

# Perancangan Peptida Siklis Disulfida melalui Simulasi Molecular Docking dan Dynamics sebagai Inhibitor Potensial dari Interaksi Enzim PAC-PB1N Polymerase Virus H1N1

Harry Noviard, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20279754&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Perkembangan mutasi virus yang sangat cepat menyebabkan beberapa obat antiviral sudah mulai mengalami proses resistensi terhadap virus tersebut. Oleh karena itu diperlukan untuk mencari pengobatan baru di dalam mengatasi infeksi virus tersebut. RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), yang terdiri atas polymerase A, B1, dan B2, mempunyai peranan terhadap proses replikasi dan transkripsi pada virus. Interaksi yang terjadi antara polymerase A dan B1 merupakan daerah target obat potensial baru yang sedang mulai dikembangkan. Pemilihan peptida sebagai kandidat obat karena disebabkan oleh aktifitas dan selektifitas peptida yang cukup baik. Penentuan sequence asam amino peptida berdasarkan pada sifat permukaan dari interaksi antara polymerase A dan B1.

Residu asam amino pada ligan peptida dirancang berdasarkan pada hasil analisis secara in vivo terhadap residu asam amino polymerase PB1 yang memiliki peranan terhadap interaksi ikatan pada PA. Residu asam amino tersebut merupakan penyusun dari 48 asam amino polymerase B1 pada posisi N-terminal. Sebanyak 12 asam amino awal pada polymerase B1 memberikan kontribusi terhadap interaksi pengikatan terhadap polymerase A. Residu asam amino tersebut digunakan sebagai penyusun ligan peptida. Pembentukan siklisasi disulfida pada peptida bertujuan untuk meningkatkan kestabilan dari peptida tersebut. Hasil perancangan ligan peptida siklis didapatkan sebanyak 1728 ligan kandidat obat.

Simulasi molecular docking dan dynamics dilakukan dengan menggunakan software MOE 2008.10. Analisis simulasi docking dilakukan terhadap energi bebas ikatan, ikatan hidrogen, kontak residu, dan analisis drug scan berdasarkan aturan Lipinski. Simulasi molecular dynamics dilakukan untuk melihat interaksi kompleks enzim di dalam keadaan terhidrasi. Selain itu melihat pengaruh konformasi kompleks enzim terhadap kehadiran molekul pelarut. Stabilitas konformasi enzim dapat dilihat dari hasil perhitungan perubahan nilai RMSD terhadap waktu simulasi. Berdasarkan pada hasil molecular docking dan dynamics, hanya terdapat dua ligan peptida siklis yang dapat berinteraksi dengan polymerase A dan B1 (PAC-PB1N). Ligan tersebut adalah ligan CKTTC dan CKKTC.

.....The influenza A virus is evolving fast, some drug resistance strains are emerging. Thus, it is critical to seek potential alternative treatments. The viral RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) in influenza A virus consisting of three subunits, PA, PB1, and PB2, has crucial roles in viral replication and transcription. The highly conserved PB1 binding site on PA can be considered as a potential target for the development of new anti-influenza drugs. Peptides are preferable for designing inhibitors because of its high activity and specificity.

In this work, the peptide ligands were designed based on the same characteristic with molecular surface of the crystal structure PAC and PB1N. Molecular surface of the crystal structure PAC-PB1N had the hydrophobic pockets. The N-terminal 48 amino acids of PB1, termed domain , contain the residues required for binding PA. The first 12 amino acids of PB1 were found to constitute the core of the interaction interface. We made combination from the first 12 amino acids of PB1 to become peptide. We cyclized our

peptide ligands by S-S disulfide bridge in order to increase its stability. 1728 cyclopentapeptide inhibitors have already designed in this study.

We used MOE 2008.10 software for the molecular docking and dynamics simulation. The docking method was performed to carry out enzyme-inhibitor binding interactions, free energy binding, estimated  $K_i$  values and five Lipinski rules. The molecular dynamics simulation was performed to know solvation effect into complex enzyme-ligand, and also to understand the interactions within the inhibitor and the enzyme's binding sites. RMSD was calculated to know the stability of complex enzyme. Conformational changes of enzymes which occur during molecular dynamics simulation showed the dynamicization of an enzyme in the presence of solvent and inhibitor. Based on the docking and dynamics simulation result, only two cyclopentapeptide, namely CKTTC and CKKTC, could be proposed as a potential inhibitor to the interaction polymerase A and B1 (PAC-PB1N) in A/2009(H1N1) virus.