



DINAMIKA DAN KESTABILAN RUPINTRIVIR PADA DUA SITUS PENAMBATAN BERBEDA DI PROTEASE 3C FMDV

MIKAEL KRISTIADI



**PROGRAM STUDI BIOKIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi! Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “Dinamika dan Kestabilan Rupintrivir pada Dua Situs Penambatan Berbeda di Protease 3C FMDV” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Agustus 2024

Mikael Kristiadi
G8501231024

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang menggunakan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Hak Cipta Dilindungi! Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2024
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.

RINGKASAN

MIKAEL KRISTIADI. Dinamika dan Kestabilan Rupintrivir pada Dua Situs Penambatan Berbeda di Protease 3C FMDV. Dibimbing oleh LAKSMI AMBARSARI, RINI MADYASTUTI PURWONO, dan INDA SETYAWATI.

Foot and Mouth Disease (FMD) merupakan penyakit menular akut yang disebabkan oleh infeksi virus pada hewan dan umumnya menyerang hewan ternak yang bernilai ekonomi tinggi, seperti domba, kambing, babi, sapi, hingga kerbau. Masalah ini kemudian dapat menimbulkan kerugian sosial ekonomi yang luar biasa dan menjadi beban global. Rupintrivir atau AG7088 adalah penghambat protease 3C yang ireversibel spektrum luas terhadap virus famili *Picornaviridae*, termasuk Foot and Mouth Disease Virus (FMDV). Studi ini menyelidiki interaksi pengikatan dan dinamika konformasi rupintrivir dengan protease 3C dari FMDV dan Human Rhinovirus (HRV). Kompleks eksperimental protease 3C HRV-rupintrivir yang berfungsi sebagai pembanding, menunjukkan interaksi konsisten dan stabil. Pendekatan bioinformatika dengan *molecular docking*, simulasi *molecular dynamics*, dan *machine learning* digunakan untuk melihat stabilitas dan fleksibilitas kompleks protease-inhibitor. Hasil yang diperoleh menunjukkan metode *docking* LGA menghasilkan interaksi van der Waals yang kuat, namun kurang stabil seiring berjalannya waktu, sedangkan metode *docking* Vina memberikan profil pengikatan yang lebih stabil dan konsisten. Analisis RMSF dan ikatan hidrogen memastikan stabilitas protease Vina, selaras dengan temuan eksperimental yang menunjukkan aktivitas kuat rupintrivir terhadap HRV ($EC_{50} = 12$ nM) dan efek penghambatan pada protease FMDV 3C ($IC_{50} = 10.85$ μ M). Analisis *machine learning* dengan reduksi dimensi UMAP dan *cosine similarity* menunjukkan karakteristik protease yang berbeda dari setiap pose, dengan protease Vina menunjukkan kesamaan dinamika tertinggi dengan protease HRV 3C. Temuan ini menekankan pentingnya mengintegrasikan metode komputasi untuk mengoptimasi desain inhibitor untuk protease 3C FMDV. Penelitian di masa depan harus fokus pada validasi eksperimental untuk lebih menyempurnakan dan memastikan potensi terapeutik rupintrivir dan inhibitor serupa.

Kata kunci: persamaan kosinus, *Picornaviridae*, protease 3C, rupintrivir, situs penambatan

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang menggunakan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



SUMMARY

MIKAEL KRISTIADI. Dynamics and Stability of Rupintrivir at Two Different Docking Sites in FMDV 3C Protease. Supervised by LAKSMI AMBARSARI, RINI MADYASTUTI PURWONO, and INDA SETYAWATI.

