



Identifikasi Determinan Molekul Interaksi STK630921 pada Interleukin-17A

(Molecular determinants identification of STK630921 interaction to Interleukin-17A)

Fransiscus Deddy Riandono*, Enade Perdana Istyastono

Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Krodan, Maguwoharjo, Kec. Depok, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta

ABSTRACT: Interleukin-17A (IL-17A) is a pro-inflammatory cytokine that is involved in the pathogenesis of several diseases, including psoriasis, rheumatoid arthritis, cancer, diabetes, and end-stage kidney disease. Increased serum levels of IL-17A provide a clue of the association between IL-17A in the incidence of diabetic nephropathy. This association was also clarified by the finding that inhibition of IL-17A activity can reduce albuminuria, kidney injury and can delay the progression of diabetic nephropathy. This role of IL-17A makes it a potential target of choice for the treatment of diabetic nephropathy, which so far relies on optimal control of the renin-angiotensin system. This study aims to identify the molecular determinants of the STK630921 interaction to IL-17A. The experiment was conducted by docking the STK630921 molecule to the protein IL-17A, followed by molecular dynamics simulation for 15 ns. Identification of molecular determinants was carried out using the PyPLIF-HIPPOS software on the molecular dynamics simulation results. This study succeeded in identifying amino acids that play an important role, namely His29, Trp67, Asn27, Lys114 and Glu95 with aromatic interactions and hydrogen interactions as the types of interactions that play an important role in the activity of STK630921 in the protein structure of 4HR9.

Keywords: molecular determinants; STK 630921; Interleukin-17A.

ABSTRAK: Interleukin-17A (IL-17A) merupakan sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit, antara lain psoriasis, rheumatoid arthritis, kanker, diabetes dan penyakit ginjal stadium akhir. Peningkatan kadar serum IL-17A memberikan petunjuk adanya keterkaitan antara IL-17A pada kejadian nefropati diabetik. Keterkaitan ini juga diperjelas dengan temuan bahwa penghambatan aktivitas IL-17A dapat menurunkan albuminuria, cedera ginjal dan menunda perkembangan nefropati diabetik. Peranan IL-17A ini menjadikannya sebagai pilihan target potensial terapi nefropati diabetik yang sejauh ini bertumpu pada pengendalian optimal sistem renin angiotensin. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi determinan molekul interaksi STK630921 pada IL-17A. Penelitian dilakukan dengan penambatan molekul STK630921 pada protein IL-17A, dilanjutkan dengan simulasi dinamika molekul selama 15 ns. Identifikasi determinan molekul dilakukan menggunakan bantuan perangkat lunak PyPLIF-HIPPOS terhadap hasil simulasi dinamika molekul. Penelitian ini berhasil mengidentifikasi asam-asam amino yang berperan penting yaitu His29, Trp67, Asn27, Lys114 dan Glu95 dengan interaksi aromatik dan interaksi hidrogen sebagai jenis interaksi yang berperan pada aktivitas STK630921 pada struktur protein 4HR9.

Kata kunci: determinan molekul; STK 630921; Interleukin-17A.

Pendahuluan

Interleukin-17A (IL-17A) adalah anggota famili IL-17, yang terdiri dari enam sitokin (IL-17A hingga IL-17F), di mana IL-17A dan IL-17F merupakan isoform utama. Anggota famili IL-17 merupakan sitokin pro-inflamasi kuat yang terutama disekresikan oleh sel Th17, selain juga diproduksi oleh sel lain termasuk sel NK, makrofag, neutrofil, sel-sel dendritik dan sel mast [1]. Patogenisitas IL-17 telah ditemukan pada beberapa penyakit, antara lain psoriasis [2], rheumatoid arthritis [3], kanker [4], diabetes [5] dan penyakit ginjal stadium akhir [6]. Kadar serum beberapa sitokin terkait Th17, termasuk IL-17A dan IL-21, ditemukan lebih tinggi pada pasien diabetes

dibandingkan dengan kontrol [7]. Kadar CD4+, CXCR5+, PD-1+, sel T *helper* serta IL-6 dan IL-17 dalam plasma pada pasien dengan nefropati diabetik juga ditemukan lebih besar dibandingkan dengan kontrol yang sehat [8]. Lebih jauh, ditemukan bahwa blokade terhadap IL-17A dapat menurunkan albuminuria dan cedera ginjal pada nefropati diabetik [9].

