

## The Effect of Laptop Specifications on FlexAID Docking Results on Natural Products and Anti-Diabetics

Broto Santoso<sup>1</sup> , Ratna Yuliani<sup>2</sup>, Yuliansah<sup>3</sup>, Mustaqim Alfarizky<sup>3</sup>, Diva Ratna Shabrina<sup>3</sup>, Dimas Satrio Utomo<sup>3</sup>, Rizkiananda Wardani<sup>3</sup>, Annisa Wifa Rizqi Madjid<sup>3</sup>, Monarita Puspita Dewi<sup>3</sup>, Naufal Farras<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Chemistry, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Department of Biological Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

<sup>3</sup> Faculty of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

 [Broto.Santoso@ums.ac.id](mailto:Broto.Santoso@ums.ac.id)

### Abstract

Laptops are a portable computing medium can be used for FlexAID which is a PyMOL based docking application. Several natural products were tested *in silico* for anti-diabetic targets using it. This paper is aimed to inform the computing results against laptops with different specifications. FlexAID is used by 8 laptops in total divided into 3 protein groups. Each groups are added one and the same laptop but each group of ligands consist of 9 different compounds. The target protein, ligand, and docking system are the same in each group. A RMSD value which is more than 2 for native compounds were found in almost all laptops in group 3, but other laptops met the alignment value. The range of RSD (%) of CF-scores and ratios for groups 1-3 are [3.66-25.25; 2.89-18.93], [2.44-37.35; 2.64-35.94], and [1.99-16.81; 4.26-16.97], respectively. The native CF-score RSD acquisition was still below 10% where its lowest value was found in group 2 while for ligands there were 2, 5, and 6 compounds that had same results in groups 1-3, respectively. Laptops with their specifications have an important role in the docking calculation of FlexAID which may also happen in other similar applications. There are 2 potential compounds in groups 1 and 3 which have a better CF-score than native.

**Keywords:** FlexAID; docking; natural products; laptop; anti-diabetics

## Pengaruh Spesifikasi Laptop terhadap Hasil Docking FlexAID pada Produk Alami dan Anti Diabetes

### Abstrak

Laptop menjadi media komputasi yang portabel. FlexAID merupakan aplikasi *docking* berbasis PyMOL. Beberapa senyawa produk alami diujikan *in silico* pada target anti diabetes. Naskah ini ditujukan untuk menginformasikan hasil komputasi FlexAID antar laptop yang berbeda spesifikasi. FlexAID dalam aplikasi NRGSuite telah digunakan oleh 8 laptop dalam 3 kelompok protein dan ditambah 1 laptop yang sama dan disertakan di setiap kelompok dengan masing-masing 9 senyawa uji. Protein target, ligan, dan sistem *docking* adalah sama di setiap kelompok yang berbeda pada protein targetnya. Nilai RMSD *native* lebih dari 2 ditemukan pada 3 laptop di kelompok 3, namun laptop lainnya telah memenuhi nilai kesejajaran. Rentang nilai RSD (%) CF-score dan rasio secara berturut-turut untuk kelompok 1-3 adalah [3,66-25,25; 2,89-18,93], [2,44-37,35; 2,64-35,94], dan [1,99-16,81; 4,26-16,97]. Perolehan RSD CF-score *native* masih di bawah 10% dimana nilai terendah didapati pada kelompok 2 sedangkan untuk 9 ligan setiap kelompok terdapat 2, 5 dan 6 senyawa yang berada di bawah nilai ini. Laptop dengan spesifikasinya mempunyai peranan penting dalam perhitungan *docking* FlexAID yang dimungkinkan pula dapat terjadi pada aplikasi lainnya yang serupa. Terdapat 2 senyawa potensial pada kelompok 1 dan 3 dengan nilai CF-score lebih baik dibandingkan dengan *native*.

