



**ANALISIS MODIFIKASI KITOSAN MENGGUNAKAN ASAM
TRIKARBOKSILAT SECARA *MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

**SITI AISYATUS SA'IDATUL ADAWIYAH
NIM 111810301044**

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



**ANALISIS MODIFIKASI KITOSAN MENGGUNAKAN ASAM
TRIKARBOKSILAT SECARA *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

**Siti Aisyatus Sa'idatul Adawiyah
NIM 111810301044**

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

PERSEMBAHAN

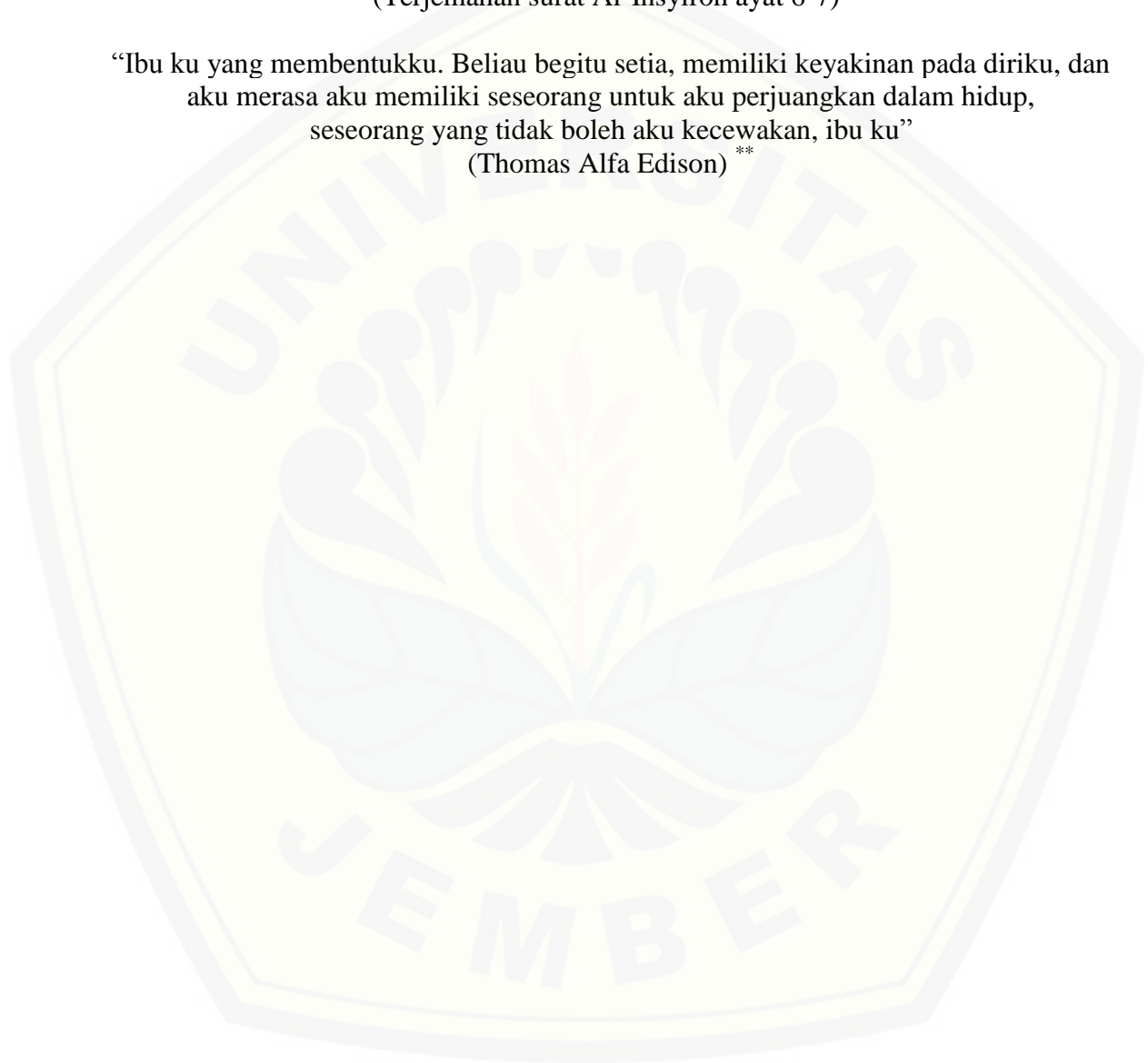
Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda (Alm) Drs. Mas'udi tercinta, terima kasih untuk doa, motivasi, kasih sayang serta 18 tahun kebersamaan yang telah diberikan;
2. Ibunda Suwarni tercinta, terima kasih untuk doa, motivasi, kesabaran serta cinta kasih sayang yang tiada henti tercurahkan;
3. guru-guru di TK Al-Ihsan, SDN 5 Sumberanyar, SMP 2 Ibrahimy, SMA Ibrahimy serta dosen-dosen di Jurusan Kimia FMIPA UNEJ yang telah memberikan ilmu, mendidik, dan membimbing dengan penuh kesabaran;
4. Almamater tercinta Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

MOTO

“Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan, maka apabila kamu selesai (dari suatu urusan) kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain”
(Terjemahan surat Al-Insyiroh ayat 6-7)*

“Ibu ku yang membentukku. Beliau begitu setia, memiliki keyakinan pada diriku, dan aku merasa aku memiliki seseorang untuk aku perjuangkan dalam hidup, seseorang yang tidak boleh aku kecewakan, ibu ku”
(Thomas Alfa Edison)**



*) Departemen Agama Proyek Pengadaan Kitab Suci Al Qur'an. 1975. Al Qur'an dan Terjemahannya. Jakarta: PT. Bumi Restu.

***) Decaprio, R. 2012. Kisah Inspiratif Proses Belajar Ilmuan-Ilmuan Dunia. Jogjakarta: DIVA Press.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

nama : Siti Aisyatus Sa'idatul Adawiyah

NIM : 111810301044

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Analisis Modifikasi Kitosan Menggunakan Asam Trikarboksilat Secara *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 akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 11 November 2016

Yang menyatakan,



Siti Aisyatus Sa'idatul A.

NIM 111810301044

SKRIPSI

**ANALISIS MODIFIKASI KITOSAN MENGGUNAKAN ASAM
TRIKARBOKSILAT SECARA *MOLECULAR DOCKING***

Oleh

Siti Aisyatus Sa'idatul Adawiyah

NIM 111810301044

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Drs. Sudarko, Ph.D

Dosen Pembimbing Anggota : Dr. Bambang Piluharto, S.Si, M.Si

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Analisis Modifikasi Kitosan Menggunakan Asam Trikarboksilat Secara *Molecular Docking*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember 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),

Dr. Bambang Puharto, S.Si., M.Si
NIP. 197107031997021001

Penguji I,

Dr. Donatus Setyawan P. H., S.Si., M.Si
NIP. 196808021994021001

Penguji II,

Ika Oktavianawati, S.Si., M.Sc
NIP. 198010012003122001

Mengesahkan
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Jember



Drs. Sujito, Ph.D
NIP. 196102041987111001

RINGKASAN

Analisis Modifikasi Kitosan Menggunakan Asam Trikarboksilat Secara *Molecular Docking*; Siti Aisyatus Sa'idatul Adawiyah, 111810301044; 2016: 50 halaman; Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Kitosan merupakan poliaminosakarida yang melimpah di alam dan dapat diperoleh dari deasetilasi kitin (Prabaharan dan Mano, 2005). Guna mendapatkan sifat kitosan yang bersesuaian dengan aplikasinya, perlu dilakukan modifikasi struktur kitosan, salah satunya teknik ikat silang. Modifikasi struktur kitosan dapat dilakukan secara *molecular modeling* menggunakan metode *docking*. Metode *docking* merupakan prosedur komputasi yang mencoba untuk memprediksi interaksi makromolekul (reseptor) dan molekul kecil (ligan) (Trott dan Olson, 2010), dimana dalam penelitian ini melibatkan kitosan sebagai makromolekul dengan asam dikarboksilat (DCA) yaitu asam suksinat dan 5 asam trikarboksilat (TCA) yaitu asam sitrat; asam isositrat; asam trikarbalilat; asam akonitat; serta asam trimesat sebagai bahan pengikat silang (ligan). Penelitian ini bertujuan untuk mengamati interaksi yang terjadi antara kitosan dengan ligan-ligan tersebut menggunakan metode *docking* dan meninjau ligan terbaik yang dapat digunakan untuk mengikat silang kitosan. Program yang digunakan dalam penelitian ini adalah Autodock dengan 2 versi berbeda yaitu Autodock Vina dan Autodock 4.2.6. Autodock Vina merupakan pengembangan dari Autodock 4 yang memiliki kecepatan dua kali lebih besar dibandingkan Autodock 4 (Trott dan Olson, 2009). Kedua program tersebut dijalankan dengan menggunakan 2 makromolekul yakni kitosan polimer yang terdiri dari 42 monomer dan kitosan dimer. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa asam trimesat merupakan bahan pengikat silang terbaik untuk kitosan jika dibandingkan dengan ligan-ligan lain. Hal ini ditunjukkan dengan perolehan *Gibbs energy of binding* terendah yang dimiliki asam trimesat baik pada Autodock Vina maupun

Autodock 4.2.6. Penggunaan ukuran makromolekul yang berbeda (kitosan polimer dan kitosan dimer) juga menunjukkan bahwa asam trimesat mendapatkan *Gibbs energy of binding* terendah dibandingkan dengan ligan-ligan lain. Modifikasi kitosan menggunakan asam trikarboksilat (TCA) memerlukan peninjauan lanjutan secara eksperimen guna mendukung hasil penelitian.



PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Modifikasi Kitosan Menggunakan Asam Trikarboksilat Secara *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. Drs. Sujito, Ph.D, selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember;
2. Dr. Bambang Piluharto, S.Si, M.Si, selaku ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember;
3. Drs. Sudarko, Ph.D selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
4. Dr. Bambang Piluharto, S.Si, M.Si selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
5. Dr. Donatus Setyawan Purwo Handoko, S.Si, M.Si, selaku Dosen Penguji I dan Ika Oktavianawati S.Si, M.Sc, selaku Dosen Penguji II yang telah meluangkan waktunya guna menguji, serta memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini;
6. Drs. Mukh Mintadi, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama menjadi mahasiswa;
7. bapak/ibu dosen-dosen FMIPA terutama dosen-dosen Jurusan Kimia Universitas Jember yang telah memberikan ilmu pengetahuan;

8. Ayahanda (Alm) Drs. Mas'udi tercinta untuk doa, nasehat, motivasi, kasih sayang dan cinta kasih yang tiada henti tercurahkan dalam 18 tahun kebersamaan yang telah diberikan;
9. Ibunda Suwarni tercinta untuk doa, kerja keras, motivasi, kasih sayang dan cinta kasih yang tiada henti tercurahkan serta segala hal yang tidak dapat diuraikan satu persatu;
10. adik tercinta M. Rofiki Hidayatullah dan Maulana Fahri Habiballah serta keluarga besar yang senantiasa memberikan cinta kasih, dorongan semangat dan doa;
11. sahabat PPD (Sarifatun Nahariyah dan Marga Romadhona) terima kasih atas kerjasama, *sharing*, dorongan, semangat dan perhatian yang diberikan selama ini;
12. Putri Zakiah, Sarafina A, Rosydatul U, Rif'atul A, Mega W, Ilma M, Ayu P dan Yayuk serta keluarga besar Kos 117, terimakasih atas semangat, dukungan dan kebersamaan dikala suka dan duka;
13. teman-teman seperjuangan Kimia Komputasi (Titissari Indah, Anis Najmatul K, dan Dwi Siska), serta Okky Santi, Rosita W, Jainur R, Lilik D, Nehemia F, Resty R, Agus W, Maulidfa R, Nanang S, Irwan Y dan Aulia N terima kasih atas kerjasama dan bantuannya;
14. teman-teman angkatan 2011 (*Solvent*), terima kasih atas semangat, bantuan, saran, dan kenangan yang telah diberikan;
15. semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

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

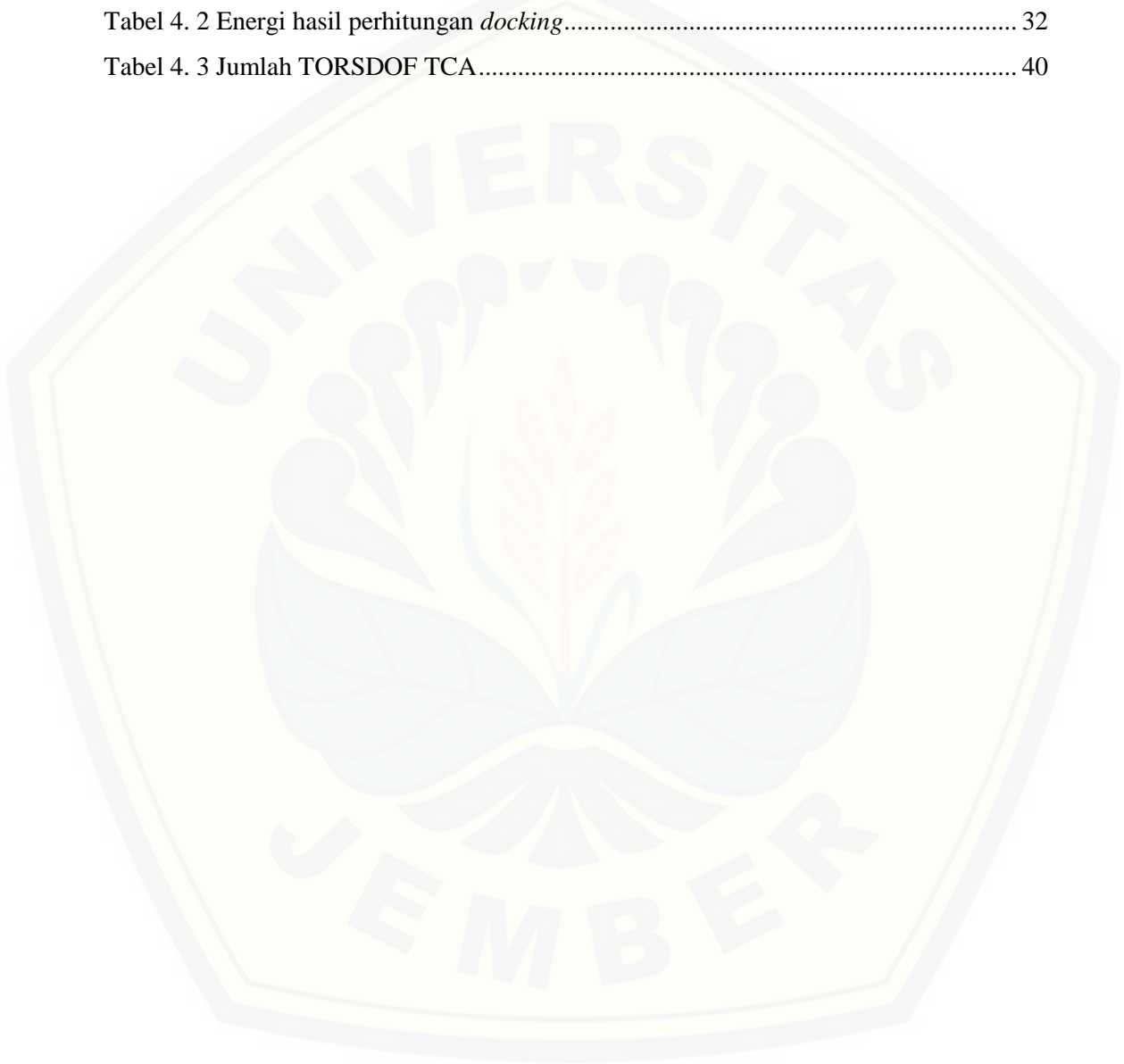
DAFTAR ISI

PENGESAHAN.....	vi
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.....	4
1.3 Batasan Masalah	4
1.4 Tujuan	5
1.5 Manfaat	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Molecular Docking</i>	6
2.2 <i>Material Docking</i>	12
2.2.1 Kitosan	12
2.2.2 <i>Tricarboxylic Acid (TCA)</i>	13
2.3 <i>Crosslinking</i>	16
2.4 Program.....	17
2.4.1 Autodock Vina.....	18
2.4.2 Autodock 4.2.6.....	19
2.4.3 <i>PyMol</i>	20
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	21
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.2 Alat Penelitian.....	21
3.3 Diagram Alir Penelitian	22
3.3.1 Preparasi Struktur.....	22
3.3.2 <i>Docking</i> Menggunakan AutoDock Vina.....	22