Nefropatidia betik merupakan komplikasi mikrovaskuler yang signifikan pada penyakit diabetes. Sekitar sepertiga dari pasien diabetes mengalami mikroalbuminuria setelah 15 tahun durasi penyakit dan tidak kurang dari setengahnya

Article history

Received: 19 Nov 2021

Accepted: 16 May 2021

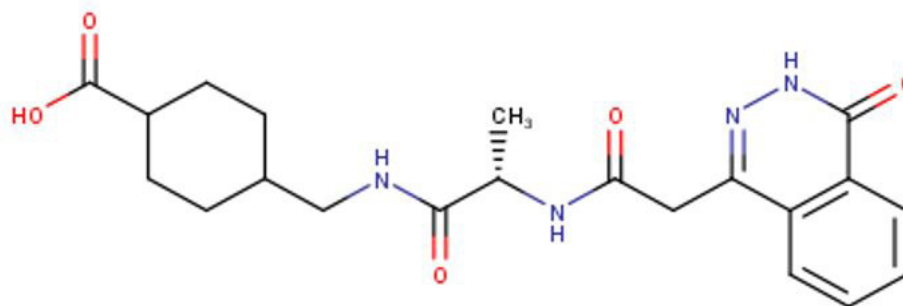
Published: 27 Juli 2022

Access this article



*Corresponding Author: Fransiscus Deddy Riandono

Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Krodan, Maguwoharjo, Kec. Depok, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, 55281 | Email: riandono@gmail.com



Gambar 1. Struktur molekul STK630921

mengalami perkembangan menjadi nefropati [10,11]. Penatalaksanaan nefropati diabetik saat ini bertumpu pada kontrol optimal sistem renin-angiotensin, menggunakan obat golongan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) atau *angiotensin II receptor* (ARB) [12].

Upaya penemuan molekul kecil yang dapat menghambat aktivitas IL-17A telah dilakukan pada kasus *intervertebral disc disease* (IVD) berupa senyawa 4-[(N-[(4-okso-3,4-dihidro-1-ftalazinil)asetil]alanyl}amino)metil]sikloheksenakarboksilat atau lebih dikenal dengan STK630921 [13]. Secara *in vitro*, senyawa STK630921 ini dapat menekan ekspresi COX-2, IL-6, MMP-3 dan MMP-13 pada sel *nucleus pulposus* (NP). Struktur molekul STK630921 ditunjukkan pada [Gambar 1](#).

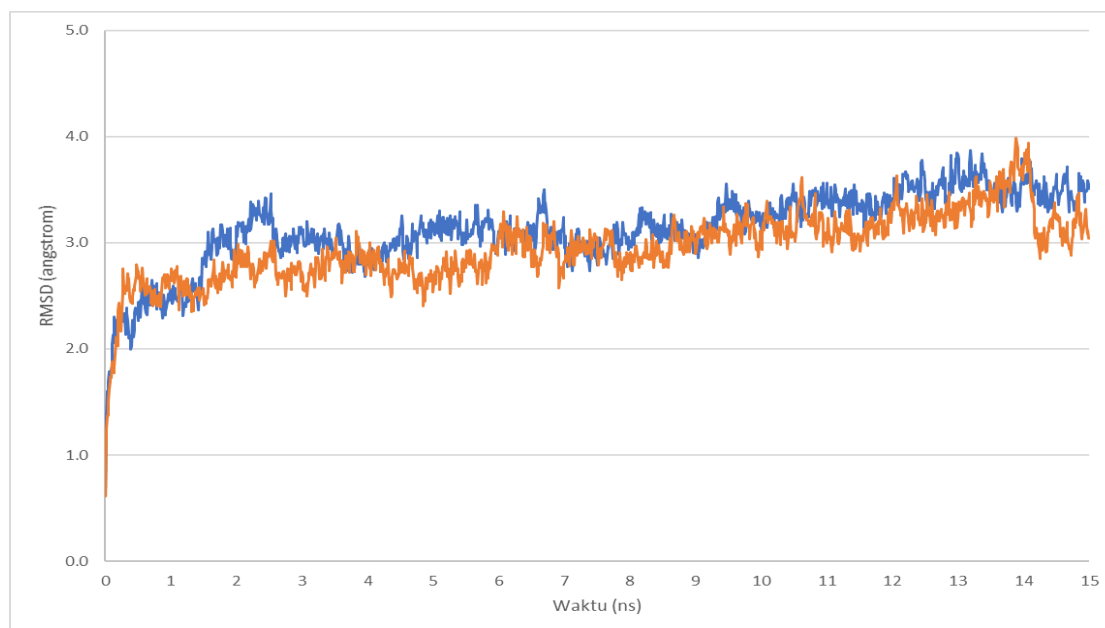
Struktur kristal IL-17A *Homo sapiens* sejauh ini yang

