



Identifikasi Mekanisme Molekuler Senyawa Bioaktif Peptida Laut sebagai Kandidat Inhibitor Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE)

(Identification of molecular mechanisms of marine bioactive peptides as candidates for Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) inhibitors)

Taufik Muhammad Fakh* & Mentari Luthfika Dewi

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Ranga Gading No. 8, Tamansari, Kec. Bandung Wetan, Kota Bandung, Jawa Barat 40116

ABSTRACT: Marine peptide bioactive compounds are currently the focus of research because they have unique properties. One important biological roles of these peptide compounds is an antihypertensive agent against Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) activity. There are several peptide compounds that have been proved to inhibit ACE receptors, such as peptide compounds produced by sea cucumbers (*Acaudina molpadioides*), blue shellfish (*Mytilus edulis*), and tuna fish (*Thunnini*). In this research, identification and evaluation of interactions that occur between peptide compounds with ACE receptors were carried out using protein-peptide docking methods. Sequencing of peptide compounds was modeled using PEP-FOLD server. The best conformation was chosen to explore the interaction of ACE receptor macromolecules using PatchDock software. Interactions that occur were observed further using BIOVIA Discovery Studio 2020 software. Based on the results of protein-peptide docking, blue shellfish peptide compounds and tuna fish had a good affinity for the ACE receptor, in which the ACE score were -391.62 kJ/mol and -516.56 kJ/mol, respectively. Thus, the marine peptide bioactive compound is predicted to be a promising candidate for peptide-based ACE receptor inhibitors.

Keywords: antihypertensive; marine bioactive peptides; Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) inhibitors; inhibitory pattern; protein-peptide docking.

ABSTRAK: Senyawa bioaktif peptida laut saat ini menjadi fokus penelitian karena memiliki sifat yang unik. Salah satu peran biologis penting dari senyawa peptida tersebut adalah sebagai agen antihipertensi terhadap aktivitas *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE). Terdapat beberapa senyawa peptida yang telah terbukti mampu menghambat reseptor ACE, seperti senyawa peptida yang dihasilkan oleh teripang (*Acaudina molpadioides*), kerang biru (*Mytilus edulis*), dan ikan tuna (*Thunnini*). Dalam penelitian ini dilakukan identifikasi dan evaluasi terhadap interaksi yang terjadi antara senyawa peptida dengan reseptor ACE menggunakan metode penambatan molekuler berbasis protein-peptida. *Sequencing* senyawa peptida dimodelkan terlebih dahulu menggunakan server PEP-FOLD. Konformasi terbaik dipilih untuk dilakukan studi interaksi terhadap makromolekul reseptor ACE menggunakan *software* PatchDock. Interaksi yang terjadi diamati lebih lanjut menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio 2020. Berdasarkan hasil dari penambatan molekuler berbasis protein-peptida, senyawa peptida kerang biru dan ikan tuna memiliki afinitas yang baik terhadap reseptor ACE, yaitu dengan ACE *score* masing-masing adalah $-391,62$ kJ/mol dan $-516,56$ kJ/mol. Dengan demikian, senyawa bioaktif peptida laut tersebut diprediksi dapat dipilih sebagai kandidat inhibitor reseptor ACE berbasis peptida.

Kata kunci: antihipertensi; senyawa bioaktif peptida laut; inhibitor Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE); pola penghambatan; penambatan molekuler berbasis protein-peptida.

Pendahuluan

Lautan merupakan wilayah paling besar di bumi apabila dibandingkan dengan daratan yaitu dengan presentase mencapai 70%. Selain itu, laut juga kaya akan sumber daya alam, diantaranya senyawa bioaktif yang terdapat dalam berbagai organisme seperti ikan, kerang, moluska, gastropoda, sefalopoda, krustasea, dan ekinodermata, yang secara signifikan berkontribusi pada pengembangan ekonomi dan penelitian [1,2]. Organisme

laut hidup pada habitat yang kompleks dan kondisi ekstrim, seperti salinitas, tekanan, suhu, dan iluminasi sehingga mampu menghasilkan berbagai macam metabolit sekunder yang tidak dapat ditemukan di tempat lain [2]. Di samping itu, organisme laut juga bermanfaat dalam bidang kefarmasian karena berbagai aktivitas yang dimilikinya, diantaranya aktivitas antihipertensi [3].