3.3.3 <i>Docking</i> Menggunakan AutoDock 4.2.6.....	23
3.4 Prosedur Penelitian	24
3.4.1 Preparasi Struktur.....	24
3.4.2 <i>Docking</i> Menggunakan AutoDock Vina.....	24
3.4.3 <i>Docking</i> menggunakan <i>AutoDock 4.2.6</i>	26
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1 Penentuan <i>gridbox</i>	27
4.2 Analisis dan visualisasi hasil perhitungan <i>docking</i>	28
4.3 Analisis perbandingan kitosan polimer dan dimer.....	42
BAB 5. PENUTUP	45
5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Koordinat dan ukuran <i>gridbox</i> kitosan	28
Tabel 4. 2 Energi hasil perhitungan <i>docking</i>	32
Tabel 4. 3 Jumlah TORSDOF TCA.....	40

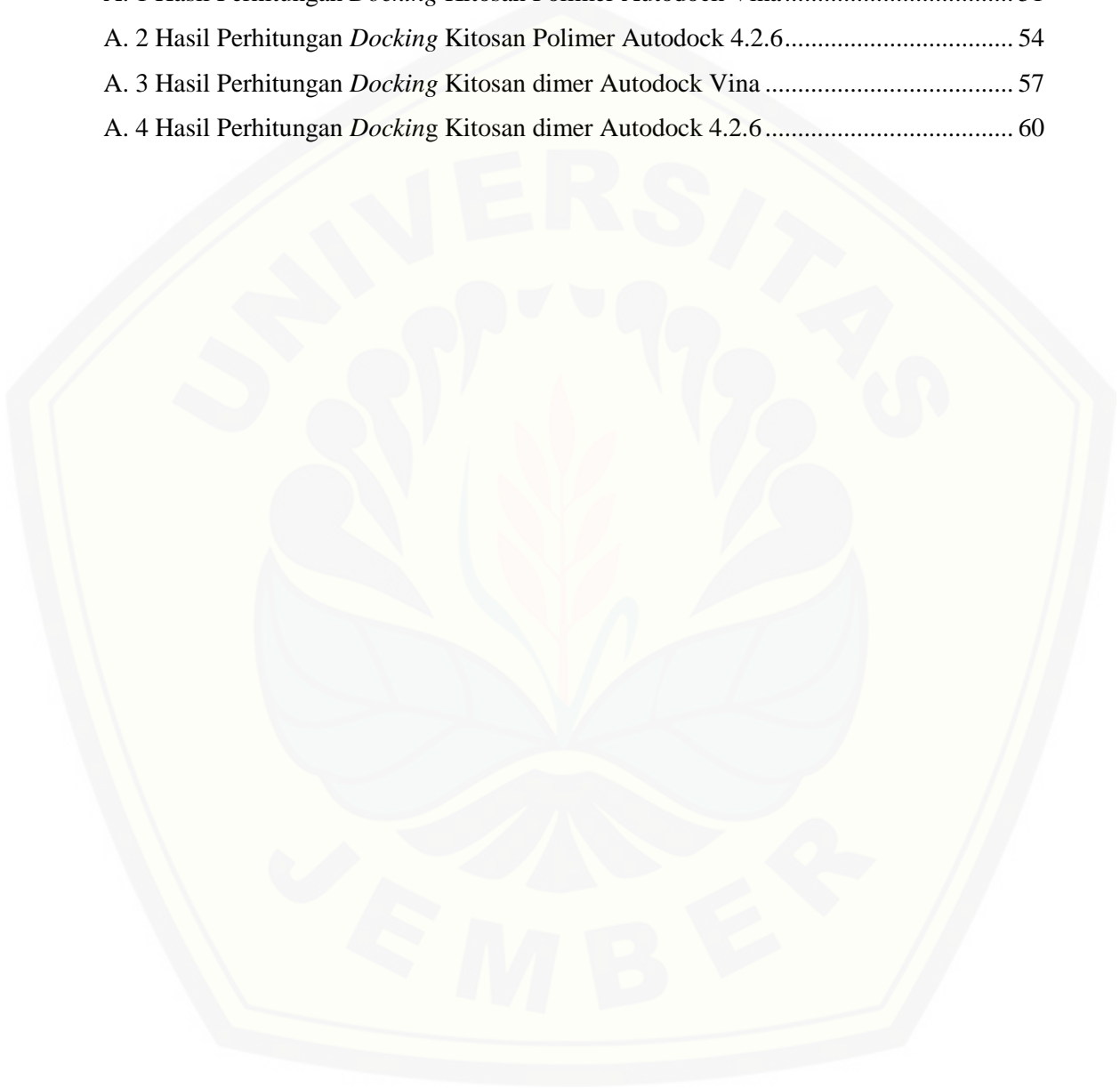


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Makromolekul dan ligan membentuk kompleks	6
Gambar 2. 2 Ilustrasi proses penambatan ligan pada protein.....	11
Gambar 2. 3 Struktur kitosan	12
Gambar 2. 4 Struktur asam sitrat	13
Gambar 2. 5 Struktur asam isositrat.....	14
Gambar 2. 6 Struktur asam akonitat.....	14
Gambar 2. 7 Struktur asam trikarbalilat	15
Gambar 2. 8 Struktur asam trimesat.....	15
Gambar 4. 1 Prediksi reaksi antara kitosan dan DCA.....	30
Gambar 4. 2 Struktur kimia asam suksinat	31
Gambar 4. 3 Grafik <i>Gibbs energy of binding</i> kitosan polimer.....	33
Gambar 4. 4 Visualisasi hasil <i>docking</i> kitosan polimer–asam trimesat Autodock Vina... 35	
Gambar 4. 5 Visualisasi hasil <i>docking</i> kitosan polimer–asam trimesat Autodock 4.2.6 .. 36	
Gambar 4. 6 Grafik <i>Gibbs energy of binding</i> kitosan dimer.....	37
Gambar 4. 7 Visualisasi kitosan dimer-asam trimesat Autodock Vina	38
Gambar 4. 8 Visualisasi kitosan dimer–asam trimesat Autodock 4.2.6.....	39
Gambar 4. 9 Grafik tren kitosan polimer dan dimer pada Autodock Vina	43
Gambar 4. 10 Grafik tren kitosan polimer dan dimer pada Autodock 4.2.6.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

A. 1 Hasil Perhitungan <i>Docking</i> Kitosan Polimer Autodock Vina.....	51
A. 2 Hasil Perhitungan <i>Docking</i> Kitosan Polimer Autodock 4.2.6.....	54
A. 3 Hasil Perhitungan <i>Docking</i> Kitosan dimer Autodock Vina	57
A. 4 Hasil Perhitungan <i>Docking</i> Kitosan dimer Autodock 4.2.6.....	60



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kitosan merupakan poliaminosakarida yang melimpah di alam dan dapat diperoleh dari hasil deasetilasi kitin (Prabaharan dan Mano, 2005). Kitosan tidak dapat larut dalam air dan pelarut organik, namun dapat larut dalam larutan asam. Gugus amino pada kitosan diubah menjadi $R-NH_3^+$ akibat adanya *proton exchange* antara kitosan dan larutan asam, yang menyebabkan terbentuknya ikatan ionik (Shweta dan Sonia, 2013). Kitosan memiliki keunggulan sifat antara lain *biodegradable*, *biocompatible*, dan *non-toxic* sehingga banyak dimanfaatkan dalam aplikasi biomedis seperti perkembangbiakan sel (Arca dan Senel, 2008) dan pelepasan obat (Prabaharan dan Mano, 2005). Guna mendapatkan sifat kitosan yang bersesuaian dengan aplikasinya, perlu dilakukan modifikasi struktur kitosan. Salah satu modifikasi yang dapat dilakukan adalah ikat silang.

Ikat silang adalah ikatan yang menghubungkan rantai polimer yang satu dengan yang lainnya. Ikat silang yang dihasilkan dipengaruhi oleh jenis dan jumlahnya. Interaksi yang terjadi antara polimer dan bahan pengikat silang dapat berupa interaksi kovalen ataupun non kovalen (Sopyan, 2007). Kitosan memiliki sisi aktif berupa gugus amino dan gugus hidroksil yang mampu berinteraksi membentuk ikatan silang (Shweta dan Sonia, 2013). Modifikasi ikat silang yang dilakukan pada kitosan tidak mengubah kerangka dasarnya tetapi memperbaiki sifat mekaniknya. Sifat mekanik merupakan sifat yang terjadi akibat sifat fisik dari masing-masing material yang dapat diketahui melalui beberapa uji mekanik, diantaranya: kekuatan tarik; kompresif; fleksur (*modulus young*); dan ketahanan impak. Sifat-sifat tersebut perlu diperhatikan dalam polimer untuk menghasilkan material yang diinginkan (Sopyan, 2007). Sifat

mekanik yang dimiliki suatu material pada umumnya akan meningkat dengan bertambahnya ikatan silang pada material tersebut (Shweta dan Sonia, 2013).

Molecular modeling mencakup semua metode teoritis dan teknik komputasi yang digunakan untuk menirukan perilaku molekul (Nadendla, 2004). Menurut Sailakshmi *et al.* (2013a), permodelan kitosan dapat dilakukan menggunakan asam dikarboksilat (DCA) melalui metode *docking*. DCA digunakan sebagai bahan pengikat silang karena bersifat *non-toxic* serta kemampuan dua gugus karboksilatnya yang dapat membentuk interaksi ionik dengan gugus amino pada kitosan sehingga keduanya dapat larut dalam air. Sedangkan metode *docking* merupakan prosedur komputasi yang mencoba untuk memprediksi interaksi makromolekul (reseptor) dan molekul kecil (ligan) secara efisien (Trott dan Olson, 2010). *Molecular docking* adalah metode yang digunakan untuk mengamati interaksi yang terjadi pada suatu molekul kompleks. *Molecular docking* dilakukan untuk meramalkan orientasi suatu molekul terhadap molekul lain ketika berikatan untuk membentuk kompleks yang stabil. Oleh karena itu, *docking* sangat bermanfaat untuk memprediksi interaksi dan energi yang dihasilkan (Mukesh dan Rakesh, 2011). Analisis *docking* dilakukan untuk menghitung *binding energy* dari reseptor dan ligan yang disimulasikan. Konformasi dan kestabilan kompleks terbaik diidentifikasi dengan menganalisa kompleks hasil perhitungan *docking* yang memberikan *Gibbs energy of binding* terendah (Gawad dan Ibrahim, 2013). Sailakshmi *et al.*, (2013a) mengemukakan bahwa interaksi antara kitosan dengan bahan pengikat silang DCA (*dicarboxylic acids*), DACL (*diacid chloride*), dan DAD (*dialdehydes*) yang diperoleh melalui simulasi *docking* memberikan *binding energy* yang berbeda. *Binding energy* kitosan dan DCA jauh lebih kecil dibandingkan dengan DACL dan DAD. Selain itu, hasil uji mekanik yang dilakukan terhadap kitosan dan DCA juga menunjukkan kenaikan seiring bertambahnya rantai karbon pada DCA.

Perbedaan jumlah gugus karboksil antara asam dikarboksilat (DCA) dan asam trikarboksilat (TCA) sebagai bahan pengikat silang dapat mempengaruhi sifat polimer. Penggunaan DCA dan TCA sebagai bahan pengikat silang untuk kolagen

telah dilakukan oleh Saito *et al.* (2007). Dalam hal ini, bahan ikat silang tersebut digunakan untuk mengkaji sifat *swelling* kolagen. Hasilnya menunjukkan perilaku *pH-responsive swelling* teramati ketika kolagen terikat silang dengan TCA. Dengan demikian, senyawa TCA ini berpotensi untuk diaplikasikan sebagai *Drug Delivery System*, yang memberikan alternatif untuk mengatur keberadaan agen *therapeutic* (material aktif obat). Material aktif dimasukkan ke dalam struktur polimer jaringan agar jalannya material aktif yang dilepaskan tersebut dapat dikontrol (Jogami *et al.*, 2008). Pelepasan material aktif obat yang terkontrol dengan baik dapat memaksimalkan kinerja obat karena material aktif tersebut mencapai area target di dalam tubuh (Nair *et al.*, 2009). TCA merupakan senyawa yang memiliki tiga gugus karboksilat, salah satunya asam sitrat. Asam sitrat dapat mengikat silang polimer seperti gelatin (Saito *et al.*, 2004), kolagen (Taguchi *et al.*, 2006), asam alginat/kitosan (Fahmy dan Fouda, 2008) dan selulosa sebagai upaya dalam perbaikan sifat mekaniknya (Widsten *et al.*, 2014). Hal ini mengindikasikan bahwa TCA juga berpotensi sebagai bahan pengikat silang untuk polimer sehingga perlu adanya pengkajian lebih lanjut guna mengembangkan TCA sebagai bahan pengikat silang yang dioptimasi dengan metode *docking*, salah satu program yang dapat digunakan adalah Autodock. Autodock memiliki beberapa versi, 2 diantaranya yaitu Autodock 4.2.6 dan Autodock Vina. Autodock 4.2.6 menyediakan perangkat komputasi untuk membantu peneliti dalam menentukan biomolekul kompleks. Autodock 4.2.6 nantinya secara khusus akan memperoleh 10 konformasi ligan dengan ikatan yang fleksibel sebagai ligan hasil *docking*, sedangkan Autodock Vina memperoleh 9 konformasi ligan (Morris *et al.*, 2014). Autodock Vina merupakan pengembangan dari Autodock 4 yang memiliki kecepatan dua kali lebih besar dibandingkan Autodock 4 (Trott dan Olson, 2010).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini akan mengamati interaksi antara kitosan dengan bahan pengikat silang berbasis DCA (asam suksinat) dan TCA (asam sitrat, asam isositrat, asam trikarbalilat, asam akonitat, dan asam

trimesat) menggunakan metode *docking* dan meninjau bahan pengikat silang terbaik yang dapat digunakan untuk mengikat silang kitosan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah dalam penelitian ini:

1. Bagaimana perbandingan *Gibbs energy of binding* antara ligan DCA dan ligan TCA?
2. Senyawa TCA manakah yang berperan sebagai bahan pengikat silang terbaik untuk kitosan yang dilakukan menggunakan metode *docking*?
3. Bagaimana perbandingan kitosan dimer dan kitosan polimer?

