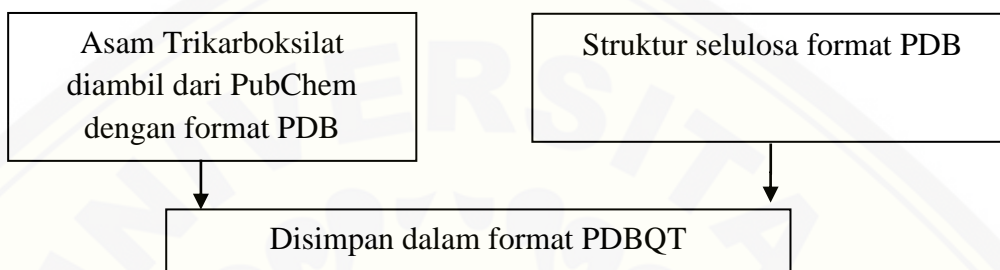
Dilengkapi dengan aplikasi :

- AutoDock Vina
- AutoDock 4.2.6

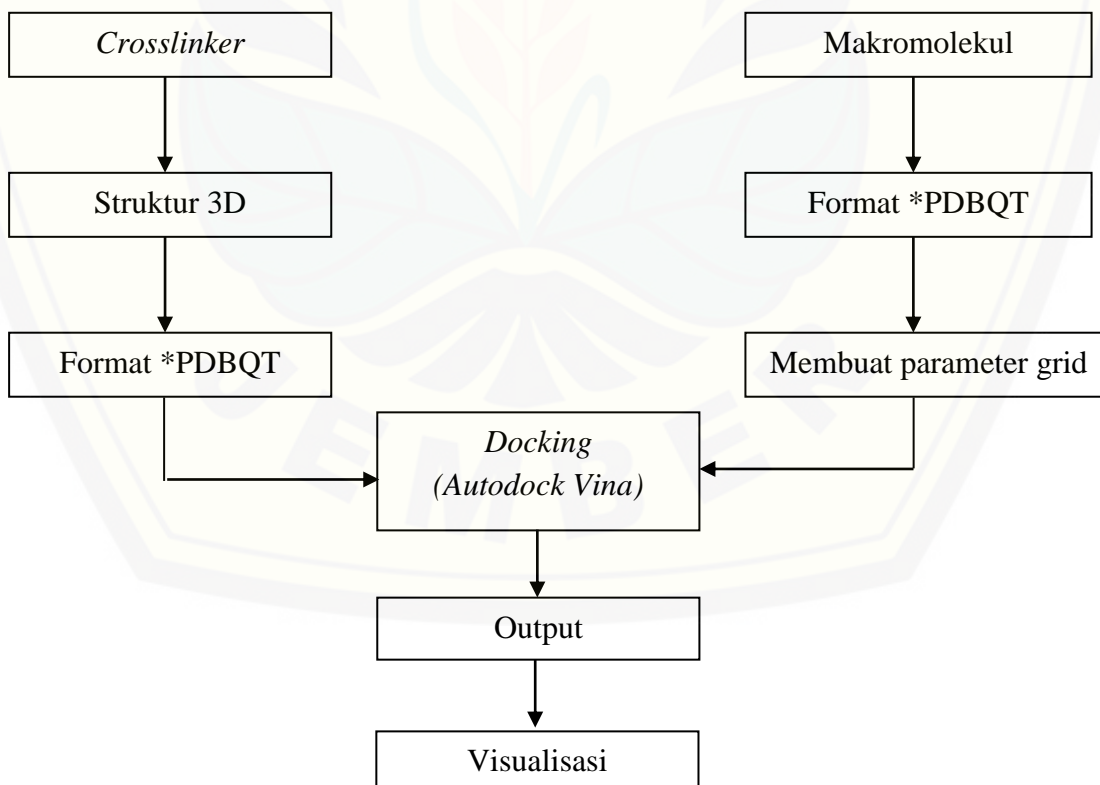
- MGL Tools 1.5.6
- PyMol
- Open Babel GUI

3.3 Diagram Alir Penelitian

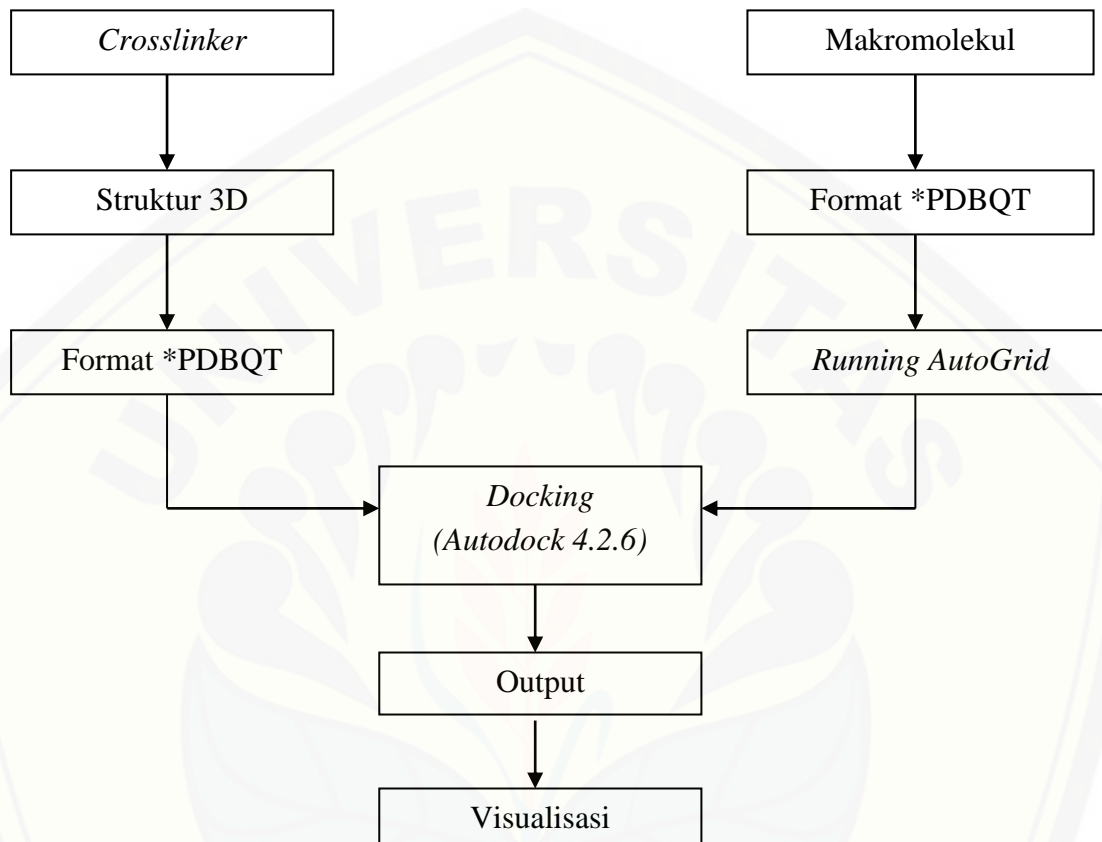
3.3.1 Preparasi Struktur



3.3.2 Docking Menggunakan AutoDock Vina



3.3.3 Docking Menggunakan *AutoDock 4.2.6*



3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Preparasi Struktur

1. Persiapan *Tricarboxylic acid* (TCA) sebagai *crosslinker*

Struktur asam sitrat, asam isositrat, asam akonitat, asam trikarballilat, dan asam trimesat diambil dari PubChem dalam bentuk PDB.