Article history

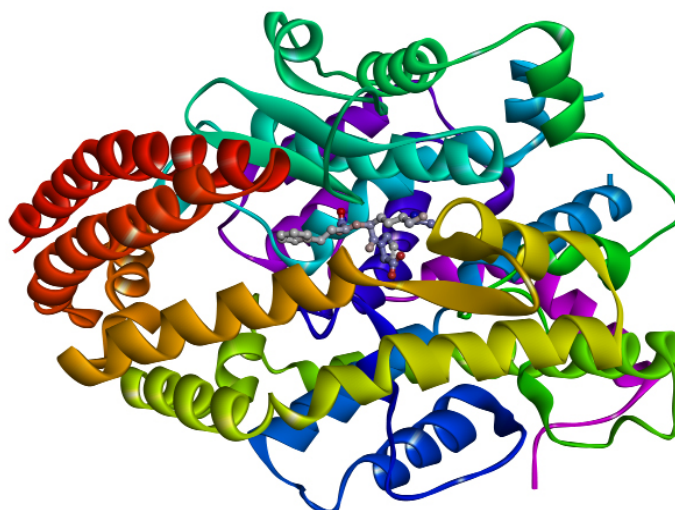
Received: 14 Mar 2020
Accepted: 22 April 2020
Published: 30 April 2020

Access this article



*Corresponding Author: Taufik Muhammad Fakh

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Ranga Gading No. 8, Kota Bandung, Jawa Barat 40116 | Email: taufikmuhammadf@gmail.com



Gambar 1. Struktur kristal makromolekul *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) yang membentuk kompleks dengan lisinopril

Hipertensi adalah penyakit kronis yang paling umum dan merupakan faktor penting dalam perkembangan patologi kardiovaskular. Jumlah kematian tahunan akibat komplikasi hipertensi telah mencapai sekitar 9,4 juta di seluruh dunia [4], terhitung sekitar 55% dari semua kematian akibat penyakit kardiovaskular [5]. *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) merupakan enzim yang memainkan peranan fisiologis penting dalam regulasi tekanan darah perifer dan keseimbangan elektrolit. Enzim ini juga mampu meningkatkan produksi angiotensin II oleh sistem renin-angiotensin (RAS) [6] dan menurunkan tingkat bradikinin yang diproduksi oleh sistem kallikrein-kinin (KKS) [7]. Oleh karena itu, kunci untuk pengobatan dan pencegahan hipertensi salah satunya dengan penghambatan aktivitas ACE [8].

Dalam pengembangan kandidat obat untuk mengendalikan tekanan darah tinggi, ACE inhibitor dan penghambat reseptor angiotensin saat ini digunakan secara klinis dalam pengobatan berbagai penyakit kardiovaskular [9]. Akan tetapi, obat-obatan sintesis seperti captopril, lisinopril, dan enalapril telah terbukti memiliki efek samping tertentu seperti batuk kering, ruam pada kulit, kehilangan indra perasa, dan edema angioneurotik [10,11]. Karena efek samping yang merugikan ini, terdapat kecenderungan yang mendorong pengembangan ACE inhibitor alami.

Beberapa tahun terakhir, telah banyak dilakukan penelitian terhadap beberapa senyawa bioaktif peptida laut yang memiliki aktivitas sebagai ACE inhibitor, diantaranya dihasilkan dari organisme laut seperti teripang (*Acaudina molpadioides*) [12], kerang biru (*Mytilus edulis*) [13], dan ikan tuna (*Thunnini*) [14]. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi interaksi molekuler yang terjadi antara senyawa bioaktif peptida laut terhadap ACE secara *in silico* sehingga

diharapkan dapat dijadikan acuan dalam pengembangan antihipertensi berbasis peptida.

