SIMULASI

MOLECULAR DYNAMICS PROTEIN-LIGAND, PERHITUNGAN MMPBSA DAN MMGBSA MENGGUNAKAN GROMACS



INBIO
research made easy

Authors:
Purnawan Pontana Putra
Junaidin

Editor:
Yustinus Maladan, M.Si

Cover Desainer:
Erik Febriyanto

Layouter:
Siti Imama Khoiriyah
(INBIO Indonesia)

ISBN:
978-623-98383-3-1

Publisher: Future Science

Redaksi:
Perum Sarimadu II B3 No.09
Pakisaji, Kab.Malang, Jawa Timur, Indonesia 65162

Email: admin@futuresciencepress.com

INBIO

Daftar Isi

Kata Pengantar i
Daftar Isi ii
BAB I Teori 1
BAB II Instalasi Perangkat Lunak 7
BAB III Preparasi Input File 13
BAB IV Tutorial Simulasi 17
A. Preparasi Ligand dan Protein (Menggunakan Terminal) 17
B. Penyiapan File Simulasi 17
C. Penyiapan Topologi 18
D. Penambahan Ion 27
E. Minimisasi Energi 29
F. Ekuilibrasi 30
G. Simulasi Produksi 35
H. Analisis dan Visualisasi Hasil 37
BAB V Perhitungan MMPBSA dan MMGBSA 47
BAB VI Preparasi Input File Menggunakan CHARMM-GUI 62
Biodata Penulis 73
Daftar Pustaka 74

BAB I Teori

1. Teori *Molecular Dynamics*

   Simulasi *Molecular Dynamics* (MD) merupakan metode untuk memprediksi bagaimana setiap atom dalam protein atau lainnya dalam sistem molekul akan bergerak dari waktu ke waktu, berdasarkan model fisika yang mengatur interaksi antar atom. Simulasi ini dapat menangkap berbagai macam proses biomolekuler penting, termasuk perubahan konformasi, ligan, dan pelipatan protein, dan mengungkapkan posisi semua atom. Simulasi ini juga dapat memprediksi bagaimana biomolekul akan merespon pada tingkat atom terhadap gangguan seperti mutasi, fosforilasi, protonasi, atau penambahan maupun penghapusan ligan. Simulasi MD sering digunakan dalam kombinasi dengan berbagai teknik biologi struktural eksperimental termasuk Xray-kristalografi, *Cryo-Electron Microscopy* (cyro-EM), *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR), *Electron Paramagnetic Resonance* (EPR), dan *Förster (Flourescence) Resonance Energy Transfer* (FRET) (1).
2. Gromacs

   GROMACS adalah singkatan dari *Groningen Machine for Chemical Simulation*. Perangkat lunak ini merupakan hasil kolaborasi dari Departemen Kimia di University of Groningen dan Departemen Ilmu Kimia di Groningen pada awal 1990-an, untuk membangun sebuah komunikasi paralel khusus sistem komputer untuk simulasi MD (2). Sekarang GROMACS dikelola oleh kontributor di Universitas dan pusat penelitian di berbagai belahan dunia.
3. AmberTools21

   Amber merupakan perangkat lunak yang dibagi menjadi dua bagian yaitu AmberTools21 dan Amber20. AmberTools21 merupakan kumpulan program yang tersedia secara gratis sebagain besar dibawah lisensi GPL. AmberTools21 merupakan perangkat lunak yang digunakan untuk simulasi *Molecular Dynamics* khususnya pada biomolekul (3). Perhitungan Topologi dengan Acpype dan gmx_MMPBSA memerlukan perangkat lunak ini untuk bisa berjalan.
4. Tahap MD, ionisasi, minimasi, nvt, npt, produksi (md.mdp)

   Tahapan dalam *Molecular Dynamics* yaitu dimulai dari minimasi, *heating*, *equilibration*, dan *production*. Minimasi bertujuan untuk meminimalkan jumlah bentrokan dan kontak antar atom dalam sistem. *Heating* dalam simulasi Molekular Dinamik (MD) merupakan langkah ketika kecepatan awal ditetapkan dan energi panas ditambahkan ke sistem, suhu dimulai dari 0 K kemudian ditingkatkan ke suhu yang diinginkan (mungkin 300 K). Biasanya sistem dipanaskan sesuai dengan pelarut yang digunakan. *Equilibration* atau kesetimbangan merupakan kondisi setelah sistem berubah dari tidak bergerak menjadi mencapai suhu yang diinginkan, *equilibration* ini dapat juga dikatakan sebagai waktu istirahat bagi sistem. Jumlah Zat, Volume dan Temperatur (NVT) dan Jumlah Zat, Tekanan dan Temperatur (NPT) adalah ensemble yang umum digunakan selama simulasi MD. NPT digunakan dalam ekuilibrasi sebelum berubah ke ansambel volume konstan. NPT memodelkan reaksi kimia, perubahan konformasi (bio)molekul, pengikatan target obat, dan terjadi di bawah tekanan (atmosfer) yang konstan misalnya dalam tabung reaksi atau dalam sel hidup. Selain itu juga NPT lebih baik karena lebih dekat dengan kondisi eksperimen yang sebenarnya. Tahap akhir adalah produksi yang merupakan kondisi ketika sistem siap untuk

