

Molecular Docking:

"Strategi dalam penemuan molekul obat untuk COVID-19"

Dr. rer. nat. Fajar Rakhman Wibowo, S.Si., M.Si.

18 Juni 2020

Grup Riset Bahan Alam dan Sintesis Senyawa Organik,
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Sebelas Maret

Contents

Contents

Pengantar

Glosarium

Prinsip Docking

Algoritma Docking

Kesalahan Umum dalam Docking

Implementasi pada Covid-19

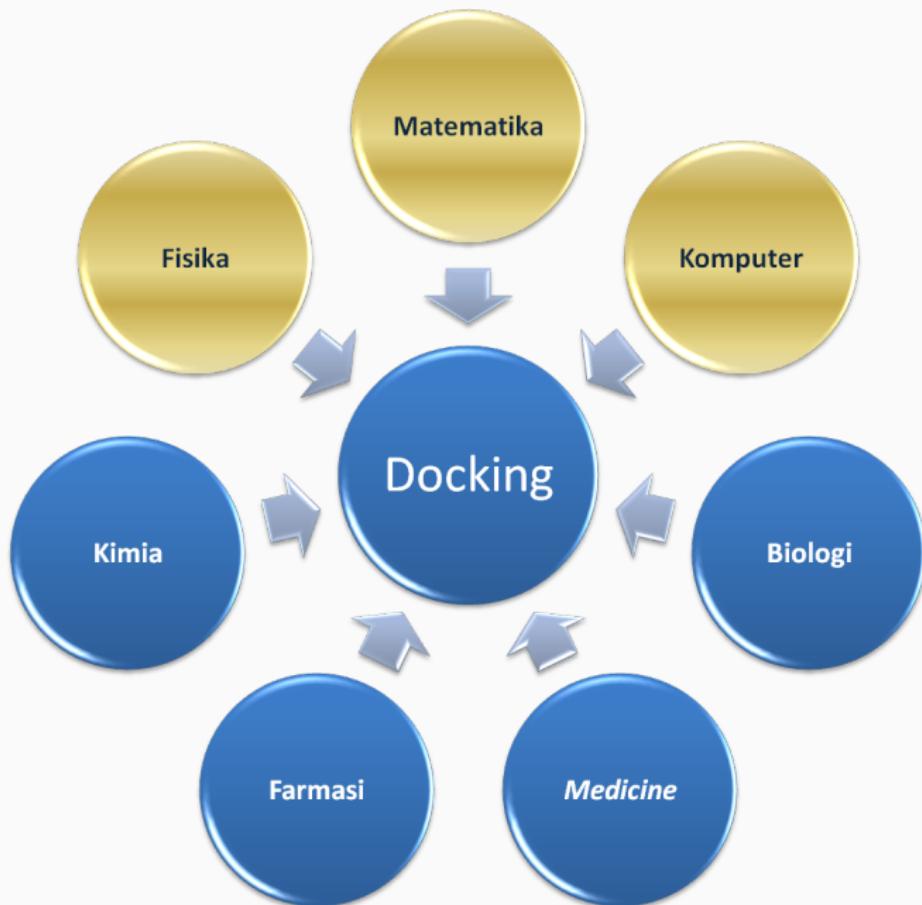
Catatan

Pengantar

"When you know quite a few things, life is very simple"

*"When you think you know many things, you might
see many difficulties"*

*"When you become an expert, you could solve
difficult problem in a simple way"*



Glosarium

Istilah umum dalam Docking

- Binding Pocket: ruang tiga dimensi yang diciptakan oleh lipatan rantai asam amino (dan kemungkinan kontribusi rantai tambahan dalam struktur kuaterner) yang mengakomodasi senyawa spesifik saja, mis. ruang selektif untuk ukuran, bentuk, muatan, dan khiralitas.
- Active Site: Binding pocket pada enzim sebagai tempat terjadinya reaksi
- Binding Site: Binding pocket di luar active site
- Allosterik Binding Site: Binding site yang mendukung modulasi fungsi protein
- Reseptor: Protein dengan binding pocket
- Ligan: Senyawa yang akan menempel pada binding pocket

