

Tinjauan Molekular Proses *Loading* dan *Unloading* Rifampisin pada Etil Selulosa dan Etil Selulosa-*graft*-poli(2-di(metilamino)etil akrilat)

*Ikhsan Ibrahim*¹, *Rachmawati*¹, *Mia Ledyastuti*^{1*}

¹*Program Studi Kimia, Institut Teknologi Bandung (Jalan Ganesa no.10, Bandung 40132, Indonesia)*

*alamat email korespondensi: *mia.ledyastuti@itb.ac.id*

Abstrak

*Tuberkulosis merupakan penyakit menular dengan jumlah kematian 34 orang per 100.000 penduduk. Oleh karena itu, penelitian mengenai pengobatan tuberkulosis menjadi penting dari segi penghantaran obat maupun efektivitas obat. Kopolimer etil selulosa-*graft*-poli(2-di(metilamino)etil akrilat) atau ES-g-PDMAEA mempunyai potensi sebagai pembawa obat karena dapat membentuk misel yang sesuai untuk jenis obat hidrofobik yaitu rifampisin. Pemahaman perilaku molekular dan interaksi ES-g-PDMAEA terhadap rifampisin menjadi bagian yang penting dalam sintesis dan aplikasi kopolimer dari etil selulosa kedepannya. Berdasarkan simulasi dinamika molekul menggunakan GROMACS 2020.6, ES-g-PDMAEA menghasilkan pola *loading* rifampisin yang mirip dengan pola *loading* dari etil selulosa (ES). Pola *unloading* dari ES-g-PDMAEA menunjukkan tren data yang lebih baik dibandingkan dengan ES dari segi pergeseran puncak Radial Distribution Function yang diamati untuk rifampisin dari jarak 0,86 menuju 0,96 nm.*

Kata Kunci: *simulasi, loading, unloading, rifampisin*

I. PENDAHULUAN

Kementrian Kesehatan RI telah melansir kasus TBC di Indonesia terjadi sebanyak 301 kasus insiden per 100.000 penduduk, dan kematian 34 orang per 100.000 penduduk [1]. Hal ini menjadikan Indonesia

sebagai penyumbang korban TBC yang cukup besar di dunia. Oleh karena itu, penanganan TBC seperti efektivitas pengobatan, fasilitas kesehatan, dan pola hidup sehat perlu ditingkatkan. Penelitian ini berfokus pada

efektivitas pengobatan dalam bidang sistem penghantaran obat.

Dalam proses penghantaran obat TBC, suatu pembawa dibutuhkan untuk menghasilkan pola penghantaran obat yang terkontrol [2]. Penghantaran obat melalui polimer banyak digunakan karena dapat meningkatkan keamanan dan efikasi dengan kontrol laju, waktu, dan lokasi pelepasan obat di dalam tubuh [3]. Penelitian terkini mengenai polimer yang digunakan untuk sistem penghantaran obat, adalah polimer berstruktur amfifilik yang dihasilkan dari kopolimerisasi monomer hidrofilik dan monomer hidrofobik. Struktur amfifilik diperlukan untuk membentuk suatu misel (*self-assembly polymer*) yang dapat memuat (*loading*) obat tertentu [4].

Tahap penting dalam penelitian mengenai polimer yang digunakan untuk sistem penghantaran obat adalah proses *loading* suatu obat. Proses *loading* obat untuk kopolimer amfifilik hasil pencangkakan melalui pembentukan misel. Polimer pembentuk misel dapat menghasilkan sistem pengiriman yang efektif untuk obat yang sulit larut dalam air atau bersifat hidrofobik [5]. Proses *loading* dan *unloading* obat dapat diamati dengan simulasi dinamika molekul. Penelitian sebelumnya yang menggunakan simulasi dinamika molekul untuk topik sistem penghantaran obat adalah penelitian oleh

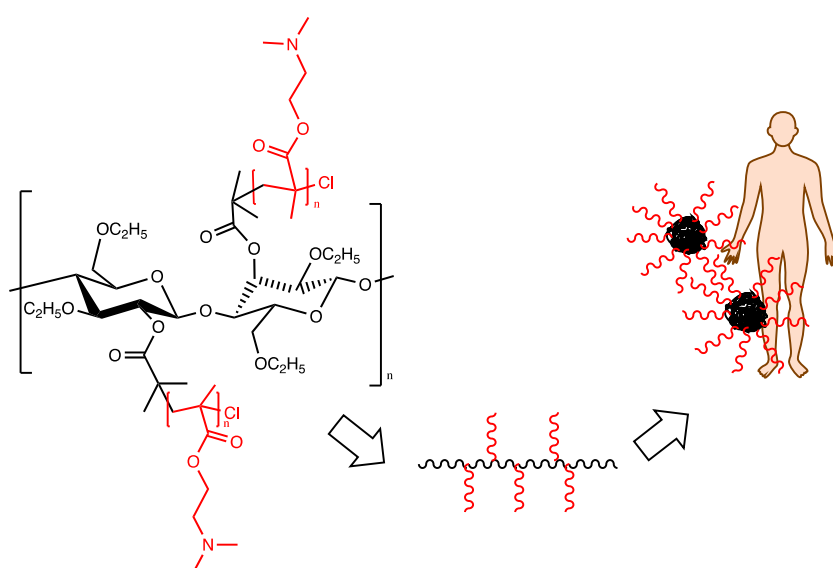
Morrow *et al.*, (2015) mengenai *self-assembly* dari kitosan dalam variasi pH [6]. Eslami *et al.*, (2020) juga melaporkan interaksi antara polimer kitosan, PBCA, dan Pst80 dalam proses enkapsulasi *Tacrine* [7]. Penelitian oleh Li *et al.*, (2020) membahas proses *loading* dan *unloading* obat *doxorubicin* oleh 4 rantai kitosan dalam variasi pH [8]. Sejauh pemahaman penulis, belum ada artikel yang melaporkan tentang simulasi kopolimer berstruktur amfifilik untuk sistem penghantaran obat. Dalam penelitian ini, simulasi kopolimer etil selulosa-g- poli(2-(dimetilamino)etil akrilat) atau ES-g-PDMAEA dilakukan untuk mempelajari proses *loading* dan *unloading* obat.