tersedia pada pangkalan data *RCSB Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) adalah sebanyak 15 struktur. Ke-15 struktur ini diperoleh dengan metode difraksi sinar X, yaituberturut turut dari yang terakhir ditemukan, 6WIR [14], 6WIO [14], 5N7W [15], 5VB9 [16], 5N92 [17], 5NAN [17], 5HI3 [18], 5HI5 [18], 5HI4 [18], 5HHV [19], 5HHX [19], 4QHU [20], 4HR9 [21], 4HSA [21] dan 2VXS [22]. Struktur yang pertama kali ditemukan adalah 2VXS pada tahun 2009 berupa kompleks berisi satu dimer IL-17A yang diapit dua fragmen antibodi. Struktur terakhir yaitu 6WIR yang ditemukan pada tahun 2020 [14] berupa kompleks yang tersusun dari satu dimer IL-17A, satu buah fragmen antibodi rantai berat dan satu buah fragmen antibodi rantai ringan. Dari ke-15 struktur kristal tersebut terdapat 3 struktur yang memiliki ligan unik yaitu struktur

Tabel 1. Residu-residu asam amino kantung ikatan 5HI3, 5HI4 dan 5HI5

5HI3 (A)	5HI3 (B)	5HI4 (A)	5HI4 (B)	5HI5 (A)	5HI5 (B)	Konsensus (A)	Konsensus (B)
Tyr62	Tyr62	Leu53	Tyr62	Tyr62	Asn36	Leu53	Asn36
Pro63	Pro63	Tyr62	Pro63	Pro63	Pro37	Tyr62*	Pro37
Ser64	Ser 64	Pro63	Ile66	Ile66	Tyr62	Pro63*	Tyr62*
Val65	Val65	Val65	Gln94	Gln94	Pro63	Ser64	Pro63*
Ile66	Ile66	Ile66	Glu95	Glu95	Val65	Val65	Ser64
Trp67	Trp67	Gln94	Ile96	Ile96	Ile66	Ile66*	Val65
Gln94	Gln94	Glu95	Leu97	Leu97	Trp67	Trp67	Ile66*
Glu95	Glu95	Ile96	Val98	Val98	Gln94	Gln94*	Trp67
Ile96	Ile96	Leu97	Leu99	Leu99	Glu95	Glu95*	Gln94*
Leu97	Leu97	Val98	Leu112	Leu112	Ile96	Ile96*	Glu95*
Val98	Val98	Leu99	Lys114	Lys114	Leu97	Leu97*	Ile96*
Leu99	Leu99	Leu112	Ile115		Val98	Val98*	Leu97*
Leu112	Leu112	Val117			Leu99	Leu99*	Val98*
Lys114	Lys114				Leu112	Leu112*	Leu99*
Ile115	Ile115				Val117	Lys114	Leu112*
Val117	Val117					Ile115	Lys114
						Val117	Ile115
							Val117

Keterangan : * ditemukan pada semua kristal struktur, A dan B menunjukkan molekul dimer



Gambar 2. Grafik nilai RMSD terhadap waktu selama simulasi. Kurva berwarna biru menunjukkan nilai RMSD pada simulasi dengan ligan dan kurva berwarna kuning menunjukkan nilai RMSD pada simulasi tanpa adanya ligan.

kristal 5HI3, 5HI4 dan 5HI5. Kristal 5HI5 memiliki ligan N-(4-{2-[(1-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]cyclopentyl)acetyl]amino}ethyl)phenyl)-2-fluoro-N-alpha-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]-L-phenylalaninamide (kode pdb 63O). Kristal 5HI4 memiliki ligan (9'S,17'R)-6'-chloro-N-methyl-9'-{[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}-10',19'-dioxo-2'-oxa-11',18'-diazaspiro[cyclopentane-1,21'-tetracyclo[20.2.2.2~12,15~.1~3,7~]nonacosane]-1'(24'),3'(29'),4',6',12',14',22',25',27'-nonaene-17'-carboxamide (kode pdb 63P). Kristal 5HI5 memiliki ligan (4S,20R)-7-chloro-N-methyl-4'-{[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}-3,18-dioxo-2,19-diazatetracyclo[20.2.2.1~6,10~.1~11,15~]octacosane-1(24),6(28),7,9,11(27),12,14,22,25-nonaene-20-carboxamide (kode pdb 63Q). Perumusan kantung ikatan konsensus sebagai residu-residu yang berjarak 5 angstrom dari ligan menggunakan *template* ketiga struktur yang memiliki ligan unik, terangkum pada [Tabel 1](#). Kontribusi IL-17A pada patogenesis nefropati diabetik menjadi latar belakang perlunya mengembangkan penelitian terkait IL-17A sebagai target potensial terapi nefropati diabetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi determinan molekul interaksi ligan STK630921 pada IL-17A.