Tahap-tahap pengeditan molekul TCA (format *.pdb) menjadi *.pdbqt dengan *AutoDockTools* adalah sebagai berikut:

- Struktur TCA dengan format *.sdf diubah ke format *.pdb menggunakan Open Babel GUI

- b. Menyimpan *file* dalam format *.pdbqt melalui *AutoDock Tools*.

2. Persiapan selulosa

Struktur selulosa dalam format *.pdb diambil dari *website water structure and science* <http://www1.lsbu.ac.uk/water/hycelh.html>. Selanjutnya tahap pengeditan selulosa (format *.pdb) menjadi *.pdbqt dengan *AutoDockTools* adalah sebagai berikut:

- a. Struktur selulosa dengan format *.pdb, diimpor ke *AutoDockTools*
- b. *Add hydrogen polar* pada struktur selulosa
- c. Menyimpan *file* dalam format *.pdbqt

3.4.2 Docking Menggunakan *AutoDock Vina*

a. Menentukan *Grid Box*

Penentuan *grid box* bertujuan menentukan gugus yang reaktif dari makromolekul untuk berinteraksi dengan *crosslinker*. *Grid box* merupakan lokasi dimana *crosslinker* akan berinteraksi dengan target makromolekul dan digambarkan dalam bentuk kotak 3D. *Gridbox* terdiri atas *spacing*, *size* dan *center gridbox*. *Spacing* (spasi titik grid) bervariasi, antara 0,2 Å sampai 1,0 Å, dengan nilai *default* 0,375 Å (seperempat panjang ikatan karbon-karbon). *Size* merupakan ukuran dari *gridbox*, sedangkan *center* merupakan posisi dari *gridbox*.

b. Persiapan *File Parameter*

Beberapa parameter yang harus disiapkan sebelum menjalankan *AutoDock Vina* antara lain:

- a. *File* selulosa dengan format *.pdbqt
- b. TCA dengan format *.pdbqt

c. *File conf.txt*

c. Menjalankan *AutoDock Vina*

Proses *docking AutoDock Vina* dijalankan dengan *Terminal* yang tersedia pada *menu bar* di *linux*. Selain itu, *file* selulosa dan TCA disimpan dalam folder yang sama. Sebelum proses *docking*, terlebih dahulu dibuat *file conf.txt* menggunakan *Gedit Text Editor*. *File conf.txt* digunakan untuk konfigurasi *docking*, di dalamnya berisi informasi mengenai makromolekul (selulosa), *crosslinker* (TCA), serta parameter *gridbox* yang dipakai untuk proses *docking*.

Perintah yang dilakukan dalam *Terminal* adalah

```
cd Documents/penelitian  
./vina -config conf.txt -log log.txt
```

d. Evaluasi Hasil *Docking*

Evaluasi selulosa dan TCA hasil *docking* dilakukan dengan memilih salah satu konformasi TCA dengan nilai *binding affinity* (kkal/mol) yang terbaik atau yang memiliki nilai terkecil (*best mode*). Hasil kalkulasi *binding affinity* dapat dilihat dalam *log file* yang dapat dibuka menggunakan *Gedit Text Editor*.

e. Visualisasi

Visualisasi hasil *docking* dilakukan menggunakan program *PyMol*. Program ini dapat menunjukkan konformasi masing-masing TCA ketika berinteraksi dengan selulosa.

3.4.3 *Docking* menggunakan *AutoDock 4.2.6*

1. *Running AutoGrid*

Pemetaan *Grid* dilakukan pada makromolekul. Tahap-tahap persiapan *Running AutoGrid* adalah sebagai berikut:

- a. Membuka *file* selulosa dalam format *.pdbqt
- b. Memilih Grid → Edit GPF
- c. Menentukan parameter grid
- d. Menyimpan *file* dalam format *.gpf
- e. Menjalankan autogrid dengan perintah *Run* → *Run AutoGrid*

Dimana '-p macro.gpf' adalah parameter *grid* yang telah ditentukan, dan '-l macro.gpf' adalah *file output* selama perhitungan *grid*.

2. Running AutoDock 4.2.6

Disiapkan beberapa parameter untuk menjalankan *AutoDock* 4.2.6. Tahap persiapan parameter adalah sebagai berikut:

- a. Menentukan makromolekul dan ligan
- b. Menentukan parameter algoritma pencarian
- c. Menyimpan parameter *Genetik Algorithm-Local Search* (GA-LS) dengan format *.dpf
- d. Menjalankan perintah *AutoDock* dengan perintah:
/autodock4 -p filename.dpf -l filename.dlg → Launch

3. Visualisasi

Visualisasi hasil *docking* dilakukan menggunakan program *PyMol*. Program ini dapat menunjukkan konformasi masing-masing *TCA* ketika berinteraksi dengan selulosa.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Energi hasil perhitungan *docking* selulosa dan kelima asam trikarboksilat menghasilkan tren yang mirip. Tren yang dihasilkan berturut-turut dari yang terendah berdasarkan *software AutoDock Vina* adalah asam trimesat, asam sitrat, asam isositrat, asam akonitat, dan asam trikarballilat; sedangkan berdasarkan *software AutoDock 4.2.6* berturut-turut asam trimesat, asam isositrat, asam akonitat, asam sitrat, dan asam trikarballilat. Asam trikarboksilat yang paling baik berdasarkan penelitian secara *molecular docking* menggunakan *software AutoDock Vina* dan *AutoDock 4.2.6* ini adalah asam Trimesat.