Daftar Pustaka

1. Hollingsworth SA, Dror RO, Physiology C, Engineering M. Molecular Dynemic Simulation for All. 2019;99(6):1129–43.
2. Spoel DVANDER, Lindahl E, Hess B, Groenhof G. GROMACS: Fast, Flexible, and Free. 2005;
3. D.A. Case, H.M. Aktulga, K. Belfon, I.Y. Ben-Shalom, S.R. Brozell, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, G.A. Cisneros, V.W.D. Cruzeiro, T.A. Darden, R.E. Duke, G. Giambasu, M.K. Gilson, H. Gohlke, A.W. Goetz, R. Harris, S. Izadi, S.A. Izmailov, C. Jin, K. Ka and PAK. Amber 2021. Univ California, San Fr. 2021;
4. Attribution-sharealike CC, License I. AMBER Simulation Guide. 2020;
5. Coutsias EA, Wester MJ. RMSD and Symmetry. 2019;
6. Vassetti D, Pagliai M, Procacci P. Assessment of GAFF2 and OPLS-AA General Force Fields in Combination with the Water Models TIP3P, SPCE, and OPC3 for the Solvation Free Energy of Druglike Organic Molecules. J Chem Theory Comput. 2019;15(3):1983–95.
7. Sousa Da Silva AW, Vranken WF. ACPYPE - AnteChamber PYthon Parser interfacE. BMC Res Notes. 2012;5.
8. Valdés-Tresanco MS, Valdés-Tresanco ME, Valiente PA, Moreno E. gmx_MMPBSA Documentation [Internet]. 2021. Available from: https://valdes-tresanco-ms.github.io/gmx_MMPBSA/introduction/
9. Wang C, Greene D, Xiao L, Qi R, Luo R. Recent developments and applications of the MMPBSA method. Front Mol Biosci. 2018;4(JAN).
10. Genheden S, Ryde U. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. Expert Opin Drug Discov. 2015;10(5):449–61.
11. Ali S, Hassan M, Islam A, Ahmad F. A Review of Methods Available to Estimate Solvent-Accessible Surface Areas of Soluble Proteins in the Folded and Unfolded States. Curr Protein Pept Sci. 2014;15(5):456–76.
12. Anwar N, Najam FA. Understanding Cross-Sections. Struct Cross Sect. 2017;39–136.
13. Hubbard RE, Kamran Haider M. Hydrogen Bonds in Proteins: Role and Strength. eLS. 2010;
14. Hornak V, Abel R, Okur A, Strockbine B, Roitberg A, Simmerling C. Comparison of multiple amber force fields and development of improved protein backbone parameters. Proteins Struct Funct Genet. 2006;65(3):712–25.
15. Lemkul JA. Pairwise-additive and polarizable atomistic force fields for molecular dynamics simulations of proteins. Prog Mol Biol Transl Sci. 2020;170:1–71.

IPB

16. Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith JC, Hess B, et al. Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. SoftwareX. 2015;1–2:19–25.
17. Lemkul JA. GROMACS Tutorial Protein-Ligand Complex [Internet]. 2018. Available from: http://www.mdtutorials.com/gmx/complex/index.html
18. Junaidin J. Protokol Moleculer Dynamic Simulation Menggunakan Software GROMACS. Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang; 2020. 26 p.
19. Lindorff-Larsen K, Piana S, Palmo K, Maragakis P, Klepeis JL, Dror RO, et al. Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field. Proteins Struct Funct Bioinforma. 2010;78(8):1950–8.
20. Wang J, Wolf RM, Caldwell JW, Kollman PA, Case DA. Development and testing of a general Amber force field. J Comput Chem. 2004;25(9):1157–74.
21. Valdés-Tresanco MS, Valdés-Tresanco ME, Valiente PA, Moreno E. Gmx_MMPBSA: A New Tool to Perform End-State Free Energy Calculations Valdés-Tresanco, M. S., Valdés-Tresanco, M. E., Valiente, P. A., & Moreno, E. (2021). Gmx_MMPBSA: A New Tool to Perform End-State Free Energy Calculations with GROMACS. Journal of Chemic. J Chem Theory Comput. 2021;17(10):6281–91.
22. Miller BR, McGee TD, Swails JM, Homeyer N, Gohlke H, Roitberg AE. MMPBSA.py: An efficient program for end-state free energy calculations. J Chem Theory Comput. 2012;8(9):3314–21.

Informasi Selengkapnya

Silahkan order dan hubungi kami:

Website INBIO: https://inbio-indonesia.org/

Whats App atau Handphone : +62822-2987-2305

INBIO
research made easy

ISBN 978-623-98383-3-1 (PDF)

