

# Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac- CADTPC-NH<sub>2</sub>) 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 ADTC<sub>3</sub> (Ac-CADTPC-NH<sub>2</sub>) Simulated on 20 ns

Atiatul Manna<sup>a</sup>, Marlyn Dian Laksitorini<sup>b</sup>, Dwi Hudyanti<sup>a</sup>, Parsaoran Siahaan<sup>a\*</sup>

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

<sup>b</sup> Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University, Yogyakarta

\* Corresponding author: [parsaoran\\_s@undip.ac.id](mailto:parsaoran_s@undip.ac.id)

### Article Info

#### Keywords:

ADTC<sub>3</sub>, E-cadherin domain EC1, Gromacs, docking

Kata kunci:  
 ADTC<sub>3</sub>, 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 ADTC<sub>3</sub> predicted able to modulate the intercellular junction peptide. The intermolecular interaction between ADTC<sub>3</sub> and E-cadherin is hypothesized as the driving force of modulation. In this research have been calculated the interaction energy between ADTC<sub>3</sub> and E-cadherin. The method used in this research is molecular dynamics (MD) and molecular docking. The results show that cyclic peptide ADTC<sub>3</sub> (Ac-CADTPC-NH<sub>2</sub>) 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  $\mu\text{M}$  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 ADTC<sub>3</sub>, yang diturunkan dari susunan asam amino kadherin. Modulasi terjadi diduga karena interaksi antara ADTC<sub>3</sub> dengan E-cadherin. Pada penelitian ini telah dihitung energi interaksi antara ADTC<sub>3</sub> dengan E-cadherin. Metode yang digunakan adalah dinamika molekul (DM) dan molecular docking. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peptida siklik ADTC<sub>3</sub> (Ac-CADTPC-NH<sub>2</sub>) 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  $\mu\text{M}$  pada konformasi ke-4487. Interaksi yang kuat ini diperkirakan sebagai daya penggerak memodulasi junction antar sel. Interaksi antara ADTC<sub>3</sub> 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 parasektular [3]. Jalur transpor yang mungkin dilewati oleh senyawa makromolekul adalah jalur parasektular. Namun, pada jalur ini terdapat persimpangan ketat (*tight junctions*) yang merupakan komponen paling apikal dan umumnya dianggap sebagai penghalang untuk permeabilitas parasektular [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 ekstraseluler (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 parasektular dapat ditingkatkan dengan peptida yang sekuensnya diturunkan dari molekul kadherin itu sendiri, seperti turunan peptida HAV dan ADT. Turunan peptida ADT seperti ADTC<sub>3</sub> yang diturunkan dari kadherin dapat menempati situs ikatan (*binding site*) pada molekul kadherin dan menghalangi interaksi antar molekul *adherens junction* (kadherin) pada sel bersebelahan, sehingga kekompakan *tight junction* antar sel dapat diatur atau dimodulasi. Modulasi dapat juga dilakukan dengan kitosan yang sekaligus dapat berfungsi sebagai pembawa obat atau *encapsulator* pada sistem *drug delivery* dan *drug targeting* [10, 11].

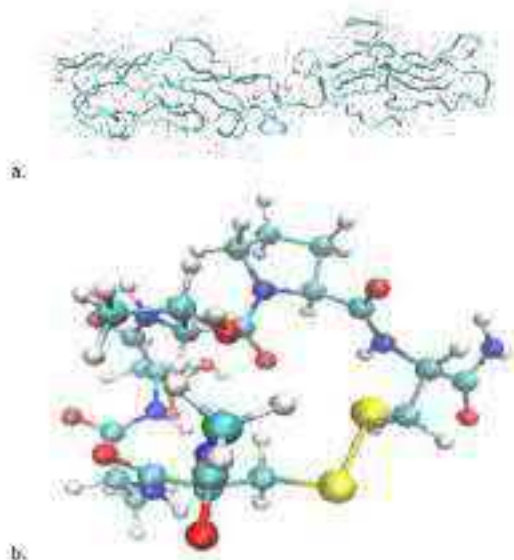
Laksitorini [12] telah mensintesis dan menggunakan turunan peptida kadherin ADT6 seperti ADTC<sub>1</sub>, ADTC<sub>5</sub>, dan ADTC<sub>6</sub> untuk meningkatkan penghantaran molekul obat dari otak ke sistem saraf pusat. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa peptida kadherin ADT6 memiliki kemampuan menghambat interaksi *junction* antar sel di dalam sel MDCK (*Modio-Dorbo Canine Kidney*) dan pembentukan peptida siklik dapat meningkatkan kemampuan peptida kadherin untuk memodulasi *junction* antar sel [12]. Alaoui *dkk.* [1] menginteraksikan peptida cHAV<sub>3</sub> dengan E-kadherin domain EC1 dan hasilnya menunjukkan bahwa peptida cHAV<sub>3</sub> mampu meningkatkan porositas *junction* antar sel [1]. Selain turunan peptida kadherin seperti peptida ADTC<sub>1</sub>, ADTC<sub>5</sub>, dan ADTC<sub>6</sub>, terdapat turunan ADT6 yang

