

Penapisan virtual senyawa bahan alam Indonesia untuk penemuan inhibitor serine protease TMPRSS2 pada SARS-CoV-2 = Virtual screening of Indonesian natural product as serine protease TMPRSS2 inhibitors for Sars-CoV-2 infection

Eza Muthia Silparensi, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20522231&lokasi=lokal>

Abstrak

Pandemi COVID-19 disebabkan oleh penyebaran Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang meluas secara global ke penjuru dunia dalam waktu yang singkat. Protease serine transmembran tipe II multidomain (TMPRSS2) memiliki aktivitas katalitik yang melibatkan triad katalitik dari tiga asam amino, yaitu Ser441 (nukleofil), Asp345 (elektrofil), dan His296 (basa). Inhibitor TMPRSS2 diketahui dapat mencegah fusi sel SARS-CoV-2 dan berkorelasi dengan respon antibodi yang meningkat terhadap SARS-CoV-2. Tetapi, inhibitor TMPRSS2 yang ditemukan masih terbatas sehingga belum terdapat inhibitor TMPRSS2 yang disetujui oleh FDA sebagai obat pada penderita Sars-CoV-2. Penelitian ini dilakukan untuk menemukan kandidat inhibitor TMPRSS2 dari senyawa bahan alam Indonesia yang diperoleh dari pangkalan data HerbalDB. Metode yang digunakan adalah penapisan virtual dengan target makromolekul Transmembrane Protease Serine 2 yang didapat dari laman RSCB PDB, yaitu ID 7 MEQ. Parameter yang diperoleh untuk mendapatkan nilai RMSD, EF dan AUC terbaik dari hasil optimisasi dan validasi adalah menggunakan AutoDock Vina dalam PyRx dengan ukuran grid box 25 x 25 x 25 Å dan exhaustiveness 8. Berdasarkan hasil penapisan virtual, diperoleh sepuluh senyawa aktif yang memiliki nilai binding energy terendah, diantaranya: casuarictin (-9,4 kkal/mol), casuarinin (-9,1 kkal/mol), epicatechin 3, 5-di-o-gallate (-9 kkal/mol), epigallocatechin- (4beta->8)-epicatechin-3-o-gallate (-8,9kkal/mol), epicatechin-(4beta->6)-epicatechin- (4beta->8)-catechin (-8,9kkal/mol), 2''-o-galloylisovitexin (-8,8 kkal/mol), epigallocatechin-(4beta->8)-epigallocatechin-3-o-gallate (-8,8kkal/mol), quercetin 3- glucosyl-(1->2)-[rhamnosyl-(1->6)-galactoside] (-8,8kkal/mol), epigallocatechin 3, 3', -di-o-gallate (-8,8 kkal/mol) dan delphinidin 3-o-beta-d-(6-o(e)-p- coumaryl)galactopyranoside (-8,8 kkal/mol). Binding energy dari kesepuluh senyawa tersebut berada di antara -9,4 – 8,8 kkal/mol yang menunjukkan senyawa tersebut memiliki nilai binding energy yang lebih baik dibandingkan dengan kontrol positif nafamostat mesylate (-8,2 kkal/mol). Dari kesepuluh senyawa dengan energi ikatan bebas terendah, tidak ada senyawa yang memenuhi seluruh kaidah Lipinski's Rule of Five. Namun, kaidah tersebut tidak berlaku pada penemuan obat dari senyawa bahan alam. Dengan demikian, sepuluh hit senyawa bahan alam Indonesia tersebut berpotensi dapat digunakan untuk tahapan penelitian inhibitor TMPRSS2 selanjutnya.

.....The COVID-19 pandemic caused by the global spread of the Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) within a short time. TMPRSS2 is a transmembrane serine protease multidomain type II that has catalytic activity which involves the catalytic triad of Ser441 (nucleophile), Asp345 (electrophile), and His296 (base). The TMPRSS2 inhibitor prevents SARS-CoV-2 cell fusion and enhance antibody response to SARS-CoV-2. However, currently there are no TMPRSS2 inhibitors approved by the FDA as SARS-CoV-2 drugs. The aim of this study was to find candidates as TMPRSS2 inhibitors from Indonesian natural product using the HerbalDB database. TMPRSS2 macromolecules (ID 7MEQ) was used as a target for the virtual screening study. The AutoDock Vina in PyRx with a gridbox of 25 x 25 x 25 Å and exhaustiveness 8 was

used to get the best RMSD, EF, and AUC values as optimization and validation parameters. Based on the virtual screening, ten active compounds that have the lowest binding energy values were obtained : casuarictin (- 9,4 kkal/mol), casuarinin (-9,1 kkal/mol), epicatechin 3, 5-di-o-gallate (-9 kkal/mol), epigallocatechin-(4beta->8)-epicatechin-3-o-gallate (-8,9kkal/mol), epicatechin- (4beta->6)-epicatechin-(4beta->8)-catechin (-8,9kkal/mol), 2"-o-galloylisovitexin (- 8,8 kkal/mol), epigallocatechin-(4beta->8)-epigallocatechin-3-o-gallate (- 8,8kkal/mol), quercetin 3-glucosyl-(1->2)-[rhamnosyl-(1->6)-galactoside] (- 8,8kkal/mol), epigallocatechin 3, 3', -di-o-gallate (-8,8 kkal/mol) dan delphinidin 3-o- beta-d-(6-o-(e)-p-coumaryl)galactopyranoside (-8,8 kkal/mol). Binding energy of the ten compounds was -9.4 to -8,8 kcal/mol which was better than nafamostat mesylate (- 8,2 kcal/mol) as positive control. From obtained compounds, none of the compounds complied Lipinski's Rule of Five. However, this rule was not compliant with natural product drug discovery. Thus, these potential hit compounds can be used for further TMPRSS2 inhibitors investigation.