Metode Penelitian

Perangkat dan Struktur Kristal Protein

Perangkat keras yang digunakan dalam penelitian ini yaitu komputer PC dengan spesifikasi prosesor Intel®

Core™ i5-10400 CPU @ 2.90GHz, memori 8 GB dan sistem operasi Windows10 64-bit, dan WSL Ubuntu 20.04 LTS. Perangkat lunak yang digunakan adalah YASARA-Structure [\[23\]](#) dan PyPLIF-HIPPOS [\[24\]](#).

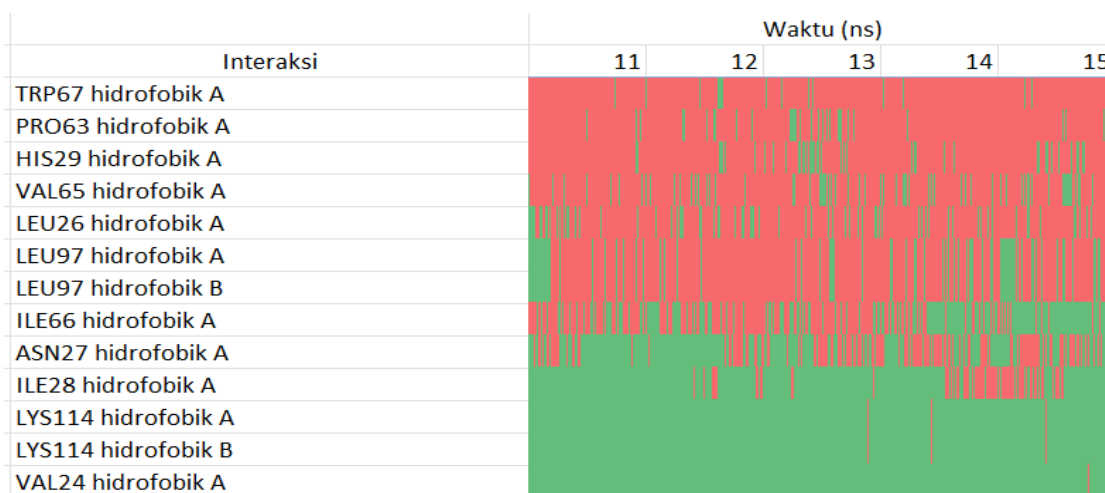
Bahan yang digunakan adalah struktur kristal IL-17A manusia yang didapat dari *RCSB Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) yaitu: 4HR9. Ligan yang digunakan adalah senyawa STK630921 [\[13\]](#).

Penambatan Ligan STK630921 pada Protein 4HR9

Penambatan ligan pada protein dilakukan menggunakan bantuan *software* YASARA-Structure menggunakan perintah macro *default* yang diakses dari http://www.yasara.org/dock_run.mcr. Kantung ikatan dirumuskan sesuai dengan kantung ikatan konsensus seperti pada [Tabel 1](#). Hasil penambatan yang memiliki nilai terbaik selanjutnya digunakan untuk kajian simulasi dinamika molekul.

Simulasi Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul dilakukan terhadap kompleks hasil penambatan ligan dengan struktur 4HR9 dan terhadap struktur 4HR9 tanpa adanya ligan. Simulasi dilakukan dengan bantuan dengan *software* YASARA-Structure [\[23\]](#) menggunakan macro dari http://www.yasara.org/md_run.mcr. Interval *snapshot* simulasi disimpan setiap 10 ps. Hasil simulasi dinamika molekul selanjutnya dianalisis dengan perintah macro *default* yang diakses dari http://www.yasara.org/md_analyze.mcr.



Gambar 3. Heatmap interaksi hidrofobik pada interval simulasi 10 ns sampai 15 ns. Warna merah menunjukkan adanya interaksi, warna hijau menunjukkan tidak adanya interaksi. Huruf A dan B masing-masing menunjukkan molekul dimer A dan B.