5.2 Saran

Proses *docking* merupakan proses simulasi dengan metode *molecular docking* yang hanya berfokus pada interaksi makromolekul dengan molekul kecil tanpa memperhatikan variabel seperti pada laboratorium basah, sehingga diperlukan penelitian secara eksperimen di laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, M.P. 2004. *Introduction To Molecular Dynamics Simulation*. Ho Chi Min City: John Van Neumann Institute For Computing.
- Arora, A. 2006. *Carbohydrate and Proteins*. New Delhi: Discovery Publishing House.
- Atkins, P. dan Paula, J. 2006. *Atkins' Physical Chemistry*. New York: Oxford University.
- Bruice, P.Y. 2003. *Organic Chemistry*. America: Prentice Hall.
- Crowd, M. A. 1991. *Kimia Polimer*. Bandung: Penerbit ITB
- Caulfield, D. F. 1994. Ester Crosslinking to Improve Wet Performance of Paper Using Multifunctional Caboxylic Acids, Butanetetracarboxylic and Citic Acid. *Tappi Journal*. Vol. **77** (3).
- Du, Li, Xia, Ai, Liang, Sang, Ji, dan Liu. 2016. Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *Int. J. Mol. Sci. 2016*. Vol. **17**. 144.
- Dumanauw, J. F. 1993. *Mengenal Kayu, Pendidikan Industri Kayu Atas Semarang*. Yogyakarta : Penerbit Kanisius.
- Fikry, M. A. 2014. “Studi Penambatan Molekul Senyawa-senyawa Flavonoid dari Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) pada Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Gamma (PPAR γ).” Tidak Diterbitkan. Skripsi. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah.
- Guedes, I. A., Magalhaes, C. S., dan Dardenne, L. E. 2013. Receptor-ligan Molecular Docking. *Journal of Biophysics*. Vol. **6**: 75-87.
- Hatenyi, C. dan Spoel, D. 2006. Blind Docking of Drug-Sized Compounds to Proteins with Up To A Thousand Residues. *Federation of European Biochemical Societies Letters*. Vol. **580**. 1447–1450.
- Hidayat, A. N. 2010. *Program Visualisasi Molekuler : PyMOL* [Serial Online]. <http://www.bioinformatika.org/artikel/programvisualisasimolekulerpymol> [15 Juni 2015].

- Huey, R., Morris, G.M., Olson, A.J., dan Goodsell, D.S. 2007. Software News and Update A Semiempirical Free Energy Force Field with Charge-Based Desolvation. *J Comput Chem.* **28**. 1145–1152.
- Huey, R., Morris, G.M., dan Forli, S. 2011. *Using AutoDock 4 and Vina with AutoDockTools*. USA: The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory.
- Hill, Antony D. 2006. “Computational Methods in the Study of Carbohydrates and Carbohydrate-active Enzymes”. Disertasi. Iowa: Iowa State University.
- Indian Institute of Technology Bombay. 2015. *Experiment-12: Molecular Docking*. Mumbai: IIT Bombay. <http://iitb.vlab.co.in/?sub=41&brch=118-&sim=698&cnt=1> [15 Juni 2015].
- Jain, A. N. dan Nicholls, A. 2008. Recommendations for Evaluations of Computational Methods. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, Vol. **22**:133-139.
- Jeffrey, G.A. 1997. *An Introduction to Hydrogen bonding*. Oxford: Oxford University Press.
- Keating, A., Pineda, R., dan Colby, K. 2010. Corneal Crosslinking for Keratoconus. *Journal of Informa Healthcar.* Vol. **25**(5-6), 249–255, 2010.
- Kolb, P. dan Irwin, J. J. 2009. Docking screens: right for the right reasons?. *Curr Top Med Chem.* Vol. **9**(9), 755–770.
- Krassig, H. A. 1993. *Cellulose (Structure, Accessibility, and Reactivity)*. Amsterdam: Gordon and Brich Science Publishers.
- Kroschwitz, J. 1990. *Polymer Characterization and Analysis*. Canada: John Willey and Sons.
- Laitinen, Tuomo. 2016. *Molecular Docking* [serial online]. <https://www.csc.fi/documents/200270/259203/Docking+slides/a2bb77b8-8aa0-4b63-9659-5b81885c676e> [9 Agustus 2016].
- Mahalakshmi, G. dan Balachandran, V. 2014. FT-IR and FT-Raman Spectra, Normal Coordinate Analysis and ab initio Computations of Trimesic Acid. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* Vol. **124**: 535 – 547.
- Martz, Oberholser, DeLano, dan Hodis. Tanpa tahun. *Hydrogen Bond*. protopedia.org/wiki/index.php/Hydrogen_bonds [1 September 2016].

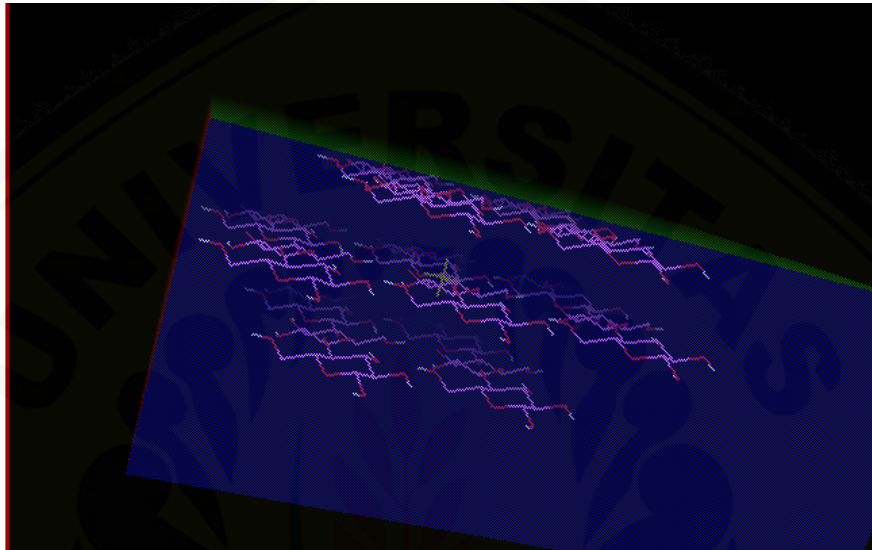
- Morris, Goodsell, Pique, Lindstrom, dan Huey. 2009a. *User Guide AutoDock Version 3.0.5*. USA: *The Scripps Research Institute*.
- Morris, Goodsell, Pique, Lindstrom, dan Huey. 2009b. *User Guide AutoDock Version 4.2*. USA: *The Scripps Research Institute*.
- Morris, Goodsell, Pique, Lindstrom, dan Huey. 2012. *User Guide AutoDock Version 4.2. Updated for Version 4.2.5*. USA: *The Scripps Research Institute*.
- Morris, Goodsell, Pique, Lindstrom, dan Huey. 2014. *User Guide AutoDock Version 4.2. Updated for Version 4.2.6*. USA: *The Scripps Research Institute*.
- Norris, R., Casey, F., Shields, D., dan Mooney, C. 2012. Predictive Modelling of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Dipeptides. *Food Chemistry* Vol. **133**: 1349–1354.
- Odion, G. 1991. *Principles Polymerization. Third Edition*. Canada: John Wiley and Sons, Inc,
- Perez, J., Dorado, T. de ls Rubia, dan J. Martinez. 2002. *Biodegradation and Biological Treatments of Cellulose, Hemicellulose and Lignin: An Overview*. *Int Microbiology* Vol. **5**: 53-63.
- Prabawati, S. Y dan Wijaya, A. G. 2008. Pemanfaatan Sekam Padi dan Pelepah Pohon Pisang Sebagai Bahan Alternatif Pembuatan Kertas Berkualitas. *Jurnal Aplikasi Ilmu-Ilmu Pertanian*. Vol. **9**(1): 44-56.
- Prianto, B. 2010. *Pemodelan Kimia Komputasi* [serial online]. http://kliping.lapan.go.id/index.php/berita_dirgantara/article/viewFile/711/629 [17 Juni 2015].
- Rahimah, S. (Tanpa Tahun). “Kemasan Kertas dan Karton”. Tidak Diterbitkan. Modul Perkuliahan. Bandung: Fakultas Teknologi Industri Pertanian.
- Rowe, J. W. 1989. *Natural Products and Woody Plants I*. Madison: Springer- Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
- Saha, B.C., 2004. Lignocellulose Biodegradation and Applications in Biotechnology. *In: Lignocellulose Biodegradation, American Chemical Society, Washington, D.C.*
- Sailakshmi, Mitra, Chatterjee, dan Gnanamani. 2013. Engineering Chitosan Using α , β -Dicarboxylic Acids—An Approach to Improve the Mechanical Strength and

