

Perancangan antiviral berbasis penautan fragmen secara in silico sebagai inhibitor enzim alpha glukosidase i untuk terapi infeksi virus dengue = Fragment linking based antiviral design through in silico approach as alpha glucosidase i inhibitor for dengue virus infection therapy

Erwin Prasetya Toepak, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20455479&lokasi=lokal>

Abstrak

ABSTRAK

Demam dengue merupakan penyakit viral pada manusia yang disebabkan oleh infeksi virus dengue DENV . Infeksi ini pada beberapa orang juga dapat berkembang ke fase demam yang lebih akut yakni pada fase dengue hemorrhagic fever DHF dan dengue shock syndrome. DHF dan DSS dilaporkan menyebabkan 2,5 kematian dari 500.000 kasus klinis yang telah diketahui. Pengembangan antiviral untuk infeksi DENV seringkali mengalami kendala. Hal ini disebabkan karena DENV memiliki lebih dari satu jenis serotipe. Pengembangan sebuah antiviral yang dapat menangani infeksi dari semua jenis serotipe DENV sangatlah diperlukan. Antiviral ini dapat dikembangkan melalui inhibisi protein inang yang terlibat dalam siklus hidup DENV. Salah satu protein inang yang dapat dijadikan target adalah enzim α -glucosidase I. Enzim ini memiliki peran penting dalam proses pematangan envelope glikoprotein dari DENV. Pengembangan antiviral berbasis penautan fragmen secara in silico dapat menghasilkan kandidat obat terbaru dengan afinitas pengikatan yang baik. Pada penelitian ini, senyawa kastenospermina telah ditautkan dengan fragmen potensial terbaik hasil simulasi penambatan pangkalan data fragmen. Hasil simulasi penambatan perpustakaan fragmen menunjukkan bahwa fragmen dengan nomor ID ZINC00549950 adalah kandidat terbaik untuk ditautkan dengan kastenospermina. Simulasi penautan kastenospermina dan fragmen ZINC00549950 dilakukan dengan MOE 2014.09. Penautan ini menghasilkan 127 ligan yang kemudian akan ditautkan kembali pada sisi aktif α -glucosidase I. Hasil simulasi penambatan ini menunjukkan bahwa ligan dengan kode LRS 28 adalah ligan terbaik dari semua ligan termodifikasi dengan nilai $\Delta G_{binding}$ sebesar - 53,8 Kkal/mol. Prediksi karakteristik drug-likeness dan toksisitas juga menunjukkan bahwa LRS 28 adalah kandidat antiviral yang baik sebagai inhibitor α -glucosidase I. Hasil dinamika molecular juga menunjukkan bahwa kompleks glu I dan LRS 28 cukup stabil pada temperature 310 K dan 312 K ditinjau dari nilai RMSD dan interaksi asam amino yang dibentuk pada akhir simulasi.

<hr />

ABSTRACT

Dengue fever is a viral disease in humans caused by dengue virus DENV infection. This infection in some people can also develop into a more acute phase of fever that known as dengue hemorrhagic fever DHF and dengue shock syndrome DSS . DHF and DSS are reported to causing 2.5 of deaths from the 500,000 clinical cases that have been reported. The development of antivirals for DENV infection is often constrained. This is occurred because DENV has more than one type of serotype. The development of an antiviral that can cure the infection of all DENV serotypes is necessary. This antiviral can be developed through inhibition of host proteins involved in the DENV life cycle. One of the target host proteins is glucosidase I Glu I . This enzyme plays an important role in the proliferation of envelope glycoprotein of DENV. The development of

antiviral based on fragment linking could generate novel drug candidates with good binding affinity. In this study, the castenospermine compound was linked with the best potential fragment from docking simulation of the fragment library. The docking simulation result of fragment library showed that fragment with ID number ZINC00549950 was the best candidate to link with castenospermine. The linking simulation between castenospermine and fragment ZINC00549950 was performed with MOE 2014.09. This linking generated 127 ligands which are then redocked to the active site of glucosidase I. The result of this redocking simulation showed that the LRS 28 ligand is the best ligand of all modified ligands with a value of G_{binding} 53.8 Kcal/mol. The drug likeness and toxicity properties prediction also showed that LRS 28 is a good antiviral candidate for glucosidase I inhibitor. The dynamic simulation indicated the LRS 28 and Glu I complex is stable enough based on RMSD value and protein receptor LRS 28 interaction that formed at the end of simulation.