

INTISARI

Enzim *Matrix Metalloproteinase 9* (MMP-9) berpotensi sebagai target ligan untuk penemuan obat kanker ataupun penyembuh luka pada *Diabetic Foot Ulcer* (DFU). Saat ini, belum terdapat kristal struktur dari MMP-9 secara utuh, sehingga simulasi pemodelan MMP-9 dalam penemuan ligan hanya menggunakan fragmen dari MMP-9 baik *catalytic site* maupun *hemopexin-like domain* (PEX). Struktur MMP-9 secara utuh dapat dibuat model 3 dimensi menggunakan pemodelan homologi. Model MMP-9 secara utuh dapat digunakan dalam penemuan ligan baik pada *catalytic site* maupun PEX.

Tujuan dari penelitian ini untuk membuat target virtual MMP-9 secara utuh dalam penemuan ligan baik pada *catalytic site* maupun PEX. Simulasi pemodelan molekul model MMP-9 dilakukan menggunakan YASARA-structure dengan AMBER14 *force field*. Simulasi pemodelan molekul dilakukan hingga 20 ns dengan *snapshot* 10 ps. Hasil simulasi dianalisis secara semi kuantitatif dengan melihat: (1) Kualitas model homologi (i) kebenaran dari enantiomer; (ii) tidak adanya ikatan *cis*-peptida; (iii) kesesuaian penamaan; (iv) panjang ikatan; (v) sudut ikatan; (vi) sudut dihedral; (vii) gugus planar. (2) Stabilitas MMP-9 berdasarkan nilai RMSD *backbone* tiap 5 ns, apabila RMSD *backbone* selama 5 ns dibawah 1Å maka MMP-9 dengan ligan dikatakan stabil. (3) *The free energy of binding* (ΔG_{bind}) masing-masing simulasi dihitung menggunakan macro YASARA-structure. (4) Nilai RMSD hasil penambatan ulang dihitung untuk melihat hasil penambatan yang reproduibel dengan nilai $\leq 2\text{\AA}$.

Hasil pemodelan molekul MMP-9 dengan ligan Duf-02 dan tanpa ligan tidak stabil. Hanya MMP-9 dengan ligan CC27 yang stabil dengan mencapai *equilibrium* pada 5,05 ns, MMP-9 telah mencapai *equilibrium* apabila RMSD *backbone* tiap 5ns dibawah 1Å. *The free energy of binding* terendah pada pose waktu 6,40 ns dengan nilai -12,75 kcal/mol. Hasil penambatan ulang ligan pada pose waktu 6,40 ns memiliki hasil yang reproduibel dengan RMSD penambatan ulang 1000 kali berada di bawah 2Å. Kesimpulan dari hasil penelitian yang dilakukan bahwa model yang dibuat dapat digunakan sebagai target penapisan virtual pada *catalytic site*.
Kata kunci: MMP-9, *catalytic site*, *hemopexin-like domain*, pemodelan molekul, YASARA-structure

ABSTRACT

Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) enzyme has the potential as a ligand-target for the drug discovery of cancer or wounds healing in Diabetic Foot Ulcer (DFU). At present, there is no complete crystal structure of MMP-9, so the MMP-9 modeling simulation in the ligand drug discovery only uses fragment from MMP-9 both the catalytic site and hemopexin-like domain (PEX). The whole MMP-9 structure can be made in the 3-dimensional model using homology modeling. The whole MMP-9 model can be used in ligand drug discovery at the catalytic site and PEX.

This study aims to create a full model MMP-9 as a virtual target in ligand drug discovery at the catalytic site and PEX. Molecular dynamics simulation of MMP-9 models using YASARA-structure with an AMBER14 force field. Molecular dynamics simulations running to 20 ns with a 10 ps snapshot. The results of simulations are analyzed semi-quantitatively by looking at: (1) The quality of the homology model (i) the truth of the enantiomer; (ii) absence of cis-peptide bonds; (iii) appropriateness of naming; (iv) bond length; (v) bond angles; (vi) dihedral angle; (vii) planar groups. (2) The stability of MMP-9 based on the RMSD backbone value every 5 ns, if the RMSD backbone in 5 ns is below 1Å then MMP-9 with ligands is stable. (3) The free energy of binding (ΔG_{bind}) of each simulation is calculated using the YASARA-structure macro. (4) The RMSD result from redocking is calculated to see the reproducibility of docking, reproducible if the RMSD redocking below $\leq 2\text{\AA}$.

The results of molecular modeling of MMP-9 with Duf-02 ligand and without ligand are unstable. Only MMP-9 with CC27 ligand was stable by reaching equilibrium at 5.05 ns, MMP-9 has reached equilibrium if the RMSD backbone every 5ns is below 1Å. The lowest free energy of binding at time 6.40 ns with a value of -12.75 kcal/mol. Ligand redocking at 6.40 ns is reproducible, with 1000 times of RMSD redocking being under 2Å. The conclusion from the results of this research that the model can be used as a target virtual screening on a catalytic site.

Keywords: *MMP-9, catalytic site, hemopexin-like domain, molecular modeling, YASARA-structure*