

Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac- CADTPC-NH₂) Simulated on 20 ns

by Dwi Hudyanti

Submission date: 05-Nov-2019 06:36AM (UTC+0700)

Submission ID: 1207095914

File name: 15277-36779-1-PB_atiatul_17.pdf (679.23K)

Word count: 4051

Character count: 22576



Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC₃ (Ac-CADTPC-NH₂) Simulated on 20 ns

Atiatul Manna^a, Marlyn Dian Laksitorini^b, Dwi Hudyanti^a, Parsaoran Siahaan^{a*}

^a Physical Chemistry Laboratory, Chemistry Department, Faculty of Sciences and Mathematics, Diponegoro University, Jalan Prof. Soedarto, Tembalang Semarang 50275

^b Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University, Yogyakarta

* Corresponding author: parsaoran_sq@undip.ac.id

Article Info

Keywords:

ADTC₃, E-cadherin domain EC1, Gromacs, docking

Kata kunci:
ADTC₃, E-cadherin domain EC1, Gromacs, docking

Abstract

The treatment of diseases that attack the brain is very difficult, because the delivery of drug molecules to the brain is often hindered by the molecules of blood-brain barrier (BBB). Thus, it was developed the new method using synthetic peptide which derived from the amino acids sequence of cadherin and ADTC₃ predicted able to modulate the intercellular junction peptide. The intermolecular interaction between ADTC₃ and E-cadherin is hypothesized as the driving force of modulation. In this research have been calculated the interaction energy between ADTC₃ and E-cadherin. The method used in this research is molecular dynamics (MD) and molecular docking. The results show that cyclic peptide ADTC₃ (Ac-CADTPC-NH₂) simulated for 20 ns (20,000 ps) has considerable interaction with EC1 domain of E-cadherin which have the binding energies $-31.55 \text{ kJ.mol}^{-1}$ and inhibition constant K_i 2.96 μM at the 4487 conformation. This highly interaction energy was predicted as the driving force in modulating intercellular junctions. The binding site of E-cadherin reside on amino acid residues Asp1, Trp2, Val3, Ile4, Lys25, Met92 in the adhesion arm-acceptor pocket.

Abstrak

Pengobatan penyakit yang menyerang otak sangat sulit dilakukan karena penghantaran molekul obat menuju otak terhalang oleh molekul-molekul blood-brain barrier (BBB). Untuk mengatasinya telah dikembangkan metode baru dengan memodulasi junction antar sel menggunakan peptida. Salah satu peptida yang diperkirakan mampu memodulasi adalah ADTC₃, yang diturunkan dari susunan asam amino kadherin. Modulasi terjadi diduga karena interaksi antara ADTC₃ dengan E-cadherin. Pada penelitian ini telah dihitung energi interaksi antara ADTC₃ dengan E-cadherin. Metode yang digunakan adalah dinamika molekul (DM) dan molecular docking. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peptida siklik ADTC₃ (Ac-CADTPC-NH₂) hasil simulasi 20 ns (20.000 ns) berinteraksi kuat dengan domain EC1 E-cadherin dengan energy binding sebesar $-31,55 \text{ kJ.mol}^{-1}$ dan tetapan inhibisi K_i sebesar 2,96 μM pada konformasi ke-4487. Interaksi yang kuat ini diperkirakan sebagai daya penggerak memodulasi junction antar sel. Interaksi antara ADTC₃ dengan E-cadherin terjadi pada situs residu E-cadherin Asp1, Trp2, Val3, Ile4, Lys25, Met92 yang berada pada daerah adhesion arm-acceptor pocket.

1. Pendahuluan

Pengobatan penyakit yang menyerang otak merupakan penyakit yang sulit dilakukan karena penghantaran molekul obat menuju ke otak sangat sulit [1]. Hal ini disebabkan karena adanya penghalang biologis yaitu *blood-brain barrier* (BBB) [2]. Transpor obat melewati BBB dapat dicapai melalui jalur transektular dan paraselular [3]. Jalur transpor yang mungkin dilewati oleh senyawa makromolekul adalah jalur paraselular. Namun, pada jalur ini terdapat persimpangan ketat (*tight junction*) yang merupakan komponen paling apikal dan umumnya dianggap sebagai penghalang untuk permeabilitas paraselular [4]. Molekul yang dapat melewati jalur ini memiliki ukuran diameter kurang dari 1 Å atau dengan berat molekul kurang dari 500 Dalton [5]. Dengan demikian, kehadiran BBB menjadi tantangan tersendiri dalam proses penghantaran obat menuju sel target. Salah satu cara untuk meningkatkan sistem penghantaran obat adalah dengan meningkatkan porositas *tight junction* dengan menghambat interaksi kadherin-kadherin pada *adherens junction* [6].