**Kata kunci:** FlexAID; docking; produk alami; laptop; anti diabetes

## 1. Pendahuluan

Komputasi sering diidentikkan dengan kebutuhan perangkat keras dengan spesifikasi tinggi. Prosesor adalah otak komputasi bagi komputer *desktop* atau laptop. Faktor teknologi pembuatan prosesor dan persaingan pasar menjadikan jenis prosesor bervariasi sesuai pilihan dan tingkat kebutuhan pengguna dengan harga terjangkau [1]. Spesifikasi minimal perangkat komputasi mudah untuk diperoleh pada laptop. Beberapa aplikasi komputasi gratis untuk *docking* molekular membutuhkan spesifikasi laptop minimal. Hal ini akibat minimnya fitur graphical user interface (GUI) yang membuat nyaman ketika digunakan. Sebaliknya, aplikasi sejenis yang berbayar mempunyai fasilitas GUI yang sangat baik, namun keberadaannya membutuhkan spesifikasi laptop tertentu dan terbaru dengan kartu grafis spesifikasi tinggi dan terpisah. Laptop jarang digunakan untuk media komputasi molekular dinamik.

FlexAID [2] adalah salah satu aplikasi yang dibuat *realtime* untuk *docking* molekular pada NRGsuite, suatu plugin PyMOL [3]. Aplikasi visualisasi PyMOL dapat digunakan multi sistem operasi. NRGsuite merupakan jembatan antara aplikasi gratis dengan fitur GUI sederhana dan mudah digunakan dibandingkan dengan aplikasi gratis lainnya yang berbasis pada perintah, command line interface (CLI). Laptop telah menjadi kebutuhan utama dan dapat digunakan untuk melakukan komputasi FlexAID. Penelitian ini ditujukan untuk mendapatkan jawaban atas pertanyaan bagaimana hasil FlexAID ketika dijalankan pada laptop dengan berbagai spesifikasi bawaannya. Kolaborasi telah dilakukan bersama beberapa mahasiswa tingkat akhir dengan menentukan ligan dan protein yang akan diujikan menggunakan FlexAID. Protein target yang digunakan adalah dipeptidyl peptidase IV (DPP-4).

## 2. Literatur Review

Dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) merupakan salah satu target dalam terapi diabetes tipe 2. Beberapa inhibitor DPP-4 telah diuji keterkaitannya antara variasi struktur inhibitor dengan perbedaan inhibisi enzim dan aktivitas hiperglikemiknya [4]. Diversitas struktur dari alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin tidak memiliki hubungan dengan kemampuan penghambatan enzim DPP-4. Pendekatan pergantian scaffold ksantin dengan guanin mampu menggantikan pola ikatan ligan protein DPP-4 [5]. Struktur scaffold C-(1-aryl-cyclohexyl)-methylamine telah dilaporkan berhasil menghambat DPP-4 secara selektif pada kadar rendah hingga nM [6]. DPP-4 dilaporkan telah menjadi target penemuan obat oral anti-diabetes.

## 3. Metode

Produk alami yang digunakan dalam penelitian ini termasuk dalam kelompok flavonoid dengan total 27 senyawa yang dibagi menjadi 3 kelompok. Castillene A, castillene C, castillene D, ebenfuran III, hematein, cabenegrin A I, calophylloide, candanatenin D, cycloartocarpin A diujikan dalam kelompok 1. Dalam kelompok 2 terdapat senyawa cajanone, calanone, calofloride, citrusinol, boeravinone G, claussequinone, champanone B, champanone C, desmosdumotin C. Terakhir, sembilan senyawa berurutan berikut corylinal, coumestrol, pendulone, cromatidine, cryptocaryone, cudraflavanone A, cyclocommunol, cyclomillinol, glabroisoflavanone A dimasukkan ke dalam kelompok 3. Berkas 3D semua ligan uji diperoleh dan diunduh dari laman PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