Metode Penelitian

Senyawa Uji

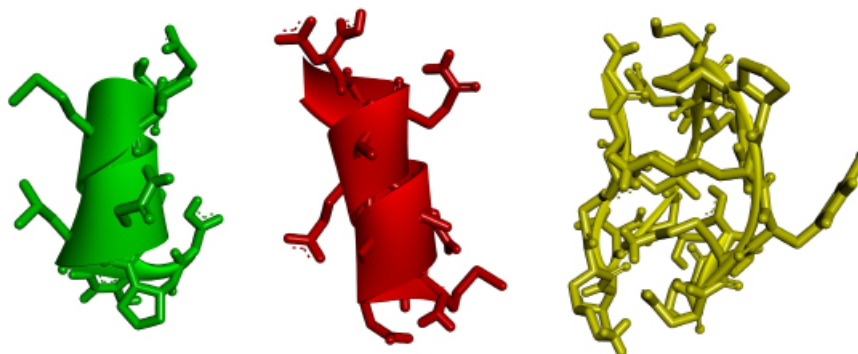
Senyawa uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa bioaktif peptida laut yang memiliki aktivitas terhadap *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) dan telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya [12–14]. Sekuensing dari senyawa tersebut antara lain MEGAQEAQGD berasal dari teripang (*Acaudina molpadioides*), EVMAGNLYPG berasal dari kerang biru (*Mytilus edulis*), dan GDLGKTTTIVSNWSPPKYKDTP berasal dari ikan tuna (*Thunnini*) [15].

Makromolekul Reseptor

Makromolekul yang digunakan dalam penelitian ini merupakan struktur kristal reseptor *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) yang membentuk kompleks dengan lisinopril. Reseptor tersebut diperoleh dari web Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>) dengan kode PDB 1O86 dan memiliki resolusi 2 Å (Gambar 1) [16].

Pemodelan Senyawa Uji

Pemodelan senyawa uji yaitu molekul bioaktif peptida laut dilakukan menggunakan server PEP-FOLD (<http://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/PEP-FOLD/>) (Gambar 2). PEP-FOLD merupakan suatu *software* yang digunakan untuk pemodelan *sequencing* peptida dengan jumlah asam amino antara 9 sampai 25 menjadi konformasi 3D secara *de novo* [17].



Gambar 2. Senyawa bioaktif peptida laut yang berasal dari kerang biru (hijau), teripang (merah), dan ikan tuna (kuning)

Preparasi Makromolekul

Struktur makromolekul reseptor yang telah diunduh dari web Protein Data Bank kemudian dipreparasi terlebih dahulu menggunakan *software* MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock 4.2. Preparasi makromolekul dilakukan dengan menghilangkan molekul air dan ligan alami, serta menambahkan atom hidrogen polar dan menghitung muatan parsial Kollman [18].

Identifikasi Sisi Pengikatan Makromolekul

Makromolekul target yang telah dipreparasi kemudian diidentifikasi situs pengikatan yang paling bertanggung jawab terhadap aktivitas biologis menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio 2020 [19]. Lisinopril yang berperan sebagai ligan alami reseptor *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) digunakan untuk memprediksi sisi aktif dari reseptor tersebut.

Penambatan Molekuler Berbasis Protein-Peptida

Penambatan molekuler dilakukan menggunakan algoritma PatchDock untuk mengidentifikasi interaksi antara reseptor *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) dan senyawa bioaktif peptida laut. Jarak permukaan makromolekul dan peptida dibatasi dengan radius maksimum 4.0 Å. Parameter yang digunakan dalam simulasi ini berdasarkan representasi bentuk molekul, bagian

sisi aktif reseptor target, serta pemilihan dan penilaian. Simulasi penambatan molekuler berbasis protein-peptida dilakukan secara efisien tanpa ikatan molekul yang rigid [20].