belum dilakukan penelitian secara eksperimen maupun komputasi yaitu peptida ADTC<sub>3</sub>. Sehingga pada penelitian ini akan dilakukan studi interaksi antara peptida siklik ADTC<sub>3</sub> 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 ADTC<sub>3</sub> dengan E-kadherin domain EC1-EC2.

## 2. Metode Penelitian

### Preparasi Protein dan peptida siklik ADTC<sub>3</sub>

Pada penelitian ini model molekul yang digunakan yaitu struktur kristal E-kadherin domain EC1-EC2 (kode 2O72) sebagai *host* dan peptida siklik ADTC<sub>3</sub> sebagai *guest* yang diperlihatkan pada Gambar 1. Peptida linear ADTC<sub>3</sub> dibuat dengan menggunakan *software* program PyMol [13]. Kemudian dilakukan pembentukan siklik peptida ADTC<sub>3</sub> (siklik(1,6)Ac-ADTC<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>) 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](http://www.rcsb.org/pdb)). (b) Struktur peptida siklik ADTC<sub>3</sub>.

### 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 ADTC<sub>3</sub> 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 tipe pada ruang kubus berukuran 1 nm [15]. Setelah itu, pada sistem ditambahkan ion 4Na<sup>+</sup> dan 4Cl<sup>-</sup> sehingga diperoleh

konstruksi 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 terban/restraint. Kemudian kesetimbangan sistem antara konformasi peptida dengan protein 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 trayektor dengan parameter berubah dengan melakukan simulasi DM selama 20 ns (20.000 ps) pada temperatur konstan 300 K dan volume konstan. Trayektor kemudian dianalisis dengan metode RMSD (root-mean-square-deviation)  $C_{\alpha}$  terhadap struktur awal. Analisis energi total hasil simulasi DM memilih 20 struktur konformasi yang memiliki energi terendah.

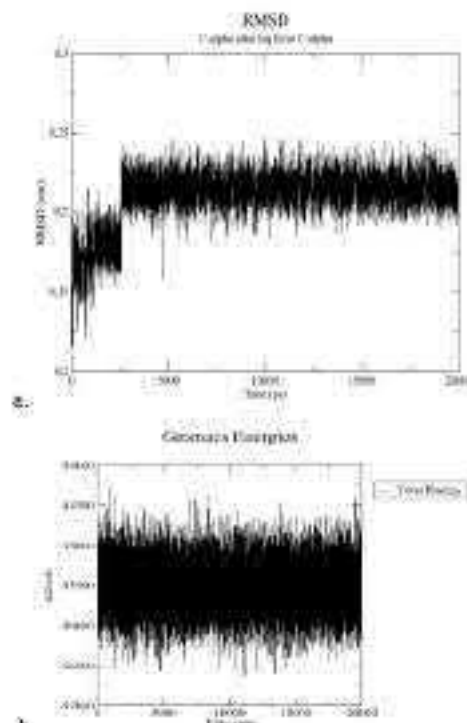
**Molecular docking**

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 ADTC<sub>3</sub> 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 ADTC<sub>3</sub> 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 ADTC<sub>3</sub> menggunakan GROMACS dapat diperlihatkan pada Gambar 2. Pada simulasi DM peptida siklik ADTC<sub>3</sub> dilakukan analisis RMSD yang bertujuan untuk mengetahui pergerakan peptida yang terlarut di dalam air dan ion dengan membandingkan rantai peptida pada struktur native pada  $C_{\alpha}$  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 memperbesar waktu simulasi menjadi 120 ns seperti yang dilakukan pada penelitian sebelumnya [18].