Identifikasi Determinan Molekul

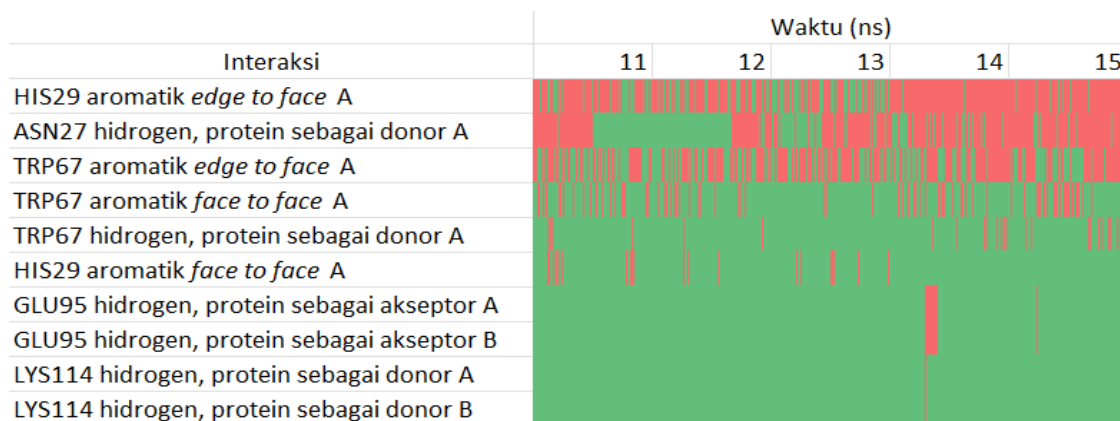
Hasil simulasi dinamika molekul pada kompleks ligan dan protein 4HR9 berupa berkas-berkas dengan ekstensi *.sim kemudian dikonversikan menjadi berkas-berkas dengan ekstensi *.pdb. Identifikasi determinan molekul dilakukan terhadap berkas-berkas *.pdb dengan menggunakan bantuan software PyPLIF-HIPPOS [24] mengacu pada prosedur yang dilakukan oleh Istyastono et. al. [25].

Hasil dan Diskusi

Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh ligan STK630921 pada stabilitas struktur protein 4HR9 dan dilanjutkan dengan identifikasi determinan molekul yang berperan penting pada stabilitas kompleks yang terjadi.

Pengkajian stabilitas struktur protein dikerjakan dengan simulasi dinamika molekul selama 15 ns pada struktur 4HR9 tanpa ligan dan pada struktur 4HR9 dengan STK630921 sebagai ligan. Perubahan nilai *root mean square deviation* (RMSD) atom-atom *backbone* 4HR9 sepanjang simulasi selama 15 ns digunakan sebagai petunjuk adanya aktivitas stabilisasi oleh ligan. Grafik nilai RMSD terhadap waktu simulasi ditunjukkan pada Gambar 2.

Pemilihan durasi simulasi 15 ns mengacu pada pada Liu et al [26,27] yang mempelajari stabilitas kompleks protein-ligan melalui simulasi dinamika molekuler menggunakan parameter perubahan nilai RMSD *backbone*. Liu et al [26,27] menemukan bahwa stabilitas kompleks tercapai jika perubahan nilai RMSD pada 5 ns terakhir dalam simulasi 10 ns kurang dari 2 Å. Prasasty et al [28] juga menemukan bahwa simulasi sepanjang 10 ns cukup



Gambar 4. Heatmap interaksi non hidrofobik pada interval simulasi 10 ns sampai 15 ns. Warna merah menunjukkan adanya interaksi, warna hijau menunjukkan tidak adanya interaksi. Huruf B menunjukkan molekul dimer B.

Tabel 2. Interaksi-interaksi hasil identifikasi PYPLIF HIPPOS pada kompleks ligan-protein 4HR9

No	Residu Asam Amino	Jenis Interaksi
1	HIS29 (A)	hidrofobik aromatik <i>edge to face</i> , aromatik <i>face to face</i>
2	VAL65 (A)	hidrofobik
3	LEU26 (A)	hidrofobik
4	LEU97 (A)	hidrofobik
5	LEU97 (B)	hidrofobik
6	ASN27 (A)	hidrofobik hidrogen-protein sebagai donor
7	TRP67 (A)	aromatik <i>edge to face</i> , aromatik <i>face to face</i> , hidrogen- protein sebagai donor
8	ILE66 (A)	hidrofobik
9	ILE28 (A)	hidrofobik
10	GLU95 (A)	hidrogen-protein sebagai akseptor hidrogen-protein sebagai akseptor B
11	LYS114 (A)	Hidrofobik hidrogen-protein sebagai donor
12	LYS114 (B)	Hidrofobik hidrogen-protein sebagai donor
13	VAL24 (A)	hidrofobik

