

# Perancangan Senyawa Peptida Siklis sebagai Inhibitor RNA Polimerase Subunit $\beta$ ; M. tuberculosis untuk Terapi Multi-Drug Resistant Tuberculosis = Design of Cyclic Peptide Compound as RNA Polymerase Subunit $\beta$ ; M. Tuberculosis Inhibitor for Multi-drug Resistant Tuberculosis Treatment.

Filia Stephanie, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20500418&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

### <b>ABSTRAK</b><br>

Rifampicin (RIF) adalah obat lini pertama untuk terapi tuberkulosis (TB) dengan kemampuan bakterisidal yang tinggi terhadap M. tuberculosis. Akan tetapi, kasus resistensi terhadap RIF telah menurunkan efektivitas terapi menggunakan obat ini. Multi-drug resistance TB (MDR/RR-TB) adalah tipe resistensi yang paling umum ditemukan pada galur MTB. Penggunaan obat berbasis peptida siklis telah banyak diminati karena peptida memiliki properti farmakologi yang baik, dan selektif. Studi ini bertujuan untuk menemukan kandidat senyawa peptida siklik yang potensial sebagai inhibitor protein RNA polimerase subunit  $\beta$  (RpoB) mutan S531L sebagai mutan dengan prevalensi tinggi pada MDR-TB. Struktur 3 dimensi dari RpoB wild type dan mutan S531L diunduh melalui basis data Protein Data Bank, dioptimisasi, dan dibandingkan karakteristik hidrofobisitas permukaannya untuk menentukan sekuens dari peptida siklis. Kemudian, basis data ligan peptida siklis dibuat dengan menggunakan generator kombinasi dan penggambaran. Optimisasi, kalkulasi muatan parsial dan minimisasi energi dilakukan pada basis data ligan, dan proses penapisan dilakukan dengan simulasi penambatan molekul. Simulasi ini dilakukan dengan dua tahapan rigid dan fleksibel terhadap struktur S531L RpoB, untuk menemukan ligan peptida siklis dengan interaksi paling baik dengan protein ini. Simulasi ini menghasilkan 5 ligan terbaik dengan nilai energi bebas Gibbs terendah terhadap S531L RpoB. Ligan terpilih diprediksi sifat farmakologinya secara komputasi, dan menghasilkan 3 ligan (CYYEWC, CWYEGC, dan CQQNWC) yang memiliki karakter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas yang sesuai. Ketiga ligan ini divalidasi interaksinya dengan menggunakan simulasi dinamika molekul, dan menunjukkan stabilitas interaksi yang baik sebagai kandidat obat untuk terapi MDR-TB.

<hr>

### <b>ABSTRACT</b><br>

Rifampicin is the first line drug for tuberculosis (TB) treatment with high bactericidal activity towards M. tuberculosis. However, the rifampicin efficacy in TB treatment has been decreased steadily due to the emerging drug resistance cases. Among all types of the rifampicin resistance, MDR-TB is the most common resistance found in the MTB strain. Cyclic peptide therapeutics shows a significant success in the industry, since they possess a favorable pharmacological property. This study aimed to find the most potent cyclic peptide inhibitor for S531L RpoB protein for MDR/RR-TB treatment. Cyclic hexapeptide ligand database was built according to the binding site of the S531L RNA polymerase subunit  $\beta$  (RpoB) protein, the main mutation of the rifampicin target. The 3-dimension structure of RpoB wild type and mutant S531L were retrieved from the Protein Data Bank and optimized. Both of wild type and S531L binding site were compared based on their surface hydrophobicity to determine the cyclic peptide sequences in the ligand

database. After the ligand database was built with combination generator and drawing, optimization, partial charge calculation and energy minimization were done. This database underwent two steps molecular docking simulation (rigid and flexible) against the S531L RpoB to find the cyclic peptide with best interaction towards this protein. The simulation resulted in 5 best ligands with the lowest value of Gibbs free energy binding to S531L RpoB. The selected ligands were subjected to the computational pharmacological properties prediction using several tools and resulted in three cyclic peptides (CYYEWC, CWYEGC and CQQNWC) with favorable interaction and ADME-Tox properties as MDR-TB drug candidate.