Analisis Hasil Penambatan Molekuler

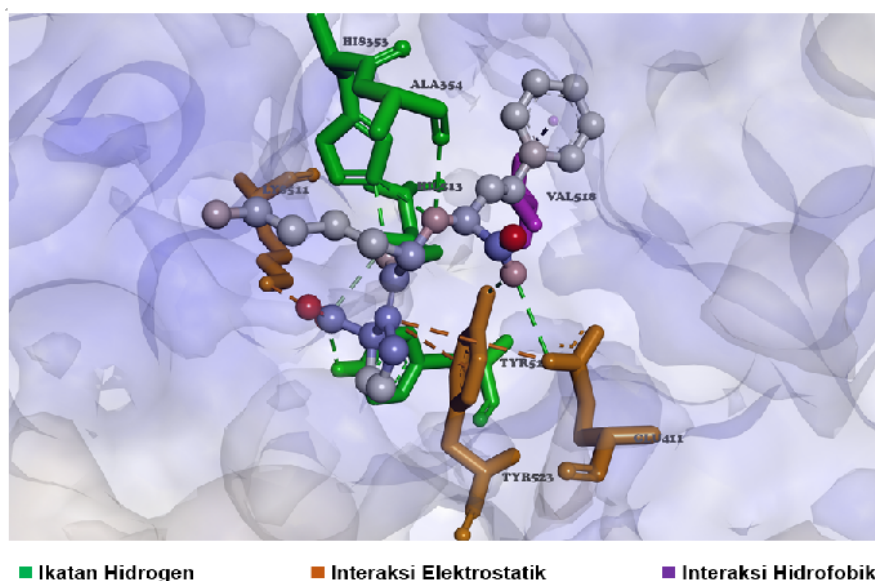
Interaksi protein-peptida antara reseptor *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) dan senyawa bioaktif peptida laut dianalisis dan ditentukan berdasarkan *Atomic Contact Energy* (ACE) *score* [21]. Kemudian pengamatan lebih lanjut dilakukan terhadap residu asam amino yang berperan dalam interaksi protein-peptida menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio 2020.

Hasil dan Diskusi

Terdapat banyak senyawa bioaktif peptida laut yang telah berhasil dilakukan karakterisasi, preparasi, dan purifikasi pada penelitian sebelumnya. Teknik pembuatan peptida bioaktif laut tersebut menggunakan proses sintesis organik, *Microwave Assisted Extraction* (MAE), hidrolisis kimia, dan hidrolisis enzim. Kemudian dilanjutkan dengan tahapan pemurnian peptida yang meliputi kromatografi eksklusi gel, kromatografi penukar ion, dan kromatografi cair kinerja tinggi. Diantara senyawa bioaktif tersebut terdapat

Tabel 1. Nilai energi sOPEP (*Optimized Potential for Efficient Structure Prediction*) senyawa bioaktif peptida laut

Organisme	Sekuensing Senyawa Bioaktif Peptida Laut	Energi sOPEP
Teripang (<i>Acaudina molpadioides</i>)	MEGAQEAQGD	-7,40
Kerang biru (<i>Mytilus edulis</i>)	EVMAGNLYPG	-8,33
Ikan tuna (<i>Thunnini</i>)	GDLGKTTVSNWSPPKYKDTP	-16,71



Gambar 3. Interaksi sisi aktif pengikatan reseptor *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) terhadap lisinopril

beberapa senyawa bioaktif peptida laut yang memiliki aktivitas terhadap *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE), seperti MEGAQEAQGD berasal dari teripang (*Acaudina molpadioides*), EVMAGNLYPG berasal dari kerang biru (*Mytilus edulis*), dan GDLGKTTTVSNWSPPKYKDTP berasal dari ikan tuna (*Thunnini*) [15].