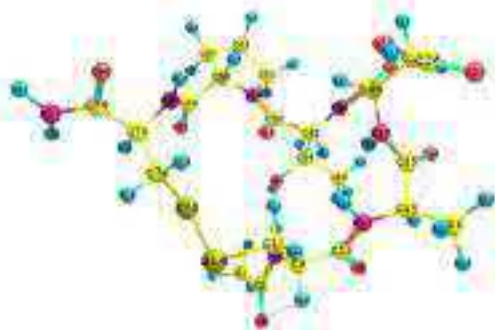


Gambar 2. (a) Grafik RMSD  $C_{\alpha}$  dan (b) Grafik energi total

Hasil analisa RMSD, Gambar 2a, menunjukkan bahwa pergerakan molekul peptida siklik ADTC<sub>3</sub> cenderung stabil dan konvergen. Selain itu, dapat dibuktikan dengan perubahan jarak antara  $S_{11}...S_{10}$  (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 ADTC<sub>3</sub> mengalami folding/unfolding. Peptida 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 ADTC<sub>3</sub> selama DM 20 ns

Waktu (ns)	Energi Total (kJ/mol)	$R_{S_{11}...S_{12}}$ (Å)
0	-55025,59	2,02864
1	-55446,05	2,02864
5	-56268,04	2,02870
30	-55924,36	2,02894
15	-55202,27	2,02889
20	-56017,95	2,02876



Gambar 3. Perubahan jarak jarak antara  $S_{11}$ – $S_{10}$  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	1139	2,26
A2	-56596,10	13426	2,15
A3	-56572,05	10534	2,12
A4	-56571,27	12037	2,16
A5	-56569,43	4730	2,11
A6	-56543,39	14388	1,95
A7	-56478,18	2314	1,53
A8	-56474,81	4487	2,04
A9	-56457,94	3752	2,11
A10	-56444,52	17571	2,09
A11	-56436,55	6577	2,31
A12	-56429,74	13382	2,13
A13	-56424,76	1939	2,04
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

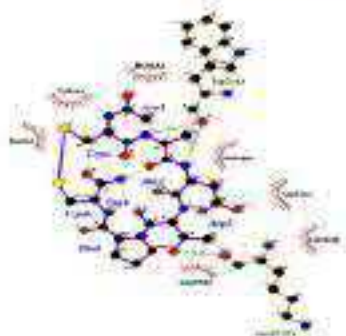
#### Molecular docking

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 A5, 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...HG1, O...NH dengan jarak masing-masing yaitu 2,047; 2,184; 2,027 Å. Sifat ikatan antara E-kadherin dengan ADTC3 adalah pada residu Asp3, 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, S89, D90, M92 dan W2,V3, P5Q33, K25 [21].

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

Kode	Pose	$\Delta G$ (kJ/mol)	$K_i$	Populasi
A1	12	-15,77	1,73 nM	14
A2	78	-15,61	1,85 nM	19
A3	34	-15,44	35,19 $\mu$ M	36
A4	111	-16,35	56,50 $\mu$ M	27
A5	102	-23,22	85,87 $\mu$ M	66
A6	66	-23,60	73,40 $\mu$ M	32
A7	132	-25,10	39,67 $\mu$ M	51
A8	148	-28,16	11,58 $\mu$ M	44
A9	17	-23,85	66,41 $\mu$ M	54
A10	97	-21,05	207,18 $\mu$ M	39
A11	41	-20,79	218,71 $\mu$ M	41
A12	143	-21,05	204,90 $\mu$ M	24
A13	21	-14,31	55,08 $\mu$ M	40
A14	129	-23,14	87,79 $\mu$ M	27
A15	33	-20,06	214,38 $\mu$ M	30
A16	83	-22,68	105,64 $\mu$ M	36
A17	54	-22,97	94,21 $\mu$ M	42
A18	27	-20,63	244,08 $\mu$ M	36
A19	51	-14,89	43,84 $\mu$ M	33
A20	87	-25,23	38,00 $\mu$ M	72