Foot and Mouth Disease (FMD) is an acute infectious disease caused by a viral infection in animals and generally attacks livestock with high economic value, such as sheep, goats, pigs, cows and buffalo. This problem can then cause extraordinary socio-economic losses and become a global burden. Rupintrivir or AG7088 is a broad-spectrum irreversible 3C protease inhibitor against *Picornaviridae* family viruses, including Foot and Mouth Disease Virus (FMDV). This study investigated the binding interactions and conformational dynamics of rupintrivir with the 3C proteases of FMDV and Human Rhinovirus (HRV). The experimental HRV-rupintrivir 3C protease complex, which served as a comparison, showed consistent and stable interactions. A bioinformatics approach using molecular docking, molecular dynamics simulations, and machine learning was used to examine the stability and flexibility of the protease-inhibitor complex. The results obtained show that the LGA docking method produces strong van der Waals interactions, but is less stable over time, while the Vina docking method provides a more stable and consistent binding profile. RMSF and hydrogen bond analysis confirmed the stability of Vina protease, in agreement with experimental findings showing potent activity of rupintrivir against HRV ($EC_{50} = 12$ nM) and inhibitory effect on FMDV 3C protease ($IC_{50} = 10.85$ μ M). Machine learning analysis with UMAP dimensionality reduction and cosine similarity showed different protease characteristics of each pose, with the Vina protease showing the highest dynamic similarity to the HRV 3C protease. These findings emphasize the importance of integrating computational methods to optimize inhibitor design for FMDV 3C protease. Future research should focus on experimental validation to further refine and confirm the therapeutic potential of rupintrivir and similar inhibitors.

Keywords: 3C protease, cosine similarity, docking site, *Picornaviridae*, rupintrivir

DINAMIKA DAN KESTABILAN RUPINTRIVIR PADA DUA SITUS PENAMBATAN BERBEDA DI PROTEASE 3C FMDV

MIKAEL KRISTIADI

Tesis
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister pada
Program Studi Biokimia

**PROGRAM STUDI BIOKIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi! Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tim Penguji pada Ujian Tesis:

- 1 Dr. Popi Asri Kurniatin, S.Si., Apt., M.Si.
- 2 Dr. Mega Safithri, S.Si., M.Si.



Judul Tesis : Dinamika dan Kestabilan Rupintrivir pada Dua Situs Penambatan Berbeda di Protease 3C FMDV
Nama : Mikael Kristiadi
NIM : G8501231024

@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Prof. Dr. Dra. Laksmi Ambarsari, M.S.

Pembimbing 2:
Dr. Rini Madyastuti Purwono, Apt., S.Si., M.Si.

Pembimbing 3:
Dr. Inda Setyawati, S.T.P., M.Si.

Diketahui oleh

Ketua Program Studi:
Prof. Dr. drh. Hasim, DEA.
NIP 19610328 198601 1 002

Dekan Fakultas:
Dr. Berry Juliandi, S.Si., M.Si.
NIP 19601126 198601 2 001

Tanggal Ujian: 8 Agustus 2024

Tanggal Lulus:



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi! Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia-Nya sehingga usulan proposal penelitian tesis yang berjudul “Dinamika dan Kestabilan Rupintrivir pada Dua Situs Penambatan Berbeda di Protease 3C FMDV” ini berhasil diselesaikan. Penulisan usulan proposal penelitian tesis ini bertujuan untuk memenuhi syarat penelitian tesis untuk memperoleh gelar Magister pada Program Studi Biokimia. Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Prof. Dr. Dra. Laksmi Ambarsari, M.S., Dr. Rini Madyastuti Purwono, Apt., S.Si., M.Si., dan Dr. Inda Setyawati, S.T.P., M.Si., yang telah membimbing dan banyak memberi saran. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada keluarga, terutama papa, mama, serta teman-teman penulis, yakni Bang Aprijal Ghiyas Setiawan, S.Si., Matthew Martianus Henry, S.Kom., Nurul Khairani, S.Si., Fachrur Rizal Mahendra, S.Si., Alfari Andiqqa Muhammad, S.Si., Raisadiba Putri Bovani, M.Si., Raihan Permana Putra, M.Si., Gusnia Meilin Gholam, M.Si., serta teman-teman seperjuangan *fasttrack* dan rekan-rekan di Magister Biokimia yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan serta do’a. Tak lupa, penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada Dr. Eng. Wisnu Ananta Kusuma, S.T., M.T. dan Dr. Hendra Rahmawan, S.Kom., M.T. atas peminjaman akses dan penanganan kendala HPC DGX A100 yang digunakan dalam penelitian ini.