Kadherin merupakan protein transmembran yang terdiri dari 5 domain ekstraselular (EC1–EC5) dengan ion Ca^{2+} berinteraksi sebagai penghubung antar bagian dari E-Kadherin [7]. Kadherin banyak ditemukan pada *zonula adherens* [8]. *Zonula adherens* adalah salah satu bagian *junction* antar sel yang berada dalam *zonula occludens* (*junction* ketat) dan *Desmosom*. Dalam pembentukan *junction* antar sel, molekul kadherin pada satu sel akan berinteraksi dengan molekul kadherin pada sel lain yang berada di dekatnya membentuk *zonula adherens* [9]. Porositas pada jalur paraselular dapat ditingkatkan dengan peptida yang sekuennya diturunkan dari molekul kadherin itu sendiri, seperti turunan peptida HAV dan ADT. Turunan peptida ADT seperti ADTC₃ yang diturunkan dari kadherin dapat menempati situs ikatan (*binding site*) pada molekul kadherin dan menghalangi interaksi antar molekul *adherent junction* (kadherin) pada sel bersebelahan, sehingga keketatan *tight junction* antar sel dapat diatur atau dimodulasi. Modulasi dapat juga dilakukan dengan kitosan yang sekaligus dapat berfungsi sebagai pembawa obat atau enkapsulator pada sistem *drug delivery* dan *drug targeting* [10, 11].

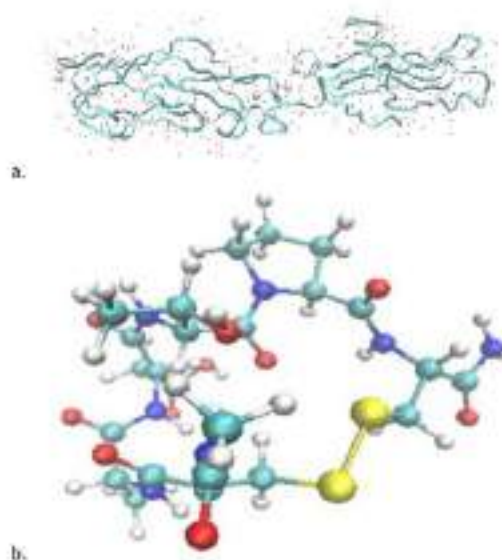
Laksitorini [12] telah mensintesis dan menggunakan turunan peptida kadherin ADT6 seperti ADTC₁, ADTC₅, dan ADTC₆ untuk meningkatkan penghantaran molekul obat dari otak ke sistem saraf pusat. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa peptida kadherin ADT6 memiliki kemampuan menghambat interaksi *junction* antar sel di dalam sel MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*) dan pembentukan peptida siklik dapat meningkatkan kemampuan peptida kadherin untuk memodulasi *junction* antar sel [12]. Alaofi *dkk.* [1] menginteraksikan peptida cHAv₃ dengan E-kadherin domain EC1 dan hasilnya menunjukkan bahwa peptida cHAv₃ mampu meningkatkan porositas *junction* antar sel [1]. Selain turunan peptida kadherin seperti peptida ADTC₁, ADTC₅, dan ADTC₆, terdapat turunan ADT₆ yang

belum dilakukan penelitian secara eksperimen maupun komputasi yaitu peptida ADTC₃. Sehingga pada penelitian ini akan dilakukan studi interaksi antara peptida siklik ADTC₃ dengan E-kadherin domain EC1–EC2 dengan *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan pemodelan komputasi yang dilakukan untuk memprediksi interaksi dan situs ikatan. Pemodelan komputasi juga dapat menjelaskan daya penggerak yang menyebabkan terjadinya proses interaksi antara peptida ADTC₃ dengan E-kadherin domain EC1–EC2.

2. Metode Penelitian

Preparasi Protein dan peptida siklik ADTC₃

Pada penelitian ini model molekul yang digunakan yaitu struktur kristal E-kadherin domain EC1–EC2 (kode 2O72) sebagai *host* dan peptida siklik ADTC₃ sebagai *guest* yang diperlihatkan pada Gambar 1. Peptida linier ADTC₃ dibuat dengan menggunakan *software* program PyMol [13]. Kemudian dilakukan pembentukan siklik peptida ADTC₃ (siklik(1,6)Ac-CADTPC-NH₂) dengan membentuk ikatan disulfida pada gugus thiol residu sistein dengan menggunakan *software* program Avogadro.



Gambar 1. (a) Struktur kristal E-kadherin domain EC1–EC2 (kode 2O72), (www.rcsb.org/pdb). (b) Struktur peptida siklik ADTC₃.