Rantai utama kopolimer yang dimodelkan adalah rantai etil selulosa (ES). ES merupakan polimer yang bersifat biokompatibel dan *biodegradable* sehingga dapat dimanfaatkan untuk aplikasi industri, makanan, dan farmasi [9,10]. ES bersifat hidrofobik dan umum digunakan sebagai pembawa obat yang membentuk misel dalam bidang farmasi [11,12]. Rantai samping yang dimodelkan dalam simulasi ini adalah monomer 2-(dimetilamino)etil akrilat (DMAEA). Poli-(2-(dimetilamino)etil akrilat) (PDMAEA) merupakan polimer hidrofilik yang dapat dicangkakkan dengan rantai utama ES, untuk membentuk kopolimer amfifilik yang dapat melakukan *self-assembly* untuk

membentuk misel. Obat TBC yang disimulasikan adalah rifampisin yang mempunyai potensi untuk pengobatan TBC secara langsung menuju paru-paru [13]. Rifampisin merupakan obat bersifat hidrofobik yang dapat terenkapsulasi pada bagian hidrofobik kopolimer sehingga membentuk misel [14,15].

Model rantai kopolimer secara keseluruhan dalam simulasi merupakan kopolimer yang disintesis berdasarkan metode

kopolimerisasi *Atomic Transfer Radical Polymerization* (ATRP). Kopolimerisasi dengan metode ATRP merupakan metode yang sangat umum digunakan untuk pencangkakan ES. Poldispersitas polimer hasil polimerisasi ATRP mempunyai nilai mendekati satu atau distribusi massa sempit [16]. Skema kopolimer ES-g-PDMAEA yang dapat membentuk misel ditampilkan dalam **Gambar 1**.



Gambar 1. Kopolimer ES-g-PDMAEA yang membentuk suatu misel

II. METODE PENELITIAN

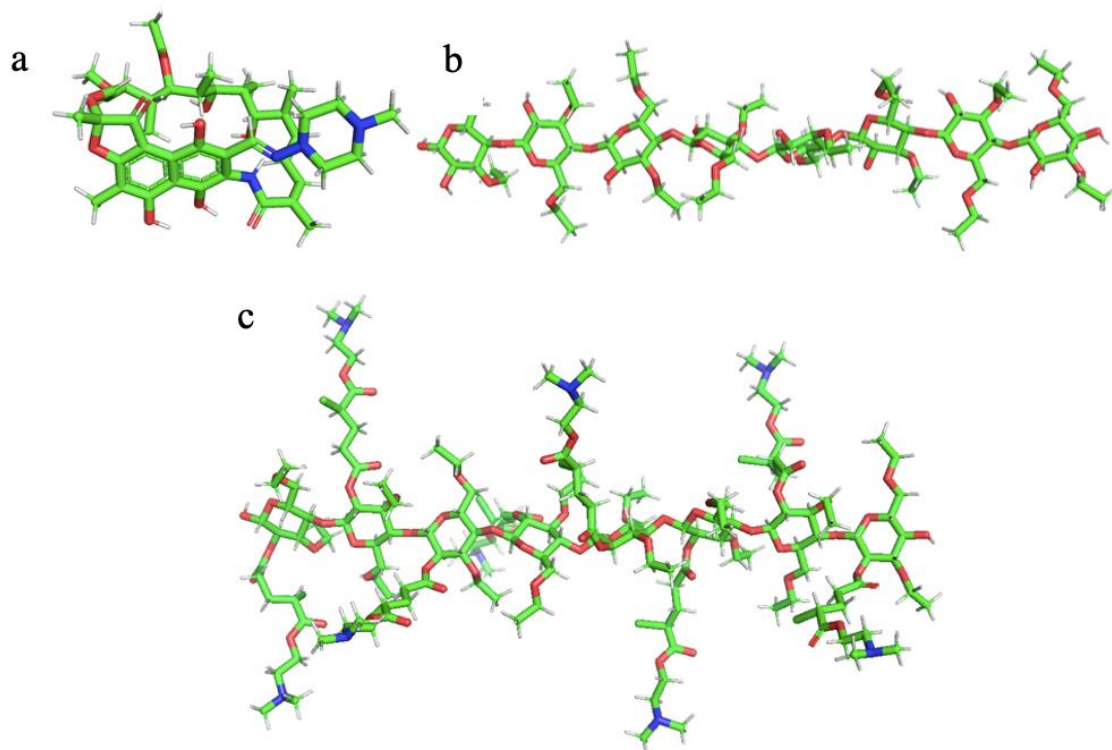
2.1 Sistem Awal

Pemodelan untuk sistem awal pelarutan ES dan ES-g-PDMAEA dalam air mengikuti prosedur pelarutan selulosa dalam air yang telah dilakukan oleh Ledyastuti et al., (2021) dengan kotak berukuran $10 \times 10 \times 10 \text{ nm}^3$ [17].

Empat rantai polimer digunakan dalam simulasi sesuai dengan prosedur simulasi mengenai enkapsulasi obat *doxorubicin* yang dilakukan oleh Li et al., (2021) [8]. Struktur ES dimodelkan dengan delapan unit ulang glukosa tersubstitusi gugus etoksi, dengan derajat substitusi dua yang dibuat pada

CHARMM-GUI [18–20]. Rantai polimer dan obat dalam kotak disusun menggunakan PACKMOL [21]. Struktur kopolimer ES-g-PDMAEA dibuat menggunakan AVOGADRO 1.2.0 [22]. Struktur rifampisin

yang disimulasikan didapatkan dari *Automatic Topology Builder* (ATB) [23]. Struktur rifampisin, ES, dan ES-g-PDMAEA ditunjukkan pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Struktur molekul a) rifampisin b) ES, dan c) ES-g-PDMAEA

2.2 Detail Simulasi

Parameter *non-bonding* (potensial *Lennard Jones*) dan *bonding* (ikatan, sudut, dan sudut dihedral) yang digunakan untuk setiap molekul dalam sistem adalah *General Amber Force Field* (GAFF), penyusunan *force field* menggunakan TLEaP [24,25]. Gaya elektrostatis diperhitungkan dengan metode *Particle Mesh Ewald summation* dan digunakan *cut off* 12 Å untuk interaksi *van der Waals* [26]. Semua simulasi dijalankan

menggunakan GROMACS 2020.6 [27–29] dengan *time step* 2 fs. Sistem polimer dilarutkan dengan model air tipe SPC/E dalam kotak. Dalam ekuilibrasi sistem simulasi MD menggunakan *ensemble NVT*, dengan termostat *Nose-Hoover* untuk menjaga suhu yang diinginkan konstan [30]. Dalam ekuilibrasi tekanan menggunakan *ensemble NPT* dengan barostat *Parrinello-Rahman* untuk menjaga tekanan 1 atm secara isotropik

[31]. Simulasi MD dilakukan selama 50 ns menggunakan *ensemble NPT*.

