

Inhibitor baru enzim RE alfa-glukosidase II sel inang untuk pengobatan penyakit dengue melalui metode penemuan obat berbasis fragmen = Novel inhibitors of host ER alpha-glucosidase II for dengue treatment through fragment-based drug design

Satya Anindita, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20484825&lokasi=lokal>

Abstrak

ABSTRAK

Demam dengue adalah penyakit menular yang ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes aegypti*. WHO melaporkan bahwa wilayah Asia tenggara dan daerah Pasifik barat menanggung hampir 75% penyakit dengue secara global. Virus dengue menimbulkan ancaman global yang mempengaruhi 3,9 milyar orang di 128 negara dengan perkiraan 2,1 juta kasus demam berdarah dengue dan 21.000 kematian per tahun di seluruh dunia. Pada tahun 2015 tercatat terdapat 126.675 kasus DBD di 34 provinsi di Indonesia, dengan 1.229 orang di antaranya meninggal dunia. Enzim alfa-glukosidase merupakan target antiviral yang valid untuk enveloped virus. Inhibisi enzim RE alfa-glukosidase akan mengganggu proses pematangan dan fungsi glikoprotein envelop pada virus. Hal ini menghambat proses perakitan partikel virus dan sekresinya. Hasil penelitian membuktikan bahwa inhibisi enzim alfa-glukosidase II cukup dalam aktivitas antiviral sel inang melawan demam dengue secara *in vitro* dan *in vivo*. Penemuan obat berbasis fragmen telah menjadi metode untuk menemukan kandidat obat baru. Pendekatan metode ini pertama-tama adalah mengidentifikasi fragmen yaitu molekul sangat kecil yang memiliki ukuran setengah dari ukuran obat-obatan secara umum. Fragmen-fragmen kemudian ditautkan bersama untuk membentuk obat baru. Pada penelitian ini digunakan enzim RE alfa-glukosidase II dengan kode 5IED. Sebanyak 281 senyawa baru berhasil diciptakan secara komputasi berdasarkan struktur 3D protein 5IED. Setelah dilakukan simulasi penambatan molekuler, uji toksisitas, uji *druglikeness*, uji farmakokinetika dan analisis interaksi protein-ligan, dipilih tiga senyawa terbaik yaitu LB.5 G2D, LO.1 G2D dan LX.23 G2D. Studi dinamika molekuler menunjukkan tiga residu asam amino yang berperan penting dalam pengikatan ligan LX.23 G2D dengan protein 5IED yaitu Asp451, Met565 dan Asp640.

Dengue fever is a contagious disease transmitted by *Aedes aegypti* mosquitoes. WHO reported that south east Asia and the western Pacific region bear nearly 75% of global dengue diseases. The dengue virus poses a global threat affecting 3.9 billion people in 128 countries with an estimated 2.1 million cases of DHF / DSS and 21,000 deaths per year worldwide. In 2015 there were 126,675 dengue cases recorded in 34 provinces in Indonesia, with 1,229 of them dying. The alpha-glucosidase enzyme is a valid antiviral target for enveloped viruses. Inhibition of ER alpha-glucosidase enzyme will interfere the maturation process and function of viral envelope glycoproteins. This inhibits the process of assembling virus particles and their secretions. Inhibition of ER alpha-glucosidase II enzyme is sufficient in antiviral activity of host cells against dengue fever *in vitro* and *in vivo*. Fragment-based drug discovery (FBDD) has become a tool for discovering drug leads. The approach first identifies fragments, tiny molecules, which are about half size of common drugs. The fragments are then linked together to generate drug leads. This research used ER alpha-glucosidase II enzyme with PDB ID 5IED. As much as 281 new compounds were developed computationally based on 3D

structure of 5IED protein. After molecular docking simulations, toxicity tests, druglikeness tests, pharmacokinetic tests and protein-ligand interactions analyses, three best ligands were chosen namely LB.5 G2D, LO.1 G2D and LX.23 G2D. An LX.23 G2D molecular dynamics simulation showed that three amino acid residues played a very important role in ligand binding to 5IED protein. The amino acid residues were Asp451, Met565 and Asp640. </p>