Simulasi Dinamika Molekular (DM)

Simulasi dinamika molekular dilakukan menggunakan *software* program GROMACS v.4.6.5 [14]. Simulasi DM dilakukan untuk mengetahui dinamika dan optimasi peptida siklik ADTC₃ sehingga didapatkan konformasi dan energi terendah pada pelarut air dan setelah ditambahkan ion. Pada persiapan sistem dilakukan pemberian medan gaya (*force field*) *charmm27* serta ditambahkan pelarut air *tip3p* pada ruang kubus berukuran 1 nm [15]. Setelah itu, pada sistem ditambahkan ion 4Na⁺ dan 4Cl⁻ sehingga diperoleh

konsentrasi fisiologis sebesar 0,15 M. Minimasi energi pada sistem dilakukan untuk merelaksasi gaya berlebih pada sistem. Simulasi DM dilakukan selama 20 ns untuk memperoleh 20.000 konformasi dengan peptida pada posisi tidak dan tertahan/restraint. Kemudian kesetimbangan sistem antara konformasi peptida dengan percut/ion menjadi representasi yang diharapkan pada temperatur 300 K dan tekanan 1 atm dengan dilakukan simulasi DM selama 100 ps. Setelah sistem setimbang, dilakukan proses menghasilkan trayektori dengan parameter berubah dengan melakukan simulasi DM selama 20 ns (20.000 ps) pada temperatur konstan 300 K dan volume konstan. Trayektori kemudian dianalisis dengan metode RMSD (root-mean-square-deviation) C_{α} terhadap struktur awal. Analisis energi total hasil simulasi DM memilih 20 struktur konformasi yang memiliki energi terendah.

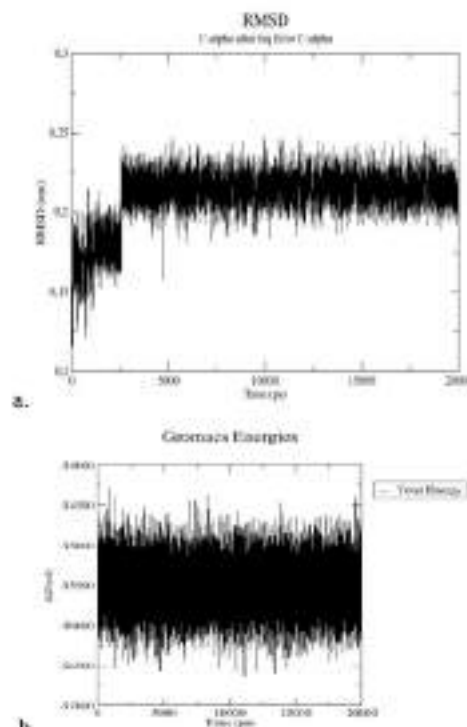
Molecular docking

Molecular docking dilakukan dengan menggunakan software program AutoDock 4.2 pada bagian EC1 dari domain EC1-EC2 [16]. Pada molecular docking dilakukan Autogrid dan Autodock. Tahapan Autogrid meliputi pra-evaluasi energy binding secara cepat antara tipe atom pada ligan ADTC₃ siklik (C, HD, N, OA, SA), elektrostatik, dan desolvasi dengan protein E-kadherin. Tahapan Autogrid berikutnya adalah evaluasi menggunakan gridbox dengan grid spacing 0,375 Å pada situs ikatan protein. Selanjutnya proses Autodock yaitu proses docking dimulai dari E-kadherin sebagai molekul rigid dan memilih peptida siklik ADTC₃ sebagai ligan. Pencarian konformasi menggunakan algoritma Lamarckian-Genetic dengan penentuan energy binding menggunakan pendekatan medan gaya energi bebas semi-empirik [17]. Jumlah algoritma yang dijalankan dan jumlah proses evaluasi masing-masing di-set sebesar 150 dan 10.000.000.

3. Hasil dan Pembahasan

Simulasi Dinamika Molekular (DM)

Hasil simulasi DM peptida siklik ADTC₃ menggunakan GROMACS dapat diperlihatkan pada Gambar 2. Pada simulasi DM peptida siklik ADTC₃ dilakukan analisis RMSD yang bertujuan untuk mengetahui pergerakan peptida yang terlarut di dalam air dan ion dengan membandingkan rantai peptida pada struktur native pada C_{α} yang mempunyai jumlah residu (N) sama dengan struktur alternative selama 20 ns. Berdasarkan analisis RMSD pada simulasi DM 20 ns diperoleh jarak fluktuasi sebesar 1,13-2,47 Å. Pergerakan molekul peptida dikatakan stabil jika RMSD tidak melebihi 3 Å. Jumlah struktur konformasi yang lebih banyak dapat diperoleh dengan mempebesar waktu simulasi menjadi 120 ns seperti yang dilakukan pada penelitian sebelumnya [18].