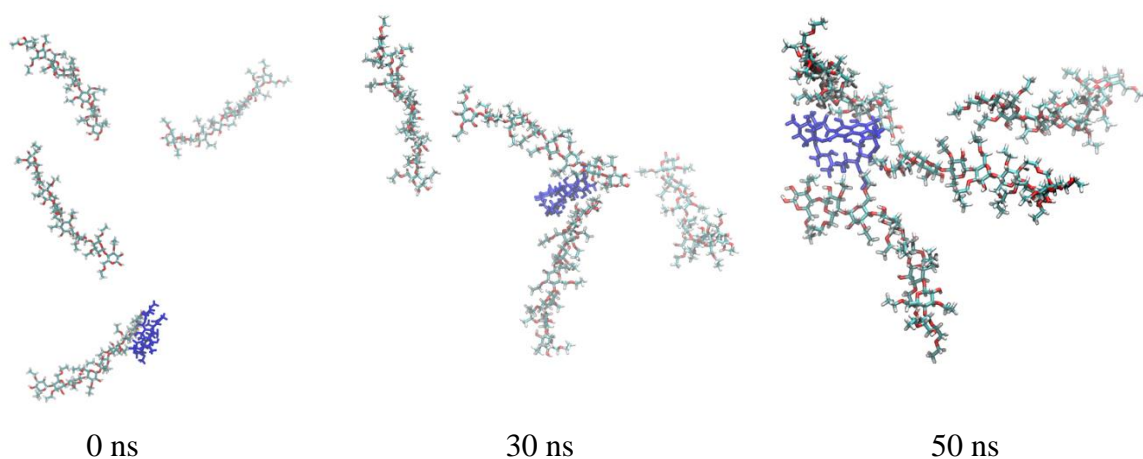
Analisis hasil simulasi meliputi analisis visualisasi trajektori untuk meninjau perubahan konformasi struktur dari ES dan ES-g-PDMAEA sebelum dan setelah simulasi seperti yang dilakukan oleh Chen *et al.*, [32]. Analisis *Solvent Accessible Surface Area* (SASA) pada rifampisin untuk meninjau proses loading obat serta pada rantai polimer untuk meninjau proses agregasi polimer seperti yang dilakukan oleh Razavi *et al.*, (2023) [33]. Perhitungan radius girasi (R_g) dilakukan untuk menghitung kekompakan molekul seperti yang dilakukan oleh Eslami *et al.*, (2020) [7]. Selain itu, perhitungan *Radial Distribution Function* (RDF) dan *Root-Mean Square Deviation* (RMSD) dilakukan untuk meninjau jarak antara rifampisin dengan rantai polimer dan meninjau deviasi posisi

rantai polimer saat simulasi seperti yang dilakukan oleh Li *et al.*, (2020) [8].

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Proses *loading* rifampisin

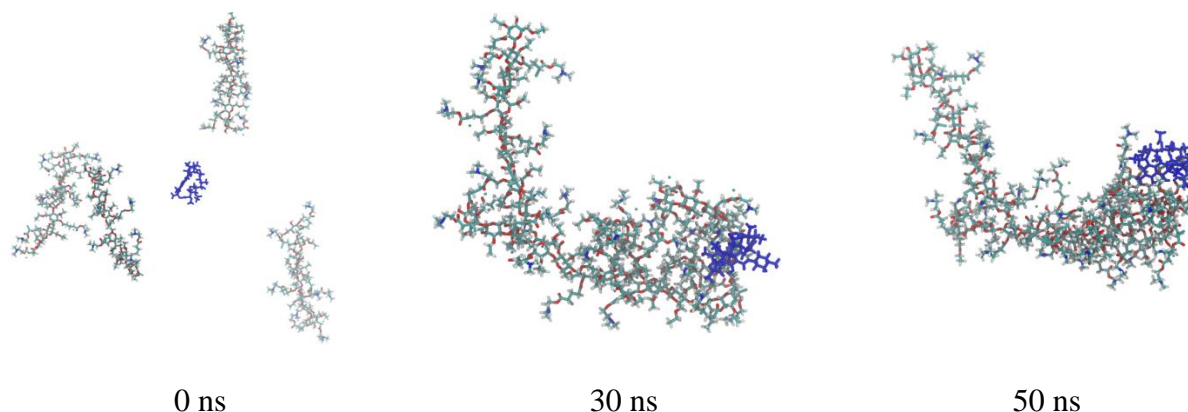
Proses *loading* rifampisin terhadap ES dapat ditinjau dengan mengamati trajektori dari hasil simulasi terhadap waktu. Mula-mula posisi ES terpisah dari satu rantai dengan rantai lain. Saat 0 ns tampak pula rifampisin belum terenkapsulasi oleh ES. Setelah 30 ns simulasi, dua rantai polimer teramati mendekati rifampisin. Saat 50 ns, tiga rantai ES dengan jarak yang sangat dekat dengan rifampisin terlihat membentuk agregat. Hal ini sesuai dengan pemanfaatan ES sebagai pembawa obat yang dalam simulasi menunjukkan adanya agregasi dengan rifampisin [34]. Trajektori hasil simulasi ES terhadap waktu dapat ditinjau pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Hasil simulasi ES dan rifampisin (biru tua) (air tidak ditampilkan)

Proses *loading* rifampisin oleh kopolimer ES-*g*-PDMAEA dapat ditinjau dengan mengamati trajektori dari hasil simulasi

terhadap waktu. Trajektori hasil simulasi ES-*g*-PDMAEA terhadap waktu dapat ditinjau pada **Gambar 4**.



Gambar 4. Hasil simulasi ES-*g*-PDMAEA dan rifampisin (biru tua) (air tidak ditampilkan)

Berdasarkan simulasi pada **Gambar 4**, tampak adanya proses pembentukan agregat seiring berjalannya waktu. Hal ini tampak dari perbedaan lokasi keempat rantai ES-*g*-PDMAEA di waktu awal simulasi (0 ns) berjauhan satu sama lain. Saat 30 sampai 50 ns, keempat rantai ES-*g*-PDMAEA terlihat berkumpul di satu lokasi untuk enkapsulasi rifampisin. Proses enkapsulasi ini mirip dengan rantai ES. Namun, pada sistem ini terdapat perbedaan yaitu ES-*g*-PDMAEA membutuhkan empat rantai polimer yang membentuk agregat, sedangkan ES hanya tiga rantai yang terlibat dalam pembentukan agregat. Hal ini mengindikasikan ES-*g*-PDMAEA mempunyai potensi untuk dapat menjadi pembawa rifampisin yang lebih baik dibandingkan ES.

