

Analisis mutasi protease HIV-1 (kode DY1) dan pengaruhnya pada resistensi virus terhadap saquinavir menggunakan metode perhitungan mekanika kuantum dan Molecular dynamics simulations

Sutarto, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20181458&lokasi=lokal>

Abstrak

Penyebaran HIV/AIDS semakin meningkat dari tahun ke tahun dan telah menjadi salah satu jenis penyakit terburuk yang pernah diketahui. Data genotyping protease HIV-1 dari pengidap HIV/AIDS (kode DY1) menunjukkan bahwa telah terjadi beberapa mutasi yang muncul pada DY1. Simulasi dilakukan terhadap kompleks HXB2-saquinavir dan DY1-saquinavir untuk mempelajari sistem kompleks secara struktural dan energetik. Simulasi MDS yang digabung dengan perhitungan energi menggunakan metode mekanika kuantum menunjukkan bahwa keadaan terprotonasi protease HIV-1 terjadi pada residu Asp25 yaitu pada atom OD1.

Struktur dan pola interaksi obat terhadap enzim antara HXB2 dan DY1 memiliki tingkat kemiripan yang cukup baik dengan RMSD 0,83 Å. Namun demikian, telah terjadi perubahan struktur 3D yang cukup signifikan terutama pada tempat-tempat terjadinya mutasi. Konformasi yang terjadi pada sisi aktif dan ring flaps menyebabkan penurunan energi ikatan hidrogen antara saquinavir dan residu Asp25 dan Asp29. Konformasi pada sisi aktif yang letaknya relatif jauh dari tempat-tempat mutasi dihipotesiskan sebagai akibat yang bersifat akumulatif dari perubahan medan gaya yang menginduksi perubahan struktur sistem secara global. Konformasi tersebut juga menyebabkan perubahan orientasi sub site P1 dan P3 pada saquinavir. Perhitungan menggunakan metode DFT (B3LYP/6-31G) yang dikombinasi dengan metode semiempirik menunjukkan bahwa energi kompleks DY1-saquinavir menurun relatif terhadap kompleks HXB2-saquinavir. Secara keseluruhan, dalam batasan akurasi metode dan parameter yang digunakan dalam penelitian ini, mutasi pada DY1 menyebabkan penurunan energi ikat kompleks PR-saquinavir dalam orde yang cukup signifikan dan berpengaruh langsung terhadap resistensi DY1 pada treatment saquinavir.

The spread of HIV/AIDS has increased every year and became one of the worst diseases ever known. Genotyping data of HIV-1 protease (DY1) from HIV/AIDS patient showed that there were mutations on DY1. Molecular dynamics simulations of HXB2 and DY1 protease complex with saquinavir were carried out to explore structure and interactions of the drug resistance. The molecular dynamics result combined with quantum mechanics based calculations showed that a monoproteination took place on Asp25, i.e. on inner oxygen atom (OD1).

The overall structures and pattern of inhibitor bindings on HXB2 and DY1 were similar with RMSD 0,83 Å. However, there are conformational changes that occur on mutation sites in DY1 because of local interaction effect due to substitutions of mutated residues. Conformational changes on active sites and ring flaps disrupt hydrogen bonding between saquinavir and Asp29 and Asp25 residues. This conformational change was hypothesized as consequences of force field change that induced structural conformations due to the overall mutations that occur on DY1. The structural changes on active site also causing conformational change on saquinavir especially on P3 and P1 sub sites.

High level quantum mechanics calculations (DFT, B3LYP/6-31G) combined with semi-empirical method showed that the energy of DY1-saquinavir complex has decreased in significant order relative to HXB2-

saquinavir complex. According to the results of all simulations of HXB2 and DY1, the mutations that occur on DY1 have potent in decreasing the binding energy between DY1 and saquinavir.