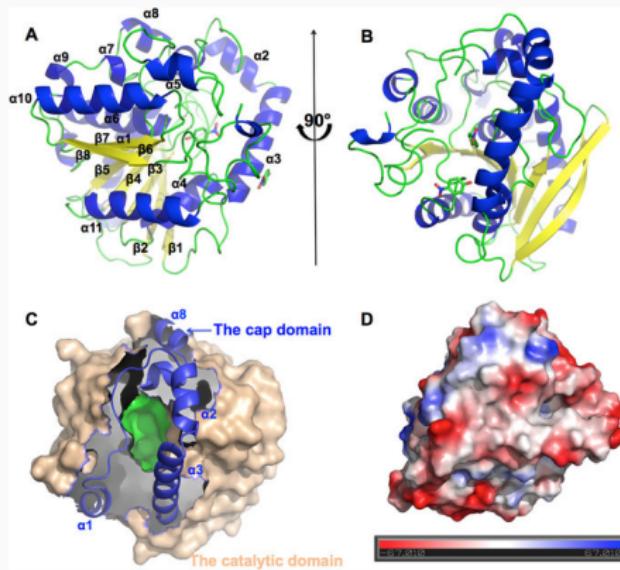


Figure 1: Structural insights of a hormone sensitive lipase homologue Est22 - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: <https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-monomeric-Est22-bound-with-the-product-p-Np-A-B-Ribbon-representation-of-fig5-304340557> [accessed 12 Jun, 2020]

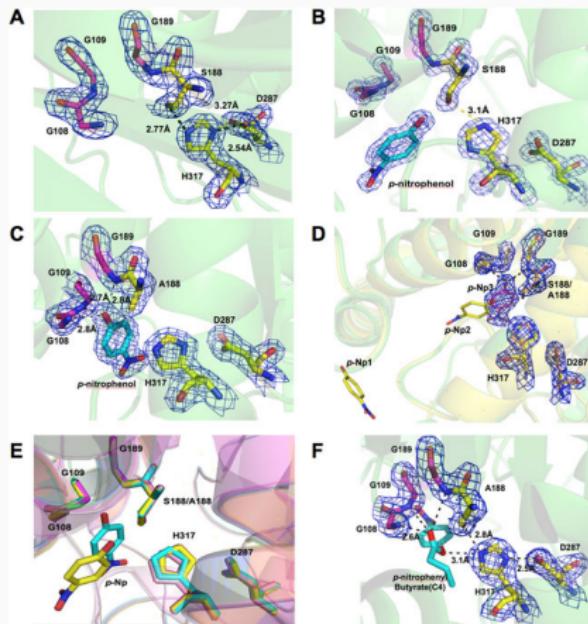
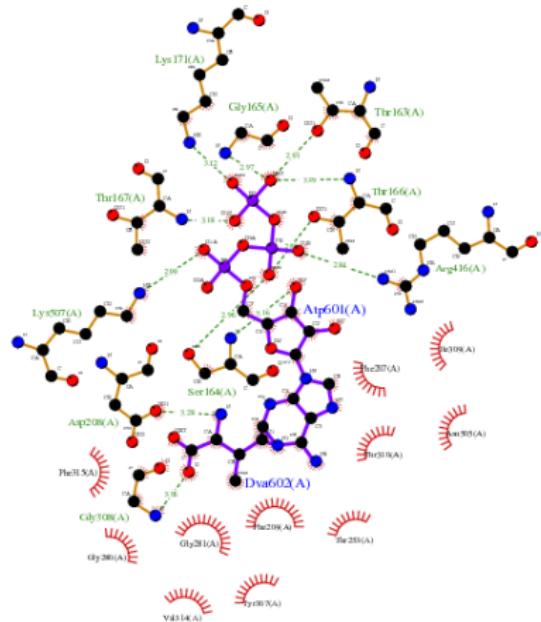


Figure 2: Structural insights of a hormone sensitive lipase homologue Est22 - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: <https://www.researchgate.net/figure/Visualization-of-substrate-binding-pocket-and-activesite-of-Est22-A-The-residues-of-fig7-304340557> [accessed 12 Jun, 2020]