**Tabel 1.** Spesifikasi laptop yang digunakan pada percobaan *in silico* ini.

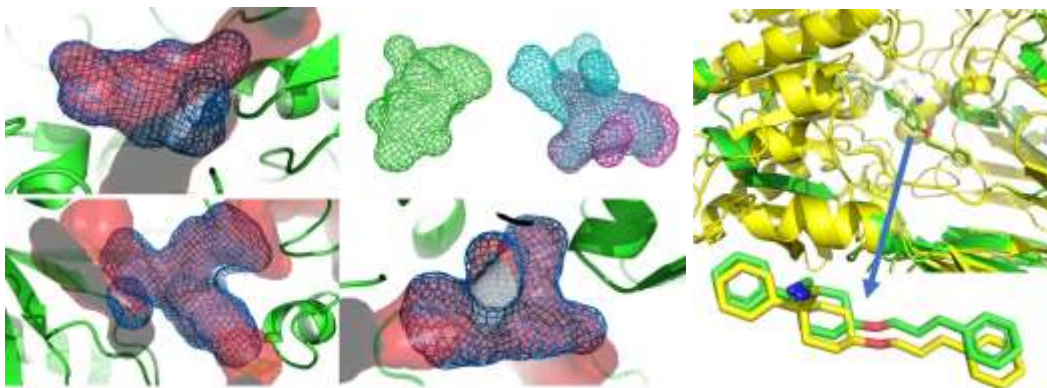
Prosesor	RAM (GB)*	Core / Thread	Clockspeed (GHz)*	Single Thread Rating	CPU* Rating	OS*
Kelompok-01 (total 4 laptop, 2 laptop dengan prosesor sama: Intel Core i3-6006U)						
AMD A9-9420	4	2/2	3,0	1306	1505	W10
Intel Core i3 6006U	4	2/2	2,0	1161	2270	W10
Kelompok-02 (total 3 laptop)						
Intel Celeron 1007U	2	2/2	1,5	768	812	W8.1
AMD A9-9425	4	2/2	3,1	1333	1518	W10
Kelompok-03 (total 4 laptop)						
AMD Ryzen 5 3500U	8	4/8	2,1	1975	7072	W10
Intel Core i3 5005U	4	2/4	2,0	1151	2023	W10
Intel Pentium P6300	2	2/2	2,3	772	834	W7
Ada di semua kelompok (merupakan <i>virtual machine</i> )						
Intel Core i7-3520M	4	2/4	2,9	1745	2875	W10

\*RAM: *random access memory*; GB: *gigabyte*; GHz: *gigahertz*; CPU: *central processing unit*, OS: *operating system*.

Ketiga protein DPP-4 telah diunduh pada laman RCSB (<https://www.rcsb.org/>) dan telah dipisahkan komponen ligan dengan makromolekulnya. Spesifikasi laptop yang digunakan dalam penelitian ini disajikan dalam Tabel 1. FlexAID telah berhasil diinstall di semua laptop yang digunakan dimana versi semua aplikasi terkait adalah sama, yaitu PyMOL versi 1.7.4.5 dan NRGsuite versi 2.48i. FlexAID terdapat plugin NRGsuite. *Native* telah dilakukan uji validitas ruang komputasi terhadap bentuk konformasi kristalnya berdasarkan nilai RMSD. Komputasi dilakukan pada ruang partisi cleft protein yang telah ditentukan menggunakan aplikasi GetCleft. Sistem docking telah berhasil dibuat sama dan diujicobakan untuk semua laptop. Hasil ikatan ligan protein dinyatakan sebagai *CF-score*. Rasio nilai *CF-score* dihitung berdasarkan *CF-score native* hasil docking dan/atau sebagai referensi. Perbedaan *CF-score* dan rasionya dinyatakan dalam *relative standard deviaton* (RSD).