1.3 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Software yang digunakan pada penelitian ini adalah Autodock Vina, Autodock 4.2.6, MGL Tools 1.5.6, PyMol, Chemskech dan Open Babel GUI.
2. Makromolekul yang digunakan adalah kitosan 42 monomer (polimer) dan kitosan dimer.
3. Senyawa TCA yang digunakan meliputi asam sitrat, asam isositrat, asam trikarbalilat, asam akonitat, dan asam trimesat.
4. Senyawa DCA yang digunakan adalah asam suksinat.
5. Struktur 3D dari kitosan, TCA dan DCA diperoleh dari *PubChem* dan disimpan dalam format *pdb*.

1.4 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini:

1. Mengetahui perbandingan *Gibbs energy of binding* antara ligan DCA dan TCA.
2. Mengetahui senyawa TCA terbaik sebagai bahan pengikat silang untuk kitosan yang dilakukan menggunakan metode *docking*.
3. Mengetahui perbandingan kitosan dimer dan kitosan polimer.

1.5 Manfaat

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. Memberikan informasi mengenai kestabilan kitosan terikat silang dengan TCA.
2. Menjadi acuan bagi para peneliti untuk mendesain penelitian selanjutnya mengenai pemanfaatan kitosan sebagai material untuk *controlled release*.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Molecular Docking*

Molecular Docking adalah teknik komputasi yang dapat memprediksi energi interaksi antar dua molekul. *Molecular Docking* dilakukan untuk meramalkan interaksi suatu molekul terhadap molekul lain ketika berikatan untuk membentuk kompleks yang stabil (Gambar 2.1). Metode *Docking* merupakan permodelan molekul untuk memprediksi interaksi yang terjadi antara makromolekul (reseptor) dan molekul kecil (ligan) yang terikat membentuk kompleks secara efisien (Trott dan Olson, 2010). Dalam hal ini, dicari konformasi reseptor dan ligan yang paling stabil dengan menganalisa kompleks hasil *docking* yang memberikan *Gibbs energy of binding* terendah. Orientasi dua molekul yang saling berinteraksi dapat mempengaruhi jenis sinyal yang dihasilkan. Analisis *docking* banyak dimanfaatkan untuk memprediksi interaksi dan energi yang dihasilkan (Mukesh dan Rakesh, 2011).



Gambar 2. 1 Makromolekul dan ligan membentuk kompleks (Mukesh dan Rakesh, 2011)

Hasil yang diperoleh dianalisis dengan perhitungan *Scoring Function* yang menghitung energi interaksi dan mengubahnya menjadi nilai numerik yang disebut dengan *docking score*. Bentuk 3D ligan dapat divisualisasi menggunakan *visualizing tool* seperti PyMol yang dapat membantu menemukan ligan yang paling sesuai.

Molecular Docking banyak diaplikasikan dalam penemuan dan perancangan obat (IIT Bombay, 2015).

Interaksi yang terjadi dalam analisis *docking* memiliki beberapa tipe interaksi. Interaksi antara partikel dapat diartikan sebagai gaya yang diakibatkan oleh molekul-molekul yang mengandung partikel. Gaya yang dihasilkan tersebut dibagi menjadi 4, yaitu:

1. Gaya elektrostatis merupakan gaya yang ditimbulkan akibat muatan pada masing-masing molekul. Interaksi yang umum terjadi yakni muatan-muatan, muatan-dipol, dan dipol-dipol.
2. Gaya elektrodinamis merupakan gaya yang diketahui sebagai interaksi Van der Waals
3. Gaya Sterik merupakan gaya yang terjadi ketika atom pada molekul yang berbeda datang dan mendekat berinteraksi dengan atom pada molekul lain dan mulai mempengaruhi reaktifitas dari kedua molekul tersebut. Gaya yang diperoleh dapat mempengaruhi reaksi kimia dan energi bebas sistem.
4. Gaya *Solvent-Related* merupakan gaya yang timbul akibat reaksi kimia antara pelarut dan protein/ligan. Misalnya ikatan hidrogen (interaksi hidrofilik) dan interaksi hidrofobik.

(IIT Bombay, 2015).

Proses pencarian energi dari interaksi yang terjadi antara dua molekul melalui metode *docking* dibagi menjadi dua tahap, yaitu:

a. *Algorithm*

Algorithm menentukan semua kemungkinan konformasi yang optimal pada kompleks (protein-protein, protein-ligan). Dicari konformasi yang paling stabil dari kompleks yang terbentuk. Dalam pencarian konformasi ini, diperhatikan fleksibilitas dari reseptor dan ligan. Dalam hal ini, protein dalam keadaan kaku dan ligan dengan bebasnya dapat mengeksplor konformasinya. Berbagai konformasi yang diperoleh *didocking*kan pada protein berturut-turut. Selain itu, *algorithm* juga

dapat menghitung energi yang dihasilkan kompleks masing-masing interaksi yang terjadi.

b. *Scoring Function*

Scoring Function merupakan metode matematis yang digunakan untuk memprediksi kekuatan interaksi non-kovalen yang disebut *binding affinity* antara dua molekul setelah molekul-molekul tersebut *didocking*. *Scoring* terdiri dari tiga aspek yang berbeda yang berhubungan dengan *docking* dan *design*, yaitu:

- Ranking konfigurasi yang dihasilkan dari proses *docking* untuk satu ligan yang berinteraksi dengan protein.
- Ranking untuk ligan yang berbeda yang berikatan dengan satu protein. Prioritas ligan diurutkan berdasarkan afinitasnya.
- Ranking untuk satu atau banyak ligan yang berikatan dengan protein yang berbeda.

(Mukesh dan Rakesh, 2011).

Semua kemungkinan konformasi dievaluasi energinya dengan bantuan *scoring function* dan diurutkan sesuai peringkatnya. Perhitungan ini berdasarkan teori energi bebas Gibbs (Mukesh dan Rakesh, 2011). Konsep energi bebas adalah konsep pusat dari termodinamika. Energi bebas menunjukkan energi rata-rata dari molekul dalam jumlah banyak. 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).

Analisis *docking* dilakukan untuk memprediksi interaksi yang terjadi antara makromolekul dengan ligan saat disimulasikan. Ketika simulasi, terjadi penambatan antara ligan dan makromolekul. *Gibbs energy of binding* atau *binding affinity* merupakan kemampuan ligan untuk membentuk interaksi dengan makromolekul, sehingga semakin negatif nilainya, maka proses yang terjadi berjalan semakin spontan, akibatnya semakin mudah ligan berinteraksi pada sisi aktif makromolekul, dan dalam hal ini interaksi yang terjadi adalah secara fisik dan bukan secara kimia. Secara termodinamika, energi Gibbs didefinisikan sebagai berikut:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

Dimana ΔG adalah *Gibbs energy of binding*; ΔH adalah entalpi; T adalah temperatur; dan ΔS adalah entropi. Suhu pada proses *docking* pada penelitian ini adalah tetap, yaitu sebesar 298,15K (suhu ruang). Adapun beberapa faktor yang dapat mempengaruhi entalpi (ΔH) dalam penentuan *Gibbs energy of binding* (ΔG) adalah sebagai berikut:

a. Interaksi ligan-makromolekul

Interaksi ini dapat ditunjukkan oleh ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan dan makromolekul. Ikatan hidrogen yang terbentuk tersebut memiliki karakteristik tersendiri berdasarkan panjang ikatan hidrogennya.

b. Interaksi ligan-pelarut

Docking yang dilakukan dalam penelitian ini berjalan tanpa adanya pelarut, sehingga interaksi antara ligan dan pelarut diabaikan

c. Interaksi pelarut-protein

Interaksi ini juga diabaikan karena selama simulasi *docking* tidak melibatkan pelarut

d. Konformasi ligan yang berubah selama *binding*

Konformasi dalam hal ini mengarah pada perubahan konformasi ligan dari konformasi awal sebagai input menjadi konformasi final sebagai output yang memiliki *Gibbs energy of binding* terendah dengan interaksi yang sesuai prediksi (Laitinen, 2016)

Sementara komponen-komponen yang mempengaruhi entropi (ΔS) dalam penentuan *Gibbs energy of binding* (ΔG) adalah

a. Entropi rotasi dan translasi

Entropi rotasi dan translasi diperoleh dari energi Gibbs torsional (ΔG_{tors}) (Morris *et al.*, 1998) dimana dalam Autodock 4.2.6 energi ini secara otomatis dihitung dan nilainya tertera dalam *output*.

b. Entropi konformasi

Entropi konformasi dihitung melalui persamaan berikut:

$$\Delta S_{conf} = W_{conf} N_{tors} \quad (2)$$

Sehingga dapat dikatakan bahwa entropi konformasi berhubungan dengan banyaknya jumlah rotasi dalam suatu molekul (TORSDOF)

c. Reorganisasi pelarut (hidrofobisitas)

Simulasi *docking* ini berjalan tanpa adanya pelarut, sehingga komponen ini dapat diabaikan

d. Entropi vibrasi

(Laitinen, 2016).

Perhitungan ΔG pada *AutoDock* yaitu:

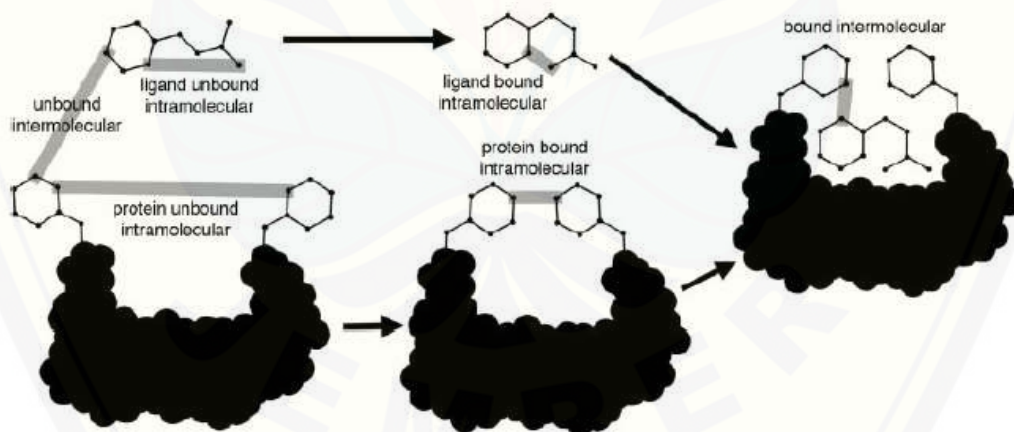
$$\Delta G = (V_{bound}^{L-L} - V_{unbound}^{L-L}) + (V_{bound}^{P-P} - V_{unbound}^{P-P}) + (V_{bound}^{P-L} - V_{unbound}^{P-L} + \Delta S_{conf}) \quad (3)$$

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 intramolekularnya ($V_{bound}^{P-P} - V_{unbound}^{P-P}$) 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), sehingga

$$\Delta G = (V_{bound}^{P-L} - V_{unbound}^{P-L} + \Delta S_{conf}) \quad (4)$$

Perhitungan energi dievaluasi dalam dua tahap. Ligan dan protein (makromolekul) berawal dari konformasi sebelum penambatan (*unbound conformation*). Pada tahap pertama adalah evaluasi 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*). Ilustrasi penambatan ligan terhadap makromolekul pada AutoDock 4.2.6 dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Ilustrasi proses penambatan ligan pada protein (Huey *et al.*, 2007)

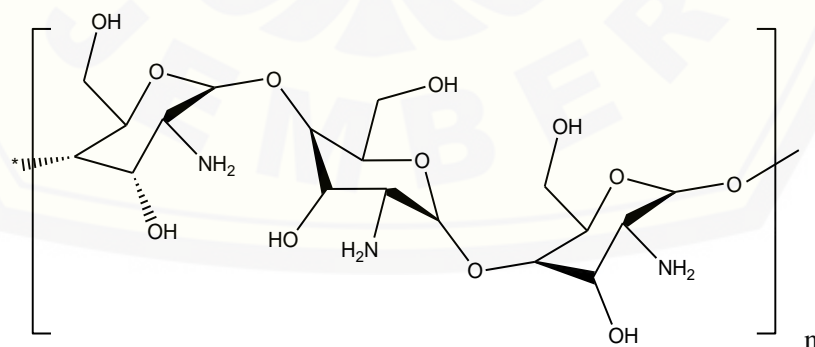
Gibbs energy of binding yang diperoleh pada program Autodock merupakan total dari beberapa energi dijumlahkan, yaitu energi van der waals, hidrogen, elektrostatis, dan desolvasi. Energi van der waals adalah energi gaya tarik antar dua atom karbon. Energi hidrogen merupakan energi interaksi antara atom oksigen dan

hidrogen, yang memiliki nilai sekitar -2 kcal/mol. Energi elektrostatik 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).

2.2 Material Docking

2.2.1 Kitosan

Kitosan adalah amino polisakarida yang merupakan turunan dari deasetilasi kitin. Kitin adalah biopolimer alam yang melimpah di alam dan ditemukan dalam cangkang hewan *crustacean* dan dinding-dinding fungi. Sifat fisik dan kimia kitosan seperti ikatan hidrogen intermolekul dan intramolekul, serta muatan kation pada kitosan menjadikannya material yang banyak digunakan dalam bidang farmasi. Kitosan merupakan polimer alam yang memiliki sifat *biocompatible*, *biodegradable*, dan *non toxic*. Sifat-sifat tersebut menjadikan kitosan sebagai polimer yang menjanjikan untuk *drug delivery system* (Prabaharan dan Mano, 2005). Struktur kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.3. Kitosan dengan gugus amino yang terprotonasi menjadikannya polikation yang dapat membentuk kompleks ionik dengan berbagai senyawa anionik. Gugus amino dan gugus alkohol disepanjang rantai kitosan memungkinkan polisakarida ini membentuk ikatan yang stabil dengan senyawa lain (Rinaudo, 2006).



Gambar 2. 3 Struktur kitosan (Krajewska, 2004)

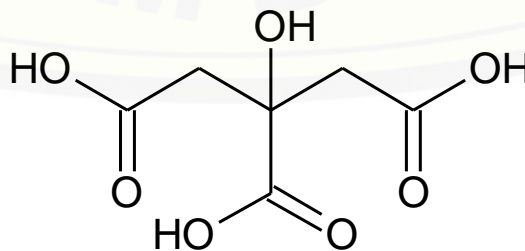
Biodegradasi dari kitosan dipengaruhi oleh ikatan glikosida pada kitosan. Ikatan glikosida tersebut mudah putus, sehingga kitosan mudah mengalami degradasi. Kecepatan degradasi kitosan tergantung pada berat molekul dan derajat deasetilasi (Croisier dan Jerome, 2013). Kitosan banyak digunakan dalam bidang biomedis dan farmasi terutama untuk *dental, bone implants, suture, artificial skin, dan drug delivery system* (Rinaudo, 2006). Berbagai pemanfaatan kitosan tersebut menunjukkan bahwa kitosan bersifat *biocompatible*. Sifat *biocompatible* kitosan berhubungan dengan derajat deasetilasi. Semakin besar derajat deasetilasi, kemungkinan terbentuknya muatan positif juga semakin besar. Hal tersebut memungkinkan terjadinya interaksi antara kitosan dengan polimer bermuatan negatif, makromolekul atau bahkan polianion semakin besar (Prabaharan dan Mano, 2005).

