

Perancangan Inhibitor M2 Proton Channel Virus Influenza A Subtipe H1N1 Melalui Docking dan Simulasi Dinamika Molekul

Mochamad Reza Rahdiansyah, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20278659&lokasi=lokal>

Abstrak

Baru-baru ini penyebaran virus influenza A subtipe H1N1 telah menjadi wabah pandemik dari virus influenza strain baru yang diidentifikasi pada bulan April 2009, yang sering kita sebut penyakit flu babi (swine flu). Protein M2 channel virus influenza A subtipe H1N1 merupakan target dari obat anti influenza amantadine dan rimantadine. Akan tetapi, kedua obat tersebut kehilangan 90% bioaktivitasnya karena mutasi virus yang terjadi selama dua puluh tahun belakangan ini. Terjadinya resistansi virus influenza A terhadap amantadine perlu dilakukan pengembangan obat antivirus adamantane-based drugs yang lebih efektif. Beberapa penelitian menggunakan metode molecular docking telah dilakukan untuk merancang dan menemukan ligan yang dapat berperan sebagai inhibitor potensial untuk protein M2 channel sehingga dapat menghambat replikasi virus influenza A.

Pada penelitian ini dipelajari dan dievaluasi interaksi ligan terhadap enzim dalam keadaan terhidrasi menggunakan metode simulasi dinamika molekul pada dua temperatur berbeda. Analisis interaksi ligan menunjukkan bahwa ligan AM-L6-R6 merupakan ligan yang memiliki afinitas paling baik terhadap protein dibandingkan ligan T-R6-L6, T-L6-R12 dan standar. Ditunjukkan dengan interaksi ligan terhadap sisi aktif enzim yang tetap terbentuk selama simulasi dilakukan. Pada akhir simulasi temperatur 300 K, ligan AM-L6-R6 memiliki kontak residu dengan Arg45 dan berikatan hidrogen dengan Asp44. Kemudian pada akhir simulasi temperatur 312 K, ligan AM-L6-R6 dapat berikatan hidrogen dengan Asp44. Perubahan konformasi yang terjadi pada enzim memperlihatkan dinamisasi protein dalam pelarut dan adanya pengaruh kehadiran inhibitor.

.....Recently, the outbreak of H1N1 influenza A virus is a pandemic of a new strain of influenza virus identified in April 2009, commonly referred to as 'swineflu'. M2 proton channel of H1N1 Influenza A virus is the target protein anti-flu drugs amantadine and rimantadine. However, the two once powerful adamantane-based drugs lost their 90% bioactivity because of mutations of virus in recent twenty years. The resistance of influenza A virus to amantadine need to develop more effective adamantane-based drugs. Several researchs by molecular docking method have been conducted to design and discover ligand which become potential inhibitors for the M2 channel protein of influenza virus in order to inhibit the replication of influenza virus.

In this research was studied and evaluated the interaction of ligands towards the protein in the hydrated state using molecular dynamics simulations at two different temperatures. Analysis of ligand interaction yields that AM-L6-R6 ligand has best affinity towards the protein than the T-R6-L6, T-L6-R12 and the standard ligand. It is shown by the ligand interaction on the enzyme active site which remains to be formed during the simulation performed. At the end of simulation temperature of 300 K, AM-L6-R6 ligand has a residue contact with the Arg45 and formed hydrogen bond with Asp44. Then at the end of simulation temperature of 312 K, AM-L6-R6 ligands also could form a hydrogen bond with Asp44. Conformational changes of protein which occur during simulation showed the dynamicization of an protein in the presence of solvent and

inhibitor.