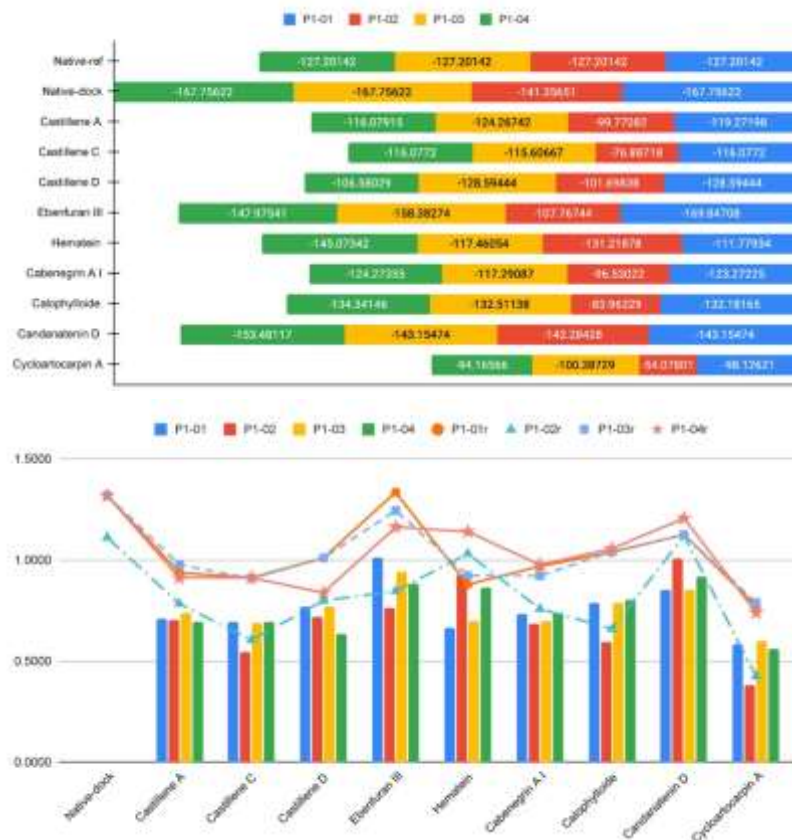
## 4. Hasil dan Pembahasan

Gambar 3 memperlihatkan ruang komputasi (berupa *mesh*) FlexAID. Grid-cleft-like yang digunakan berupa partisi *binding-site pocket* dari hasil pencarian GetCleft yang disajikan dalam mode *surface* berwarna merah maron. Konformasi *native* hasil docking ter-



**Gambar 1.** Ruang komputasi FlexAID berupa *cleft-partition (mesh)* pada protein 1 (hijau, kiri atas), protein 2 (biru, kiri bawah), dan protein 2 (merah muda, tengah bawah). Contoh kesejajaran konformasi 3D hasil *docking native* protein 1 terhadap konformasi kristalnya (kanan).

lihat pada Gambar 1 bagian kanan yang berwarna hijau dimana posisinya sedikit bergeser dibandingkan koordinat bentuk kristalnya (kuning) untuk protein 1. Hal yang menarik adalah 3 dari 4 laptop memberikan hasil yang sama baik konformasi ruang, nilai RMSD dan *CF-score* yang diperoleh. Perolehan RMSD konformasi *native* untuk protein 2 juga masih memenuhi persyaratan dinyatakan valid, namun hanya 1 laptop pada kelompok 3 yang memberikan nilai RMSD di bawah 2. Laptop ini memiliki spesifikasi *hardware* tertinggi dibandingkan dengan kedelapan laptop lainnya. Partisi Cleft telah ditentukan dan mempunyai volume dan bentuk ruang komputasi yang melingkupi seluruh struktur 3D *native* sehingga komputasi FlexAID dapat diarahkan pada ruang komputasi tersebut.