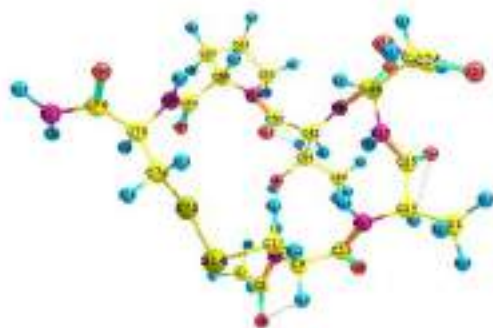


Gambar 2. (a) Grafik RMSD C_{α} dan (b) Grafik energi total

Hasil analisa RMSD, Gambar 2a, menunjukkan bahwa pergerakan molekul peptida siklik ADTC₃ cenderung stabil dan konvergen. Selain itu, dapat dibuktikan dengan perubahan jarak antara $S_{14}...S_{70}$ (Gambar 3) pada start dan end terminus asam amino sistein yang cenderung stabil ditunjukkan pada Tabel 1. Selanjutnya, dilakukan analisis energi total bertujuan untuk mencari struktur peptida yang paling stabil sesuai dengan kondisi mendekati yang sebenarnya. Perubahan konformasi peptida siklik ADTC₃ mengalami folding/unfolding. Peptide yang mengalami folding strukturnya lebih stabil karena memiliki energi lebih rendah [19]. Pada analisis ini dilakukan pemilihan 20 konformasi pada energi terendah untuk dilakukan molecular docking dapat dilihat pada Tabel 2. Karena tidak semua molekul yang memiliki energi terendah dapat berinteraksi baik dengan reseptornya.

Tabel 1. Pergerakan peptida siklik ADTC₃ selama DM 20 ns

| Waktu (ns) | Energi Total (kJ/mol) | $R_{S_{14}...S_{70}}$ (Å) |
|------------|-----------------------|---------------------------|
| 0 | -55025,59 | 2,02864 |
| 1 | -55446,05 | 2,02864 |
| 5 | -56268,04 | 2,02870 |
| 10 | -55924,36 | 2,02894 |
| 15 | -55202,27 | 2,02889 |
| 20 | -56017,95 | 2,02876 |



Gambar 3. Perubahan jarak jarak antara S_{11} ... S_{20} pada struktur ADTC3

Tabel 2. Energi 20 struktur konformasi energi terendah hasil simulasi DM 20.000 struktur konformasi

| Kode | Energi Total (kJ/mol) | Waktu Simulasi (ps) | RMSD (Å) |
|------|-----------------------|---------------------|----------|
| A1 | -56636,85 | 11139 | 2,26 |
| A2 | -56596,10 | 13426 | 2,15 |
| A3 | -56572,05 | 10534 | 2,12 |
| A4 | -56571,27 | 12027 | 2,16 |
| A5 | -56569,43 | 4730 | 2,11 |
| A6 | -56542,39 | 14388 | 1,95 |
| A7 | -56478,18 | 2314 | 1,53 |
| A8 | -56474,81 | 4487 | 2,04 |
| A9 | -56452,94 | 3752 | 1,11 |
| A10 | -56444,52 | 17571 | 2,09 |
| A11 | -56436,55 | 6577 | 2,31 |
| A12 | -56429,74 | 13382 | 2,13 |
| A13 | -56424,76 | 1939 | 3,04 |
| A14 | -56418,74 | 12879 | 2,16 |
| A15 | -56414,23 | 18139 | 2,22 |
| A16 | -56413,98 | 9943 | 2,25 |
| A17 | -56407,62 | 14443 | 2,15 |
| A18 | -56401,52 | 15364 | 2,15 |
| A19 | -56399,59 | 4401 | 2,13 |
| A20 | -56390,93 | 2358 | 1,90 |

Molecular docking

Molecular docking merupakan salah satu metode yang paling sering digunakan untuk mendesain molekul obat atau sering disebut *structure-based drug design* (SBDD) karena kemampuannya memprediksi dengan tingkat akurasi yang tinggi [20]. Pada penelitian ini, *molecular docking* dilakukan untuk mengetahui konformasi dan energi binding antara peptida siklik ADTC3 dengan E-kadherin domain EC1-EC2. Peptida siklik ADTC3 memiliki muatan gasteigen sebanyak 28 hidrogen non-polar, 9 rotatable bonds, dan derajat bebas torsi sebanyak 7 dari 32. Docking dilakukan dalam 2 tahap yaitu Autogrid dan Autodock. Tahap Autogrid penentuan posisi *gridbox* dilakukan secara *blind docking*

dengan ukuran *gridbox* 62x62x62. Metode ini dilakukan karena belum diketahui sisi aktif pada E-kadherin domain EC1-EC2 dengan peptida siklik ADTC3. Tahap AutoDock menggunakan parameter *Genetic Algorithm* atau GA sebesar 150 dan populasi sebanyak 150 serta *number of eval* sebesar 10.000.000. Hasil *blind docking* (docking secara acak) yang dilakukan pada 20 struktur konformasi peptida siklik ADTC3, energi paling stabil dan populasi tertinggi terdapat pada Tabel 3. Energi binding terendah pada konformasi A8, Gambar 4, dengan energi sebesar -28,16 kJ/mol. Hal ini diperkuat dengan adanya ikatan hidrogen antara E-kadherin dengan ADTC3 melalui residu Trp2...Asp3, Lys25...Thr4, Trp2...Ala2. Jenis ikatan hidrogen berturut-turut yaitu O...NH, O...HG, O...NH dengan jarak masing-masing yaitu 2,047; 2,184; 2,027 Å. Situs ikatan antara E-kadherin dengan ADTC3 adalah pada residu Asp1, Trp2, Val3, Ile4, Lys25, Met92 dari E-kadherin dengan jumlah residu adalah 6 yang berada pada daerah *adhesion arm-acceptor pocket*. Dalam penelitian Parisini [21] menunjukkan bahwa residu yang berperan pada daerah *adhesion arm* yaitu D1, W2, E89, D90, M92 dan W2,V3, P5Q3, K25 [21].

