

Design obat dengan metode farmakofor untuk inhibitor potensial glikoprotein zaire ebolavirus menggunakan derivat senyawa toremifen = Pharmacophore based drug design for potential zaire ebolavirus glycoprotein inhibitor based on toremifene-derivative compounds

Siregar, Syawitri P, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20477094&lokasi=lokal>

Abstrak

Virus ebola salah satu virus yang dapat menyebabkan penyakit bersifat letal (mematikan) dan menyebabkan perdarahan (hemorrhagic). Penularannya dapat terjadi dari manusia ke manusia, hewan (nonhuman-primata) ke manusia. Angka kematian yang disebabkan oleh virus ebola dapat mencapai ribuan jiwa dengan spesies yang sangat berbahaya adalah Zaire ebolavirus dari lima spesies yang ada. Hingga saat ini baik antiviral maupun vaksin yang efektif bagi manusia belum ditemukan. Dalam penelitian ini toremifen sebagai senyawa modulator estrogen reseptor (MER) dipilih sebagai sumber database ligan. Database ligan menggunakan metode flexophore yang memperhitungkan titik farmakofor. Metode ini menghasilkan 16001 derivat toremifen, kemudian discreening menggunakan parameter RO5 untuk mendapatkan senyawa-senyawa yang bersifat druglikeness. Sebanyak 9876 senyawa derivat toremifen diperoleh dari proses screening. Hasil screening kemudian digenerate dengan metode farmakofor untuk mendapatkan hits ligan. Sejumlah 580 hits ligan diperoleh pada proses penentuan titik farmakofor. Kemudian simulasi docking dilakukan sebanyak tiga kali pada hits ligan. Simulasi docking diawali dengan rigid docking, dilanjutkan dengan rigid docking dengan retain yang berbeda. Tujuan pengulangan rigid docking ini adalah untuk memvalidasi hasil docking awal. Simulasi docking terakhir yang dilakukan adalah flexible docking. Sebanyak 576 ligan diperoleh dari tiga tahapan simulasi docking. Sebanyak 576 ligan ini diseleksi berdasarkan nilai G binding, nilai RMSD lebih kecil dari 2. Dari 576 ligan tersebut dipilih 63 ligan dengan nilai RMSD lebih kecil dari 2, kemudian dipilih kembali tiga ligan sebagai kandidat potensial senyawa obat yaitu L579, L533 dan L194. Kandidat potensial senyawa obat ini dipilih berdasarkan ligan interaksi dan hasil farmakologi. Untuk pemilihan senyawa terbaik sebagai antiviral potensial dilakukan simulasi dinamik untuk melihat kestabilan senyawa tersebut. Berdasarkan nilai G binding, RMSD, ligan interaksi, hasil farmakologi, dan simulasi dinamik disimpulkan bahwa ligan dengan kode L533 adalah ligan terbaik sebagai senyawa potensial antiviral ebola dengan nilai G binding -10,4460 kcal/mol, RMSD 0.4697 Å. Hasil farmakologi juga menunjukkan bahwa L533 memiliki karakteristik yang baik sebagai antiviral.Ebola virus is one of the virus that causes lethal disease and bleeding (hemorrhagic). Transmission can occur from human to human, animal (nonhuman primate) to humans. The number of deaths caused by viral ebola can reach thousands of lives with most dangerous species is Zaire ebolavirus from five existing species. Until now neither antiviral nor an effective vaccine for humans have been found. In this study toremifene as modulator estrogen receptor compound (MER) was selected as the source of ligand database. The ligand database uses the flexophore method that takes into account the pharmacophore point. This method produces 16001 toremifene derivatives, then screened using RO5 parameters to obtain druglikeness compounds. A total of 9876 toremifene derivative compounds were obtained from the screening process. The screening results are then generated by the pharmacophore method to obtain ligand hits. A total of 580 ligand hits were obtained at the farmakofore point determination process. Ligand hits are then simulated docking three times.

The docking simulation begins with rigid docking. Rigid docking was applied twice with different retain. The purpose of this rigid docking repetition is to validate the initial docking results. The last docking simulation is flexible docking. A total of 576 ligands were obtained from three stages of docking simulation. As many as 576 ligands were selected based on G binding , RMSD less than 2. From 576 ligands were selected 63 ligands with RMSD less than 2. For further step, three selected ligands were choosen. Three selected ligands as candidate of drug compound are L579, L533 and L194. These candidates were selected based on interaction ligand and pharmacological analysis. Dynamics simulation was done to see the stability of the compound for the selection of the best potential antiviral. The selection based on G binding, RMSD, ligand interaction, pharmacology analysis and dynamics simulation. Finally, it was concluded that L533 was the best ligand as a potential antiviral with G binding -10.4460 kcal/ mol, RMSD 0.4697 A. The pharmacological analysis also show that L533 has good characteristics as an antiviral.