2.2.2 Tricarboxylic Acid (TCA)

Tricarboxylic acid merupakan asam karboksilat yang struktur kimianya terdiri dari tiga gugus karboksil (-COOH). Turunan TCA yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari 5 senyawa, yakni:

a. Asam Sitrat

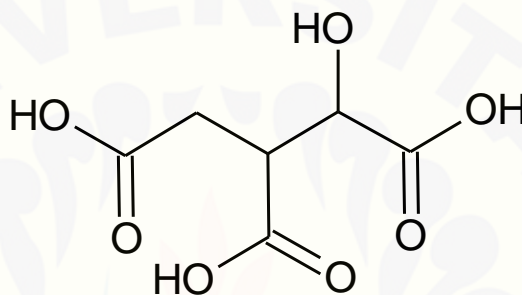
Asam sitrat adalah asam lemah organik dengan formula $C_6H_8O_7$ (Gambar 2.4) yang banyak terdapat pada buah, terutama kelompok *citrus*, seperti lemon yang mengandung sekitar 6 – 10 persen asam sitrat. Asam sitrat dihasilkan dari fermentasi larutan glukosa atau sukrosa (Arora, 2006). Asam sitrat digunakan di berbagai bidang, seperti industri makanan, minuman, dan di bidang farmasi. Asam ini memiliki tiga nilai pKa, yakni pada pH 3.1, 4.7, dan 6.4 (Schaechter, 2009).



Gambar 2. 4 Struktur asam sitrat (Taguchi, 2006)

b. Asam isositrat

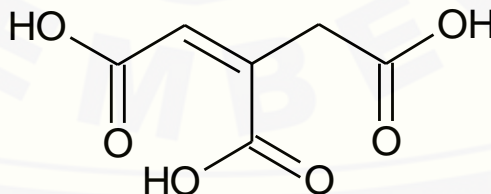
Asam isositrat biasanya digunakan untuk mendeteksi kualitas buah, terutama kelompok *citrus*, serta banyak digunakan dalam industri makanan dan farmasi (Schaechter, 2009). Struktur asam isositrat dapat dilihat pada Gambar 2.5. Asam isositrat dibentuk dari *cis*-akonitat yang dikatalis akonitase. Asam ini banyak terdapat pada tanaman *Crassulacean* sebagai hasil fiksasi karbon saat malam hari (Rowe, 1989).



Gambar 2. 5 Struktur asam isositrat (Schaechter, 2009)

c. Asam akonitat

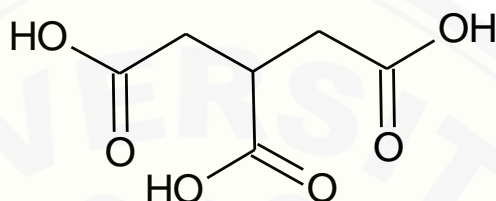
Asam akonitat adalah asam organik. Asam ini termasuk dalam *tricarboxylic acid* (Gambar 2.6) dan umumnya di alam terjadi dalam bentuk konfigurasi *cis*. *Cis*-asam akonitat dapat diperoleh dari dehidrasi asam sitrat yang dikatalis akonitase (akonitat hidratase) yang juga dapat mengkatalisis rehidrasi *cis*-akonitat menjadi asam isositrat (Rowe, 1989).



Gambar 2. 6 Struktur asam akonitat (Rowe, 1989)

d. Asam trikarbalilat

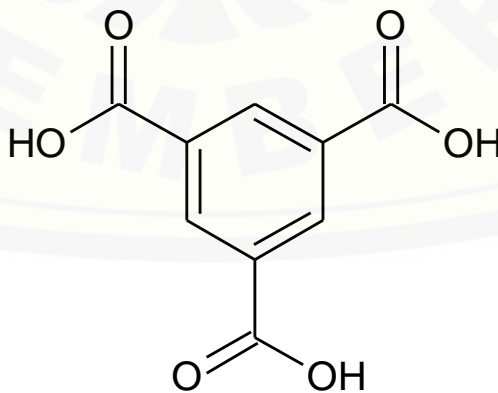
Asam trikarbalilat adalah asam trikarboksilat yang memiliki tiga gugus karboksil (Gambar 2.7). Asam trikarbalilat merupakan senyawa yang dapat ditemukan di dalam umbi merah (*beetroot*). Asam ini diperoleh dari reduksi asam akonitat (Arora, 2006).



Gambar 2. 7 Struktur asam trikarbalilat (Arora, 2006)

e. Asam Trimesat

Asam trimesat (TMA) atau disebut dengan benzen-1,3,5-trikarboksilat merupakan turunan benzene yang memiliki tiga gugus karboksilat. Struktur asam trimesat ditunjukkan pada Gambar 2.8. TMA lebih banyak digunakan sebagai *host* dalam pembentukan kompleks karena kemampuan gugus karboksilatnya yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa lain, seperti H₂O. TMA dapat larut dalam air, eter, dan mudah larut dalam alkohol dan dapat menguap pada temperatur yang sangat tinggi tanpa melalui proses peleburan dan sublimasi. TMA termasuk dalam golongan senyawa anionik yang dapat bergabung dengan senyawa kationik baik organik maupun anorganik (Herbstein, 2005).



Gambar 2. 8 Struktur asam trimesat (Herbstein, 2005)

2.3 Crosslinking

Ikat silang (*Crosslinking*) adalah ikatan yang menghubungkan rantai polimer yang satu dengan yang lainnya. Interaksi yang terjadi antara polimer dan bahan pengikat silang (*Crosslinker*) dapat berupa interaksi kovalen ataupun non kovalen. Mekanisme terjadinya ikat silang dibagi menjadi dua, yaitu ikat silang kimia dan ikat silang fisika. Ikat silang kimia merupakan ikat silang yang mengikat rantai-rantai polimer melalui ikatan kovalen untuk membentuk suatu jaringan (*network*). Metode ikat silang kimia terdiri atas polimerisasi radikal, reaksi kimia, energi irradiasi, dan penggunaan enzim. Sedangkan ikat silang fisika merupakan ikat silang yang dapat mengikat berbagai rantai polimer melalui ikatan ion. Ikat silang fisika adalah ikat silang yang terbentuk akibat adanya interaksi hidrofobik, interaksi muatan, atau pembentukan ikatan hidrogen (Sopyan, 2007).

Banyak perubahan yang dapat terjadi pada polimer yang mengalami proses ikat silang. Suatu polimer yang dapat larut dalam suatu pelarut, ketika polimer tersebut telah mengalami proses ikat silang, maka polimer tersebut tidak akan larut dalam pelarut yang sama, kecuali jika polimer tersebut mengalami ikat silang fisika dengan melibatkan ikatan ion. Pengembangan ikat silang fisika ini dilakukan mengingat banyaknya kekurangan yang dimiliki polimer yang mengalami ikat silang kimia. Polimer yang diikat melalui ikatan kovalen, polimer tersebut tidak dapat dilarutkan ataupun dilebur, sehingga polimer tersebut tidak dapat didaur ulang. Para kimiawan polimer akhirnya meninjau lebih dalam mengenai cara-cara untuk mengatasi masalah ini. Salah satunya dengan meneliti ikatan-ikatan silang yang labil secara termal, yaitu ikat silang kimia yang dapat putus dengan adanya pemanasan dan dapat mengikat kembali melalui proses pendinginan (Sopyan, 2007).

Sifat polimer yang dapat ditingkatkan dengan adanya proses ikat silang yakni meningkatkan daya tahan terhadap kemungkinan terjadinya goresan, dapat bekerja dengan baik pada suhu tinggi, daya larutnya rendah dan untuk memperbaiki sifat mekanik polimer (Muthoharoh, 2012). Setiap polimer harus memiliki sifat-sifat mekanik yang terspesifikasi terhadap aplikasi tertentu. Diantara sekian banyak sifat

polimer, kekuatan tarik, kompresif, fleksur (*modulus young*) dan ketahanan impak adalah sifat-sifat yang perlu diperhatikan dalam polimer untuk menghasilkan produk yang diinginkan. Sifat-sifat tersebut mencakup kekerasan dan ketahanan polimer. Sifat-sifat tersebut merupakan ukuran dari beberapa tegangan yang akan ditahan oleh polimer sebelum polimer tersebut rusak. Kekuatan tarik berkaitan dengan ketahanan terhadap tarikan. Kekuatan kompresif merupakan ukuran kekuatan polimer ditekan sebelum rusak. Kekuatan fleksur adalah ukuran ketahanan polimer terhadap *breaking* (patah) atau *snapping* (patah cepat) ketika polimer tersebut ditekuk. Sedangkan kekuatan impak adalah ukuran ketahanan polimer terhadap pukulan yang terjadi, misalnya pukulan palu. Sifat mekanik lain yang perlu diperhatikan adalah *fatigue* (kelelahan) yang merupakan ukuran ketahanan polimer terhadap aplikasi berulang dari tegangan tarik, fleksur, atau kompresif (Sopyan, 2007).

Menurut Illum *et al.* (1999), kitosan mudah mengalami degradasi. Upaya modifikasi kitosan dengan menggunakan *crosslinking* dapat memperbaiki sifat mekanik dari kitosan tersebut. Semakin besar derajat *crosslinking* kitosan, maka hal ini akan mencegah kitosan terurai lebih cepat.

2.4 Program

Autodock merupakan prosedur yang secara otomatis memprediksi interaksi ligan dengan biomolekul target. Metode ini muncul akibat adanya permasalahan dalam mendesain senyawa bioaktif terutama di bidang komputasi dalam perancangan obat (Morris *et al.*, 2014). *Autodock* banyak diaplikasikan di bidang farmasi dalam mencari interaksi molekul dalam kanker dan mendesain inhibitor (obat) untuk menghambat proses terbentuknya kanker tersebut. *Autodock* digunakan untuk memprediksi bagaimana molekul kecil seperti substrat atau obat target berikatan dengan reseptor yang dapat diketahui dengan struktur 3D (Weingarten, 2011). *Docking* dalam *Autodock* dilakukan menggunakan makromolekul dan ligan dengan format *.pdbqt. File *.pdbqt berisi informasi koordinat molekul yang di dalamnya terdapat muatan parsial atom dan jenis atomnya. Struktur *.pdbqt diubah dari format

*.pdb menggunakan program *AutDock Tools*. Sedangkan struktur Asam trikarboksilat diubah menjadi format *.pdb menggunakan program *Open Babel GUI*. *AutoDockTools* adalah seperangkat perintah yang dilaksanakan dalam *Python Molekuler Viewer (PMV)*, merupakan program antar muka untuk *Autogrid* dan *AutoDock* (Morris *et al.*, 2014).

Autodock juga memiliki lebih banyak *informative web page* dibandingkan aplikasi *docking* lainnya karena aplikasi ini *free licence* sehingga dapat memudahkan pengguna untuk menjalankan aplikasi *molecular docking*. *Autodock* melibatkan empat parameter dalam fungsi penilaiannya, antara lain:

a. Energi Van der Waals

Energi ikatan Van der Waals didefinisikan sebagai gaya tarik antar atom yang tidak berikatan secara langsung.

b. Ikatan hidrogen

Ikatan antara atom hidrogen dan atom Nitrogen, Oksigen dan Fluor.

c. Energi elektrostatik

Energi elektrostatik merupakan energi yang diperoleh dari interaksi yang terjadi antara satu molekul dengan molekul lain tanpa melalui ikatan. Interaksi terjadi akibat adanya distribusi elektron dan menghasilkan muatan positif dan negatif pada molekul-molekul tersebut.

d. Energi bebas desolvasi

2.4.1 Autodock Vina

Autodock salah satu program yang dapat menjalankan *modeling* interaksi intermolekul secara *in silico* (simulasi komputer). Menurut Trott dan Olson (2009), Autodock Vina adalah program untuk *molecular docking* dan banyak digunakan dalam *virtual screening*. Berbagai ligan didocking dan dianalisis interaksi yang terjadi ketika ligan tersebut berikatan dengan reseptor. *Output* yang dihasilkan berupa *Gibbs energy of binding* yang diranking dengan beberapa konformasi terbaik ligan. Ligan dengan konformasi terbaik akan memiliki *Gibbs energy of binding* terendah.

Autodock Vina merupakan pengembangan dari Autodock 4 yang memiliki kecepatan dua kali lebih besar dibandingkan Autodock 4. Autodock Vina secara otomatis menghitung *grid map* tanpa menggunakan program *autogrid* yang harus ada pada proses *docking* menggunakan Autodock 4 (Trott dan Olson, 2009). Hasil dari proses *docking* menggunakan Autodock Vina adalah file log dan *.pdbqt. File log berisi *Gibbs energy of binding* dari 9 konformasi terbaik, sedangkan file *.pdbqt menggambarkan interaksi makromolekul dan ligan.

Autodock Vina adalah program *open-source* yang digunakan untuk mendesain obat, *virtual screening*, hasil presisi, akurasi tinggi, dan mudah digunakan. Program simulasi *docking* memiliki potensi yang cukup besar dalam memperluas cakupan *research* mengenai biomedis. Hasil simulasi *docking* terbukti sesuai dengan hasil laboratorium yang diperoleh berdasarkan eksperimen (Weingarten, 2011).

2.4.2 Autodock 4.2.6

Autodock 4.2.6 menyediakan perangkat komputasi untuk membantu peneliti dalam menentukan biomolekul kompleks. Autodock 4.2.6 menggunakan *Lamarckian Genetic Algorithm* dan *Empirical free energy scoring function* dimana nantinya secara khusus akan memperoleh kira-kira 10 ligan dengan ikatan yang fleksibel sebagai ligan hasil *docking*, sedangkan Autodock Vina menggunakan *scoring function* yang lebih sederhana sehingga memungkinkannya menjadi metode pencarian yang lebih cepat (Morris *et al.*, 2014).

Autodock 4.2.6 terdiri dua tahapan, yaitu *Autodock* dan *Autogrid*. *Autodock 4* ini membutuhkan ruang pencarian (*grid map*) dalam sistem koordinat dimana posisi ligan dianggap akan terikat untuk memungkinkan pencarian konformasi yang telah dideskripsi sebelumnya dengan *Autogrid*. *Input* dari program *Autogrid* adalah file *grid* berupa *.gpf (*grid parameter file*), berisi informasi ukuran dan posisi *gridbox* pada kitosan; *Output* program *Autogrid* adalah *.glg (*grid log file*); serta parameter pencarian, yaitu *Lamarckian Genetic Algorithm* disimpan dalam bentuk *.dpf. *Autodock* digunakan untuk melakukan penambatan molekul ligan dan molekul target.

Proses *Autodock* siap dilakukan dengan *input* file *.dpf (*docking parameter file*) dan *output* berupa *docking log file* (DLG) (Morris, *et al.*, 2009).

2.4.3 PyMol

PyMol adalah *software* yang digunakan untuk visualisasi molekul. *Software* ini dikembangkan oleh Warren L. DeLano. *PyMol* adalah program *multiplatform* yang mampu berjalan pada beberapa sistem operasi, seperti *Unix/Linux*, *Windows*, atau *Mac-OS*. *PyMol* merupakan paket perangkat lunak *open-source* terkemuka yang digunakan untuk kustomisasi gambar biomolekuler 3D, dengan lebih dari 600 pengaturan 20 representasi untuk memfasilitasi *user*. *PyMol* dapat menafsirkan lebih dari 30 format *file* yang berbeda dari file PDB ke *file* multi-SDF. *PyMol* dapat digunakan sebagai *interface* bagi *user* pemula maupun lanjutan untuk membuat gambar 3D dari format *file* yang dipilih. Setiap posisi objek dapat dilihat sesuai dengan orientasinya dan warna atom disesuaikan dengan unsur yang terlibat (Hidayat, 2010).