Tabel 3. Energi binding, K_i , populasi, dan pose hasil *blind docking*

| Kode | Pose | ΔG (kJ/mol) | K_i | Populasi |
|------|------|---------------------|----------------|----------|
| A1 | 12 | -15,77 | 1,73 mM | 14 |
| A2 | 78 | -15,61 | 1,85 mM | 19 |
| A3 | 34 | -15,44 | 35,19 μ M | 36 |
| A4 | 111 | -14,35 | 54,50 μ M | 27 |
| A5 | 102 | -13,22 | 85,87 μ M | 66 |
| A6 | 66 | -13,60 | 73,40 μ M | 32 |
| A7 | 132 | -12,10 | 39,67 μ M | 51 |
| A8 | 148 | -28,16 | 11,58 μ M | 44 |
| A9 | 17 | -13,85 | 66,41 μ M | 54 |
| A10 | 97 | -11,05 | 207,18 μ M | 39 |
| A11 | 41 | -10,79 | 228,71 μ M | 41 |
| A12 | 143 | -11,05 | 204,90 μ M | 24 |
| A13 | 21 | -14,31 | 55,08 μ M | 40 |
| A14 | 129 | -13,14 | 87,79 μ M | 27 |
| A15 | 33 | -10,96 | 214,38 μ M | 30 |
| A16 | 83 | -12,68 | 105,64 μ M | 36 |
| A17 | 54 | -12,97 | 94,21 μ M | 42 |
| A18 | 27 | -10,63 | 244,08 μ M | 36 |
| A19 | 51 | -14,89 | 43,84 μ M | 33 |
| A20 | 87 | -25,23 | 38,09 μ M | 72 |

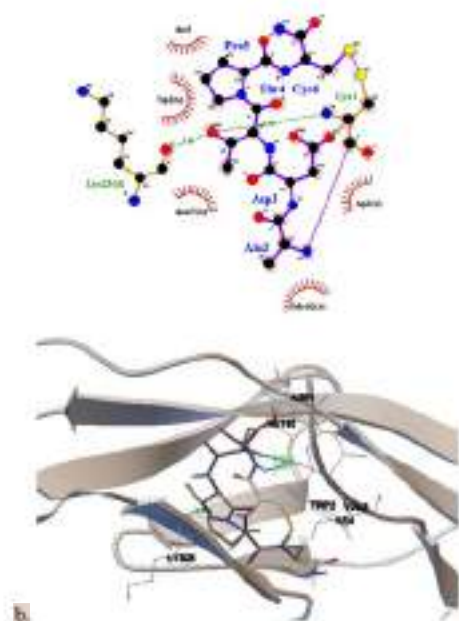
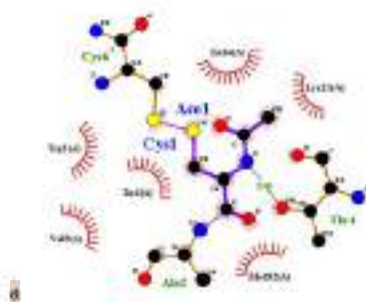


Gambar 4. Struktur molecular docking dari E-kadherin domain EC1-EC2 dengan peptida siklik ADTC3 menggunakan program ligplus.

Berdasarkan hasil analisa docking terdapat beberapa cluster untuk tiap struktur, pemilihannya dimulai dari struktur dengan energi ikatnya paling minimum. Jika dihasilkan dua struktur atau lebih dengan energi paling minimum, maka dipilih struktur dengan frekuensi terbanyak. Dan hasil tersebut yang akan dilakukan validasi docking.

Validasi docking dengan dilakukan *Re-docking*

Setelah dilakukan *blind docking* dapat diketahui binding site antara peptida siklik ADTC3 dengan E-kadherin domain EC1-EC2. Kemudian dilakukan *re-docking* untuk memvalidasi hasil docking dan RMSD harus < 2 Å [22]. *Re-docking* dilakukan pada situs ikatan protein dengan parameter yang sama. Masing-masing konformasi memiliki situs ikatan protein yang berbeda, sehingga memiliki ukuran gridbox yang berbeda-beda tetapi grid spacing sama yaitu 0,375 Å. Berdasarkan hasil *re-docking* diperoleh energy binding terendah pada konformasi A8, Gambar 5, dengan energy binding sebesar -31,55 kJ/mol. Situs ikatan antara E-kadherin dengan ADTC3 adalah pada residu Asp1, Trp2, Val3, Ile4, Lys25, Met92, sama seperti pada *blind docking*. Data situs interaksi struktur konformasi A1-A20 terhadap E-kadherin domain EC1 dapat dilihat pada Tabel 4 dan Tabel 5.



