

Modifikasi senyawa S-Adenosil-L-Homosistein (SAH) sebagai inhibitor NS5 Metiltransferase Virus Dengue melalui Docking dan simulasi dinamika molekul = Modification of S-Adenosyl-L-Homocystein (SAH) as inhibitor of NS5 Methyltransferase Dengue Virus through molecular docking and molecular dynamics simulation

Fauziah Azhima, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20330880&lokasi=lokal>

Abstrak

NS5 Metiltransferase berperan dalam proses capping mRNA dengan cara melakukan transfer gugus metil dari kofaktor S-Adenosil-L-Metionin (SAM/AdoMet) kepada atom N7 dari basa guanin RNA dan kepada gugus 2'OH dari ribosa RNA. Melalui proses pendonoran gugus metil ini, dihasilkan senyawa S-Adenosil-L-Homosistein (SAH) yang merupakan senyawa hasil pelepasan gugus metil dari S-Adenosil-L-Metionin (SAM). Pada penelitian ini, dilakukan modifikasi struktur dari S-Adenosil-L-Homosistein (SAH) yang digunakan sebagai inhibitor pada sisi aktif SAM dan dilakukan screening menggunakan docking serta dinamika molekul untuk mengetahui stabilitas inhibisi pada temperature 310K dan 312K. Prinsip dalam modifikasi SAH ini adalah menyesuaikan kepolaran dari sisi aktif SAM melalui perubahan gugus fungsi dari senyawa SAH. Diketahui bahwa sisi aktif SAM tersusun atas asam amino dengan komposisi campuran antara polar dan nonpolar, oleh sebab itu modifikasi dilakukan dengan menggunakan gugus fungsi yang memiliki sifat kepolaran yang berbeda.

Setelah dilakukan simulasi docking terhadap ligan standar dan 3460 ligan modifikasi SAH, didapatkan 3 ligan terbaik berdasarkan nilai G yang lebih kecil dari G ligan standar. Namun berdasarkan uji ADME Tox, ketiga ligan tersebut memiliki sifat ADME Tox yang berbeda. Hasil simulasi dinamika molekul menunjukkan bahwa ketiga ligan terbaik tersebut masih mampu mempertahankan interaksi dengan residu sisi aktif SAM hingga akhir simulasi. Berdasarkan nilai RMSD pada 310K dan 312K menunjukkan bahwa pola kurva cenderung linear yang berarti fluktuasi nilai RMSD tidak terlalu besar dan kompleks enzim dengan ligan tidak mengalami perubahan yang signifikan, hal ini menandakan bahwa konformasi kompleks enzim dengan ligan pada simulasi dinamika molekul cukup stabil. Melalui keseluruhan tahapan yang dilakukan, disimpulkan bahwa ligan SAH-M2696 merupakan ligan modifikasi terbaik.

.....NS5 methyltransferase is an enzyme that plays a role in the process of capping the newly formed RNA. This enzyme plays a role in the process of mRNA capping by transferring methyl groups from the cofactor S-adenosyl-L-methionine (SAM / AdoMet) to the N7 atom of the guanine bases of RNA and the RNA ribose group of 2'OH. Through this process a methyl donor, the resulting compound S-Adenosyl-L-homocysteine (SAH), which is a compound disposal proceeds of S-methyl-L-Methionine Adenosyl (SAM). In this study, modification of the structure of the S-Adenosyl-L-homocysteine (SAH), which is used as an inhibitor in the active SAM and conducted screening using docking and molecular dynamics to determine the stability of inhibition at temperatures 310K and 312K. It is known that the active SAM is composed of amino acids with the composition of a mixture of polar and nonpolar, therefore modifications done using functional groups possess different polarity.

After the ligand docking simulation of standard and modified ligand SAH 3460, earned three best ligands based on G values are smaller than standard ligands G. However, based on ADME Tox test, the three

ligands have properties different ADME Tox. The results of molecular dynamics simulations show that the best ligand ketita is still able to maintain the active site residues interaksi with SAM until the end of the simulation. Based on the value of RMSD at 310K and 312K showed that the pattern of the curve tend to be linear, which means fluctuations in RMSD is not too large and complex enzyme with ligands did not change significantly, suggesting that the conformation of the enzyme complex with a ligand in molecular dynamics simulations is quite stable. Through all stages is done, concluded that SAH ligand-ligand modification M2696 is the best.