Kelebihan penggunaan *PyMol* sebagai *software* visualisasi grafis molekuler, diantaranya: membaca basis data protein PDB (*Protein Data Bank*); struktur 3D makromolekul ditampilkan dalam berbagai representasi bentuk; dapat menyeleksi dan mengedit bagian tertentu molekul; proses trayektori hasil simulasi *Molecular Dynamic* dan sekuens protein dapat ditampilkan; dapat menghitung jumlah ikatan hidrogen; visualisasi warna; serta perhitungan struktur sekunder (Hidayat, 2010).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

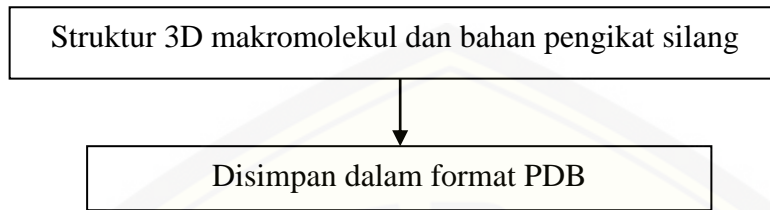
Penelitian ini dilakukan di Unit Pelaksana Teknis Teknologi Informasi (UPT TI) pada bulan November 2015 sampai selesai.

3.2 Alat Penelitian

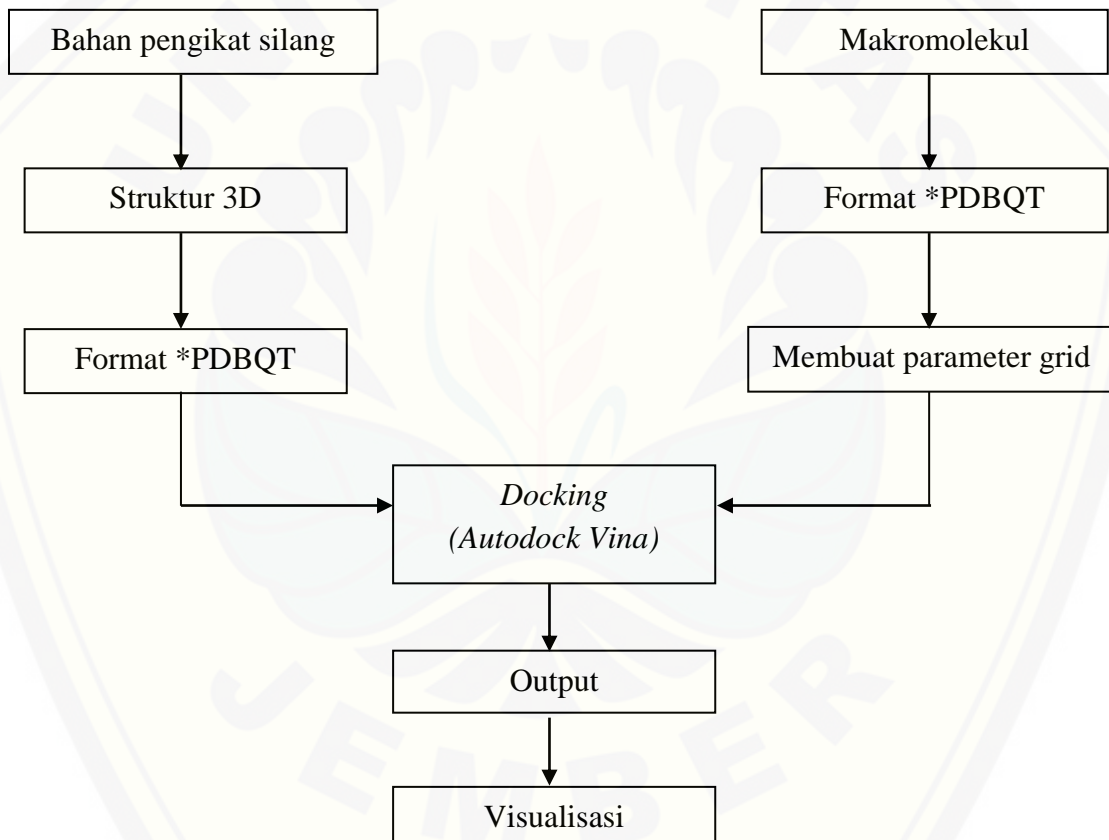
- a. Komputer Intel(R) Core(TM) i3-2330M CPU @ 2.20GHz (4 CPUs), ~2.2GHz, dengan spesifikasi:
 - Memori : 2048 MB RAM
 - Sistem Operasi : Linux UbuntuDilengkapi dengan aplikasi :
 - PyMol
 - Chemskech
- b. Komputer Up to 2x Quad or Six-Core Intel Xeon 5500 or 5600 Series, dengan spesifikasi:
 - Memori : Up to 288GB (18 DIMM slots) : 1GB/2GB/4GB/16GB DDR3 up to 1333MHz
 - Sistem Operasi : Linux UbuntuDilengkapi dengan aplikasi :
 - AutoDock Vina
 - AutoDock 4.2.6
 - MGL Tools 1.5.6
 - PyMol
 - Open Babel GUI

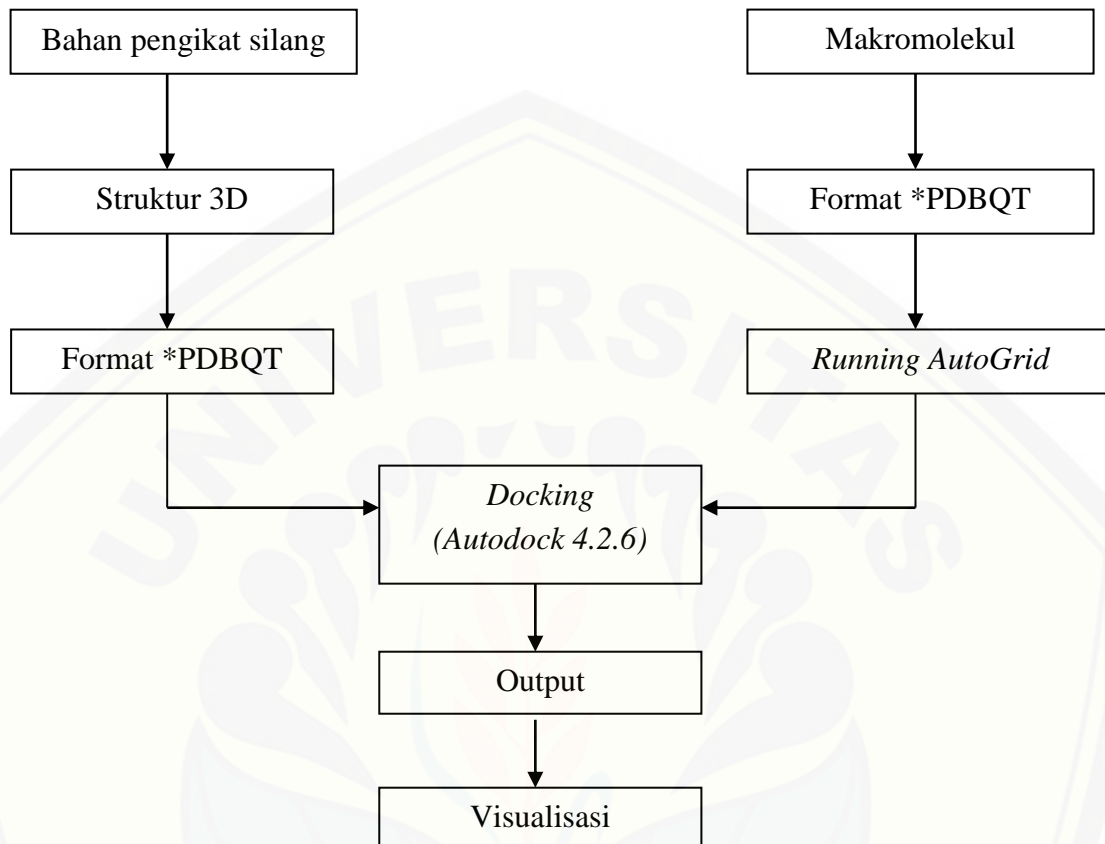
3.3 Diagram Alir Penelitian

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

- a. Persiapan *Dicarboxylic acid* (DCA) dan *Tricarboxylic acid* (TCA) sebagai bahan pengikat silang (ligan)

Struktur 3D asam suksinat, asam sitrat, asam isositrat, asam trikarbalilat, asam akonitat, dan asam trimesat diperoleh dari *PubChem* kemudian *file* disimpan dalam format PDB menggunakan aplikasi Open Babel GUI. Tahap-tahap pengeditan ligan (format *.pdb) menjadi *.pdbqt dengan *AutoDockTools* adalah sebagai berikut:

1. Struktur 3D ligan dengan format *.pdb, diimpor ke *AutoDockTools*.
2. Menyimpan *file* dalam format *.pdbqt.

- b. Persiapan kitosan

Struktur 3D kitosan diambil dari *PubChem* dengan format *.sdf, lalu disimpan dalam bentuk PDB menggunakan aplikasi Open Babel GUI. Tahap-tahap pengeditan kitosan (format *.pdb) menjadi *.pdbqt dengan *AutoDockTools* adalah sebagai berikut:

1. Struktur 3D kitosan dengan format *.pdb, diimpor ke *AutoDockTools*
2. Menyimpan *file* dalam format *.pdbqt

3.4.2 Docking Menggunakan AutoDock Vina

- a. Menentukan *Grid Box*

Penentuan *grid box* bertujuan menentukan ruang tambat ligan terhadap makromolekul. *Grid box* digambarkan dalam bentuk kotak 3D. *Gridbox* terdiri dari *size* dan *center gridbox*, dimana *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:

1. *File* kitosan dengan format *.pdbqt
2. Ligan dengan format *.pdbqt
3. *File conf.txt*

c. Menjalankan Autodock Vina

Proses *docking Autodock Vina* dijalankan dengan *Terminal* yang tersedia pada *menu bar di linux*. Selain itu, *file* kitosan dan ligan disimpan dalam satu folder. Sebelum proses *docking*, terlebih dahulu dibuat *file conf.txt* menggunakan *Gedit*. *File conf.txt* digunakan untuk konfigurasi *docking*, di dalamnya berisi informasi mengenai makromolekul (kitosan), bahan pengikat silang (ligan), serta parameter *gridbox* yang dipakai untuk proses *docking*.

Perintah yang dilakukan dalam *Terminal*:

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

d. Evaluasi Hasil *Docking*

Evaluasi kitosan dan ligan hasil *docking* dilakukan dengan memilih salah satu konformasi ligan dengan nilai *Gibbs energy of binding* (kkal/mol) yang terbaik (*best mode*) dengan interaksi makromolekul-ligan yang tepat. Hasil kalkulasi *Gibbs energy of binding* dapat dilihat dalam *log file* yang dapat dibuka menggunakan *Gedit*.

e. Visualisasi

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

3.4.3 Docking menggunakan *AutoDock 4.2.6*

a. *Running Autogrid*

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

- 1) Membuka *file* kitosan dalam format *.pdbqt
- 2) Memilih Grid → Edit GPF
- 3) Menentukan parameter grid
- 4) Menyimpan *file* dalam format *.gpf
- 5) 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*.

b. *Running Autodock 4.2.6*

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

- 1) Menentukan makromolekul dan ligan
- 2) Menentukan parameter algoritma pencarian
- 3) Menyimpan parameter *Genetik Algorithm-Local Search* (GA-LS) dengan format *.dpf
- 4) Menjalankan perintah *AutoDock* dengan perintah:

```
/autodock4 -p filename.dpf -l filename.dlg → Launch
```

c. Visualisasi

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

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisa data yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa:

1. *Gibbs energy of binding* kitosan-TCA lebih rendah daripada kitosan-DCA, sehingga TCA berpotensi sebagai bahan ikat silang lebih baik daripada DCA
2. Senyawa TCA terbaik yang berpotensi sebagai bahan pengikat silang untuk kitosan yang dilakukan menggunakan program Autodock Vina dan Autodock 4.2.6 adalah asam trimesat.
3. Baik kitosan dimer dan kitosan polimer menghasilkan tren yang mirip ketika ditambatkan terhadap beberapa ligan dengan urutan yang sama, sehingga tidak ada perbedaan dan pengaruh yang nyata dari kedua makromolekul.

5.2 Saran

Adapun saran dalam penelitian ini, yaitu:

1. Penggunaan makromolekul berupa kitosan dimer dapat dilakukan untuk penelitian selanjutnya, karena penggunaan makromolekul dalam bentuk kitosan dimer saja sudah dapat mewakili struktur kitosan yang sebenarnya.
2. Metode *docking* merupakan metode simulasi yang terfokus pada pengamatan interaksi terhadap 2 molekul, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut secara eksperimen (*wet lab*) untuk mendukung hasil penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri, S., Mallikarjuna, N., dan Aminabhavi, T. 2004. Recent Advances on Chitosan-Based Micro- and Nanoparticles in Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*, **100**: 5 – 28.
- Alauhdin, M dan Widiarti N. 2014. Sintesis dan Modifikasi Lapis Tipis Kitosan-Tripolifosfat. *Jurnal MIPA*, **37 (1)**: 46 – 52.
- Arca, H.C. dan Senel, S. 2008. Chitosan Based System for Tissue Engineering Part 1: Hard Tissue. *Fabard J. Pharm. Sci.*, **33**: 35 – 49.
- Arora, A. 2006. *Carbohydrate and Proteins*. New Delhi: Discovery Publishing House.
- Atkins, P. & Paula J.D. 2006. *Atkins' Physical Chemistry 8th Edition*. Oxford: Oxford University Press.
- Azeem, Kushaari, Man, Basit & Thanh. 2014. Review on materials & methods to produce controlled release coated urea fertilizer. *Journal of Controlled Release*, **181**: 11 – 21.
- Bruice, Paula Yurkanis. 2003. *Organic Chemistry*. America: Prentice Hall
- Du, Li, Xia, Ai, Liang, Sang, Ji, dan Liu. 2016. Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *Int. J. Mol. Sci.*, **17**: 144 – 178.
- Fahmi, H.M., & Fouda, M.M., 2008. Crosslinking of Alginate/Chitosan Matrices Using Polycarboxylic Acids and Their Utilization for Sodium Diclofenac Release. *Carbohydrate Polymers*, **73**: 606 – 611.
- Ganji, F., Farahani, S.V., dan Farahani E.V. 2010. Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review. *Irian Polymer Journal*, **19 (5)**: 375 – 398.
- Gawad, A. E. & Ibrahim, M. 2013. Computational Studies of the Interaction of Chitosan Nanoparticle and $\alpha\beta$ -Crystallin. *BioNanoSci*, **3**: 302 – 311.
- 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*, **580**: 1447–1450.