- Thermal Stability. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*. Vol. **4**: 151-164.
- Schneider, G., Baringhaus, K.H., dan Kubinyi, H. 2008. *Molecular Design: Concepts and Applications*. USA: Wiley-VCH.
- Science Lab. 2013. Material Safety Data Sheet Aconitic Acid. ScienceLab.com [serial on line]. <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9922899> [15 Juni 2015].
- Science Lab. 2013. Material Safety Data Sheet Cellulose. ScienceLab.com [serial on line]. www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927490 [15 Juni 2015].
- Science Lab. 2013. Material Safety Data Sheet Citric Acid. ScienceLab.com [serial on line]. www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9923494 [15 Juni 2015].
- Schrodinger. Tanpa tahun. Pymol.org [serial online]. <https://www.pymol.org/> [20 Juni 2015].
- Stevens, M.P. *Kimia Polimer*. Terjemahan oleh Iis Sopyan. 1989. Jakarta: Pradnya Paramita.
- Trott, O. dan Olson, A. J. 2009. Software News and Update AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *J. Comput Chem* Vol. **31**: 455 – 461.
- Tanguenyongwatana, P. dan Jongkon, N. 2016. Molecular Docking Study of Tyrosinase Inhibitors using ArgusLab 4.0.1: A Comparative Study. *Thai Journal of Pharmaceutical Science*. Vol. **40**(1): 21-25.
- Watts, H. dan Morley, H. F. 1993. *A Dictionary of Chemistry*. London: Longmans, Green and co.
- Widsten, Dooley, Parr, Capricho, dan Suckling. 2013. Citric Acid Crosslinking of Paper Products for Improved High-Humidity Performance. *Carbohydrate Polymers*. Vol.**101**: 998–1004.
- Yang, C.Q., dan Xu, Y. 1997. Paper Wet Performance and Ester Crosslinking of Wood Pulp Cellulose by Polycarboxylic Acids. *Journal of Applied Polymer Science*. Vol.**67**: 649–658.