Dalam penelitian ini dilakukan identifikasi terhadap interaksi yang terlibat antara beberapa senyawa bioaktif peptida laut dengan reseptor target ACE secara *in silico*. Model konformasi peptida terbaik dipilih berdasarkan energi sOPEP (*Optimized Potential for Efficient Structure Prediction*) yang merupakan energi yang terintegrasi dalam server PEP-FOLD [22,23]. Energi sOPEP menggambarkan konformasi struktur peptida yang dimodelkan mendekati keadaan aslinya sehingga diharapkan ketika berinteraksi dengan reseptor target dapat mencapai stabilitas yang optimum. Berdasarkan hasil pemodelan yang terdapat pada Tabel 1 dapat diprediksi bahwa ketiga senyawa peptida mampu berinteraksi dengan reseptor ACE.

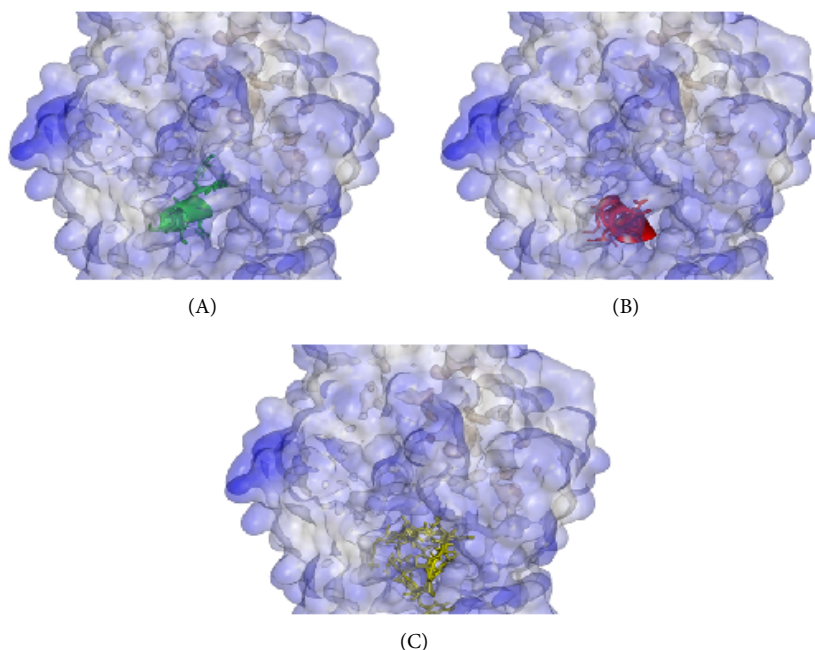
Makromolekul *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE)

dipilih dan dipreparasi sebagai target untuk beberapa senyawa bioaktif peptida laut yang sebelumnya telah dimodelkan. Preparasi reseptor target dilakukan untuk memastikan bahwa interaksi antara reseptor ACE dengan beberapa senyawa peptida dapat membentuk ikatan yang stabil. Selain itu, lisinopril yang telah membentuk kompleks dengan ACE dijadikan senyawa pembanding untuk mengamati afinitas terbaik.

Di samping preparasi makromolekul, identifikasi terhadap sisi aktif dilakukan agar dapat mengetahui lebih jauh mengenai karakteristik dari area pengikatan protein-peptida pada reseptor ACE. Gambar 3 menunjukkan interaksi yang terjadi antara ACE dengan lisinopril, yang meliputi 8 ikatan hidrogen (dengan His353, Ala354, Glu411, Lys511, His513, Tyr520, dan Tyr523), 3 interaksi elektrostatik (dengan Glu411, Lys511, dan Tyr523), dan 1 interaksi hidrofobik (dengan Val518). Berdasarkan fenomena tersebut maka dapat diprediksi bahwa asam amino tersebut berperan sebagai penyusun sisi aktif dari ACE sebagai makromolekul target.