Gambar 5. Struktur molecular docking dari E-kadherin domain EC1-EC2 dengan peptida siklik ADTC3 menggunakan (a) software program Ligplus (b) software program Autodock.

Tabel 4. Situs interaksi peptida konformasi A dengan E-Kadherin domain EC1-EC2

| Kode | Ikatan hidrogen | | |
|------|-----------------|-------|----------|
| | Interaksi | r (Å) | Jenis |
| A1 | - | - | - |
| A2 | - | - | - |
| A3 | Lys25..Cys6 | 1,886 | O...NH |
| A4 | Lys25..Cys6 | 1,932 | O...NH |
| | Trp2..Ala2 | 1,761 | O...NH |
| A5 | Lys25..Thr4 | 2,199 | O...HG1 |
| A6 | Lys25..Cys6 | 2,014 | O...NH |
| A7 | - | - | - |
| | Lys25..Thr4 | 2,216 | O...HG1 |
| A8 | Trp2..Ala2 | 1,067 | O...NH |
| | Trp2..Asp3 | 2,165 | O...NH |
| A9 | - | - | - |
| A10 | Lys25..Cys6 | 1,999 | O...NH |
| A11 | Lys25..Cys6 | 1,650 | O...NH |
| | Lys25..Cys6 | 2,075 | O...HT1 |
| A12 | Lys25..Cys6 | 1,987 | O...NH |
| A13 | Lys25..Cys6 | 1,840 | O...NH |
| A14 | Lys25..Cys6 | 2,203 | O...NH |
| A15 | Lys25..Cys6 | 2,229 | O...HT1 |
| A16 | Lys25..Cys6 | 1,742 | O...NH |
| A17 | Lys25..Cys6 | 1,801 | O...NH |
| A18 | Lys25..Asp3 | 2,717 | NZ...OD2 |
| A19 | - | - | - |
| A20 | Lys25..Cys6 | 1,836 | O...NH |

Tabel 5. Energy binding dan Ki kode A hasil Re-docking

| Kode | Pose | ΔG (kJ/mol) | Ki | RMSD (Å) |
|------|------|------------------------|---------------|-------------|
| A1 | 133 | -24,89 | 43,77 μM | 3,27 |
| A2 | 33 | -25,23 | 38,01 μM | 3,28 |
| A3 | 10 | -28,07 | 12,02 μM | 0,45 |
| A4 | 96 | 27,07 | 17,98 μM | 0,49 |
| A5 | 150 | -29,16 | 7,81 μM | 3,57 |
| A6 | 132 | -26,61 | 21,66 μM | 0,83 |
| A7 | 144 | -30,00 | 5,55 μM | 1,09 |
| A8 | 105 | -31,55 | 2,96 μM | 0,26 |
| A9 | 127 | -27,99 | 12,54 μM | 0,49 |
| A10 | 12 | -25,86 | 29,65 μM | 2,84 |
| A11 | 100 | -23,97 | 62,98 μM | 0,42 |
| A12 | 67 | -25,69 | 31,77 μM | 0,50 |
| A13 | 77 | -28,33 | 10,93 μM | 0,41 |
| A14 | 81 | -27,99 | 12,48 μM | 0,87 |
| A15 | 63 | -26,94 | 18,99 μM | 1,14 |
| A16 | 79 | -27,03 | 18,35 μM | 0,29 |
| A17 | 136 | -26,32 | 24,55 μM | 0,29 |
| A18 | 39 | -28,07 | 12,05 μM | 0,51 |
| A19 | 9 | -27,99 | 12,54 μM | 3,10 |
| A20 | 145 | -28,07 | 12,08 μM | 0,44 |