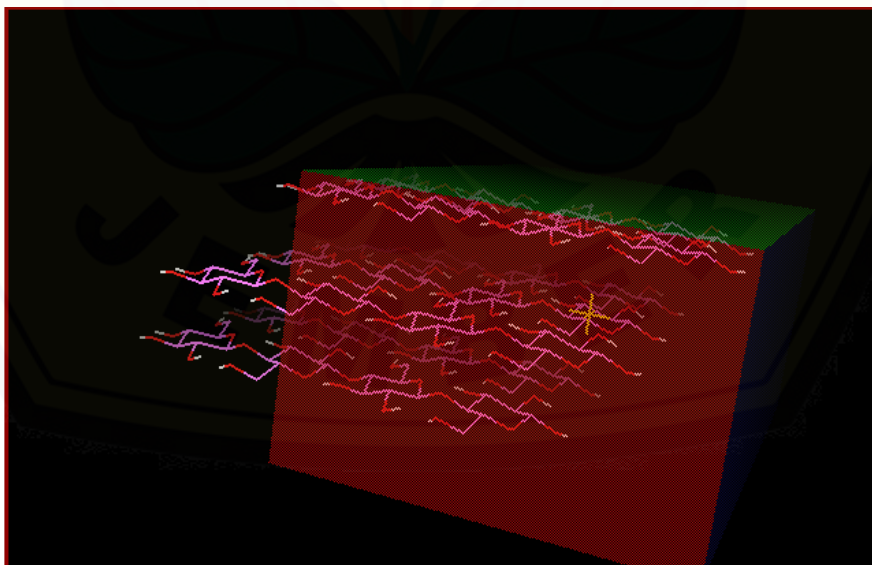
LAMPIRAN

Lampiran A. Posisi *Grid* untuk proses *Docking*

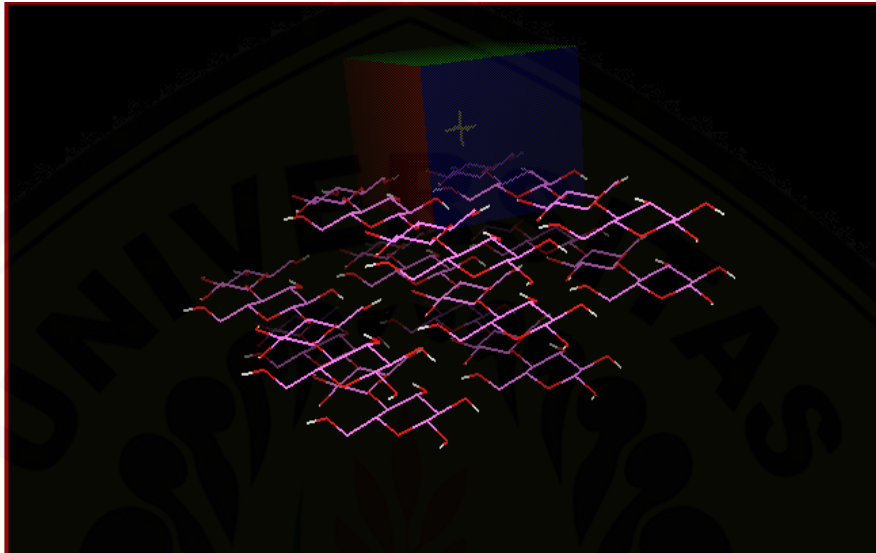
1. *Grid 1*



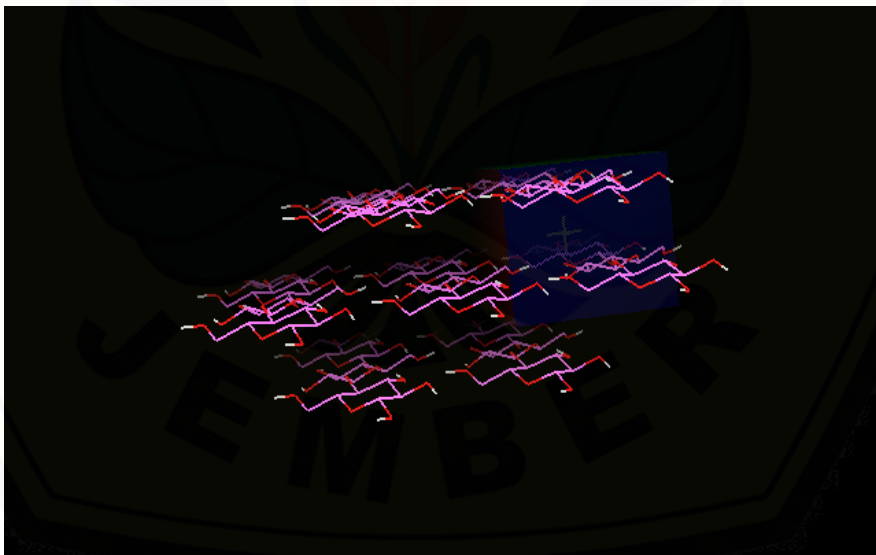
2. *Grid 2*



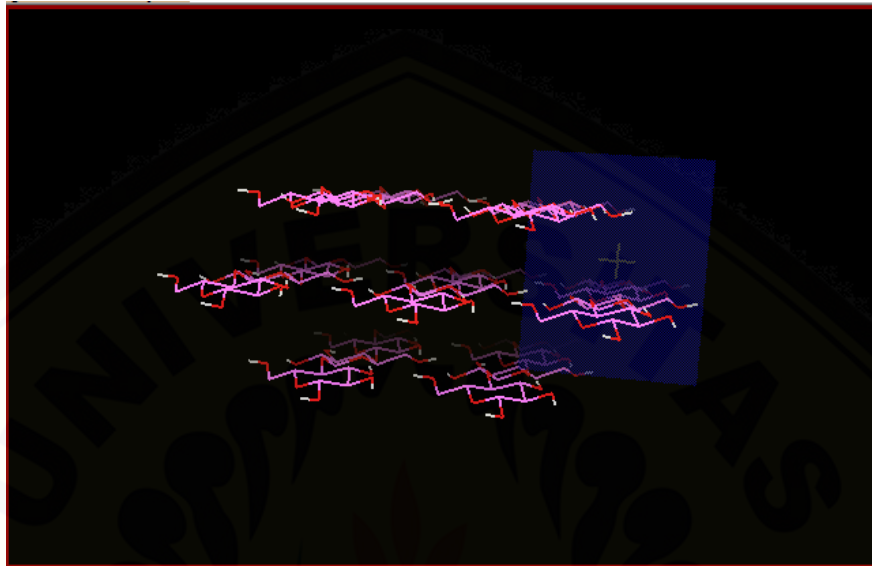
3. *Grid 3*



4. *Grid 4*



5. *Grid 5*



Lampiran B. Hasil Docking menggunakan AutoDock Vina**1. Asam Sitrat****Grid 1 (1.1)**

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-4.0	0.000	0.000
2	-3.8	1.147	4.344
3	-3.7	1.454	3.461
4	-3.6	1.584	3.697
5	-3.4	1.800	3.232
6	-3.4	9.973	11.283
7	-3.4	11.077	13.238
8	-3.3	1.665	5.039
9	-3.2	13.864	15.670

Grid 2

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-4.0	0.000	0.000
2	-3.8	15.122	15.998
3	-3.7	1.453	3.429
4	-3.7	1.263	4.649
5	-3.6	1.989	5.268
6	-3.5	1.102	4.155
7	-3.5	15.059	15.780
8	-3.5	15.468	16.258
9	-3.5	15.436	16.441

Grid 3

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-4.0	0.000	0.000
2	-3.8	15.110	15.975
3	-3.7	1.464	3.393
4	-3.7	8.825	10.815
5	-3.7	9.057	11.200
6	-3.6	1.306	4.633
7	-3.6	8.941	10.587
8	-3.5	13.896	15.502
9	-3.5	9.027	11.261

Grid 4

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-4.0	0.000	0.000
2	-3.7	1.469	3.406
3	-3.7	9.025	11.155
4	-3.7	1.287	4.396
5	-3.6	15.212	16.103
6	-3.6	15.041	15.767
7	-3.6	15.207	15.988
8	-3.4	15.247	16.190
9	-3.4	9.120	11.373

Grid 5

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-4.0	0.000	0.000
2	-3.9	15.143	15.993
3	-3.8	1.451	3.418
4	-3.6	14.862	15.790
5	-3.6	15.144	15.849
6	-3.6	1.193	4.051
7	-3.6	1.276	3.760
8	-3.5	2.008	5.371
9	-3.5	15.187	15.934

2. Asam isositrat**Grid 1**

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-3.8	0.000	0.000
2	-3.7	3.748	5.858
3	-3.6	14.976	15.939
4	-3.6	3.702	6.331
5	-3.6	15.659	17.175
6	-3.6	14.856	15.844
7	-3.5	1.462	3.814
8	-3.4	1.588	4.283
9	-3.4	1.897	3.358

Grid 2

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.9	0.000	0.000
2	-3.9	13.243	15.962
3	-3.9	15.007	16.190
4	-3.8	3.744	5.045
5	-3.8	3.592	4.924
6	-3.7	14.918	15.855
7	-3.7	1.731	4.338
8	-3.7	3.869	6.870
9	-3.7	3.411	5.244

Grid 3

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.7	0.000	0.000
2	-3.7	11.184	13.209
3	-3.6	1.270	3.132
4	-3.5	12.258	14.760
5	-3.5	10.698	13.101
6	-3.4	1.469	3.135
7	-3.4	1.686	3.921
8	-3.4	1.381	3.871
9	-3.4	1.643	3.065

Grid 4

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.7	0.000	0.000
2	-3.6	15.066	16.038
3	-3.6	15.378	16.556
4	-3.6	15.183	15.897
5	-3.6	15.182	16.264
6	-3.5	13.285	14.373
7	-3.5	15.289	16.637
8	-3.5	1.558	4.295
9	-3.5	9.633	11.576

Grid 5

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.9	0.000	0.000
2	-3.8	14.758	15.677
3	-3.8	14.947	16.096
4	-3.7	14.241	15.434
5	-3.7	3.594	5.046
6	-3.7	1.507	4.579
7	-3.6	15.063	16.121
8	-3.5	14.196	15.267
9	-3.5	15.807	17.075