Tabel 2. Energi bebas ikatan hasil penambatan molekuler berbasis protein-peptida

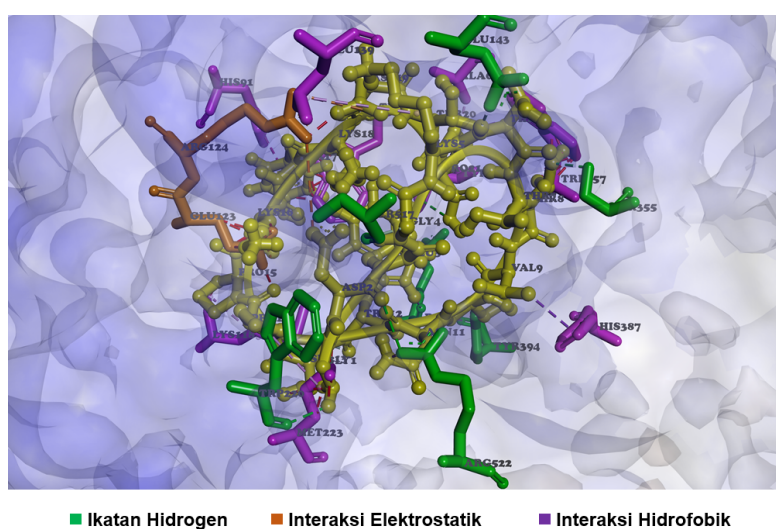
Senyawa Uji	PacthDock score	ACE score (kJ/mol)
Lisinopril	6002	-277,78
MEGAQEAQGD	8610	702,16
EVMAGNLYPG	8958	-391,62
GDLGKTTTVSNWSPPKYKDTP	9690	-516,56



Gambar 4. Konformasi senyawa peptida (A) kerang biru, (B) teripang, dan (C) ikan tuna pada sisi aktif *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE)

Penambatan molekuler berbasis protein-peptida menggunakan *software* PatchDock dilakukan untuk mengamati afinitas terbaik diantara ketiga senyawa bioaktif peptida laut, serta mengidentifikasi interaksi yang terlibat terhadap reseptor target *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE). Model dengan konformasi terbaik hasil penambatan molekuler dipilih berdasarkan PatchDock *score*, kemudian ketiga kompleks senyawa bioaktif peptida laut dibandingkan berdasarkan *Atomic Contact Energy* (ACE) *score* [21]. PatchDock *score* merupakan nilai komplementaritas bentuk geometris dari suatu sistem kompleks, sedangkan ACE *score* mendefinisikan energi

desolvasi atom sehingga keduanya berpengaruh terhadap afinitas dan interaksi dari suatu sistem [24,25]. Tabel 2 menunjukkan bahwa senyawa peptida yang berasal dari kerang biru dan ikan tuna memiliki afinitas yang lebih baik apabila dibandingkan dengan lisinopril, yaitu dengan ACE *score* masing-masing adalah $-391,62$ kJ/mol dan $-516,56$ kJ/mol. Hal tersebut berbeda dengan senyawa bioaktif peptida laut yang berasal dari teripang yang memiliki ACE *score* positif yaitu $702,16$ kJ/mol. Fenomena ini dapat disebabkan karena terdapat interaksi yang tidak diinginkan (*unfavorable bond*) antara senyawa peptida terhadap target reseptor [26].



Gambar 5. Interaksi antara senyawa bioaktif peptida ikan tuna terhadap sisi aktif *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE)

