

Modifikasi Kampmann A5 sebagai inhibitor fusi potensial virus dengue melalui Molecular Docking dan simulasi Molecular Dynamics = Modification of Kampmann A5 as potential fusion inhibitor of dengue virus using Molecular Docking and Molecular Dynamics approach

Heru Pratomo, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20331212&lokasi=lokal>

Abstrak

Penyakit demam berdarah yang disebabkan oleh infeksi virus dengue telah menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Pengobatan baru bersifat antiviral untuk menghambat aktivitas enzim dan protein yang berperan dalam replikasi di dalam tubuh sangat dibutuhkan saat ini. Protein envelope merupakan protein struktural yang berperan dalam proses fusi antara membran partikel virus dengan membran sel inang. Pada protein envelope terdapat suatu celah antara domain 1 dan domain 2 yang ditempati oleh molekul deterjen n-oktil - D glukosida (BOG). Celah tersebut disebut celah BOG. BOG adalah surfaktan yang digunakan untuk memecah membran sel saat protein envelope dikristalisasi. Celah tersebut telah diketahui berperan dalam aktifasi proses fusi protein envelope.

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa penambahan senyawa organik kecil pada celah tersebut dapat menginhibisi replikasi virus dengue. Salah satu senyawa yang diketahui dapat menghambat replikasi virus dengue adalah Kampmann A5. Tujuan penelitian ini adalah mendesain senyawa turunan Kampmann A5 yang dapat menginhibisi proses fusi virus dengue dengan target penambahan celah BOG. Penapisan virtual terhadap 10.341 ligan menghasilkan 3 ligan terbaik berdasarkan energi bebas ikatan (G) dan hasil prediksi toksisitas. Kestabilan kompleks diuji melalui simulasi molecular dynamics.

Hasilnya menunjukkan bahwa kompleks ligan no.1 dan kompleks ligan no.6 memiliki kestabilan yang lebih baik pada suhu 312 K dibandingkan pada suhu 310 K, sementara kompleks ligan no.7 dapat mempertahankan kestabilan pada kedua suhu uji. Ketiga ligan dapat dijadikan sebagai kandidat inhibitor fusi potensial untuk protein envelope virus dengue.

.....Dengue fever which is caused by dengue virus infection has become a major health problem in the world. New antiviral treatment which inhibits the activity of enzymes or proteins that play a role in replication in the host cell is required at this time. Envelope protein is a structural protein that plays a role in fusion process between virion membrane and host cell membrane. In envelope protein, there is a cavity between domain 1 and domain 2 which is occupied by n - octyl - D glucoside (BOG) molecule. BOG was surfactant agent used to break the cell membrane when the envelope protein was crystalized. The cavity is called BOG cavity. BOG cavity is known for playing a role in activation of fusion process.

Several researches have proven that docking of a molecule which has stronger affinity with BOG pocket can inhibit viral replication. One of the compound which can inhibit the replication of dengue virus replication is kampmann A5. The aim of this study is to design Kampmann A5 derivative that can inhibit the fusion process of dengue virus targeting the BOG cavity. Virtual screening of 10.341 ligands obtained 3 best ligands based on free binding energy (G) and toxicity prediction. The stability of the complex is observed using molecular dynamics simulation.

The result shows that ligand no.1 and ligand no.6 complexes have better stability at 312 K rather than at 310 K, meanwhile the ligand no.7 complex shows insignificant difference at both temperature. Those three

ligands can lead to inhibitor candidate against dengue virus fusion process.