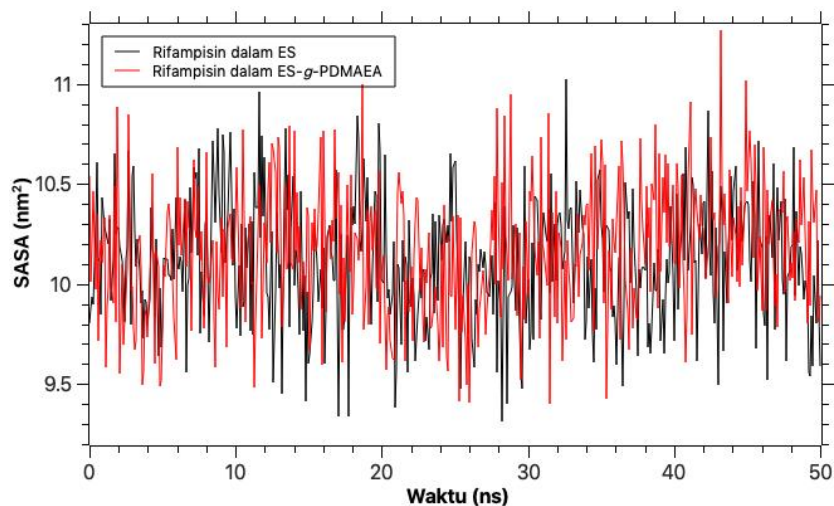
Peninjauan lebih lanjut untuk mengkaji potensi ES-*g*-PDMAEA dan ES dalam proses enkapsulasi rifampisin adalah analisis *Solvent Accessible Surface Area* (SASA). Nilai SASA mengindikasikan area yang dapat terekspos oleh pelarut (dalam kasus ini air) kepada suatu molekul yang dijadikan referensi [35]. Nilai SASA untuk rifampisin dalam ES dan ES-*g*-PDMAEA ditampilkan pada **Gambar 5**.

Berdasarkan tren SASA terhadap waktu simulasi untuk molekul rifampisin sebagai referensi, didapati tidak adanya perbedaan nilai yang signifikan untuk sistem ES dan ES-*g*-PDMAEA. Nilai rata-rata SASA untuk ES sebesar 10,11 nm² dan untuk ES-*g*-PDMAEA sebesar 10,16 nm² yang tidak berbeda secara signifikan. Hal ini menandakan ES-*g*-PDMAEA mempunyai kemampuan untuk

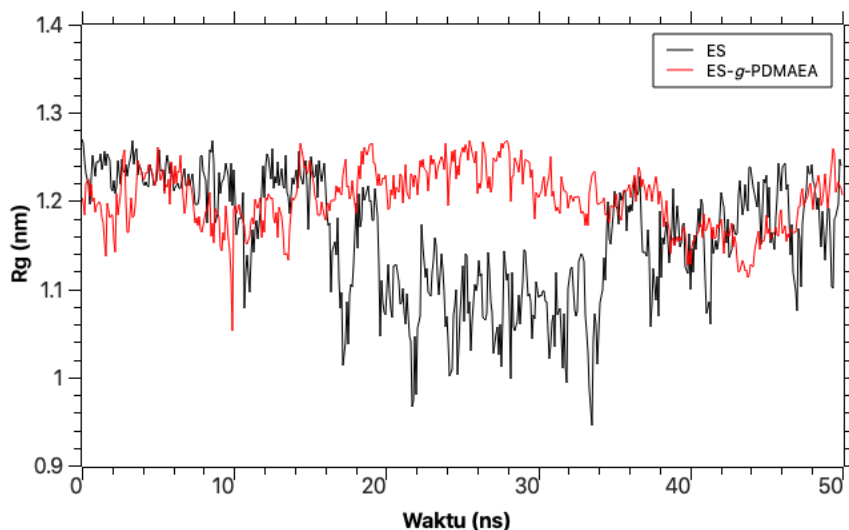
melindungi rifampisin dari paparan air yang mirip dengan ES yang sudah biasa dimanfaatkan sebagai pembawa obat.

Selain SASA, analisis radius girasi rantai polimer dilakukan untuk mengamati proses pembentukan misel ES-*g*-PDMAEA.

Radius girasi didefinisikan sebagai jarak akar kuadrat dari rata-rata jarak elemen dalam molekul terhadap pusat massa dari molekul yang disimulasikan [35–37]. Nilai radius girasi untuk ES dan ES-*g*-PDMAEA ditampilkan pada **Gambar 6**