Pada Tabel 4 dan Tabel 5 dapat dilihat bahwa daya penggerak (*driving force*) yang menyebabkan terjadinya interaksi antara peptida siklik ADTC3 dan E-kadherin domain EC1 adalah energy binding dan ikatan hidrogen [19]. Pada struktur konformasi A8 ikatan hidrogen terjadi antara E-kadherin dengan ADTC3 melalui residu Lys25...Thr4, Trp2...Ala2, Trp2...Asp3. Jenis ikatan hidrogen berturut-turut yaitu O...HG, O...NH, O...NH dengan jarak masing-masing yaitu 2,216; 1,967; 2,165 Å. Interaksi yang paling baik terjadi pada konformasi yang memiliki energi paling minimum yaitu kode A8. Energy binding yang semakin negatif dipengaruhi oleh efek cooperativity. Efek cooperativity dipengaruhi interaksi non-kovalen [23]. Interaksi cooperativity terdiri dari tiga molekul atau lebih dan yang merupakan komponen penting dari interaksi antar molekul yaitu adanya ikatan hidrogen [24]. Semakin banyak interaksi yang terbentuk dalam pembentukan *molecular recognition* antara kompleks host dan guest maka molekulnya semakin stabil dan energinya semakin negatif atau disebut *negative cooperativity*. Pada hasil docking A8 memiliki jumlah ikatan hidrogen yang paling banyak dari pada konformasi yang lainnya, dengan adanya tiga ikatan hidrogen interaksinya semakin kompleks. Secara umum, jika ditinjau dari hubungan ΔG dan Ki semakin minimum energy bindingnya maka kemampuan ADTC3 dalam menghambat EC1 semakin kuat, sehingga porositas junction antar sel dapat diatur.

4. Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konformasi ADTC3 yang memiliki energi terendah tidak selalu berinteraksi lebih kuat dengan E-Kadherin domain EC1. Konformasi pada energi terendah adalah A1, sedangkan yang berinteraksi lebih kuat adalah konformasi A8 dengan energy binding sebesar -31,55 kJ/mol dengan situs ikatan pada residu Asp1, Trp2, Val3, Ile4, Lys25, Met92.

5. Acknowledgements

Terimakasih kepada Prof. Teruna J. Siahaan, Ph.D. (Departemen Kimia Farmasi Universitas Kansas, USA) yang telah memberikan masukan dan diskusi tentang penelitian dalam bidang *drug delivery* dan *drug targeting* pada sel dan sistem penghantaran obat. Terimakasih juga kepada Prof. Krzysztof Kucza, Ph.D. (Departemen Kimia Universitas Kansas, USA) yang telah memberikan masukan dan diskusi tentang penelitian pemodelan komputasi molekul. Terimakasih kepada Kementerian Negara Riset dan Teknologi yang telah mendanai penelitian ini pada tahun 2013.

6. Referensi

- Ahmed Alaoui, Elnaz Farokhi, Vivitri D. Prasasty, Asokan Anbanandam, Krzysztof Kucza, Teruna J. Siahaan, Probing the interaction between cHAvC3 peptide and the EC1 domain of E-cadherin using NMR and molecular dynamics simulations, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 35, 1, (2017) 92-104 <http://dx.doi.org/10.1080/07391002.2015.1133321>
- Ernawati Sinaga, Seetharama D. S. Jois, Mike Avery, Irwan T. Mangiansar, Usman S. F. Tambunan, Kenneth L. Audus, Teruna J. Siahaan, Increasing Paracellular Porosity by E-Cadherin Peptides: Discovery of Bulge and Groove Regions in the EC1-Domain of E-Cadherin, *Pharmaceutical Research*, 19, 8, (2002) 1170-1179 <http://dx.doi.org/10.1023/a:1019850226631>
- Karen L. Lutz, Teruna J. Siahaan, Molecular structure of the apical junction complex and its contribution to the paracellular barrier, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86, 9, (1997) 977-984 <http://dx.doi.org/10.1021/jp970136j>
- M. S. Balda, K. Matter, Tight junctions, *Journal of Cell Science*, 111, 5, (1998) 561-567
- Reinhard Gabathuler, Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases, *Neurobiology of Disease*, 37, 1, (2010) 48-57 <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.028>
- Marlyn D. Laksitorini, Paul K. Kiptoo, Ngoc H. On, James A. Thilverts, Donald W. Miller, Teruna J. Siahaan, Modulation of Intercellular Junctions by Cyclic-AD7 Peptides as a Method to Reversibly Increase Blood-Brain Barrier Permeability, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 3, (2015) 1065-1075 <http://dx.doi.org/10.1002/jps.24309>
- Shinji Hirano, Masatoshi Takeichi, Cadherins in Brain Morphogenesis and Wiring, *Physiological*