- Herbstein, F.H. 2005. *Crystalline Molecular Complexes and Compounds Volume 1*. New York: Oxford University Press Inc.
- Hidayat, Andri N. 2010. *Program Visualisasi Molekuler : PyMOL* [Serial Online]. <http://www.bioinformatika.org/artikel/programvisualisasimolekulerpymol> [15 Juni 2015].
- Hill, A.D. dan Reilly, P.J. 2006. *Computational Methods in Study of Carbohydrates and Carbohydrate-active enzymes: A Gibbs Free Energy Correlation for Automated Docking of Carbohydrate*. United state: Iowa State University.
- Huey, Morris, dan Forli. 2011. *Using AutoDock 4 and Vina with AutoDockTools*. USA: The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory.
- Illum, L., Davis, S.S., He, P. 1999. Chitosan Microspheres Prepared by Spray Drying. *Int. J. Phar*, **187**: 53 – 65.
- 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> [9 Mei 2015].
- Jeffrey, G.A. 1997. *An Introduction to Hydrogen Bonding*. England: Oxford University Press
- Jerome, C. dan Croisier, F. 2013. Chitosan-based Biomaterials for Tissue Engineering. *European Polymer Journal*, **49**: 780 – 792.
- Jogani, V., Jinturkar, T., Vyas, A. dan Misra. 2008. Recent Patent Review on Intranasal Administration for CNS Drug Delivery. *Recent Pat Drug Deliv*, **2**: 25 – 40.
- Krajewska, B. 2004. Application of Chitin– and Chitosan–based Materials for Enzyme Immobilization: a Review. *Journal of Enzym and Microbial Technology*, **35**: 126 – 139.
- Laitinen, T. 2016. *Molecular Docking*. Finland: University Eastern Finland. <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*, **124**: 535 – 547.
- Martz, E., Oberholser, K., DeLano, W. Dan Hodis, E. 2012. *Hydrogen Bond*. http://proteopedia.org/wiki/index.php/Hydrogen_bonds [20 Juli 2016].

- Morris, Goodsell, Pique, Lindstrom, dan Huey. 2009. *User Guide AutoDock Version 4.2*. 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*.
- Motiejunas, D dan Wade, R.C. 2007. Structural, Energetic, Dynamic Aspects of Ligan-Receptor Interaction. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, **4**: 193-213.
- Muhammad, T., Nur, Z., Piletska, E.V., Yimita, O. dan Piletsky S.A. 2012. Rational Design of Molecularly Imprinted Polymer: The Choice of Cross-linker. *Analyst*, **137**: 2623 – 2628.
- Mukesh, B. dan Rakesh, K. 2011. Molecular Docking: A Review. *Int. Journal of Research in Ayurveda & Pharm*, **2 (6)**: 1746 – 1751.
- Muthoharoh, S. 2012. “Sintesis Polimer Superabsorben dari Hidrogel Kitosan Terikat Silang”. Tidak diterbitkan. Skripsi. Depok: FMIPA Universitas Indonesia.
- Nadendla, R.R. 2004. Molecular Modeling: A Powerful Tool for Drug Design and Molecular Docking. *Resonance*, 51 – 60.
- Okay, O. 2009. General Properties of Hydrogel. Istanbul: Istanbul Technical University
- PubChem. 2004. *Cis-Aconitic Acid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/643757> [15 Maret 2016].
- PubChem. 2004. *Citric Acid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/311> [15 Maret 2016].
- PubChem.2004. *Isocitric Acid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1198> [15 Maret 2016].
- PubChem.2004. *Succinic Acid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1110> [09 April 2016].
- PubChem. 2004. *Trimesic Acid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/-11138> [15 Maret 2016].
- PubChem. 2005. *Tricarballic Acid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14925> [15 Maret 2016].

- Putra, A.M.J. 2014. *Penambatan Molekul (Molecular Docking) dengan Metode Komputasi*. <http://www.komputasi.lipi.go.id/utama.cgi?artikel&1392438295> [9 Agustus 2016].
- Nair, R., Reddy, B.H., Kumar, C.K., dan Kumar, K.J. 2009. Application of Chitosan Microspheres as Drug Carriers: A Review. *J. Pharm. Res*, **1**: 1 – 12.
- Prabaharan, M. Dan Mano, J.F. 2005. Chitosan-Based Particles as Controlled Drug Delivery Systems. *Drug Deliv*, **12**: 41 – 57.
- Qurashi MT, Blair HS & Allen SJ. 1992. Studies on modified chitosan membrans I: Preparation and characterization. *Journal Appl Polymer Sci*, **46**: 255-261.
- Raeisi, S. 2013. Molecular Docking Studies of Squalen Synthase Inhibitors as Potensial Anti Cardiovascular Disease Drugs: Insights into Drug-Protein Interaction Discovery. *Pharmaceutical sciences*, **19 (2)**: 39-44.
- Rowe, J.W. 1989. *Natural Products of Woody Plants 1*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
- Sailakshmi, G., Mitra, T., Chatterjee, S., dan Gnanamani, A. 2013a. Engineering Chitosan Using α , ω -Dicarboxylic Acids – An Approach to Improve the Mechanical Strength and Thermal Stability. *J. of Biomaterial and Nanobiotechnology*, **4**: 151 – 164.
- Sailakshmi, G., Mitra, T., dan Gnanamani, A. 2013b. Engineering of Chitosan and Collagen Macromolecules Using Sebasic Acid for Clinical Applications. *Progres in Biomaterials*, **2**: 1 – 11.
- Saito, H., Taguchi, T., Kobayashi, H., Kataoka, K., Junzo, T., Murabayashi, S., dan Mitamura, Y. 2004. Physicochemical Properties od Gelatin Gels Prepared Using Citric Acid Derivate. *Materials Sci. and Engineering C*, **24**: 781 – 785.
- Saito, H., Taguchi, T., Aoki, H., Murabayashi, S., Mitamura, Y., Tanaka, J., dan Tateishi, T. 2007. pH-responsive Swelling Behavior of Collagen Gels Prepared by Novel Crosslinkers Based on Naturally Derived Di- or Tricarboxylic Acids. *Acta Biomaterialia*, **3**: 89 – 94.
- Schaechter, M. 2009. *Encyclopedia of Microbiology Third Edition*. San Diego: Academic Press.
- Schneider, G dan Baringhaus, K.H. 2008. *Molecular Design: Concept and Applications*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Senel, S. dan Arca, H.C. 2008. Chitosan Based System for Tissue Engineering Part 1: Hard Tissue. *Fabad J. Pharm. Sci.*, **33**: 35 – 49.

- Shweta, A. dan Sonia, P. 2013. Pharmaceutical Relevance of Crosslinked Chitosan in Microparticulate Drug Delivery. *Int. Research J. of Pharm*, **4** (2): 45 - 51.
- Stevens, M.P. Kimia Polimer. Terjemahan oleh Iis Sopyan. 2007. Jakarta: PT. Pradnya Paramita.
- Taguchi, T., Saito, H., Aoki, H., Uchida, Y., Sakane, M., Kobayashi, H., dan Tanaka, J. 2006. Biocompatible High-Strength Glue Consisting of Citric Acid Derivate and Collagen. *Materials Sci. and Engineering C.*, **26**: 9 – 13.
- Troot, O. dan Olson, A.J. 2010. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *J. Comput. Chem.*, **31**: 455 – 461.
- Weingarten, N. 2011. Autodock Vina. <https://appdb.ebi.eu/store/software/autodock.vina> [10 Juni 2015].
- Widsten, P., Dooley, N., Parr, R., Capricho, J., dan Suckling, I. 2014. Citric Acid Crosslinking of Paper Products for Improved High-Humidity Performance. *Carbohydrate Polymers*, **101**: 998 – 1004.
- Wenten, I.G. 1999. *Technology Membran Industrial*. Bandung : Institut Teknologi Bandung.
- Zhang M, Li XH, Gong YD, Zhao NM & Zhang XF. 2002. Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PEG. *Biomaterials*, **23**: 2641-2648.

LAMPIRAN

Lampiran A.

A. 1 Hasil Perhitungan *Docking* Kitosan Polimer Autodock Vina

Asam akonitat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-2,8	-2,9	-2,7	-2,6	-2,9
2	-2,8	-2,8	-2,6	-2,6	-2,8
3	-2,8	-2,8	-2,6	-2,4	-2,7
4	-2,8	-2,6	-2,6	-2,3	-2,6
5	-2,7	-2,6	-2,6	-2,3	-2,5
6	-2,7	-2,6	-2,4	-2,3	-2,5
7	-2,6	-2,5	-2,4	-2,3	-2,4
8	-2,5	-2,5	-2,3	-2,2	-2,4
9	-2,5	-2,5	-2,2	-2,2	-2,4

Asam isositrat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-3,1	-3,1	-2,9	-2,8	-3
2	-2,9	-3	-2,8	-2,7	-3
3	-2,9	-2,9	-2,8	-2,7	-2,9
4	-2,8	-2,9	-2,8	-2,7	-2,9
5	-2,8	-2,8	-2,8	-2,6	-2,8
6	-2,7	-2,8	-2,8	-2,6	-2,7
7	-2,7	-2,7	-2,7	-2,5	-2,7
8	-2,7	-2,6	-2,7	-2,5	-2,6
9	-2,6	-2,6	-2,7	-2,5	-2,6

Asam sitrat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-3,3	-3,2	-3,2	-3,1	-3,2
2	-3	-3,1	-3,1	-2,9	-3
3	-3	-3	-2,9	-2,9	-3
4	-2,8	-3	-2,9	-2,8	-2,8
5	-2,7	-2,8	-2,8	-2,8	-2,8
6	-2,7	-2,8	-2,7	-2,8	-2,8
7	-2,7	-2,8	-2,7	-2,8	-2,8
8	-2,7	-2,8	-2,7	-2,7	-2,8
9	-2,7	-2,7	-2,7	-2,7	-2,8

Asam trikarbalilat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-2,7	-2,8	-2,5	-2,5	-2,7
2	-2,7	2,6	-2,4	-2,5	-2,7
3	-2,6	2,6	-2,4	-2,5	-2,6
4	-2,6	2,6	-2,4	-2,5	-2,6
5	-2,6	2,6	-2,2	-2,5	-2,5
6	-2,5	-2,5	-2,2	-2,4	-2,5
7	-2,5	-2,4	-2,2	-2,4	-2,5
8	-2,5	-2,4	-2,1	-2,4	-2,5
9	-2,5	-2,4	-2,1	-2,3	-2,5

Asam trimesat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-3,5	-3,4	-3,4	-3,4	-3,5
2	-3,4	-3,4	-3,4	-3,4	-3,5
3	-3,3	-3,4	-3,4	-3,3	-3,5
4	-3,1	-3,3	-3,3	-3,3	-3,3
5	-3,1	-3,2	-3,2	-3,3	-3,3
6	-3,1	-3,2	-3,1	-3,3	-3,2
7	-3,1	-3,2	-3,1	-3,3	-3,2
8	-3,1	-3,2	-3	-3,2	-3,2
9	-3,1	-3,1	-3	-3,2	-3,2

Asam suksinat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-2,5	-2,4	-2,3	-2,6	-2,5
2	-2,5	-2,3	-2,2	-2,2	-2,4
3	-2,4	-2,3	-2,1	-2,2	-2,4
4	-2,2	-2,3	-2,1	-2,2	-2,3
5	-2,2	-2,2	-2	-2,1	-2,3
6	-2,2	-2,2	-2	-2,1	-2,3
7	-2,1	-2,2	-2	-2,1	-2,2
8	-2,1	-2,2	-2	-2	-2,2
9	-2,1	-2,2	-2	-2	-2,2

A. 2 Hasil Perhitungan *Docking* Kitosan Polimer Autodock 4.2.6

Asam akonitat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-6,96	-5,48	-6,1	-6,69	-6,78
2	-6,52	-5,41	-6,02	-6,18	-6,01
3	-6,32	-4,57	-6,05	-6,59	-5,92
4	-6,04	-4,97	-5,96	-6,53	-5,49
5	-6	-4,9	-5,93	-6,42	-5,18
6	-6,76	-4,89	-5,92	-6,44	-5,55
7	-6,44	-4,86	-5,68	-6,31	-5,37
8	-6,29	-4,8	-5,63	-5,67	-5,05
9	-5,91	-4,8	-5,59	-6,02	-4,97
10	-4,48	-4,6	-5,55	-5,78	-4,51

Asam isositrat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-5,88	-5,81	-6,39	-6,06	-5,64
2	-5,85	-5,06	-5,97	-5,83	-5,09
3	-5,78	-4,02	-5,78	-5,56	-5,6
4	-5,05	-4,8	-5,6	-5,5	-4,98
5	-5,59	-4,52	-5,08	-5,46	-5,51
6	-5,4	-4,51	-4,97	-5,32	-5,4
7	-5,51	-3,82	-4,51	-5,32	-4,86
8	-5,47	-4,77	-4,48	-4,91	-3,6
9	-4,83	-4,49	-4,17	-4,83	-4,08
10	-4,39	-4,13	-4,1	-4,57	-3,93

Asam sitrat

No.	Grid 1	Grid2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-5,71	-5,23	-6,49	-5,77	-5,2
2	-5,57	-4,49	-5,62	-4,88	-4,94
3	-5,16	-4,7	-5,42	-5,53	-4,78
4	-4,84	-4,66	-5,34	-5,5	-4,75
5	-5,27	-4,07	-5,52	-4,45	-4,25
6	-5,19	-4,06	-5,48	-5,5	-4,15
7	-4,99	-3,91	-4,81	-5,35	-4,32
8	-5,06	-4,56	-5,3	-4,93	-4,06
9	-4,97	-4,27	-5,13	-4,78	-3,53
10	-4,89	-3,79	-4,88	-4,21	-3,48

Asam trikarbalilat

No.	Grid 1	Grid2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-6,82	-5,36	-6,84	-6,14	-6,54
2	-6,4	-5,19	-6,82	-5,97	-4,85
3	-5,88	-5,15	-5,94	-5,95	-5,65
4	-5,65	-5,04	-6,22	-5,66	-5,27
5	-5,87	-4,99	-5,67	-5,93	-5,19
6	-5,77	-5,17	-5,9	-5,88	-5,12
7	-5,67	-4,67	-5,82	-5,46	-4,92
8	-5,48	-4,65	-4,54	-5,44	-5,27
9	-5,45	-4,48	-5,36	-4,91	-5,13
10	-5,43	-4,16	-5,16	-4,84	-4,56

Asam trimesat

No.	Grid 1	Grid2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-7,76	-6,48	-7,76	-7,46	-7
2	-7,69	-6,47	-7,7	-7,18	-6,91
3	-7,63	-6,35	-7,44	-6,92	-6,63
4	-7,52	-6,24	-7,13	-6,8	-6,57
5	-7,27	-6,12	-7,06	-7,06	-6,77
6	-7,23	-5,9	-7,12	-7,02	-6,7
7	-7,03	-5,9	-7,1	-6,95	-6,57
8	-7,04	-6,46	-7,03	-6,95	-6,49
9	-6,9	-6,32	-7	-6,93	-6,25
10	-6,75	-6,12	-6,59	-6,91	-6,18

Asam suksinat

No.	Grid 1	Grid2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-5,44	-4,61	-5,34	-5,22	-4,87
2	-5,19	-4,31	-5,27	-5,14	-4,84
3	-4,81	-4,19	-4,72	-5,08	-4,51
4	-5,36	-4,14	-5,3	-5,04	-4,44
5	-5,3	-4,04	-5,27	-4,97	-4,34
6	-4,86	-4,01	-5,12	-4,89	-4,02
7	-5,31	-3,98	-5,1	-4,84	-4,33
8	-5,17	-3,82	-5,03	-4,83	-4,16
9	-4,95	-4,04	-4,87	-4,77	-4,11
10	-4,95	-3,95	-4,86	-4,63	-4,05