Keterangan : Huruf A dan B masing-masing menunjukkan molekul dimer A dan B

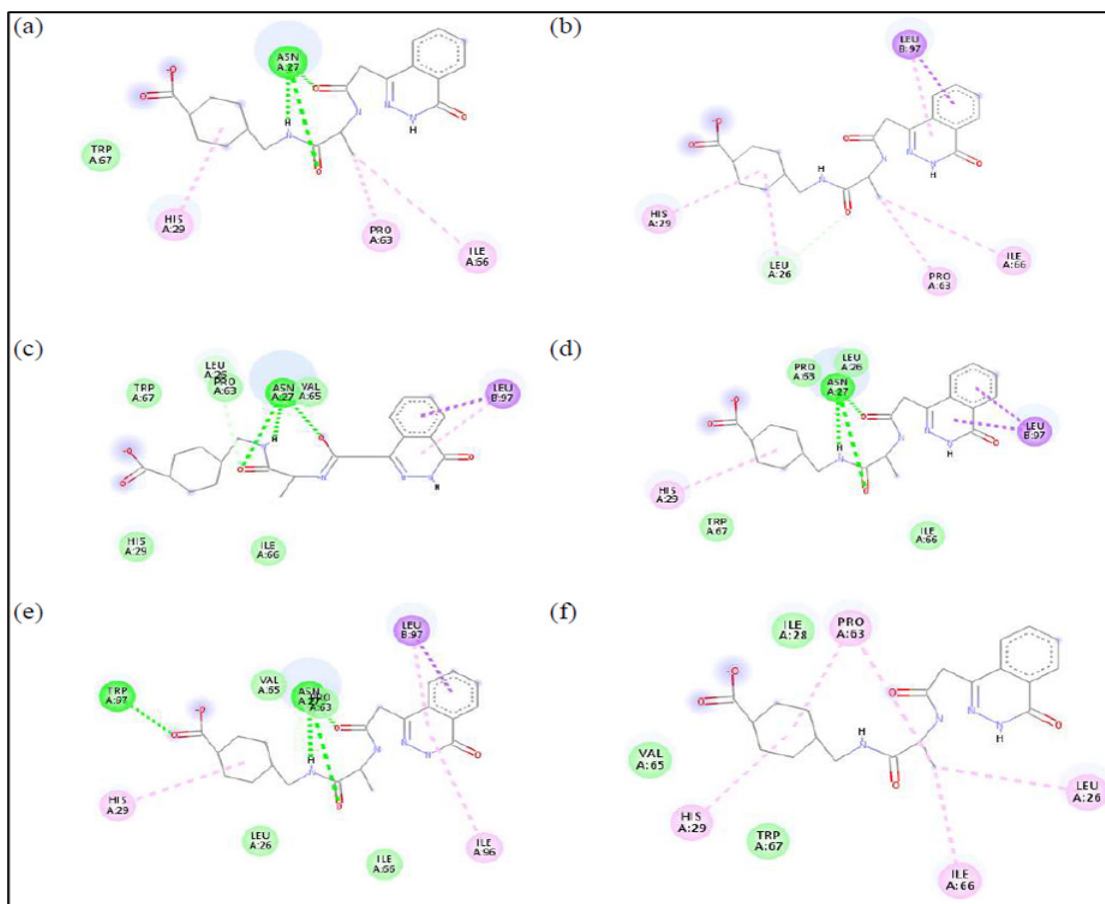
untuk menggambarkan stabilitas kompleks-ligan dengan parameter perubahan nilai RMSD 5 ns terakhir sebesar 1 Å. Hasil simulasi menunjukkan bahwa pada interval 10 ns-15 ns Δ RMSD kompleks dengan ligan sebesar 0,837 Å lebih rendah dibandingkan Δ RMSD tanpa ligan yang bernilai 1,138 Å. hal menunjukkan bahwa ligan STK630921 tidak mengganggu stabilitas 4HR9 justru adanya ligan ini dapat meningkatkan stabilitas 4HR9.

Struktur kompleks antara ligan STK630921 dengan protein 4HR9 yang tersedia dari hasil simulasi dinamika molekul membuka peluang dilakukannya identifikasi sidik jari interaksi yang berperan sebagai determinan molekul dalam interaksi menggunakan bantuan *software* PyPLIF HIPPOS. Identifikasi determinan molekul pada interaksi antara ligan STK630921 dengan protein 4HR9 ditunjukkan dengan *heatmap* pada [Gambar 3](#) untuk interaksi hidrofobik dan [Gambar 4](#) untuk interaksi non hidrofobik. Identifikasi dilakukan pada kondisi kompleks yang telah stabil yaitu pada interval 5 ns terakhir. Ini merujuk pada hasil simulasi dinamika molekul yang menunjukkan perubahan RMSD 5 ns terakhir sebesar 0,837 Å, menggambarkan telah tercapainya stabilitas kompleks.

[Tabel 2](#) merangkum interaksi-interaksi yang teridentifikasi oleh PyPLIF-HIPPOS.

Interaksi yang dominan pada kompleks protein-ligan pada 4HR9 adalah interaksi hidrofobik. Interaksi lain yang teridentifikasi adalah interaksi aromatik *edge to face* dan *face to face* dengan His29 dan Trp67 interaksi hidrogen (protein sebagai donor) dengan Asn27, Trp67 dan Lys114 serta yang terakhir yaitu interaksi hidrogen (protein sebagai akseptor) dengan Glu95. Plot 2D interaksi antara ligan dan protein beberapa *snapshot* hasil simulasi dinamika molekul pada 5 ns terakhir disajikan dalam [gambar 5](#).