- Reviews, 92, 2, (2012) 597-634
<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00014.2011>
- [8] Natalie K. Lee, Ka Wai Fok, Amanda White, Nicole H. Wilson, Conor J. O'Leary, Hayley L. Cox, Megdeleene Michael, Alpha S. Yap, Helen M. Cooper, Neogorin recruitment of the WAVE regulatory complex maintains adherens junction stability and tension, *Nature Communications*, 7, (2016) 11082
<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms11082>
- [9] Ernawati Sinaga, Seetharama D. S. Jois, Mike Avery, Irwan Makgiansar, Usman S. F. Tambunan, Teruna J. Siahaan, Modulasi Junction Antar Sel Menggunakan Peptida Kadherin Upaya Meningkatkan Penghantaran Obat, *Makara Journal of Science*, 8, 1, (2004) 25-34
<http://dx.doi.org/10.2454/mss.v8i1.394>
- [10] VK Mourya, Nazma N Inamdar, Ashutosh Tiwari, Carboxymethyl chitosan and its applications, *Advanced Materials Letters*, 3, 1, (2010) 11-33
<http://dx.doi.org/10.5185/amlett.2010.3108>
- [11] Jae Hyung Park, Gurusamy Saravankumar, Kwangmeyung Kim, Ick Chan Kwon, Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 1, (2010) 29-41
<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2008.10.003>
- [12] Marilyn Dian Lakstitorini, Design of Cyclic-ADT Peptides to Improve Drug Delivery to the Brain via Inhibition of E-Cadherin Interactions at the Adherens Junction, in: *Pharmaceutical Chemistry*, University of Kansas, 2012.
- [13] Tomasz Makarewicz, Rajmund Kaimierkiewicz, Molecular Dynamics Simulation by GROMACS Using GUI Plugin for PyMOL, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53, 5, (2013) 1229-1234
<http://dx.doi.org/10.1021/ci400071x>
- [14] Mianer Yu, Computational Modeling of Protein Dynamics with GROMACS and Java, in: *Computer Science*, San José State University, San José, California, 2012.
- [15] Sandeep Patel, Alexander D. Mackerell, Charles L. Brooks, CHARMM fluctuating charge force field for proteins: II Protein/solvent properties from molecular dynamics simulations using a nonadditive electrostatic model, *Journal of Computational Chemistry*, 25, 12, (2004) 1504-1514
<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.20077>
- [16] Garrett M. Morris, Ruth Huey, William Lindstrom, Michel F. Sanner, Richard K. Belew, David S. Goodsell, Arthur J. Olson, AutoDock4, and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility, *Journal of Computational Chemistry*, 30, 16, (2009) 2785-2791
<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.21256>
- [17] Garrett M. Morris, David S. Goodsell, Robert S. Halliday, Ruth Huey, William E. Hart, Richard K. Belew, Arthur J. Olson, Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function, *Journal of computational chemistry*, 19, 14, (1998) 1639-1662
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199811\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199811)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B)
- [18] Persaoran Siahaan, Vivitri Dewi Prasasty, Bungaran David Simanjuntak, Suci Hidayani, Khairul Anam, Structural Stability of ADTC5 Peptide Conformational Insights into Dynamics and Its Binding Mode, *Journal of Tropical Life Science*, 7, 2, (2017) 151-157
- [19] Ken A. Dill, Dominant forces in protein folding, *Biochemistry*, 29, 31, (1990) 7133-7155
<http://dx.doi.org/10.1021/bi001483a001>
- [20] Leonardo Ferreira, Ricardo dos Santos, Glaucius Oliva, Adriano Andricopulo, Molecular docking and Structure-Based Drug Design Strategies, *Molecules*, 20, 7, (2015) 13384
- [21] Emilio Parisini, Jonathan M. G. Higgins, Jin-huan Liu, Michael B. Bremer, Jia-huai Wang, The Crystal Structure of Human E-cadherin Domains 1 and 2, and Comparison with other Cadherins in the Context of Adhesion Mechanism, *Journal of Molecular Biology*, 373, 2, (2007) 401-411
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2007.08.011>
- [22] P. Archana, N. Sathishkumar, N. Bharathi, In silico docking analysis of curcumin - an inhibitor for obesity, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1, 4, (2010) B-135
- [23] Xavier Lucas, Antonio Bauza, Antonio Frontera, David Quinero, A thorough anion-[small pill] interaction study in biomolecules: on the importance of cooperativity effects, *Chemical Science*, 7, 2, (2016) 1038-1050
<http://dx.doi.org/10.1039/C5SC01386K>
- [24] Asit K. Chandra, Therese Zeegers-Huyskens, Theoretical Investigation of the Cooperativity in CH₃CHO.2H₂O, CH₂FCHO.2H₂O, and CH₃CO.2H₂O Systems, *Journal of Atomic, Molecular & Optical Physics*, (2012) 1-8
<http://dx.doi.org/10.1155/2012/754879>

Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH₂) Simulated on 20 ns

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

4%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

| | | |
|---|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1 | www.scribd.com Internet Source | 2% |
| 2 | www.sec.gov Internet Source | 1% |
| 3 | Submitted to UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta Student Paper | 1% |
| 4 | www.coursehero.com Internet Source | <1% |
| 5 | Submitted to Universitas Diponegoro Student Paper | <1% |
| 6 | anzdoc.com Internet Source | <1% |
| 7 | Submitted to Unika Soegijapranata Student Paper | <1% |
| 8 | id.scribd.com Internet Source | <1% |

9

rifnotes.blogspot.com

Internet Source

<1%

10

Submitted to CSU, San Jose State University

Student Paper

<1%

11

Submitted to Universidad Industrial de Santander UIS

Student Paper

<1%

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On