Semoga usulan penelitian ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Agustus 2024

Mikael Kristiadi

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang menggunakan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi! Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat	3
1.5 Hipotesis	3
II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Foot and Mouth Disease dan Pengobatan Terkini	4
2.2 Foot and Mouth Disease Virus	5
2.3 Human Rhinovirus	8
2.4 Rupintrivir dan Bukti Eksperimentalnya	8
2.5 <i>Machine Learning</i> dalam Bioinformatika	9
III METODE	11
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	11
3.2 Alat dan Bahan	11
3.3 Variabel Penelitian	11
3.4 Prosedur Kerja	11
3.5 Luaran dan Indikator Capaian yang Terukur di Setiap Tahapan Penelitian	15
3.6 Analisis Data	15
3.7 Penafsiran dan Penyimpulan Hasil	16
IV HASIL	17
4.1 Homologi Protease 3C FMDV dan HRV sebagai Pembanding dan Validasinya	17
4.2 Remodeling Struktur Protease 3C secara Komputasi	18
4.3 Situs dan Pose <i>Molecular Docking</i> Rupintrivir pada Protease 3C FMDV	19
4.4 Perubahan Dinamika dan Kestabilan Interaksi secara Struktural	20
4.5 Profil Energetika Interaksi Kompleks Protease-Rupintrivir	24
4.6 Dinamika Protease 3C selama Membentuk Kompleks	27
V PEMBAHASAN	29
5.1 Homologi Protease 3C FMDV dan HRV sebagai Pembanding dan Validasinya	29
5.2 Remodeling Struktur Protease 3C secara Komputasi	30
5.3 Situs dan Pose <i>Molecular Docking</i> Rupintrivir pada Protease 3C FMDV	31
5.4 Perubahan Dinamika dan Kestabilan Interaksi secara Struktural	32
5.5 Profil Energetika Interaksi Kompleks Protease-Rupintrivir	33
5.6 Perubahan Dinamika Internal Protease 3C ketika Membentuk Kompleks	35
VI SIMPULAN DAN SARAN	36
6.1 Simpulan	36
6.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37



LAMPIRAN

47

RIWAYAT HIDUP

51

@Hak cipta milik IPB University

IPB University

- Hak Cipta Dilindungi! Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



DAFTAR GAMBAR

1	Gejala klinis yang muncul pada sapi yang terinfeksi FMD (A) Air liur yang berlebihan dan vesikel yang pecah pada mulut (B) Lesi pada kaki (C) Lesi pada kelenjar susu (Ismail <i>et al.</i> 2023).	4
2	Pengorganisasian poliprotein FMDV dan protein-protein yang dihasilkannya (Q. Li <i>et al.</i> 2023).	6
3	Perbedaan mekanisme yang terjadi berdasarkan perbedaan jalur masuk FMDV ke dalam sel inang (Han <i>et al.</i> 2015).	7
4	Alur siklus hidup FMDV setelah terjadi infeksi dan masuk ke dalam sel epitel inang (Gao <i>et al.</i> 2016)	7
5	Pengorganisasian poliprotein HRV yang akan diproses lebih lanjut menjadi 2 jenis protein virus; struktural dan non-struktural (Jacobs <i>et al.</i> 2013).	8
6	Struktur rupintrivir dengan penamaan tiap gugus sampingnya yang menyerupai struktur peptida substrat protease 3C. Gugus P1 berupa cincin γ -laktam, P2 merupakan fluorofenilalanin, P3 menyerupai asam amino valin, P4 berupa struktur 5-metil-3-isoxazol, dan sebuah gugus α , β -ester tak jenuh di P1' (Lu <i>et al.</i> 2011).	9
7	Hasil <i>multiple sequence alignment</i> pada asam amino penyusun protease 3C FMDV dan HRV	17
8	Hasil <i>superimpose</i> struktur protease 3C FMDV (hijau) dan HRV (abu-abu). Pensejajaran menunjukkan kebanyakan perbedaan konformasi diperoleh dari daerah fleksibel dari kedua protease.	18
9	Nilai LDDT per posisi residu (pLDDT) dari kelima model yang dihasilkan oleh AlphaFold2 untuk struktur protease 3C (A) FMDV (B) HRV. Model terbaik ditunjukkan oleh <i>lineplot</i> "rank_1" untuk tiap struktur.	18
10	Kualitas model hasil remodel dengan AlphaFold2 dilihat dari kemiripannya dengan struktur eksperimental kristalografi yang diperoleh melalui proses <i>superimpose</i> (A) FMDV (B) HRV. Secara berurutan, nilai RMSD yang diperoleh keduanya adalah 0.279 dan 0.294 Å.	19
11	Analisis komparasi pose pengikatan rupintrivir pada protease 3C FMDV (hijau) dan HRV (abu-abu) dengan residu-residu kunci kedua protease diwarnai dengan warna yang lebih gelap dan ditampilkan dalam visual <i>stick</i> . Rupintrivir pada situs LGA (jingga) terletak lebih jauh dengan residu-residu kunci dibandingkan dengan rupintrivir di situs Vina (ungu).	20
12	<i>Lineplot</i> nilai RMSF hasil simulasi MD untuk kompleks protease 3C-rupintrivir (A) RMSF dari pose <i>docking</i> LGA (jingga), pose <i>docking</i> Vina (biru), apo-protease FMDV 3C (magenta), dan (B) pose eksperimental untuk kompleks protease 3C HRV-rupintrivir (hijau tua) dan apo-protease 3C HRV (abu-abu).	21
13	Perhitungan jarak antara (A) atom F (situs LGA), atom H202 (situs Vina) pada rupintrivir dan residu katalitik His-47, (B) atom F (situs LGA), H303 (situs Vina) dan residu katalitik Asp-85, (C) serta atom H2 (situs LGA), atom H22 (situs Vina) dan residu β -ribbon Ser-143, (D)	