A. 3 Hasil Perhitungan *Docking* Kitosan dimer Autodock Vina

Asam akonitat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-2,3	-2,1	-2,2	-2,1	-2,2
2	-2,1	-2	-2,2	-2,1	-2,1
3	-2,1	-2	-2,2	-2,1	-2,1
4	-2,1	-2	-2,1	-2,1	-2,1
5	-2	-1,9	-2,1	-2	-2,1
6	-2	-1,9	-2,1	-2	-2,1
7	-2	-1,9	-2,1	-1,9	-2
8	-2	-1,9	-2	-1,9	-2
9	-2	-1,9	-2	-1,9	-2

Asam isositrat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-2,3	-2,4	-2,3	-2,4	-2,3
2	-2,2	-2,3	-2,2	-2,4	-2,2
3	-2,1	-2,3	-2,2	-2,3	-2,2
4	-2,1	-2,3	-2,1	-2,3	-2,1
5	-2	-2,2	-2,1	-2	-2,1
6	-2	-2,1	-2,1	-2	-2
7	-2	-2	-2,1	-2	-1,9
8	-2	-2	-2	-2	-1,9
9	-2	-2	-2	-2	-1,9

Asam sitrat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-2,3	-2,4	-2,4	-2,3	-2,3
2	-2,2	-2,3	-2,3	-2,3	-2,3
3	-2,2	-2,3	-2,2	-2,2	-2,1
4	-2,2	-2,2	-2,2	-2,2	-2,1
5	-2,1	-2,2	-2,2	-2,2	-2
6	-2,1	-2,2	-2,2	-2,1	-2
7	-2,1	-2,2	-2,1	-2,1	-2
8	-2,1	-2,1	-2,1	-2,1	-2
9	-2,1	-2,1	-2,1	-2,1	-2

Asam trikarbalilat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-2,2	-2,3	-2,3	-2,2	-2,3
2	-2,2	-2,2	-2,2	-2,1	-2,2
3	-2,1	-2,2	-2,1	-2,1	-2,1
4	-1,9	-2,1	-2,1	-2	-2,1
5	-1,9	-2,1	-2	-2	-2,1
6	-1,9	-2,1	-2	-2	-2,1
7	-1,8	-2,1	-2	-2	-2
8	-1,8	-2,1	-2	-1,9	-2
9	-1,8	-2	-1,9	-1,9	-2

Asam trimesat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-2,4	-2,5	-2,5	-2,5	-2,4
2	-2,4	-2,4	-2,5	-2,4	-2,4
3	-2,4	-2,4	-2,4	-2,4	-2,4
4	-2,4	-2,4	-2,4	-2,4	-2,4
5	-2,3	-2,3	-2,4	-2,4	-2,4
6	-2,3	-2,3	-2,3	-2,4	-2,4
7	-2,3	-2,3	-2,3	-2,3	-2,4
8	-2,3	-2,2	-2,3	-2,3	-2,4
9	-2,3	-2,2	-2,3	-2,3	-2,3

Asam suksinat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-1,9	-1,8	-1,9	-1,9	-2
2	-1,9	-1,7	-1,8	-1,9	-1,9
3	-1,9	-1,7	-1,8	-1,9	-1,9
4	-1,8	-1,7	-1,7	-1,9	-1,9
5	-1,8	-1,6	-1,7	-1,8	-1,8
6	-1,8	-1,6	-1,7	-1,8	-1,8
7	-1,7	-1,6	-1,7	-1,7	-1,8
8	-1,7	-1,6	-1,7	-1,7	-1,8
9	-1,7	-1,6	-1,6	-1,7	-1,7

A. 4 Hasil Perhitungan *Docking* Kitosan dimer Autodock 4.2.6

Asam akonitat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-4,84	-2,18	-4,54	-3,56	-1,66
2	-4,8	-1,95	-4,24	-2,74	-1,5
3	-4,42	-1,48	-4,01	-3,17	-1,47
4	-4,36	1,27	-3,74	-3,04	-1,38
5	-4,29	-1,23	-3,6	-2,21	-1
6	-4,24	-2,15	-3,44	-2,18	-0,67
7	-3,92	-1,8	-4,46	-1,92	-0,28
8	-3,92	-1,33	-4,3	-1,9	0,97
9	-3,8	-1,25	-4,12	-1,38	1,66
10	-3,62	-1,15	-3,25	-0,09	4,79

Asam isositrat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-4,05	-2,19	-3,87	-2,68	-1,37
2	-3,73	-1,75	-3,79	-2,62	-0,91
3	-3,71	-1,37	-3,13	-2,55	-0,32
4	-3,65	-0,92	-2,61	-1,89	0,05
5	-3,64	-0,34	-2,59	0,73	0,2
6	-3,5	-0,88	-2,27	-2,27	0,53
7	-2,86	0,38	-3,65	-1,3	1,61
8	-2,73	1,06	-1,99	-1,14	3,28
9	-2,6	1,15	-1,73	-0,65	4,1
10	-2,98	1,44	-2,68	1,34	13,3

Asam sitrat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-4,26	-1,8	-3,85	-1,85	-0,08
2	-3,98	-1,72	-3,71	-1,14	1,79
3	-3,7	-1,22	-3,52	-1,02	2,78
4	-3,61	-0,75	-3,41	-0,98	3,06
5	-3,57	0,3	-3,34	-0,93	4,21
6	-3,55	0,6	-3,02	-0,8	4,1
7	-3,44	0,68	-2,29	-0,7	4,53
8	-3,15	1,15	-3,44	-0,34	8,13
9	-3,49	1,15	-3,21	-0,07	11,35
10	-3,25	0,68	-3,09	6,59	7,38

Asam trikarbalilat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-4,54	-2,92	-3,93	-3,33	-1,61
2	-4,51	-2,7	-3,92	-3,15	-1,31
3	-4,4	-2,74	-3,89	-3,03	-1,29
4	-4,3	-2,57	-3,49	-2,99	-1,23
5	-4,2	-2,17	-3,3	-2,85	0,09
6	-4,17	-1,89	-3,88	-2,7	-1,24
7	-3,93	-0,16	-3,52	-1,21	-1,07
8	-3,66	-1,49	-3,15	-0,94	-1,01
9	-3,91	-0,67	-2,91	-2,28	1,7
10	-3,47	-0,87	-2,69	-2,02	1,24

Asam trimesat

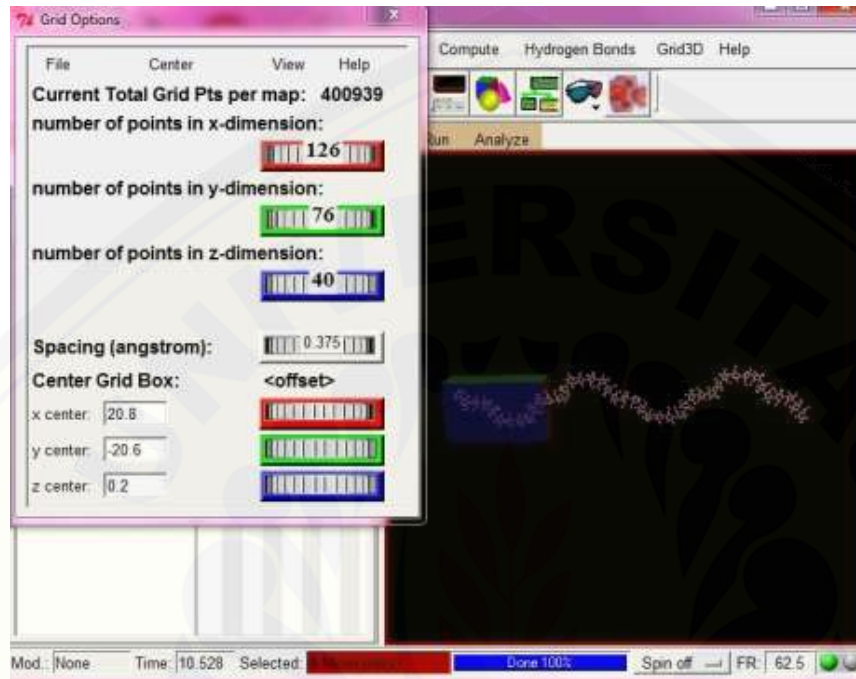
No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-4,95	-1,91	-4,94	-0,92	-0,08
2	-4,9	-1,39	-4,81	-0,67	1,41
3	-4,89	-1,35	-4,63	-0,31	3,34
4	-4,68	-1,23	-4,62	-0,05	6,23
5	-4,6	-1,04	-4,56	0,19	2,28
6	-4,59	-1	-4,54	0,5	5,1
7	-4,53	-0,53	-4,52	-0,51	5,11
8	-4,37	-1,11	-4,45	-0,23	7,73
9	-4,59	-0,78	-4,43	0,43	31,58
10	-4,38	0,91	-4,19	0,51	16,31

Asam suksinat

No.	Grid 1	Grid 2	Grid 3	Grid 4	Grid 5
1	-4,28	-3,79	-4,07	-3,62	-1,94
2	-4,02	-3,66	-4,05	-3,61	-1,86
3	-3,88	-3,59	-4,01	-3,52	-1,72
4	-3,85	-3,57	-3,86	-3,5	-1,46
5	-3,72	-3,53	-3,81	-3,48	-1,43
6	-3,34	-3,21	-3,78	-3,41	-1,29
7	-4,03	-2,86	-3,61	-2,79	-1,86
8	-3,76	-3,37	-3,31	-2,28	-1,71
9	-3,73	-2,92	-3,22	-3,16	-1,44
10	-3,68	-2,86	-3,98	-2,94	-1,23

Lampiran B.

