

Penapisan Virtual Senyawa Bahan Alam pada Protein NS5 Metiltransferase sebagai Inhibitor untuk Pengobatan DENV Menggunakan Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) = Virtual Screening of Natural Product Compounds in Protein NS5 Methyltransferase as Inhibitor for Treatment of DENV Using Fragment Based Drug Discovery (FBDD)

Simanullang, Dinar, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20529244&lokasi=lokal>

Abstrak

Demam berdarah (DF) merupakan virus yang ditularkan oleh nyamuk yang sudah menyebar hampir ke seluruh dunia dalam beberapa tahun ini, yaitu nyamuk *Aedes sp.* Penyakit demam berdarah ditandai dengan gejala demam, timbul kemerahan pada wajah, sakit perut, trombositopenia, tekanan nadi sempit, syok, dan pendarahan gastrointestinal. Hingga saat ini belum ditemukan adanya obat atau vaksin yang secara komersial digunakan untuk pengobatan orang yang terinfeksi demam berdarah dan masih menggunakan terapi yang sesuai dengan gejala demam berdarah. DENV membawa RNA sebagai materi genetiknya yang mengkode tiga protein struktural (kapsid, protein membran prM dan envelope) dan memiliki tujuh protein nonstruktural (NS), NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk menemukan senyawa kandidat obat menggunakan ligan yang berasal dari senyawa bahan alam sebagai inhibitor dari DENV NS5 metiltransferase yang diperoleh dari database ZINC15 menggunakan metode Fragment Based Drug Discovery (FBDD) secara *in silico* dengan software Molecular Operating Software (MOE 2014.9). Simulasi penambatan molekul dilakukan menggunakan protokol rigid dan induced-fit docking terhadap struktur 3-Dimensi protein NS5 metiltransferase yang diperoleh dari database Protein Data Bank (PDB). Selanjutnya dilakukan proses fragment growing untuk memperoleh ligan dengan nilai RMSD, Gbinding, dan interaksi ligan yang terbaik terhadap protein target. Senyawa kandidat obat yang terpilih dilakukan uji farmakologi (ADMETOX), toksisitas, farmakokinetik menggunakan pkCSM, SwissADME dan Toxtree. Hasil penelitian ini menunjukkan dua ligan terbaik yaitu Compound 293 dan 280 yang mempunyai sifat farmakologi yang baik dan dapat menghambat protein NS5 metiltransferase.

.....Dengue fever (DF) is a mosquito-borne virus that has spread almost all over the world in recent years, namely the *Aedes sp.* Dengue fever is characterized by fever, facial flushing, abdominal pain, thrombocytopenia, narrow pulse pressure, shock, and gastrointestinal bleeding. Until now there has not been found a drug or vaccine that is commercially used for the treatment of people infected with dengue fever and still using therapy that is in accordance with the symptoms of dengue fever. DENV carries RNA as its genetic material that encodes three structural proteins (capsid, prM membrane protein and envelope) and has seven nonstructural proteins (NS), NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, and NS5. The purpose of this study was to find drug candidate compounds using ligands derived from natural compounds as inhibitors of DENV NS5 methyltransferase obtained from the ZINC15 database using the *in silico* Fragment Based Drug Discovery (FBDD) method with Molecular Operating Software (MOE 2014.9). Molecular docking simulations were performed using a rigid protocol and induced-fit docking of the 3-Dimensional structure of the NS5 methyltransferase protein obtained from the Protein Data Bank (PDB) database. Next, the fragment growing process was carried out to obtain the best ligands with RMSD, Gbinding, and ligand interactions

with the target protein. The selected drug candidate compounds were tested for pharmacological (ADMETOX), toxicity, pharmacokinetics using pkCSM, SwissADME and Toxtree. The results of this study showed that the two best ligands, Compound 293 and 280, had good pharmacological properties and could inhibit NS5 methyltransferase protein.