

Pemodelan molekul, sintesis dan uji aktivitas senyawa turunan ester emodin sebagai inhibitor replikasi virus hepatitis B = Molecular modeling synthesis and biological evaluation of emodin ester derivatives as hepatitis B virus replication inhibitor

Firdayani, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20468076&lokasi=lokal>

Abstrak

Protein inti virus hepatitis B memegang peranan penting pada berbagai tahap siklus hidup virus. Dengan mengganggu peran protein inti ini oleh suatu senyawa maka replikasi virus akan terhambat. Emodin dipilih sebagai senyawa penuntun dan dilakukan modifikasi struktur dengan mengubah sifat hidrofobisitas, elektronik dan steriknya. Untuk memprediksi interaksi yang terjadi antara emodin dan senyawa turunan ester emodin dengan protein inti virus hepatitis B sebagai target obat, dilakukan pemodelan molekul dengan program simulasi penambatan dan dinamika molekul. Interaksi senyawa turunan ester emodin dengan reseptor protein inti virus hepatitis B terjadi di daerah antarmuka dimer-dimer reseptor dan membentuk interaksi yang stabil dengan asam amino pada daerah yang akan mengubah konformasi protein sehingga mengganggu perakitan kapsid dan proses replikasi virus. Senyawa turunan ester emodin disintesis dengan pereaksi dan kondisi yang sesuai kemudian dikonfirmasi strukturnya menggunakan spektrofotometri LCMS/MS, FTIR, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR. Senyawa yang diperoleh adalah: 3-asetil emodin, 3-benzoil emodin, 3-o-toluil emodin, 3-m-toluil emodin, 3-p-toluil emodin dan 3-dimetilkarbamoil emodin. Aktivitas inhibisi in vitro ditentukan menggunakan sel HepG2 yang ditransfeksi plasmid genom inti virus hepatitis B, immunositokimia dan fluorometri. Hasil menunjukkan bahwa turunan ester emodin aktivitasnya lebih tinggi dan sitotoksitasnya lebih rendah daripada emodin. Senyawa 3-o-toluil emodin, 3-m-toluil emodin dan 3-p-toluil emodin menunjukkan aktivitas yang tinggi dengan IC₅₀ berturut-turut sebesar 0,4; 0,23 dan 0,11 M. Analisa hubungan struktur aktivitas menunjukkan bahwa hidrofobisitas dan sterik berkorelasi non linear dengan aktivitas inhibisi replikasi virus hepatitis B.

<hr />

The core protein of hepatitis B virus plays an important role at different stages of the viral life cycle. By disrupting the role of this core protein by a compound, the viral replication will be inhibited. Emodin was chosen as a lead compound and the structure was modified by altering its hydrophobicity, electronic and steric properties to be emodin ester. Prediction of interaction between emodin and their ester derivatives with hepatitis B virus core protein as drug targets, was performed by molecular modeling simulation program of docking and molecular dynamic. The interaction of emodin ester derivatives with hepatitis B virus core protein receptors occurs in the interface area of receptor dimers and forms a stable interaction with amino acids in areas that will alter protein conformation thus disrupting capsid assembly and viral replication processes. Emodin ester derivatives compound were synthesized with reagents and suitable conditions then confirmed their structures using LCMS MS, FTIR, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrophotometry. The compounds obtained were 3 acetyl emodin, 3 benzoyl emodin, 3 o toluyl emodin, 3 m toluyl emodin, 3 p toluyl emodin and 3 dimethylcarbamoil emodin. In vitro inhibitory activity was determined using HepG2 cells transfected plasmid core genomes of hepatitis B virus, immunocytochemistry and fluorometry. The results showed that the emodin ester derivatives activity is higher and its cytotoxicity

is lower than emodin. The 3 o toluyl emodin, 3 m toluyl emodin and 3 p toluyl emodin showed high activity with IC₅₀ of 0.4 0.23 and 0.11 M respectively. Structure activity relationship analysis showed that hydrophobicity and steric properties correlate non linearly with activity.