Analisis lebih lanjut dilakukan terhadap visualisasi dari kompleks protein-peptida. Berdasarkan [Gambar 4](#) dapat diamati bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan karena ketiga senyawa bioaktif peptida laut terdapat pada bagian sisi aktif pengikatan reseptor *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE). Akan tetapi apabila dilakukan perbandingan interaksi, senyawa peptida yang berasal dari ikan tuna memiliki interaksi yang lebih banyak dibandingkan senyawa peptida yang berasal dari teripang. Seperti yang ditunjukkan pada [Gambar 5](#), interaksi yang terbentuk dari kompleks peptida ikan tuna dengan ACE meliputi 10 ikatan hidrogen (dengan Lys118, Glu143, Trp220, Met223, Ser355, Tyr360, Tyr394, Arg402, Ser517, dan Arg522), 3 interaksi elektrostatik (dengan Glu123 dan Arg124), dan 10 interaksi hidrofobik (dengan Trp59, Ala63, His91, Lys118, Leu139, Met223, Trp357, Tyr360, dan His387). Sementara, interaksi yang terbentuk antara senyawa peptida teripang dan ACE, antara lain hanya 3 ikatan hidrogen (dengan Asp121, Glu143, dan Ser222) dan 5 interaksi hidrofobik (dengan Leu81, Leu139, Trp220, dan Pro519). Hal tersebut membuktikan bahwa ACE *score* positif dari kompleks peptida teripang dan ACE dapat disebabkan karena tidak adanya interaksi elektrostatik yang terbentuk [\[27\]](#).

Kesimpulan

Pada penelitian ini telah berhasil dilakukan identifikasi dan evaluasi interaksi molekuler antara senyawa bioaktif peptida laut dengan reseptor target *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) secara *in silico*. Berdasarkan hasil penambatan molekuler berbasis protein peptida diperoleh senyawa peptida yang berasal dari kerang biru dan ikan tuna memiliki afinitas yang baik terhadap reseptor ACE yaitu dengan ACE *score* masing-masing adalah $-391,62$ kJ/mol dan $-516,56$ kJ/mol. Dengan demikian, kedua senyawa peptida tersebut memiliki potensi sebagai kandidat inhibitor ACE.

Referensi

- [1]. Destoumieux-Garzón D, Rosa RD, Schmitt P, Barreto C, Vidal-Dupiol J, Mitta G, et al. Antimicrobial peptides in marine invertebrate health and disease. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2016; 371(1695):20150300. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0300>
- [2]. Hamed I, Özogul F, Özogul Y, Regenstein JM. Marine Bioactive Compounds and Their Health Benefits: A Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2015;14(4):446-65. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12136>
- [3]. Lordan S, Ross RP, Stanton C. Marine bioactives as functional food ingredients: Potential to reduce the incidence of chronic diseases. *Marine Drugs*. 2011;9(6):1056-100. <https://doi.org/10.3390/md9061056>