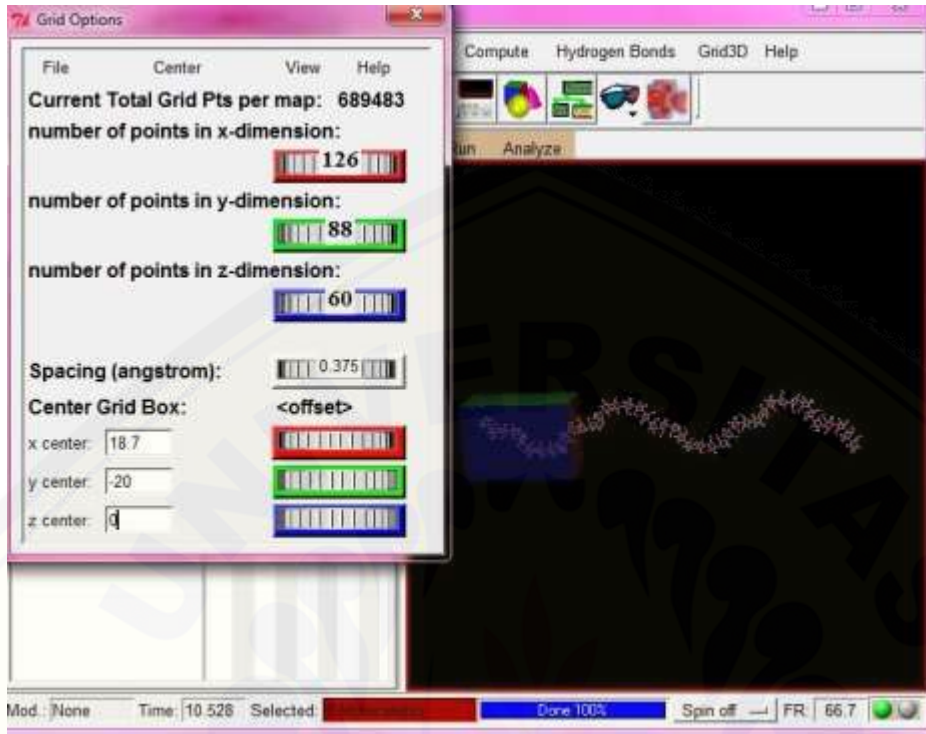
B.1 3D Gridbox Kitosan



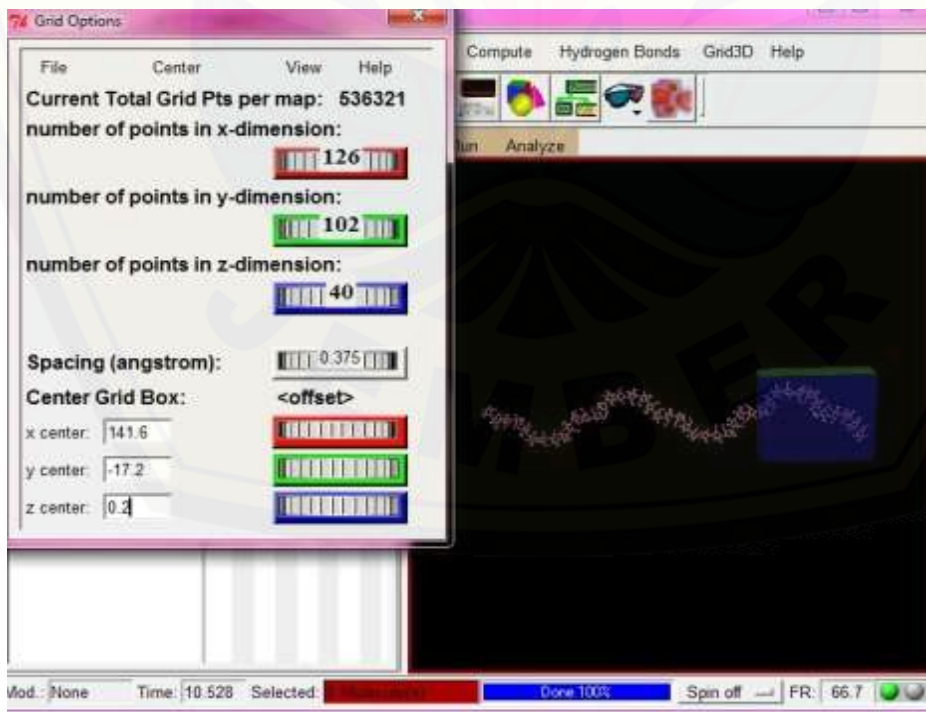
Grid 1 Kitosan Polimer



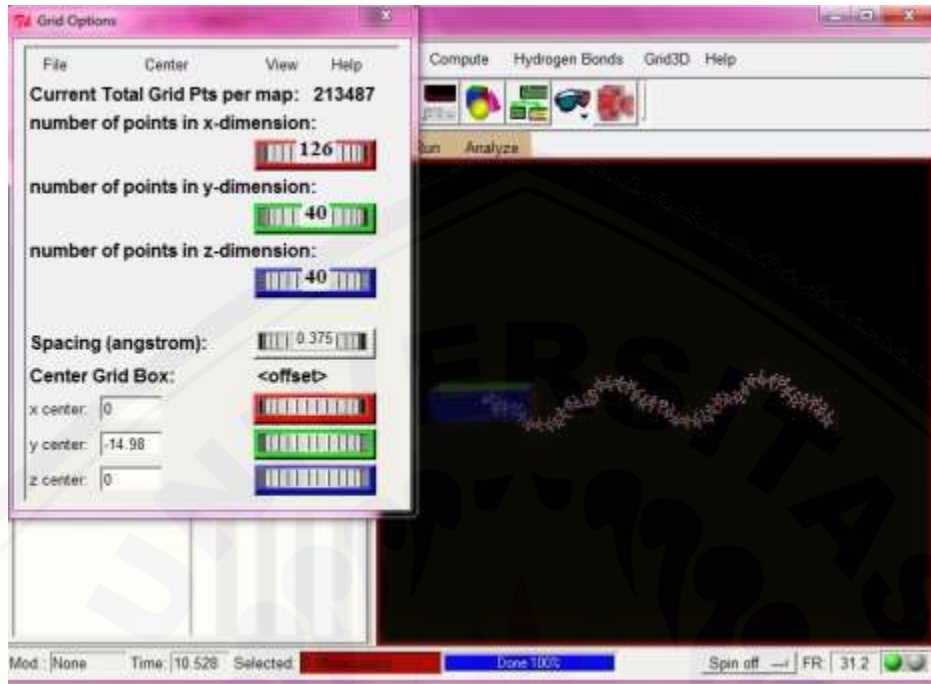
Grid 2 Kitosan Polimer



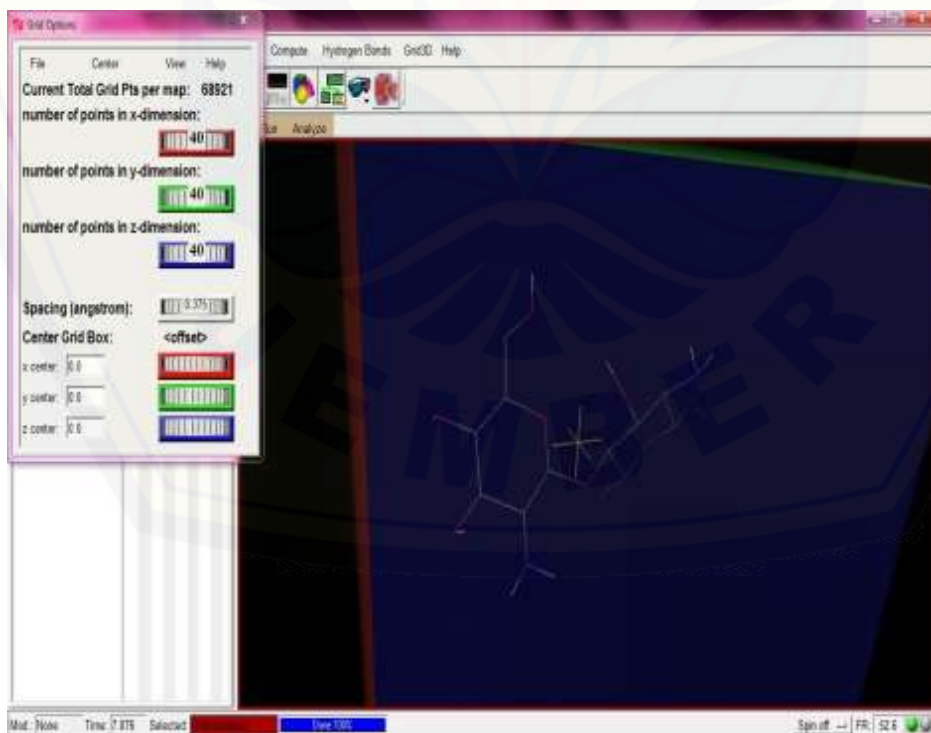
Grid 3 Kitosan Polimer



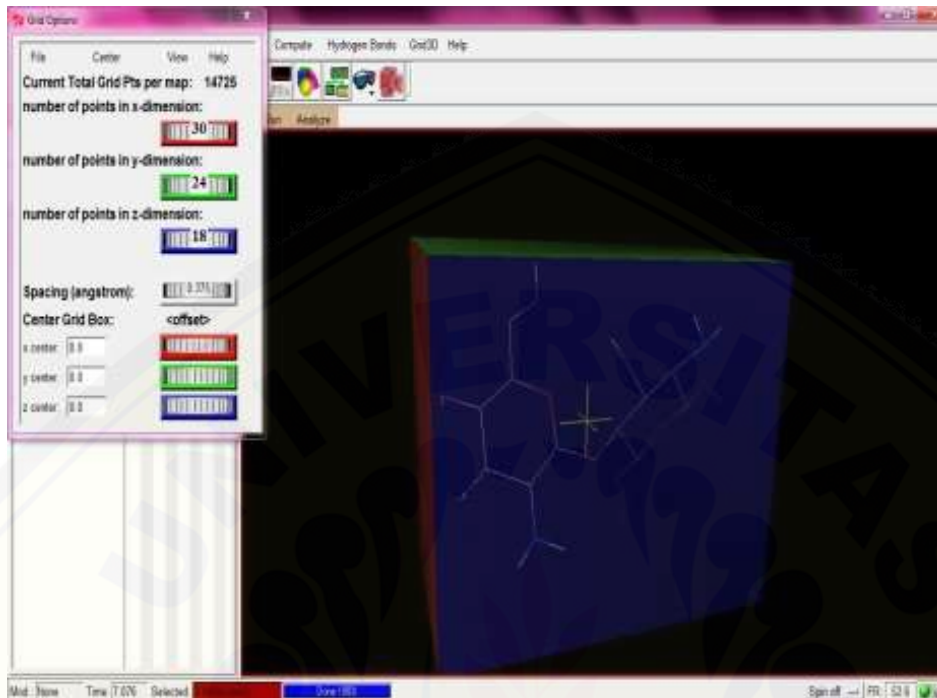
Grid 4 Kitosan Polimer



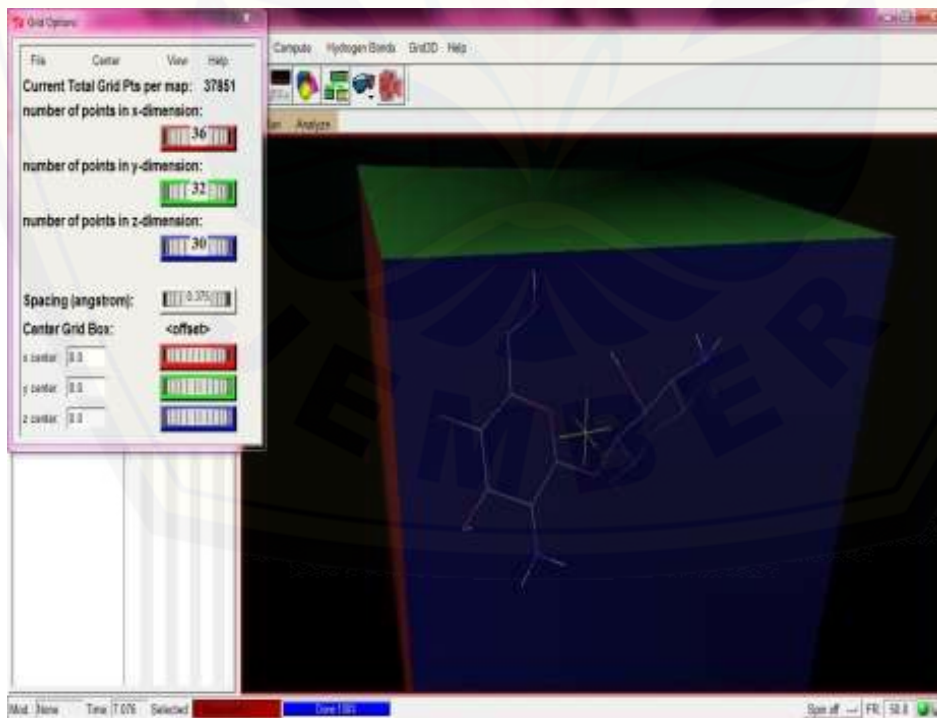
Grid 5 Kitosan Polimer



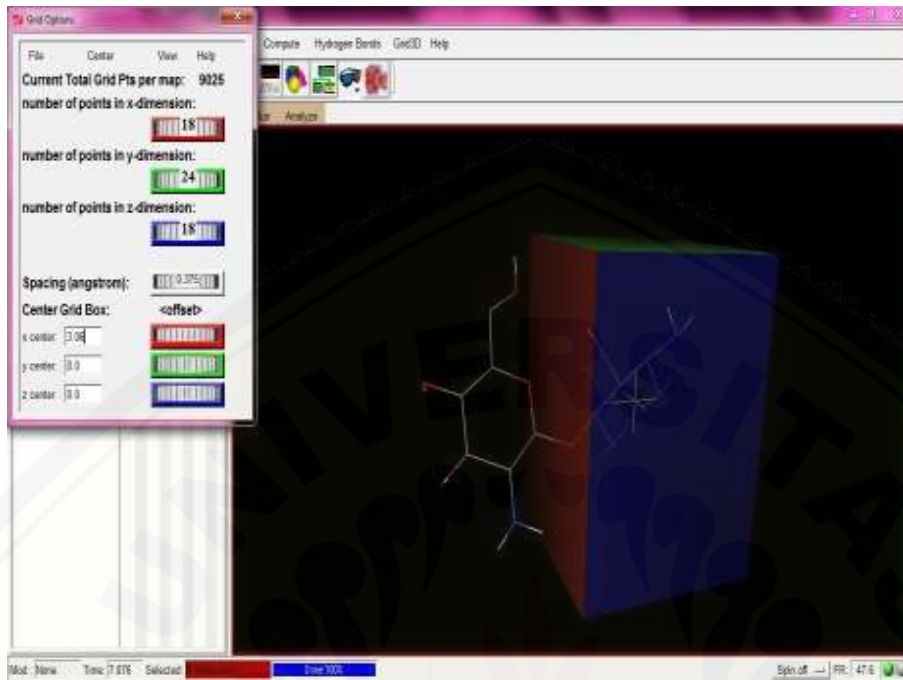
Grid 1 Kitosan Dimer



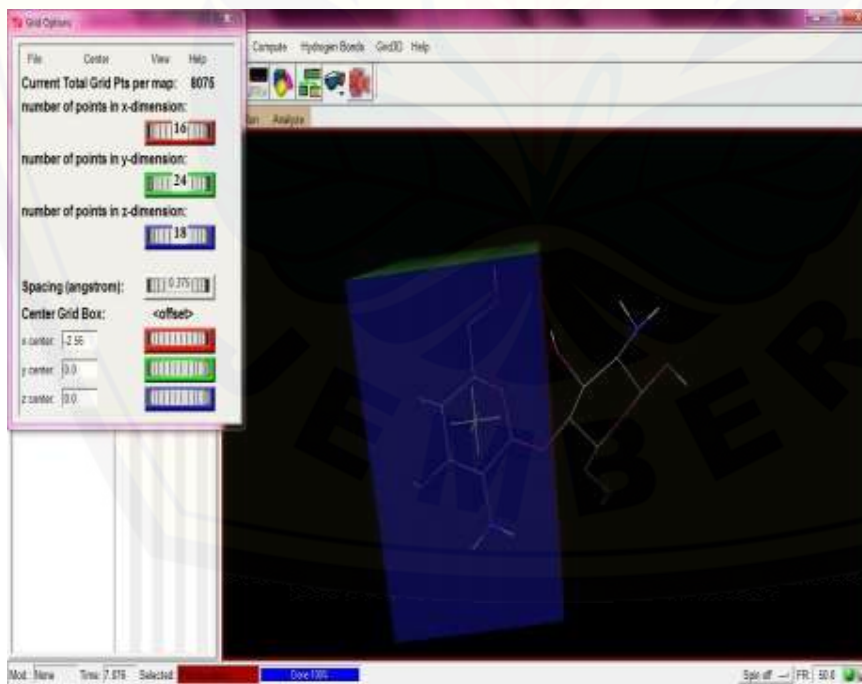
Grid 2 Kitosan Dimer



Grid 3 Kitosan Dimer



Grid 4 Kitosan Dimer



Grid 5 Kitosan Dimer

Lampiran C.

C.1 Jarak ikatan hidrogen antara kitosan dimer dan ligan pada Autodock 4.2.6

Interaksi ke-	Interaksi		Jarak (Å)		
	Gugus pada kitosan	Gugus pada TCA	D – H	H – A	D – A
1	H-N-H*	*O-H	1	2,1	3,1
2	*O-H	O-H*	1	2,0	3,0
3	*O-H	O-H*	1	2,4	3,4
4	O-H*	*O-H	1	1,7	2,7
5	R-*O-R	O-H*	1	2,1	3,1
6	H-N-H*	*O-H	1	1,7	2,7

C.2 Jarak ikatan hidrogen antara kitosan dimer dan ligan pada Autodock Vina

Interaksi ke-	Interaksi		Jarak (Å)		
	Gugus pada kitosan	Gugus pada TCA	D – H	H – A	D – A
1	H-N-H*	*O-H	1	2,5	3,5
2	*O-H	O-H*	1	2,2	3,2
3	O-H*	*O-H	1	2,0	3,0
4	R-*O-R	O-H*	1	2,2	3,2
5	H-N-H*	*O-H	1	2,2	3,2

C.3 Jarak ikatan hidrogen antara kitosan polimer dan ligan pada Autodock 4.2.6

Interaksi ke-	Interaksi		Jarak (Å)		
	Gugus pada kitosan	Gugus pada TCA	D – H	H – A	D – A
1	H-N-H*	*O-H	1	1,5	2,5
2	R-*O-R	O-H*	1	1,7	2,7
3	R-*O-R	O-H*	1	1,9	2,9
4	O-H*	*O-H	1	2,3	3,3
5	*O-H	O-H*	1	2,3	3,3
6	*O-H	O-H*	1	2,1	3,1
7	H-N-H*	*O-H	1	2,1	3,1

C.4 Jarak ikatan hidrogen antara kitosan polimer dan ligan pada Autodock Vina

Interaksi ke-	Interaksi		Jarak (Å)		
	Gugus pada kitosan	Gugus pada TCA	D – H	H – A	D – A
1	H-N-H*	*O-H	1	2,5	3,5
2	O-H*	*O-H	1	2,1	3,1
3	R-*O-R	O-H*	1	2,6	3,6
4	O-H*	*O-H	1	2,4	3,4
5	R-*O-R	O-H*	1	2,0	3,0
6	H-N-H*	*O-H	1	2,4	3,4

*) atom yang membentuk ikatan hidrogen

D.1 Interaksi ligan dengan 2 gugus $-NH_2$ pada kitosan polimer

Ligan	Grid	Jumlah konformasi	
		Autodock Vina	Autodock 4.2.6
Asam sitrat	1	-	1
	2	-	1
	3	-	-
	4	-	-
	5	-	-
Asam isositrat	1	-	1
	2	-	-
	3	1	-
	4	-	-
	5	-	-
Asam trikarbalilat	1	-	-
	2	-	1
	3	-	-
	4	-	-
	5	-	-
Asam akonitat	1	-	-
	2	-	-
	3	-	-
	4	-	1
	5	-	1
Asam trimesat	1	-	2
	2	4	-
	3	-	2
	4	1	-
	5	1	-
Asam suksinat	1	1	1
	2	-	1
	3	1	-
	4	1	-
	5	-	-

D.2 Interaksi ligan dengan 2 gugus $-NH_2$ pada kitosan dimer

Ligan	Grid	Jumlah konformasi	
		Autodock Vina	Autodock 4.2.6
Asam sitrat	1	-	-
	2	-	-
	3	1	-
	4	-	-
	5	-	-
Asam isositrat	1	1	-
	2	2	-
	3	-	-
	4	-	-
	5	-	-
Asam trikarbalilat	1	-	-
	2	1	-
	3	1	1
	4	-	-
	5	-	-
Asam akonitat	1	3	-
	2	1	-
	3	1	-
	4	-	-
	5	-	-
Asam trimesat	1	2	7
	2	2	-
	3	2	7
	4	-	-
	5	-	-
Asam suksinat	1	-	-
	2	-	-
	3	-	-
	4	-	-
	5	-	-