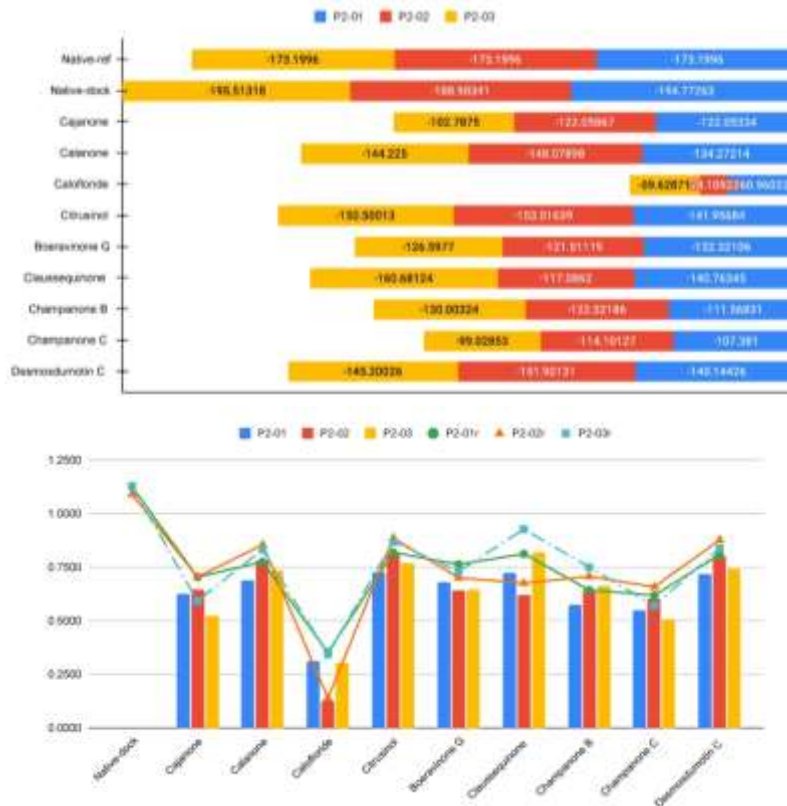


**Gambar 2.** Hasil *docking* FlexAID kelompok 1 berupa data *CF-score* (atas) dan rasio nilai *CF-score* (bawah) dibandingkan dengan *CF-score native* (histogram) dan referensi (garis).

Hanya senyawa ebenfuran III dan candanatenin D yang memiliki *CF-score* lebih baik dibandingkan dengan hasil *docking native* (Gambar 2 atas). Berdasarkan nilai *CF-score*, terdapat 44% senyawa uji yang bernilai lebih baik dibandingkan dengan nilai referensi *native*. Hasil ini masih perlu didalami kembali dan dibandingkan dengan senyawa aktif atau beberapa laptop lainnya. Ligan umpan direkomendasikan untuk dimasukkan dalam pengujian lanjutan.

Rasio *CF-score* pun memperlihatkan hasil yang sama. Jumlah senyawa berpotensi mempunyai aktivitas lebih baik dibandingkan *CF-score native* setengah dari jumlah rasio berdasarkan referensi. Gambar 3 menyajikan data *CF-score* senyawa dalam kelompok ini tidak memiliki nilai yang lebih baik terhadap *CF-score native* dan referensi. Bahkan senyawa calofloride bisa dikatakan tidak memiliki potensi sebagai anti-diabetes melalui target DPP-4. Ketiga laptop pun memberikan hasil *CF-score* yang sama, sangat rendah

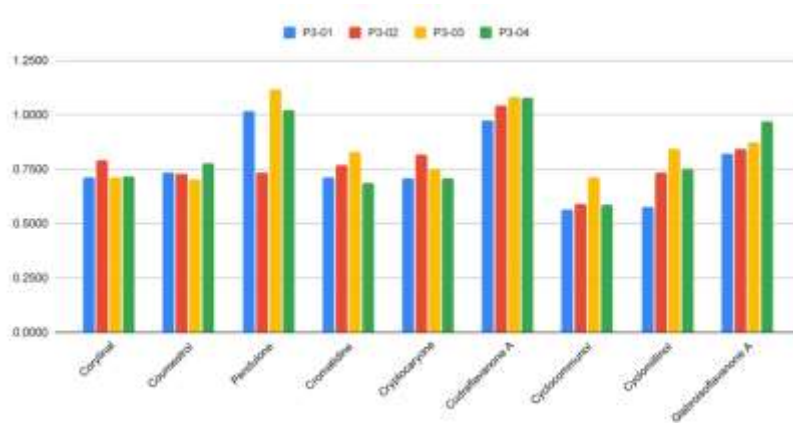
dan hanya sepertiga dari *CF-score native*. Senyawa ini memiliki luas permukaan yang bersifat hidrofobik yang besar.