Istilah umum dalam Docking

- Binding Mode: Peta interaksi antara ligan dengan reseptor
- Binding Free Energy: Energi yang diperlukan untuk interaksi antara reseptor dengan ligan
- Konstanta Inhibitori: Indikasi seberapa kuat suatu inhibitor
- Search Method: Metode untuk mencari konfigurasi terbaik antara ligan dan reseptor



3vnq_pro_atp_dval

Figure 3: Visualisasi binding motif dengan LigPlot

Prinsip Docking

Prinsip Docking

- Docking adalah usaha untuk mencari kecocokan (interaksi) terbaik antara dua molekul
- "Pada umumnya" interaksi terbaik adalah interaksi dengan energi terendah
- Interaksi sangat dipengaruhi oleh orientasi molekul yang berinteraksi
- Kesesuaian interaksi merupakan kunci utama dalam fungsi suatu molekul sesuai bioaktivitasnya

Algoritma Docking

Penyederhanaan Algoritma Docking

- Interaksi antara dua struktur *rigid*
 - Hanya 6 derajat kebebasan
 - *Matching Algorithm*
 - contoh Aplikasi "Dock"
- Interaksi antara Ligan fleksibel dengan protein *rigidfleksibel*
 - Enam derajat kebebasan ditambah jumlah ikatan yang dapat berotasi
 - *Incremental Construction*
 - *Simulated Annealing*
 - *Genetic Algorithm*
 - contoh Aplikasi "DOCK", "AutoDock"
- Interaksi antara protein dengan protein

Scoring Function

- *Scoring Function* biasanya digunakan untuk melakukan estimasi *binding energy* dengan berbagai asumsi dan penyederhanaan untuk memperoleh hasil secepatnya
- *Force-Field Scoring Function* berdasarkan interaksi fisis antar atom

$$E = \sum_i \sum_j \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\varepsilon(r_{ij}) r_{ij}} \right)$$

Penggunaan Docking

- Pencarian model interaksi
- *Virtual Screening*
- Persiapan konfigurasi awal untuk simulasi dinamika molekuler

Kesalahan Umum dalam Docking

Kesalahan Umum

- Hanya memperhatikan faktor energi baik berupa *binding free energy* maupun *inhibitory constant*
- Tidak memperhatikan fungsi binding pocket
- Tidak melakukan validasi model docking
- Tidak memperhatikan pentingnya konservasi binding mode
- Melakukan docking untuk ligan yang sama sekali berbeda dengan ligan yang digunakan dalam validasi
- Kurang memperhatikan keterbatasan Algoritma dan *Scoring Function*

Implementasi pada Covid-19

Bagaimana memulai

- Kenali semua protein dalam virus SARS-CoV-2 fungsinya
- Identifikasi ketersedian struktur 3 dimensi protein
- Identifikasi ketersedian struktur kompleks 3 dimensi protein dengan ligannya
- Identifikasi potensi mutasi protein
- Tetapkan target reseptor
- Kenali interaksinya, inhibitori atau modulasi

Target Protein dalam virus SARS-CoV-2

- Protein ORF1ab (terdiri dari 16 Non struktural Protein-NSP)
- Fungsi 16 NSP a.l.
 - Sabotase selular
 - Protein Misteri
 - Menghilangkan tanda (pada protein yang normal akan diDestruksi) dan memotong protein virus agar berfungsi
 - Bubble Maker
 - Kamuflase genetik
 - *Viral Proofreader*
- Struktural protein (Spike Protein) menempel pada ACE2
- Protein asesori (mengubah lingkungan di dalam sel yang terinfeksi untuk memudahkan replikasi)

Bad News Wrapped in Protein: Inside the Coronavirus Genome By Jonathan Corum and Carl Zimmer April 3, 2020, The New York Times

Catatan

Question to discuss

- Sejauh mana Docking bisa membantu?
- Dapatkah satu peluru merusak semua target?
- Bagaimana berkontribusi, dan tidak hanya mengkor?