Gambar 5. Nilai SASA untuk rifampisin dalam ES dan ES-*g*-PDMAEA



Gambar 6. Nilai radius girasi untuk ES dan ES-*g*-PDMAEA

Berdasarkan hasil radius girasi, ES-*g*-PDMAEA menunjukkan tren radius girasi

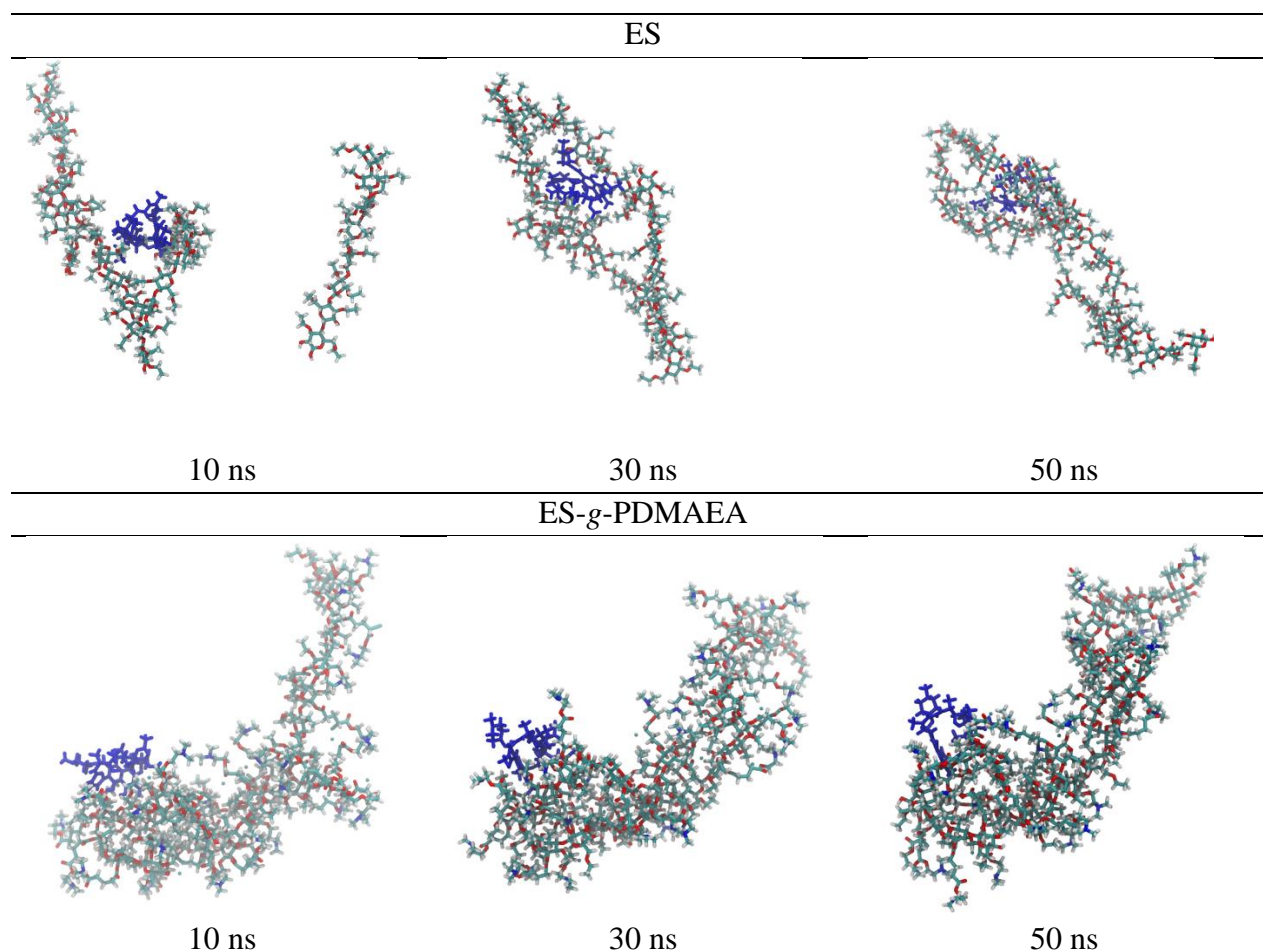
yang cenderung stabil di 1,2 nm dibandingkan dengan ES yang bernilai fluktuatif 0,9 – 1,2

nm. Hal ini menandakan polimer ES-g-PDMAEA cenderung mempertahankan kekompakannya saat simulasi dibandingkan ES. Sifat ini dibutuhkan dalam proses enkapsulasi agar obat dapat terenkapsulasi kedalam rantai polimer yang mempunyai kekompakan lebih tinggi dan dapat mempertahankan kekompakannya [38]. Terdapat dua alasan mengapa polimer ES-g-PDMAEA mempunyai nilai kekompakan yang lebih tinggi: (1) meningkatnya kekakuan dari rantai polimer dan (2) meningkatnya

interaksi polar antar rantai ES-g-PDMAEA [39].

3.2 Proses *unloading* rifampisin

Dalam meninjau proses *unloading* dari rifampisin, trajektori hasil simulasi dalam proses *loading* digunakan untuk sistem awal. Suhu yang digunakan dalam proses *unloading* adalah 37°C untuk meniru suhu tubuh manusia [40]. Hasil simulasi untuk ES dan ES-g-PDMAEA ditampilkan pada **Gambar 7**.

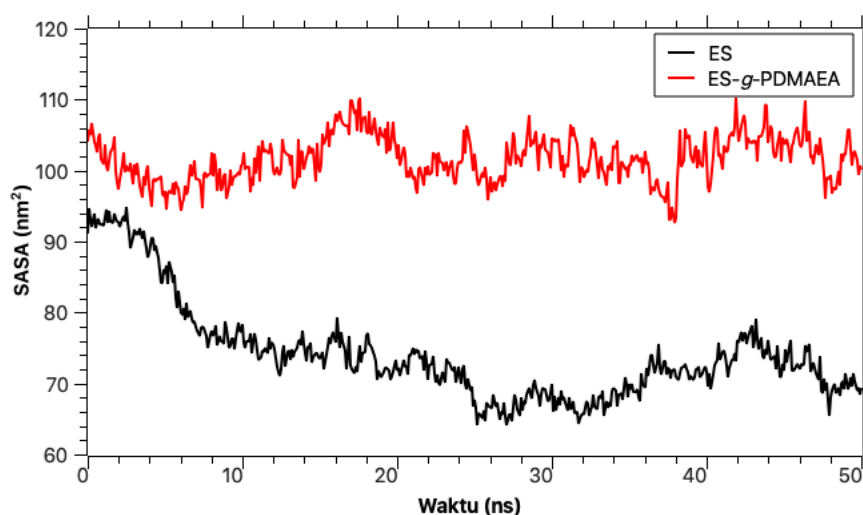


Gambar 7. Hasil simulasi ES (atas) dan ES-g-PDMAEA (bawah) terhadap waktu

Hasil simulasi menunjukkan keempat rantai ES membentuk agregat pada 37°C saat 30 ns. Hal berbeda terjadi pada ES-*g*-PDMAEA yang tidak memperlihatkan perbedaan signifikan dalam susunan rantai jika dibandingkan pada trajektori di 10 ns.

Pembentukan agregat pada rantai ES pada 37°C ini dapat diamati dari hasil nilai SASA. Nilai SASA untuk rantai ES dan ES-*g*-PDMAEA ditampilkan pada **Gambar 8**. Dalam grafik tersebut dapat diamati bahwa