3. Asam akonitat**Grid 1**

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.6	0.000	0.000
2	-3.5	16.353	17.175
3	-3.4	3.832	6.672
4	-3.2	5.239	7.253
5	-3.2	5.355	7.618
6	-3.2	1.374	4.134
7	-3.2	17.672	18.984
8	-3.1	16.406	18.321
9	-3.1	16.270	18.253

Grid 2

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.8	0.000	0.000
2	-3.6	1.376	2.246
3	-3.5	3.593	6.423
4	-3.4	15.145	16.234
5	-3.3	3.497	5.061
6	-3.3	3.934	6.381
7	-3.3	15.462	16.826
8	-3.3	1.695	3.414
9	-3.2	15.624	16.532

Grid 3

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.6	0.000	0.000
2	-3.5	1.139	2.170
3	-3.5	1.039	4.001
4	-3.4	1.571	4.562
5	-3.4	1.410	3.984
6	-3.3	1.728	3.120
7	-3.3	1.955	3.345
8	-3.3	3.925	6.654
9	-3.2	1.618	4.130

Grid 4

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.6	0.000	0.000
2	-3.4	1.455	4.664
3	-3.4	1.611	4.120
4	-3.4	1.423	2.193
5	-3.4	10.002	11.329
6	-3.4	9.557	10.979
7	-3.4	1.633	2.102
8	-3.3	11.189	13.904
9	-3.3	2.217	3.285

Grid 5

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.8	0.000	0.000
2	-3.7	1.019	3.893
3	-3.6	3.698	5.333
4	-3.6	14.834	15.759
5	-3.5	1.679	4.494
6	-3.5	3.568	5.560
7	-3.4	1.573	2.176
8	-3.4	15.072	15.863
9	-3.4	15.371	16.497

4. Asam trimesat**Grid 1**

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-4.3	0.000	0.000
2	-4.2	2.293	3.587
3	-4.1	15.331	16.171
4	-4.1	16.576	18.780
5	-4.1	2.771	5.476
6	-4.0	0.594	3.945
7	-4.0	15.339	16.503
8	-4.0	15.354	16.273
9	-4.0	2.671	4.414

Grid 2

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-4.5	0.000	0.000
2	-4.2	0.980	4.788
3	-4.2	15.550	17.363
4	-4.1	16.123	17.921
5	-4.1	17.541	19.548
6	-4.1	1.059	3.941
7	-4.1	15.890	16.687
8	-4.1	16.211	17.576
9	-4.1	15.551	17.184

Grid 3

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-4.2	0.000	0.000
2	-4.2	1.026	3.980
3	-4.1	1.614	4.077
4	-4.1	1.512	4.013
5	-4.1	0.452	4.788
6	-4.1	0.578	4.826
7	-4.0	1.668	3.886
8	-3.9	1.801	5.445
9	-3.9	1.720	4.423

Grid 4

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-4.1	0.000	0.000
2	-4.1	11.255	12.894
3	-4.1	11.254	13.267
4	-4.0	12.282	13.159
5	-4.0	11.222	13.347
6	-4.0	11.115	13.282
7	-4.0	0.913	5.023
8	-4.0	11.069	13.151
9	-4.0	9.463	11.585

Grid 5

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-4.1	0.000	0.000
2	-4.1	2.041	5.729
3	-4.1	0.808	3.908
4	-4.0	0.852	5.038
5	-4.0	0.704	3.920
6	-3.9	0.209	4.736
7	-3.9	10.747	13.462
8	-3.9	1.091	3.992
9	-3.9	11.653	14.000

5. Asam trikarballilat**Grid 1**

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-3.5	0.000	0.000
2	-3.4	15.429	16.679
3	-3.4	1.268	3.654
4	-3.4	14.765	15.602
5	-3.4	15.633	16.887
6	-3.3	15.935	17.188
7	-3.2	1.953	4.821
8	-3.2	15.025	15.792
9	-3.2	15.554	16.812

Grid 2

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-3.5	0.000	0.000
2	-3.5	4.068	5.384
3	-3.5	15.745	16.908
4	-3.4	14.744	15.593
5	-3.4	14.867	15.440
6	-3.4	14.956	15.820
7	-3.4	14.911	15.597
8	-3.3	1.630	2.847
9	-3.3	1.441	3.472

Grid 3

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-3.5	0.000	0.000
2	-3.5	1.656	4.973
3	-3.4	9.682	11.739
4	-3.4	1.723	2.660
5	-3.4	2.052	3.747
6	-3.3	1.481	3.717
7	-3.3	1.858	2.886
8	-3.2	10.777	12.729
9	-3.2	2.099	3.505

Grid 4

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-3.5	0.000	0.000
2	-3.5	1.499	4.781
3	-3.5	16.071	17.059
4	-3.4	14.924	15.731
5	-3.4	10.915	12.849
6	-3.3	1.655	3.427
7	-3.3	15.203	15.991
8	-3.3	15.885	16.785
9	-3.3	10.327	12.103

Grid 5

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.7	0.000	0.000
2	-3.7	14.845	15.644
3	-3.6	14.809	15.692
4	-3.5	3.725	6.830
5	-3.5	14.029	15.074
6	-3.5	1.520	4.584
7	-3.4	1.636	3.066
8	-3.4	14.315	15.180
9	-3.4	15.002	15.701

Lampiran C. Hasil Docking menggunakan AutoDock 4.2.6**1. Asam sitrat****Grid 1**

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	10	-1.35	0.00	12.48	RANKING
1	2	5	-1.24	1.38	12.92	RANKING
1	3	9	-0.79	1.36	12.28	RANKING
2	1	8	-1.14	0.00	12.04	RANKING
3	1	6	-1.10	0.00	11.11	RANKING
4	1	4	-0.91	0.00	13.71	RANKING
5	1	7	-0.75	0.00	13.54	RANKING
6	1	1	-0.64	0.00	13.94	RANKING
7	1	2	-0.63	0.00	13.45	RANKING
8	1	3	-0.62	0.00	14.38	RANKING

Grid 2

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	3	-1.64	0.00	11.99	RANKING
1	2	4	-0.88	1.32	12.49	RANKING
1	3	7	-0.80	1.91	13.20	RANKING
1	4	2	-0.76	1.41	11.25	RANKING
2	1	5	-1.57	0.00	12.39	RANKING
2	2	8	-1.17	1.89	12.00	RANKING
3	1	1	-1.06	0.00	12.83	RANKING
4	1	10	-0.94	0.00	11.34	RANKING
5	1	6	-0.93	0.00	12.11	RANKING
6	1	9	-0.85	0.00	12.66	RANKING

Grid 3

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	1	-0.33	0.00	8.22	RANKING
1	2	8	-0.02	1.25	8.41	RANKING
1	3	3	+0.11	0.70	8.60	RANKING
1	4	4	+0.20	1.45	8.63	RANKING
1	5	10	+0.24	0.87	8.62	RANKING
1	6	2	+0.26	0.92	8.80	RANKING
1	7	7	+0.31	1.81	9.06	RANKING
1	8	9	+0.36	0.91	8.55	RANKING
2	1	5	+0.36	0.00	9.39	RANKING
2	2	6	+0.48	1.80	10.04	RANKING