**Gambar 3.** Hasil *docking* FlexAID kelompok 2 berupa data *CF-score* (atas) dan rasio nilai *CF-score* (bawah) dibandingkan dengan *CF-score native* (histogram) dan referensi (garis).

Hal tersebut diperkuat lagi dengan distribusi hasil perhitungan rasio *CF-score* terhadap nilai native dan referensi (Gambar 3, bawah). Keterbatasan dalam penelitian ini adalah ti-

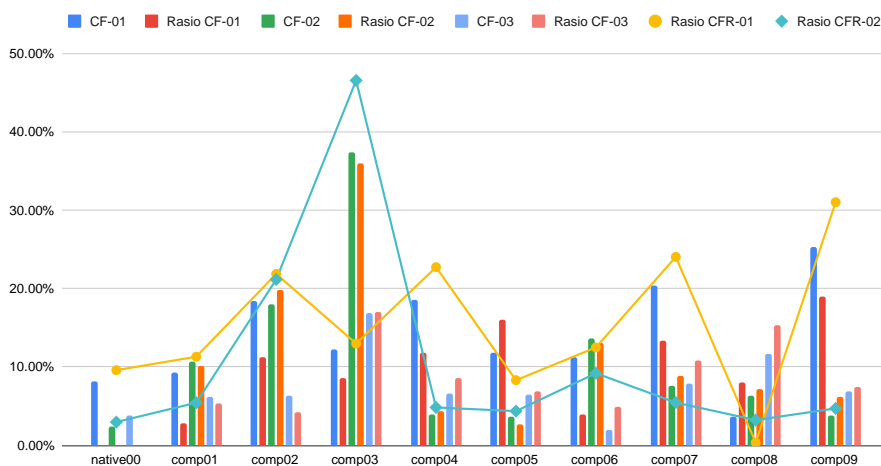




**Gambar 4.** Hasil *docking* FlexAID kelompok 3 berupa data CF-score (atas) dan rasio nilai CF-score (bawah) dibandingkan dengan CF-score native (histogram).

semua ligan diujikan pada semua laptop yang dilaporkan. Kelompok uji dalam penelitian ini berdiri sendiri dan hasil yang diperoleh tidak bisa dibandingkan satu dengan lainnya. Kajian yang didapat adalah adakah perbedaan yang berarti ketika suatu sistem lingkungan *docking* yang sama diujikan pada laptop dengan spesifikasi yang berbeda.

Gambar 4 memberikan hasil bahwa kedua senyawa ini, pendulone dan cudraflavanone A mempunyai nilai CF-score lebih baik dibandingkan dengan *native*. Nilai CF-score referensi yang bernilai positif menjadikan rasio CF-score tidak dapat dihitung. Anomali nilai ini apabila dibandingkan dengan nilai CF-score yang bernilai sebaliknya, memberikan pertanyaan baru mengapa hal ini dapat terjadi. Hanya tim pengembang yang bisa mencari asal muasal penyebabnya. Salah satu faktor yang mendasari adalah apakah perhitungan referensi didasarkan pada berkas awal atau berkas yang telah dipreparasi oleh FlexAID. Ada satu tahapan FlexAID yang harus dilewati adalah preparasi penyesuaian berkas ligan dan protein yang digunakan. Hal yang nyata terlihat adalah terjadinya perubahan konformasi berkas makromolekul hasil preparasi FlexAID ketika dibandingkan dengan protein asal (Gambar 1, kanan).