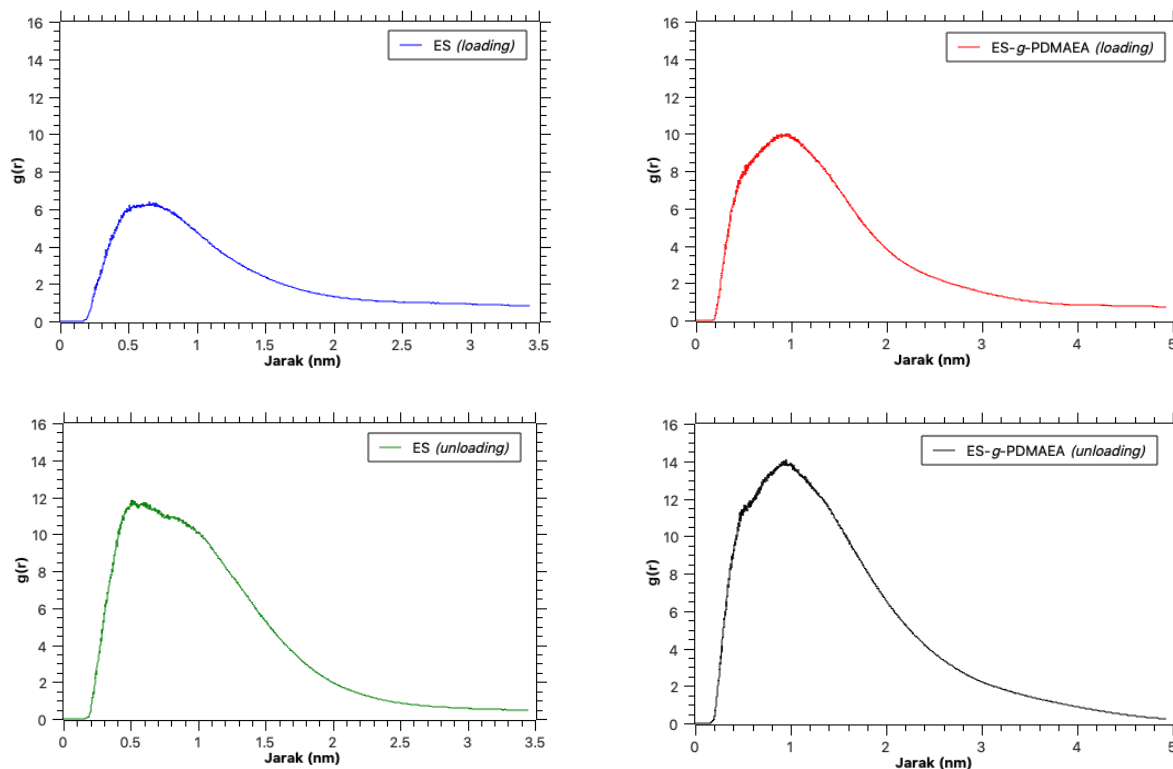
tren nilai SASA untuk rantai ES turun seiring berjalannya waktu simulasi. Penurunan nilai SASA menandakan adanya sebagian rantai ES tertutupi satu sama lain akibat interaksi gaya *van der Waals* yang mengakibatkan bagian rantai tersebut menjadi susah diakses oleh pelarut saat proses agregasi [33]. Penurunan nilai SASA ini tidak didapati pada nilai SASA untuk rantai ES-*g*-PDMAEA yang menandakan tidak terjadinya proses agregasi untuk rantai ES-*g*-PDMAEA pada 37°C.



Gambar 8. Nilai SASA untuk rantai ES dan ES-*g*-PDMAEA

Peninjauan lebih lanjut melalui analisis *Radial Distribution Function* (RDF) dilakukan untuk mengkonfirmasi pelepasan rifampisin dari sistem enkapsulasi oleh rantai polimer. RDF merupakan analisis yang digunakan untuk

menghitung distribusi suatu molekul dalam jarak tertentu terhadap referensi [41]. Perbandingan RDF untuk sistem saat proses *loading* dan proses *unloading* untuk ES dan ES-*g*-PDMAEA ditampilkan pada **Gambar 9**.



Gambar 9. RDF untuk ES dan ES-g-PDMAEA saat proses *loading* dan *unloading*

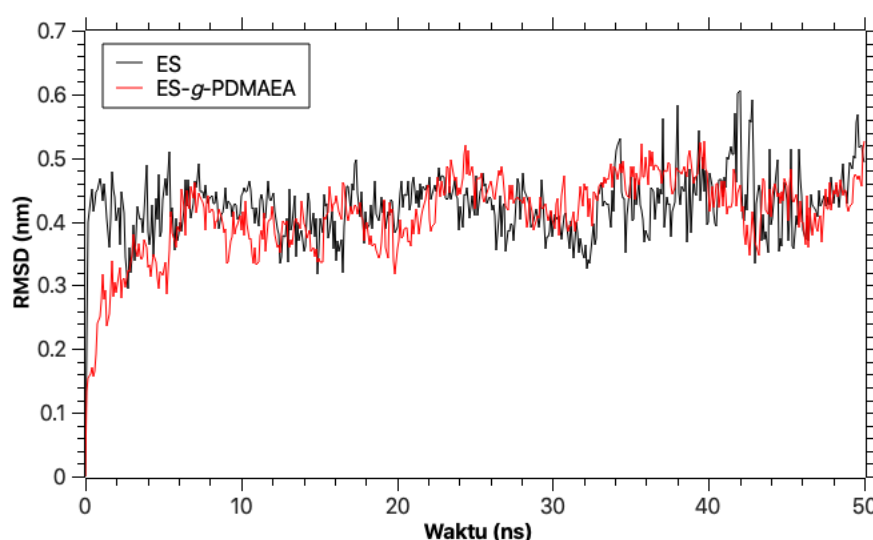
Berdasarkan hasil RDF, jarak antara rifampisin dengan ES lebih kecil dibandingkan dengan ES-g-PDMAEA, yaitu 0,6 dan 0,8 nm saat proses *loading*. Hal ini mengindikasikan adanya gaya *van der Waals* yang lebih lemah untuk ES-g-PDMAEA dan rifampisin dibandingkan ES dengan rifampisin. Kekuatan interaksi *van der Waals* berkaitan dengan jarak antar molekul [42]. Hal ini diakibatkan adanya rantai samping dari PDMAEA, yang menjadi penjeda (*spacer*) antara rantai utama ES-g-PDMAEA dengan rifampisin, sehingga hasil RDF menunjukkan puncak pada jarak yang lebih jauh. Hasil RDF

saat *unloading* menunjukkan adanya penambahan jarak rifampisin dengan ES-g-PDMAEA dari 0,86 nm menjadi 0,96 nm. Penambahan jarak menunjukkan adanya proses pelepasan rifampisin dalam proses *unloading*. Namun, penambahan jarak antara rifampisin ini tidak diamati pada hasil simulasi ES. Pengurangan jarak untuk ES justru teramati yaitu semula 0,65 nm menjadi 0,51 nm. Hal ini mengindikasikan proses *unloading* tidak terjadi untuk sistem simulasi ES. Penambahan jarak antara rifampisin dengan ES-g-PDMAEA ini dapat ditinjau pula dari hasil simulasi pada **Gambar 7**. Saat

30 ns dan 50 ns, rifampisin tampak menjauhi rantai ES-g-PDMAEA.

Pembahasan perubahan konformasi selama simulasi dapat dilakukan dengan analisis *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD dapat diartikan sebagai ukuran kemiripan suatu struktur makromolekul

dengan struktur referensi [43]. Dalam penelitian ini, struktur referensi yang digunakan adalah struktur semua rantai polimer pasca proses *loading*. Nilai RMSD untuk ES dan ES-g-PDMAEA ditampilkan pada **Gambar 10**.