Grid 4

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	8	-1.49	0.00	11.09	RANKING
1	2	9	-1.25	0.38	11.14	RANKING
1	3	6	-0.83	0.75	11.24	RANKING
1	4	2	-0.39	0.91	11.30	RANKING
1	5	3	-0.20	0.77	11.25	RANKING
1	6	4	+0.43	1.13	11.47	RANKING
2	1	7	+0.99	0.00	12.59	RANKING
2	2	10	+1.02	1.82	12.24	RANKING
2	3	1	+1.31	1.48	12.97	RANKING
2	4	5	+1.73	1.51	12.42	RANKING

Grid 5

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	4	-0.98	0.00	8.92	RANKING
1	2	1	-0.97	0.45	8.98	RANKING
1	3	7	-0.88	1.21	8.46	RANKING
1	4	3	-0.73	0.58	9.14	RANKING
1	5	10	-0.72	1.42	9.07	RANKING
1	6	9	-0.64	0.49	9.09	RANKING
1	7	2	-0.47	0.50	9.12	RANKING
2	1	6	-0.86	0.00	9.07	RANKING
2	2	5	-0.29	1.05	9.30	RANKING
2	3	8	-0.17	1.46	9.30	RANKING

2. Asam isositrat**Grid 1**

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	10	-1.53	0.00	12.46	RANKING
1	2	9	-1.15	1.70	12.14	RANKING
1	3	4	-0.58	1.80	12.70	RANKING
2	1	1	-1.20	0.00	11.72	RANKING
2	2	2	-0.59	1.91	11.46	RANKING
3	1	6	-0.70	0.00	12.56	RANKING
4	1	3	-0.60	0.00	11.50	RANKING
5	1	8	-0.11	0.00	14.05	RANKING
5	2	7	+0.17	1.82	13.11	RANKING
6	1	5	+0.30	0.00	11.44	RANKING

Grid 2

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	10	-1.39	0.00	12.58	RANKING
1	2	3	-0.75	1.24	12.53	RANKING
2	1	7	-1.19	0.00	13.21	RANKING
3	1	4	-1.18	0.00	11.14	RANKING
3	2	6	-1.10	0.25	11.19	RANKING
3	3	8	-0.51	1.37	11.46	RANKING
4	1	5	-1.11	0.00	11.18	RANKING
4	2	9	-0.36	1.82	10.65	RANKING
5	1	2	-1.10	0.00	10.63	RANKING
6	1	1	-0.98	0.00	10.49	RANKING

Grid 3

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	4	-0.12	0.00	7.62	RANKING
1	2	10	-0.11	1.16	7.27	RANKING
1	3	3	-0.07	0.84	7.81	RANKING
1	4	6	+0.28	1.85	7.14	RANKING
1	5	9	+0.67	1.62	7.83	RANKING
2	1	5	+0.34	0.00	8.68	RANKING
2	2	8	+0.57	1.19	8.58	RANKING
3	1	7	+0.78	0.00	9.93	RANKING
3	2	2	+0.99	1.81	11.37	RANKING
4	1	1	+1.09	0.00	8.27	RANKING

Grid 4

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	4	-0.05	0.00	12.04	RANKING
1	2	8	+0.03	1.76	12.49	RANKING
1	3	3	+0.14	1.81	12.31	RANKING
1	4	1	+0.15	1.72	12.22	RANKING
1	5	5	+0.23	1.31	11.53	RANKING
1	6	6	+0.43	1.34	11.55	RANKING
1	7	2	+1.47	1.71	13.14	RANKING
2	1	7	+1.16	0.00	10.91	RANKING
3	1	10	+1.58	0.00	12.72	RANKING
3	2	9	+1.61	1.31	12.87	RANKING

Grid 5

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	6	-1.31	0.00	9.34	RANKING
1	2	7	-1.26	0.39	9.44	RANKING
1	3	8	-1.12	1.19	8.97	RANKING
1	4	9	-1.09	1.06	9.13	RANKING
1	5	4	-1.01	1.25	9.08	RANKING
1	6	10	-0.98	1.21	9.17	RANKING
1	7	2	-0.60	1.98	9.62	RANKING
1	8	1	-0.45	1.44	9.59	RANKING
1	9	3	-0.17	1.55	9.82	RANKING
1	10	5	-0.16	1.44	9.14	RANKING

3. Asam akonitat**Grid 1**

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	1	-2.22	0.00	10.95	RANKING
2	1	2	-2.13	0.00	13.00	RANKING
2	2	9	-1.91	1.81	13.53	RANKING
3	1	6	-1.89	0.00	14.00	RANKING
4	1	7	-1.71	0.00	11.88	RANKING
4	2	3	-1.56	1.96	12.97	RANKING
5	1	8	-1.67	0.00	10.77	RANKING
6	1	4	-1.58	0.00	13.19	RANKING
7	1	10	-1.25	0.00	12.07	RANKING
8	1	5	-0.78	0.00	13.58	RANKING

Grid 2

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	8	-2.22	0.00	10.20	RANKING
1	2	4	-2.08	0.33	10.10	RANKING
1	3	10	-1.30	1.83	11.04	RANKING
2	1	1	-2.09	0.00	11.37	RANKING
3	1	9	-2.06	0.00	12.80	RANKING
3	2	7	-1.77	1.85	13.16	RANKING
4	1	2	-1.75	0.00	11.38	RANKING
5	1	5	-1.73	0.00	13.13	RANKING
6	1	6	-1.72	0.00	11.24	RANKING
7	1	3	-1.62	0.00	13.37	RANKING

Grid 3

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	4	-0.97	0.00	11.24	RANKING
2	1	2	-0.90	0.00	10.14	RANKING
3	1	5	-0.90	0.00	7.68	RANKING
3	2	7	-0.42	1.62	7.41	RANKING
4	1	1	-0.82	0.00	9.40	RANKING
4	2	10	-0.78	1.79	9.83	RANKING
5	1	8	-0.76	0.00	8.10	RANKING
5	2	9	-0.60	0.82	8.51	RANKING
5	3	6	-0.55	1.05	7.84	RANKING
5	4	3	-0.27	1.17	8.38	RANKING

Grid 4

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	7	-0.17	0.00	13.47	RANKING
1	2	4	-0.04	0.91	13.66	RANKING
1	3	9	-0.01	1.87	13.23	RANKING
1	4	3	+0.06	1.06	13.08	RANKING
1	5	6	+0.10	1.24	13.13	RANKING
1	6	2	+0.52	1.89	12.67	RANKING
2	1	8	-0.08	0.00	13.08	RANKING
2	2	5	+0.33	1.97	12.35	RANKING
2	3	1	+0.93	1.55	12.95	RANKING
3	1	10	+0.54	0.00	11.08	RANKING