**Gambar 5.** Distribusi RSD (%) CF-score ligan berupa data asal, rasio nilainya dibandingkan dengan CF-score native dan referensi (CFR). Kelompok 3 tidak diperoleh nilai RSD rasio CF-score terhadap referensi dikarenakan CF-score referensi bernilai positif.

Perbedaan perangkat lunak, dalam hal ini adalah laptop untuk menjalankan aplikasi FlexAID memberikan nilai CF-score yang berbeda berarti (Gambar 5). Nilai RSD antar data setiap laptop masih didominasi di atas 5%. Limitasi lainnya dalam penelitian ini

adalah sistem operasi yang digunakan tidak semuanya sama dan tidak ada intervensi untuk membatasi aplikasi apa saja yang harus terinstall pada laptop selain dari aplikasi bawaan dari sistem operasi dan aplikasi utama NRGsuite dan PyMOL. Adanya aplikasi yang dapat menguras kinerja laptop dan penggunaan RAM yang massif dapat diasumsikan akan memperlambat atau mengganggu performa dari aplikasi FlexAID. Batasan lain yang tidak dipertimbangkan adalah waktu yang dibutuhkan dalam menyelesaikan satu kalkulasi lengkap FlexAID.

## 5. Kesimpulan

Spesifikasi utama dari laptop yaitu jenis prosesor, besar RAM dan jumlah aplikasi yang terinstal dapat mempengaruhi hasil *docking* FlexAID. Apakah hasil ini juga akan sama jika menggunakan aplikasi *docking* lainnya. Penelitian lanjutan dengan mengurangi faktor pembatas dalam penelitian ini perlu dilakukan dan diujikan pada aplikasi yang berbeda.

## Referensi

- [1] A. Danowitz, K. Kelley, J. Mao, J.P. Stevenson, M. Horowitz, "CPU DB: Recording Microprocessor History", based on <http://cpudb.stanford.edu/>, Stanford University, *ACM* 1542-7730/12/0200, 1-18, 2012.
- [2] F. Gaudreault, L-P. Morency, R.J. Najmanovich, "NRGsuite: a PyMOL plugin to perform docking simulations in real time using FlexAID", *Bioinformatics*, 31: 3856–3858, 2015.
- [3] L. Schrödinger and W. DeLano. "PyMOL". Retrieved from <http://www.pymol.org/pymol>, 2020.
- [4] J.P. Berger, R. SinhaRoy, A. Poci, T.M. Kelly, G. Scapin, Y-D Gao, K.A.D. Pryor, J.K. Wu, G.J. Eiermann, S. S. Xu, X. Zhang, D.A. Tatosian, A.E. Weber, N.A. Thornberry, R.D. Carr, "A comparative study of the binding properties, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitory activity and glucose-lowering efficacy of the DPP-4 inhibitors alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin in mice". *Endocrinol. Diabetes Metab.*, 1: e00002-e00002, 2018.
- [5] D.A. Pissarnitski, Z. Zhao, D. Cole, W-L Wu, M. Domalski, J.W. Clader, G. Scapin, J. Voigt, A. Soriano, T. Kelly, M.A. Powles, Z. Yao, D.A. Burnett, "Scaffold-hopping from xanthines to tricyclic guanines: A case study of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 24, Issue 21, pp. 5534-5545, 2016.
- [6] K. Namoto, F. Sirockin, N. Ostermann, F. Gessier, S. Flohr, R. Sedrani, B. Gerhartz, J. Trappe, U. Hassiepen, A. Duttaroy, S. Ferreira, J.M. Sutton, D.E. Clark, G. Fenton, M. Beswick, D.K. Baeschlin, "Discovery of C-(1-aryl-cyclohexyl)-methylamines as selective, orally available inhibitors of dipeptidyl peptidase IV", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1;24(3):731-6, 2014.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)