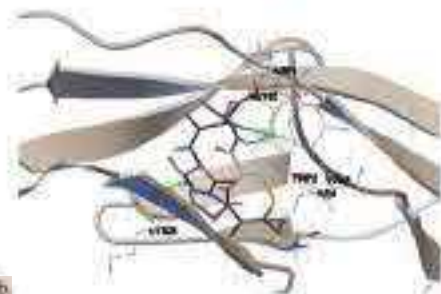
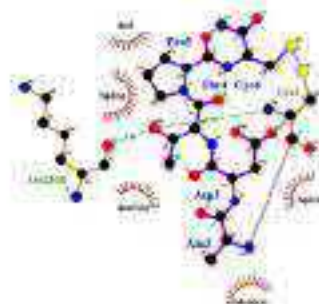
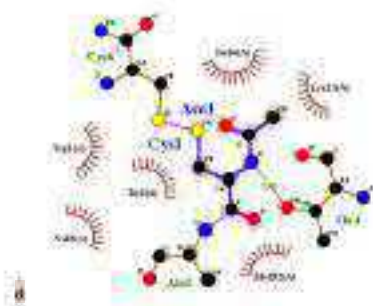


Gambar 4. Struktur molecular docking dari E-kadherin domain EC1-EC2 dengan peptida siklik ADTC3 menggunakan program ligplus.

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...HGT
A6	Lys25..Cys6	2,014	O...NH
A7	-	-	-
	Lys25..Thr4	2,216	O...HGT
A8	Trp2..Ala2	1,067	O...NH
	Trp2..Asp3	2,165	O...NH
A9	-	-	-
A10	Lys25..Cys6	1,999	O...NH
A11	Lys25..Cys6	1,050	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
	Lys25..Cys6	2,220	O...HT1
A15	Lys25..Cys6	1,742	O...NH
A16	Lys25..Cys6	1,801	O...NH
A17	Lys25..Asp3	2,717	NZ...OD2
A18	Lys25..Cys6	1,856	O...NH
A19	-	-	-
A20	Lys25..Cys6	1,836	O...NH

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

Kode	Pose	$\Delta G$ (kJ/mol)	Ki	RMSD (Å)
A1	133	-24,89	63,77 $\mu M$	3,27
A2	33	-25,23	38,01 $\mu M$	3,28
A3	30	-28,07	12,02 $\mu M$	0,45
A4	96	27,07	17,98 $\mu M$	0,49
A5	150	-20,16	7,81 $\mu M$	3,57
A6	132	-26,01	21,66 $\mu M$	0,83
A7	144	-30,00	5,55 $\mu M$	1,09
A8	105	-31,55	2,96 $\mu M$	0,20
A9	127	-27,99	12,54 $\mu M$	0,49
A10	12	-25,86	29,65 $\mu M$	2,86
A11	100	-23,97	62,98 $\mu M$	0,42
A12	67	-25,69	31,77 $\mu M$	0,50
A13	77	-28,33	10,93 $\mu M$	0,41
A14	81	-27,99	12,48 $\mu M$	0,87
A15	63	-26,94	38,99 $\mu M$	1,14
A16	79	-27,03	18,35 $\mu M$	0,29
A17	136	-26,32	24,55 $\mu M$	0,29
A18	39	-28,07	12,05 $\mu M$	0,51
A19	9	-27,99	12,54 $\mu M$	3,10
A20	145	-28,07	12,08 $\mu M$	0,44

Pada Tabel 4 dan Tabel 5 dapat dilihat bahwa daya penggerak (*driving force*) yang menyebabkan terjadinya interaksi antara peptida siklik ADTC<sub>3</sub> dan E-kadherin domain EC1 adalah energy binding dan ikatan hidrogen [19]. Pada struktur konformasi A8 ikatan hidrogen terjadi antara E-kadherin dengan ADTC<sub>3</sub> melalui residu Lys25...Thr2, 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  $\Delta G$  dan Ki semakin minimum energy bindingnya maka kemampuan ADTC<sub>3</sub> dalam menghambat EC1 semakin kuat, sehingga porositas *junction* antar sel dapat diatur.