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang menggunakan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
@Hak cipta milik IPB University

atom H9 pada rupintrivir dan residu katalitik His-40, (E) atom H11 dan residu katalitik Glu-71, (F) dan atom H26 serta residu β -ribbon Ser-128. Perhitungan jarak didasarkan pada jarak atom terdekat pada setiap ligan dan residu. 22

14 Jumlah ikatan hidrogen (H-bond) yang terbentuk diamati sebagai salah satu parameter kestabilan interaksi protease dengan rupintrivir. Terlihat bahwa H-bond terbanyak dihasilkan oleh protease LGA disusul oleh protease Vina dan HRV. 23

15 Perbandingan pengikatan rupintrivir dengan protease 3C FMDV hasil simulasi MD sebelum dan sesudah 300 ns menggunakan metode *docking* (A) LGA dan (B) Vina. Residu utama yang terlibat dalam pengikatan, seperti His-47, Asp-85, dan Ser-143, diberi label untuk menunjukkan lokasi pengikatan berbeda antara LGA dan Vina. 23

16 Analisis energi pengikatan rupintrivir dengan protease 3C menggunakan metode MM/GBSA dengan *cut-off* 3 Å pada 15000 frame. Fluktuasi energi pengikatan bebas antara kompleks protease 3C FMDV-rupintrivir yang diprediksi pada situs LGA (biru) dan Vina (jingga), dan situs eksperimental protease 3C HRV (hijau). 24

17 Jenis interaksi yang dominan terjadi antara kompleks protease rupintrivir-FMDV 3C yang diprediksi dengan pose LGA (biru) dan Vina (jingga), dan pose eksperimental protease 3C HRV (hijau). 25

18 Kontribusi energi pengikatan bebas per residu (dalam kkal/mol) dalam kompleks protease FMDV 3C-rupintrivir seperti yang diperkirakan dengan metode *docking*, masing-masing (A) LGA dan (B) Vina. 26

19 Perubahan konformasi rupintrivir dan residu penting dalam energi pengikatan bebas selama simulasi MD (A) Cys-194 dan rupintrivir (situs LGA) 0 ns (B) Cys-194 dan rupintrivir 300 ns (C) Ala-161 dan rupintrivir (situs Vina) 0 ns (D) Ala-161 dan rupintrivir 300 ns. 26

20 Plot kepadatan probabilitas fitur menunjukkan jarak distribusi setiap fitur untuk Vina, LGA, dan protease 3C HRV yang tertambat rupintrivir (pose eksperimental). Probabilitas menunjukkan kemungkinan munculnya nilai setiap fitur. 28

21 Perbandingan distribusi UMAP untuk protease 3C HRV yang tertambat rupintrivir (pose eksperimental) dan prediksi pose *docking* (LGA dan Vina) pada protease FMDV 3C. 28

DAFTAR LAMPIRAN

1 Bagan Alir Penelitian 49

2 Ukuran *grid box* AutoDock4 untuk metode *docking* Lamarckian Genetic Algorithm 49

3 Ukuran *grid box* YASARA Structure untuk metode *docking* Vina 49

4 Interaksi awal yang diperoleh dari kompleks protease 3C FMDV-rupintrivir hasil *docking* (A) LGA, (B) Vina, serta (C) kompleks protease 3C HRV-rupintrivir. 50