Grid 5

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	5	-1.47	0.00	9.40	RANKING
1	2	1	-1.27	1.84	10.05	RANKING
1	3	6	-1.20	1.84	10.06	RANKING
1	4	3	-1.17	1.50	9.35	RANKING
1	5	9	-1.14	1.53	9.37	RANKING
2	1	10	-1.05	0.00	10.30	RANKING
2	2	4	-0.99	1.69	9.85	RANKING
2	3	2	-0.94	1.41	9.68	RANKING
2	4	8	-0.87	1.39	9.69	RANKING
3	1	7	-0.63	0.00	9.02	RANKING

4. Asam trimesat**Grid 1**

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	7	-3.05	0.00	11.48	RANKING
1	2	2	-2.69	1.36	11.33	RANKING
2	1	9	-3.04	0.00	12.43	RANKING
2	2	3	-3.02	0.44	12.52	RANKING
2	3	6	-2.82	1.45	12.57	RANKING
3	1	5	-2.87	0.00	12.96	RANKING
3	2	10	-2.86	0.75	12.87	RANKING
3	3	4	-2.86	0.70	12.83	RANKING
4	1	1	-2.65	0.00	14.03	RANKING
5	1	8	-2.57	0.00	13.86	RANKING

Grid 2

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	4	-3.59	0.00	11.37	RANKING
1	2	5	-3.58	0.19	11.42	RANKING
1	3	1	-3.56	0.19	11.42	RANKING
1	4	7	-3.52	0.27	11.42	RANKING
1	5	9	-3.48	0.28	11.38	RANKING
1	6	10	-2.51	1.19	11.61	RANKING
2	1	3	-3.52	0.00	11.19	RANKING
2	2	8	-3.50	0.12	11.22	RANKING
2	3	2	-3.44	0.21	11.20	RANKING
2	4	6	-3.30	0.97	11.28	RANKING

Grid 3

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	3	-1.91	0.00	7.82	RANKING
1	2	10	-1.66	0.87	7.53	RANKING
1	3	5	-1.63	1.33	7.87	RANKING
1	4	6	-1.61	1.19	8.42	RANKING
1	5	2	-1.60	1.03	7.59	RANKING
1	6	7	-1.56	0.76	8.04	RANKING
1	7	9	-1.45	0.93	8.04	RANKING
1	8	8	-1.39	0.98	7.84	RANKING
1	9	4	-1.38	1.80	8.10	RANKING
1	10	1	-1.34	1.55	8.32	RANKING

Grid 4

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	5	-0.48	0.00	12.77	RANKING
1	2	2	-0.41	1.06	12.84	RANKING
1	3	6	-0.40	0.24	12.78	RANKING
1	4	10	-0.31	0.87	12.83	RANKING
1	5	9	-0.29	0.64	12.97	RANKING
1	6	1	-0.23	0.82	12.86	RANKING
1	7	8	-0.12	1.25	12.89	RANKING
1	8	7	+0.30	1.16	12.91	RANKING
1	9	4	+0.38	1.23	12.87	RANKING
2	1	3	-0.00	0.00	11.20	RANKING

Grid 5

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	1	-2.53	0.00	10.07	RANKING
1	2	7	-2.22	1.92	11.38	RANKING
1	3	6	-2.08	1.00	10.54	RANKING
1	4	2	-1.98	1.90	10.42	RANKING
1	5	8	-1.94	1.88	10.42	RANKING
1	6	3	-1.90	1.53	11.22	RANKING
1	7	9	-1.77	1.91	10.41	RANKING
2	1	5	-2.15	0.00	10.43	RANKING
2	2	10	-2.05	0.64	10.52	RANKING
2	3	4	-2.00	0.88	10.59	RANKING

5. Asam trikarballilat

Grid 1

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	5	-2.15	0.00	12.92	RANKING
1	2	10	-1.95	1.13	13.02	RANKING
1	3	8	-1.71	0.99	13.29	RANKING
1	4	6	-0.72	1.95	14.35	RANKING
2	1	9	-1.34	0.00	13.09	RANKING
2	2	3	-0.85	1.96	14.33	RANKING
3	1	1	-0.70	0.00	12.14	RANKING
3	2	4	-0.70	1.95	12.59	RANKING
3	3	2	-0.59	1.34	11.81	RANKING
4	1	7	-0.65	0.00	11.81	RANKING

Grid 2

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	3	-1.78	0.00	10.99	RANKING
1	2	6	-1.24	1.39	12.07	RANKING
2	1	8	-1.64	0.00	10.25	RANKING
2	2	9	-1.60	1.23	10.67	RANKING
3	1	7	-1.64	0.00	10.63	RANKING
4	1	2	-1.29	0.00	12.08	RANKING
4	2	10	-1.19	1.82	13.06	RANKING
4	3	4	-1.13	1.15	11.91	RANKING
5	1	5	-0.88	0.00	13.50	RANKING
6	1	1	-0.57	0.00	11.78	RANKING

Grid 3

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	3	-0.32	0.00	10.11	RANKING
1	2	7	-0.25	1.88	9.27	RANKING
1	3	9	+0.64	1.85	9.80	RANKING
1	4	6	+0.64	1.93	9.92	RANKING
2	1	4	-0.28	0.00	8.18	RANKING
2	2	10	-0.18	1.52	7.90	RANKING
2	3	8	+0.07	1.28	8.60	RANKING
2	4	2	+0.21	1.93	8.55	RANKING
3	1	5	-0.01	0.00	11.05	RANKING
3	2	1	+0.69	1.20	11.61	RANKING

Grid 4

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	10	-0.17	0.00	11.99	RANKING
1	2	9	+0.22	1.03	11.96	RANKING
1	3	7	+0.35	1.72	12.70	RANKING
1	4	2	+0.38	1.40	12.19	RANKING
1	5	1	+0.61	1.39	12.14	RANKING
1	6	3	+0.79	1.73	12.19	RANKING
1	7	4	+0.79	1.37	12.48	RANKING
1	8	8	+0.98	1.46	12.31	RANKING
1	9	5	+1.09	1.77	12.81	RANKING
2	1	6	-0.11	0.00	11.81	RANKING

Grid 5

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	10	-0.87	0.00	10.05	RANKING
1	2	7	-0.65	1.60	9.77	RANKING
1	3	4	-0.58	1.16	10.12	RANKING
1	4	1	-0.57	1.02	10.15	RANKING
1	5	9	-0.44	0.87	10.21	RANKING
1	6	8	-0.40	1.91	10.17	RANKING
1	7	5	-0.24	1.58	9.63	RANKING
1	8	3	-0.17	1.51	9.65	RANKING
1	9	2	+0.16	1.49	10.44	RANKING
1	10	6	+0.45	1.62	10.44	RANKING