Gambar 10. Hasil RMSD untuk ES dan ES-g-PDMAEA

Berdasarkan hasil RMSD tersebut, kesamaan tren terlihat untuk ES dan ES-g-PDMAEA, yaitu kenaikan nilai RMSD > 0,4 nm. Nilai rata-rata RMSD untuk ES dan ES-g-PDMAEA secara berturut-turut adalah 0,42 dan 0,41 nm. Nilai RMSD yang lebih besar dari 0,4 nm mengindikasikan polimer mengalami perubahan konformasi (deviasi posisi) yang cukup signifikan saat proses *unloading* [44].

IV. KESIMPULAN

Peninjauan proses *loading* dan *unloading* rifampisin ke dalam ES dan ES-g-PDMAEA dilakukan dengan simulasi dinamika molekul. Simulasi ES dilakukan sebagai pembandingan pada kinerja proses *loading* dan *unloading* sebagai polimer yang umum digunakan sebagai pembawa obat. Pada proses *loading* teramati tren yang mirip antara ES dan ES-g-PDMAEA baik dari hasil

peninjauan SASA maupun radius girasi. Namun terdapat perbedaan pada hasil trajektori, molekul ES yang teragregasi hanya tiga rantai sedangkan untuk ES-g-PDMAEA dibutuhkan empat rantai. Pada proses *unloading*, analisis RDF sistem ES dan ES-g-PDMAEA menunjukkan hasil yang berbeda. Kenaikan jarak terjadi pada rifampisin dengan ES-g-PDMAEA dari 0,86 nm menjadi 0,96 nm, sedangkan rifampisin dengan ES tidak teramati hal serupa. Berdasarkan analisis-analisis simulasi tersebut, ES-g-PDMAEA mempunyai potensi sebagai pembawa obat yang dapat dimanfaatkan untuk aplikasi sistem penghantaran obat.

V. KONTRIBUSI PENULIS

Penulis pertama menjalankan semua tahap simulasi dan analisis, dan menulis jurnal yang akan dipublikasikan. Penulis kedua dan ketiga menyediakan fasilitas untuk perhitungan simulasi berupa server *renoir* serta memberi arahan terkait pekerjaan yang akan dilakukan selama penelitian. Semua penulis setuju untuk mempublikasikan data yang didapat.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Novrizaldi, 2022, Butuh Peran Multi Sektor Untuk Turunkan Penyakit Tuberkulosis Di Indonesia. Available at: <https://www.kemenkopmk.go.id>

- (Accessed: March 16, 2023).
- [2] Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V., and Peppas, N. A., 2010, Polymers for drug delivery systems, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, 1, 149–173.
- [3] Sung, Y. K., and Kim, S. W., 2020, Recent advances in polymeric drug delivery systems, *Biomater. Res.*, 341, .
- [4] Osorno, L. L., Brandley, A. N., Maldonado, D. E., Yiantsos, A., Mosley, R. J., and Byrne, M. E., 2021, Review of contemporary self-assembled systems for the controlled delivery of therapeutics in medicine, *Nanomaterials*, 11 (2), 1–28.
- [5] Zhang, Y., Huang, Y., and Li, S., 2014, Polymeric micelles: Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery, *AAPS PharmSciTech*, 15 (4), 862–871.
- [6] Morrow, B. H., Payne, G. F., and Shen, J., 2015, PH-responsive self-assembly of polysaccharide through a rugged energy landscape, *J. Am. Chem. Soc.*, 137 (40), 13024–13030.
- [7] Eslami, M., Nikkhah, S. J., Eslami, E., and Hashemianzadeh, S. M., 2020, A new insight into encapsulation process of a drug molecule in the polymer/surfactant system: a molecular simulation study, *Struct. Chem.*, 31 (5), 2051–2062.

- [8] Li, J., Ying, S., Ren, H., Dai, J., Zhang, L., Liang, L., Wang, Q., Shen, Q., and Shen, J. W., 2020, Molecular dynamics study on the encapsulation and release of anti-cancer drug doxorubicin by chitosan, *Int. J. Pharm.*, 580 (March), 119241.
- [9] Seddiqi, H., Oliaei, E., Honarkar, H., Jin, J., Geonzon, L. C., Bacabac, R. G., and Klein-Nulend, J., 2021, Cellulose and its derivatives: towards biomedical applications, *Cellulose*, 28 (4), 1893–1931.
- [10] Fidale, L. C., Heinze, T., and El Seoud, O. A., 2013, Perichromism: A powerful tool for probing the properties of cellulose and its derivatives, *Carbohydr. Polym.*, 93 (1), 129–134.
- [11] Wang, D., Tan, J., Kang, H., Ma, L., Jin, X., Liu, R., and Huang, Y., 2011, Synthesis, self-assembly and drug release behaviors of pH-responsive copolymers ethyl cellulose-graft-PDEAEMA through ATRP, *Carbohydr. Polym.*, 84 (1), 195–202.
- [12] Yan, Q., Yuan, J., Zhang, F., Sui, X., Xie, X., Yin, Y., Wang, S., and Wei, Y., 2009, Cellulose-based dual graft molecular brushes as potential drug nanocarriers: Stimulus-responsive micelles, self-assembled phase transition behavior, and tunable crystalline morphologies, *Biomacromolecules*, 10 (8), 2033–2042.
- [13] Patil, J. S., Devi, V. K., Devi, K., and Sarasija, S., 2015, A novel approach for lung delivery of rifampicin-loaded liposomes in dry powder form for the treatment of tuberculosis,.
- [14] Guo, Y., Wang, X., Shu, X., Shen, Z., and Sun, R. C., 2012, Self-assembly and paclitaxel loading capacity of cellulose-graft- poly(lactide) nanomicelles, *J. Agric. Food Chem.*, 60 (15), 3900–3908.
- [15] Dai, L., and Si, C. L., 2017, Cellulose-graft-poly(methyl methacrylate) nanoparticles with high biocompatibility for hydrophobic anti-cancer drug delivery, *Mater. Lett.*, 207, 213–216.
- [16] Braunecker, W. A., and Matyjaszewski, K., 2008, Erratum to:“Controlled/living radical polymerization: Features, developments and perspectives”[*Prog. Polym. Sci.* 32 (2007) 93--146], *Prog. Polym. Sci.*, 1 (33), 165.
- [17] Ledyastutia, M., Jason, J., and Aditama, R., 2021, Effect of nanocellulose on water-oil interfacial tension, *Key Eng. Mater.*, 874 KEM, 13–19.
- [18] Jo, S., Kim, T., Iyer, V. G., and Im, W., 2008, CHARMM-GUI: A Web-based Graphical User Interface for