Selanjutnya perlu dilakukan optimasi dan validasi terhadap hasil identifikasi determinan molekul yang diperoleh pada penelitian ini secara *in vitro*. Dengan berhasil diidentifikasinya determinan molekul interaksi protein-ligan pada protein 4HR9 pada penelitian ini, diharapkan dapat menjadi acuan dalam perancangan obat dengan target molekul IL-17A.



Gambar 5. Plot 2D interaksi antara ligan dan protein pada waktu simulasi dinamika molekul 10 ns (a), 11 ns (b), 12 ns (c), 13 ns (d), 14 ns (e) dan 15 ns (f). Mengacu pada *software* visualisasi yang digunakan yaitu *Biovia Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298*, warna ungu muda [■] menunjukkan interaksi alkil, ungu [■] menunjukkan interaksi pi-sigma, hijau terang [■] menunjukkan ikatan hidrogen-karbon, hijau muda [■] menunjukkan interaksi van der Waals dan hijau [■] menunjukkan ikatan hidrogen konvensional. Jika dikonversi dengan interaksi menurut PyPLIF HIPPOS, warna hijau [■] menunjukkan ikatan hidrogen dengan protein sebagai donor, ungu muda [■] menunjukkan interaksi hidrofobik dan aromatik *edge to face*, sedangkan warna ungu [■], hijau terang [■], dan hijau muda [■] masing-masing menunjukkan interaksi hidrofobik.

Kesimpulan

Simulasi dinamika molekul menggunakan YASARA-Structure selama 15 ns menunjukkan ligan STK630921 relatif tidak mengganggu stabilitas struktur 4HR9. Analisis hasil simulasi protein-ligan menggunakan PyPLIF HIPPOS berhasil mengidentifikasi asam-asam amino yang berperan penting yaitu His29, Trp67, Asn27, Lys114 dan Glu95 dengan interaksi aromatik dan interaksi hidrogen sebagai jenis interaksi yang berperan pada aktivitas STK630921 pada struktur protein 4HR9.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada Program Studi S2 Farmasi,

Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta atas akses kepada lisensi *software* utama pada penelitian ini, YASARA-Structure. Penelitian ini didanai oleh Direktur Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat (DRTPM), Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Indonesia melalui Surat Pengumuman No. 0267/E5/AK.04/2022.

Referensi

- Ma J, Li YJ, Chen X, Kwan T, Chadban SJ, Wu H. Interleukin 17A promotes diabetic kidney injury. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38811-4>
- Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):379–90. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3>

