

Studi In Silico, sintesis, dan uji aktivitas Antimalaria analog Triklosan sebagai inhibitor enzim Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) = In silico studies, Synthesis and Antimalarial assay of Triclosan analogs as inhibitors for Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)/ Wahyu Fitriana

Wahyu Fitriana, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20330260&lokasi=lokal>

Abstrak

ABSTRAK

Malaria menjadi masalah kesehatan global utama dengan angka kejadian kemoresistensi yang tinggi, sedangkan ketersediaan obat yang efektif terbatas. Hal tersebut mendasari pentingnya pengembangan obat antimalaria baru. Pendekatan berbasis struktur digunakan untuk merancang analog triklosan dengan target enzim Plasmodium falciparum enoyl acyl carrier protein reductase (PfENR). Gugus fenol disubstitusi dengan gugus metoksi, serta gugus Cl di posisi 2? cincin B dimodifikasi menjadi gugus 2,3-dihidroksi-propionamida. Penambahan dua gugus hidroksi pada cincin B menggunakan metode dihidroksilasi asimetrik Sharpless dengan ligan kiral (DHQ)2PHAL dan (DHQD)2PHAL menghasilkan dua produk analog triklosan sebagai campuran enansiomer. Interaksi molekuler analog triklosan terhadap PfENR ditentukan dengan AutoDock. Campuran enansiomer yang dihasilkan dari ligan kiral (DHQ)2PHAL memiliki rotasi spesifik (+) 0,0833, sedangkan campuran enansiomer yang dihasilkan dari ligan kiral (DHQD)2PHAL memiliki rotasi spesifik (-) 0,0678. Nilai IC50 kedua analog triklosan ditentukan terhadap galur sensitif klorokuin, 3D7. Jumlah parasit dihitung secara mikrokopis melalui apusan darah tipis yang diwarnai Giemsa. Nilai IC50 ditentukan dengan membandingkan parasitemia senyawa uji dengan kontrol yang dianggap memiliki pertumbuhan 100%. Aktivitas antimalaria campuran enansiomer yang dihasilkan dengan (DHQ)2PHAL dan dengan (DHQD)2PHAL memperlihatkan aktivitas yang lebih poten dibandingkan triklosan (IC50 2,72 x 10⁻² M), dengan IC50 berturut-turut 3,38 x 10⁻⁵ M dan 2,82 x 10⁻⁵ M.

<hr>

ABSTRACT

Malaria is a major global public health problem that alarming spread of drug resistance and limited number of effective drugs. That reason underline how important it is to discover new antimalarial drug. A structure-based approach has been taken to develop substituted analogs of triclosan that target the key malarial enzyme Plasmodium falciparum enoyl acyl carrier protein reductase (PfENR). The phenol moiety was chemically substituted with methoxy group, and Cl group at position 2? in ring B also modified with 2,3-dihydroxy-propionamide group. Sharpless asymmetric dihydroxylation with chiral ligand (DHQ)2PHAL and (DHQD)2PHAL is used to introduce two hydroxyl groups into the ring B to give two analogs of triclosan as enantiomer mixture. The binding energies of two analogs for PfENR were determined using Autodock. The enantiomer mixture generated by chiral ligand (DHQ)2PHAL showed specific rotation of (+) 0,0833, while enantiomer mixture resulted from chiral ligand (DHQD)2PHAL have (-) 0,0678 of specific rotation. The IC50 of two analogs of triclosan were determined against Plasmodium falciparum chloroquin-sensitive strain, 3D7. The number of parasites on thin Giemsa stained smears was calculated

microscopically. IC₅₀ determined by comparing paracitemia parasite growth in the presence of compound with that of control without compound. The analog compounds, enantiomer mixture resulted by either (DHQ)2PHAL or (DHQD)2PHAL showed a higher antimalarial activity than triclosan (IC₅₀ $2,72 \times 10^{-2}$ M), with IC₅₀ $3,38 \times 10^{-5}$ M and $2,82 \times 10^{-5}$ M, respectively.