- CHARMM.
- [19] Brooks, B. R., Brooks III, C. L., Mackerell Jr., A. D., Nilsson, L., Petrella, R. J., Roux, B., Won, Y., Archontis, G., Bartels, C., Boresch, S., Caflisch, A., Caves, L., Cui, Q., Dinner, A. R., Feig, M., Fischer, S., Gao, J., Hodoscek, M., Im, W., Kuczera, K., Lazaridis, T., Ma, J., Ovchinnikov, V., Paci, E., Pastor, R. W., Post, C. B., Pu, J. Z., Schaefer, M., Tidor, B., Venable, R. M., Woodcock, H. L., Wu, X., Yang, W., York, D. M., and Karplus, M., 2009, CHARMM: The biomolecular simulation program, *J. Comput. Chem.*, 30 (10), 1545–1614.
- [20] Lee, J., Cheng, X., Swails, J. M., Yeom, M. S., Eastman, P. K., Lemkul, J. A., Wei, S., Buckner, J., Jeong, J. C., Qi, Y., Jo, S., Pande, V. S., Case, D. A., Brooks, C. L., MacKerell, A. D., Klauda, J. B., and Im, W., 2016, CHARMM-GUI Input Generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM Simulations Using the CHARMM36 Additive Force Field, *J. Chem. Theory Comput.*, 12 (1), 405–413.
- [21] Martinez, L., Andrade, R., Birgin, E. G., and Martínez, J. M., 2009, PACKMOL: a package for building initial configurations for molecular dynamics simulations, *J. Comput. Chem.*, 30 (13), 2157–2164.
- [22] Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., and Hutchison, G. R., 2012, Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform, *J. Cheminform.*, 4 (1), 17.
- [23] Malde, A. K., Zuo, L., Breeze, M., Stroet, M., Poger, D., Nair, P. C., Oostenbrink, C., and Mark, A. E., 2011, An Automated force field Topology Builder (ATB) and repository: Version 1.0, *J. Chem. Theory Comput.*, 7 (12), 4026–4037.
- [24] Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., and Case, D. A., 2004, Development and testing of a general amber force field, *J. Comput. Chem.*, 25 (9), 1157–1174.
- [25] Wang, J., Wang, W., Kollman, P. A., and Case, D. A., 2006, Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations, *J. Mol. Graph. Model.*, 25 (2), 247–260.
- [26] Essmann, U., Perera, L., Berkowitz, M. L., Darden, T., Lee, H., and Pedersen, L. G., 1998, A smooth particle mesh Ewald method, *J. Chem. Phys.*, 103 (19), 8577.
- [27] Pronk, S., Páll, S., Schulz, R., Larsson, P., Bjelkmar, P., Apostolov, R., Shirts, M. R., Smith, J. C., Kasson, P. M., Van

- Der Spoel, D., Hess, B., and Lindahl, E., 2013, GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit, *Bioinformatics*, 29 (7), 845–854.
- [28] Szilárd, P., Abraham, M. J., Kutzner, C., Hess, B., and Lindahl, E., 2015, Tackling Exascale Software Challenges in Molecular Dynamics Simulations with GROMACS, *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, 8759, 3–27.
- [29] Abraham, M. J., Murtola, T., Schulz, R., Páll, S., Smith, J. C., Hess, B., and Lindahl, E., 2015, GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers, *SoftwareX*, 1–2, 19–25.
- [30] Evans, D. J., and Holian, B. L., 1985, The Nose-Hoover thermostat, *J. Chem. Phys.*, 83 (8), 4069–4074.
- [31] Parrinello, M., and Rahman, A., 1981, Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method, *J. Appl. Phys.*, 52 (12), 7182–7190.
- [32] Chen, L., Jiang, T., Lin, J., and Cai, C., 2013, Toroid formation through self-assembly of graft copolymer and homopolymer mixtures: Experimental studies and dissipative particle dynamics simulations, *Langmuir*, 29 (26), 8417–8426.
- [33] Razavi, L., Raissi, H., and Farzad, F., 2023, Validation of an MD simulation approach for electrical field responsive micelles and their application in drug delivery, *Sci. Rep.*, 13 (1), 1–12.
- [34] Wasilewska, K., and Winnicka, K., 2019, Ethylcellulose-A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development, *Mater. (Basel, Switzerland)*, 12 (20), .
- [35] Fenwick, S., Vanga, S. K., DiNardo, A., Wang, J., Raghavan, V., and Singh, A., 2019, Computational evaluation of the effect of processing on the trypsin and alpha-amylase inhibitor from Ragi (*Eleusine coracana*) seed, *Eng. Reports*, 1 (4), 1–13.
- [36] Sneha, P., and Priya Doss, C. G., 2016, Molecular Dynamics: New Frontier in Personalized Medicine, *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 102, 181–224.
- [37] Rhodes, G., 2006, Other Diffraction Methods, *Crystallogr. Made Cryst. Clear*, 211–235.
- [38] Deka, H., Sarmah, R., Sharma, A., and Biswas, S., 2015, Modelling and Characterization of Glial Fibrillary Acidic Protein, *Bioinformation*, 11 (8),

- 393.
- [39] Bhattacharya, A., and Misra, B. N., 2004, Grafting: A versatile means to modify polymers: Techniques, factors and applications, *Prog. Polym. Sci.*, 29 (8), 767–814.
- [40] Patience, G. S., and Patience, P. A., 1990, Temperature, *Exp. Methods Instrum. Chem. Eng.*, 159–199.
- [41] Sha, W., Wu, X., and Keong, K. G., 2011, Molecular dynamics (MD) simulation of the diamond pyramid structure in electroless copper deposits, *Electroless Copp. Nickel–Phosphorus Plat.*, 82–103.
- [42] Schmidt, B., and Hildebrandt, A., 2018, Dedicated bioinformatics analysis hardware, *Encycl. Bioinforma. Comput. Biol. ABC Bioinforma.*, 1–3, 1142–1150.
- [43] Sargsyan, K., Grauffel, C., and Lim, C., 2017, How Molecular Size Impacts RMSD Applications in Molecular Dynamics Simulations, *J. Chem. Theory Comput.*, 13 (4), 1518–1524.
- [44] Nurbaiti, S., Martoprawiro, M. A., Akhmaloka, and Hertadi, R., 2012, The role of electrostatic interactions on klentaq1 insight for domain separation., *Bioinform. Biol. Insights*, 6, 225–234.