#### 4. Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konformasi ADTC<sub>3</sub> 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 Kuczyra, Ph.D. (Departemen Kimia Universitas Kansas, USA) yang telah memberikan masukan dan diskusi tentang penelitian pemodelan komputasi molekular. Terimakasih kepada Kementerian Negara Riset dan Teknologi yang telah mendanai penelitian ini pada tahun 2013.

#### 6. Referensi

- Ahmed Alaoui, Elnaz Farouki, Vivian D. Prasady, Askan Anbatandam, Krzysztof Kuczyra, 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/10.1080/07391002.2015.1033321>
- Ernawati Sinaga, Seetharama D. S. Jais, Mike Avery, Irwan T. Mahogianjar, Usman S. F. Tambunan, Kenneth I. Aschis, 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/10.1023/j:15270136>
- M. S. Balda, K. Matier, Tight junctions, *Journal of Cell Science*, 111, 5, (1998) 561-567
- Reinhard Gebathuler, 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. Laksharini, 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, Connor J. O'Leary, Hayley L. Cox, Magdalena Michael, Alpha S. Yap, Helen M. Cooper, Neogerin 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] Eriswati Sinaga, Seetharama D. S. Jais, Mike Awey, Iwan Makagiansar, Usman S. F. Tambunan, Tetura J. Siahaan, Modulasi Junction Antar Sel Menggunakan Peptida Kadherin Upaya Meningkatkan Penanganan Obat, *Stakara Journal of Science*, 8, 1, (2004) 25-34  
<http://dx.doi.org/10.2454/sts.v8i1.394>
- [10] VK Mourya, Naama N Inamdar, Aditya Tiwari, Carboxymethyl chitosan and its applications, *Advanced Materials Letters*, 3, 1, (2010) 11-33  
<http://dx.doi.org/10.5185/amlett.2010.3305>
- [11] Jae Hyung Park, Gurusamy Saravanantham, Kwangmeyung Kim, Ick Chian Kwon, Targeted delivery of low molecular drug using chitosan and its derivatives, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 1, (2010) 29-41  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2009.10.004>
- [12] Marilyn Dian Laksono, Design of Cyclic-ADP 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 Kuznierkiewicz, Molecular Dynamics Simulation by GROMACS Using GUI Plugins 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 T. 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*, 35, 12, (2014) 1504-1516  
<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.23077>
- [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.21216>
- [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, 16, (1998) 1639-1662  
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199811\)19:16<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199811)19:16<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B)
- [18] Prasoon Siahaan, Vivitri Dewi Prasasty, Bungaran David Simanjuntak, Suci Hidayati, Khalid Anan, 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*, 39, 31, (2000) 7133-7155  
<http://dx.doi.org/10.1021/bi00483a001>
- [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 Pansini, Jonathan M. G. Higgins, Jin-huan Liu, Michael B. Bremer, Jin-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-123
- [23] Xavier Luos, Antonio Bouza, Antonio Fontesa, David Quisneru, A thorough anion-small pill interaction study in biomolecules: on the importance of cooperativity effects, *Chemical Science*, 7, 3, (2016) 1038-1050  
<http://dx.doi.org/10.1039/C5SC01386K>
- [24] Anil K. Chandra, Therese Zeegers-Huyskens, Theoretical Investigation of the Cooperativity in CH<sub>3</sub>CHO.2H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>FCHO.2H<sub>2</sub>O, and CH<sub>3</sub>CO.2H<sub>2</sub>O 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-NH<sub>2</sub>) Simulated on 20 ns

## ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

4%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Internet Source	2%
2	<a href="http://www.sec.gov">www.sec.gov</a> Internet Source	1%
3	Submitted to UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta Student Paper	1%
4	<a href="http://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a> Internet Source	<1%
5	Submitted to Universitas Diponegoro Student Paper	<1%
6	<a href="http://anzdoc.com">anzdoc.com</a> Internet Source	<1%
7	Submitted to Unika Soegijapranata Student Paper	<1%
8	<a href="http://id.scribd.com">id.scribd.com</a> 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 Off