- [3]. Robert M, Miossec P. IL-17 in rheumatoid arthritis and precision medicine: From synovitis expression to circulating bioactive levels. *Front Med.* 2019;6(JAN):1–10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00364>
- [4]. Hyun YS, Han DS, Lee AR, Eun CS, Youn J, Kim HY. Role of IL-17A in the development of colitis-associated cancer. *Carcinogenesis.* 2012;33(4):931–6. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs106>
- [5]. Kuriya G, Uchida T, Akazawa S, Kobayashi M, Nakamura K, Satoh T, et al. Double deficiency in IL-17 and IFN- γ signalling significantly suppresses the development of diabetes in the NOD mouse. *Diabetologia.* 2013;56(8):1773–80. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2935-8>
- [6]. Coto E, Gómez J, Suárez B, Tranche S, Díaz-Corte C, Ortiz A, et al. Association between the IL17RA rs4819554 polymorphism and reduced renal filtration rate in the Spanish RENASTUR cohort. *Hum Immunol.* 2015;76(2–3):75–8. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.01.027>
- [7]. Baharlou R, Ahmadi-Vasmehjani A, Davami MH, Faraji F, Atashzar MR, Karimipour F, et al. Elevated Levels of T-helper 17-associated Cytokines in Diabetes Type I Patients: Indicators for Following the Course of Disease. *Immunol Invest.* 2016;45(7):641–51. <https://doi.org/10.1080/08820139.2016.1197243>
- [8]. Zhang N, Tai J, Qu Z, Zhang Z, Zhao S, He J, et al. Increased CD4+CXCR5+T follicular helper cells in diabetic nephropathy. *Autoimmunity.* 2016;49(6):405–13. <https://doi.org/10.1080/08916934.2016.1196677>
- [9]. Lavoz C, Matus YS, Orejudo M, Carpio JD, Droguett A, Egido J, et al. Interleukin-17A blockade reduces albuminuria and kidney injury in an accelerated model of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2019;95(6):1418–32. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.12.031>
- [10]. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J nephropharmacology.* 2016;5(1):49–56.
- [11]. Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000–2015. *Diabetes Care.* 2021;44(1):89–97. <https://doi.org/10.2337/dc20-1913>
- [12]. Coates PT, Devuyst O, Wong G, Okusa M, Oliver J, York N, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4):S1–115. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>
- [13]. Suyama K, Sakai D, Watanabe M, Hirayama N, Nakamura Y. Effects of interleukin-17A in nucleus pulposus cells and its small-molecule inhibitors for intervertebral disc disease. 2018;(April):5539–51. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13828>
- [14]. Lieu R, Antonysamy S, Druzina Z, Ho C, Kang NR, Pustilnik A, et al. Rapid and robust antibody Fab fragment crystallization utilizing edge-to-edge beta-sheet packing. *PLoS One.* 2020;15(9 September):1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232311>
- [15]. Nimrod G, Fischman S, Austin M, Herman A, Keyes F, Leiderman O, et al. Computational Design of Epitope-Specific Functional Antibodies. *Cell Rep.* 2018;25(8):2121–2131.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.081/ATTACHMENT/F01E2C92-CFC3-4112-8ABB-9618E958595F/MMC2.XLSX>
- [16]. Ting JP, Tung F, Antonysamy S, Wasserman S, Jones SB, Zhang FF, et al. Utilization of peptide phage display to investigate hotspots on IL-17A and what it means for drug discovery. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190850. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0190850>
- [17]. Goepfert A, Lehmann S, Wirth E, Rondeau JM. The human IL-17A/F heterodimer: A two-faced cytokine with unique receptor recognition properties. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08360-9>
- [18]. Liu S, Dakin LA, Xing L, Withka JM, Sahasrabudhe P V, Li W, et al. Binding site elucidation and structure guided design of macrocyclic IL-17A antagonists. *Sci Rep.* 2016;6:1–12. <https://doi.org/10.1038/srep30859>
- [19]. Liu S, Desharnais J, Sahasrabudhe P V, Jin P, Li W, Oates BD, et al. Inhibiting complex IL-17A and IL-17RA interactions with a linear peptide. *Sci Reports* 2016 61. 2016;6(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/srep26071>
- [20]. Luo, J., Gilliland, G.L., Malia, T., Obmolova, G., Teplyakov A. RCSB PDB-4QHU: Crystal Structure of IL-17A/Fab6785 complex [Internet]. Crystal Structure of IL-17A/Fab6785 complex. <https://doi.org/10.2210/pdb4qhu/pdb>
- [21]. Liu S, Song X, Chrnyk BA, Shanker S, Hoth LR, Marr ES, et al. Crystal structures of interleukin 17A and its complex with IL-17 receptor A. *Nat Commun.* 2013;4(May):1–9. <https://doi.org/10.1038/ncomms2880>
- [22]. Gerhardt S, Abbott WM, Hargreaves D, Pauptit RA, Davies RA, Needham MRC, et al. Structure of IL-17A in Complex with a Potent, Fully Human Neutralizing Antibody. *J Mol Biol.* 2009;394(5):905–21. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.10.008>
- [23]. Krieger E, Vriend G. New ways to boost molecular dynamics simulations. *J Comput Chem.* 2015;36(13):996–1007. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcc.23899>
- [24]. Istyastono EP, Radifar M, Yuniarti N, Prasasty VD, Mungksi S. PyPLIF HIPPOS: A Molecular Interaction Fingerprinting Tool for Docking Results of AutoDock Vina and PLANTS. *J Chem Inf Model.* 2020;60(8):3697–702. https://doi.org/10.1021/ACS.JCIM.0C00305/SUPPL_FILE/CI0C00305_SI_001.ZIP
- [25]. Istyastono EP, Yuniarti N, Prasasty VD, Mungksi S. Pyplif hippos-assisted prediction of molecular determinants of ligand binding to receptors. *Molecules.* 2021;26(9):1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules26092452>
- [26]. Liu K, Watanabe E, Kokubo H. Exploring the stability of ligand binding modes to proteins by molecular dynamics simulations. *J Comput Aided Mol Des.* 2017;31(2):201–11. <https://doi.org/10.1007/s10822-016-0005-2>
- [27]. Liu K, Kokubo H. Exploring the Stability of Ligand Binding Modes to Proteins by Molecular Dynamics Simulations. *J Chem Inf Model.* 2017;57(10):2514–22. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00412>
- [28]. Prasasty VD, Istyastono EP. Structure-Based Design and Molecular Dynamics Simulations of Pentapeptide AEYTR as a Potential Acetylcholinesterase Inhibitor. *Indones J Chem.* 2020;20(4):953–9. <https://doi.org/10.22146/IJC.46329>



Copyright © 2022 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/>)