- [4]. Yu F, Zhang Z, Luo L, Zhu J, Huang F, Yang Z, et al. Identification and molecular docking study of a novel angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptide derived from enzymatic hydrolysates of cyclina sinensis. *Mar Drugs*. 2018;16(11):411. <https://doi.org/10.3390/md16110411>
- [5]. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)
- [6]. Heidari F, Vasudevan R, Mohd Ali SZ, Ismail P, Arkani M. RAS Genetic Variants in Interaction with ACE Inhibitors Drugs Influences Essential Hypertension Control. *Arch Med Res*. 2017;48(1):88-95. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.003>
- [7]. Regoli D, Gobeil F. Critical insights into the beneficial and protective actions of the kallikrein-kinin system. *Vasc Pharmacol*. 2015;64:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2014.12.003>
- [8]. Zhang P, Roytrakul S, Suthewattananonda M. Production and purification of glucosamine and angiotensin-I converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from mushroom hydrolysates. *J Funct Foods*. 2017;36:72-83. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.06.049>
- [9]. Igc R, Behnia R. Pharmacological, Immunological, and Gene Targeting of the Renin-Angiotensin System for Treatment of Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2007;13(12):1199-214. <https://doi.org/10.2174/138161207780618876>
- [10]. Elavarasan K, Shamasundar BA, Badii F, Howell N. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory activity and structural properties of oven- and freeze-dried protein hydrolysate from fresh water fish (*Cirrhinus mrigala*). *Food Chem*. 2016;206:210-6. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.03.047>
- [11]. Acharya KR, Sturrock ED, Riordan JF, Ehlers MRW. ACE revisited: A new target for structure-based drug design. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003;2(11):891-902. <https://doi.org/10.1038/nrd1227>
- [12]. Zhao Y, Li B, Dong S, Liu Z, Zhao X, Wang J, et al. A novel ACE inhibitory peptide isolated from *Acaudina molpadioidea* hydrolysate. *Peptides*. 2009;30(6):1028-33. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.03.002>
- [13]. Je JY, Park PJ, Byun HG, Jung WK, Kim SK. Angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory peptide derived from the sauce of fermented blue mussel, *Mytilus edulis*. *Bioresour Technol*. 2005;96(14):1624-9. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2005.01.001>
- [14]. Lee SH, Qian ZJ, Kim SK. A novel angiotensin I converting enzyme inhibitory peptide from tuna frame protein hydrolysate and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Food Chem*. 2010;118(1):96-102. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.04.086>
- [15]. Wang X, Yu H, Xing R, Li P. Characterization, Preparation, and Purification of Marine Bioactive Peptides. *BioMed Research International*. 2017;2017:9746720. <https://doi.org/10.1155/2017/9746720>
- [16]. Natesh R, Schwager SLU, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Nature*. 2003;421(6922):551-4. <https://doi.org/10.1038/nature01370>
- [17]. Chavan SG, Deobagkar DD. An in silico insight into novel therapeutic interaction of LTNF peptide-LT10 and design of structure based peptidomimetics for putative anti-diabetic activity. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0121860. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121860>
- [18]. Kurniawan F, Miura Y, Kartasmita RE, Mutalib A, Yoshioka N, Tjahjono DH. In silico study, synthesis, and cytotoxic activities of porphyrin derivatives. *Pharmaceuticals*. 2018;11(1):8. <https://doi.org/10.3390/ph11010008>
- [19]. Kemmish H, Fasnacht M, Yan L. Fully automated antibody structure prediction using BIOVIA tools: Validation study. *PLoS One*. 2017;12(5): e0177923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177923>
- [20]. Aruleba RT, Adekiya TA, Oyinloye BE, Kappo AP. Structural Studies of Predicted Ligand Binding Sites and Molecular Docking Analysis of Slc2a4 as a Therapeutic Target for the Treatment of Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):386. <https://doi.org/10.3390/ijms19020386>

- [21]. Sathya D, Rajeswari VD. In Silico docking analysis of bioactive compounds from Chinese medicine Jinqi Jiangtang Tablet(IJTT) using Patch Dock. *J Chem Pharm Res.* 2016;8(5):15-21.
- [22]. Thévenet P, Shen Y, Maupetit J, Guyon F, Derreumaux P, Tufféry P. PEP-FOLD: An updated de novo structure prediction server for both linear and disulfide bonded cyclic peptides. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(1):288-93. <https://doi.org/10.1093/nar/gks419>
- [23]. Shen Y, Maupetit J, Derreumaux P, Tufféry P. Improved PEP-FOLD approach for peptide and miniprotein structure prediction. *J Chem Theory Comput.* 2014;10(10):4745-58. <https://doi.org/10.1021/ct500592m>
- [24]. Guo F, Li SC, Wang L, Zhu D. Protein-protein binding site identification by enumerating the configurations. *BMC Bioinformatics.* 2012;13:158. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-13-158>
- [25]. Zhang C, Vasmatzis G, Cornette JL, DeLisi C. Determination of atomic desolvation energies from the structures of crystallized proteins. *J Mol Biol.* 1997;267(3):707-26. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0859>
- [26]. Veeraragavan V, Radhakrishnan N, Chidambaram R. Predicting the biodegradability nature of imidazole and its derivatives by modulating two histidine degradation enzymes (urocanase and formiminoglutamase) activities. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(11):383-6. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i11.20999>
- [27]. Norel R, Sheinerman F, Petrey D, Honig B. Electrostatic contributions to protein-protein interactions: Fast energetic filters for docking and their physical basis. *Protein Sci.* 2008;10(11):2147-61. <https://doi.org/10.1110/ps.12901>



Copyright © 2020 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)